



HAL
open science

Synthèse de cyclooctatétraènes par réactions en cascade palladocatalysées

Sarah Blouin

► **To cite this version:**

Sarah Blouin. Synthèse de cyclooctatétraènes par réactions en cascade palladocatalysées. Chimie organique. Université de Strasbourg, 2016. Français. NNT : 2016STRAF048 . tel-01527627

HAL Id: tel-01527627

<https://theses.hal.science/tel-01527627>

Submitted on 24 May 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.

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

THÈSE présentée par :

Sarah BLOUIN

soutenue le : 21 octobre 2016

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Chimie Organique

**Synthèse de Cyclooctatétraènes par
réactions en cascade palladocatalysées**

THÈSE dirigée par :

M. SUFFERT Jean
Mme BLOND Gaëlle

Docteur, Université de Strasbourg
Docteur, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

M. de MEIJERE Armin
M. BAUDOIN Olivier

Professeur, Georg-August-Universität Göttingen
Professeur, University of Basel

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les membres de mon jury, les professeurs Armin de Meijere et Olivier Baudoin, d'avoir accepté de lire et de juger cette thèse. Je leur adresse ma profonde reconnaissance.

Je tiens à remercier le Dr Jean Suffert de m'avoir accueillie dans l'équipe SOMP, tout d'abord pour mon stage de master 2 puis pour cette thèse. Merci de m'avoir confié ce sujet enrichissant et très formateur qui m'a appris à gérer les échecs et à me réjouir des réussites. Merci pour ta disponibilité, ton partage des connaissances et tes conseils concernant la chimie ou autre.

Je tiens ensuite à remercier le Dr Gaëlle Blond, tout d'abord encadrante puis co-directrice de cette thèse. Contentée d'être officiellement la première doctorante sous ta direction ! Merci pour tout ce que tu m'as apporté au cours de ces trois années : de nos discussions scientifiques aux activités en dehors du labo (squash, escalade, Sitges, bières à la Kfet, ...). Merci pour ton aide, ta franchise, tes encouragements et ta joie de vivre. Quel plaisir de retrouver un peu d'Ouest en Alsace !

Mes remerciements vont ensuite aux permanents du « bureau du fond » : Mihaela, Morgan et Nicolas. Merci pour vos précieux conseils, vos suggestions et nos nombreux échanges qui m'ont beaucoup aidée au cours de ma thèse.

Un très grand merci à Angèle pour sa bienveillance et son petit brin de folie. Merci d'avoir partagé avec moi ton expérience, tes astuces de paillasse, ton alsacien et merci pour nos petites discussions toujours enrichissantes. Un vrai bonheur de travailler avec toi. On aura bien ri et bien chanté pendant ces trois ans !

Merci également à tous les doctorants/post-docs du laboratoire dont j'ai croisé le chemin à un moment donné. Merci à Thomas qui a dû me supporter pendant trois ans (à moins que ce ne soit le contraire !), merci pour les délires, les blagues, les fous-rires et toutes nos discussions, que de bons souvenirs ! Merci à Jessie qui m'a tout de suite intégrée quand je suis arrivée au labo quand je n'étais encore qu'une petite stagiaire, merci pour tous tes conseils, pour tous les moments qu'on a partagés aussi bien les bons que les plus difficiles. Une belle rencontre ! Merci aussi à JB, Nayan, Laura et Nicolas W « El Sultano » (quand tu veux pour la micro-brasserie !).

Merci aux stagiaires qui ont passé un peu de temps au labo et qui ont insufflé un certain dynamisme : Romain (le grand bavard fan de chansons allemandes), Cyrille (mélomane et parolier bien inspiré), Alexia, Emma, Romain, Antoine, Philippe, Elsa, Anh, Cindy, Ophélie, Geoffrey, ...

Je tiens également à remercier tous les membres de l'UMR 7200 actuels et anciens, et tout particulièrement Françoise et Marianne pour leur aide administrative ainsi que le Pr Marcel Hibert. Merci aussi à toutes les personnes de la fac de pharmacie que j'ai croisées et notamment aux membres du labo Specht/Grutter.

Merci au service commun d'analyse : Cyril, Patrick, Pascale, Barbara, Justine et Pauline.

J'aimerais ensuite remercier mes parents, mon frère, ma famille, mes amis strasbourgeois (Angéline, Eric W, Vincent, Chloé, Quentin H, Audrey, Lara, Antoine M, Loriane, Quentin D, Joséphine, Léa, Clément P, Sam, Eric M, Antoine V, Francky, Gwenou, Charles, Julien et Cédoux) ainsi que Tiphaine, Sabrina, Claire, Kim et Morgane. Merci à tous de me supporter, merci pour votre bonne humeur et vos sourires !

Enfin, je tiens à remercier tout particulièrement Florian qui m'apporte au quotidien un bonheur et une joie de vivre qui m'ont portée tout au long de ma thèse. Merci pour ton précieux soutien.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	3
ABREVIATIONS ET SYMBOLES.....	9
INTRODUCTION GENERALE	13
CHAPITRE 1. CONSIDERATIONS BIBLIOGRAPHIQUES ET OBJECTIFS.....	17
1. Les Cyclooctatétraènes	19
1.1. Généralités	19
1.2. Applications.....	21
1.2.1. Matériaux	21
1.2.2. Ligands.....	24
1.2.3. Précurseurs synthétiques.....	27
1.3. Synthèses de COTs	30
1.3.1. Synthèses du COT non substitué.....	30
1.3.2. Synthèses de COTs substitués	31
1.3.2.1. Synthèses par réarrangement.....	31
1.3.2.2. Synthèses sans métaux de transition.....	33
1.3.2.2.1. Condensation aldolique.....	33
1.3.2.2.2. Réaction de Wittig.....	35
1.3.2.2.3. Cycloaddition photochimique	36
1.3.2.2.4. Réaction de transannulation	37
1.3.2.2.5. Electrocyclisation.....	38
1.3.2.3. Synthèses avec métaux de transition.....	38
1.3.2.3.1. Nickel	39
1.3.2.3.2. Rhodium	43
1.3.2.3.3. Cuivre.....	44
1.3.2.3.4. Cobalt	48
1.3.2.3.5. Or.....	49
1.3.2.3.6. Palladium.....	50
2. Travaux antérieurs du laboratoire	52
2.1. La cyclocarbopalladation 4- <i>exo</i> -dig dans des réactions en cascade	52
2.2. Synthèses de cyclooctanoïdes.....	53
2.3. Premiers essais de synthèse de COT	57
3. Objectifs de la thèse	59

**CHAPITRE 2. DEVELOPPEMENT D'UNE REACTION EN CASCADE
POUR LA SYNTHÈSE DE COTS..... 63**

1. Synthèse des substrats 1a, 1b, 1c et 1d.....	65
1.1. Voie A via la protection d'un énoI	66
1.2. Voie B via un couplage de Sonogashira.....	69
1.3. Voie C via une addition 1,2 d'organomagnésien.....	75
1.3.1. Stratégie 1 : Bromation puis alcynylation	76
1.3.2. Stratégie 2 : Alcynylation puis bromation	78
1.4. Suite de la synthèse du substrat 1.....	81
2. Développement d'une réaction en cascade à partir des substrats 1a, 1b, 1c et 1d.....	83
2.1. Premiers résultats de la réaction en cascade-couplage de Stille	83
2.2. Optimisation des conditions réactionnelles.....	86
2.2.1. Système catalytique	86
2.2.2. Solvant.....	89
2.2.3. Méthode de purification des produits	90
2.2.4. Température et mode de chauffage de la réaction	92
2.2.5. Concentration du mélange réactionnel	93
2.2.6. Nombre d'équivalents du partenaire de couplage	94
2.2.7. Récapitulatif	95
2.3. Exemplifications et limitations de la réaction en cascade-couplage de Stille.....	95
2.3.1. Synthèse des partenaires de couplage.....	95
2.3.2. Exemplification à partir du substrat 1a	96
2.3.3. Exemplification à partir du substrat 1b.....	98
2.3.4. Exemplification à partir du substrat 1c et 1d	100
3. Conclusion.....	101

CHAPITRE 3. ETUDES MECANISTIQUES 103

1. Postulats mécanistiques	105
1.1. Formation du COT 28	105
1.1.1. Via une cyclocarbopalladation/formation d'un palladium carbénique	106
1.1.2. Via une cyclocarbopalladation/formation d'un π -allyl palladium.....	107
1.1.3. Via une attaque nucléophile /formation d'un palladacycle.....	107
1.1.4. Via une électrocyclisation 8π /formation d'un π -allyl palladium.....	108
1.2. Formation du dérivé benzénique 29	111

2. Etudes par calculs DFT	114
2.1. Méthodes de calcul utilisées et modèles étudiés	114
2.2. Etude de la série <i>trans</i>	116
2.3. Etude de la série <i>cis</i>	121
3. Conclusion.....	127
CHAPITRE 4. DIVERSITE MOLECULAIRE	129
1. Modification du couplage croisé final de la réaction en cascade.....	132
1.1. Terminaison par un couplage de Heck	132
1.2. Terminaison par un couplage de Sonogashira	133
1.2.1. Optimisation des conditions réactionnelles.....	133
1.2.2. Exemplification et limitations de la réaction en cascade se terminant par un couplage de Sonogashira	135
1.2.3. Mécanisme de formation du COT 28dg	137
1.3. Terminaison par un couplage de Suzuki.....	138
1.3.1. Optimisation des conditions réactionnelles.....	139
1.3.2. Exemplification et limitations de la réaction en cascade se terminant par un couplage de Suzuki.....	141
1.3.2.1. Couplage avec des acides boroniques.....	141
1.3.2.2. Couplage avec des trifluoroborates de potassium.....	142
2. Modification des cycles fusionnés au COT.....	144
2.1. Agrandissement de la taille des cycles fusionnés	144
2.1.1. Agrandissement du cycle A	144
2.1.1.1. Synthèse de la cycloheptane-1,3-dione 75	145
2.1.1.2. Suite de la synthèse du substrat 76	146
2.1.1.2.1. Voie A : via un couplage de Sonogashira.....	147
2.1.1.2.2. Voie B : via l'addition d'un organomagnésien.....	148
2.1.1.3. Fin de la synthèse du substrat 76	150
2.1.1.4. Réactions en cascade à partir du substrat 76	151
2.1.2. Agrandissement du cycle B	153
2.1.2.1. Synthèse du substrat 104	153
2.1.2.2. Réactions en cascade à partir du substrat 104	154
2.1.3. Agrandissement du cycle C	156
2.1.3.1. Synthèse du substrat 111	156
2.1.3.2. Réactions en cascade à partir du substrat 111	157
2.2. Modification de l'hétéroatome du cycle C.....	159
2.2.1. Synthèse du substrat 117	159
2.2.2. Réactions en cascade à partir des substrats 117 et 124	161

3. Modification des COTs post-réaction en cascade	163
4. Réactions en cascade radicalaires.....	165
4.1. Considérations bibliographiques.....	166
4.2. Résultats des réactions en cascade radicalaires	168
4.2.1. Réactions intramoléculaires sur le substrat 158	168
4.2.2. Formation des composés 162 et 163	170
4.2.3. Réactions intermoléculaires sur le substrat 158	171
4.2.4. Réaction radicalaire sur le substrat 172	171
5. Conclusion.....	173
 CONCLUSION GENERALE	 175
 EXPERIMENTAL DATA	 179
1. General methods	181
2. Experimental data – Chapter 2	183
3. Experimental data – Chapter 3	217
4. Experimental data – Chapter 4	219
 PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS	 255

Abréviations et symboles

Å	Ångström
Ac	acétyle
AIBN	azobisisobutyronitrile
aq	aqueux
Ar	aryle
atm	atmosphère
BINAP	2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle
cat.	quantité catalytique
CDCl ₃	chloroforme deutéré
COT	cyclooctatétraène
Cp	cyclopentadiényle
Cy	cyclohexyle
dad	1,4-diazadiène
dba	dibenzylidèneacétone
dbCOT	dibenzocyclooctatétraène
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
Δ	chauffage
ΔG ₂₉₈	énergie libre de Gibbs à 298 K
DFT	<i>Density Functional Theory</i> (théorie de la fonctionnelle de la densité)
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DLP	dilauroyl peroxide
DMA	diméthylamine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMPU	1,3-Diméthyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone
DMSO	diméthylsulfoxyde
dnCOT	dinaphtocyclooctatétraène
dppe	1,3-bis(diphénylphosphino)éthane
dppm	1,3-bis(diphénylphosphino)méthane
dppp	1,3-bis(diphénylphosphino)propane
EDA	éthylènediamine
ee	excès énantiomérique
éq.	équivalent
ESI	<i>Electrospray Ionization</i>
Et	éthyle
eV	électronvolt
FI	<i>Field Ionization</i>

g	gramme
g.mol ⁻¹	gramme par mole
GC	<i>Gas Chromatography</i>
GC-MS	<i>Gas Chromatography Mass Spectrometry</i>
h	heure
Hex	hexyle
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
Hz	Hertz
hn	énergie d'un photon d'une onde électromagnétique
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propyle
IR	Infra-Rouge
J	constante de couplage
j	jour
LDA	diisopropylamidure de lithium
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
M	mol.L ⁻¹
<i>m</i> -CPBA	acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
Me	méthyle
MeTHF	2-méthyltétrahydrofurane
mg	milligramme
min	minute
mL	millilitre
mmol	millimole
mol	mole
mp	<i>melting point</i> (point de fusion)
Ms	méthylsulfonyle
MS3A	tamis moléculaire avec des pores de 3 Å
MW	micro-onde
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butyle
n.d.	non déterminé
<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -propyle
NBS	N-bromosuccinimide
NHC	carbène N-hétérocyclique
OLED	<i>Organic Light Emitting Diode</i>
Ph	phényle
Piv	pivaloyle
PNO	pyridine-N-oxyde
ppm	partie par million
PPTS	<i>para</i> -toluènesulfonate de pyridinium
Rf	rapport frontal
RMN	résonance magnétique nucléaire
RX	rayons X
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
ta	température ambiante

TBAF	fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBDMS ou TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
Tf	trifluorométhanesulfonyle
TFE	tétrafluoroéthylène
TFP	tri(2-furyl)phosphine
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle
TMEDA	tétraméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilyle
TPP	tétraphénylporphyrine
TS	état de transition
Ts	<i>para</i> -toluènesulfonyle
wt%	<i>weight</i> %, pourcentage massique

INTRODUCTION GENERALE

La chimie organique est un domaine en constante mutation qui doit sans cesse se renouveler pour s'adapter aux défis du monde actuel. Son évolution est étroitement liée à l'évolution d'autres domaines tels que les nouveaux matériaux, les énergies ou encore les biomédicaments. En effet, afin de développer de nouvelles applications dans ces différents domaines, la chimie organique doit imaginer de nouveaux outils pour accéder efficacement à des molécules originales. Cette perpétuelle adaptation ouvre ainsi de nouvelles perspectives à cette science.

Actuellement, un des enjeux majeurs de la chimie organique est de concevoir des voies de synthèse vers des molécules complexes de manière efficace tout en minimisant l'impact sur l'environnement.¹ Ainsi, les réactions développées de nos jours doivent intégrer de nouveaux facteurs : réduction du nombre d'étapes, économie d'atomes, de temps et d'énergie, réduction des déchets, diminution des coûts, ... La prise en compte de tous ces critères tend ainsi à se rapprocher du concept de synthèse idéale, défini notamment par P. Wender.^{2,3}

A ce titre, les réactions en cascade, également appelées réactions domino, répondent aux attentes de la chimie moderne. En effet, cet outil synthétique permet d'effectuer une succession de transformations dans les mêmes conditions réactionnelles à partir d'un substrat, sans isoler les différents intermédiaires réactionnels et sans ajout de réactif supplémentaire en cours de réaction.⁴ Le produit formé à l'étape précédente sert alors de substrat à l'étape suivante et ainsi de suite. Il est ainsi possible de former plusieurs liaisons au cours de ce processus qui est réalisé en « one-pot ». Une réduction du nombre d'étapes et de la quantité de déchets générés est possible par le biais de cette méthode. De plus, les réactions en cascade permettent d'accéder à des molécules complexes hautement fonctionnalisées dont la synthèse par des voies « classiques » semble difficile. Les réactions en cascade peuvent faire appel à différents types de processus : radicalaire, cationique, anionique, péricyclique, photochimique ou encore catalysé par des métaux de transition.

Le développement de la catalyse organométallique a, de son côté, également permis d'aborder différemment la construction de molécules organiques. Les transformations catalysées par des complexes métalliques sont largement répandues aussi bien au niveau industriel que dans les laboratoires de recherche. La découverte de nombreuses réactions de couplage a notamment permis de simplifier la synthèse de composés insaturés. Aujourd'hui, il est possible de créer aisément de nouvelles liaisons C-C ou C-N par exemple, mais également d'activer des liaisons inertes comme les liaisons C-H. Un des métaux les plus utilisés dans ce domaine est le palladium qui, de par sa versatilité et sa tolérance à de nombreux groupes fonctionnels, permet d'effectuer diverses transformations. Par conséquent, la combinaison des réactions en cascade et de la catalyse au palladium présente un fort potentiel en synthèse organique. Les chimistes s'intéressent d'ailleurs depuis de nombreuses années au développement de réactions en cascade palladocatalysées.⁵⁻⁷

¹ B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695–705.

² P. A. Wender, B. L. Miller, *Nature* **2009**, *460*, 197–201.

³ P. A. Wender, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 433–40.

⁴ L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136.

⁵ A. de Meijere, S. Bräse, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 88–110.

⁶ G. Poli, G. Giambastiani, A. Heumann, **2000**, *56*, 5959–5989.

⁷ T. Vlaar, E. Ruijter, R. V. a. Orru, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 809–841.

Cet outil permet ainsi d'obtenir des molécules polycycliques de haute complexité et peut aussi être utilisé pour synthétiser des produits naturels.⁸

Dans ce contexte, l'objectif de ces travaux de thèse est de développer des réactions en cascade palladocatalysées conduisant à de nouveaux systèmes polycycliques. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux systèmes contenant un motif cyclooctatétrène (COT), à savoir un cycle à huit chaînons incluant quatre doubles liaisons.

Le premier chapitre de cette thèse présentera l'intérêt des COTs qui trouvent des applications dans les nouveaux matériaux, comme ligands ou encore comme précurseurs synthétiques. Ce chapitre abordera également les différentes méthodes de synthèse décrites dans la littérature qui permettent de construire des COTs. Enfin, les travaux antérieurs du laboratoire seront présentés dans le but de comprendre les objectifs et la stratégie de synthèse employée lors de ces travaux de thèse.

Dans un deuxième chapitre, les résultats concernant le développement d'une nouvelle réaction en cascade seront discutés : de la synthèse des substrats de départ à l'optimisation des conditions réactionnelles de la réaction en cascade pour obtenir des COTs.

Le troisième chapitre sera consacré à l'élucidation du mécanisme réactionnel de la réaction en cascade développée au chapitre précédent. Les résultats de l'étude mécanistique effectuée par calculs DFT seront exposés.

Le quatrième chapitre s'attachera à diversifier les structures COTs obtenues en apportant des modifications au substrat de départ ou encore aux conditions utilisées pour la réaction en cascade. La réactivité des COTs synthétisés sera également abordée. Enfin, des essais de réactions en cascade radicalaires sur les mêmes types de substrat seront présentés.

⁸ K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134–7186.

CHAPITRE 1. CONSIDERATIONS BIBLIOGRAPHIQUES ET OBJECTIFS

1. Les Cyclooctatétrènes

1.1. Généralités

Depuis de nombreuses années, le 1,3,5,7-cyclooctatétrène (COT) constitue un composé d'intérêt aussi bien d'un point de vue théorique que synthétique. Ce polyène cyclique, de formule brute C_8H_8 fait partie, tout comme le benzène, de la famille des annulènes. Le COT a fait l'objet de nombreuses études qui ont, notamment, contribuées à définir plus précisément le concept d'antiaromaticité.⁹ Contrairement au benzène, le COT n'est pas plan mais adopte une conformation bateau de symétrie D_{2d} avec une alternance de doubles et de simples liaisons (Schéma 1).¹⁰ Cette conformation lui permet ainsi de minimiser les interactions entre les orbitales p de ses doubles liaisons et les contraintes angulaires, et également d'éviter la déstabilisation antiaromatique que lui conférerait une géométrie plane. Le COT est donc un composé non aromatique. Ses doubles liaisons se comportent comme des alcènes ordinaires et peuvent donc réagir avec des électrophiles.

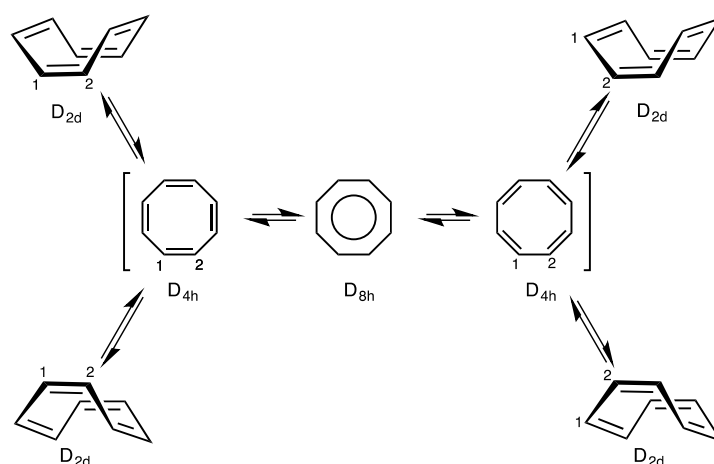


Schéma 1. Processus d'équilibre dynamique du COT

Le COT est en équilibre dynamique avec d'autres formes de symétrie D_{2d} présentant une inversion de cycle et/ou un déplacement des liaisons π (Schéma 1). L'inversion de cycle implique un état transition plan de symétrie D_{4h} présentant des doubles et simples liaisons alternées. L'énergie d'activation de ce processus, déterminée par différentes méthodes, est de l'ordre de 10-13 kcal/mol.¹¹ Un état de transition de symétrie D_{8h} est quant à lui considéré pour le déplacement des liaisons π dans lequel toutes les liaisons sont de longueurs égales. Dans ce cas, il a été montré que la barrière énergétique se situait 2-4 kcal/mol au-dessus de la barrière d'inversion de cycle.^{11a-b,12} De

⁹ (a) T. Nishinaga, T. Ohmae, M. Iyoda, *Symmetry* **2010**, *2*, 76–97. (b) F. Klärner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3977–3981. (c) K. B. Wiberg, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1317–1331.

¹⁰ (a) I. L. Karle, *J. Chem. Phys.* **1952**, *20*, 65–70. (b) O. Bastiansen, L. Hedberg, K. Hedberg, *J. Chem. Phys.* **1957**, *27*, 1311–1317. (c) M. Trætteberg, *Acta Chem. Scand.* **1966**, *20*, 1724–1726. (d) J. Bordner, R. G. Parker, R. H. J. Stanford, *Acta Crystallogr. B* **1972**, *28*, 1069–1075.

¹¹ (a) F. A. L. Anet, A. J. R. Bourn, Y. S. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3576–3577. (b) J. F. M. Oth, *Pure Appl. Chem.* **1971**, *25*, 573–622. (c) S. Kato, H. S. Lee, R. Gareyev, P. G. Wenthold, W. C. Lineberger, C. H. DePuy, V. M. Bierbaum, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7863–7864. (d) P. G. Wenthold, D. A. Hrovat, W. T. Borden, W. C. Lineberger, *Science* **1996**, *272*, 1456–1459.

¹² F. A. L. Anet, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 671–672.

nombreux travaux, dont ceux de Paquette, portent sur l'influence de la substitution du COT sur cet équilibre conformationnel.¹³ Certains COTs hautement fonctionnalisés conservent cette flexibilité qui peut, d'ailleurs, être à la base d'applications intéressantes.¹⁴

En réponse à une réduction ou à une oxydation, le squelette bateau du COT subit un changement conformationnel. Pour les états d'oxydation ± 1 et ± 2 , la délocalisation de charges sur le cycle à 8 est la force motrice induisant alors ce changement conformationnel. Le dianion réduit 10π et le dication oxydé 6π présentent une conformation plane et sont ainsi des systèmes aromatiques d'après la règle de Hückel (Schéma 2).^{15,16} Cette propriété des COTs de pouvoir moduler sa conformation en jouant sur son état d'oxydation rend ces molécules très intéressantes pour des applications dans le domaine des nouveaux matériaux comme nous le verrons dans la partie suivante.

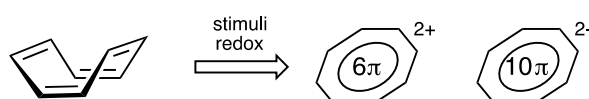


Schéma 2. Changement conformationnel du COT par réduction ou oxydation

Un des défis dans la chimie des COTs est de synthétiser des COTs plans afin d'étudier leurs différentes propriétés et notamment leur antiaromaticité. C'est pourquoi plusieurs groupes de recherche se sont intéressés à apporter une structure rigide autour du motif COT dans le but de forcer celui-ci à adopter une conformation la plus plane possible. Les structures suivantes ont été synthétisées (Figure 1) mais seulement quelques unes montrent un motif COT complètement plan avec une réelle paratropicité antiaromatique.^{9a,17}

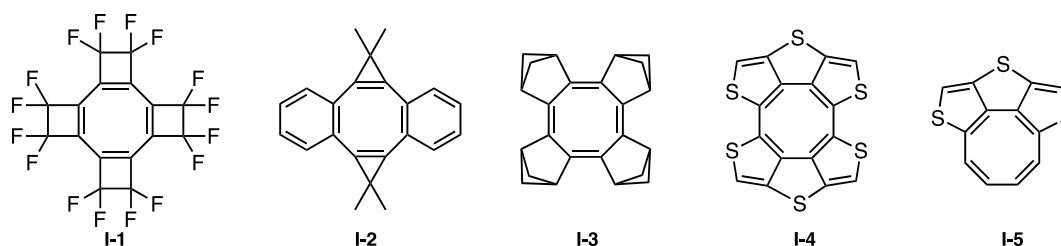


Figure 1. Exemples de COTs plans

Des dérivés du COT plan I-4 possèdent des caractéristiques intéressantes pour une utilisation comme semi-conducteurs ambipolaires pour des transistors à effet de champ.^{17e} Ceci montre donc que les propriétés conformationnelles ou électroniques du COT en font une molécule d'intérêt aussi bien pour des études théoriques que pour de nombreuses applications que nous allons détailler ci-après.

¹³ (a) L. A. Paquette, *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 987–1004. (b) L. A. Paquette, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 57–62.

¹⁴ K. Mouri, S. Saito, S. Yamaguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5971–5975.

¹⁵ (a) T. J. Katz, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3785–3786. (b) S. Z. Goldberg, K. N. Raymond, C. A. Harmon, D. H. Templeton, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1348–1351.

¹⁶ (a) G. A. Olah, J. S. Staral, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1267–1269. (b) G. A. Olah, J. S. Staral, G. Liang, L. A. Paquette, W. P. Melega, M. J. Carmody, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3349–3355.

¹⁷ (a) F. W. B. Einstein, A. C. Willis, W. R. Cullen, R. L. Soulen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 526–528. (b) H. Durr, G. Klauk, K. Peters, H. G. von Schnering, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, *22*, 332–333. (c) A. Matsuura, K. Komatsu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1768–1769. (d) T. Nishinaga, T. Uto, R. Inoue, A. Matsuura, N. Treitel, M. Rabinovitz, K. Komatsu, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2067–2074. (e) T. Nishinaga, T. Ohmae, K. Aita, M. Takase, M. Iyoda, T. Arai, Y. Kunugi, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5354–5356. (f) K. Aita, T. Ohmae, M. Takase, K. Nomura, H. Kimura, T. Nishinaga, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3522–3525.

1.2. Applications

1.2.1. Matériaux

Les dérivés de COT sont des molécules qui sont de plus en plus présentes dans le domaine des matériaux. La capacité de ces composés à changer de façon réversible de conformation en fonction de leur état d'oxydation permet, notamment, leur utilisation dans des actuateurs électromécaniques appelés aussi « muscle moléculaire ». ¹⁸ Par définition, un actuateur électromécanique est capable de transduire l'énergie électrique en énergie mécanique. Le groupe de Müllen a été le premier à utiliser des dérivés de COTs dans des actuateurs. ¹⁹ Dans cet exemple, deux unités dibenzocyclooctatétraènes face à face sont liées ensemble par deux chaînes latérales (Schéma 3). Les dimensions de la cavité interne de cette cage peuvent être changées réversiblement de 12 Å à 5-6 Å (distance entre les deux COTs) selon des processus redox. Le système se contracte et se relâche comme un muscle par simple variation du nombre d'électrons dans sa structure.

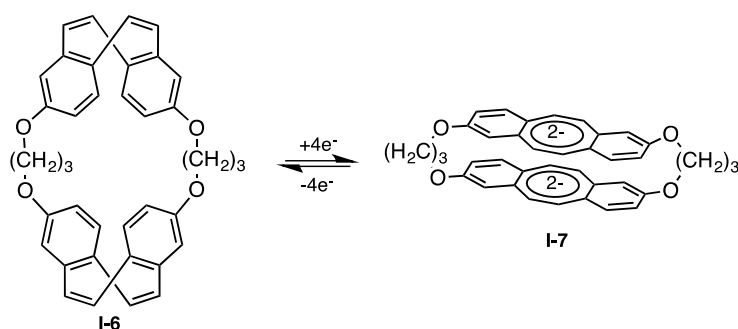


Schéma 3. Processus redox induisant un changement conformationnel des COTs selon Müllen et al.

De manière similaire, Marsella *et al.* ont utilisé des COTs dans des actuateurs électromécaniques polymériques. ^{18,20} Pour cela, le cyclooctatétrathiophène **I-8** a été choisi comme monomère de départ pour construire des polymères conducteurs **I-9** (Figure 2). L'idée est que, sous conditions oxydantes ou réductrices, le changement conformationnel s'opérant à chaque unité monomérique contribue à un changement dimensionnel sur toute la longueur des chaînes polymériques. Par des méthodes de calcul DFT, l'angle dièdre S-C-C-S (noté Φ) ainsi que la distance entre les carbones C et C' (notée d) du monomère **I-8** ont été mesurés à différents degrés d'oxydation. Il a été prédit que l'oxydation du monomère **I-8** ne permet pas d'obtenir un système totalement plan dû à des encombrements stériques. Malgré cela, une variation de la distance d de 6,7% a été calculée lors du cycle redox, ce qui fait de ce cyclooctatétrathiophène une unité intrinsèque d'actuation. Des études sur d'autres monomères et leurs homodimères ont également été réalisées. ²¹

¹⁸ M. J. Marsella, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 944–951.

¹⁹ W. Heinz, H.-J. Räder, K. Müllen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 159–162.

²⁰ M. J. Marsella, R. J. Reid, *Macromolecules* **1999**, 32, 5982–5984.

²¹ M. J. Marsella, R. J. Reid, S. Estassi, L.-S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12507–12510.

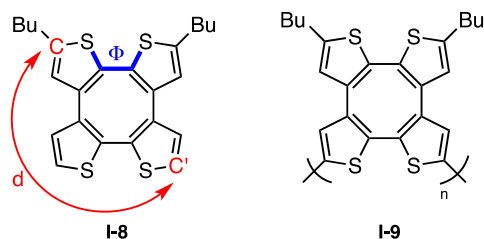


Figure 2. Le monomère cyclooctatétrathiophène et son polymère

Yamagushi *et al.* ont également utilisé cette aptitude des COTs à changer de conformation dans des systèmes π multifluorescents (Figure 3).²² Sous l'influence d'une photoexcitation, ces molécules, qui à l'état fondamental sont courbées en forme de V, deviennent planes à l'état excité. Il est alors observé un changement de fluorescence de ces systèmes : disparition ou variation de la longueur d'onde d'émission.

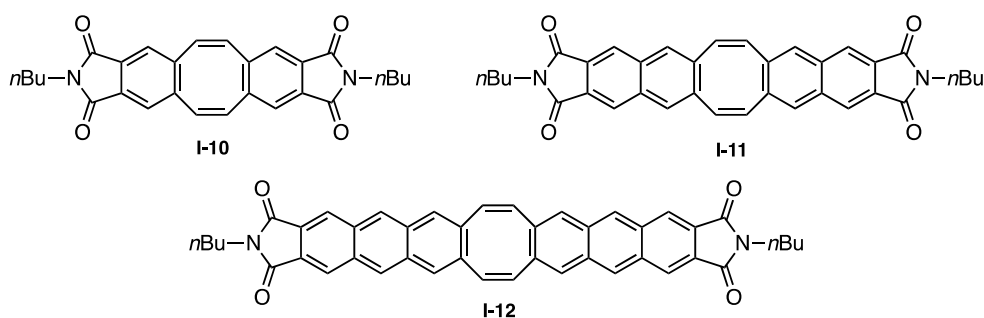


Figure 3. Systèmes π multifluorescents changeant de conformation par photoexcitation

Les COTs sont aussi présents dans le domaine de la chimie supramoléculaire.^{23,24} Grâce à sa conformation bateau, le COT permet de construire des édifices supramoléculaires concaves qui peuvent ainsi être utilisés comme récepteurs moléculaires. La cavité de ces derniers est capable de lier des molécules hôtes par des interactions faibles (liaisons hydrogènes, appariement d'ions, interactions π - π ,...). Sygula *et al.* ont, par exemple, reporté un dérivé de COT incluant deux unités corannulènes capable de former un complexe stable avec un fullerène par des interactions π - π (Figure 4, A).²⁵

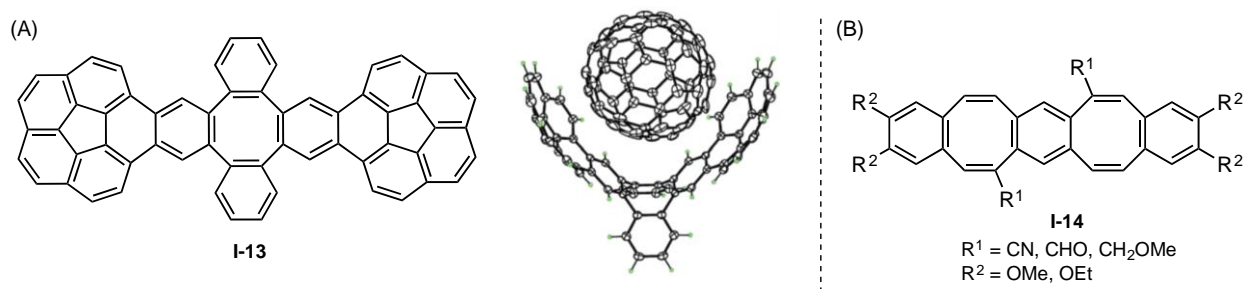


Figure 4. (A) Récepteur de fullerènes développé par Sygula *et al.* (B) Pince moléculaire développée par Iyoda *et al.*

²² C. Yuan, S. Saito, C. Camacho, T. Kowalczyk, S. Irle, S. Yamaguchi, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2193–2200.

²³ R. Gleiter, B. Esser, S. C. Kornmayer, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1108–1116.

²⁴ S. C. Kornmayer, B. Hellbach, F. Rominger, R. Gleiter, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3380–3389.

²⁵ A. Sygula, F. R. Fronczek, R. Sygula, P. W. Rabideau, M. M. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3842–3843.

Sur le même principe, Iyoda *et al.* ont décrit le dibenzocyclooctatétrène **I-14** comme pince moléculaire capable de lier des petites molécules (Figure 4, B).²⁶

Les COTs possèdent également des propriétés optiques intéressantes ce qui permet leur utilisation dans des OLEDs (Organic Light Emitting Diodes). Par exemple, les molécules de la Figure 5 ont été synthétisées puis testées comme transporteurs d'électrons dans des OLEDs.²⁷ Ces composés possèdent un large gap énergétique avec une forte fluorescence dans le domaine du violet à l'ultraviolet. Cette propriété en fait de bons candidats pour produire des OLEDs bleues. Les OLEDs à hétérostructure, utilisant ces COTs octasubstitués comme couche transporteuse d'électrons, ont montré des efficacités quantiques externes de 0,1-0,2% (photons/électrons).

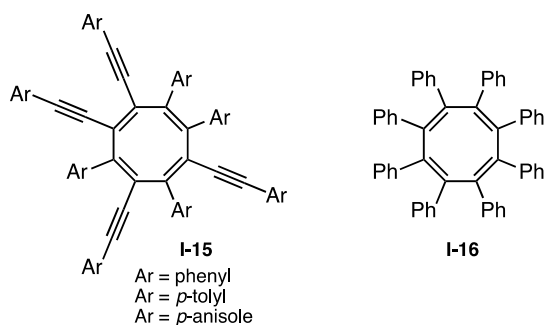


Figure 5. Exemples de COTs utilisés comme transporteurs d'électrons dans les OLEDs

Swager *et al.* ont utilisé des dérivés de COT comme additifs dans des polymères conjugués fluorescents afin de retarder le phénomène de photoblanchiment c'est-à-dire de réduction de fluorescence.²⁸ Ces dérivés de COT permettent la désactivation de l'état excité triplet des fluorophores de ces polymères conjugués, rallongeant ainsi significativement la durée de fluorescence de ces derniers.

²⁶ T. Nishiuchi, Y. Kuwatani, T. Nishinaga, M. Iyoda, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6838–6847.

²⁷ P. Lu, H. Hong, G. Cai, P. Djurovich, W. P. Weber, M. E. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7480–7486.

²⁸ T. L. Andrew, T. M. Swager, *Macromolecules* **2008**, *41*, 8306–8308.

1.2.2. Ligands

De par sa large diversité de modes de coordination à des métaux, le COT représente un ligand de choix en chimie organométallique. L'hapticité de ce composé varie de η^2 à η^8 , les modes de coordination le plus souvent rencontrés étant η^2 , η^4 , η^6 et η^8 . Ce nombre va dépendre du métal coordonné mais également des autres ligands présents sur celui-ci. Une coordination η^8 du COT est possible seulement avec des métaux possédant une sous-couche *d* peu remplie. C'est pourquoi ce type de coordination est plus commune avec les métaux des groupes 3 et 4, déjà plus rare avec ceux du groupe 5 et inexistante avec ceux des autres groupes. Depuis l'isolement par Stone en 1959 du premier complexe présentant un COT (Figure 6, **I-17**),²⁹ l'utilisation de cette molécule comme ligand s'est beaucoup développée. En particulier, de nombreux complexes de COTs coordonnés aux lanthanides et aux actinides ont été décrits³⁰ et dont l'uranocène (Figure 6, **I-18**) est sans doute l'exemple le plus connu et le plus étudié.³¹ Néanmoins, beaucoup d'autres complexes COT-métal ont été synthétisés avec notamment les métaux suivants : Zr, Y, Mo, Cr, Cu, Co, Pd, Pt (Figure 6, **I-19**), Rh ou encore Ir.³²

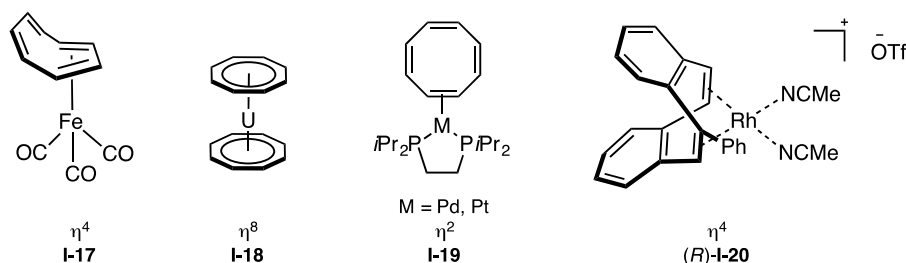


Figure 6. Exemples de ligands COTs coordonnés à différents métaux avec différentes hapticités

Parmi ces complexes, le dibenzocyclooctatétraène (dbCOT) est souvent employé comme ligand puisque sa coordination au métal est souvent meilleure que celle du COT simple.^{33,32c,d,h} Des voies d'accès à des dérivés chiraux de ce dbCOT ont été mises au point et certains de ces composés peuvent former des complexes relativement stables avec des métaux comme le rhodium ou l'iridium (Figure 6, **(R)-I-20**).^{34,35} Cependant, leur activité catalytique sont souvent peu explorée hormis dans les exemples suivants.

Le complexe **(R)-I-20** utilisé comme catalyseur dans l'addition d'acide boronique à la cétone α,β -insaturée **I-21** conduit à la formation de la 3-phénylcyclohexanone **I-22** avec un rendement global de 92% et un excès énantiomérique de 62% en faveur de l'énantiomère R (Schéma 4, A).³⁵ L'activité de ce catalyseur est comparable à celle de d'autres catalyseurs alors que l'excès énantiomérique obtenu

²⁹ T. A. Manuel, F. G. A. Stone, *Proc. Chem. Soc.* **1959**, 90.

³⁰ P. W. Roesky, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1653–1660.

³¹ A. Streitwieser, U. Müller-Westerhoff, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 7364.

³² (a) A. F. Hill, M. K. Smith, *Organometallics* **2007**, 26, 3900–3903. (b) H. Schumann, J. A. Meese-Marktscheffel, L. Esser, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 865–986. (c) J. Müller, P. Göser, M. Elian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, 8, 374–375. (d) T. C. W. Mak, H. N. C. Wong, K. Hung Sze, L. Book, *J. Organomet. Chem.* **1983**, 255, 123–134. (e) W. E. Geiger, T. Gennett, M. Grzeszczuk, G. A. Lane, J. Moraczewski, A. Salzer, D. E. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7454–7461. (f) F. Schager, K. Haack, R. Mynott, A. Rufinska, K.-R. Pörschke, *Organometallics* **1998**, 17, 807–814. (g) T. Murahashi, S. Kimura, K. Takase, T. Uemura, S. Ogoshi, K. Yamamoto, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 820–2. (h) A. Singh, P. R. Sharp, *Inorganica Chim. Acta* **2008**, 361, 3159–3164.

³³ A. Singh, P. R. Sharp, *Organometallics* **2006**, 25, 678–683.

³⁴ C. Defieber, H. Grützmacher, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4482–502.

³⁵ F. Läng, F. Breher, D. Stein, H. Grützmacher, *Organometallics* **2005**, 24, 2997–3007.

est plus faible.³⁶ Le mélange racémique du complexe **I-20** a aussi été employé dans la réaction d'hydroboration du 1-hexène (Schéma 4, B). Après conversion totale du produit de départ, le 1-hexanol et le 2-hexanol sont obtenus avec un ratio 6 : 1 en faveur de l'alcool linéaire non chiral.

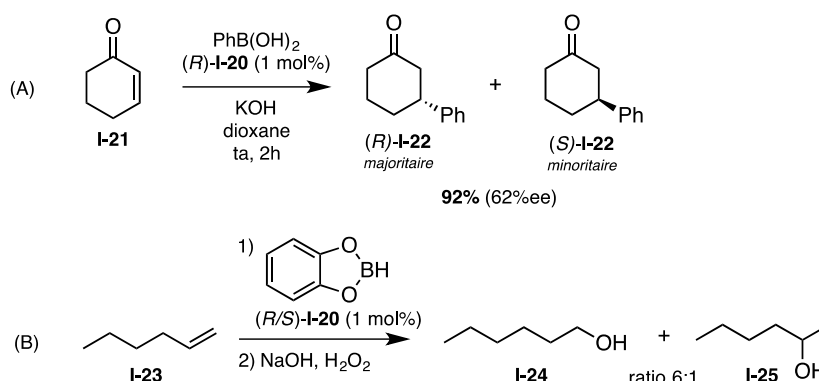


Schéma 4. Réactions catalytiques utilisant le complexe **I-20** comme catalyseur

Plus récemment, le groupe de Wender a développé un complexe de rhodium possédant un dinaphthocyclooctatétrène (dnCOT) comme ligand (Schéma 5, composé **I-26**).³⁷ Son activité catalytique a été testée dans des réactions de cycloaddition [5+2]. La version intermoléculaire de cette réaction entre le vinylocyclopropane **I-27** et différents alcynes **I-28** a permis de synthétiser plusieurs dérivés de la cyclohepténone **I-29** avec de courts temps de réaction et d'excellents rendements (Schéma 5, A). Le complexe **I-26** a également montré une très bonne efficacité intramoléculairement (Schéma 5, B). Enfin, par comparaison avec d'autres catalyseurs au rhodium, il a été montré que le complexe **I-26** permettait d'améliorer la régiosélectivité de la cycloaddition [5+2] dans certains cas ou bien d'inverser cette régiosélectivité dans d'autres cas. Ces résultats prouvent ainsi le potentiel d'utilisation des complexes Rh-dnCOT en catalyse.

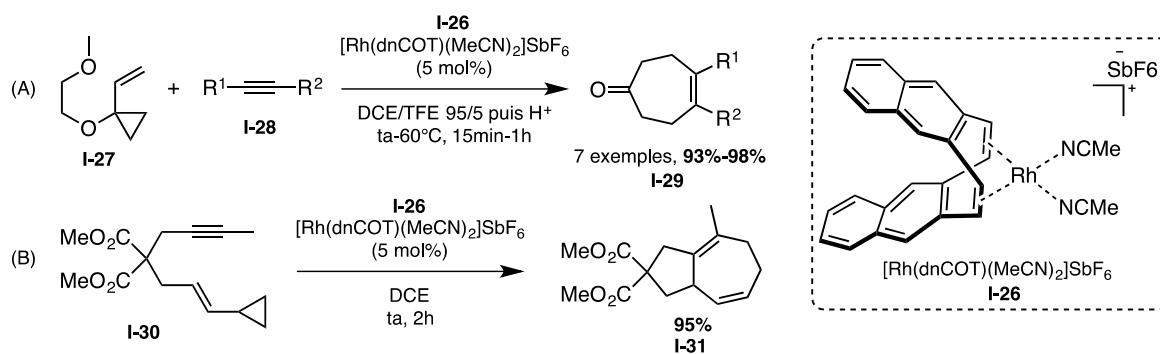


Schéma 5. Utilisation du $[\text{Rh}(\text{dnCOT})(\text{MeCN})_2]\text{SbF}_6$ **I-26** comme catalyseur dans des réactions de cycloaddition [5+2]

Les complexes lanthanides-COT montrent eux aussi des activités catalytiques intéressantes. En 2005, Roesky *et al.* ont reporté la synthèse, la caractérisation et l'utilisation de divers catalyseurs lanthanides avec un ligand COT non substitué.³⁸ Ces complexes **I-33** ont été testés dans une réaction intramoléculaire d'hydroamination/cyclisation à partir d'ainoalcyne **I-32** mais aussi d'aminooléfines (Schéma 6). Cette réaction régiospécifique permet la formation de dérivés de

³⁶ T. Hayashi, K. Ueyama, N. Tokunaga, K. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11508–11509.

³⁷ P. A. Wender, A. B. Lesser, L. E. Sirois, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2736–2740.

³⁸ T. K. Panda, A. Zulys, M. T. Gamer, P. W. Roesky, *Organometallics* **2005**, *24*, 2197–2202.

pyrrole **I-34** et de pyrrolidine avec de très bons rendements. Il a été observé que ce rendement ainsi que la vitesse de réaction dépendaient de la taille du métal mis en jeu dans le catalyseur.

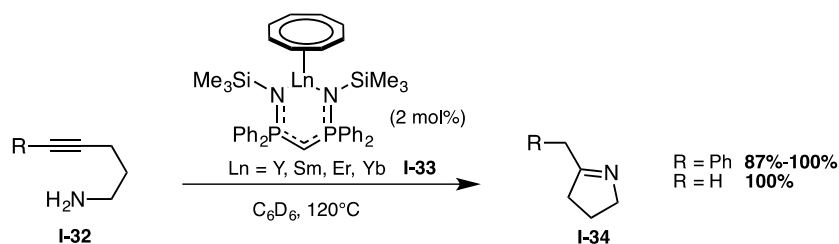


Schéma 6. Utilisation de complexes lanthanides-COT **I-33** dans une réaction d'hydroamination/cyclisation

Les complexes COT-U(III) ont, quant à eux, montré une réactivité particulière envers les petites molécules telles que CO ou CO₂ dû à leur fort potentiel réducteur.³⁹ Dans l'exemple suivant, le complexe **I-35** est capable d'induire la trimérisation réductrice du CO dans des conditions douces (Schéma 7).⁴⁰ Il en résulte le dianion deltate triangulaire C₃O₃²⁻ **I-36** lié à deux complexes d'uranium (IV). Cette réaction constitue la première synthèse sélective de ce dianion deltate à partir de CO et sa première caractérisation cristallographique.

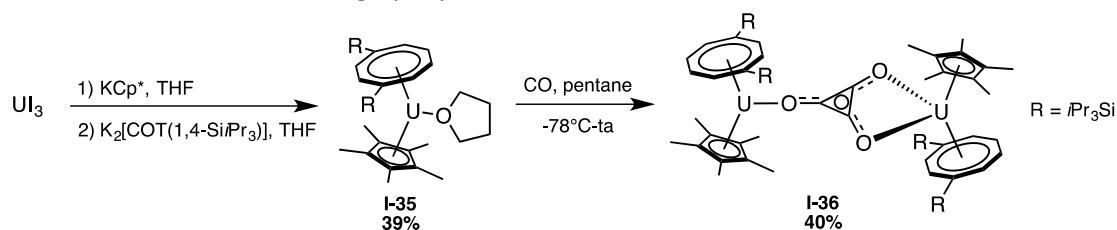


Schéma 7. Cyclotrimérisation réductrice de CO par le complexe d'uranium-COT **I-35**

En plus d'être un ligand se coordonnant directement au métal, le COT peut également servir de plateformes pour des fonctionnalités capables de se lier à des métaux comme le molybdène⁴¹ ou le rhodium.⁴² En effet, la conformation du COT induit une orientation bien définie de ses substituants dans l'espace. Dans l'exemple du Schéma 8, le ligand (*S,S*)-**I-37** a été testé dans l'hydrogénation asymétrique de diverses oléfines **I-38** utilisant Rh(COD)₂BF₄ comme précurseur catalytique. Les énantiosélectivités obtenues sont excellentes et comparables à celles observées dans cette même réaction avec d'autres ligands phosphorés tels que le BINAP. Ces résultats montrent ainsi le potentiel de ce type de composés comme ligands en catalyse asymétrique ou même comme organocatalyseurs.

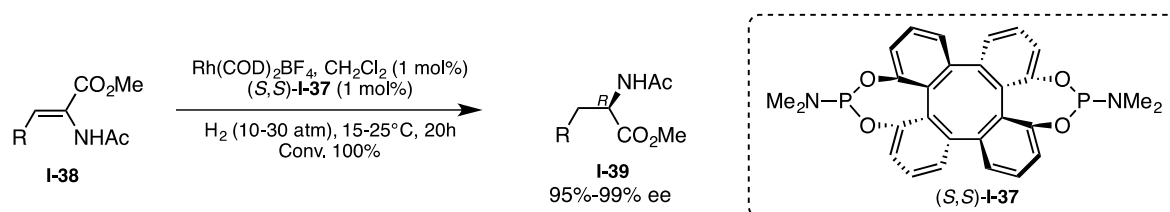


Schéma 8. Hydrogénation asymétrique d'oléfines catalysée par Rh(COD)₂BF₄ et le ligand (*S,S*)-**I-37**

³⁹ O. T. Summerscales, F. G. N. Cloke, in *Organometallic and Coordination Chemistry of Actinides* (Ed.: T.E. Albrecht-Schmitt), Springer Berlin Heidelberg, **2008**, 87–117.

⁴⁰ O. T. Summerscales, F. G. N. Cloke, P. B. Hitchcock, J. C. Green, N. Hazari, *Science* **2006**, 311, 829–831.

⁴¹ X. C. Wang, Y. X. Cui, T. C. W. Mak, H. N. C. Wong, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 167–169.

⁴² H. Huang, C.-K. Hau, C. C. M. Law, H. N. C. Wong, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1249–1257.

1.2.3. Précurseurs synthétiques

Hormis sa capacité à se coordonner aux métaux, le COT non substitué est capable de subir de nombreuses transformations : oxydation, fonctionnalisation ou encore cycloaddition. Cette réactivité du COT en fait un précurseur de choix pour la synthèse de molécules complexes naturelles ou non. Dans cette partie, nous allons voir quelques synthèses probantes utilisant le COT comme réactif de départ, ce sujet ayant été traité de manière plus exhaustive dans une récente revue de Donaldson.⁴³ Le Schéma 9 donne un aperçu de la diversité moléculaire pouvant être atteinte à partir du COT.⁴⁴⁻⁴⁹

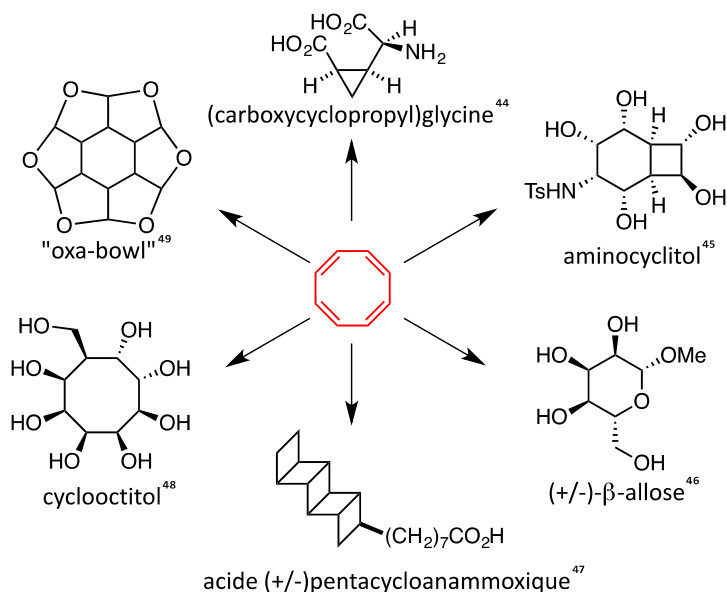


Schéma 9. Diversité moléculaire à partir du COT

La synthèse totale du Roxitacin **I-44**, un macrolide aux propriétés antifongiques, a été réalisée par le groupe de Evans (Schéma 10).⁵⁰ Afin de synthétiser le segment polyénique C1-C10, le COT a été employé comme réactif de départ. Comme précédemment décrit par Cope *et al.*,⁵¹ le COT peut être oxydé par l'acétate de mercure pour donner le bicyclo[4.2.0]octa-2,4-diène **I-40**. Après clivage des groupements acétyles par réduction au LiAlH₄, le diol obtenu subit une fragmentation de cycle suivie d'une isomérisation formant ainsi le dialdéhyde **I-41**. La réaction de ce dernier avec le triéthylphosphonoacétate puis le traitement au NaBH₄ fournit l'ester-alcool **I-42**. L'alcool allylique **I-42** est converti en bromure allylique puis une réaction d'Arbuzov conduit au phosphonate **I-43**. Une succession d'étapes permet ensuite d'atteindre le Roxitacin.

⁴³ K. W. Glaeske, W. A. Donaldson, *Mini. Rev. Org. Chem.* **2012**, *9*, 31–43.

⁴⁴ N. J. Wallock, W. A. Donaldson, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2997–3007.

⁴⁵ L. Kelebekli, M. Çelik, E. Şahin, Y. Kara, M. Balci, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7031–7035.

⁴⁶ G. Mehta, K. Pallavi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3865–3867.

⁴⁷ V. Mascitti, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15664–15665.

⁴⁸ G. Mehta, K. Pallavi, *Chem. Commun.* **2002**, 2828–2829.

⁴⁹ G. Mehta, R. Vidya, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6913–6918.

⁵⁰ D. A. Evans, B. T. Connell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10899–10905.

⁵¹ A. C. Cope, N. A. Nelson, D. S. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1100–1104.

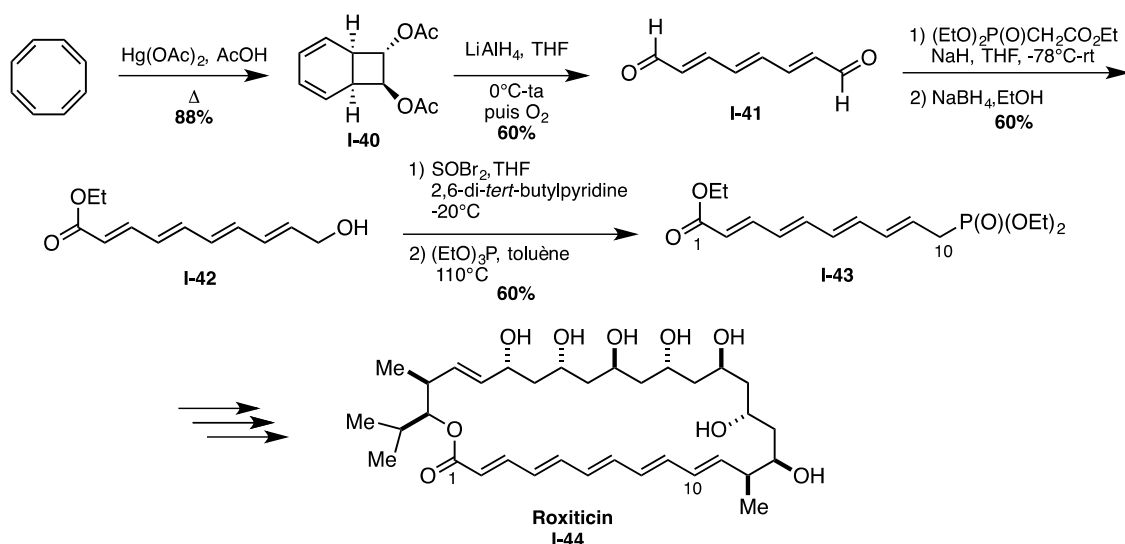
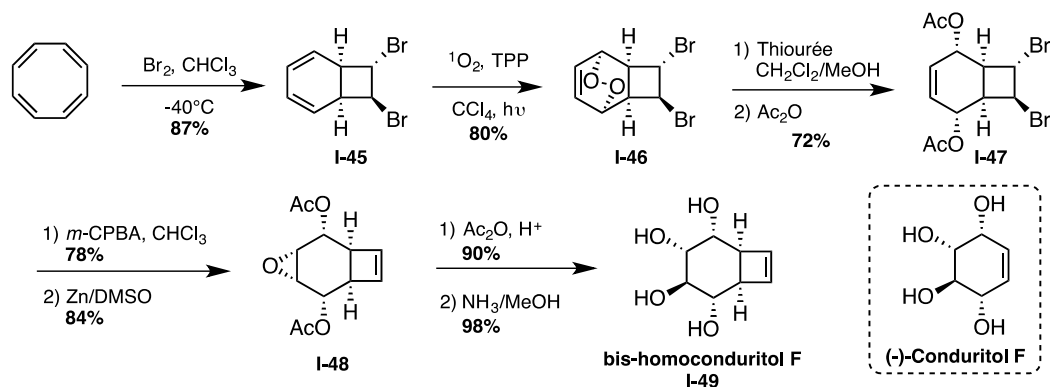


Schéma 10. Synthèse du Roxitacin selon Evans et al.

Le groupe de Balci a beaucoup utilisé le COT comme précurseur pour synthétiser des inhibiteurs potentiels de glycosidase : des analogues d'aminocyclitol,⁴⁵ d'inositol⁵² ou encore de conductitol.⁵³ Le Schéma 11 présente la synthèse du bis-homoconductitol **I-49**, un analogue structural du (-)-conductitol F. Le COT est tout d'abord oxydé en présence de dibrome pour former le bicyclo[4.2.0]octa-2,4-diène **I-45**. Après oxygénation photochimique de ce dernier, l'endopéroxyde **I-46** résultant est clivé par la thiourée puis acétylé pour donner le diacétate **I-47**. L'époxydation de celui-ci forme un seul diastéréoisomère qui subit alors une débromation réductrice en présence de Zn/DMSO pour donner l'époxydiacétate **I-48**. L'ouverture de l'époxyde s'effectue en milieu acide puis la déacétylation en milieu ammoniacal conduit au bis-homoconductitol F **I-49**. Cette synthèse, dont le rendement global est de 29%, mène au composé **I-49** qui possède la même configuration que le (-)-conductitol F.


 Schéma 11. Synthèse du bis-homoconductitol F **I-49** selon Balci et al.

A cause de sa conformation bateau, le COT ne réagit généralement pas dans des réactions de Diels-Alder. Néanmoins, en présence de métaux de transition auxquels il peut se complexer, sa réactivité peut changer. Bueno *et al.* ont reporté une cycloaddition [6+2] catalysée au cobalt entre le COT et des alcynes permettant d'accéder à des bicyclo[4.2.2]decatétraènes **I-50** (Schéma 12).⁵⁴ D'après le

⁵² Y. Kara, M. Balci, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2063–2066.

⁵³ L. Kelebekli, Y. Kara, M. Balci, *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 1940–1948.

⁵⁴ M. Achard, M. Mosrin, A. Tenaglia, G. Bueno, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2907–2910.

mécanisme proposé pour cette réaction, le cobalt (II) serait réduit en cobalt (I) par le couple Zn/ZnI₂ et pourrait ainsi former un complexe η^6 avec le COT.

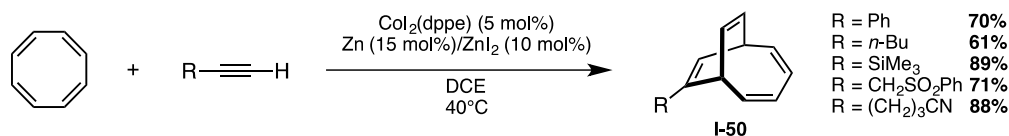


Schéma 12. Cycloaddition [6+2] de COT et d'alcynes vrais selon Bueno et al.

De manière similaire, Rigby *et al.* ont décrit une cycloaddition [6+2] photochimique en présence de Cr(CO)₃ entre le COT et des oléfines, des diènes ou des alcynes.⁵⁵ De même, Bourner *et al.* ont, quant à eux, utilisé un complexe de molybdène en quantité stœchiométrique pour réaliser une cycloaddition [6+2].⁵⁶

Le COT peut également être utilisé dans la synthèse de polymères comme le montrent les travaux de Grubbs dans ce domaine.^{57,58} En présence d'un catalyseur de Grubbs II, il a été possible de synthétiser du polyacétylène à partir du COT par polymérisation par ouverture de cycle par métathèse (Schéma 13). L'oléfine **I-51** utilisée comme agent de transfert de chaîne dans la réaction permet d'obtenir des polymères **I-52** fonctionnalisés aux positions terminales. Lorsque l'oléfine employée est un polymère de type polystyrène ou polyéthylène glycol présentant une double liaison terminale, il est même possible de synthétiser des copolymères à blocs via cette voie.

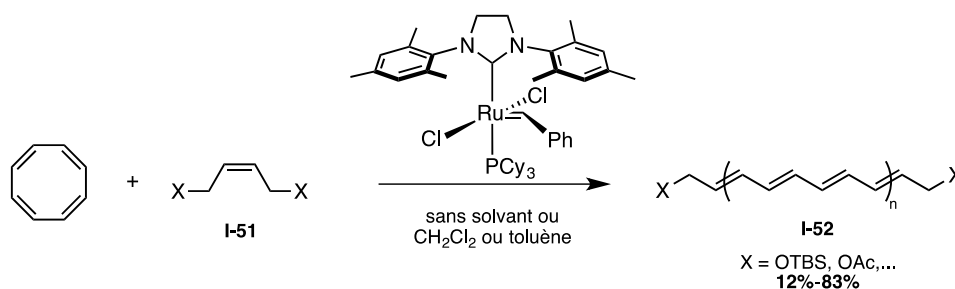


Schéma 13. Polymérisation du COT par ouverture de cycle par métathèse selon Grubbs et al.

⁵⁵ J. H. Rigby, S. Seribner, M. J. Heeg, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8569–8572.

⁵⁶ D. G. Bourner, L. Brammer, M. Green, G. Moran, A. G. Orpen, C. Reeve, C. J. Schaverien, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1409–1411.

⁵⁷ O. A. Scherman, R. H. Grubbs, *Synth. Met.* **2001**, 124, 431–434.

⁵⁸ O. A. Scherman, I. M. Rutenberg, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8515–22.

1.3. Synthèses de COTs

Devant cet intérêt croissant pour les COTs, de nombreuses voies de synthèse rapides et efficaces ont été développées. Nous verrons, dans un premier temps, les différentes synthèses menant au COT non substitué puis, dans un second temps, les synthèses de COTs substitués.

1.3.1. Synthèses du COT non substitué

La première synthèse de COT a été décrite en 1911 par Willstätter et Waser.⁵⁹ Cette synthèse multi-étapes conduit au COT non substitué à partir de la pseudo-pelletierine **I-54** via une succession d'éliminations de Hoffmann (Schéma 14). Cependant, le rendement global en COT est faible (1%-2%). Cette méthode n'est donc pas appropriée pour une production à échelle industrielle.

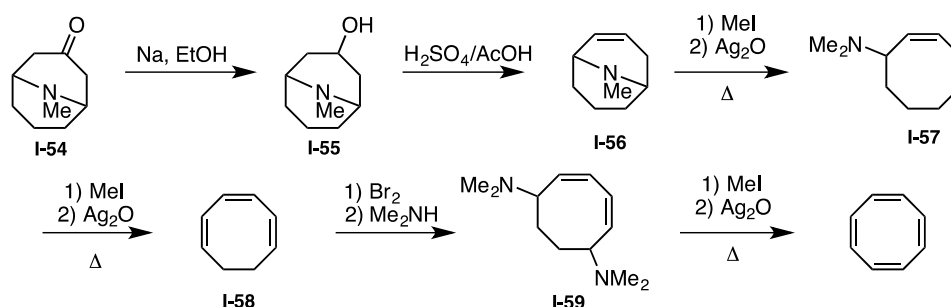


Schéma 14. Première synthèse du COT développée par Willstätter et Waser

Il faudra attendre 1948 et le procédé en une étape développé par Reppe pour produire des COTs à grande échelle.⁶⁰ Cette cycloaddition [2+2+2+2] d'éthyne catalysée au nickel permet d'obtenir le COT non substitué avec un excellent rendement de 90% (Schéma 15). Depuis la découverte de cette réaction, son mécanisme est toujours en discussion. De nombreuses études ont mené à postuler différents mécanismes aussi bien concertés que par étapes.⁶¹

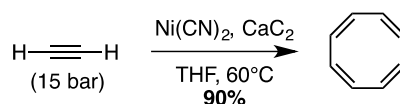


Schéma 15. Synthèse en une étape du COT développée par Reppe et al.

L'utilisation d'acétylène à haute pression rend cette synthèse difficilement réalisable en laboratoire ce qui a conduit plusieurs groupes de recherche à trouver des méthodes alternatives. Toutes ces synthèses débutent par la métallation du 1,5-cyclooctadiène **I-60** en présence de *n*BuLi et de TMEDA. Différents agents oxydants ont ensuite été utilisés pour convertir le dianion $C_8H_8^{2-}$ **I-61** en COT : le chlorure de mercure(II),⁶² le peroxyde de di-*tert*-butyle⁶³ ou le 1,2-dibromoéthane.⁶⁴

⁵⁹ R. Willstätter, E. Waser, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1911**, *44*, 3423–3445.

⁶⁰ W. Reppe, O. Schlichting, K. Klager, T. Toepel, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, *560*, 1–92.

⁶¹ (a) R. E. Colborn, P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5470–5477. (b) B. F. Straub, C. Gollub, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3081–3090.

⁶² T. G. Wetzal, S. Dehnen, P. W. Roesky, *Organometallics* **1999**, *18*, 3835–3842.

⁶³ J. Gottfriedsen, A. Miloslavina, F. T. Edelmann, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3583–3584.

⁶⁴ S. Majumder, A. L. Odom, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1771–1772.

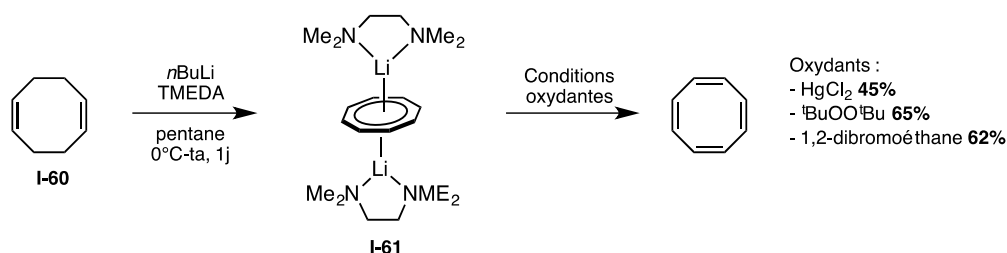


Schéma 16. Synthèse en deux étapes du COT

1.3.2. Synthèses de COTs substitués

La synthèse de COTs substitués, quant à elle, constitue un enjeu important au vue des applications potentielles de ces molécules discutées auparavant. Diverses stratégies synthétiques ont ainsi été décrites. Elles seront développées dans la suite selon trois catégories distinctes : les réarrangements à haute température ou photo-induits, les synthèses sans métaux de transition et enfin les synthèses avec métaux de transition. Nous nous attacherons plus particulièrement à détailler des synthèses permettant d'obtenir des COTs hautement fonctionnalisés.

1.3.2.1. Synthèses par réarrangement

Le COT possède de nombreux isomères de valence qui peuvent s'interconvertir par une multitude de transformations thermiques et/ou photochimiques (Schéma 17).⁶⁵ Ces réarrangements intramoléculaires ont inspiré de nombreuses méthodes synthétiques conduisant à des COTs substitués dont quelques exemples sont présentés ci-après.

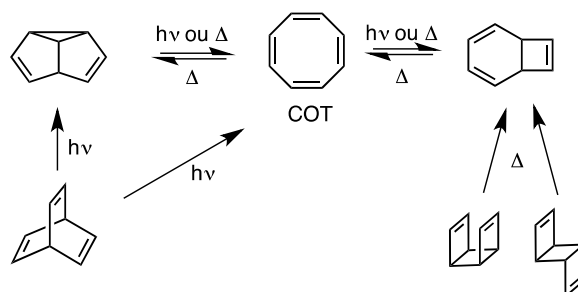


Schéma 17. Interconversions entre le COT et ses principaux isomères de valence

Dans les années 70, le groupe de Paquette a décrit la formation de COTs bicycliques **I-65** via un réarrangement thermique de bicyclo[4.2.0]octatriènes **I-62** (Schéma 18).⁶⁶ La pyrolyse est conduite à très haute température (430-485°C) dans un système de flux en phase gazeuse. Des expériences de marquage au deutérium ont permis de prouver le mécanisme de cette réaction : la première étape est une cycloaddition [4+2] intramoléculaire menant au tétracyclo[4.2.0.0^{2,8}.0^{5,7}]octène **I-63** qui subit ensuite une isomérisation pour former l'intermédiaire tricyclique **I-64**. Enfin, une ouverture de cycle suivant un processus disrotatoire sous contrôle orbitalaire du cyclohexadiène donne le cyclooctatétrène **I-65**. La pyrolyse à 600°C du bicyclo[4.2.0]octatriène **I-62** contenant un

⁶⁵ (a) L. T. Scott, M. Jones, *Chem. Rev.* **1972**, 72, 181–202. (b) L. R. Smith, *J. Chem. Educ.* **1978**, 55, 569–570. (c) K. Hassenrück, H.-D. Martin, R. Walsh, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1125–1146.

⁶⁶ (a) L. A. Paquette, R. E. Jr. Wingard, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4398–4400. (b) L. A. Paquette, R. E. Jr. Wingard, J. M. Photis, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5801–5806.

cyclopentane (n=0) n'a permis d'obtenir qu'un faible rendement en COT **I-65** (n=0) prouvant ainsi que ce réarrangement est significativement contrôlé par des effets de symétrie orbitalaire.

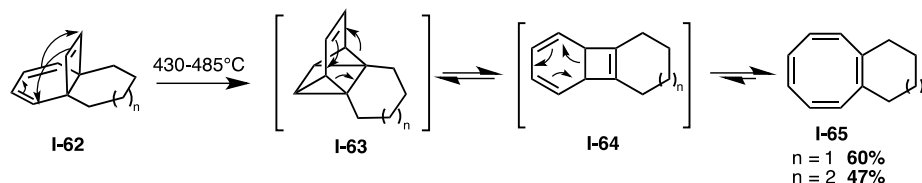


Schéma 18. Réarrangement thermique de bicyclo[4.2.0]octatriènes **I-62** en COTs **I-65** selon Paquette et al.

Un autre isomère de valence du COT a aussi beaucoup été étudié : le semibullvalène. En 2006, Xi et al. ont mis au point une méthodologie de synthèse de semibullvalènes **I-66** à partir de dilithiodiènes en présence de cuivre.⁶⁷ Ces semibullvalènes ont ensuite pu être transformés thermiquement en COTs **I-67** correspondants avec des rendements quantitatifs (Schéma 19).

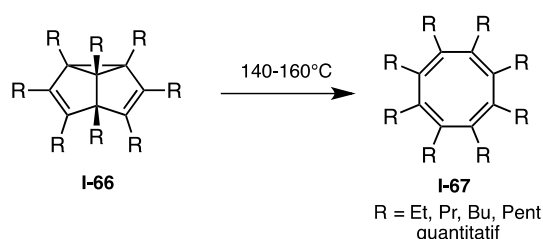


Schéma 19. Réarrangement thermique de semibullvalènes **I-66** en COTs **I-67** selon Xi et al.

Les cubanes et les tricyclo[4.2.0.0^{2,5}]octa-3,7-diènes peuvent aussi se réarranger en COT. Il est ainsi possible d'accéder à l'octacyclopropylcyclooctatétrène **I-69** à partir du cubane **I-68** chauffé à 250°C, comme l'a démontré le groupe de de Meijere (Schéma 20).⁶⁸ Ce processus débute probablement par un réarrangement du cubane **I-68** en *syn*-tricyclo[4.2.0.0^{2,5}]octa-3,7-diène *syn*-**I-70** avant de s'ouvrir pour former le COT **I-69**. Il est d'ailleurs possible d'obtenir le COT par réarrangement thermique des *syn*- et *anti*-tricyclo[4.2.0.0^{2,5}]octa-3,7-diènes **I-70**.

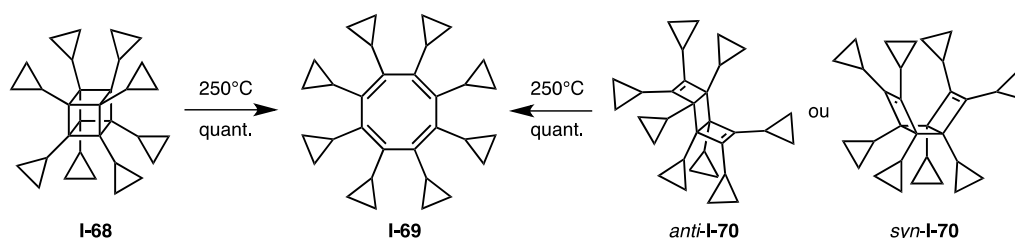


Schéma 20. Réarrangement thermique de cubane **I-68** et de tricyclo[4.2.0.0^{2,5}]octa-3,7-diène **I-70** selon de Meijere et al.

Quelques années auparavant, le perfluorooctaméthylcyclooctatétrène **I-72** avait également été obtenu à partir du perfluorooctaméthylcubane et du perfluorooctaméthyltricyclo[4.2.0.0^{2,5}]octa-3,7-diène par chauffage.⁶⁹ Dans ce même article, les auteurs décrivent aussi la transformation quantitative du perfluorooctaméthylcunéane **I-71** en COT **I-72** en 1h à 300°C (Schéma 21).

⁶⁷ C. Wang, J. Yuan, G. Li, Z. Wang, S. Zhang, Z. Xi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4564–4565.

⁶⁸ A. de Meijere, S. Redlich, D. Frank, J. Magull, A. Hofmeister, H. Menzel, B. König, J. Svoboda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4574–4576.

⁶⁹ L. F. Pelosi, W. T. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4311–4312.

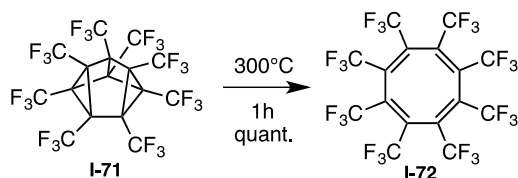


Schéma 21. Réarrangement thermique du perfluorooctaméthylcunéane **I-71** en COT **I-72** selon Miller et al.

Les réarrangements photochimiques sont également un outil intéressant pour former des COTs substitués. Le groupe de Lemal a ainsi décrit une synthèse du perfluorocyclooctatétrène **I-74** par irradiation directe du perfluorobarrelène **I-73** (Schéma 22).⁷⁰ Aucune trace du perfluorosemibullvalène attendu lors de cette transformation n'a été observée.

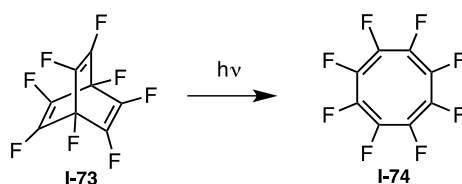


Schéma 22. Réarrangement photochimique du perfluorobarrelène **I-73** en perfluorocyclooctatétrène **I-74** selon Lemal et al.

Le réarrangement thermique ou photochimique d'isomères de valence du COT permet donc d'obtenir ce dernier, le plus souvent, de manière simple et quantitative. Cependant, les voies d'accès à ces isomères sont souvent longues et compliquées à mettre en œuvre, surtout lorsqu'ils présentent des substitutions particulières. Le recours à ces réarrangements n'est donc pas la méthode la plus directe et efficace pour obtenir des COTs hautement substitués.

1.3.2.2. Synthèses sans métaux de transition

Afin de construire le motif COT de nombreuses méthodologies faisant appel à des réactions très variées n'utilisant pas de métaux de transition ont été décrites. Une sélection de quelques exemples est détaillée ci-dessous.

1.3.2.2.1. Condensation aldolique

C'est via une condensation aldolique que le seul composé naturel connu à ce jour présentant un COT substitué dans sa structure a pu être synthétisé. Il s'agit de la Caulerpine, un pigment rouge isolé en 1970 d'algues vertes du genre *Caulerpa*. Initialement, la structure de la Caulerpine avait été décrite comme étant un dérivé de phénazine (Figure 7, **I-75**).⁷¹ Elle sera révisée quelques années plus tard faisant alors figurer un motif COT fusionné à deux indoles (Figure 7, **I-76**).⁷²

⁷⁰ Ralli, Y. Zhang, D. M. Lemal, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 7349–7351.

⁷¹ G. Aguilar-Santos, *J. Chem. Soc. (C)* **1970**, 842–843.

⁷² B. C. Maiti, R. H. Thomson, M. J. Mahendran, *J. Chem. Res. (S)* **1978**, 4, 126-127.

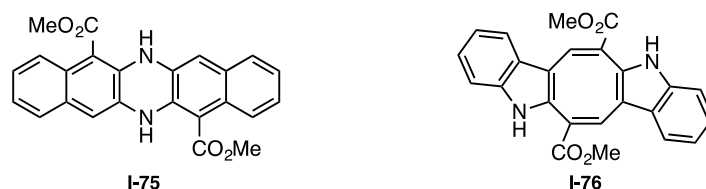


Figure 7. Caulerpine incorrectement assignée (I-75) et structure révisée (I-76)

Deux voies de synthèse de la Caulerpine ont été décrites dans la littérature, toutes deux utilisant une condensation aldolique pour former le COT. La première, réalisée par Maiti *et al.* en 1978,⁷² débute par une formylation de Vilsmeier du methyl 2-indole acétate **I-77** en présence du N-méthylformanilide **I-78** et du trichlorure de phosphoryle (Schéma 23). L'aldéhyde **I-79** résultant est engagé dans une condensation aldolique sur lui-même pour former la Caulerpine **I-76** avec un faible rendement de 5%. Celui-ci peut être amélioré si le brut de la réaction de Vilsmeier est laissé pendant 15 jours, la Caulerpine se dépose alors lentement.

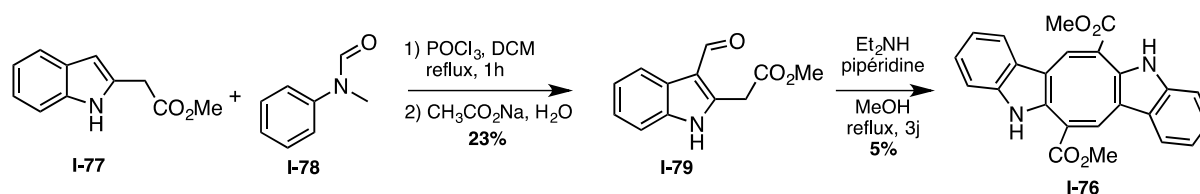


Schéma 23. Synthèse de la Caulerpine **I-76** développée par Maiti *et al.*

Plus récemment, Martinez *et al.* ont mis au point une synthèse en trois étapes de la Caulerpine présentant un rendement global de 11% (Schéma 24).⁷³ L'indole 3-carboxaldehyde **I-80** est tout d'abord fonctionnalisé en position 2 via une alkylation radicalaire oxydante réalisée en présence du xanthate **I-81** et de dilauroyl peroxide (DLP).⁷⁴ Après décarboxylation et transestérification du malonate **I-82**, l'ester **I-79** subit, comme dans la synthèse précédente, une condensation aldolique en conditions basiques pour donner la Caulerpine avec un rendement de 32%. Six analogues structuraux de la Caulerpine possédant divers substituants sur la partie indolique ont pu être synthétisés via cette voie d'accès et ont montré une activité intéressante contre la tuberculose.

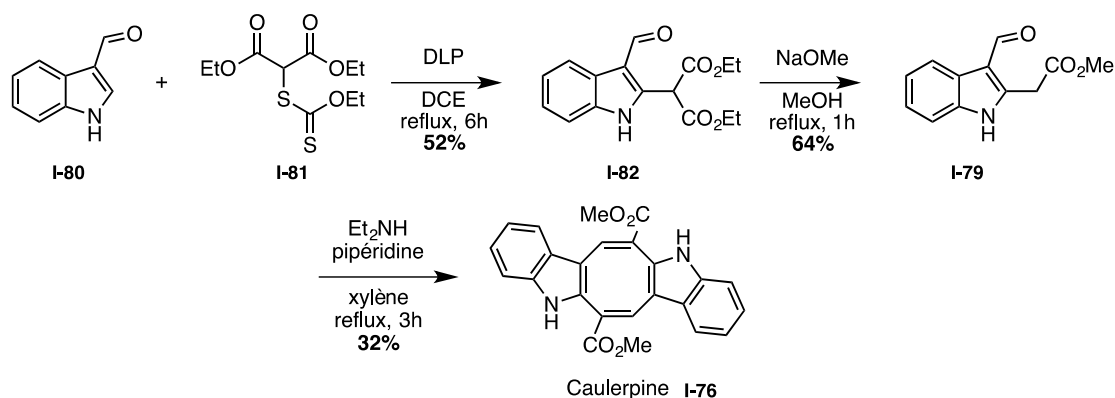


Schéma 24. Synthèse de la Caulerpine **I-76** développée par Martinez *et al.*

⁷³ C. I. Canché Chay, R. G. Cansino, C. I. Espitia Pinzón, R. O. Torres-Ochoa, R. Martínez, *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 1757–1772.

⁷⁴ Y. M. Osornio, R. Cruz-Almanza, V. Jiménez-Montaño, L. D. Miranda, *Chem. Commun.* **2003**, 2316–2317.

Diverses études ont révélé des activités potentielles de la Caulerpine : régulateur de croissance des plantes,⁷⁵ inhibiteur de multi-résistances aux xénobiotiques,⁷⁶ activités antinociceptive et anti-inflammatoire,⁷⁷ et inhibiteur de l'angiogenèse tumorale.⁷⁸

En 2013, Iyoda *et al.* ont aussi eu recours à une double condensation aldolique pour synthétiser des systèmes π courbés composés de deux unités dibenzocyclooctatétrènes **I-85**.⁷⁹ La réaction a été réalisée entre le phthalaldéhyde **I-83** et le tétrakis(cyanométhyl)benzène **I-84** en conditions basiques (Schéma 25) selon un protocole adapté de Fieser et Pechet.⁸⁰ Les molécules ainsi synthétisées ont montré des propriétés multifonctionnelles qui proviennent de la flexibilité du système π courbé. Elles se sont, entre autres, révélées être de nouveaux fluorophores à l'état solide.

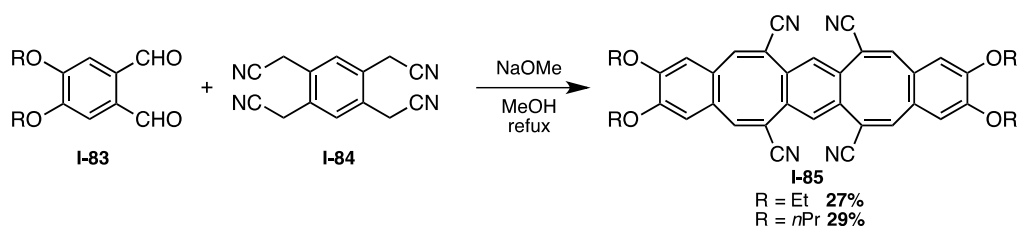


Schéma 25. Synthèse de dibenzocyclooctatétrènes **I-85** par condensation aldolique

1.3.2.2.2. Réaction de Wittig

La réaction de Wittig a été largement utilisée pour former des COTs.⁸¹ Dans les deux exemples qui suivent, cette réaction a notamment permis d'obtenir des COTs présentant une conformation différente de la conformation bateau naturelle du COT. En 1972, Wilcox *et al.* ont décrit la synthèse du cycloocta[def]biphénylène **I-89** à partir du bisylurebiphénylène **I-87** et du glyoxal **I-88** (Schéma 26).⁸² L'introduction d'un motif biphénylène autour du COT avait pour but de contraindre celui-ci à adopter une conformation plan. L'étude des propriétés chimiques et physiques de ce composé a démontré qu'il possédait à la fois des propriétés oléfiniques (réactivité spécifique des polyoléfines), aromatiques (stabilité thermique) et antiaromatiques (diatropisme diminué).⁸³

⁷⁵ M. F. Raub, J. H. Cardellina, J. G. Schwede, *Phytochemistry* **1987**, 26, 619–620.

⁷⁶ H. C. Schröder, F. A. Badria, S. N. Ayyad, R. Batel, M. Wiens, H. M. A. Hassanein, B. Kurelec, W. E. G. Müller, *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **1998**, 5, 119–126.

⁷⁷ É. T. De Souza, D. P. De Lira, A. C. De Queiroz, D. J. C. Da Silva, A. B. De Aquino, E. A. Campessato Mella, V. P. Lorenzo, G. E. C. De Miranda, J. X. De Araújo-Júnior, M. C. De Oliveira Chaves, et al., *Mar. Drugs* **2009**, 7, 689–704.

⁷⁸ Y. Liu, J. B. Morgan, V. Coothankandaswamy, R. Liu, M. B. Jekabsons, F. Mahdi, D. G. Nagle, Y. D. Zhou, *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 2104–2109.

⁷⁹ T. Nishiuchi, K. Tanaka, Y. Kuwatani, J. Sung, T. Nishinaga, D. Kim, M. Iyoda, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 4110–4116.

⁸⁰ L. F. Fieser, M. M. Pechet, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 2577–2580.

⁸¹ (a) C. E. Griffin, J. A. Peters, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1715–1716. (b) J. A. Elix, M. V. Sargent, F. Sondheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5080–5081.

⁸² C. F. J. Wilcox, J. P. Uetrecht, K. K. Grohman, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2532–2533.

⁸³ C. F. Wilcox, J. P. Uetrecht, G. D. Grantham, K. G. Grohmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1914–1920.

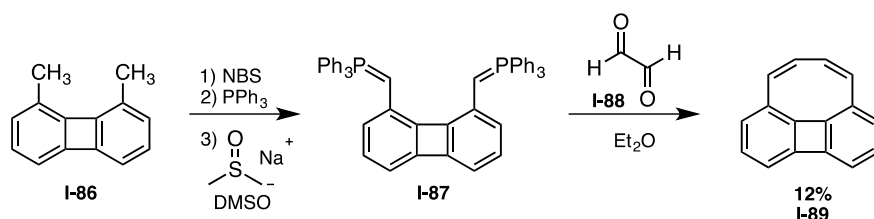


Schéma 26. Synthèse de cycloocta[def]biphénylène I-89 par réaction de Wittig

Plus récemment, le groupe de Nuckolls a synthétisé le dibenzocyclooctatétraène **I-92** via une réaction de Wittig entre le bisylure **I-90** et le phtalaldéhyde **I-91** par addition lente d'éthoxyde de lithium (Schéma 27).⁸⁴ La particularité du composé obtenu est la configuration *trans* d'une des doubles liaisons du COT. Cette structure tendue adopte alors une conformation hélicoïdale comme confirmée par diffraction des rayons X. Ce produit stable cinétiquement se transforme en son isomère *cis*, stable thermodynamiquement, sous irradiation UV ou bien en présence de traces d'acide. La présence de la double liaison *trans* apporte une forte contrainte dans le COT lui permettant ainsi de polymériser par ouverture de cycle par métathèse ce qui n'est pas le cas de son isomère *cis*.

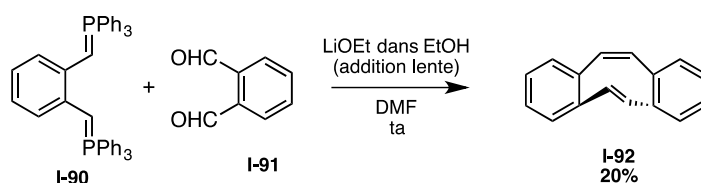


Schéma 27. Synthèse du dibenzocyclooctatétraène I-92 par réaction de Wittig

1.3.2.2.3. Cycloaddition photochimique

Dans les années 1960-1970, l'utilisation de cycloaddition photochimique inter- ou intramoléculaire était courante pour former des COTs mono-, di- ou trisubstitués à partir d'acétylène et de benzène.^{85,86} Bryce-Smith et Lodge ont notamment décrit la réaction de différents acétylènes dans du benzène sous irradiation UV (Schéma 28).⁸⁷ L'intermédiaire bicyclique **I-93** de cette réaction est issu de la cycloaddition [2+2] entre l'acétylène et le benzène. Ce bicyclic donne ensuite le COT **I-94** par rétro-électrocyclisation 6π . Cependant, les rendements en COTs sont relativement faibles et les meilleurs résultats sont obtenus avec des acétylènes électroniquement pauvres ce qui limite l'applicabilité de cette méthode.

⁸⁴ M. Carnes, D. Buccella, J. Decatur, M. L. Steigerwald, C. Nuckolls, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2982–2985.

⁸⁵ E. Grovenstein, D. V. Rao, *Tetrahedron Lett.* **1961**, *4*, 148–150.

⁸⁶ W. Lippke, W. Ferree, H. Morrison, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2134–2137.

⁸⁷ D. Bryce-Smith, J. E. Lodge, *J. Chem. Soc.* **1963**, 695–701.

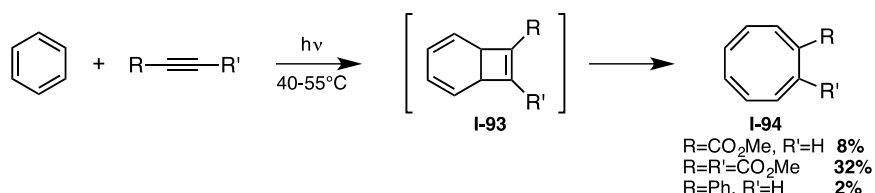


Schéma 28. Synthèse de COTs **I-94** par cycloaddition photochimique selon Bryce-Smith *et al.*

Miller et Abraitys ont, de leur côté, pu obtenir des COTs fusionnés avec un cyclooctane par cycloaddition photochimique. Pour cela, ils ont utilisé le cyclooctyne qui, mis en présence de benzène ou de toluène sous irradiations, a permis de former les COTs **I-95** avec des rendements respectifs de 56% et de 25-30% (Schéma 29).⁸⁸

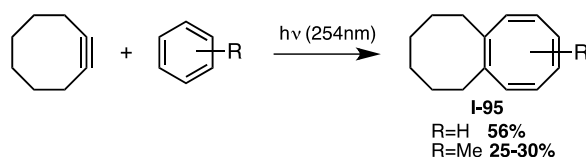


Schéma 29. Synthèse de COTs **I-95** par cycloaddition photochimique selon Miller et Abraitys

Notons également que plusieurs exemples de cycloaddition, cette fois-ci thermique, sont présents dans la littérature pour accéder notamment à des benzocyclooctatétrènes⁸⁹ ou bien encore à des cyclooctatétréno-carboranes.⁹⁰

1.3.2.2.4. Réaction de transannulation

Pour synthétiser le système tricyclique **I-97** contenant un motif central COT fusionné avec deux pyrrolidines, Gleiter *et al.* ont réalisé une réaction de transannulation sur le tétrayne cyclique **I-96** en présence d'une solution de HCl (Schéma 30).⁹¹ Lors de cette réaction deux équivalents de HCl sont additionnés au substrat avec une régiosélectivité particulière.

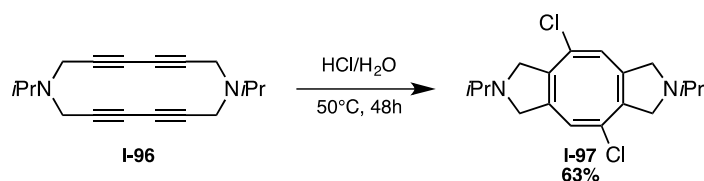


Schéma 30. Synthèse de COT **I-97** par réaction de transannulation

Un mécanisme, corroboré par des calculs DFT, a été postulé sur un substrat modèle **I-98** pour expliquer cette régiosélectivité de l'addition du deuxième équivalent d'HCl (Schéma 31). Tout d'abord, l'addition d'un proton sur une des triples liaisons permet la fermeture successive des deux pyrrolidines pour donner le cation vinylique **I-100**. Après addition d'un ion Cl⁻ sur ce cation, le butatriène **I-101** peut isomériser pour former le cyclooctatriényne **I-102**. D'après les calculs

⁸⁸ R. D. Miller, V. Y. Abraitys, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 14, 891–894.

⁸⁹ R. G. Miller, M. Stiles, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1798–1800.

⁹⁰ S. R. Wang, Z. Qiu, Z. Xie, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 9988–9989.

⁹¹ R. Gleiter, K. Hövermann, B. Esser, A. Bandyopadhyay, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3006–3010.

effectués, le carbone C1, étant plus nucléophile que C2, va se protonner et l'addition de Cl⁻ se fera sur C2 ce qui explique la régiosélectivité observée.

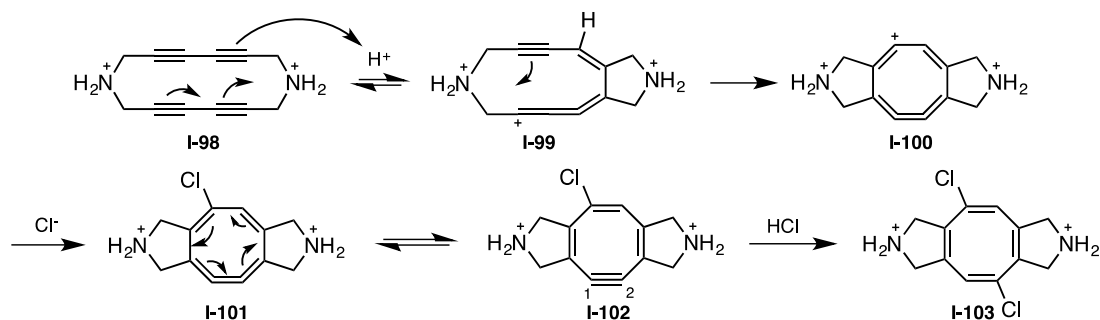


Schéma 31. Mécanisme postulé pour l'addition de HCl

1.3.2.2.5. Electrocyclisation

En 2013, le groupe de Yamagushi a décrit la synthèse d'un COT fusionné avec quatre thiazoles **I-106**.⁹² Ce système π -étendu est formé par électrocyclisation thermique conrotatoire à huit électrons π d'un tétramère acyclique de thiazoles **I-104** suivie de l'élimination d'une molécule d'HBr qui permet la réaromatisation des thiazoles périphériques (Schéma 32). L'électrocyclisation 8π n'avait jamais été utilisée auparavant pour construire des COTs. En effet, bien souvent l'électrocyclisation 8π est suivie d'une électrocyclisation disrotatoire 6π menant alors à un système bicyclique. Dans le cas décrit par Yamagushi *et al.*, les substituants cycliques autour du tétraène de départ empêche cette électrocyclisation 6π . Cette méthode a permis l'accès à plusieurs COTs dont les propriétés structurales et électroniques ont été étudiées pour de potentielles applications comme matériaux fonctionnels.

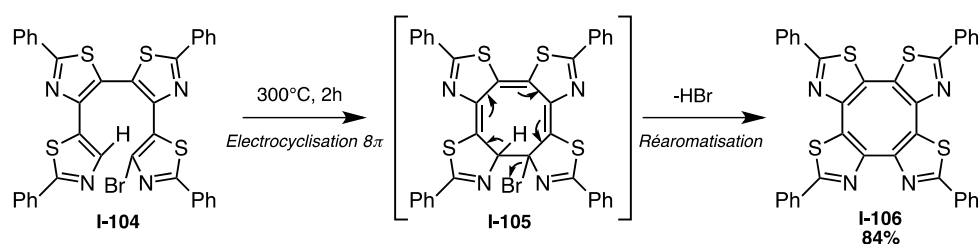


Schéma 32. Synthèse de COTs fusionnés avec des thiazoles **I-106** par électrocyclisation 8π /réaromatisation

1.3.2.3. Synthèses avec métaux de transition

Après la découverte de Reppe pour former le COT non substitué, les voies de synthèse impliquant des métaux de transition se sont graduellement développées jusqu'à devenir les méthodes de choix pour accéder à des COTs très diversifiés présentant des fonctionnalisations spécifiques.⁹³ Dans cette partie, nous verrons les principaux métaux qui permettent d'accéder à des COTs multi-substitués.

⁹² K. Mouri, S. Saito, I. Hisaki, S. Yamaguchi, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 4465.

⁹³ C. Wang, Z. Xi, *Chem. Commun.* **2007**, 5119–33.

1.3.2.3.1. Nickel

En s'inspirant des travaux de Reppe, de nombreux groupes ont décrit des tétramérisations d'alcynes monosubstitués catalysées soit par Ni(0) ou par Ni(II) dans le but d'obtenir des COTs fonctionnalisés. Cependant, ces réactions se sont avérées limitées de par leur faible régio- et chimiosélectivité. En effet, plusieurs isomères tétrasubstitués sont susceptibles de se former ainsi que des dérivés benzéniques issus d'une trimérisation et/ou des polyènes issus d'une polymérisation. Par exemple, lorsque l'alcool propargylique **I-107** est employé avec Ni(OEt)₂, deux isomères sont formés : le 1,2,4,7-COT **I-108** et le 1,3,5,7-COT **I-109** dans un ratio 1:1 avec un rendement global de 79% (Schéma 33, **A**).⁹⁴ Le propiolate de méthyle **I-110**, quant à lui, peut tétramériser pour donner majoritairement le 1,2,4,6-COT **I-111** avec un rendement de 83% (Schéma 33, **B**).⁹⁵ Le dérivé benzénique **I-112** est aussi formé pendant cette réaction avec un rendement de 17%.

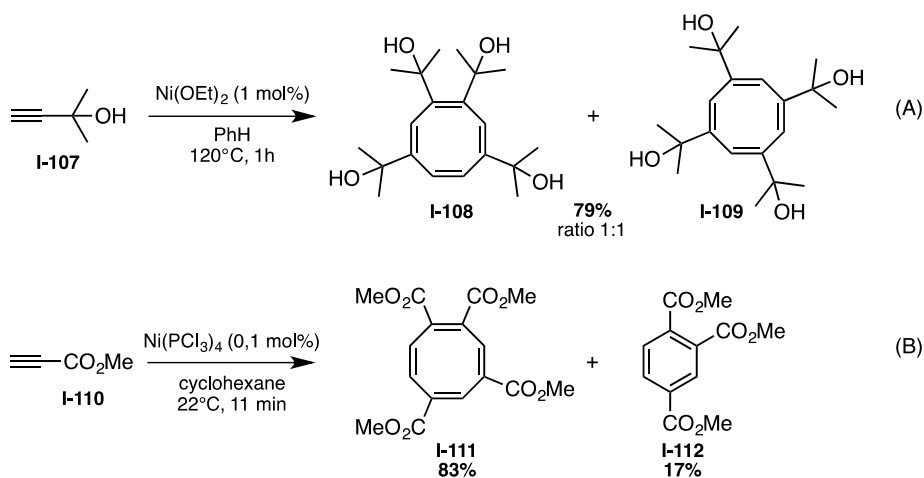


Schéma 33. Synthèse de COTs par tétramérisation d'alcynes substitués catalysée au nickel

Ces exemples montrent que la sélectivité de la tétramérisation dépend du substituant présent sur l'alcyne et également du catalyseur utilisé. Cette sélectivité reste ainsi difficile à expliquer et donc à prévoir.

Pour remédier à ce problème, tom Dieck *et al.* ont développé des 1,4-diazadiènes (dad), ligands du nickel. Ces complexes Ni(0)-(dad) ont montré une régiosélectivité différente en fonction de l'alcyne utilisé dans la tétramérisation. Ainsi, il est possible de synthétiser des 1,2,5,6-COTs **I-113** (Schéma 34, **A**),⁹⁶ des 1,3,5,7-COTs **I-114** (Schéma 34, **B**)⁹⁷ et des 1,2,4,7-COTs **I-115** (Schéma 34, **C**)⁹⁸ en partant d'alcynes substitués différemment.

⁹⁴ P. Chini, N. Palladino, A. Santambrogio, *J. Chem. Soc.(C)* **1967**, 836–840.

⁹⁵ J. R. Leto, M. F. Leto, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2944–2951.

⁹⁶ R. Diercks, L. Stamp, H. tom Dieck, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1913–1919.

⁹⁷ H. tom Dieck, A. M. Lauer, L. Stamp, R. Diercks, *J. Mol. Catal.* **1986**, *35*, 317–328.

⁹⁸ R. Diercks, H. tom Dieck, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 428–435.

