



HAL
open science

Nouvelles méthodologies de synthèse de dérivés polycycliques en présence de complexes d'or et d'indium

Vincent Davenel

► **To cite this version:**

Vincent Davenel. Nouvelles méthodologies de synthèse de dérivés polycycliques en présence de complexes d'or et d'indium. Chimie organique. Université Côte d'Azur, 2021. Français. NNT : 2021COAZ4023 . tel-04017146

HAL Id: tel-04017146

<https://theses.hal.science/tel-04017146>

Submitted on 7 Mar 2023

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.



$$\rho \left(\frac{\partial v}{\partial t} + v \cdot \nabla v \right) = -\nabla p + \nabla \cdot T + f$$

$$e^{i\pi} + 1 = 0$$

THÈSE DE DOCTORAT

Nouvelles méthodologies de synthèse de
dérivés polycycliques en présence de
complexes d'or et d'indium

Vincent DAVENEL

Institut de Recherches Servier - Institut de Chimie de Nice

**Présentée en vue de l'obtention
du grade de docteur en chimie
de l'Université Côte d'Azur**

Dirigée par : Véronique Michelet

Co-encadrée par : Anne-Marie Chollet
et Jean-Marie Fourquez

Soutenue le : 5 mars 2021

Devant le jury, composé de :

Janick Ardisson, Professeure, Université de Paris

Alain Burger, Professeur, Université Côte d'Azur

Anne-Marie Chollet, Project Team Leader, IDRS

Jacques Lebreton, Professeur, Université de Nantes

Jean-Marie Fourquez, Team Leader, IDRS

Véronique Michelet, Professeure, Université Côte d'Azur



Nouvelles méthodologies de synthèse de dérivés polycycliques en présence de complexes d'or et d'indium

Jury, composé de :

Président du Jury :

Alain Burger, Professeur, Institut de Chimie de Nice, Université Côte d'Azur

Rapporteurs :

Janick Ardisson, Professeure, Université de Paris

Jacques Lebreton, Professeur Université de Nantes

Examineurs :

Anne-Marie Chollet, Project Team Leader, Institut de Recherches Servier

Jean-Marie Fourquez, Team Leader, Institut de Recherches Servier

Véronique Michelet, Professeure, Institut de Chimie de Nice, Université Côte d'Azur

“Nouvelles méthodologies de synthèse de dérivés polycycliques en présence de complexes d’or et d’indium”.

Ce travail présente la synthèse de nouveaux squelettes, selon des méthodologies originales, afin d’alimenter la banque de produit (chimiothèque) dans le cadre de la recherche et la conception de nouveaux principes actifs thérapeutiques. Un bénéfice significatif à un candidat médicament peut être apporté en augmentant la complexité des molécules synthétisées notamment en apportant de la tridimensionnalité aux synthons préparés. Une nouvelle méthodologie catalytique en présence de métaux carbophiles comme des complexes d’or et des sels d’indium s’est avérée très efficace pour créer de nouvelles liaisons carbone-carbone et accéder à des structures bicycliques pontés. Le premier chapitre présente un aperçu bibliographique sélectif de la chimie de l’or et les réactions de cycloisomérisation des énynes-1,6. Le second chapitre propose quelques exemples classiques de voies d’accès aux bicyclo[3.2.1]octanes et bicyclo[3.3.1]nonanes. Le chapitre suivant est dédié aux résultats obtenus, à savoir l’optimisation des réactions de cycloisomérisation d’énynes catalysées à l’or(I) et conduisant à des dérivés de type bicyclo[3.2.1]octane et de type bicyclo[3.3.1]nonane, puis la généralisation à une large gamme de substrats. La régiosélectivité de cyclisation selon le mode d’addition de type 5-*exo*-dig ou 6-*endo*-dig a été étudiée et il a été montré qu’elle dépendait de la nature de la substitution de l’alcyne. La réaction a ensuite été étendue à de nombreux énynes fonctionnalisés, des post-fonctionnalisations ont été effectuées, ainsi qu’une synthèse asymétrique après séparation des énantiomères énynes par HPLC préparative sur phase chirale. Les cas particuliers de la cyclisation de dérivés de type éthyne propargyle et des alcynes *o*-nitro benzène sont présentés et conduisent à de nouvelles structures tri- et hexacycliques. Le dernier chapitre est dédié à une étude comparative entre l’efficacité des complexes d’or et d’indium dans le cadre des réactions de cycloisomérisation des énynes.

Mots-clés : catalyse homogène, or, indium, cycloisomérisation, squelettes bicycliques pontés

“New methodologies of synthesis of polycyclic derivatives in the presence of gold and indium complexes”

This work presents the synthesis of new skeletons, according to original methodologies, in order to increase the product bank (chemical library) within the framework of research and the design of new therapeutic active ingredients. A significant benefit to a drug candidate can be brought by increasing the complexity of the synthesized molecules, in particular by bringing three-dimensionality to the prepared synthons. A new catalytic methodology in the presence of carbophilic metals such as gold complexes and indium salts has proven to be very effective in creating new carbon-carbon bonds and accessing bridged bicyclic structures. The first chapter presents a selective bibliographic overview of gold chemistry and cycloisomerization reactions of 1,6-enynes. The second chapter proposes some examples of key pathways to access bicyclo[3.2.1]octanes and bicyclo[3.3.1]nonanes. The next chapter is dedicated to the results obtained, i.e. on the one hand the optimization of gold(I)-catalyzed cycloisomerization reactions of enynes leading to bicyclo[3.2.1]octane and bicyclo[3.3.1]nonane derivatives, and then the generalization to a wide range of substrates. The regioselectivity of the cyclization according to the 5-*exo*-dig or 6-*endo*-dig addition mode was studied and was shown to depend on the nature of the alkyne substitution. The reaction was then extended to many functionalized enynes, post-functionalizations were performed, as well as asymmetric synthesis after separation of enyne enantiomers by preparative HPLC on chiral phase. The last chapter is dedicated to a comparative study of the efficiency of gold and indium complexes in the cycloisomerization reactions of enynes. The particular cases of cyclization of ethyl propargyl derivatives and *o*-nitro-benzene alkyne derivatives are presented and lead to new tri- and hexacyclic structures.

Keywords: homogeneous catalysis, gold, indium, cycloisomerization, scaffolds, bridged bicycles

Remerciements

Cette thèse a été réalisée à l'Institut de Recherches Servier au Pôle d'Expertise Chimie à Croissy-Sur-Seine sous la direction de Madame Véronique Michelet, Professeure à l'Université Côte d'Azur de Nice et co-encadrée par Madame Anne-Marie Chollet, Project Team Leader et Monsieur Jean-Marie Fourquez, Team Leader au Pôle d'Expertise Chimie. J'aimerais témoigner de ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont accompagnées au cours des trois années passionnantes de cette expérience peu commune.

Je souhaite remercier sincèrement Madame Janick Ardisson, Professeure à l'Université de Paris, et Monsieur Jacques Lebreton, Professeur à l'Université de Nantes pour avoir accepté d'examiner ce travail en qualité de rapporteurs, ainsi que Monsieur Alain Burger, Professeur à l'Université Côte d'Azur de Nice, d'avoir accepté d'être le Président du jury.

Véronique, je suis très heureux de te remercier pour m'avoir accueilli chaleureusement dans ton équipe, merci de m'avoir encadré, soutenu pendant ces trois années. Je te suis reconnaissant pour tous les conseils prodigués et ta grande rigueur scientifique au cours de nos échanges. Merci beaucoup pour la liberté d'action que tu m'as accordée. Un immense merci pour ta grande disponibilité et ta bonne humeur communicative ainsi que ta bienveillance. J'aimerais aussi te remercier pour la qualité de ton enseignement en chimie organique à la fois sur le plan pédagogique et scientifique.

Je voudrais remercier Madame Françoise Gellibert, Directrice du Pôle d'Expertise Chimie, de m'avoir permis de réaliser ce travail au sein de l'IDRS, merci de m'avoir encouragé malgré mon profil atypique à me lancer dans cette aventure et merci de m'avoir permis de la réaliser dans les meilleures conditions. Je remercie Madame Alexandra Bernard Dijon, Responsable Ressources Humaines, de m'avoir permis de réaliser ce travail et pour nos échanges réguliers. Je remercie Madame Laure Haberkorn, Directrice de la Chimie de Synthèse, pour son soutien constant et nos échanges. Je remercie également Monsieur Bruno Pfeiffer pour son efficacité concernant la partie juridique.

J'adresse mes sincères remerciements à Anne-Marie, merci beaucoup pour ton accompagnement tout long de ma thèse et nos discussions scientifiques qui m'ont permis d'avoir un recul plus important sur le travail effectué. Jean-Marie, je voulais te remercier chaleureusement pour ton encadrement, merci beaucoup pour ton accueil lorsque j'ai rejoint ton équipe en 2018. Je te remercie également pour ton aide et ton soutien constant dans mes recherches, tes conseils avisés sur la diversité chimique et sur les perspectives dans les nouvelles technologiques qui m'ont été d'une grande aide.

Je suis très reconnaissant à l'ensemble du service de Physico-Chimie Analytique de l'IDRS pour leur grande contribution à mes travaux. Merci à Corinne Schaeffer, Christian Nisole et Christophe Péan pour l'excellence de leur expertise en RMN. Je remercie beaucoup l'équipe, Pascal, Philippe, Emilie, Delphine, Nicolas, Anne pour leur disponibilité et leur avis éclairé. Je remercie beaucoup l'équipe de chromatographie de Maria Hideux et l'équipe « préparative » de Fabien Mauge, avec Solène et Maxence. Je remercie également beaucoup l'équipe de Sophie Bertin pour les analyses en spectrométrie de masse avec Nathalie et Valérie. Merci à l'ensemble de l'équipe PCA pour leur aide et leur grande disponibilité.

Un très grand merci à tous mes collègues de laboratoire, Anne pour tes conseils sur le manuscrit, Armelle, Emmanuelle, Clélia, Corinne, Nicole, Éric pour votre bonne humeur et votre soutien au quotidien. Je remercie Maud, camarade de thèse à l'IDRS, merci pour nos échanges et ton aide. Je remercie également l'ensemble de l'équipe d'Olivier Muller avec qui j'ai eu le plaisir de travailler plusieurs années. Un très grand merci à Chloé Puteaux, stagiaire en master 2 que j'ai encadré et qui a accompli un travail très important dans la contribution à l'avancement du projet. Je souhaite remercier les assistantes du PEX Chimie, Mireille, Charlotte pour leur aide administrative, un grand merci à Catherine pour son aide précieuse dans la mise en page.

J'ai une pensée amicale pour les étudiants de Véronique à Nice du groupe de Catalyse, Méthodologies de Synthèse et Chimie Fine : Xi, Lorenzo, Aurélien et Romain, vous m'avez toujours très bien accueilli lors de mes déplacements à Nice.

J'ai été très heureux de partager ces moments avec vous, et notamment lors des congrès, les J.C.O à Palaiseau et la semaine de la SECO à Dax. J'aimerais remercier également M. Fabien Fontaine-Vive pour les calculs de modélisation moléculaire effectués à l'I.C.N.

Un grand merci à Madame Elisabeth Taffin de Givenchy, Directrice de l'Ecole Doctorale en Sciences Fondamentales de Nice et Madame Catherine Briet, assistante, pour leur aide et leur accueil bienveillants. Je souhaite remercier chaleureusement Madame Maria Duca, Chargé de recherche au CNRS et Madame Audrey Di Gorgio, Maître de Conférences à l'Université de Nice pour avoir accepté d'être dans mon comité de thèse.

Je remercie tous les professeur(e)s de chimie que j'ai eu la chance de croiser au fil des années, de l'IUT de Chimie de Rennes, au CNAM d'Orléans puis de Paris, et grâce à qui j'ai pu arriver jusqu'ici.

Je terminerais ces remerciements pour tous les membres de ma famille pour leur encouragement et leur curiosité à l'égard de ce travail de thèse, merci à vous.

« Bien sûr que je chercherais de l'or, pas pour m'enrichir, mais pour faire l'expérience d'un art, d'un métier nouveau, pour revisiter la terre, l'air, et l'eau dont me séparait un abîme qui s'élargissait chaque jour, et pour retrouver mon métier de chimiste dans sa forme essentielle et primordiale, celle de la Scheidekunst, précisément : l'art de séparer le métal de sa gangue »

Primo Lévi

Elément Or

Le système périodique, éd. Albin Michel, 1987

A mes parents,

A ma famille.

Table des matières

Introduction Générale	1
Chapitre 1 – Bibliographie : Catalyse à l’or et cycloisomérisation des énynes-1,6	3
1.1 Introduction.....	5
1.2 Applications industrielles et médicales.....	6
1.3 La catalyse homogène à l’or : un puissant outil synthétique.....	7
1.3.1 Introduction.....	8
1.3.2 L’élément or	10
1.3.3 L’essor de la catalyse à l’or.....	11
1.4 Les complexes d’or usuels	13
1.4.1 Les sels d’or	13
1.4.2 Les complexes d’or (I).....	14
1.4.3 Les complexes d’or (III).....	14
1.4.4 Nature du contre-ion.....	15
1.5 Les propriétés des complexes d’or.....	16
1.5.1 Les effets relativistes de l’or.....	16
1.5.2 Un métal carbophile ou oxophile selon le degré d’oxydation de l’or.....	18
1.5.2.1 Activation carbophile - carbène <i>versus</i> cation ?	20
1.5.2.2 Activation oxophile.....	21
1.6 Cycloisomérisations des énynes-1,6 en présence de complexes d’or et d’autres métaux carbophiles	24
1.6.1 Introduction.....	24
1.6.2 Formation des diènes-1,3.....	28
1.6.3 Réactivité des énynes possédant un alcène <i>endo</i> -cyclique	31
1.6.3.1 Synthèse de cyclobutènes.....	32
1.6.3.2 Synthèse de cycloheptatriènes	33
1.6.4 Quelques applications pour la synthèse de produits d’intérêt biologique.....	34
1.6.4.1 Synthèses du GSK1360707 et du ventricosène.....	34
1.6.4.2 Synthèses de la lycopladine A et de l’hyperforine	36
1.6.4.3 Synthèse du junipéranol.....	37
Chapitre 2 – Bibliographie : Les composés bicycliques pontés	41
2.1 Introduction	43
2.2 Nomenclature	44
2.3 Préparation de dérivés bicyclo[3.2.1]octane fonctionnalisés	44
2.3.1 Introduction.....	44
2.3.2 Synthèse via une étape d’aldolisation intramoléculaire.....	47
2.3.3 Synthèse via une étape d’addition de Michael intramoléculaire	49
2.3.4 Synthèse via une étape de cyclisation radicalaire	50
2.3.4.1 Carbocyclisation radicalaire réductive	51
2.3.4.2 Carbocyclisation radicalaire oxydative.....	52
2.3.5 Synthèse via une étape de cyclisation métallo-catalysée.....	52
2.3.5.1 Cycloalkénylation catalysée au palladium	53
2.3.5.2 Cycloisomérisation catalysée à l’or	55
2.4 Préparation de dérivés bicyclo[3.3.1]nonane fonctionnalisés	57
2.4.1 Introduction.....	57
2.4.2 Synthèse via une étape d’annélation sur une cyclohexanone.....	60

2.4.2.1 Stratégie via une étape d'aldolisation intramoléculaire	60
2.4.2.2 Stratégie via un intermédiaire énamine	61
2.4.3 Synthèse développée par l'équipe Effenberger	62
2.4.4 Synthèse via une étape d'alkylation intramoléculaire d'un énolate	64
2.4.5 Synthèse via une étape de formylation -réaction tandem	65
2.4.6 Synthèse via une étape de cyclisation radicalaire	65
2.4.7 Synthèse via une étape de cyclisation métallo-catalysée	66
2.4.7.1 Réaction de Mizoroki-Heck intramoléculaire	67
2.4.7.2 Réaction d'annélation sur des dérivés β -dicétones monosubstitués catalysé au palladium	67
2.4.7.3 Réaction de Conia-ene catalysé avec des sels d'argent	68
2.4.7.4 Réaction de cycloisomérisation catalysée avec des complexes d'or	68
2.4.8 Synthèse via une étape de coupure d'un adamantane	69
Chapitre 3 – Synthèse de dérivés polycycliques par catalyse homogène à l'or	71
3.1 Contexte et objectifs	73
3.2 Synthèse des énynes fonctionnalisés	75
3.2.1 Couplages de Suzuki-Miyaura	76
3.2.2 Alkylations des phénylcyclohexènes	78
3.2.3 Couplages de Sonogashira	79
3.2.4 Fonctionnalisations des alcynes vrais par substitution nucléophile	80
3.3 Cycloisomérisation des énynes possédant une fonction alcyne vrai :	
accès au motif bicyclo[3.2.1]octane	81
3.3.1 Réaction de cycloisomérisation: identification des structures obtenues	81
3.3.2 Synthèse du dérivé 6-méthylène-bicyclo[3.2.1]oct-3-ène-1-carboxylate d'éthyle	83
3.3.2.1 Mise au point du système catalytique	83
3.3.2.2 Importance du métal ?	86
3.3.2.3 Isomérisation de la double liaison <i>exo</i> -cyclique vinylique	88
3.3.2.3.1 Bibliographie	88
3.3.2.3.2 Etude de l'étape d'isomérisation sur le dérivé <i>exo</i> -cyclique P7a	90
a. Etude préalable de l'évolution du ratio des dérivés <i>exo</i> / <i>exo</i> isomérisé	91
b. Etude de l'évolution du dérivé <i>exo</i> P7a en milieu acide	92
c. Etude de l'évolution du dérivé <i>exo</i> P7a en présence de complexe d'or ou de bismuth ..	94
3.4 Etendue de la réaction de cycloisomérisation: accès au motif bicyclo[3.3.1]nonane .	96
3.4.1 Cycloisomérisation des énynes arylcyclohexènes	96
3.4.2 Cycloisomérisation des énynes possédant une chaîne homopropargylique ou but-2-ynyle	97
3.4.3 Cycloisomérisation des énynes fonctionnalisés par un ester ou une cétone	99
3.4.4 Cycloisomérisation des énynes fonctionnalisés par un alcyne aryle	99
3.4.4.1 Ratio <i>exo</i> et <i>endo</i> : une corrélation avec les effets électroniques ?	102
3.4.4.2 Une évaluation avec l'échelle de Hammett	104
3.4.5 Etude de la cinétique de formation des dérivés bicycliques <i>exo</i> et <i>endo</i>	106
3.4.6 Modélisation moléculaire et mécanisme	108
3.4.7 Modification de la fonction ester	110
3.5 Cycloisomérisation de l'ényne P3a - Synthèse asymétrique	114
3.5.1 Introduction	114
3.5.2 Cycloisomérisation en présence de complexes d'or chiraux	116
3.5.3 Séparation des énantiomères de l'ényne P3a et du bicyclic ponté P7a	117

3.5.3.1 Configuration absolue des énantiomères bicycliques pontés P7a	119
3.5.5 Cycloisomérisation des énynes énantiomériquement pures et dérivatisation	120
3.6 Cas particulier : cycloisomérisation des énynes fonctionnalisés	
par un alcyne de type éthyl-propargyle	121
3.6.1 Formation inattendue d'un dérivé tricyclique	121
3.6.2 Point bibliographique sur les dérivés tricyclo[3.2.1.0 ^{2,7}]octane	123
3.6.2.1 Introduction.....	123
3.6.3.2 Sélection de quelques voies de synthèses	123
3.6.2.2.1 Réaction intramoléculaire de Michael	123
3.6.2.2.2 Addition intramoléculaire d'un composé α -dialco-carbonyl sur une double liaison de type énone	124
3.6.2.2.3 Réaction intramoléculaire de Diels et Alder	125
3.6.3 Mise au point et étendue de la réaction	126
3.7 Cas particulier: cycloisomérisation des énynes fonctionnalisés par un alcyne portant un groupement o-nitro-phényle.....	130
3.7.1 Réactivité des dérivés acétyléniques ortho-nitro-aryles	131
a. Formation de dérivés de type anthranile et isatogène	131
b. Réactions en cascade	132
3.7.2 Formation de dérivés hexacycliques	134
3.8 Post-fonctionnalisation des dérivés bicycliques	142
3.8.1 Réduction de la fonction ester	142
3.8.2 Réduction de la fonction nitro	143
3.8.3 Réduction des alcènes en série racémique	143
3.8.4 Réduction des alcènes en série énantiomériquement pures	146
3.8.5 Addition d'une fonction azotée par réaction de Michael	
Chapitre 4 - Cycloisomérisation des énynes en présence de sels d'indium.....	151
4.1 Généralités	153
4.2 Les sels d'indium en synthèse organique.....	155
4.2.1 Activation électrophile des alcynes par une catalyse π -acide	155
a. Réarrangement des énynes-1,6 catalysé par le trichlorure d'indium.....	155
b. Réactions d'hydroarylation d'alcynes	157
c. Réaction cascade/domino	158
d. Enynes particuliers : éno-énamine	159
4.2.3 Activation électrophile avec l'indium(III) par une catalyse mixte π et σ -acide	160
4.3 Cycloisomérisation des énynes, une comparaison or / indium	162
4.3.1 Cycloisomérisation de l'ényne avec un alcyne propargylique	162
4.3.2 Cycloisomérisation de l'ényne avec un alcyne substitué par un groupement aryle ...	163
4.3.3 Cycloisomérisation de l'ényne avec un alcyne substitué avec un groupement alkyle	167
Conclusion générale et perspectives.....	171
Chapitre 5 - Partie Expérimentale.....	175
Annexes.....	221

Liste des abréviations

Ar	Aryle
Ad	Adamantyle
Ac	Acétyle
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyle
Bu	Butyle
Bz	Benzoyle
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
Conv.	Conversion
Cy	Cyclohexyle
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCM	Dichlorométhane
DCE	Dichloro-1,2 éthane
<i>de</i>	Excès diastéréoisomérique
Dipp	Diisopropylphényle
DMAP	diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DRX	Diffraction des rayons X
<i>dr</i>	Ratio diastéréoisomérique
DTB	3,5-di- <i>tert</i> -butyle
DTBM	3,5-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthoxy
<i>Ee</i>	Excès énantiomérique
Et	Ethyle
éq.	Equivalent
g	gramme
<i>i</i> Bu	<i>iso</i> -Butyle
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyle

IPr	<i>N,N'</i> -bis(2,6-di- <i>iso</i> -propylphényl)imidazol-2-ylidène
IPy	Imidazo[1,5- <i>a</i>] pyridin-3-ylidène
H	Heure
Hept	Heptyle
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
M	Molaire
Me	Méthyle
Mes	Mésityle (1,3,5-triméthylbenzyle)
NHC	Carbène <i>N</i> -hétérocyclique
Nu	Nucléophile
NaBARF	Tétrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate de sodium
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyle
Ph	Phényle
Pic	2-Pyridinecarboxylate
Pin	Pinacolate
PPF	(Diphénylphosphino)ferrocényle
Pr	Propyle
quant.	Quantitatif
Rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SFC	Chromatographie en phase supercritique
t.a.	Température ambiante
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyle
Tf	Triflate (trifluorométhanesulfonate)
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Triméthylsilyle
Ts	Tosyle (<i>para</i> -toluènesulfonyle)

Introduction générale

Développer des médicaments innovants et s'engager dans le progrès thérapeutique au service des patients est une des missions principales de notre laboratoire pharmaceutique. Un médicament, selon la définition du dictionnaire, est une « *substance ou préparation administrée en vue d'établir un diagnostic médical, de traiter ou de prévenir une maladie, ou de restaurer, corriger, modifier des fonctions organiques* ». Trouver de nouveaux médicaments ou de nouveaux principes actifs et de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement des maladies reste un défi majeur pour nos métiers en recherche et développement pour l'industrie pharmaceutique.

Au début de la recherche pour un candidat médicament, un récepteur cible impliqué dans une pathologie visée est identifié. Puis les chercheurs en « *drug design* » vont tester de grandes librairies de molécules sur cette cible afin de déterminer des classes de composés actifs appelées « hits ». Ces librairies proviennent de chimiothèques ou banques de produits, qui sont des collections constituées de nombreuses molécules, d'origine synthétique ou naturelle. Le processus de découverte de ces « hits », le criblage moléculaire, peut être amélioré par une approche *in silico* où la cible et les molécules actives peuvent être modélisées informatiquement.

Les chercheurs en chimie médicinale vont créer des synthons modulables des *building blocks*. Ce terme est utilisé pour décrire un fragment moléculaire d'un composé chimique possédant des groupes fonctionnels réactifs à partir desquels des candidats médicaments pourraient être préparés synthétiquement. Afin d'enrichir ces librairies nous devons augmenter la diversité structurelle de ces building blocks pour augmenter nos chances dans la découverte de nouveaux médicaments.^{1,2} La diversité pourra s'inspirer des structures de produits naturels et de leur caractère tridimensionnel. L'augmentation de la complexité moléculaire passe aussi par cette augmentation de la tridimensionnalité. Le concept « *escape from flatland* » évoqué par le groupe de Lovering préconise un accroissement du nombre de carbones sp³ dans les

¹ Goldberg, F.W.; Kettle, J.G.; Kogej, T.; Perry, M.W.D.; Tomkinson, N.P. *Drug Discovery Today*, **2015**, *20*, 11-17.

² Mendez-Lucio O.; Medina-Franco, J.L. *Drug Discovery Today*, **2017**, *22*, 120-126.

building blocks pour améliorer les chances de succès en drug design.³ La synthèse de ces nouvelles molécules en trois dimensions par une méthodologie rapide et efficace reste un défi pour le chimiste organicien. La méthodologie développée devra avoir un faible impact environnemental pour respecter les principes du concept de « chimie verte », une approche « éco-responsable »

C'est dans ce contexte que ce travail de thèse a été effectué. Nous aborderons dans ce manuscrit des méthodologies de synthèse pour la construction de building blocks carbocycliques possédant une structure bicyclique pontée et synthétisés à l'aide de réactions de cycloisomérisations catalysées à l'or et à l'indium. Les réactions de cycloisomérisations permettent d'accéder en une seule étape à partir de réactifs correctement fonctionnalisés à des structures complexes et sont une parfaite illustration des réactions à économie d'atomes.

Les deux premiers chapitres seront consacrés à une revue bibliographique portant sur la catalyse à l'or et à la réactivité des complexes d'or sur les énynes puis sur les composés bicycliques pontés ayant pour structure le motif bicyclo[3.2.1]octane et bicyclo[3.3.1]nonane. Nos résultats obtenus par le recours à la catalyse à l'or seront exposés dans le chapitre trois et ceux découlant de l'utilisation de la catalyse à l'indium dans le chapitre quatre. Les building blocks ou scaffolds synthétisés alimenteront la banque de produits et pourront être des précurseurs potentiels (hits) en vue de préparer des molécules d'intérêt biologique.

³ Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752–6756. Lovering, F. *Med. Chem. Commun.*, **2013**, *4*, 515-519.

Chapitre I

Bibliographie : catalyse à l'or et cycloisomérisation des énynes -1,6

1.1 Introduction

L'or a depuis toujours joué un rôle majeur dans l'histoire des civilisations. Ce métal précieux a suscité et suscite encore de nos jours, une fascination impressionnante. Il est connu pour être un des rares éléments disponibles sous sa forme native. Sa quête effrénée a pu prendre des allures de fièvre, comme en témoignent les épisodes historiques de ruée vers l'or.⁴ Traditionnellement, l'or est un symbole de pouvoir et de richesse. Son éclat, sa relative malléabilité et aussi sa rareté font de lui un matériau privilégié dans l'orfèvrerie et la monnaie. Les Égyptiens ont été les premiers, 3 000 ans avant notre ère, à extraire l'or du Nil ou à exploiter des gisements à ciel ouvert. L'or reflète la richesse et le faste des élites dans l'Antiquité. Son travail de sculpture illustrera beaucoup de raffinement dans l'orfèvrerie. Réputé inaltérable, l'or incarne aussi le divin, l'éternité ; le masque funéraire de Toutankhamon à la beauté intacte, a traversé les siècles.⁵



Illustration 1 - Masque funéraire de Toutankhamon et pièce de monnaie du Royaume de Lydie.

Les propriétés exceptionnelles de l'or ont prédestiné ce métal à devenir une monnaie d'échange idéale depuis l'antiquité, pour se substituer au troc. Les premières pièces de monnaies sont frappées vers le VII^{ème} siècle av. J.-C. par les Grecs d'Asie Mineure (Royaume de Lydie). Elles sont en électrum (un alliage naturel d'or et d'argent). Les pièces d'or sont aussi bien un symbole ostentatoire qu'un outil d'échange. La monnaie métallique (or et argent) gagne peu à peu tout le monde antique. Au cours des siècles, dans les échanges commerciaux, l'or est au cœur des transactions de grande valeur. Dans le système monétaire, il servira longtemps de référence comme étalon-or. En 1944, les accords de Bretton-Woods sont signés pour mettre fin à l'instabilité monétaire. Ces accords fixent la parité de l'or et du dollar dans le commerce international. Puis en 1971, la fin de la convertibilité du dollar en or est décidée

⁴ Pernot, F. *La fabuleuse histoire de l'or* - Artémis Edition. Paris, 2013.

⁵ Ziegler C.; Bovot J.C. *L'Égypte ancienne - art et archéologie* - Réunion Des Musées Nationaux Edition. Paris, 2011.

par le président américain Nixon. La monnaie est dissociée de l'espèce physique or. Il n'y a plus de contrepartie métallique de la monnaie émise. Les trente dernières années ont vu la forte expansion des marchés financiers. L'or garde néanmoins l'intérêt des investisseurs, surtout dans les cas de crise, financière comme en 2008 ou sanitaire comme en 2020. Il reste une valeur refuge. Aujourd'hui, on estime à 180 000 tonnes l'or total extrait dans le monde, localisé dans les mines ou dans les cours d'eau.⁶ La répartition se fait entre la joaillerie (85 900 tonnes), l'épargne (35 500 tonnes), les réserves des banques centrales et des institutions comme le Fond Monétaire International (30 500 tonnes), puis pour finir les applications industrielles (21 600 tonnes) (**Schéma 1**).