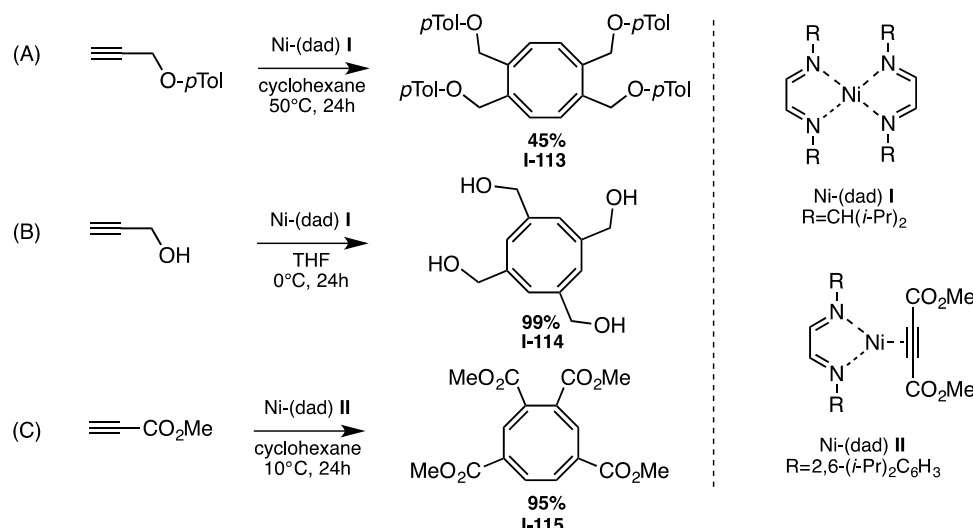


Schéma 34. Synthèses de différents régioisomères de COTs par tétramérisation d'alcynes catalysées au Ni-(dad)

Pour expliquer cette variabilité de la régiosélectivité, tom Dieck *et al.* ont postulé que cette réaction passait par un mécanisme par étapes et non par un mécanisme concerté (Schéma 35).⁹⁷ Une première molécule d'alcyne est coordonnée au nickel pour donner le complexe **I-116**. A la suite d'une dimérisation de deux alcynes via diverses combinaisons possibles, les dérivés de butadiène résultants sont coordonnés dans des complexes dinucléaires formant ainsi les intermédiaires **I-117** et **I-118**. En fonction de la substitution R des ligands et R' de l'alcyne, l'un ou l'autre des intermédiaires peut être favorisé ce qui explique les régioisomères de COTs observés.

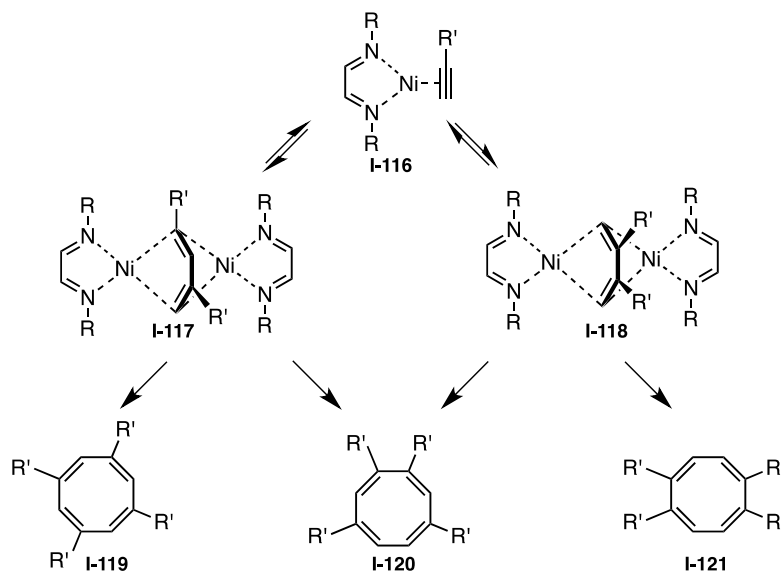


Schéma 35. Mécanisme expliquant la régiosélectivité de la tétramérisation

Plus récemment, une cycloaddition [2+2+2+2] d'alcynes monosubstitués catalysée par des pastilles de nickel réutilisables dans un broyeur à billes à haute vitesse a été décrite.⁹⁹ Cette méthode mécano-chimique sans solvant favorise la formation de COTs par rapport aux dérivés benzéniques issus d'une cycloaddition [2+2+2]. Cependant, la régiosélectivité des COTs formés est difficilement contrôlable via cette méthode.

⁹⁹ R. A. Haley, A. R. Zellner, J. A. Krause, H. Guan, J. Mack, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 2464–2469.

Pour contrôler la régiosélectivité de la tétramérisation d'alcynes, des processus à la fois inter- et intramoléculaires ont été reportés utilisant des diynes. Ces méthodes permettent d'obtenir des COTs multi-substitués de manière régiosélective. Le premier exemple datant de 1974 montre la dimérisation du diyne interne **I-122** en présence de $\text{Ni}(\text{CO})_4$ (Schéma 36).¹⁰⁰ Le COT octasubstitué **I-123** est obtenu avec un excellent rendement de 80%. Une autre synthèse similaire a été décrite en 1985 employant des dipropargylamines.¹⁰¹

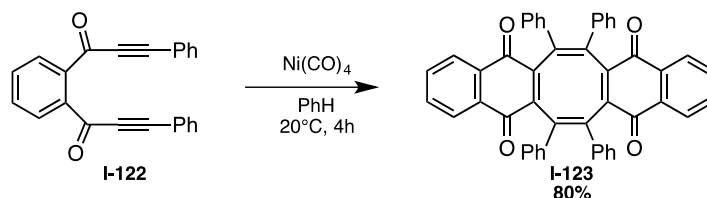


Schéma 36. Synthèse de COTs **I-123** par dimérisation de diynes **I-122** catalysée au nickel

Le groupe de Wender a également beaucoup contribué dans ce domaine des dimérisations de diynes pour former des COTs. Il a ainsi été mis au point une cycloaddition $[2+2+2+2]$ de 1,6-diynes **I-124** et de 1,7-diynes sous des conditions favorisant la formation de COTs **I-125** au détriment de la cycloaddition $[2+2+2]$ menant à des dérivés benzéniques (Schéma 37).¹⁰² La sélectivité COT:benzène s'échelonne de 2,4:1 à 20:1 en fonction des diynes utilisés. La réaction croisée entre deux diynes différents est possible via cette méthodologie.

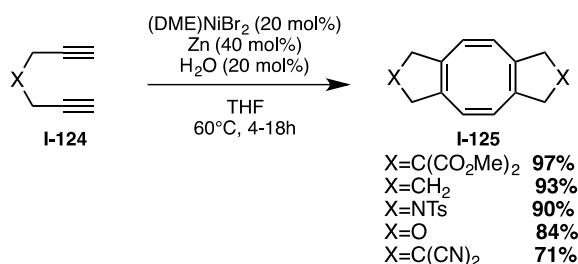


Schéma 37. Synthèse de COTs **I-125** par cycloaddition $[2+2+2+2]$ de diynes **I-124** catalysée au nickel

Afin de synthétiser des COTs entièrement substitués **I-127**, le même groupe a étendu la méthodologie précédemment vue à des diynes internes **I-126** (Schéma 38).¹⁰³ Dans ce même article, le premier exemple de cycloaddition $[2+2+2+2]$ entièrement intramoléculaire est décrit. Les propriétés dynamiques et de chélation au zinc des COTs synthétisés ont été étudiées. C'est via cette méthode de synthèse que le dinaphtocyclooctatétrène, vu précédemment comme ligand du rhodium pour des applications dans des réactions de cycloaddition $[5+2]$ (Schéma 5),³⁷ a été obtenu.

¹⁰⁰ F. Wagner, H. Meier, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 773–780.

¹⁰¹ G. P. Chiusoli, L. Pallini, M. G. Terenghi, *Transit. Met. Chem.* **1985**, *10*, 350–351.

¹⁰² P. A. Wender, J. P. Christy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13402–13403.

¹⁰³ P. A. Wender, J. P. Christy, A. B. Lesser, M. T. Gieseler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7687–7690.

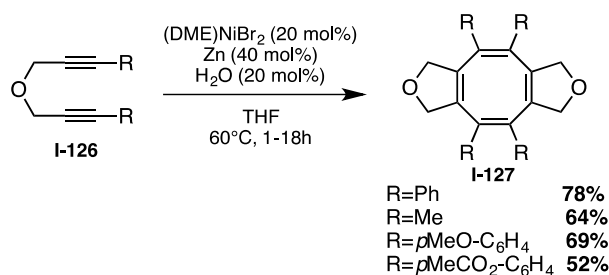


Schéma 38. Synthèse de COTs **I-127** par cycloaddition [2+2+2] de diynes internes **I-126** catalysée au nickel

Une autre méthode sélective permettant d'obtenir un seul isomère de COT a été décrite par Carpenter *et al.* en générant *in situ* le complexe diénique de nickel **I-129** (Schéma 39).¹⁰⁴ Le traitement du 1,4-dilithio-1,3-diène **I-128** par $\text{Ni}(\text{PEt}_3)_2\text{Br}_2$ fournit le complexe dinucléaire **I-129** avec un rendement de 80%. Celui réagit ensuite avec une autre molécule **I-128** pour donner le complexe Ni-COT **I-130** avec un rendement de 92%. Par la suite, le complexe **I-130** se décompose lentement à l'air et se réarrange en COT **I-131**.

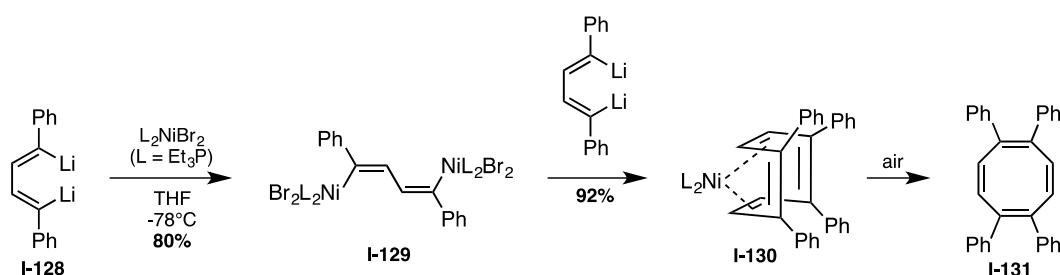


Schéma 39. Synthèse sélective de COT **I-131** à partir de 1,4-dilithio-1,3-diène **I-128** en présence de nickel

Les nickelacyclopentadiènes **I-132** sont aussi des composés pouvant être utilisés comme point de départ dans la synthèse de COTs comme l'ont montré Eisch *et al.*¹⁰⁵ Ils sont facilement préparés à partir de dilithiodiènes et peuvent être transformés en COTs par chauffage sous atmosphère CO comme montré dans le Schéma 40. Le complexe **I-133** a été proposé comme intermédiaire dans cette réaction permettant ensuite d'obtenir le COT octasubstitué **I-134** avec un rendement de 75%.

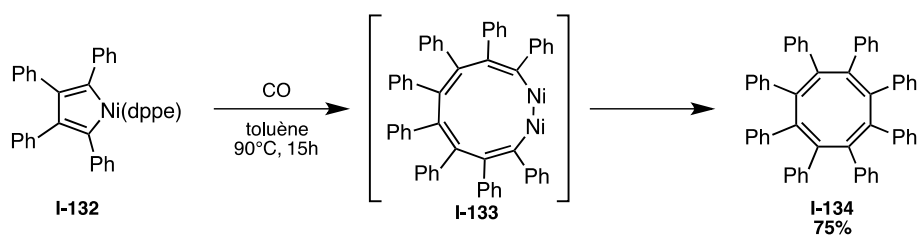


Schéma 40. Synthèse de COTs **I-134** à partir de nickelacyclopentadiènes **I-132**

¹⁰⁴ C. J. Lawrie, K. P. Gable, B. K. Carpenter, *Organometallics* **1989**, *8*, 2274–2276.

¹⁰⁵ J. J. Eisch, J. E. Galle, A. A. Aradi, M. P. Boleslawski, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *312*, 399–416.

1.3.2.3.2. Rhodium

L'intérêt de la catalyse au rhodium pour former des COTs n'est que très récent. C'est pourquoi seulement peu d'exemples sont décrits dans la littérature comparés au nombre de méthodologies utilisant le nickel. L'utilisation du rhodium dans la chimie des COTs tend ainsi à s'accroître dans l'avenir.

En 2014, Nasrallah et Croatt ont observé la première cycloaddition [2+2+2] catalysée au rhodium de diynes **I-135** pour synthétiser les COTs **I-136** (Schéma 41).¹⁰⁶ Cette réaction n'avait auparavant été décrite qu'en utilisant des catalyseurs au nickel comme vu précédemment. Ici, l'ajout de DMSO est nécessaire à la réaction pour former des COTs. Sans cet additif, la cycloaddition [2+2+2] se fait préférentiellement ce qui conduit majoritairement aux dérivés benzéniques **I-137** et **I-138**. Après une étude du mécanisme de cette réaction, les auteurs ont proposé une coordination du DMSO sur le rhodium qui favoriserait l'expansion de cycle formant ainsi les COTs au détriment de l'élimination réductrice qui conduit aux dérivés benzéniques. Durant la brève exploration du champ d'application de cette méthodologie, il est apparu qu'au départ d'alcynes disubstitués, les COTs n'étaient pas formés.

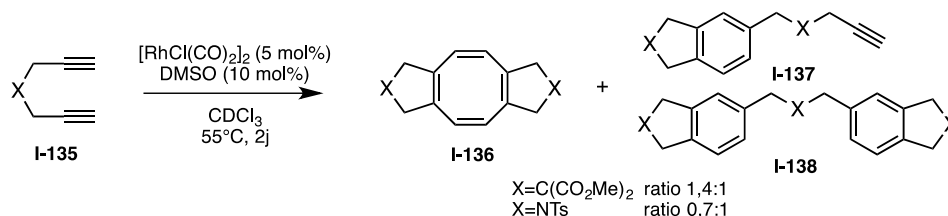


Schéma 41. Synthèse de COTs **I-136** par cycloaddition [2+2+2] de diynes **I-135** catalysée au rhodium

Le rhodium a également été utilisé par Shibata *et al.* pour effectuer la dimérisation de triynes **I-139** par cycloaddition [2+2+2] inter- et intramoléculaire (Schéma 42).¹⁰⁷ Cette réaction permet l'obtention de COTs **I-140** entièrement substitués. L'utilisation de ligands chiraux rend cette synthèse hautement énantiosélective. Le même groupe a également décrit cette cycloaddition en introduisant cette fois-ci un thiophène dans le substrat de départ à la place du phényle.¹⁰⁸

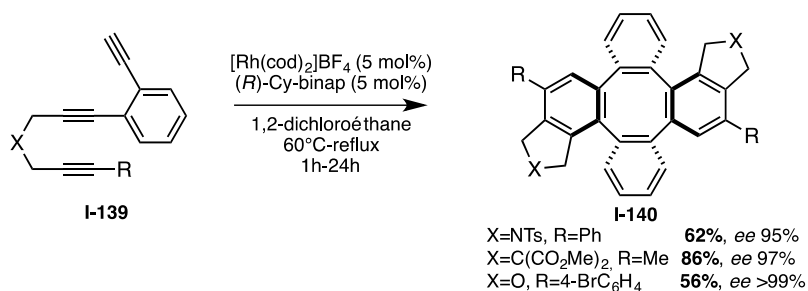


Schéma 42. Synthèse de COTs **I-140** par cycloaddition [2+2+2] de triynes **I-139** catalysée au rhodium

¹⁰⁶ D. J. Nasrallah, M. P. Croatt, *European J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 3767–3772.

¹⁰⁷ T. Shibata, T. Chiba, H. Hirashima, Y. Ueno, K. Endo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8066–8069.

¹⁰⁸ T. Shibata, M. Fujimoto, T. Otani, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8453–8461.

1.3.2.3.3. Cuivre

De nombreuses synthèses de COTs utilisant le cuivre se sont récemment développées. Cependant, contrairement au nickel utilisé en quantité catalytique, ces réactions nécessitent une quantité stœchiométrique de cuivre. Plusieurs méthodes consistent à effectuer un couplage croisé entre un organocuprate et un dérivé halogéné. C'est notamment le cas de la réaction décrite par le groupe de Takahashi dans laquelle le zirconacyclopentadiène **I-141** est traité par deux équivalents de CuCl puis d'un équivalent de NBS (Schéma 43).¹⁰⁹ Par cyclodimérisation, les COTs **I-142** sont obtenus avec des rendements allant de 29% à 54%.

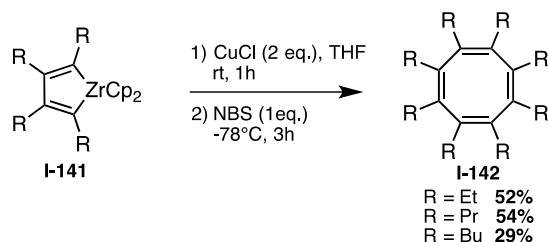


Schéma 43. Synthèse de COTs **I-142** à partir de zirconacyclopentadiènes **I-141** en présence de CuCl et NBS

Différents résultats expérimentaux ont amené les auteurs à postuler le mécanisme ci-dessous (Schéma 44). Dans une première étape, la transmétallation du zirconacyclopentadiène **I-141** avec CuCl donne le bisorganocuprate **I-143**. Le traitement au NBS de ce dernier conduit au composé monobromé **I-144** qui donne ensuite **I-145** par homocouplage intermoléculaire. Enfin, l'intermédiaire **I-145** subit un couplage intramoléculaire qui forme le COT **I-142**.

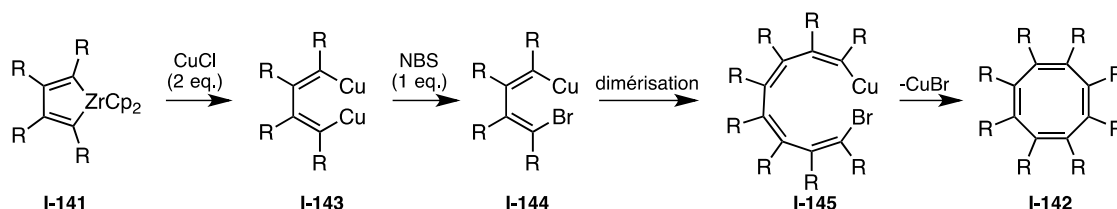


Schéma 44. Mécanisme de formation des COTs **I-142** à partir de zirconacyclopentadiènes **I-141**

Cependant, cette méthode ne permet pas d'apporter une grande diversité moléculaire autour du motif COT. Pour contrer cet inconvénient, Yamamoto *et al.* ont mis au point un couplage [4+4] de zirconacyclopentadiènes **I-146** et de 1,4-diiodo-1,3-butadiènes **I-147** en présence de CuCl (Schéma 45).¹¹⁰ Le 1,4-diiodo-1,3-butadiène **I-147** peut être obtenu à partir du zirconacyclopentadiène ou du titanacyclopentadiène correspondant. Le zirconacyclopentadiène **I-146** via une transmétallation avec le CuCl permet de former le 1,4-dicupra-1,3-butadiène qui réagit alors avec le diiodobutadiène **I-147** pour donner le COT octasubstitué **I-148**.

¹⁰⁹ T. Takahashi, W.-H. Sun, K. Nakajima, *Chem. Commun.* **1999**, 1595–1596.

¹¹⁰ Y. Yamamoto, T. Ohno, K. Itoh, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4734–4741.

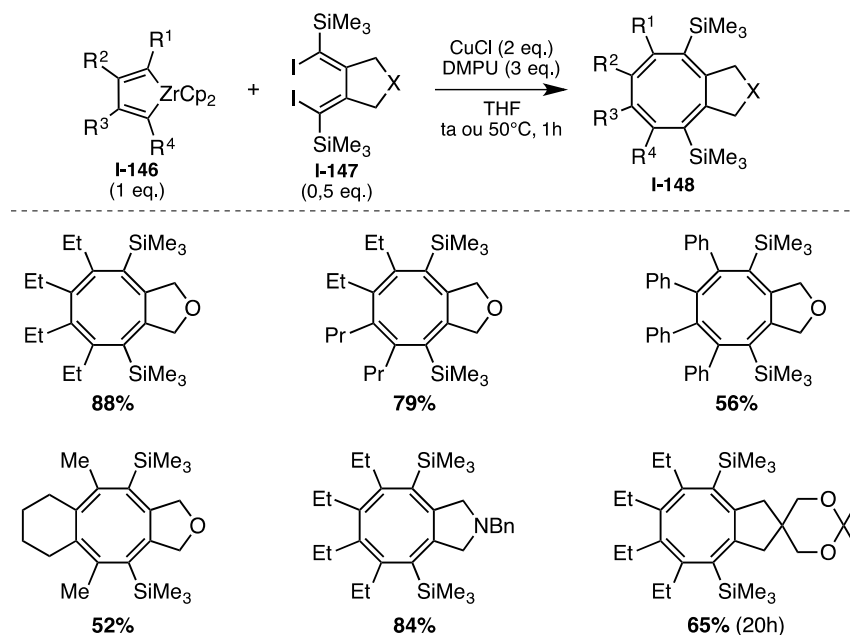


Schéma 45. Synthèse de COTs **I-148** par couplage [4+4] de zirconacyclopentadiènes **I-146** et de diiodobutadiènes **I-147**

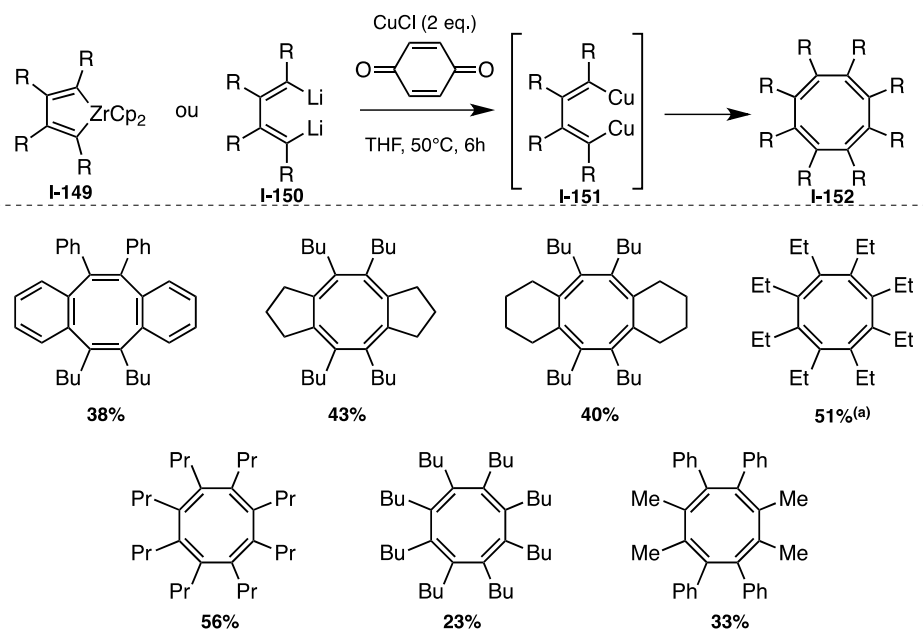
Les COTs obtenus sont résumés dans le schéma ci-dessus. Une large variété de zirconacyclopentadiènes **I-146** peut être utilisée. Au contraire, seuls les diiodobutadiènes **I-147** présentant une structure cyclique fonctionnent dans cette réaction. En effet, aucune réaction n'a eu lieu lorsqu'un 1,4-diiodo-1,3-butadiène linéaire a été employé dans les mêmes conditions réactionnelles. Ce composé adopte préférentiellement une conformation *s-trans* dans le but d'éviter la répulsion stérique entre les deux atomes d'iode. Cela prouve donc qu'une conformation *s-cis* de **I-147** est nécessaire pour réaliser ce couplage.

La création de liaison carbone-carbone par oxydation d'organocuprates s'est beaucoup développée ces dernières années permettant ainsi la synthèse de cycles de taille moyenne ou encore la synthèse de diènes.¹¹¹ S'inspirant de ces travaux, plusieurs groupes de recherche ont décrit des méthodes pour obtenir des COTs par homocouplage d'organocuprates.

Par exemple, le groupe de Xi a mis au point l'homocouplage de dicupradiènes **I-151** en présence de benzoquinone (Schéma 46).¹¹² Le 1,4-dicupra-1,3-butadiène **I-151** est préparé *in situ* par transmétallation du zirconacyclopentadiène **I-149** ou du dilithiodiène **I-150**. Par cette voie, il est ainsi possible d'accéder à des COTs octasubstitués **I-152** avec des rendements allant de 23% à 56%.

¹¹¹ D. S. Surry, D. R. Spring, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 218–225.

¹¹² C. Chen, C. Xi, C. Lai, R. Wang, X. Hong, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 647–650.



(a) Brut réactionnel chauffé en plus dans du DMF à reflux

Schéma 46. Synthèse de COTs I-152 par homocouplage d'organocuprates I-151 en présence de benzoquinone

Un mécanisme a été proposé pour cette transformation dans lequel le cyclobutadiène I-153 est formé *in situ* par couplage intramoléculaire (Schéma 47). Celui-ci dimérise ensuite pour former le composé tricyclique I-154 de manière régiosélective. Le dimère I-154 étant thermiquement instable, dû à un encombrement stérique et à des contraintes de cycle, se réarrange en COT I-152. Ce postulat s'appuie sur des résultats expérimentaux puisque l'intermédiaire tricyclique I-154 avait pu être observé lors de la synthèse de l'octaéthylcyclooctatétraène. Pour cet exemple, le mélange réactionnel a dû être chauffé à nouveau dans du DMF à reflux afin de convertir totalement le composé tricyclique en COT.

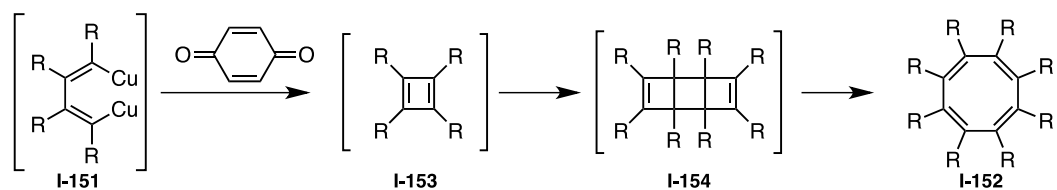


Schéma 47. Mécanisme postulé de la formation des COTs I-152 par homocouplage d'organocuprates I-151

Le rôle de la benzoquinone dans cette réaction n'est pas bien défini. Néanmoins, sa présence reste nécessaire puisque sans benzoquinone, la réaction aboutit à un mélange de produits. Les auteurs supposent qu'elle faciliterait le couplage intramoléculaire conduisant au cyclobutadiène en diminuant l'activité du complexe par coordination à celui-ci.

Le même groupe a également publié la synthèse de dibenzo[*a,e*]cyclooctatétraènes I-159 à partir, dans ce cas-ci, de zirconaindènes I-157 (Schéma 48).¹¹³ En présence de CuCl et de 1,4-naphtoquinone I-158, les COTs I-159 peuvent être obtenus à condition que le zirconaindène I-157 soit substitué par un groupement relativement gros comme le phényle ici. Dans le cas contraire, le COT n'est pas observé. Le mécanisme de cette réaction est similaire à celui vu précédemment. Un produit

¹¹³ C. Chen, C. Xi, Y. Liu, X. Hong, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5373–5376.

secondaire **I-160** est présent lors de cette transformation. Il résulterait d'une réaction entre l'alcyne **I-155** et le benzyne généré à partir du dérivé zirconium **I-156** qui sont les produits de départ permettant de synthétiser *in situ* le zirconaindène **I-157**.

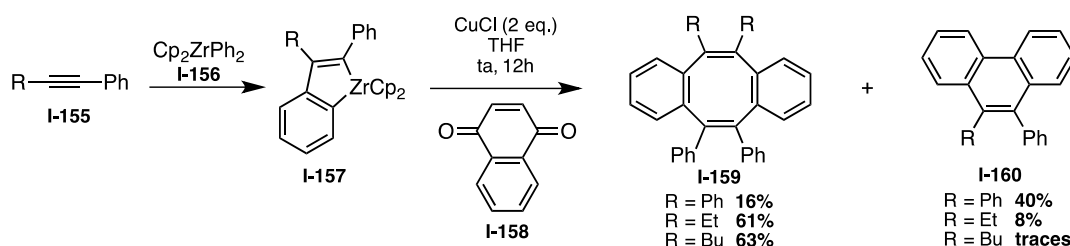


Schéma 48. Synthèse de COTs **I-159** à partir de zirconaindènes **I-157**

Le groupe de Xi a décrit lui aussi une synthèse du dibenzo[*a,e*]cyclooctatétrène **I-162** mais, cette fois-ci, à partir du dilithiodiène **I-161** par traitement au CuCl (Schéma 49).¹¹⁴ Au cours de cette réaction, des traces de l'isomère de valence **I-163** du COT sont observées. En fonction de la température à laquelle la réaction est effectuée, cet isomère est isolé en quantité variable. Lorsque la réaction se fait entre -78°C et la température ambiante, 22% de l'isomère **I-163** est obtenu. Ces résultats montrent donc que l'isomère **I-163** peut être envisagé comme intermédiaire réactionnel.

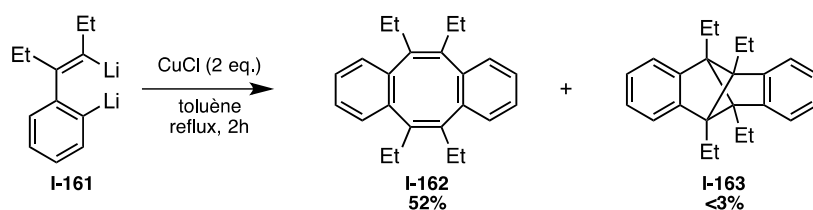


Schéma 49. Synthèse de COT **I-162** à partir de dilithiodiènes **I-161**

D'après ces observations expérimentales, le mécanisme suivant a donc été postulé (Schéma 50). Le dicupradiène **I-164** est supposé être le premier intermédiaire de cette réaction. Celui-ci peut ensuite dimériser pour former soit le composé **I-165** via le couplage entre deux organocuprates vinyliques, soit le composé **I-167** via le couplage croisé entre un organocuprate vinylique et un organocuprate arylique. Le dibenzo[*a,e*]cyclooctatétrène **I-162** peut être directement formé à partir de cet intermédiaire **I-167** via un couplage intramoléculaire. Le bisorganocuprate arylique **I-165** subit un réarrangement radicalaire intramoléculaire conduisant au bicyclopentane **I-166** qui peut ensuite générer le COT **I-162** ou bien son isomère **I-163** via différents processus radicalaires. Par chauffage, le composé **I-163** peut se réarranger en COT **I-162** comme les auteurs l'ont démontré expérimentalement.

¹¹⁴ G. Li, H. Fang, S. Zhang, Z. Xi, *Tetrahedron. Lett.* **2004**, *45*, 8399–8402.

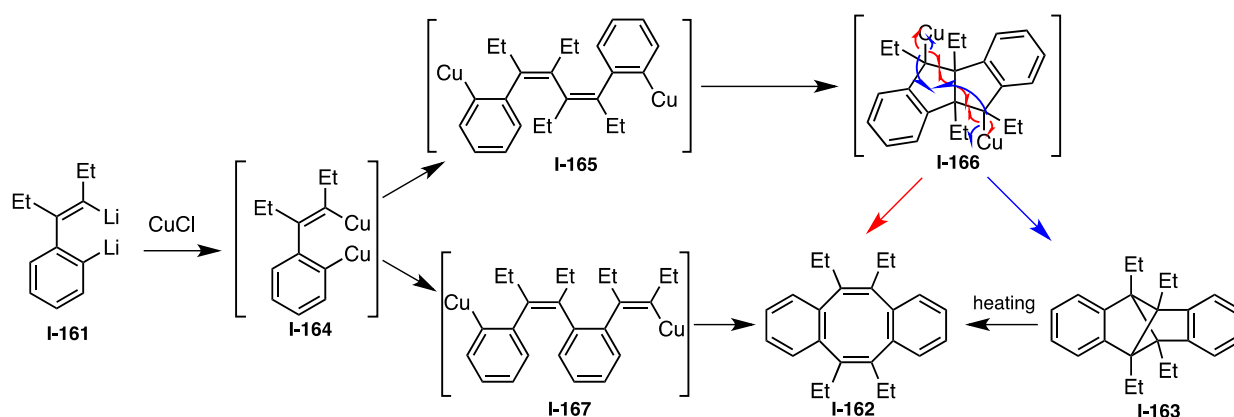


Schéma 50. Mécanisme proposé pour l'homocouplage de dicupradiènes I-164 issus de dilithiodiènes I-161

En 2001, Matsuura et Komatsu ont reporté un exemple particulier de COT **I-170** (Schéma 51).¹¹⁵ En effet, celui-ci présente une structure plane contrairement aux autres COTs qui ont toujours une conformation bateau, comme vu précédemment. Pour synthétiser ce COT **I-170**, les auteurs ont réalisé une tétramérisation par homocouplage de quatre unités 1,2-dilithioéthènes **I-169** en présence d'iodure de cuivre. Lors de cette réaction, le COT **I-170** a été obtenu avec un rendement de 21%. Les produits issus de la trimérisation **I-171** et de la dimérisation **I-172** ont également été isolés avec des rendements respectifs de 34% et de 5%.

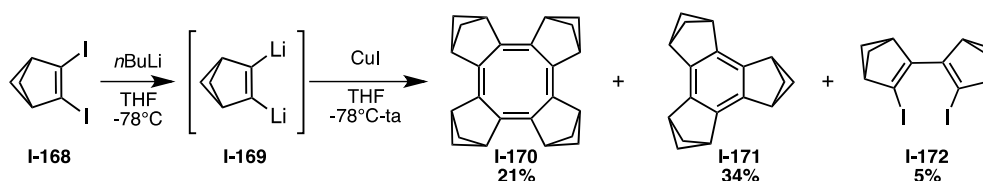


Schéma 51. Synthèse de COT **I-170** par tétramérisation de 1,2-dilithioéthènes **I-169**

De nombreuses autres méthodes utilisant du cuivre permettent quant à elle de synthétiser et d'isoler des isomères de valence stables du COT. Comme discuté précédemment, ces composés peuvent ensuite sous certaines conditions se réarranger en COT.

1.3.2.3.4. Cobalt

Le groupe de Xi, en développant une méthode de synthèse de semibullvalènes en présence de cobalt, a observé la formation de COT lorsque le dilithiobutadiène de départ présentait une substitution particulière.¹¹⁶ Ainsi, le 1,4-diphényl-1,4-dilithio-1,3-butadiène **I-173** réagit avec $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ à température ambiante pour donner par cyclodimérisation le COT **I-175** avec un rendement de 53% (Schéma 52). Le semibullvalène **I-174** formé intermédiairement serait déstabilisé par la substitution des groupements phényles en position 1 et 5 ce qui induirait son réarrangement vers le COT **I-175**, produit thermodynamiquement plus stable.

¹¹⁵ A. Matsuura, K. Komatsu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1768–1769.

¹¹⁶ S. Zhang, M. Zhan, Q. Wang, C. Wang, W.-X. Zhang, Z. Xi, *Org. Chem. Front.* **2014**, 1, 130–134.

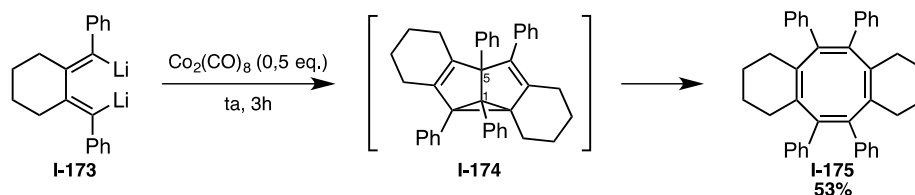


Schéma 52. Synthèse de COT **I-175** par cyclodimérisation de dilithiobutadiène **I-173** en présence de cobalt

1.3.2.3.5. Or

Très peu de COTs sont synthétisés par catalyse à l'or. Le premier exemple décrit ci-après est une tétramérisation de propiolates d'esters **I-176** qui a été découverte par sérendipité (Schéma 53).¹¹⁷ Après une rapide optimisation des conditions réactionnelles, le 1,2,5,6-COT **I-177** substitué par des carboxylates d'éthyle est isolé avec un rendement de 42% par réaction du propiolate d'éthyle **I-176** (E = CO₂Et) avec le chlorure d'or(III) à température ambiante. Cet isomère a été obtenu majoritairement, seulement des traces des autres isomères ont été observées. Il est intéressant de noter que cette tétramérisation catalysée à l'or montre une régiosélectivité différente de la même réaction catalysée au nickel. En effet, cette dernière forme majoritairement le 1,2,4,6-COT et le 1,3,5,7-COT.⁹⁵ Deux autres substrats ont également été utilisés dans cette méthodologie à l'or. La température de réaction a dû être augmentée et les rendements obtenus, calculés à partir de la quantité de substrat de départ récupérée, sont bons.

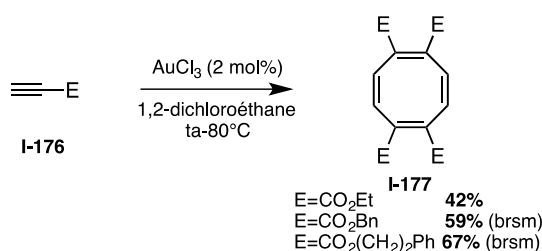


Schéma 53. Synthèse de COTs **I-177** par tétramérisation de propiolates d'ester **I-176** catalysée à l'or

Le groupe de Lopez-Sanchez et Helaja a décrit la synthèse catalysée à l'or d'un COT **I-180** fonctionnalisé avec quatre groupements indoliques (Schéma 54).¹¹⁸ Ce COT est formé à partir du diyne **I-178** en présence de Au/C. En ce qui concerne le mécanisme de cette réaction, il a été postulé que le bisindole intermédiaire **I-179** serait formé dans un premier temps par hydroamination du diyne **I-178**. Puis, une activation C-H du bisindole **I-179** permettrait un double homocouplage conduisant alors au COT **I-180**.

¹¹⁷ Q. Chen, C. Zhang, C. Wen, J. Fang, Z. Du, D. Wu, *Catal. Commun.* **2014**, *56*, 101–105.

¹¹⁸ J. E. Perea-Buceta, T. Wirtanen, O. V. Laukkanen, M. K. Mäkelä, M. Nieger, M. Melchionna, N. Huittinen, J. A. Lopez-Sanchez, J. Helaja, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11835–11839.

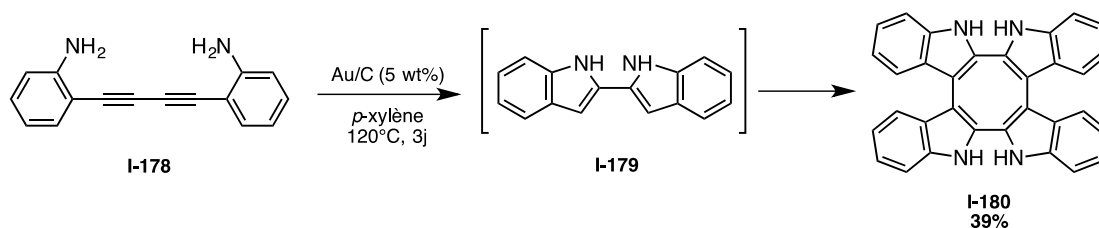


Schéma 54. Synthèse du COT I-180 par hydroamination/activation C-H/double homocouplage catalysés à l'or

1.3.2.3.6. Palladium

Les exemples de synthèse de COTs faisant appel au palladium sont relativement récents et donc peu nombreux.

En 2012, Yamaguchi *et al.* ont utilisé la chimie du palladium pour construire un système π -étendu comportant un COT dans sa structure.¹¹⁹ Ainsi, via une double arylation C-H intermoléculaire entre deux précurseurs bithiazoles I-181, ils ont pu isoler des COTs I-182 substitués par quatre unités thiazoles avec des rendements de 36 et 47% en fonction du groupement aryle présent sur la molécule (Schéma 55). Les systèmes π , obtenus par ce biais, ont montré une grande flexibilité moléculaire ce qui pourrait conduire à des applications intéressantes comme vu précédemment.

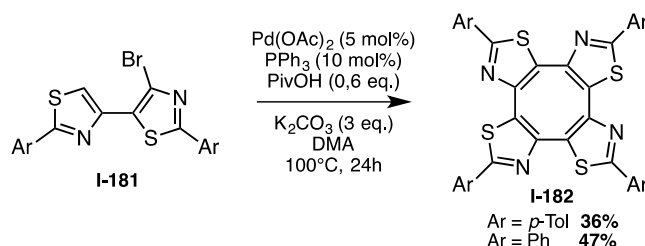
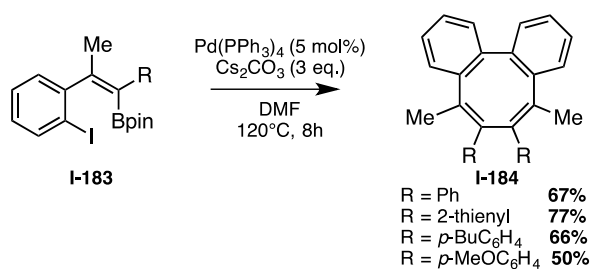


Schéma 55. Synthèse de COTs I-182 fusionnés avec des thiazoles par arylation C-H intermoléculaire

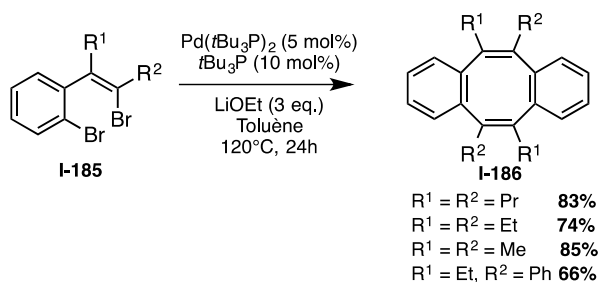
Le groupe de Xi, qui a largement contribué à développer de nouvelles synthèses au cuivre de COTs, a également publié des travaux utilisant du palladium. Il a ainsi décrit la première méthode hautement sélective de préparation de dibenzo[*a,c*]cyclooctatétrènes I-184 catalysée au palladium (Schéma 56).¹²⁰ Cette méthode implique l'homodimérisation cyclique de deux molécules de dérivés de borylvinyl iodobenzènes I-183. Dans certains cas, des traces de dibenzo[*a,e*]cyclooctatétrènes ont pu être observées. Le mécanisme qui a été postulé pour cette transformation implique la participation d'un complexe de palladium (IV) obtenu après addition oxydante dans la liaison C-I de I-183, transmétallation intramoléculaire puis nouvelle addition oxydante d'une deuxième molécule de I-183.

¹¹⁹ K. Mouri, S. Saito, S. Yamaguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5971–5975.

¹²⁰ H. Zhang, J. Wei, F. Zhao, Y. Liang, Z. Wang, Z. Xi, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7439–7441.

Schéma 56. Synthèse de dibenzo[a,c]cyclooctatétrènes **I-184** par homocouplage catalysé au palladium

Plus récemment, le même groupe a décrit une cyclodimérisation de substrats dibromés **I-185** catalysée au palladium (Schéma 57).¹²¹ Cette méthode permet d'obtenir cette fois-ci des dibenzo[a,e]cyclooctatétrènes **I-186** avec de très bons rendements et avec une excellente régiosélectivité. Il a été montré que la substitution sur la double liaison ainsi que sur le cycle aromatique influençaient les rendements de la réaction. De plus, le contrôle de l'effet stérique des ligands sur la régiosélectivité de la formation des dibenzocyclooctatétrènes **I-186** a été étudié. Le mécanisme proposé pour cette transformation passe, là encore, par un complexe de palladium (IV).

Schéma 57. Synthèse de dibenzo[a,e]cyclooctatétrènes **I-186** par cyclodimérisation catalysée au palladium

Parmi toutes les méthodologies de synthèse décrites précédemment, la grande majorité conduit à des COTs substitués possédant un axe de symétrie et/ou un plan de symétrie. Un des challenges dans le domaine de la synthèse de COTs serait donc de trouver de nouvelles voies d'accès à des COTs non symétriques inclus dans des systèmes polycycliques complexes.

¹²¹ K. Ouyang, Z. Xi, *Chinese J. Catal.* **2015**, *36*, 24–32.

2. Travaux antérieurs du laboratoire

2.1. La cyclocarbopalladation 4-*exo-dig* dans des réactions en cascade

Depuis de nombreuses années, notre équipe s'intéresse aux réactions en cascade palladocatalysées dans le but de synthétiser des molécules polycycliques complexes à partir de substrats de départ relativement simples. Un intérêt tout particulier a été porté au développement de réactions en cascade incluant une cyclocarbopalladation 4-*exo-dig*. Ce type de cyclisation, défavorable selon les règles de Baldwin,¹²² permet de créer un cyclobutane tendu à l'intérieur de systèmes polycycliques. A partir du diol **I-188**, il a ainsi été possible de créer de multiples structures complexes dont un aperçu est présenté dans le Schéma 58.

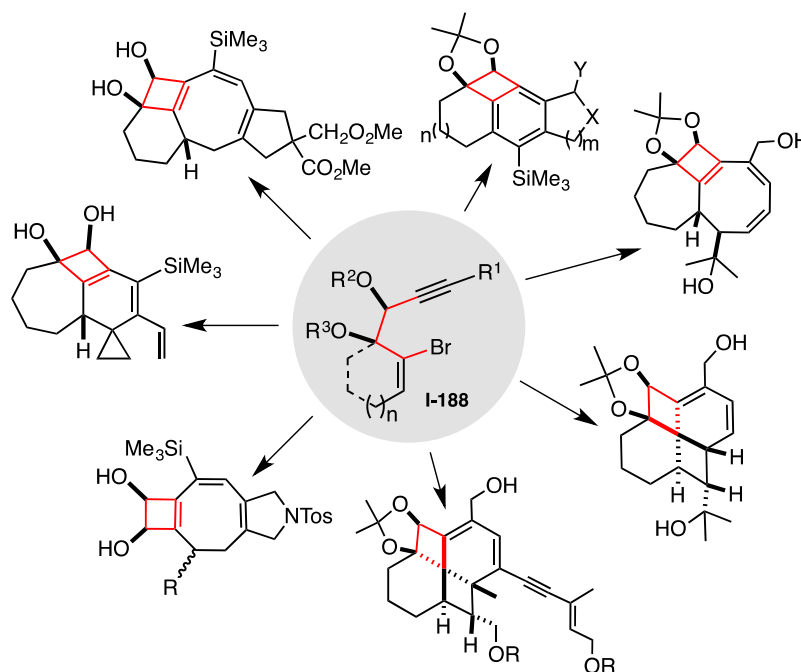


Schéma 58. Diversité structurale obtenue à partir du diol **I-188** par cyclocarbopalladation 4-*exo-dig*

Une des réactions en cascade développée au laboratoire consiste en une cyclocarbopalladation 4-*exo-dig* suivie d'un couplage de Stille avec différents réactifs stannylés de type acétylénique, allylique ou aromatique (Schéma 59).¹²³ Ainsi, au départ du bromure vinylique **I-189**, il est possible d'obtenir des diènes **I-190** avec des rendements pouvant atteindre 86%. Les paramètres structuraux de ce bromure vinylique **I-189** ont d'ailleurs été étudiés et optimisés de façon à favoriser la cyclisation et d'éviter la réaction parasite de ce type de transformation qui est le couplage de Stille direct. Il a ainsi été démontré que la présence du diol (protégé ou non) avec une stéréochimie *anti* était primordiale pour effectuer sélectivement la cyclocarbopalladation 4-*exo-dig*. De plus, l'alcyne doit être substitué

¹²² J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734–736.

¹²³ (a) J. Suffert, B. Salem, P. Klotz, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12107–8. (b) B. Salem, P. Klotz, J. Suffert, *Synthesis* **2004**, *4*, 298–307. (c) C. Bour, J. Suffert, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1390–1395. (d) C. Bour, G. Blond, B. Salem, J. Suffert, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10567–10581.

pour éviter la décomposition lors de la réaction, les groupements triméthylsilyle et hydroxyméthyle étant les substituants privilégiés.

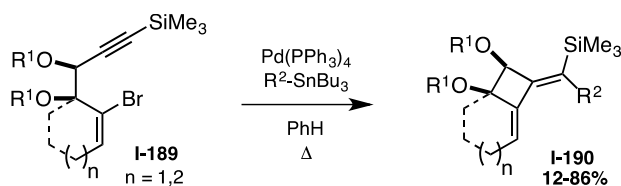


Schéma 59. Réaction en cascade 4-*exo-dig*/couplage de Stille

Lors du développement de cette méthodologie, il a été observé que l'emploi de stannanes alcéniques comme partenaires de couplage dans cette réaction en cascade entraînait la formation du cyclohexadiène **I-192** (Schéma 60).¹²³ En effet, après la cyclocarbopalladation 4-*exo-dig* puis le couplage de Stille, le triène **I-191** obtenu intermédiairement subit une électrocyclisation disrotatoire à six électrons π . Les rendements de cette réaction en cascade vont jusqu'à 91%.

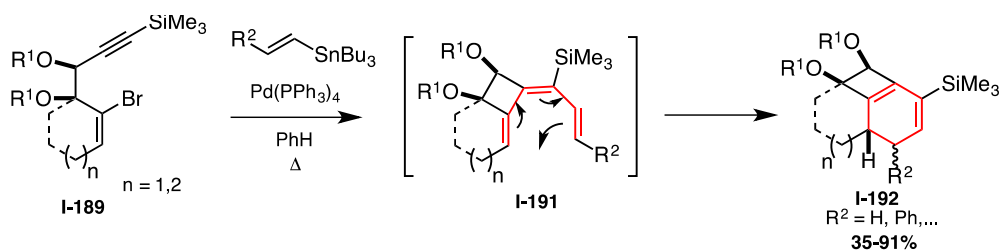


Schéma 60. Réaction en cascade 4-*exo-dig*/Stille/électrocyclisation 6π

2.2. Synthèses de cyclooctanoïdes

De nombreux travaux de l'équipe ont porté sur la synthèse de cyclooctanoïdes, c'est-à-dire de composés possédant un cycle à huit chaînons. Plus de 100 produits naturels contenant un cyclooctanoïde dans leur structure sont connus. Cependant, cette famille de composés présente des difficultés à synthétiser principalement à cause des différentes conformations que ce motif peut adopter et également à cause des tensions de cycle. Basé sur une stratégie dérivée de la réaction en cascade 4-*exo-dig*/Stille/ 6π vue précédemment (Schéma 60), l'équipe a mis au point une nouvelle réaction en cascade terminant cette fois-ci par une électrocyclisation conrotatoire 8π au lieu d'une électrocyclisation 6π (Schéma 61).^{124,123d} Le substrat de départ **I-189** est, dans cette réaction, engagé avec un diène stannylé **I-193** puis le tétraène intermédiaire **I-194** formé subit une électrocyclisation 8π pour donner le cyclooctatriène **I-195** avec des rendements pouvant atteindre 62%.

¹²⁴ B. Salem, J. Suffert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2826–30.

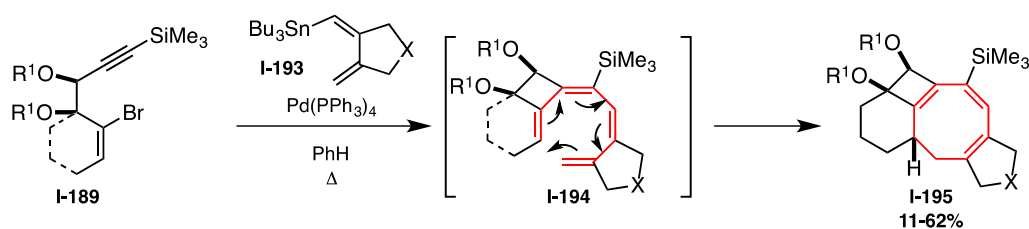


Schéma 61. Réaction en cascade 4-exo-dig/Stille/électrocyclisation 8π

Afin d'améliorer les rendements du cyclooctatriène, une nouvelle voie de synthèse a été envisagée. L'idée était de réaliser une semi-hydrogénation de l'alcyne du triène **I-197** pour former le tétraène **I-198** qui peut alors électrocycliser et conduire au cyclooctatriène **I-199** (Schéma 62).¹²⁵

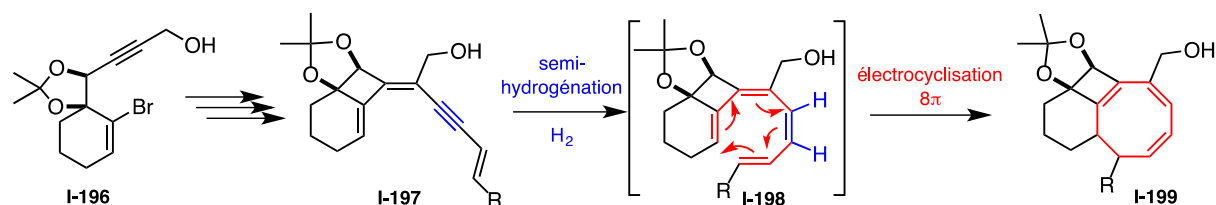


Schéma 62. Stratégie de synthèse de cyclooctatriènes **I-199** par semi-hydrogénation de triènes **I-197**

Dans un premier temps, le triène **I-197** est synthétisé en trois étapes à partir de l'alcool propargylique **I-196**. La première étape est une réaction tandem de cyclocarbopalladation 4-exo-dig/couplage de Stille puis la désilylation de la triple liaison conduit à l'alcyne vrai correspondant qui peut ensuite réagir dans un couplage de Sonogashira avec divers iodures vinyliques (Schéma 63).

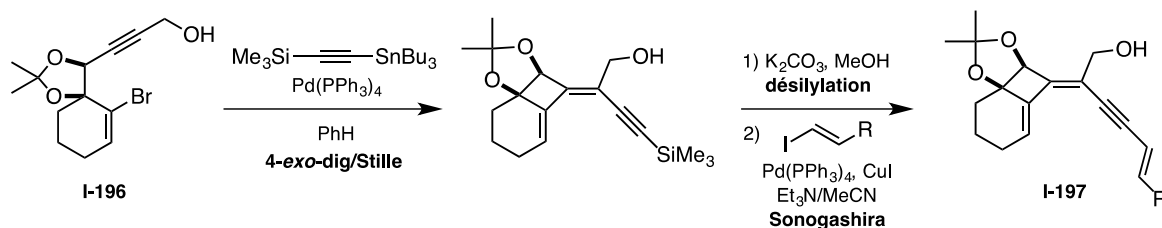
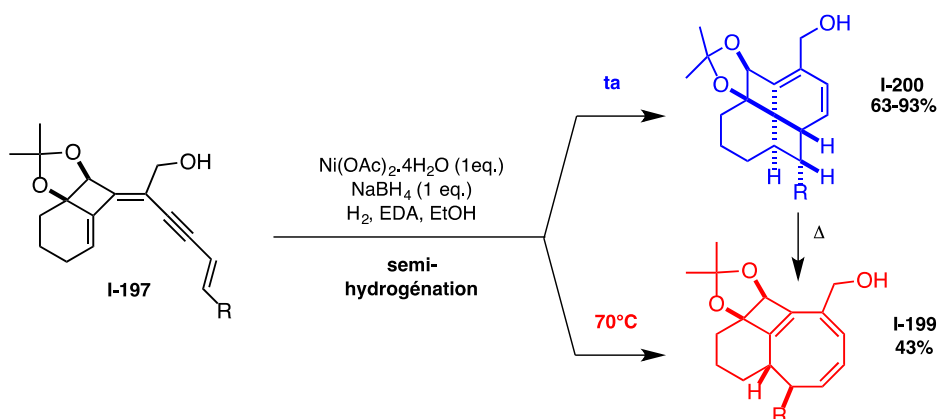


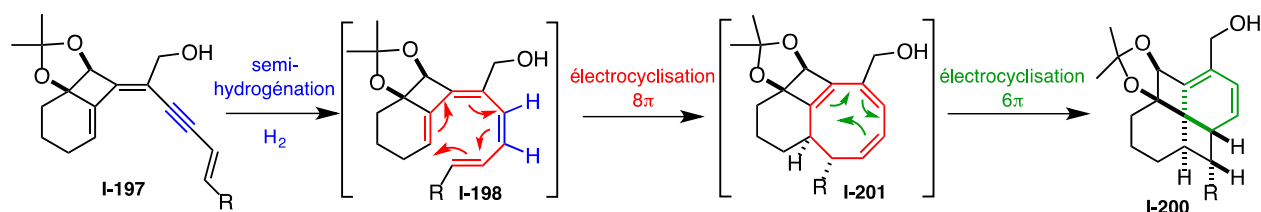
Schéma 63. Synthèse des triènes **I-197** à partir de l'alcool propargylique **I-196**

Après une optimisation des conditions de la semi-hydrogénation, le P2-Ni ($\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, NaBH_4) s'est révélé être le réactif de choix. Cependant, à température ambiante, le cyclooctatriène **I-199** attendu n'a pas été obtenu, un nouveau produit a été formé : le [4.6.4]fenestradiène **I-200** (Schéma 64). Son mécanisme de formation sera détaillé ci-après. Divers exemples de ce composé ont pu être synthétisés via cette méthode avec d'excellents rendements. Il a également été observé que lorsque la réaction est effectuée à 70°C au lieu de la température ambiante, le cyclooctatriène **I-199** est obtenu. A noter qu'il est possible de transformer le fenestradiène **I-200** en cyclooctatriène **I-199** par chauffage, ce dernier étant le produit thermodynamique de la réaction.

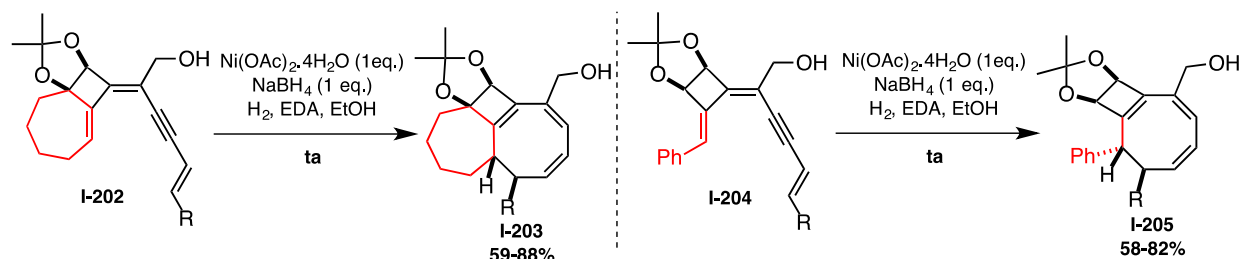
¹²⁵ C. Hulot, G. Blond, J. Suffert, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5046–7.



Concernant le mécanisme de formation du fenestradiène **I-200**, celui-ci provient d'une nouvelle réaction en cascade : après la semi-hydrogénation, l'électrocyclisation 8π a bien lieu mais elle est suivie d'une électrocyclisation dirotatoire à six électrons π (Schéma 65). La stéréochimie particulière et inversée observée entre les fenestradiènes et les cyclooctatriènes isolés s'explique par des différences de torquosélectivité lors de l'électrocyclisation 8π comme l'a confirmé l'étude du mécanisme par calculs DFT.¹²⁶



D'autres dérivés de cyclooctatriènes ont pu être synthétisés via la même méthode en utilisant des triénynes de départ différents, l'un présentant un cycle à sept chaînons **I-202**, l'autre acyclique **I-204** (Schéma 66). Dans ce cas, même à température ambiante, les fenestradiènes n'ont pas été obtenus.



Afin d'éviter la synthèse contraignante des triénynes ainsi que l'étape de semi-hydrogénation, une nouvelle stratégie d'accès aux cyclooctatriènes et aux fenestradiènes a été envisagée. Il s'agit d'une synthèse « one-pot » directement à partir de l'alcool propargylique **I-196** (Schéma 67).¹²⁷

¹²⁶ C. Hulot, S. Amiri, G. Blond, P. R. Schreiner, J. Suffert, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13387–98.

¹²⁷ (a) M. Charpenay, A. Boudhar, G. Blond, J. Suffert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4379–4382. (b) M. Charpenay, A. Boudhar, C. Hulot, G. Blond, J. Suffert, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7568–7591.

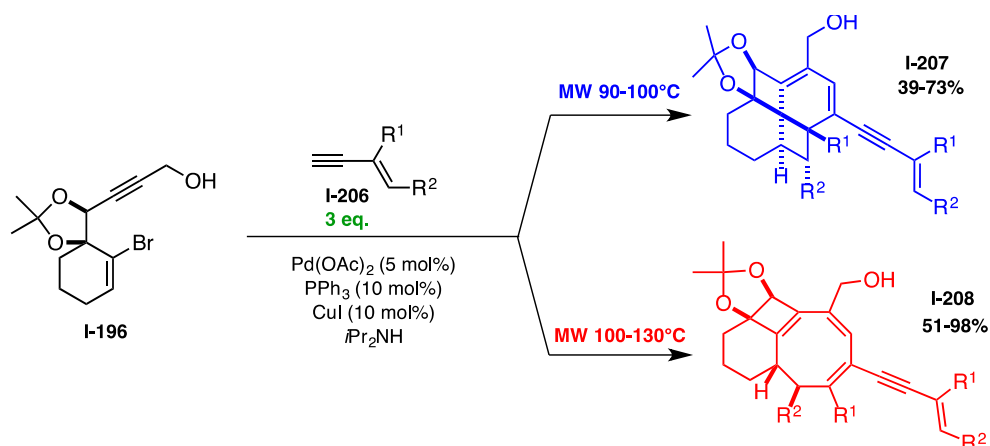


Schéma 67. Synthèse « one-pot » de la seconde génération de fenestradiènes **I-207** et de cyclooctatriènes **I-208**

Le substrat de départ **I-196** mis en présence de trois équivalents d'ényne **I-206** permet d'obtenir, selon la température choisie, soit les cyclooctatriènes **I-208** (à 100-130°C), soit les [4.6.4.6]fenestradiènes **I-207** (à 90-100°C). Les autres paramètres de la réaction restent identiques. Pour cette réaction, le triényne **I-210** est formé *in situ* via une cyclocarbopalladation 4-*exo-dig* suivie d'un couplage de Sonogashira avec un premier équivalent d'ényne **I-206** (Schéma 68). Un deuxième équivalent d'ényne réagit sur la triple liaison du triényne par alcynylation conduisant alors au tétraène **I-211**. Ce dernier subit ensuite une électrocyclisation 8π suivie ou non, en fonction de la température, d'une électrocyclisation 6π pour former le fenestradiène **I-207**.

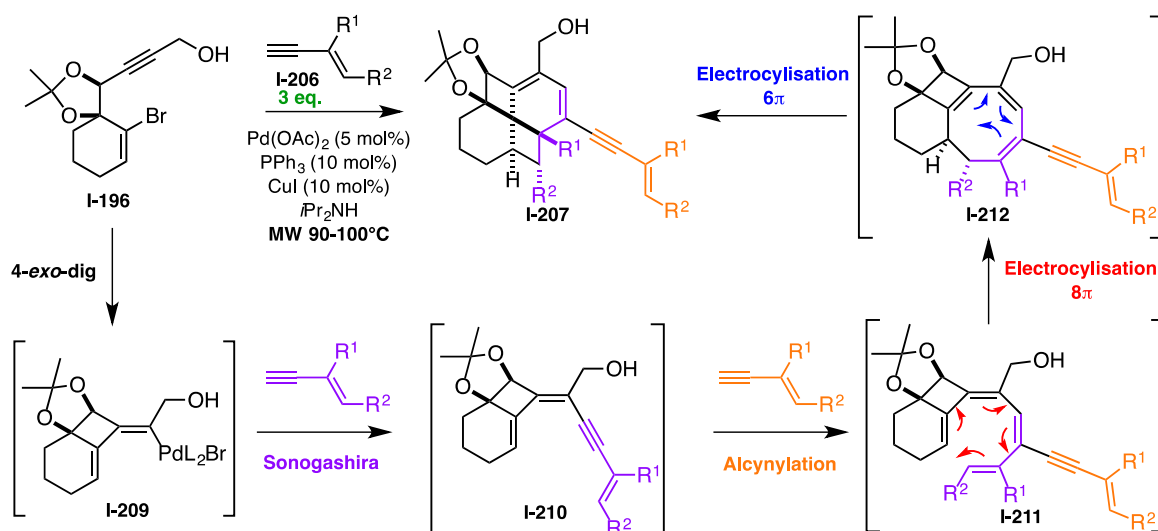


Schéma 68. Mécanisme de la réaction en cascade 4-*exo-dig*/Sonogashira/Alcynylation/ 8π / 6π

Cette voie d'accès « one-pot » aux fenestradiènes et aux cyclooctatriènes est beaucoup plus rapide et facile à réaliser que la précédente méthode et reste tout aussi efficace.

2.3. Premiers essais de synthèse de COT

Le laboratoire s'est également intéressé à un autre cyclooctanoïde : le cyclooctatétraène qui, comme vu au début de ce chapitre, représente un enjeu synthétique.

Une première stratégie, basée sur la réaction en cascade 4-*exo-dig*/Sonogashira/Alcynylation/ 8π décrite précédemment, a été envisagée pour former des COTs (Schéma 69). L'idée était de synthétiser le cyclooctatriène chloré **I-213** puis par une élimination d'une molécule d'HCl, le COT **I-214** pourrait être obtenu. La réaction en cascade entre l'alcool propargylique **I-196** et l'ényne chloré n'a permis d'isoler que 4% de cyclooctatriène **I-213**, rendement trop faible pour pouvoir effectuer l'étape suivante.

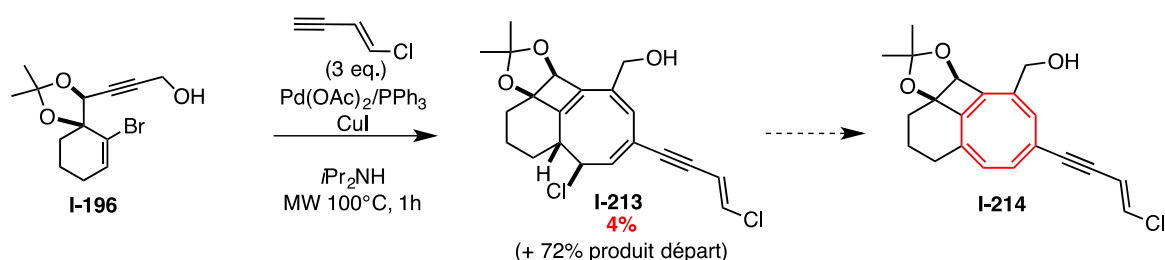


Schéma 69. Premier essai de synthèse de COTs **I-214** via une réaction en cascade 4-*exo-dig*/Sonogashira/alcynylation/ 8π

Une seconde approche a donc été imaginée (Schéma 70). Dans ce cas, il a été envisagé de synthétiser le cyclooctatriène **I-216** possédant une fonction alcool pouvant être transformée en groupe partant. Le départ de ce dernier permettrait ainsi de former une double liaison exocyclique (**I-217**) qui peut alors isomériser pour former le COT **I-218**. D'après des calculs énergétiques, le COT **I-218** aurait une énergie plus basse donc une meilleure stabilité que le cyclooctatriène **I-217**.

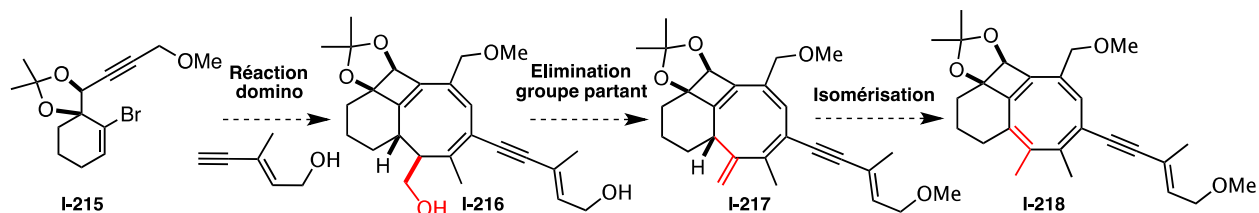


Schéma 70. Seconde stratégie de synthèse de COTs **I-218** envisagée

La réaction en cascade a permis d'isoler le cyclooctatriène **I-216** avec un rendement de 83% (Schéma 71). La méthylation sélective de l'alcool allylique a été effectuée avec un rendement de 41% donnant le composé **I-219**. Par la suite, deux stratégies ont été envisagées : la formation du tosylate ou la bromation de l'alcool en position homopropargylique. Cette dernière réaction (NBS/PPh₃/DCM) n'a conduit qu'à une dégradation du milieu réactionnel. La formation du dérivé tosylé **I-220**, avec un rendement de 63%, a permis de tester l'étape d'élimination. Le composé **I-217** a pu être obtenu, d'une part, directement en présence de NaI/DBU en chauffant à 100°C, d'autre part, en deux étapes via le composé iodé **I-221** correspondant en chauffant la réaction à 50°C. Néanmoins, cette stratégie de synthèse a dû être abandonnée du fait de la migration impossible de la double liaison à l'intérieur du cycle à 8 chaînons pour former le COT **I-218**.

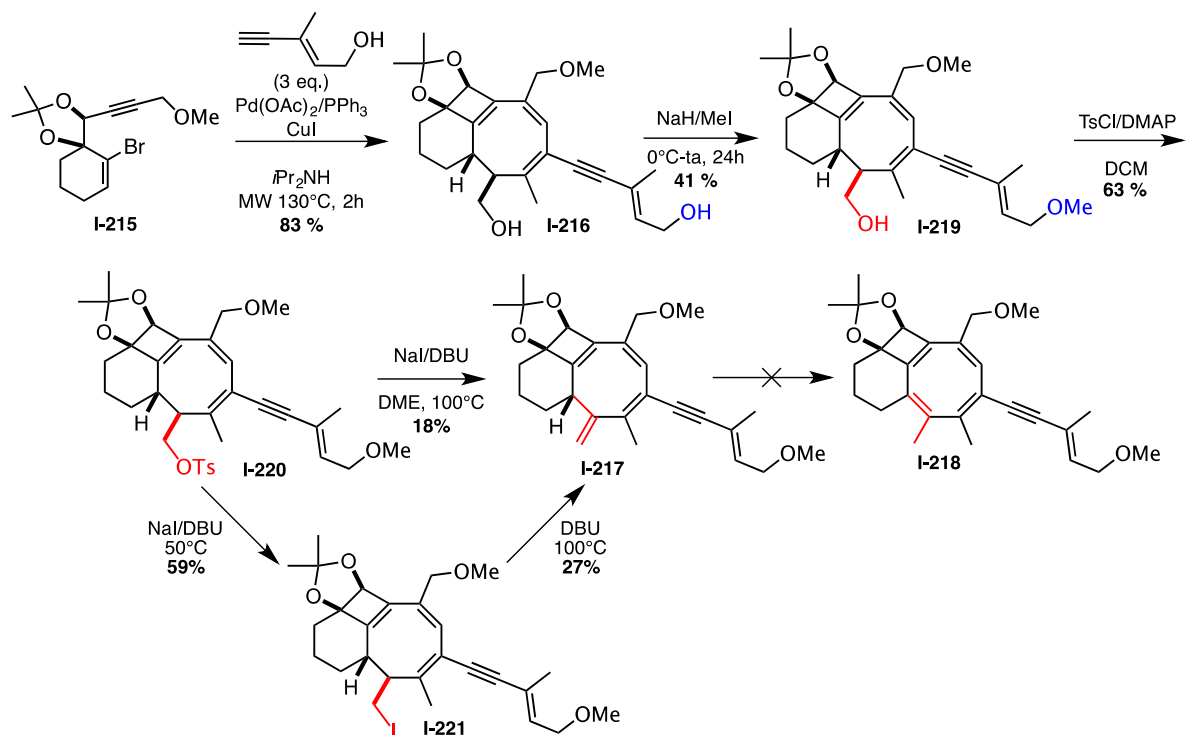


Schéma 71. Résultats obtenus dans la seconde stratégie de synthèse des COTs I-218

3. Objectifs de la thèse

Dans ce contexte, nous avons décidé d'élaborer un nouveau substrat de départ qui pourrait potentiellement permettre de former des COTs par réaction en cascade palladocatalysée. C'est ainsi que nous avons imaginé le substrat de type **1** présentant trois triples liaisons (Schéma 72). Dans un premier temps, des voies d'accès à ce type de substrat doivent être trouvées. Pour cela, il est envisagé d'utiliser soit la cyclohexane-1,3-dione, soit la 3-éthoxycyclohex-2-en-1-one comme précurseurs synthétiques.

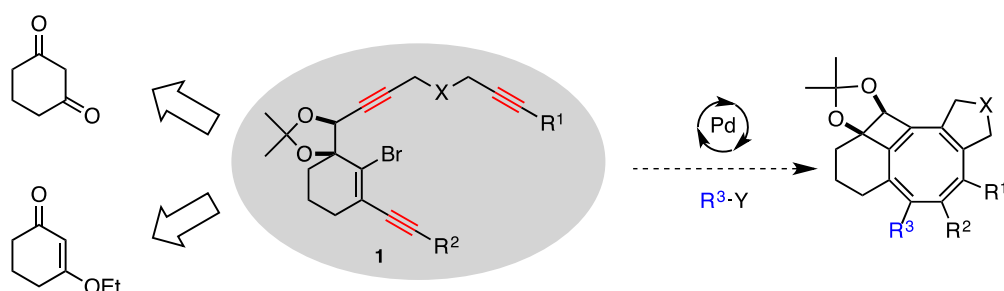


Schéma 72. Etude d'un nouveau type de substrat

Le substrat **1** engagé dans des conditions de réactions en cascade palladocatalysées peut potentiellement mener à différents produits (Schéma 73). Après addition oxydante du palladium dans la liaison carbone-brome, l'intermédiaire palladé pourrait subir deux cyclocarbopalladations successives : 4-*exo*-dig et 5-*exo*-dig formant ainsi un cyclobutane et un dérivé de cyclopentane. Différentes transformations de ce nouvel intermédiaire palladé pourraient ensuite être envisagées :

- Une cyclocarbopalladation 7-*exo*-dig qui conduirait à la formation d'un cycloheptatriène après le couplage croisé final.
- Une cyclocarbopalladation 8-*endo*-dig menant à un COT. Même si celle-ci n'est pas favorable dans la chimie du palladium, un COT pourrait être formé par cette voie.
- Une électrocyclisation à huit électrons π pourrait aussi conduire à la formation d'un COT.
- Une électrocyclisation à six électrons π suivie d'un couplage croisé pourrait former un cyclohexadiène.

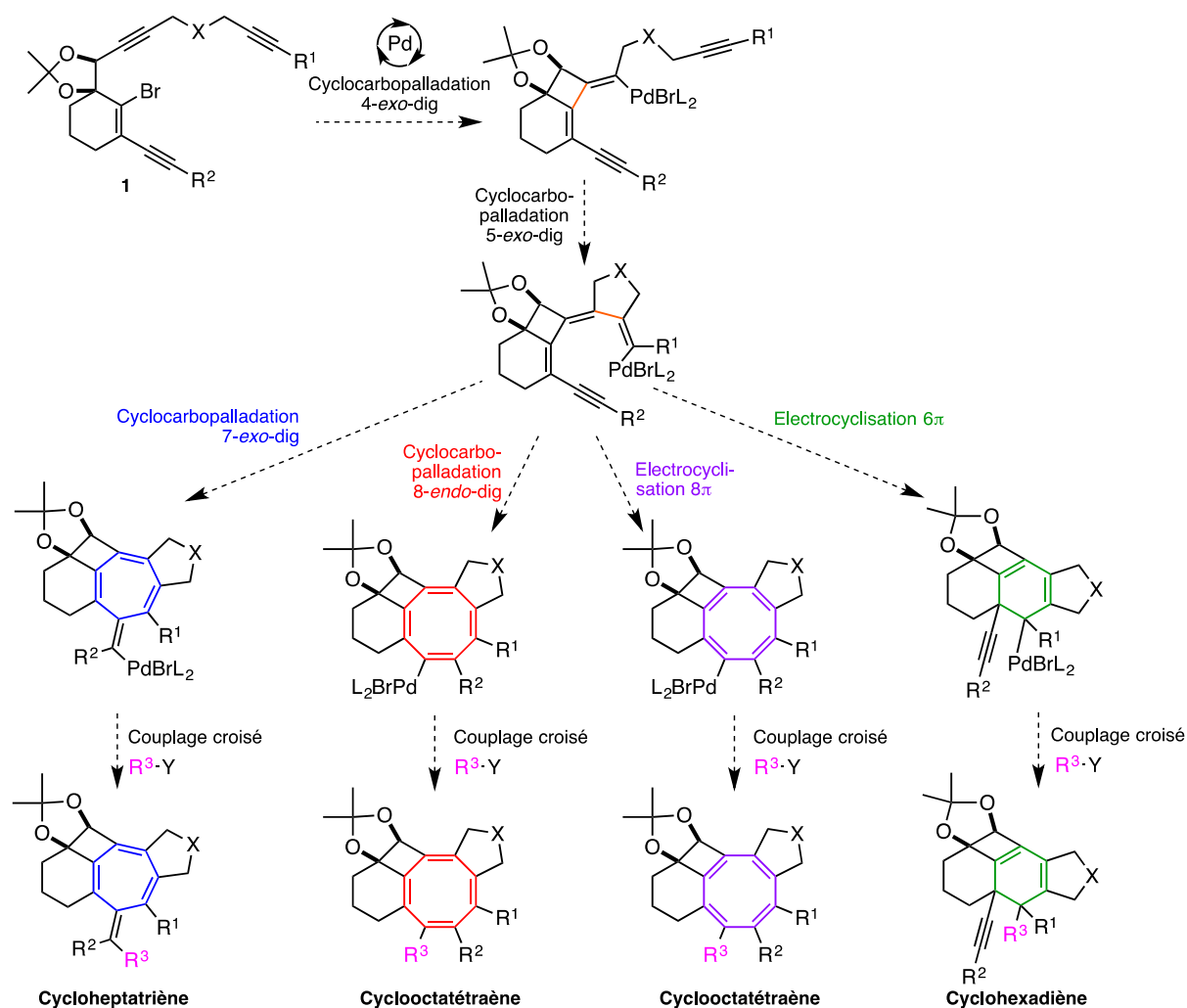


Schéma 73. Aperçu des produits potentiellement synthétisables via la réaction en cascade sur le substrat **1**

Une étude mécanistique approfondie sera effectuée afin de comprendre la formation privilégiée de certains produits aux dépens d'autres lors de la réaction en cascade au départ du substrat **1**.

Une multitude de variation peut être imaginée autour de ce substrat départ **1** : longueur des chaînes, taille des cycles ou encore introduction d'hétéroatomes (Schéma 74). Via ces modifications, des systèmes polycycliques avec une large diversité structurale pourront être obtenus. L'étude de ces substrats variés permettra de voir l'étendue et les limites de notre réaction en cascade.

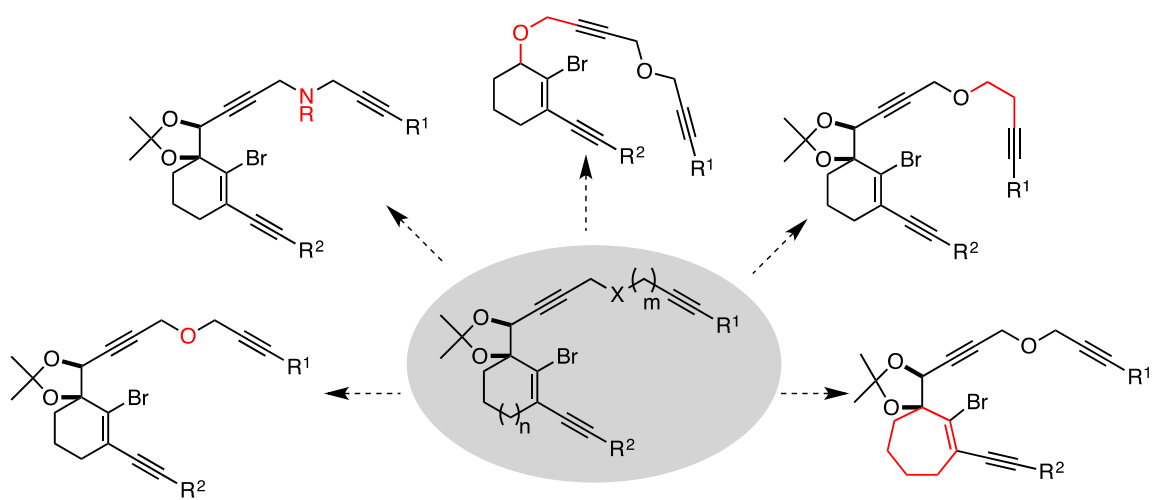


Schéma 74. Récapitulatif des différents substrats 1 ciblés pour étudier la réaction en cascade envisagée

**CHAPITRE 2. DEVELOPPEMENT
D'UNE REACTION EN CASCADE
POUR LA SYNTHESE DE COTs**

Ce chapitre est consacré à la mise au point d'une nouvelle réaction en cascade menant potentiellement à des COTs au départ du substrat de type **1** (Schéma 75). Il est envisagé d'utiliser un couplage de Stille comme transformation finale de cette réaction en cascade palladocatalysée.

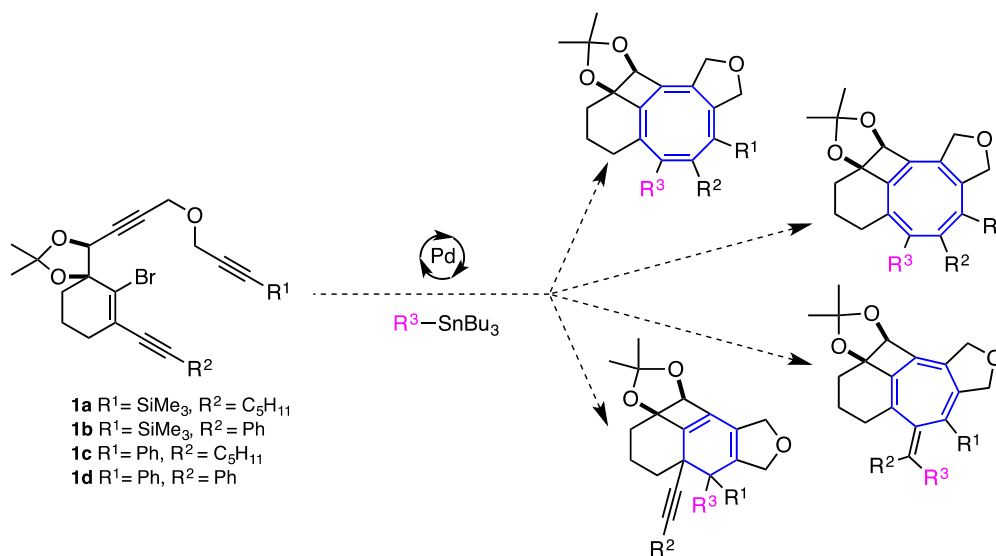


Schéma 75. Produits envisageables de la réaction en cascade-couplage de Stille à partir du substrat **1**

Tout d'abord, le développement de la synthèse des substrats de départ utilisés dans cette réaction en cascade sera présenté. Dans un second temps, ces substrats seront testés dans des conditions réactionnelles palladocatalysées afin d'observer quels produits polycycliques sont formés. Une étude des différents paramètres de la réaction sera détaillée dans le but de comprendre leur influence.

1. Synthèse des substrats **1a**, **1b**, **1c** et **1d**

Plusieurs voies de synthèse ont été envisagées pour former le substrat de départ **1**. Les rétrosynthèses de ces voies sont présentées dans le Schéma 76.

Une première stratégie (Voie A) a été imaginée dans laquelle la diversité moléculaire (R¹ et R²) est apportée en fin de synthèse. Le composé **1** peut être obtenu à partir du triflate **2** par couplage de Sonogashira, la chaîne inférieure portant le substituant R² étant ainsi introduite lors de la dernière étape. Ce triflate **2** proviendrait de l'énol protégé **3**, lui-même obtenu par addition de la chaîne supérieure sur la cétone α,β -insaturée **4**. Cette dernière pourrait être synthétisée à partir de la cyclohexane-1,3-dione commerciale.

Les voies B et C utilisent l'énynone **5** comme intermédiaire commun qui, par addition de la chaîne supérieure, conduit au substrat **1**. Par la voie B, cette énynone **5** pourrait être formée par couplage de Sonogashira effectué sur le triflate **6**. Celui-ci pourrait être obtenu par bromation et triflation de la cyclohexane-1,3-dione commerciale. Par la voie C, l'énynone **5** pourrait être synthétisée au départ de la 3-éthoxycyclohex-2-èn-1-one commerciale par addition d'un organomagnésien puis par traitement acide.

Chacune de ces trois voies est détaillée dans les paragraphes suivants.

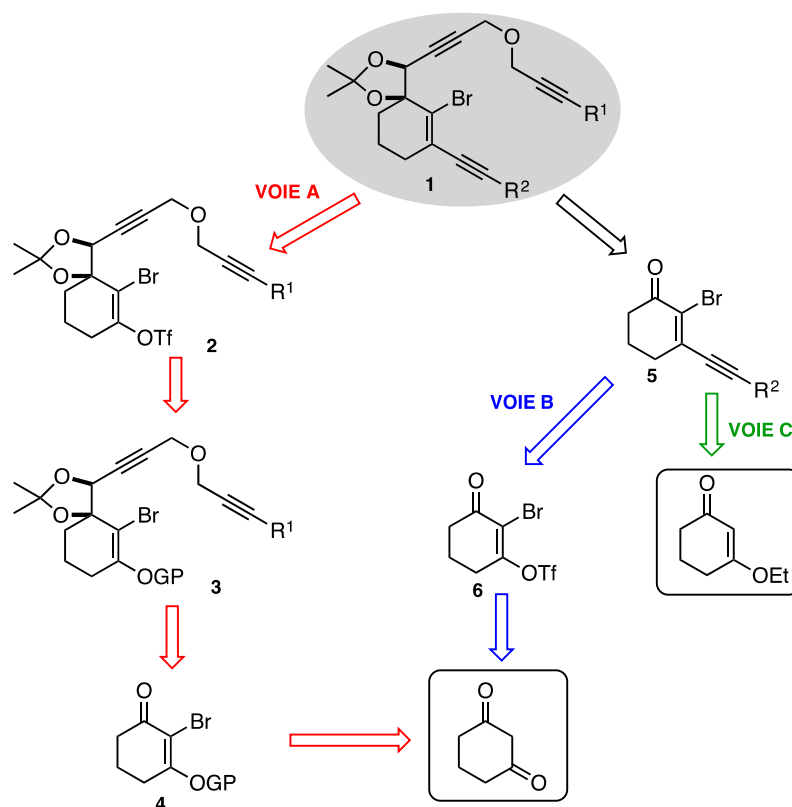


Schéma 76. Rétrosynthèses des trois voies d'accès au substrat 1

1.1. Voie A via la protection d'un émol

La synthèse via la voie A débute par la bromation de la cyclohexane-1,3-dione en présence de bromate de potassium et d'acide bromhydrique pour donner l'émol bromé **7** avec un rendement de 80% (Schéma 77).¹²⁸

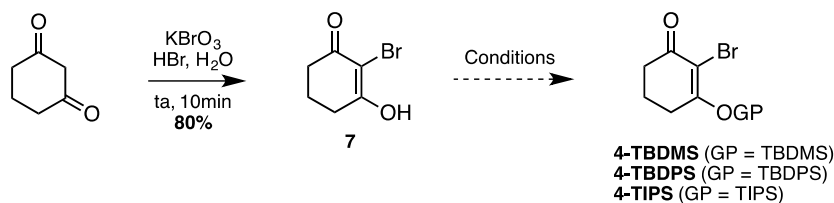


Schéma 77. Bromation de la cyclohexane-1,3-dione et protection de l'émol résultant

L'étape suivante consiste à protéger l'émol **7** sous forme d'éther d'émol silylé **4**. Pour cela, le *tert*-butyldiméthylsilyle (TBDMS) a tout d'abord été testé comme groupement protecteur.¹²⁹ La protection a été réalisée dans des conditions classiques pour ce type de réaction en présence d'imidazole dans du DMF¹³⁰ ou du DCM¹³¹ (Tableau 1). Lorsque le DMF est utilisé comme solvant de la réaction, le produit **4-TBDMS** n'est pas formé (Entrée 1). Le DCM s'est révélé être le meilleur solvant pour cette réaction (Entrées 2 et 3). La purification des produits s'est cependant avérée

¹²⁸ R. G. Shepherd, A. C. White, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 6, 2153–2155.

¹²⁹ P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed.; John Wiley & Sons **2006**.

¹³⁰ E. J. Corey, A. Venkateswlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6190–6191.

¹³¹ J. R. Rodriguez, L. Castedo, J. L. Mascarenas, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2923–2930.

problématique puisque la désilylation du produit **4-TBDMS** est observée malgré un traitement de la silice à la triéthylamine (Entrée 2). Finalement, le meilleur résultat a été obtenu avec une purification sur silice non traitée avec un rendement de 64% (Entrée 3). Le produit **4-TBDMS** a pu être engagé dans l'étape suivante.

Entrée	Produit 4 attendu	Conditions	Résultats
1	4-TBDMS	TBDMSCl, imidazole, DMF ta, 2j	Dégradation
2	4-TBDMS	TBDMSCl, imidazole, DCM ta, 3j	Uniquement 7^a
3	4-TBDMS	TBDMSCl, imidazole, DCM ta, 2j	64% 4-TBDMS^b

^a Purification par chromatographie sur silice traitée avec Et₃N

^b Purification par chromatographie sur silice non traitée

Tableau 1. Résultats de la protection de l'énol **7** avec le groupement TBDMS

Afin d'introduire la chaîne supérieure sur la cétone α,β -insaturée **4-TBDMS**, l'éther propargylique **9** a été préparé (Schéma 78). L'alcool propargylique réagit sur l'éthoxyéthène en conditions acides pour former l'alcyne vrai **8** qui est ensuite fonctionnalisé par un groupement triméthylsilyle via la formation d'un organomagnésien. L'éther propargylique **9** est alors obtenu avec un rendement global de 88%.

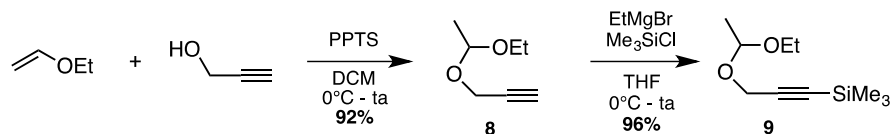
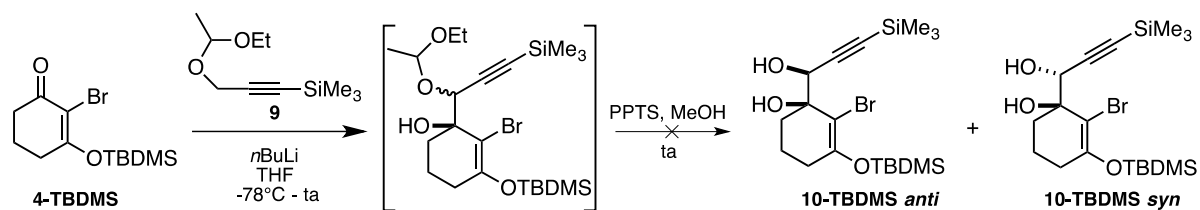


Schéma 78. Synthèse de l'éther propargylique **9**

Pour synthétiser le diol **10-TBDMS anti**, celui qui nous intéresse pour la suite de la synthèse, l'éther propargylique **9** est mis en présence de *n*BuLi pour former *in situ* l'organolithien correspondant par abstraction d'un proton propargylique (Schéma 79). Une addition 1,2 de cet organolithien sur la cétone α,β -insaturée **4-TBDMS** permet d'obtenir des acétals diastéréoisomères intermédiaires qui ne seront pas isolés. Un traitement acide (PPTS, MeOH) de ces acétals permettrait de former les diols **10-TBDMS anti** et *syn*, séparables par chromatographie. Cependant, cette étape de déprotection des acétals n'a pas permis d'obtenir les deux diols attendus. En effet, dans ces conditions, le groupement TBDMS n'est pas stable et est donc éliminé comme l'a montré Prakash *et al.* dans un article de 1989 où ils utilisent du PPTS dans l'éthanol pour déprotéger sélectivement un alcool portant un groupement TBDMS.¹³²

¹³² C. Prakash, S. Saleh, I. A. Blair, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 19–22.


 Schéma 79. Formation des diols **10-TBDMS** à partir de l'éther d'énol silylé **4-TBDMS**

Ces résultats nous ont donc amené à tester deux autres autres groupements silylés plus stables à l'hydrolyse acide que le TBDMS pour protéger l'énol **7** (Tableau 2)¹²⁹: le *tert*-butyldiphénylesilyle (TBDPS, Entrée 1) et le triisopropylsilyle (TIPS, Entrée 2).¹³³ Dans les deux cas, l'éther d'énol silylé **4** résultant n'est pas stable lors de la purification sur silice. Les rendements obtenus sont ainsi relativement faibles et les produits isolés ne sont pas totalement purs.

Entrée	Produit 4 attendu	Conditions	Résultats
1	4-TBDPS	TBDPSCI, imidazole, DCM ta, 20h	<29% 4-TBDPS + présence de 7 ^a
2	4-TIPS	TIPSCI, imidazole, DCM ta, 18h	<34% 4-TIPS + dégradation ^a

^a Purification par chromatographie sur silice non traitée

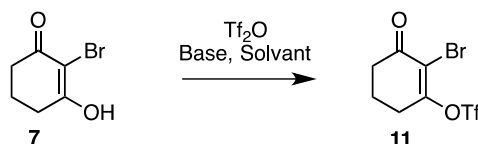
 Tableau 2. Résultats de la protection de l'énol **7** avec les groupements TBDPS et TIPS

L'instabilité de ces produits silylés sur silice laisse présager de difficultés de purification lors de chacune des étapes suivantes de la synthèse du substrat **1**. De plus, au vue des réactions suivantes, il est nécessaire d'avoir un groupement protecteur stable à des conditions très variées (acides, bases) ce qui rend complexe la détermination du groupement adapté. De ce fait, la voie A ne semble donc pas être la plus appropriée pour accéder au substrat **1**. C'est pourquoi deux autres voies ont été envisagées.

¹³³ C. Rücker, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1009–1064.

1.2. Voie B via un couplage de Sonogashira

La voie B débute, comme pour la voie A, par la bromation de la cyclohexane-1,3-dione pour donner l'énol bromé **7**. L'étape suivante consiste à introduire la fonction triflate nécessaire pour le couplage de Sonogashira qui suivra. Pour former le triflate **11**, l'énol bromé **7** est déprotoné par une base, l'énolate résultant est alors piégé par l'anhydride triflique (Tableau 3). L'utilisation d'hydrure de sodium comme base dans cette réaction n'a permis d'isoler que 33% du composé **11**, la réaction n'étant pas totale (Entrée 1).¹³⁴ En présence de triéthylamine, la transformation est dans ce cas totale et un rendement de 95% a pu être obtenu (Entrée 2).¹³⁵



Entrée	Conditions	Résultats
1	NaH, DME, de 0°C (30 min) à ta (2h) puis ajout Tf_2O à -78°C (2h)	Réaction non totale 33% 11
2	Et_3N , DCM puis Tf_2O , de 0°C (10 min) à ta (20 min)	95% 11

Tableau 3. Résultats de la triflation de l'énol **7**

Après avoir déterminé les meilleures conditions pour l'étape de triflation, le composé **11** est engagé dans un couplage de Sonogashira dans le but d'introduire la triple liaison de la chaîne inférieure. La liaison carbone-triflate étant plus réactive que la liaison carbone-brome envers les espèces palladées, le couplage croisé devrait se faire très majoritairement sur cette position à température ambiante.¹³⁶ De plus, l'effet électroattracteur du groupement carbonyle accentue cette différence de réactivité.

Une optimisation des conditions réactionnelles du couplage de Sonogashira a dû être effectuée (Tableau 4). En effet, lors du premier essai, seulement 46% de l'énynone **12a** attendue a pu être isolée (Entrée 1). Deux produits secondaires se forment lors de cette réaction : l'énynone **13a** (13%) correspondant au produit **12a** déhalogéné et le diyne **14a** issu de l'homocouplage de l'alcyne vrai, une réaction parasite classique du couplage de Sonogashira. Nous verrons ci-après les raisons pouvant expliquer la présence de ces deux produits secondaires.

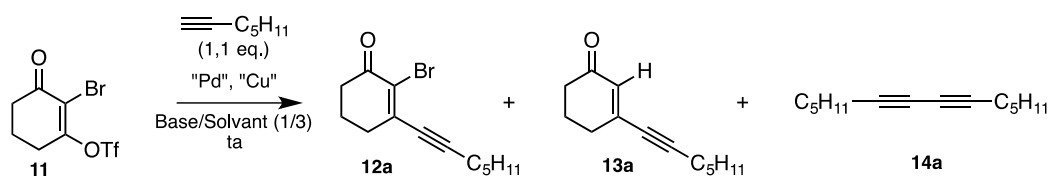
L'optimisation a été réalisée à température ambiante en utilisant le 1-heptyne comme alcyne vrai, l'iodure de cuivre comme co-catalyseur et un ratio base/solvant de 1 pour 3 (Tableau 4). Il a été remarqué que le changement de solvant (Entrées 1-3) ou de source de palladium (Entrées 3-5) influençait le ratio entre les différents produits. Cependant, aucune de ces variations n'a permis d'obtenir exclusivement l'énynone bromée **12a** attendue avec un bon rendement. Le dernier paramètre qui a été modifié est la base (Entrées 3, 6-8). Lorsque la diisopropylamine est utilisée, le

¹³⁴ P. Von Zezschwitz, F. Petry, A. de Meijere, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4035–4046.

¹³⁵ K. W. Stagliano, A. Emadi, Z. Lu, H. C. Malinakova, B. Twenter, M. Yu, L. E. Holland, A. M. Rom, J. S. Harwood, R. Amin, et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5651–5665.

¹³⁶ R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922.

diyne **14a** est formé majoritairement, seulement des traces de l'énynone **12a** sont observées (Entrées 6 et 7). Au contraire, l'emploi de la base de Hünig mène majoritairement au produit attendu avec un rendement de 87% (Entrée 8). Ces dernières conditions sont donc retenues pour cette étape.



Entrée	Catalyseurs	Base	Solvant	Temps	Enynone 12a ^a	Enynone 13a ^a	Diyne 14a ^a
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5 mol%) Cul (10 mol%)	Et ₃ N	PhH	2h	55% (46%)	14% (13%)	31%
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5 mol%) Cul (10 mol%)	Et ₃ N	THF	30min	43%	17%	40%
3	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5 mol%) Cul (10 mol%)	Et ₃ N	DME	1h	29%	16%	55%
4	Pd(PPh₃)₄ (5 mol%) Cul (10 mol%)	Et ₃ N	DME	4h	21% (19%)	8% (<19%)	71%
5	Pd(OAc)₂/PPh₃ (5/10 mol%) Cul (10 mol%)	Et ₃ N	DME	4h	43% (<48%)	9% (<18%)	48%
6	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5 mol%) Cul (10 mol%)	<i>i</i>Pr₂NH	DME	30min	6%	8%	86%
7	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5 mol%) Cul (10 mol%)	<i>i</i> Pr ₂ NH	THF	1h	Traces	-	Majoritaire
8	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5 mol%) Cul (10 mol%)	<i>i</i>Pr₂NEt	DME	4h	Majoritaire (87%)	-	Traces

^a Ratio des différents produits déterminé par GC-MS (entre parenthèses, rendements des produits isolés)

Tableau 4. Optimisation du couplage de Sonogashira

Le mécanisme exact de la réaction de Sonogashira catalysée au palladium et au cuivre n'est, à ce jour, pas encore bien compris. Ceci est principalement dû aux difficultés liées à l'isolement et à la caractérisation des espèces organométalliques intermédiaires qui pourraient expliquer le rôle conjoint des deux métaux présents. L'influence des différents paramètres de cette réaction est donc difficilement rationalisable. Il est généralement accepté que le mécanisme se passe via deux cycles catalytiques indépendants (Schéma 80).¹³⁷ Le cycle catalytique du palladium débute par l'addition oxydante de l'espèce active Pd⁰L₂, générée *in situ* à partir du complexe de palladium initial, dans la liaison R¹-X (R¹ = vinyl, aryl, hétéroaryl ; X = I, Br, Cl, OTf) pour former le complexe **A**. Les ligands de l'espèce active Pd⁰L₂ peuvent être des phosphines, la base ou le solvant de réaction ou encore des alcynes présents dans le milieu réactionnel. L'étape suivante connecte les deux cycles catalytiques via la transmétallation, généralement l'étape limitante, de l'acétylure de cuivre pour former le complexe palladé **B**. L'alcyne disubstitué final est alors obtenu après une isomérisation *trans/cis* suivie d'une élimination réductrice qui régénère le catalyseur. Alors que le cycle catalytique du

¹³⁷ R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084–121.

palladium est classique pour la formation de liaison C-C, le cycle catalytique du cuivre est lui moins connu. La présence de base permet la formation de l'acétylure de cuivre avec l'aide du complexe de cuivre π -alcyne qui permet de rendre plus acide le proton acétylénique.

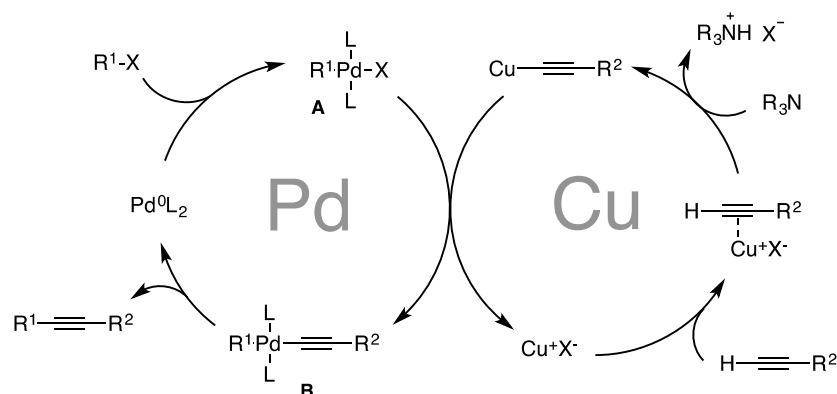


Schéma 80. Mécanisme postulé du couplage de Sonogashira catalysé au Pd/Cu

- Influence de l'amine

Le rôle de la base est crucial dans le couplage de Sonogashira et notamment lorsque celui-ci s'effectue sans co-catalyseur de cuivre. Les amines, utilisées souvent en excès ou comme solvant, se sont avérées être les bases les plus efficaces dans ce type de transformation. Comme dans notre cas, la nature de l'amine employée peut grandement influencer les rendements et la vitesse de réaction.^{138,139} Ces observations peuvent s'expliquer par l'implication de l'amine à différentes étapes de la réaction. En effet, hormis son utilité dans la déprotonation de l'alcyne terminal, de nombreux travaux ont porté sur les multiples rôles de cette amine. Le groupe de Jutand a notamment beaucoup contribué à expliquer le rôle de l'amine dans le couplage de Sonogashira sans cuivre dont le mécanisme postulé est décrit dans le Schéma 81.¹⁴⁰

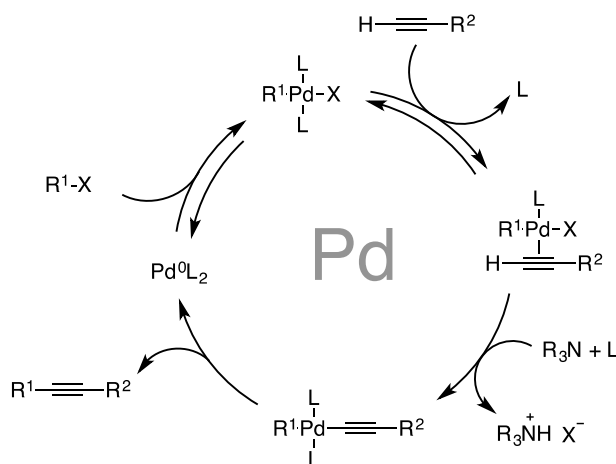


Schéma 81. Mécanisme postulé du couplage de Sonogashira sans cuivre

¹³⁸ M. Alami, F. Ferri, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6403–6406.