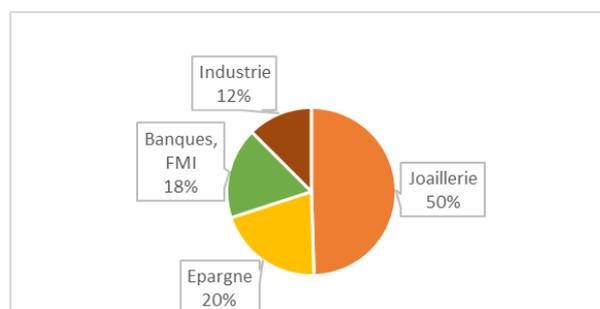


Schéma 1 – Répartition de l'or dans le monde par secteur d'utilisation

Avec une densité de l'or égale à 19.3, les 180 000 tonnes d'or total occuperaient un volume d'environ 9 175 m³, ce qui représenterait un cube de presque 21 mètres d'arête ! Une estimation aujourd'hui des réserves des gisements non extraits est évaluée à 54 000 tonnes.⁶

1.2 Applications industrielles et médicales

Dans l'industrie, la principale utilisation de l'or est le secteur de l'électronique. Il est apprécié pour sa résistance à l'oxydation, à la corrosion et pour sa bonne conductibilité électrique. Tous les composants électroniques des appareils de télécommunications en contiennent : smartphones, ordinateurs, téléviseurs. Dans le domaine de l'aérospatial, outre son utilisation dans les composés électroniques, il est utilisé sur les panneaux réfléchissants des satellites et véhicules spatiaux pour ses qualités de brillance. Ces panneaux évitent ainsi une absorption trop importante de la quantité de chaleur en réfléchissant les rayons infrarouges.

⁶ Valeurs extraites du site internet www.gold.org, consulté le 30.09.20

La biocompatibilité de l'or le rend très présent également dans le secteur médical. Il est encore utilisé bien sûr, chez les dentistes pour les couronnes malgré l'utilisation grandissante des matériaux céramiques. En médecine thérapeutique, il est notamment utilisé sous forme de sels en solution colloïdale (Ridaura®/Auranofine),⁷ pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde (**Schéma 2**).⁸ Plus récemment, les nanoparticules d'or ont été utilisées en biologie, notamment dans le domaine de l'imagerie médicale et du diagnostic.⁹ Certaines études sont également menées sur la vectorisation de molécules thérapeutiques vers un organe, avec des complexes d'or, en vue de traiter certains cancers.^{10,11}

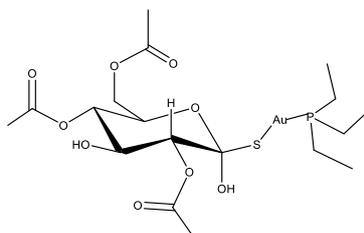


Schéma 2 – Auranofine

Et dans le domaine de la chimie ?

L'or a longtemps été considéré comme chimiquement inerte et inaltérable. De surcroît, son prix élevé et sa relative rareté ont conféré à cet élément un statut de métal noble, peut-être un peu trop ? Ceci expliquerait, en partie, un certain désintérêt par les chimistes organiciens pour ce métal. Les recherches dans ce domaine sont relativement récentes et connaissent une croissance élevée au XXI^{ème} siècle.

1.3 La catalyse homogène à l'or : un puissant outil synthétique

La catalyse à l'or est devenue au cours des deux dernières décennies un puissant outil synthétique. De nombreuses méthodologies de synthèse ont été décrites pour la préparation de molécules biologiquement actives ayant des squelettes carbocycliques ou

⁷ Roder, C.; Thomson, M.J *Drugs R.D.* **2015**, *15*, 13–20.

⁸ Shaw, C.F. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2589-2600.

⁹ Hainfeld, J.; Slatkin, D.N.; Smilowitz, H.M. *Phys. Med. Biol.*, **2004**, *49*, 309-315.

¹⁰ Da Silva Maia, P.I.; Deflon, V.M.; Abram, U. *Future Med. Chem.* **2014**, *6*, 1515-1536.

¹¹ Her, S.; Jaffray, D.A.; Allen, C. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2017**, *109*, 84-101.

hétérocycliques.^{12,13,14} Mon projet de thèse s'est inscrit dans cette dynamique d'accès à de nouveaux carbocycles par catalyse à l'or. Au cours de ce chapitre, après quelques généralités sur la catalyse, nous évoquerons les propriétés de l'or comme élément, puis un point bibliographique sera consacré à la réactivité très particulière des complexes d'or.

1.3.1 Introduction

Un catalyseur, en chimie organique, est une substance qui augmente significativement la vitesse d'une réaction chimique. C'est le chimiste suédois Jöns Jacob Berzelius, en 1836, qui formule le premier le terme de catalyse.¹⁵ Ce terme provient du grec ancien « *katalysis* » voulant dire dissolution. Le catalyseur accélère la cinétique en favorisant un processus chimique caractérisé par une énergie d'activation plus faible. La thermodynamique de la réaction est inchangée. Au cours de la réaction une fraction du catalyseur est en interaction avec les réactifs, puis il est régénéré en fin de cycle catalytique.

Trois grandes classes de catalyse sont décrites :

Catalyse homogène : le catalyseur et les substrats sont solubles dans le solvant de réaction.

Catalyse hétérogène : le catalyseur n'est pas soluble ; généralement la réaction se passe à la surface du catalyseur où les molécules sont adsorbées.

Catalyse enzymatique : le catalyseur est une enzyme qui est une molécule d'origine biologique. Les enzymes peuvent être considérées comme des espèces chimiques qui obéissent à des lois physico-chimiques.

La synthèse organique fournit de nombreux composés et intermédiaires pour l'industrie pharmaceutique. Dans leur préparation, des étapes de couplage avec des métaux de transition comme le palladium, le platine, le ruthénium, et le rhodium sont fréquemment utilisés pour la création de liaisons C-H, C-C, C-O, C-N. Ces réactions organométalliques comptent parmi les plus passionnantes de la chimie organique. Elles sont souvent sélectives par rapport aux substrats et catalyseurs utilisés. Plusieurs prix Nobel de Chimie impliquant la

¹² (a) Shen, H.C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3885-3903. (b) Shen, H.C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7847-7870 (c) Toste, F.D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2040-2041. Série Thématique "Gold catalysis for organic synthesis II"

¹³ Trois revues consacrées à la synthèse de produits naturels avec la catalyse à l'or : (a) Zhang Y.; Luo T.; Yang Z. *Nat. Prod. Rep.*, **2014**, *31*, 489-503. (b) Quach, R.; Furkert, D.P.; Brimble, M.A. *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 3098-3104. (c) Toullec, P.Y.; Michelet, V. *Israël J. Chem.*, **2018**, *58*, 578-585.

¹⁴ Livres références sur la chimie de l'or : (a) Hashmi, A.S.K.; Toste, F.D. *Modern Gold Catalyzed Synthesis Wiley* -VCH-Weinheim, **2012** (b) Toste, F.D.; Michelet, V. *Gold Catalysis An homogeneous Approach*, Imperial College Press-London, **2014**.

¹⁵ Wisniak, J. *Educ. Quím.*, **2010**, *21*, 60-69.

catalyse par ces métaux sont décernés au XXI^{ème} siècle. En 2001, Noyori, Knowles et Sharpless partagent ce prix consacré au domaine de la catalyse énantiosélective.¹⁶



**Illustration 2 – Knowles, Noyori et Sharpless, prix Nobel de Chimie 2001
Chauvin, Grubbs et Schrock, prix Nobel de Chimie 2005
Heck, Negishi, Suzuki, prix Nobel de Chimie 2010**

En 2005, Chauvin, Grubbs et Schrock sont récompensés pour leurs travaux remarquables dans le développement de la métathèse en synthèse organique.¹⁷ Puis, les travaux essentiels de Heck, Negishi et Suzuki dans le domaine des couplages catalysés par des complexes de palladium ont été couronnés en 2010.¹⁸ Les années 1970 ont vu l'émergence de la catalyse à l'or. Parmi les travaux pionniers, les tous premiers articles sont ceux de l'équipe de De Meijere en 1976 sur des réarrangements catalysés par de l'or sur des dérivés polycycliques carbonés¹⁹ et ceux de l'équipe de Thomas, également en 1976, portant sur les réactions d'oxydation des alcynes, avec de l'or(+III).²⁰ L'utilisation de complexes d'or est rapidement devenue incontournable en chimie des métaux de transition. Ce succès a pour origine la réactivité spécifique des sels et complexes Au(+I) et Au(+III). Les réactions sont basées principalement sur l'acidité de Lewis et cette capacité exceptionnelle à activer de manière sélective des systèmes π comme les alcynes, les allènes ou encore des alcènes.¹⁰ Avant de développer ce dernier point essentiel, le paragraphe suivant portera sur les caractéristiques de l'élément or et son essor en chimie organique.

¹⁶ (a) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998-2007. (b) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022. (c) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024-2032.

¹⁷ (a) Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760-3765. (b) Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748-3759. (c) Chauvin, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3740-3747.

¹⁸ (a) https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/heck-lecture.html (b) Negishi, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738-6764. (c) Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722-6737.

¹⁹ Meyer, L.-U.; De Meijere, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *6*, 497-500.

²⁰ Norman, R. O. C.; Parr, W. J. E.; Thomas, C. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 1983-1987.

1.3.2 L'élément or

L'élément or a pour symbole **Au** du mot latin *aurum*. Son numéro atomique est de 79 et sa masse atomique est de 197. L'or fait partie du bloc *d*, celui des métaux de transition et se trouve dans le groupe 11 avec les autres métaux de la monnaie : l'argent et le cuivre. Sa structure électronique est $[\text{Xe}] 4f^{14} 5d^{10} 6s^1$. C'est un métal assez rare, mais comparativement aux autres métaux communément utilisés en catalyse, le platine, le palladium et surtout le rhodium sont plus rares que l'or (**Schéma 3**).²¹

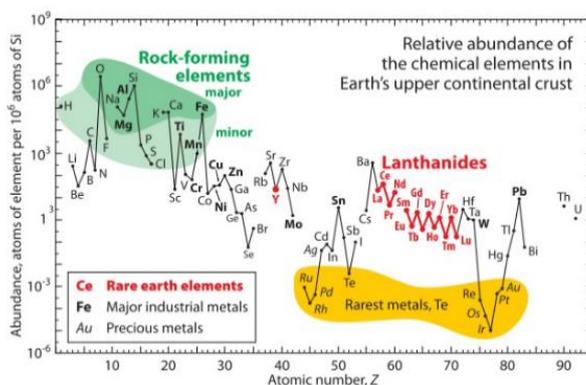
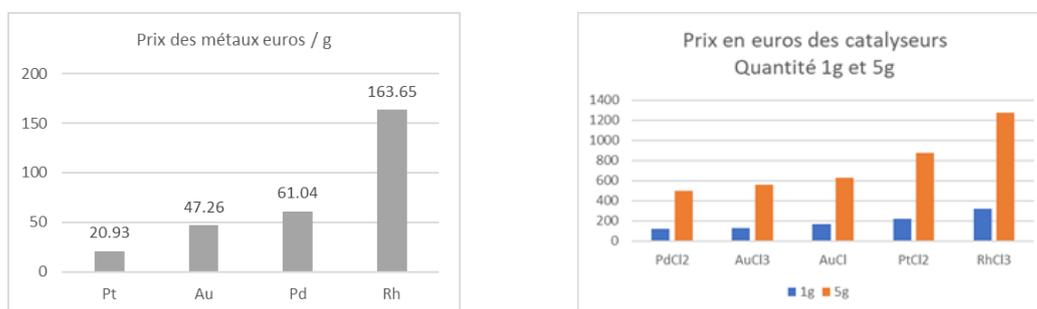


Schéma 3 – Abondance (en fraction atomique) d'éléments chimiques dans la croûte terrestre externe.⁷

Le prix de l'or en août 2020 est légèrement supérieur à 50 €/g,²² il a connu une hausse notable ces derniers mois en raison des événements récents liés à la pandémie du Covid-19. En comparaison, le palladium et surtout le rhodium ont connu une nette envolée de leur prix sur les deux dernières années, ces augmentations sont liées à des tensions géopolitiques avec les pays producteurs. L'or n'est pas plus cher que les autres métaux utilisés en catalyse (**Schéma 4a**).



Schémas 4a et 4b – Prix d'achat du platine, de l'or, du palladium et du rhodium €/g et prix des catalyseurs en € pour 1g et 5g

²¹ Source : site internet de l'organisation *U.S. Geological Survey*, Fact Sheet 087-02, G. B. Haxel, J. B. Hedrick, G. J. Orris

²² Source : site internet de l'organisation *Heraeus*, https://www.heraeus.com/en/hpm/pm_prices/prices/prices.html, consulté le 30 octobre 2020

Ces dérivés oxazoline sont des précurseurs de type acides α -amino- β -hydroxy-carboxyliques. Cette réaction est également une des premières réactions énantiosélectives à être décrite en catalyse homogène à l'or.

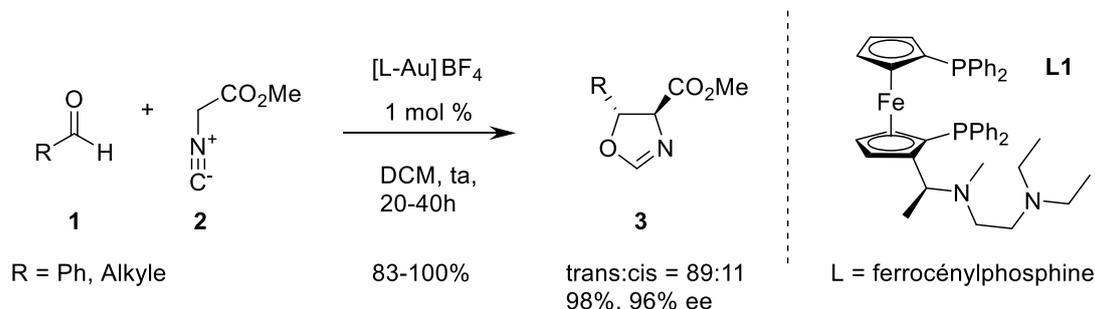


Schéma 6 – Synthèse de dérivé oxazoline catalysée avec un complexe d'or

Une étape majeure dans l'avancement de la catalyse homogène à l'or est franchie avec les travaux d'Utimoto²⁷ en 1991. Cette équipe démontre l'addition potentielle de nucléophiles oxygénés comme l'eau ou les alcools sur des dérivés acétyléniques **4** en présence d'or(III) pour former des cétones **5** (Schéma 7, Eq.1) ou bien des acétals **6** (Schéma 7, Eq.2).

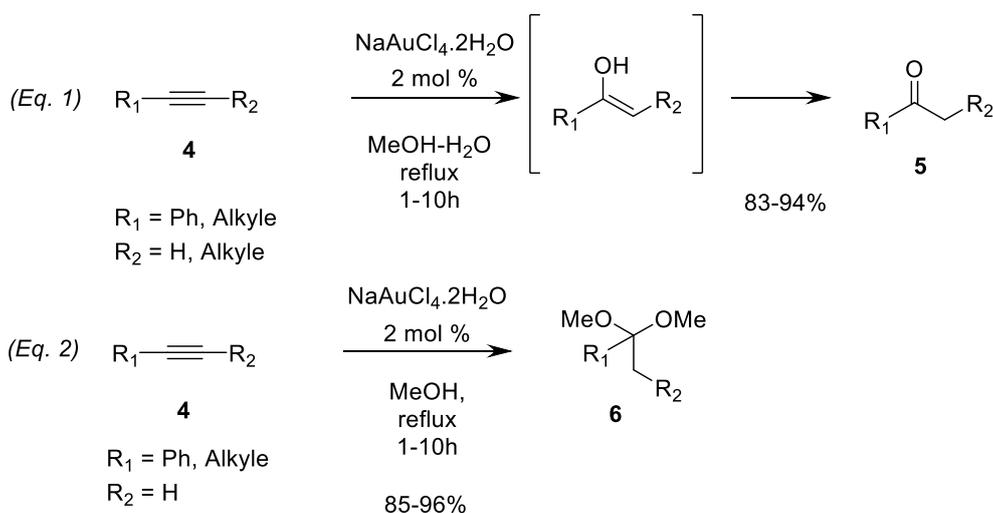


Schéma 7 – Hydratation et alcoxylation des alcynes catalysées à l'or(III)

En 1998, le groupe de Teles²⁸ décrit pour cette même réaction d'addition des alcools sur les alcynes, de nouvelles conditions optimisées avec un complexe d'or cationique de formule générale $[\text{L-Au}^+]$ et un co-catalyseur acide H^+ . Le ligand peut être une phosphine, un phosphite,

²⁷ Fukuda, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729-3731.

²⁸ Teles, J.H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415-1418.

ou une arsine. Les conditions opératoires sont douces (20 à 50°C) et la charge catalytique employée est de seulement 10⁻⁵ mol % ! Ces recherches, destinées à une application industrielle, ont conduit à des résultats impressionnants et soulignent le fort potentiel de l'or sous forme cationique pour activer des liaisons multiples. Ce sera le commencement du développement de la catalyse homogène à l'or et le nombre de publication progressera de manière exponentielle au début du XXI^{ème} siècle.

1.4 Les complexes d'or usuels

Au cours des trois dernières décennies, l'accroissement rapide des recherches sur les transformations réalisées par la catalyse homogène à l'or, s'est accompagné de l'émergence de nouveaux catalyseurs à l'or.²⁹ Il n'existe pas de catalyseur universel et les recherches sur leur mise au point, concernent leur stabilité, leur efficacité et leur sélectivité. Chronologiquement, les premiers catalyseurs sont des sels inorganiques d'or (I) et (III). Les complexes d'or ont pour formule générale $[(AuL_n)^+X^-]$ et représentent aujourd'hui la classe la plus importante de ces catalyseurs. Plusieurs équipes de recherche ont démontré le rôle fondamental du ligand L^{30} et du contre-ion X^{31} dans la modulation de la réactivité des catalyseurs à l'or vis-à-vis de l'activation des alcynes, allènes et alcènes.

1.4.1 Les sels d'or

Historiquement, les sels inorganiques constituent la base des catalyseurs à l'or. Les sels d'or (III) AuCl₃ et AuBr₃ prédominent par rapport aux sels d'or (I) AuCl. Le trichlorure d'or se présente sous forme de dimère Au₂Cl₆ (**Schéma 8**). L'acide aurique HAuCl₄ également rencontré est obtenu par action de l'eau régale sur l'or (0). Leur utilisation de nos jours a cessé de croître en raison de leur utilisation parfois délicate (hygroscopicité) mais surtout du fait de l'absence de ligands différent du chlore, permettant de moduler l'activité catalytique. Ils sont remplacés par les complexes d'or de type $[(AuL_n)^+X^-]$, plus sélectifs.

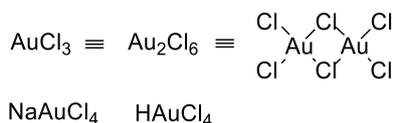


Schéma 8 – Sels d'or commerciaux

²⁹ Ranieri, B.; Escofet, I.; Echavarren, A.M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7103-7118.

³⁰ (a) Gorin, D. J.; Sherry, B.D.; Toste, F.D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351-3378. (b) Wang, W.; Hammond, G. B.; Xu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5697-5705.

³¹ Jia, M.; Bandini, M. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1638-1652.

1.4.2 Les complexes d'or (I)

Les complexes d'or (I) ont pour formule générale $[(AuL)^+X^-]$ et pour configuration électronique $[Xe] 4f^{14}5d^{10}6s^0$. Ces complexes sont dicoordinés et adoptent une géométrie linéaire. Le ligand **L**, fortement coordinant, permet la stabilisation du centre métallique. Trois grandes classes de ligands sont communément utilisées (**Schéma 9**) :

- Les phosphites **L2a** et phosphoramides **L2b** possèdent un caractère π -accepteur fort mais un caractère σ -donneur assez limité, l'électrophilie du centre métallique est augmentée.
- Les phosphines **L3** sont très utilisées dans la chimie de l'or, de façon similaire, à la chimie organométallique avec d'autres métaux. Les phosphines ont un bon caractère π -accepteur ainsi qu'un bon caractère σ -donneur.
- Les carbènes *N*-hétérocycliques **L4** sont des ligands monodendates à deux électrons.³² Les carbènes ont un caractère π -accepteur faible et un caractère σ -donneur fort. La rétrodonation est ainsi favorisée dans la liaison Au-C des intermédiaires organo-or, ce qui facilite la stabilisation des charges positives. Le centre métallique peu électrophile est stabilisé.

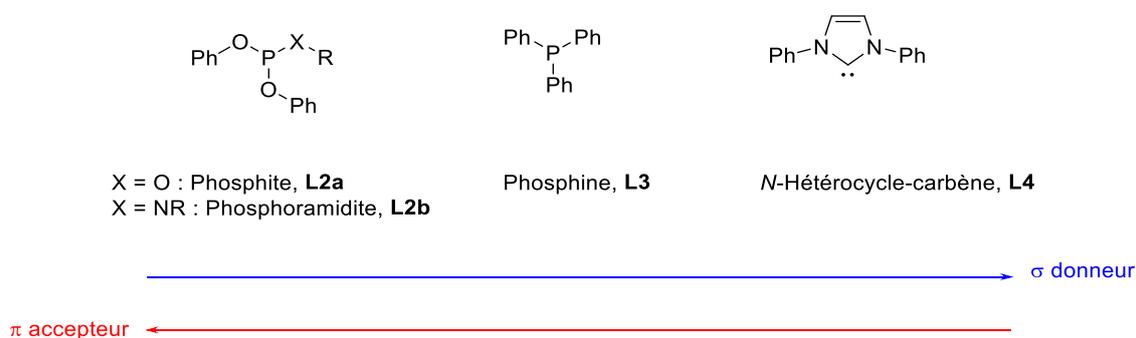


Schéma 9 – Ligands courants des complexes d'or (I) commerciaux

1.4.3 Les complexes d'or (III)

Les complexes d'or (III) ont une configuration électronique $[Xe] 4f^{14}5d^86s^0$ et adoptent une géométrie plan carré tétracoordinée. Dans la catalyse homogène à l'or, les complexes d'or(III) sont moins fréquemment utilisés que leurs homologues or(I),³³ mais ont connu des

³² (a) Marion, N.; Nolan, S.P. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1776-1782. (b) Wurm, T.; Asiri, A.M.; Hashmi, A. S. K. in *N-Heterocyclic Carbenes*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2014**, 243-270.

³³ Shimdbaur H.; Schier A. *Arab. J. Sci. Eng* **2012**, *37*, 1187-1191.

développements récents très prometteurs.^{34,35} Parmi les ligands les plus utilisés pour les catalyseurs d'or (III) se trouvent les dérivés de la pyridine, et notamment de l'acide picolinique dans le catalyseur PicAuCl₂ **7**.³⁶ (**Schéma 10**).

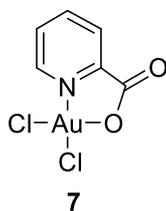


Schéma 10 – Complexe d'or (III) dérivé de la pyridine PicAuCl₂

1.4.4 Nature du contre-ion

La nature du contre-ion **X** influence également les propriétés du catalyseur. Beaucoup de catalyseurs possèdent un contre-ion halogéné comme un chlorure. Les complexes de type LAuCl ne sont pas ou peu actifs en catalyse, mais ils sont stables. La liaison Au-Cl possède un caractère covalent assez prononcé. Ces complexes, nommés pré-catalyseurs doivent être activés, à l'aide d'un co-catalyseur. L'espèce catalytique L-Au-X est générée par addition d'un sel métallique, généralement un sel d'argent Ag⁺X⁻ (**Schéma 11**). Il se forme le précipité AgCl et LAu⁺X⁻ par métathèse d'anions. La précipitation du chlorure d'argent, moins soluble, entraîne le déplacement de l'équilibre. Le complexe cationique Ag⁺X⁻ peut aussi porter un contre-ion provenant de bases conjuguées d'acides forts comme : OTf⁻, NTf₂⁻, SbF₆⁻, BF₄⁻, PF₆⁻ ou BAr^F.

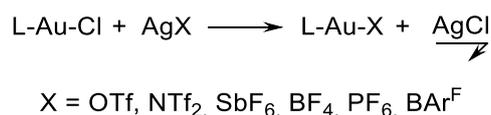


Schéma 11 – Echange de contre-ion par réaction de métathèse

L'équipe de Gagosz a développé l'utilisation du contre-ion triflimidure NTf₂⁻ pour les dérivés triphénylphosphines d'or (I)³⁷ **8** et pour les dérivés homologues NHC **9**.³⁸ (**Schéma 12**). Ces catalyseurs cristallins sont stables à température ambiante et disponibles commercialement.

³⁴ (a) Rodriguez, J. ; Bourissou, D. ; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 386-388. (b) Tomás-Mendivil, E.; Heinrich, C.F.; Ortuno, J.C.; Starck, J.; Michelet, V. *ACS Catalysis* **2017**, *7*, 380-387.

³⁵ Rocchigiani L., Bochmann, M. *Chem. Rev.* **2020**, doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00552

³⁶ Hashmi, A.S.K.; Weyrauch, J.P.; Rudolph, M.; Kurpejović, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6545-6547.

³⁷ Mézailles, N.; Ricard, L.; Gagosz F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133-4136.

³⁸ Ricard, L.; Gagosz, F. *Organometallics.* **2007**, *26*, 4704-4707.

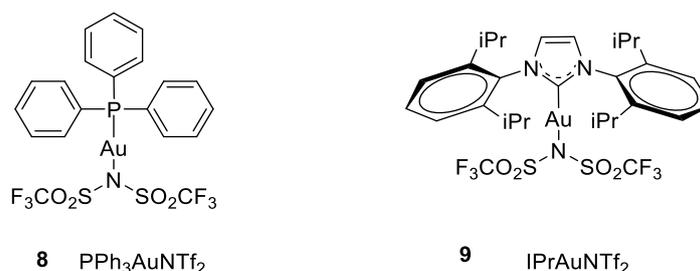


Schéma 12 – Catalyseurs commerciaux $(\text{PPh}_3)\text{AuNTf}_2$ (Phosphine) et IPrAuNTf_2 (NHC)

La majorité des réactions décrites dans cette thèse utilisera cette famille de ligands. Les points suivants seront consacrés aux propriétés singulières des complexes d'or et à leur origine : les effets relativistes de l'or.

1.5 Les propriétés des complexes d'or

1.5.1 Les effets relativistes de l'or

L'or est un élément qui possède des propriétés exceptionnelles, notamment, c'est l'élément le plus électro-négatif des métaux de transition, comparé à ses voisins du tableau périodique. Sur l'échelle de Pauling, l'or a une électro-négativité de $\chi = 2.54$. Comparativement aux métaux de la monnaie de la colonne 11, il est nettement supérieur au cuivre $\chi = 1.90$, et à l'argent $\chi = 1.93$. L'or possède une électro-négativité un peu plus élevée que celle du platine $\chi = 2.28$ et du mercure $\chi = 2.00$. (**Schéma 13**)

Cu		
$\chi = 1,90$		
Ag		
$\chi = 1,93$		
Pt	Au	Hg
$\chi = 2,28$	$\chi = 2,54$	$\chi = 2,00$

Schéma 13 – Electronégativité comparée (échelle de Pauling) Or, Cu, Ag, Pt et Hg

Ces différences d'électro-négativité ont pour origine les effets relativistes de l'or³⁹ révélés en 1979 par les travaux de Pyykkö et Desclaux⁴⁰. Ces recherches ont eu pour but d'interpréter les effets des principes de la relativité restreinte évoqués par Einstein au début du XX^{ème} siècle. Ces effets relativistes jouent un rôle prépondérant dans la chimie de l'or. Pour expliquer ces

³⁹ (a) Gorin, D.J.; Toste, F.D. *Nature*, **2007**, *446*, 395-403. (b) Pyykkö, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4412-4456.

⁴⁰ (a) Pyykkö, P.; Desclaux, J.P. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 276-281. (b) Pyykkö, P. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 563-594.

faits de manière rationnelle, il faut revenir aux travaux de mécanique quantique de Shrödinger⁴¹ en 1926. Ces travaux sont traduits par une équation permettant de décrire correctement l'évolution dans le temps d'une particule possédant une certaine masse et des niveaux d'énergie des orbitales de l'atome d'hydrogène. Pour les atomes lourds dont les électrons se déplacent à une vitesse proche de celle de la lumière, une autre approche est nécessaire. La masse d'une particule augmente selon que sa vitesse approche celle de la lumière. Dans le même temps, son rayon atomique diminue. Une nouvelle équation formulée par Dirac⁴² en 1928, rend compatible l'équation de Shrödinger avec les principes de la relativité restreinte. Un effet relativiste d'un objet ou d'une particule est lié à sa vitesse qui est non négligeable par rapport à la vitesse de la lumière. La prise en compte de ces effets relativistes est considérée comme des corrections ou des ajustements. Ces effets relativistes sont importants dans le cas des éléments lourds, et notablement pour l'or. Ils impactent fortement les orbitales atomiques et entraînent une contraction des orbitales les plus externes des couches de valence *6s* et *6p*.

Le diagramme suivant présente les valeurs des rapports entre les rayons des orbitales *6s*, calculées avec et sans effets relativistes pour un élément donné en fonction du numéro atomique (**Schéma 14**). Le platine et le mercure sont fortement influencés par ces effets relativistes et ils sont maximaux pour l'or.