¹³⁹ I. N. Houpis, W. B. Choi, P. J. Reider, A. Molina, H. Churchill, J. Lynch, R. P. Volante, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9355–9358.

¹⁴⁰ M. Karak, L. C. A. Barbosa, G. C. Hargaden, *RSC Adv.* **2014**, 4, 53442–53466.

Jutand *et al.* ont montré que les amines pouvaient accélérer l'addition oxydante en formant un complexe $[Pd^0L(\text{amine})]$ plus réactif que le complexe $[Pd^0L_2]$.¹⁴¹ Elles peuvent aussi substituer un des ligands L du complexe $[R^1PdX(L)_2]$ résultant de l'addition oxydante, formant ainsi un complexe $[R^1PdX(L)(\text{amine})]$.¹⁴² Cette substitution est un processus réversible dont l'équilibre dépend des groupements R¹ et X, de la basicité et de l'encombrement stérique de l'amine. L'amine peut alors entrer en compétition avec l'alcyne pour la substitution d'un ligand L du complexe $[R^1PdX(L)_2]$. L'amine étant souvent utilisée en large excès ou comme solvant de la réaction, cette substitution du ligand L par l'amine est très favorable ce qui peut fortement influencer le mécanisme de la réaction. Les deux complexes $[R^1PdX(L)(\pi\text{-alcyne})]$ et $[R^1PdX(\text{amine})(\pi\text{-alcyne})]$ peuvent être envisagés comme des intermédiaires en fonction de la capacité de l'amine à être un bon ligand ou non. L'implication de l'amine à de multiples étapes du couplage de Sonogashira explique donc les différences de résultats obtenus lors de notre optimisation en variant la nature de cette amine.

Il est également souvent considéré que l'amine tertiaire a un rôle dans la réduction *in situ* du complexe de Pd^{II}, utilisé comme pré-catalyseur, en Pd⁰, l'espèce active de la réaction catalytique. Il a cependant été montré récemment que la réduction de $[Pd^{II}Cl_2(PPh_3)_2]$ en Pd⁰ n'avait pas lieu en présence d'amine tertiaire.¹⁴³ C'est seulement une action conjointe de l'amine et d'eau qui permet de former le complexe de Pd⁰. Dans notre cas, le couplage de Sonogashira étant réalisé dans des conditions strictement anhydres, l'amine n'a donc pas le rôle d'agent réducteur du pré-catalyseur Pd^{II}.

- **Homocouplage de l'alcyne terminal**

La présence de cuivre comme co-catalyseur, bien que bénéfique pour augmenter l'efficacité du couplage de Sonogashira, peut présenter des inconvénients. Ainsi, la formation *in situ* d'acétylure de cuivre dans les conditions de la réaction de Sonogashira génère souvent des produits d'homocouplage de l'alcyne terminal en conditions oxydantes (air ou agents oxydants) via une réaction de type couplage de Glaser (Schéma 82) ou couplage de Hay.¹⁴⁴

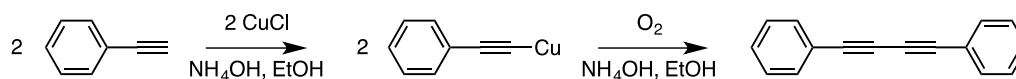


Schéma 82. Couplage de Glaser

Il est donc nécessaire d'éviter la présence d'oxygène dans le milieu réactionnel pour bloquer cette réaction d'homocouplage. Dans notre cas, des précautions ont été prises notamment en effectuant un dégazage par des cycles de congélation/décongélation (Freeze-Pump-Thaw cycles). Néanmoins, malgré ces précautions, la formation du diène **14a** est observée en quantité non négligeable dans certaines conditions réactionnelles (Tableau 4). Plusieurs explications peuvent être apportées pour justifier ces observations.

¹⁴¹ A. Tougerti, S. Negri, A. Jutand, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 666–76.

¹⁴² A. Jutand, S. Négri, A. Principaud, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, *2005*, 631–635.

¹⁴³ C. Amatore, L. El Kaïm, L. Grimaud, A. Jutand, A. Meignié, G. Romanov, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4709–4713.

¹⁴⁴ (a) P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632–2657. (b) H. A. Stefani, A. S. Guarezemini, R. Cella, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7871–7918. (c) W. Shi, A. Lei, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2763–2772.

Une première explication peut être donnée lorsque le complexe $[(PPh_3)_2Pd^{II}Cl_2]$ est utilisé comme pré-catalyseur (Schéma 83).¹⁴⁵ La transmétallation de deux équivalents d'acétylure de cuivre formé *in situ* sur ce complexe de palladium (II) conduit au complexe $[(PPh_3)_2Pd^{II}(alcyne)_2]$. Par élimination réductrice, le 1,3-diynes est obtenu et un complexe de palladium (0) est généré, qui est l'espèce active du catalyseur dans le couplage de Sonogashira (Schéma 83, cycle A).

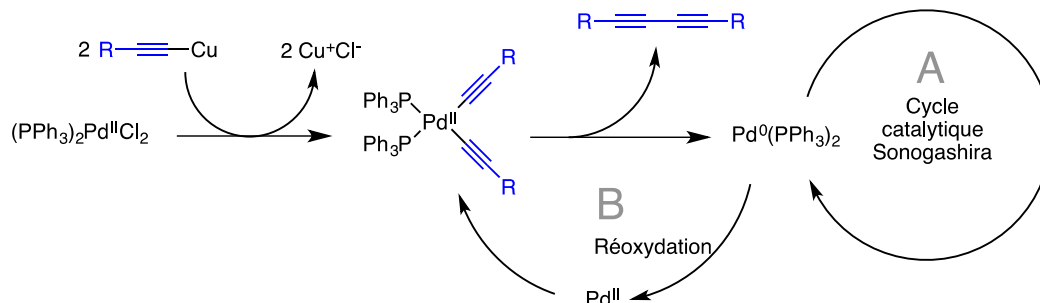


Schéma 83. Mécanisme de l'homocouplage d'alcyne terminal

La formation de 1,3-diynes au cours du couplage de Sonogashira est continuellement reportée dans la littérature.¹⁴⁶ La quantité de produit formé diffère d'une réaction à l'autre variant de 1 à plus de 4 équivalents par rapport à la quantité de complexe de palladium engagé (jusqu'à 6 équivalents dans notre cas). Cependant, le pré-catalyseur Pd^{II} , contenant uniquement deux halogènes, permet seulement un homocouplage d'alcyne quantitatif par rapport à la charge globale de palladium.

Une autre explication est donc nécessaire pour comprendre la formation des 1,3-diynes. Les méthodologies de synthèse de 1,3-diynes par homocouplage oxydant d'alcyne terminaux catalysé par un système Pd/Cu utilisent toutes un oxydant en quantité stœchiométrique afin de réoxyder Pd^0 en Pd^{II} (Schéma 83, cycle B). Hormis l'oxygène,¹⁴⁷ on trouve parmi ces oxydants le diiode,¹⁴⁸ la chloroacétone,¹⁴⁹ le bromoacétate d'éthyle¹⁵⁰ ou encore le bromure d'allyle.¹⁵¹ Il est intéressant de noter que les halogénures servant d'oxydants sont généralement déficients en électrons. Dans notre réaction de Sonogashira, nous pouvons faire l'hypothèse que les bromures vinyliques **11** et/ou **12a** pourraient servir d'agents oxydants. Cette supposition permettrait également d'expliquer la présence du composé déhalogéné **13a**.

Des travaux de Marder *et al.* viennent confirmer cette hypothèse.¹⁵² Ils ont proposé une explication au faible rendement obtenu lors du couplage croisé catalysé par un système Pd/Cu entre le bromopentafluorobenzène et l'éthynyltriméthylsilane. Une réaction de compétition pourrait avoir lieu entre l'halogénure d'aryle comme agent oxydant et l'alcyne terminal potentiellement donneur

¹⁴⁵ G. P. McGlacken, I. J. S. Fairlamb, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4011–4029.

¹⁴⁶ (a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 50, 4467–4470. (b) D. Villemin, E. Schigeko, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 293, C10–C12. (c) K. A. Horn, R. B. Grossman, A. A. Whitenack, *J. Organomet. Chem.* **1987**, 332, 271–278. (d) G. T. Crisp, B. L. Flynn, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6614–6619. (e) E. V. Tretyakov, D. W. Knight, S. F. Vasilevsky, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3713–3720.

¹⁴⁷ A. S. Batsanov, J. C. Collings, I. J. S. Fairlamb, J. P. Holland, J. A. K. Howard, Z. Lin, T. B. Marder, A. C. Parsons, R. M. Ward, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 703–706.

¹⁴⁸ Q. Liu, D. J. Burton, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4371–4374.

¹⁴⁹ R. Rossi, A. Carpita, C. Bigelli, *Organica, S. Mfn, Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 523–526.

¹⁵⁰ A. Lei, M. Srivastava, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1969–1971.

¹⁵¹ M. Vlassa, I. Ciocan-Tarta, F. Margineanu, I. Oprean, *Tetrahedron* **1996**, 52, 1337–1342.

¹⁵² P. Nguyen, Z. Yuan, L. Agocs, G. Lesley, T. B. Marder, *Inorganica Chim. Acta* **1994**, 220, 289–296.

d'hydrogène. Une série d'expériences a été réalisée pour étudier ce processus. Le dérivé benzénique **15** mis en présence d'éthynyltriméthylsilane, de base, de Pd^{II} et de Cu^I a conduit à la formation de plusieurs produits dont le diyne **16** et le composé déhalogéné **17** (Schéma 84). Il a été établi que la quantité de produit déhalogéné **17** formée augmentait simultanément avec la formation du diyne **16**. Lorsque X = I, en plus des composés **16** et **17**, les deux produits de couplage croisé **18** et **19** ont également été observés. Dans le cas de X = Br, uniquement les produits **16** et **17** issus respectivement de l'homocouplage et de la déhalogénéation ont été formés. Ces résultats prouvent que la voie d'homocouplage/déhalogénéation rivalise avec celle du couplage croisé. Des études mécanistiques supplémentaires seraient nécessaires pour comprendre plus précisément l'origine de la déhalogénéation et donc de l'homocouplage.

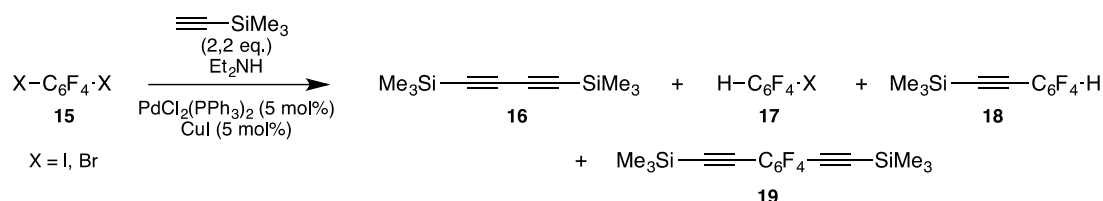


Schéma 84. Travaux de Marder et al. sur l'homocouplage et la déhalogénéation observés lors d'un couplage de Sonogashira

A la lumière de ces résultats, il est possible de postuler un mécanisme expliquant, dans notre cas, la formation du dérivé débromé **13** et du diyne **14** (Schéma 85). Le complexe de Pd⁰ généré *in situ* peut réagir dans le cycle catalytique du couplage de Sonogashira (cycle de gauche) pour former l'énynone bromée **12**. Ce dernier, qui est le produit attendu de notre réaction, pourrait servir d'agent oxydant pour oxyder le Pd⁰ en Pd^{II} (cycle de droite). La transmétallation de deux équivalents d'acétylure de cuivre sur ce complexe de Pd^{II} permettrait de former le complexe [L₂Pd^{II}(alcyne)₂] qui, par élimination réductrice, donnerait le diyne **14**. De l'étape de transmétallation résulterait également un organocuprate qui pourrait être protoné pour finalement donner l'énynone débromée **13**.

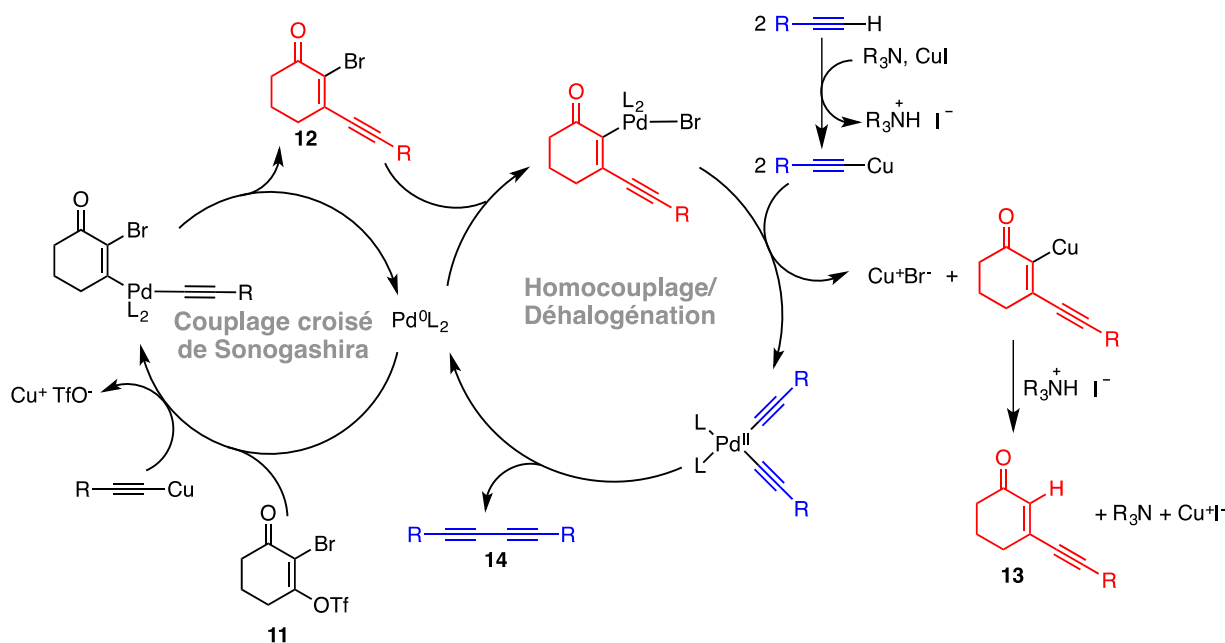


Schéma 85. Mécanisme postulé expliquant la formation des produits **12**, **13** et **14**

Ce mécanisme révèle bien la compétition existante entre le couplage de Sonogashira et l'homocouplage. Le produit issu du couplage de Sonogashira pouvant lui-même être promoteur de l'homocouplage de par son caractère oxydant. Le composé de départ **11** pourrait également jouer le rôle d'oxydant du Pd⁰ même si le produit déhalogéné correspondant n'a pas été isolé.

Les conditions optimales pour le couplage de Sonogashira ont permis de synthétiser à l'échelle du gramme avec de très bons rendements deux ényones différentes, l'une (**12a**) avec un groupement pentyle sur l'alcyne, l'autre (**12b**) avec un groupement phényle. Les charges catalytiques pour cette réaction peuvent être diminuées jusqu'à 2 mol% pour le palladium et jusqu'à 5 mol% pour le cuivre, le temps de réaction étant plus long mais les rendements similaires.

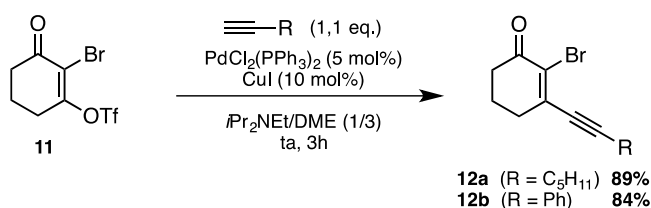


Schéma 86. Résultats du couplage de Sonogashira dans les conditions optimales

La suite de la synthèse des substrats de type **1** à partir l'énynone **12** sera présentée dans le paragraphe 1.4.

1.3. Voie C via une addition 1,2 d'organomagnésien

Une voie alternative au couplage de Sonogashira a été envisagée afin de réduire d'une étape la synthèse des substrats de type **1**. Deux stratégies peuvent être suivies pour synthétiser l'énynone bromée **12** à partir du produit commercial 3-éthoxycyclohex-2-èn-1-one (Schéma 87) :

- soit la bromation est effectuée, dans un premier temps, pour donner le composé **20** suivie d'une alcynylation afin d'introduire la triple liaison de la chaîne inférieure,
- soit, à l'inverse, l'alcynylation est tout d'abord réalisée pour obtenir le composé intermédiaire **13** qui est ensuite bromé.

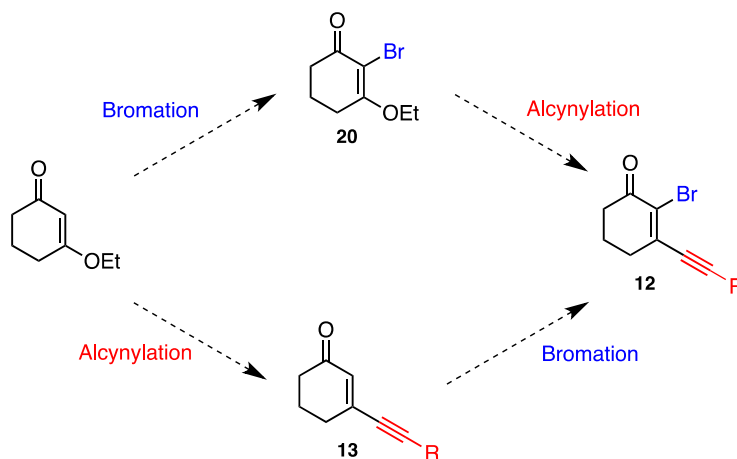


Schéma 87. Stratégies de synthèse de l'énynone bromée **12** via la voie C

1.3.1. Stratégie 1 : Bromation puis alcynylation

L'étape de bromation de la 3-éthoxycyclohex-2-èn-1-one, décrite dans la littérature,¹⁵³ utilise le N-bromosuccinimide comme agent de bromation dans du tétrachlorométhane. Le composé bromé **20** est obtenu avec un excellent rendement de 94% (Schéma 88).

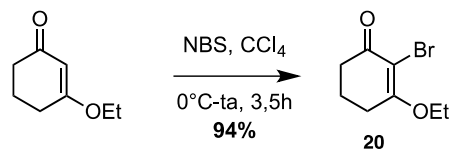


Schéma 88. Bromation de la 3-éthoxycyclohex-2-èn-1-one

L'alkylation de l'énone bromée **20** a déjà été reportée par Paquette *et al.* mais seulement pour introduire un groupement méthyle et non pas un alcyne comme dans notre cas (Schéma 89). Les auteurs ont décrit deux méthodes : l'une via l'addition en 1,2 d'un organolithien,¹⁵³ l'autre via l'addition en 1,2 d'un organomagnésien.¹⁵⁴

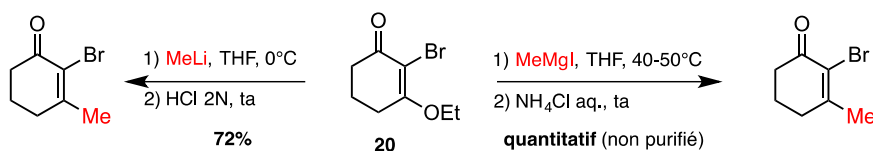


Schéma 89. Méthylation de l'énone bromée **20** selon Paquette *et al.*

Le seul exemple de la littérature où un alcyne est additionné sur un système similaire est effectué directement sur la 3-éthoxycyclohex-2-èn-1-one commerciale et non sur son dérivé bromé (Schéma 90).¹⁵⁵ Un acétylure de magnésium, formé *in situ*, est additionné en 1,2 sur l'éthoxyénone de départ. Après un traitement acide, l'énynone attendue est isolée avec des rendements modérés.

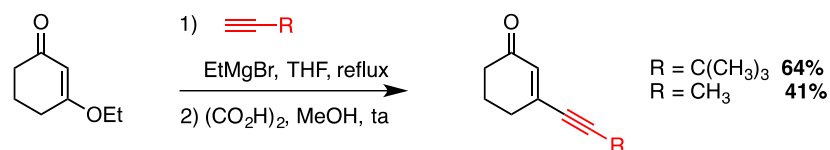


Schéma 90. Alcynylation via l'addition d'un acétylure de magnésium selon Rathjen *et al.*

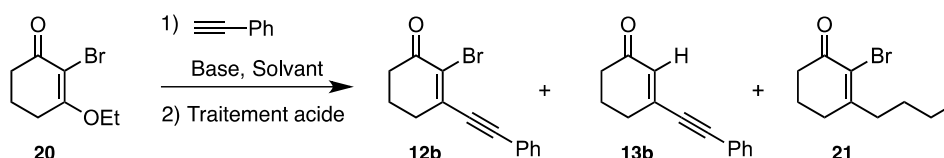
En s'inspirant de ces méthodes, nous avons testé différentes conditions réactionnelles dans le but d'ajouter le phénylacétylène sur l'éthoxyénone bromée **20** (Tableau 5). Dans un premier temps, le *n*-butyllithium a été utilisé comme base pour former *in situ* le phénylacétylure de lithium qui peut s'ajouter sur la cétone du composé **20** (Entrée 1). Après un traitement avec une solution d'HCl

¹⁵³ D. T. Belmont, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4102–4107.

¹⁵⁴ L. A. Paquette, G. Zon, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 224–233.

¹⁵⁵ H.-J. Rathjen, P. Margaretha, S. Wolff, W. C. Agosta, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3904–3909.

2N, seulement 9% de l'énynone **12b** est isolé. Le produit **21**, qui correspond à l'addition en position 1,2 de la chaîne butyle du *n*BuLi, est également formé (11%). Beaucoup de dégradation a été observée au cours de cette réaction. L'utilisation du bromure d'éthylmagnésium comme base a permis d'isoler 33% d'énynone **12b** (Entrée 2). Le rendement atteint 47% lorsque trois équivalents de phénylacétylène et d'EtMgBr sont employés (Entrée 3). L'augmentation à cinq équivalents des réactifs utilisés ne permet pas d'obtenir un meilleur rendement (Entrée 4). Enfin, une dernière base a été examinée, le diisopropylamide de lithium (LDA), formé *in situ* à partir de diisopropylamine et de *n*-butyllithium (Entrée 5). Le brut réactionnel s'étant révélé moins propre que celui de l'entrée 3, le produit **12b** n'a pas été isolé.



Entrée	Conditions	Résultats
1	1) Phénylacétylène (1,2 eq.), <i>n</i> BuLi (1,2 eq.), THF, -78°C/ta 2) HCl 2N, ta	9% 12b + 11% 21 + dégradation
2	1) Phénylacétylène (1,2 eq.), EtMgBr (1,2 eq.), THF, 50°C/ta 2) HCl 2N, ta	33% 12b
3	1) Phénylacétylène (3 eq.), EtMgBr (3 eq.), THF, 50°C/ta 2) HCl 2N, ta	47% 12b
4	1) Phénylacétylène (5 eq.), EtMgBr (5 eq.), THF, 50°C/ta 2) HCl 2N, ta	25% 12b + 10% 13b + dégradation
5	1) Phénylacétylène (3 eq.), <i>i</i> Pr ₂ NH (3,3 eq.), <i>n</i> BuLi (3,3 eq.), THF, -78°C/ta 2) HCl 2N, ta	RMN du brut réactionnel : présence du produit 12b mais réaction moins propre qu'avec EtMgBr (Entrée 3)

Tableau 5. Optimisation des conditions d'alcynylation conduisant à l'énynone bromée **12b**

Finalement, le meilleur rendement a été obtenu en utilisant trois équivalents de phénylacétylène et d'EtMgBr puis en effectuant un traitement avec HCl 2N (Entrée 3).

Au niveau du mécanisme de cette réaction, l'acétylure de magnésium, formé *in situ* par réaction entre l'alcyne terminal et la base, effectuée, dans un premier temps, une addition en position 1,2 de la cétone α,β -insaturée **20** (Schéma 91). Le traitement acide réalisé ensuite va permettre l'hydrolyse de l'éther d'énol. Pour cela, l'élimination d'une molécule d'eau permet de former un ion oxonium sur lequel une molécule d'eau va s'additionner à nouveau. Après prototropie, une molécule d'éthanol est éliminée conduisant ainsi à la cétone **12b**.

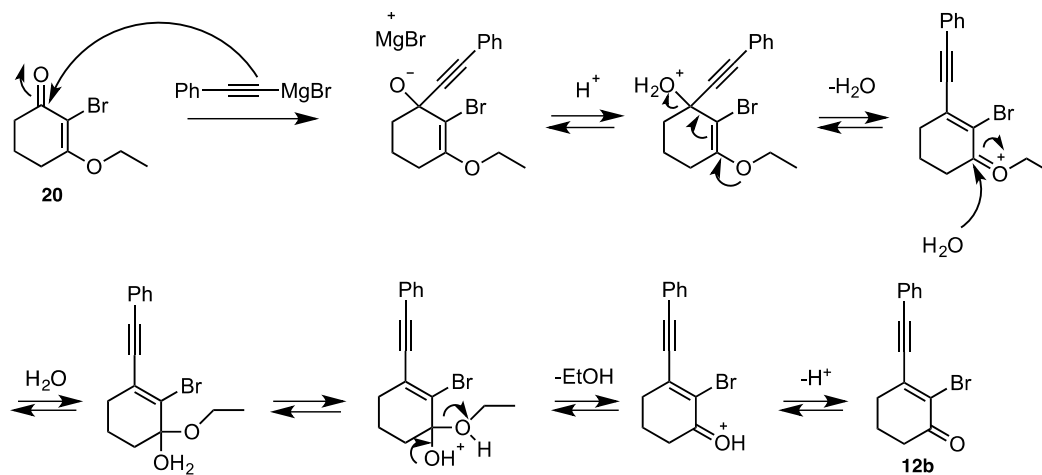
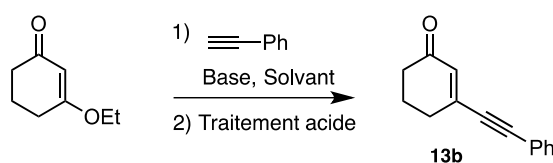


Schéma 91. Mécanisme de l'alcynylation du composé 20

En résumé, cette première stratégie de la voie C, consistant à réaliser la bromation puis l'alcynylation de la 3-éthoxycyclohex-2-èn-1-one, a mené à des résultats mitigés. En effet, si l'étape de bromation a montré un excellent rendement, l'étape d'alcynylation, en revanche, s'est révélée plus difficile à accomplir. C'est pourquoi, la seconde stratégie a été testée.

1.3.2. Stratégie 2 : Alcynylation puis bromation

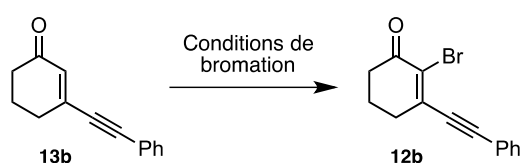
L'alcynylation de la 3-éthoxycyclohex-2-èn-1-one via un acétylure de magnésium a déjà été reporté dans la littérature comme vu auparavant (Schéma 90).¹⁵⁵ Basé sur ces travaux et sur nos résultats obtenus avec la première stratégie, le choix de la base s'est porté sur le bromure d'éthylmagnésium (Tableau 6). L'optimisation a été effectuée avec le phénylacétylène comme alcyne terminal. Lorsque trois équivalents de ce dernier et de base sont utilisés, l'énynone **13b** est isolée quantitativement après le traitement au HCl 2N (Entrée 1). Une division par deux du nombre d'équivalents entraîne une chute du rendement à 82% (Entrée 2). Pour cette raison, nous retiendrons donc les conditions de l'entrée 1.



Entrée	Conditions	Rendement 13b
1	1) Phénylacétylène (3 eq.), EtMgBr (3 eq.), THF, 50°C/ta 2) HCl 2N, ta	quantitatif
2	1) Phénylacétylène (1,5 eq.), EtMgBr (1,5 eq.), THF, 50°C/ta 2) HCl 2N, ta	82%

Tableau 6. Optimisation des conditions d'alcynylation conduisant à l'énynone 13b

La bromation de l'énynone **13b** a nécessité une optimisation des conditions (Tableau 7). Le dibrome a tout d'abord été utilisé afin d'effectuer la dibromation de l'énynone **13b** qui, par un traitement à la triéthylamine, permettrait d'accéder à l'énynone bromée **12b** attendue.¹⁵⁶ La réaction n'a pas été totale et les produits **13b** et **12b** se sont révélés inséparables par chromatographie sur silice ce qui complique cette bromation (Entrée 1). Dans le but de transformer totalement **13b** en **12b**, le temps de réaction a été allongé mais sans succès puisque seule de la dégradation a été observée (Entrée 2). Les résultats avec le dibrome n'étant pas satisfaisants, un autre agent de bromation a été testé : la N-bromosuccinimide (NBS) (Entrée 3-5). Inspiré par les travaux de Bovonsombat *et al.*,¹⁵⁷ la pyridine N-oxyle (PNO) a été utilisée afin d'activer la cétone α,β -insaturée par une addition en position 1,4 (Schéma 92). Pour avoir une conversion totale, l'ajout de plusieurs équivalents de NBS au cours de la réaction s'est avéré nécessaire. Des rendements oscillants entre 24% (Entrée 3) et 68% (Entrée 4) ont été obtenus. Au vue de ces résultats, cette réaction semble difficilement reproductible et les rendements relativement variables d'une expérience à l'autre.



Entrée	Conditions	Résultats
1	Br_2 (1,1 eq.), DCM à 0°C, 1h30 puis Et_3N (1,2 eq.) à ta, 1h	Réaction non totale 13b et 12b inséparables
2	Br_2 (1,1 eq.), DCM à 0°C/ta, 3j puis Et_3N (1,2 eq.) à ta, 2h	Dégradation
3	NBS (4x1,1 eq. sur 2j), PNO (1,5 eq.), MeCN ta, 51h	24% 12b
4	NBS (2x1,1 eq. ajoutés par portions sur 4h), PNO (1,5 eq.), MeCN, ta, 7j	68% 12b
5	NBS (2 eq. + 1 eq. ajoutés par portions sur 18h), PNO (1,5 eq.), MeCN, ta, 38h	53% 12b

Tableau 7. Optimisation des conditions de bromation de l'énynone **13b** pour former l'énynone bromée **12b**

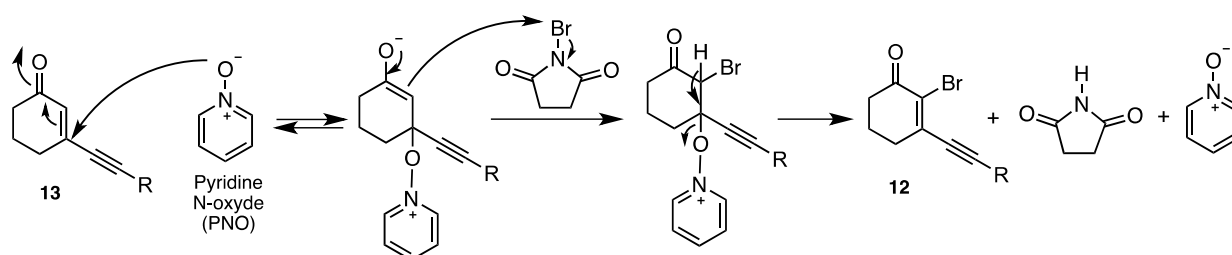


Schéma 92. Mécanisme de bromation de l'énynone **13** en présence de NBS et de PNO

¹⁵⁶ C. J. Kowalski, A. E. Weber, K. W. Fields, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5088–5093.

¹⁵⁷ P. Bovonsombat, R. Rujiwarangkul, T. Bowornkiengkai, J. Leykajarakul, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8607–8610.

Cette bromation a également été étudiée sur le substrat présentant la chaîne pentyle comme substituant de la triple liaison inférieure. L'énynone **13a** a été synthétisée quantitativement via l'addition de l'acétylure de magnésium sur la 3-éthoxycyclohex-2-èn-1-one (Schéma 93) selon la méthode précédemment optimisée. Les conditions de bromation utilisées auparavant, à savoir NBS/PNO, ont été employées (Tableau 8). Ici encore, les rendements varient en fonction du mode d'ajout du NBS (par portions, en une seule fois ou en solution). Le meilleur résultat a été obtenu en ajoutant directement deux équivalents de NBS (Entrée 5). Après 52h de réaction, le produit **12a** est isolé avec un rendement de 55%.

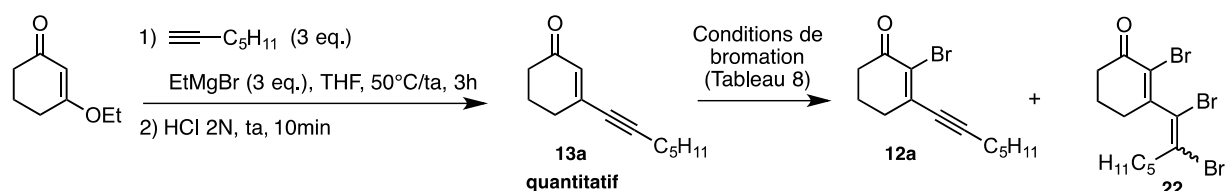


Schéma 93. Alcylation/Bromation pour former l'énynone bromée **12a**

Entrée	Conditions	Résultats
1	NBS (3 eq. + 1 eq. ajoutés par portions sur 19h), PNO (1,5 eq.), MeCN, ta, 24h	48% 22
2	NBS (3 eq. en solution dans MeCN ajoutés au goutte à goutte sur 4h), PNO (1,5 eq.), MeCN ta, 20h	24% 12a
3	NBS (3 eq. en solution dans MeCN ajoutés au goutte à goutte sur 2h30), PNO (1,5 eq.), MeCN ta, 17h	30% 12a
4	NBS (3 eq.), PNO (1,5 eq.), MeCN ta, 16h	38% 12a
5	NBS (2 eq.), PNO (1,5 eq.), MeCN ta, 52h	55% 12a

Tableau 8. Optimisation des conditions de bromation de l'énynone **13a** pour former l'énynone bromée **12a**

Cette seconde stratégie de la voie C présente un rendement global sur les deux étapes meilleur que celui de la première stratégie. Elle semble ainsi être la stratégie à privilégier pour cette voie C.

La voie C permet donc d'accéder à l'énynone bromée **12** en seulement deux étapes à partir d'un précurseur commercial contre trois étapes pour la voie B. Cependant, les problèmes de reproductibilité de l'étape de bromation rendent cette voie difficilement transposable à la synthèse de larges quantités d'énynone bromée **12**. La voie B via le couplage de Sonogashira reste donc la méthode de choix pour former cette énynone bromée intermédiaire qui peut ensuite être engagée dans les étapes suivantes de la synthèse du substrat **1**.

1.4. Suite de la synthèse du substrat 1

Une fois la construction de la chaîne inférieure du substrat achevée, la chaîne supérieure peut être introduite. Pour cela, l'éther propargylique **9**, dont la synthèse a été décrite précédemment (Schéma 78), est utilisé. L'organolithien correspondant à ce composé **9**, préparé *in situ*, est additionné en position 1,2 sur la cétone α,β -insaturée **12** pour donner des acétals diastéréoisomères qui ne sont pas isolés (Schéma 94). Le clivage de ces acétals en présence de pyridinium *p*-toluènesulfonate (PPTS) dans du méthanol permet d'obtenir les diols libres *anti* et *syn* dans un rapport d'environ 2/1 pour les composés **23a** et 3/1 pour les composés **23b**. Après séparation par chromatographie, le diol *anti*, celui qui nous intéresse pour la suite de la synthèse, est isolé avec un rendement de 41% pour le substrat avec la chaîne pentyle et de 39% pour le substrat avec le groupement phényle.

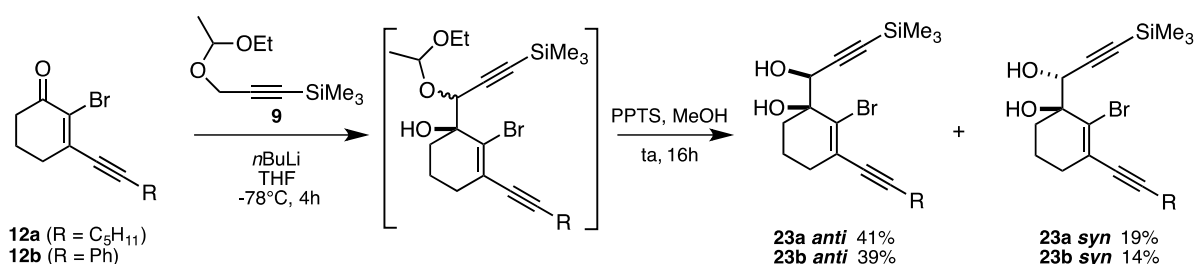


Schéma 94. Formation des diols **23** à partir de l'énynone bromée **12**

Seul le diol *anti* est employé dans les étapes suivantes puisque, comme présenté dans les travaux antérieurs du laboratoire, cette configuration favorise la cyclocarbopalladation au détriment du couplage direct. Le diol **23 anti** est ensuite protégé sous forme d'acétonide **24** en présence de 2,2-diméthoxypropane et d'acide *p*-toluènesulfonique (Schéma 95). Cette protection permet ainsi de bloquer la conformation du substrat ce qui facilitera la cyclocarbopalladation. De plus, la stéréochimie du diol peut être confirmée par RMN 2D NOESY du composé **24**. En effet, une corrélation (en bleue sur le schéma) entre le proton au pied de l'acétonide et les protons du cyclohexène en α de l'acétonide existe à travers l'espace pour le diol protégé *anti*. Cette corrélation n'est pas observée dans le cas de l'autre diastéréoisomère.

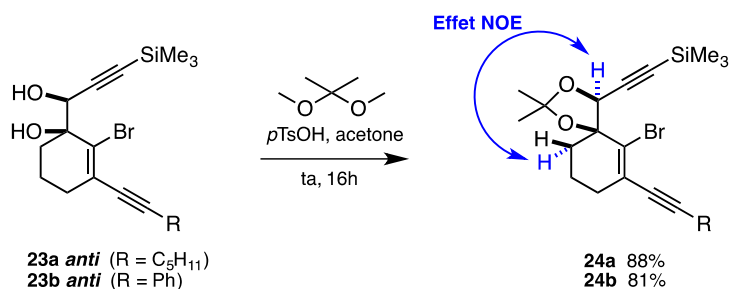
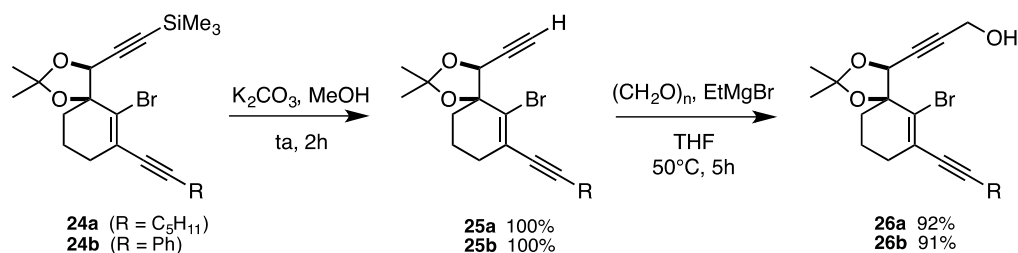
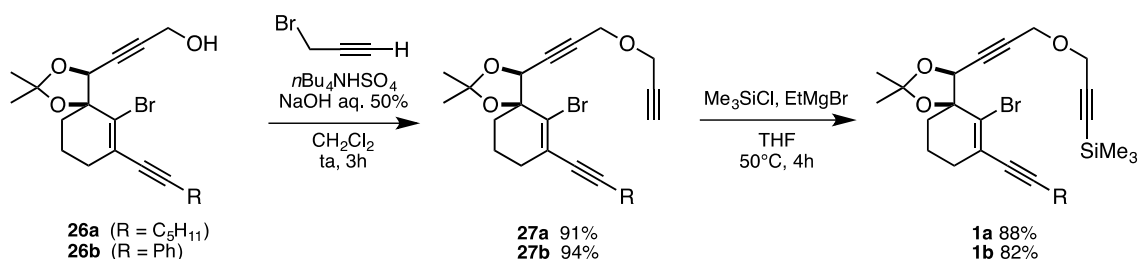


Schéma 95. Protection du diol **23 anti** sous forme d'acétonide **24**

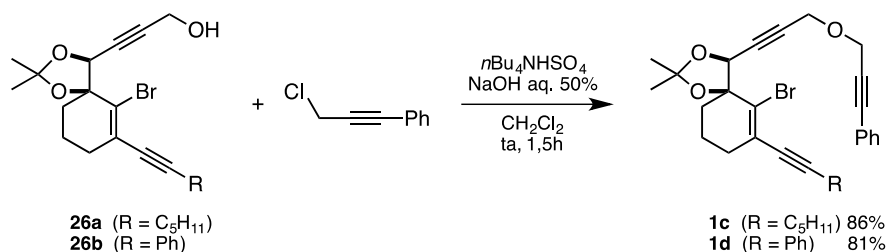
L'étape suivante est la désilylation de l'alcyne **24** en présence de carbonate de potassium dans du méthanol pour donner quantitativement l'alcyne terminal correspondant **25** (Schéma 96). Cet alcyne terminal **25** est ensuite alkylé via la formation d'un organomagnésien qui va s'ajouter sur le paraformaldéhyde pour former alors l'alcool propargylique **26** avec de très bons rendements pour les deux séries de substrat.


 Schéma 96. Désilylation de l'alcyne **24** et formation de l'alcool propargylique **26**

L'alkylation de l'alcool propargylique **26** est effectuée à l'aide de bromure propargylique en milieu basique biphasique pour introduire ainsi la dernière triple liaison du substrat (Schéma 97). Cette étape conduit aux alcynes terminaux **27a** et **27b** avec des rendements respectifs de 91% et 94%. La dernière étape de cette synthèse consiste à fonctionnaliser l'alcyne terminal par un groupement triméthylsilyle en présence de bromure d'éthylmagnésium et de chlorure de triméthylsilyle. Les substrats désirés **1a** et **1b** sont ainsi obtenus avec des rendements respectifs de 88% et 82%.


 Schéma 97. Alkylation de l'alcool propargylique **26** puis silylation de l'alcyne terminal **27** pour former les substrats **1a** et **1b**

Les deux autres substrats **1c** et **1d**, visés dans cette étude pour effectuer une réaction en cascade, présentent tous les deux un groupement phényle en position terminale de la chaîne supérieure (Schéma 98). Ces composés sont respectivement obtenus à partir de l'alcool propargylique **26a** et **26b** par alkylation en présence du 3-chloro-1-phénylprop-1-yne en milieu basique biphasique. Les substrats **1c** et **1d** sont alors isolés avec des rendements respectifs de 86% et 81%.


 Schéma 98. Alkylation de l'alcool propargylique **26** pour former les substrats **1c** et **1d**

Les composés **1a**, **1b**, **1c** et **1d** peuvent donc être à présent utilisés comme substrats de départ de réactions en cascade palladocatalysées.

2. Développement d'une réaction en cascade à partir des substrats 1a, 1b, 1c et 1d

2.1. Premiers résultats de la réaction en cascade-couplage de Stille

Le substrat **1a** a été le premier à être engagé dans une réaction en cascade palladocatalysée (Schéma 99). Des conditions réactionnelles classiques ont été choisies à savoir le palladium(II) diacétate comme source de palladium et la triphénylphosphine comme ligand. Le tributylvinylstannane est employé en tant que partenaire de couplage dans le couplage de Stille, qui constitue la transformation finale de cette réaction en cascade. La réaction est effectuée dans du benzène, qui s'est avéré être un solvant de choix dans les précédentes réactions en cascade développées au laboratoire. Le mélange réactionnel est alors irradié au micro-ondes à 100°C pendant 1h30. A l'issue de cette réaction, deux produits ont été isolés : le COT **28aa** avec un rendement de 54% et le cycle aromatique **29a** avec un rendement de 32%. Ce résultat indique l'existence d'une possible compétition entre deux voies différentes.

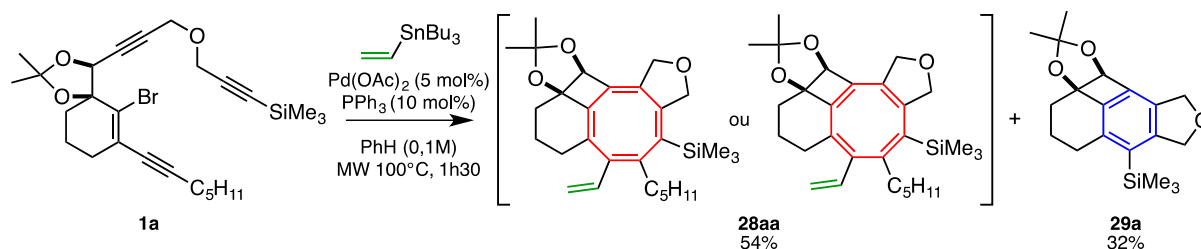


Schéma 99. Premier résultat de la réaction en cascade avec le substrat **1a**

Les analyses RMN 1D et 2D effectuées sur le composé **28aa** sont en accord avec la présence d'un cycle à huit chaînons dans la structure. Cependant, la disposition des quatre doubles liaisons sur ce cycle reste, à ce stade, indéterminée. La présence de ce COT **28aa** est tout à fait remarquable puisque les mécanismes classiquement connus dans la chimie du palladium rendent difficilement prévisible sa formation. Cette réaction en cascade permet de générer un COT hautement substitué par la création de quatre nouvelles liaisons carbone-carbone.

La formation du dérivé benzénique **29a** est également relativement surprenante puisque la totalité de la chaîne inférieure du substrat **1a**, c'est-à-dire la triple liaison portant le groupement pentyle, est éliminée au cours de la réaction. Le composé **29a** avait déjà été synthétisé au laboratoire via une autre réaction en cascade à partir du substrat **30** (Schéma 100).¹⁵⁸ Après deux cyclocarbopalladations successives 4-*exo*-dig puis 5-*exo*-dig, le triène intermédiaire subit une électrocyclisation à six électrons π . Une déhydropalladation permet alors de former le cycle aromatique **29a**.

En ce qui concerne notre réaction en cascade, le mécanisme tout à fait particulier de la formation de ces deux produits **28aa** et **29a** sera discuté en détails ultérieurement dans le Chapitre 3.

¹⁵⁸ G. Blond, C. Bour, B. Salem, J. Suffert, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1075–1078.

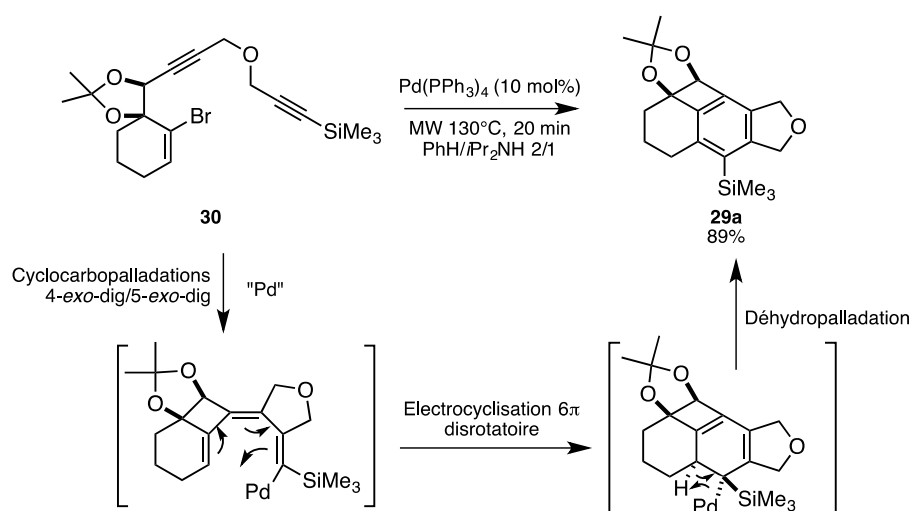


Schéma 100. Synthèse du dérivé benzénique **29a** par une autre méthode décrite par Blond et al.

Dans le but d'élucider la structure exacte du COT, le composé **28aa** a été mis dans des conditions d'époxydation (*m*-CPBA, CH₂Cl₂, 0°C, 6h) afin de former un époxyde qui pourrait indiquer la position des doubles liaisons sur le cycle à huit chaînons. Un produit a été isolé dont la masse, déterminée par GC-MS, correspondrait à la formation de deux époxydes. Cependant, la quantité trop faible obtenue de ce composé n'a pas permis d'effectuer toutes les analyses nécessaires à déterminer sa structure. De plus, il a été impossible de reproduire cette réaction et d'isoler à nouveau ce produit doublement époxydé.

L'obtention de cristaux de la molécule **28aa** s'est donc avérée nécessaire pour effectuer de la diffraction des rayons X qui permettrait de connaître sa structure exacte. La cristallisation du COT **28aa** n'ayant pas donné de résultat, le dérivé 3,5-dinitrobenzoate **31** a été synthétisé (Schéma 101). Pour cela, la réaction en cascade a tout d'abord été réalisée à partir du substrat **1a** avec le (*E*)-3-(tributylstannyl)prop-2-en-1-ol comme partenaire de couplage pour conduire au COT **28ab** avec un rendement de 51%. La fonction hydroxyle de ce dernier est ensuite acylée en présence du chlorure de 3,5-dinitrobenzoyle pour donner le dérivé **31** avec un rendement de 43%. Cependant, aucune des tentatives de cristallisation du composé **31** n'a abouti.

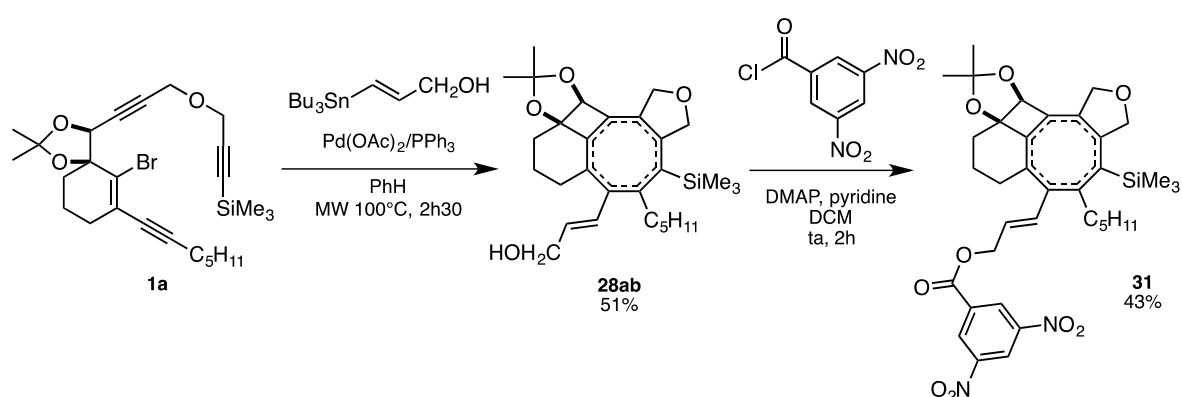


Schéma 101. Synthèse du dérivé COT 3,5-dinitrobenzoate **31**

La réaction en cascade a alors été conduite sur le substrat **1b** en utilisant le tributylvinylstannane comme partenaire de couplage (Schéma 102). Le COT **28ba**, produit de cette réaction, a pu être

cristallisé dans du dichlorométhane à -20°C au congélateur. Les clichés de diffraction des rayons X obtenus à partir des monocristaux du COT **28ba** ont permis de confirmer la structure de la molécule (Figure 8).

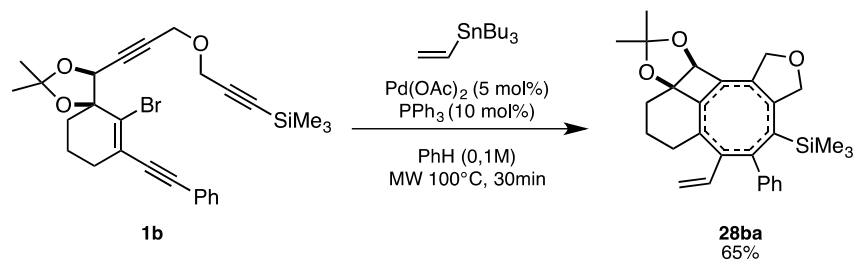


Schéma 102. Synthèse du COT **28ba** à partir du substrat **1b**

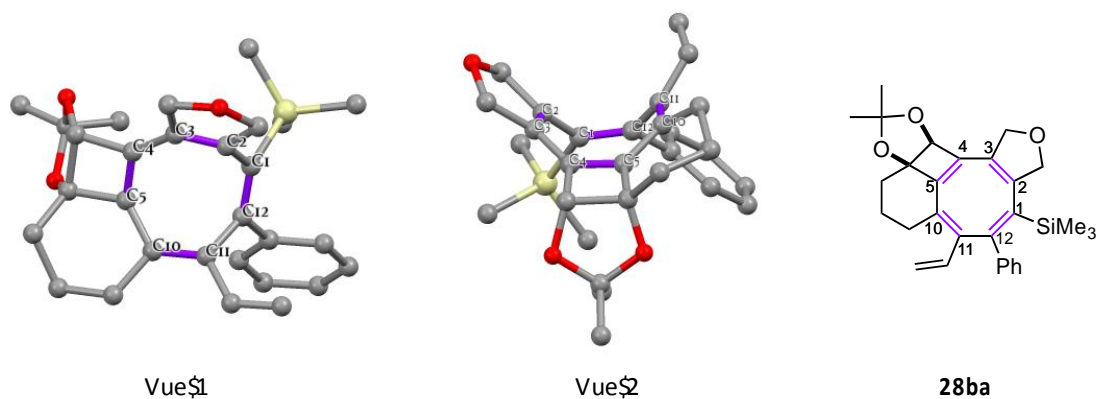


Figure 8. Clichés RX du COT **28ba** (Les hydrogènes ont été omis pour plus de clarté)

Les liaisons C1-C12, C2-C3, C4-C5 et C10-C11 du motif COT se sont avérées plus courtes que les liaisons C1-C2, C3-C4, C5-C10 et C11-C12. Ces premières liaisons, avec des longueurs comprises entre 1,332 et 1,358 Å, ont donc un caractère de double liaison alors que les secondes liaisons, avec des longueurs comprises entre 1,440 et 1,506 Å, sont des liaisons simples. Par comparaison, dans un COT non substitué,¹⁵⁹ les liaisons simples sont plus longues (1,54 Å) et les liaisons doubles de la même longueur (1,34 Å) que celles du COT **28ba**. Le positionnement des doubles liaisons sur le COT **28ba** indique que toutes les insaturations présentes sur le substrat de départ **1b** se sont déplacées au cours de la réaction en cascade. Ce déplacement sera une des étapes clés du mécanisme postulé que nous détaillerons ultérieurement (Chapitre 3).

D'après les clichés RX, le motif COT adopte une conformation bateau (Figure 8, Vue 2) ce qui minimise les interactions stériques entre l'acétonide, le dihydrofurane et le groupement triméthylsilyle. La déstabilisation antiaromatique qui résulterait de la planéité du COT est ainsi évitée. D'après les analyses RX, les angles du COT sont compris entre 120,02 et 131,91° avec une valeur moyenne de 125,14° ce qui correspond à la valeur des angles dans un COT non substitué.¹⁵⁹ La plus grande déviation observée concerne l'angle C4-C5-C10 avec une valeur de 131,91° qui se rapproche des angles théoriques d'un COT plan de géométrie D_{4h} dont la valeur est de 135°. Cet angle C4-C5-C10 est situé à l'endroit où le COT est fusionné avec le cyclobutane et le cyclohexane. La présence de cette fusion de cycles tend donc à aplanir le COT.

¹⁵⁹ H. S. Kaufman, I. Fankuchen, H. Mark, *Nature* **1948**, *161*, 165.

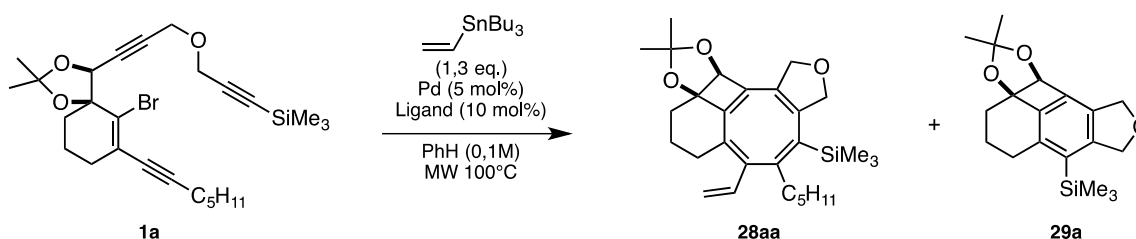
2.2. Optimisation des conditions réactionnelles

Une fois la structure du COT confirmée, nous nous sommes attachés à optimiser les différentes conditions réactionnelles dans le but de favoriser la formation du COT de type **28** au détriment du dérivé benzénique de type **29**. L'influence des différents paramètres de la réaction en cascade a ainsi été étudiée parmi lesquels la source de palladium, le ligand et le solvant.

2.2.1. Système catalytique

La détermination du système catalytique pour une réaction donnée est généralement un processus empirique. Le choix du ligand optimal peut s'avérer délicat compte tenu du grand nombre de ligands existants : phosphines (monodentates ou bidentates), phosphites, NHC, ... Les facteurs électroniques et stériques de ces ligands jouent un rôle prépondérant dans le succès d'une réaction catalytique.^{160,161} Il a d'ailleurs été montré que la nature des ligands phosphines affectait chaque étape élémentaire d'un couplage croisé, à savoir l'addition oxydante, la transmétalement et l'élimination réductrice.¹⁶² Cependant, l'effet d'un ligand reste difficilement prédictible.

L'optimisation du système catalytique de cette réaction a été réalisée à partir du substrat **1a** en présence de 1,3 équivalents de partenaire de couplage dans du benzène sous irradiation micro-ondes à 100°C. Les résultats sont présentés dans le Tableau 9.



Entrée	Palladium	Ligand	Temps de réaction	Conversion ^a	Ratio ^a 28aa/29a
1	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	1h30	100%	2/1
2	Pd(OAc) ₂	P(OPh)₃	1h30	11%	2/1
3	Pd(OAc) ₂	PCy₃	1h30	38%	6/1
4	Pd(OAc) ₂	PCy ₃	4h	100%	6/1
5	Pd(OAc) ₂	P(o-tol)₃	1h30	45%	3/1
6	Pd(OAc) ₂	TFP	1h30	42%	2/1
7	Pd(OAc) ₂	XantPhos	1h30	26%	24/1
8	Pd(OAc) ₂	XantPhos	5h	84%	15/1
9	Pd(OAc) ₂	dppm	1h30	28%	9/1
10	Pd(OAc) ₂	dppe	1h30	23%	8/1

¹⁶⁰ C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313–348.

¹⁶¹ M. L. Clarke, J. J. R. Frew, *Organomet. Chem.* **2009**, *35*, 19–46.

¹⁶² M. García-Melchor, G. Ujaque, F. Maseras, A. Lledòs, in *Phosphorus Compounds* (Eds.: M. Peruzzini, L. Gonsalvi), Springer, **2011**, 57-84.

11	Pd(OAc) ₂	dppp	1h30	40%	9/1
12	Pd(OAc) ₂	dppp	4h	53%	6/1
13	Pd(dba)₂	dppp	1h30	9%	1,3/1
14	Pd(PPh₃)₂Cl₂	dppp	1h30	0%	-
15	Pd(PPh₃)₄	-	3h	100%	2/1
16	Pd(OAc) ₂	MePhos	1h30	47%	4/1
17	Pd(OAc) ₂	XPhos	1h30	80%	5/1
18	Pd(OAc) ₂	XPhos	2h	100%	6/1
19	Pd(OAc) ₂	SPhos	1h30	73%	6/1
20	Pd(OAc) ₂	SPhos	3h	100%	8/1
21	Pd(OAc) ₂	DavePhos	1h30	100%	4/1

^a Conversion et ratio calculés à partir du spectre RMN¹H du brut réactionnel

Tableau 9. Optimisation du système catalytique de la réaction en cascade à partir du substrat **1a**

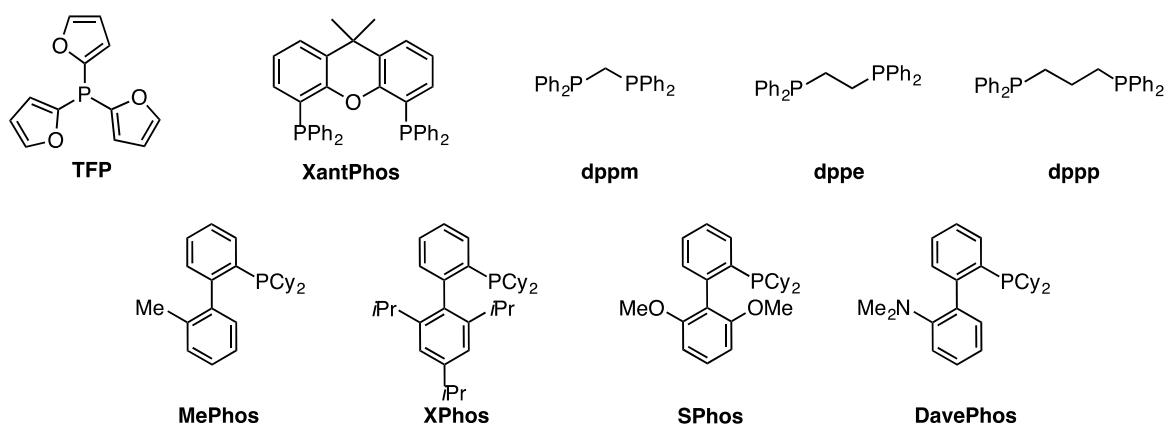


Figure 9. Structures de certains ligands testés lors de l'optimisation

L'entrée 1 reprend le premier résultat présenté dans le paragraphe précédent qui utilisait Pd(OAc)₂/PPh₃ comme système catalytique. Au bout d'1h30 de réaction, la conversion est totale et les produits **28aa** et **29a** sont obtenus dans un ratio 2/1 d'après la RMN¹H du brut réactionnel. Dans le but d'augmenter cette sélectivité en faveur du COT **28aa**, différents ligands phosphorés monodentates sont testés tels que la triphénylphosphite (Entrée 2), la tricyclohexylphosphine (Entrées 3-4), la tri(*ortho*-tolyl)phosphine (Entrée 5) et la tri(2-furyl)phosphine (Entrée 6). Tous ces ligands conduisent à une faible conversion du substrat **1a** en produits **28aa** et **29a** après 1h30 de réaction et à une faible sélectivité excepté dans le cas de la tricyclohexylphosphine (Entrée 3). Pour cette raison, la réaction avec PCy₃ est à nouveau réalisée (Entrée 4). Cette fois-ci, elle est laissée jusqu'à consommation complète du substrat de départ c'est-à-dire 4h. Le ratio de 6/1 reste inchangé.

Une série de ligands bidentates a également été utilisée (Entrées 7-12). Ce type de ligand est caractérisé par son angle de morsure β , qui est l'angle phosphine-métal-phosphine.¹⁶³ Ce paramètre peut avoir un impact important sur l'activité et la sélectivité d'une réaction catalytique. En effet, un ligand bidendate peut induire une distorsion de la géométrie du métal faisant ainsi varier l'encombrement stérique et la surface moléculaire accessible sur le métal. Pour ces raisons, il

¹⁶³ P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1443–1452.

semblait intéressant de tester des phosphines bidentates dans notre système catalytique. Dans ce cas, la sélectivité de notre réaction est augmentée mais la conversion en 1h30 de réaction reste très faible. La XantPhos, qui possède le plus grand angle de morsure de la série ($\beta=107^\circ$),¹⁶⁴ permet notamment d'observer un excellent ratio de 24/1 mais avec une conversion de seulement 26% (Entrée 7). Lorsque le temps de réaction est allongé à 5h, la conversion n'est toujours pas totale (84%) et la sélectivité a légèrement diminué (Entrée 8). Les autres phosphines bidentates, présentant des angles de morsure beaucoup plus petits que la XantPhos ($\beta[\text{dppm}]=71^\circ$, $\beta[\text{dppe}]=85^\circ$, $\beta[\text{dppp}]=91^\circ$), montrent des sélectivités intéressantes malgré la faible conversion. L'augmentation du temps de réaction lors de l'utilisation du 1,3-bis(diphénylphosphino)propane (dppp), passant de 1h30 à 4h, n'a entraîné qu'une faible amélioration de la conversion (de 40% à 53%) et une réduction de la sélectivité (Entrées 11-12).

Le dppp a également été employé comme ligand pour étudier l'influence de la source de palladium sur la réaction. Ainsi, l'utilisation du $\text{Pd}(\text{dba})_2$ mène à une très faible conversion et quasiment aucune sélectivité en faveur du COT **28aa** (Entrée 13). Dans le cas du $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, aucune réaction n'a été observée (Entrée 14). Un essai avec le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a été réalisé (Entrée 15). Il a été nécessaire de chauffer la réaction pendant 3h pour avoir une conversion totale. Un ratio de 2/1 a été déterminé, ce qui est similaire au résultat obtenu avec $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ (Entrée 1). Le palladium(II) diacétate reste donc la source de palladium ayant montré les meilleurs résultats et sera alors utilisée dans toute la suite de notre étude.

Un dernier type de ligand a finalement été testé (Entrées 16-21). Il s'agit des phosphines biaryliques de type phosphines de Buchwald, qui sont électroniquement riches et stériquement encombrées.^{165,166} Ces propriétés leur permettent ainsi de favoriser à la fois l'addition oxydante et l'élimination réductrice du cycle catalytique. De plus, l'encombrement stérique de ces phosphines s'est révélé important dans la stabilisation de l'espèce catalytique active $[\text{PdL}]$ nécessaire pour initier la réaction catalytique.¹⁶⁷ En effet, il a été démontré que le groupement biarylique de ces phosphines contribuait à la stabilisation de $[\text{PdL}]$ par le biais d'interactions $\eta^1-\pi$ avec le palladium. Plusieurs complexes montrant ces interactions ont d'ailleurs pu être isolés (Figure 10).^{168,169}

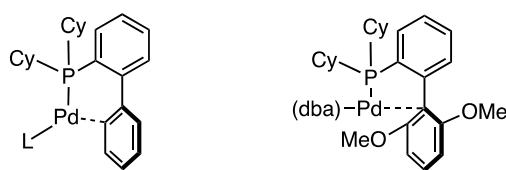


Figure 10. Interactions $\eta^1-\pi$ du palladium avec le groupement biarylique

Dans le cas de notre réaction en cascade, l'utilisation de phosphines biaryliques (Entrées 16-21) conduit à des conversions relativement élevées en 1h30 (de 47% à 100%) et des sélectivités intéressantes (de 4/1 à 6/1). Ces ligands présentent le meilleur compromis entre la conversion et la sélectivité parmi tous les types de ligands testés. C'est pourquoi, pour la suite de notre optimisation,

¹⁶⁴ P. Dierkes, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1519–1529.

¹⁶⁵ D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338–6361.

¹⁶⁶ D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27–50.

¹⁶⁷ U. Christmann, R. Vilar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 366–374.

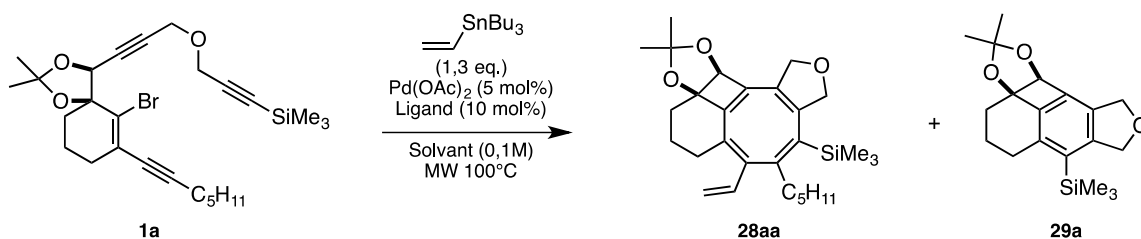
¹⁶⁸ S. M. Reid, R. C. Boyle, J. T. Mague, M. J. Fink, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7816–7817.

¹⁶⁹ S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871–1876.

la SPhos et la DavePhos seront conservées comme ligands de cette réaction. Cependant, la XantPhos n'a pas été totalement exclue de notre étude au vue de l'excellente sélectivité qu'elle a montrée.

2.2.2. Solvant

L'influence du solvant sur la réaction en cascade a également été étudiée. Le substrat **1a** a été engagé dans des conditions similaires à celles utilisées auparavant : 1,3 équivalents de tributylvinylstannane, 5 mol% de Pd(OAc)₂ sous irradiation micro-ondes à 100°C. Différents solvants ont été testés en utilisant la SPhos comme ligand (Tableau 10).



Entrée	Ligand	Solvant	Temps de réaction	Conversion ^a	Ratio ^a 28aa/29a
1	SPhos	PhH	1h30	73%	6/1
2	SPhos	Dioxane	1h30	74%	8/1
3	SPhos	THF	1h30	65%	8/1
4	SPhos	DMF	1h30	100%	4/1
5	SPhos	MeCN	1h30	100%	6/1
6	DavePhos	MeCN	1h	100%	8/1
7	XantPhos	MeCN	4h	100%	6/1

^a Conversion et ratio calculés à partir du spectre RMN¹H du brut réactionnel

Tableau 10. Optimisation du solvant de la réaction en cascade à partir du substrat **1a**

Lorsque le dioxane ou le THF sont employés (Entrées 2 et 3), la conversion du substrat **1a** en **28aa** et **29a** n'est pas totale en 1h30 comme dans le cas du benzène (Entrée 1). Les ratios obtenus avec ces deux solvants sont, cependant, satisfaisants (8/1). L'utilisation du DMF ou du MeCN (Entrées 4 et 5) permet, cette fois-ci, une conversion totale en 1h30 avec un bon ratio de 6/1 dans le cas du MeCN. Ce solvant est donc testé avec les autres ligands ayant montré de bons résultats à savoir la DavePhos (Entrée 6) et la XantPhos (Entrée 7). Le meilleur résultat est obtenu avec la DavePhos. La conversion est complète en 1h et présente une excellente sélectivité de 8/1 en faveur du COT **28aa**.

Il est intéressant de noter que l'utilisation de solvants polaires tels que le DMF ou le MeCN conduit à une vitesse de réaction plus grande puisque la conversion est totale contrairement à ce qui a pu être observé avec les autres solvants. Les différences de sélectivité obtenues sont difficilement rationalisables. Les bons résultats acquis avec le MeCN pourraient être dus à une coordination de molécules de solvant au palladium au cours de la réaction. Aucune preuve ne peut cependant être apportée pour valider cette hypothèse.

Système catalytique et solvant retenus : Pd(OAc)₂ (5 mol%), DavePhos (10 mol%), Acétonitrile

2.2.3. Méthode de purification des produits

De par leur versatilité et leur efficacité, les organostanniques sont des réactifs très utilisés en synthèse organique. Ils permettent ainsi de réaliser des réactions chimio-, régio- et stéréosélectives dans des conditions relativement douces. Ils présentent de nombreux avantages tels qu'une stabilité à l'air, à l'eau ou encore au chauffage ; une tolérance à de nombreux groupes fonctionnels ; et une disponibilité des réactifs. Cependant, leur utilisation est souvent entravée d'une part, par leur toxicité et d'autre part, par la difficulté à éliminer les résidus organostanniques des produits finaux. Pour faire face à ces problèmes, de nombreuses méthodes ont été développées dans le but de limiter ou d'éviter la présence d'organostanniques résiduels.¹⁷⁰ Ces différentes techniques peuvent être classées selon les catégories suivantes :

- Traitement chimique des milieux réactionnels
- Utilisation d'organostanniques en quantité catalytique
- Réactions effectuées dans des « solvants verts »
- Utilisation d'organostanniques modifiés
- Utilisation d'organostanniques supportés sur polymères

Lors des premiers résultats obtenus avec notre réaction en cascade, les spectres RMN¹H des produits finaux isolés ont révélé la présence de résidus organostanniques faussant alors les rendements de nos réactions. Une méthode de purification spécifique a dû être mise en place.

Un traitement de la silice utilisée pour effectuer la chromatographie sur colonne a été réalisée. La silice a tout d'abord été traitée avec 3% de triéthylamine dans de l'heptane afin d'éliminer son acidité. La purification des composés sur cette silice traitée a permis de réduire considérablement la présence de dérivés organostanniques. Cependant, la séparation s'est avérée moins efficace que sur silice non traitée puisque le COT de type **28** et le dérivé benzénique de type **29** n'ont pu être totalement séparés l'un de l'autre.

Une autre méthode de chromatographie a été testée pour éliminer ces résidus stannylés. Il s'agit d'une technique développée par Harrowven *et al.* qui consiste à utiliser une phase stationnaire composée de 10% de K₂CO₃ et de 90% de silice.¹⁷¹ Par cette méthode, les dérivés tétraorganostanniques sont directement élués sans rétention sur la colonne chromatographique alors que les halogénures de tributylétain sont retenus sur la phase stationnaire. L'utilisation de cette silice traitée pour purifier les bruts réactionnels de nos réactions en cascade a conduit, comme dans le cas précédent, à une mauvaise séparation des produits finaux. Cette technique ne semble donc pas adaptée dans notre situation.

La dernière solution envisagée est de traiter directement le brut réactionnel à la fin de la réaction en cascade. Pour cela, Curran et Chang ont mis au point une procédure basée sur l'utilisation de DBU et de I₂.¹⁷² L'ajout d'une solution de diiode dans de l'éther diéthylique technique permet de convertir les résidus organostanniques présents en iodures de trialkylétain (Schéma 103). En présence de DBU

¹⁷⁰ E. Le Grogneq, J.-M. Chrétien, F. Zammattio, J.-P. Quintard, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 10207–10260.

¹⁷¹ D. C. Harrowven, D. P. Curran, S. L. Kostiuik, I. L. Wallis-Guy, S. Whiting, K. J. Stenning, B. Tang, E. Packard, L. Nanson, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6335–6337.

¹⁷² D. P. Curran, C.-T. Chang, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3140–3157.

et de l'eau contenu dans le solvant, ces derniers sont transformés en hydroxystannanes qui sont en équilibre avec les distannoxanes correspondants. Des hydrohalogénures de DBU sont également formés. Une filtration du mélange sur une petite colonne de silice éluée à l'éther diéthylique permet l'élimination de ces composés qui sont retenus en tête de colonne. Grâce à cette technique, plus de 90% des résidus organostanniques peuvent être éliminés.

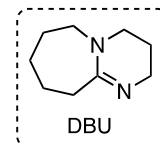
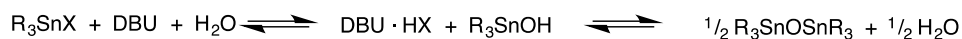


Schéma 103. Traitement au DBU/I₂ selon Curran et Chang

Dans notre cas, l'application de cette procédure aux bruts réactionnels des réactions en cascade permet d'obtenir, après séparation sur colonne chromatographique, des produits finaux non pollués par des résidus organostanniques. La Figure 11 illustre ces résultats : dans le spectre RMN¹H du COT **28ba** sans traitement (en vert, en haut), le triplet et les multiplets encadrés en rouge correspondent aux dérivés stannylés qui n'ont pas pu être éliminés par une chromatographie sur colonne classique. Lorsque le brut réactionnel est préalablement traité par DBU/I₂ avant la chromatographie sur colonne, le spectre RMN¹H du COT **28ba** (en noir, en bas) montre que le produit n'est plus pollué par ces résidus organostanniques.

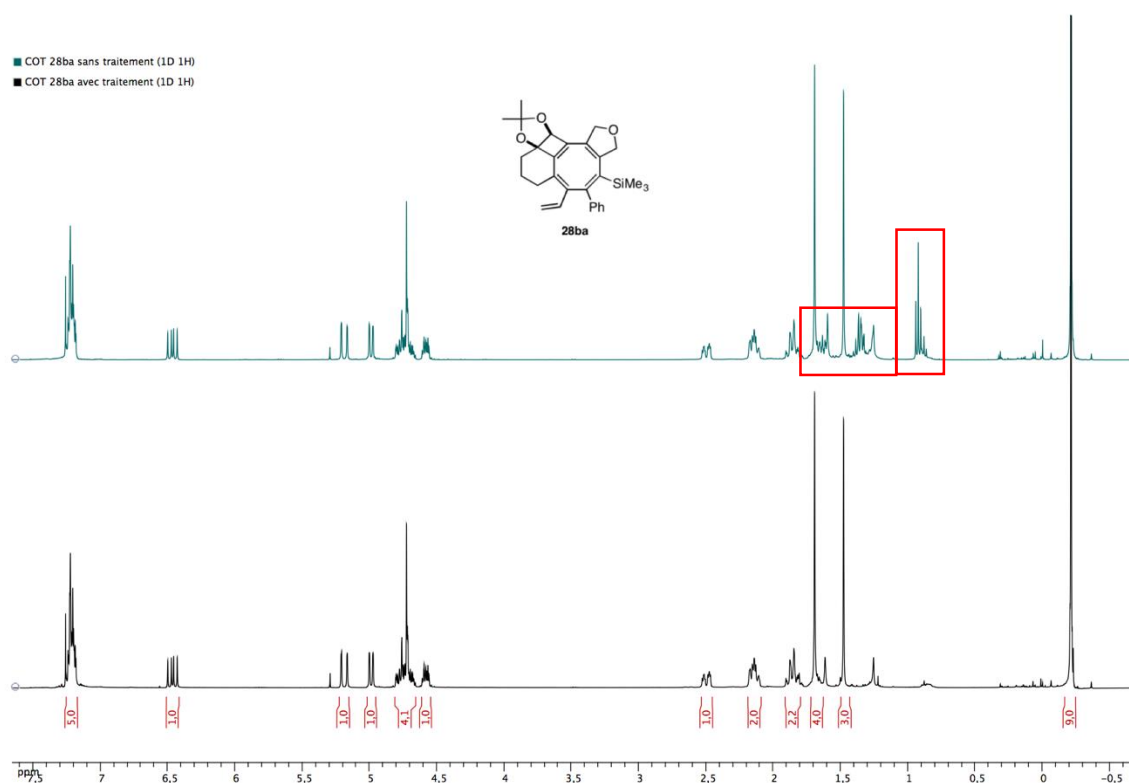


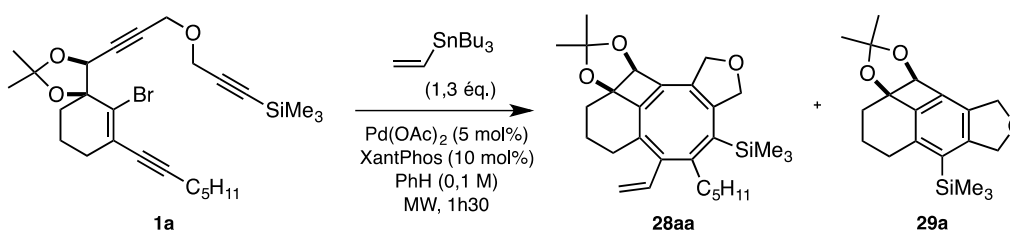
Figure 11. Spectres RMN ¹H du COT **28ba** sans traitement (haut) et avec traitement au DBU/I₂ (bas)

Méthode de traitement retenue :

Résidu du brut réactionnel dilué dans Et₂O technique, ajout DBU (1.5 éq. par rapport à la quantité de stannane utilisée), ajout solution à 0,1M de I₂ dans Et₂O technique (ajout jusqu'à la persistance de la couleur de l'iode) puis filtration sur une courte colonne de silice éluée avec Et₂O.

2.2.4. Température et mode de chauffage de la réaction

L'influence de la température a été étudiée afin de voir si la conversion et la sélectivité observées à 100°C se trouvaient modifiées à une température différente. Précédemment, il a été observé lors de la réaction en cascade menée sur le substrat **1a** en présence de Pd(OAc)₂/XantPhos que la conversion n'était pas totale mais qu'une excellente sélectivité avait été obtenue (Tableau 11, Entrée 1). Dans le but de voir si la conversion pouvait être améliorée et la sélectivité conservée, la réaction a été conduite à 130°C sous irradiations micro-ondes (Tableau 11, Entrée 2). Dans ce cas, la conversion est similaire et la réaction semble moins sélective. Une explication pourrait justifier ce résultat : la formation du dérivé benzénique **29a** est peut-être plus favorisée à 130°C qu'à 100°C.

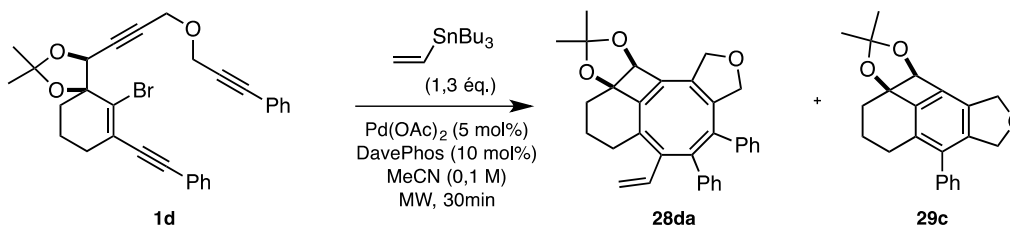


Entrée	Température	Conversion ^a	Ratio ^a 28aa/29a
1	100°C	26%	24/1
2	130°C	28%	7/1

^a Conversion et ratio calculés à partir du spectre RMN¹H du brut réactionnel

Tableau 11. Etude de l'augmentation de la température

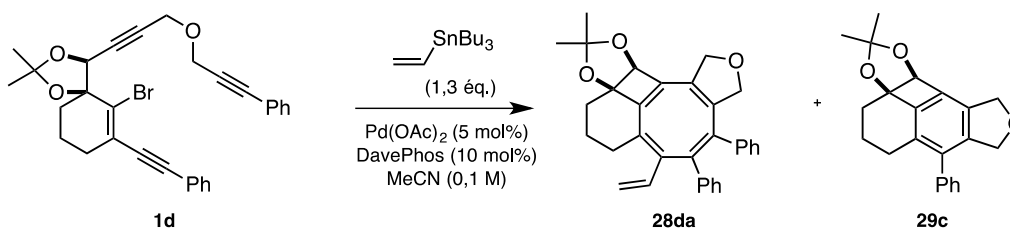
La diminution de la température a été étudiée sur le substrat **1d** en utilisant les conditions optimisées précédemment (Tableau 12). A 100°C (Entrée 1), la réaction est totale en 30 min et conduit au COT **28da** avec un rendement de 33% et au dérivé benzénique **29c** avec rendement inférieur à 26% (produit non séparable de certaines impuretés d'où l'impossibilité d'avoir un rendement exact). Lorsque la température est abaissée à 85°C (Entrée 2), la réaction est également finie en 30 min. Le COT **28da** est isolé avec un rendement de 23% et le composé **29c** avec un rendement de <52%. Une température plus basse est donc en faveur de la formation du dérivé benzénique. Le COT semble nécessiter une énergie plus élevée pour être formé.



Entrée	Température	Rendement 28da	Rendement 29c
1	100°C	33%	<26%
2	85°C	23%	<52%

Tableau 12. Etude de la diminution de la température

La réaction en cascade à partir du substrat **1d** a également été testée avec différents modes de chauffage (Tableau 13) : irradiations micro-ondes (Entrée 1) et chauffage au bain d'huile (Entrée 2). A 100°C dans les deux cas, la réaction est totale en 30 min et les rendements observés sont quasiment égaux. Le chauffage sous irradiations micro-ondes a été conservé pour la suite de notre étude.



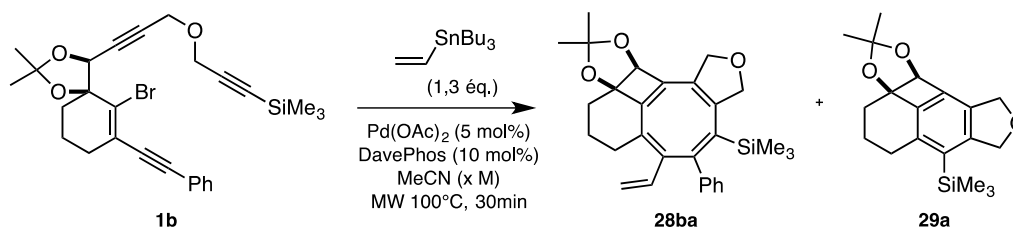
Entrée	Mode de chauffage	Temps de réaction	Rendement 28da	Rendement 29c
1	Micro-ondes 100°C	30 min	33%	<26%
2	Bain d'huile 100°C	30 min	36%	<29%

Tableau 13. Etude du mode de chauffage

Chauffage de la réaction en cascade : 100°C sous irradiations micro-ondes

2.2.5. Concentration du mélange réactionnel

La concentration du mélange réactionnel ayant une influence sur la compétition processus intermoléculaire vs. processus intramoléculaire, nous avons voulu étudier ce paramètre (Tableau 14). Les réactions en cascade effectuées jusqu'à présent présentaient toutes une concentration de 0,1M du substrat **1** dans le solvant de réaction. Lorsque la réaction est réalisée sur le substrat **1b** à 0,1M dans l'acétonitrile, le COT **28ba** et le cycle aromatique **29a** sont isolés avec des rendements respectifs de 47% et de <26% (Entrée 1). Une dilution du mélange réactionnel devrait théoriquement diminuer la quantité de COT **28ba** formé au profit du composé **29a**. En effet, la formation de **28ba** se fait selon un processus intermoléculaire puisque le substrat **1b** réagit avec le partenaire de couplage tandis que **29a** suit un processus intramoléculaire. Le mélange réactionnel est alors dilué par un facteur 10 (Entrée 2). Les rendements de cette réaction sont similaires à ceux obtenus auparavant. Aucune influence sur la sélectivité n'est donc observée.



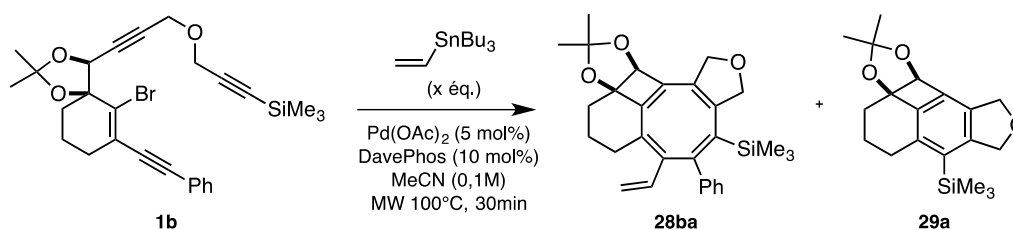
Entrée	Concentration de 1b dans MeCN	Rendement 28ba	Rendement 29a
1	0,1 M	47%	<26%
2	0,01 M	50%	<30%

Tableau 14. Etude de la dilution du mélange réactionnel

 Concentration du mélange réactionnel choisie : 0,1M du substrat **1** dans l'acétonitrile

2.2.6. Nombre d'équivalents du partenaire de couplage

Le dernier paramètre de cette réaction en cascade qui a été varié est la quantité de partenaire de couplage engagée dans la réaction (Tableau 15). Jusqu'à présent, un léger excès de tributylvinylstannane (1,3 éq.) était utilisé (Entrée 1). L'idée est donc d'engager le partenaire de couplage en plus large excès pour voir si la formation du COT **28ba** peut être davantage favorisée au détriment du dérivé aromatique **29a**. Pour cela, trois équivalents sont utilisés (Entrée 2). Le rendement en COT n'est pas amélioré, seul le rendement en composé **29a** diminue. Ce résultat se révèle positif puisqu'une augmentation de la quantité de stannane utilisée aurait engendré une augmentation de résidus organostanniques à éliminer.



Entrée	Nombre d'équivalents du partenaire de couplage	Rendement 28ba	Rendement 29a
1	1,3 éq.	47%	<26%
2	3 éq.	46%	<11%

Tableau 15. Etude de l'augmentation du nombre d'équivalents du partenaire de couplage

Nombre d'équivalents de partenaire de couplage retenu : 1,3 équivalents

2.2.7. Récapitulatif

Pour résumer, les conditions optimales déterminées ci-avant pour cette réaction en cascade se terminant par un couplage de Stille sont les suivantes :

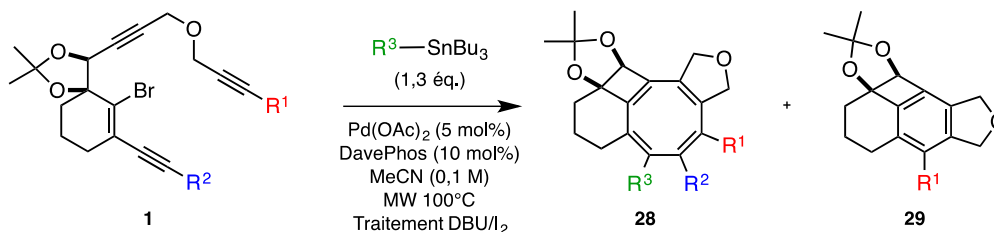


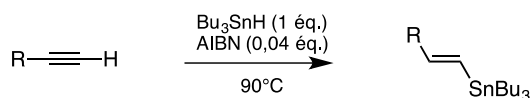
Schéma 104. Conditions optimisées pour la réaction en cascade-couplage de Stille

2.3. Exemples et limitations de la réaction en cascade-couplage de Stille

Dans cette partie, nous allons explorer l'étendue de notre méthodologie qui permet un accès rapide à des COTs octasubstitués selon les conditions optimisées précédemment. Dans ce but, différents partenaires de couplage organostanniques sont utilisés tels que des stannanes alcéniques, allylique, alcynique ou encore hétéroaromatiques. La réaction en cascade est réalisée au départ des multiples substrats **1** préparés auparavant.

2.3.1. Synthèse des partenaires de couplage

La majorité des partenaires de couplage utilisés dans cette partie sont commerciaux. Pour les autres, leur synthèse a été nécessaire à partir de l'alcyne terminal correspondant par hydrostannylation radicalaire en présence d'hydruure de tributylétain et d'azobisisobutyronitrile (AIBN) comme catalyseur (Tableau 16).^{173,174}



Entrée	Composé	Groupe R	Rendement
1	32	R = CH ₂ OH	63%
2	33	R = Ph	56%
3	34	R = (p-MeO)C ₆ H ₄	58%

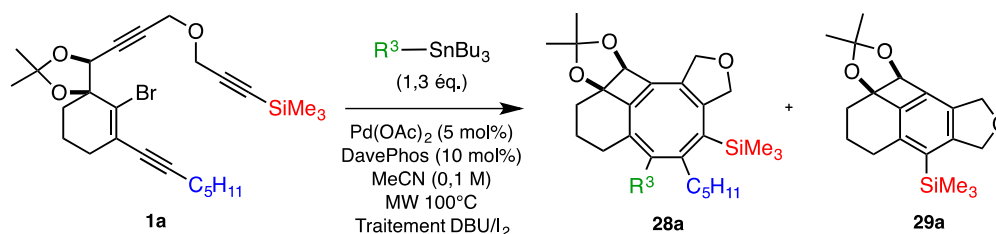
Tableau 16. Synthèse de stannanes vinyliques

¹⁷³ K. Kikukawa, H. Umekawa, F. Wada, T. Matsuda, *Chem. Lett.* **1988**, 881–884.

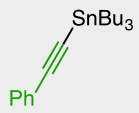
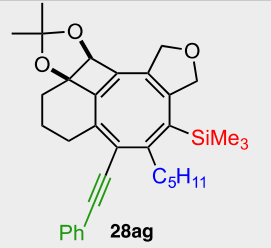
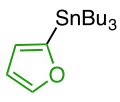
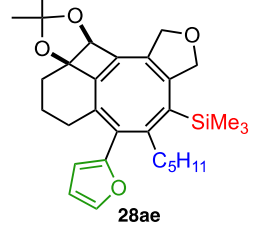
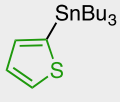
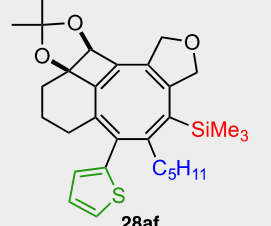
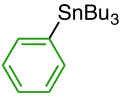
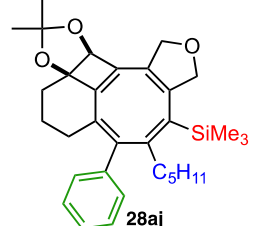
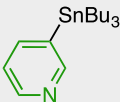
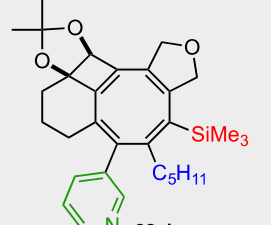
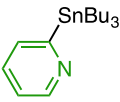
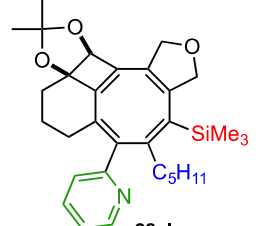
¹⁷⁴ M. E. Jung, L. A. Light, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3851–3854.

2.3.2. Exemplification à partir du substrat 1a

Dans cette série, dix partenaires de couplage organostanniques différents ont été testés. Les résultats de ces réactions en cascade sont regroupés dans le Tableau 17. A noter que le rendement en composé **29a** ne peut pas être déterminé de façon exacte car il est inséparable de certaines impuretés.



Entrée	Partenaire de couplage	Temps	COT 28a	Rendement COT 28a	Rendement 29a
1		1h		53%	<12%
2		30min		25%	<19%
3		1h		20%	<10%
4		1h30		23%	<13%

5		4h		18% ^a	n.d.
6		30min		34%	<7%
7		1h30		22%	<10%
8		3h ^b		-	Traces
9		3h ^c		-	Traces
10		4h30 ^c		-	Traces

^a Réaction non totale : 39% de substrat **1a** récupéré. ^b Consommation totale de **1a**. ^c **1a** majoritaire.

Tableau 17. Résultats de la réaction en cascade sur le substrat **1a** avec différents partenaires de couplage organostanniques

Lorsque des stannanes alcéniques (Entrées 1-3) ou allylique (Entrée 4) sont utilisés, la réaction est totale en 30 min à 1h30 et les rendements obtenus s'échelonnent de 20% à 53%.

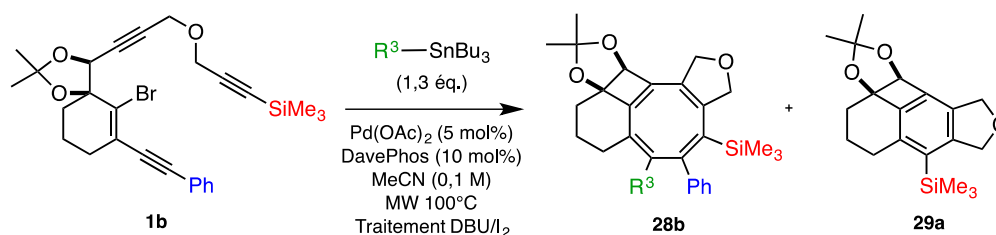
La réaction en cascade avec un stannane alcynique (Entrée 5) n'a permis d'isoler que 18% du COT **28ag**. Après 4h de réaction, le substrat de départ **1a** n'avait pas entièrement réagi, 39% de celui-ci a ainsi été récupéré. Ce résultat s'avère surprenant étant donné que les stannanes alcyniques sont les

dérivés organostanniques les plus réactifs. En effet, leur vitesse de transmétallation est plus élevée que celle des autres classes de stannanes.^{175,176}

Les résultats obtenus avec les stannanes aromatiques (Entrées 6-10) sont relativement mitigés. L'utilisation du 2-furanyl- (Entrée 6) et du 2-thiénylstannane (Entrée 7) mène aux COTs correspondants **28ae** et **28af** avec des rendements de 34% et 22% respectivement. Dans le cas du phénylstannane (Entrée 8), le substrat **1a** n'est plus présent au bout de 3h de réaction. Cependant, aucune trace du COT n'est détectée sur le spectre RMN¹H du brut réactionnel. Lorsque le 3-pyridyl- (Entrée 9) et le 2-pyridylstannane (Entrée 10) sont employés, le substrat **1a** ne semble pas réagir puisqu'il est toujours majoritaire après plusieurs heures de réaction. La formation des COTs correspondants n'est pas observée, seules des traces du dérivé benzénique sont visibles. La différence de réactivité observée entre ces différents stannanes aromatiques est difficile à expliquer puisque de nombreux exemples emploient avec succès ces partenaires de couplage dans des réactions de couplage de Stille.^{177,178}

2.3.3. Exemplification à partir du substrat **1b**

A partir du substrat **1b**, huit partenaires de couplage différents ont été utilisés pour réaliser la réaction en cascade. Cette nouvelle série de COTs est présentée dans le Tableau 18.



Entrée	Partenaire de couplage	Temps	COT 28b	Rendement COT 28b	Rendement 29a
1		30min		47%	<26%

¹⁷⁵ Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis Vol.1 (Ed.: E.-I. Negishi), Wiley Interscience, New York, **2002**.

¹⁷⁶ J. W. Labadie, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6129–6137.

¹⁷⁷ J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508–524.

¹⁷⁸ V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, in *Org. React. Vol. 50* (Ed.: L.A. Paquette), John Wiley & Sons, Inc., **1997**.

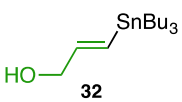
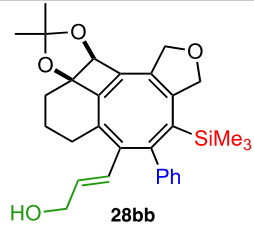
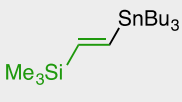
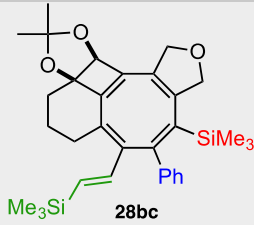
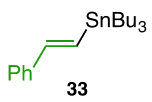
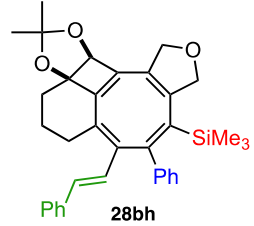
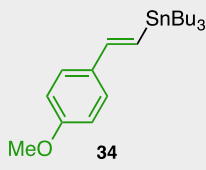
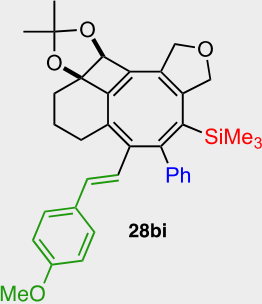
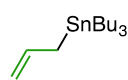
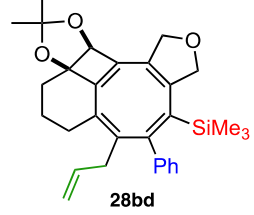
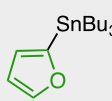
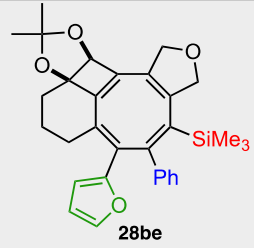
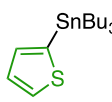
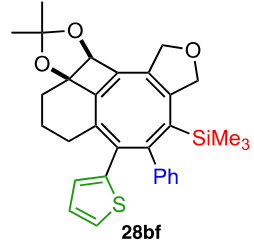
2		30min		35%	<17%
3		1h		25%	<28%
4		30min		30%	<21%
5		30min		30%	<15%
6		1h30		33%	<17%
7		30min		40%	<24%
8		30min		36%	<25%

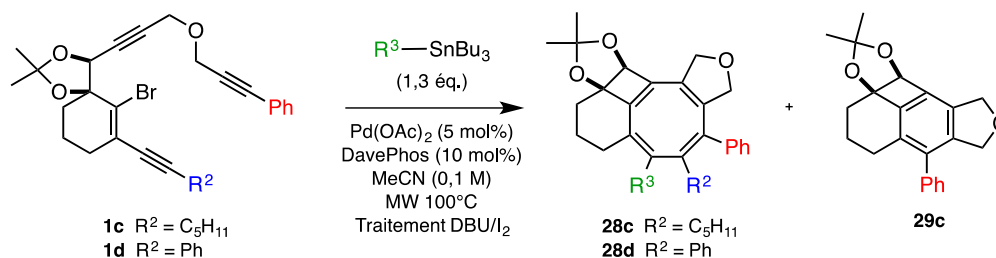
 Tableau 18. Résultats de la réaction en cascade sur le substrat **1b** avec différents partenaires de couplage organostanniques

Par comparaison avec les réactions en cascade effectuées à partir du substrat **1a**, les réactions de cette nouvelle série sont globalement plus rapides, 30 minutes suffisent dans la plupart des cas. Les rendements allant de 25% à 47% sont du même ordre de grandeur que précédemment. Hormis le tributylvinylstannane (Entrée 1), tous les partenaires de couplage de cette série mènent aux COTs **28b** avec des meilleurs rendements que les COTs **28a** utilisant les mêmes partenaires.

La substitution de l'alcyne de la chaîne inférieure du substrat **1** a une légère influence sur les résultats des réactions en cascade. La présence du groupement phényle permet une vitesse de réaction plus rapide qu'avec le groupement pentyle ainsi que des rendements globalement plus élevés.

2.3.4. Exemplification à partir du substrat **1c** et **1d**

Après avoir étudié l'influence de la substitution de l'alcyne de la chaîne inférieure du substrat **1**, nous sommes intéressés à la chaîne supérieure. Le groupement triméthylsilyle a été remplacé par un groupement phényle. Les résultats des réactions en cascade réalisées avec les substrats **1c** et **1d** sont présentés dans le Tableau 19.



Entrée	Substrat 1	Partenaire de couplage	Temps	COT 28	Rendement 28	Rendement 29c
1			1h		42%	n.d.
2			30min		33%	<26%

Tableau 19. Résultats de la réaction en cascade sur les substrats **1c** et **1d**

Les COTs **28ca** et **28da** sont obtenus avec des rendements respectivement plus bas que **28aa** et **28ba**, leurs homologues silylés. La présence du groupement triméthylsilyle semble donc importante dans cette réaction en cascade.