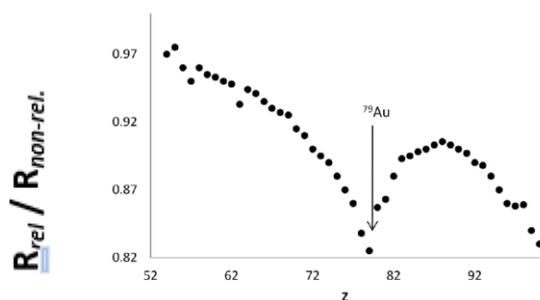


Schéma 14 - Impact des effets relativistes sur le rayon des orbitales *6s* des éléments de transition
(r_{rel} : rayon corrigé, $r_{non-rel.}$: rayon calculé sans correction relativiste)

L'impact des effets relativistes sur les niveaux des orbitales frontières *5d* et *6s* est marqué pour l'atome d'or. Le **Schéma 15**⁴³ illustre l'impact de ces effets relativistes sur l'énergie des orbitales HOMO et LUMO de l'or.

⁴¹ Shrödinger E. *Phys. Rev.* **1926**, 28, 1049-1070

⁴² Dirac P.A.M. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character* **1928**, 117, 610-624.

⁴³ Vallet, V. *Actualité Chimique*, **2003**, 262, 3-11.

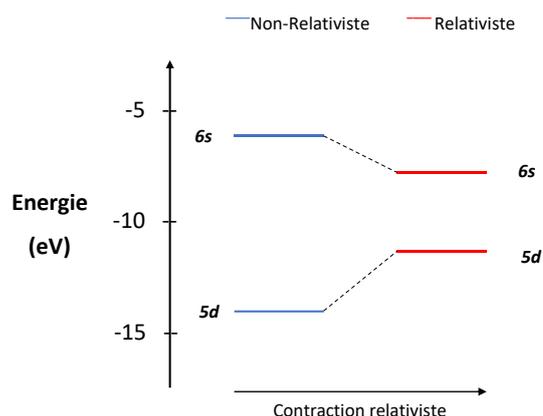


Schéma 15 – Effets relativistes sur l'énergie des orbitales HOMO et LUMO de l'or

Les travaux de Pyykkö et Desclaux ont montré que cette contraction est accompagnée d'une stabilisation énergétique de ces orbitales. Dans le cas de l'or (I) et (III), l'orbitale 6s est l'orbitale vacante la plus basse (LUMO), l'abaissement de son énergie confère aux sels d'or un fort caractère électrophile et une remarquable acidité de Lewis.⁴⁴ Les complexes d'or (I) sont considérés comme des acides de Lewis à caractère « *mous* » selon le concept « H.S.A.B » de Pearson et se lieront facilement aux systèmes π qui sont des ligands « *mous* ».⁴⁵

1.5.2 Un métal carbophile ou oxophile selon le degré d'oxydation de l'or

La réactivité singulière des complexes cationiques d'or est principalement basée sur leur forte acidité de Lewis comme nous l'avons évoqué dans le paragraphe précédent. Les complexes d'or ont la capacité à activer de manière sélective des systèmes π tels les alcynes, les allènes ou les alcènes (Schéma 16). Le terme de métal *carbophile* est utilisé pour cette propriété remarquable.⁴⁶

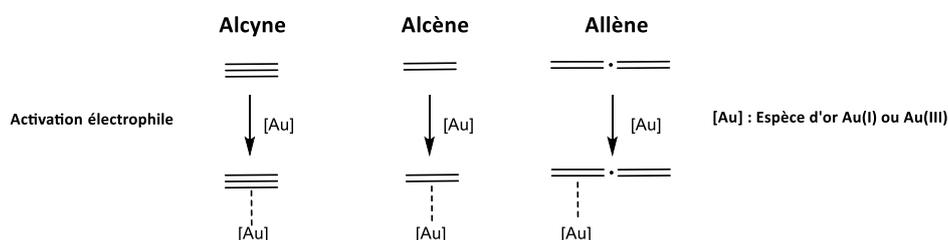


Schéma 16 – Activation générale des espèces d'or électrophiles

⁴⁴ Pyykkö, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3573-3578.

⁴⁵ Soriano, E.; Marco-Contelles, J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1026-1036.

⁴⁶ (a) Fürstner, A.; Davies, P.W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410-3449. (b) Fürstner, A. *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 3208-3221.

La première étape de cette activation est la coordination du métal avec le substrat possédant l'insaturation, pour former un complexe π : alcyne-métal carbophile appelé η^2 (**Schéma 16**). La nature de l'interaction π peut être représentée par le modèle de Dewar-Chatt-Duncanson.⁴⁷ C'est une théorie qui décrit le mode de coordination d'une insaturation (liaison double ou triple carbone-carbone) à un complexe de métal de transition. Elle définit la liaison métal-ligand comme une interaction donneur-accepteur entre ces deux entités. Dans un premier temps, la formation d'une liaison σ est effectuée par recouvrement du système π_{2p} du ligand avec une orbitale d vide du centre métallique (**Schéma 17**). Il s'agit de la *donation* ligand-métal. Ce phénomène s'accompagne d'une interaction π par *rétrodonation* métal-ligand d'une orbitale métallique d remplie, vers l'orbitale antiliante vide π^*_{2p} de l'alcyne.⁴⁸

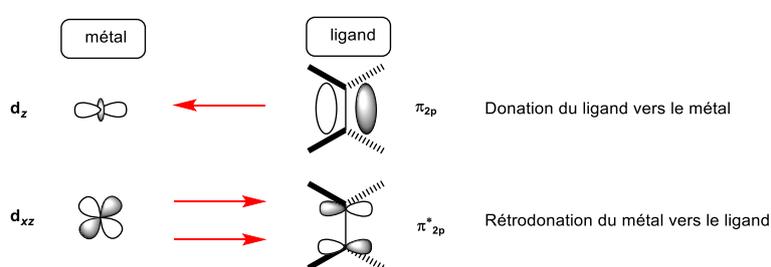


Schéma 17 – Interaction π représentée par le modèle de Dewar-Chatt-Duncanson

Le schéma suivant illustre les trois étapes de l'activation carbophile sur un alcyne. Premièrement, la coordination, comme nous l'avons vu précédemment, s'effectue comme un « pont » entre le centre métallique et la liaison insaturée. La géométrie du complexe η^1 (**Schéma 18**) formé dépend du degré d'oxydation du centre métallique : le complexe est linéaire pour les complexes d'or à un état d'oxydation Au(I), mais plan-carré à un état d'oxydation Au(III). Ensuite, un « glissement » du centre métallique le long de la liaison carbone-carbone est observé. La densité électronique du substrat se trouve diminuée, favorisant l'addition du nucléophile. L'addition sur l'intermédiaire organo-or s'effectue avec une stéréochimie *anti*. Les intermédiaires formés pourront donner naissance à différentes structures selon la nature du nucléophile (carbone, oxygène, azote, soufre, noyau carbo- ou hétérocyclique-aromatique) et du substrat. L'addition conduit à l'intermédiaire vinyl-métal. La dernière étape est celle de protodémétallation du dérivé vinyl-métal.

⁴⁷ (a) Dewar, M. J. S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, *18*, C71-C79. (b) Chatt, J.; Duncanson, L. A. *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939-2947.

⁴⁸ Michelet, V. in *Comprehensive Organic Synthesis 2nd Edition*, **2014**, Ed. Molander, G.; Knochel, P. "Noble Metal-Catalyzed Enyne Cycloisomerizations and Related Reaction"

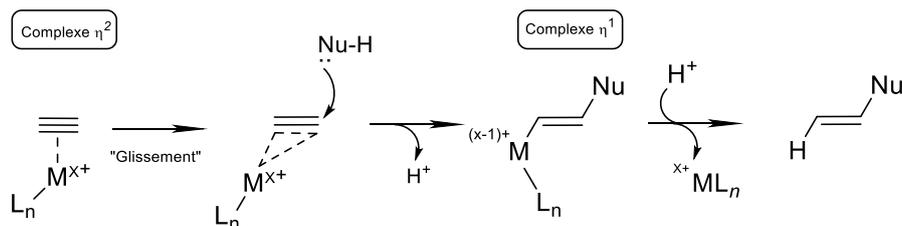


Schéma 18 – Activation et réactivité d'un système π avec un nucléophile

1.5.2.1 Activation carbophile - Carbène *versus* Cation ?

L'activation électrophile d'un système π , est la première étape d'une succession de réactions qui peuvent emprunter des voies différentes (Schéma 19).

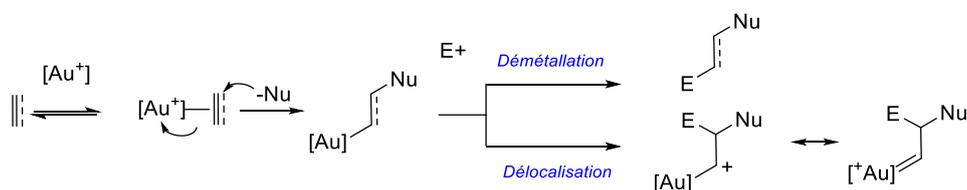


Schéma 19 – Intermédiaires vinyl-or et différentes voies mécanistiques

Dans le cas d'un nucléophile protique (eau, alcool, amine) une première voie potentielle est l'étape de démétallation sur l'intermédiaire vinyl-or. Ce dernier est directement piégé par un électrophile. Dans le cas d'un proton simple, cette étape est appelée proto-déauration.

Si l'addition du nucléophile ne génère pas de proton comme dans le cas de l'attaque d'un alcène, une autre évolution potentielle de l'intermédiaire vinyl-or est la formation d'un intermédiaire carbo-cationique ou carbénoïde. Cette autre voie mécanistique trouve son origine dans les effets relativistes que nous avons abordés dans le point précédent. L'or a la capacité de délocaliser la densité électronique de son orbitale $5d$, vers l'orbitale p inoccupée, ce qui stabilise le carbocation. Ces intermédiaires appelés « carbénoïdes » peuvent être décrits par deux formes mésomères limites, à savoir les carbocations stabilisés à l'or ou les carbènes d'or (Schémas 19 et 20).⁴⁹ La description précise de ces deux intermédiaires est soumise à de nombreuses discussions au sein de la communauté scientifique. Fürstner⁵⁰ évoque en 1998 un type de « carbocation non classique » qui peut adopter plusieurs formes

⁴⁹ Benitez, D.; Shapiro, N.D.; Tkatchouk, E.; Wang, Y., Goddard III, W.A.; Toste, F.D. *Nature Chem.* **2009**, *1*, 482-486.

⁵⁰ Fürstner, A.; Szillat H.; Gabor, B.; Mynott, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8305-8314.

limites. Les réactions de carbocyclisation catalysées à l'or ou au platine impliquent également ce phénomène de délocalisation.⁵¹

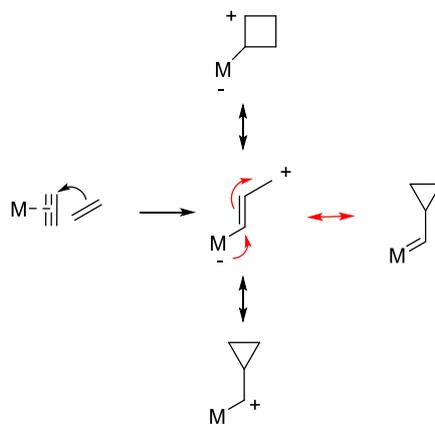


Schéma 20 – Formes limites de résonance d'un carbocation « non-classique » lors de l'addition d'un alcène sur un alcyne

1.5.2.2 Activation oxophile

De nombreuses réactions catalysées à l'or mettent en jeu ses propriétés carbophiles. Il est intéressant de noter que parmi les premiers exemples décrits en catalyse homogène à l'or, la condensation aldolique de l'équipe de Hayashi et Ito (**Schéma 6**) implique l'activation du groupement carbonyle. Dans ce cas, la capacité de l'or à activer les électrons du doublet non liant de l'oxygène concerne une autre propriété de l'or : le caractère *oxophile*. Les fonctions polaires comme les carbonyles et les imines sont des fonctions σ -donneurs (oxo et azaphile) (**Schéma 21**).

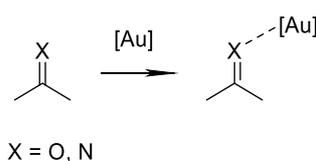


Schéma 21– Complexe σ oxo et azaphile

Les complexes d'or (I) sont plutôt des acides de Lewis carbophile fort et plus faiblement oxophile. Les complexes d'or (III) présentent un aspect plus polyvalent dans l'activation des alcynes et des carbonyles. Cette dualité étudiée par l'équipe de Yamamoto⁵² montre une oxophilie un peu plus marquée pour les complexes d'or (III). L'utilisation des catalyseurs à l'or (III) a souvent été limitée aux sels inorganiques d'or (III) au cours de la dernière décennie.

⁵¹ Michelet, V.; Toullec P.Y.; Genêt, J.P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268-4315.

⁵² Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7817-7831.

Comparativement, il y avait encore récemment, moins d'étude publiées sur les complexes d'or (III) par rapport à leur homologue (I) en raison de leur faible activité catalytique et leur instabilité.

Notre groupe a développé en 2013 des complexes d'or(I) et (III), de type NHC **12** et **13** dans le cadre de cycloisomérisations d'acides carboxyliques.^{53, 54} Ces complexes hydrosolubles se sont révélés remarquablement actifs. Ils sont efficaces dans la cyclisation intramoléculaire des acides γ -alcynoïques **10**, dans des conditions biphasiques toluène/eau, en éno-lactones **11** avec des rendements élevés et dans des conditions douces. De plus, ils présentent l'intérêt d'être recyclables (**Schéma 22**).

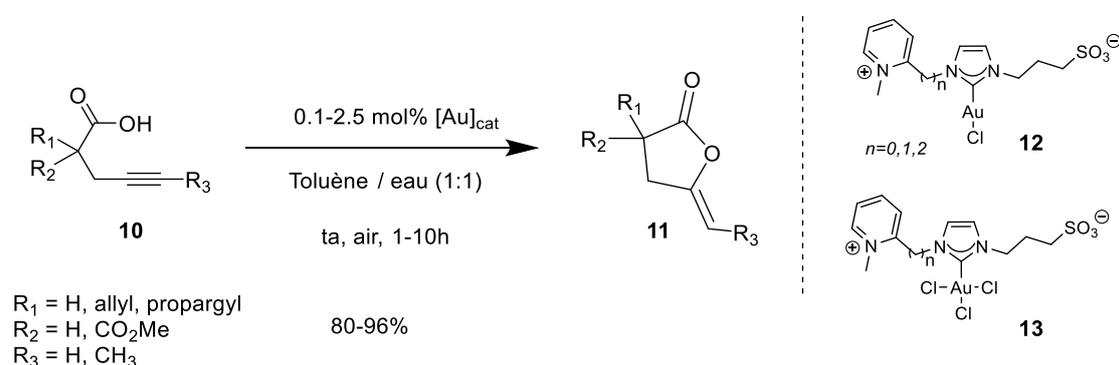


Schéma 22– Formation d'éno-lactone par catalyse à l'or(I) et (III)

L'équipe de Toste, Wu et Horibe a découvert en 2015⁵⁵ que des complexes d'or (III) peuvent être synthétisés efficacement *in situ* par une addition oxydante de biphénylène avec le complexe cationique IPrAuCl **14** (**Schéma 23**). La coupure de la liaison carbone-carbone s'effectue dans des conditions douces. Le catalyseur **15** IPrAu(III)-biphényle obtenu, est stable et catalytiquement actif. Le complexe d'or(III) présente une acidité de Lewis dure et oxophile contrairement aux caractéristiques de son homologue or(I) mou et carbophile.

⁵³ Tomas-Mendivil, E.; Toullec, P.Y.; Borge, J.; Conejero S.; Michelet, V.; Cadierno V. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 3086–3098.

⁵⁴ E. Tomas-Mendivil, P. Y. Toullec, J. Diez, S. Conejero, V. Michelet, C. Cadierno, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2520-2523.

⁵⁵ Wu, C.Y.; Horibe, T.H.; Jacobsen C.B.; Toste F.D. *Nature* **2015**, *517*, 449-454.

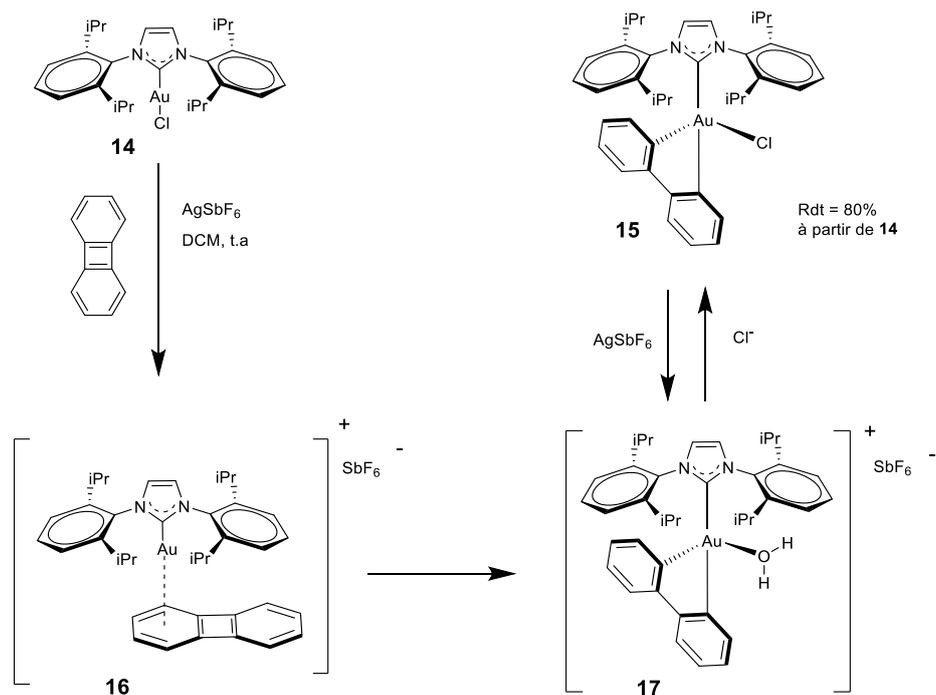


Schéma 23– Voie d'accès à des catalyseurs Au (III) via une addition oxydative d'une liaison carbone-carbone

La voie d'accès à ces complexes d'or (III) est innovante. La capacité d'effectuer deux réactions distinctes avec des catalyseurs qui ont un état d'oxydation différent mais provenant d'un seul précurseur est une remarquable méthode de complémentarité des catalyseurs or (I) et or (III). L'acidité oxophile dure de Lewis des complexes cationiques $[(\text{IPr})\text{Au}(\text{III})(\text{biphényle})]^+$ complète les propriétés carbophiliques douces des complexes or(I).

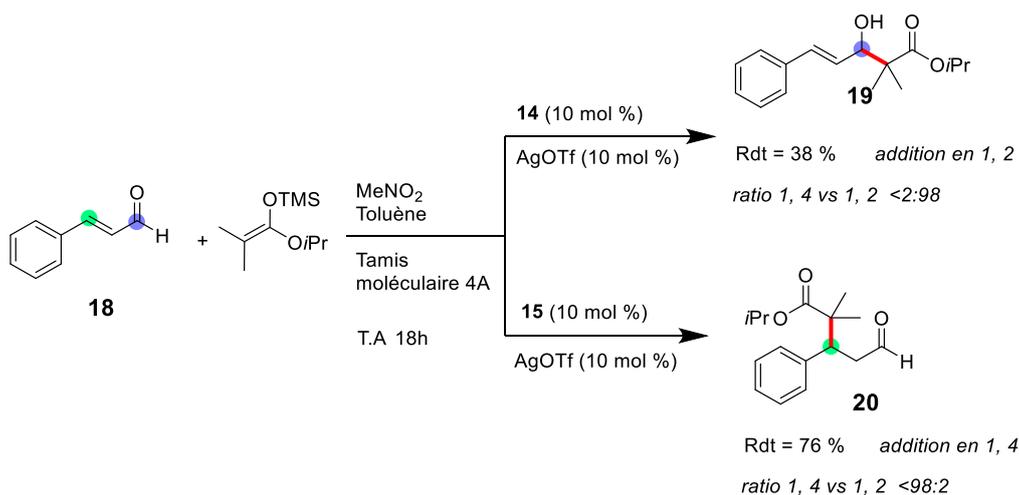


Schéma 24 – Addition de Mukaiyama-Michael contrôlée avec les catalyseurs Au(I) 14 et Au(III) 15

L'utilisation efficace de ces deux catalyseurs lors d'une réaction d'addition de Mukaiyama-Michael illustre parfaitement le potentiel du contrôle de la sélectivité d'addition 1,2 vs 1,4 (Schéma 24). Avec le catalyseur à l'or(I), c'est l'addition 1,2 qui est observée avec la formation

de l'alcool **19** et à l'inverse avec le catalyseur à l'or(III), c'est l'addition en 1,4 qui s'accompagne de la formation de l'aldéhyde **20**. La stratégie élaborée par le groupe de Toste représente une avancée significative dans la chimie de l'or(III). En 2017, une stratégie similaire a été utilisée par Toste pour la préparation de complexes d'or(III) chiraux.⁵⁶

La même année, le groupe de Wong a développé des complexes d'or(III)⁵⁷ cyclométallés chiraux et coordonnés avec le BINOL. Le complexe est utilisé dans la préparation d'indanone **22**. Récemment, ces résultats ont été améliorés en catalyse asymétrique, par le même groupe en utilisant un complexe d'or(III) oxazoline chiral **23**. Un rendement élevé (89%) et une énantiosélectivité élevée (90% ee) ont été obtenus (**Schéma 25**).⁵⁸

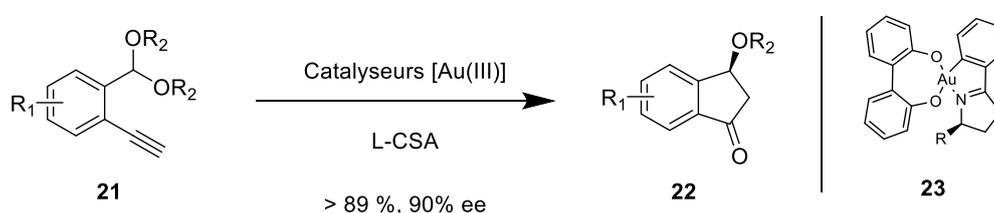


Schéma 25 – Carbo-alkoxylation catalysée à l'or(III)

Dans ce contexte de la catalyse à l'or, nous nous sommes intéressés aux réactions impliquant des énynes et qui permettent d'accéder à des dérivés bicycliques pontés. Le paragraphe suivant présentera quelques rappels bibliographiques sur la réactivité des énynes en présence d'or.

1.6 Cycloisomérisations des énynes-1,6 en présence de complexes d'or et d'autres métaux carbophiles.

1.6.1 Introduction

Ce chapitre décrit un point bibliographique consacré aux réactions de cycloisomérisation de dérivés alcynes et plus particulièrement celles des dérivés énynes. Les **énynes** regroupent une famille de composés organiques constitués d'au moins une fonction alcène et d'au moins une fonction alcyne. Ces fonctions peuvent être plus ou moins espacées et substituées (**Schéma 26**). De nombreuses réactions catalytiques ont été décrites à partir de ces substrats et ont donné lieu à un nombre considérable de structures cycliques.

⁵⁶ (a) Bohan, P.T.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11016-11019. (b) Reid, J. P.; Hu, M.; Ito, S.; Huang, B.; Hong, C.M.; Xiang, H.; Sigman, M.; Toste, F. D. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 6450-6456.

⁵⁷ Cui, J.F.; Ko, H.K.; Shing, K.P.; Deng, J.R.; Lai, N.C-H.; Wong M.K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3074-3079.

⁵⁸ Jiang, J.J.; Cui, J.F.; Yang, B.; Ning, Y.; Lai, N.C-H.; Wong, M.K. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6289-6294.

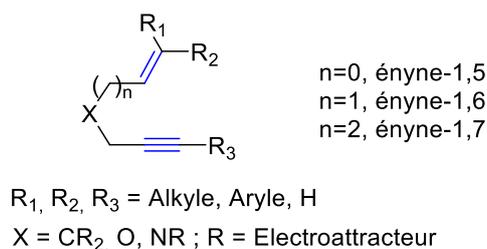


Schéma 26 – énynes-1,n

Une cycloisomérisation est une transformation chimique d'un dérivé acyclique vers son isomère cyclique *via* un processus de réarrangement intramoléculaire de son squelette.⁵⁹ La cycloisomérisation des énynes catalysée par les métaux de transition est apparue comme un concept⁶⁰ passionnant depuis les travaux pionniers de Trost en 1985.⁶¹ Par la suite, de nombreuses publications ont été consacrées à ces réactions fascinantes qui illustrent parfaitement le concept de réactions à économie d'étapes et à économie d'atomes, c'est-à-dire sans perte ni gain d'atomes. Cette méthodologie contribue à l'un des douze grands principes de chimie verte.⁶² Ces réactions peuvent accroître la complexité moléculaire en une étape et augmentent ainsi la diversité des synthons clés.⁶³ Les cycloisomérisations ont rendu possible la préparation d'une grande variété de carbocycles et d'hétérocycles dans des conditions opératoires douces. Dans le cadre de ce travail de thèse, des synthons énynes ont été préparés pour être des précurseurs de « scaffolds » en vue de synthétiser des produits d'intérêt biologique et analogues de produits naturels. Historiquement, Alder⁶⁴ a décrit en 1943 une réaction intermoléculaire entre un alcène (Ene) avec un hydrogène allylique, et un composé contenant une liaison multiple (Enophile) (**Schéma 27**). Une nouvelle liaison σ est créée avec migration de la double liaison et un déplacement 1,5 d'hydrogène.



Ene : alcène, alcyne, allène, arène

Enophile : C=C, C=O, C=N, C=S, O=O, N=N

Schéma 27 – Réaction d'Alder-ène

⁵⁹ (a) Aubert, C.; Buisine, O.; Malacria, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813-834. (b) Lloyd-Jones, G.C. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 215-236. (c) Bruneau, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2328-2334.

⁶⁰ (a) Michelet, V.; Toullec, P.Y.; Genêt, J.P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268-4315. (b) Jiménez-Nunez, C. E.; Echavarren, A.M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326-3350.

⁶¹ Trost B.M.; Lautens M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 1781-1783.

⁶² Anastas P.T.; Warner J. *Green Chemistry: theory and practice.* **1998**, Oxford University Press

⁶³ Dorel, R.; Echavarren A.M *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028-9072.

⁶⁴ Alder, K.; Pascher, F. Schmitz, A. *Chem Ber.* **1943**, *76*, 27-53.

La réaction d'Alder-ène nécessite souvent des températures élevées en raison de l'énergie d'activation importante et de la nécessité de rompre la liaison σ allylique C-H.

En 1985, Trost et Lautens⁶⁵ étudient la cyclisation d'un dérivé ényne-1,6 **24** en dérivé méthylène cyclopentane en comparant les conditions opératoires. Tout d'abord, la réaction est réalisée dans des conditions thermiques analogues à une réaction d'Alder-Ene intramoléculaire. Ces conditions s'avèrent drastiques (thermolyse à 625°C sous vide). La réaction s'accompagne d'un rendement de 83 % et donne exclusivement l'isomère **25** (Schéma 28).

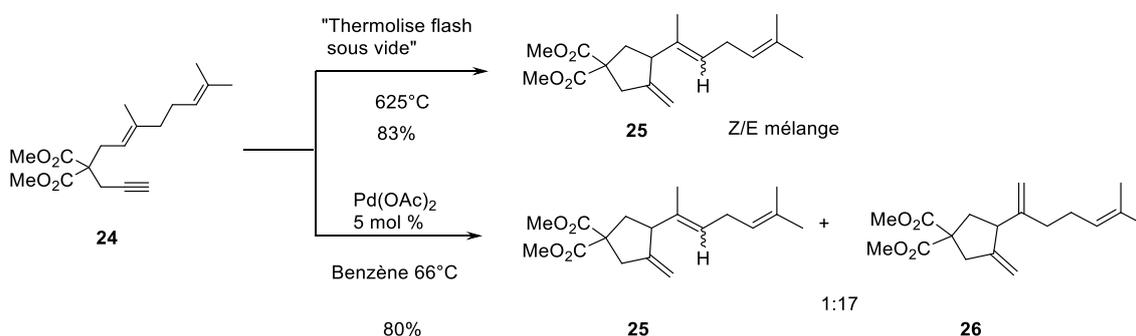


Schéma 28 – Réactions de cyclisation étudiées par Trost et Lautens

Puis, cette même réaction est réalisée de manière catalytique par un métal de transition, ici le palladium. Trost et Lautens obtiennent des résultats remarquables, avec des rendements équivalents en composés cyclisés **25** et **26**, mais dans des conditions douces.

Le mécanisme proposé implique l'activation à la fois de l'alcyne *et* de l'alcène par le complexe cationique de palladium. Il pourrait se dérouler selon deux voies mécanistiques *via* un cycle Pd(II)/Pd(IV) ou *via* un cycle Pd(0)/Pd(II) selon le précurseur de palladium utilisé (Schéma 29). Pour le premier mécanisme, l'utilisation d'un précurseur Pd(II) comme le diacétate de palladium est requis. Tout d'abord, l'activation réalisée par le complexe cationique de palladium génère une espèce carbopalladacycle **C** qui se réarrange en intermédiaire supposé puis le composé **D** est obtenu après une étape de β -H élimination, suivie d'une élimination réductrice pour donner les composés **H** et **I**. Dans le second mécanisme, le cycle Pd(0)/Pd(II) est réalisé par l'utilisation du Pd(0), avec comme précurseur potentiel le Pd₂(dba)₃.CHCl₃ avec de l'acide acétique. Après addition oxydante d'acide acétique, une étape

⁶⁵ Trost, B.M.; Lautens, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4887-4890.

d'hydroxypalladation conduit à l'intermédiaire **F**, puis après l'étape de carbopalladation « add-1,2 », l'étape final de β -H élimination donne accès aux composés **H** et **I**.

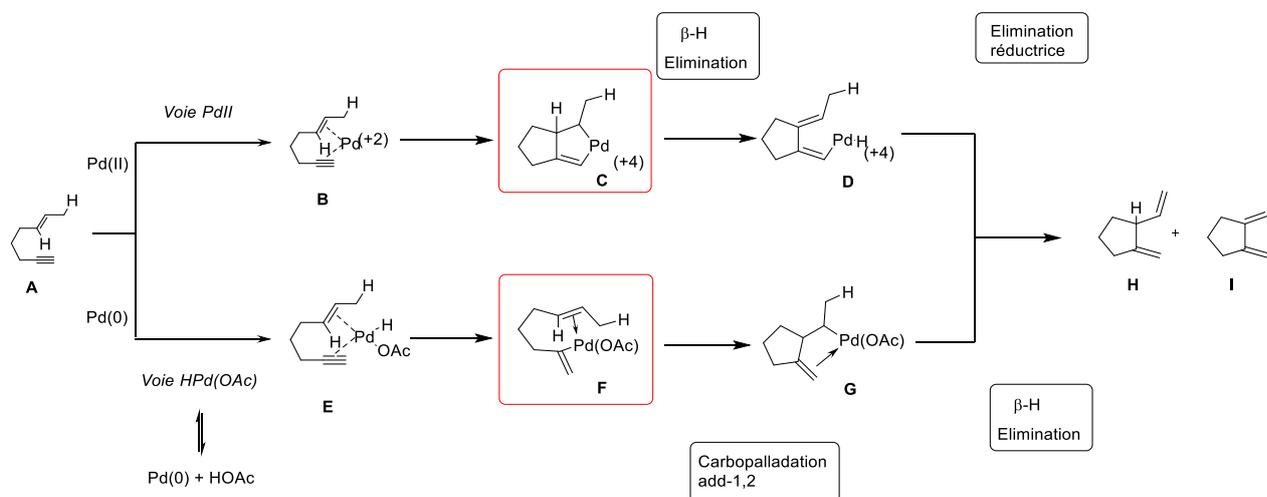


Schéma 29 – Mécanisme avec les deux intermédiaires palladacycliques selon le précurseur de Pd

Cette méthodologie s'est beaucoup développée avec la catalyse au palladium, puis elle a été étudiée avec des métaux nobles comme l'or, le platine ou l'iridium, possédant une réactivité d'acide de Lewis carbophile.⁶⁰ La réactivité de ces composés énynes est remarquable, avec d'une part l'alcène qui peut jouer le rôle de nucléophile et d'autre part une grande variété de catalyseurs potentiels pouvant se coordiner sur l'alcyne. La diversité des motifs créés est ainsi accrue.

Le schéma suivant représente les principales structures potentielles accessibles par suite des différents réarrangements intramoléculaires des chaînes carbonées des énynes-1,6 **A** (**Schéma 30**). Après activation électrophile de la triple liaison carbone-carbone, l'addition nucléophile s'effectue sur l'alcyne activé **B**, selon deux types d'approches : une réaction de type 5-*exo-dig* ou de type 6-*endo-dig*.^{48,59,60} Ces deux composantes offrent de multiples voies avec des mécanismes réactionnels variés. En l'absence d'un nucléophile externe, ce qui a fait l'objet de la majeure partie de notre travail, le passage par des intermédiaires cyclopropyl-carbènes **C** et **D**⁶⁶ pourront donner naissance après réarrangement et protodémétallation à des structures cycliques insaturées à cinq chaînons (dérivés **E**, **F**) ou à six chaînons (dérivé **H**),

⁶⁶ Pérez-Galán, P.; Martín, N. J. A.; Campaña, A. G.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A.M. *Chem. Asian J.*, **2011**, *6*, 482-486.

ou à des dérivés diènes-1,3 ou alors de dérivés bicyclo[3.2.0] heptènes **G** et dérivés bicyclo[4.1.0]heptènes **I**.

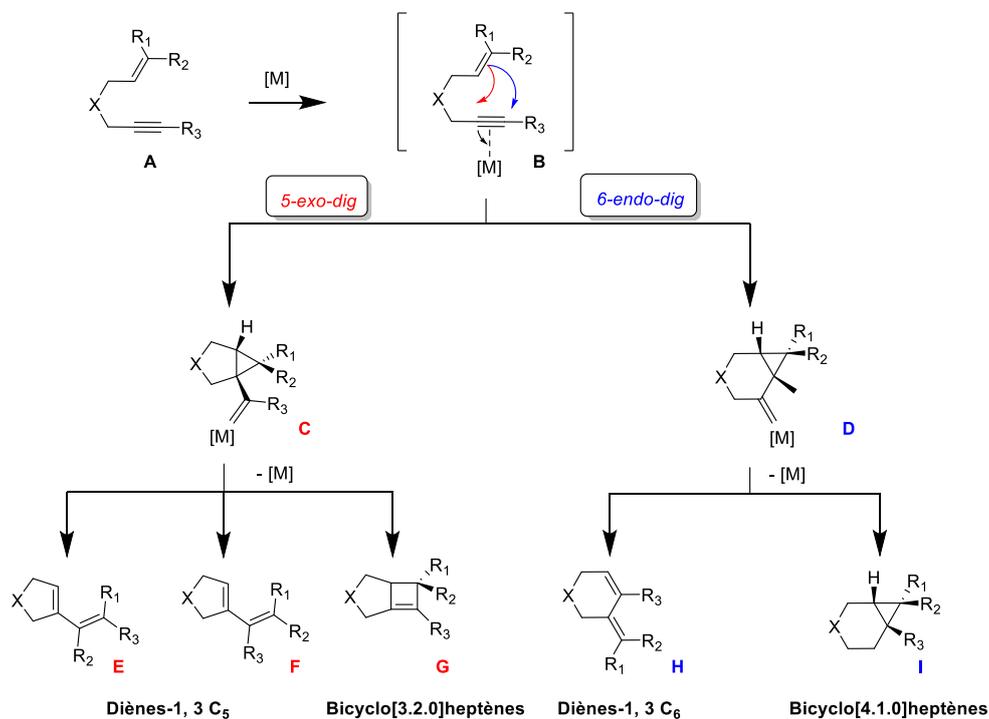


Schéma 30 – Voies potentielles obtenues par réarrangement des énynes-1,6⁴⁸

1.6.2 Formation des diènes-1,3

Après les travaux pionniers de Trost, la cycloisomérisation de l'ényne-1,6 **27** (2-allyl-2-prop-2-ynyl-propanedioate de diéthyle) a été étudiée intensivement. En 1996, le groupe de Murai et Chatani ont décrit la cycloisomérisation de **27** en présence de 4 % molaire de dichlorure de platine dans le toluène à 80°C conduisant à un seul dérivé 1-vinylcyclopentène **28** avec un rendement de 86% (Schéma 31, Eq. 1). L'expérience a été réalisée également sur l'analogue alcyne butynyle **29** et donne lieu à un mélange de régioisomères **30** et **31** (Schéma 31, Eq. 2).

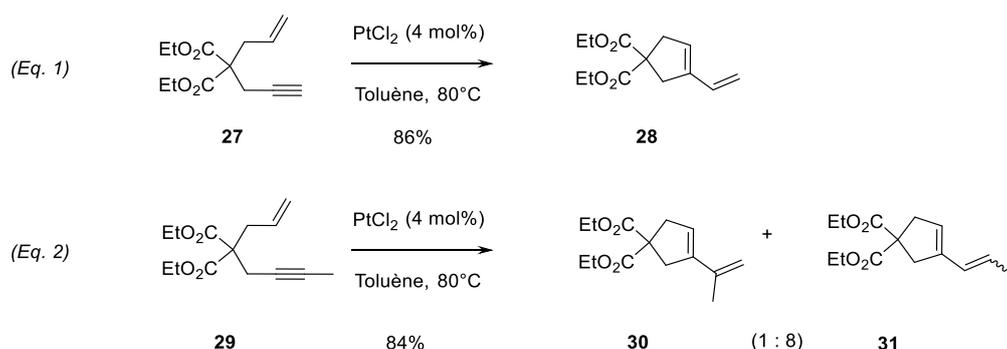


Schéma 31 – Réactions de cyclisation étudiées par Murai et Chatani

Le groupe de Chatani a étudié le mécanisme de la formation de ces deux produits de cyclisation par des expériences de marquages au deutérium et au carbone 13.⁶⁷ Des calculs DFT⁶⁸ menés par les groupes de Marco-Contelles et Echavarren, ont montré l'existence de deux mécanismes différents de réarrangement dans la formation des diènes **30** et **31** (**Schéma 31**). Dans l'équation 2 (**Schéma 31**), le ratio des dérivés **30** et **31** proviendrait d'une compétition entre ces deux mécanismes.

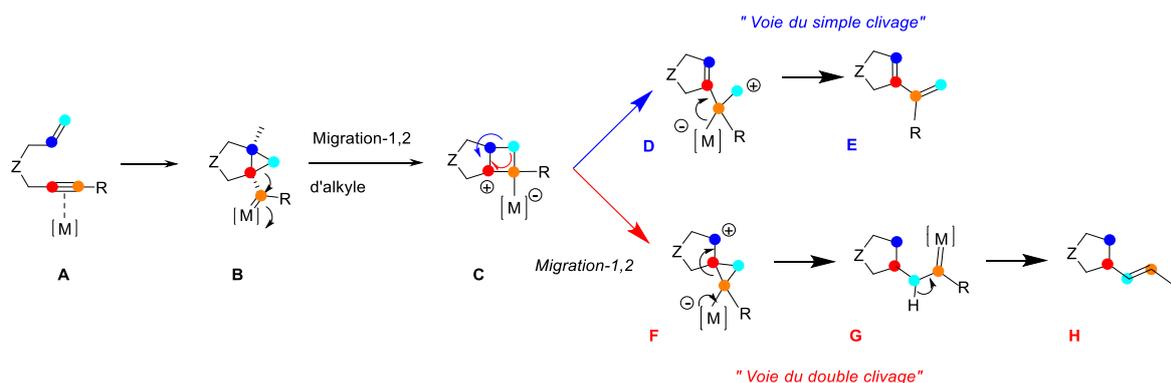


Schéma 32 – Réarrangement par voies des simples et doubles clivages

Après activation électrophile de la triple liaison, le cyclopropylcarbène **B** serait formé puis il se réarrangerait par migration-1,2 d'un groupement alkyle pour conduire au dérivé cyclobutane **C** (bicyclo[3.2.0]heptane). Le diène **D** serait obtenu selon la voie « *simple clivage* » d'une liaison carbone-carbone avant l'étape finale de protodémétallation pour conduire au diène **E**. Le second diène serait obtenu à partir du dérivé cyclobutane **C** qui subirait une autre migration-1,2 d'un groupe alkyle formant ainsi un intermédiaire cyclopropyle **F**. Ensuite l'ouverture du cyclopropane générerait le carbène **G** suivie d'une protodémétallation, pour conduire au diène **H** ; c'est le mécanisme de « *double clivage* ». Lorsque les deux mécanismes peuvent être simultanément présents (cf. schéma 32), c'est le mécanisme de « *double clivage* » qui est le plus souvent majoritaire (**schéma 32**).

Le groupe d'Echavarren a décrit le réarrangement de l'ényne **32a** avec le système catalytique à l'or (I) : Au(PPh₃)Cl + AgSbF₆ (**Schéma 33**). Ce système s'est avéré particulièrement efficace

⁶⁷ (a) Nakai, H.; Chatani, N.; *Chem Lett.* **2007**, *36*, 1494-1495. (b) Oi S.; Tsukamoto, I.; Miyano, S.; Inoue, Y. *Organometallics* **2001**, *20*, 3704-3709.

⁶⁸ (a) Soriano, E.; Marco-Contelles, J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1026-1036. (b) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A.M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5916-5923. Soriano, E.; Ballesteros, P.; Marco-Contelles, J. *Organometallics* **2005**, *24*, 3172-3181.

et a conduit sélectivement au diène-1,3 **33** (issu de la voie du « double clivage ») avec un rendement de 95% et un temps de réaction de seulement cinq minutes !

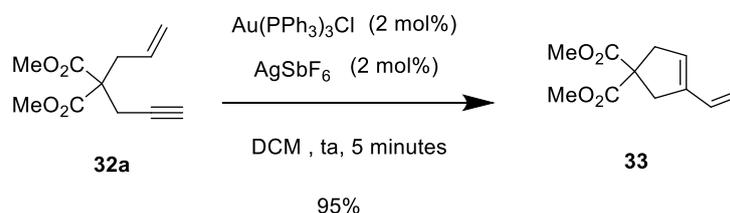
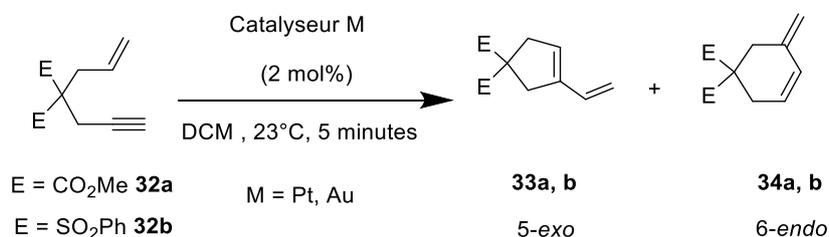


Schéma 33 – Réarrangement par catalyse à l'or étudié par l'équipe d'Echavarren

La cycloisomérisation des énynes-1,6 en diènes-1,3 conduit le plus souvent au composé issu d'une cyclisation 5-*exo*. L'attaque selon un procédé 6-*endo* est plus rarement observée. Le groupe d'Echavarren a travaillé sur le réarrangement en mode endocyclique afin de déterminer les facteurs qui contrôlent la formation de cycles à cinq ou six chaînons (**Tableau 1**).⁶⁹ Deux substrats ont été mis en présence de catalyseurs d'or et de platine, et les produits issus des cyclisations *endo/exo* ont été analysés. En présence du complexe **35** ($[\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{NCMe})]\text{SbF}_6$), un mélange 1:1 des deux isomères **33a** et **34a** est obtenu (**Tableau 1, entrée 1**). En utilisant le complexe d'or(I) **36** ($[\text{Ph}_3\text{PtBuAu}(\text{NCMe})]\text{SbF}_6$) la formation majoritaire du produit de cyclisation à six chaînons **34a** est observée (**Tableau 1, entrée 2**).



Entrée	E	Catalyseur	Rdt	Ratio
				Exo : Endo
1	CO ₂ Me	35 $[\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{NCMe})]\text{SbF}_6$	100	1 : 1
2	CO ₂ Me	36 $[\text{Ph}_3\text{PtBuAu}(\text{NCMe})]\text{SbF}_6$	100	1 : 2
3	SO ₂ Ph	35 $[\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{NCMe})]\text{SbF}_6$	100	8 : 1
4	SO ₂ Ph	36 $[\text{Ph}_3\text{PtBuAu}(\text{NCMe})]\text{SbF}_6$	100	54 : 1
5	CO ₂ Me	PtCl ₄	70	100 : 1
6	SO ₂ Ph	PtCl ₄	98	100 : 1

Tableau 1 – Réarrangement par la voie *endo* étudié par le groupe d'Echavarren

⁶⁹ Cabello, N.; Jiménez-Núñez, E.; Buñuel, E.; Cárdenas, D.J.; Echavarren, A.M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 26 4217–4223.

Il a également été montré que la sélectivité pour la formation des dérivés de cyclisation *endo* : *exo* dépendait de la nature des substituants sur le carbone quaternaire de l'ényne **32a** et **32b**. Dans le cas de la présence du diester de méthyle **32a** le produit de cyclisation à six chaînons **34a** est majoritaire. A l'opposé, un groupement disulfone en position 4 de l'ényne **32b**, dans des conditions similaires, a donné le dérivé vinyl-cyclopentène majoritaire **33b** (tableau 1, entrées 3, 4). Les auteurs expliquent cette différence par la différence d'électronégativité entre les deux groupements. La cyclisation des énynes **32a** et **32b** en présence du tétrachlorure de platine (+IV) a conduit exclusivement aux dérivés 5-*exo* diène **33a** et **33b** (tableau 1, entrées 5, 6).

1.6.3 Cycloisomérisation d'énynes possédant un alcène *endo*-cyclique

Dans les cycloisomérisations catalysées par des métaux carbophiles, la variété des substituants de l'ényne conduit à une grande variété de dérivés polycycliques. Le nombre et la taille des cycles sont bien sûr dépendantes du substrat. Les énynes possédant un alcène *endo*-cyclique ont été des synthons clés au cours de ce travail de thèse. Nous évoquerons donc quelques exemples de la littérature, choisis pour illustrer la grande diversité des structures polycycliques obtenus après cycloisomérisation des énynes cycliques. Le groupe de Trost, dans leurs travaux pionniers avec le palladium, a décrit la synthèse diastéréosélective du dérivé bicyclique **40** avec un rendement de 85% à partir d'un dérivé ényne **39** contenant un motif cyclohexène-diméthylbutynyle (Schéma 34).⁷⁰

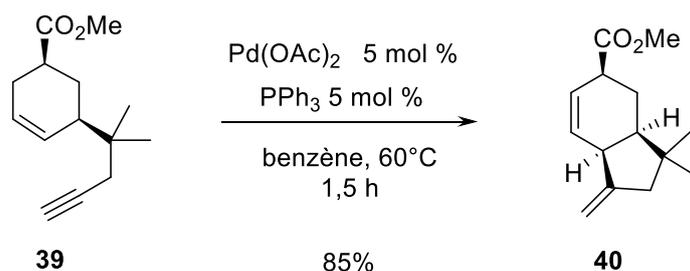


Schéma 34 – Réaction de cyclisation avec un alcène endocyclique étudiée par le groupe de Trost

Depuis ces travaux, de nouvelles méthodes employant des métaux carbophiles comme l'or, l'indium ou le platine, ont été développées permettant la formation de polycycliques variés. D'autres voies mécanistiques, différentes de celles du palladium ont été ensuite ainsi étudiées.

⁷⁰ (a) Trost, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 636-644 (b) Trost, B. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 34-42

1.6.3.1 Synthèse de cyclobutènes

Un exemple de cycloisomérisation de dérivés énynes possédant un alcène *endo*-cyclique a été décrit par le groupe Fürstner en 2005. Dans cet article, ils ont étudié la formation de dérivés cyclobutène à l'aide d'une catalyse au Pt(II) (**Schéma 35**).⁷¹ La cycloisomérisation de l'ényne -1,6 **41** conduit à un mélange de composé cyclobutène **42** et de diène-1,3 **43** avec des ratios différents selon la substitution du phényle. Avec le groupement électrodonneur en *para* **41a**, c'est le dérivé cyclobutényle qui est majoritaire avec 58 % de produit formé et sans groupement sur le phényle **41b**, c'est le dérivé diène-1,3 qui est majoritaire à 40%. La différence de ratio trouverait son origine dans l'évolution du complexe intermédiaire « métal-alcyne » formé au début de la réaction. Le composé **42** serait issu de l'intermédiaire réactionnel cationique cyclobutényle proposé **44**, pouvant être stabilisé en position benzylique par le caractère électrodonneur du groupement méthoxy sur le phényle. Le composé diène-1,3 **43** serait issu de la réaction de cycloisomérisation obtenue classiquement par la voie de métathèse des énynes, qui passerait par un intermédiaire cationique homoallylique **45**. La réaction est réalisée sous atmosphère de monoxyde de carbone qui dans ce cas joue le rôle de ligand en raison de son caractère σ -donneur et π -attracteur renforçant ainsi le caractère électrophile du chlorure de platine.

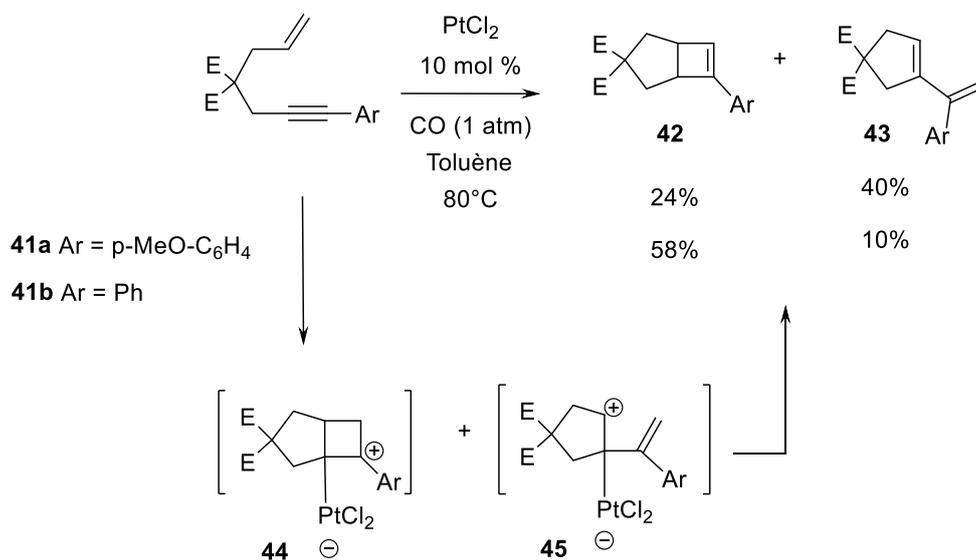


Schéma 35 – Formation de dérivés cyclobutènes et diènes-1,3

⁷¹ Fürstner, A.; Davies, P.W.; Gress, T. J. *Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8244-8245.

Selon cette méthodologie, Fürstner a également reporté une cycloisomérisation d'ényne-1,6 avec un alcène endocyclique **46** pour la préparation de composés tricycliques avec un motif cyclobutène **47** (Schéma 36). Les rendements obtenus à partir du dérivé contenant un cyclohexène sont très bons (87% et 91%). Avec les dérivés contenant un dérivé cycloheptène, les rendements restent très corrects (50% à 76%).

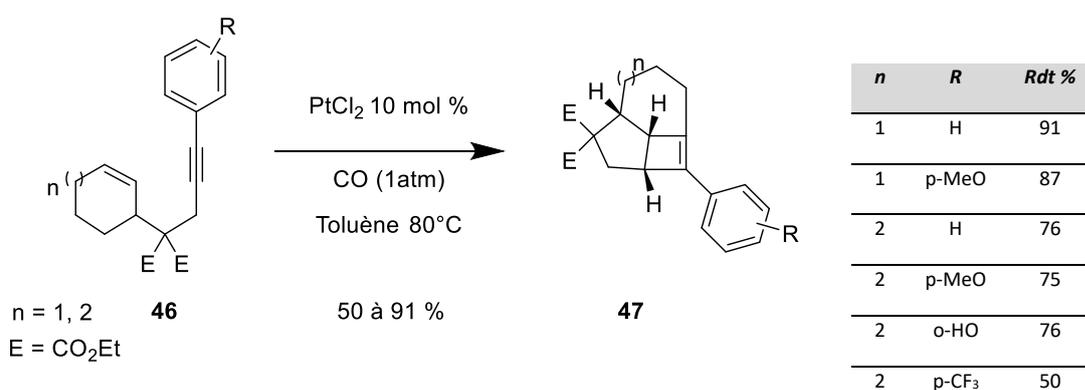


Schéma 36 – Formation de dérivés cyclobutènes tricycliques

1.6.3.2 Synthèse de cycloheptatriènes

En 2008, le groupe de Tenaglia a décrit une cycloaddition [6+2] intramoléculaire d'un dérivé alcyne **48** substitué sur un motif cycloheptatriène catalysée par le trichlorure d'or ou le dichlorure de platine. Des dérivés tricycliques bicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-triènes **49** ont été ainsi préparés avec de très bons rendements (Schéma n° 37).⁷²

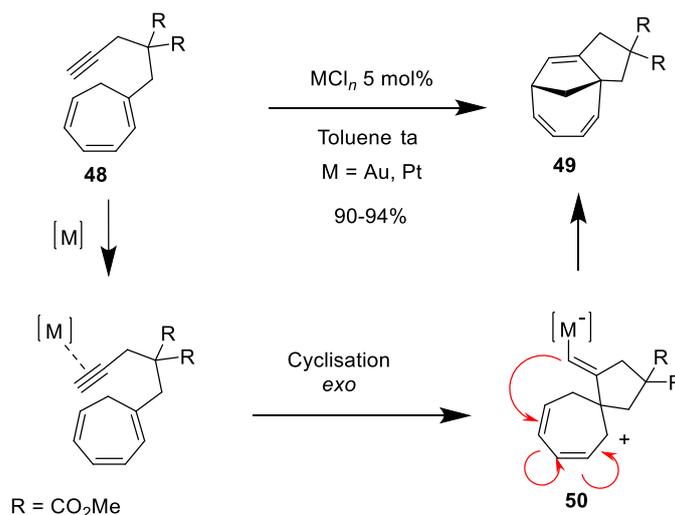


Schéma n° 37 – Cycloaddition [6+2] intramoléculaire

⁷² Tenaglia, A.; Gaillard, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2454-2457.

Les auteurs ont envisagé une cyclisation en mode *exo*-cyclique selon une voie mécanistique passant par un intermédiaire cationique pentadiényle **50** suivie d'une « redistribution électronique concertée » formant ainsi le triène cyclique **49** par cycloaddition [6+2] (**Schéma 37**).

1.6.4 Quelques applications pour des produits d'intérêt biologique

Les méthodes de préparation des dérivés polycycliques par des réactions de cycloisomérisation décrites précédemment ont été mises à profit pour des produits d'intérêt biologique ou en synthèse totale de produits naturels.^{13,73} Le travail de cette thèse n'a certes pas concerné l'élaboration de synthèses totales de produits naturels mais nous avons voulu nous inspirer des motifs de ces molécules pour synthétiser des scaffolds notamment polycycliques afin d'apporter de la diversité chimique à notre banque de produit. Quelques exemples choisis vont être décrits ci-après en mettant notamment l'accent sur la création de polycycles à partir de substrat contenant déjà un premier cycle. Un premier paragraphe est consacré à des réactions de cycloisomérisation d'énynes avec un alcène comme nucléophile, le second paragraphe est orienté sur des synthèses utilisant des énynes contenant des groupements éthers d'énol silylés. Le dernier paragraphe sera consacré à la synthèse du junipérol avec une cycloisomérisation d'ényne avec un ester propargylique.

1.6.4.1 Synthèses du GSK1360707 et du ventricosène

Le groupe de Fürstner a décrit la synthèse énantiosélective d'un inhibiteur de la triple recapture (dopamine, sérotonine, noradrénaline), le GSK1360707 **52** en cinq étapes.⁷⁴ La formation du motif tricyclique est réalisée par une étape de cycloisomérisation d'ényne catalysée par un complexe d'or chiral et s'accompagne d'un très bon rendement de 88 % et avec un excès énantiomérique de 95 %. Un catalyseur chiral de type TADDOL a été utilisé avec un ligand de la famille des phosphoramidites **L2** (**Schéma 38**).

⁷³ (a) Rudolph, M.; Hashmi, A.S.K. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448-2462. (b) Pflästerer D.; Hashmi, A.S.K. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1331-1367.

⁷⁴ Teller, H.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 7764-7767.

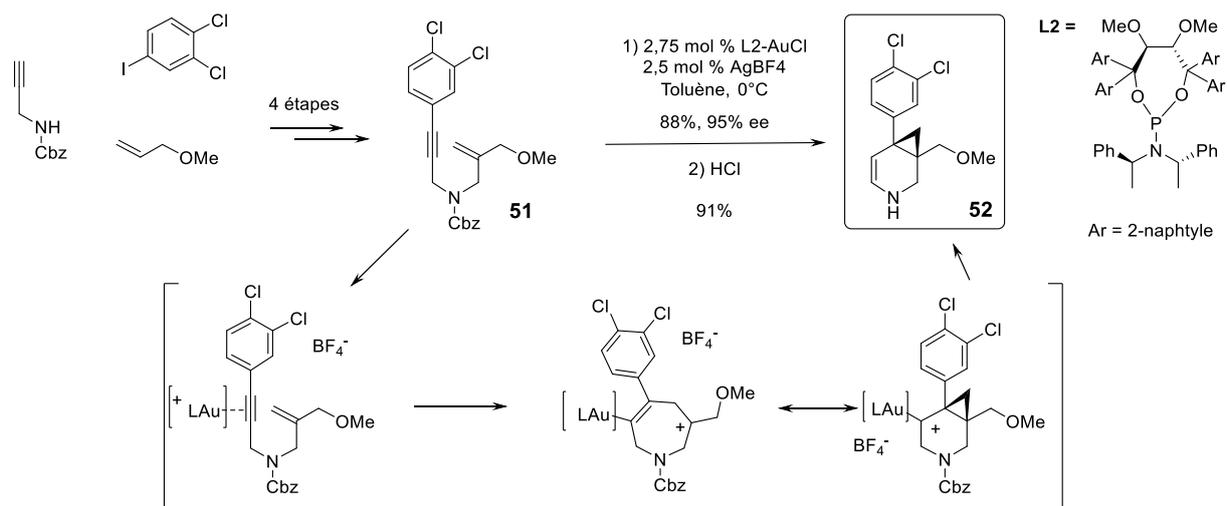


Schéma n° 38 – Synthèse du GSK 1360707

En 2008, le groupe de Toste a décrit une synthèse totale d'un sesquiterpène, le ventricosène **58**.⁷⁵ L'étape clé de cycloisomérisation a été réalisée en présence du complexe cationique d'or (I) Ph₃PAuSbF₆ dans des conditions douces et a conduit à la cyclobutanone tricyclique **57**, avec un rendement de 87%. La réaction se déroulerait vraisemblablement via une cyclisation de type 6-*exo*-dig donnant l'intermédiaire vinyle-or **55**, suivie d'un réarrangement de Wagner-Meerwein qui se traduit par un déplacement alkyle-1,2 et d'une protodémétallation. Le dérivé cyclobutane **57** est diastéréoisomériquement pur. La synthèse totale du ventricosène **58** est alors réalisée via une séquence en six étapes impliquant une expansion du cyclobutane en cyclopentane catalysée par du palladium et une réduction de Barton-McCombie d'un ester xanthate (**Schéma 39**).