3. Conclusion

L'objet de ce chapitre concernait la mise au point d'une réaction en cascade se terminant par un couplage de Stille à partir du substrat de type **1**. Tout d'abord, deux voies d'accès ont été mises au point pour accéder à divers substrats **1**. La première a été réalisée via un couplage de Sonogashira en 8-9 étapes et la seconde via l'addition 1,2 d'un organomagnésien en 7-8 étapes (Schéma 105).

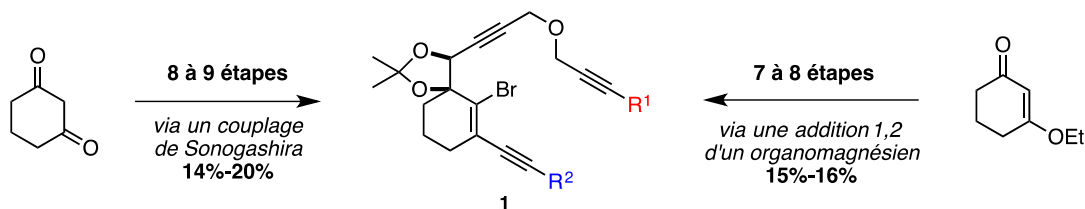


Schéma 105. Deux voies de synthèse pour accéder au substrat **1**

Le substrat **1** engagé dans des conditions réactionnelles palladocatalysées a permis de découvrir une nouvelle voie d'accès rapide à des COTs octasubstitués **28** (Schéma 106). Cette réaction mène également à la formation d'un produit secondaire, le dérivé benzénique **29**. Une optimisation des paramètres réactionnels a été conduite dans le but de favoriser la formation de ce COT. A partir de là, 17 exemples de COTs de type **28** ont pu être synthétisés avec des rendements compris entre 18% et 53%.

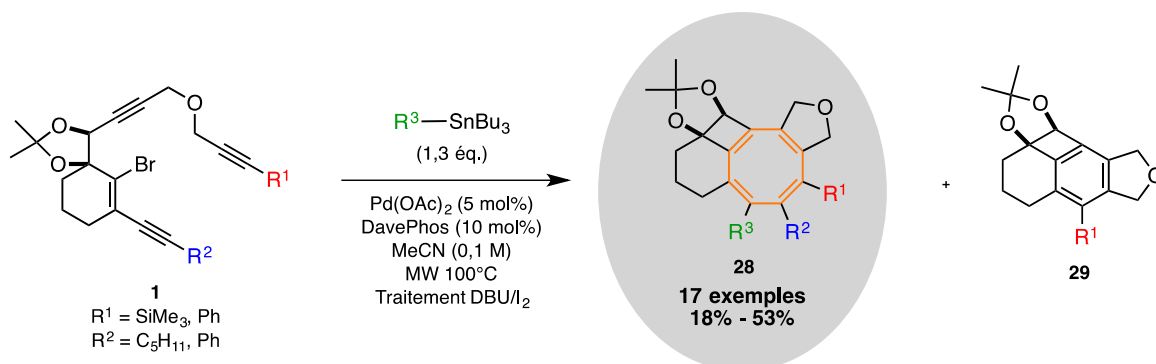


Schéma 106. Formation de COTs **28** à partir des substrats **1**

La méthodologie développée ici permet donc l'accès à des COTs hautement fonctionnalisés de manière non symétrique contrairement à la majorité des voies de synthèse de ce type de molécules (voir Chapitre 1). Cette réaction en cascade « one-pot » mène ainsi à des composés relativement originaux et complexes. En effet, à partir du système bicyclique **1**, il est possible d'obtenir les systèmes pentacycliques **28** et **29** par la création de quatre nouvelles liaisons carbone-carbone.

La découverte de cette réaction étonnante soulève diverses questions concernant son mécanisme réactionnel. Une étude mécanistique approfondie, basée sur des calculs DFT, sera détaillée dans le Chapitre 3. Cette étude s'attachera notamment à expliquer, d'une part, la formation du cycle à huit chaînons et le positionnement des insaturations dans le cas du COT **28** et, d'autre part, l'élimination de la chaîne inférieure du substrat **1** dans le cas du composé aromatique **29**.

CHAPITRE 3. ETUDES MECANISTIQUES

Le but de ce chapitre est de répondre aux interrogations concernant le mécanisme de formation des deux produits obtenus expérimentalement par la réaction en cascade se terminant par un couplage de Stille, à savoir le COT **28** et le dérivé aromatique **29** (Schéma 107). Si les premières étapes de cette réaction en cascade sont relativement évidentes et largement décrites dans la littérature, la formation du motif COT et du motif benzénique reste plus ambiguë et singulière. Dans une première partie, nous détaillerons les mécanismes postulés de la formation de chacun de ces composés. Dans une seconde partie, nous exposerons les résultats des calculs DFT effectués qui viennent étayer les hypothèses mécanistiques décrites dans la première partie.

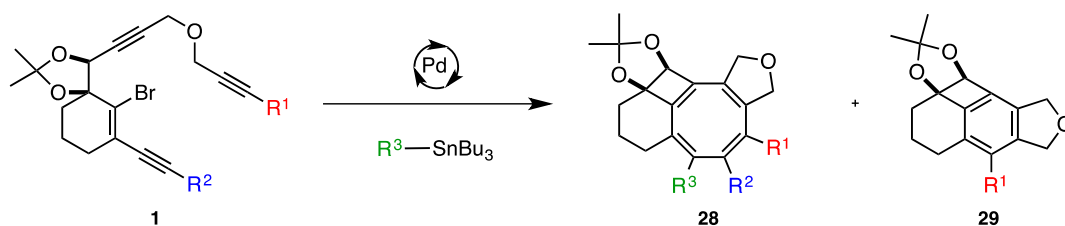
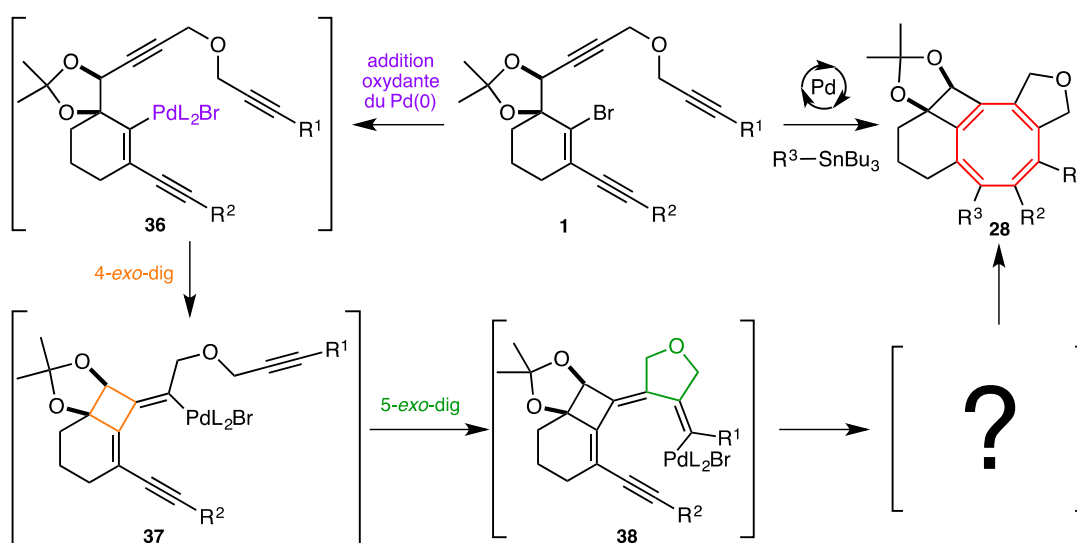


Schéma 107. Réaction en cascade-couplage de Stille

1. Postulats mécanistiques

1.1. Formation du COT **28**

Le mécanisme de formation du COT **28** débute par l'addition oxydante du Pd(0) dans la liaison C-Br du substrat **1** conduisant alors au complexe palladé **36** (Schéma 108). Une première cyclocarbopalladation 4-*exo-dig* est réalisée pour former le cycle à quatre chaînons du composé **37**. Puis, ce complexe **37** subit une seconde cyclocarbopalladation 5-*exo-dig* qui mène ainsi au triényne palladé **38**. A partir de l'intermédiaire **38**, une interrogation subsiste quant aux transformations permettant d'obtenir le COT **28**. En effet, la formation de ce dernier n'est pas aussi triviale que les premières étapes de la réaction en cascade.

Schéma 108. Premières étapes du mécanisme de formation du COT **28**

La particularité du composé **28** est la présence du motif COT dans ce système polycyclique ainsi que le positionnement des doubles liaisons sur ce motif. Le mécanisme de formation de ce produit doit donc expliquer spécifiquement les points suivants :

- Comment le cycle à huit chaînons est-il formé ?
- Pourquoi un déplacement de toutes les insaturations du substrat **1** est-il observé dans le composé **28** ?

En prenant en compte ces considérations, plusieurs mécanismes ont été envisagés pour expliquer la formation du motif COT à partir du triényne **38**. Ces différents mécanismes postulés sont présentés ci-après avec, pour certains, les arguments qui les réfutent.

1.1.1. Via une cyclocarbopalladation/formation d'un palladium carbénique

Un premier mécanisme a été postulé dans lequel le triényne **38** subit une cyclocarbopalladation 8-*endo-dig* pour former le complexe **39** présentant la nouvelle liaison C-C formée et la liaison C-Pd en position *cis* (Schéma 109). Une isomérisation *cis/trans* de ce complexe **39** peut être réalisée via le palladium carbénique **40**. Une délocalisation des charges permet alors d'obtenir le complexe **41**, forme mésomère du COT palladé **42** qui présente ainsi les doubles liaisons dans la bonne position. Ce complexe **42** peut ensuite réagir dans le couplage de Stille final pour former le COT **28**.

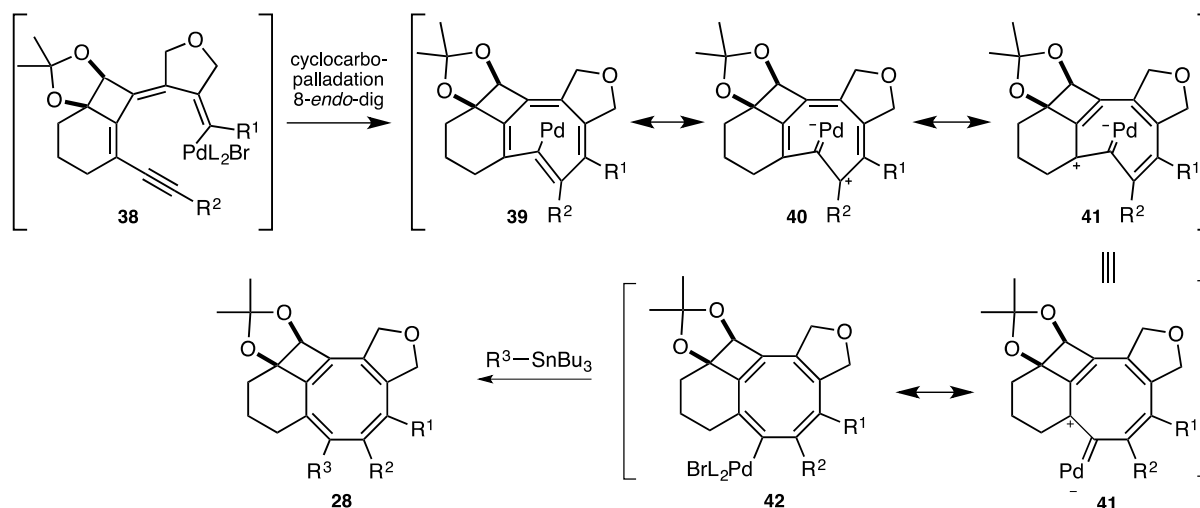


Schéma 109. Mécanisme postulé via une cyclocarbopalladation/formation d'un palladium carbénique
(Certains ligands du palladium ont été omis dans certains complexes par souci de clarté)

La formation du COT palladé **39** possédant trois doubles liaisons de configuration relative *cis* et une quatrième *trans* ne semble pas favorable bien qu'un COT possédant ce type de configuration ait déjà été reporté dans la littérature.⁸⁴ Dans notre cas, étant donné la tension qui doit résider dans le *cis,cis,cis,trans*-COT, ce mécanisme a été écarté de notre étude.

⁸⁴ M. Carnes, D. Buccella, J. Decatur, M. L. Steigerwald, C. Nuckolls, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2982–2985.

1.1.2. Via une cyclocarbopalladation/formation d'un π -allyl palladium

Ce mécanisme propose là aussi une cyclocarbopalladation 8-*endo*-dig à partir du triényne **38** mais, cette fois, avec une migration du palladium pour former le cyclooctadiènallène **43** (Schéma 110). Une migration 1,3 du π -allyl palladium permet ensuite la formation du COT palladé **42** qui peut réagir avec le partenaire de couplage organostannique pour mener au COT **28**.

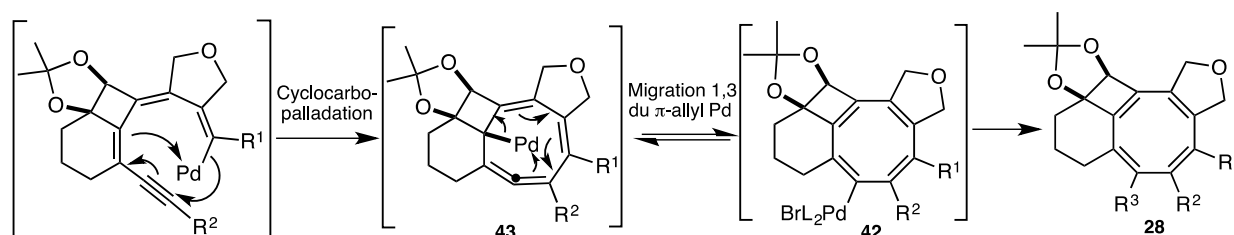


Schéma 110. Mécanisme postulé via une cyclocarbopalladation/formation d'un π -allyl palladium (Certains ligands du palladium ont été omis dans certains complexes par souci de clarté)

Compte tenu de l'encombrement stérique généré par le dioxolane proche du palladium portant des ligands volumineux, cette possibilité semble néanmoins peu raisonnable.

1.1.3. Via une attaque nucléophile /formation d'un palladacycle

Par le biais d'une coordination puis d'une attaque nucléophile de l'alcyne de la chaîne inférieure sur le métal, éliminant ainsi un brome chargé négativement, le palladacycle cationique **44** est obtenu (Schéma 111). L'ion bromure libéré peut alors réaliser une attaque nucléophile sur ce cation pour donner le palladacycle bromé **45**. Après élimination réductrice du palladium, le COT bromé **46** obtenu réagit dans un couplage de Stille. En effet, le palladium peut effectuer une addition oxydante dans la liaison C-Br du composé **46** puis après une transmétallation avec le dérivé organostannique suivie d'une élimination réductrice, le COT **28'** est obtenu.

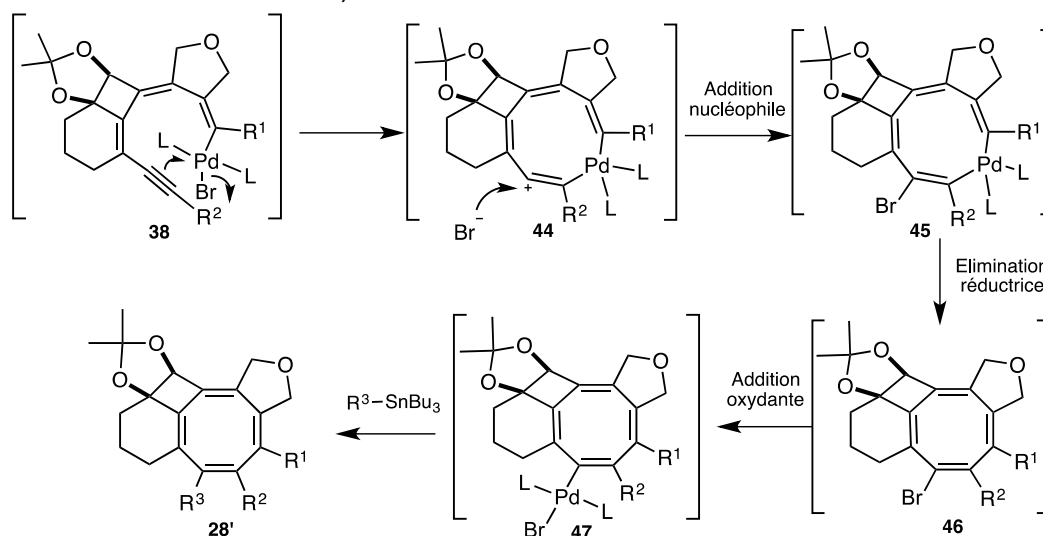


Schéma 111. Mécanisme postulé via l'attaque nucléophile de la triple liaison

Bien que les étapes de ce mécanisme semblent réalisables, les doubles liaisons du COT **28'** obtenu au final sont disposées de manière incorrecte. Une isomérisation de ces doubles liaisons n'est pas envisageable puisque le COT devrait alors adopter une conformation plane ce qui induirait une déstabilisation antiaromatique du système. Ce mécanisme n'est donc pas viable pour expliquer la formation du COT **28**.

1.1.4. Via une électrocyclisation 8π /formation d'un π -allyl palladium

Le mécanisme réactionnel qui semble le plus probable est détaillé dans son ensemble dans le Schéma 112.

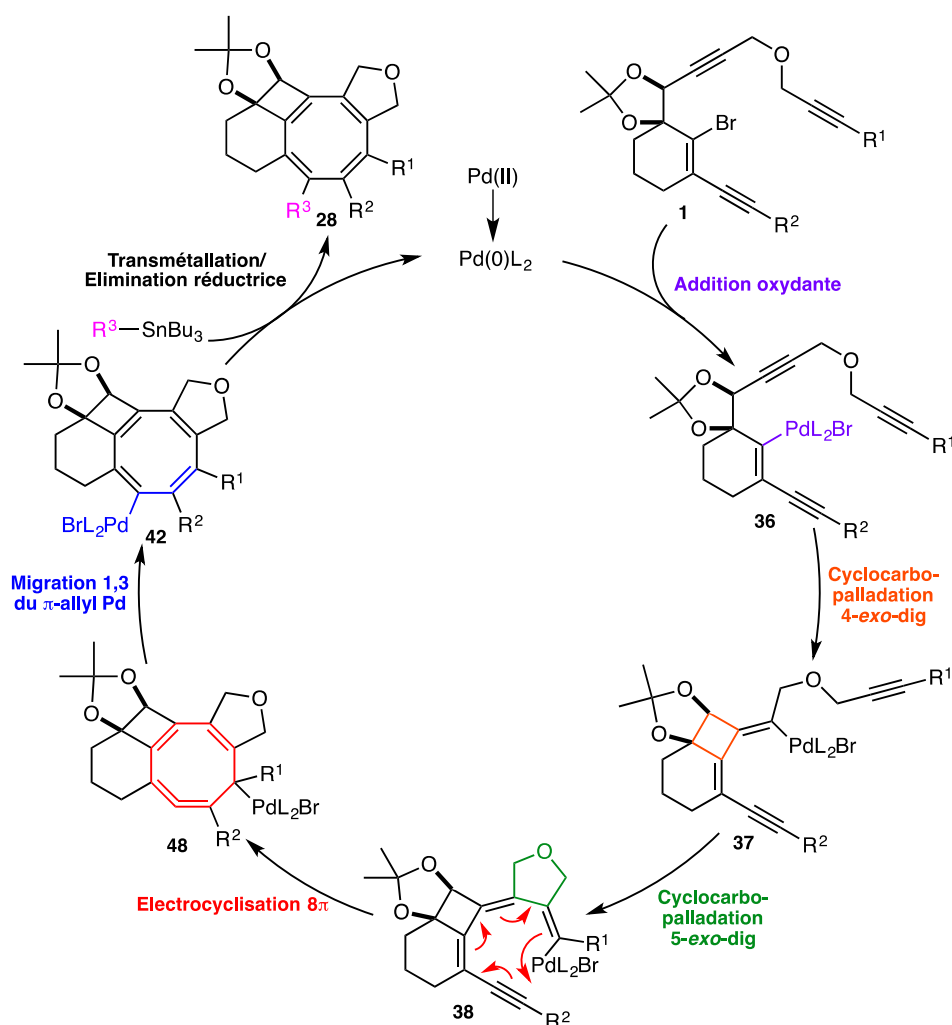


Schéma 112. Mécanisme postulé pour la formation du COT **28**

L'espèce catalytique active Pd(0) est générée par réduction du Pd(II) introduit initialement dans la réaction. Le complexe palladé **36** est formé par addition oxydante du Pd(0) dans la liaison C-Br du substrat **1**. Une première cyclocarbopalladation 4-exo-dig a lieu permettant de former le cycle à quatre chaînons présent dans le complexe **37**. Ce dernier subit ensuite une cyclocarbopalladation 5-

exo-dig pour donner l'intermédiaire **38** possédant le cycle oxygéné à cinq chaînons nouvellement créé. A partir de ce triényne **38**, le cycle à huit chaînons peut être obtenu par électrocyclisation conrotatoire à huit électrons π . Cette transformation, totalement inédite sur ce type de système, met en jeu les électrons des trois doubles liaisons et de la triple liaison du triényne **38** et permet de former le cyclooctadiènallène **48**. Quelques exemples d'intermédiaires réactionnels possédant un cycle à huit chaînons contenant un allène sont décrits dans la littérature mais ils restent relativement rares.¹⁸⁰ Une migration 1,3 du palladium sur le système π -allylique de l'intermédiaire **48** conduit ensuite au COT palladé **42**. Celui-ci réagit alors avec le partenaire de couplage stannylé pour donner, par transmétallation puis élimination réductrice, le COT **28**. Ce COT présente bien la même disposition des doubles liaisons que celle observée sur les clichés RX du COT synthétisé. Ce mécanisme proposé met donc en évidence la formation du COT **28** en cinq étapes par la création de quatre nouvelles liaisons C-C.

Une des spécificités du mécanisme postulé ci-dessus est l'électrocyclisation 8π d'un triényne. Ce type de transformation est, à notre connaissance, sans précédent dans la littérature. Dans le but d'étudier cette réaction plus en détails, d'autres systèmes triénynes ont été employés. Ainsi, le triényne **50**, à disposition au laboratoire, a été chauffé en solution dans du benzène sous irradiations micro-ondes à 120°C pendant 30 min puis à 150°C pendant 30 min (Schéma 113). Aucune électrocyclisation 8π spontanée n'a eu lieu : ni le cyclooctadiènallène **51**, ni le COT **52** n'ont été observés. Seul le produit de départ **50** a été récupéré. Le composé **50**, de par sa stabilité, n'est donc pas prompt à électrocycliser même lorsqu'il est porté à haute température.

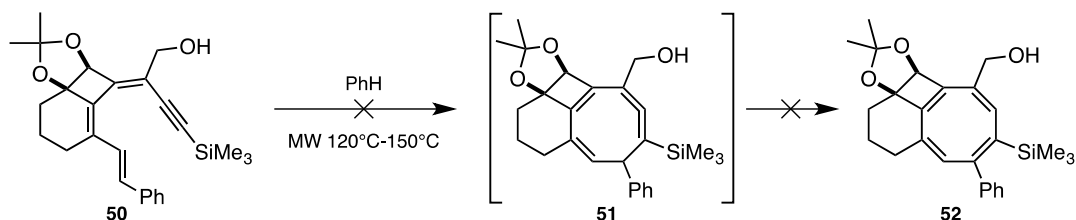
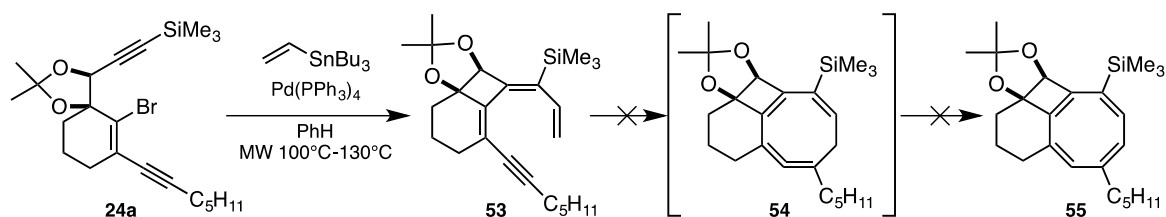


Schéma 113. Essai d'électrocyclisation 8π sur le triényne **50**

Un autre essai a été effectué, cette fois-ci, par formation *in situ* du triényne. Le bromure vinylique **24a**, un des intermédiaires de la synthèse du substrat **1**, a été engagé dans une réaction en cascade en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ et de tributylvinylstannane dans du benzène (Schéma 114). L'idée était de former le triényne **53** par cyclocarbopalladation 4-*exo-dig* suivie d'un couplage de Stille. Après irradiations micro-ondes à 100°C pendant 1h puis à 130°C pendant 40 min, le produit de départ **24a** n'a pas été totalement consommé. Le spectre RMN¹H du brut réactionnel a confirmé la présence de **24a** et révèle également la présence du triényne **53**. Le cyclooctadiènallène **54** et le COT **55** ne semblent pas avoir été formés ou tout du moins pas en quantité suffisante pour être repérables sur le spectre RMN. Dans ce cas encore, l'électrocyclisation 8π n'est pas spontanée puisque le triényne **53** est observé.

¹⁸⁰ (a) J. Zountsas, M. Kreuzer, H. Meier, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 638–639. (b) J. D. Price, R. P. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4679–4682.


 Schéma 114. Essai d'électrocyclisation 8π sur le triényne **53** formé in situ

Ces résultats laissent donc supposer le rôle primordial du palladium dans cette électrocyclisation. En effet, l'électrocyclisation 8π d'un système triényne n'a pas lieu par simple chauffage. La présence du palladium sur une des positions terminales du triényne semble donc nécessaire pour organiser le système de manière à favoriser cette électrocyclisation. Ce paramètre sera d'ailleurs étudié par calculs DFT dont les résultats seront présentés dans la deuxième partie de ce chapitre.

Afin d'apporter des preuves expérimentales du mécanisme proposé précédemment, nous avons tenté d'isoler des intermédiaires organopalladés formés au cours de la réaction en cascade. Le substrat **1a** a ainsi été mis en présence d'une quantité stœchiométrique de Pd(OAc)₂/SPhos dans de l'acétonitrile sans partenaire de couplage (Schéma 115).

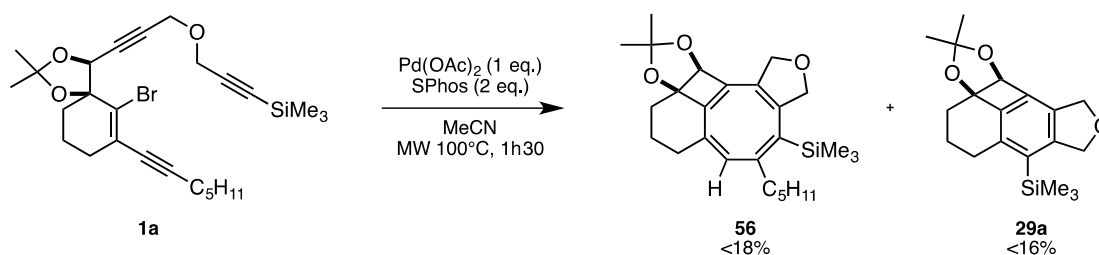


Schéma 115. Réaction en cascade sans partenaire de couplage et avec le palladium en quantité stœchiométrique

Le mélange réactionnel a alors été chauffé à 100°C pendant 1h30 sous irradiations micro-ondes. Un précipité a été observé et récupéré. L'analyse RMN¹H de celui-ci n'a cependant mené à aucun résultat concluant puisqu'aucun complexe n'a pu être identifié. Malgré les précautions prises, ces complexes palladés sont relativement instables et ont pu se dégrader au cours des manipulations. Le surnageant du mélange réactionnel a, quant à lui, été purifié. Le dérivé benzénique **29a** a été obtenu impur avec un rendement inférieur à 16%. Un composé, semblant correspondre à un COT palladé ayant subi une démetallation (composé **56**), a également été isolé avec un rendement inférieur à 18%. Cependant, la caractérisation complète de la structure de ce composé n'a pas pu être effectuée due à des problèmes de pureté.

Les études expérimentales menées dans le but d'appuyer le mécanisme postulé de formation du COT **28** n'ont pas donné de résultats concluants. Une corroboration par une étude théorique s'avère donc nécessaire pour valider notre mécanisme.

1.2. Formation du dérivé benzénique 29

La formation du dérivé benzénique **29** lors de la réaction en cascade se terminant par un couplage de Stille est tout à fait particulière puisque, comme discuté précédemment, la chaîne inférieure alcyne portant le groupe R^2 du substrat **1** est éliminée au cours de la réaction. Il était donc nécessaire de postuler un mécanisme expliquant ce processus d'élimination (Schéma 116).

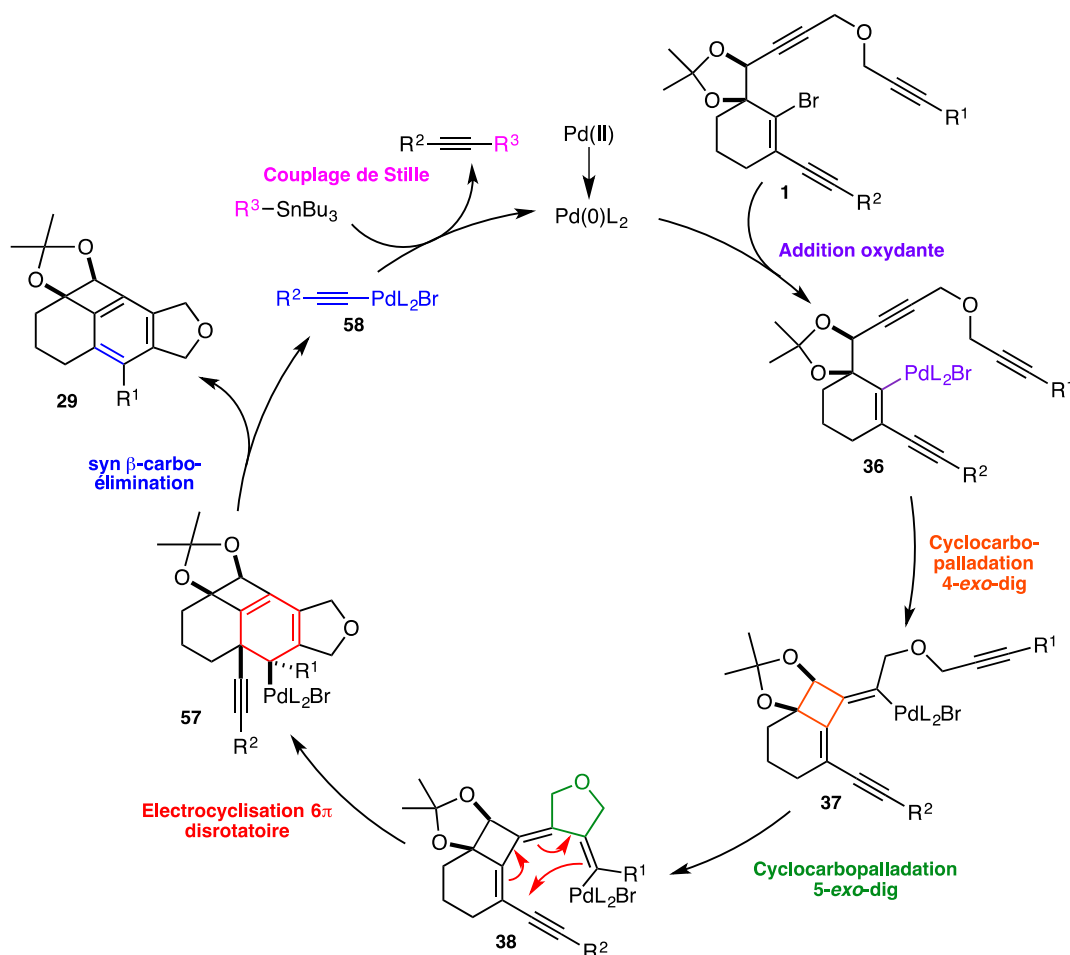


Schéma 116. Mécanisme postulé pour la formation du dérivé benzénique **29**

Les premières étapes de la formation du composé **29** sont identiques à celles décrites pour le COT **28**. Ainsi, après addition oxydante de l'espèce catalytique active $Pd(0)$ dans la liaison C-Br du substrat **1**, le complexe palladé **36** subit deux cyclocarbopalladations successives à savoir une 4-*exo-dig* puis une 5-*exo-dig*. Le même intermédiaire que dans le cas de la formation du COT **28** est alors obtenu : le triène **38**. Cette fois-ci, il ne va pas subir une électrocyclisation 8 π mais une électrocyclisation disrotatoire 6 π . Cette transformation implique, cette fois, seulement les électrons des trois doubles liaisons du triène **38**. Le cyclohexadiène palladé **57** formé mène ensuite au composé aromatique **29** par β -carbo-élimination de l'alcynylpalladium **58**. Cette élimination est possible dans notre cas puisque l'alcyne et le fragment palladium se trouvent en position relative *cis* dû à l'électrocyclisation 6 π disrotatoire. L'alcynylpalladium **58** peut ensuite réagir dans un couplage de Stille avec le partenaire de couplage présent dans le milieu réactionnel. Le produit de cette réaction n'a, cependant, pas pu être isolé lors des réactions en cascade-couplage de Stille effectuées, probablement à cause de sa volatilité. La preuve de la formation de cet alcynylpalladium sera

apportée lors du développement d'une nouvelle réaction en cascade qui sera détaillée dans le Chapitre 4.

Ce processus de β -carbo-élimination reste néanmoins rare en chimie organométallique, notamment lorsque l'atome en α du palladium est un carbone et non un oxygène. Le développement de ce type de transformation permet la coupure d'une liaison C-C et la création d'un alcène ou d'une cétone (Schéma 117).¹⁸¹ Dans le domaine de la catalyse au palladium, les réactions de β -carbo-élimination décrites impliquent bien souvent l'ouverture d'un cycle à trois ou quatre chaînons voire même plus large. Quelques exemples sur des systèmes acycliques sont également connus.

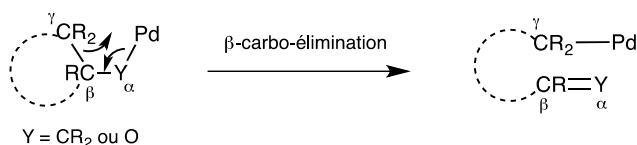


Schéma 117. Mécanisme général de β -carbo-élimination

Dans le Schéma 118, un exemple de β -carbo-élimination dont la force motrice est l'ouverture d'un cyclopropane est présenté.¹⁸² L'addition oxydante du Pd(0) dans la liaison C-I de l'iodure d'aryle **59** donne l'espèce palladé **62**, qui peut directement effectuer une carbopalladation sur l'alcène **60** pour former l'intermédiaire **63**. Ce dernier subit alors une β -carbo-élimination donnant ainsi le composé **64** qui, après une β -H élimination, génère le diène **65**. Par ré-addition du Pd(II), le π -allylpalladium **66** est formé. Enfin, une cyclisation intramoléculaire permet d'obtenir le bicyclic **61**.

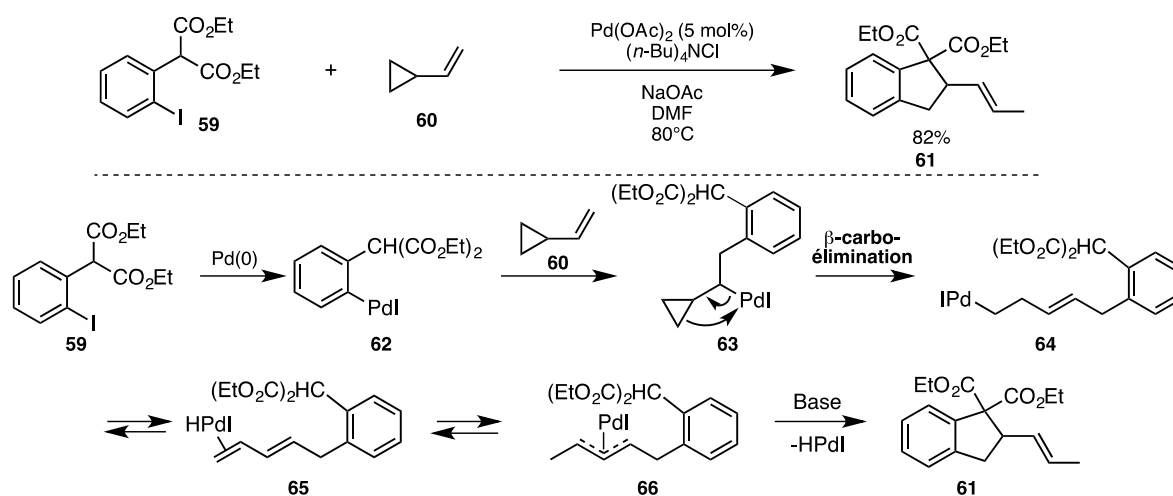


Schéma 118. Exemple de β -carbo-élimination avec ouverture d'un cyclopropane

Jusqu'à présent aucun exemple d'élimination de β -alcyne quand l'atome en α du Pd est un carbone n'a été décrit. Le seul exemple d'élimination de β -alcyne connu à ce jour et reporté par Uemura *et al.* en 2003 concerne l'élimination d'un atome d'oxygène en α du palladium avec transfert du groupe alcyne sur le palladium (Schéma 119).¹⁸³ La méthodologie développée par ce groupe permet la

¹⁸¹ T. Satoh, M. Miura, *Top. Organomet. Chem.* **2005**, *14*, 1–20.

¹⁸² R. C. Larock, E. K. Yum, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2743–2758.

¹⁸³ T. Nishimura, H. Araki, Y. Maeda, S. Uemura, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2997–2999.

formation d'énynes **68** à partir de l'alcool propargylique **67** et d'un alcène par catalyse au palladium sous atmosphère d'oxygène.

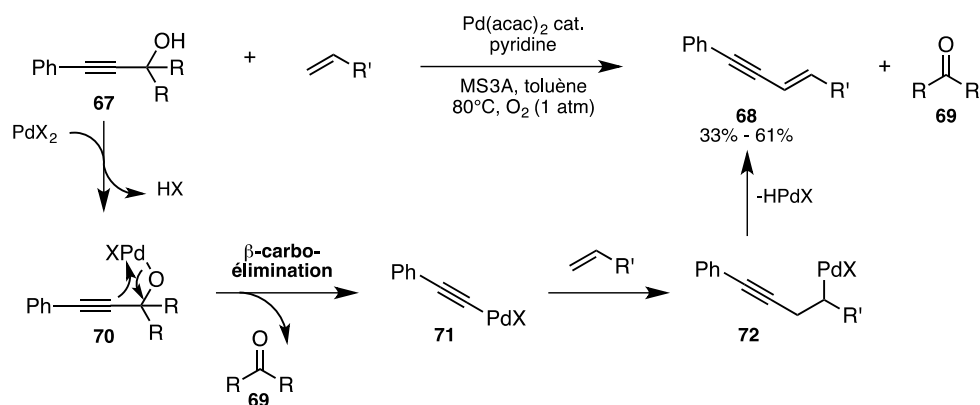


Schéma 119. β -carbo-élimination d'un groupement alcynyle

A partir de l'alcool propargylique tertiaire **67** mis en présence de Pd(II), l'alcoolate de palladium **70** correspondant est généré. L'étape clé de β -carbo-élimination permet de former la cétone **69** ainsi que l'alcynylpalladium **71**. Ce dernier, par réaction de carbopalladation avec l'alcène présent, donne le complexe palladé **72** qui subit alors une β -H élimination. L'énynone **68** correspondant est alors obtenu avec des rendements compris entre 33% et 61%.

2. Etudes par calculs DFT

Dans le but de corroborer les mécanismes postulés précédemment de formation du COT **28** et du dérivé benzénique **29**, des calculs théoriques basés sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) ont été réalisés. Ces calculs computationnels ont été effectués par le Pr Vincent Gandon (Université d'Orsay-Paris Sud) dont les travaux de recherche portent, entre autres, sur les études mécanistiques de réactions métallo-catalysées par calculs DFT.

2.1. Méthodes de calcul utilisées et modèles étudiés

Tous les calculs ont été effectués à l'aide du logiciel GAUSSIAN 09. La méthode de calcul sélectionnée a récemment été utilisée par Wang et. al. pour étudier une cyclisation catalysée au palladium de substrats polyinsaturés.¹⁸⁴ Toutes les structures ont été optimisées et caractérisées pour être des minima d'énergie ou des états de transitions au niveau B3LYP¹⁸⁵/BSI où BSI indique l'ensemble des bases LANL2DZ¹⁸⁶ pour le palladium et 6-31G(d)¹⁸⁷ pour les atomes non-métalliques. Les énergies ont ensuite été améliorées par calculs en un point unique M06¹⁸⁸/BSII avec la prise en compte des effets de solvant en utilisant le modèle de solvation SMD¹⁸⁹ (CH₃CN). BSII indique l'ensemble des bases SDD¹⁹⁰ pour le palladium et 6-311++G(d,p)¹⁹¹ pour les atomes non-métalliques. Les corrections thermiques apportées aux énergies libres de Gibbs ont été effectuées à 298,15 K sous 1 atm en utilisant les fréquences harmoniques B3LYP/BSI. Les indices de Wiberg (ordre de liaison) ont été calculés au niveau B3LYP/BSI selon la méthode des orbitales de liaison naturelles (NBO)¹⁹² en utilisant le programme NBO 3.1 fourni dans GAUSSIAN 09. L'utilisation combinée de deux fonctionnelles DFT a été appliquée avec succès dans diverses réactions catalysées par des métaux de transition.¹⁹³

Le but de cette étude était d'expliquer la formation des molécules polycycliques obtenues, notamment la formation du COT, à partir du substrat **1**. Afin de limiter le nombre d'atomes du système, le composé **1X** a été défini comme substrat modèle (Figure 12). Contrairement au substrat

¹⁸⁴ Y. Xia, S. Qu, Q. Xiao, Z.-X. Wang, P. Qu, L. Chen, Z. Liu, L. Tian, Z. Huang, Y. Zhang, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13502–13511.

¹⁸⁵ (a) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789. (b) B. Miehlich, A. Savin, H. Stoll, H. Preuss, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *157*, 200–206.

¹⁸⁶ W. R. Wadt, P. J. Hay, *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 284–298.

¹⁸⁷ M. M. Francl, W. J. Pietro, W. J. Hehre, J. S. Binkley, M. S. Gordon, D. J. DeFrees, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654–3665.

¹⁸⁸ Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157–167.

¹⁸⁹ A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378–6396.

¹⁹⁰ D. Andrae, U. Häußermann, M. Dolg, H. Stoll, H. Preuß, *Theor. Chim. Acta* **1990**, *77*, 123–141.

¹⁹¹ (a) R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650–654. (b) M. J. Frisch, J. A. Pople, J. S. Binkley, *J. Chem. Phys.* **1984**, *80*, 3265.

¹⁹² (a) K. B. Wiberg, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1083–1096. (b) A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899–926.

¹⁹³ (a) S. Y. Tang, Q. X. Guo, Y. Fu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13866–13876. (b) A. Ariafard, E. Asadollah, M. Ostadebrahim, N. A. Rajabi, B. F. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16882–16890. (c) P. Liu, X. Xu, X. Dong, B. K. Keitz, M. B. Herbert, R. H. Grubbs, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1464–1467. (d) S. Qu, Y. Dang, M. Wen, Z. X. Wang, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3827–3832.

utilisé expérimentalement, le composé **1X** ne présente aucune substitution sur les deux alcynes situés en bout de chaînes et les deux groupements méthyles du dioxolane ont été omis. La phosphine **L** a été utilisée comme modèle simplifié de la DavePhos (Figure 12).

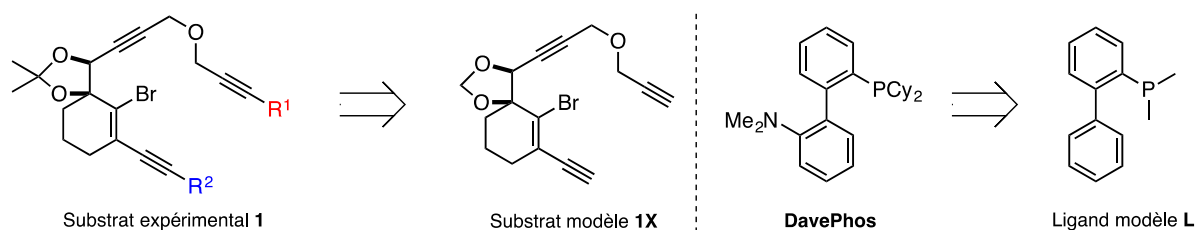


Figure 12. Modèles étudiés

Les hypothèses mécanistiques à valider par ces calculs computationnels sont regroupées dans le Schéma 120.

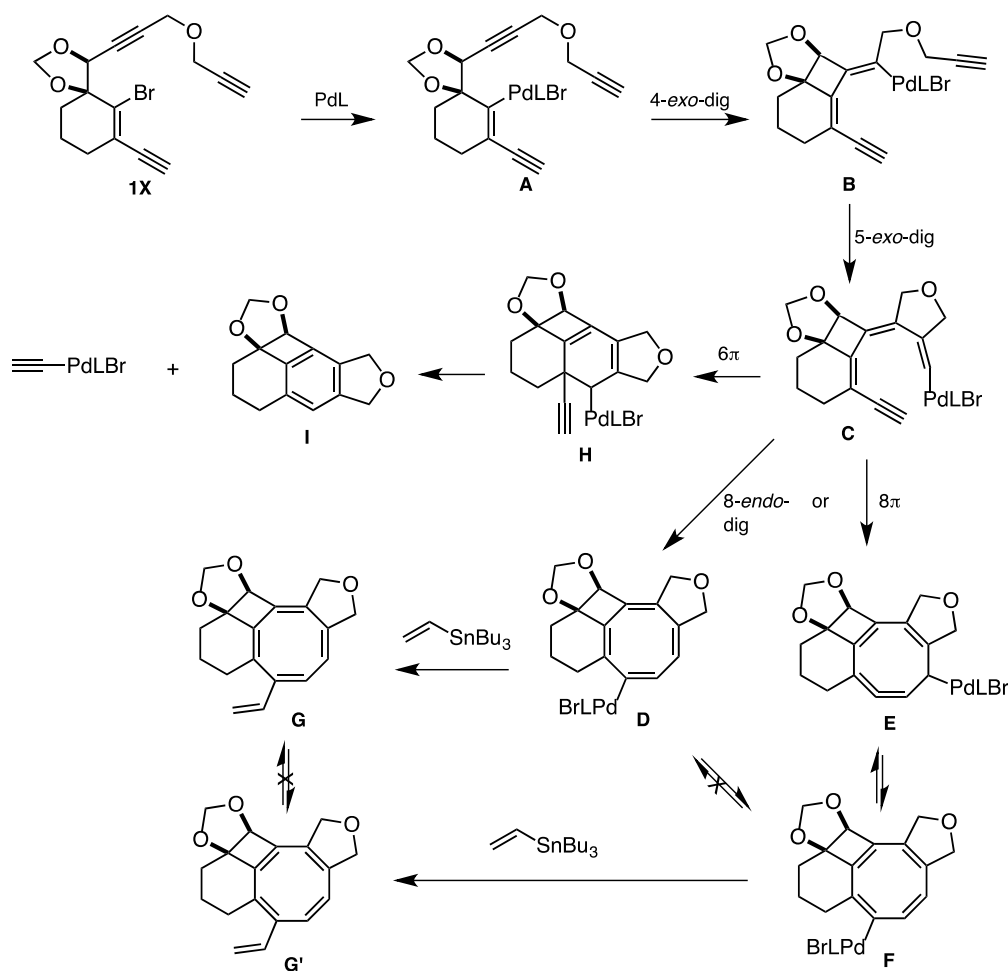


Schéma 120. Réactions étudiées par les calculs DFT

Le cycle à 8 du COT est formé après : (i) addition oxydante de PdL dans la liaison C-Br du substrat **1X** pour former **A** (pas étudié ici), (ii) cyclocarbopalladation 4-*exo-dig* conduisant à **B**, (iii) cyclocarbopalladation 5-*exo-dig* pour donner **C**, et (iv) construction du cycle à 8. Cette dernière étape peut être considérée comme une cyclocarbopalladation 8-*endo-dig* pour donner **D** ou bien comme une électrocyclisation 8 π pour donner **E**. L'intermédiaire **D** présente un groupement palladium

vinyle tandis que **E** est un complexe palladium allylique, qui peut également être représenté par son isomère **F**. Les deux complexes **D** et **F** peuvent conduire respectivement aux produits finaux **G** et **G'** qui résultent du couplage croisé avec le tributylvinylstannane. Cependant, seul **G'** possède les doubles liaisons du cycle à 8 dans la bonne position. Le déplacement des doubles liaisons de **D** à **F** ou de **G** à **G'** est impossible puisque la molécule serait forcée d'adopter une conformation plane antiaromatique. La formation du cycle aromatique de type **I** a également été étudiée. Ce produit secondaire pourrait provenir d'une électrocyclisation 6π de **C** pour former **H** suivie d'une élimination de l'alcyne.

2.2. Etude de la série *trans*

Une première série d'intermédiaires et d'états de transition expliquant la formation du COT a pu être modélisée (Figure 13). Le complexe **A**, qui sert de référence pour les calculs d'énergie libre de Gibbs, résulte de l'addition oxydante du palladium dans la liaison C-Br du substrat **1X**. Il s'agit d'un complexe Pd(II) plan carré déformé dans lequel le métal est coordonné à l'alcyne interne. Un premier état de transition **TS_{AB}** correspondant à la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig a été trouvé. Il connecte le complexe **A** au complexe **B** dans lequel le Pd est lié à l'alcyne terminal de la chaîne inférieure. L'énergie d'activation de cette étape est de 20,7 kcal/mol ce qui représente l'étape limitante de ce profil réactionnel. La formation du complexe **B** est fortement exergonique de 26,9 kcal/mol.

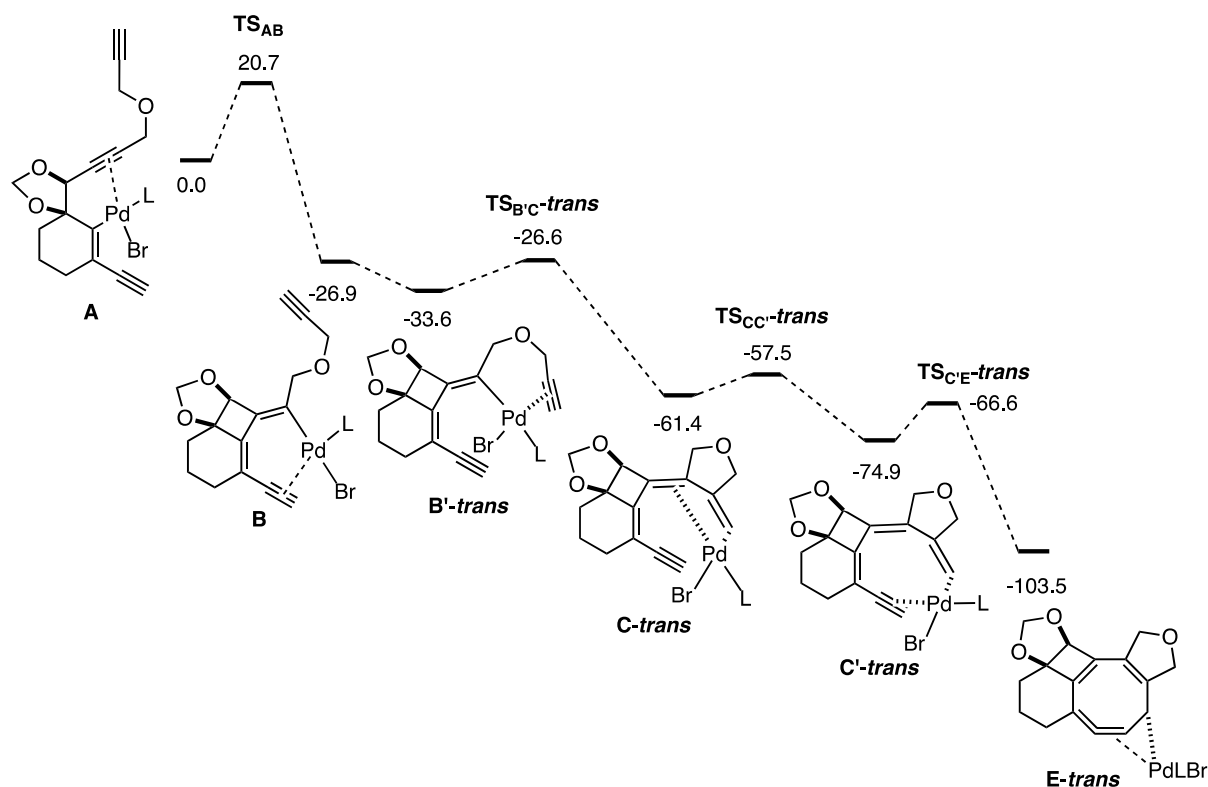


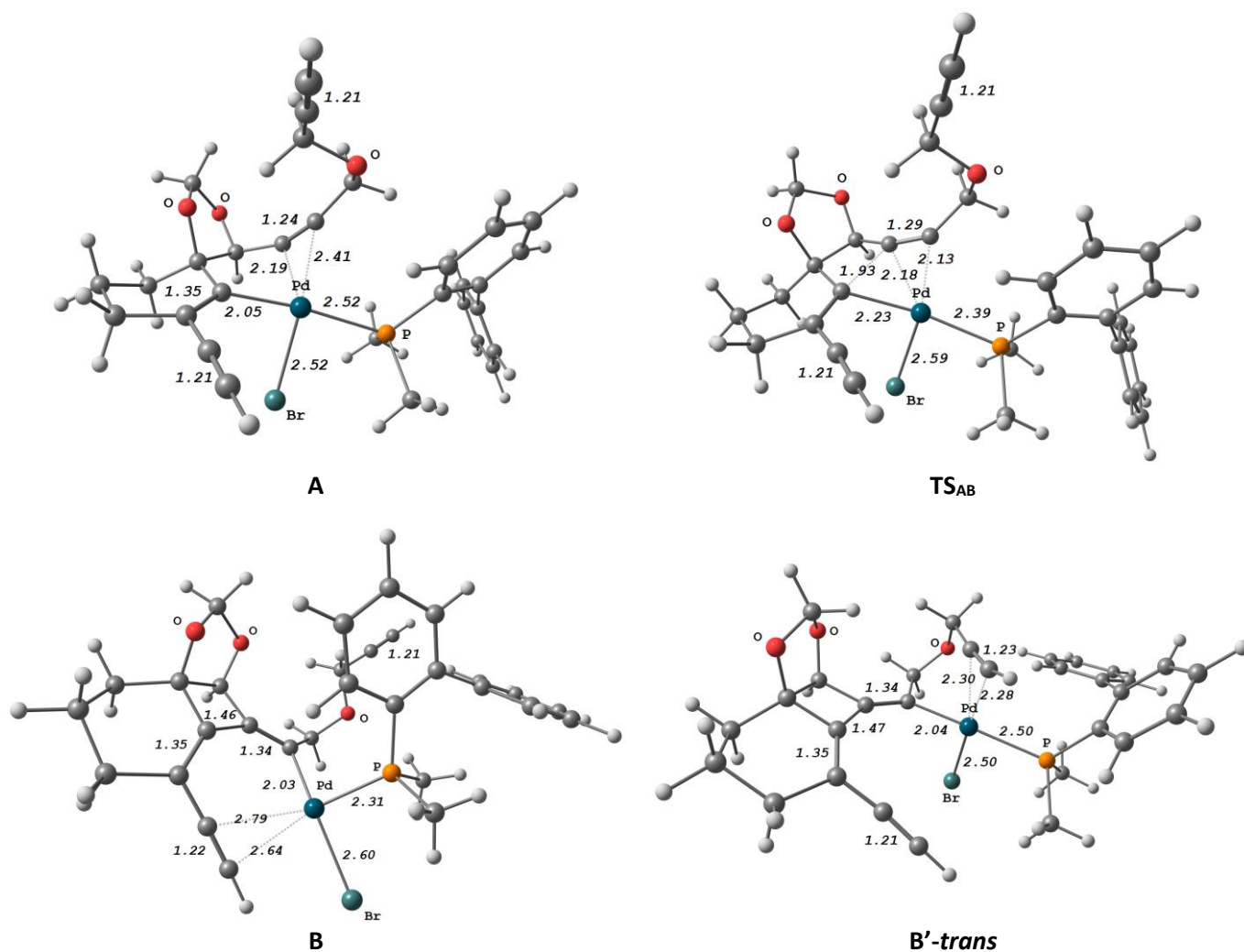
Figure 13. Diagramme énergétique calculé pour la série *trans* (ΔG_{298} , kcal/mol)

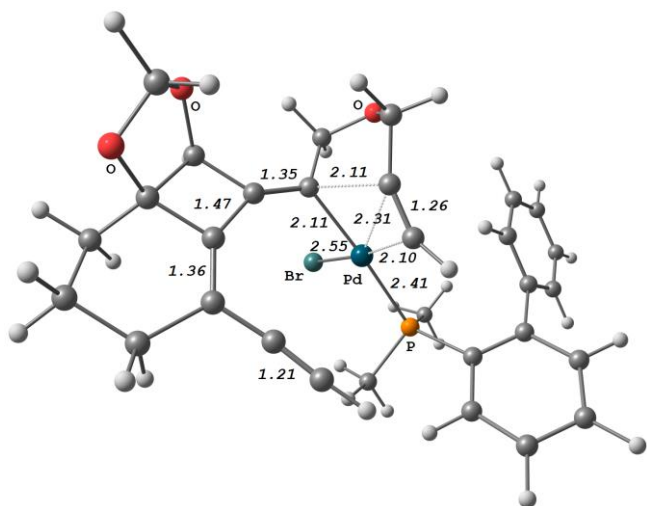
Un état de transition correspondant à la cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig a également pu être modélisé (**TS_{B'C-trans}**). Il ne connecte pas directement **C** à **B** mais à son isomère **B'-trans** dans lequel le Pd est coordonné à l'alcyne terminal de la chaîne supérieure. Le descripteur *trans* est ici utilisé pour indiquer la position relative du dioxolane et du fragment palladé. **B'-trans** est nettement plus stable

que **B** de 6,7 kcal/mol. Un état de transition entre ces deux isomères n'a pas pu être modélisé. Leur interconversion implique plusieurs étapes élémentaires à savoir la décooordination de l'alcyne, l'isomérisation *cis/trans* puis la re-coordination de l'alcyne. Aucune de ces étapes ne semble être énergétiquement prohibitive. L'état de transition menant à **C-trans** nécessite 7 kcal/mol d'énergie d'activation. Cette étape est fortement exergonique de 27,8 kcal/mol et conduit au complexe **C-trans** dans lequel le Pd est lié à la double liaison située entre le cycle à 4 et le cycle à 5 nouvellement formé. Une voie connectant directement **A** et **B'-trans** n'a pas pu être établie.

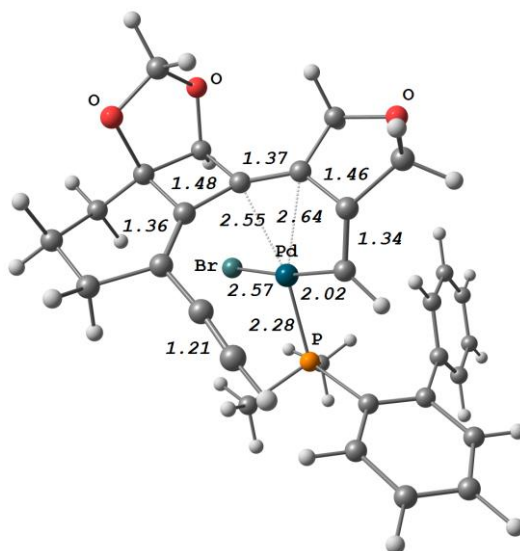
Un mécanisme concerté a été trouvé pour la dernière étape connectant **C'-trans**, un isomère de **C-trans** plus stable de 13,5 kcal/mol, à **E-trans**. Comme **C-trans** et **C'-trans** diffèrent seulement par la nature de l'insaturation coordonnée au Pd en position *trans* par rapport au ligand L, un état de transition a pu être trouvé (**TS_{Cc'-trans}**). Comme attendu, cette isomérisation s'effectue avec un modeste coût énergétique de 3,9 kcal/mol. L'état de transition **TS_{C'E-trans}** correspondant l'électrocyclisation 8π est situé à 8,3 kcal/mol au dessus de **C'-trans**. Cette transformation est considérablement exergonique de 28,6 kcal/mol.

Au total, la transformation de **A** vers **E-trans** est fortement exergonique de 103,5 kcal/mol et tous les états de transition sont facilement accessibles, notamment les trois derniers. Les géométries des intermédiaires et des états de transition calculés sont montrées dans la Figure 14.

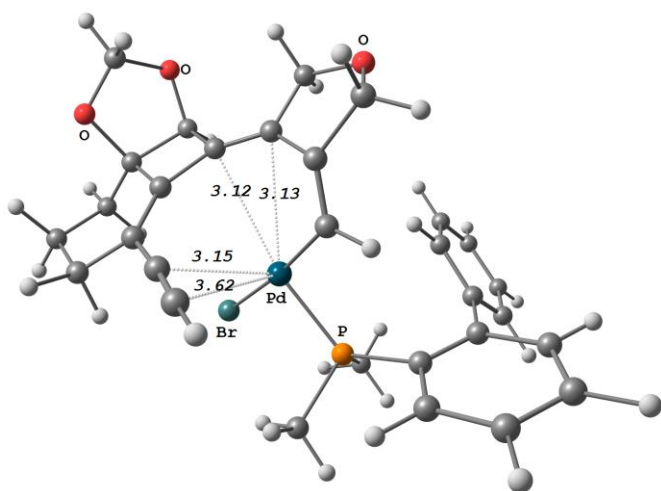




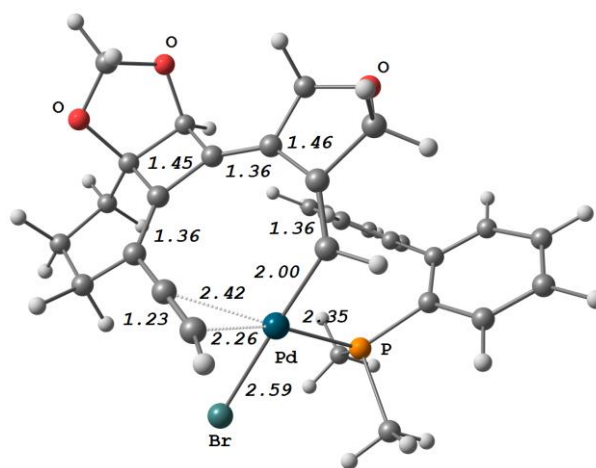
$TS_{B'C}$ -trans



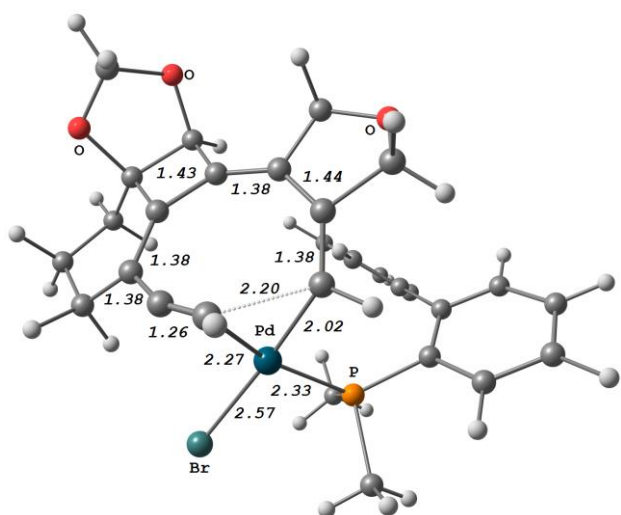
C-trans



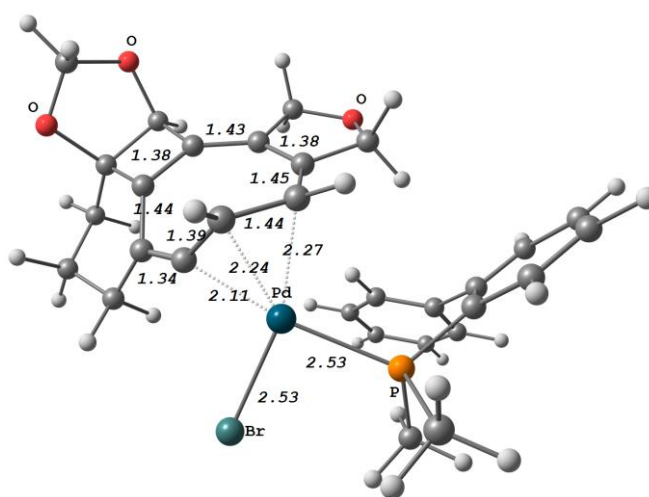
$TS_{C'C}$ -trans



C'-trans



$TS_{C'E}$ -trans



E-trans

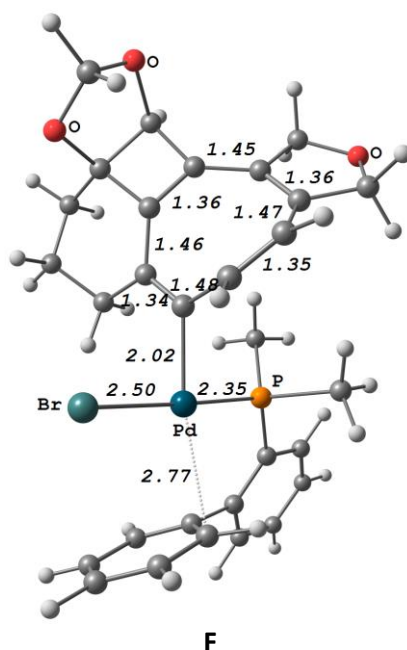


Figure 14. Géométries des intermédiaires et des états de transition calculées pour la série *trans* (distances en Å)

Dans le complexe **A**, l'alcyne coordonné au Pd est, comme attendu, légèrement plus longue que les alcynes non coordonnés (1,24 Å contre 1,21 Å). L'élongation de cet alcyne coordonné est encore plus prononcée dans l'état de transition **TS_{AB}** (1,29 Å) puisqu'il gagne un caractère de double liaison. Dans le complexe **B**, à cause de la rigidité amenée par la structure tricyclique, le Pd est faiblement lié à l'alcyne de la chaîne inférieure, ce qui n'induit pas d'élongation particulière de cette triple liaison. Les doubles liaisons présentent des longueurs normales (1,35 et 1,34 Å). La nouvelle liaison C-C formée est plus courte (1,46 Å) qu'une liaison simple classique ce qui s'explique par la contrainte présente dans le cycle à 4. Comme discuté auparavant, la coordination de l'alcyne de la chaîne supérieure dans **B'-trans** est plus favorable en terme d'énergie. Ceci se reflète par une nette distorsion de cet alcyne coordonné (C≡C 1,23 Å ; C≡C-H 165°). Une fois encore, une élongation de la triple liaison dans l'état de transition de la cyclisation est observée (**TS_{B'C-trans}**, 1,26 Å) et la double liaison ainsi formée dans **C-trans** présente une longueur normale (1,34 Å). La double liaison centrale du triène qui est coordonnée au Pd dans **C-trans** est légèrement plus longue comparé à celle de **B'-trans** de 0,03 Å (1,37 Å vs 1,34 Å). Dès que le Pd coordine la triple liaison restante dans **C'-trans**, les longueurs des doubles liaisons devient égales (1,36 Å). En ce qui concerne le processus d'électrocyclisation (de **C'-trans** à **E-trans**), le changement géométrique principal pour atteindre l'état de transition **TS_{C'E-trans}** concerne les deux atomes de carbone terminaux du système triényne qui se rapprochent (2,20 Å). Le reste des longueurs de liaison restent proches de celles de **C'-trans**, avec une légère élongation de l'alcyne coordonné de 0,03 Å. Le complexe **E-trans** ainsi obtenu est un dérivé π-allyl distordu.

En considérant les longueurs de liaisons décrites dans la Figure 14, il semble donc pertinent de représenter **C'-trans** et **E-trans** comme dans le Schéma 121. Dans **C'-trans**, les liaisons C1-C2, C3-C4, C5-C6 et C7-C8 sont, en effet, plus courtes que les liaisons C2-C3, C4-C5 et C6-C7. Par ailleurs, les liaisons les plus courtes deviennent C2-C3, C4-C5 et C6-C7 dans **E-trans**. De plus, dans la structure π-allylique, la liaison C8-C1 est nettement plus longue que la liaison C1-C2 (1,44 Å vs 1,39 Å). L'angle C1C2C3 de l'allène distordu est de 141,3°, ce qui est proche de l'angle calculé pour l'allène présent

dans le 1,2,4,6-cycloheptatétrène (140°).¹⁹⁴ La transformation de **E-trans** en **F** peut s'expliquer par le passage par l'intermédiaire **E'-trans**, isomère de **E-trans**. La décoordination de la double liaison du COT dans **E'-trans** et la coordination au Pd d'un groupement phényle du ligand L permettent d'obtenir le composé **F**. Ce complexe **F** est plus stable que **E-trans** de 3,3 kcal/mol (ce qui correspond à -106,8 kcal/mol sur le diagramme énergétique de la Figure 13). L'intermédiaire **F** peut alors réagir dans le couplage croisé final pour former le composé **G'**.

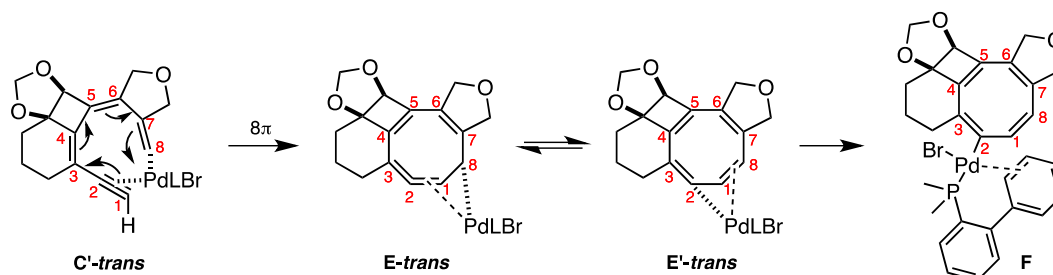
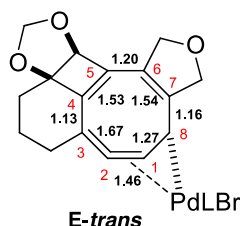


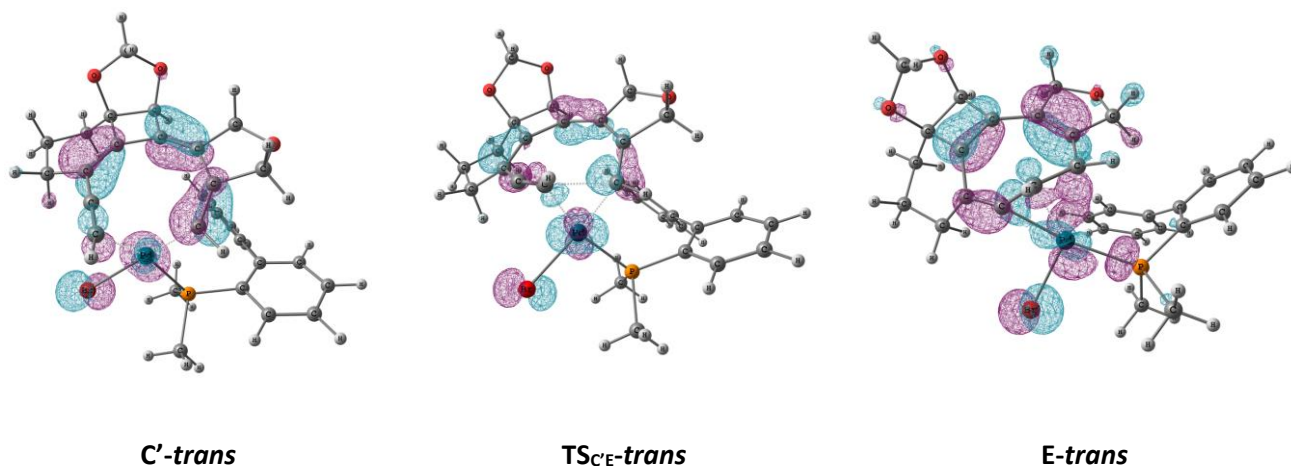
Schéma 121. Formation du COT

Les liaisons simples du cycle à 8 de **E-trans** sont plus courtes (en moyenne 1,44 Å) comparées à celles du COT non substitué (1,54 Å) (Figure 14, **E-trans**). Quant aux doubles liaisons, elles sont légèrement plus longues (en moyenne 1,37 Å) que dans le COT non substitué (1,34 Å). L'ordre de liaison est alors supérieur à 1 pour les liaisons simples et inférieur à 2 pour les liaisons doubles (Figure 15). Ceci peut être attribué à la contrainte apportée par les cycles fusionnés autour du COT.

Figure 15. Ordres des liaisons dans **E-trans**

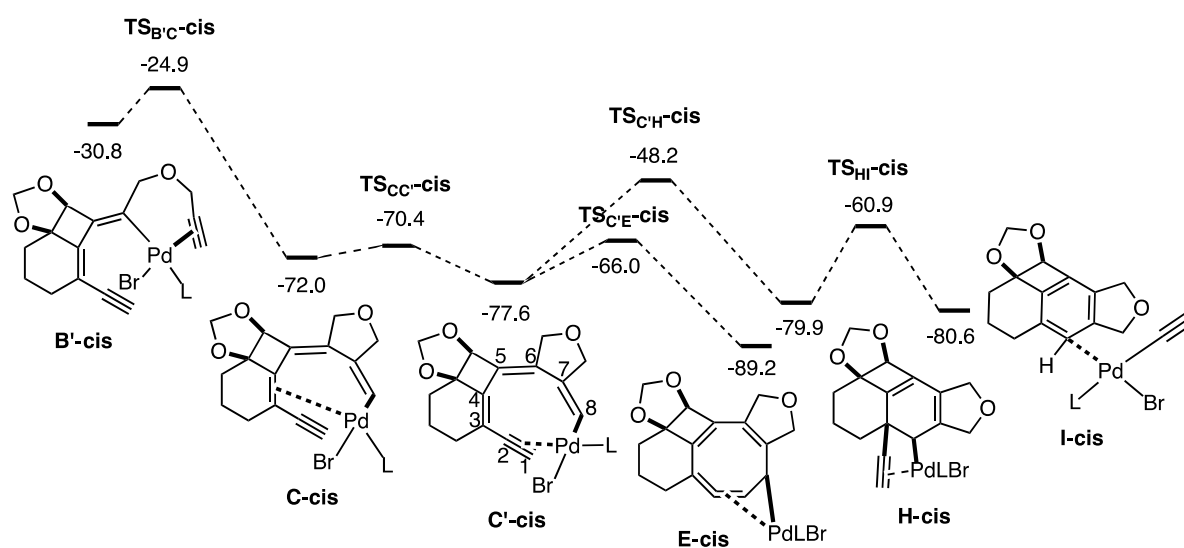
Les orbitales HOMO (les plus hautes occupées) de **C'-trans**, **TS_{C'E-trans}** et de **E-trans** sont montrées dans la Figure 16. L'HOMO de **C'-trans** suggère, comme attendu, une antisymétrie au niveau des orbitales p des carbones terminaux du triényne. Ainsi, dans le cas d'une réaction thermique, une fermeture de cycle conrotatoire peut être anticipée. Ceci est nettement appuyé par l'HOMO de **TS_{C'E-trans}**. La cyclisation permettant de passer de **C'-trans** à **E-trans** peut donc être décrite comme une électrocyclisation conrotatoire à huit électrons π .

¹⁹⁴ V. Lavallo, C. A. Dyker, B. Donnadieu, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5411–5414.

Figure 16. Représentation des orbitales HOMO de **C'-trans**, **TS_{C'E-trans}** et **E-trans**

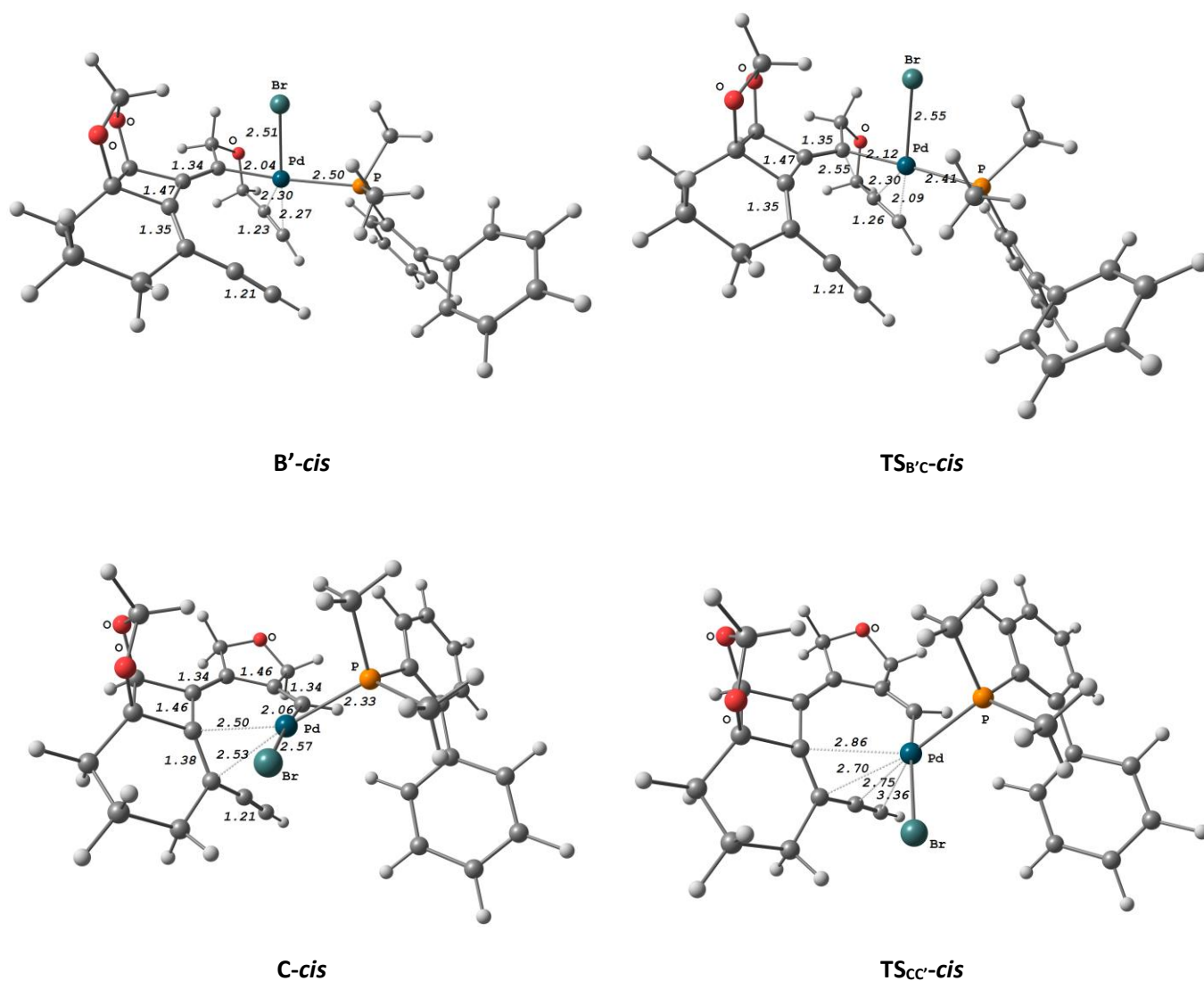
2.3. Etude de la série *cis*

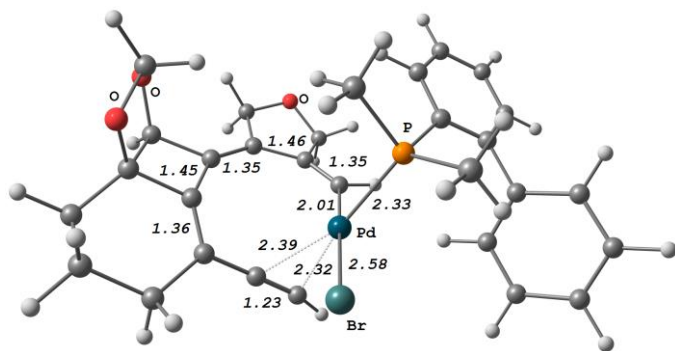
Ayant examiné la formation du COT de type **G'**, la formation des dérivés aromatiques de type **I** a ensuite été étudiée. La recherche d'états de transition à partir de **C-trans** et de **C'-trans** n'ayant pas été concluante, la série *cis* a alors été examinée (Figure 17).

Figure 17. Diagramme énergétique calculé pour la série *cis* (ΔG_{298} , kcal/mol)

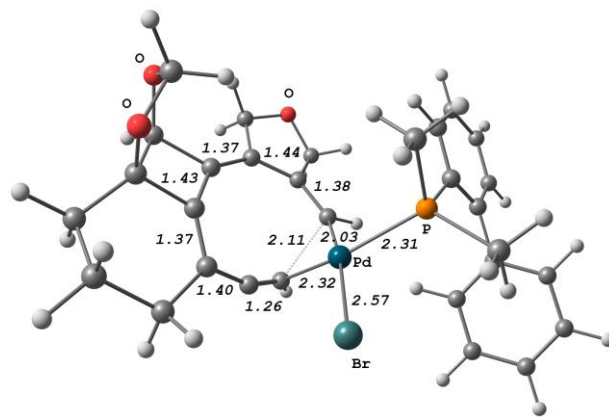
Le complexe **B'-cis** est légèrement moins stable que **B'-trans** de 2,8 kcal/mol. La cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig est achevée avec un coût énergétique légèrement plus élevé ($\Delta\Delta G_{298}^{\ddagger} = 1,7$ kcal/mol) conduisant ainsi au complexe **C-cis** qui est significativement plus stable que **C-trans** de 10,6 kcal/mol. Cette différence peut être attribuée à la double liaison coordonnée au palladium qui est celle du cycle à 6 dans le cas de **C-cis** et celle au centre du système triène dans le cas de **C-trans**. Ce dernier mode de coordination est empêché dans la série *cis* par un encombrement stérique avec le dioxolane (voir Figure 18). A l'inverse, la coordination à la double liaison du cycle à 6 ne peut pas se faire dans la série *trans* à cause d'un encombrement stérique entre les hydrogènes

axiaux du cycle à 6 et le fragment Pd-Br. La transformation de **C-cis** en **C'-cis** est facilement réalisée ($\Delta G_{298}^{\ddagger} = 1,6$ kcal/mol) et est exergonique ($\Delta G_{298} = -4,6$ kcal/mol). L'électrocyclisation à huit électrons π est aussi possible depuis **C'-cis**. L'état de transition correspondant **TS_{C'E-cis}** est situé quasiment à la même énergie que **TS_{C'E-trans}** ($\Delta\Delta G_{298}^{\ddagger} = 0,6$ kcal/mol). Cependant, **E-cis** est considérablement moins stable que **E-trans** ($\Delta\Delta G_{298} = 14,3$ kcal/mol). Cette fois, il a été possible de rationaliser la formation des produits de type I. Un état de transition connectant **C'-cis** et le complexe cyclohexadiène **H-cis** a pu être localisé. Il se situe 29,4 kcal/mol au-dessus de **C'-cis**. Le complexe **H-cis** est plus stable que **C'-cis** de 3,3 kcal/mol. La formation du système aromatique est achevée en passant par l'état de transition **TS_{HI-cis}** qui est situé 19,0 kcal/mol au-dessus de **H-cis**. Le complexe aromatique η^1 **I-cis** est plus stable que **H-cis** de seulement 0,7 kcal/mol. Comme **TS_{C'H-cis}** est situé 17,8 kcal/mol au-dessus de **TS_{C'E-cis}**, la cyclisation est peu probable à température ambiante mais la réaction est effectuée à 100°C sous irradiation micro-ondes. Par conséquent, la formation du produit secondaire via les complexes **H-cis** et **I-cis** est concevable. Un couplage croisé relativement lent de **E** pour donner **G'** pourrait permettre une réversibilité de **E-cis** vers **C'-cis** et ainsi formé le complexe **I-cis** qui peut ensuite réagir dans un couplage croisé et libérer le dérivé aromatique. Les géométries des complexes de la série *cis* sont représentées sur la Figure 18.

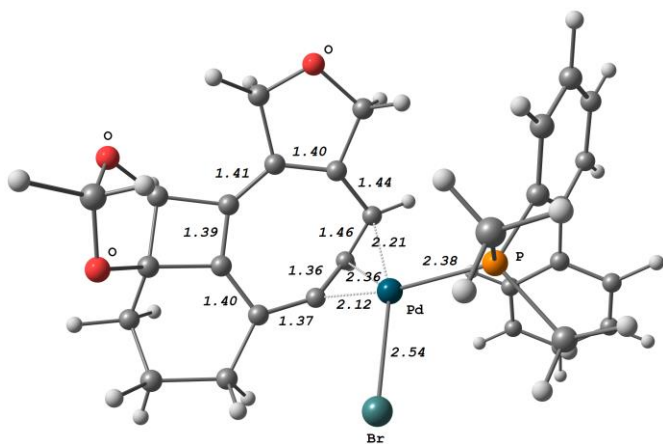




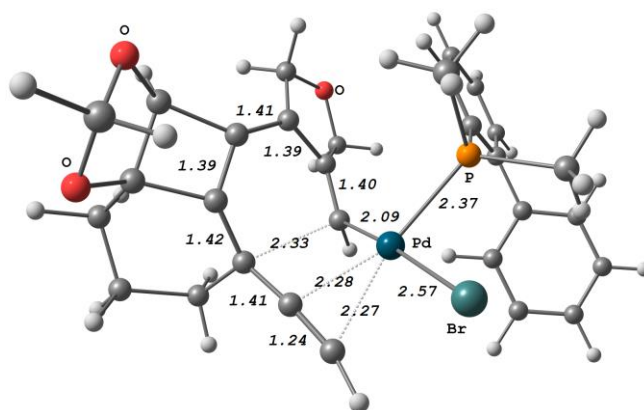
C'-cis



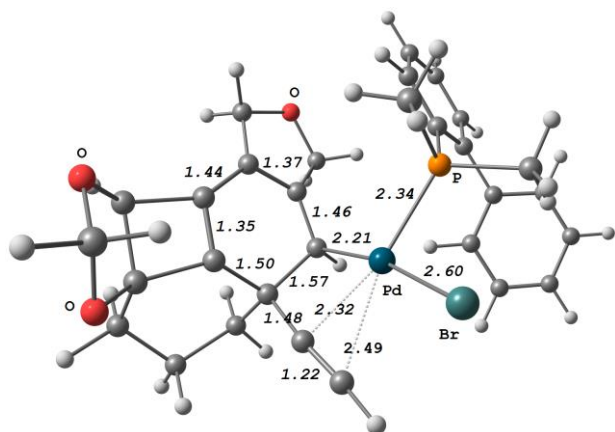
TS_{C'E}-cis



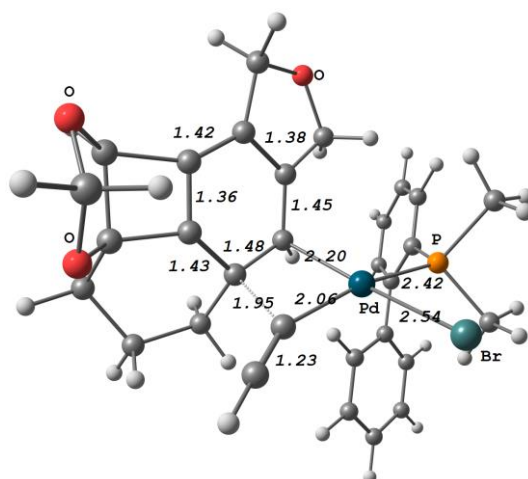
E-cis



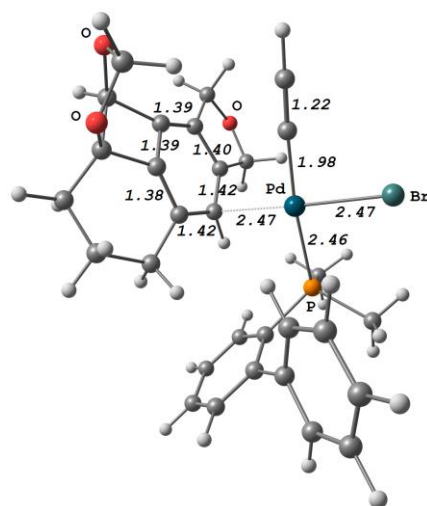
TS_{C'H}-cis



H-cis



TS_{HI}-cis

**I-cis**Figure 18. Géométries des intermédiaires et des états de transition calculées pour la série *cis* (distances en Å)

Pour **B'-cis**, les longueurs des liaisons sont quasiment les mêmes que celles de **B'-trans**. De même, les longueurs des liaisons de **TS_{B'C}-trans** ne sont pas très différentes de celles de **TS_{B'C}-cis**, excepté la liaison C-C en formation qui est plus longue dans ce dernier (2,55 Å vs 2,11 Å). Comme mentionné précédemment, par contraste avec **C-trans**, la double liaison coordonnée au Pd dans **C-cis** n'est pas celle au centre du triène mais celle du cycle à 6. Le changement de coordination du Pd, achevé via **TS_{CC}-cis**, conduit à **C'-cis** qui, à part une configuration absolue de l'hélice différente, expose des longueurs de liaisons très similaires à celles trouvées dans **C'-trans**. La liaison C-C en formation dans l'état de transition **TS_{C'E}-cis**, correspondant à l'électrocyclisation 8π , est plus courte que dans la série *trans* (2,11 Å vs 2,20 Å). Considérant les longueurs de liaisons dans **E-cis**, il semble clair que la description précédente donnée pour **E-trans** reste valide dans cette série *cis*. De façon intéressante, dans **TS_{C'H}-cis**, qui correspond à la formation du cycle à 6 chaînons central, le Pd reste coordonné à l'alcyne terminal. Ceci signifie que la rotation autour des liaisons C3-C4 et C7-C8 se fait vers l'extérieur. Ce processus peut ainsi être décrit comme une électrocyclisation disrotatoire à six électrons π . Dans **TS_{HI}-cis**, la liaison C-C qui se casse et la liaison C-Pd qui se forme sont d'une longueur proche (respectivement 1,95 Å et 2,06 Å). Cette étape est décrite comme une β -carbo-élimination. A première vue, la force motrice de ce processus pourrait être la formation du cycle aromatique. En effet, **I-cis** est un complexe η^1 du benzène avec une longueur de liaison proche de 1,40 Å. Cependant, comme mentionné précédemment, **H-cis** et **I-cis** ont des énergies libres similaires. La libération du ligand aromatique du palladium devrait alors dépendre de la consommation de **I-cis** par couplage croisé.

En conclusion, l'électrocyclisation 8π reste le chemin réactionnel le plus favorable et est susceptible d'avoir lieu dans les séries *trans* et *cis*. La route électrocyclisation $6\pi/\beta$ -carbo-élimination a seulement pu être modélisée dans la série *cis*.

Dans le but de voir si la présence du fragment PdLBr affecte la cinétique ou la thermodynamique de la cyclisation, ce groupement a été remplacé par un atome d'hydrogène. La recherche d'états de transition a de nouveau été effectuée. Cette recherche a permis de trouver rapidement une connexion entre les composés **J** et les composés **K-trans** et **K-cis** (Schéma 122).

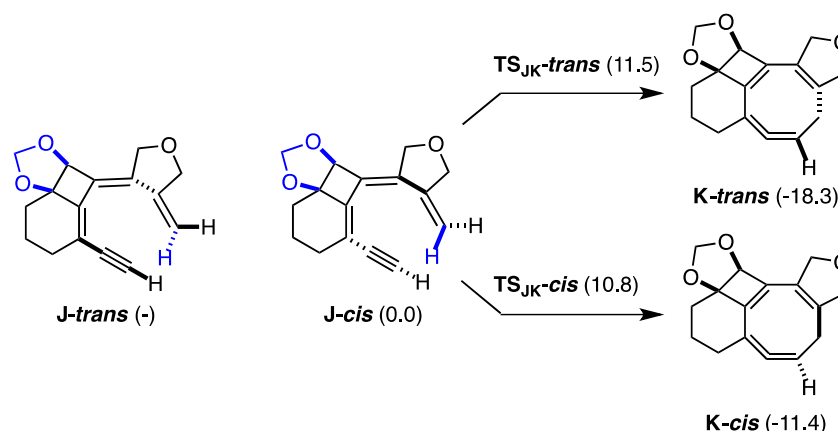


Schéma 122. Energies calculées pour l'électrocyclisation 8π du triényne **J** (ΔG_{298} , kcal/mol)

Contrairement aux complexes palladés vus précédemment, les hélices ici peuvent aisément racémiser durant l'optimisation du fait du faible encombrement stérique. Ainsi, **J-trans** se transforme en **J-cis**. Les descripteurs *trans* et *cis* sont utilisés par analogie aux complexes palladés correspondants. Ils caractérisent donc la relation entre l'hydrogène et le dioxolane en bleus sur le Schéma 122. Comme discuté auparavant, dans la série *trans*, la transformation de **C'-trans** à **E-trans** requiert 8,3 kcal/mol d'énergie libre d'activation et est exergonique de 28,6 kcal/mol. Sans le palladium, la barrière d'activation s'élève à 11,5 kcal/mol et l'enthalpie libre est égale à -18,3 kcal/mol. Dans la série *cis*, la barrière énergétique est de 11,6 kcal/mol en présence de palladium et de 10,8 kcal/mol en son absence et la transformation est exergonique de 11,6 kcal/mol et de 11,4 kcal/mol respectivement. Ces résultats montrent ainsi que la présence du métal affecte la cinétique et la thermodynamique de l'électrocyclisation 8π dans la série *trans* mais peu dans la série *cis*. La coordination de l'alcyne terminal de la chaîne inférieure au palladium stabilise donc la conformation *trans* du système triényne et le préorganise pour la cyclisation. L'allène cyclique résultant se trouve également grandement stabilisé dans la série *trans* puisque cette conformation évite toute répulsion stérique entre le fragment PdLBr et le dioxolane.

Comme présenté dans les chapitres précédents, la formation, par cyclocarbopalladation 7-*exo*-dig, d'un composé polycyclique comportant un cycle à 7 chaînons était envisageable par le biais de notre réaction en cascade à partir du substrat **1**. Ce composé n'ayant pas été observé expérimentalement, il était intéressant de comprendre pourquoi. Aucune voie d'accès à ce cycle à 7 n'a pu être modélisée par les calculs DFT à partir de **C'-trans** ou de **C'-cis**. Seul un état de transition correspondant à une cyclisation 7-*exo*-dig et connectant le complexe **L'-cis** à **M** a pu être trouvé (Schéma 123). **L'-cis** est un stéréoisomère, largement moins stable, de **C'-cis** (-63,9 contre -77,6 kcal/mol). La formation de ce complexe **L'-cis** n'étant pas envisageable par la cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig précédente, cette voie conduisant au cycle **M** à 7 chaînons n'est donc pas viable.

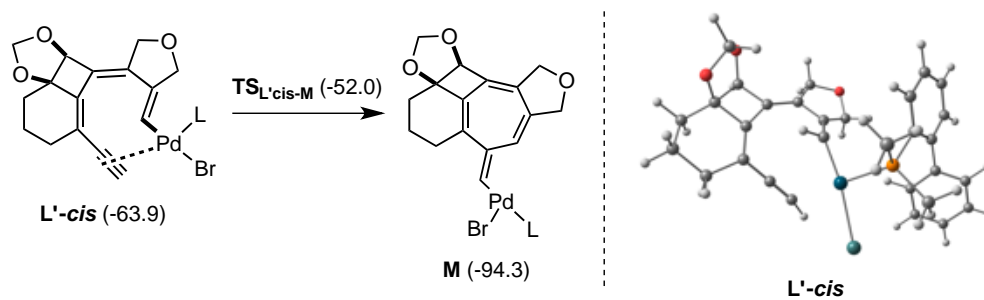


Schéma 123. Energies calculées pour la formation du cycloheptatriène **M** (ΔG_{298} , kcal/mol)

3. Conclusion

Pour résumer, les études mécanistiques concernant la réaction en cascade se terminant par un couplage de Stille ont mis en lumière des mécanismes de formation du COT **28** et du dérivé benzénique **29** présentant des transformations tout à fait particulières. Un récapitulatif des étapes clés de ces mécanismes est exposé dans le Schéma 124.

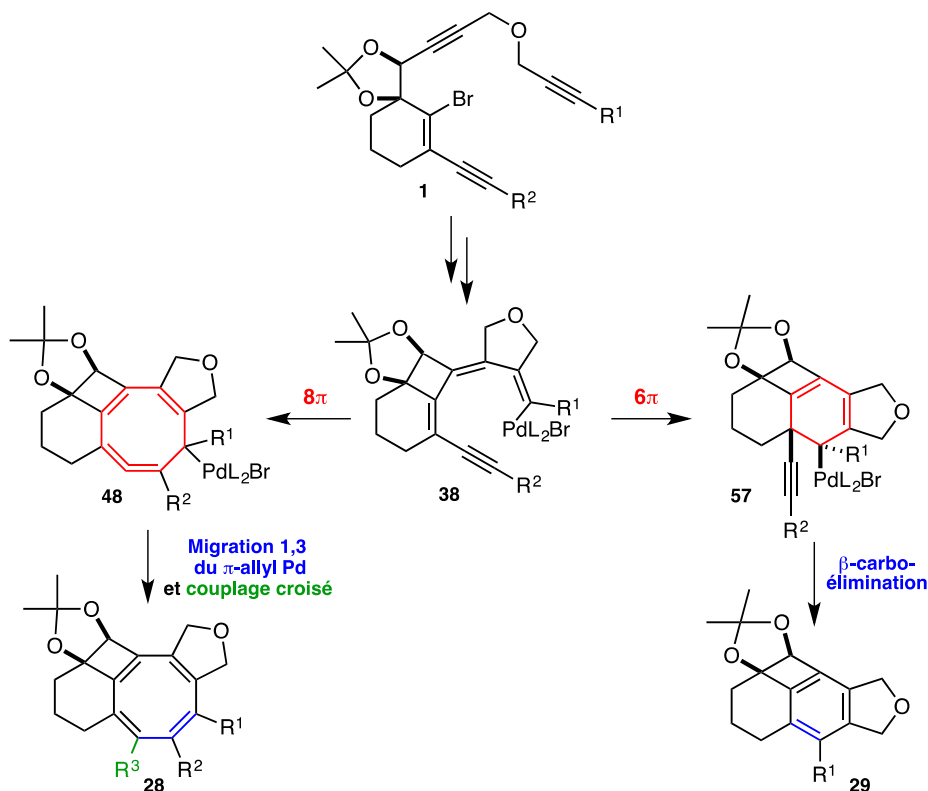


Schéma 124. Récapitulatif des étapes clés des mécanismes de formation du COT **28** et du dérivé benzénique **29**

Une succession de cyclocarbopalladations permet d'obtenir, à partir du substrat **1**, le triène palladé **38**, intermédiaire commun aux deux composés **28** et **29**. Dans le cas de la formation du COT, une électrocyclisation 8π inédite du triène **38** a lieu et forme ainsi le cycle à 8 chaînons **48**. L'importance de la présence du palladium en position terminale du système triène a été prouvée aussi bien expérimentalement que théoriquement par les calculs DFT. En effet, le métal permet ici une préorganisation du système en coordonnant l'alcyne de la chaîne inférieure ce qui facilite alors l'électrocyclisation. Sans le palladium, l'électrocyclisation du triène ne se produit pas. L'étape suivante permettant la formation du motif COT est également particulière. Il s'agit d'une migration 1,3 du π -allyl palladium du cyclooctadiène **48**.

La formation du composé **29** se fait aussi par un mécanisme unique. Après l'électrocyclisation 6π effectuée sur le triène **38**, le cyclohexadiène **57** résultant subit une β -carbo-élimination. Ce processus n'avait jamais été décrit auparavant pour éliminer un groupement alcyne conjointement à un palladium présentant un atome de carbone en position α .

CHAPITRE 4. DIVERSITE MOLECULAIRE

La réaction en cascade se terminant par un couplage de Stille développée auparavant s'est révélée être un outil de choix pour accéder à des COTs. Pour cette raison, nous avons imaginé de nombreuses diversifications possibles pour cette réaction en cascade afin d'exploiter la réactivité du substrat de départ et d'obtenir de nouveaux COTs (Schéma 125). Ce chapitre présente ainsi toutes les modifications réalisées : variation des étapes de la réaction en cascade, variation des substrats de départ pour diversifier les substitutions des COTs, modification post-réaction en cascade.

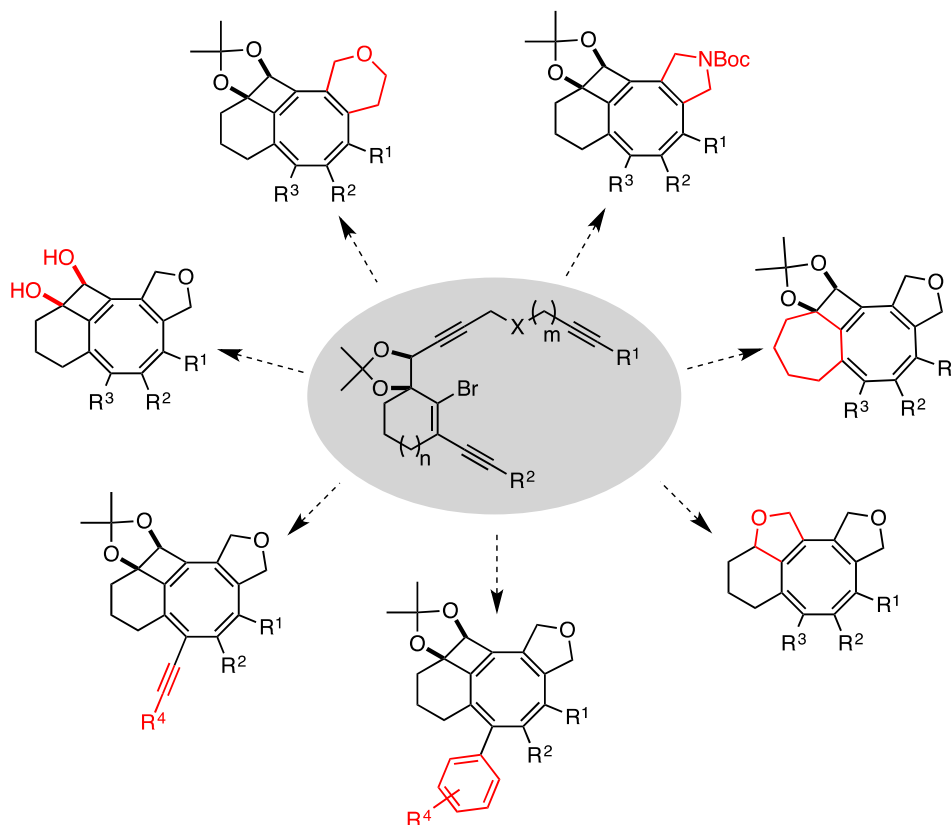


Schéma 125. Diversification possible des COTs

1. Modification du couplage croisé final de la réaction en cascade

Jusqu'à présent, la réaction en cascade mise au point s'achevait par un couplage de Stille ce qui a permis d'introduire différents substituants R^3 sur le COT **28** (Schéma 126). L'idée est maintenant de voir si un changement du couplage croisé final peut permettre d'insérer de nouveaux groupements R^3 ou encore d'améliorer les rendements obtenus avec le couplage de Stille. Pour cela, nous avons étudié trois couplages différents : couplage de Heck, couplage de Sonogashira et couplage de Suzuki. Chacun de ces couplages sera détaillé ci-après.