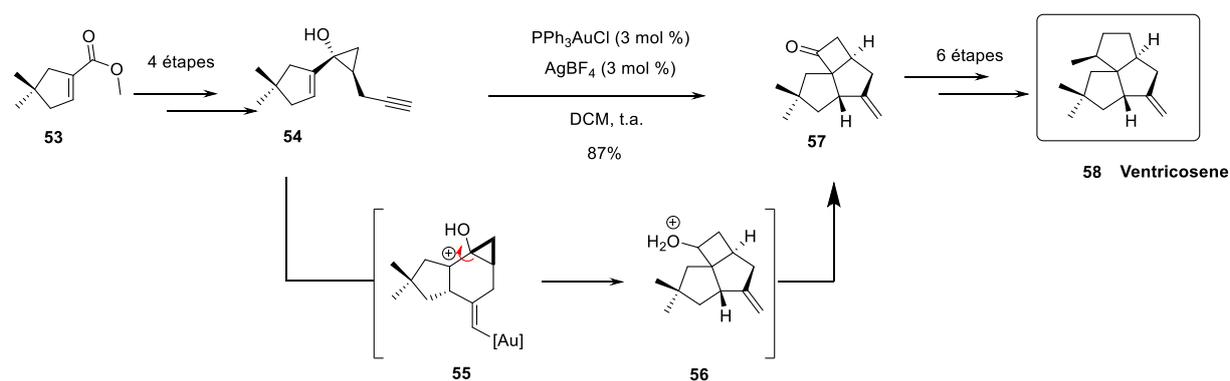


Schéma 39 – Synthèse du ventricosène

⁷⁵ Sethofer, S.G.; Staben, S.T.; Hung, O.Y.; Toste, F.D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4315–4318.

1.6.4.2 Synthèses de la lycopladine A et de l'hyperforine

Les éthers d'énol silylés sont des groupes fonctionnels très utilisés en synthèse organique pour notamment la création de liaisons carbone-carbone. Ils sont bons nucléophiles et ont plusieurs champs d'applications synthétiques.⁷⁶ Les cyclisations des dérivés alcynyles éthers d'énol silylés catalysée par l'or ont fait l'objet de plusieurs études depuis les travaux pionniers du groupe de Toste. Ces travaux ont conduit à la première synthèse totale de la lycopladine A **64**, un alcaloïde extrait du Lycopode aplati.⁷⁷ Cet alcaloïde a des propriétés cytotoxiques notamment dans certains lymphomes. La molécule possède un squelette comprenant un motif tétrahydro-6*H*-indéno[2,1-*b*]pyridin-5-one (**Schéma 40**).

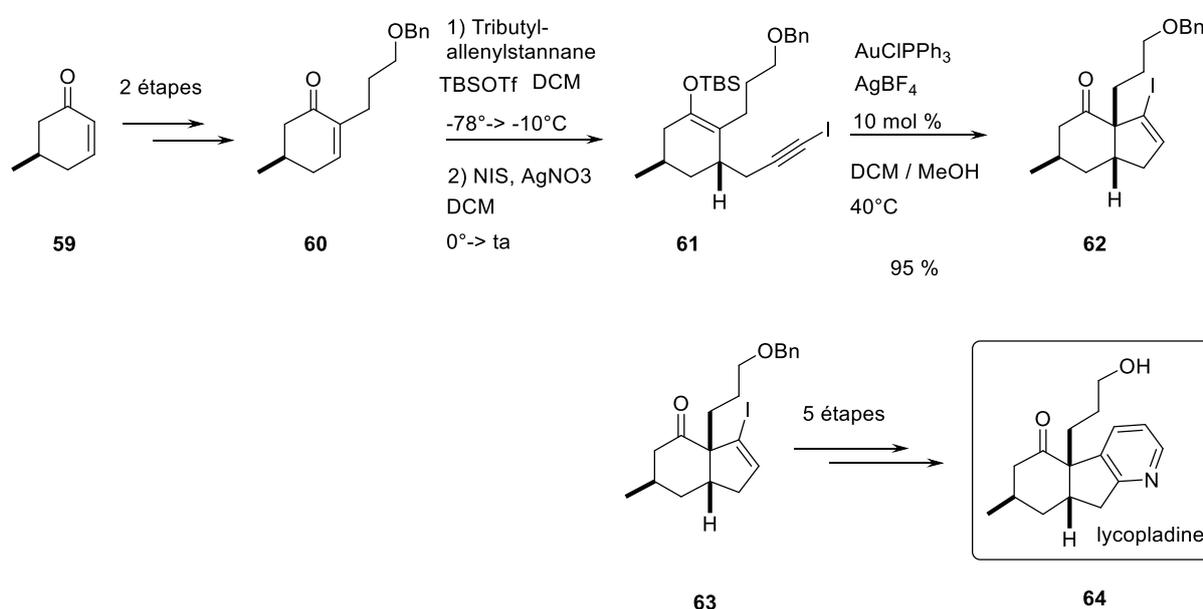


Schéma 40 – Synthèse de la lycopladine A.

Une étape clé de cycloisomérisation catalysée à l'or de type 5-*endo-dig* sur un dérivé éther d'énol silylé portant une chaîne iodo-alcyne a conduit à la formation du bicyclic **62** avec la création d'un centre quaternaire et avec un rendement de 95% et dans des conditions douces.

En 2014, le groupe de Barriault décrit une synthèse totale de l'hyperforine **69**, une molécule appartenant à la famille des acylphloroglucinols polycycliques polyprénylés (PPAP), une

⁷⁶ (a) Brownbridge, P. *Synthesis* **1983**, 1–28. (b) P. Brownbridge, P. *Synthesis* **1983**, 85–104.

⁷⁷ Staben, S.T.; Kennedy-Smith, J.J.; Huang, D.; Corkey, B.C.; LaLonde, R.L.; Toste, F.D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5991-5994.

famille de produits naturels.⁷⁸ L'hyperforine, isolée du millepertuis, pourrait présenter une activité antidépresseur et antipaludique.⁷⁹ Ce composé est caractérisé par un squelette de structure bicyclo[3.3.1]nonane. L'étape clé de formation de ce bicyclic ponté est réalisée par catalyse à l'or(I). Le dérivé éther d'énol silylé **67** a été converti en cétone bicyclique **68** avec un rendement élevé malgré un environnement stériquement encombré. La carbocyclisation a été réalisée à l'échelle de plusieurs grammes dans des conditions douces à température ambiante (**Schéma 41**).

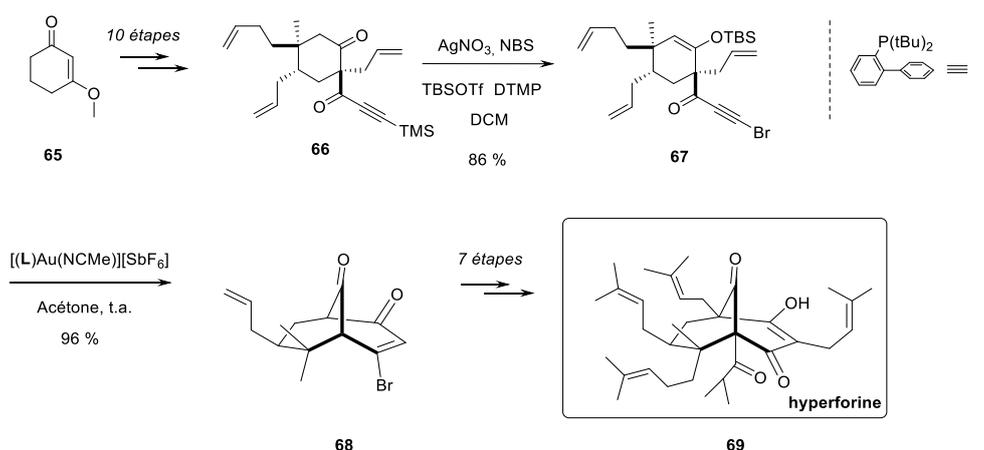


Schéma 41 – Synthèse de l'hyperforine

1.6.4. 3 Synthèse du junipéranol

Notre groupe a récemment décrit la première synthèse totale du junipéranol **79**, un énantiomère de l' α -cédrol.⁸⁰ Ce sesquiterpène tricyclique a été étudié dans l'axe thérapeutique du diabète de type 2. Les étapes clé de la synthèse sont basées sur un réarrangement stéréosélectif d'un dérivé ester propargylique catalysé par un complexe d'or, puis sur une cyclisation carbocationique catalysée avec le méthanesulfonate d'acétyle. Les esters propargyliques **70** ont la propriété de se réarranger en présence d'un catalyseur métallique électrophile (**Schéma 42**).⁸¹ Nombre de ces réactions ont été étudiées depuis les années 2000 mais nous nous sommes limités à décrire l'élégante synthèse du junipéranol **79**, cette méthodologie de synthèse n'étant pas utilisée lors de ces travaux de thèse.

⁷⁸ (a) Barabé, F.; Bétournay, G.; Bellavance, G.; Barriault, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4236-4238. (b) Bellavance, G.; Barriault, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6701-6704.

⁷⁹ Richard, J.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2*, 273-299.

⁸⁰ Carrère, A.; Turban, S.; Provost, N.; Caliez, A.; Lamarche, G.; Zanirato, G.; Beucher, M.; Pean, C.; Mirguet, O.; Perron-Sierra, F.; Michelet, V. *Bioorg. Chem.* **2019**, *92*, 103243

⁸¹ (a) Marion, N.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2750-2752. (b) Wang, S.; Zhang, G.; Zhang, L. *Synlett.* **2010**, 692-706. (c) Shiroodi, R. K.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4991-5001.

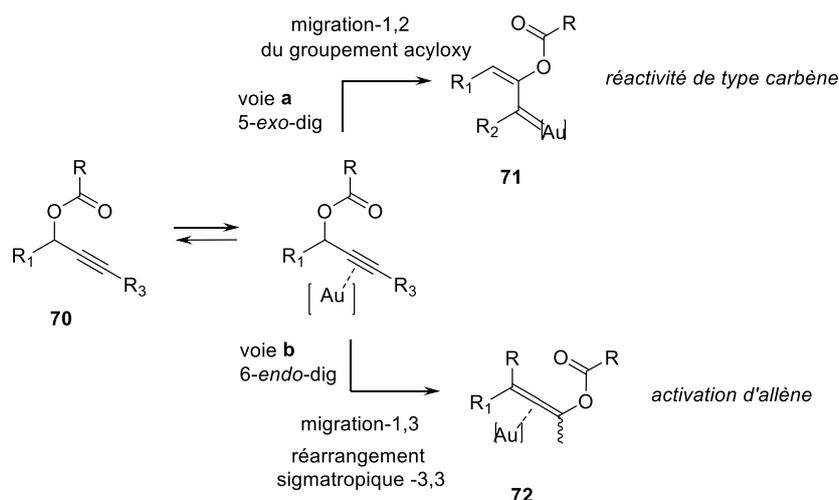


Schéma 42 – Réarrangement des esters propargyliques catalysés par un métal électrophile

Le junipéranol **79** est préparé en 10 étapes à partir du (S)-citronellal **73**. Ce dernier a été transformé en trois étapes en dérivé bromure allylique **74** avec un rendement global de 45%. L'alcynylation dans des conditions racémiques est réalisée en présence de zinc et de 3-(triméthylsilyl)-propionaldéhyde, et conduit aux mélanges de diastéréoisomères **75**.

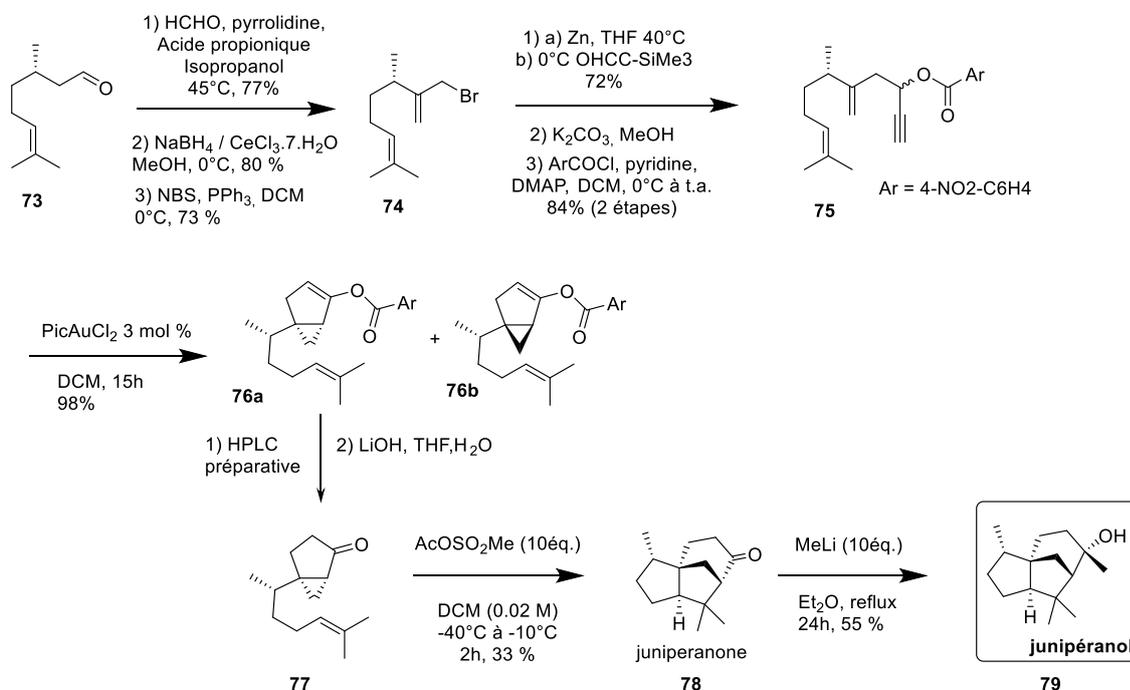


Schéma 43 – Synthèse du junipéranol

Le réarrangement stéréosélectif de l'ester propargylique **75** catalysé par le complexe d'or PicAuCl_2 forme le bicyclic **76** avec un rendement remarquable de 98 % et dans des conditions douces. Les énantiomères **76a** et **76b** ont été séparés sur colonne chirale. L'étape de carbocyclisation de type carbocationique sur le bicyclic **76a** catalysée par un acide Lewis, le méthanesulfonate d'acétyle conduit au junipéranone **78**. Puis, la méthylation de la cétone conduit finalement au junipéranol **79** (Schéma 43)

Chapitre 2

Bibliographie : les composés bicycliques pontés

2.1 Introduction

Au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à de nouvelles méthodologies de synthèse pour la préparation de dérivés polycycliques carbonés et plus spécifiquement aux molécules présentant un squelette bicyclique ponté, ayant notamment pour structure le motif bicyclo[3.2.1]octane **78** ou le motif bicyclo[3.3.1]nonane **79** (Schéma 44). Dans le schéma suivant sont présentées les deux formes d'écriture, « planes » et pseudo-3D.



Schéma 44 – motifs bicyclo[3.2.1]octane et bicyclo[3.3.1]nonane

Les motifs bicycliques pontés sont présents dans de nombreuses substances naturelles.⁸² Depuis tout temps, les produits naturels ont été utilisés pour guérir nombre de maladie.⁸³ Dans le cadre du processus de découverte de nouveaux candidats médicaments, ces produits naturels sont une véritable source d'inspiration pour les chimistes organiciens. Ces molécules sont étudiées pour leurs profils pharmacologiques variées dans diverses aires thérapeutiques. Une étude réalisée par Newman et Cragg⁸³ en 2012, couvrant les trente dernières années, a révélé qu'environ 40 % des principes actifs en développement approuvés par la *Food and Drug Administration* étaient des produits naturels ou des dérivés. Toutefois, le cœur de ces structures bicyclo[3.2.1]octane et bicyclo[3.3.1]nonane est encore peu représenté dans les librairies ou chimiothèques commerciales.⁸⁴ En outre, notre choix s'est porté sur ces motifs pour leur structure à trois dimensions intéressantes. Ces motifs comportant plusieurs carbones sp^3 seraient un atout non négligeable pour augmenter la complexité moléculaire et ainsi illustrer le concept « *escape from flatland* » évoqué par Lovering⁸⁵ qui préconise un accroissement de ces carbones sp^3 dans les scaffolds pour améliorer les chances de succès de nouveaux candidats médicaments. La synthèse de ces synthons clés par une méthodologie rapide et efficace est un défi pour le chimiste organicien.

⁸² Hanessian, S. *Natural Products in Medicinal Chemistry*, Vol. 60, 2014 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA

⁸³ Newman D.J.; Cragg G.M. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 311–335.

⁸⁴ Hert, J.; Irwin J.J.; Laggner, C.; Keiser M.J.; Shoichet B.K. *Nature Chemical Biology* **2009**, 5, 479–483.

⁸⁵ Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6752–6756. Lovering, F. *Med. Chem. Commun.*, **2013**, 4, 515–519.

2.2 Nomenclature

Les bicycles pontés sont nommés selon un système unique qui leur est propre.⁸⁶ La dénomination est fonction à la fois du nombre total de carbones contenu dans le bicycle et la longueur de leurs ponts. Les bicycles hydrocarbonés saturés ayant deux ou plusieurs atomes en commun prennent le nom de la chaîne hydrocarbonée contenant le même nombre total d'atomes de carbone précédé par le préfixe bicyclo. Le nombre d'atomes de carbone compris dans chacun des 3 ponts reliant les atomes de carbone pontés (*non-compris*) est indiqué entre crochets par ordre décroissant. Le système est numéroté en prenant le chemin le plus long pour aller d'une tête de pont à la deuxième et pour revenir à la tête de pont de départ en prenant ensuite le chemin le plus court entre les 2 têtes de ponts (**Schéma 45**).

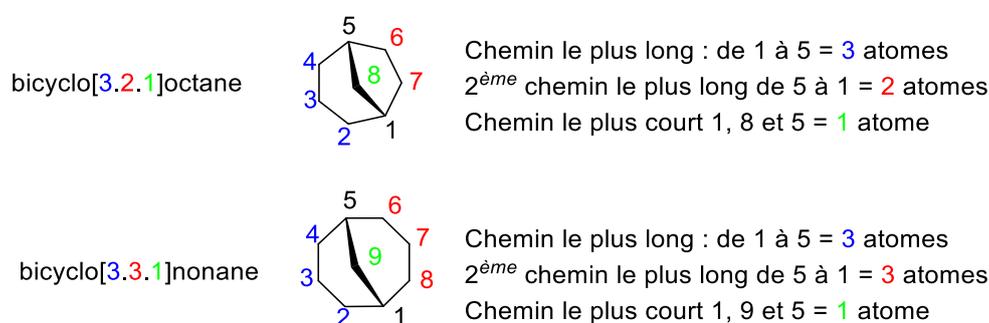


Schéma 45 – Nomenclature des motifs bicyclo[3.2.1]octane et bicyclo[3.3.1]nonane

2.3 Préparation de dérivés bicyclo[3.2.1]octanes fonctionnalisés

2.3.1 Introduction

Le motif bicyclo[3.2.1]octane est un motif commun à un nombre important de produits naturels. Parmi eux nous pouvons citer dans la famille des terpènes le cédrène **80** et le cédrool **81**, issus de la famille des *sesquiterpènes*, qui sont des molécules tricycliques présentes dans les huiles essentielles (**Schéma 46**).⁸⁷

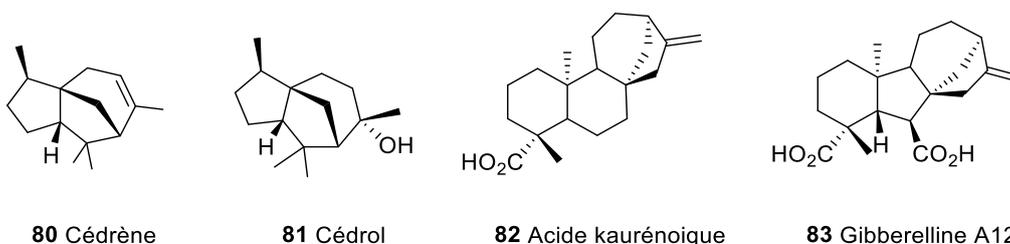


Schéma 46 – Produits naturels dérivés de terpènes contenant le motif bicyclo[3.2.1]octane

⁸⁶ Brecher, J. *Pure Appl. Chem.*, **2006**, 78, 1897-1970.

⁸⁷ Hanson, R. *The Tetracyclic Diterpenes Book*, Chap. 3 the Gibberellins, **1968**, Elsevier Ltd 1968, Pages 41-59.

L'acide kaurénoïque **82** et la gibbérelline A₁₂ **83**⁸⁸ issus de la famille des *diterpènes* sont des molécules tétracycliques ayant une activité phyto-hormonale dans la croissance des plantes. Plusieurs dérivés terpéniques ont fait l'objet de recherche en chimie thérapeutique.⁸⁹ Parmi eux, des dérivés de l'acide kaurénoïque montrent une activité cytotoxique *in vitro*.⁹⁰ Des effets anti-inflammatoires et analgésiques ont également été mis en évidence sur des souris avec du cédrol **81**.⁹¹

La préparation d'intermédiaires avec un motif bicyclo[3.2.1]octane judicieusement fonctionnalisés pourrait nous permettre l'accès à un grand nombre de molécules avec une diversité chimique variée. L'étude bibliographique révèle une abondante littérature consacrée aux dérivés contenant le motif bicyclo[3.2.1]octane. Plusieurs méthodologies de synthèse ont été décrites dans nombre d'articles et de publications pour des synthèses totales de produits naturels. Deux revues récentes, et très complètes, ont été consacrées au sujet par l'équipe de Rodriguez.⁹² Historiquement, la première préparation synthétique du motif bicyclo[3.2.1]octane a été décrite en 1903 par Kompa et Hirn.⁹³ Le précurseur diacide 3-(carboxyméthyl)-cyclohexane carboxylique **84** qui comporte un cycle à 6 chaînons est chauffé en milieu basique en présence d'hydroxyde de calcium créant ainsi le second cycle à 5 chaînons. La réaction d'annélation a impliqué une réaction de Piria intramolécule et a conduit à la bicyclo[3.2.1]octanone **85** (Schéma 47).

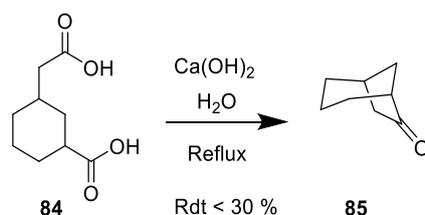


Schéma 47 – Première synthèse décrite d'un dérivé bicyclo[3.2.1]octane

La partie suivante présentera une sélection des méthodes de synthèse de ce bicyclic ponté. Plusieurs voies d'accès seront décrites comme les stratégies de type aldol, Michael,

⁸⁸ Villa-Ruano, N.; Lozoya-Gloria, E.; Pacheco-Hernández, Y. *Studies Nat. Prod. Chem.* **2016**, *51*, 151-174.

⁸⁹ Wang G., Tang W., Bidigare R.R. *Terpenoids As Therapeutic Drugs and Pharmaceutical Agents.* **2005** In: Zhang L., Demain A.L. (eds) *Natural Products*. Humana Press.

⁹⁰ (a) Hueso-Falcón I.; Girón N.; Velasco P.; Amaro-Luis J.M.; Ravelo A.G.; de las Heras B.; Hortelano S.; Estevez-Braun A., *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 1724–1735. (b) Zhang L.; Wang L.F.; Ma X.; Zhou F.; Wen S.; Zhong T.; Liu Q.; Chen S.; Zhang Y.; *Planta Med Lett*, **2015**, *2*, 48–51.

⁹¹ Wang J.; Chen S.; Zhang Y.; Guan J.; Su G.Y.; Ding M.; Lia W.; Yu-Qing Zhao *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2019**, 13-18.

⁹² (a) Filippini, M.H.; Rodriguez, J. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 27-76. (b) Pisset, M.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 525–595.

⁹³ Kompa, G.; Hirn, T. *Chem. Ber.* **1903**, *36*, 3610-3612.

radicalaires ou organométallique. Elles illustreront quelques grandes réactions de la chimie organiques tout en étant axées sur des exemples de molécules d'intérêt biologique. Le schéma de rétrosynthèse⁸ suivant montre les structures des cinq précurseurs (*en bleu*) potentiels utilisés pour la synthèse du squelette bicyclo[3.2.1]octane. Ces précurseurs subissent des transformations où les liaisons carbone-carbone sont créées de manière judicieuse suivant les cinq stratégies choisies. La grande majorité des réactions décrites sont des réactions intramoléculaires (**Schéma 48**).

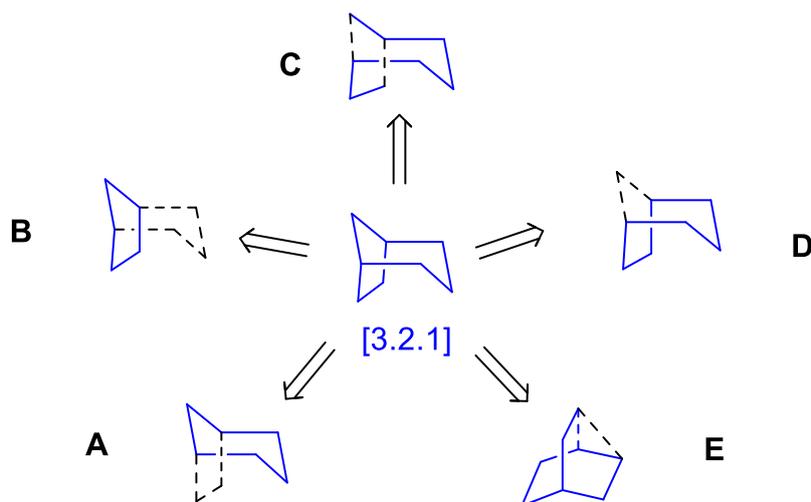
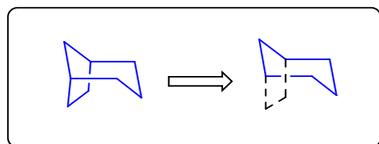


Schéma 48 – Précurseurs potentiels pour la synthèse du squelette bicyclo[3.2.1]octane^{8b}

Les dérivés bicyclo[3.2.1]octanes peuvent provenir de précurseurs monocycliques à 6 chaînons avec la création d'une liaison à deux chaînons entre le premier et le troisième chaînon selon la stratégie **A**. La stratégie **B** décrit l'utilisation d'un précurseur cyclique à 5 chaînons avec la création d'une liaison à trois chaînons entre le premier et le troisième chaînon. La stratégie **C** illustre la voie à partir d'un dérivé acyclique à huit chaînons, avec la création de deux liaisons simples, avec d'une part, la formation d'une liaison entre le premier et le sixième chaînon, et la formation de la seconde liaison, entre le deuxième et le huitième chaînon. La stratégie **D** décrit l'utilisation d'un précurseur cyclique à 7 chaînons avec la création d'une liaison à un seul chaînon entre le premier et le cinquième chaînon. La dernière stratégie **E** concerne un précurseur bicyclique de type bicyclo[2.2.2]octane avec un réarrangement de liaisons. Des exemples pour les voies **A**, **B**, **C** les plus utilisées, sont explicités ci-après.

2.3.2 Synthèse via une étape d'aldolisation intramoléculaire

Stratégie développée par l'équipe d'Ireland : *voie A*



L'équipe d'Ireland⁹⁴ a décrit la première synthèse totale de la (±) kaurène **91**, en 1966. Ce dérivé fait partie de la famille des gibbérellines.⁹⁵

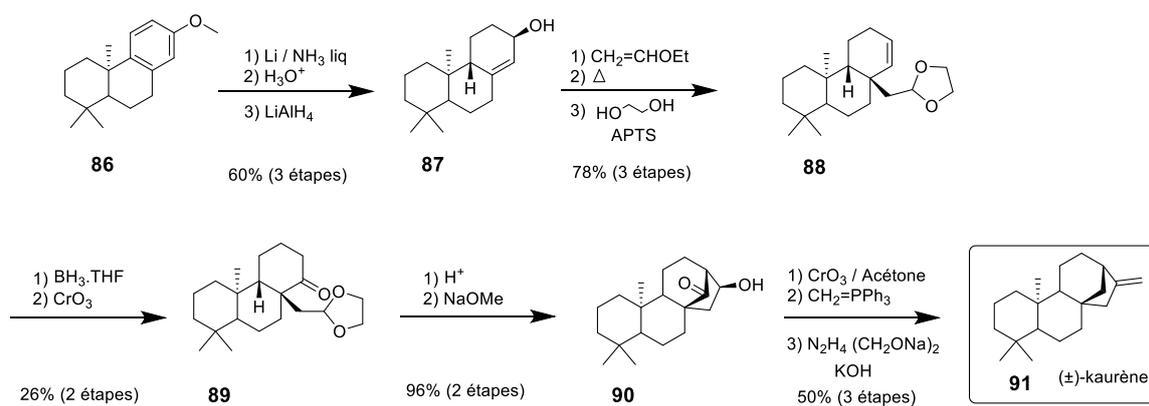


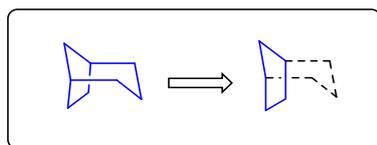
Schéma 49 – Etapes de synthèse totale de la (±) kaurène

Le dérivé cyclohexénol **87** est obtenu à partir du composé phénolique **86** après une réduction de Birch, suivie d'une réduction diastérosélective de l'énone. La condensation du vinyl éthyl éther sur l'alcool **87** suivie d'un réarrangement de Claisen conduit à la formation de l'aldéhyde correspondant protégé en acétal **88**. Une réaction d'hydroboration suivie d'une oxydation conduit aux deux régioisomères cétoniques. Le régioisomère **89** portant la cétone en α du carbone quaternaire est celui qui est obtenu minoritairement. La fonction aldéhyde est ensuite déprotégée, puis une réaction intramoléculaire d'aldolisation avec le méthylate de sodium permet d'accéder à la structure du dérivé bicyclo[3.2.1]octane **90**, avec un très bon rendement de 96% pour cette étape. Finalement, le dérivé (±)-kaurène **91** est préparé en trois étapes supplémentaires : l'oléfination par une réaction de Wittig est régiosélective. Les auteurs évoquent une différence d'encombrement stérique pour la sélectivité entre les deux cétones. Finalement la réduction de la cétone restante par une réaction de Wolff-Kishner conduit au dérivé final **91** (Schéma 49).

⁹⁴ Bell R.A.; Ireland R.E.; Partyka R.A. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2536-2542.

⁹⁵ Mander L.N., *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 573-612.

Stratégie développée par l'équipe de Stork : *voie B*



Stork et Clarke ont décrit la première synthèse totale des sesquiterpènes cédrène **80** et cédrool **81** en 1955.⁹⁶ La description entière n'est pas effectuée ici et elle débute avec le composé **92** synthétisé en 5 étapes à partir du 4,4-diméthyl-5-céto-1,3-cyclopentane dicarboxylate d'éthyle. L'étape cruciale pour la formation du motif carboné bicyclo[3.2.1]octane est une réaction de carbocyclisation intramoléculaire de type Claisen réalisée en présence de *tert*-butylate de potassium. Comme dans le cas précédent, c'est une approche similaire à la voie par aldolisation. Le composé bicyclique céto-ester **92** est judicieusement fonctionnalisé pour permettre cette carbocyclisation (**Schéma 50**).

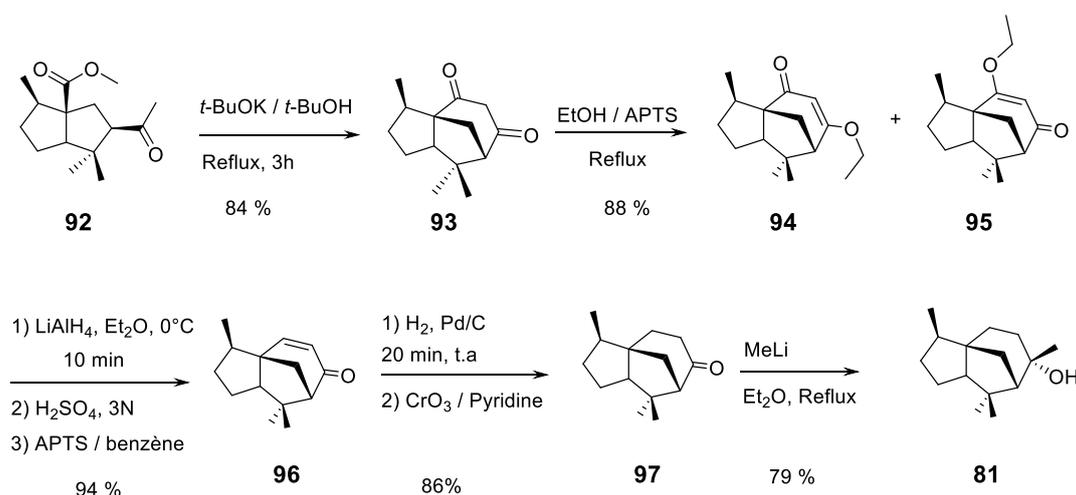


Schéma 50– Réaction de céto-lisation sur un composé céto-ester

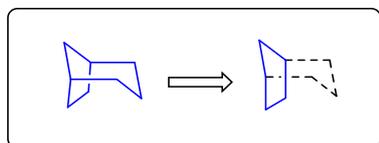
La cyclisation intramoléculaire du dérivé bicyclique céto-ester **92**, en présence de *tert*-butylate de potassium, conduit au dérivé -1,3 dicétonique tricyclique **93** avec un rendement de 84%. Ce dernier est converti en dérivé éther d'énol **94** et **95**, 2 régioisomères obtenus dans une proportion indéterminée. La réduction des éthers d'énol avec l'aluminohydru de lithium en excès suivi de l'hydrolyse acide conduit au dérivé cyclohexénone **96**. La réduction catalytique de l'alcène est réalisée en présence de palladium sur charbon sous 1 atmosphère

⁹⁶ a) Stork, G.; Clarke, F.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1072-1073. b) Stork, G.; Clarke, F.H., *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3114-3125.

d'hydrogène. La dernière étape est l'addition du méthyl lithium sur la cétone permet l'accès au dérivé sesquiterpène cédrol **81**. Une déshydratation conduit à son homologue cédrène **80**.

2.3.3 Synthèse via une étape d'addition de Michael intramoléculaire

Stratégie développée par l'équipe de Pattenden : *voie B*



Une voie synthétique alternative pour la préparation du cédrène est proposée en 1983 par l'équipe de Pattenden.⁹⁷ Dans cette synthèse, l'étape clé pour accéder au squelette bicyco[3.2.1]octane est une réaction d'addition de Michael intramoléculaire sur un dérivé fonctionnalisé dicétonique-1,4 **100** pour réaliser la carbocyclisation. C'est un exemple original de réaction intramoléculaire de Michael, moins fréquente que son homologue intermoléculaire. La synthèse de ce précurseur dicétonique **100** est effectuée en deux étapes à partir du dérivé 4-méthyl[3.3.0]octen-1-one **98** (Schéma 51).

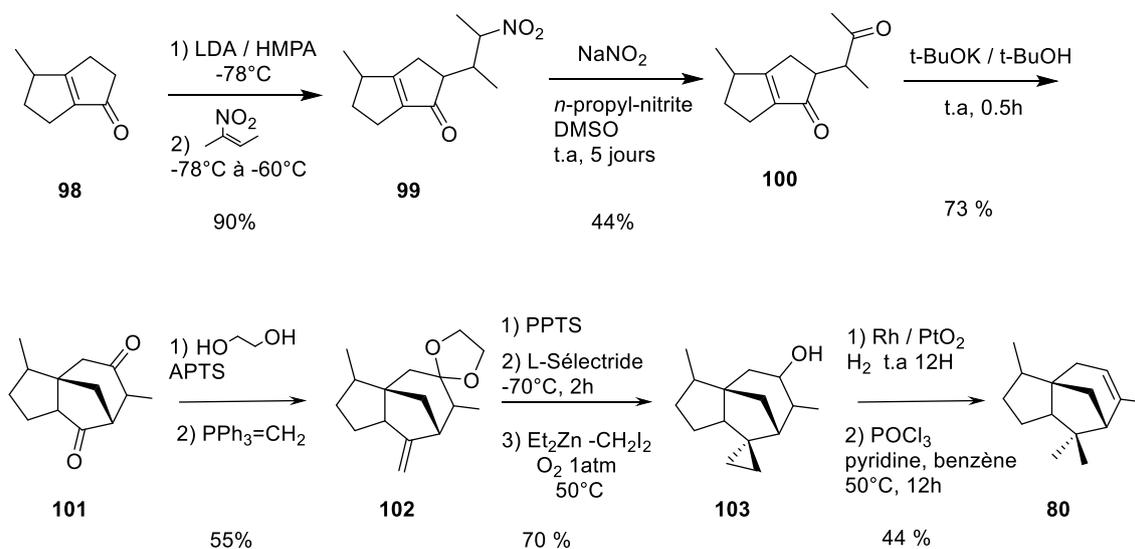


Schéma 51 – réaction d'addition de Michael sur une dicétone -1,4

La synthèse commence par l'addition intermoléculaire de Michael de l'énolate du dérivé **98** sur le 2-nitrobut-2-ène, conduit à un mélange de diastéréoisomères du dérivé nitro-cétone **99**. L'hydrolyse de la fonction nitro en fonction cétone par une réaction de Nef, est réalisée

⁹⁷ a) Horton, M., Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2125-2128. b) Horton, M.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 811-817.

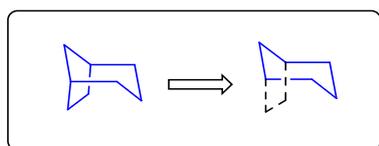
avec les conditions de Kornblum.⁹⁸ Puis pour accéder au motif bicyclo[3.2.1]octane, une autre réaction de type Michael est utilisée cette fois de manière intramoléculaire. Elle est réalisée en présence de *tert*-butylate de potassium dans le *tert*-butanol dans des conditions douces et rapides (30 minutes à température ambiante) et conduit au dérivé ponté di-cétonique tricyclique **101** avec un rendement de 73%. Le groupe carbonyle sur le cycle à 6 chaînons est ensuite protégé sélectivement en dérivé dioxolane correspondant. Puis, une réaction de Wittig avec le réactif méthylènetriphényl-phosphorane fournit l'alcène **102**. Ce dérivé oléfine sera le précurseur **103** du composé diméthyle final via une réaction de cyclopropanation de Simmons-Smith, suivi de l'ouverture par réduction catalytique au rhodium. L'étape finale est la déshydratation de l'alcool secondaire qui conduit au cédrène **80** (Schéma 51).

2.3.4 Synthèse via une étape de cyclisation radicalaire

L'utilisation de radicaux dans la synthèse organique a augmenté considérablement depuis les années 1980 avec les travaux pionniers de Stork.⁹⁹ La formation de liaisons carbone-carbone par réactions radicalaires dans la synthèse totale de produits naturels a pris de l'importance dans les années 1990.¹⁰⁰ Les réactions radicalaires offrent une voie particulièrement attractive aux composés polycycliques. Deux méthodes sont utilisées les carbocyclisations radicalaires réductrices, puis plus récemment les méthodes oxydatives.

2.3.4.1 Carbocyclisation radicalaire réductive

Stratégie développée par l'équipe Marinovic : voie A



Stork et Baine¹⁶ dans leurs travaux préliminaires de 1982, ont décrit une méthodologie de synthèse pour la construction de cycles à 5 et 6 chaînons par réaction de cyclisation radicalaire à partir de radicaux initiés à partir dérivés halogénés vinyliques. Cette méthodologie sera utilisée peu après par l'équipe de Marinovic¹⁰¹ qui décrit une nouvelle synthèse de dérivés bicycliques pontés basée sur une addition intramoléculaire de radical vinylique sur des dérivés

⁹⁸ Kornblum N.; Etcher J.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *7*, 1494-1497.

⁹⁹ Stork G.; Baine N.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2321-2323.

¹⁰⁰ Pour une revue sur les réactions radicalaires dans la synthèse des produits naturels : Jaspere, C.P.; Curran, D.; Fevig, T.L. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237-1286.

¹⁰¹ Marinovic N.N.; Ramanathan H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1871-1874.

carbonylés α,β -insaturés. L'alkylation réductrice de l'acide 3-méthoxybenzoïque **104** avec le 2,3-dibromopropène suivie d'une estérification, fourni le précurseur vinylique halogéné **105** des systèmes bicycliques pontés. Le radical vinylique a été initié avec de l'hydrure de tributylétain, puis la cyclisation, régiosélective en dérivé *exo*, et s'est accompagné d'un rendement de 86% et a conduit au dérivé bicyclique **106** (Schéma 52).

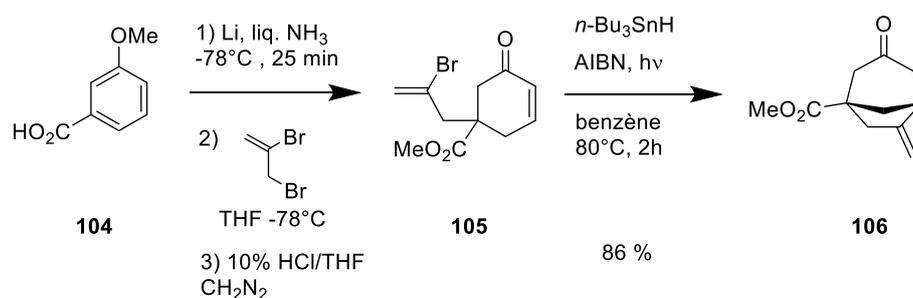


Schéma 52 – réaction de cyclisation intramoléculaire sur un dérivé vinylique

Le dérivé **106** a servi de synthon clé dans l'étude de la synthèse totale du pierisformamide **111**, une substance naturelle extraite d'un poison le *Pieris formosa* provenant d'un arbuste de la famille des Ericaceae, provenant de Chine. Le jus des feuilles a été utilisé en médecine traditionnelle comme insecticide ou comme lotion pour le traitement de la teigne et de la gale.¹⁰² L'équipe de Williams a proposé une approche synthétique du cœur de la structure (schéma 53).¹⁰³

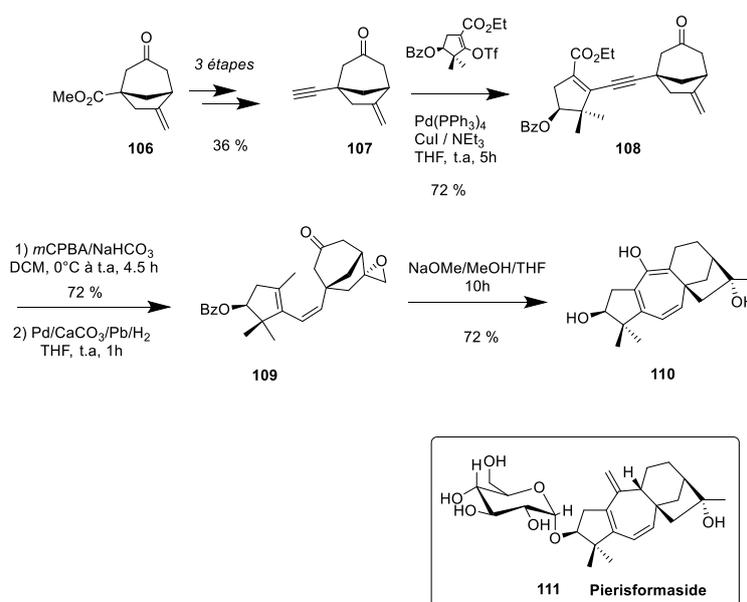


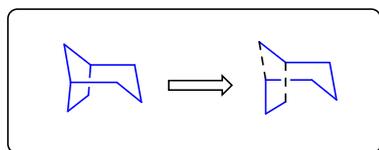
Schéma 53– Synthèse d'un précurseur du pierisformamide

¹⁰² Chen, J. S.; Zheng, S. *Chinese Poisonous Plants*; Science Press: Beijing, 1987.

¹⁰³ Chow, S.; Kreß, C.; Albæk, N.; Jessen, C.; Williams, C.M. *Org. Lett.*, 2011, 13, 5286–5289.

2.3.4.2 Carbocyclisation radicalaire oxydative

Stratégie développée par l'équipe de Snider : *voie C*



En 1990, l'équipe de Snider^{104,105} a décrit une synthèse à partir d'un dérivé diénique acyclique **112**, traité par du tri-acétate de manganèse et du bis-acétate de cuivre. Il accède en une étape de cyclisation radicalaire oxydante à des dérivés bicyclo[3.2.1]octanones **113** fonctionnalisés avec des rendements allant de 43 à 86%. (**Schéma 54**). Ces travaux sont basés sur les résultats préliminaires de l'équipe de Julia¹⁰⁶ et du groupe de Corey.¹⁰⁷ Cette stratégie a été utilisée également pour les analogues bicyclo[3.3.1]nonane (cf. point **2.4.6**).

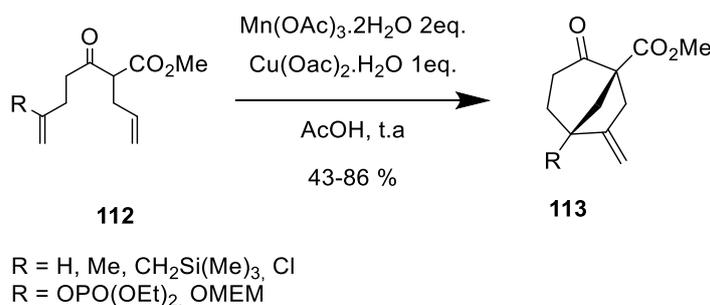


Schéma 54 – réaction de cyclisation intramoléculaire initiée par des radicaux libres

2.3.5 Synthèse via une étape de cyclisation métallo-catalysée

Plusieurs méthodes en présence de métaux de transition ont été décrites dans la littérature pour les étapes de carbocyclisation¹⁰⁸ en présence par exemples de complexes au palladium de complexe d'or. En particulier, les réactions de cycloalkénylation sont aujourd'hui beaucoup utilisées dans la synthèse de produits naturels¹⁰⁹. Nous présenterons ces résultats ainsi que ceux décrits en présence de complexes d'or.

¹⁰⁴ Dombroski, M.A.; Kates, S.A.; Snider, B.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2759-2767.

¹⁰⁵ Snider B.B. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339-363.

¹⁰⁶ Julia M. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 386-392.

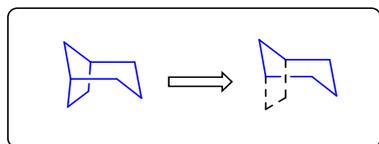
¹⁰⁷ Corey, E. J.; Kang, M.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5384-5385.

¹⁰⁸ Ojima, I.; Tzamarioudaki, M.; Li, Z.; Donovan, R. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 635-662.

¹⁰⁹ Toyota, M.; Ihara, M. *SynLett.* **2002**, *8*, 1211-1222.

2.3.5.1 Cycloalkénylation catalysée au palladium

Stratégie développée par l'équipe de Toyota et Ihara : *voie A*



Les travaux préliminaires d'Ito et Saegusa en 1979 ont montré qu'un dérivé d'éther d'énol silylé alcène en présence de Pd(II) pouvait conduire à un dérivé cétonique cyclique β , γ insaturé.¹¹⁰ Les conditions opératoires impliquaient originellement une utilisation stœchiométrique de Pd(OAc)₂, Toyota et Ihara^{111,112} en 1998 ont mis au point une nouvelle méthodologie en présence de 10 % molaire de catalyseur au palladium. Ils décrivent ainsi une voie d'accès au motif bicyclo[3.2.1]octane en sept étapes à partir du produit de départ le 3-éthoxycyclohexénone **114**. Une première alkylation avec un dérivé iodoéthanol suivie d'une allylation a conduit au dérivé **115** avec un rendement de 88% sur les deux étapes. Le composé **115** a été transformé en l'énone désirée **116** par une réduction au LiAlH₄ suivie d'une hydrolyse acide avec un rendement global de 64% puis l'énone a été ensuite converti en éther d'énol silylé **117** avec un rendement de 89 %. L'étape clé de cycloalkénylation a été réalisée avec 10 % molaire d'acétate de palladium sous atmosphère d'oxygène dans le DMSO à 45°C et a conduit au dérivé bicyclique ponté **118** avec un très bon rendement de 89 % (**Schéma 55**).

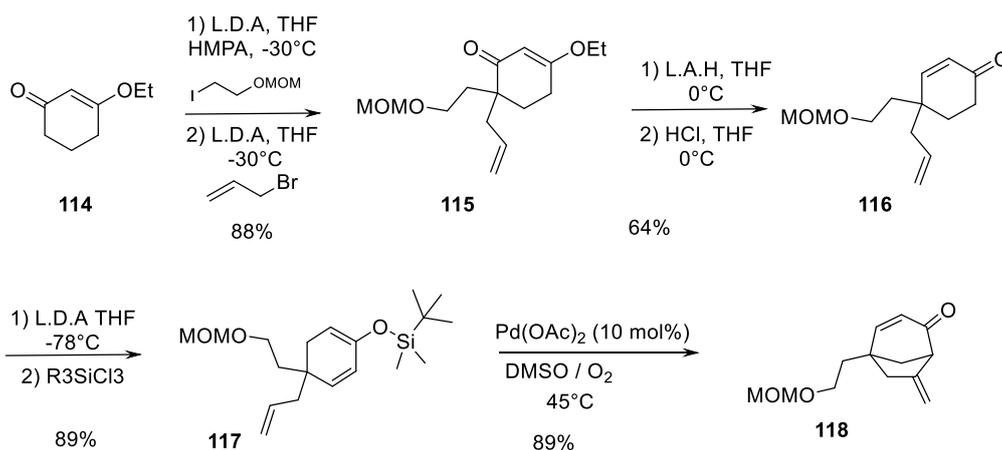


Schéma 55 – réaction de cycloalkénylation catalysée au palladium

¹¹⁰ Y. Ito, H. Aoyama, T. Hirao, A. Mochizuki, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 494-496.

¹¹¹ (a) Toyota, M.; Wada, T.; Nishikawa, Y.; Yanai, K. Fukumoto, K.; Kabuto, C. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6927-6940. (b) M. Toyota, T. Wada, K. Fukumoto, M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4916-4925.

¹¹² Toyota, M.; Rudyanto, M.; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3374-3386.

Ces travaux ont été menés dans le cadre de l'étude de la synthèse totale de produits naturels dérivés comme les dérivés kaurène évalués pour leur activité anti-inflammatoire.¹¹³ En 2000, le groupe de Toyota et Hihara, adaptent cette procédure en commençant la synthèse avec la préparation d'un synthon chiral **120** possédant un centre quaternaire stéréogène en α du groupe carbonyle de la cyclohexanone à l'aide d'une réaction asymétrique de Michael avec la (S)-1-phényléthylamine. Ensuite l'énone **121** est préparé en trois étapes (réduction de la cétone en alcool, puis déshydratation en dérivé cyclohexène, puis oxydation avec le trioxyde de chrome). La cycloalkénylation catalysée au palladium, via le dérivé éther d'énol silylé correspondant, a donné naissance au bicyclo[3.2.1]octènone **122** avec un rendement de 72 %.

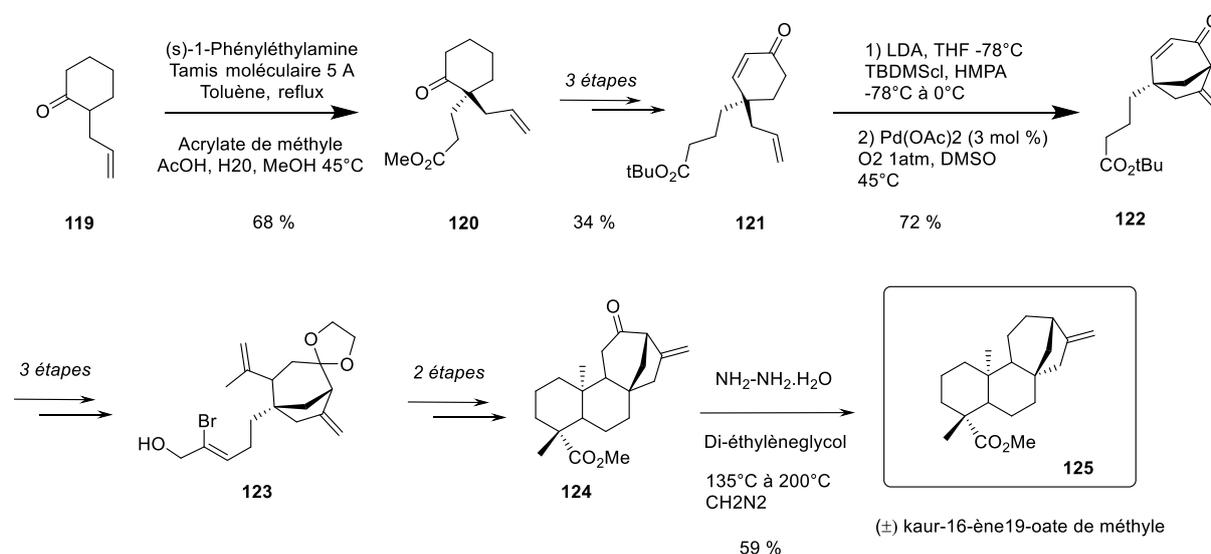


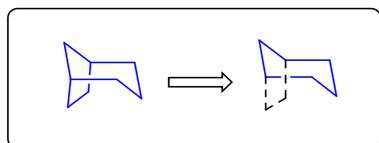
Schéma 56 – Synthèse du (±) Kaur-16-ène-19-oate de méthyle

La synthèse est poursuivie avec la construction des troisièmes et quatrièmes cycles. Tout d'abord les chaînes alcènes du dérivé **123** ont été introduites successivement puis le dérivé tétracyclique **124** est obtenu par une réaction judicieuse de Diels et Alder intramolécule. L'étape finale de réduction dans les conditions de Wolf-Kishner a fourni le (±) kaur-16-ène-19-oate de méthyle **125** avec 59% de rendement (Schéma 56).

¹¹³ Hueso-Falcón, I.; Cuadrado, I.; Cidre, F.; Amaro-Luis, J.M.; Ravelo, A.G.; Estevez-Braun, A.; de las Heras, B.; Hortelano, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1291-1305.

2.3.5.2 Cycloisomérisation catalysée à l'or

Stratégie développée par l'équipe de Toste et de Nicolaou : *voie A*



Toste^{114,115} et son groupe ont exploité efficacement l'activation électrophile des alcynes par des catalyseurs d'or dans la réaction de Conia-Ene. Ils ont décrit avec des conditions de réaction douces et avec des rendements presque quantitatifs la préparation de composés bicyclo[3.2.1]octanone **127** et bicyclo[3.2.1]octénone **129** à partir de dérivés β -cétocesters-alcynes **126** et **128** (Schéma 57, éq. 1). Dans le cas du dérivé alcyne vrai propargylique **126**, une cyclisation de type 5-*exo*-dig est observée et dans le cas du dérivé prop-1-ynil **128**, c'est une cyclisation de type 5-*endo*-dig qui est observée. La méthodologie du groupe de Toste sur les réactions de type Conia-Ene n'a semble-t-il pas eu d'application directe pour la préparation de composés bicycliques en synthèse de produits naturels.

Le groupe de Nicolaou¹¹⁶ a décrit une voie d'accès à un intermédiaire bicyclo[3.2.1]octanone **131** avec une stratégie analogue aux travaux de cyclisation catalysé au palladium de l'équipe de Toyota et Ihara évoqués ci-dessus. La cyclisation du dérivé l'éther d'énol silylé **130** est effectuée cette fois en présence de complexe d'or et le dérivé bicyclique ponté **131** est obtenu avec un très bon rendement de 94% (Schéma 57, éq. 2).

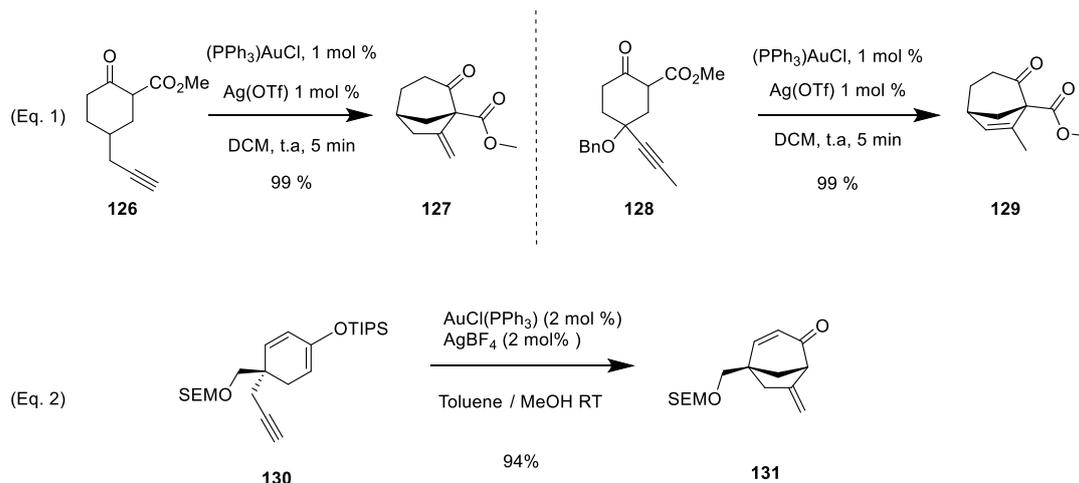


Schéma 57 - Cyclisation catalysée à l'or

¹¹⁴ Kennedy-Smith, J.J.; Staben, S.T.; Toste F. D. *J. Am Chem Soc.* **2004**, *126*, 4526-4527.

¹¹⁵ Staben, S.T.; Kennedy-Smith, J.J.; Toste F.D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5350–5352.

¹¹⁶ Nicolaou, K.C.; Tria, G.S.; Edmonds, D.J.; Kar, M. *J. Am Chem Soc.* **2009**, *131*, 15909-15917.

Nicolaou a utilisé cette méthodologie dans le cadre de la synthèse totale de la platencine, une molécule naturelle aux propriétés antibiotiques possédant un motif bicyclique ponté. Une approche asymétrique est décrite avec tout d'abord une réaction de Diels-Alder entre le diène **132** et le dérivé énone **133** grâce à un catalyseur de Salen qui permet d'obtenir l'intermédiaire amino-cyclohexène **134** avec un excès énantiomérique de 96 %. Ensuite cet intermédiaire est le précurseur du synthon clé l'éther de l'énol silylé du cyclohexénone-alcyne **130**, suivie de la cyclisation à l'aide d'une catalyse à l'or qui a donné lieu à la formation du composé bicyclique **131**. La platencine **138** a été synthétisée après 15 étapes supplémentaires (**Schéma 58**).