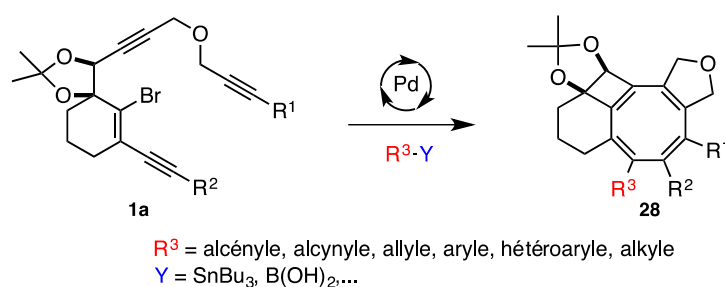


Schéma 126. Diversification du groupement R^3 du COT **28** introduit par le couplage croisé final

1.1. Terminaison par un couplage de Heck

La réaction en cascade a été testée en utilisant des conditions réactionnelles finissant par un couplage de Heck dans le but d'introduire de nouveaux groupements alcényles (Schéma 127). L'acrylate de méthyle a été employé comme partenaire de couplage. La réaction a été effectuée en présence du système catalytique $\text{Pd(OAc)}_2/\text{PPh}_3$ et de diisopropylamine. Après 1h30 d'irradiations micro-ondes à 100°C , le COT **28am** n'a pas été formé, le substrat **1a** restant le produit majoritaire. Seules des traces du composé aromatique **29a** ont été observées.

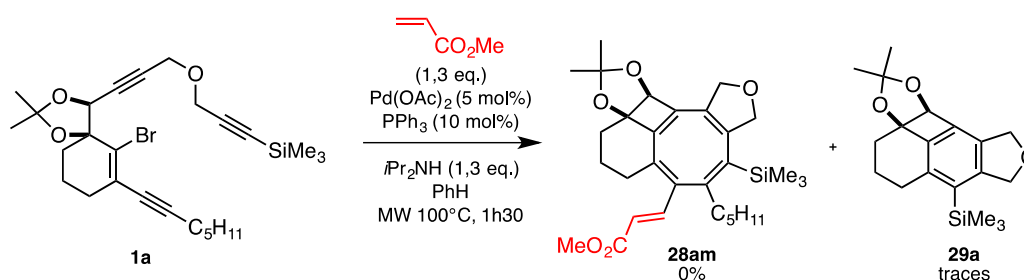


Schéma 127. Essai de réaction en cascade-couplage de Heck

Le fait que le COT **28am** ne soit pas formé au cours de la réaction provient peut-être d'une carbopalladation intermoléculaire difficile à réaliser avec l'acrylate de méthyle. Il serait intéressant d'augmenter la concentration du mélange réactionnel afin de favoriser cette réaction intermoléculaire. Cependant, un mélange plus concentré risque de favoriser le couplage direct entre le substrat **1a** et l'acrylate de méthyle. D'autres essais utilisant des conditions réactionnelles différentes semblent donc nécessaires pour obtenir le COT **28am**.

1.2. Terminaison par un couplage de Sonogashira

Comme discuté dans le Chapitre 2, il a été possible d'introduire un groupement alcyne sur le COT par la réaction en cascade se terminant par un couplage de Stille (Schéma 128). A partir du substrat **1a** mis dans les conditions optimales de cette réaction en cascade en présence de tributyl(phenylethynyl)stannane, le COT **28ag** a été isolé avec un rendement de 18%. Malgré un temps de réaction de 4h, le substrat **1a** n'a pas été totalement consommé puisqu'il a été récupéré à hauteur de 39%. Le faible rendement en COT **28ag** nous a donc conduit à développer une méthode alternative pour former des COTs substitués par un groupement alcyne.

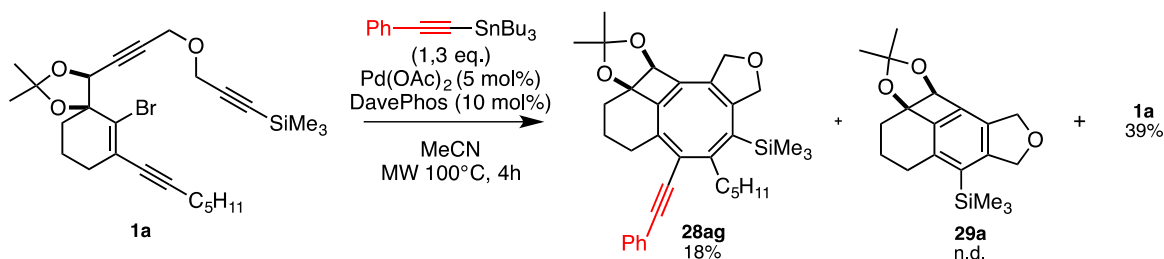


Schéma 128. Réaction en cascade-couplage de Stille pour introduire un groupement alcyne sur le COT

Afin d'introduire un groupement alcyne, une réaction en cascade s'achevant par un couplage de Sonogashira a été testée. Le substrat **1d** a été utilisé en présence de triméthylsilylacétylène, de $\text{Pd(OAc)}_2/\text{PPh}_3$, de CuI et de diisopropylamine (Schéma 129). Après 30 min de réaction à 100°C sous irradiations micro-ondes, le COT **28dn** attendu est isolé avec un bon rendement de 58%. Le dérivé benzénique **29c** est également formé au cours de cette réaction en cascade. Enfin, un troisième produit tout à fait inattendu a été observé. Il s'agit du COT **28dg** qui présente un groupement phényléthyne comme substituant du COT. Le mécanisme de formation de ce composé sera discuté ultérieurement.

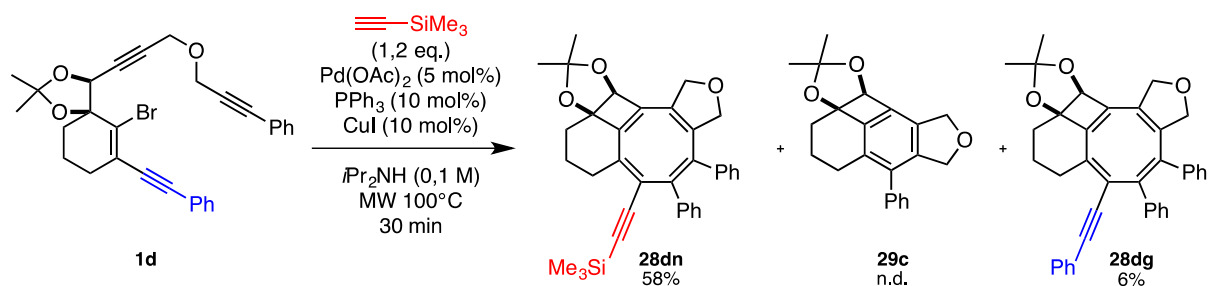
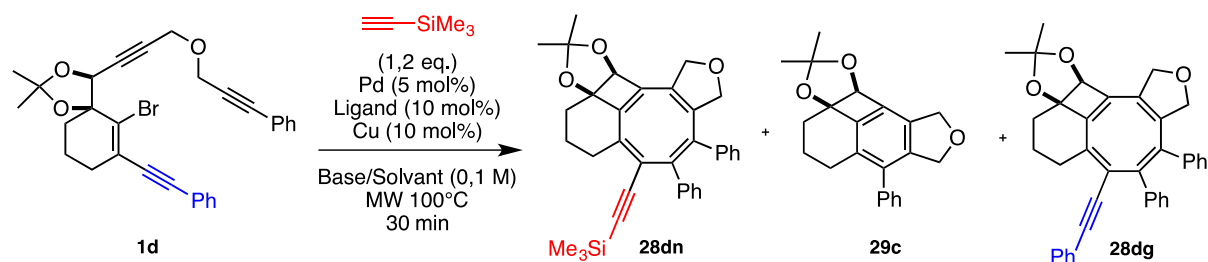


Schéma 129. Premier essai de la réaction en cascade-couplage de Sonogashira

1.2.1. Optimisation des conditions réactionnelles

Une étude de l'influence des différents paramètres de cette réaction a été effectuée dans le but d'augmenter le rendement en COT **28dn**. Les résultats de cette optimisation sont regroupés dans le Tableau 20. Toutes les réactions ont utilisé le composé **1d** comme substrat de départ et le triméthylsilylacétylène comme partenaire de couplage. Les milieux réactionnels ont été chauffés à 100°C pendant 30 min sous irradiations micro-ondes. L'entrée 1 correspond au premier essai réalisé qui a été présenté précédemment.



Entrée	Pd/Ligand	Cu	Base/Solvant	28dn ^a	29c ^a	28dg ^a	1d ^a
1	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	CuI	<i>i</i> Pr ₂ NH	58%	n.d.	6%	-
2	Pd(OAc) ₂ /DavePhos	CuI	<i>i</i> Pr ₂ NH	32%	<22%	-	-
3	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	CuI	<i>i</i> Pr ₂ NH	53%	<33%	8%	-
4	Pd(PPh ₃) ₄	CuI	<i>i</i> Pr ₂ NH	57%	<34%	7%	-
5	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	CuI	<i>i</i> Pr ₂ NEt	27% ^b	10% ^b	-	63% ^b
6	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	CuI	Et ₃ N	58%	<24%	6%	-
7	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	CuI	<i>i</i> Pr ₂ NH (3 eq.) THF	21% ^b	7% ^b	-	72% ^b
8	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	CuCN	<i>i</i> Pr ₂ NH	53%	<34%	9%	-
9	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	-	<i>i</i> Pr ₂ NH	37%	<31%	7%	<24%

^a Rendements des produits isolés sauf exceptions indiquées. ^b Ratios calculés à partir du spectre RMN¹H du brut réactionnel.

Tableau 20. Optimisation des conditions réactionnelles de la réaction en cascade-couplage de Sonogashira

Le premier paramètre qui a été modifié est le ligand (Entrée 2). La DavePhos, ligand de choix dans la réaction en cascade-couplage de Stille, a été testé dans cette nouvelle réaction en cascade. Le rendement en COT **28dn** obtenu est nettement plus faible que lorsque la triphénylphosphine est employée (32% contre 58%). La présence du COT **28dg** n'a, dans ce cas là, pas été détectée.

La source de palladium a ensuite été variée. L'utilisation de PdCl₂(PPh₃)₂ (Entrée 3) ou de Pd(PPh₃)₄ (Entrée 4) conduit à des rendements sensiblement similaires à ceux obtenus avec Pd(OAc)₂/PPh₃ (Entrée 1). Le rendement en COT **28dn** est néanmoins légèrement plus faible dans le cas de PdCl₂(PPh₃)₂.

Par la suite, la nature de la base a été étudiée (Entrées 5-6). Dans le cas de la diisopropyléthylamine (Entrée 5), la réaction n'est pas totale en 30 min. Le ratio entre les différents produits, calculé à partir du spectre RMN¹H du brut réactionnel, met en évidence la présence majoritaire du substrat de départ **1d** accompagné du COT **28dn** et du dérivé benzénique **29c**. L'emploi de triéthylamine (Entrée 6) présente, quant à lui, des résultats similaires à ceux observés avec la diisopropylamine (Entrée 1). Jusqu'à présent, la base a été utilisée en tant que solvant de la réaction. Un essai de réaction conduit

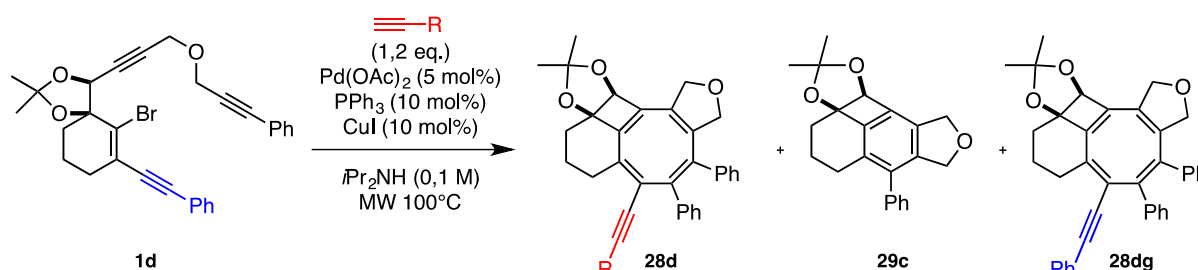
dans le THF en présence de trois équivalents de diisopropylamine a mené à une conversion incomplète du substrat **1d** en 30 min (Entrée 7). Le ratio calculé entre les produits montre que ce dernier est effectivement majoritaire dans le brut réactionnel. L'emploi de base comme solvant semble donc nécessaire à la cinétique de cette réaction.

Pour finir, l'influence du cuivre a été testée. Lorsque le CuCN est utilisé à la place du CuI (Entrée 8), le rendement en COT **28dn** est légèrement plus faible (53%). Un essai sans cuivre a également été réalisé (Entrée 9). La réaction n'est pas totale, environ 24% de substrat **1d** a été récupérée. Le COT **28dn** est isolé avec un rendement de 37%. Malgré une réaction incomplète, la quantité formée de COT **28dg** et de composé **29c** est similaire aux meilleurs résultats obtenus (Entrées 1,3 4, 6 et 8). La présence de cuivre semble donc nécessaire pour accélérer cette réaction en cascade.


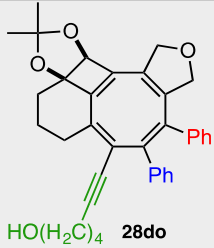
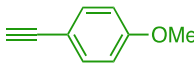
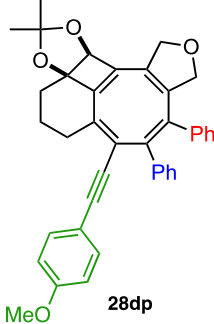
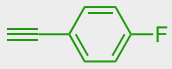
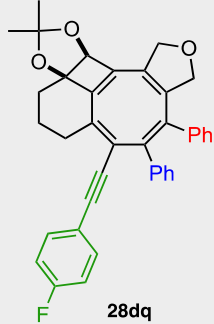

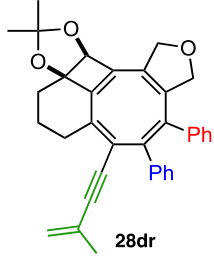
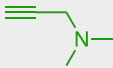
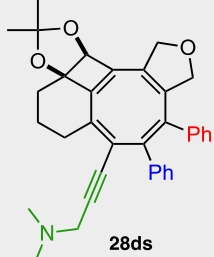
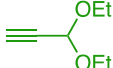
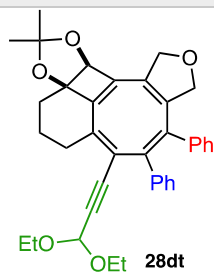
En résumé, la source de palladium et la source de cuivre utilisées ont peu d'influence sur les rendements obtenus. La nature de la base employée peut faire varier les résultats. Une utilisation de celle-ci en tant que solvant permet une réaction plus rapide. Les premières conditions utilisées (Entrée 1), ayant montrées les meilleurs résultats, seront conservées pour la suite de notre étude.

1.2.2. Exemplification et limitations de la réaction en cascade se terminant par un couplage de Sonogashira

Dans les conditions réactionnelles optimales, la réaction en cascade-couplage de Sonogashira à partir du substrat **1d** a été testée avec différents alcynes terminaux (Tableau 21).



Entrée	Partenaire de couplage	Temps	COT 28d	Rendement COT 28d	Rendement 29c	Rendement COT 28dg
1	$\equiv\text{-SiMe}_3$	30min		58%	n.d.	6%
2	$\equiv\text{-Ph}$	30min		65%	14%	-

3		30min	 HO(H ₂ C) ₄ 28do	63%	11%	4%
4		30min	 MeO 28dp	65%	<16%	-
5		30min	 F 28dq	61%	<17%	-
6		30min	 28dr	50%	<11%	4%
7		30min	 28ds	71%	13%	4%
8		2h ^a	 EtO-OEt 28dt	-	-	-

^a Pas de conversion du substrat **1d** observée

Tableau 21. Résultats de la réaction en cascade-couplage de Sonogashira avec différents alcynes terminaux

Par le biais de cette réaction en cascade, une série de sept COTs **28** a pu être synthétisée avec des rendements allant de 50% à 71% (Entrées 1-7). Des alcynes terminaux ont été employés substitués par des groupements aryle, alkyle, vinyle, alcool, amine, ... Les rendements en COTs obtenus ici sont globalement meilleurs que ceux obtenus via la réaction en cascade finissant par un couplage de Stille. L'utilisation du 3,3-diéthoxyprop-1-yne (Entrée 8) n'a pas permis de former le COT **28** correspondant. Après 2h de réaction, seul le substrat **1d** est présent dans le brut réactionnel.

1.2.3. Mécanisme de formation du COT **28dg**

Lors de l'exemplification de la réaction en cascade se terminant par un couplage de Sonogashira, la formation du COT **28dg** a été observée à plusieurs reprises avec des rendements compris entre 4% et 6%. Le fragment phényléthyne présent sur le COT **28dg** correspond à la chaîne inférieure du substrat **1d** éliminée au cours de la formation du cycle aromatique **29c**. Le mécanisme postulé de formation du COT **28dg** est présenté dans le Schéma 130.

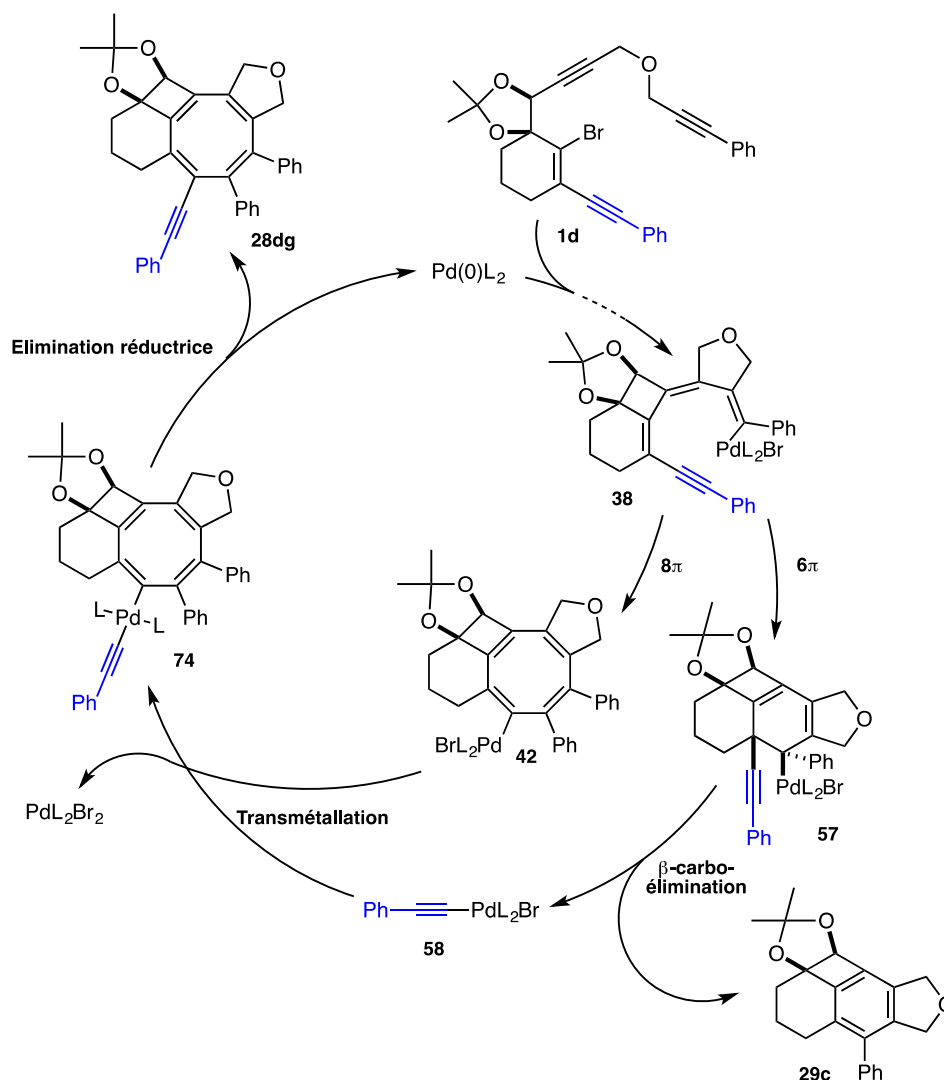


Schéma 130. Mécanisme postulé de formation du COT **28dg**

Le trièneyne **38**, formé après addition oxydante du Pd dans la liaison C-Br du substrat **1d** suivie de deux cyclocarbopalladations, subit une électrocyclisation. Dans le cas d'une électrocyclisation 8π , le

COT palladé **42** est formé. Dans le cas d'une électrocyclisation 6π , le cyclohexadiène **57** est obtenu. Cet intermédiaire subit ensuite dans une β -carbo-élimination conduisant alors au dérivé benzénique **29c** et libérant ainsi l'alcynylpalladium **58**. Ce dernier peut ensuite réagir avec le COT palladé **42** dans une étape de transmétallation pour former le complexe palladé **74**. Après élimination réductrice, le COT **28dg** peut alors être obtenu.

L'étape de transmétallation entre deux complexes de palladium (II) est connue dans la littérature.¹⁹⁵ Des preuves mécanistiques pour ce type de transformation ont d'ailleurs été apportées par des calculs DFT, des études cinétiques et des expériences de marquage. Ces exemples confortent donc le fait qu'une transmétallation entre les complexes palladés **42** et **58** est tout à fait envisageable dans notre réaction en cascade.

Dans le mécanisme postulé ici, le cuivre n'intervient pas. Etant donné que le COT **28dg** se forme également en l'absence de cuivre (Tableau 20, Entrée 9) avec un rendement similaire à celui obtenu en présence de cuivre (Tableau 20, Entrée 1), il est donc cohérent de ne pas l'impliquer dans ce mécanisme.

Durant l'optimisation des conditions réactionnelles de la réaction en cascade (Tableau 20), le COT **28dg** est isolé avec un rendement à peu près constant compris entre 6%-9% et ce, indépendamment des conditions utilisées. En revanche, lors de l'exemplification de la méthodologie (Tableau 21), le COT **28dg** est obtenu avec des rendements variant entre 0% et 6% en fonction des alcynes terminaux utilisés dans la réaction. D'après ces résultats, la formation du COT **28dg** semble donc dépendre de l'alkyne terminal présent dans le milieu. En effet, une compétition peut avoir lieu au niveau de l'étape de transmétallation entre l'alcynylpalladium **58** et l'alcynylcuivre, formé à partir de l'alkyne terminal. En fonction de l'alkyne terminal employé, la transmétallation avec le COT palladé **42** est plus ou moins rapide ce qui va plus ou moins favoriser la transmétallation compétitrice avec l'alcynylpalladium **58**.

Il est à noter que dans le cas de la réaction en cascade-couplage de Stille, le COT **28dg** aurait également pu être observé. Il semblerait, cependant, que la transmétallation entre le COT **42** et le partenaire de couplage organostannique utilisé soit plus rapide.

1.3. Terminaison par un couplage de Suzuki

Dans le Chapitre 2, il a été décrit que l'introduction d'un groupement phényle par la réaction en cascade-couplage de Stille n'avait pas été possible (Schéma 131). En effet, l'utilisation du tributyl(phényl)stannane comme partenaire de couplage n'avait pas permis d'obtenir le COT **28aj** attendu à partir du substrat **1a**. Après 3h de réaction, aucune trace de ce dernier n'a été détectée. Seules des traces du composé **29a** ont été observées. Dans ce contexte, nous avons envisagé une nouvelle réaction en cascade se terminant, cette fois-ci, par un couplage de Suzuki afin d'introduire des substituants aryles sur le COT.

¹⁹⁵ (a) D. J. Cárdenas, B. Martín-Matute, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5033–5040. (b) D. Wang, Y. Izawa, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9914–9917.

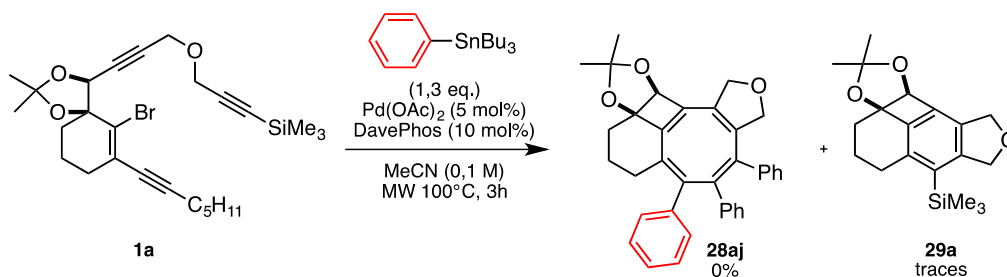
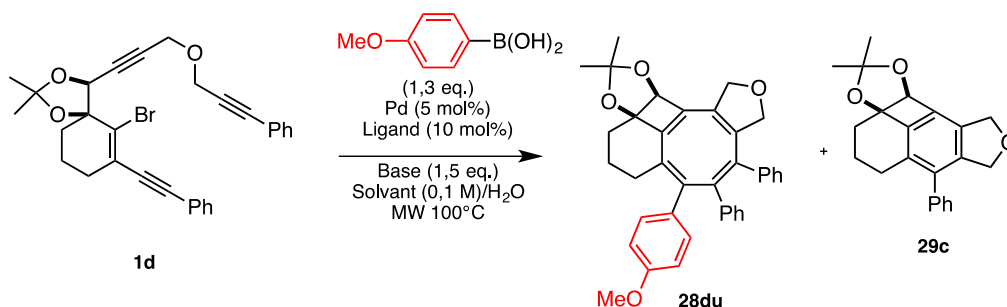


Schéma 131. Réaction en cascade-couplage de Stille pour introduire un groupement phényle sur le COT

1.3.1. Optimisation des conditions réactionnelles

L'optimisation des conditions réactionnelles de la réaction en cascade-couplage de Suzuki est résumée dans le Tableau 22. Cette réaction a été réalisée à partir du substrat **1d** avec comme partenaire de couplage l'acide (4-méthoxyphényl)boronique. Dans ce cas, là encore, la formation du COT **28du** s'accompagne de la formation du dérivé benzénique **29c**. Différents systèmes catalytiques, bases et mélanges solvant/eau ont donc été testés dans le but d'obtenir le meilleur rendement possible en COT **28du**. Toutes les réactions ont été effectuées à 100°C sous irradiations micro-ondes.



Entrée	Pd/Ligand	Base	Solvant	Temps	28du ^a	29c ^a	1d ^a
1	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	Na ₂ CO ₃	THF/H ₂ O 98/2	2h	54% ^b	20% ^b	26% ^b
2	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	K ₃ PO ₄	THF/H ₂ O 98/2	2h	53% ^b	24% ^b	23% ^b
3	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	THF/H ₂ O 98/2	2h	32%	<18%	-
4	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	THF/H ₂ O 85/15	1h30	35%	<20%	-
5	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	NaOH	THF/H ₂ O 85/15	30min	53%	<15%	-
6	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	NaOH	THF/H ₂ O 75/25	30min	27%	<28%	-
7	Pd(PPh₃)₄	NaOH	THF/H ₂ O 85/15	30min	46%	<22%	-
8	Pd(OAc) ₂ / DavePhos	NaOH	THF/H ₂ O 85/15	30min	14%	<10%	-

9	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	NaOH	Dioxane/H ₂ O 85/15	30min	44%	<22%	-
10	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	NaOH	MeTHF/H ₂ O 85/15	1h	34%	<18%	-

^a Rendements des produits isolés sauf exceptions indiquées. ^b Ratios calculés à partir du spectre RMN¹H du brut réactionnel.

Tableau 22. Optimisation des conditions réactionnelles de la réaction en cascade-couplage de Suzuki

Le premier essai a été conduit avec le système Pd(OAc)₂/PPh₃ et du carbonate de sodium comme base dans un mélange THF/H₂O 98/2 (Entrée 1). Au bout de 2h, la réaction n'est pas totale. Le spectre RMN¹H du brut réactionnel montre la présence du COT **28du**, du dérivé benzénique **29c** et du substrat **1d** dans un ratio 54/20/26.

Après cet essai, le premier paramètre qui a été varié est la base. En effet, ses multiples rôles dans le mécanisme du couplage de Suzuki qui ont été démontrés¹⁹⁶ peuvent grandement influencer les résultats obtenus. L'utilisation du phosphate de potassium comme base présente un ratio similaire au premier essai après 2h de réaction (Entrée 2). Lorsque le carbonate de césium est employé (Entrée 3), la réaction est, dans ce cas, totale en 2h et un rendement de 32% en COT **28du** est obtenu. Afin de voir si l'ajout d'une plus grande quantité d'eau influence la réaction, le ratio THF/H₂O a été modifié en passant de 98/2 (Entrée 3) à 85/15 (Entrée 4). La réaction est alors accélérée puisqu'elle est complète en 1h30 au lieu de 2h. Les rendements obtenus sont comparables dans les deux cas (Entrées 3 et 4). Une dernière base a été employée. Il s'agit de l'hydroxyde de sodium qui a été testée dans un mélange THF/H₂O 85/15 (Entrée 5) et 75/25 (Entrée 6). Dans les deux cas, la réaction est totale en 30 minutes, cependant, le meilleur rendement en COT **28du** (53%) est obtenu avec un ratio THF/H₂O de 85/15. L'hydroxyde de sodium est donc conservé comme base de cette réaction en cascade ainsi qu'un ratio solvant/eau de 85/15.

Le système catalytique de cette réaction a également été étudié. Le Pd(PPh₃)₄ a été utilisé dans cette réaction en cascade conduisant ainsi, en 30 minutes, au COT **28du** avec un rendement de 46% (Entrée 7) ce qui est légèrement inférieur au meilleur résultat obtenu jusqu'à présent (Entrée 5, 53%). Par la suite, la triphénylphosphine employée avec le Pd(OAc)₂ a été remplacée par la DavePhos (Entrée 8). Si le temps de réaction est similaire lors de l'utilisation de ces deux ligands, le rendement en COT **28du** est, en revanche, nettement plus bas avec la DavePhos (14%). Le système Pd(OAc)₂/PPh₃, qui a montré les meilleurs résultats, sera donc utilisé dans la suite de notre étude.

Enfin, l'influence du solvant de la réaction a été évaluée (Entrées 9 et 10). L'emploi du dioxane (Entrée 9) permet d'obtenir 44% de COT **28du**. L'utilisation du MeTHF (Entrée 10) augmente le temps de réaction et permet d'isoler le COT **28du** avec un rendement de 34%. Le THF reste donc le meilleur solvant utilisé dans cette étude.

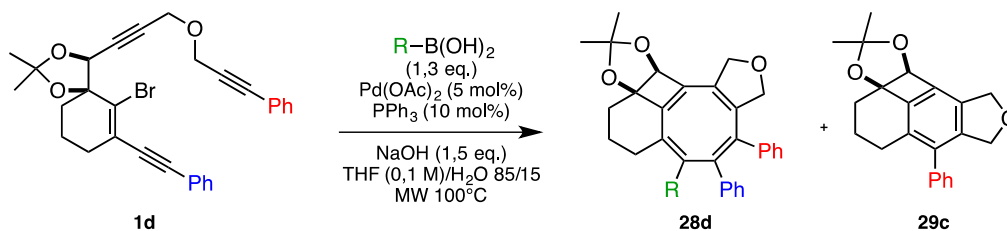
Les conditions retenues pour l'exemplification de notre méthodologie sont donc celles de l'Entrée 5.

¹⁹⁶ C. Amatore, G. Le Duc, A. Jutand, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10082–10093.

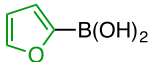
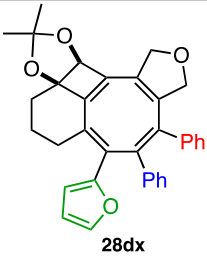
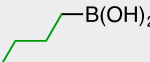
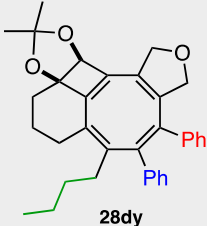
1.3.2. Exemplification et limitations de la réaction en cascade se terminant par un couplage de Suzuki

1.3.2.1. Couplage avec des acides boroniques

Différents acides boroniques ont été testés dans les conditions optimisées de cette réaction en cascade-couplage de Suzuki à partir du substrat **1d**. Les résultats sont regroupés dans le Tableau 23. Les rendements en dérivé benzénique **29c** ne sont pas exacts étant donné l'impossibilité de les séparer de certaines impuretés de la réaction.



Entrée	Partenaire de couplage	Temps	COT 28d	Rendement COT 28d	Rendement 29c
1		30min		53%	<15%
2		30min		15%	<15%
3		30min		43%	<43%

4		45min	 28dx	51%	<28%
5		1h ^a	 28dy	0%	<25%

^a Conversion totale du substrat **1d**

Tableau 23. Résultats de la réaction en cascade-couplage de Suzuki avec différents acides boroniques

Plusieurs acides arylboroniques présentant diverses substitutions ont été testés (Entrées 1-3). Comme vu auparavant, l'emploi de l'acide (4-méthoxyphényl)boronique (Entrée 1) permet d'isoler le COT **28du** avec un rendement de 53%. Lorsque le groupement méthoxy est déplacé de la position *para* à la position *mé*ta sur le noyau aromatique (Entrée 2), le rendement chute à 15% pour le COT **28dv**. La présence d'un groupement électroattracteur en position *para* de l'acide arylboronique (Entrée 3) conduit à un rendement en COT légèrement plus faible que lorsqu'un groupement électrodonneur est placé à cette même position (Entrée 1) : 43% pour le COT **28dw** contre 53% pour le COT **28du**.

Les acides hétéroarylboroniques peuvent aussi être employés comme partenaire de couplage de cette réaction. En effet, l'utilisation de l'acide 2-furanylboronique (Entrée 4) mène au COT **28dx** avec un rendement de 51% après 45 minutes de réaction.

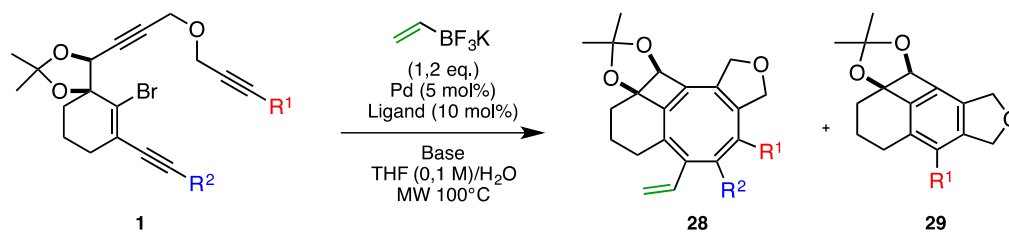
L'essai réalisé avec un acide alkylboronique (Entrée 5) n'a, quant à lui, pas abouti au COT **28dy** attendu. Seul le dérivé benzénique **29c** a été isolé avec un rendement inférieur à 25%.

Il est intéressant de noter que le COT **28dg** isolé dans la réaction en cascade-couplage de Sonogashira et dont la formation a été discutée dans la partie précédente, n'a pas été observé dans la réaction en cascade-couplage de Suzuki. Là encore, la transmétalement rapide avec le partenaire de couplage boronique peut expliquer cette observation.

1.3.2.2. Couplage avec des trifluoroborates de potassium

Après avoir utilisé des acides boroniques dans cette réaction en cascade-couplage de Suzuki, nous avons voulu étudier l'emploi d'un autre type de partenaire de couplage : les trifluoroborates de potassium. En effet, ces composés étant plus stables, moins sujets à former des produits secondaires et conduisant généralement à de résultats meilleurs que les acides boroniques,¹⁹⁷ leur utilisation nous semblait intéressante. Pour cela, des essais avec le trifluorovinylborate de potassium ont été réalisés à partir des substrats **1a** et **1d** (Tableau 24).

¹⁹⁷ A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412–443.



Entrée	Substrat 1	Pd/Ligand	Base	Solvant	Temps	Conversion ^a	Ratio 28/29 ^a
1	1a (R ¹ = SiMe ₃ , R ² = C ₅ H ₁₁)	Pd(PPh ₃) ₄	NaOH (2 eq.)	THF/H ₂ O 85/15	1h30	63%	28aa/29a 2/1
2	1d (R ¹ = Ph, R ² = Ph)	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	Na ₂ CO ₃ (1,5 eq.)	THF/H ₂ O 98/2	2h	87%	28da/29c 1,2/1

^a Conversion et ratio calculés à partir du spectre RMN¹H du brut réactionnel

Tableau 24. Résultats de la réaction en cascade-couplage de Suzuki avec le trifluorovinylborate de potassium

Lorsque le substrat **1a** est mis en présence de ce partenaire de couplage, de Pd(PPh₃)₄ et de NaOH dans un mélange THF/H₂O 85/15 (Entrée 1), la réaction présente une conversion de 63% au bout de 1h30. Le ratio observé entre le COT **28aa** et le dérivé benzénique **29a** est de 2/1. La réaction en cascade avec le trifluorovinylborate de potassium a également été essayée à partir du substrat **1d** (Entrée 2). Des conditions réactionnelles différentes ont été utilisées : Pd(OAc)₂/PPh₃ et Na₂CO₃ dans THF/H₂O 98/2. Après 2h de réaction, la conversion n'est pas totale et le ratio COT **28da**/composé **29c** est de 1,2/1.

Ces résultats montrent que la réaction est beaucoup plus lente lorsqu'un trifluoroborate de potassium est utilisé. L'hydrolyse de celui-ci est peut-être trop lente pour former l'acide boronique correspondant, espèce active pour l'étape de transméallation du couplage de Suzuki.¹⁹⁷ Une étude plus approfondie de cette réaction en cascade avec ce type de partenaire de couplage s'avère donc nécessaire.

2. Modification des cycles fusionnés au COT

Dans le Chapitre 2 et dans le début de ce Chapitre 4, nous avons vu qu'il était possible de varier les substituants R^1 , R^2 et R^3 autour du motif COT (Figure 19). Afin d'apporter encore plus de diversité moléculaire à nos structures polycycliques, nous nous sommes intéressés à la modification des autres substituants du COT à savoir les cycles fusionnés A, B et C. Dans cette partie, seront présentés les différents changements opérés sur ces cycles : agrandissement de leur taille et introduction d'hétéroatomes.

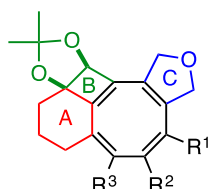


Figure 19. Modification des cycles A, B et C autour du COT

2.1. Agrandissement de la taille des cycles fusionnés

Un agrandissement des trois cycles A, B et C a été étudié :

- Cycle A : variation d'un cycle à 6 chaînons à un cycle à 7 chaînons
- Cycle B : variation d'un cycle à 4 chaînons à un cycle à 5 chaînons avec un hétéroatome
- Cycle C : variation d'un cycle à 5 chaînons avec un oxygène à un cycle à 6 chaînons avec un oxygène

Les modifications de chacun de ces cycles sont présentées ci-après.

2.1.1. Agrandissement du cycle A

L'étude du substrat **76** comportant un cycle à sept chaînons au lieu d'un cycle à six chaînons semblait intéressante afin d'observer l'influence de ce cycle A sur les produits de la réaction en cascade obtenus (Schéma 132). En effet, la présence d'un cycle plus large apporte moins de tension de cycle au système ce qui pourrait favoriser ou défavoriser la formation du COT **77** et/ou du dérivé benzénique **78**.

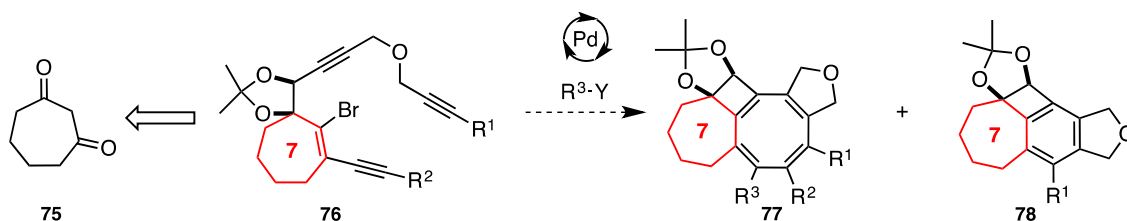


Schéma 132. Etude du substrat **76** comportant un cycle A à 7 chaînons

Avant d'effectuer la réaction en cascade palladocatalysée, une voie de synthèse du substrat **76** a dû être développée. Pour cela, il a été envisagé, à partir de la cycloheptane-1,3-dione **75**, deux stratégies similaires à celles utilisées pour la synthèse du substrat **1** : une synthèse via un couplage de Sonogashira et une synthèse via l'addition d'un organomagnésien.

2.1.1.1. Synthèse de la cycloheptane-1,3-dione **75**

Dans le but de préparer à l'échelle du multigramme la cycloheptane-1,3-dione **75**, une procédure en trois étapes décrite par Ragan *et al.* a été utilisée (Schéma 133).¹⁹⁸ Cette synthèse ne requiert aucune purification des intermédiaires réactionnels et permet, d'après les auteurs, d'obtenir la dicétone **75** pure à 80-90% avec un rendement global de 58-64%. Le dicétone **75** peut alors être utilisée brute ou distillée conduisant alors à un rendement de 38%.

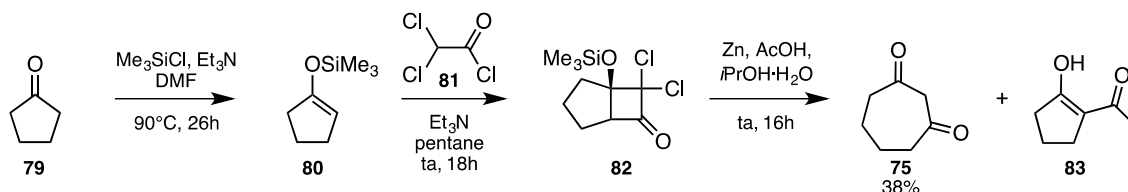


Schéma 133. Synthèse de la cycloheptane-1,3-dione **75** en trois étapes selon Ragan *et al.*

A partir de la cyclopentanone **79** mise en présence de triéthylamine et de chlorure de triméthylsilyle, l'éther d'énol silylé correspondant **80** est obtenu. Ce dernier est alors engagé dans une réaction de cycloaddition [2+2] avec le dichlorocétène formé *in situ* à partir du chlorure de dichloroacétyle **81** en présence de triéthylamine. Le bicyclic **82** est alors obtenu. L'utilisation de zinc et d'acide acétique permet ensuite de réduire ce composé dichloré **82** et de cliver le groupement silylé ce qui va alors induire l'ouverture de cycle pour former la cycloheptane-1,3-dione **75**. Cette synthèse a été réalisée à deux reprises (Tableau 25). Lors du premier essai, un rendement en cycloheptane-1,3-dione **75** de 57% a été obtenu sur les trois étapes. Néanmoins, lorsque cette synthèse a été reproduite, seul 14% de cycloheptane-1,3-dione **75** a été isolé. Un produit secondaire est formé au cours de la dernière étape de synthèse. Il s'agit d'un isomère de constitution du composé **75**, le 2-acétylcyclopenténol **83**, obtenu avec un rendement de 21%.

Essais	Cycloheptane-1,3-dione 75	2-acétylcyclopenténol 83
1	57%	-
2	14%	21%

Tableau 25. Résultats de la synthèse de la cycloheptane-1,3-dione en trois étapes

La formation de ce produit secondaire **83** a déjà été reporté dans la littérature.¹⁹⁹ Les deux chemins réactionnels menant, d'une part, à la cycloheptane-1,3-dione **75** et, d'autre part, au 2-acétylcyclopenténol **83** seraient en compétition comme montré dans le Schéma 134. Dans le chemin A, la réduction des deux atomes de chlore se fait prioritairement à la désilylation de l'alcool ce qui conduit à la cycloheptane-1,3-dione **75** attendu. Dans le chemin B, à l'inverse, la désilylation a lieu en premier ce qui induit une rétro-aldolisation formant ainsi la cyclopentanone **87**. La réduction des atomes de chlore intervient ensuite donnant la 2-acétylcyclopentanone **88**, en équilibre avec sa forme énolique **83**.

¹⁹⁸ J. A. Ragan, T. W. Makowski, D. J. am Ende, P. J. Clifford, G. R. Young, A. K. Conrad, S. A. Eisenbeis, *Org. Process Res. Dev.* **1998**, *2*, 379–381.

¹⁹⁹ N. Do, R. E. McDermott, J. A. Ragan, *Org. Synth.* **2008**, *85*, 138–146.

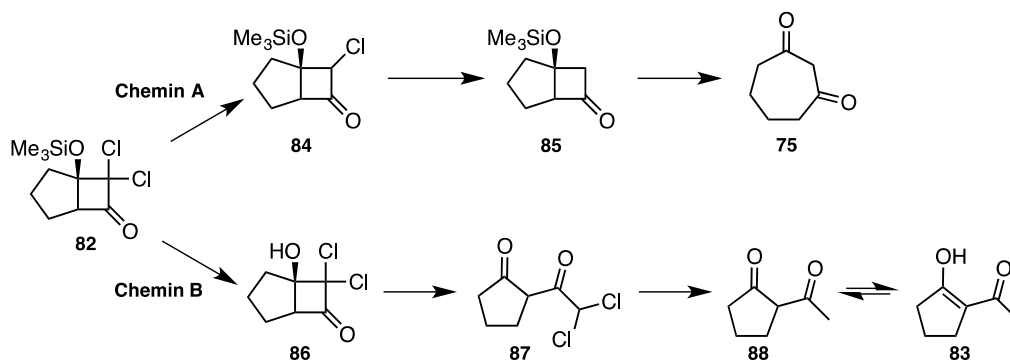


Schéma 134. Mécanismes réactionnels menant aux composés **75** (Chemin A) et **83** (Chemin B)

Afin de contrer la formation de ce produit secondaire, la synthèse a été améliorée, nécessitant une étape supplémentaire (Schéma 135).¹⁹⁹

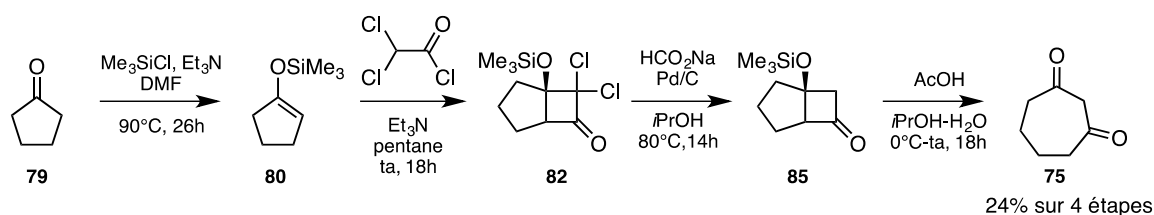


Schéma 135. Synthèse de la cycloheptane-1,3-dione **75** en quatre étapes

Cette procédure comporte les deux mêmes premières étapes que pour la synthèse précédente. La réaction suivante consiste à réduire les atomes de chlore par hydrogénolyse en présence de formate de sodium et de palladium sur charbon pour former le bicyclic **85**. Dans ces conditions, la désilylation n'a ainsi pas lieu. Cette désilylation n'est effectuée qu'à l'étape suivante où le bicyclic **85** est mis en milieu acide ce qui conduit à l'ouverture de cycle donnant alors la cycloheptane-1,3-dione **75**. Lorsque nous avons réalisé cette synthèse, un rendement global de 24% a été obtenu sur les quatre étapes. Aucune trace de composé secondaire n'a été décelée.

2.1.1.2. Suite de la synthèse du substrat **76**

La suite de la synthèse consiste à former l'énynone bromée **91** (Schéma 136), intermédiaire clé permettant d'obtenir le substrat **76**. Dans ce but, les deux mêmes stratégies employées pour la synthèse du substrat **1** (Chapitre 2) ont été testées.

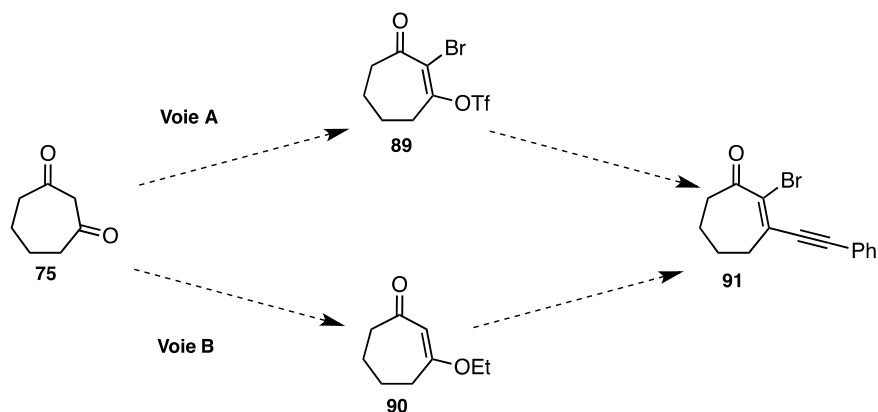
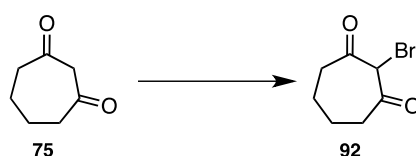


Schéma 136. Stratégies de synthèse de l'énynone bromée **91**

La voie A passe par le triflate **89** qui pourrait permettre d'obtenir le composé **91** par couplage de Sonogashira. La voie B pourrait conduire au composé **91** par addition d'un organomagnésien sur l'éthoxycycloheptènone **90**, formée à partir de la dicétone **75**.

2.1.1.2.1. Voie A : via un couplage de Sonogashira

La première étape de cette voie A consiste à effectuer la bromation de la cycloheptane-1,3-dione **75**. Différentes conditions ont été testées afin de synthétiser le composé **92** (Tableau 26).



Entrée	Conditions	Résultats
1	HBr (1 eq.), KBrO ₃ (0,3 eq.), H ₂ O ta, 2h	75 majoritaire + traces 92
2	Br ₂ (1 eq.), DCM ta, 3h	75 majoritaire + traces 92
3	Br ₂ (1 eq.), DCM 0°C-ta, 18h	Uniquement 75
4	Br ₂ (1 eq.), CCl ₄ /H ₂ O 0°C, 2h	92 majoritaire ^a
5	NBS (1 eq.), PTSA (0,5 eq.), DCM/Et ₂ O 0°C, 3h	Présence 92 ^b

^a Produit non purifié, directement engagé dans l'étape suivante.

^b Brut réactionnel moins propre que Entrée 4

Tableau 26. Optimisation des conditions de bromation de la dicétone **75**

Toutes les conditions utilisées pour cette étape sont décrites dans la littérature à partir du substrat **75**. L'emploi de HBr/KBrO₃ (Entrée 1),²⁰⁰ réactifs également utilisés pour la bromation de la cyclohexane-1,3-dione (Chapitre 2), a abouti à une très faible quantité de produit **92** formé. En présence de dibrome dans du dichlorométhane,²⁰¹ le substrat **75** est récupéré majoritairement et le produit bromé **92** est peu ou pas formé (Entrées 2 et 3). En conservant le même agent de bromation à savoir le dibrome, le changement de solvant pour cette réaction permet une amélioration nette des résultats (Entrée 4).²⁰² En effet, l'utilisation d'un mélange chloroforme/eau à la place du dichlorométhane conduit majoritairement au composé **92**. Enfin, les dernières conditions testées

²⁰⁰ G. Chen, T. D. Cushing, B. Fischer, X. He, K. Li, Z. Li, L. R. McGee, V. Pattaropong, P. Faulder, J. L. Seganish, *et al.*, *Alkynyl Alcohols as Inhibitors*, **2009**, WO2009/158011, p.317.

²⁰¹ N. H. Vo, Q. Che, S. Chen, *Fused Ring Compounds for Inflammation and Immune-Related Uses*, **2008**, WO2008/039520, p.126.

²⁰² M. J. Kurth, A. S. Verkman, *Compounds Having Activity in Correcting Mutant-CFTR Cellular Processing and Uses Thereof*, **2009**, WO2009/051909, p.79.

(NBS, PTSA)²⁰³ ont permis de former la dicétone bromé **92** (Entrée 5) mais le brut réactionnel s'est révélé moins propre que dans le cas de l'Entrée 4.

Les meilleures conditions de bromation ayant été trouvées, la dicétone bromée **92** est directement engagée sans purification dans l'étape de triflation (Schéma 137). En présence d'anhydride triflique et de triéthylamine, le triflate **89** est obtenu avec un rendement de 23% sur deux étapes lors d'un premier essai et avec un rendement de 11% pour le second essai. Malgré ces faibles rendements, le triflate **89** a pu être engagé dans le couplage de Sonogashira dont les conditions utilisées sont celles qui avaient été optimisées dans le Chapitre 2. L'énynone bromée **91** est isolée avec un rendement de 11%. A noter que 31% du diyne issu de l'homocouplage du phénylacétylène a également été formé.

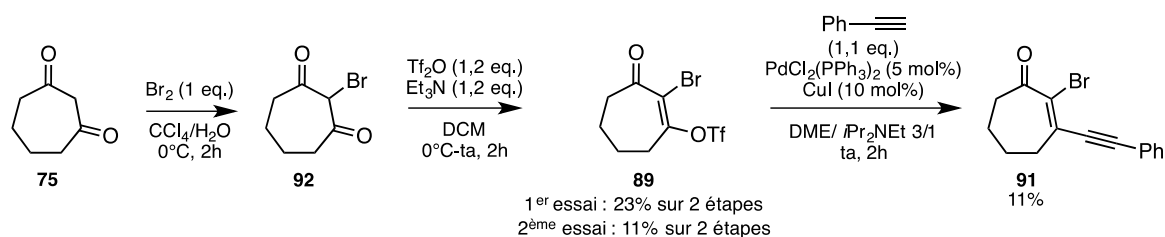
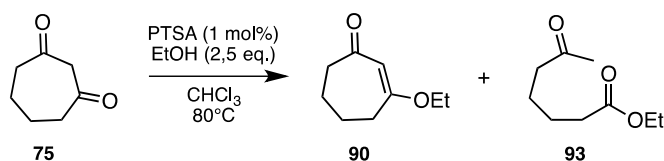


Schéma 137. Synthèse de l'énynone bromée **91** via le couplage de Sonogashira

La synthèse en trois étapes de l'énynone bromée **91** à partir de la dicétone **75** via un couplage de Sonogashira présente donc un rendement global très faible. Pour cette raison, il a été décidé d'investiguer une deuxième stratégie.

2.1.1.2.2. Voie B : via l'addition d'un organomagnésien

La seconde stratégie nécessite la formation de l'éthoxycycloheptènone **90** à partir de la dicétone **75**. S'appuyant sur des conditions décrites dans la littérature par Rinderhagen et Mattay,²⁰⁴ la dicétone **75** en solution dans du chloroforme et en présence d'acide paratoluènesulfonique et d'éthanol est chauffée à reflux (Tableau 27).



Entrée	Temps de réaction	Rendement Composé 90	Rendement Composé 93	Rendement Substrat 75
1	2h30	80%	-	-
2	16h	64%	6%	17%

Tableau 27. Résultats de la synthèse de l'éthoxycycloheptènone **90**

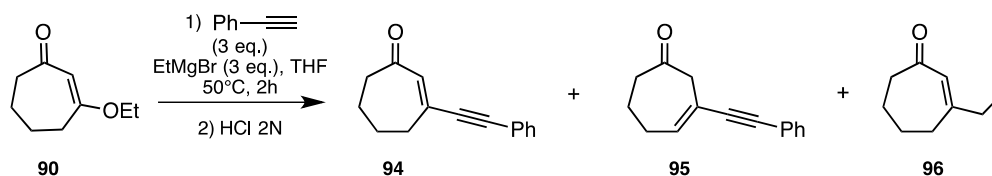
Le premier essai effectué a permis d'isoler, après 2h30 de réaction, l'éther d'énol **90** avec un rendement de 80% (Entrée 1). Lorsque le temps de réaction est prolongé, le rendement obtenu n'est

²⁰³ Y. K. Abhale, A. V. Sasane, A. P. Chavan, K. K. Deshmukh, S. S. Kotapalli, R. Ummanni, S. F. Sayyad, P. C. Mhaske, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *94*, 340–347.

²⁰⁴ H. Rinderhagen, J. Mattay, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 851–74.

que de 64% et 17% de produit de départ **75** est récupéré (Entrée 2). Un autre produit se forme également au cours de la réaction : le 6-oxoheptanoate d'éthyle **93** avec un rendement de 6%. Ce produit est issu d'une rétrocondensation de Claisen qui a lieu quand l'eau formée au cours de la réaction n'est pas retirée du milieu réactionnel. Malgré la présence de tamis moléculaire pour piéger cette eau, le produit **93** est observé mais uniquement dans le cas où le temps de réaction est plus long. Pour le succès de cette réaction, il est donc nécessaire d'éliminer l'eau au fur et à mesure de sa formation et également de ne pas effectuer la réaction sur un temps trop long.

L'étape suivante de cette synthèse est l'addition nucléophile d'un alcynylmagnésium, formé *in situ*, en position 1,2 de la cétone α,β insaturée **90**. Cette étape permet ainsi de former, après un traitement acide, l'énynone **94** (Tableau 28).



Entrée	Rendement Composé 94	Rendement Composé 95	Rendement Composé 96
1	56%	11%	-
2	41%	11%	-
3	56%	-	11%
4	54%	-	-

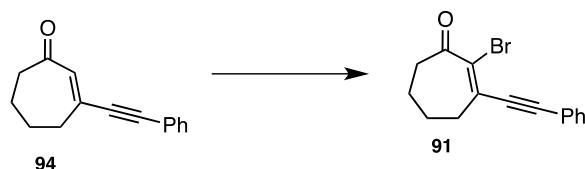
Tableau 28. Essais d'alcynylation de l'éther d'énol **90**

Les mêmes conditions que pour l'alcynylation réalisée dans la série du cycle à six chaînons ont été utilisées (Chapitre 2). L'addition d'un alcynylmagnésium sur la cétone **90** est, d'ailleurs, reportée dans la littérature.²⁰⁵ Cette réaction, réalisée à plusieurs reprises, a permis d'obtenir l'énynone **94** avec des rendements compris entre 41% et 56%. Lors des premiers essais, le composé **95**, régioisomère du produit **94**, est isolé avec un rendement de 11% (Entrées 1 et 2). Ce produit est formé au cours du traitement acide lors de l'élimination d'une molécule d'eau. Un autre produit secondaire est également formé (Entrée 3). Il s'agit de l'énone **96** qui correspond au produit d'addition du bromure d'éthylmagnésium sur la cétone **90**.

La dernière étape pour accéder à l'énynone bromée **91** est la bromation de l'énynone **94**. Deux conditions réactionnelles différentes ont été testées (Tableau 29). Tout d'abord, des conditions d'iodation du 3-méthylcyclohept-2-en-1-one, décrites dans la littérature, ont été adaptées pour notre bromation.²⁰⁶ Le dibrome dans un mélange pyridine/dichlorométhane a ainsi été utilisé (Entrée 1). Cette réaction n'a pas conduit à une conversion totale du produit de départ **94**. Néanmoins, des traces du composé bromé **91** ont été détectées. Lorsque le N-bromosuccinimide et la pyridine-N-oxyle sont employés, l'énynone bromée **91** est isolée avec un rendement de 25% (Entrée 2).

²⁰⁵ M. R. J. Vallée, I. Inhülsen, P. Margaretha, *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 17–24.

²⁰⁶ G. Dyker, H. Markwitz, G. Henkel, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 2415–2423.



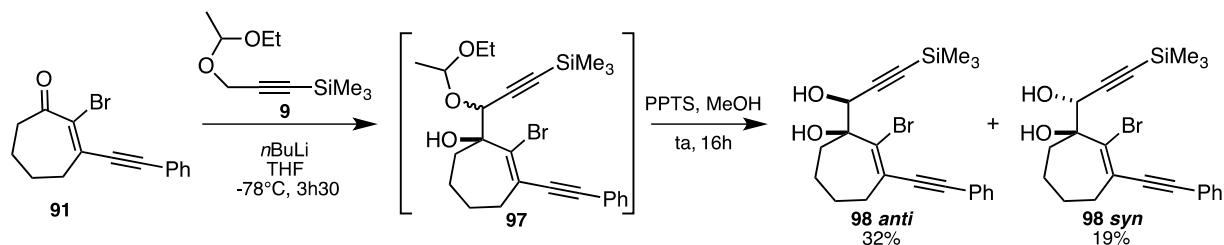
Entrée	Conditions	Résultats
1	Br ₂ (4 eq.), Pyridine/DCM 1/1 ta, 3j	94 majoritaire + traces 91
2	NBS (5 eq. ajoutés par portions sur plusieurs jours), PNO (1,5 eq.), MeCN ta, 6j	25% 91

Tableau 29. Résultats de la bromation de l'énynone **94**

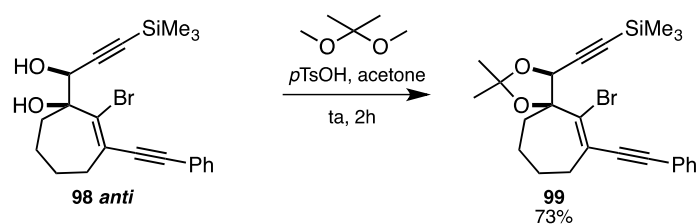
En conclusion, les deux stratégies de synthèse de l'énynone bromée **91** qui ont été mises en œuvre dans cette partie ont menées à des résultats différents. D'un côté, la voie employant le couplage de Sonogashira est réalisée en trois étapes à partir de la dicétone **75** avec un rendement global de 3% dans le meilleur des cas. De l'autre côté, la voie passant par l'addition d'un organomagnésien conduit au composé **91** en trois étapes aussi à partir de la dicétone **75** avec un rendement global maximum de 11%. Cette dernière semble donc la plus adaptée pour notre synthèse.

2.1.1.3. Fin de la synthèse du substrat **76**

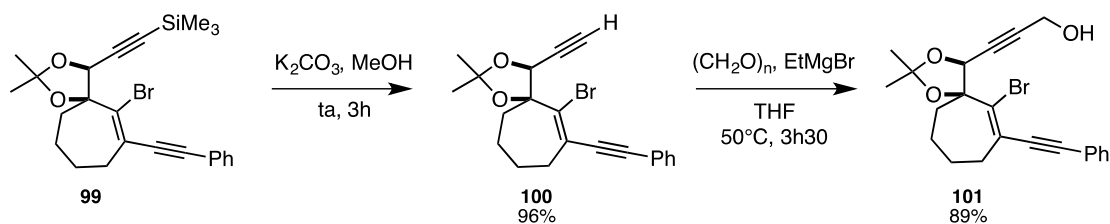
Les dernières étapes conduisant au substrat **76** sont identiques à celles du substrat **1**. L'éther propargylique **9**, mis en présence de *n*BuLi permet de former *in situ* l'organolithien correspondant (Schéma 138). Celui-ci s'additionne alors en position 1,2 de la cétone α,β -insaturée **91** pour fournir les acétals **97** qui ne sont pas isolés. L'étape suivante consiste à cliver ces acétals à l'aide de PPTS dans du méthanol pour former les diols **98 anti** et **syn** qui peuvent être séparés par chromatographie. Le diol **98 anti** est ainsi obtenu avec un rendement de 32% et le diol **98 syn** avec un rendement de 19%.

Schéma 138. Formation des diols **98** à partir de l'énynone bromée **91**

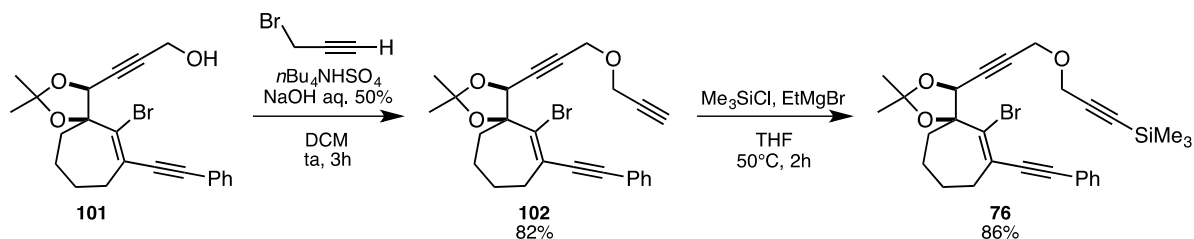
Le diol **98 anti**, le seul qui nous intéresse pour la suite de la synthèse, est protégé en présence de 2,2-diméthoxypropane et d'acide paratoluènesulfonique dans de l'acétone (Schéma 139). L'acétonide **99** est ainsi isolé avec un rendement de 73%.

Schéma 139. Protection du diol **98 anti** sous forme d'acétonide **99**

Le composé **99** est ensuite désilylé à l'aide de carbonate de potassium dans du méthanol pour donner l'alcyne terminal **100** avec un rendement de 96% (Schéma 140). A partir de cet alcyne terminal **100**, le bromure d'alcyne correspondant est formé dans l'étape suivante et réagit avec le paraformaldéhyde pour donner l'alcool propargylique **101** avec un rendement de 89%.

Schéma 140. Désilylation de l'alcyne **99** et formation de l'alcool propargylique **101**

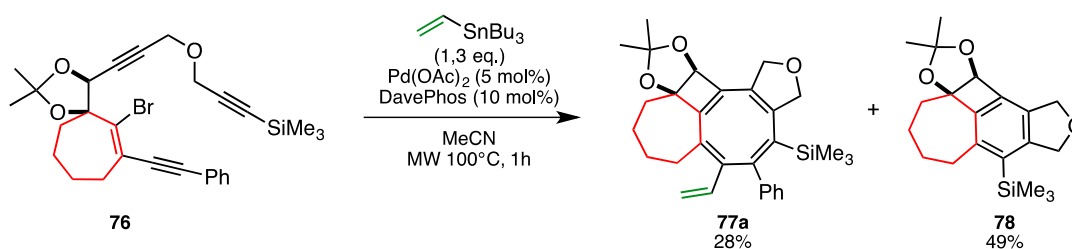
L'alcool propargylique **101** est alors alkylé à l'aide du bromure propargylique en milieu basique biphasique (Schéma 141). L'alcyne terminal **102** est isolé avec un rendement de 82%. La dernière étape consiste à fonctionnaliser l'alcyne terminal **102** avec un groupement triméthylsilyle pour former le substrat **76** attendu avec un rendement de 86%.

Schéma 141. Alkylation de l'alcool propargylique **101** puis silylation de l'alcyne terminal **102** pour former le substrat **76**

La synthèse du substrat **76** a ainsi été réalisée en 13 étapes avec un rendement global de 0,4%.

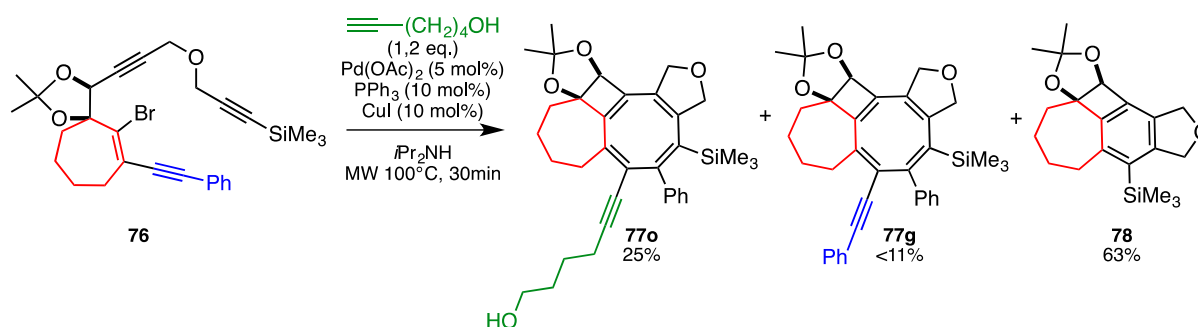
2.1.1.4. Réactions en cascade à partir du substrat **76**

Le substrat **76** a été engagé dans la réaction en cascade se terminant par un couplage de Stille dans les conditions optimisées précédemment en présence de tributylvinylstannane comme partenaire de couplage (Schéma 142). La réaction est totale après 1h à 100°C sous irradiations micro-ondes. Au cours de cette réaction, le COT **77a** est obtenu avec un rendement de 28%. La formation du dérivé benzénique **78** est également observée avec un rendement de 49%.

Schéma 142. Réaction en cascade-couplage de Stille à partir du substrat **76**

Ce substrat **76** comportant un cycle à sept chaînons conduit à une sélectivité inversée par rapport aux résultats obtenus avec le substrat **1** présentant un cycle à six chaînons. En effet, le dérivé benzénique **78** est ici formé préférentiellement par rapport au COT **77a** ce qui est le contraire avec le substrat **1**. La présence du cycle à sept chaînons prédispose donc le système de telle sorte que l'électrocyclisation 6π menant au composé **78** se fasse plus facilement que l'électrocyclisation 8π qui conduit au COT **77a**.

Le substrat **76** a également été testé dans la réaction en cascade se terminant par un couplage de Sonogashira (Schéma 143). Pour cela, les conditions optimisées auparavant ont été utilisées et le 5-hexyn-1-ol a été employé comme partenaire de couplage. Après 30 minutes de réaction à 100°C sous irradiations micro-ondes, le COT **77o** et le dérivé benzénique **78** sont obtenus avec des rendements respectifs de 25% et de 63%.

Schéma 143. Réaction en cascade-couplage de Sonogashira à partir du substrat **76**

Dans ce cas encore, la formation du composé **78** est largement favorisée au détriment de la formation du COT **77o**. Comme observé auparavant dans cette réaction en cascade-couplage de Sonogashira, un COT substitué par un groupement phénylalcynyle est également obtenu. Ici, ce COT **77g** est isolé avec un rendement inférieur à 11%. La formation de ce produit **77g** étant conditionnée par la formation du dérivé benzénique **78**, il aurait été envisageable d'en obtenir une plus grande quantité ici. La transmétallation avec l'acétylure de cuivre, formé *in situ* à partir du 5-hexyn-1-ol, doit être plus rapide que la transmétallation avec le phénylalcynylpalladium libéré lors de la formation du dérivé benzénique **78**. Ceci explique donc pourquoi la quantité de COT **77o** obtenue est plus importante que la quantité de COT **77g**.

D'après ces résultats, la taille du cycle A influence donc significativement la formation du COT et du dérivé benzénique. En effet, la sélectivité entre ces deux produits se trouve totalement inversée lorsque le cycle A passe de six chaînons à sept chaînons. Il serait intéressant à présent d'effectuer des calculs DFT sur ce système afin de comprendre les résultats obtenus.

2.1.2. Agrandissement du cycle B

Comme vu précédemment, la présence du groupement acétonide dans le substrat **1** apporte une contrainte conformationnelle au système qui facilite ainsi la première cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig. Nous nous sommes alors intéressés à l'étude d'un nouveau substrat, le composé **104**, ne présentant pas ce groupement acétonide et conduisant potentiellement à un cycle B à cinq chaînons au lieu de quatre pour le substrat **1** (Schéma 144). L'intérêt de ce substrat **104** est de voir si, au cours d'une réaction en cascade, la première cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig est réalisable et si la présence de ce cycle à cinq chaînons oxygéné permet ensuite la formation ou non du COT **105** et/ou du dérivé benzénique **106**.

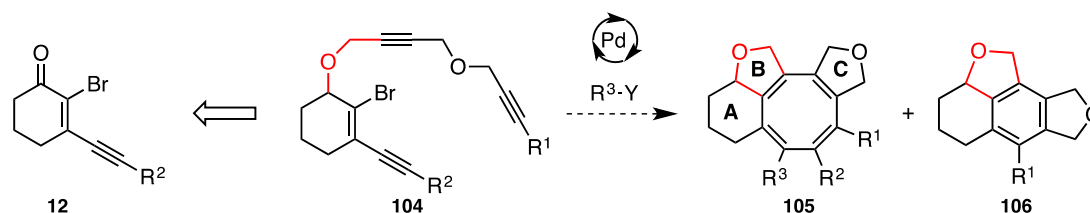


Schéma 144. Agrandissement du cycle B : étude du substrat **104**

2.1.2.1. Synthèse du substrat **104**

Le substrat **104** a été synthétisé en quatre étapes à partir de l'énynone bromée **12a** qui est un des intermédiaires de la synthèse du substrat **1** (Schéma 145). La cétone **12a** est, tout d'abord, réduite en présence de DIBAL-H dans du toluène avec un rendement de 97%. L'alcool **107**, obtenu sous forme d'un mélange racémique, est alkylé par du bromure propargylique en milieu basique biphasique conduisant ainsi à l'éther propargylique **108** avec un rendement de 87%. L'alcyne vrai **108** est ensuite transformé en alcool propargylique **109** via la formation du bromure d'alcynylmagnésium correspondant. Cette étape est réalisée avec un rendement de 72%. Enfin, l'alkylation de l'alcool propargylique **109** en présence du 3-chloro-1-phénylprop-1-yne conduit au substrat **104** attendu avec un rendement de 79%.

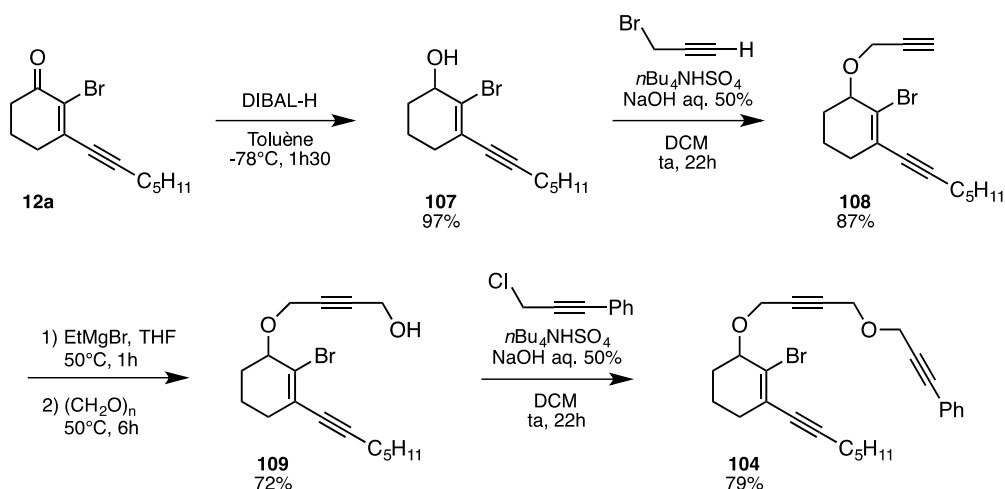
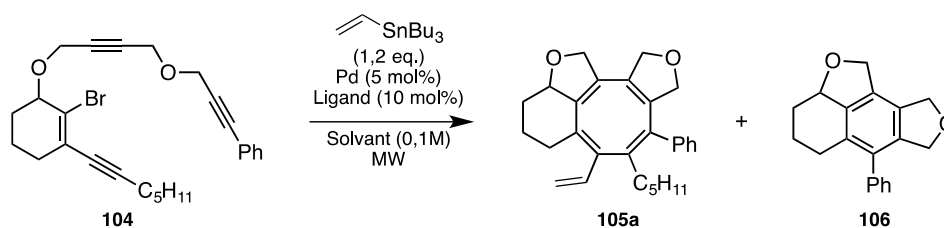


Schéma 145. Synthèse du substrat **104** à partir de l'énynone bromée **12a**

2.1.2.2. Réactions en cascade à partir du substrat **104**

Le substrat **104** a été engagé dans la réaction en cascade finissant par un couplage de Stille en présence du tributylvinylstannane. Différents paramètres réactionnels ont été testés (Tableau 30).



Entrée	Pd/Ligand	Solvant	Température	Temps	Résultats
1	Pd(OAc) ₂ /DavePhos	MeCN	100°C	1h	<28% 105a ^a Reste 104
2	Pd(OAc) ₂ /DavePhos	MeCN	100°C	2h	Traces 105a ^a Reste 104
3	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	MeCN	100°C	1h	<15% 105a ^a Reste 104
4	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	MeCN	85°C	1h	Traces 105a ^a 104 majoritaire
5	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	MeCN	130°C	20 min	Traces 105a ^a
6	Pd(PPh ₃) ₄	MeCN	100°C	1h	Traces 105a ^a
7	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	PhH	100 à 130°C ^b	1h30	Traces 105a ^a

^a Structure non confirmée, concordance avec les données HRMS. ^b Chauffage au bain d'huile.

Tableau 30. Résultats de la réaction en cascade-couplage de Stille à partir du substrat **104**

Le premier essai a été réalisé dans les conditions optimales de la réaction en cascade-couplage de Stille décrites dans le Chapitre 2 à savoir Pd(OAc)₂/DavePhos dans l'acétonitrile à 100°C sous irradiation micro-ondes (Entrée 1). Après 1h de réaction, le substrat **104** n'a pas été totalement consommé et un produit qui semblerait correspondre au COT **105a** a été isolé avec un rendement inférieur à 28%. Ce composé isolé présente, en effet, une masse molaire, déterminée par analyse HRMS, identique à celle du COT **105a**. La structure n'a, cependant, pas pu être totalement confirmée par analyse RMN étant donné que le produit reste inséparable de certaines impuretés mineures.

Le temps de réaction a été prolongé afin de consommer entièrement le substrat **104** (Entrée 2). Cet essai a conduit à une dégradation du composé d'intérêt **105a** sans pour autant convertir totalement le substrat **104**.

Le système catalytique a ensuite été varié. La DavePhos remplacée par la triphénylphosphine a conduit, après 1h à 100°C, à l'isolement de l'hypothétique COT **105a** avec un rendement inférieur à 15% (Entrée 3). Dans les mêmes conditions, lorsque la température est baissée à 85°C (Entrée 4), seules des traces du produit d'arrivée sont observées, le substrat **104** restant majoritaire. Une température plus élevée s'avère donc nécessaire pour réaliser cette réaction en cascade. Une température de 130°C a donc été testée sur 20 minutes (Entrée 5). Cet essai a principalement conduit à la dégradation du substrat **104** et à des traces du composé d'arrivée. Une température de 100°C paraît être un bon compromis qui permet de convertir le substrat de départ en produit d'arrivée sans mener à une forte dégradation. Le changement de la source de palladium (Entrée 6) et du solvant de la réaction (Entrée 7) conduit à des résultats similaires à l'essai de l'Entrée 5.

Le meilleur résultat a donc été obtenu en utilisant les conditions optimales de la réaction en cascade-couplage de Stille (Entrée 1). A noter que le dérivé benzénique **106** n'a pas été observé dans les différents essais réalisés.

Le dernier essai effectué à partir du substrat **104** est une réaction en cascade se terminant par un couplage de Sonogashira dans les conditions optimisées précédemment (Schéma 146).

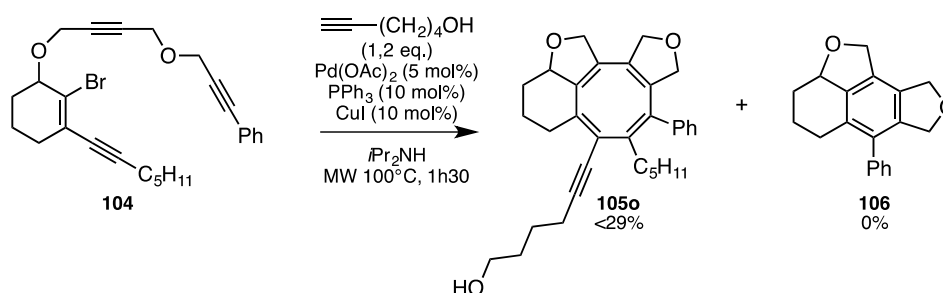


Schéma 146. Résultat de la réaction en cascade-couplage de Sonogashira à partir du substrat **104**

Dans ce cas, au bout d'1h30 de réaction à 100°C, le substrat **104** n'a pas été totalement converti. Cette réaction conduit à un composé avec un rendement estimé de 29%. Dans ce cas là encore, les analyses RMN de ce produit ne permettent pas de confirmer exactement la structure obtenue dû à la présence d'impuretés inséparables. Néanmoins, la masse molaire déterminée par analyse HRMS correspond à celle du COT **105o**. Le dérivé benzénique **106** n'a pas été observé.

Les tentatives de cristallisation des produits obtenus, qui pourraient permettre de confirmer la structure par diffraction des rayons X, n'ont, jusqu'à présent, pas donné de résultats concluants. Si la structure correspond bien au COT **105**, il sera nécessaire d'investiguer davantage la réaction en cascade-couplage de Sonogashira puisque celle-ci s'est montrée plus propre que la réaction en cascade-couplage de Stille.

En conclusion, le substrat **104** et les produits des réactions en cascade obtenus semblent moins stables que les substrats **1** et leurs COTs correspondants obtenus. L'absence de l'acétonide remplacé par un éther propargylique rend plus difficile les réactions en cascade sur ce type de substrat. La cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig semble alors moins favorable que la 4-*exo*-dig.

2.1.3. Agrandissement du cycle C

Un agrandissement du cycle C a, à son tour, été tenté. Pour cela, il a été envisagé d'engager le substrat **111**, qui présente un carbone de plus au niveau de la chaîne supérieure, dans une réaction en cascade qui pourrait mener au COT **112** et/ou au dérivé benzénique **113** (Schéma 147). En plus d'apporter de la diversité moléculaire autour du motif COT, le but de cet agrandissement est de voir si la cyclocarbopalladation 6-*exo*-dig se fait tout aussi bien que la 5-*exo*-dig habituellement réalisée à cette position du substrat.

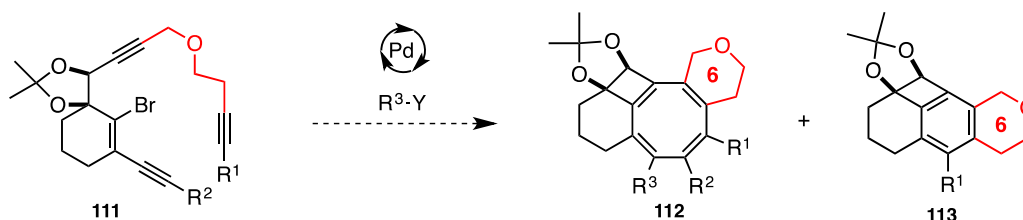
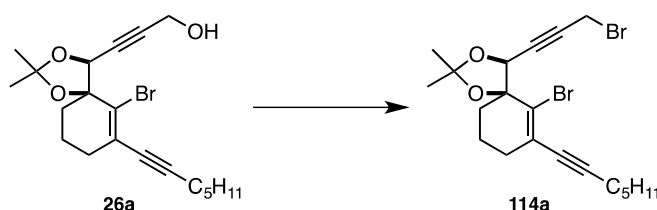


Schéma 147. Agrandissement du cycle C : étude du substrat **111**

2.1.3.1. Synthèse du substrat **111**

Le substrat **111** a été synthétisé au départ de l'alcool propargylique **26a**, intermédiaire formé dans la synthèse du substrat **1** (Tableau 31). A partir du composé **26a**, il est possible d'obtenir le bromure propargylique **114a** correspondant.



Entrée	Conditions	Résultats
1	CBr ₄ (2x1,2 eq.), PPh ₃ (2x1,2 eq.), DCM 0°C, 30 min puis ta, 24h	12% 114a + 6% 26a + dégradation
2	1) MsCl (1,3 eq.), Et ₃ N (1,5 eq.), DCM -50°C puis ta, 1h 2) LiBr (10 eq.), THF ta, 16h	114a quantitatif

Tableau 31. Résultats de la formation du bromure propargylique **114a** à partir de l'alcool propargylique **26a**

L'utilisation de tétrabromométhane et de triphénylphosphine pour cette étape n'a permis d'isoler que 12% du produit attendu (Entrée 1). Beaucoup de dégradation du milieu réactionnel a été observée. Il a alors été envisagé une autre voie de synthèse via la formation *in situ* du mésylate correspondant à l'alcool **26a** (Entrée 2).²⁰⁷ Pour cela, le composé **26a** est mis en présence de chlorure

²⁰⁷ W. Dai, J. L. Petersen, K. K. Wang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4665–4667.

de mésylate et de triéthylamine puis, dans un second temps, une solution de bromure de lithium dans du THF est ajoutée au mélange réactionnel contenant le mésylate. Le bromure propargylique **114a** est ainsi obtenu quantitativement.

Le bromure propargylique **114a** est ensuite engagé dans une réaction de substitution nucléophile en présence du 3-butyn-1-ol en conditions basiques (Schéma 148). L'alcyne terminal **115** est alors formé avec un rendement de 66%. Dans une dernière étape, l'alcyne terminal **115** est fonctionnalisé par un groupement triméthylsilyle via la formation d'un organomagnésien. Le substrat **111** désiré est alors isolé avec un rendement de 36%.

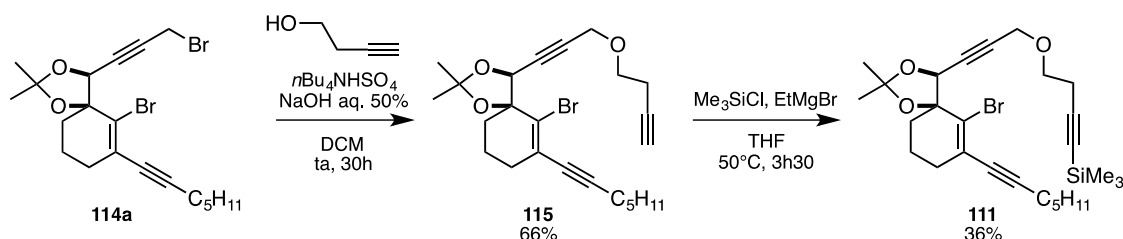
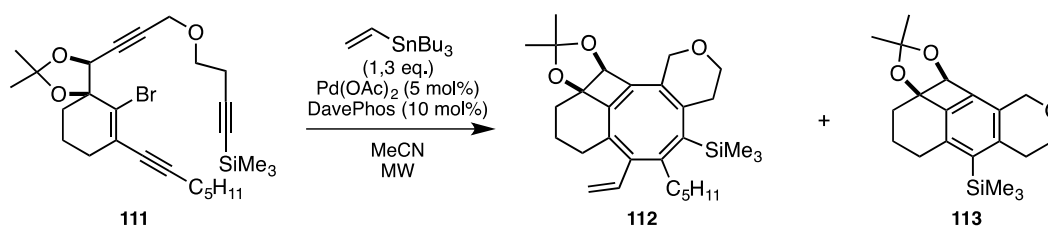


Schéma 148. Suite de la synthèse du substrat **111**

2.1.3.2. Réactions en cascade à partir du substrat **111**

Le substrat **111** a été utilisé dans les conditions optimisées de notre réaction en cascade-couplage de Stille en présence du tributylvinylstannane (Tableau 20). Le premier essai a été conduit à 100°C sous irradiations micro-ondes pendant, au total, 2h30 (Entrée 1). Seul le substrat de départ **111** est observé ainsi que de la dégradation. Lors du second essai, le mélange réactionnel est chauffé à une température plus élevée (Entrée 2). Au bout d'1h15 de réaction, le substrat **111** est toujours présent. La dégradation est, néanmoins, plus importante que dans le cas précédent. Aucune trace du COT **112** ou du dérivé benzénique **113** n'est détectée.



Entrée	Température, temps	Résultats
1	100°C, 2h30	111 uniquement + dégradation
2	130°C, 1h15	111 uniquement + dégradation

Tableau 32. Résultats de la réaction en cascade-couplage de Stille à partir du substrat **111**

L'allongement de la chaîne supérieure du substrat de départ pour augmenter la taille du cycle C s'est révélée inefficace. Le substrat **111** ne réagit pas dans la réaction en cascade et se dégrade en partie. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer ces résultats. Tout d'abord, la chélation entre l'alcyne en bout de chaîne supérieure et le palladium présent sur le système après la cyclocarbopalladation 4-exo-dig pourrait être difficile. Ceci empêcherait alors la cyclocarbopalladation 6-exo-dig d'avoir lieu

et donc bloquerait la réaction en cascade. Une autre hypothèse est que le cycle à 6 chaînons nouvellement formé par la cyclocarbopalladation 6-*exo*-dig pourrait apporter au système triényne palladé une conformation différente de celle obtenue avec un cycle à 5 chaînons. Ceci empêcherait alors la chélation du palladium avec l'alcyne de la chaîne inférieure et donc l'électrocyclisation 8 π ou 6 π ne pourrait pas avoir lieu.

Il est intéressant de noter que le dérivé benzénique **113** a déjà été synthétisé au laboratoire avec un rendement de 62% via une autre voie d'accès à partir du substrat **116** (Schéma 149).¹⁵⁸ Dans ce cas là, le composé **113** est formé après deux cyclocarbopalladations 4-*exo*-dig et 6-*exo*-dig suivies d'une dernière étape qui a été postulée comme étant soit une électrocyclisation 6 π , soit une activation C(sp²)-H.

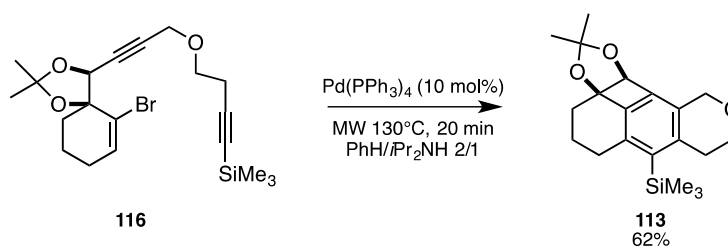


Schéma 149. Synthèse du dérivé benzénique **113** par une autre méthode décrite par Blond et al.

D'après ce résultat concernant le composé **113**, il peut être conclu que la présence de la chaîne inférieure dans le cas de notre substrat **111** modifie grandement la réactivité du système lors d'une réaction en cascade.

¹⁵⁸ G. Blond, C. Bour, B. Salem, J. Suffert, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1075–1078.

2.2. Modification de l'hétéroatome du cycle C

Un nouveau point de diversité sur la structure des COTs a été étudié : le remplacement de l'atome d'oxygène du cycle C par un atome d'azote (Schéma 150). Le substrat ciblé pour cette étude est le composé **117** présentant une amine protégée. A partir de ce substrat, le COT **118** et le dérivé benzénique **119** sont envisageables.

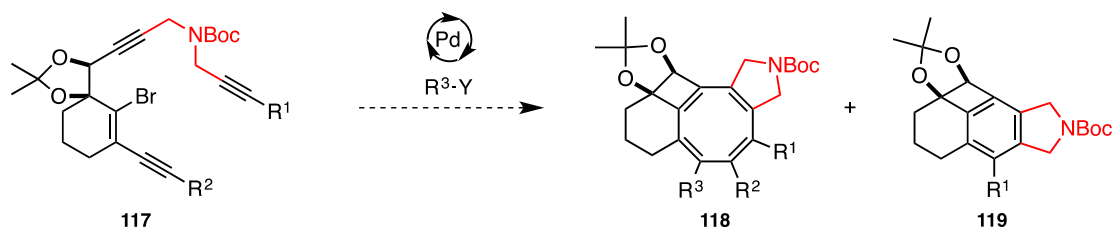


Schéma 150. Modification de l'hétéroatome du cycle C

2.2.1. Synthèse du substrat 117

Afin de synthétiser le substrat **117**, une stratégie a été envisagée à partir du bromure propargylique **114b** (Schéma 151). La synthèse de ce dernier a été réalisée en partant de l'alcool propargylique **26b** en utilisant les conditions déjà décrites précédemment. Le bromure propargylique **114b** a ainsi été obtenu avec un rendement de 67%. Une substitution nucléophile de l'amine propargylique protégée sur le composé **114b** est ensuite réalisée dans le but d'obtenir l'alcyne terminal **120**. Cependant, ce dernier n'est pas formé lors de la réaction, seul l'allène bromé **121** est isolé avec un rendement de 50%. Ce produit est obtenu suite à une isomérisation du composé **114b**, réaction décrite dans la littérature et notamment en présence d'hydrure de sodium.²⁰⁹

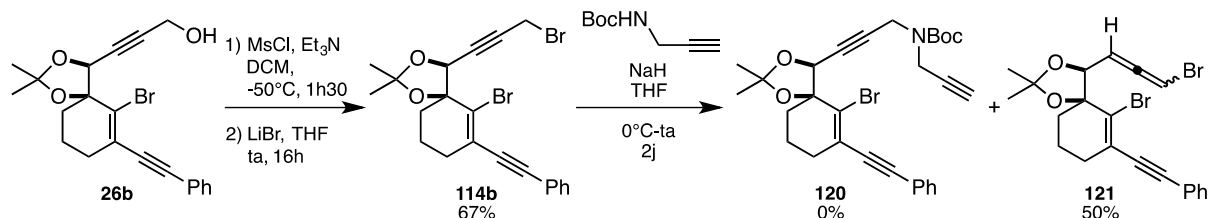


Schéma 151. Introduction de l'amine propargylique protégée via le bromure propargylique **114b**

Cette voie n'ayant pas abouti au résultat escompté, une autre stratégie a été employée qui consiste à effectuer la substitution nucléophile sur le mésylate **122** (Schéma 152).

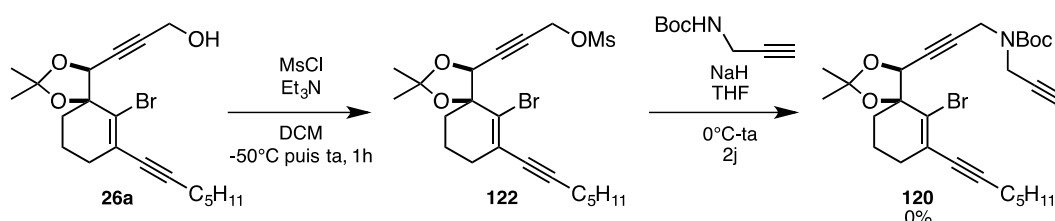


Schéma 152. Introduction de l'amine propargylique protégée via le mésylate propargylique **122**

²⁰⁹ E. Manoni, A. Gualandi, L. Mengozzi, M. Bandini, P. G. Cozzi, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 10546–10550.

Le mésylate **122** est obtenu comme précédemment par traitement de l'alcool propargylique **26a** à la triéthylamine et au chlorure de triméthylsilyle. Le composé **122** est directement engagé sans purification dans l'étape suivante qui est la substitution nucléophile du groupement mésylate par l'amine propargylique protégée. Aucune conversion du mésylate **122** n'est cependant observée lors cette réaction. Cette voie est, là aussi, abandonnée.

Une stratégie similaire est donc envisagée dans laquelle le mésylate **122** est engagé, cette fois-ci, avec l'amine propargylique non protégée selon des conditions décrites dans la littérature (Schéma 153).²¹⁰ L'alcyne terminal **123** est ainsi isolé avec un rendement de 86%.

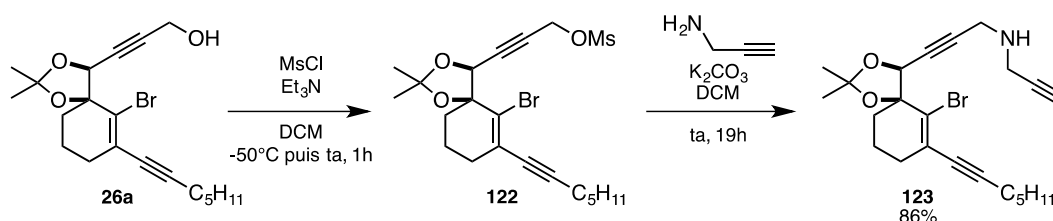


Schéma 153. Introduction de l'amine propargylique libre via le mésylate propargylique **122**

L'étape suivante consiste à protéger la fonction amine du composé **123** en présence de dicarbonate de di-*tert*-butyle et de triéthylamine (Schéma 154).²¹¹ L'alcyne terminal **120** est ainsi obtenu avec un rendement de 65%. La dernière étape de la synthèse du substrat **117** est la fonctionnalisation de l'alcyne terminal **120** par un groupement silylé. Plusieurs bases ont été utilisées pour déprotoner cet alcyne vrai à savoir le bromure d'éthylmagnésium (Tableau 33, Entrée 1) et le *n*-butyllithium (Tableau 33, Entrée 2). Aucun de ces essais n'a permis d'atteindre le composé **117** souhaité.

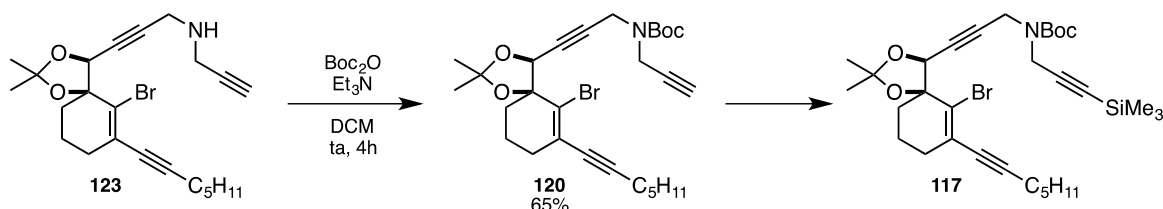


Schéma 154. Synthèse du substrat **117** par protection de l'amine libre **123** puis silylation de l'alcyne terminal **120**

Entrée	Conditions	Résultats
1	EtMgBr (2,5 eq.), Me ₃ SiCl (3 eq.), THF 50°C, 4h	120 uniquement
2	<i>n</i> BuLi (1,2 eq.), Me ₃ SiCl (1,2 eq.), THF -78°C, 1h30 puis ta, 48h	120 uniquement

Tableau 33. Résultats de la silylation de l'alcyne terminal **120**

²¹⁰ S. Sezer, Y. Gümrükçü, I. Bakirci, M. Y. Ünver, C. Tanyeli, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 662–669.

²¹¹ J. B. Brenneman, J. D. Ginn, M. D. Lowe, C. R. Sarko, E. S. Tasber, Z. Zhang, *Alkoxy Pyrazoles as Soluble Guanylate Cyclase Activators*, **2014**, WO2014/039434, p.101.

Suite à cet échec, la silylation a donc été effectuée directement sur le composé **123** présentant l'amine libre (Schéma 155). Cette étape s'est révélée réalisable puisque 51% du composé **124** silylé a été isolé. Enfin, l'amine libre **124** a été protégée par un groupement Boc dans les conditions utilisées précédemment conduisant ainsi au substrat **117** attendu avec un rendement de 89%.

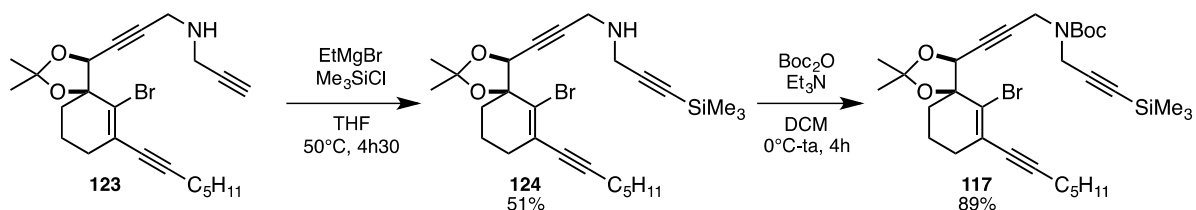


Schéma 155. Synthèse du substrat **117** par silylation de l'alcyne terminal **123** puis protection de l'amine libre **124**

2.2.2. Réactions en cascade à partir des substrats **117** et **124**

Etant donné que le composé **124** est un intermédiaire de la synthèse du substrat **117**, il était intéressant de le tester dans notre réaction en cascade-couplage de Stille (Schéma 156). Dans les conditions optimales pour cette réaction et en présence du tributylvinylstannane, le milieu réactionnel a été chauffé à 100°C sous irradiations micro-ondes pendant 1h. En fin de réaction, la totalité du substrat **124** a été consommé. Néanmoins, après purification par chromatographie sur colonne de silice, aucun composé n'a pu être isolé. Une dégradation des produits de la réaction sur la silice semble être à l'origine de ce résultat.

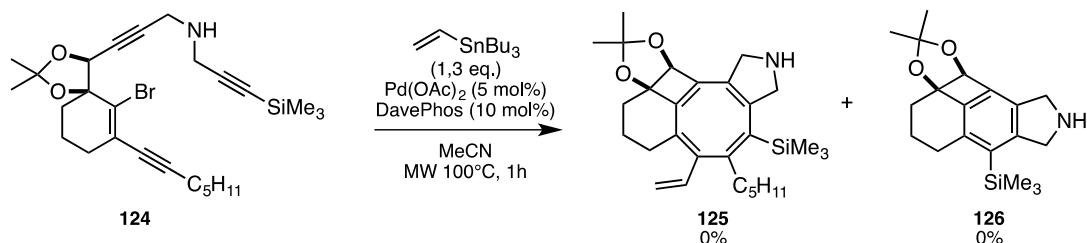
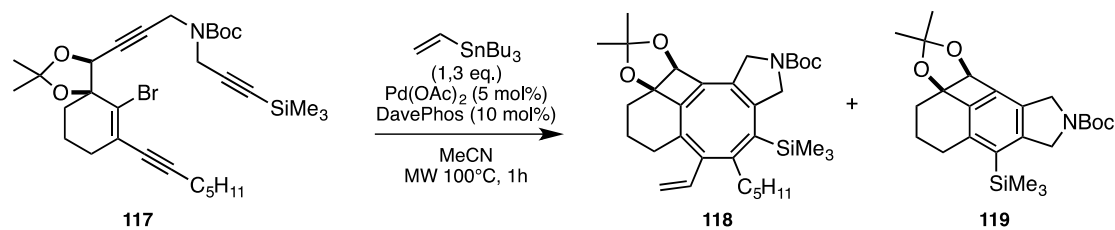


Schéma 156. Réaction en cascade-couplage de Stille à partir du substrat **124** avec l'amine libre

Le substrat **117** présentant l'amine protégée a été engagé dans les mêmes conditions réactionnelles. Deux essais ont été effectués qui diffèrent seulement par la méthode de purification des composés utilisée (Tableau 34). Lors du premier essai (Entrée 1), le brut réactionnel a, tout d'abord, été purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% de triéthylamine. La séparation n'ayant pas été suffisamment efficace, une seconde chromatographie s'est avérée nécessaire. Les produits n'ont pas pu être obtenus purs dû à des impuretés inséparables. Le COT **118** et le dérivé benzénique **119** ont ainsi été isolés avec des rendements respectifs inférieurs à 21% et à 6%. Des traces du substrat de départ **117** ont également été observées.