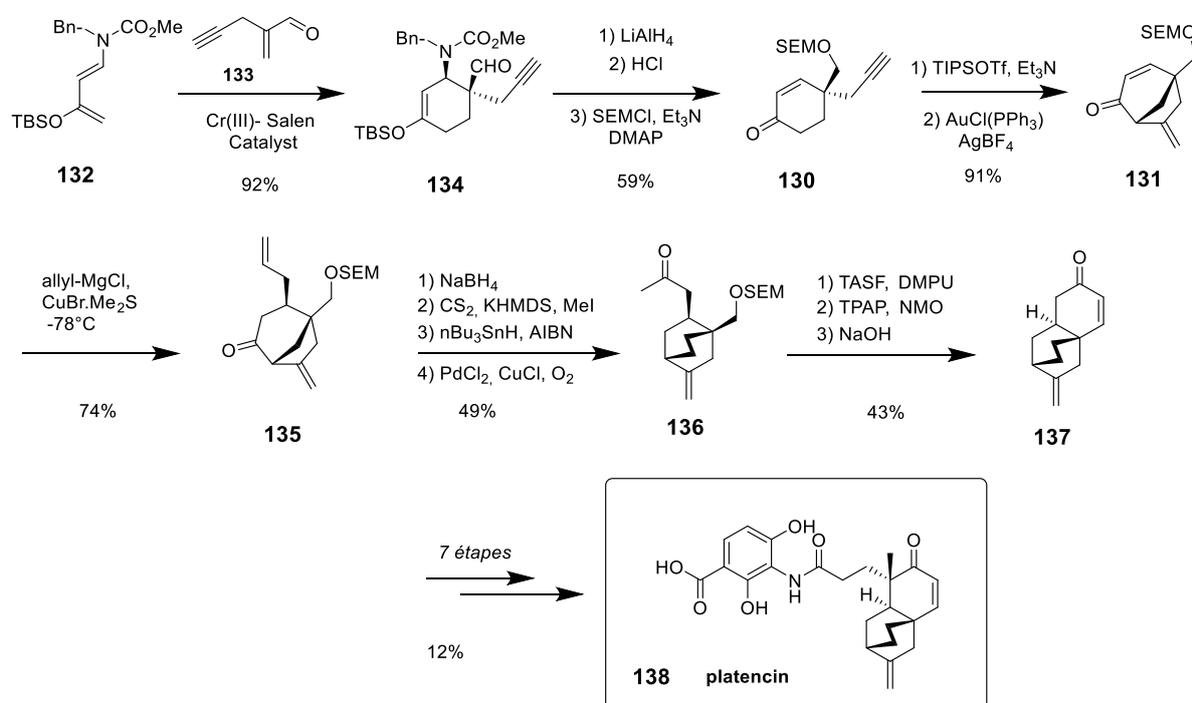


Schéma 58 – Synthèse totale de la platencine

Notre groupe s'est intéressé également aux cyclisations d'éther d'énol silylé d'un point de vue plus méthodologique¹¹⁷ en 2016 dans le cadre de l'étude de la catalyse à l'or. L'attaque sur l'alcyne-aryle **139** de type 5-*exo*-dig ou 6-*endo*-dig peut être contrôlée selon l'environnement électronique du groupement aryle. Un composé de type bicyclo[3.2.1]octanone **140** ou bien bicyclo[3.3.1]nonanone **141** peut être ainsi obtenu de manière sélective et avec de bons rendements selon la nature du substituant. Un groupement présentant un effet électronique

¹¹⁷ Carrèr, A.; Péan, C.; Perron Sierra, F.; Mirguet, O.; Michelet, V. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1540–1545.

donneur comme le *p*-méthoxy orientera majoritairement vers une réaction de type 6-*endo*-dig, et un groupement avec un effet électronique attracteur comme le *p*-nitro ou le *p*-cyano orientera sélectivement vers une réaction de type 5-*exo*-dig (**Schéma 59**).

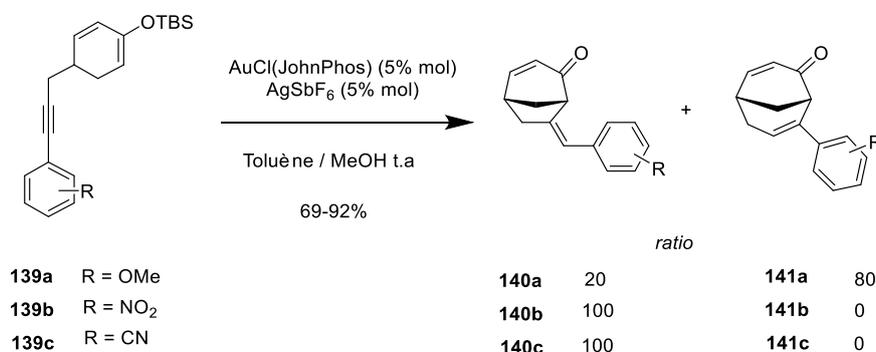


Schéma 59 – Réaction de cycloisomérisation catalysée à l'or

2.4 Préparation de dérivés bicyclo[3.3.1]nonane fonctionnalisés

2.4.1 Introduction

Le motif bicyclo[3.3.1]nonane est rencontré dans plusieurs familles de produits naturels¹¹⁸ dont les composés de type *Acylphloroglucinols Polyprénylés Polycycliques*. Ces derniers ont globalement été découverts assez récemment par rapport aux molécules naturelles qui contenaient le motif bicyclo[3.2.1]octane. Ceci pourrait expliquer que le motif bicyclo[3.3.1]nonane a pu sembler moins fréquent, il y a quelques années, par rapport au motif bicyclo [3.2.1] octane, dans les produits naturels. Parmi ces composés naturels, on trouve des structures avec un squelette central commun : le 4-hydroxybicyclo[3.3.1]non-3-ène-2,9-dione **142**. Ce motif est présent dans la garsubeline A **143** et l'hyperforine **69** qui ont des structures bicycliques complexes (**Schéma 60**).

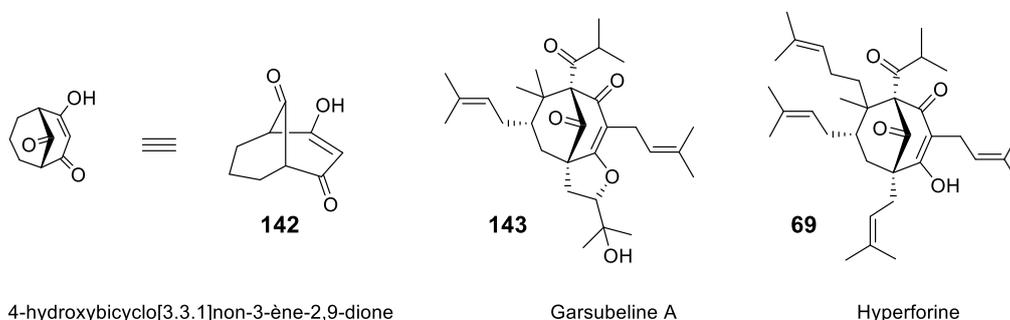


Schéma 60 – Produits naturels contenant le motif 4-hydroxybicyclo[3.3.1]non-3-ène-2,9-dione

¹¹⁸ Ciochina, R.; Grossman, R.B. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3963-3986.

La garsubeline A **143** est issue du bois d'une plante appelée « *garcinia subelliptica* » présente notamment sur l'île d'Okinawa au Japon.¹¹⁹ Cette molécule est étudiée dans le cadre de la maladie d'Alzheimer comme inhibiteur de l'acétylcholinestérase. L'hyperforine **69** issue de la plante du « millepertuis perforé » est étudiée pour son activité antidépressive.¹²⁰ Un autre squelette central commun, plus rarement rencontré, est le motif : 9-méthylène-bicyclo[3.3.1]nonane **144**. Le trifariénol **145** a été extrait des plantes « hépatiques marchantiophytes »¹²¹ et l'upial **146** a été isolé à partir d'une éponge marine « *dysidea fragilis* » (**Schéma 61**).¹²²

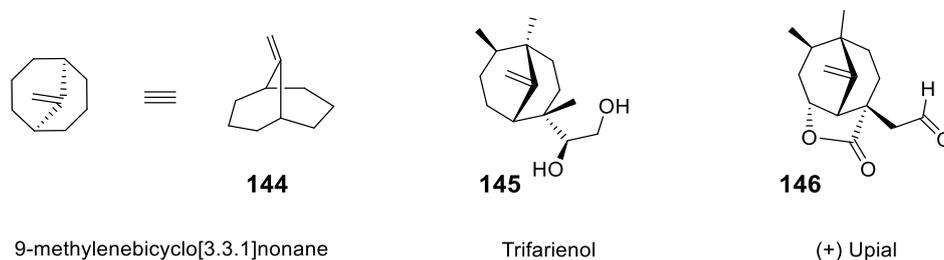


Schéma 61 – Produits naturels contenant le motif 9-méthylène-bicyclo[3.3.1]nonane

L'étude bibliographique révèle une littérature fournie pour l'accès aux dérivés contenant le motif bicyclo[3.3.1]nonane. Deux revues^{123,124} ont été consacrées à la synthèse et aux réactions de ces dérivés. La première date de 1979 par Peters et la seconde en 2001 proposée par Butkus qui met l'accent sur les synthèses stéréosélectives. La majorité des premières synthèses décrites sont des condensations de type Claisen ou d'aldolisation pour effectuer la fermeture du cycle sur un dérivé cyclohexanone. Plus récemment la chimie organo-métallique par les métaux de transition a apporté de nouveaux outils puissants et efficaces. Historiquement, une des premières descriptions pour la préparation de ce motif bicyclique est publiée en 1903 par Rabe et Weilingner¹²⁵ : ils condensent l'acétoacétate d'éthyle en milieu basique sur la carvone **147**, et obtiennent le 1-hydroxy-7-isopropenyl-9-méthyl-bicyclo[3.3.1]nonan-3-one **148** par une réaction de Michael en une étape (**Schéma 62**).

¹¹⁹ Fukuyama, Y.; Kuwayama, A.; Minami, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 947-949.

¹²⁰ Bystrov, N.S.; Chernov, B.K.; Dobrynin, V.N.; Kolosov, M.N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *32*, 279 -2794.

¹²¹ Takahashi, K.; Akao, R.; Honda, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3424-3429.

¹²² (a) Schulte, G.; Scheuer, P.J.; McConnel, O.J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 552-554. (b) Takahashi, K.; Watanabe, M.; Honda, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 131 -133.

¹²³ Peters, J.A. *Synthesis*, **1979**, 321-336.

¹²⁴ Butkus, E. *SynLett.* **2001**, 1827-1835.

¹²⁵ Rabe, P. *Chem. Ber.* **1903**, *36*, 225-227.

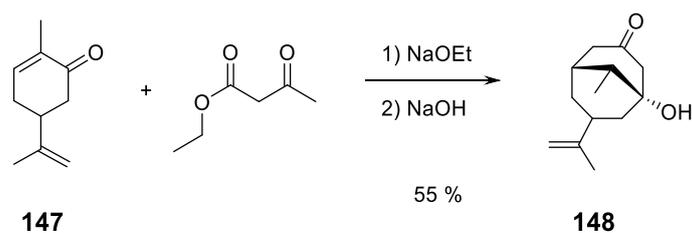


Schéma 62 – Première synthèse décrite d'un dérivé bicyclo[3.3.1]nonane

Dans la première moitié du XX^{ème} siècle, les dérivés bicyclo[3.3.1]nonanes ont été souvent utilisés comme précurseurs pour la préparation synthétique des premiers dérivés adamantanes¹²⁶ comme l'ester de Meerwein **149**.¹²⁷ (Schéma 63)

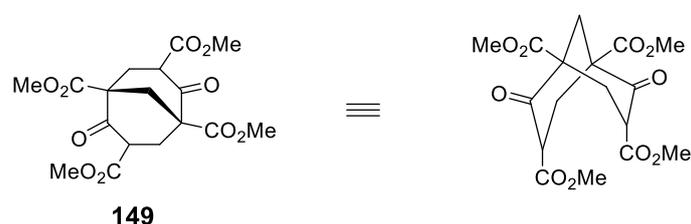


Schéma 63 – Ester de Meerwein

La partie suivante présente une sélection de méthodes de préparation du motif bicyclo[3.3.1]nonane. Seules les méthodes les plus récentes sont illustrées par des exemples de molécules d'intérêt biologique citées ci-dessus. La grande majorité des réactions décrites sont des réactions intramoléculaires avec des réactions d'annélation sur des précurseurs ayant pour structure le squelette cyclohexanone. Le schéma de rétro-synthèse suivant montre les structures des deux précurseurs potentiels les plus fréquemment rencontrés pour la synthèse du squelette bicyclo[3.3.1]nonane (Schéma 64).

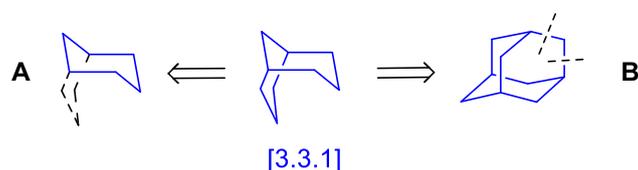


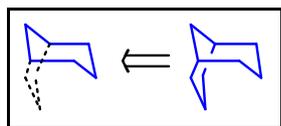
Schéma 64– Précurseurs potentiels pour la synthèse du squelette bicyclo[3.3.1]nonane

¹²⁶ Fort, R.C.; von Schleyer, R. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 277-300.

¹²⁷ H. Meerwein, F. Kiel, G. Klösger, E. Schloch, *J. Prakt.Chim.*, **1922**, *104*, 161-165.

Les dérivés bicyclo[3.3.1]nonanes peuvent provenir de précurseurs monocycliques à 6 chaînons avec la création d'une liaison à trois chaînons entre le premier et le troisième chaînon selon la stratégie **A**. La stratégie **B** décrit l'utilisation d'un précurseur tricyclique adamantane avec la rupture de deux liaisons (**Schéma 64**).

2.4.2 Synthèse via une étape d'annélation sur une cyclohexanone



2.4.2.1 Synthèse via une étape d'aldolisation intramoléculaire

Une des premières voies utilisées pour accéder au motif bicyclo[3.3.1]nonane est une réaction de cyclisation intramoléculaire d'aldolisation. La cétone bicyclique **153** est préparée en deux étapes à partir de la cyclohexanone **150** par le groupe de Cope (**Schéma 65, Eq.1**).¹²⁸ La première étape consiste en une addition de Michael de la cyclohexanone **150** en milieu basique sur le 1,3-diphénylprop-2-ène-1-one **151** et conduit à la dicétone **152**, qui se cyclise en milieu acide en composé **153** avec un rendement de 88%. De manière analogue, Marshall et Schaeffer¹²⁹ synthétisent le 1,2,5-triméthylbicyclo[3.3.1]non-2-en-9-one **156** en utilisant les conditions de la réaction de Wichterle, une variante de l'annélation de Robinson (**Schéma 65, Eq.2**).

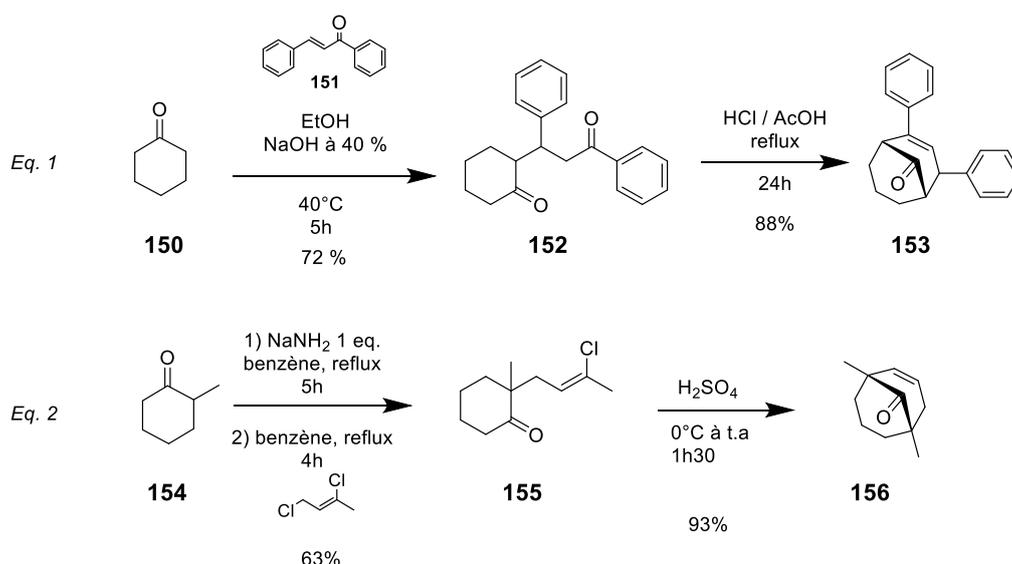


Schéma 65 – Préparation de dérivé bicyclo[3.3.1]nonène cétonique

¹²⁸ Cope, A.C.; Fawcett, F.S.; Munn, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 3399-3405.

¹²⁹ Marshall, J.A.; Schaeffer D.J.; *J. Org Chem.* **1965**, 30, 3642-3646.

Une réaction d'alkylation de la méthyl-cyclohexanone **154** est réalisée en présence d'amidure de sodium avec le *cis*-1,3-dichloro-2-butène, un accepteur de Michael analogue de la cétone α , β -insaturée. Puis l'étape d'annélation est alors réalisée en milieu acide sulfurique et a conduit au dérivé bicyclique **156** avec un rendement de 93%.

2.4.2.2 Stratégie via un intermédiaire énamine

Stratégie développée par l'équipe de Stork

Stork a développé la chimie des énamines, qui a connu un essor remarquable dans les années 1960.¹³⁰ Lors de l'étude de ces dérivés énamines, en 1956, Stork et Landesman ont observé¹³¹ la réaction suivante : le dérivé énamine **157** en présence d'un équivalent d'acroléine conduit au dérivé 2-pyrrolidin-1-yl-bicyclo[3.3.1]nonan-9-one **159** avec un rendement de 72%. Quelques années plus tard Schut et Liu ont isolé l'intermédiaire réactionnel formé au cours de cette réaction et ont ainsi identifié un dérivé amino-hexahydro-benzopyrane **158**.¹³² (**Schéma 66, Eq.1**). Ils ont montré que cet intermédiaire pouvait évoluer selon les conditions réactionnelles. Cet exemple pionnier deviendra par la suite une voie d'accès aux dérivés bicyclo[3.3.1]nonanone. Un article du groupe de Graham¹³³ sera consacré à ce sujet. Cette stratégie a été utilisée dans le cadre de la synthèse totale du lycojaponicum **164**, un alcaloïde extrait de plantes, et étudié comme un inhibiteur potentiel de l'acétylcholinestérase.^{134,135} Le synthon clé bicyclique cétonique **162** a été préparé à l'échelle de 80 g à partir de la 4-méthylcyclohexanone **160** en suivant la stratégie de Stork. (**Schéma 66, Eq.2 et 3**).

¹³⁰ Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuskovicz, J.; Terrell, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *52*, 207-222.

¹³¹ Stork G.; Landesman, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956** *78*, 5129-5130.

¹³² Schut, R.N.; Liu, T.M.H. *J. Org Chem.* **1965**, *30*, 2845-2847.

¹³³ Appleton, R.A.; Baggaley, K.H.; Egan, S.C.; Davies, J.M.; Graham, S.H.; Lewis, D.O. *J. Chem. Soc. (C)*, **1968**, 2032-2039.

¹³⁴ Zhao, X.H; Zhang, Q.; Du, J.Y.; Lu, X.Y.; Cao, Y.X.; Deng, Y.H.; Fan, C.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7095-7103.

¹³⁵ Zhu, D.Y.; Bai, D.L.; Tang, X.C. *Drug Dev. Res.* **1996**, *39*, 147.

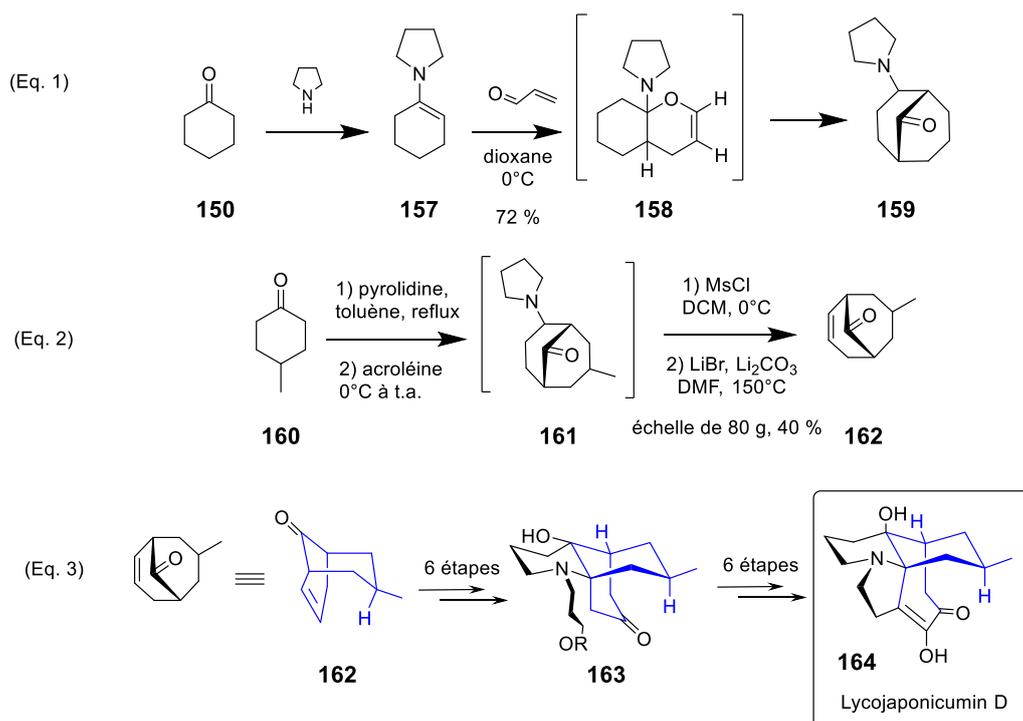


Schéma 66- Préparation d'un dérivé bicyclo[3.3.1]nonanone *via* un intermédiaire énamine

2.4.3 Synthèse développée par l'équipe d'Effenberger

En 1984, le groupe d'Effenberger¹³⁶ a décrit la synthèse du 4-hydroxybicyclo[3.3.1]non-3-ene-2,9-dione **142**. Ce motif est présent dans plusieurs structures de produits naturels (paragraphe 2.4.1) et a été obtenu en faisant réagir le 1-méthoxycyclohexène **165** sur le dichlorure de malonyle avec un rendement de 84%. La double acylation a lieu dans l'éther à -19°C, puis l'addition d'une solution aqueuse de potasse a conduit à la formation du bicyclic **142** (Schéma 67).

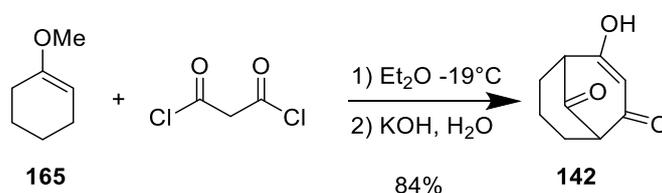


Schéma 67 – Synthèse de la 4-hydroxybicyclo[3.3.1]nona-3-en-2,9-dione

Cette voie d'accès au squelette bicyclo[3.3.1]nonane a été appliquée notamment dans la préparation des composés naturels de type *Acylphloroglucinols Polyprénylés Polycycliques* comme la garsubeline A **143** par l'équipe de Stoltz.¹³⁷ La synthèse a été réalisée en 11 étapes

¹³⁶ Schnwdlder, K.H.; Kollat, P.; Stezowski, J.J.; Effenberger, F. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 3280-3296.

¹³⁷ Spessard, S.J.; Stoltz, B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1943-1945.

à partir du 3-isobutoxycyclohex-2-en-1-one **166**. L'énol correspondant a été préparé avec le LDA, puis alkylé avec le 1-bromo-3-méthyl-but-2-ène. L'alkylation avec le méthyl-lithium suivi d'une hydrolyse acide a fourni l'énone **167**. Une addition -1,4 avec un organocuprate de lithium a conduit au dérivé diméthylé cétonique **168**, suivie de sa conversion en éther d'énol silylé **169**. L'étape clé de cyclisation a été réalisée avec un rendement de 36 % et est diastéréosélective. Seul l'isomère **170** est formé, la position de l'attaque du chlorure de malonyle est en *anti* de la chaîne isobutène. (**Schéma 68, Eq.1**).

La cyclisation selon la stratégie d'Effenberger a été également utilisée par le groupe de Delpech et Marazano¹³⁸ pour la synthèse de la Clusianone **173**. (**Schéma 68, Eq.2**).

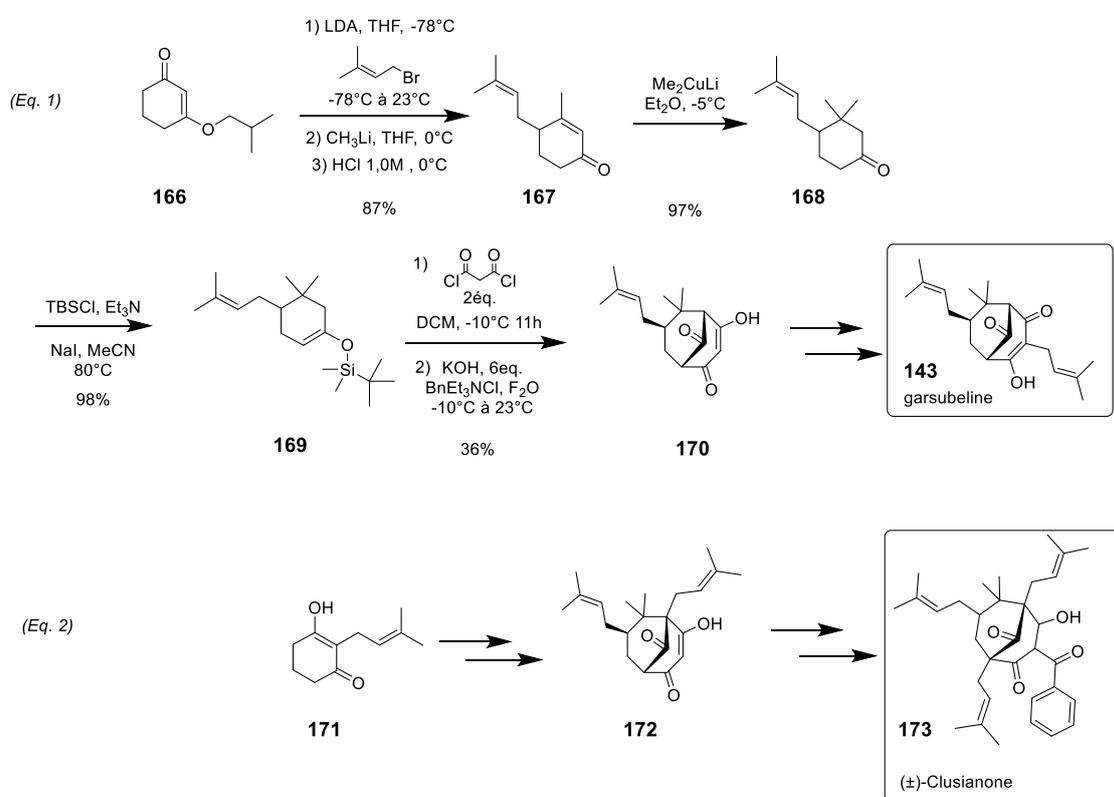
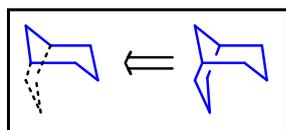


Schéma 68 – Synthèse d'un dérivé de la garsubeline et de la clusianone.

¹³⁸ Nuhant, P.; David, M.; Pouplin, T.; Delpech, B.; Marazano, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 287-289.

2.4.4 Synthèse via une étape d'alkylation intramoléculaire d'un énolate



En 1966, le groupe de Marvell¹³⁹ a décrit la synthèse de la 2-bicyclo[3.3.1]nonanone **176** en utilisant une réaction d'alkylation intramoléculaire d'énolate. Le précurseur tosylé **175** a été synthétisé en 4 étapes à partir du 3-(4-hydroxyphényl)propanoate de méthyle **174**. La cyclisation a été réalisée en générant l'anion avec le *tert*-butylate de potassium et le 2-bicyclo[3.3.1]-nonanone **176** a été obtenu avec un rendement de 45% (**Schéma 69, Eq.1**). Cette stratégie a été utilisée et optimisée par l'équipe de Schultz¹⁴⁰ pour la synthèse totale du clovène, un dérivé sesquiterpène naturel présent dans de nombreuses huiles essentielles. Le produit de départ le 3-éthoxy-6-méthylcyclohex-2-èn-1-one **177** a subi plusieurs alkylations pour synthétiser le synthon clé chloro-propyle **180** qui est cyclisé en présence de LDA dans le THF avec un rendement de 80%. Le clovène **181** est obtenu après 3 étapes supplémentaires (**Schéma 69, Eq.2**).

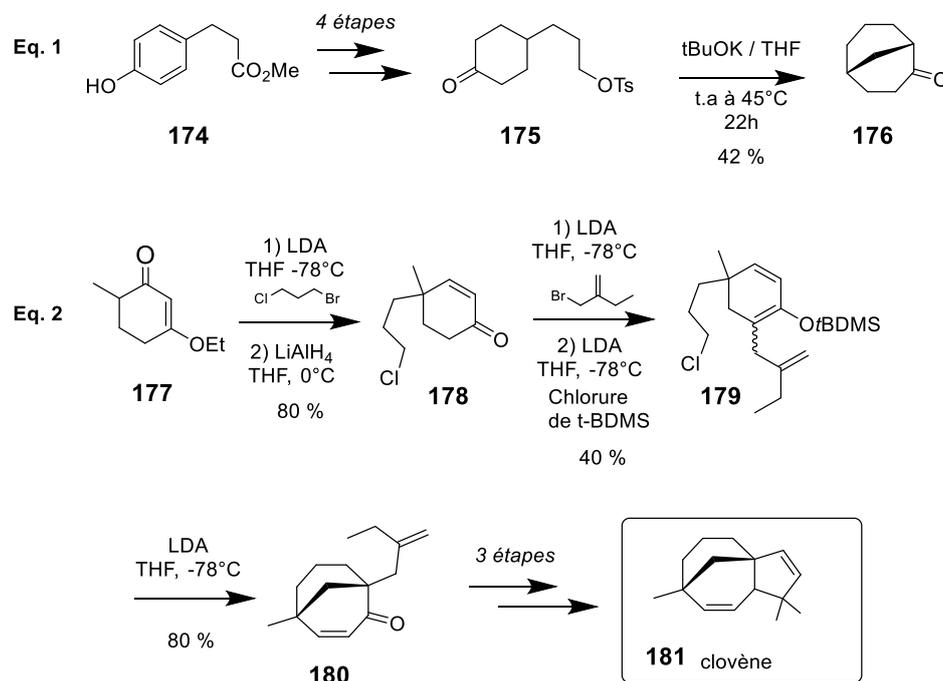
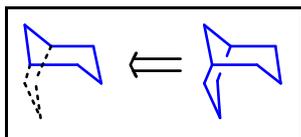


Schéma 69 – Synthèse du bicyclo[3.3.1]nonan-2-one et du clovène

¹³⁹ Marvell, E.N.; Sturmer, D.; Rowell, C. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 861-866.