La purification du brut réactionnel du second essai a, quant à lui, été réalisé directement sur colonne de silice non traitée (Entrée 2). Des rendements quasiment similaires ont été obtenus à savoir moins de 18% pour le COT **118**, moins de 7% pour le dérivé benzénique **119** et moins de 9% pour le substrat de départ **117**.



Entrée	Méthode de purification	118 ^a	119 ^a	117 ^a
1	1 ^{ère} chromatographie sur silice traitée avec 5% Et ₃ N 2 ^{nde} chromatographie sur silice non traitée	<21%	<6%	<7%
2	Chromatographie sur silice non traitée	<18%	<7%	<9%

^a Rendements des produits isolés

Tableau 34. Résultats de la réaction en cascade-couplage de Stille à partir du substrat **117**

Les rendements en COT obtenus à partir du substrat **117** sont inférieurs à ceux obtenus avec le substrat **1** de référence pour la réaction en cascade se terminant par un couplage de Stille qui peuvent aller jusqu'à 53%. La présence de l'amine protégée à la place de l'oxygène engendre donc une différence de réactivité notable. Dans ce cas également, le dérivé benzénique **119** a déjà été obtenu au laboratoire à partir du substrat **127** avec un rendement de 50% par le biais d'une autre méthode de synthèse (Schéma 157).¹⁵⁸

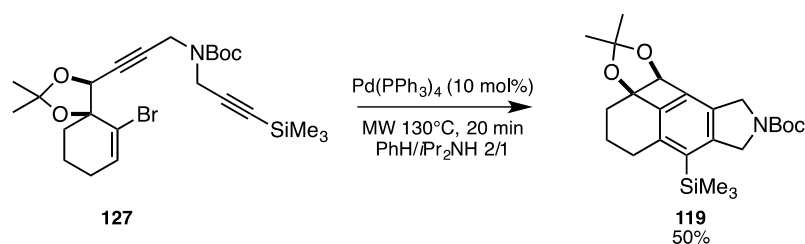


Schéma 157. Synthèse du dérivé benzénique **119** par une autre méthode décrite par Blond et al.

¹⁵⁸ G. Blond, C. Bour, B. Salem, J. Suffert, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1075–1078.

3. Modification des COTs post-réaction en cascade

Différentes réactions post-cascade peuvent être réalisées à partir des COTs synthétisés. La première réaction que nous avons effectuée est la désilylation du COT **28aa** présentant comme substituant un groupement triméthylsilyle afin de voir la stabilité de ce nouveau COT (Schéma 158). Cette transformation a nécessité 7h de réaction en présence de fluorure de tétrabutylammonium. Le produit désilylé **128** n'a, cependant, pas pu être isolé pur. Beaucoup de dégradation a été observée au cours de cette réaction ce qui laisse supposer la faible stabilité du COT **128**.

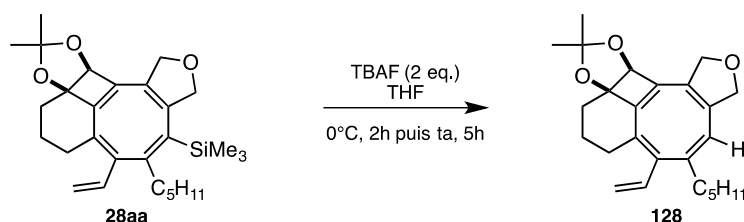


Schéma 158. Désilylation du COT **28aa**

Les réactions post-cascade peuvent également permettre d'apporter de nouvelles fonctionnalités sur nos structures polycycliques. Il a notamment été possible de cliver l'acétone présente sur le COT **28aa** en présence de pyridinium *p*-toluènesulfonate dans du méthanol à température ambiante (Schéma 159). Le diol libre **129**, isolé avec un rendement de 44%, pourrait ainsi être fonctionnalisé par la suite afin de diversifier le squelette du COT. Il est également envisageable, en chauffant cette réaction, d'ouvrir le cyclobutane du composé **129** pour former la cétone **130**.

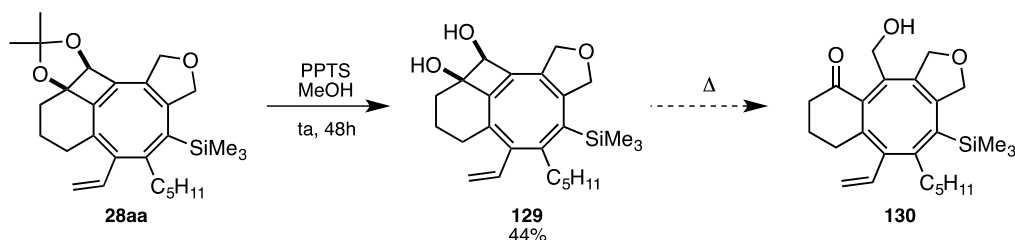


Schéma 159. Déprotection du diol **28aa**

D'autres transformations des COTs pourraient également être explorées : couplage de Hiyama avec le groupement triméthylsilyle, ouverture du tétrahydrofurane, réactions avec la double liaison mono-substituée, ...

Outre ces réactions effectuées intentionnellement sur les COTs synthétisés par réaction en cascade, une transformation inattendue a été observée à partir du COT **28bc** (Schéma 160). Placé une semaine à température ambiante dans du chloroforme deutéré, le COT **28bc** a évolué en cyclooctatriène **131** par le biais d'un réarrangement sigmatropique [1,5].

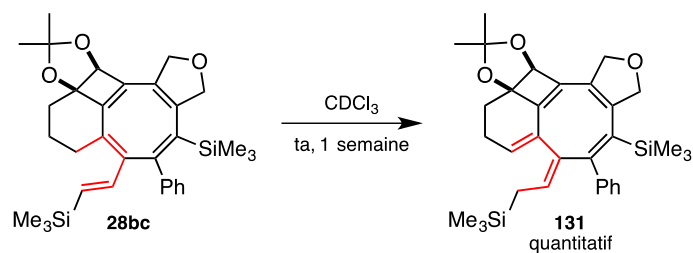


Schéma 160. Transformation du COT **28bc**

Le composé **131** possédant deux doubles liaisons exocycliques, il est alors envisageable d’imaginer des transformations ultérieures utilisant ce diène nouvellement créé.

Il est donc possible d’apporter une diversité moléculaire supplémentaire aux COTs obtenus et ce, même après la réaction en cascade. Les COTs sont relativement modulables du fait de la présence sur ceux-ci de certaines fonctionnalités capables de réagir dans diverses transformations post-cascade.

4. Réactions en cascade radicalaires

Jusqu'à présent, nous avons vu qu'il était possible d'apporter de la diversité moléculaire aux composés obtenus par réactions en cascade palladocatalysées en modifiant soit le substrat de départ, soit le partenaire de couplage utilisé. Qu'en est-il d'une modification du type de réaction en cascade employé ? Pour répondre à cette question, nous avons envisagé d'utiliser nos substrats de départ dans des réactions en cascade radicalaires. En effet, un radical vinylique pourrait être généré à partir du bromure vinylique présent sur nos substrats et ensuite effectuer des cyclisations intramoléculaires par réaction avec les insaturations du substrat. Selon les modes de cyclisation s'opérant lors de la réaction en cascade radicalaire, de nombreuses nouvelles structures polycycliques peuvent potentiellement être synthétisées à partir du substrat **1** dont certaines sont décrites dans le Schéma 161.

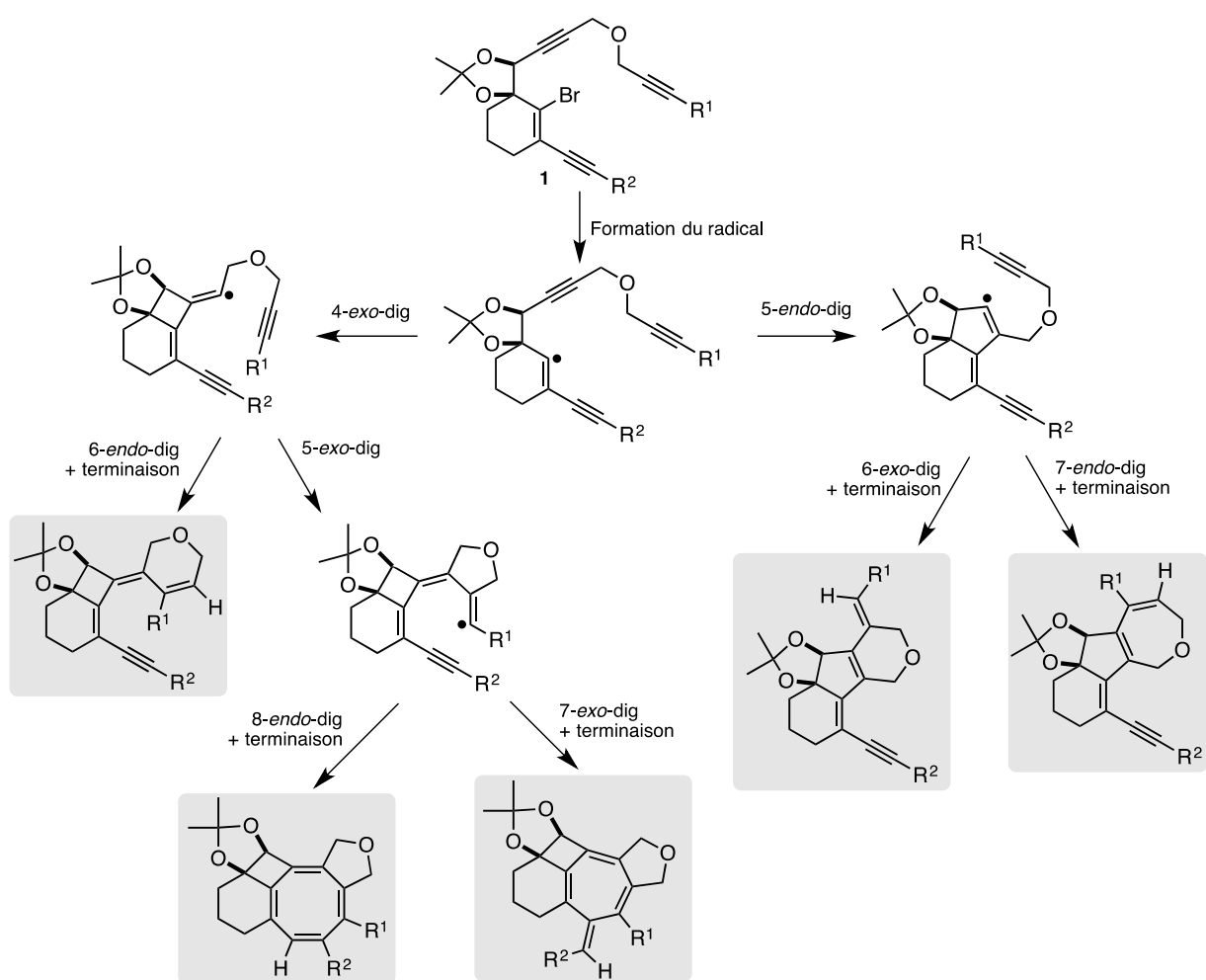


Schéma 161. Structures polycycliques envisageables par réaction en cascade radicalaire

4.1. Considérations bibliographiques

En raison de leur capacité à élaborer des structures moléculaires complexes et uniques, les réactions en cascade radicalaires ont été largement étudiées.²¹³⁻²¹⁵ Ce processus permet de réaliser des transformations de manière efficace, sélective et compatible avec de nombreuses fonctionnalités. Ainsi, les réactions en cascade radicalaires constituent un outil synthétique intéressant notamment pour accéder aux structures de produits naturels.²¹⁶

Dans la littérature, il existe des exemples de réactions en cascade radicalaires sur des systèmes de départ plus ou moins similaires à celui du substrat **1**, ce qui laisse penser que celui-ci est un bon candidat pour ce type de réaction. En effet, l'addition intramoléculaire d'un radical vinylique, généré à partir du bromure vinylique correspondant, sur un alcyne pour former une liaison carbone-carbone est décrit dans la littérature. Par exemple, en 1987, Crich et Fortt ont reporté la formation de plusieurs produits cycliques via des réactions radicalaires (Schéma 162).²¹⁷

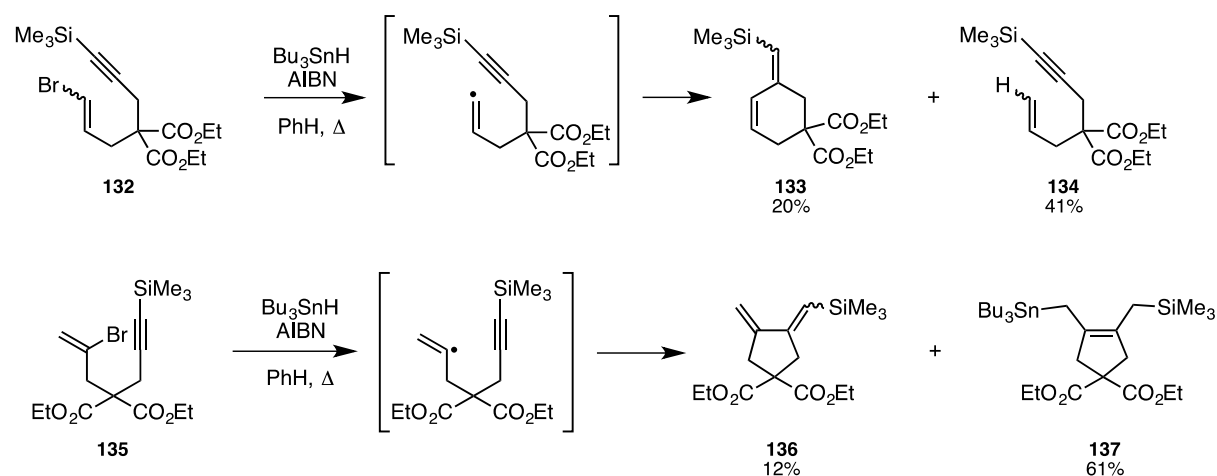


Schéma 162. Cyclisations radicalaires 6-*exo-dig* et 5-*exo-dig* selon Crich et Fortt

Dans la première réaction, il a été possible d'effectuer une cyclisation 6-*exo-dig* à partir du bromure vinylique **132**. Le cyclohexène **133** est alors formé avec un rendement de 20%. Le produit **134**, issu de la réduction du bromure vinylique **132**, est également obtenu avec un rendement de 41%. Cette réaction parasite est souvent rencontrée en chimie radicalaire.

Dans la seconde réaction, une cyclisation 5-*exo-dig* du radical vinylique, formé à partir du bromure vinylique **135**, a lieu. Le cyclopentane **136** est alors isolé avec un rendement de 12%. Le cyclopentène **137**, présentant un rendement de 61%, résulte d'une hydrostannylation ultérieure à la cyclisation.

²¹³ M. Albert, L. Fensterbank, E. Lacôte, M. Malacria, *Top. Curr. Chem.*, **2006**, 264, 1–62.

²¹⁴ A. Baralle, A. Baroudi, M. Daniel, L. Fensterbank, J.-P. Goddard, E. Lacôte, M.-H. Larraufie, G. Maestri, M. Malacria, C. Ollivier, in *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, John Wiley & Sons, Ltd, **2012**, p. 1–37.

²¹⁵ L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, in *Domino Reactions in Organic Synthesis*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2006**, p. 219–279.

²¹⁶ K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7134–7186.

²¹⁷ D. Crich, S. M. Fortt, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2895–2898.

Dans ce travail, les auteurs ont également montré que certaines cyclisations sur des systèmes particuliers ne pouvaient pas se réaliser. Dans le cas de notre substrat **1**, la première cyclisation pouvant se faire est soit une 5-*endo*-dig, soit, comme dans les réactions en cascade palladocatalysées, une 4-*exo*-dig. Cette dernière, bien que défavorisée selon les règles de Baldwin, présente des précédents en chimie radicalaire. Ainsi, Malacria *et al.* ont décrit une réaction en cascade radicalaire à partir du substrat **138** dont une des transformations est une cyclisation 4-*exo*-dig (Schéma 163).²¹⁸ Le bicyclo[3.1.1]heptane **145** est obtenu par une succession de cyclisations radicalaires et de transferts d'hydrogène radicalaires avec un rendement de 85%. L'étape de cyclisation 4-*exo*-dig a lieu à partir du radical bicyclique **142** pour donner le cyclobutane **143** présentant une double liaison exocyclique.

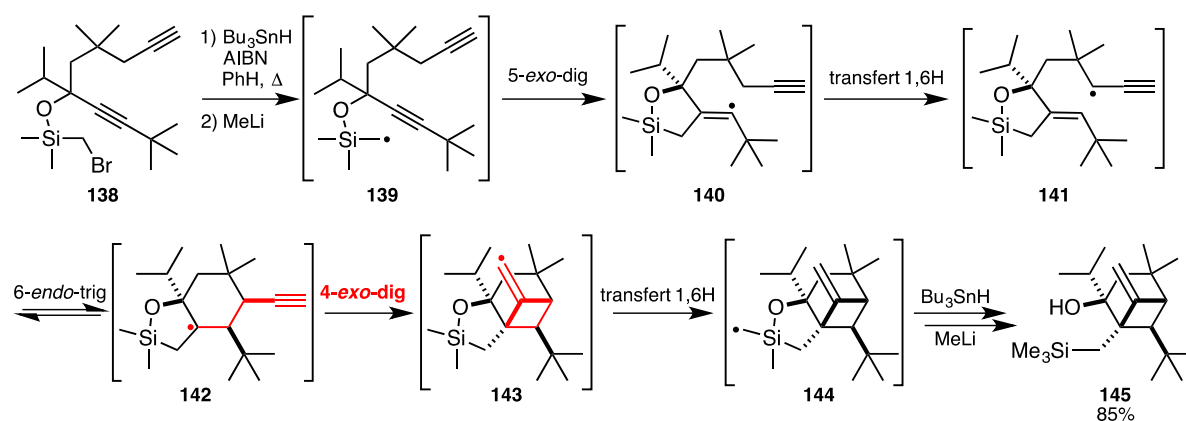


Schéma 163. Réaction en cascade radicalaire incluant une cyclisation 4-*exo*-dig selon Malacria *et al.*

D'après ces résultats, une cyclisation radicalaire 4-*exo*-dig est donc envisageable à partir de notre substrat **1**. Le même groupe de chercheurs a également publié des réactions en cascade radicalaires au départ de bromures vinyliques faisant intervenir de nombreuses cyclisations de radicaux vinyliques sur des alcynes. Dans l'exemple du Schéma 164,²¹⁹ le radical vinylique, généré à partir du substrat **146**, subit deux cyclisations successives (5-*exo*-dig et 5-*exo*-trig) pour donner le radical homoallylique **147**. Ce dernier, bien que possédant différents sites d'attaque, conduit exclusivement au produit **148** issu d'une cyclisation 3-*exo*-trig. Le radical **148**, par abstraction d'hydrogène, permet de former le composé tricyclique **149**, produit thermodynamiquement stable dû à la présence de la double liaison endocyclique tétrasubstituée.

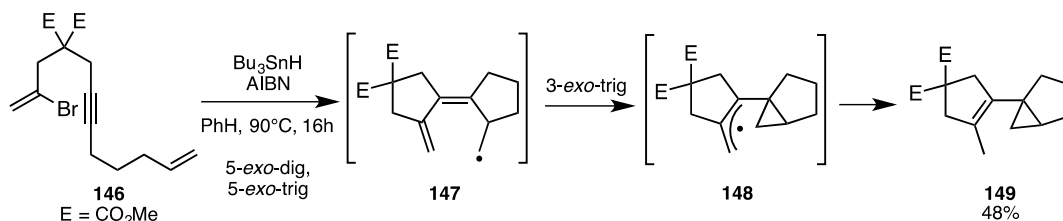


Schéma 164. Réaction en cascade radicalaire à partir du bromure vinylique **146** conduisant au composé tricyclique **149**

²¹⁸ S. Bogen, L. Fensterbank, M. Malacria, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5037–5038.

²¹⁹ M. Journet, M. Malacria, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 718–719.

Le groupe de Malacria a reporté d'autres travaux de réactions en cascade radicalaires au départ de bromures vinyliques dont deux exemples sont présentés ci-dessous (Schéma 165).²²⁰ Par le biais de ces réactions en cascade, des structures polycycliques 5-6-5 et 5-8-5 ont pu être synthétisées.

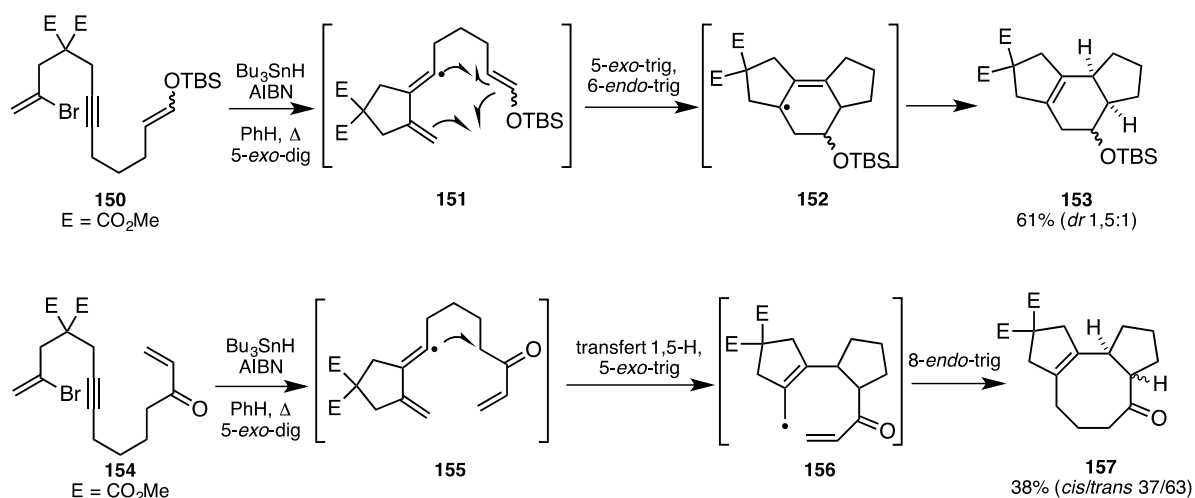


Schéma 165. Exemples de réactions en cascade radicalaires à partir de bromures vinyliques

A travers ces quelques exemples issus de la littérature, il est donc tout à fait envisageable qu'une espèce radicalaire soit générée à partir de notre substrat **1** et puisse réagir avec les insaturations présentes sur le système pour former des structures polycycliques.

4.2. Résultats des réactions en cascade radicalaires

4.2.1. Réactions intramoléculaires sur le substrat 158

Avant d'engager directement le substrat **1** dans une réaction en cascade radicalaire, des essais ont été menés sur le substrat modèle **158** (Schéma 166). Le but de l'étude conduite sur ce substrat simplifié **158** est, tout d'abord, d'observer s'il est possible de former le radical **159** et si celui-ci peut ensuite réagir avec l'alcyne. D'autre part, cette étude peut nous permettre d'anticiper le mode de cyclisation de cette réaction : soit une 4-*exo*-dig pour former le cyclobutane **160**, soit une 5-*endo*-dig pour former le cyclopentène **161**.

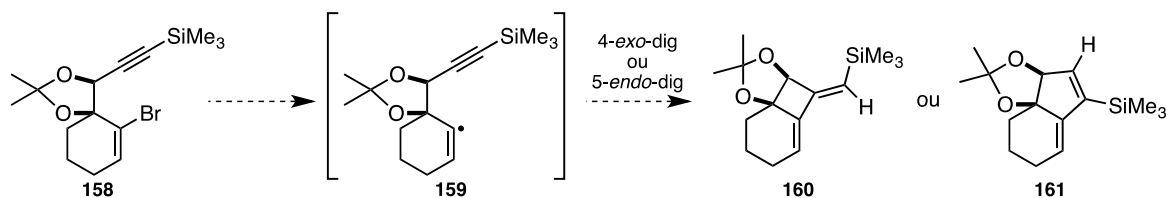


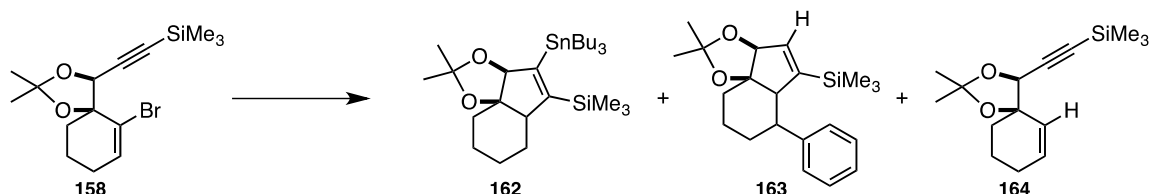
Schéma 166. Structures polycycliques envisageables par réaction radicalaire à partir du substrat modèle **158**

Le substrat **158** a été engagé dans différentes conditions réactionnelles dont les résultats sont présentés dans le Tableau 35. Tout d'abord, le système Bu₃SnH/AIBN dans du benzène ajouté lentement à une solution du substrat **158** a été testé (Entrée 1).²²¹ Après quelques heures à 80°C, la

²²⁰ L. Fensterbank, E. Mainetti, P. Devin, M. Malacria, *Synlett* **2000**, 1342–1344.

²²¹ W.-W. Weng, T.-Y. Luh, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5574–5575.

réaction n'étant pas totale, un deuxième équivalent de Bu_3SnH a été ajouté ainsi que du AIBN. Cette réaction a alors conduit à la formation des composés **162** et **163** avec des rendements respectifs de 38% et 15%. Aucun des produits **160** ou **161** attendus n'a été formé. Dans le cas du composé **162**, une hydrostannylation de l'alcyne a pu se produire expliquant ainsi la présence du groupement tributylétain. Pour le composé **163**, une molécule de benzène semble avoir été additionnée au produit au cours de la réaction. Les mécanismes de formation seront discutés ultérieurement.



Entrée	Conditions	Résultats
1	Bu_3SnH (2x1,3 eq.), AIBN (2x0,2 eq.), PhH 60°C, 2h puis 80°C, 16h	38% 162 + 15% 163
2	Bu_3SnH (1,3 eq.), AIBN (0,1 eq.), PhH 80°C, 3j	20-40% 158 + 12% 163 + 27% 164
3	Bu_3SnH (1,3 eq.), Et_3B (0,5 eq.), PhH ta, air, 6j	Ratio déterminé par RMN ¹ H : 67% 158 + 33% 164
4	Bu_3SnH (1,3 eq.), AIBN (0,1 eq.), tBuOH 80°C, 3j	Ratio déterminé par RMN ¹ H : 67% 158 + 33% 164
5	Bu_3SnH (1,3 eq.), AIBN (1,5 eq.), PhH 80°C, 2j	Ratio déterminé par RMN ¹ H : 70% 158 + 15% 163 + 15% 164

Tableau 35. Résultats de la réaction radicalaire à partir du substrat **158**

Le deuxième essai (Entrée 2) a été réalisé en utilisant les mêmes conditions que précédemment sauf qu'aucun ajout supplémentaire de Bu_3SnH n'a été effectué dans le but d'éviter la formation du composé **162** qui résulterait d'une hydrostannylation. Cette fois-ci la réaction n'est pas totale. Le composé **163** est isolé avec un rendement de 12% et le produit **164**, correspondant au substrat **158** déhalogéné, a été formé avec un rendement de 27%.

Un autre initiateur que l'AIBN a été essayé : le triéthylborane qui génère des radicaux en présence d'oxygène (Entrée 3).²²² En effet, dans certaines réactions, l'utilisation de $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$ au lieu d'AIBN mène à des produits différents, modifie la sélectivité ou encore augmente les rendements.²²³ Dans notre cas, après six jours de réaction, le substrat **158** reste le produit majoritaire et seul le produit de réduction **164** est observé. L'initiation de la réaction par AIBN semble donc meilleure qu'avec $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$.

²²² K. Takasu, S. Maiti, A. Katsumata, M. Ihara, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2157–2160.

²²³ C. Ollivier, P. Renaud, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3415–3434.

Dans le but d'éviter la participation d'une molécule de solvant à la réaction, le benzène a été remplacé par du *tert*-butanol (Entrée 4). Dans ce cas, aucun produit issu d'une cyclisation n'est obtenu. Seuls le substrat **158** et le produit déhalogéné **162** sont formés dans un ratio 2/1 d'après le spectre RMN¹H du brut réactionnel.

Le dernier essai a consisté à introduire une quantité stœchiométrique d'AIBN dans le but de contrer un éventuel problème d'initiation de radicaux (Entrée 5). Dans ce cas, le brut réactionnel révèle la présence majoritaire du substrat **158** ainsi que la formation du composé cyclique **163** et du composé réduit **164**.

Dans toutes les conditions testées à l'exception de celles où un ajout supplémentaire de Bu₃SnH/AIBN a été effectué (Entrée 1), la réaction n'est pas totale et le substrat **158** est le produit majoritaire. Le radical vinylique **159** semble donc se former difficilement à partir du substrat **158** puisque peu de produit cyclisé ou même déhalogéné est observé. Différents facteurs peuvent expliquer ces résultats : problèmes d'initiation des radicaux, propagation des radicaux lente, inhibition de la réaction en chaîne par des réactions parasites avec, par exemple, le solvant de la réaction.²²⁴

4.2.2. Formation des composés **162** et **163**

Pour expliquer la formation du composé **162**, le mécanisme ci-dessous a été postulé (Schéma 167). L'alcyne du substrat **158** subit tout d'abord une hydrostannylation qui mène au tributylétain alcénique **165**. Le radical vinylique **166**, formé à partir du composé **165**, permet par transfert 1,5 d'hydrogène d'obtenir le radical vinylique **167**.²²⁵ Ce dernier peut alors effectuer une cyclisation 5-*exo*-trig qui donne le bicycle radicalaire **168**. L'abstraction d'un hydrogène conduit ensuite à la terminaison de la chaîne radicalaire et forme alors le composé **162**.

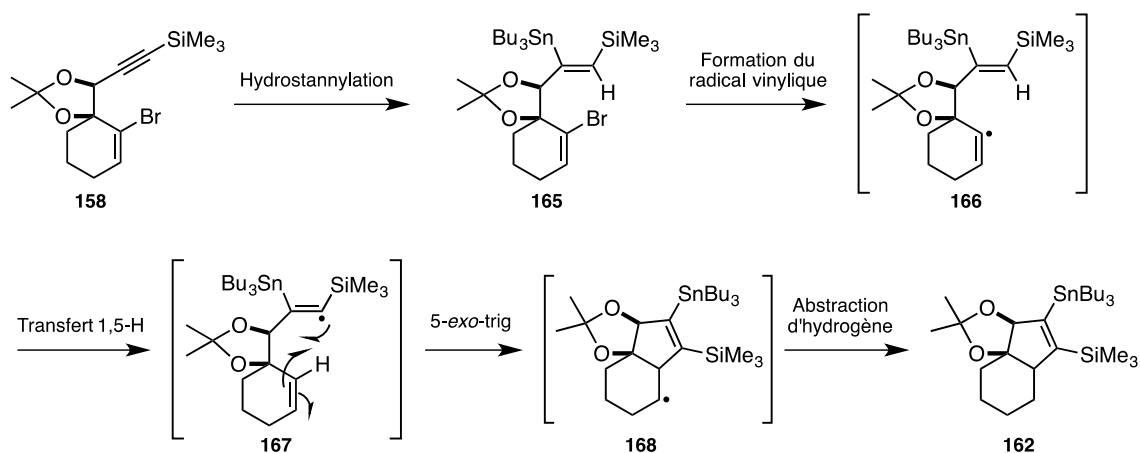


Schéma 167. Mécanisme postulé pour la formation du composé **162**

En ce qui concerne la formation du composé **163**, son mécanisme reste, pour le moment, incertain. Lors de processus radicalaires, les réactions secondaires avec des solvants aromatiques, et

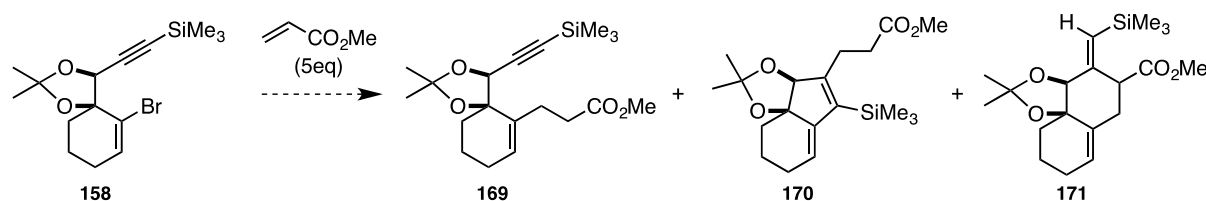
²²⁴ K. U. Ingold, V. W. Bowry, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1321–1331.

²²⁵ F. Dénès, F. Beaufils, P. Renaud, *Synlett* **2008**, 2389–2399.

particulièrement avec le benzène, sont décrits dans la littérature.²²⁴ Il n'est donc pas surprenant d'obtenir ici un produit qui montre l'addition d'une molécule de solvant au substrat.

4.2.3. Réactions intermoléculaires sur le substrat 158

Le substrat **158** a également été testé dans une réaction en cascade radicalaire intermoléculaire en présence d'acrylate de méthyle (Tableau 36). La formation de différents produits peut être envisagée : le composé **169** issu de la réaction directe entre le substrat **158** et l'acrylate de méthyle ou bien les composés polycycliques **170** ou **171** issus d'une cyclisation et d'une réaction avec l'acrylate de méthyle. L'acrylate de méthyle est utilisé en large excès et différentes conditions réactionnelles ont été testées.²²⁶



Entrée	Conditions	Résultats
1	Bu ₃ SnH (1,3 eq.), AIBN (0,1 eq.), PhH 80°C, 3j	Uniquement 158
2	Bu ₃ SnH (1,3 eq.), Et ₃ B (0,5 eq.), PhH ta, air, 3j	Uniquement 158

Tableau 36. Résultats de la réaction radicalaire à partir du substrat **158** et d'acrylate de méthyle

Dans un premier temps, la réaction a été testée en utilisant l'AIBN comme initiateur de radicaux (Entrée 1). Après trois jours de réaction à 80°C, seul le substrat de départ **158** est présent dans le milieu réactionnel. Lorsque le triéthylborane est employé comme initiateur de radicaux (Entrée 2), là encore, seul le substrat **158** est observé dans le brut réactionnel. Aucune trace des composés **169**, **170** ou **171** n'est visible. La déhalogénéation du substrat **158** n'est pas non plus observée.

4.2.4. Réaction radicalaire sur le substrat 172

Le substrat **172**, possédant une chaîne supérieure plus longue que le substrat **158** et donc plus proche de la structure du substrat **1**, a été étudié (Schéma 168). Aucun produit de cyclisation n'a pu être isolé. Uniquement le substrat de départ **172** est observé, indiquant ainsi que celui-ci n'a pas du tout réagir dans la réaction en cascade radicalaire.

²²⁶ E. Lee, D. S. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4341–4342.

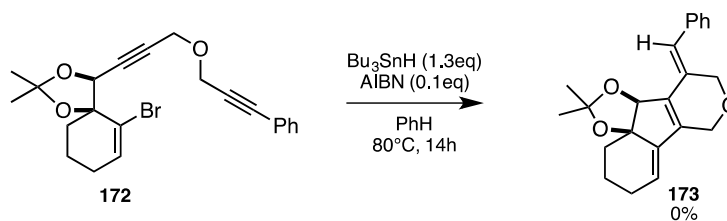


Schéma 168. Essai de réaction en cascade radicalaire à partir du substrat **172**

En conclusion, les résultats obtenus lors de ces essais préliminaires sont peu encourageants. En effet, les réactions radicalaires effectuées sur des substrats simplifiés n'ont pas abouti aux produits polycycliques attendus malgré des systèmes de départ présentant des similitudes avec des exemples de la littérature. Ceci laisse donc présager des difficultés de réactivité de notre substrat **1** dans des réactions en cascade radicalaires. Une étude plus approfondie des conditions réactionnelles serait peut-être nécessaire afin de favoriser la formation de nouveaux produits polycycliques.

5. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons pu voir qu'il était possible d'apporter de la diversité moléculaire aux structures polycycliques obtenues par réactions en cascade palladocatalysées. Ainsi, les différents substituants autour du motif COT, dont la taille des cycles fusionnés, ont pu être modifiés (Figure 20).

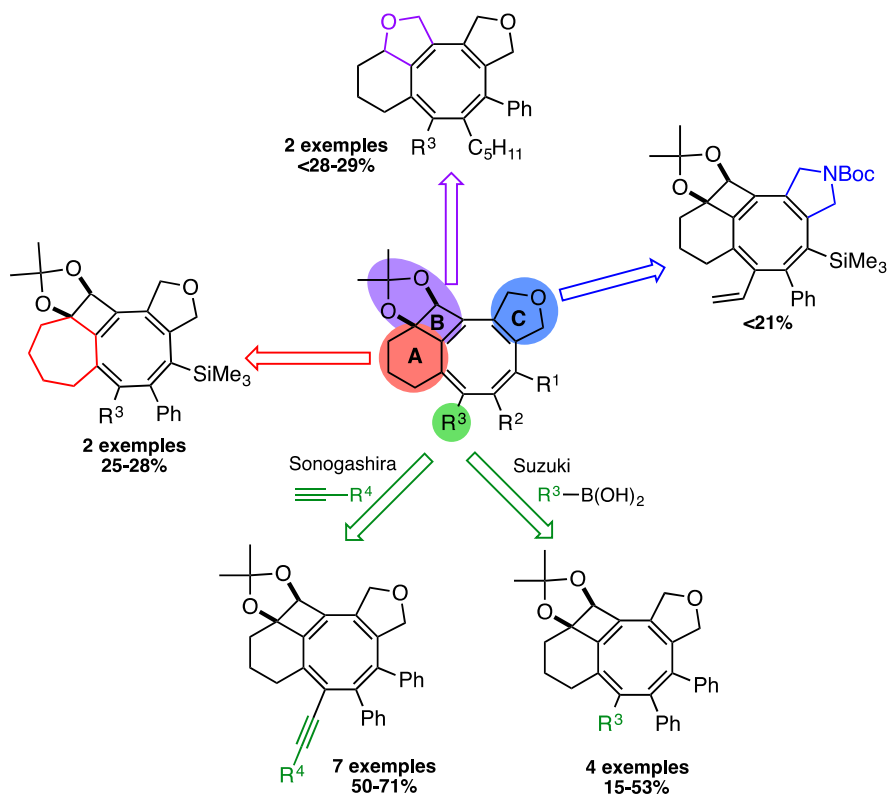


Figure 20. Récapitulatif de la diversité moléculaire apportée autour du COT

La modification du couplage final de la réaction en cascade palladocatalysée a permis d'introduire de nouveaux groupements R^3 tels que des alcynes par le biais d'un couplage de Sonogashira ou encore des aryles par le biais d'un couplage de Suzuki.

Le cycle A à six chaînons a pu être remplacé par un cycle à sept chaînons induisant alors une inversion de sélectivité des produits obtenus lors de la réaction en cascade.

L'agrandissement du cycle B a potentiellement conduit à la formation d'un cycle à cinq chaînons contenant un oxygène. Cependant, le substrat ainsi que le COT correspondant se sont avérés moins stables que leurs homologues possédant un cycle à quatre chaînons et l'acétone.

Enfin, l'agrandissement du cycle C n'a pas été possible, néanmoins, le remplacement de l'atome d'oxygène par un atome d'azote a conduit au COT attendu.

Les premières tentatives de réactions en cascade radicalaires sur des substrats similaires à ceux utilisés dans les réactions en cascade palladocatalysées n'ont pas été concluantes. Cependant, de plus amples essais de conditions réactionnelles pourraient permettre d'atteindre de nouveaux systèmes polycycliques complexes et originaux.

CONCLUSION GENERALE

Les travaux de thèse réalisés ont permis de développer une voie d'accès directe et efficace à des molécules polycycliques complexes contenant un motif COT de type **28** (Schéma 169). Pour cela, des réactions en cascade palladocatalysées ont été mises au point au départ du substrat de type **1**.

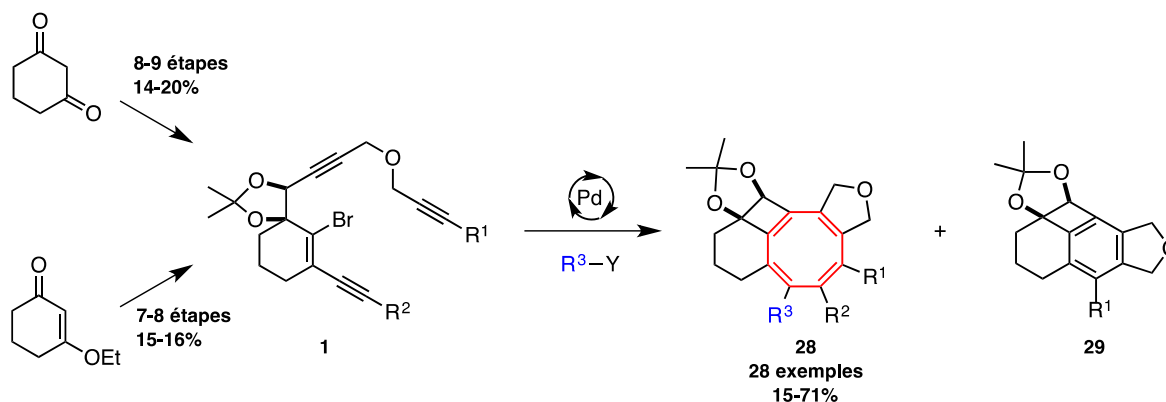


Schéma 169. Bilan des réactions en cascade palladocatalysées développées

Deux méthodes de synthèse du substrat de type **1** ont, tout d'abord, été élaborées, l'une en 8-9 étapes au départ de la cyclohexane-1,3-dione et l'autre en 7-8 étapes au départ de la 3-éthoxycyclohex-2-èn-1-one.

A partir de ce substrat **1**, après optimisation des paramètres de la réaction en cascade et en utilisant différents couplages croisés en terminaison du processus, il a été possible de synthétiser au total 28 exemples de COT **28** avec des rendements compris entre 15% et 71%. Par le biais de cette méthodologie, une variété de substituants R^1 , R^2 et R^3 peut être introduite sur le motif COT.

Au cours de cette réaction en cascade, quatre nouvelles liaisons C-C sont créées pour obtenir le COT **28**. Il a été démontré que la formation de ce composé impliquait une électrocyclisation à 8 électrons π , tout à fait inédite, d'un système triényne conduisant ainsi à un intermédiaire particulier : un cyclooctadiènallène. La formation du produit secondaire **29** est également singulière et sans précédent dans la littérature puisqu'une β -carbo-élimination d'un alcynylpalladium a lieu pour former le cycle aromatique. L'étude mécanistique de cette réaction en cascade, appuyée par les résultats de calculs DFT, a donc mis en lumière des mécanismes tout à fait particuliers et uniques dans la chimie du palladium.

L'extension de cette réaction en cascade à d'autres substrats de départ ont permis d'apporter de la diversité structurale autour du motif COT (Schéma 170). De même, des modifications post-réaction en cascade des COTs permettent d'atteindre de nouvelles structures polycycliques.

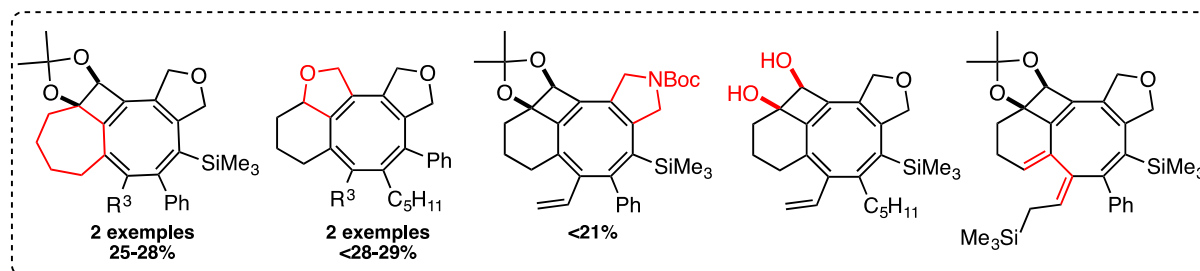


Schéma 170. Diversité moléculaire des COTs obtenus

Conclusion générale

Les réactions en cascade menées sur le substrat de départ présentant un cycle à sept chaînons ont conduit majoritairement au dérivé benzénique plutôt qu'au COT. Cette inversion de la sélectivité par rapport aux résultats obtenus avec le substrat **1** nécessiterait une étude plus approfondie afin de comprendre les facteurs responsables de ces résultats.

En perspective de ces travaux, il serait à présent intéressant de voir s'il est possible d'introduire un atome d'azote dans la structure du COT pour former ainsi des azocines (Schéma 171). Pour cela, les alcynes en bout de chaîne inférieure ou supérieure du substrat de départ **1** pourrait être remplacés par des groupements nitriles.

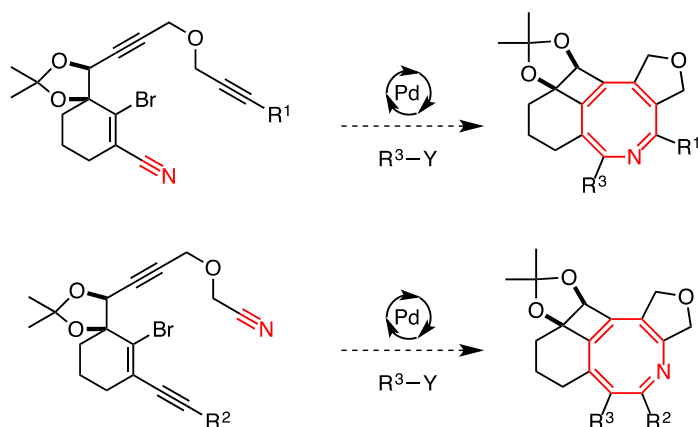


Schéma 171. Synthèse d'azocines comme perspectives de ces travaux

EXPERIMENTAL DATA

1. General methods

- **Reagents, solvents and procedures**

All reagents, chemicals and dry solvents were purchased from commercial sources (Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, Acros Organics, TCI, Fluka, Strem Chemicals, etc) and used without purification, unless otherwise noted. *n*-BuLi was titrated according to the method of J. Suffert using *N*-pivaloyl-*O*-toluidine.²²⁷ All reactions sensitive to water or oxygen were carried out under argon atmosphere in oven- or flame-dried glassware.

Microwave irradiations were performed with a Biotage Smith Creator apparatus using pressurized vials.

- **Chromatography**

Reactions were monitored by TLC (Thin Layer silica gel Chromatography) using Merck silica gel 60 F₂₅₄ on aluminium sheets. TLC plates were visualized under UV light and revealed with acidic *p*-anisaldehyde stain or KMnO₄ stain. The retention factor (Rf) of the different compounds was indicated in the analytical data according to the following manner: Rf = value (eluent).

Crude products were purified by flash column chromatography on Merck silica gel Si 60 (40-63 μm) or by using CombiFlashRf (Teledyne Isco). For some compounds, silica gel treated with 5 % Et₃N in Et₂O was used to avoid decomposition due to the acidity of the silica gel.

- **Nuclear Magnetic Resonance**

All NMR spectra were recorded in CDCl₃ on a Bruker Avance III BBFO+ probe spectrometer 400 MHz for ¹H analyses and 100 MHz for ¹³C analyses. Proton chemical shifts are reported in ppm (δ), relatively to residual CHCl₃ (δ 7.26 ppm). Multiplicities are reported as follows: singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), quintet (quint), sextet (sext), broad signal (bs), combinations of those or multiplet (m). Coupling constants values *J* are given in Hz. Carbon chemical shifts are reported in ppm (δ), relatively to the internal standard (CDCl₃, δ 77.16 ppm). ¹H and ¹³C NMR signals were assigned mostly on the basis of 2D-NMR (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) experiments. The NMR data were described as following :

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

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

- **Infrared spectrometry**

Infrared spectra (IR) were recorded on a FT IR Thermo Nicolet ATR 380, Diamant Spectrometer. This analysis was indicated in the following manner:

IR: ν values of the significant peaks cm⁻¹.

²²⁷ Suffert, J. Simple Direct Titration of Organolithium Reagents Using *N*-Pivaloyl-*o*-toluidine and/or *N*-pivaloyl-*o*-benzylaniline. *J. Org. Chem.* **54**, 509–510 (1989).

Experimental data

- **Mass spectrometry**

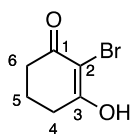
High Resolution Mass Spectral analyses (HRMS) were performed using an Agilent 1200 RRLC HPLC chain with Agilent 6520 Accurate mass QToF and Agilent 7890A with AccutoF GCv. Low-Resolution Mass Spectra (MS) were recorded on a Thermo Trace GC/DSQ II GC/MS mass spectrometer. The mass analysis was reported as follow :

MS (ionization type): m/z fragmentation peaks (relative abundance) or **HRMS** (ionization type): calculated for empirical formula [type of ion], found (Diff: in ppm).

- **Nomenclature**

Compounds were named using the software ChemDraw Professional 15.0 by PerkinElmer. Atoms numbering was attributed without respecting IUPAC norms, but in a logical manner regarding to the evolution of the syntheses of the compounds.

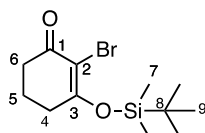
2. Experimental data – Chapter 2

(7) 2-bromo-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one

C₆H₇BrO₂
 MW: 191,02
 Beige solid
 Yield: 80%

To a solution of 1,3-cyclohexanedione (5 g, 44.6 mmol, 1 eq.) in water (22,5 mL) was added 48% HBr (5 mL, 44.6 mmol, 1 eq.). The solution is orange. A solution of KBrO₃ (2.2 g, 13.4 mmol, 0.3 eq.) in water (22.5 mL) was also prepared apart (slight heating is necessary for solubilization). This latter solution was added dropwise to the former one. After 10 min of stirring, beige precipitate appeared. Filtration over a sintered glass funnel, rinsing with water and drying under vacuum afforded 6.84 g (80 %) of product **7** as beige powder.

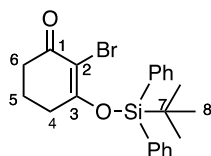
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.59 (bs, 1H, OH), 2.62 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H, H-4, H-6), 2.03 (quint, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-5) ppm. mp = 139°C.

(4-TBDMS) 2-bromo-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)cyclohex-2-en-1-one

C₁₂H₂₁BrO₂Si
 MW: 305,29
 White solid
 Yield: 64%

To a solution of 2-bromo-1,3-cyclohexanedione **7** (500 mg, 2.6 mmol, 1 eq.) in anhydrous CH₂Cl₂ (25 mL) was added imidazole (232 mg, 3.4 mmol, 1.3 eq.) followed by TBDMSCl (0.5 mL, 2.9 mmol, 1.1 eq.). The yellow solution was stirred for 3 days at room temperature and then quenched by addition of saturated aqueous NaCl. After extraction with CH₂Cl₂ (3x), the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by chromatography on silica gel (elution with CH₂Cl₂) afforded 514 mg (64 %) of product **4-TBDMS** as white solid.

R_f = 0.83 (DCM/MeOH 95/5). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.57-2.52 (m, 4H, H-4, H-6), 2.01 (quint, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-5), 1.01 (s, 9H, H-9), 0.30 (s, 6H, H-7) ppm.

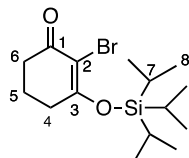
(4-TBDPS) 2-bromo-3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)cyclohex-2-en-1-one

C₂₂H₂₅BrO₂Si
 MW: 429,43
 White solid
 Yield: <29%

To a solution of 2-bromo-1,3-cyclohexanedione **7** (500 mg, 2.6 mmol, 1 eq.) in anhydrous CH₂Cl₂ (25 mL) was added imidazole (232 mg, 3.4 mmol, 1.3 eq.) followed by TBDPSCl (0.75 mL, 2.9 mmol, 1.1 eq.). The yellow solution was stirred for 20h at room temperature and then quenched by addition of saturated aqueous NaCl. After extraction with CH₂Cl₂ (3x), the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 9/1 to 6/4) afforded around 326 mg (< 29 %) of product **4-TBDPS** as white solid.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.75-7.72 (m, 4H, H_{arom}), 7.51-7.42 (m, 6H, H_{arom}), 2.43 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-4 or H-6), 2.11 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-4 or H-6), 1.66 (quint, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-5), 1.13 (s, 9H, H-8) ppm.

(4-TIPS) 2-bromo-3-((triisopropylsilyl)oxy)cyclohex-2-en-1-one

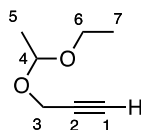


$\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{BrO}_2\text{Si}$
MW: 347,37
Yield: <34%

To a solution of 2-bromo-1,3-cyclohexanedione **7** (100 mg, 0.52 mmol, 1 eq.) in anhydrous CH_2Cl_2 (5 mL) was added imidazole (46 mg, 0.7 mmol, 1.3 eq.) followed by TIPSCI (123 μL , 0.58 mmol, 1.1 eq.). The yellow solution was stirred for 18h at room temperature and then quenched by addition of saturated aqueous NaCl. After extraction with CH_2Cl_2 (3x), the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/ Et_2O 7/3) afforded around 61.2 mg (< 34 %) of product **4-TIPS**.

$R_f = 0.37$ (Heptane/ Et_2O 1/1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.61-2.51 (m, 4H, H-4, H-6), 2.01 (quint, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-5), 1.31-1.24 (m, 3H, H-7), 1.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 18H, H-8) ppm.

(8) 3-(1-ethoxyethoxy)prop-1-yne

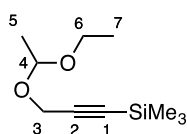


$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2$
MW: 128,17
Yellow oil
Yield: 92%

To a solution of prop-2-yn-1-ol (21 mL, 0.36 mol, 1 eq.) in anhydrous CH_2Cl_2 (100 mL) was added a catalytic amount of pyridinium *p*-toluenesulfonate (PPTS) (4.48 g, 17.8 mmol, 0.05 eq.). The mixture was cooled down to 0°C and ethoxyethene (37.7 mL, 0.39 mol, 1.1 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1h and then quenched by addition of saturated aqueous NaHCO_3 . After extraction with CH_2Cl_2 , the combined organic layers were washed with water, brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. 42.1 g (92 %) of compound **8** were obtained as yellow oil and used without any further purification in the next step.

$R_f = 0.53$ (Pentane/ Et_2O 9/1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.86 (q, $J = 5.4$ Hz, 1H, H-4), 4.20 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, H-3), 3.70-3.61 (m, 1H, H-6a), 3.56-3.47 (m, 1H, H-6b), 2.40 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-1), 1.34 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H, H-5), 1.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-7) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 98.8 (C-4), 80.2 (C-2), 73.9 (C-1), 60.9 (C-6), 52.6 (C-3), 19.8 (C-5), 15.4 (C-7) ppm. Spectroscopic data for this intermediate match with those reported in the literature.²²⁸

(9) 3-(1-ethoxyethoxy)prop-1-yn-1-yl)trimethylsilane



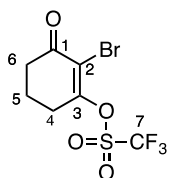
$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Si}$
MW: 200,35
Pale yellow oil
Yield: 96%

²²⁸ A. J. Poss, Belter R. K., *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4810–4812.

To a solution of EtMgBr (50 mL, 49.8 mmol, 1.1 eq., 1.0 M in THF) at 0°C was added dropwise a solution of **8** (5.8 g, 45.3 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (35 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1h before addition of freshly distilled Me₃SiCl (6.4 mL, 49.8 mmol, 1.1 eq.). After 10 min of stirring at room temperature, a white precipitate was formed. The reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO₃. After extraction with Et₂O, the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. 8.7 g (96 %) of compound **9** were obtained as colorless oil and used without any further purification in the next step.

R_f = 0.62 (Heptane/Et₂O 9/1). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.84 (q, *J* = 5.4 Hz, 1H, H-4), 4.20 (s, 2H, H-3), 3.71-3.62 (m, 1H, H-6a), 3.56-3.47 (m, 1H, H-6b), 1.33 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H, H-5), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-7), 0.17 (s, 9H, SiMe₃) ppm. Spectroscopic data for this intermediate match with those reported in the literature.²²⁹

(11) 2-bromo-3-oxocyclohex-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate



C₇H₆BrF₃O₄S
 MW: 323,08
 Brown oil
 Yield: 95%

To a solution of 2-bromo-1,3-cyclohexanedione **7** (11 g, 57.6 mmol, 1 eq.) in anhydrous CH₂Cl₂ (220 mL) at 0°C was added freshly distilled Et₃N (9.6 mL, 69.1 mmol, 1.2 eq.) followed by slow addition of triflic anhydride (11.5 mL, 69.1 mmol, 1.2 eq.). The reddish solution was stirred for 10 min at 0°C and then 20 min at room temperature. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. Purification by chromatography on silica gel (elution with CH₂Cl₂) afforded 17.73 g (95 %) of product **11** as brown oil.

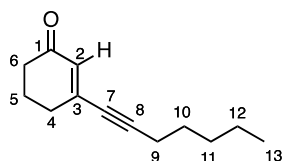
R_f = 0.24 (Heptane/Et₂O 8/2). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.85 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, H-4 or H-6), 2.67 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-4 or H-6), 2.16 (quint, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-5) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 190.2 (C-1), 163.8 (C-2), 117.7 (C-3), 116.8 (t, *J*_{C-F} = 318.4 Hz, CF₃), 36.9 (C-4 or C-6), 30.6 (C-4 or C-6), 20.6 (H-5) ppm. IR: ν 2359, 2342, 1702, 1624, 1428, 1215, 1135, 1052, 949, 910, 820, 788, 755, 642, 598, 505 cm⁻¹. MS (GC, EI, 70 eV): 323.73 (23 %), 321.73 ([M⁺], 24 %), 231.74 (31 %), 229.74 (34 %), 165.76 (58 %), 163.76 (62 %), 68.84 (100 %). Spectroscopic data for this intermediate match with those reported in the literature.¹⁵⁸

General procedure 1: Synthesis of enynones via 1,2-addition of organomagnesium

A solution of EtMgBr (3 eq.) was added dropwise to a solution of alkyne (3 eq.) in anhydrous THF (2.2 M). The solution was heated for 1h at 50°C before being cooled down to room temperature. A solution of the α,β-unsaturated ketone (1 eq.) was then added dropwise. The reaction mixture was stirred for 2h at room temperature. An aqueous solution of HCl 2N is added and the mixture is stirred for 10 min at room temperature. After extraction with Et₂O (3x), the combined organic layers were washed with water, brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel to afford the desired enynone.

²²⁹ K. Takeda, K. Yamawaki, N. Hatakeyama, *J. Org. Chem* **2002**, *67*, 1786–1794.

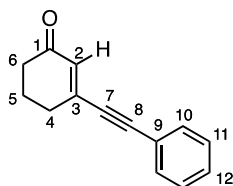
¹⁵⁸ G. Blond, C. Bour, B. Salem, J. Suffert, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1075–1078.

(13a) 3-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-one

C₁₃H₁₈O
 MW: 190,29
 Pale yellow oil
 quantitative

The compound **13a** was prepared following the **general procedure 1** using 1-heptyne (1.5 mL, 11 mmol, 3 eq.), EtMgBr (11 mL, 11 mmol, 3 eq., 1M in THF), 3-ethoxy-2-cyclohexen-1-one (0.5 mL, 3.7 mmol, 1 eq.), anhydrous THF (5 mL) and HCl 2N (15 mL). Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 75/25) afforded 728 mg (quant.) of compound **13a** as pale yellow oil.

R_f = 0.86 (Heptane/Et₂O 2/8). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.13 (s, 1H, H-2), 2.45-2.34 (m, 6H, H-4, H-6, H-9), 2.00 (quint, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-5), 1.57 (quint, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-10), 1.44-1.27 (m, 4H, H-11, H-12), 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-13) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 199.0 (C-1), 144.7 (C-3), 132.0 (C-2), 102.5 (C-8), 80.6 (C-7), 37.4 (C-6), 31.2 (C-4), 31.0 (C-11), 28.2 (C-10), 22.7 (C-5), 22.3 (C-12), 19.9 (C-9), 14.1 (C-13) ppm. IR: ν 2928, 2859, 2215, 1670, 1667, 1591, 1429, 1345, 1323, 1298, 1236, 1183, 1133, 971, 886, 420 cm⁻¹.

(13b) 3-(phenylethynyl)cyclohex-2-en-1-one

C₁₄H₁₂O
 MW: 196,25
 Pale yellow solid
 quantitative

The compound **13b** was prepared following the **general procedure 1** using phenylacetylene (0.24 mL, 2.2 mmol, 3 eq.), EtMgBr (2.2 mL, 2.2 mmol, 3 eq., 1M in THF), 3-ethoxy-2-cyclohexen-1-one (0.1 mL, 0.7 mmol, 1 eq.), anhydrous THF (1 mL) and HCl 2N (3 mL). Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 8/2) afforded 146 mg (quant.) of compound **13b** as pale yellow solid.

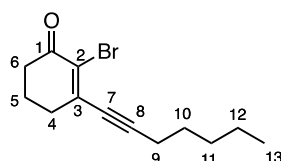
R_f = 0.56 (Heptane/Et₂O 2/8). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.51-7.46 (m, 2H, H-10), 7.39-7.33 (m, 3H, H-11, H-12), 6.29 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-2), 2.55 (td, *J* = 6.2 Hz, 1.6 Hz, 2H, H-4 or H-6), 2.48-2.42 (m, 2H, H-4 or H-6), 2.08 (quint, *J* = 6.2 Hz, 2H, H-5) ppm.

General procedure 2: Synthesis of brominated enynone via Sonogashira cross-coupling

To a solution of triflate **11** (1 eq.) in anhydrous 1,2-dimethoxyethane (DME) (0.15 M) were added PdCl₂(PPh₃)₂ (0.05 eq.), CuI (0.10 eq.), terminal alkyne (1.1 eq.) and finally *i*Pr₂NEt (0.52 M) dropwise. The reaction mixture was stirred for 3h at room temperature. The mixture was then filtered through a pad of silica gel (elution with Et₂O) and concentrated *in vacuo*. Purification by chromatography on silica gel afforded brominated enynone **12**.

General procedure 3: Synthesis of brominated enynone via bromination of enynone

To a solution of enynone **13** (1 eq.) in anhydrous MeCN (0.1 M) was added pyridinium N-oxide (PNO) (1.5 eq.) followed by N-bromosuccinimide (NBS) (2 eq.) in one portion or portionwise. The reaction mixture is stirred at room temperature until total consumption of starting substrate. The mixture is concentrated *in vacuo* and directly purified by chromatography on silica gel affording then compound affording brominated enynone **12**.

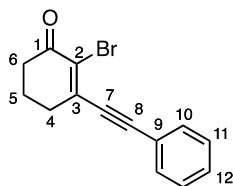
(12a) 2-bromo-3-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-one

C₁₃H₁₇BrO
 MW: 269,18
 Orange oil
 Yield: 89%

General procedure 2: The compound **12a** was prepared following the **general procedure 2** using triflate **11** (5 g, 15.48 mmol, 1 eq.), 1,2-dimethoxyethane (100 mL), PdCl₂(PPh₃)₂ (543 mg, 0.77 mmol, 0.05 eq.), CuI (295 mg, 1.55 mmol, 0.1 eq.), 1-heptyne (2.24 mL, 17.02 mmol, 1.1 eq.) and *i*Pr₂NEt (30 mL). Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/ Et₂O 9/1) afforded 3.73 g (89 %) of compound **12a** as orange oil.

General procedure 3: The compound **12a** can also be prepared following the **general procedure 3** using enynone **13a** (1.75 g, 9.2 mmol, 1 eq.), NBS (3.33 g, 18.4 mmol, 2 eq.) added in one portion, PNO (1.15 g, 12.1 mmol, 1.3 eq.) and anhydrous MeCN (70 mL). The reaction mixture was stirred for 52h at room temperature and then quenched with aqueous solution NaOH 1M (5 mL). After extraction with Et₂O (3x), combined organic layers were washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/DCM 45/55) afforded 1.37 g (55 %) of compound **12a** as orange oil.

R_f = 0.27 (Heptane/EtOAc 9/1). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.64-2.56 (m, 4H, H-4, H-6), 2.48 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-9), 2.04 (quint, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-5), 1.62 (quint, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-10), 1.48-1.39 (m, 2H, H-11), 1.34 (sext, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-12), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-13) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 190.9 (C-1), 144.0 (C-3), 126.9 (C-2), 110.1 (C-8), 81.0 (C-7), 38.0 (C-6), 33.8 (C-4), 31.1 (C-11), 28.0 (C-10), 22.4 (C-5), 22.3 (C-12), 20.4 (C-9), 14.1 (C-13) ppm. IR: ν 2930, 2860, 2359, 2215, 1680, 1567, 1266, 1182, 989, 519 cm⁻¹. HRMS FI+(eiFI): Calculated for C₁₃H₁₇BrO [M⁺] 270.04423, found 270.04331 (Diff.: -3.43 ppm).

(12b) 2-bromo-3-(phenylethynyl)cyclohex-2-en-1-one

C₁₄H₁₁BrO
 MW: 275,15
 Pale orange solid
 Yield: 84%

General procedure 2: The compound **12b** was prepared following the general procedure using triflate **11** (8.68 g, 26.87 mmol, 1 eq.), 1,2-dimethoxyethane (174 mL), PdCl₂(PPh₃)₂ (943 mg, 1.34 mmol, 0.05 eq.), CuI (512 mg, 2.69 mmol, 0.1 eq.), phenylacetylene (3.25 mL, 29.56 mmol, 1.1 eq.) and *i*Pr₂NEt (52 mL). Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 8/2) afforded 6.23 g (84 %) of compound **12b** as pale orange solid.

General procedure 3: The compound **12b** can also be prepared following the **general procedure 3** using enynone **13b** (50 mg, 0.25 mmol, 1 eq.), NBS (100 mg, 0.54 mmol, 2.2 eq.) added portionwise over 30min, PNO (36.3 mg, 0.38 mmol, 1.5 eq.) and anhydrous MeCN (2.5 mL). The reaction mixture was stirred for 7 days at room temperature and then concentrated *in vacuo*. Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 8/2) afforded 47.5 mg (68 %) of compound **12b** as pale orange solid.

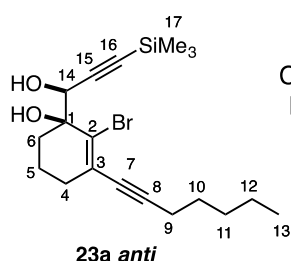
R_f = 0.21 (Heptane/Et₂O 8/2). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.58-7.53 (m, 2H, H-10), 7.45-7.33 (m, 3H, H-11, H-12), 2.74-2.64 (m, 4H, H-4, H-6), 2.11 (quint, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-5) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 190.7 (C-1), 142.9 (C-3), 132.2 (2C, C-10), 130.1 (C-12), 128.7 (2C, C-11), 127.8 (C-2), 122.0 (C-9), 106.4 (C-8), 88.9 (C-7), 38.1 (C-6), 33.3 (C-4), 22.5 (C-5) ppm. IR: ν 3338, 3055, 2948, 2869, 2191, 1673, 1560, 1488, 1426, 1339, 1255, 1182, 1137, 1070, 985, 907, 809, 755, 688, 569, 513, 451 cm⁻¹. HRMS FI+(eiFI): Calculated for C₁₄H₁₁BrO [M⁺] 273.99933, found 274.00140 (Diff.: 7.58 ppm). mp = 89°C.

General procedure 4: Preparation of diols from brominated enynone

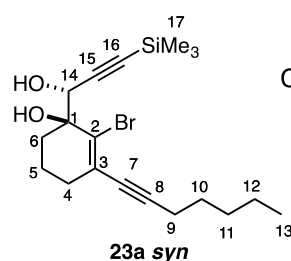
A solution of *n*BuLi (1.38 eq.) was added dropwise to a three-necked flask containing compound **9** (1.3 eq.) in anhydrous THF (0.7 M) at -78 °C. The solution was stirred for 1h at this temperature. A solution of compound **12** (1 eq.) in anhydrous THF (0.7 M) was then added via a dropping funnel. The reaction mixture was stirred for 3h at -78°C and then quenched by addition of saturated aqueous NaHCO₃. After extraction with Et₂O (3x), the combined organic layers were washed with water, brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was then dissolved in anhydrous MeOH (0.4 M) and catalytic amount of PPTS (0.1 eq.) was added. The solution was stirred overnight at room temperature and then quenched by addition of saturated aqueous NaHCO₃. After extraction with Et₂O (3x), the combined organic layers were washed with water, brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The two diastereomers **23 anti** and **23 syn** were separated by chromatography on silica gel.

(23a anti) (S)-2-bromo-3-(hept-1-yn-1-yl)-1-((S)-1-hydroxy-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-ol

(23a syn) (S)-2-bromo-3-(hept-1-yn-1-yl)-1-((R)-1-hydroxy-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-ol



$C_{19}H_{29}BrO_2Si$
MW: 397,43
Yellow solid
Yield: 41%



$C_{19}H_{29}BrO_2Si$
MW: 397,43
Yellow oil
Yield: 19%

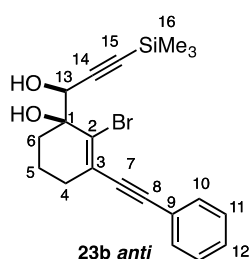
The compounds **23a anti** and **23a syn** were prepared following the **general procedure 4** using *n*BuLi (9.68 mL, 19.07 mmol, 1.38 eq., 1.97 M in hexanes), a solution of compound **9** (3.60 g, 17.97 mmol, 1.3 eq.) in anhydrous THF (25 mL, 0.7 M), a solution of compound **12a** (3.72 g, 13.82 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (20 mL, 0.7 M), PPTS (347 mg, 1.38 mmol, 0.1 eq.) and anhydrous MeOH (35 mL, 0.4 M). Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/EtOAc 9/1 to 1/1) afforded 2.25 g (41 %) of compound **23a anti** as yellow solid and 1.06 g (19 %) of compound **23a syn** as yellow oil for a global yield of 60 % and a ratio of 2/1.

23a anti: R_f = 0.34 (Heptane/Et₂O 8/2). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.67 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-14), 2.55 (s, OH), 2.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-9), 2.31 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H, H-4a), 2.27-2.19 (m, 1H, H-4b), 2.16 (d, *J* = 6.5 Hz, OH), 2.13-1.98 (m, 2H, H-6), 1.83-1.75 (m, 2H, H-5), 1.56 (quint, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-10), 1.46-1.38 (m, 2H, H-11), 1.33 (sext, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-12), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-13), 0.19 (s, 9H, H-17) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 129.5 (2C, C-2, C-3), 102.7 (C-15), 98.0 (C-8), 93.0 (C-16), 80.8 (C-17), 74.8 (C-1), 69.7 (C-14), 33.6 (C-4), 32.5 (C-6), 31.1 (C-11), 28.3 (C-10), 22.3 (C-12), 19.7 (C-9), 18.5 (C-5), 14.1 (C-13), -0.1 (3C, C-17) ppm. IR: ν 3448, 2956, 2934, 2359, 1250, 1070, 984, 844, 761 cm⁻¹. HRMS FI+(eiFI): Calculated for C₁₉H₂₉BrO₂Si [M⁺] 396.11202, found 396.10896 (Diff.: -7.73 ppm). mp = 58°C.

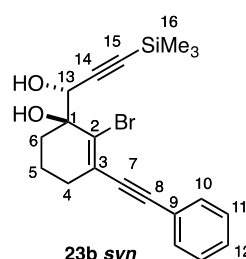
23a syn: R_f = 0.05 (Heptane/Et₂O 8/2). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.81 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.45 (s, OH), 2.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H+OH), 2.23-2.14 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.46-1.38 (m, 2H), 1.34 (quint, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.16 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 128.9 (2C), 102.4, 97.9, 93.0, 80.8, 76.4, 70.7, 33.7, 31.2, 31.1, 28.3, 22.3, 19.7, 18.6, 14.1, 0.2 (3C) ppm. IR: ν 3411, 2956, 2932, 1716, 1609, 1329, 1249, 1176, 1068, 980, 842, 760, 700, 664, 522 cm⁻¹. HRMS ESI: Calculated for C₁₉H₂₉BrO₂Si [M+Na]⁺ 419.10117, found 419.10136 (Diff.: -0.48 ppm).

(23b anti) (S)-2-bromo-1-((S)-1-hydroxy-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)-3-(phenylethynyl)cyclohex-2-en-1-ol

(23b syn) (S)-2-bromo-1-((R)-1-hydroxy-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)-3-(phenylethynyl)cyclohex-2-en-1-ol



$C_{20}H_{23}BrO_2Si$
MW: 403,39
Orange oil
Yield: 39%



$C_{20}H_{23}BrO_2Si$
MW: 403,39
Yellow oil
Yield: 14%

The compounds **23b anti** and **23b syn** were prepared following the **general procedure 4** using *n*BuLi (4.85 mL, 10.28 mmol, 1.38 eq., 2.12 M in hexanes), a solution of compound **9** (1.94 g, 9.69 mmol, 1.3 eq.) in anhydrous THF (15 mL, 0.7 M), a solution of compound **12b** (2.05 g, 7.45 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (10 mL, 0.7 M), PPTS (187 mg, 0.75 mmol, 0.1 eq.) and anhydrous MeOH (19 mL, 0.4 M). Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 8/2 to 1/1) afforded 1.16 g (39 %) of compound **23b anti** as orange oil and 0.43 g (14 %) of compound **23b syn** as yellow oil for a global yield of 53 % and a ratio of 3/1.

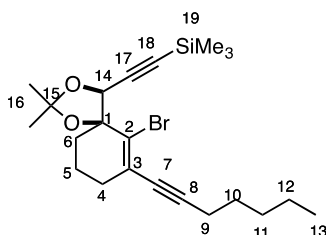
23b anti: R_f = 0.43 (Heptane/EtOAc 8/2). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.50-7.46 (m, 2H, H-10), 7.36-7.31 (m, 3H, H-11, H-12), 4.70 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-13), 2.64 (s, OH), 2.47 (dt, *J* = 17.3 Hz, 4.5 Hz, 1H, H-4a), 2.39-2.29 (m, 1H, H-4b), 2.22 (d, *J* = 6.6 Hz, OH), 2.19-2.10 (m, 1H, H-6a), 2.07 (dt, *J* = 14.0 Hz, 4.5 Hz, 1H, H-6b), 1.90-1.81 (m, 2H, H-5), 0.20 (s, 9H, H-16) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 131.8 (2C, C-10), 131.4 (C-2), 128.9 (2C, C-3, C-12), 128.5 (2C, C-11), 122.9 (C-9), 102.6 (C-14), 95.7 (C-8), 93.2 (C-15), 89.2 (C-7), 74.8 (C-1), 69.7 (C-13), 33.2 (C-4), 32.5 (C-6), 18.5 (C-5), -0.1 (3C, C-16) ppm. IR: ν 3441, 2954, 1606, 1489, 1442, 1249, 1066, 983, 888, 841, 755, 689, 659, 529 cm⁻¹. HRMS ESI: Calculated for C₂₀H₂₃BrO₂Si [M+Na]⁺ 425.05426, found 425.05434 (Diff.: -0.19 ppm).

23b syn: R_f = 0.14 (Heptane/EtOAc 8/2). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.52-7.47 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 3H), 4.85 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.49 (s, OH), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.29 (d, *J* = 4.3 Hz, OH), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 1H), 0.17 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): 131.8 (2C), 130.7, 128.8, 128.5 (2C), 128.3, 123.0, 102.4, 95.7, 93.2, 89.2, 76.5, 70.6, 33.3, 31.3, 18.5, -0.2 (3C) ppm. IR: ν 3381, 2956, 1608, 1442, 1377, 1331, 1249, 1175, 1064, 980, 958, 911, 840, 754, 733, 688, 668, 613, 528 cm⁻¹. HRMS ESI: Calculated for C₂₀H₂₃BrO₂Si [M+Na]⁺ 425.05427, found 425.05488 (Diff.: -1.52 ppm).

General procedure 5: Protection of diols to acetonides

To a solution of compound **23 anti** (1 eq.) in acetone (0.14 M) were added 2,2-dimethoxypropane (25 eq.) and a catalytic amount of *p*TsOH (0.1 eq.). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature and then quenched by addition of saturated aqueous NaHCO₃. After extraction with Et₂O, the combined organic layers were washed with water, brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel to afford compound **24**.

(24a) (((4*S*,5*S*)-6-bromo-7-(hept-1-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl)ethynyl)trimethylsilane

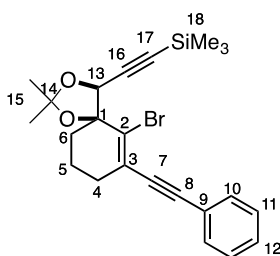


$C_{22}H_{33}BrO_2Si$
 MW: 437,49
 Yellow solid
 Yield: 88%

The compound **24a** was prepared following the **general procedure 5** using compound **23a anti** (2.25 g, 5.66 mmol, 1 eq.), 2,2-dimethoxypropane (17.5 mL, 141.4 mmol, 25 eq.), *p*TsOH (107.6 mg, 0.57 mmol, 0.1 eq.) and acetone (40 mL, 0.14 M). Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 95/5) afforded 2.17 g (88 %) of compound **24a** as yellow solid.

R_f = 0.67 (Heptane/Et₂O 8/2). **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.68 (s, 1H, H-14), 2.35 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-9), 2.32-2.24 (m, 1H, H-4a), 2.18 (dt, *J* = 17.4 Hz, 5.1 Hz, 1H, H-4b), 2.13-2.04 (m, 1H, H-6a), 2.02-1.94 (m, 1H, H-6b), 1.84-1.72 (m, 2H, H-5), 1.70 (s, 3H, H-16), 1.55 (quint, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-10), 1.47-1.40 (m, 2H, H-11), 1.38 (s, 3H, H-16), 1.32 (sext, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-12), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-13), 0.18 (s, 9H, H-19) ppm. **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 129.2 (C-2), 126.7 (C-3), 110.8 (C-15), 99.7 (C-17), 96.5 (C-8), 95.2 (C-18), 84.7 (C-1), 81.3 (C-7), 76.6 (C-14), 38.2 (C-6), 32.5 (C-4), 31.1 (C-11), 28.4 (C-10), 26.3 (2C, C-16), 22.3 (C-12), 19.9 (C-5), 19.7 (C-9), 14.1 (C-13), -0.3 (3C, C-19) ppm. **IR**: ν 2935, 1458, 1379, 1250, 1208, 1105, 1080, 1029, 947, 842, 760, 653, 515 cm⁻¹. **HRMS** FI+(eiFI): Calculated for C₂₂H₃₃BrO₂Si [M⁺] 436.14332, found 436.14190 (Diff.: -3.25 ppm). **mp** = 42°C.

(24b) (((4*S*,5*S*)-6-bromo-2,2-dimethyl-7-(phenylethynyl)-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl)ethynyl)trimethylsilane



$C_{23}H_{27}BrO_2Si$
 MW: 443,46
 Yellow solid
 Yield: 81%

The compound **24b** was prepared following the **general procedure 5** using compound **23b anti** (830 mg, 2.06 mmol, 1 eq.), 2,2-dimethoxypropane (6.4 mL, 51.44 mmol, 25 eq.), *p*TsOH (39 mg, 0.21 mmol, 0.1 eq.) and acetone (15 mL, 0.14 M). Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 95/5) afforded 740.1 mg (81 %) of compound **24b** as yellow solid.

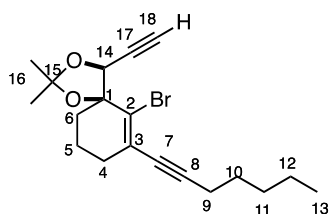
R_f = 0.56 (Heptane/Et₂O 8/2). **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.50-7.45 (m, 2H, H-10), 7.35-7.30 (m, 3H, H-11, H-12), 4.72 (s, 1H, H-13), 2.47-2.37 (m, 1H, H-4a), 2.31 (dt, *J* = 17.4 Hz, 5.2 Hz, 1H, H-4b), 2.19-2.10 (m, 1H, H-6a), 2.07-1.99 (m, 1H, H-6b), 1.92-1.78 (m, 2H, H-5), 1.72 (s, 3H, H-15), 1.40 (s, 3H, H-15), 0.19 (s, 9H, H-18) ppm. **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 131.7 (2C, C-10), 131.3 (C-2), 128.6 (C-12), 128.4 (2C, C-11), 126.1 (C-3), 123.4 (C-9), 111.0 (C-14), 99.6 (C-16), 95.4 (C-17), 94.6 (C-8), 89.8 (C-7),

84.8 (C-1), 76.7 (C-13), 38.2 (C-6), 32.2 (C-4), 26.3 (2C, C-15), 19.9 (C-5), -0.3 (3C, C-18) ppm. **IR**: ν 2941, 1604, 1489, 1456, 1374, 1250, 1209, 1168, 1113, 1077, 1046, 972, 841, 755, 690, 653, 516, 414 cm^{-1} . **HRMS** ESI: Calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{BrO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 465.08566, found 465.08617 (Diff.: -1.14 ppm). **mp** = 83°C.

General procedure 6: Desilylation of alkyne

To a solution of compound **24** (1 eq.) in anhydrous MeOH (0.17 M) was added K_2CO_3 (1 eq.). The reaction mixture was stirred for 4h at room temperature and then quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl . After extraction with EtOAc, the combined organic layers were washed with water, brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel to afford compound **25**.

(25a) (4S,5S)-6-bromo-4-ethynyl-7-(hept-1-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-ene

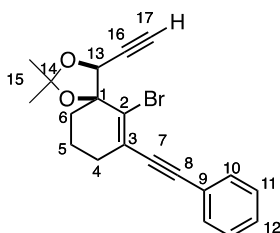


$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{BrO}_2$
 MW: 365,31
 Yellow oil
 quantitative

The compound **25a** was prepared following the **general procedure 6** using compound **24a** (1.83 g, 4.18 mmol, 1 eq.), K_2CO_3 (578 mg, 4.18 mmol, 1 eq.) and anhydrous MeOH (25 mL, 0.17 M). Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 95/5) afforded 1.55 g (quant.) of compound **25a** as yellow oil.

R_f = 0.19 (Heptane/Et₂O 95/5). **¹H NMR** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H-14), 2.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H-18), 2.36 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H-9), 2.32-2.18 (m, 2H, H-4), 2.10-1.95 (m, 2H, H-6), 1.87-1.71 (m, 2H, H-5), 1.70 (s, 3H, H-16), 1.56 (quint, J = 7.3 Hz, 2H, H-10), 1.45-1.36 (m, 2H, H-11), 1.40 (s, 3H, H-16), 1.32 (sext, J = 7.3 Hz, 2H, H-12), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H-13) ppm. **¹³C NMR** (CDCl_3 , 100 MHz): δ 128.3 (C-2), 127.4 (C-3), 110.9 (C-15), 97.0 (C-8), 84.2 (C-1), 81.2 (C-7), 78.0 (C-17), 77.7 (C-18), 75.9 (C-14), 38.3 (C-6), 32.7 (C-4), 31.1 (C-11), 28.3 (C-10), 26.4 (2C, C-16), 22.3 (C-12), 19.8 (2C, C-5, C-9), 14.1 (C-13) ppm. **IR**: ν 3286, 2935, 2861, 1603, 1458, 1379, 1254, 1209, 1167, 1119, 1076, 1020, 906, 883, 684, 510 cm^{-1} . **HRMS** FI+(eiFI): Calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{BrO}_2$ $[\text{M}^+]$ 364.10379, found 364.10644 (Diff.: 7.26 ppm).

(25b) (4S,5S)-6-bromo-4-ethynyl-2,2-dimethyl-7-(phenylethynyl)-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-ene



$C_{20}H_{19}BrO_2$
MW: 371,27
White solid
quantitative

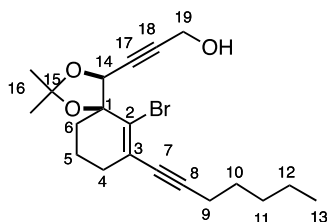
The compound **25b** was prepared following the **general procedure 6** using compound **24b** (367.6 mg, 0.83 mmol, 1 eq.), K_2CO_3 (114.6 mg, 0.83 mmol, 1 eq.) and anhydrous MeOH (5 mL, 0.17 M). Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/ Et_2O 95/5) afforded 312 mg (quant.) of compound **25b** as white solid.

R_f = 0.42 (Heptane/ Et_2O 8/2). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.53-7.47 (m, 2H, H-10), 7.34-7.30 (m, 3H, H-11, H-12), 4.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H-13), 2.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H-17), 2.48-2.32 (m, 2H, H-4), 2.17-2.01 (m, 2H, H-6), 1.94-1.75 (m, 2H, H-5), 1.73 (s, 3H, H-15), 1.42 (s, 3H, H-15) ppm. ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 131.9 (2C, C-10), 130.3 (C-2), 128.7 (C-12), 128.4 (2C, C-11), 126.9 (C-3), 123.2 (C-9), 111.0 (C-14), 95.0 (C-8), 89.7 (C-7), 84.2 (C-1), 77.9 (2C, C-16, C-17), 76.0 (C-13), 38.2 (C-6), 32.3 (C-4), 26.4 (2C, C-15), 19.8 (C-5) ppm. IR: ν 3287, 2941, 1603, 1489, 1442, 1381, 1254, 1211, 1116, 1073, 1019, 986, 918, 878, 800, 757, 690, 466 cm^{-1} . HRMS ESI: Calculated for $C_{20}H_{19}BrO_2$ $[M+Na]^+$ 393.04599, found 393.04680 (Diff.: -2.18 ppm). mp = 120°C.

General procedure 7: Preparation of propargylic alcohol

To a solution of compound **25** (1 eq.) in anhydrous THF (0.18 M) was added dropwise $EtMgBr$ (2.5 eq.). The solution was heated at 50°C for 1h. After addition of paraformaldehyde (3 eq.), the reaction mixture was stirred for 5h at 50°C. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and extracted with Et_2O . Combined organic layers were washed with water, brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel to give compound **26**.

(26a) 3-((4S,5S)-6-bromo-7-(hept-1-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl)prop-2-yn-1-ol

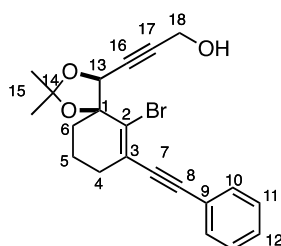


$C_{20}H_{27}BrO_3$
MW: 395,34
Pale yellow oil
Yield: 92%

The compound **26a** was prepared following the **general procedure 7** using compound **25a** (160.7 mg, 0.44 mmol, 1 eq.), EtMgBr (1.1 mL, 1.1 mmol, 2.5 eq., 1.0 M in THF), paraformaldehyde (39.6 mg, 1.32 mmol, 3 eq.) and anhydrous THF (2.5 mL, 0.18 M). Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 8/2) afforded 160.3 mg (92 %) of compound **26a** as pale yellow oil.

$R_f = 0.08$ (Heptane/Et₂O 8/2). **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.73 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-14), 4.31 (dt, $J = 6.3$ Hz, 1.7 Hz, 2H, H-19), 2.36 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-9), 2.32-2.18 (m, 2H, H-4), 2.11-1.95 (m, 2H, H-6), 1.87-1.70 (m, 2H, H-5), 1.70 (s, 3H, H-16), 1.60-1.52 (m, 3H, H-10, OH), 1.45-1.37 (m, 2H, H-11), 1.40 (s, 3H, H-16), 1.36-1.28 (m, 2H, H-12), 0.9 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-13) ppm. **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 128.8 (C-2), 127.3 (C-3), 110.9 (C-15), 97.3 (C-8), 87.9 (C-18), 84.5 (C-1), 81.1 (C-7), 80.8 (C-17), 76.1 (C-14), 51.4 (C-19), 38.2 (C-6), 32.6 (C-4), 31.1 (C-11), 28.3 (C-10), 26.4 (2C, C-16), 22.3 (C-12), 19.9 (C-5), 19.8 (C-9), 14.1 (C-13) ppm. **IR**: ν 3442, 2935, 2861, 1603, 1457, 1379, 1254, 1209, 1159, 1120, 1083, 1023, 975, 894, 858, 803, 513 cm⁻¹. **HRMS** FI+(eiFI): Calculated for C₂₀H₂₇BrO₃ [M⁺] 394.11436, found 394.11319 (Diff.: -2.97 ppm).

(26b) 3-((4S,5S)-6-bromo-2,2-dimethyl-7-(phenylethynyl)-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl)prop-2-yn-1-ol



C₂₁H₂₁BrO₃
MW: 401,30
Yellow solid
Yield: 91%

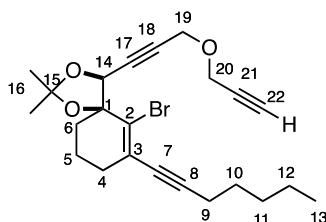
The compound **26b** was prepared following the **general procedure 7** using compound **25b** (466.4 mg, 1.26 mmol, 1 eq.), EtMgBr (3.14 mL, 3.14 mmol, 2.5 eq., 1.0 M in THF), paraformaldehyde (113.2 mg, 3.77 mmol, 3 eq.) and anhydrous THF (7 mL, 0.18 M). Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/EtOAc 75/25) afforded 457.4 mg (91 %) of compound **26b** as yellow solid.

$R_f = 0.15$ (Heptane/Et₂O 6/4). **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.52-7.46 (m, 2H, H-10), 7.35-7.30 (m, 3H, H-11, H-12), 4.77 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-13), 4.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-18), 2.48-2.32 (m, 2H, H-4), 2.16-2.00 (m, 2H, H-6), 1.94-1.76 (m, 2H, H-5), 1.72 (s, 3H, H-15), 1.59 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, OH), 1.42 (s, 3H, H-15) ppm. **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 131.9 (2C, C-10), 130.6 (C-2), 128.8 (C-12), 128.5 (2C, C-11), 126.9 (C-3), 123.0 (C-9), 111.0 (C-14), 95.2 (C-8), 89.6 (C-7), 88.0 (C-17), 84.4 (C-1), 80.5 (C-16), 76.1 (C-13), 51.4 (C-18), 38.1 (C-6), 32.3 (C-4), 26.4 (2C, C-15), 19.9 (C-5) ppm. **IR**: ν 3450, 2939, 1603, 1442, 1379, 1254, 1211, 1160, 1081, 1048, 1024, 976, 893, 799, 757, 691, 521 cm⁻¹. **HRMS** ESI: Calculated for C₂₁H₂₁BrO₃ [M+Na]⁺ 423.05666, found 423.05685 (Diff.: -0.49 ppm).

General procedure 8: Alkylation of propargylic alcohol with terminal alkyne

To a solution of compound **26** (1 eq.) in CH₂Cl₂ (0.21 M) were added 3-bromopropyne (3 eq.), *n*Bu₄NHSO₄ (0.1 eq.) and a 50 % aqueous solution of NaOH (0.32 M). After 3h at room temperature, the mixture was extracted with CH₂Cl₂ and combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel to afford compound **27**.

(27a) (4S,5S)-6-bromo-7-(hept-1-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-4-(3-(prop-2-yn-1-yloxy)prop-1-yn-1-yl)-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-ene

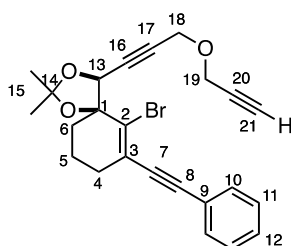


$C_{23}H_{29}BrO_3$
 MW: 433,39
 Colorless oil
 Yield: 91%

The compound **27a** was prepared following the **general procedure 8** using compound **26a** (500 mg, 1.27 mmol, 1eq.), 3-bromopropyne (0.41 mL, 3.79 mmol, 3 eq., 80 % in toluene), nBu_4NHSO_4 (42.9 mg, 0.13 mmol, 0.1 eq.), aq. NaOH 50 % (4 mL, 0.32 M) and CH_2Cl_2 (6 mL, 0.21 M). Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/ Et_2O 9/1) afforded 501 mg (91 %) of compound **27a** as colorless oil.

R_f = 0.34 (Heptane/ Et_2O 8/2). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4.75 (t, J = 1.6 Hz, 1H, H-14), 4.34 (d, J = 1.5 Hz, 2H, H-19), 4.29 (AB system, J_{AB} = 0.8 Hz, $\Delta\nu$ = 2.3 Hz, 2H, H-20), 2.42 (t, J = 2.4 Hz, 1H, H-22), 2.35 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H-9), 2.31-2.18 (m, 2H, H-4), 2.12-1.95 (m, 2H, H-6), 1.86-1.70 (m, 2H, H-5), 1.70 (s, 3H, H-16), 1.56 (quint, J = 7.4 Hz, 2H, H-10), 1.45-1.37 (m, 2H, H-11), 1.40 (s, 3H, H-16), 1.32 (sext, J = 7.1 Hz, 2H, H-12), 0.9 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H-13) ppm. ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 128.7 (C-2), 127.5 (C-3), 110.8 (C-15), 97.1 (C-8), 84.6 (C-17 or C-18), 84.3 (C-1), 81.4 (C17 or C-18), 81.1 (C-7), 79.3 (C-21), 76.2 (C-14), 74.9 (C-22), 56.8 (C-19 or C20), 56.5 (C-19 or C-20), 38.3 (C-6), 32.7 (C-4), 31.1 (C-11), 28.3 (C-10), 26.4 (2C, C-16), 22.3 (C-12), 19.9 (C-5), 19.8 (C-9), 14.1 (C-13) ppm. IR: ν 3284, 2935, 2859, 1603, 1456, 1379, 1343, 1254, 1209, 1160, 1119, 1082, 1038, 977, 887, 806, 680, 515 cm^{-1} . HRMS ESI: Calculated for $C_{23}H_{29}BrO_3$ $[M+Na]^+$ 455.11920, found 455.11944 (Diff.: -0.57 ppm).

(27b) (4S,5S)-6-bromo-2,2-dimethyl-7-(phenylethynyl)-4-(3-(prop-2-yn-1-yloxy)prop-1-yn-1-yl)-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-ene



$C_{24}H_{23}BrO_3$
 MW: 439,35
 Pale yellow oil
 Yield: 94%

The compound **27b** was prepared following the **general procedure using 8** compound **26b** (504.9 mg, 1.26 mmol, 1eq.), 3-bromopropyne (0.41 mL, 3.78 mmol, 3 eq., 80 % in toluene), nBu_4NHSO_4 (42.7 mg, 0.13 mmol, 0.1 eq.), aq. NaOH 50 % (4 mL, 0.32 M) and CH_2Cl_2 (6 mL, 0.21 M). Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/ Et_2O 8/2) afforded 518.3 mg (94 %) of compound **27b** as pale yellow oil.

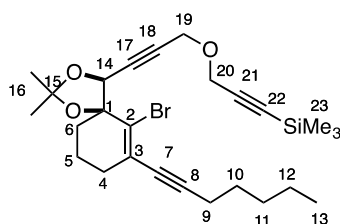
R_f = 0.56 (Heptane/ Et_2O 1/1). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.52-7.46 (m, 2H, H-10), 7.35-7.30 (m, 3H, H-11, H-12), 4.79 (t, J = 1.7 Hz, 1H, H-13), 4.35 (d, J = 1.6 Hz, 2H, H-19), 4.31 (d, J = 2.4 Hz, 2H, H-20), 2.47-2.32 (m, 2H, H-4), 2.36 (t, J = 2.4 Hz, 1H, H-21), 2.18-2.01 (m, 2H, H-6), 1.94-1.76 (m, 2H, H-5),

1.72 (s, 3H, H-15), 1.42 (s, 3H, H-15) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 131.8 (2C, C-10), 130.6 (C-2), 128.7 (C-12), 128.4 (2C, C-11), 126.9 (C-3), 123.2 (C-9), 111.0 (C-14), 95.1 (C-8), 89.6 (C-7), 84.8 (C-17), 84.3 (C-1), 81.2 (C-16), 79.2 (C-20), 76.3 (C-13), 75.0 (C-21), 56.7 (C-19), 56.5 (C-18), 38.2 (C-6), 32.3 (C-4), 26.4 (2C, C-15), 19.9 (C-5) ppm. IR: ν 3291, 2941, 2359, 1603, 1442, 1380, 1254, 1211, 1160, 1081, 1048, 978, 886, 757, 691, 521 cm^{-1} . HRMS ESI: Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{BrO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 461.07224, found 461.07155 (Diff.: 1.57 ppm).

General procedure 9: Silylation of terminal alkyne

To a solution of compound **27** (1 eq.) in anhydrous THF (0.17 M) was added dropwise EtMgBr (2.5 eq.). The solution was heated at 50°C for 1h. After addition of freshly distilled Me_3SiCl (3 eq.), the reaction mixture was stirred for 3h at 50°C. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 and extracted with Et_2O . Combined organic layers were washed with water, brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by chromatography on silica gel to give compound **1**.

(1a) 3-((3-((4S,5S)-6-bromo-7-(hept-1-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl)prop-2-yn-1-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)trimethylsilane

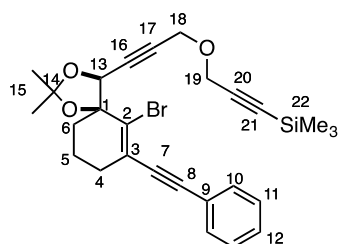


$\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{BrO}_3\text{Si}$
 MW: 505,57
 Pale yellow oil
 Yield: 88%

The compound **1a** was prepared following the **general procedure 9** using compound **27a** (1.2 g, 2.77 mmol, 1 eq.), EtMgBr (6.9 mL, 6.92 mmol, 2.5 eq., 1.0 M in THF), Me_3SiCl (1 mL, 8.31 mmol, 3 eq.) and anhydrous THF (16 mL, 0.17 M). Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/ Et_2O 9/1) afforded 1.23 g (88 %) of compound **1a** as pale yellow oil.

R_f = 0.54 (Heptane/ Et_2O 8/2). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.75 (t, J = 1.6 Hz, 1H, H-14), 4.33 (d, J = 1.7 Hz, 2H, H-19), 4.28 (d, J = 2.2 Hz, 2H, H-20), 2.35 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H-9), 2.31-2.19 (m, 2H, H-4), 2.11-1.95 (m, 2H, H-6), 1.86-1.71 (m, 2H, H-5), 1.70 (s, 3H, H-16), 1.56 (quint, J = 7.3 Hz, 2H, H-10), 1.46-1.38 (m, 2H, H-11), 1.40 (s, 3H, H-16), 1.33 (sext, J = 7.3 Hz, 2H, H-12), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H-13), 0.18 (s, 9H, H-23) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 128.6 (C-2), 127.5 (C-3), 110.8 (C-15), 101.1 (C-21), 97.1 (C-8), 91.9 (C-22), 84.9 (C-17 or C-18), 84.2 (C-1), 81.2 (C-17 or C-18), 81.1 (C-7), 76.2 (C-14), 57.4 (C-20), 56.8 (C-19), 38.3 (C-6), 32.7 (C-4), 31.1 (C-11), 28.4 (C-10), 26.4 (2C, C-16), 22.3 (C-12), 19.9 (C-5), 19.8 (C-9), 14.2 (C-13), -0.01 (3C, C-23) ppm. IR: ν 2936, 2860, 1456, 1378, 1250, 1208, 1160, 1082, 1038, 999, 890, 842, 760, 515 cm^{-1} . HRMS ESI: Calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{BrO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 527.15878, found 527.16008 (Diff.: -2.27 ppm).

(1b) 3-((3-((4*S*,5*S*)-6-bromo-2,2-dimethyl-7-(phenylethynyl)-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl)prop-2-yn-1-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)trimethylsilane



$C_{27}H_{31}BrO_3Si$
 MW: 511,53
 Pale yellow oil
 Yield: 82%

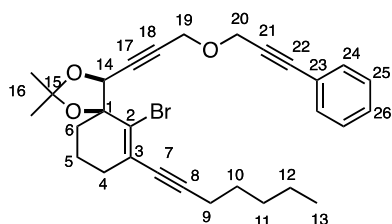
The compound **1b** was prepared following the **general procedure 9** using compound **27b** (518.3 mg, 1.18 mmol, 1 eq.), EtMgBr (2.9 mL, 2.95 mmol, 2.5 eq., 1.0 M in THF), Me₃SiCl (0.45 mL, 3.54 mmol, 3 eq.) and anhydrous THF (6.8 mL, 0.17 M). Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 9/1) afforded 496.8 mg (82 %) of compound **1b** as pale yellow oil.

R_f = 0.38 (Heptane/Et₂O 8/2). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.51-7.46 (m, 2H, H-10), 7.34-7.30 (m, 3H, H-11, H-12), 4.79 (t, J = 1.7 Hz, 1H, H-13), 4.34 (d, J = 1.7 Hz, 2H, H-18), 4.30 (d, J = 2.3 Hz, 2H, H-19), 2.47-2.30 (m, 2H, H-4), 2.18-2.00 (m, 2H, H-6), 1.93-1.75 (m, 2H, H-5), 1.72 (s, 3H, H-15), 1.42 (s, 3H, H-15), 0.14 (s, 9H, H-22) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 131.8 (2C, C-10), 130.5 (C-2), 128.7 (C-12), 128.4 (2C, C-11), 127.0 (C-3), 123.1 (C-9), 110.9 (C-14), 101.0 (C-20), 95.0 (C-8), 92.0 (C-21), 89.6 (C-7), 85.1 (C-17), 84.2 (C-1), 81.0 (C-16), 76.3 (C-13), 57.4 (C-19), 56.7 (C-18), 38.2 (C-6), 32.3 (C-4), 26.4 (2C, C-15), 19.9 (C-5), -0.05 (3C, C-22) ppm. IR: ν 2944, 1604, 1442, 1380, 1344, 1251, 1211, 1160, 1082, 1048, 1000, 889, 844, 757, 691, 520 cm⁻¹. HRMS ESI: Calculated for C₂₇H₃₁BrO₃Si [M+Na]⁺ 533.11186, found 533.11265 (Diff.: -1.54 ppm).

General procedure 10: Alkylation of propargylic alcohol with internal alkyne

To a solution of propargylic alcohol **26** (1 eq.) in CH₂Cl₂ (0.21 M) were added (3-chloroprop-1-yn-1-yl)benzene (3 eq.), *n*Bu₄NHSO₄ (0.1 eq.) and a 50 % aqueous solution of NaOH (0.32 M). After stirring at room temperature, the mixture was extracted with CH₂Cl₂ and combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel affording phenyl-substituted alkyne **1**.

(1c) (4*S*,5*S*)-6-bromo-7-(hept-1-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-4-(3-((3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-ene



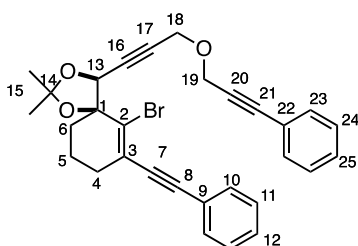
$C_{29}H_{33}BrO_3$
 MW: 509,48
 Yellow oil
 Yield: 86%

The compound **1c** was prepared following the **general procedure 10** using propargylic alcohol **26a** (200 mg, 0.51 mmol, 1 eq.), (3-chloroprop-1-yn-1-yl)benzene (0.2 mL, 1.52 mmol, 3 eq.), *n*Bu₄NHSO₄ (17.2 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq.), CH₂Cl₂ (2.4 mL) and aqueous solution NaOH 50 % (1.6 mL). The

reaction mixture was stirred for 3h at room temperature. Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 9/1) afforded 220.7 mg (86 %) of compound **1c** as yellow oil.

R_f = 0.42 (Heptane/Et₂O 8/2). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.47-7.41 (m, 2H, H-24), 7.34-7.28 (m, 3H, H-25, H-26), 4.77 (t, J = 1.5 Hz, 1H, H-14), 4.52 (s, 2H, H-20), 4.40 (d, J = 1.5 Hz, 2H, H-19), 2.33 (t, J = 7.1 Hz, 2H, H-9), 2.30-2.20 (m, 2H, H-4), 2.12-1.96 (m, 2H, H-6), 1.87-1.72 (m, 2H, H-5), 1.71 (s, 3H, H-16), 1.54 (quint, J = 7.3 Hz, 2H, H-10), 1.43-1.34 (m, 2H, H-11), 1.40 (s, 3H, H-16), 1.34-1.24 (m, 2H, H-12), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H-13) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 131.9 (2C, C-24), 128.7 (C-2), 128.6 (C-26), 128.4 (2C, C-25), 127.5 (C-3), 122.8 (C-23), 110.8 (C-15), 97.2 (C-8), 86.7 (C-22), 84.9 (C-17 or C-18), 84.7 (C-21), 84.3 (C-1), 81.3 (C-17 or C-18), 81.1 (C-7), 76.2 (C-14), 57.3 (C-20), 56.8 (C-19), 38.3 (C-6), 32.7 (C-4), 31.1 (C-11), 28.4 (C-10), 26.4 (2C, C-16), 22.3 (C-12), 19.9 (C-5), 19.8 (C-9), 14.1 (C-13) ppm. IR: ν 2934, 2859, 1599, 1489, 1442, 1380, 1345, 1254, 1208, 1160, 1119, 1081, 1038, 976, 889, 862, 807, 757, 691, 525 cm⁻¹. HRMS ESI: Calculated for C₂₉H₃₃BrO₃ [M+Na]⁺ 531.15055, found 531.15139 (Diff.: -1.66 ppm).

(1d) (4S,5S)-6-bromo-2,2-dimethyl-7-(phenylethynyl)-4-(3-((3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-ene



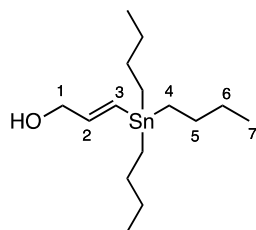
C₃₀H₂₇BrO₃
MW: 515,45
Orange oil
Yield: 81%

The compound **1d** was prepared following the **general procedure 10** using propargylic alcohol **26b** (1.6 g, 4.0 mmol, 1 eq.), (3-chloroprop-1-yn-1-yl)benzene (1.6 mL, 12 mmol, 3 eq.), *n*Bu₄NHSO₄ (135 mg, 0.4 mmol, 0.1 eq.), CH₂Cl₂ (19 mL) and aqueous solution NaOH 50 % (13 mL). The reaction mixture was stirred for 1.5h at room temperature. Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 1/0 to 7/3) afforded 1.67 g (81 %) of compound **1d** as orange oil.

R_f = 0.36 (Heptane/Et₂O 7/3). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 2H, H-10 or H-23), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 2H, H-10 or H-23), 7.33-7.23 (m, 6H, H-11, H-12, H-23, H-24), 4.81 (s, 1H, H-13), 4.54 (s, 2H, H-19), 4.41 (s, 2H, H-18), 2.48-2.32 (m, 2H, H-4), 2.18-2.01 (m, 2H, H-6), 1.94-1.77 (m, 2H, H-5), 1.73 (s, 3H, H-15), 1.43 (s, 3H, H-15) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 131.9 (2C, C-10 or C-23), 131.8 (2C, C-10 or C-23), 130.6 (C-2), 128.7 (C-12 or C-25), 128.5 (C-12 or C-25), 128.4 (4C, C-11, C-24), 127.0 (C-3), 123.1 (C-9), 122.7 (C-22), 111.0 (C-14), 95.1 (C-8), 89.6 (C-7), 86.8 (C-21), 85.1 (C-17), 84.7 (C-20), 84.3 (C-1), 81.2 (C-16), 76.3 (C-13), 57.4 (C-19), 56.8 (C-18), 38.2 (C-6), 32.3 (C-4), 26.4 (2C, C-15), 19.9 (C-5) ppm. IR: ν 2939, 2853, 1599, 1488, 1442, 1380, 1346, 1253, 1210, 1158, 1115, 1078, 1046, 1030, 976, 888, 859, 799, 755, 690, 523 cm⁻¹. HRMS ESI: Calculated for C₃₀H₂₇BrO₃ [M+H]⁺ 515.12154, found 515.12196 (Diff.: -0.82 ppm).

General procedure 11: Preparation of vinyl stannanes

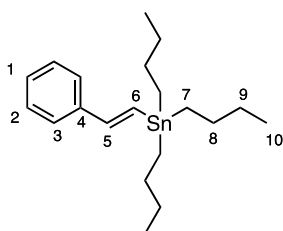
To the terminal alkyne (1 eq.) were added tributyltin hydride (Bu_3SnH , 1 eq.) and azobisisobutyronitrile (AIBN, 0.04 eq.). After stirring at 90°C , the reaction mixture was then purified by chromatography on silica gel affording vinylstannane.

(32) (E)-3-(tributylstannyl)prop-2-en-1-ol

$\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{OSn}$
 MW: 347,13
 Colorless oil
 Yield: 63%

The compound **32** was prepared following the **general procedure 11** using 2-propyn-1-ol (211 μL , 200 mg, 3.6 mmol, 1 eq.), Bu_3SnH (0.96 mL, 3.6 mmol, 1 eq.) and AIBN (23.4 mg, 0.14 mmol, 0.04 eq.). The reaction mixture was stirred for 5h at 90°C . Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/AcOEt 1/0 to 9/1) afforded 781.3 mg (63 %) of vinyl stannane **32** as colorless oil.

$R_f = 0.24$ (Heptane/AcOEt 9/1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.29-6.09 (m, 2H, H-2, H-3), 4.17 (dd, $J = 6.0$ Hz, 3.7 Hz, 2H, H-1), 1.54-1.44 (m, 6H, H-5), 1.33 (sext, $J = 7.5$ Hz, 6H, H-6), 0.99-0.80 (m, 15H, H-4, H-7) ppm. Hydroxyl proton is not visible in the spectra. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 147.0 (C-2 or C-3), 128.3 (C-2 or C-3), 66.4 ($J_{\text{Sn-C}} = 64.6$ Hz, C-1), 29.1 ($J_{\text{Sn-C}} = 20.4$ Hz, 3C, C-5), 27.3 ($J_{\text{Sn-C}} = 54.3$ Hz, 3C, C-6), 13.7 (3C, C-7), 9.5 ($J_{\text{Sn}(119)\text{-C}} = 343.0$ Hz, $J_{\text{Sn}(117)\text{-C}} = 327.7$ Hz, 3C, C-4) ppm. Spectroscopic data for this intermediate match with those reported in the literature.²³¹

(33) (E)-tributyl(styryl)stannane

$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{Sn}$
 MW: 393,20
 Colorless oil
 Yield: 56%

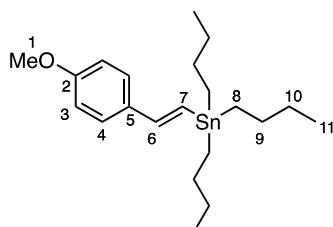
The compound **33** was prepared following the **general procedure 11** using phenylacetylene (1 mL, 930 mg, 9.1 mmol, 1 eq.), Bu_3SnH (2.45 mL, 9.1 mmol, 1 eq.) and AIBN (60 mg, 0.36 mmol, 0.04 eq.). The reaction mixture was stirred for 4 days at 90°C . Purification by chromatography on silica gel pretreated with 3% Et_3N in heptane (elution with Heptane) afforded 1.99 g (56 %) of vinyl stannane **33** as colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.42 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-3), 7.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-2), 7.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-1), 6.87 (d, $J_{\text{H-H}} = 1.0$ Hz, $J_{\text{Sn-H}} = 64.8$ Hz, 2H, H-5, H-6), 1.60-1.50 (m, 6H, H-8), 1.34 (sext, $J =$

²³¹ A. Darwish, A. Lang, T. Kim, J. M. Chong, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 861–864.

7.4 Hz, 6H, H-9), 0.97 (t, $J = 8.0$ Hz, 6H, H-7), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 9H, H-10) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 146.2 (C-5), 139.0 (C-6), 129.7 (C-4), 128.6 (2C, C-2 or C-3), 127.6 (C-1), 126.1 (2C, C-2 or C-3), 29.3 ($J_{\text{Sn-C}} = 19.8$ Hz, 3C, C-8), 27.5 ($J_{\text{Sn-C}} = 54.0$ Hz, 3C, C-9), 13.9 (3C, C-10), 9.8 ($J_{\text{Sn-C}} = 285.5$ Hz, 3C, C-7) ppm. Spectroscopic data for this intermediate match with those reported in the literature.²³¹

(34) (E)-tributyl(4-methoxystyryl)stannane



$\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{OSn}$
MW: 423,23
Colorless oil
Yield: 58%

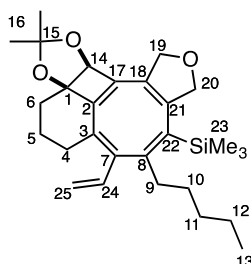
The compound **34** was prepared following the **general procedure 11** using (4-methoxyphenyl)acetylene (0.2 mL, 204 mg, 1.54 mmol, 1 eq.), Bu_3SnH (0.42 mL, 1.54 mmol, 1 eq.) and AIBN (10.1 mg, 0.06 mmol, 0.04 eq.). The reaction mixture was stirred for 4h at 90°C. Purification by chromatography on silica gel pretreated with 3% Et_3N in heptane (elution with Heptane) afforded 380.5 mg (58 %) of vinyl stannane **34** as colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.11 (AB system, $J_{AB} = 8.8$ Hz, $\Delta\nu = 197.4$ Hz, 4H, H-3, H-4), 6.74 (AB system, $J_{AB} = 19.2$ Hz, $\Delta\nu = 57.9$ Hz, 2H, H-6, H-7), 3.81 (s, 3H, H-1), 1.59-1.49 (m, 6H, H-9), 1.34 (sext, $J = 7.3$ Hz, 6H, H-10), 0.96 (t, $J = 8.1$ Hz, 6H, H-8), 0.9 (t, $J = 7.3$ Hz, 9H, H-11) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 159.4 (C-2), 145.5 (C-6), 132.2 (C-7), 127.3 (2C, C-3 or C-4), 126.6 (C-5), 114.0 (2C, C-3 or C-4), 55.5 (C-1), 29.3 ($J_{\text{Sn-C}} = 20.2$ Hz, 3C, C-9), 27.5 ($J_{\text{Sn-C}} = 53.4$ Hz, 3C, C-10), 13.9 (3C, C-11), 9.8 ($J_{\text{Sn}(119)\text{-C}} = 341.8$ Hz, $J_{\text{Sn}(117)\text{-C}} = 326.6$ Hz, 3C, C-8) ppm.

General procedure 12: Cascade reaction-Stille cross-coupling for preparation of COTs

To an oven-dried 0.5-2 mL microwave vial, under argon atmosphere, was loaded starting substrate **1** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.) in acetonitrile (1 mL, 0.1 M). To this solution were added $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), DavePhos (3.9 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.) and finally the stannylated coupling partner (0.13 mmol, 1.3 eq.). The mixture was purged with argon for 5 min before sealing the vial with a teflon cap. The reaction mixture was heated at 100°C under microwave irradiation until consumption of **1**. The reaction mixture was then filtered through a patch of celite and rinsed with Et_2O . After concentration of the mixture under reduced pressure, the crude material was diluted in 1 mL of reagent grade Et_2O . To this solution was added DBU (1.5 eq.) followed by a 0.1 M ethereal iodine solution (0.1 mL). The mixture was then transferred to a short column of silica gel and eluted with Et_2O . Purification by silica gel chromatography afforded cyclooctatetraene **28** and aromatic compound **29**.

(28aa) ((4E,6Z,7bR,10aS)-9,9-dimethyl-5-pentyl-6-vinyl-1,10a-dihydro-3H-7,7b-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4-yl)trimethylsilane

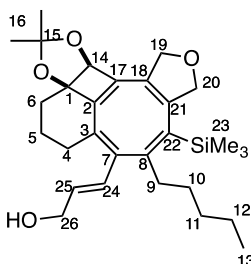


C₂₈H₄₀O₃Si
 MW: 452,71
 Yellow oil
 Yield: 53%

The compound **28aa** was prepared following the **general procedure 12** using compound **1a** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), DavePhos (3.9 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), tributyl(vinyl)tin (38 μL, 0.13 mmol, 1.3 eq.) and acetonitrile (1 mL, 0.1 M). The reaction mixture was heated for 1h at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 95/5) afforded 23.6 mg (53 %) of compound **28aa** as yellow oil.

R_f = 0.32 (Heptane/Et₂O 8/2). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.66 (dd, *J* = 17.3 Hz, 10.6 Hz, 1H, H-24), 5.05 (dd, *J* = 17.3 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-25a), 5.01 (dd, *J* = 10.5 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-25b), 4.77-4.67 (m, 2H, H-19a, H-20a), 4.64 (s, 1H, H-14), 4.53-4.43 (m, 2H, H-19b, H-20b), 2.45 (dt, *J* = 16.5 Hz, 4.0 Hz, 1H, H-4a), 2.39-2.30 (m, 1H, H-9a), 2.18-1.97 (m, 3H, H-4b, H-9b, H-6a), 1.86-1.69 (m, 2H, H-6b, H-5a), 1.67 (s, 3H, H-16), 1.62-1.54 (m, 1H, H-5b), 1.44 (s, 3H, H-16), 1.32-1.17 (m, 6H, H-10, H-11, H-12), 0.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-13), 0.16 (s, 9H, H-23) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 160.7 (C-8), 156.3 (C-2), 149.2 (C-21), 145.1 (C-17), 143.7 (C-7), 135.6 (C-22), 134.3 (C-3), 132.4 (C-24), 126.6 (C-18), 115.3 (C-15), 114.2 (C-25), 87.2 (C-1), 83.5 (C-14), 78.8 (C-20), 75.1 (C-19), 36.7 (C-9), 32.4 (C-6), 32.1 (C-10), 30.1 (C-11), 29.8 (C-16), 29.7 (C-16), 28.6 (C-4), 22.7 (C-12), 22.5 (C-5), 14.2 (C-13), 1.0 (3C, C-23) ppm. IR: ν 2932, 2858, 2360, 1599, 1457, 1377, 1308, 1249, 1200, 1103, 1053, 1035, 990, 956, 914, 867, 837, 669 cm⁻¹. HRMS FI+(eiFI): Calculated for C₂₈H₄₀O₃Si [M⁺] 452.27467, found 452.27652 (Diff.: 4.09 ppm).

(28ab) (E)-3-((4E,6Z,7bR,10aS)-9,9-dimethyl-5-pentyl-4-(trimethylsilyl)-1,10a-dihydro-3H-7,7b-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-6-yl)prop-2-en-1-ol



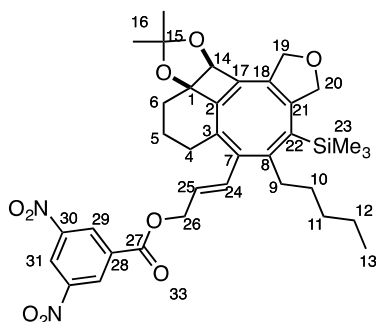
C₂₉H₄₂O₄Si
 MW: 482,74
 Yellow oil
 Yield: 25%

The compound **28ab** was prepared following the **general procedure 12** using compound **1a** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), DavePhos (3.9 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.),

(*E*)-3-(tributylstannyl)prop-2-en-1-ol (44.6 mg, 0.13 mmol, 1.3 eq.) and acetonitrile (1 mL, 0.1 M). The reaction mixture was heated for 30 min at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 92/8 to 6/4) afforded 11.9 mg (25 %) of compound **28ab** as yellow oil.

R_f = 0.14 (Heptane/AcOEt 8/2). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.58 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-24), 5.67 (dt, *J* = 15.7 Hz, 5.8 Hz, 1H, H-25), 4.76-4.65 (m, 2H, H-19a, H-20a), 4.64 (s, 1H, H-14), 4.53-4.41 (m, 2H, H-19b, H-20b), 4.24 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, H-26), 2.45 (dt, *J* = 15.8 Hz, 4.4 Hz, 1H, H-4a), 2.40-2.30 (m, 1H, H-9a), 2.16-2.03 (m, 2H, H-4b, H-6a), 2.03-1.93 (m, 1H, H-9b), 1.86-1.77 (m, 1H, H-6b), 1.76-1.70 (m, 1H, H-5a), 1.67 (s, 3H, H-16), 1.65-1.58 (m, 1H, H-5b), 1.45 (s, 3H, H-16), 1.32-1.21 (m, 6H, H-10, H-11, H-12), 0.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-13), 0.16 (s, 9H, H-23) ppm. Hydroxyl proton is not visible in the spectra. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 160.7 (C-8), 156.3 (C-2), 149.1 (C-21), 145.1 (C-17), 142.6 (C-7), 135.5 (C-22), 134.4 (C-3), 128.7 (C-25), 127.1 (C-24), 126.7 (C-18), 115.3 (C-15), 87.2 (C-1), 83.5 (C-14), 78.8 (C-20), 75.1 (C-19), 64.0 (C-26), 36.8 (C-9), 32.3 (C-6), 32.1 (C-10), 30.2 (C-11), 29.9 (C-16), 29.6 (C-16), 28.7 (C-4), 22.8 (C-12), 22.5 (C-5), 14.2 (C-13), 1.0 (3C, C-23) ppm. IR: ν 3447, 2931, 2857, 1636, 1457, 1436, 1378, 1368, 1309, 1249, 1199, 1142, 1100, 1049, 962, 913, 868, 836, 760, 730, 636, 594, 459 cm⁻¹. HRMS ESI: Calculated for C₂₉H₄₂O₄Si [M+Na]⁺ 505.27447, found 505.27567 (Diff.: -2.5 ppm).

(31) (E)-3-((4*E*,6*Z*,7*bR*,10*aS*)-9,9-dimethyl-5-pentyl-4-(trimethylsilyl)-1,10*a*-dihydro-3*H*-7,7*b*-propanofuro[3''',4''':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-6-yl)allyl 3,5-dinitrobenzoate



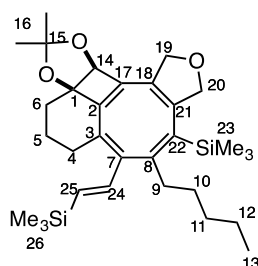
C₃₆H₄₄N₂O₉Si
MW: 676.84
Yellow oil
Yield: 43%

To a solution of COT **28ab** (39 mg, 0.08 mmol, 1 eq.) in DCM (1.2 mL) were added 3,5-dinitrobenzyl chloride (24.2 mg, 0.1 mmol, 1.3 eq.), pyridine (13 μL, 0.16 mmol, 2 eq.) and DMAP (1 mg, 0.008 mmol, 0.1 eq.). The reaction was stirred at room temperature for 2h. Water was added and the mixture was extracted with DCM (3x). Combined organic layers were washed with water and brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by chromatography on silica gel (elution with Heptane/EtOAc from 1/0 to 9/1) to afford 23.3 mg (43 %) of compound **31** as yellow oil.

R_f = 0.38 (Heptane/AcOEt 8/2). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.23 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-31), 9.18 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H, H-29), 6.78 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H-24), 5.67 (dt, *J* = 15.6 Hz, 6.8 Hz, 1H, H-25), 5.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-26), 4.78-4.67 (m, 2H, H-19a, H-20a), 4.65 (s, 1H, H-14), 4.54-4.42 (m, 2H, H-19b, H-20b), 2.50 (dt, *J* = 15.9 Hz, 4.3 Hz, 1H, H-4a), 2.43-2.33 (m, 1H, H-9a), 2.23-2.13 (m, 1H, H-4b), 2.13-2.05 (m, 1H, H-6a), 2.01-1.91 (m, 1H, H-9b), 1.88-1.70 (m, 2H, H-6b, H-5a), 1.66 (s, 3H, H-16), 1.63-1.57 (m, 1H, H-5b), 1.45 (s, 3H, H-16), 1.41-1.13 (m, 6H, H-10, H-11, H-12), 0.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-

13), 0.17 (s, 9H, H-23) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 162.4 (C-27), 160.0 (C-8), 156.0 (C-2), 149.4 (C-18 or C-21), 148.9 (2C, C-30), 145.8 (C-17), 141.7 (C-7), 137.0 (C-3), 136.4 (C-22), 134.1 (C-28), 132.2 (C-24), 129.6 (2C, C-29), 126.8 (C-18 or C-21), 122.6 (C-31), 121.1 (C-25), 115.5 (C-15), 87.1 (C-1), 83.4 (C-14), 78.8 (C-19 or C-20), 75.1 (C-19 or C-20), 67.7 (C-26), 36.7 (C-9), 32.3 (C-6), 32.0 (C-10), 30.2 (C-11), 29.8 (C-16), 29.6 (C-16), 28.7 (C-4), 22.7 (C-12), 22.4 (C-5), 14.1 (C-13), 1.0 (3C, C-23) ppm. **IR**: ν 2932, 2858, 1732, 1629, 1545, 1459, 1368, 1343, 1268, 1250, 1200, 1159, 1100, 1075, 1048, 949, 911, 867, 835, 720, 647, 634, 595, 530, 462 cm^{-1} .

(28ac) **{(E)-2-((4E,6Z,7bR,10aS)-9,9-dimethyl-5-pentyl-4-(trimethylsilyl)-1,10a-dihydro-3H-7,7b-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-6-yl)vinyl)}(trimethyl)silane**

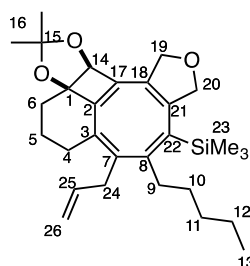


$\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{Si}_2$
 MW: 524,89
 Yellow oil
 Yield: 20%

The compound **28ac** was prepared following the **general procedure 12** using compound **1a** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), DavePhos (3.9 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), (*E*)-trimethyl(2-(tributylstannyl)vinyl)silane (50 mg, 0.13 mmol, 1.3 eq.) and acetonitrile (1 mL, 0.1 M). The reaction mixture was heated for 1h at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/ Et_2O 93/7) afforded 10.3 mg (20 %) of compound **28ac** as yellow oil.

R_f = 0.34 (Heptane/ Et_2O 8/2). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.25 (AB system, J_{AB} = 18.7 Hz, $\Delta\nu$ = 451.2 Hz, 2H, H-24, H-25), 4.77-4.66 (m, 2H, H-19a, H20a), 4.64 (s, 1H, H-14), 4.50-4.41 (m, 2H, H-19b, H-20b), 2.51 (dt, J = 16.3 Hz, 4.4 Hz, 1H, H-4a), 2.35-2.26 (m, 1H, H-9a), 2.20-2.04 (m, 2H, H-4b, H-6a), 1.96-1.87 (m, 1H, H-9b), 1.86-1.77 (m, 1H, H-6b), 1.76-1.70 (m, 1H, H-5a), 1.67 (s, 3H, H-16), 1.63-1.58 (m, 1H, H-5b), 1.45 (s, 3H, H-16), 1.31-1.19 (m, 6H, H-10, H-11, H-12), 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H-13), 0.16 (s, 9H, H-23), 0.09 (s, 9H, H-26) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 161.1 (C-8), 156.3 (C-2), 149.3 (C-21), 145.0 (C-17), 144.8 (C-7), 138.9 (C-24 or C-25), 135.4 (C-22), 134.2 (C-3), 130.5 (C-24 or C-25), 126.5 (C-18), 115.2 (C-15), 87.2 (C-1), 83.4 (C-14), 78.8 (C-20), 75.2 (C-19), 36.8 (C-9), 32.4 (C-6), 32.1 (C-10), 30.0 (C-11), 29.9 (C-16), 29.7 (C-16), 28.5 (C-4), 22.7 (C-12), 22.5 (C-5), 14.1 (C-13), 1.0 (3C, C-23), -1.0 (3C, C-26) ppm. **IR**: ν 2951, 2856, 1770, 1460, 1377, 1309, 1248, 1197, 1147, 1120, 1097, 1049, 1022, 983, 906, 866, 837, 719, 691, 507, 475 cm^{-1} . **HRMS** ESI: Calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 547.30338, found 547.30186 (Diff.: 2.9 ppm).

(28ad) ((4E,6Z,7bR,10aS)-6-allyl-9,9-dimethyl-5-pentyl-1,10a-dihydro-3H-7,7b-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4-yl)trimethylsilane

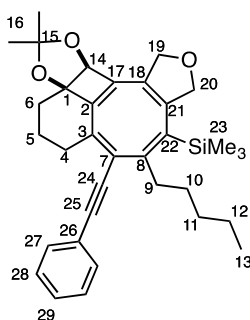


C₂₉H₄₂O₃Si
 MW: 466,74
 Yellow oil
 Yield: 23%

The compound **28ad** was prepared following the **general procedure 12** using compound **1a** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), DavePhos (3.9 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), allyltributylstannane (40 μL, 0.13 mmol, 1.3 eq.) and acetonitrile (1 mL, 0.1 M). The reaction mixture was heated for 1h30 at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 94/6 to 9/1) afforded 10.7 mg (23 %) of compound **28ad** as yellow oil.

R_f = 0.38 (Heptane/Et₂O 8/2). **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.77-5.61 (m, 1H, H-25), 5.08-4.97 (m, 2H, H-26), 4.72-4.60 (m, 2H, H-19a, H-20a), 4.63 (s, 1H, H-14), 4.59-4.51 (m, 1H, H-19b or H-20b), 4.51-4.44 (m, 1H, H-19b or H-20b), 3.10 (dd, *J* = 15.2 Hz, 6.0 Hz, 1H, H-24a), 2.71 (dd, *J* = 15.2 Hz, 7.3 Hz, 1H, H-24b), 2.33-2.22 (m, 2H, H-4a, H-9a), 2.07-1.76 (m, 4H, H-4b, H-9b, H-6), 1.73-1.64 (m, 1H, H-5a), 1.69 (s, 3H, H-16), 1.56-1.49 (m, 1H, H-5b), 1.44 (s, 3H, H-16), 1.34-1.19 (m, 6H, H-10, H-11, H-12), 0.89 (t, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-13), 0.12 (s, 9H, H-23) ppm. **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 161.1 (C-8), 156.3 (C-2), 148.2 (C-21), 144.9 (C-17), 142.8 (C-7), 135.0 (C-25), 134.2 (C-22), 132.2 (C-3), 126.5 (C-18), 115.6 (C-26), 115.1 (C-15), 87.4 (C-1), 83.6 (C-14), 78.8 (C-20), 75.0 (C-19), 35.1 (C-9), 34.8 (C-24), 32.3 (C-6), 32.1 (C-10), 29.8 (2C, C-16), 29.0 (C-4), 28.8 (C-11), 22.8 (C-12), 22.7 (C-5), 14.2 (C-13), 1.0 (3C, C-23) ppm. **IR**: ν 2930, 2857, 1460, 1377, 1309, 1250, 1207, 1141, 1104, 1050, 989, 914, 865, 837, 760, 727, 631 cm⁻¹. **HRMS** ESI: Calculated for C₂₉H₄₂O₃Si [M+Na]⁺ 489.27956, found 489.28105 (Diff.: -3.18 ppm).

(28ag) ((4E,6Z,7bR,10aS)-9,9-dimethyl-5-pentyl-6-(phenylethynyl)-1,10a-dihydro-3H-7,7b-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4-yl)trimethylsilane

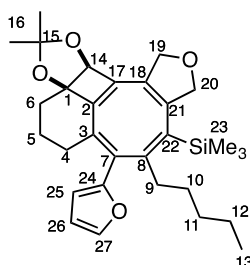


C₃₄H₄₂O₃Si
 MW: 526,79
 Yellow solid
 Yield: 18%

The compound **28ag** was prepared following the **general procedure 12** using compound **1a** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), DavePhos (3.9 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), tributyl(phenylethynyl)stannane (45 μ L, 0.13 mmol, 1.3 eq.) and acetonitrile (1 mL, 0.1 M). The reaction mixture was heated for 4h at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 95/5 to 9/1) afforded 9.3 mg (18 %) of compound **28ag** as yellow solid. 19.5 mg (39%) of starting material **1a** was recovered.

R_f = 0.27 (Heptane/Et₂O 8/2). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.48-7.41 (m, 2H, H-27), 7.35-7.28 (m, 3H, H-28, H-29), 4.76-4.60 (m, 4H, H-14, H-19a, H-20a, H-19b or H-20b), 4.57-4.49 (m, 1H, H-19b or H-20b), 2.63 (ddd, J = 16.5 Hz, 5.5 Hz, 3.6 Hz, 1H, H-4a), 2.47-2.38 (m, 1H, H-9a), 2.36-2.25 (m, 2H, H-4b, H-9b), 2.09-2.01 (m, 1H, H-6a), 1.89-1.80 (m, 1H, H-6b), 1.77-1.68 (m, 1H, H-5a), 1.74 (s, 3H, H-16), 1.64-1.59 (m, 1H, H-5b), 1.47 (s, 3H, H-16), 1.36-1.27 (m, 6H, H-10, H-11, H-12), 0.89 (t, J = 6.4 Hz, 3H, H-13), 0.16 (s, 9H, H-23) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 157.6 (C-8), 154.4 (C-2), 149.8 (C-21), 146.8 (C-17), 144.5 (C-3), 135.5 (C-22), 131.5 (2C, C-27), 128.5 (2C, C-28), 128.2 (C-29), 127.0 (C-7), 126.4 (C-18), 123.7 (C-26), 115.1 (C-15), 96.5 (C-25), 88.5 (C-24), 87.4 (C-1), 83.4 (C-14), 78.7 (C-20), 75.0 (C-19), 36.5 (C-9), 32.0 (2C, C-6, C-10), 31.5 (C-4), 29.7 (2C, C-16), 28.6 (C-11), 22.7 (C-12), 22.4 (C-5), 14.2 (C-13), 0.8 (3C, C-23) ppm. IR: ν 2929, 2857, 1597, 1492, 1442, 1377, 1308, 1250, 1208, 1142, 1106, 1051, 960, 914, 868, 835, 754, 729, 689, 646, 602, 526 cm⁻¹. HRMS ESI: Calculated for C₃₄H₄₂O₃Si [M+Na]⁺ 549.27955, found 549.27971 (Diff.: -0.31 ppm). mp = 106°C.

(28ae) ((4E,6E,7bR,10aS)-6-(furan-2-yl)-9,9-dimethyl-5-pentyl-1,10a-dihydro-3H-7,7b-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4-yl)trimethylsilane



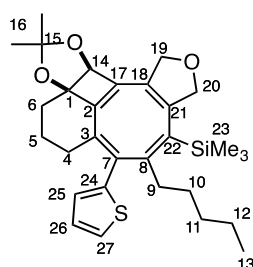
C₃₀H₄₀O₄Si
MW: 492,73
Yellow oil
Yield: 34%

The compound **28ae** was prepared following the **general procedure 12** using compound **1a** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), DavePhos (3.9 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), tributyl(furan-2-yl)stannane (40 μ L, 0.13 mmol, 1.3 eq.) and acetonitrile (1 mL, 0.1 M). The reaction mixture was heated for 30 min at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 92/8) afforded 16.6 mg (34 %) of compound **28ae** as yellow oil.

R_f = 0.35 (Heptane/Et₂O 8/2). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.40 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H-27), 6.39 (dd, J = 3.2 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-26), 6.17 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H-25), 4.77-4.68 (m, 2H, H-19a, H-20a), 4.66 (s, 1H, H-14), 4.61-4.53 (m, 1H, H-19b), 4.50-4.43 (m, 1H, H-20b), 2.66-2.56 (m, 1H, H-4a), 2.53-2.35 (m, 2H, H-4b, H-9a), 2.06-1.85 (m, 3H, H-6, H-9b), 1.80-1.70 (m, 1H, H-5a), 1.69 (s, 3H, H-16), 1.48-1.38 (m, 2H, H-5b, H-10a), 1.46 (s, 3H, H-16), 1.35-1.11 (m, 5H, H-10b, H-11, H-12), 0.84 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H-13), 0.17 (s, 9H, H-23) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 160.2 (C-8), 156.0 (C-2), 153.7 (C-24), 149.6

(C-18), 145.8 (C-17), 141.9 (C-27), 135.3 (C-11), 134.3 (C-7), 133.8 (C-3), 127.0 (C-21), 115.1 (C-15), 111.1 (C-26), 109.4 (C-25), 87.7 (C-1), 82.9 (C-14), 78.6 (C-19), 75.0 (C-20), 37.4 (C-9), 32.0 (C-10), 31.7 (C-6), 30.6 (C-4), 29.9 (2C, C-16), 29.7 (C-11), 22.7 (C-12), 22.5 (C-5), 14.1 (C-13), 0.9 (3C, C-23) ppm. **IR:** ν 2923, 2853, 1736, 1466, 1377, 1367, 1308, 1250, 1207, 1153, 1103, 1053, 1004, 959, 913, 874, 837, 761, 731, 592 cm^{-1} . **HRMS** ESI: Calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 515.25882, found 515.25937 (Diff.: -1.12 ppm).

(28af) **((4E,6E,7bR,10aS)-9,9-dimethyl-5-pentyl-6-(thiophen-2-yl)-1,10a-dihydro-3H-7,7b-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4-yl)trimethylsilane**

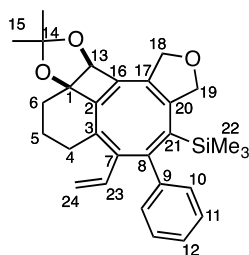


$\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{SSi}$
 MW: 508,79
 Yellow solid
 Yield: 22%

The compound **28af** was prepared following the **general procedure 12** using compound **1a** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), DavePhos (3.9 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), tributyl(thiophen-2-yl)stannane (41 μL , 0.13 mmol, 1.3 eq.) and acetonitrile (1 mL, 0.1 M). The reaction mixture was heated for 1h30 at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/ Et_2O 92/8) afforded 11.3 mg (22 %) of compound **28af** as yellow solid.

R_f = 0.30 (Heptane/ Et_2O 8/2). **^1H NMR** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.25 (s, 1H, H-27), 7.00 (dd, J = 5.0 Hz, 3.6 Hz, 1H, H-26), 6.90 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-25), 4.82-4.59 (m, 4H, H-14, H-19a, H-20a, H-19b or H-20b), 4.52-4.42 (m, 1H, H-19b or H-20b), 2.50-2.28 (m, 3H, H-4, H-9a), 2.08-1.92 (m, 2H, H-6), 1.91-1.81 (m, 1H, H-9b), 1.78-1.71 (m, 1H, H-5a), 1.71 (s, 3H, H-16), 1.47 (s, 3H, H-16), 1.31-1.16 (m, 7H, H-5b, H-10, H-11, H-12), 0.84 (t, J = 6.9 Hz, 3H, H-13), 0.18 (s, 9H, H-23) ppm. **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 100 MHz): δ 161.9 (C-8), 156.1 (C-2), 149.4 (C-21), 146.5 (C-17), 142.0 (C-24), 138.0 (C-7), 134.8 (C-22), 134.4 (C-3), 127.1 (C-18), 126.9 (C-26), 126.4 (C-25), 125.2 (C-27), 115.0 (C-15), 88.0 (C-1), 82.5 (C-14), 78.7 (C-19 or C-20), 75.1 (C-19 or C-20), 36.8 (C-9), 32.0 (C-10), 31.2 (C-6), 30.6 (C-4), 29.8 (2C, C-16), 29.7 (C-11), 22.6 (C-12), 22.5 (C-5), 14.1 (C-13), 0.9 (3C, C-23) ppm. **IR:** ν 2931, 2858, 1602, 1454, 1377, 1367, 1309, 1250, 1208, 1101, 1052, 991, 914, 837, 730, 694, 627 cm^{-1} . **HRMS** ESI: Calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 531.23598, found 531.23526 (Diff.: 1.43 ppm). **mp** = 82°C.

(28ba) ((4E,6Z,7bR,10aS)-9,9-dimethyl-5-phenyl-6-vinyl-1,10a-dihydro-3H-7,7b-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4-yl)trimethylsilane



C₂₉H₃₄O₃Si
 MW: 458,67
 Yellow solid
 Yield: 47%

The compound **28ba** was prepared following the **general procedure 12** using compound **1b** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), DavePhos (3.9 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), tributyl(vinyl)tin (37 μL, 0.13 mmol, 1.3 eq.) and acetonitrile (1 mL, 0.1 M). The reaction mixture was heated for 30 min at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 9/1) afforded 20.9 mg (47 %) of compound **28ba** as yellow solid.

R_f = 0.28 (Heptane/Et₂O 8/2). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.26-7.17 (m, 5H, H-10, H-11, H-12), 6.46 (dd, *J* = 17.4 Hz, 10.8 Hz, 1H, H-23), 5.19 (dd, *J* = 17.4 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-24a), 4.99 (dd, *J* = 10.8 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-24b), 4.81-4.65 (m, 4H, H-13, H-18a, H-19a, H-18b or H-19b), 4.61-4.55 (m, 1H, H-18b or H-19b), 2.50 (dt, *J* = 16.0 Hz, 4.0 Hz, 1H, H-4a), 2.19-2.09 (m, 2H, H-4b, H-6a), 1.91-1.78 (2H, H-6b, H-5a), 1.69 (s, 3H, H-15), 1.69-1.60 (m, 1H, H-5b), 1.48 (s, 3H, H-15), -0.21 (s, 9H, H-22) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 159.6 (C-8), 156.0 (C-2), 149.2 (C-20), 145.7 (C-16 or C-17), 144.8 (C-7), 144.3 (C-9), 140.8 (C-21), 134.1 (C-3), 132.2 (C-23), 129.4 (2C, C-10 or C-11), 128.0 (2C, C-10 or C-11), 127.5 (C-12), 127.2 (C-16 or C-17), 116.4 (C-24), 115.2 (C-14), 87.2 (C-1), 83.7 (C-13), 78.7 (C-18 or C-19), 75.1 (C-18 or C-19), 32.2 (C-6), 29.7 (2C, C-15), 29.0 (C-4), 22.6 (C-5), 0,7 (3C, C-22) ppm. IR: ν 2935, 2359, 1591, 1441, 1378, 1249, 1197, 1102, 1055, 950, 902, 836, 703, 593, 526 cm⁻¹. HRMS ESI: Calculated for C₂₉H₃₄O₃Si [M+Na]⁺ 481.21694, found 481.21765 (Diff.: -1.54 ppm). mp = 172°C.

Cristallographic data

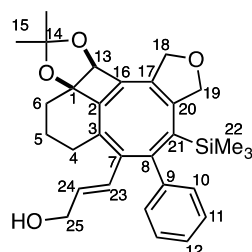
Single crystals of cyclooctatetraene **28ba** were obtained in CH₂Cl₂ in the freezer at -20°C. The compound crystallized with a molecule of CH₂Cl₂. Hydrogen atoms were omitted for clarity. CCDC 1030880 for **28ba** contains the supplementary crystallographic data.



The crystal data were collected at 173 K on a Bruker APEX-II CCD diffractometer using Mo K α radiation (λ = 0.71073 Å). Details of data collection parameters and refinements results are listed in the following table.

Formula	C ₂₉ H ₃₄ O ₃ Si, CH ₂ Cl ₂	
Formula weight	543.58	
Crystal system	triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 8.2253(3) Å	α 92.1220(10)°
	b = 12.0578(5) Å	β 92.103.8480(10)°
	c = 14.9896(6) Å	γ 92.0520(10)°
Unit cell volume	1441.91(10) Å ³	
Z	2	
Temperature	173(2) K	
Theta limits for data collection	1.40 – 30.04°	
Color	Yellow	
Density (calculated)	1.252 g.cm ⁻³	
F000	576	
Crystal dimension	0.42 x 0.10 x 0.08 mm ³	
μ	0.296 mm ⁻¹	
Wavelength	0.71073 Å	
Reflections collected	8405	
Reflections with I>2σ (I)	5641	
Goodness-of-fit on F ²	1.051	
Final R indices (I>2σ (I))	R = 0.0544, wR = 0.1104	
R indices (all data)	R = 0.0916, wR = 0.1221	

(28bb) (E)-3-((4E,6Z,7bR,10aS)-9,9-dimethyl-5-phenyl-4-(trimethylsilyl)-1,10a-dihydro-3H-7,7b-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-6-yl)prop-2-en-1-ol



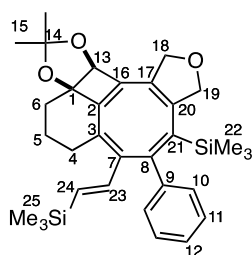
C₃₀H₃₆O₄Si
 MW: 488,70
 Yellow oil
 Yield: 35%

The compound **28bb** was prepared following the **general procedure 12** using compound **1b** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), DavePhos (3.9 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), (E)-3-(tributylstannyl)prop-2-en-1-ol (44 mg, 0.13 mmol, 1.3 eq.) and acetonitrile (1 mL, 0.1 M). The reaction mixture was heated for 30 min at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 9/1) afforded 16.7 mg (35 %) of compound **28bb** as yellow oil.

R_f = 0.1 (Heptane/Et₂O 1/1). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.25-7.17 (m, 5H, H-10, H-11, H-12), 6.36 (dt, J = 15.8 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-23), 5.83 (dt, J = 15.8 Hz, 5.8 Hz, 1H, H-24), 4.80-4.66 (m, 4H, H-13, H-18a, H-19a, H-18b or H-19b), 4.60-4.54 (m, 1H, H-18b or H-19b), 4.08 (d, J = 5.7 Hz, 2H, H-25), 2.49 (dt, J = 16.2 Hz, 3.9 Hz, 1H, H-4a), 2.19-2.09 (m, 2H, H-4b, H-6a), 1.91-1.77 (m, 2H, H-6b, H-5a), 1.72-1.64 (m, 1H, H-5b), 1.69 (s, 3H, H-15), 1.47 (s, 3H, H-15), -0.22 (s, 9H, H-22) ppm. Hydroxyl proton is not visible in the spectra. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 159.6 (C-8), 156.0 (C-2), 149.1 (C-17 or C-20),

145.8 (C-16), 144.3 (C-9), 143.7 (C-7), 140.8 (C-21), 134.1 (C-3), 131.0 (C-24), 129.4 (2C, C-10 or C-11), 128.0 (2C, C-10 or C-11), 127.5 (C-12), 127.3 (C-17 or C-20), 126.9 (C-23), 115.2 (C-14), 87.2 (C-1), 83.6 (C-13), 78.7 (C-18 or C-19), 75.1 (C-18 or C-19), 63.9 (C-25), 32.2 (C-6), 29.7 (2C, C-15), 29.0 (C-4), 22.6 (C-6), 0.7 (3C, C-22) ppm. IR: ν 3433, 2927, 2855, 2350, 1593, 1442, 1379, 1309, 1249, 1197, 1099, 1052, 1036, 963, 914, 868, 837, 728, 702 cm^{-1} . HRMS ESI: Calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 511.22752, found 511.22830 (-1.6 ppm).

(28bc) **{(E)-2-((4E,6Z,7bR,10aS)-9,9-dimethyl-5-phenyl-4-(trimethylsilyl)-1,10a-dihydro-3H-7,7b-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-6-yl)vinyl}(trimethyl)silane**

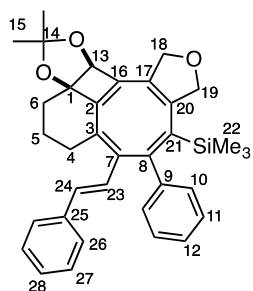


$\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}_2$
MW: 530,86
Yellow oil
Yield: 25%

The compound **28bc** was prepared following the **general procedure 12** using compound **1b** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), DavePhos (3.9 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), (*E*)-trimethyl(2-(tributylstannyl)vinyl)silane (50 mg, 0.13 mmol, 1.3 eq.) and acetonitrile (1 mL, 0.1 M). The reaction mixture was heated for 1h at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/ Et_2O 9/1) afforded 13.2 mg (25 %) of compound **28bc** as yellow oil.

$R_f = 0.33$ (Heptane/ Et_2O 8/2). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.23-7.12 (m, 5H, H-10, H-11, H-12), 6.22 (AB system, $J_{AB} = 18.9$ Hz, $\Delta\nu = 288.2$ Hz, 2H, H-23, H-24), 4.82-4.63 (m, 3H, H-18a, H-19a, H18b or H-19b), 4.72 (s, 1H, H-13), 4.61-4.54 (m, 1H, H-18b or H-19b), 2.54 (dt, $J = 16.1$ Hz, 4.0 Hz, 1H, H-4a), 2.21-2.09 (m, 2H, H-4b, H-6a), 1.92-1.80 (m, 2H, H-6b, H-5a), 1.72-1.63 (m, 1H, H-5b), 1.71 (s, 3H, H-15), 1.48 (s, 3H, H-15), -0.04 (s, 9H, H-25), -0.22 (s, 9H, H-22) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 160.3 (C-8), 156.0 (C-2), 149.4 (C-17 or C-20), 146.2 (C-7), 145.7 (C-16), 144.4 (C-9), 140.6 (C-21), 138.3 (C-23), 133.6 (C-3), 133.2 (C-24), 129.6 (2C, C10 or C-11), 127.7 (2C, C-10 or C-11), 127.2 (2C, C-12, C-17 or C-20), 115.2 (C-14), 87.3 (C-1), 83.6 (C-13), 78.8 (C-18 or C-19), 75.1 (C-18 or C-19), 32.3 (C-6), 29.8 (C-15), 29.7 (C-15), 28.9 (C-4), 22.6 (C-5), 0.7 (3C, C-22), -1.3 (3C, C-25) ppm.

(28bh) **{(4E,6Z,7bR,10aS)-9,9-dimethyl-5-phenyl-6-((E)-styryl)-1,10a-dihydro-3H-7,7b-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4-yl}trimethylsilane**

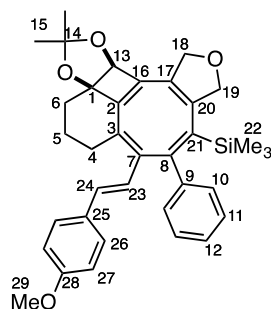


$\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$
MW: 534,77
Yellow solid
Yield: 30%

The compound **28bh** was prepared following the **general procedure 12** using compound **1b** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), DavePhos (3.9 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), (*E*)-tributyl(styryl)stannane (50 mg, 0.13 mmol, 1.3 eq.) and acetonitrile (1 mL, 0.1 M). The reaction mixture was heated for 30 min at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 9/1) afforded 15.9 mg (30 %) of compound **28bh** as yellow solid.

R_f = 0.25 (Heptane/Et₂O 8/2). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.32-7.13 (m, 10H, H-10, H-11, H-12, H-26, H-27, H-28), 6.72 (AB system, *J*_{AB} = 16.1 Hz, Δ*v* = 148.3 Hz, 2H, H-23, H-24), 4.84-4.69 (m, 4H, H-13, H-18a, H-19a, H-18b or H-19b), 4.63-4.55 (m, 1H, H-18b or H-19b), 2.62 (dt, *J* = 16.1 Hz, 3.6 Hz, 1H, H-4a), 2.33-2.22 (m, 1H, H-4b), 2.22-2.14 (m, 1H, H-6a), 1.95-1.83 (m, 2H, H-6b, H-5a), 1.78-1.69 (m, 1H, H-5b), 1.71 (s, 3H, H-15), 1.49 (s, 3H, H-15), -0.18 (s, 9H, H-22) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 159.8 (C-8), 156.1 (C-2), 149.3 (C-17 or C-20), 145.6 (C-16), 145.0 (C-7), 144.4 (C-9), 140.9 (C-21), 137.6 (C-25), 134.4 (C-3), 130.8 (C-24), 129.3 (2C, C-10 or C-11 or C-27), 128.6 (2C, C-10 or C-11 or C-27), 128.1 (2C, C-10 or C-11 or C-27), 127.7 (C-12 or C-28 or C-17 or C-20), 127.5 (C-12 or C-28 or C-17 or C-20), 127.4 (C-12 or C-28 or C-17 or C-20), 126.5 (2C, C-26), 124.7 (C-23), 115.2 (C-14), 87.2 (C-1), 83.7 (C-13), 78.7 (C-18 or C-19), 75.1 (C-18 or C-19), 32.2 (C-6), 29.7 (2C, C-15), 29.2 (C-4), 22.6 (C-5), 0.7 (3C, C-22) ppm. IR: ν 2935, 1593, 1441, 1377, 1307, 1248, 1192, 1102, 1051, 955, 912, 869, 836, 751, 691, 600, 533, 505, 458 cm⁻¹. HRMS ESI: Calculated for C₃₅H₃₈O₃Si [M+Na]⁺ 557.24824, found 557.24820 (Diff.: 0.09 ppm). mp = 218°C.

(28bi) ((*4E,6Z,7bR,10aS*)-6-((*E*)-4-methoxystyryl)-9,9-dimethyl-5-phenyl-1,10a-dihydro-3*H*-7,7*b*-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4-yl)trimethylsilane



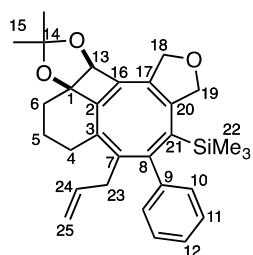
C₃₆H₄₀O₄Si
MW: 564,80
Yellow solid
Yield: 30%

The compound **28bi** was prepared following the **general procedure 12** using compound **1b** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), DavePhos (3.9 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), (*E*)-tributyl(4-methoxystyryl)stannane (54 mg, 0.13 mmol, 1.3 eq.) and acetonitrile (1 mL, 0.1 M). The reaction mixture was heated for 30 min at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 9/1 to 8/2) afforded 16.7 mg (30 %) of compound **28bi** as yellow solid.

R_f = 0.22 (Heptane/Et₂O 8/2). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.30-7.16 (m, 7H, H-10, H-11, H-12, H-26), 6.81-6.73 (m, 3H, H-23, H-27), 6.48 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, H-24), 4.84-4.68 (m, 4H, H-13, H-18a, H-19a, H-18b or H-19b), 4.62-4.54 (m, 1H, H-18b or H-19b), 3.77 (s, 3H, H-29), 2.60 (dt, *J* = 15.8 Hz, 3.7 Hz, 1H, H-4a), 2.31-2.21 (m, 1H, H-4b), 2.21-2.13 (m, 1H, H-6a), 1.95-1.82 (m, 2H, H-6b, H-5a), 1.78-1.68 (m,

1H, H-5b), 1.71 (s, 3H, H-15), 1.49 (s, 3H, H-15), -0.18 (s, 9H, H-22) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 160.0 (C-8), 159.5 (C-28), 156.2 (C-2), 149.1 (C-17 or C-20), 145.4 (C-7 or C-16), 145.3 (C-7 or C-16), 144.5 (C-9), 140.7 (C-21), 133.2 (C-3), 130.5 (C-25), 130.4 (C-24), 129.3 (2C, C-26), 128.0 (2C, C-10 or C-11), 127.8 (2C, C-10 or C-11), 127.5 (2C, C-12, C-17 or C-20), 122.8 (C-23), 115.2 (C-14), 114.1 (2C, C-27), 87.2 (C-1), 83.7 (C-13), 78.7 (C-18 or C-19), 75.1 (C-18 or C-19), 55.4 (C-29), 32.3 (C-6), 29.8 (2C, C-15), 29.2 (C-4), 22.7 (C-5), 0.7 (3C, C-22) ppm. **IR**: ν 2393, 2837, 1605, 1511, 1379, 1306, 1248, 1207, 1173, 1099, 1052, 1035, 956, 912, 870, 836, 728, 704, 642, 526 cm^{-1} . **HRMS** ESI: Calculated for $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 587.25881, found 587.25897 (Diff.: -0.3 ppm). **mp** = 170°C.

(28bd) ((4E,6Z,7bR,10aS)-6-allyl-9,9-dimethyl-5-phenyl-1,10a-dihydro-3H-7,7b-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4-yl)trimethylsilane

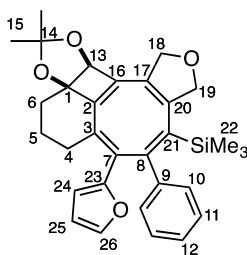


$\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Si}$
MW: 472,70
Yellow oil
Yield: 33%

The compound **28bd** was prepared following the **general procedure 12** using compound **1b** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), DavePhos (3.9 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), (*E*)-allyltritylstannane (39 μL , 0.13 mmol, 1.3 eq.) and acetonitrile (1 mL, 0.1 M). The reaction mixture was heated for 1h30 at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/ Et_2O 9/1) afforded 15.2 mg (33 %) of compound **28bd** as yellow oil.

R_f = 0.32 (Heptane/ Et_2O 8/2). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.29-7.09 (m, 5H, H-10, H-11, H-12), 5.69-5.57 (m, 1H, H-24), 5.01 (t, J = 1.3 Hz, 1H, H-25a), 4.99-4.95 (m, 1H, H-25b), 4.76-4.65 (m, 4H, H-13, H-18a, H-19a, H-18b or H-19b), 4.62-4.55 (m, 1H, H-18b or H-19b), 2.91 (ddt, J = 15.3 Hz, 5.7 Hz, 1.8 Hz, 1H, H-23a), 2.35-2.26 (m, 2H, H-23b, H-4a), 2.14-2.07 (m, 1H, H-6a), 2.03-1.94 (m, 1H, H-4b), 1.90-1.76 (m, 2H, H-6b, H-5a), 1.75 (s, 3H, H-15), 1.66-1.60 (m, 1H, H-5b), 1.48 (s, 3H, H-15), -0.27 (s, 9H, H-22) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 161.1 (C-8), 156.2 (C-2), 148.2 (C-17 or C-20), 145.2 (C-16), 144.2 (C-7), 143.5 (C-9), 139.0 (C-21), 135.1 (C-24), 131.6 (C-3), 129.4 (C-12), 128.2 (2C, C-10 or C-11), 127.7 (2C, C-10 or C-11), 127.1 (C-17 or C-20), 115.5 (C-25), 115.0 (C-14), 87.4 (C-1), 83.7 (C-13), 78.7 (C-18 or C-19), 75.1 (C-18 or C-19), 35.1 (C-23), 32.2 (C-6), 29.9 (C-15), 29.5 (C-15), 29.0 (C-4), 22.8 (C-5), 0.5 (3C, C-22) ppm. **IR**: ν 2930, 1442, 1367, 1249, 1205, 1147, 1052, 990, 912, 834, 761, 727, 702, 597, 458 cm^{-1} . **HRMS** ESI: Calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 495.23258, found 495.23292 (Diff.: -0.72 ppm).

(28be) ((4E,6E,7bR,10aS)-6-(furan-2-yl)-9,9-dimethyl-5-phenyl-1,10a-dihydro-3H-7,7b-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4-yl)trimethylsilane

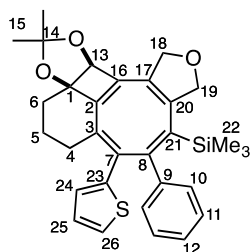


$C_{31}H_{34}O_4Si$
 MW: 498,69
 Yellow solid
 Yield: 40%

The compound **28be** was prepared following the **general procedure 12** using compound **1b** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), DavePhos (3.9 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), tributyl(furan-2-yl)stannane (40 μ L, 0.13 mmol, 1.3 eq.) and acetonitrile (1 mL, 0.1 M). The reaction mixture was heated for 30 min at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 9/1) afforded 19.4 mg (40 %) of compound **28be** as yellow solid.

R_f = 0.25 (Heptane/Et₂O 8/2). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.31-7.17 (m, 6H, H-10, H-11, H-12, H-26), 6.23 (dd, J = 3.4 Hz, 1.8 Hz, 1H, H-25), 6.04 (d, J = 3.4 Hz, 1H, H-24), 4.81-4.70 (m, 4H, H-13, H-18a, H-19a, H-18b or H-19b), 4.63-4.55 (m, 1H, H-18b or H-19b), 2.61 (ddd, J = 16.9 Hz, 6.5 Hz, 4.0 Hz, 1H, H-4a), 2.47 (ddd, J = 16.9 Hz, 9.3 Hz, 4.0 Hz, 1H, H-4b), 2.12 (ddd, J = 13.8 Hz, 7.4 Hz, 3.5 Hz, 1H, H-6a), 2.02-1.94 (m, 1H, H-6b), 1.88-1.81 (m, 1H, H-5a), 1.71 (s, 3H, H-15), 1.61-1.53 (m, 1H, H-5b), 1.49 (s, 3H, H-15), -0.21 (s, 9H, H-22) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 159.0 (C-8), 155.7 (C-2), 153.1 (C-23), 149.4 (C-17 or C-20), 146.0 (C-16), 144.0 (C-9), 141.5 (C-26), 140.3 (C-21), 135.7 (C-7), 133.2 (C-3), 129.6 (2C, C-10 or C-11), 127.9 (2C, C-10 or C-11), 127.6 (C-12), 127.5 (C-17 or C-20), 115.1 (C-14), 111.0 (C-25), 110.4 (C-24), 87.6 (C-1), 83.3 (C-13), 78.5 (C-18 or C-19), 75.0 (C-18 or C-19), 31.7 (C-6), 30.9 (C-4), 29.8 (C-15), 29.7 (C-15), 22.6 (C-5), 0,6 (3C, C-22) ppm. IR: ν 2933, 1592, 1368, 1308, 1249, 1205, 1105, 1049, 910, 835, 728, 702, 618, 594, 526 cm⁻¹. HRMS ESI: Calculated for C₃₁H₃₄O₄Si [M+Na]⁺ 521.21187, found 521.21138 (Diff.: 0.98 ppm). mp = 165°C.

(28bf) ((4E,6E,7bR,10aS)-9,9-dimethyl-5-phenyl-6-(thiophen-2-yl)-1,10a-dihydro-3H-7,7b-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4-yl)trimethylsilane



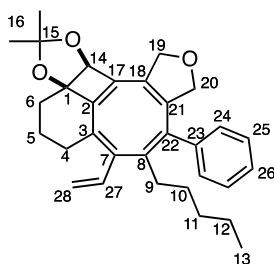
$C_{31}H_{34}O_3SSi$
 MW: 514,76
 Orange solid
 Yield: 36%

The compound **28bf** was prepared following the **general procedure 12** using compound **1b** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), DavePhos (3.9 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), tributyl(thiophen-2-yl)stannane (41 μ L, 0.13 mmol, 1.3 eq.) and acetonitrile (1 mL, 0.1 M). The reaction mixture was heated for 30 min at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash

chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 9/1) afforded 18 mg (36 %) of compound **28bf** as orange solid.

R_f = 0.29 (Heptane/Et₂O 8/2). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.20 (bs, 5H, H-10, H-11, H-12), 7.11 (dd, J = 5.1 Hz, 1.1 Hz, 1H,), 6.83 (dd, J = 5.1 Hz, 3.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 3.6 Hz, 1.1 Hz, 1H), 4.83-4.71 (m, 4H), 4.65-4.58 (m, 1H), 2.43-2.28 (m, 2H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.51-1.41 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), -0.22 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 160.8 (C-8), 155.8 (C-2), 149.2 (C-17 or C-20), 146.6 (C-16), 143.2 (C-9), 141.1 (C-23), 139.6 (C-21 or C-7), 139.3 (C-21 or C-7), 134.8 (C-3), 130.1 (2C, C-10 or C-11), 128.0 (2C, C-10 or C-11), 127.7 (C-12 or C-17 or C-20), 127.5 (C-12 or C-17 or C-20), 127.2 (C-24 or C-26), 126.5 (C-25), 125.2 (C-24 or C-26), 115.1 (C-14), 87.8 (C-1), 83.2 (C-13), 78.6 (C-18 or C-19), 75.1 (C-18 or C-19), 31.6 (C-6), 31.0 (C-4), 29.8 (C-15), 29.6 (C-15), 22.7 (C-5), 0.54 (3C, C-22) ppm. IR: ν 2934, 2342, 1442, 1379, 1307, 1249, 1206, 1101, 1049, 990, 909, 835, 728, 699, 668, 627, 548, 458 cm⁻¹. HRMS ESI: Calculated for C₃₁H₃₄O₃Si [M+Na]⁺ 537.18902, found 537.18986 (Diff.: -1.63 ppm). mp = 120°C.

(28ca) (4Z,6Z,7bR,10aS)-9,9-dimethyl-5-pentyl-4-phenyl-6-vinyl-1,10a-dihydro-3H-7,7b-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxole

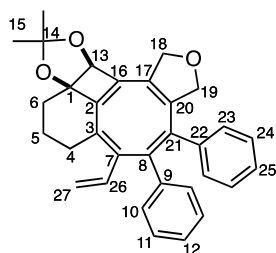


C₃₁H₃₆O₃
MW: 456,63
Yellow oil
Yield: 42%

The compound **28ca** was prepared following the **general procedure 12** using compound **1c** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), DavePhos (3.9 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), tributyl(vinyl)tin (37 μL, 0.13 mmol, 1.3 eq.) and acetonitrile (1 mL, 0.1 M). The reaction mixture was heated for 1h at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 93/7) afforded 18.8 mg (42 %) of compound **28ca** as yellow oil.

R_f = 0.31 (Heptane/Et₂O 8/2). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.36-7.22 (m, 3H, H-24, H-26), 7.11-7.05 (m, 2H, H-25), 6.76 (dd, J = 17.3 Hz, 10.7 Hz, 1H, H-27), 5.27 (dd, J = 17.3 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-28a), 5.01 (dd, J = 10.7 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-28b), 4.80-4.72 (m, 1H, H-19a or H-20a), 4.73 (s, 1H, H-14), 4.62-4.55 (m, 1H, H-19b or H-20b), 4.54-4.46 (m, 1H, H-19a or H-20a), 4.17-4.08 (m, 1H, H-19b or H-20b), 2.53 (dt, J = 16.0 Hz, 4.0 Hz, 1H, H-4a), 2.31-2.09 (m, 3H, H-4b, H-6a, H-9a), 1.90-1.72 (m, 3H, H-6b, H-9b, H-5a), 1.72 (s, 3H, H-16), 1.69-1.63 (m, 1H, H-5b), 1.48 (s, 3H, H-16), 1.34-1.27 (m, 2H, H-11), 1.13-1.01 (m, 4H, H-10, H-12), 0.75 (t, J = 6.9 Hz, 3H, H-13) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 156.1 (C-2), 148.2 (C-8), 146.3 (C-18 or C-21), 142.8 (C-17 or C-22 or C-23), 141.1 (C-17 or C-22 or C-23), 140.9 (C-7), 134.6 (2C, C-3, C-17 or C-22 or C-23), 132.8 (C-27), 130.0 (C-18 or C-21), 128.8 (2C, C-25), 128.6 (2C, C-24), 127.2 (C-26), 115.5 (C-15), 113.4 (C-28), 87.0 (C-1), 83.3 (C-14), 77.9 (C-19 or C-20), 75.4 (C-19 or C-20), 35.2 (C-9), 32.4 (C-6), 31.9 (C-10), 29.8 (C-11), 29.7 (2C, C-16), 28.5 (C-4), 22.4 (2C, C-12, C-5), 13.9 (C-13) ppm. IR: ν 2953, 2930, 2857, 2359, 1732, 1449, 1378, 1246, 1207, 1052, 990, 911, 867, 732, 702, 533 cm⁻¹. HRMS ESI: Calculated for C₃₁H₃₆O₃ [M+Na]⁺ 479.25569, found 479.25534 (Diff.: 0.76 ppm).

(28da) **(4Z,6Z,7bR,10aS)-9,9-dimethyl-4,5-diphenyl-6-vinyl-1,10a-dihydro-3H-7,7b-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxole**

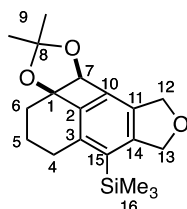


$C_{32}H_{30}O_3$
MW: 462,59
Yellow oil
Yield: 33%

The compound **28da** was prepared following the **general procedure 12** using compound **1d** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), DavePhos (3.9 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), tributyl(vinyl)tin (37 μ L, 0.13 mmol, 1.3 eq.) and acetonitrile (1 mL, 0.1 M). The reaction mixture was heated for 30 min at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O from 1/0 to 8/2) afforded 14.6 mg (33 %) of compound **28da** as yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.21-7.11 (m, 4H, H_{arom}), 7.11-7.06 (m, 2H, H_{arom}), 7.03-6.95 (m, 4H, H_{arom}), 6.80 (dd, J = 17.3 Hz, 10.8 Hz, 1H, H-26), 5.48 (d, J = 17.3 Hz, 1H, H-27a), 5.03 (d, J = 10.8 Hz, 1H, H-27b), 4.86-4.79 (m, 1H, H-18a or H-19a), 4.78 (s, 1H, H-13), 4.74-4.62 (m, 2H, H-18b or H-19b, H-18a or H-19a), 4.56-4.49 (m, 1H, H-18b or H-19b), 2.51 (dt, J = 16.2 Hz, 4.1 Hz, 1H, H-4a), 2.35-2.24 (m, 1H, H-4b or H-6a), 2.20-2.11 (m, 1H, H-4b or H-6a), 1.95-1.79 (m, 2H, H-6b, H-5a), 1.72-1.62 (m, 1H, H-5b), 1.70 (s, 3H, H-15), 1.47 (s, 3H, H-15) ppm.

(29a) **((3aR,10cS)-2,2-dimethyl-5,6,10,10c-tetrahydro-4H,8H-furo[3'',4'':2',3']naphtho[1',8':3,4,1]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-7-yl)trimethylsilane**

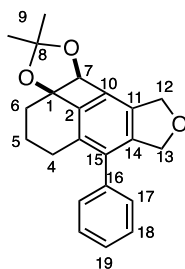


$C_{19}H_{26}O_3Si$
MW: 330,50
Yellow oil

The compound **29a** was isolated as byproduct of the cascade reaction following the **general procedure 12** using compound **1a** or **1b** as starting substrate. The yield did not exceed 28%.

R_f = 0.41 (Heptane/Et₂O 8/2). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.26 (s, 1H, H-7), 5.11-5.04 (m, 3H, H-12a, H-13), 4.94-4.87 (m, 1H, H-12b), 3.10 (dd, J = 17.4 Hz, 6.8 Hz, 1H, H-4a), 2.49-2.38 (m, 1H, H-4b), 2.34-2.20 (m, 1H, H-5a), 2.14 (dt, J = 13.1 Hz, 3.2 Hz, 1H, H-6a), 2.11-2.02 (m, 1H, H-5b), 1.64-1.54 (m, 1H, H-6b), 1.51 (s, 3H, H-9), 1.40 (s, 3H, H-9), 0.30 (s, 9H, H-16) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 149.7 (C-11 or C-14), 147.0 (C-2), 140.7 (C-10), 139.8 (C-3), 133.3 (C-15), 131.2 (C-11 or C-14), 114.8 (C-8), 89.3 (C-1), 84.0 (C-7), 74.5 (C-13), 70.8 (C-12), 29.2 (C-6), 29.1 (C-9), 28.4 (C-9), 18.2 (C-4), 22.9 (C-5), 1.2 (3C, C-15) ppm. IR: ν 2934, 2360, 1378, 1304, 1251, 1196, 1146, 1098, 1061, 1004, 918, 860, 837, 762, 687, 632 cm⁻¹. HRMS ESI: Calculated for C₁₉H₂₇O₃Si [M+H]⁺ 331.17241, found 331.17138 (Diff.: 3.11 ppm).

(29c) **(3a*R*,10*cS*)-2,2-dimethyl-7-phenyl-5,6,10,10*c*-tetrahydro-4*H*,8*H*-furo[3'',4'':2',3']naphtho[1',8':3,4,1]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxole**



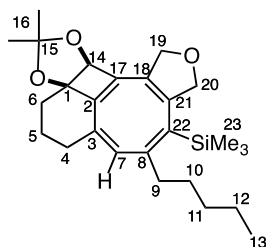
$C_{22}H_{22}O_3$
MW: 334,42
Yellow solid

The compound **29c** was isolated as byproduct of the cascade reaction following the **general procedure 12** using compound **1c** or **1d** as starting substrate. The yield did not exceed 26%.

R_f = 0.39 (Heptane/Et₂O 7/3). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.44-7.31 (m, 4H, H-17, H-18), 7.27-7.22 (m, 1H, H-19), 5.32 (s, 1H, H-7), 5.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H, H-12 or H-13), 5.01 (d, J = 12.4 Hz, 2H, H-12 or H-13), 4.79 (d, J = 12.5 Hz, 1H, H-12 or H-13), 2.84-2.75 (m, 1H, H-4a), 2.28-2.13 (m, 3H, H-4b, H-5a, H-6a), 2.05-1.97 (m, 1H, H-5b), 1.64-1.57 (m, 1H, H-6b), 1.54 (s, 3H, H-9), 1.48 (s, 3H, H-9) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 148.7 (C_{quat}), 142.3 (C_{quat}), 138.8 (C_{quat}), 138.2 (C_{quat}), 136.9 (C_{quat}), 133.0 (C_{quat}), 132.0 (C_{quat}), 128.7 (4C, C-17, C-18), 127.7 (C-19), 115.0 (C-8), 88.7 (C-1), 84.2 (C-7), 73.0 (C-12 or C-13), 71.9 (C-12 or C-13), 29.5 (C-6), 29.1 (C-9), 28.4 (C-9), 25.0 (C-4), 22.5 (C-5) ppm. IR: ν 2917, 2848, 1454, 1435, 1381, 1370, 1342, 1302, 1253, 1215, 1197, 1148, 1117, 1102, 1076, 1061, 1053, 1027, 990, 957, 909, 874, 842, 836, 780, 773, 743, 708, 693, 652, 643, 614, 544, 519 cm⁻¹. HRMS ESI: Calculated for C₂₂H₂₂O₃ [M+H]⁺ 335.16417, found 335.16514. mp = 128°C.

3. Experimental data – Chapter 3

(56) ((4*E*,6*Z*,7*bR*,10*aS*)-9,9-dimethyl-5-pentyl-1,10*a*-dihydro-3*H*-7,7*b*-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-*d'*][1,3]dioxol-4-yl)trimethylsilane



C₂₆H₃₈O₃Si
 MW: 426,672
 Yellow oil
 Yield: <18%

To an oven-dried 0.5-2 mL microwave vial, under argon atmosphere, was loaded starting substrate **1a** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.) in acetonitrile (1 mL, 0.1 M). To this solution were added Pd(OAc)₂ (22.3 mg, 0.1 mmol, 1 eq.) and DavePhos (81.4 mg, 0.2 mmol, 2 eq.) The mixture was purged with argon for 5 min before sealing the vial with a teflon cap. The reaction mixture was heated at 100°C under microwave irradiation for 1.5h. The solid and liquid parts of the reaction mixture were separated. The liquid part was concentrated under reduced pressure and purified by silica gel chromatography (elution with Heptane/Et₂O from 1/0 to 1/1) afforded less than 7.5 mg (< 18 %) of cyclooctatetraene **56** as yellow oil and 5.4 mg (16 %) aromatic compound **29a** as yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.75 (bs, 1H, H-7), 4.72-4.50 (m, 4H, H-19, H-20), 4.61 (s, 1H, H-14), 2.25-2.13 (m, 2H, CH₂), 2.11-1.97 (m, 2H, CH₂), 1.94-1.84 (m, 2H, CH₂), 1.81-1.73 (m, 1H, CH₂), 1.78 (s, 3H, H-16), 1.70-1.61 (m, 1H, CH₂), 1.46 (s, 3H, H-16), 1.35-1.21 (m, 6H, H-10, H-11, H-12), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-13), 0.12 (s, 9H, H-23) ppm.

Computations details

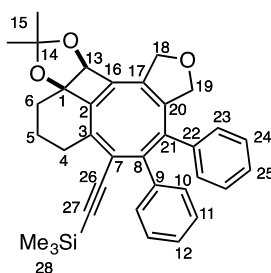
The coordinates (x, y, z) of all the computed intermediates can be found in the supporting information of *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7208-7211.

4. Experimental data – Chapter 4

General procedure 13: Cascade reaction-Sonogashira cross-coupling for preparation of COTs

To an oven-dried 0.5-2 mL microwave vial, under argon atmosphere, was loaded starting substrate **1d** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.) in diisopropylamine (1 mL, 0.1 M). To this solution were added Pd(OAc)₂ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), triphenylphosphine (2.5 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.) and copper iodide (1.8 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.). The vial was sealed with a teflon cap and the mixture was degassed by three cycles of freeze-pump-thaw. Finally, the alkynyl coupling partner (0.12 mmol, 1.2 eq.) was added. The reaction mixture was heated at 100°C under microwave irradiation for 30 min. The reaction mixture was then filtered through a patch of celite and rinsed with Et₂O. After concentration of the mixture under reduced pressure, the crude material was purified by silica gel chromatography affording cyclooctatetraene **28d** and aromatic compound **29c**.

(28dn) **((4Z,6E,7bR,10aS)-9,9-dimethyl-4,5-diphenyl-1,10a-dihydro-3H-7,7b-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-6-yl)ethynyl)trimethylsilane**

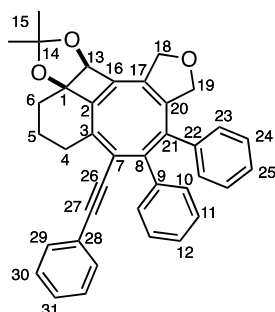


C₃₅H₃₆O₃Si
 MW: 532,76
 Yellow solid
 Yield: 58%

The compound **28dn** was prepared following the **general procedure 13** using compound **1d** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), PPh₃ (2.5 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), CuI (1.8 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), ethynyltrimethylsilane (17 μL, 0.12 mmol, 1.2 eq.) and diisopropylamine (1 mL, 0.1 M). The reaction mixture was heated for 30 min at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O from 1/0 to 8/2) afforded 29.9 mg (58 %) of compound **28dn** as yellow solid.

R_f = 0.33 (Heptane/Et₂O 7/3). **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.28-7.21 (m, 2H, H_{arom}), 7.10-7.00 (m, 6H, H_{arom}), 6.97-6.90 (m, 2H, H_{arom}), 4.86-4.76 (m, 2H, H-18a, H-19a), 4.74 (s, 1H, H-13), 4.70-4.63 (m, 1H, H-18b or H-19b), 4.33-4.24 (m, 1H, H-18b or H-19b), 2.49 (dt, *J* = 16.9 Hz, 4.4 Hz, 1H, H-4a), 2.35-2.25 (m, 1H, H-4b), 2.13-2.05 (m, 1H, H-6a), 1.91 (s, 3H, H-15), 1.89-1.82 (m, 1H, H-6b), 1.80-1.69 (m, 1H, H-5a), 1.65-1.55 (m, 1H, H-5b), 1.52 (s, 3H, H-15), 0.21 (s, 9H, H-28) ppm. **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 155.5 (C-2), 145.9 (C_{quat}), 144.9 (C_{quat}), 144.8 (C_{quat}), 144.6 (C_{quat}), 141.1 (C-9 or C-22), 140.1 (C-9 or C-22), 136.6 (C-8), 131.1 (C_{quat}), 130.5 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 129.3 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 128.0 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 127.3 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 126.9 (C-12 or C-25), 126.7 (C-12 or C-25), 125.4 (C-7), 115.4 (C-14), 104.3 (C-26), 99.8 (C-27), 87.1 (C-1), 83.3 (C-13), 78.0 (C-18 or C-19), 75.5 (C-18 or C-19), 31.9 (C-6), 31.3 (C-4), 29.7 (C-15), 29.6 (C-15), 21.8 (C-5), 0.1 (3C, C-28) ppm. **IR**: ν 2942, 2850, 1441, 1423, 1377, 1370, 1315, 1283, 1248, 1204, 1195, 1153, 1056, 1042, 989, 964, 904, 891, 831, 757, 732, 698, 666, 615, 599, 548, 449 cm⁻¹. **HRMS** ESI: Calculated for C₃₅H₃₆O₃Si [M+Na]⁺ 555.2326, found 555.2304 (Diff.: 4.14 ppm). **mp** = 178°C.

(28dg) **(4Z,6Z,7bR,10aS)-9,9-dimethyl-4,5-diphenyl-6-(phenylethynyl)-1,10a-dihydro-3H-7,7b-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxole**

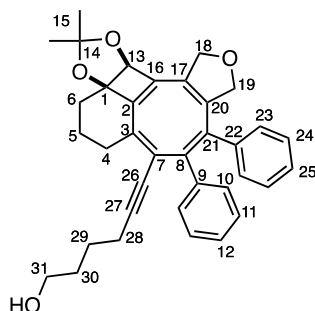


$C_{38}H_{32}O_3$
 MW: 536,67
 Yellow solid
 Yield: 65%

The compound **28dg** was prepared following the **general procedure 13** using compound **1d** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), PPh₃ (2.5 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), CuI (1.8 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), phenylacetylene (13 μ L, 0.12 mmol, 1.2 eq.) and diisopropylamine (1 mL, 0.1 M). The reaction mixture was heated for 30 min at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O from 1/0 to 8/2) afforded 33.9 mg (65 %) of compound **28dg** as yellow solid.

R_f = 0.28 (Heptane/Et₂O 7/3). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.47-7.40 (m, 2H, H_{arom}), 7.36-7.27 (m, 5H, H_{arom}), 7.13-7.01 (m, 6H, H_{arom}), 6.97 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H_{arom}), 4.87-4.79 (m, 2H, H-18a, H-19a), 4.78 (s, 1H, H-13), 4.73-4.66 (m, 1H, H-18b or H-19b), 4.38-4.28 (m, 1H, H-18b or H-19b), 2.60 (dt, J = 16.8 Hz, 4.2 Hz, 1H, H-4a), 2.47-2.35 (m, 1H, H-4b), 2.18-2.08 (m, 1H, H-6a), 1.94 (s, 3H, H-15), 1.92-1.86 (m, 1H, H-6b), 1.84-1.73 (m, 1H, H-5a), 1.68-1.59 (m, 1H, H-5b), 1.54 (s, 3H, H-15) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 155.6 (C-2), 145.8 (C-16 or C-17 or C-20 or C-21), 144.9 (C-16 or C-17 or C-20 or C-21), 144.8 (C-16 or C-17 or C-20 or C-21), 143.6 (C-3), 141.2 (C-9 or C-22), 140.1 (C-9 or C-22), 136.7 (C-8), 131.6 (2C, CH_{arom}), 131.2 (C-16 or C-17 or C-20 or C-21), 130.3 (2C, CH_{arom}), 129.3 (2C, CH_{arom}), 128.5 (2C, CH_{arom}), 128.4 (C-31), 128.0 (2C, CH_{arom}), 127.5 (2C, CH_{arom}), 126.9 (C-12 or C-5), 126.7 (C-12 or C-25), 125.4 (C-7), 123.5 (C-28), 115.4 (C-14), 94.0 (C-27), 89.3 (C-26), 87.1 (C-1), 83.4 (C-13), 78.0 (C-18 or C-19), 75.5 (C-18 or C-19), 31.9 (C-6), 31.3 (C-4), 29.7 (2C, C-15), 21.9 (C-5) ppm. IR: ν 2936, 2834, 1597, 1492, 1441, 1377, 1367, 1307, 1281, 1252, 1218, 1198, 1142, 1088, 1053, 1037, 987, 949, 916, 888, 832, 752, 728, 691, 656, 589, 544, 481 cm⁻¹. HRMS ESI: Calculated for C₃₈H₃₂O₃ [M+Na]⁺ 559.22438, found 559.22672 (Diff.: -4.35 ppm). mp = 184°C.

(28do) **6-((4Z,6Z,7bR,10aS)-9,9-dimethyl-4,5-diphenyl-1,10a-dihydro-3H-7,7b-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-6-yl)hex-5-yn-1-ol**

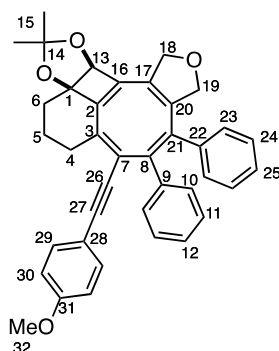


$C_{36}H_{36}O_4$
 MW: 532,68
 Yellow solid
 Yield: 63%

The compound **28do** was prepared following the **general procedure 13** using compound **1d** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), PPh₃ (2.5 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), CuI (1.8 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), 5-hexyn-1-ol (13 μL, 0.12 mmol, 1.2 eq.) and diisopropylamine (1 mL, 0.1 M). The reaction mixture was heated for 30 min at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O from 1/0 to 2/8) afforded 32.5 mg (63 %) of compound **28do** as yellow solid.

R_f = 0.18 (Heptane/Et₂O 3/7). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.21-7.15 (m, 2H, H_{arom}), 7.10-6.98 (m, 6H, H_{arom}), 6.92 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{arom}), 4.84-4.75 (m, 2H, H-18a, H-19a), 4.74 (s, 1H, H-13), 4.70-4.61 (m, 1H, H-18b or H-19b), 4.36-4.27 (m, 1H, H-18b or H-19b), 3.62 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H-31), 2.47 (dt, *J* = 16.6 Hz, 4.5 Hz, 1H, H-4a), 2.43-2.36 (m, 2H, H-28), 2.31-2.21 (m, 1H, H-4b), 2.13-2.04 (m, 1H, H-6a), 1.90 (s, 3H, H-15), 1.88-1.80 (m, 1H, H-6b), 1.80-1.55 (m, 7H, H-5, H-29, H-30, OH), 1.51 (s, 3H, H-15) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 155.7 (C-2), 145.4 (2C, C_{quat}), 144.3 (C_{quat}), 142.0 (C_{quat}), 141.3 (C-9 or C-22), 140.1 (C-9 or C-22), 136.2 (C-8), 131.1 (C_{quat}), 130.3 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 129.3 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 128.0 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 127.4 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 126.8 (C-12 or C-25), 126.5 (C-12 or C-25), 126.0 (C-7), 115.3 (C-14), 95.0 (C-27), 87.0 (C-1), 83.4 (C-13), 80.6 (C-26), 78.0 (C-18 or C-19), 75.5 (C-18 or C-19), 62.5 (C-31), 32.0 (2C, C-6, C-29 or C-30), 31.1 (C-4), 29.7 (2C, C-15), 25.1 (C-29 or C-30), 22.0 (C-5), 19.7 (C-28) ppm. IR: ν 3389, 2933, 2859, 1488, 1441, 1378, 1368, 1309, 1282, 1251, 1196, 1165, 1138, 1106, 1047, 991, 915, 834, 761, 727, 702, 694, 653, 585, 539 cm⁻¹. HRMS ESI: Calculated for C₃₆H₃₆O₄ [M+H]⁺ 533.26863, found 533.26842 (Diff.: 0.4 ppm). mp = 88°C.

(28dp) **(4Z,6Z,7bR,10aS)-6-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-9,9-dimethyl-4,5-diphenyl-1,10a-dihydro-3H-7,7b-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxole**



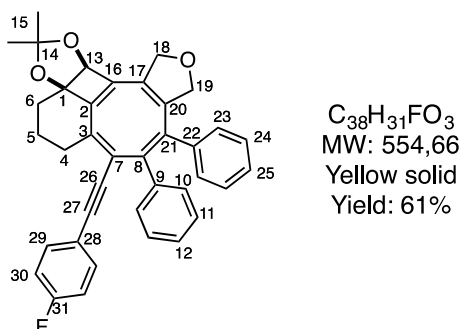
C₃₉H₃₄O₄
MW: 566,70
Yellow solid
Yield: 65%

The compound **28dp** was prepared following the **general procedure 13** using compound **1d** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), PPh₃ (2.5 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), CuI (1.8 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), (4-methoxyphenyl)acetylene (15 μL, 0.12 mmol, 1.2 eq.) and diisopropylamine (1 mL, 0.1 M). The reaction mixture was heated for 30 min at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O from 1/0 to 8/2) afforded 35.7 mg (65 %) of compound **28dp** as yellow solid.

R_f = 0.19 (Heptane/Et₂O 7/3). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.13 (AB system, *J*_{AB} = 7.1 Hz, Δν = 131 Hz, 4H, H_{arom}), 7.11 (AB system, *J*_{AB} = 8.7 Hz, Δν = 208 Hz, 4H, H_{arom}), 7.12-7.02 (m, 6H, H_{arom}), 4.86-4.79

(m, 2H, H-18a, H-19a), 4.78 (s, 1H, H-13), 4.73-4.64 (m, 1H, H-18b or H-19b), 4.36-4.28 (m, 1H, H-18b or H-19b), 3.81 (s, 3H, H-32), 2.58 (dt, $J = 16.6$ Hz, 4.1 Hz, 1H, H-4a), 2.45-2.33 (m, 1H, H-4b), 2.16-2.07 (m, 1H, H-6a), 1.94 (s, 3H, H-15), 1.92-1.85 (m, 1H, H-6b), 1.84-1.72 (m, 1H, H-5a), 1.69-1.58 (m, 1H, H-5b), 1.54 (s, 3H, H-15) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 159.8 (C-31), 155.7 (C-2), 145.6 (C-16 or C-17 or C-20 or C-21), 145.1 (C-16 or C-17 or C-20 or C-21), 144.5 (C-16 or C-17 or C-20 or C-21), 142.5 (C-3), 141.3 (C-9 or C-22), 140.1 (C-9 or C-22), 136.5 (C-8), 133.0 (2C, C-29), 131.2 (C-16 or C-17 or C-20 or C-21), 130.3 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 129.3 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 128.0 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 127.5 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 126.9 (C-12 or C-25), 126.7 (C-12 or C-25), 125.8 (C-7), 115.6 (C-28), 115.3 (C-14), 114.1 (2C, C-30), 94.2 (C-27), 88.2 (C-26), 87.1 (C-1), 83.4 (C-13), 78.0 (C-18 or C-19), 75.5 (C-18 or C-19), 55.4 (C-32), 32.0 (C-6), 31.3 (C-4), 29.7 (2C, C-15), 21.9 (C-5) ppm. IR: ν 2946, 2848, 1602, 1504, 1446, 1432, 1367, 1314, 1284, 1247, 1173, 1143, 1129, 1049, 1019, 907, 829, 776, 739, 699, 613, 586, 545, 458 cm^{-1} . HRMS ESI: Calculated for $\text{C}_{39}\text{H}_{34}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 567.2530, found 567.2525 (Diff.: 0.88 ppm). mp = 144°C.

(28dq) (4Z,6Z,7bR,10aS)-6-((4-fluorophenyl)ethynyl)-9,9-dimethyl-4,5-diphenyl-1,10a-dihydro-3H-7,7b-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxole

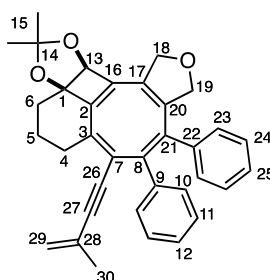


The compound **28dq** was prepared following the **general procedure 13** using compound **1d** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), PPh_3 (2.5 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), CuI (1.8 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq), (4-fluorophenyl)acetylene (13 μL , 0.12 mmol, 1.2 eq.) and diisopropylamine (1 mL, 0.1 M). The reaction mixture was heated for 30 min at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/ Et_2O from 1/0 to 8/2) afforded 32.7 mg (61 %) of compound **28dq** as yellow solid.

$R_f = 0.25$ (Heptane/ Et_2O 7/3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.40 (dd, $J = 8.3$ Hz, 5.5 Hz, 2H, H-29), 7.27 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_{arom}), 7.13-6.98 (m, 8H, H_{arom}), 6.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_{arom}), 4.86-4.79 (m, 2H, H-18a, H-19a), 4.78 (s, 1H, H-13), 4.72-4.65 (m, 1H, H-18b or H-19b), 4.38-4.28 (m, 1H, H-18b or H-19b), 2.58 (dt, $J = 16.7$ Hz, 4.4 Hz, 1H, H-4a), 2.46-2.34 (m, 1H, H-4b), 2.18-2.08 (m, 1H, H-6a), 1.94 (s, 3H, H-15), 1.92-1.85 (m, 1H, H-6b), 1.85-1.73 (m, 1H, H-5a), 1.69-1.58 (m, 1H, H-5b), 1.54 (s, 3H, H-15) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 162.6 ($^1J_{\text{C-F}} = 248.3$ Hz, C-31), 155.5 (C-2), 145.8 (C-16 or C-17 or C-20 or C-21), 144.9 (C-16 or C-17 or C-20 or C-21), 144.8 (C-16 or C-17 or C-20 or C-21), 143.6 (C-3), 141.2 (C-9 or C-22), 140.0 (C-9 or C-22), 136.8 (C-8), 133.4 ($^3J_{\text{C-F}} = 8.2$ Hz, 2C, C-29), 131.2 (C-16 or C-17 or C-20 or C-21), 130.3 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 129.3 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 128.0 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 127.5 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 127.0 (C-12 or C-

25), 126.8 (C-12 or C-25), 125.2 (C-7), 119.6 ($^4J_{C-F} = 3.0$ Hz, C-28), 115.8 ($^2J_{C-F} = 22.1$ Hz, 2C, C-30), 115.4 (C-14), 92.9 (C-27), 89.0 (C-26), 87.1 (C-1), 83.4 (C-13), 78.0 (C-18 or C-19), 75.5 (C-18 or C-19), 31.9 (C-6), 31.3 (C-4), 29.7 (2C, C-15), 21.9 (C-5) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 376 MHz): δ -110.6 ppm. **IR**: ν 2935, 2843, 1599, 1504, 1441, 1379, 1367, 1309, 1255, 1218, 1206, 1142, 1091, 1056, 1038, 917, 833, 732, 699, 629, 585, 531, 476 cm^{-1} . **HRMS** ESI: Calculated for $\text{C}_{38}\text{H}_{31}\text{FO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 577.21494, found 577.21766 (Diff.: -4.91 ppm). **mp** = 79°C.

(28dr) **(4Z,6Z,7bR,10aS)-9,9-dimethyl-6-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-4,5-diphenyl-1,10a-dihydro-3H-7,7b-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxole**

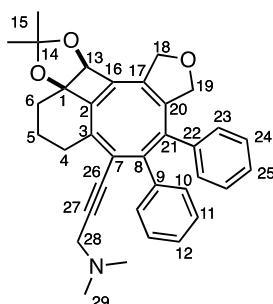


$\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{O}_3$
 MW: 500,64
 Yellow solid
 Yield: 50%

The compound **28dr** was prepared following the **general procedure 13** using compound **1d** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), PPh_3 (2.5 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), CuI (1.8 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), 2-methylbut-1-en-3-yne (11 μL , 0.12 mmol, 1.2 eq.) and diisopropylamine (1 mL, 0.1 M). The reaction mixture was heated for 30 min at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/ Et_2O from 1/0 to 8/2) afforded 24.3 mg (50 %) of compound **28dr** as yellow solid.

$R_f = 0.28$ (Heptane/ Et_2O 7/3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.25-7.19 (m, 2H, H_{arom}), 7.10-7.01 (m, 6H, H_{arom}), 6.96-6.90 (m, 2H, H_{arom}), 5.31 (s, 1H, H-29a), 5.25 (s, 1H, H-29b), 4.85-4.77 (m, 2H, H-18a, H-19a), 4.76 (s, 1H, H-13), 4.71-4.63 (m, 1H, H-18b or H-19b), 4.34-4.26 (m, 1H, H-18b or H-19b), 2.49 (dt, $J = 16.7$ Hz, 4.4 Hz, 1H, H-4a), 2.37-2.25 (m, 1H, H-4b), 2.14-2.05 (m, 1H, H-6a), 1.92 (s, 6H, H-15, H-30), 1.90-1.83 (m, 1H, H-6b), 1.80-1.70 (m, 1H, H-5a), 1.65-1.56 (m, 1H, H-5b), 1.53 (s, 3H, H-15) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 155.6 (C-2), 145.7 (C-16 or C-17 or C-20 or C-21), 144.9 (C-16 or C-17 or C-20 or C-21), 144.7 (C-16 or C-17 or C-20 or C-21), 143.4 (C-3), 141.2 (C-9 or C-22), 140.1 (C-9 or C-22), 136.5 (C-8), 131.2 (C-16 or C-17 or C-20 or C-21), 130.3 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 129.3 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 128.0 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 127.4 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 127.1 (C-28), 126.9 (C-12 or C-25), 126.7 (C-12 or C-25), 125.4 (C-7), 122.0 (C-29), 115.4 (C-14), 95.4 (C-27), 88.3 (C-26), 87.1 (C-1), 83.4 (C-13), 78.0 (C-18 or C-19), 75.5 (C-18 or C-19), 31.9 (C-6), 31.2 (C-4), 29.7 (C-15), 29.6 (C-15), 23.4 (C-30), 21.9 (C-5) ppm. **IR**: ν 2939, 2858, 1599, 1443, 1370, 1310, 1281, 1255, 1194, 1152, 1101, 1043, 990, 919, 889, 832, 782, 753, 734, 726, 696, 651, 586, 539, 465 cm^{-1} . **HRMS** ESI: Calculated for $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 523.22436, found 523.22737 (Diff.: -6.01 ppm). **mp** = 130°C.

(28ds) **3-((4Z,6Z,7bR,10aS)-9,9-dimethyl-4,5-diphenyl-1,10a-dihydro-3H-7,7b-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-6-yl)-N,N-dimethylprop-2-yn-1-amine**



C₃₅H₃₅NO₃
 MW: 517,67
 Yellow solid
 Yield: 71%

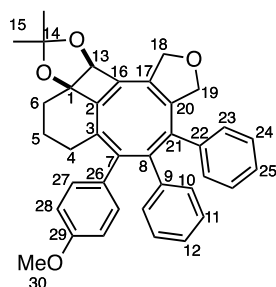
The compound **28ds** was prepared following the **general procedure 13** using compound **1d** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), PPh₃ (2.5 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), CuI (1.8 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq), *N,N*-dimethylprop-2-yn-1-amine (13 μL, 0.12 mmol, 1.2 eq.) and diisopropylamine (1 mL, 0.1 M). The reaction mixture was heated for 30 min at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O from 1/0 to 0/1) afforded 35.5 mg (71 %) of compound **28ds** as yellow solid.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.21-7.14 (m, 2H, H_{arom}), 7.09-6.98 (m, 6H, H_{arom}), 6.94-6.89 (m, 2H, H_{arom}), 4.82-4.75 (m, 2H, H-18a, H-19a), 4.74 (s, 1H, H-13), 4.70-4.61 (m, 1H, H-18b or H-19b), 4.37-4.28 (m, 1H, H-18b or H-19b), 3.45 (s, 2H, H-28), 2.50 (dt, *J* = 16.7 Hz, 4.0 Hz, 1H, H-4a), 2.34-2.27 (m, 1H, H-4b), 2.24 (s, 6H, H-29), 2.13-2.05 (m, 1H, H-6a), 1.89 (s, 3H, H-15), 1.87-1.81 (m, 1H, H-6b), 1.80-1.70 (m, 1H, H-5a), 1.65-1.58 (m, 1H, H-5b), 1.51 (s, 3H, H-15) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 155.6 (C-2), 145.6 (C-16 or C-17 or C-20 or C-21), 144.9 (C-16 or C-17 or C-20 or C-21), 144.7 (C-16 or C-17 or C-20 or C-21), 143.4 (C-3), 141.1 (C-9 or C-22), 140.0 (C-9 or C-22), 136.6 (C-8), 131.1 (C-16 or C-17 or C-20 or C-21), 130.3 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 129.3 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 128.0 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 127.5 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 126.9 (C-12 or C-25), 126.6 (C-12 or C-25), 125.2 (C-7), 115.4 (C-14), 88.8 (C-26 or C-27), 87.0 (C-1), 85.0 (C-26 or C-27), 83.4 (C-13), 78.0 (C-18 or C-19), 75.5 (C-18 or C-19), 48.7 (C-28), 44.0 (2C, C-29), 31.9 (C-6), 31.2 (C-4), 29.7 (C-15), 29.6 (C-15), 21.9 (C-5) ppm.

General procedure 14: Cascade reaction-Suzuki cross-coupling for preparation of COTs

To a 0.5-2 mL microwave vial, under argon atmosphere, was loaded starting substrate **1d** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.) in degassed anhydrous THF (1 mL, 0.1 M). To this solution were added Pd(OAc)₂ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), triphenylphosphine (2.5 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), boronic acid coupling partner (0.13 mmol, 1.3 eq.) and an aqueous NaOH 1M solution (0.15 mL, 0.15 mmol, 1.5 eq.). The vial was sealed with a teflon cap. The reaction mixture was heated at 100°C under microwave irradiation until consumption of **1d**. The reaction mixture was then filtered through a patch of celite and rinsed with Et₂O. After concentration of the mixture under reduced pressure, the crude material was purified by silica gel chromatography affording cyclooctatetraene **28d** and aromatic compound **29c**.

(28du) **(4Z,6Z,7bR,10aS)-6-(4-methoxyphenyl)-9,9-dimethyl-4,5-diphenyl-1,10a-dihydro-3H-7,7b-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxole**

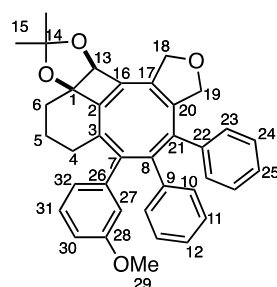


$C_{37}H_{34}O_4$
MW: 542,68
Yellow solid
Yield: 53%

The compound **28du** was prepared following the **general procedure 14** using compound **1d** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), PPh₃ (2.5 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), 4-methoxyphenylboronic acid (19.2 mg, 0.13 mmol, 1.3 eq.), THF (1 mL, 0.1 M) and NaOH 1M solution (0.15 mL, 0.15 mmol, 1.5 eq.). The reaction mixture was heated for 30 min at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O from 1/0 to 8/2) afforded 28 mg (53 %) of compound **28du** as yellow solid.

$R_f = 0.27$ (Heptane/Et₂O 6/4). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.11-7.00 (m, 5H, H_{arom}), 6.96-6.86 (m, 5H, H_{arom}), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{arom}), 6.74 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_{arom}), 4.91-4.81 (m, 2H, H-18a, H-19a), 4.76 (s, 1H, H-13), 4.74-4.67 (m, 1H, H-18b or H-19b), 4.52-4.42 (m, 1H, H-18b or H-19b), 3.81 (s, 3H, H-30), 2.22 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, H-4), 2.14-2.06 (m, 1H, H-6a), 2.02-1.94 (m, 1H, H-6b), 1.92 (s, 3H, H-15), 1.70-1.58 (m, 2H, H-5), 1.53 (s, 3H, H-15) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 158.6 (C-29), 157.2 (C-2), 149.2 (C_{quat}), 145.2 (C_{quat}), 144.9 (C_{quat}), 143.8 (C_{quat}), 141.3 (C_{quat}), 140.2 (C_{quat}), 135.3 (C_{quat}), 133.3 (C_{quat}), 131.7 (C_{quat}), 131.6 (C_{quat}), 130.9 (2C, C-27), 130.3 (2C, C-23), 129.5 (2C, C-10 or C-24), 128.0 (2C, C-11), 127.2 (2C, C-10 or C-24), 126.8 (C-12), 126.3 (C-25), 115.0 (C-14), 113.6 (2C, C-28), 87.9 (C-1), 82.5 (C-13), 78.1 (C-18 or C-19), 75.6 (C-18 or C-19), 55.3 (C-30), 31.5 (C-6), 30.3 (C-4), 29.8 (C-15), 29.7 (C-15), 22.4 (C-5) ppm. IR: ν 2934, 2838, 1606, 1511, 1504, 1441, 1379, 1284, 1246, 1207, 1105, 1050, 1035, 1003, 911, 837, 780, 731 699, 592, 567 cm⁻¹. HRMS ESI: Calculated for C₃₇H₃₄O₄ [M+Na]⁺ 565.23494, found 565.23241 (Diff.: 4.66 ppm). mp = 191°C.

(28dv) **(4Z,6Z,7bR,10aS)-6-(3-methoxyphenyl)-9,9-dimethyl-4,5-diphenyl-1,10a-dihydro-3H-7,7b-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxole**

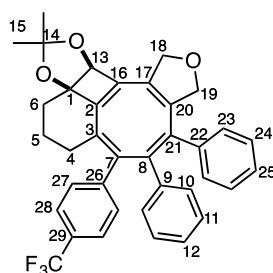


$C_{37}H_{34}O_4$
MW: 542,68
Yellow oil
Yield: 15%

The compound **28dv** was prepared following the **general procedure 14** using compound **1d** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), PPh₃ (2.5 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), 3-methoxyphenylboronic acid (19.2 mg, 0.13 mmol, 1.3 eq.), THF (1 mL, 0.1 M) and NaOH 1M solution (0.15 mL, 0.15 mmol, 1.5 eq.). The reaction mixture was heated for 30 min at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O from 9/1 to 8/2) afforded 8 mg (15 %) of compound **28dv** as yellow oil.

R_f = 0.30 (Heptane/Et₂O 6/4). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H-31), 7.09-7.02 (m, 3H, H_{arom}), 6.96-6.87 (m, 5H), 6.81-6.72 (m, 4H, H-30, H-32, H_{arom}), 6.68 (s, 1H, H-27), 4.91-4.83 (m, 2H, H-18a, H-19a), 4.77 (s, 1H, H-13), 4.75-4.67 (m, 1H, H-18b or H-19b), 4.51-4.43 (m, 1H, H-18b or H-19b), 3.74 (s, 3H, H-29), 2.23 (t, J = 5.6 Hz, 2H, H-4), 2.14-2.06 (m, 1H, H-6a), 2.02-1.96 (m, 1H, H-6b), 1.92 (s, 3H, H-15), 1.70-1.63 (m, 1H, H-5a), 1.53 (s, 3H, H-15), 1.24-1.18 (m, 1H, H-5b) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 159.4 (C-28), 157.1 (C-2), 149.1 (C_{quat}), 145.2 (C-17 or C-20), 145.1 (C_{quat}), 144.0 (C-7), 141.1 (C_{quat}), 140.8 (C-26), 140.1 (C_{quat}), 135.6 (C_{quat}), 133.9 (C-3), 131.6 (C-17 or C-20), 130.4 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 129.5 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 129.2 (C-31), 128.0 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 127.3 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 126.8 (C-12), 126.4 (C-25), 122.4 (C-30 or C-32), 115.5 (C-27), 115.1 (C-14), 112.5 (C-30 or C-32), 87.8 (C-1), 82.6 (C-13), 78.1 (C-18 or C-19), 75.6 (C-18 or C-19), 55.3 (C-29), 31.5 (C-6), 30.3 (C-4), 29.8 (C-15), 29.7 (C-15), 22.4 (C-5) ppm. IR: ν 2929, 2850, 1728, 1595, 1574, 1488, 1442, 1379, 1368, 1310, 1284, 1253, 1208, 1158, 1104, 1049, 1007, 913, 853, 775, 735, 711, 699, 540 cm⁻¹. HRMS ESI: Calculated for C₃₇H₃₄O₄ [M+Na]⁺ 565.23494, found 565.23257 (Diff.: 4.37 ppm).

(28dw) (4Z,6Z,7bR,10aS)-9,9-dimethyl-4,5-diphenyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,10a-dihydro-3H-7,7b-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxole



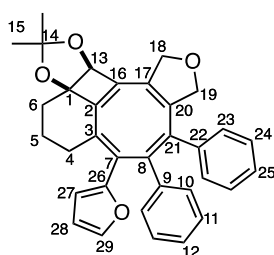
C₃₇H₃₁F₃O₃
 MW: 580,65
 Yellow solid
 Yield: 43%

The compound **28dw** was prepared following the **general procedure 14** using compound **1d** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), PPh₃ (2.5 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), 4-trifluoromethylphenylboronic acid (24 mg, 0.13 mmol, 1.3 eq.), THF (1 mL, 0.1 M) and NaOH 1M solution (0.15 mL, 0.15 mmol, 1.5 eq.). The reaction mixture was heated for 30 min at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O from 9/1 to 8/2) afforded 24 mg (43 %) of compound **28dw** as yellow solid.

R_f = 0.38 (Heptane/Et₂O 6/4). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.38 (AB system, J_{AB} = 8.0 Hz, $\Delta\nu$ = 124.9 Hz, 4H, H-27, H-28), 7.11-7.02 (m, 3H, H-11, H-12), 6.98-6.85 (m, 5H, H-10, H-24, H-25), 6.72 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H-23), 4.94-4.82 (m, 2H, H-18a or H-19a), 4.78 (s, 1H, H-13), 4.76-4.67 (m, 1H, H-18b or H-19b), 4.53-4.44 (m, 1H, H-18b or H-19b), 2.25-1.96 (m, 4H, H-4, H-6), 1.93 (s, 3H, H-15), 1.74-1.65 (m, 1H,

H-5a), 1.54 (s, 3H, H-15), 1.25-1.16 (m, 1H, H-5b) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 156.6 (C-2), 148.5 (C-21), 145.5 (C-16 or C-17 or C-20), 145.3 (C-16 or C-17 or C-20), 143.4 (C-26), 142.9 (C-7), 140.7 (C-8), 139.8 (C-9), 136.5 (C-22), 135.1 (C-3), 131.7 (C-17 or C-20), 130.2 (2C, C-23), 130.1 (2C, C-27), 129.3 (2C, C-10 or C-24), 129.1 (q, $^2J_{\text{CF}} = 31.7$ Hz, C-29), 128.1 (2C, C-11), 127.5 (2C, C-10 or C-24), 127.0 (C-12), 126.5 (C-25), 125.2 (q, $^3J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz, 2C, C-28), 124.3 (q, $^1J_{\text{CF}} = 272.2$ Hz, C-30), 115.3 (C-14), 87.7 (C-1), 82.7 (C-13), 77.5 (C-18 or C-19), 75.6 (C-18 or C-19), 31.5 (C-6), 30.3 (C-4), 29.8 (C-15), 29.7 (C-15), 22.3 (C-5) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 376 MHz): δ -62.4 ppm. **IR**: ν 2932, 2849, 1613, 1441, 1369, 1322, 1252, 1207, 1164, 1121, 1105, 1067, 1053, 1018, 1003, 910, 849, 731, 718, 699, 610 cm^{-1} . **HRMS** ESI: Calculated for $\text{C}_{37}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 603.21178, found 603.21203 (Diff.: -0.42 ppm). **mp** = 196°C.

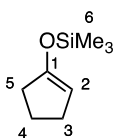
(28dx) **(4Z,6E,7bR,10aS)-6-(furan-2-yl)-9,9-dimethyl-4,5-diphenyl-1,10a-dihydro-3H-7,7b-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxole**



$\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{O}_4$
 MW: 502,61
 Yellow oil
 Yield: 51%

The compound **28dx** was prepared following the **general procedure 14** using compound **1d** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), PPh_3 (2.5 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), 2-furanboronic acid (14.6 mg, 0.13 mmol, 1.3 eq.), THF (1 mL, 0.1 M) and NaOH 1M solution (0.15 mL, 0.15 mmol, 1.5 eq.). The reaction mixture was heated for 45 min at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/ Et_2O from 9/1 to 8/2) afforded 25 mg (51 %) of compound **28dx** as yellow oil.

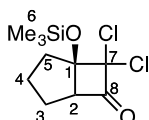
$R_f = 0.27$ (Heptane/ Et_2O 6/4). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.42 (bs, 1H, H-29), 7.20-7.10 (m, 3H, H_{arom}), 7.09-6.91 (m, 7H, H_{arom}), 6.39 (dd, $J = 3.1$ Hz, 1.4 Hz, 1H, H-28), 6.34 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-27), 4.90-4.83 (m, 1H, H-18a or H-19a), 4.82 (s, 1H, H-13), 4.75-4.63 (m, 2H, H-18b or H-19b, H-18a or H-19a), 4.54-4.45 (m, 1H, H-18b or H-19b), 2.71 (dt, $J = 17.3$ Hz, 5.0 Hz, 1H, H-4a), 2.65-2.54 (m, 1H, H-4b), 2.19-2.09 (m, 1H, H-6a), 2.03-1.91 (m, 1H, H-6b), 1.91-1.78 (m, 1H, H-5a), 1.70 (s, 3H, H-15), 1.67-1.58 (m, 1H, H-5b), 1.48 (s, 3H, H-15) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 157.6 (C-2), 154.5 (C-26), 145.9 (C-17 or C-20), 145.8 (C_{quat}), 143.5 (C-16), 141.9 (C-29), 141.5 (C_{quat}), 140.1 (C_{quat}), 137.6 (C_{quat}), 133.6 (2C, C-3, C-7), 131.8 (C-17 or C-20), 130.5 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 129.6 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 128.2 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 127.3 (2C, C-10 or C-11 or C-23 or C-24), 127.2 (C-12), 126.5 (C-25), 115.3 (C-14), 111.4 (C-28), 100.0 (C-27), 87.0 (C-1), 83.2 (C-13), 77.8 (C-18 or C-19), 75.5 (C-18 or C-19), 31.8 (C-6), 30.6 (C-4), 29.7 (C-15), 29.6 (C-15), 22.2 (C-5) ppm. **IR**: ν 2928, 2850, 1597, 1492, 1442, 1379, 1368, 1309, 1253, 1206, 1153, 1107, 1051, 1004, 948, 911, 884, 835, 778, 730, 702, 648, 593, 540 cm^{-1} . **HRMS** ESI: Calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 525.20364, found 525.20175 (Diff.: 3.75 ppm).

(80) (cyclopent-1-en-1-yloxy)trimethylsilane

$C_8H_{16}OSi$
MW: 156,30
Orange oil

To a solution of cyclopentanone (11.8 mL, 133 mmol, 1 eq.) in DMF (50 mL) were added freshly distilled triethylamine (44 mL, 320 mmol, 2.4 eq.) and freshly distilled Me_3SiCl (20.4 mL, 160 mmol, 1.2 eq.) dropwise. The reaction mixture was stirred at 90°C overnight. After cooling to ambient temperature, the reaction mixture was diluted with pentane. The solution was washed with water (3x) and with brine, dried over $MgSO_4$ and then concentrated *in vacuo*. An orange oil was obtained which was directly used in the next step without further purification.

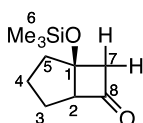
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4.62 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-2), 2.30-2.21 (m, 4H, H-3, H-5), 1.90-1.80 (m, 2H, H-4), 0.20 (s, 9H, H-6) ppm. ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 155.1 (C-1), 102.3 (C-2), 33.7 (C-5), 28.9 (C-3), 21.5 (C-4), 0.2 (3C, C-6) ppm. Spectroscopic data for this intermediate match with those reported in the literature.¹⁹⁸

(82) (1R)-7,7-dichloro-1-((trimethylsilyl)oxy)bicyclo[3.2.0]heptan-6-one

$C_{10}H_{16}Cl_2O_2Si$
MW: 267,22
Brown oil

The (cyclopent-1-en-1-yloxy)trimethylsilane **80** (20.8 g, 133 mmol, 1 eq.) was dissolved in hexane (200 mL). Triethylamine (22.2 mL, 160 mmol, 1.2 eq.) was added, followed by a solution of dichloroacetyl chloride (12.8 mL, 133 mmol, 1 eq.) in hexane (100 mL) dropwise over 2h. The reaction mixture was then stirred at room temperature overnight before being filtered over a pad of silica, rinsing with pentane. The solution was concentrated *in vacuo* to give 21.7 g (61 % over two steps) of compound **82** as a brown oil. This material was directly used in the next step without further purification.

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-2), 2.54 (dd, $J = 13.6$ Hz, 6.7 Hz, 1H, H-5a), 2.12-2.00 (m, 2H, H-5b, H-4a), 1.99-1.85 (m, 2H, H-4b, H-3a), 1.65-1.51 (m, 1H, H-3b), 0.25 (s, 9H, H-6) ppm. ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 199.4 (C-8), 92.4 (C-1 or C-7), 88.0 (C-1 or C-7), 68.0 (C-2), 38.3 (C-5), 29.3 (C-4), 26.4 (C-3), 1.8 (3C, C-6) ppm. MS (GC, EI, 70 eV): m/z 265.91 ($[M^+]$, 1 %), 250.87 (2 %), 222.89 (4 %), 202.93 (10 %), 156.02 (12 %), 113.93 (10 %), 92.86 (14 %), 78.97 (20 %), 72.94 (100 %), 54.94 (6 %). Spectroscopic data for this intermediate match with those reported in the literature.¹⁹⁸

(85) (1S)-1-((trimethylsilyl)oxy)bicyclo[3.2.0]heptan-6-one

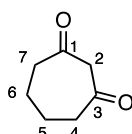
$C_{10}H_{18}O_2Si$
MW: 198,34
Orange oil
Yield: 78%

¹⁹⁸ J. A. Ragan, T. W. Makowski, D. J. am Ende, P. J. Clifford, G. R. Young, A. K. Conrad, S. A. Eisenbeis, *Org. Process Res. Dev.* **1998**, 2, 379–381.

Compound **82** (21.7 g, 81.2 mmol, 1 eq.) was dissolved in 2-propanol (360 mL). Argon was bubbled through the solution for 15 min. 10 wt% Pd/C (4.32 g, 4 mmol, 0.05 eq.) and sodium formate (27.6 g, 406 mmol, 5 eq.) were added. Argon was bubbled through the solution for 5 min. The reaction mixture was heated at 80°C for 14h. After being cooled to room temperature, the mixture was filtered through a pad a celite, rinsing with 2-propanol. The solution was concentrated *in vacuo*. The residue dissolved in Et₂O was washed with half-saturated brine (3x) and with brine (1x), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to provide 12.58 g (78 %) of compound **85** as an orange oil. This material was directly used in the next step without further purification.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.37-3.22 (m, 2H, H-7), 2.95 (dd, *J* = 17.9 Hz, 3.4 Hz, 1H, H-2), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.97-1.76 (m, 4H), 1.63-1.48 (m, 1H), 0.17 (s, 9H, H-6) ppm. MS (GC, EI, 70 eV): *m/z* 182.94 (12 %), 170.00 (53 %), 156.00 (55 %), 154.97 (76 %), 140.95 (14 %), 126.93 (28 %), 114.96 (10 %), 74.95 (100 %), 72.95 (85 %). Spectroscopic data for this intermediate match with those reported in the literature.¹⁹⁹

(75) cycloheptane-1,3-dione

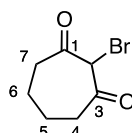


C₇H₁₀O₂
MW: 126,16
Pale yellow oil
Yield: 51%

A solution of compound **85** (12.6 g, 63.4 mmol, 1 eq.) in a mixture 1:1 of water (25 mL) and 2-propanol (25 mL) was cooled to 0°C. A mixture 2:1 of water (12 mL) and acetic acid (6 mL) was added dropwise via an addition funnel over 30 min. The internal temperature was maintained below 5°C during the addition. The reaction mixture was then allowed to warm up to room temperature and was stirred at that temperature overnight. The reaction mixture was then extracted with Et₂O (2x). Combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O from 2/1 to 1/1) afforded 4.09 g (51 %) of cycloheptane-1,3-dione **75** as pale yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.60 (s, 2H, H-2), 2.63-2.54 (m, 4H, H-4, H-7), 2.03-1.94 (m, 4H, H-5, H-6) ppm. MS (GC, EI, 70 eV): *m/z* 126.14 ([M⁺], 26 %), 98.10 (42 %), 83.00 (28 %), 70.00 (40 %), 55.05 (100 %). Spectroscopic data for this intermediate match with those reported in the literature.¹⁹⁹

(92) 2-bromocycloheptane-1,3-dione



C₇H₉BrO₂
MW: 205,05

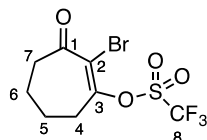
To a solution of cycloheptane-1,3-dione **75** (50 mg, 0.4 mmol, 1 eq.) in a 1:1 mixture of CCl₄ (0.6 mL) and water (0.6 mL) at 0°C, was added dropwise a solution of Br₂ (22 μL, 0.44 mmol, 1.1 eq.) in CCl₄ (0.6 mL). The reaction mixture was stirred at 0°C for 2h. The mixture was extracted with DCM. The

¹⁹⁹ N. Do, R. E. McDermott, J. A. Ragan, *Org. Synth.* **2008**, *85*, 138–146.

organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo* affording the 2-bromocycloheptane-1,3-dione **92**. This material was directly used in the next step without further purification.

MS (GC, EI, 70 eV): m/z 204.05 ($[\text{M}^+]$, 1 %), 119.91 (12 %), 97.06 (100 %), 79.04 (14 %), 69.01 (20 %), 55.03 (40 %).

(89)	2-bromo-3-oxocyclohept-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate
-------------	---

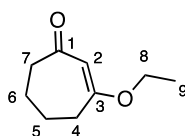


$\text{C}_8\text{H}_8\text{BrF}_3\text{O}_4\text{S}$
 MW: 337,11
 Orange oil
 Yield: 23%

To a solution of 2-bromocycloheptane-1,3-dione **92** (81.3 mg, 0.4 mmol, 1 eq.) in anhydrous CH_2Cl_2 (1.5 mL) at 0°C was added freshly distilled Et_3N (66 μL , 0.48 mmol, 1.2 eq.) followed by slow addition of triflic anhydride (79 μL , 0.48 mmol, 1.2 eq.). The reddish solution was stirred for 10 min at 0°C and then 20 min at room temperature. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/ Et_2O 85/15) afforded 30.5 mg (23 %) of product **89** as orange oil.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.85 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, H-7), 2.80 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-4), 2.01-1.86 (m, 4H, H-5, H-6) ppm. **MS** (GC, EI, 70 eV): m/z 337.86 (6 %), 335.86 ($[\text{M}^+]$, 6 %), 187.93 (18 %), 185.93 (18 %), 148.90 (11 %), 146.90 (10 %), 120.92 (13 %), 118.92 (14 %), 107.03 (26 %), 83.04 (33 %), 79.04 (83 %), 68.98 (100 %).

(90)	3-ethoxycyclohept-2-en-1-one
-------------	-------------------------------------

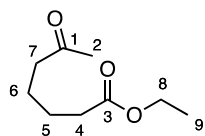


$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$
 MW: 154,21
 Colorless oil
 Yield: 80%

To a solution of cycloheptane-1,3-dione **75** (1.43 g, 11.3 mmol, 1 eq.) in anhydrous chloroform (22.8 mL) were added ethanol (1.6 mL, 28.2 mmol, 2.5 eq.) and *p*-toluenesulfonic acid (26 mg, 0.14 mmol, 0.01 eq.). The reaction mixture was heated at 80°C for 2.5h, meanwhile, the water formed was removed thanks to freshly activated 4\AA molecular sieves placed in a dropping funnel on the top of the the round-bottomed flask. The mixture was cooled to room temperature and sodium carbonate (1 g) was added. The mixture was stirred for 10 min before being filtered. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/ Et_2O 1/1) afforded 1.4 g (80 %) of product **90** as colorless oil.

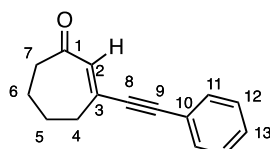
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.37 (s, 1H, H-2), 3.79 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-8), 2.62-2.52 (m, 4H, H-4, H-7), 1.91-1.74 (m, 4H, H-5, H-6), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-9) ppm. **MS** (GC, EI, 70 eV): m/z 154.04 ($[\text{M}^+]$, 65 %), 125.00 (85 %), 97.00 (100 %), 68.99 (75 %). Spectroscopic data for this intermediate match with those reported in the literature.²⁰⁴

²⁰⁴ H. Rinderhagen, J. Mattay, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 851–74.

(93) ethyl 6-oxoheptanoate

$C_9H_{16}O_3$
MW: 172,22
Colorless oil
Yield: 6%

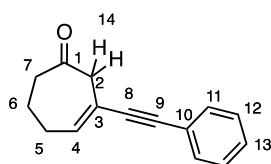
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-8), 2.44 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-7), 2.30 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-4), 2.13 (s, 3H, H-2), 1.63-1.54 (m, 4H, H-5, H-6), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-9) ppm. Spectroscopic data for this intermediate match with those reported in the literature.²³⁵

(94) 3-(phenylethynyl)cyclohept-2-en-1-one

$C_{15}H_{14}O$
MW: 210,28
White solid
Yield: 56%

The compound **94** was prepared following the **general procedure 1** using phenylacetylene (0.43 mL, 3.9 mmol, 3 eq.), EtMgBr (3.9 mL, 3.9 mmol, 3 eq., 1M in THF), 3-ethoxy-2-cyclohepten-1-one **90** (200 mg, 1.3 mmol, 1 eq.), anhydrous THF (2.5 mL) and HCl 2N (3 mL). The reaction mixture was heated at 50°C for 2h. Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 1/0 to 8/2) afforded 152.9 mg (56%) of compound **94** as white solid.

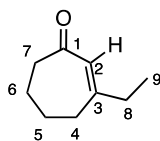
$R_f = 0.24$ (Heptane/Et₂O 8/2). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.49-7.43 (m, 2H, H-11), 7.38-7.31 (m, 3H, H-12, H-13), 6.40 (s, 1H, H-2), 2.71 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, H-7), 2.65 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, H-4), 1.95-1.81 (m, 4H, H-5, H-6) ppm. ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 203.1 (C-1), 140.3 (C-3), 136.6 (C-2), 132.0 (2C, C-11), 129.3 (C-13), 128.6 (2C, C-12), 122.5 (C-10), 96.6 (C-9), 91.2 (C-8), 42.6 (C-7), 34.3 (C-4), 25.4 (C-5), 21.3 (C-6) ppm. IR: ν 2937, 2866, 2199, 1700, 1685, 1664, 1650, 1644, 1621, 1585, 1488, 1442, 1305, 1255, 1174, 879, 756, 690, 531 cm^{-1} . HRMS ESI: Calculated for $C_{15}H_{14}O$ $[M+H]^+$ 211.11174, found 211.11157 (Diff.: 0.8 ppm).

(95) 3-(phenylethynyl)cyclohept-3-en-1-one

$C_{15}H_{14}O$
MW: 210,28
Pale yellow oil
Yield: 11%

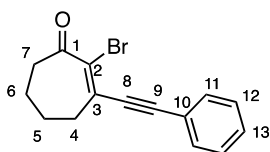
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.44-7.37 (m, 2H, H-11), 7.33-7.27 (m, 3H, H-12, H-13), 6.32 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, H-4), 3.49 (s, 2H, H-2), 2.62 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-7), 2.45 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H, H-5), 2.00 (quint., $J = 6.3$ Hz, 2H, H-6) ppm. ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 208.0 (C-1), 138.1 (C-4), 131.6 (2C, C-11), 128.4 (2C, C-12), 128.2 (C-13), 123.3 (C-10), 116.2 (C-3), 91.4 (C-8), 87.1 (C-9), 47.2 (C-2), 43.4 (C-7), 29.6 (C-5), 22.1 (C-6) ppm.

²³⁵ S. Biswas, S. Maiti, U. Jana, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2861–2866.

(96) 3-ethylcyclohept-2-en-1-one

C₉H₁₄O
MW: 138,21
Yellow oil
Yield: 11%

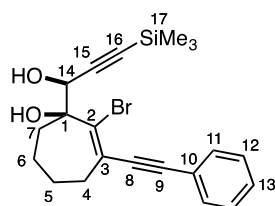
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.90 (s, 1H, H-2), 2.58 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H-7), 2.41 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H-4), 2.22 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-8), 1.85-1.72 (m, 4H, H-5, H-6), 1.08 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-9) ppm.

(91) 2-bromo-3-(phenylethynyl)cyclohept-2-en-1-one

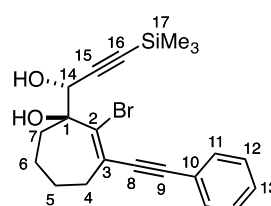
C₁₅H₁₃BrO
MW: 289,17
Orange oil
Yield: 25%

The compound **91** was prepared following the **general procedure 3** using enynone **94** (2.56 g, 12.2 mmol, 1 eq.), NBS (10.9 g, 61 mmol, 5 eq.) added portionwise over 6 days, PNO (1.7 g, 18.3 mmol, 1.5 eq.) and anhydrous MeCN (100 mL). The reaction mixture was stirred for 6 days at room temperature and then concentrated *in vacuo*. The residue was diluted in DCM, washed with cold aqueous saturated solution of Na₂CO₃ and with cold water, dried over MgSO₄ and concentrated. Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 90/10 to 87/13) afforded 869.4 mg (25 %) of compound **91** as orange oil.

R_f = 0.25 (Heptane/Et₂O 8/2). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.57-7.51 (m, 2H, H-11), 7.42-7.33 (m, 3H, H-12, H-13), 2.83-2.72 (m, 4H, H-4, H-7), 1.94-1.81 (m, 4H, H-5, H-6) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 196.9 (C-1), 139.4 (C-3), 132.1 (2C, C-11), 130.5 (C-2), 129.8 (C-13), 128.7 (2C, C-12), 122.4 (C-10), 104.3 (C-9), 91.4 (C-8), 40.6 (C-7), 34.1 (C-4), 24.2 (C-5), 20.8 (C-6) ppm. IR: ν 2929, 2867, 2202, 1687, 1677, 1661, 1552, 1442, 1245, 1169, 1004, 928, 889, 755, 688, 570, 519, 476 cm⁻¹. HRMS ESI: Calculated for C₁₅H₁₃BrO [M+H]⁺ 289.02225, found 289.02227 (Diff.: -0.07 ppm).

(98 anti) (S)-2-bromo-1-((S)-1-hydroxy-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)-3-(phenylethynyl)cyclohept-2-en-1-ol**(98 syn) (S)-2-bromo-1-((R)-1-hydroxy-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)-3-(phenylethynyl)cyclohept-2-en-1-ol****98 anti**

C₂₁H₂₅BrO₂Si
MW: 417,42
Pale yellow oil
Yield: 32%

**98 syn**

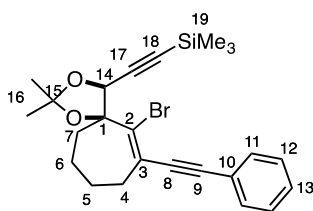
C₂₁H₂₅BrO₂Si
MW: 417,42
Orange oil
Yield: 19%

The compounds **98 anti** and **98 syn** were prepared following the **general procedure 4** using *n*BuLi (1.64 mL, 3.67 mmol, 1.38 eq., 2.24 M in hexanes), a solution of compound **9** (693 mg, 3.46 mmol, 1.3 eq.) in anhydrous THF (8 mL), a solution of compound **91** (769 mg, 2.66 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (7 mL), PPTS (67 mg, 0.27 mmol, 0.1 eq.) and anhydrous MeOH (8 mL). Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/EtOAc 9/1 to 7/3) afforded 358.8 mg (32 %) of compound **98 anti** as yellow oil and 213 mg (19 %) of compound **98 syn** as orange oil for a global yield of 51 %.

98 anti: R_f = 0.38 (Heptane/Et₂O 7/3). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.51-7.44 (m, 2H, H-11), 7.36-7.28 (m, 3H, H-12, H-13), 4.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-14), 2.99 (s, 1H, OH), 2.79-2.66 (m, 1H, H-4a), 2.56 (dt, *J* = 15.0 Hz, 3.7 Hz, 1H, H-4b), 2.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, OH), 2.27-2.17 (m, 1H, H-7a), 1.99-1.71 (m, 5H, H-7b, H-5, H-6), 0.20 (s, 9H, H-17) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 136.3 (C-2), 131.7 (2C, C-11), 128.7 (C-13), 128.5 (2C, C-12), 127.3 (C-3), 123.2 (C-10), 102.7 (C-15), 94.6 (C-16), 93.1 (C-9), 92.6 (C-8), 80.5 (C-1), 68.1 (C-14), 32.7 (C-7), 31.9 (C-4), 24.6 (C-5), 20.8 (C-6), -0.1 (3C, C-17) ppm. IR: ν 3451, 2956, 2860, 1599, 1442, 1333, 1250, 1069, 1045, 1025, 971, 843, 755, 690, 528 cm⁻¹. HRMS ESI: Calculated for C₂₁H₂₅BrO₂Si [M+Na]⁺ 439.0699, found 439.07026 (Diff.: -0.86 ppm).

98 syn: R_f = 0.05 (Heptane/Et₂O 8/2). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.53-7.45 (m, 2H, H-11), 7.37-7.30 (m, 3H, H-12, H-13), 4.70 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, H-14), 2.97-2.85 (m, 1H, H-4a), 2.81 (s, 1H, OH), 2.52-2.44 (m, 1H, H-4b), 2.37 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, OH), 2.36-2.29 (m, 1H, H-7a), 2.08-1.99 (m, 1H, H-7b), 1.92-1.72 (m, 4H, H-5, H-6), 0.19 (s, 9H, H-17) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 134.7 (C-2), 131.8 (2C, C-11), 128.8 (C-13), 128.5 (2C, C-12), 127.6 (C-3), 123.1 (C-10), 102.2 (C-15), 94.6 (C-16), 92.7 (C-9), 92.3 (C-8), 82.0 (C-1), 69.3 (C-14), 31.7 (C-7), 29.6 (C-4), 24.4 (C-5), 19.0 (C-6), -0.2 (3C, C-17) ppm. IR: ν 3415, 2955, 2860, 1599, 1442, 1367, 1249, 1048, 1025, 976, 839, 754, 690, 668, 503 cm⁻¹. HRMS ESI: Calculated for C₂₁H₂₅BrO₂Si [M+Na]⁺ 439.06986, found 439.07066 (Diff.: -1.92 ppm).

(99) **(((4*S*,5*S*)-6-bromo-2,2-dimethyl-7-(phenylethynyl)-1,3-dioxaspiro[4.6]undec-6-en-4-yl)ethynyl)trimethylsilane**



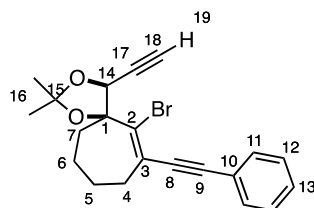
C₂₄H₂₉BrO₂Si
MW: 457.48
Pale yellow oil
Yield: 73%

The compound **99** was prepared following the **general procedure 5** using compound **98 anti** (358.8 mg, 0.86 mmol, 1 eq.), 2,2-dimethoxypropane (2.7 mL, 21.5 mmol, 25 eq.), *p*TsOH (16.4 mg, 0.09 mmol, 0.1 eq.) and acetone (6 mL, 0.14 M). Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 95/5) afforded 287.8 mg (73 %) of compound **99** as pale yellow oil.

R_f = 0.59 (Heptane/Et₂O 7/3). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.50-7.43 (m, 2H, H-11), 7.35-7.28 (m, 3H, H-12, H-13), 4.99 (s, 1H, H-14), 2.59-2.48 (m, 2H, H-4), 2.22-2.12 (m, 1H, H-7a), 2.09-2.00 (m, 1H, H-7b), 1.91-1.66 (m, 4H, H-5, H-6), 1.74 (s, 3H, H-16), 1.43 (s, 3H, H-16), 0.18 (s, 9H, H-19) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 136.2 (C-2), 131.6 (2C, C-11), 128.4 (3C, C-12, C-13), 127.0 (C-3), 123.7 (C-10), 111.7 (C-15), 100.4 (C-17), 94.8 (C-18), 94.2 (C-9), 93.4 (C-8), 90.0 (C-1), 73.6 (C-14), 37.4 (C-7),

33.5 (C-4), 27.2 (C-16), 26.7 (C-16), 24.3 (C-5), 23.1 (C-6), -0.3 (3C, C-19) ppm. IR: ν 2937, 2861, 1721, 1599, 1442, 1372, 1248, 1208, 1163, 1104, 1057, 1033, 981, 896, 840, 754, 690, 653, 525 cm^{-1} . HRMS ESI: Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{BrO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 479.10131, found 479.10103 (Diff.: 0.61 ppm).

(100) **(4S,5S)-6-bromo-4-ethynyl-2,2-dimethyl-7-(phenylethynyl)-1,3-dioxaspiro[4.6]undec-6-ene**

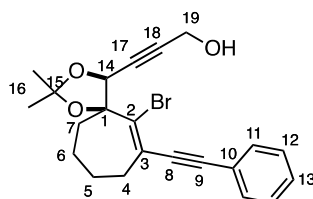


$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrO}_2$
MW: 385,30
White solid
Yield: 96%

The compound **100** was prepared following the **general procedure 6** using compound **99** (287.8 mg, 0.63 mmol, 1 eq.), K_2CO_3 (87 mg, 0.63 mmol, 1 eq.) and anhydrous MeOH (4 mL, 0.16 M). Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 9/1) afforded 232.1 mg (96 %) of compound **100** as white solid.

R_f = 0.26 (Heptane/Et₂O 9/1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.53-7.44 (m, 2H, H-11), 7.36-7.28 (m, 3H, H-12, H-13), 5.02 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H-14), 2.65 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H-18), 2.60-2.51 (m, 2H, H-4), 2.25-2.14 (m, 1H, H-7a), 2.11-2.01 (m, 1H, H-7b), 1.91-1.68 (m, 4H, H-5, H-6), 1.74 (s, 3H, H-16), 1.45 (s, 3H, H-16) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 135.4 (C-2), 131.8 (2C, C-11), 128.6 (C-13), 128.4 (2C, C-12), 127.7 (C-3), 123.5 (C-10), 111.7 (C-15), 94.4 (C-9), 93.3 (C-8), 89.6 (C-1), 78.8 (C-17 or C-18), 77.2 (C-17 or C-18), 73.1 (C-14), 37.4 (C-7), 33.5 (C-4), 27.1 (C-16), 26.7 (C-16), 24.3 (C-5), 22.8 (C-6) ppm. IR: ν 3287, 2987, 2936, 2865, 1598, 1488, 1442, 1381, 1372, 1246, 1209, 1162, 1104, 1057, 1032, 895, 860, 756, 731, 690, 668, 519 cm^{-1} . HRMS ESI: Calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 407.06177, found 407.06142 (Diff.: 0.91 ppm). mp = 113°C.

(101) **3-((4S,5S)-6-bromo-2,2-dimethyl-7-(phenylethynyl)-1,3-dioxaspiro[4.6]undec-6-en-4-yl)prop-2-yn-1-ol**



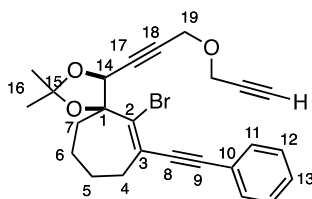
$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrO}_3$
MW: 415,33
Pale yellow oil
Yield: 89%

The compound **101** was prepared following the **general procedure 7** using compound **100** (232.1 mg, 0.6 mmol, 1 eq.), EtMgBr (0.44 mL, 1.5 mmol, 2.5 eq., 40% in MeTHF), paraformaldehyde (54.3 mg, 1.8 mmol, 3 eq.) and anhydrous THF (3.5 mL, 0.17 M). Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 9/1 to 6/4) afforded 222.1 mg (89 %) of compound **101** as pale yellow oil. 20.4 mg (9 %) of starting compound **100** was recovered.

R_f = 0.14 (Heptane/Et₂O 6/4). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.54-7.43 (m, 2H, H-11), 7.37-7.28 (m, 3H, H-12, H-13), 5.02 (s, 1H, H-14), 4.31 (d, J = 6.2 Hz, 2H, H-19), 2.57 (t, J = 5.3 Hz, 2H, H-4), 2.25-2.14 (m,

1H, H-7a), 2.12-2.03 (m, 1H, H-7b), 1.92-1.68 (m, 4H, H-5, H-6), 1.73 (s, 3H, H-16), 1.63 (t, $J = 6.2$ Hz, OH), 1.45 (s, 3H, H-16) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 135.9 (C-2), 131.8 (2C, C-11), 128.7 (C-13), 128.5 (2C, C-12), 127.5 (C-3), 123.3 (C-10), 111.6 (C-15), 94.6 (C-9), 93.1 (C-8), 89.9 (C-1), 87.6 (C-17 or C-18), 81.3 (C-17 or C-18), 73.5 (C-14), 51.4 (C-19), 37.3 (C-7), 33.4 (C-4), 27.1 (C-16), 26.7 (C-16), 24.4 (C-5), 22.7 (C-6) ppm. IR: ν 3455, 2987, 2937, 2865, 1598, 1492, 1442, 1381, 1246, 1209, 1161, 1041, 1026, 899, 860, 756, 731, 691, 525 cm^{-1} . HRMS ESI: Calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 437.07228, found 437.07257 (Diff.: -0.71 ppm).

(102) (4S,5S)-6-bromo-2,2-dimethyl-7-(phenylethynyl)-4-(3-(prop-2-yn-1-yloxy)prop-1-yn-1-yl)-1,3-dioxaspiro[4.6]undec-6-ene

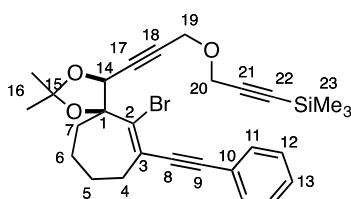


$\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{BrO}_3$
 MW: 453,38
 Pale yellow oil
 Yield: 82%

The compound **102** was prepared following the **general procedure using 8** compound **101** (222.1 mg, 0.53 mmol, 1eq.), 3-bromopropyne (0.14 mL, 1.6 mmol, 3 eq., 80 % in toluene), $n\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$ (18 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq.), aq. NaOH 50 % (2 mL) and CH_2Cl_2 (3 mL). Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/ Et_2O 8/2) afforded 199 mg (82 %) of compound **102** as pale yellow oil.

$R_f = 0.46$ (Heptane/ Et_2O 6/4). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.53-7.43 (m, 2H, H-11), 7.35-7.28 (m, 3H, H-12, H-13), 5.04 (s, 1H, H-14), 4.35 (s, 2H, H-19), 4.32 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H, H-20), 2.60-2.53 (m, 2H, H-4), 2.35 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-22), 2.27-2.15 (m, 1H, H-7a), 2.12-2.02 (m, 1H, H-7b), 1.91-1.69 (m, 4H, H-5, H-6), 1.73 (s, 3H, H-16), 1.44 (s, 3H, H-16) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 135.6 (C-2), 131.7 (2C, C-11), 128.6 (C-13), 128.4 (2C, C-12), 127.8 (C-3), 123.5 (C-10), 111.5 (C-15), 94.6 (C-9), 93.1 (C-8), 89.6 (C-1), 84.4 (C-17 or C-18), 82.0 (C-17 or C-18), 79.2 (C-21), 75.0 (C-22), 73.6 (C-14), 56.7 (C-19 or C-20), 56.5 (C-19 or C-20), 37.3 (C-7), 33.3 (C-4), 27.0 (C-16), 26.7 (C-16), 24.3 (C-5), 22.5 (C-6) ppm. IR: ν 3288, 2987, 2936, 2856, 1599, 1488, 1442, 1381, 1344, 1246, 1208, 1162, 1080, 1059, 1040, 933, 891, 861, 756, 691, 525 cm^{-1} .

(76) (3-((3-((4S,5S)-6-bromo-2,2-dimethyl-7-(phenylethynyl)-1,3-dioxaspiro[4.6]undec-6-en-4-yl)prop-2-yn-1-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)trimethylsilane

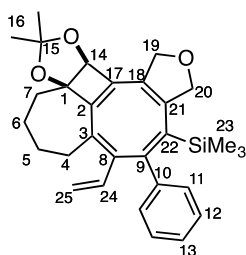


$\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{BrO}_3\text{Si}$
 MW: 525,56
 Pale yellow oil
 Yield: 86%

The compound **76** was prepared following the **general procedure 9** using compound **102** (199 mg, 0.44 mmol, 1 eq.), EtMgBr (0.32 mL, 1.1 mmol, 2.5 eq., 40 % in MeTHF), Me₃SiCl (0.17 mL, 1.3 mmol, 3 eq.) and anhydrous THF (3 mL, 0.15 M). Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 85/15) afforded 197.8 mg (86 %) of compound **76** as pale yellow oil.

R_f = 0.59 (Heptane/Et₂O 6/4). **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.52-7.44 (m, 2H, H-11), 7.36-7.28 (m, 3H, H-12, H-13), 5.03 (s, 1H, H-14), 4.34 (s, 2H, H-19), 4.30 (s, 2H, H-20), 2.62-2.52 (m, 2H, H-4), 2.28-2.15 (m, 1H, H-7a), 2.12-2.02 (m, 1H, H-7b), 1.91-1.69 (m, 4H, H-5, H-6), 1.73 (s, 3H, H-16), 1.44 (s, 3H, H-16), 0.14 (s, 9H, H-23) ppm. **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 135.6 (C-2), 131.7 (2C, C-11), 128.5 (C-13), 128.4 (2C, C-12), 127.8 (C-3), 123.5 (C-10), 111.5 (C-15), 101.0 (C-21), 94.5 (C-9), 93.1 (C-8), 92.0 (C-22), 89.5 (C-1), 84.7 (C-17 or C-18), 81.7 (C-17 or C-18), 73.6 (C-14), 57.4 (C-20), 56.6 (C-19), 37.3 (C-7), 33.3 (C-4), 27.0 (C-16), 26.6 (C-16), 24.3 (C-5), 22.5 (C-6), -0.1 (3C, C-23) ppm. **IR**: ν 2941, 2857, 1599, 1442, 1380, 1344, 1248, 1208, 1162, 1079, 1041, 998, 895, 841, 755, 690, 525 cm⁻¹. **HRMS** ESI: Calculated for C₂₈H₃₃BrO₃Si [M+H]⁺ 525.14554, found 525.14756 (Diff.: -3.85 ppm).

(77a) ((4*E*,6*Z*,7*bR*,10*aS*)-9,9-dimethyl-5-phenyl-6-vinyl-1,10*a*-dihydro-3*H*-7,7*b*-butanofuro[3'',4''-3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4-yl)trimethylsilane

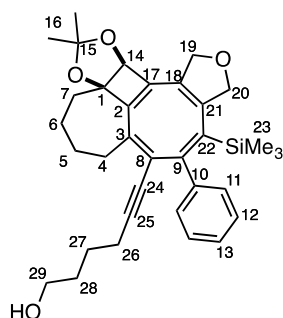


C₃₀H₃₆O₃Si
 MW: 472,70
 Pale yellow solid
 Yield: 28%

The compound **77a** was prepared following the **general procedure 12** using compound **76** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), DavePhos (3.9 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), tributyl(vinyl)tin (38 μ L, 0.13 mmol, 1.3 eq.) and acetonitrile (1 mL, 0.1 M). The reaction mixture was heated for 1h at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 1/0 to 8/2) afforded 12.6 mg (28 %) of compound **77a** as pale yellow solid and 16.2 mg (49 %) of compound **78** as pale yellow solid.

R_f = 0.39 (Heptane/Et₂O 7/3). **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.25-7.15 (m, 5H, H-11, H-12, H-13), 6.46 (dd, J = 17.3 Hz, 10.8 Hz, 1H, H-24), 5.24 (dd, J = 17.3 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-25a), 4.99 (dd, J = 10.8 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-25b), 4.86-4.67 (m, 3H, H-19a, H-20a, H-19b or H-20b), 4.66 (s, 1H, H-14), 4.60-4.54 (m, 1H, H-19b or H-20b), 2.68-2.58 (m, 1H, H-4a), 2.25-2.10 (m, 2H, H-4b, H-7a), 2.01-1.67 (m, 4H, H-7b, H-5, H-6a), 1.63 (s, 3H, H-16), 1.57-1.49 (m, 1H, H-6b), 1.46 (s, 3H, H-16), -0.18 (s, 9H, H-23) ppm. **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 158.1 (C-2 or C-9), 157.9 (C-2 or C-9), 149.4 (C-18 or C-21), 144.8 (C-8 or C-17), 144.6 (C-8 or C-17), 144.2 (C-10), 139.7 (C-22), 137.1 (C-3), 133.6 (C-24), 129.6 (2C, C-11), 128.1 (C-18 or C-21), 127.9 (2C, C-12), 127.4 (C-13), 116.3 (C-15 or C-25), 116.2 (C-15 or C-25), 90.9 (C-1), 83.3 (C-14), 78.3 (C-19 or C-20), 75.2 (C-19 or C-20), 31.5 (C-7), 29.9 (2C, C-16), 28.3 (C-4), 25.9 (C-5), 22.7 (C-6), 0.5 (3C, C-23) ppm. **IR**: ν 2932, 2843, 1593, 1441, 1379, 1368, 1311, 1250, 1210, 1154, 1097, 1056, 1026, 976, 911, 853, 836, 761, 731, 702, 625 cm⁻¹. **HRMS** ESI: Calculated for C₃₀H₃₆O₃Si [M+Na]⁺ 495.23260, found 495.23250 (Diff.: 0.21 ppm).

(77o) **6-((4E,6Z,7bR,10aS)-9,9-dimethyl-5-phenyl-4-(trimethylsilyl)-1,10a-dihydro-3H-7,7b-butanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-6-yl)hex-5-yn-1-ol**

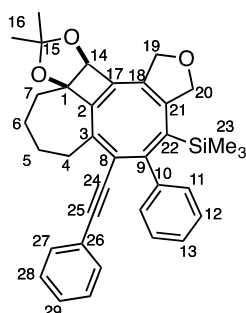


$C_{34}H_{42}O_4Si$
 MW: 542,79
 Yellow oil
 Yield: 25%

The compound **77o** was prepared following the **general procedure 13** using compound **76** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (1.1 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.), PPh₃ (2.5 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), CuI (1.8 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), 5-hexyn-1-ol (13 μL, 0.12 mmol, 1.2 eq.) and diisopropylamine (1 mL, 0.1 M). The reaction mixture was heated for 30 min at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O from 1/0 to 2/8) afforded 13 mg (25 %) of compound **77o** as yellow oil, 5.5 mg (<11 %) of compound **77g** as yellow oil and 20.7 mg (63 %) of compound **78** as pale yellow solid.

$R_f = 0.24$ (Heptane/Et₂O 3/7). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.27-7.21 (m, 3H, H_{arom}), 7.18-7.11 (m, 2H, H_{arom}), 4.88-4.80 (m, 1H, H-19a or H-20a), 4.78-4.66 (m, 2H, H-19a or H-20a, H-19b or H-20b), 4.63 (s, 1H, H-14), 4.60-4.52 (m, 1H, H-19b or H-20b), 3.55-3.45 (m, 2H, H-29), 2.74-2.62 (m, 1H, H-4a), 2.39-2.29 (m, 1H, H-4b), 2.24-2.17 (m, 2H, H-26), 2.17-2.09 (m, 1H, H-7a), 1.93-1.72 (m, 3H, H-7b, H-5a, H-6a), 1.77 (s, 3H, H-16), 1.70-1.60 (m, 2H, H-5b, OH), 1.59- 1.51 (m, 1H, H-6b), 1.48 (s, 3H, H-16), 1.42-1.31 (m, 4H, H-27, H-28), -0.25 (s, 9H, H-23) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 156.8 (C-2 or C-9), 156.5 (C-2 or C-9), 148.5 (C-18 or C-21), 145.4 (C-17), 143.9 (C-10), 143.5 (C-3), 138.8 (C-22), 129.8 (C-13), 128.6 (C-8), 127.9 (2C, C-11 or C-12), 127.7 (C-18 or C-21), 127.5 (2C, C-11 or C-12), 116.4 (C-15), 96.1 (C-25), 90.9 (C-1), 83.4 (C-14), 81.3 (C-24), 78.3 (C-19 or C-20), 75.4 (C-19 or C-20), 62.5 (C-29), 32.0 (C-7), 31.8 (C-4), 31.7 (C-27 or C-28), 30.0 (C-16), 29.8 (C-16), 25.5 (C-5), 24.9 (C-27 or C-28), 23.1 (C-6), 19.5 (C-26), 0.4 (3C, C-23) ppm. IR: ν 3452, 2932, 2859, 1593, 1442, 1379, 1368, 1311, 1249, 1209, 1153, 1093, 1055, 1023, 913, 838, 776, 731, 702, 624 cm⁻¹. HRMS ESI: Calculated for C₃₄H₄₂O₄Si [M+H]⁺ 543.29254, found 543.29197 (Diff.: 1.04 ppm).

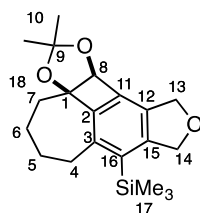
(77g) ((4E,6Z,7bR,10aS)-9,9-dimethyl-5-phenyl-6-(phenylethynyl)-1,10a-dihydro-3H-7,7b-butanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4-yl)trimethylsilane



$C_{36}H_{38}O_3Si$
 MW: 546,78
 Yellow oil
 Yield: <11%

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.40-7.35 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.25-7.18 (m, 4H), 7.18-7.12 (m, 2H), 4.91-4.82 (m, 1H), 4.81-4.70 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.63-4.56 (m, 1H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.97-1.76 (m, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), -0.22 (s, 9H) ppm.

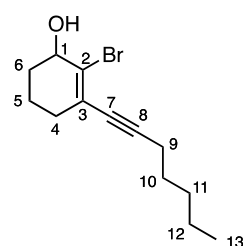
(78) ((5bR,8aS)-7,7-dimethyl-1,8a-dihydro-3H-5,5b-butano[1,3]dioxolo[4',5':3,4]cyclobuta[1,2-e]isobenzofuran-4-yl)trimethylsilane



$C_{20}H_{28}O_3Si$
 MW: 344,53
 Pale yellow solid
 Yield: 63%

R_f = 0.44 (Heptane/ Et_2O 7/3). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.33 (s, 1H, H-8), 5.14-5.03 (m, 3H, H-13a, H-14a, H-13b or H-14b), 5.00-4.92 (m, 1H, H-13b or H-14b), 2.99 (dd, J = 14.5 Hz, 5.3 Hz, 1H, H-4a), 2.91-2.81 (m, 1H, H-4b), 2.24 (dt, J = 13.2 Hz, 3.3 Hz, 1H, H-7a), 2.19-2.01 (m, 3H, H-5a, H-6), 1.86-1.77 (m, 1H, H-7b), 1.47 (s, 3H, H-10), 1.37-1.24 (m, 1H, H-5b), 1.07 (s, 3H, H-10), 0.32 (s, 9H, H-17) ppm. ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 148.1 (C-2), 147.0 (C-12 or C-15), 144.3 (C-3), 137.8 (C-11), 132.4 (C-16), 130.4 (C-12 or C-15), 115.5 (C-9), 93.0 (C-1), 84.2 (C-8), 75.1 (C-13 or C-14), 70.9 (C-13 or C-14), 35.0 (C-7), 34.2 (C-4), 29.6 (C-10), 29.2 (C-5), 28.2 (C-6), 28.1 (C-10), 2.1 (3C, C-17) ppm. IR: ν 2923, 2852, 1441, 1379, 1307, 1250, 1203, 1144, 1127, 1063, 1042, 1020, 1003, 918, 894, 838, 758, 733, 696, 631, 550 cm^{-1} .

(107) 2-bromo-3-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-ol

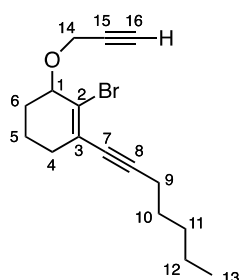


$C_{13}H_{19}BrO$
 MW: 271,20
 Colorless oil
 Yield: 97%

A solution of 2-bromo-3-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-one **12a** (295 mg, 1.1 mmol, 1 eq.) in anhydrous toluene (20 mL) was cooled down to -78°C. DIBAL-H (1.18 mL, 1.18 mmol, 1.1 eq., 1 M in heptane) was added. The reaction mixture was stirred at -78°C for 1.5h before being quenched by adding methanol (3 mL). The mixture was treated with aqueous HCl 2N (6 mL) and then extracted with Et₂O (3x). Combined organic layers were washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to afford 290 mg (97 %) of alcohol **107** as a colorless oil. This material was directly used in the next step without further purification.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.31 (q, *J* = 4.5 Hz, 1H, H-1), 2.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-9), 2.33-2.25 (m, 1H, H-4a), 2.24-2.15 (m, 1H, H-4b), 2.19 (d, *J* = 4.1 Hz, OH), 1.95-1.86 (m, 2H, H-6), 1.84-1.72 (m, 1H, H-5a), 1.69-1.60 (m, 1H, H-5b), 1.60-1.62 (m, 2H, H-10), 1.46-1.38 (m, 2H, H-11), 1.38-1.28 (m, 2H, H-12), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-13) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 129.5 (C-3), 125.7 (C-2), 97.0 (C-8), 80.4 (C-7), 70.6 (C-1), 32.9 (C-4), 31.6 (C-6), 31.1 (C-11), 28.3 (C-10), 22.3 (C-12), 19.7 (C-9), 18.1 (C-5), 14.1 (C-13) ppm.

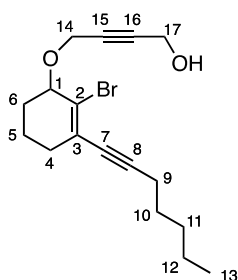
(108)	2-bromo-1-(hept-1-yn-1-yl)-3-(prop-2-yn-1-yloxy)cyclohex-1-ene
--------------	---



C₁₆H₂₁BrO
 MW: 309,25
 Yellow oil
 Yield: 87%

The compound **108** was prepared following the **general procedure 8** using alcohol **107** (190 mg, 0.7 mmol, 1eq.), 3-bromopropyne (0.23 mL, 2.1 mmol, 3 eq., 80 % in toluene), *n*Bu₄NHSO₄ (23.8 mg, 0.07 mmol, 0.1 eq.), aq. NaOH 50 % (2.5 mL) and CH₂Cl₂ (5 mL). Purification by chromatography on silica gel (elution with Pentane/Et₂O from 97/3 to 95/5) afforded 188 mg (87 %) of compound **108** as orange oil.

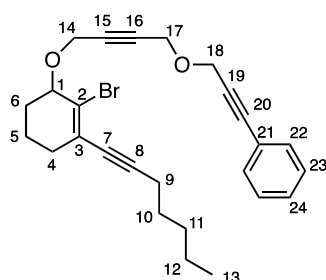
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.32 (ddd, *J* = 23.2 Hz, 15.9 Hz, 2.4 Hz, 2H, H-14), 4.18 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-1), 2.45 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-16), 2.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-9), 2.33-2.25 (m, 1H, H-4a), 2.22-2.12 (m, 1H, H-4b), 2.07-1.99 (m, 1H, H-6a), 1.82-1.69 (m, 2H, H-6b, H-5a), 1.67-1.59 (m, 1H, H-5b), 1.59-1.52 (m, 2H, H-10), 1.46-1.37 (m, 2H, H-11), 1.37-1.27 (m, 2H, H-12), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-13) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 126.5 (C-3), 125.8 (C-2), 97.2 (C-8), 80.5 (C-7), 80.1 (C-15), 77.1 (C-1), 74.7 (C-16), 57.4 (C-14), 32.9 (C-4), 31.1 (C-11), 29.3 (C-6), 28.3 (C-10), 22.3 (C-12), 19.7 (C-9), 17.6 (C-5), 14.1 (C-13) ppm.

(109) 4-((2-bromo-3-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-yl)oxy)but-2-yn-1-ol

$C_{17}H_{23}BrO_2$
 MW: 339,27
 Yellow oil
 Yield: 72%

The compound **109** was prepared following the **general procedure 7** using compound **108** (432 mg, 1.4 mmol, 1 eq.), EtMgBr (1 mL, 3.42 mmol, 2.5 eq., 40 % in MeTHF), paraformaldehyde (126 mg, 4.2 mmol, 3 eq.) and anhydrous THF (6.5 mL). The reaction mixture was stirred at 50°C for 8h. Purification by chromatography on silica gel (elution with Pentane/Et₂O from 1/0 to 75/25) afforded 342 mg (72 %) of compound **109** as yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.41-4.28 (m, 4H, H-14, H-7), 4.17-4.13 (m, 1H, H-1), 2.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-9), 2.32-2.25 (m, 1H, H-4a), 2.22-2.12 (m, 1H, H-4b), 2.04-1.97 (m, 1H, H-6a), 1.82-1.71 (m, 2H, H-6b, H-5a), 1.67-1.60 (m, 1H, H-5b), 1.60-1.51 (m, 3H, H-10, OH), 1.46-1.37 (m, 2H, H-11), 1.37-1.27 (m, 2H, H-12), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-13) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 126.8 (C-3), 125.8 (C-2), 97.3 (C-8), 84.7 (C-15), 82.3 (C-16), 80.8 (C-7), 77.1 (C-1), 57.8 (C-14), 51.5 (C-17), 32.9 (C-4), 31.1 (C-11), 29.2 (C-6), 28.3 (C-10), 22.3 (C-12), 19.7 (C-9), 17.6 (C-5), 14.1 (C-13) ppm.

(104) (3-((4-((2-bromo-3-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-yl)oxy)but-2-yn-1-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)benzene

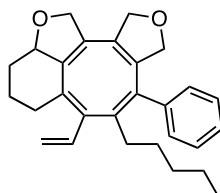
$C_{26}H_{29}BrO_2$
 MW: 453,42
 Orange oil
 Yield: 79%

The compound **104** was prepared following the **general procedure 10** using propargylic alcohol **109** (342 mg, 1.01 mmol, 1 eq.), (3-chloroprop-1-yn-1-yl)benzene (0.42 mL, 3.05 mmol, 3 eq.), *n*Bu₄NHSO₄ (36 mg, 0.1 mmol, 0.1 eq.), CH₂Cl₂ (5 mL) and aqueous solution NaOH 50 % (2.5 mL). The reaction mixture was stirred for 20h at room temperature. Purification by chromatography on silica gel (elution with Pentane/Et₂O 95/5) afforded 361 mg (79 %) of compound **104** as orange oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.48-7.42 (m, 2H, H-22), 7.35-7.29 (m, 3H, H-23, H-24), 4.49 (s, 2H, H-19), 4.43-4.30 (m, 4H, H-14, H-17), 4.28-4.16 (m, 1H, H-1), 2.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-9), 2.32-2.25 (m, 1H, H-4a), 2.22-2.12 (m, 1H, H-4b), 2.06-1.98 (m, 1H, H-6a), 1.83-1.71 (m, 2H, H-6b, H-5a), 1.67-1.59 (m, 1H, H-5b), 1.55 (quint, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-10), 1.41 (quint, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-11), 1.33 (sext, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-12), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-13) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 132.0 (2C, C-22), 128.7

(C-24), 128.5 (2C, C-23), 127.0 (C-3), 126.1 (C-2), 122.6 (C-21), 87.5 (C-8), 87.3 (C-19), 84.5 (C-15), 83.6 (C-20), 82.1 (C-16), 80.7 (C-7), 76.9 (C-1), 57.7 (C-18), 57.5 (C-17), 57.1 (C-14), 32.9 (C-4), 31.1 (C-11), 29.2 (C-6), 28.3 (C-10), 22.3 (C-12), 19.7 (C-9), 17.6 (C-5), 14.1 (C-13) ppm.

(105a) 5-pentyl-6-phenyl-4-vinyl-2,3,7,9,10,11a-hexahydro-1H-furo[3',4':7,8]cycloocta[1,2,3-cd][1]benzofuran

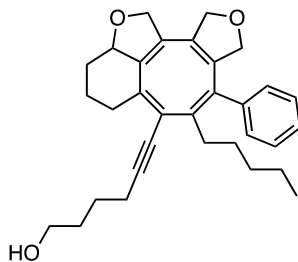


$C_{28}H_{32}O_2$
MW: 400,56

The compound **105a** was prepared following the **general procedure 12** using compound **104** (35 mg, 0.08 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (0.9 mg, 0.004 mmol, 0.05 eq.), DavePhos (3 mg, 0.008 mmol, 0.1 eq.), tributyl(vinyl)tin (29 μ L, 0.1 mmol, 1.3 eq.) and acetonitrile (0.8 mL, 0.1 M). The reaction mixture was heated for 1h at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 97/3) afforded 9 mg (<28 %) of compound **105a**.

HRMS ESI: Calculated for $C_{28}H_{32}O_2$ [M+H]⁺ 401.24751, found 401.24638.

(105o) 6-(5-pentyl-6-phenyl-2,3,7,9,10,11a-hexahydro-1H-furo[3',4':7,8]cycloocta[1,2,3-cd][1]benzofuran-4-yl)hex-5-yn-1-ol



$C_{32}H_{38}O_3$
MW: 470,65

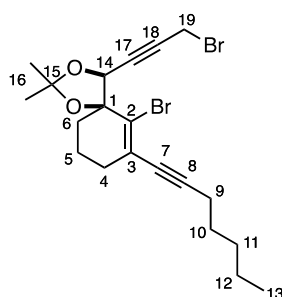
The compound **105o** was prepared following the **general procedure 13** using compound **104** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (1.3 mg, 0.006 mmol, 0.05 eq.), PPh₃ (3 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), CuI (2.2 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), 5-hexyn-1-ol (15 μ L, 0.14 mmol, 1.2 eq.) and diisopropylamine (1 mL, 0.1 M). The reaction mixture was heated for 1.5h at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with DCM/Et₂O from 1/0 to 1/1) afforded 15 mg (<29 %) of compound **105o**.

MS (LC, ESI): Calculated for $C_{32}H_{38}O_3$ [M+H]⁺ 471.289, found 471.207.

General procedure 15: Formation of propargylic bromide

To a solution of the corresponding propargylic alcohol **26** (1 eq.) in DCM (0.19 M), was added triethylamine (1.45 eq.). After having cooled down the solution to -50°C , methanesulfonyl chloride (1.3 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred at that temperature for 1h. A solution of lithium bromide (10 eq.) in THF (1.8 M) was then added. The mixture was stirred at room temperature overnight. Water was then added and the mixture was extracted with DCM. Combined organic layers were washed with water, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography affording propargylic bromide **114**.

(114a) **(4S,5S)-6-bromo-4-(3-bromoprop-1-yn-1-yl)-7-(hept-1-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-ene**

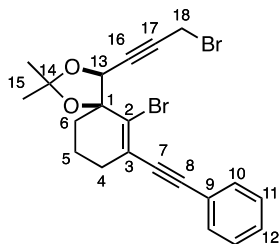


$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{O}_2$
 MW: 458,23
 Colorless oil
 Yield: 100%

The compound **114a** was prepared following the **general procedure 15** using propargylic alcohol **26a** (50 mg, 0.13 mmol, 1 eq.) in DCM (0.7 mL), Et_3N (25 μL , 0.18 mmol, 1.45 eq.), MsCl (13 μL , 0.16 mmol, 1.3 eq.), and LiBr (110 mg, 1.27 mmol, 10 eq.) in THF (0.7 mL). Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/ Et_2O from 95/5) afforded 57.9 mg (100 %) of compound **114a** as colorless oil.

$R_f = 0.62$ (Heptane/ Et_2O 7/3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.75 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-14), 3.95 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H, H-19), 2.36 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-9), 2.32-2.23 (m, 2H, H-4), 2.09-1.95 (m, 2H, H-6), 1.87-1.71 (m, 2H, H-5), 1.69 (s, 3H, H-16), 1.61-1.52 (m, 2H, H-10), 1.47-1.38 (m, 2H, H-11), 1.39 (s, 3H, H-16), 1.36-1.28 (m, 2H, H-12), 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-13) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 128.2 (C-2), 127.5 (C-3), 111.0 (C-15), 97.0 (C-8), 84.4 (2C, C-1, C-18), 81.3 (C-7 or C-17), 81.2 (C-7 or C-17), 76.0 (C-14), 38.2 (C-6), 32.7 (C-4), 31.1 (C-11), 28.4 (C-10), 26.5 (C-16), 26.4 (C-16), 22.3 (C-12), 19.9 (C-5), 19.8 (C-9), 14.1 (2C, C-13, C-19) ppm. **IR**: ν 2933, 2859, 2360, 1603, 1456, 1379, 1253, 1208, 1167, 1119, 1082, 1059, 1041, 977, 897, 864, 803, 681, 615, 517 cm^{-1} . **HRMS** ESI: Calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 479.01919, found 479.01904 (Diff.: 0.31 ppm).

(114b) (4S,5S)-6-bromo-4-(3-bromoprop-1-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-7-(phenylethynyl)-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-ene

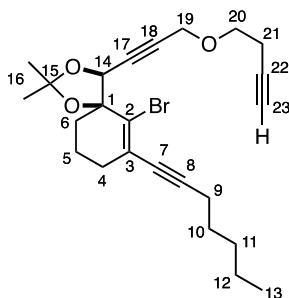


$C_{21}H_{20}Br_2O_2$
MW: 464,20
Colorless oil
Yield: 67%

The compound **114b** was prepared following the **general procedure 15** using propargylic alcohol **26b** (177.9 mg, 0.44 mmol, 1 eq.) in DCM (2.5 mL), Et_3N (89 μ L, 0.64 mmol, 1.45 eq.), $MsCl$ (45 μ L, 0.58 mmol, 1.3 eq.), and $LiBr$ (385 mg, 4.4 mmol, 10 eq.) in THF (2.5 mL). Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/ Et_2O from 9/1) afforded 137.3 mg (67 %) of compound **114b** as colorless oil.

R_f = 0.43 (Heptane/ Et_2O 8/2). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.52-7.47 (m, 2H, H-10), 7.35-7.30 (m, 3H, H-11, H-12), 4.80 (t, J = 1.9 Hz, 1H, H-13), 3.96 (d, J = 1.9 Hz, 2H, H-18), 2.48-2.33 (m, 2H, H-4), 2.16-2.00 (m, 2H, H-6), 1.94-1.74 (m, 2H, H-5), 1.72 (s, 3H, H-15), 1.42 (s, 3H, H-15) ppm. ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 131.9 (2C, C-10), 130.2 (C-2), 128.7 (C-12), 128.5 (2C, C-11), 127.0 (C-3), 123.3 (C-9), 111.2 (C-14), 95.0 (C-8), 89.8 (C-7), 84.6 (C-17), 84.4 (C-1), 81.1 (C-16), 76.1 (C-13), 38.1 (C-6), 32.3 (C-4), 26.5 (C-15), 26.4 (C-15), 19.9 (C-5), 14.1 (C-18) ppm. IR: ν 2984, 2938, 2865, 1604, 1488, 1442, 1381, 1254, 1209, 1167, 1116, 1080, 1049, 1032, 99, 896, 861, 799, 757, 691, 615, 521 cm^{-1} .

(115) (4S,5S)-6-bromo-4-(3-(but-3-yn-1-yloxy)prop-1-yn-1-yl)-7-(hept-1-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-ene



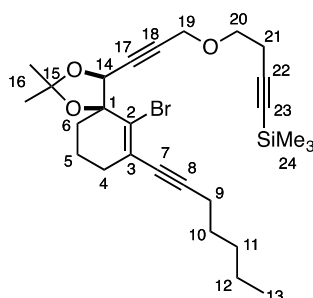
$C_{24}H_{31}BrO_3$
MW: 447,41
Pale yellow oil
Yield: 66%

The compound **115** was prepared following the **general procedure 8** using propargylic bromide **114a** (113.3 mg, 0.25 mmol, 1 eq.), 3-butyn-1-ol (56 μ L, 0.74 mmol, 3 eq.), nBu_4NHSO_4 (8.4 mg, 0.03 mmol, 0.1 eq.), aq. NaOH 50 % (0.5 mL) and DCM (2 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 30h. Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/ Et_2O from 1/0 to 95/5) afforded 72.5 mg (66 %) of compound **115** as pale yellow oil.

R_f = 0.37 (Heptane/ Et_2O 8/2). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4.75 (t, J = 1.8 Hz, 1H, H-14), 4.27 (d, J = 1.8 Hz, 2H, H-19), 3.74-3.63 (m, 2H, H-20), 2.49 (td, J = 6.6 Hz, 2.7 Hz, 2H, H-21), 2.35 (t, J = 7.1 Hz, 2H, H-9), 2.31-2.18 (m, 2H, H-4), 2.11-1.95 (m, 2H, H-6), 1.98 (t, J = 2.7 Hz, 1H, H-23), 1.86-1.71 (m, 2H, H-5), 1.69 (s, 3H, H-16), 1.60-1.52 (m, 2H, H-10), 1.46-1.40 (m, 2H, H-11), 1.39 (s, 3H, H-16), 1.36-1.29 (m, 2H, H-12), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H-13) ppm. ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 128.6 (C-2), 127.4

(C-3), 110.7 (C-15), 97.0 (C-8), 85.3 (C-17 or C-18), 84.3 (C-1), 81.5 (C-17 or C-18), 81.2 (C-7), 80.9 (C-22), 76.2 (C-14), 69.4 (C-20 or C-23), 67.7 (C-20 or C-23), 58.4 (C-19), 38.3 (C-6), 32.7 (C-4), 31.2 (C-11), 28.4 (C-10), 26.4 (2C, C-16), 22.3 (C-12), 19.9 (2C, C-5, C-21), 19.8 (C-9), 14.1 (C-13) ppm. **IR:** ν 3289, 2934, 2860, 1603, 1456, 1436, 1379, 1356, 1254, 1209, 1160, 1101, 1060, 1039, 976, 908, 895, 863, 807, 643, 513 cm^{-1} . **HRMS ESI:** Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{BrO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 469.13483, found 469.13433 (Diff.: 1.12 ppm).

(111) **4-((3-((4*S*,5*S*)-6-bromo-7-(hept-1-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl)prop-2-yn-1-yl)oxy)but-1-yn-1-yl)trimethylsilane**

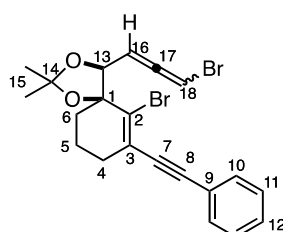


$\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{BrO}_3\text{Si}$
 MW: 519,60
 Yellow oil
 Yield: 36%

The compound **111** was prepared following the **general procedure 9** using terminal alkyne **115** (67.6 mg, 0.15 mmol, 1 eq.), EtMgBr (0.38 mL, 0.38 mmol, 2.5 eq., 1.0 M in THF), Me_3SiCl (58 μL , 0.45 mmol, 3 eq.) and anhydrous THF (0.85 mL, 0.18 M). The reaction mixture was heated at 50°C for 2.5h. Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/ Et_2O from 1/0 to 9/1) afforded 28.1 mg (36 %) of compound **111** as yellow oil.

$R_f = 0.51$ (Heptane/ Et_2O 8/2). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.75 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-14), 4.25 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H, H-19), 3.69-3.62 (m, 2H, H-20), 2.52 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-21), 2.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-9), 2.31-2.20 (m, 2H, H-4), 2.11-1.95 (m, 2H, H-6), 1.86-1.71 (m, 2H, H-5), 1.70 (s, 3H, H-16), 1.60-1.52 (m, 2H, H-10), 1.46-1.37 (m, 2H, H-11), 1.40 (s, 3H, H-16), 1.37-1.28 (m, 2H, H-12), 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-13), 0.15 (s, 9H, H-24) ppm.

(121) **(4*S*,5*S*)-6-bromo-4-(3-bromo-2 λ^5 -propa-1,2-dien-1-yl)-2,2-dimethyl-7-(phenylethynyl)-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-ene**



$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{O}_2$
 MW: 464,20
 Colorless oil
 Yield: 50%

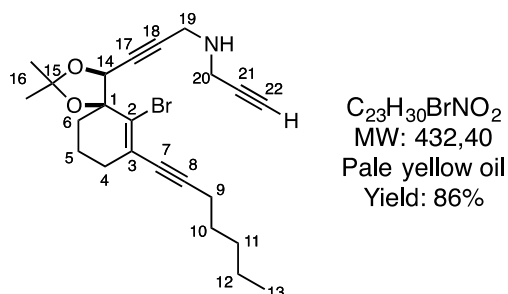
To a solution of NaH (11.6 mg, 0.29 mmol, 1 eq., 60 % dispersion in oil) in THF (1 mL) at 0°C was added a solution of *tert*-butyl prop-2-yn-1-ylcarbamate²³⁶ (45 mg, 0.29 mmol, 1 eq.) in THF (0.3 mL). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h. A solution of propargylic bromide **114b** (135 mg, 0.29 mmol, 1 eq.) in THF (1 mL) was then added. The reaction mixture was stirred at room temperature

²³⁶ *tert*-butyl prop-2-yn-1-ylcarbamate was prepared following a procedure described in: R. W. Foster, C. J. Tame, H. C. Hailes, T. D. Sheppard, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2353–2360.

for two days. No further evolution of the reaction was observed. The reaction was quenched with brine and extracted with EtOAc (3x). Combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 95/5) to give 67.5 mg (50 %) of allene **121** (mixture of two isomers, ratio 6/4) as colorless oil and 39.4 mg (29 %) of starting compound **114b**.

R_f = 0.56 (Heptane/Et₂O 8/2). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.51-4.48 (m, 2H, H-10), 7.34-7.31 (m, 3H, H-11, H-12), 6.16 (dd, J = 5.6 Hz, J = 0.8 Hz, 0.6 H, A isomer, H-18), 6.10 (dd, J = 5.8 Hz, J = 1.4 Hz, 0.4 H, B isomer, H-18), 5.80-5.76 (m, 1H, H-16), 4.67 (dd, J = 7.6 Hz, J = 1.4 Hz, 0.4 H, B isomer, H-13), 4.65 (dd, J = 7.9 Hz, J = 0.8 Hz, 0.6 H, A isomer, H-13), 2.42-2.39 (m, 2H, H-4), 2.18-2.10 (m, 2H, H-6), 1.90-1.79 (m, 2H, H-5), 1.70 (s, 3H, H-15), 1.46 (s, 1.2H, B isomer, H-15), 1.45 (s, 1.8H, A isomer, H-15) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): A isomer : δ 203.6 (C-17), 131.9 (2C, C-10), 129.9 (C-2), 128.7 (C-12), 128.4 (2C, C-11), 127.5 (C-3), 123.1 (C-9), 110.7 (C-14), 97.9 (C-16), 94.9 (C-8), 89.6 (C-7), 84.7 (C-1), 83.5 (C-13), 74.4 (C-18), 38.7 (C-6), 32.3 (C-4), 26.5 (C-15), 26.2 (C-15), 19.4 (C-5) ppm. B isomer : δ 203.2 (C-17), 131.8 (2C, C-10), 130.1 (C-2), 128.8 (C-12), 128.5 (2C, C-11), 127.4 (C-3), 123.0 (C-9), 110.7 (C-14), 97.8 (C-16), 95.1 (C-8), 89.5 (C-7), 84.4 (C-1), 82.9 (C-13), 73.9 (C-18), 38.7 (C-6), 32.3 (C-4), 26.6 (C-15), 26.4 (C-15), 19.5 (C-5) ppm.

(123) 3-((4S,5S)-6-bromo-7-(hept-1-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl)-N-(prop-2-yn-1-yl)prop-2-yn-1-amine

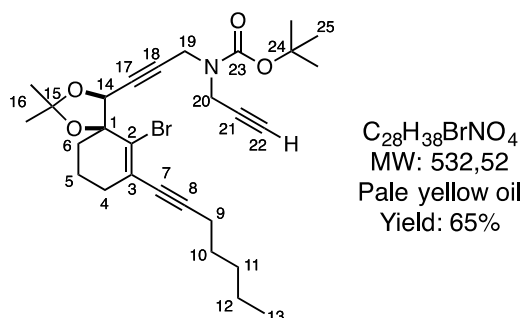


To a solution of the propargylic alcohol **26a** (100 mg, 0.25 mmol, 1 eq.) in DCM (2.5 mL) at 0°C, were added triethylamine (0.11 mL, 0.76 mmol, 3 eq.) and a solution of methanesulfonyl chloride (78 μL, 1 mmol, 4 eq.) in DCM (0.5 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h. The mixture was then washed with water (3x), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The corresponding mesylated compound was obtained as a colorless oil which was then used in the next step without further purification. To a suspension of potassium carbonate (42 mg, 0.30 mmol, 1.2 eq.) in propargylamine (0.13 mL, 2.0 mmol, 8 eq.) was added slowly a solution of the propargylic mesylate (119.8 mg, 0.25 mmol, 1 eq.) in DCM (1 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Potassium carbonate was filtered and rinsed with DCM. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purified by chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 4/6) to give 94.3 mg (86 %) of compound **123** as pale yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.72 (bs, 1H, H-14), 3.64-3.48 (m, 4H, H-19, H-20), 2.35 (t, J = 7.1 Hz, 2H, H-9), 2.32-2.21 (m, 2H, H-4), 2.19 (t, J = 2.3 Hz, 1H, H-22), 2.11-1.94 (m, 2H, H-6), 1.87-1.71 (m, 2H, H-5), 1.69 (s, 3H, H-16), 1.61-1.52 (m, 2H, H-10), 1.47-1.40 (m, 2H, H-11), 1.39 (s, 3H, H-16), 1.36-1.29 (m, 2H, H-12), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H-13) ppm. Amine proton is not visible in the spectra. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 129.0 (C-2), 127.3 (C-3), 110.7 (C-15), 97.1 (C-8), 87.2 (C-17 or C-18), 84.3 (C-1),

81.6 (C-17 or C-18), 81.2 (C-7), 78.2 (C-21), 76.3 (C-14), 71.6 (C-22), 38.3 (C-6), 37.5 (C-19 or C-20), 37.1 (C-19 or C-20), 32.7 (C-4), 31.2 (C-11), 28.4 (C-10), 26.4 (2C, C-16), 22.3 (C-12), 19.9 (C-5), 19.8 (C-9), 14.2 (C-13) ppm.

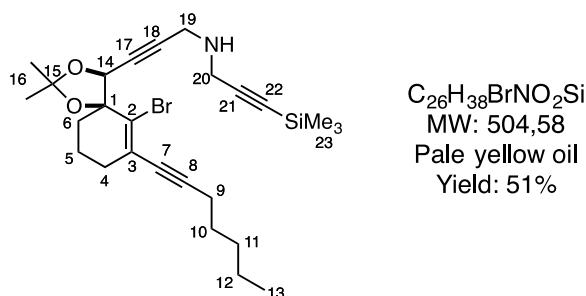
(120) tert-butyl (3-((4S,5S)-6-bromo-7-(hept-1-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl)prop-2-yn-1-yl)(prop-2-yn-1-yl)carbamate



A solution of the amine **123** (38.2 mg, 0.09 mmol, 1 eq.) in DCM (0.4 mL) was cooled to 0°C. Triethylamine (25 μ L, 0.18 mmol, 2 eq.) and di-*tert*-butyl dicarbonate (28 μ L, 0.13 mmol, 1.5 eq.) were added. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 4h. The mixture was diluted with DCM, washed with water and brine, dried over $MgSO_4$ and then concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by chromatography on silica gel (elution with Heptane/ Et_2O 8/2) to afford 30.6 mg (65 %) of compound **120** as pale yellow oil.

R_f = 0.65 (Heptane/ Et_2O 1/1). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4.70 (s, 1H, H-14), 4.32-4.09 (m, 4H, H-19, H-20), 2.34 (t, J = 7.1 Hz, 2H, H-9), 2.31-2.19 (m, 2H, H-4), 2.17 (bs, 1H, H-22), 2.10-1.92 (m, 2H, H-6), 1.85-1.70 (m, 2H, H-5), 1.68 (s, 3H, H-16), 1.60-1.51 (m, 2H, H-10), 1.46 (s, 9H, H-25), 1.44-1.39 (m, 2H, H-11), 1.38 (s, 3H, H-16), 1.36-1.28 (m, 2H, H-12), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H-13) ppm. ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 154.3 (C-23), 128.7 (C-2), 127.4 (C-3), 110.7 (C-15), 97.1 (C-8), 84.5 (C-17 or C-18), 84.2 (C-1), 81.1 (C-7), 81.0 (C-24), 79.3 (C-17 or C-18), 78.2 (C-21), 76.1 (C-14), 71.7 (C-22), 38.2 (C-6), 35.5 (C-19 or C-20), 35.1 (C-19 or C-20), 32.6 (C-4), 31.1 (C-11), 28.4 (3C, C-25), 28.3 (C-10), 26.3 (2C, C-16), 22.3 (C-12), 19.8 (2C, C-5, C-9), 14.1 (C-13) ppm.

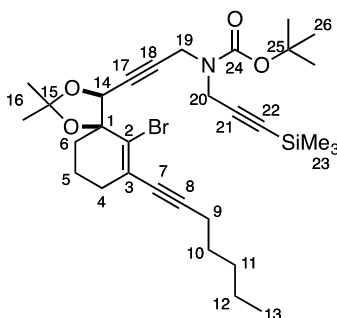
(124) N-(3-((4S,5S)-6-bromo-7-(hept-1-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl)prop-2-yn-1-yl)-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-amine



The compound **124** was prepared following the **general procedure 9** using compound **123** (134 mg, 0.31 mmol, 1 eq.), EtMgBr (0.77 mL, 0.77 mmol, 2.5 eq., 1.0 M in THF), Me₃SiCl (0.12 mL, 0.93 mmol, 3 eq.) and anhydrous THF (3 mL). The reaction mixture was heated at 50°C for 3.5h. Purification by chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 1/1) afforded 80.1 mg (51 %) of compound **124** as pale yellow oil and 15.2 mg (11 %) of starting compound **123**.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.72 (bs, 1H, H-14), 3.63-3.47 (m, 4H, H-19, H-20), 2.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-9), 2.33-2.17 (m, 2H, H-4), 2.12-1.93 (m, 2H, H-6), 1.87-1.71 (m, 2H, H-5), 1.69 (s, 3H, H-16), 1.61-1.52 (m, 2H, H-10), 1.47-1.41 (m, 2H, H-11), 1.39 (s, 3H, H-16), 1.36-1.27 (m, 2H, H-12), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-13), 0.16 (s, 9H, H-23) ppm. Amine proton is not visible in the spectra. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 129.0 (C-2), 127.2 (C-3), 110.6 (C-15), 103.8 (C-21), 97.0 (C-8), 88.3 (C-22), 87.4 (C-17 or C-18), 84.3 (C-1), 81.2 (C-7), 78.0 (C-17 or C-18), 76.3 (C-14), 38.2 (2C, C-6, C-20), 37.5 (C-19), 32.7 (C-4), 31.1 (C-11), 28.4 (C-10), 26.4 (2C, C-16), 22.3 (C-12), 19.9 (C-5), 19.8 (C-9), 14.2 (C-13), 0.1 (3C, C-23) ppm.

(117) **tert-butyl (3-((4*S*,5*S*)-6-bromo-7-(hept-1-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl)prop-2-yn-1-yl)(3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)carbamate**

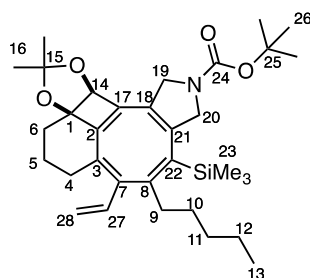


C₃₁H₄₆BrNO₄Si
MW: 604.70
Pale yellow oil
Yield: 89%

A solution of the amine **124** (74.2 mg, 0.15 mmol, 1 eq.) in DCM (1 mL) was cooled to 0°C. Triethylamine (41 μL, 0.29 mmol, 2 eq.) and di-*tert*-butyl dicarbonate (47 μL, 0.22 mmol, 1.5 eq.) were added. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 4h. The mixture was quenched with saturated aqueous solution of NH₄Cl and extracted with DCM (3x). Combined organic layers were washed with water and brine, dried over MgSO₄ and then concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O 8/2) to afford 78.7 mg (89 %) of compound **117** as pale yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.71 (s, 1H, H-14), 4.29-4.09 (m, 4H, H-19, H-20), 2.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-9), 2.31-2.16 (m, 2H, H-4), 2.10-1.94 (m, 2H, H-6), 1.85-1.71 (m, 2H, H-5), 1.69 (s, 3H, H-16), 1.61-1.53 (s, 2H, H-10), 1.47 (s, 9H, H-26), 1.45-1.40 (m, 2H, H-11), 1.39 (s, 3H, H-16), 1.37-1.29 (m, 2H, H-12), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-13), 0.15 (s, 9H, H-23) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 154.4 (C-24), 128.7 (C-2), 127.4 (C-3), 110.7 (C-15), 101.3 (C-21), 97.1 (C-8), 84.8 (C-17 or C-18), 84.2 (C-1), 81.2 (C-7), 80.8 (C-24), 77.9 (C-17 or C-18), 76.1 (C-14), 38.2 (C-6), 35.5 (C-19 or C-20), 35.4 (C-19 or C-20), 32.7 (C-4), 31.2 (C-11), 28.5 (3C, C-26), 28.4 (C-10), 26.4 (2C, C-16), 22.3 (C-12), 19.9 (C-5), 19.8 (C-9), 14.2 (C-13), 0.1 (3C, C-23) ppm. C-22 is not visible in the spectra.

(118) *tert*-butyl (4*E*,6*Z*,7*B*,10*aS*)-9,9-dimethyl-5-pentyl-4-(trimethylsilyl)-6-vinyl-1,10*a*-dihydro-7,7*b*-propano[1,3]dioxolo[4'',5'':3',4']cyclobuta[1',2':3,4]cycloocta[1,2-*c*]pyrrole-2(3*H*)-carboxylate

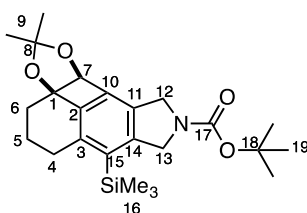


C₃₃H₄₉NO₄Si
 MW: 551,84
 Yellow oil
 Yield: <21%

The compound **118** was prepared following the **general procedure 12** using compound **117** (38 mg, 0.06 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (0.7 mg, 0.003 mmol, 0.05 eq.), DavePhos (2.6 mg, 0.006 mmol, 0.1 eq.), tributyl(vinyl)tin (24 μL, 0.08 mmol, 1.3 eq.) and acetonitrile (0.7 mL). The reaction mixture was heated for 1h at 100°C under microwave irradiation. Purification by flash chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O from 1/0 to 7/3) afforded 7.4 mg (<21 %) of COT **118** as yellow oil, 1.7 mg (<6 %) of aromatic derivative **119** as yellow oil and 2.8 mg (<7 %) of starting compound **117** as pale yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.74-6.57 (m, 1H, H-27), 5.16-4.96 (m, 2H, H-28), 4.68 (s, 1H, H-14), 4.30-4.12 (m, 2H, H-19 or H-20), 4.08-3.85 (m, 2H, H-19 or H-20), 2.50-2.41 (m, 1H, H-4a), 2.37-2.26 (m, 1H, H-9a), 2.15-1.98 (m, 3H, H-4b, H-9b, H-6a), 1.86-1.70 (m, 2H, H-6b, H-5a), 1.66 (s, 3H, H-16), 1.62-1.58 (m, 1H, H-5b), 1.46 (s, 9H, H-26), 1.45 (s, 3H, H-16), 1.33-1.23 (m, 6H, H-10, H-11, H-12), 0.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-13), 0.15 (s, 9H, H-23) ppm.

(119) *tert*-butyl (3*aR*,10*cS*)-2,2-dimethyl-7-(trimethylsilyl)-5,6,10,10*c*-tetrahydro-4*H*-[1,3]dioxolo[4'',5'':1',4']cyclobuta[1',2',3':8,1]naphtho[2,3-*c*]pyrrole-9(8*H*)-carboxylate

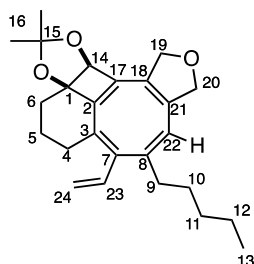


C₂₄H₃₅NO₄Si
 MW: 429,63
 Yellow oil
 Yield: <6%

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.28-5.23 (m, 1H), 4.72-4.69 (m, 3H), 4.48-4.41 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.51 (s, 9H, H-19), 1.48 (s, 3H, H-9), 1.39 (s, 3H, H-9), 0.33 (s, 9H, H-16) ppm. Spectroscopic data for this intermediate match with those reported in the literature.¹⁵⁸

¹⁵⁸ G. Blond, C. Bour, B. Salem, J. Suffert, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1075–1078.

(128) (4Z,6Z,7bR,10aS)-9,9-dimethyl-5-pentyl-6-vinyl-1,10a-dihydro-3H-7,7b-propanofuro[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxole

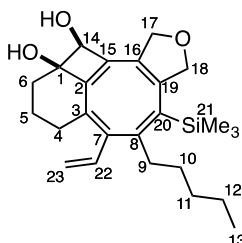


$C_{25}H_{32}O_3$
MW: 380,53

To a solution of COT **28aa** (58.2 mg, 0.13 mmol, 1 eq.) in THF (1.5 mL) at 0°C, was added a solution of tetrabutylammonium fluoride (0.26 mL, 0.26 mmol, 2 eq., 1.0 M in THF). The reaction mixture was stirred at 0°C for 2h and then at room temperature for 5h. The mixture was quenched with water and extracted with Et₂O (3x). Combined organic layers were washed with water and brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by chromatography on silica gel (elution with Heptane/EtOAc from 1/0 to 9/1) to afford compound **128**.

R_f = 0.39 (Heptane/EtOAc 9/1). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.69 (dd, J = 17.4 Hz, 10.9 Hz, 1H, H-24), 5.57 (s, 1H, H-22), 5.03 (dd, J = 17.4 Hz, 1.2 Hz, 1H, H-24a), 4.96 (dd, J = 10.9 Hz, 1.2 Hz, 1H, H-24b), 4.71-4.50 (m, 4H, H-19, H-20), 4.58 (s, 1H, H-14), 2.48 (dt, J = 16.0 Hz, 4.0 Hz, 1H, H-4a), 2.28-1.98 (m, 4H, H-4b, H-9, H-6a), 1.87-1.71 (m, 2H, H-6b, H-5a), 1.69 (s, 3H, H-16), 1.68-1.64 (m, 1H, H-5b), 1.44 (s, 3H, H-16), 1.34-1.24 (m, 6H, H-10, H-11, H-12), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H-13) ppm.

(129) (4E,6Z,10R,12S)-5-pentyl-4-(trimethylsilyl)-6-vinyl-1,7,8,9-tetrahydro-10,11-methanobenzo[4,5]cycloocta[1,2-c]furan-10,12(3H)-diol



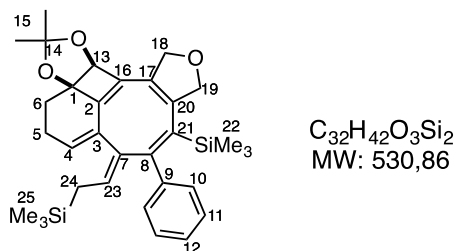
$C_{25}H_{36}O_3Si$
MW: 412,65
Yellow oil
Yield: 44%

To a solution of COT **28aa** (29.2 mg, 0.06 mmol, 1 eq.) in MeOH (0.2 mL) at 0°C, was added pyridinium *p*-toluenesulfonate (3.2 mg, 0.012 mmol, 0.2 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 48h. The mixture was quenched with saturated aqueous solution of NaHCO₃ and extracted with EtOAc (3x). Combined organic layers were washed with water and brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O from 9/1 to 1/1) to afford 11.8 mg (44 %) of compound **129** as yellow oil.

R_f = 0.13 (Heptane/Et₂O 1/1). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.64 (dd, J = 17.3 Hz, 10.7 Hz, 1H, H-22), 5.09-4.97 (m, 2H, H-23), 4.76-4.67 (m, 2H, H-17a, H-18a), 4.52-4.43 (m, 2H, H-17b, H-18b), 4.27 (bs, 1H, H-14), 2.58 (dt, J = 15.7 Hz, 3.4 Hz, 1H, H-4a), 2.42-2.33 (m, 1H, H-9a), 2.04-1.94 (m, 3H, H-4b, H-9b, H-6a), 1.91-1.79 (m, 1H, H-6b), 1.73-1.58 (m, 4H, H-5, 2xOH), 1.39-1.23 (6H, H-10, H-11, H-12), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H-13), 0.18 (s, 9H, H-21) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 160.2 (C-8), 156.4

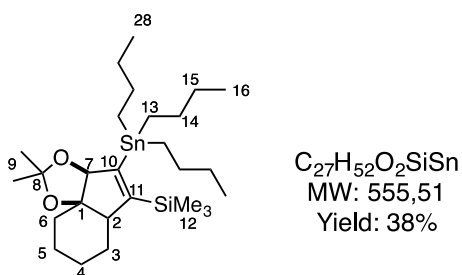
(C-2), 148.7 (C-19), 144.8 (C-15), 143.6 (C-7), 135.7 (C-20), 133.4 (C-3), 132.2 (C-22), 126.5 (C-18), 114.2 (C-23), 78.7 (2C, C-18, C-1), 77.8 (C-14), 75.0 (C-17), 36.5 (C-9), 35.6 (C-6), 32.0 (C-10), 30.8 (C-11), 28.6 (C-4), 22.8 (C-12), 21.5 (C-5), 14.2 (C-13), 1.3 (3C, C-21) ppm.

(131) ((E)-2-((7*bR*,10*aS*,*E*)-9,9-dimethyl-5-phenyl-4-(trimethylsilyl)-1,3-dihydro-6*H*,10*aH*-7,7*b*-(epipropan[3]yl[1]ylidene)furo[3'',4'':3',4']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-6-ylidene)ethyl)trimethylsilane



1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.25-7.17 (m, 5H, H-10, H-11, H-12), 5.73 (dd, $J = 6.6$ Hz, 2.5 Hz, 1H, H-4), 5.42 (dd, $J = 10.8$ Hz, 6.3 Hz, 1H, H-23), 4.94 (s, 1H, H-13), 4.88-4.81 (m, 2H, H-18a, H-19a), 4.73-4.66 (m, 1H, H-19b), 4.61-4.52 (m, 1H, H-18b), 2.75-2.63 (m, 1H, H-5a), 2.35-2.25 (m, 1H, H-5b), 2.16-2.10 (m, 1H, H-6a), 1.89-1.80 (m, 1H, H-6b), 1.50 (s, 3H, H-15), 1.49-1.47 (m, 1H, H-24a), 1.46 (s, 3H, H-15), 1.36-1.30 (m, 1H, H-24b), -0.20 (s, 9H, H-22), -0.29 (s, 9H, H-25) ppm. ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 156.2 (C-8), 147.7 (C-2), 144.9 (C-9), 143.0 (C-17 or C-20), 141.4 (C-7), 137.5 (C-3), 136.5 (2C, C-16, C-21), 128.1 (2C, C-10), 127.9 (2C, C-11), 127.6 (C-12), 125.8 (C-4), 124.6 (C-17 or C-20), 124.0 (C-23), 114.6 (C-14), 85.3 (C-1), 84.5 (C-13), 79.0 (C-18), 75.4 (C-19), 29.8 (C-15), 29.7 (C-15), 29.2 (C-6), 24.4 (C-5), 20.1 (C-24), 0.9 (3C, C-22), -1.8 (3C, C-25) ppm. IR: ν 2952, 1379, 1367, 1306, 1248, 1203, 1151, 1112, 1069, 1050, 1032, 910, 835, 755, 731, 701, 647, 621, 543, 456 cm^{-1} .

(162) ((3*aR*,9*aR*)-2,2-dimethyl-4-(tributylstannyl)-3*a*,5*a*,6,7,8,9-hexahydroindeno[1,7*a-d*][1,3]dioxol-5-yl)trimethylsilane



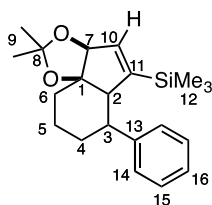
To a solution of compound **158**²³⁸ (50 mg, 0.15 mmol, 1 eq.) in degassed benzene (5 mL) was added AIBN (2 mg, 0.012 mmol, 0.08 eq.). To this mixture heated at 60°C, was slowly added a solution of tributyltin hydride (51 μ L, 0.19 mmol, 1.3 eq.) and AIBN (2.7 mg, 0.016 mmol, 0.11 eq.) in benzene (2 mL) over 20 min. No conversion of starting compound **158** was observed so the reaction mixture was heated to 80°C for 17h. In order to have full conversion of the starting material, a solution of tributyltin hydride (51 μ L, 0.19 mmol, 1.3 eq.) and AIBN (5.7 mg, 0.035 mmol, 0.24 eq.) in benzene (2

²³⁸ Compound **158** was prepared following a procedure described in: J. Suffert, B. Salem, P. Klotz, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12107–8.

mL) was then slowly added over 2h. The reaction mixture was further stirred at 80°C for 1h. Full consumption of compound **158** was observed. The mixture was concentrated *in vacuo* and purified by chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O from 1/0 to 95/5) to afford 30.6 mg (38 %) of compound **162** and 7.7 mg (15 %) of compound **163**.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.97 (s, 1H, H-7), 2.78 (dd, *J* = 11.6 Hz, 6.5 Hz, 1H, H-2), 2.19-2.04 (m, 2H, H-3a, H-6a), 1.81-1.72 (m, 1H, H-4a or H-5a), 1.69-1.58 (m, 2H, H-6b, H-4b or H-5b), 1.55-1.45 (m, 6H, H-14), 1.38 (s, 3H, H-9), 1.36-1.28 (sext, *J* = 7.3 Hz, 6H, H-15), 1.33 (s, 3H, H-9), 1.21-1.12 (m, 2H, H-4 or H-5), 1.01 (t, *J* = 8.2 Hz, 6H, H-13), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H, H-16), 0.70-0.58 (m, 1H, H-3b), 0.13 (s, 9H, H-12) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 163.7 (C-11), 156.0 (C-10), 109.0 (C-8), 96.2 (C-7), 89.4 (C-1), 56.8 (C-2), 35.0 (C-3), 33.6 (C-6), 30.4 (C-9), 29.4 (*J*_{Sn-C} = 18.9 Hz, 3C, C-14), 29.3 (C-9), 27.6 (*J*_{Sn-C} = 61.2 Hz, 3C, C-15), 24.2 (2C, C-4, C-5), 13.9 (3C, C-16), 11.1 (*J*_{Sn(119)-C} = 340.0 Hz, *J*_{Sn(117)-C} = 323.3 Hz, 3C, C-13), 0.04 (3C, C-12) ppm.

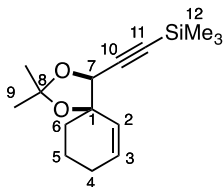
(163) ((3*aS*,9*aR*)-2,2-dimethyl-6-phenyl-3*a*,5*a*,6,7,8,9-hexahydroindeno[1,7*a*-*d*][1,3]dioxol-5-yl)trimethylsilane



C₂₁H₃₀O₂Si
MW: 342,55
Yield: 15%

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-14), 7.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-15), 7.21 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-16), 6.34 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H-10), 4.26 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H-7), 3.18-3.06 (m, 2H, H-2, H-3), 2.31-2.20 (m, 1H, H-6a), 1.69-1.59 (m, 1H, H-4a), 1.54-1.45 (m, 3H, H-6b, H-5), 1.46 (s, 3H, H-9), 1.43 (s, 3H, H-9), 1.24-1.17 (m, 1H, H-4b), 0.14 (s, 9H, H-12) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 150.5 (C-11), 140.9 (C-13), 133.8 (C-10), 129.8 (2C, C-14), 128.1 (2C, C-15), 125.9 (C-16), 108.7 (C-8), 81.7 (C-1), 80.5 (C-7), 46.8 (C-3), 42.0 (C-2), 32.2 (C-6), 28.9 (C-9), 27.1 (C-9), 22.0 (C-4), 19.6 (C-5), -1.5 (3C, C-12) ppm. MS (GC, EI, 70 eV): *m/z* 342.00 ([M⁺], 8 %), 327.01 (18 %), 284.02 (20 %), 266.98 (20 %), 192.93 (23 %), 148.89 (16 %), 72.91 (100 %).

(164) (((4*S*,5*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl)ethynyl)trimethylsilane



C₁₅H₂₄O₂Si
MW: 264,44
Yield: 27%

To a solution of compound **158** (50 mg, 0.15 mmol, 1 eq.) in degassed benzene (6 mL) heated at 80°C, was slowly added a solution of tributyltin hydride (51 μL, 0.19 mmol, 1.3 eq.) and AIBN (2.4 mg, 0.015 mmol, 0.1 eq.) in benzene (6 mL) over 2h. The reaction mixture was further stirred at 80°C for 64h. The compound **158** was not fully converted. The mixture was concentrated *in vacuo* and filtered over a short column of silica/K₂CO₃ (90/10 w/w, elution with Et₂O) to remove stannylated impurities. The crude material was then purified by chromatography on silica gel (elution with Heptane/Et₂O

from 1/0 to 9/1) to afford 10.56 mg (27 %) of compound **164**, 5.94 mg (12 %) of compound **163** and 10.2 mg (20 %) of starting compound **158**.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.94 (dt, *J* = 10.2 Hz, 3.4 Hz, 1H, H-3), 5.80 (dt, *J* = 10.2 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-2), 4.49 (s, 1H, H-7), 2.15-1.93 (m, 2H, H-4), 1.86-1.58 (m, 4H, H-5, H-6), 1.53 (s, 3H, H-9), 1.38 (s, 3H, H-9), 0.15 (s, 9H, H-12) ppm. **MS** (GC, EI, 70 eV): *m/z* 263.90 ([M⁺], 1 %), 248.99 (6 %), 207.02 (6 %), 167.96 (100 %), 152.98 (65 %), 109.98 (42 %), 74.98 (37 %).

PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

Publication

« Synthesis of Cyclooctatetraenes through a Palladium-Catalyzed Cascade Reaction »

S. Blouin, V. Gandon, G. Blond, J. Suffert *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7208-7211.

Communications

Communications orales

- *Journée des Doctorants EDSC*, Strasbourg (France), 13/11/2015

« Synthèse de Cyclooctatétraènes par Réactions en Cascade Palladocatalysées »

S. Blouin, G. Blond, J. Suffert

- *Journées Campus d'Illkirch*, Illkirch (France), 21-22/04/2016

« Synthesis of Cyclooctatetraenes through an Unprecedented Palladium-Catalyzed Domino Reaction »

S. Blouin, V. Gandon, G. Blond, J. Suffert

- *36th Regio Symposium*, Mittelwihr (France), 29-31/08/2016

« Synthesis of Cyclooctatetraenes via palladium-catalyzed domino reactions »

S. Blouin, V. Gandon, G. Blond, J. Suffert

Communications par affiches

- *Journées Campus d'Illkirch*, Illkirch (France), 13-14/04/2015

« One-pot access to cyclooctatetraenes derivatives via palladium-catalyzed cascade reactions »

S. Blouin, G. Blond, J. Suffert

- *ACS Green Chemistry Institute Pharmaceutical Roundtable*, Bâle (Suisse), 16/04/2015

« One-pot access to cyclooctatetraenes derivatives via palladium-catalyzed cascade reactions »

S. Blouin, G. Blond, J. Suffert

- *5^{ème} Symposium Francophone de Synthèse Totale*, Strasbourg (France), 2-3/06/2015

« Synthèse de Cyclooctatétraènes par Réactions en Cascade Palladocatalysées »

S. Blouin, G. Blond, J. Suffert

- *Doctoriales d'Alsace*, Mittelwihr (France), 10-13/06/2015

« Les Réactions Domino, un outil pour synthétiser de nouvelles molécules : les Cyclooctatétraènes »

S. Blouin, G. Blond, J. Suffert

- *OMCOS 18*, Sitges (Espagne), 28/06-02/07/2015

« Cyclooctatetraenes synthesis via palladium-mediated cascade »

S. Blouin, G. Blond, J. Suffert

- *36th Regio Symposium*, Mittelwihr (France), 29-31/08/2016
« Synthesis of Cyclooctatetraenes via palladium-catalyzed domino reactions »
S. Blouin, V. Gandon, G. Blond, J. Suffert Prix du meilleur poster

Sarah BLOUIN
Synthèse de Cyclooctatétraènes
par réactions en cascade
palladocatalysées

Résumé

Ces travaux de thèse ont permis de développer une voie d'accès à des systèmes polycycliques complexes contenant un cyclooctatétraène par réactions en cascade palladocatalysées à partir de substrats de départ originaux. Le mécanisme de formation de ces composés est tout à fait particulier. Une étude mécanistique approfondie, corroborée notamment par des calculs DFT, a mis en avant une étape de réaction inédite : une électrocyclisation conrotatoire 8π d'un système triényne formant ainsi un cyclooctadiénallène palladé. Cette méthodologie a permis de synthétiser de nombreux cyclooctatétraènes présentant une large diversité moléculaire. Les différents substituants du cyclooctatétraène ont pu être variés ainsi que la taille des cycles fusionnés à ce cyclooctatétraène.

Mots-clés : cyclooctatétraène, réaction en cascade, cyclocarbopalladation, palladium, électrocyclisation 8π , cyclooctadiénallène, électrocyclisation 6π , β -carbo-élimination

Résumé en anglais

This thesis work focused on the development of a new synthetic pathway leading to complex polycyclic molecules containing a cyclooctatetraene moiety via palladium-catalyzed cascade reactions from original starting substrates. The mechanism of formation of these compounds is very special. A thorough mechanistic study, supported in particular by DFT calculations, highlighted an unprecedented reaction step: an conrotatory 8π electrocyclization of a trienyne system forming a palladiated cyclooctadienallene. This methodology allowed the synthesis of many cyclooctatetraenes showing a broad molecular diversity. The different substituents bearing by the cyclooctatetraene core were varied as well as the size of the fused rings to the cyclooctatetraene.

Keywords: cyclooctatetraene, cascade reactions, cyclocarbopalladation, palladium, electrocyclization 8π , cyclooctadienallene, electrocyclisation 6π , β -carbo-elimination