¹⁴⁰ Schultz, A.G.; Dittami, J.P. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2318-2321.

2.4.5 Synthèse avec une réaction tandem de formylation - cyclisation catalysée à l'acide



Gathak¹⁴¹ a décrit une synthèse de dérivé 6-aryl-2-oxo-bicyclo[3.3.1]nonanediène **184** en utilisant une étape de formylation puis une étape de cyclisation catalysée à l'acide perchlorique. Les produits de départ sont des dérivés métylcétone phénylcyclohexènes **182** qui par action du tri-orthoformiate d'éthyle en présence d'éthérate de trifluorure de bore a conduit à l'acétal **183**. La cyclisation des dérivés acétal **183** a formé les 6-aryl-2-oxo-bicyclo[3.3.1]nonanes **184** avec des rendements allant de 50 % à 80 %. Le mécanisme envisagé serait l'attaque nucléophile de l'alcène endocyclique sur le carbocation généré **A** par le milieu acide sur l'acétal. Un déplacement-1,5 d'hydrure et un départ d'acétaldéhyde pourrait conduire aux composés bicycliques **182**. Nous avons choisi cet exemple pour sa similitude avec les composés phénylcyclohexènes étudiés lors de ces travaux de thèse (**Schéma 70**).

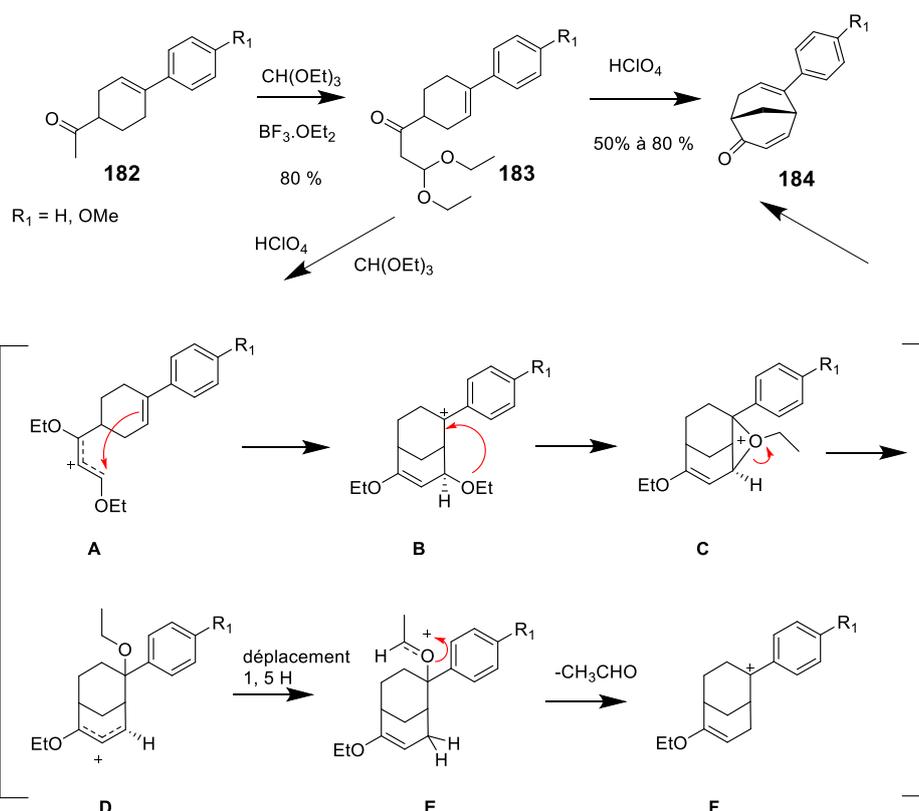
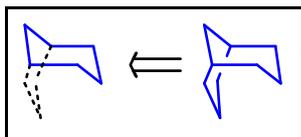


Schéma 70 – Synthèse du dérivé 6-aryl-bicyclo[3.3.1]nona-3,6-dien-2-one

¹⁴¹ R. Chakraborti, B.C. Ranu, U.R. Ghatak, *J. Org Chem.* **1985**, *50*, 5268-5271.

2.4.6 Synthèse via une étape de cyclisation radicalaire



La synthèse de squelette bicyclo[3.3.1]nonane a pu être obtenue via une étape de cyclisation radicalaire analogue à celle utilisée pour leur homologue bicyclo[3.2.1]octane. Ainsi Kraus et son équipe¹⁴² ont utilisé cette stratégie de cyclisation pour préparer un synthon clé le 9-oxobicyclo[3.3.1]non-3-ene-1-carboxylate d'éthyle **187**, utilisé dans la synthèse de produits naturels comme l'hyperforine **69**. La synthèse a commencé avec le céto-ester **185** suivie d'une alkylation avec du bromure d'allyle. L'étape de cyclisation intramoléculaire a été réalisée en utilisant du triacétate de manganèse et de l'acétate cuivrique en utilisant le protocole de Snider^{104,105} et a fourni le composé bicyclique **187** avec un rendement de 60% (**Schéma 71, Eq.1 et 2**).

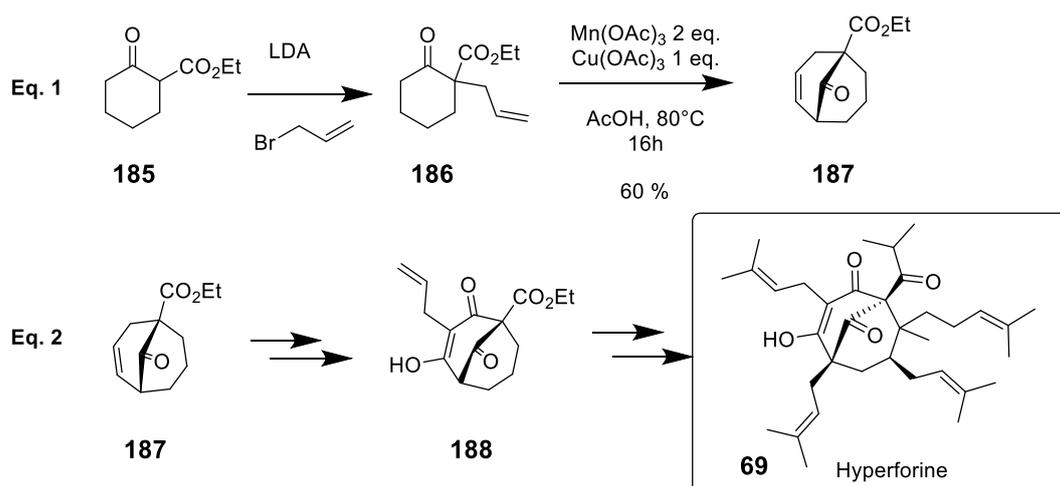
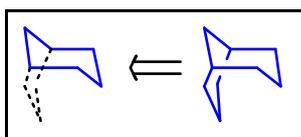


Schéma 71 - Cyclisation oxydative initiée par des radicaux libres manganèse(III)

2.4.7 Synthèse via une étape de cyclisation métallo-catalysée

Plusieurs méthodes avec des métaux de transition sont décrites dans des étapes de carbocyclisation¹⁴³ pour la préparation de dérivés bicyclo[3.3.1]nonane. Nous allons les illustrer avec quelques exemples avec le palladium, l'argent et l'or.



¹⁴² Kraus, G.A.; Dneprovskaja, E.; Nguyen, T. H.; Jeon, I. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8975-8978.

¹⁴³ Ojima, I.; Tzamarioudaki, M.; Li, Z.; Donovan, R.J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 635-662.

2.4.7.1 Réaction de Mizoroki-Heck intramoléculaire

Un exemple pionnier d'accès à des dérivés de type bicyclo[3.3.1]nonanediène a été décrit par le groupe de Negishi¹⁴⁴ en utilisant une réaction intramoléculaire de Mizoroki-Heck. Le produit de départ **189** a été judicieusement fonctionnalisé en ayant à la fois un alcène endocyclique et une chaîne alkyle externe avec le motif alcène-iodé. La cyclisation intramoléculaire a fourni le dérivé bicyclo[3.3.1]nonanediène **190** avec un rendement de 81% (**Schéma 72**).

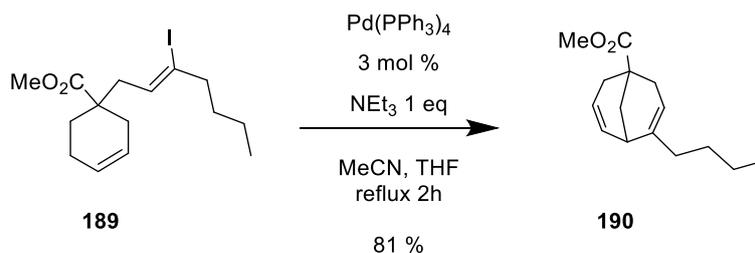


Schéma 72 – Réaction de Heck intramoléculaire

2.4.7.2 Réaction d'annélation sur des β -dicétones monosubstitués catalysé au palladium

Le groupe de Buono et Tenaglia¹⁴⁵ a décrit une nouvelle procédure en 1998 concernant l'annélation sur des dérivés β -dicétones mono-substitués **191** par l'acétate de 2-(acétoxyméthyl)allyl **192** catalysée au palladium. Ses travaux ont concerné une approche méthodologique pour la préparation de dérivés bicyclique pontés de structure générale bicyclo[3.n.1]alcanone avec $n=2$ ou $n=3$. Ainsi en partant de la 2-méthylcyclopentane-1,3-dione **191a**, le dérivé bicyclo[3.2.1]octane **193a** est obtenu avec un rendement de 79%. De manière analogue la 2-méthylcyclohexane-1,3-dione **191b** conduit au dérivé bicyclo[3.3.1]nonane **193b** et est obtenu avec un rendement de 90%. (**Schéma 73**).

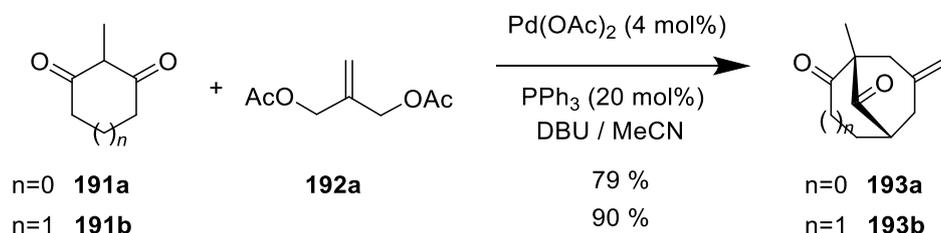


Schéma 73 – Réaction d'annélation sur les dérivés 1,3-dione **191** catalysée au palladium

¹⁴⁴ Negishi, E.; Zhang, Y.; O'Connor, B. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2915-2918.

¹⁴⁵ Buono, F.; Tenaglia, A. *SynLett*, **1998**, 1153-1155.

2.4.7.3 Réaction de Conia Ene catalysée à l'argent

En 2004, le groupe de Toste¹⁴⁶ a décrit une synthèse efficace d'un dérivé bicyclo[3.2.1]octane par une réaction de Conia-ene en faisant réagir un dérivé β -céto-ester-alcyne selon une cyclisation intramoléculaire catalysée à l'or ou à l'argent. L'équipe de Chegondi¹⁴⁷ a repris cette méthodologie en l'appliquant avec succès au dérivé 2-oxo-1-(3-phénylprop-2-ynyl)cyclohexancarboxylate d'éthyle **194** pour obtenir avec un rendement de 86% le 9-oxo-4-phenyl-bicyclo[3.3.1]non-3-ene-1-carboxylate d'éthyle **195** (Schéma 74).

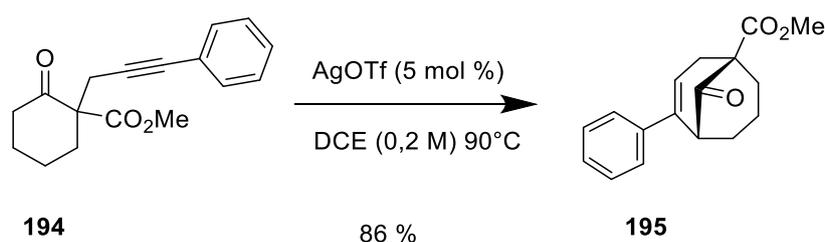


Schéma 74 – Réaction de Conia Ene catalysée à l'argent

2.4.7.4 Réaction de cycloisomérisation catalysée en présence de complexes d'or

Dans le cadre de ses travaux sur la synthèse totale de composés naturels polycycliques comportant des structures acylphloroglucinols polyprénylé (PPAPs), le groupe de Barriault¹⁴⁸ a démontré que le squelette bicyclo[3.3.1]nonane pouvait être formé via une cyclisation intramoléculaire d'un dérivé éther d'énol silylé-alcyne catalysée avec le complexe d'or $[(L_3)Au(NCMe)][SbF_6]$.¹⁴⁹ Cette méthodologie efficace a été utilisée dans la synthèse totale de l'hyperforine comme nous l'avons vu dans le Schéma 41 (1.6.4.2) et appliquée également à la synthèse de la papuaforin A (Schéma 75).

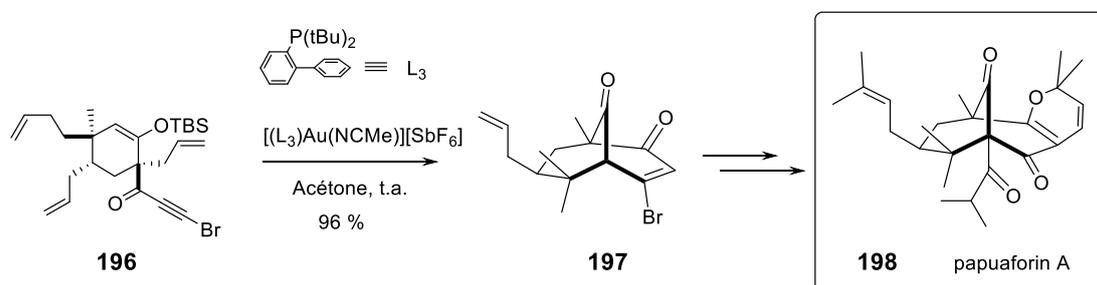


Schéma 75 – réaction de cycloisomérisation catalysée à l'or

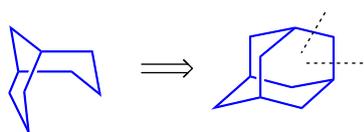
¹⁴⁶ Kennedy-Smith, J.J.; Staben, S.T.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4526-4527.

¹⁴⁷ Kallepu, S.; Gollapelli, K. K.; Nanubolu, J.B.; Chegondi, R. *Chem. Comm.* **2015**, 51, 16840-16843.

¹⁴⁸ Barabé, F.; Bétournay, G.; Bellavance, G.; Barriault, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4236-4238.

¹⁴⁹ Bellavance, G.; Barriault, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6701-6704.

2.4.8 Stratégie avec une étape de coupure d'un dérivé tricyclique adamantane



Les dérivés adamantanes ont été identifiés comme des précurseurs utiles pour la préparation du motif bicyclo[3.3.1]nonane. Depuis la fin des années 50, les dérivés adamantanes ont été synthétisés à partir du cyclopentadiène.¹⁵⁰ Le groupe de Sasaki¹⁵¹ a par exemple utilisé le dérivé adamantan-2-one **199** dans les conditions de la réaction de Schmidt avec de l'azote de sodium et de l'acide méthanesulfonique qui a conduit au majoritaire céto-mésylé **200**. L'hydrolyse en milieu basique puis acide conduit alors à la formation de l'acide bicyclo[3.3.1]non-6-ene-3-carboxylique **201** avec un rendement de 85 % (Schéma 76).

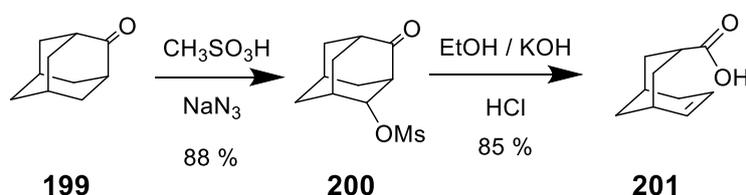


Schéma 76– Réaction avec un dérivé adamantane comme précurseur

La revue bibliographique effectuée dans ce chapitre a permis d'illustrer quelques grandes méthodologies d'accès aux dérivés bicycliques pontés de type bicyclo[3.2.1]octane et bicyclo[3.3.1]nonane. Elle n'est pas exhaustive mais elle a montré que les exemples de catalyse avec des métaux nobles se présentent comme des outils majeurs pour l'accès à plus de complexité moléculaire. La capacité d'accéder aisément à l'une ou l'autre de ces structures a fait l'objet de nos recherches qui sont présentées dans le chapitre suivant.

¹⁵⁰ von Schleyer, P. J. *Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3292-3294.

¹⁵¹ Sasaki, T. Eguchi, S.; Toru, T. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 4109-4114.

Chapitre 3

Synthèse de dérivés polycycliques par catalyse homogène à l'or

3.1 Contexte et objectif

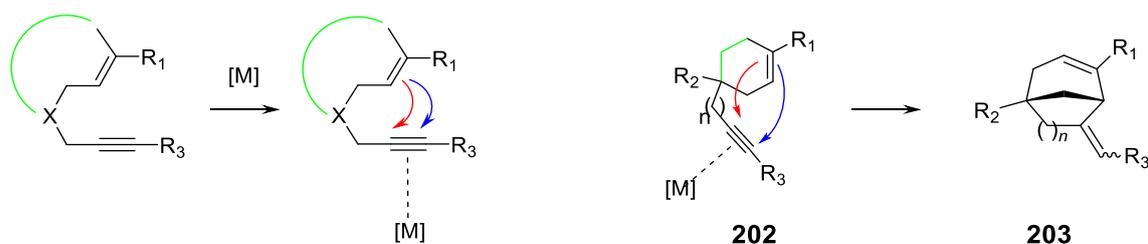
Notre projet s'inscrit au cœur de la démarche de la découverte de futurs candidats médicaments. Aujourd'hui, les chimiothèques et le criblage moléculaire sont des outils majeurs pour comprendre le rôle des molécules dans l'organisme et leur intérêt thérapeutique potentiel. Pour enrichir la banque de produits de nouveaux « *building blocks* » innovants, il est primordial d'augmenter la complexité moléculaire de ces nouvelles entités. L'accroissement de la complexité moléculaire s'effectue notamment par un apport de tridimensionnalité structurale. La capacité d'accéder à un plus grand espace chimique passe par une augmentation de la saturation sur les nouvelles entités selon le concept évoqué par Lovering « *escape from flatland* ». ¹⁵² Parmi les molécules pouvant apporter de la tridimensionnalité, nous nous sommes intéressés plus particulièrement à la synthèse de composés avec un motif bicyclique pontés de type bicyclo[3.2.1] octane ou bicyclo[3.3.1] nonane (**Schéma 77**).



Schéma 77 - Vue 3D des motifs bicyclo[3.2.1] octane et bicyclo[3.3.1] nonane.

La préparation de ces synthons polycycliques carbonés fonctionnalisés a été envisagée en s'appuyant sur des réactions de cycloisomérisation à partir de précurseurs acycliques de type énynes. Ces réactions de carbocyclisation sont basées sur l'activation électrophile d'un alcène et catalysées à l'or ou en présence d'autres métaux carbophiles comme l'indium. La création du bicycle a pour origine la présence sur le dérivé ényne de départ **202** d'un premier cycle carboné. Ce cycle comporte l'alcène qui joue ici le rôle de nucléophile dans l'attaque de la triple liaison activé par le métal. La cyclisation entraîne la formation d'un second cycle créant ainsi un dérivé bicyclique ponté **203** (**Schéma 78**).

¹⁵² (a) Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752–6756 (b) Lovering, F. *Med. Chem. Commun.*, **2013**, *4*, 515-519


 Schéma 78 – Cycloisomérisation d'ényne avec une oléfine *endo*-cyclique.

Dans la littérature, l'équipe de Sato en 2002 a décrit la synthèse de dérivés carbo- et aza-bicyclo[4.3.0] et [4.4.0] **206** à partir d'énynes **204** en présence d'une quantité équimolaire de titane(II) selon un mécanisme impliquant un titano-cyclopentène intermédiaire **205** (Schéma 79, Eq.1). Dans cet article un seul composé avec une structure bicyclo[3.2.1]octène **208** est obtenu avec un rendement de 46 % (Schéma 79, Eq.2).¹⁵³

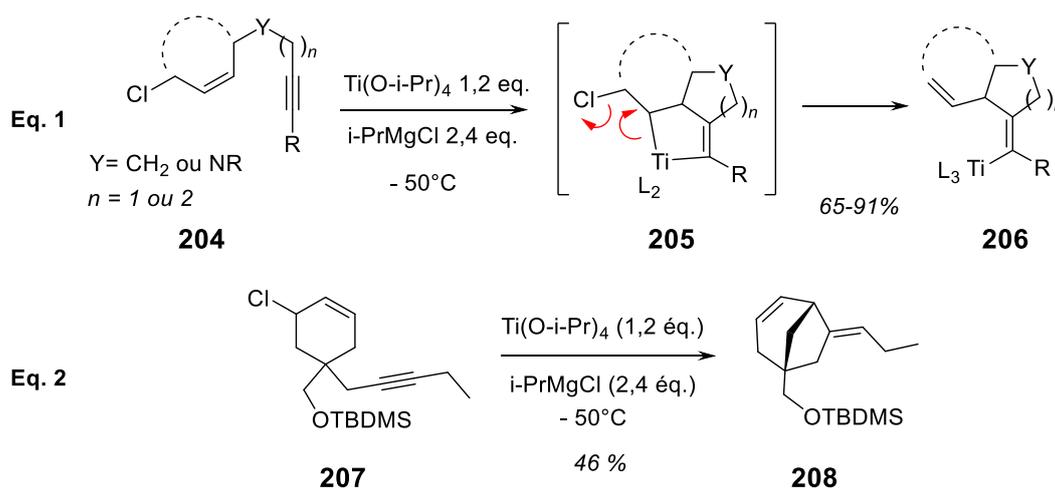


Schéma 79 – Exemple de Sato selon un processus stœchiométrique en présence de titane

La stratégie de cyclisation intramoléculaire avec un dérivé ényne comportant un premier cycle carboné a été exploitée récemment avec succès par notre équipe avec une catalyse à l'or.¹⁵⁴ Des dérivés polycycliques de type bicyclo[3.2.1]octènone **210** et bicyclo[3.3.1]nonènone **211** sont obtenus par cycloisomérisation à partir de composés énynes comportant une fonction éther d'énol silylé **209**. Les rendements obtenus sont bons à excellents (de 69% à 92%) (Schéma 80).

¹⁵³ Song, Y.; Okamoto, S.; Sato, F., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6511–6514.

¹⁵⁴ Carrère A.; Péan C.; Perron Sierra F.; Mirguez O.; Michelet V *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1540 – 1545

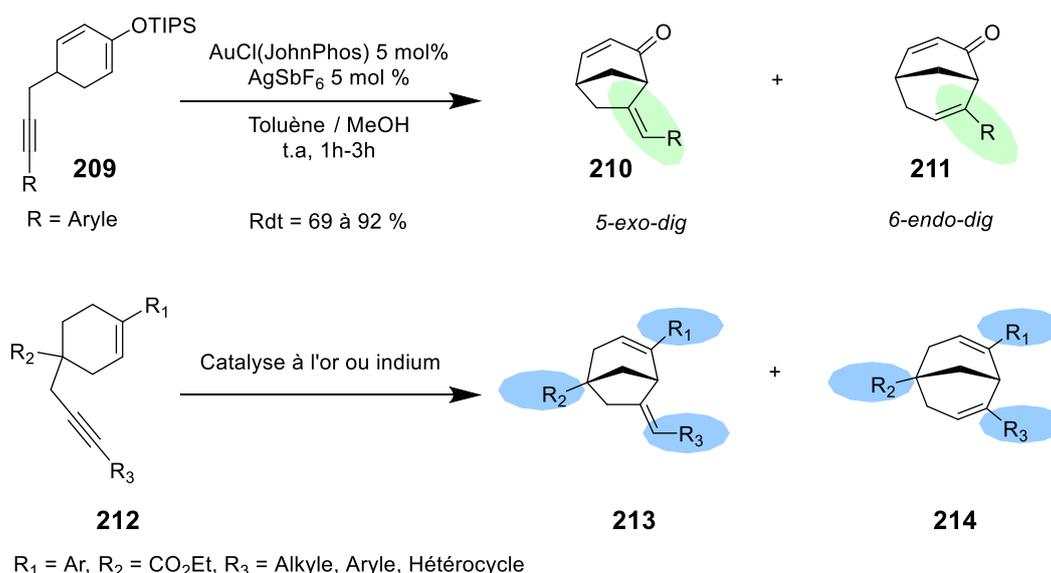


Schéma 80 – Cycloisomérisation catalysée à l'or de dérivés éthers d'énol silylés et modulations potentielles pour les bicycles préparés

La fonction éther d'énol silylé joue le rôle de nucléophile. Le processus de cyclisation peut s'effectuer selon les deux modes *5-exo-dig* ou bien *6-endo-dig*. Selon le mécanisme réactionnel, deux familles de dérivés bicycliques pontés sont potentiellement générées : les bicyclo[3.2.1]-octanones **210** et les bicyclo[3.3.1]nonanones **211**. Les effets électroniques du groupement sur l'aryle R orientent le type de l'attaque. Une sélectivité a pu ainsi être obtenue en modulant ces groupements. Un groupement électrodonneur a favorisé l'attaque de type *6-endo* alors qu'un groupement électroattracteur a favorisé l'attaque de type *5-exo*.

En s'inspirant de la méthodologie précédemment décrite avec les éthers d'énol silylés, nous nous sommes intéressés à la synthèse des structures carbobicycliques avec un squelette bicyclo[3.2.1]octène **213** et bicyclo[3.3.1]nonanediène **214**. Ainsi nous avons recherché la manière de moduler les groupements R_1 , R_2 et R_3 avant ou après cyclisation. Ces trois sites modulables ont été des précurseurs en vue d'une fonctionnalisation judicieuse. Nous avons également gardé à l'esprit que l'augmentation de la complexité moléculaire serait liée à un apport supplémentaire de tridimensionnalité sur les structures.

3.2 Synthèse des énynes fonctionnalisés

Nous nous sommes intéressés à la synthèse des précurseurs énynes, les dérivés alcyne-phényl-cyclohexènes **212**. Selon le schéma rétrosynthétique (**Schéma 81**), ces précurseurs pouvaient être préparés en trois étapes. Premièrement, le dérivé phényl-cyclohexène **215** serait issu d'un couplage de Suzuki-Miyaura sur le composé triflate **216**. Ce dernier est issu de

la cétone correspondante. Le précurseur ényne **217** pourrait être synthétisé en introduisant la chaîne alcyne par alkylation en α de l'ester. La fonction alcyne, dans le cas d'un alcyne vrai, pourrait être fonctionnalisée par un groupement aryle à l'aide d'un couplage de Sonogashira.

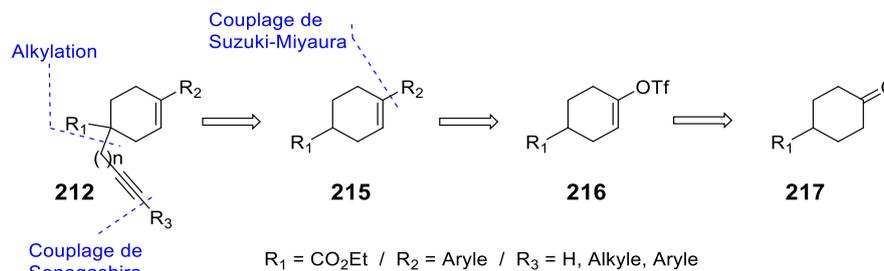


Schéma 81 – Rétrosynthèse du dérivé ényne

Cette voie de synthèse nous a semblé la plus convergente et potentiellement la plus viable à mettre en œuvre pour obtenir rapidement les dérivés alcyne-phényl-cyclohexènes et ceci potentiellement à large échelle également.

3.2.1 Couplages de Suzuki-Miyaura

Dans la littérature la préparation de phényl-cyclohexène est souvent décrite par l'utilisation d'une réaction de Diels-Alder entre un 2-phényl-1,3-butadiène **218** et un diénophile comme un acrylate.^{155,156} (Schéma 82, Eq. 1). De manière similaire, le groupe de Ghatak a préparé un dérivé carbinol **221** à partir d'une aryl-méthylcétone **220** et du bromure de vinylmagnésium. Ce précurseur d'un diène, engagé directement dans la réaction de Diels-Alder pour conduire à la formation du dérivé phénylcyclohexène **222** avec un rendement de 50 % (Schéma 82, Eq. 2).¹⁵⁷

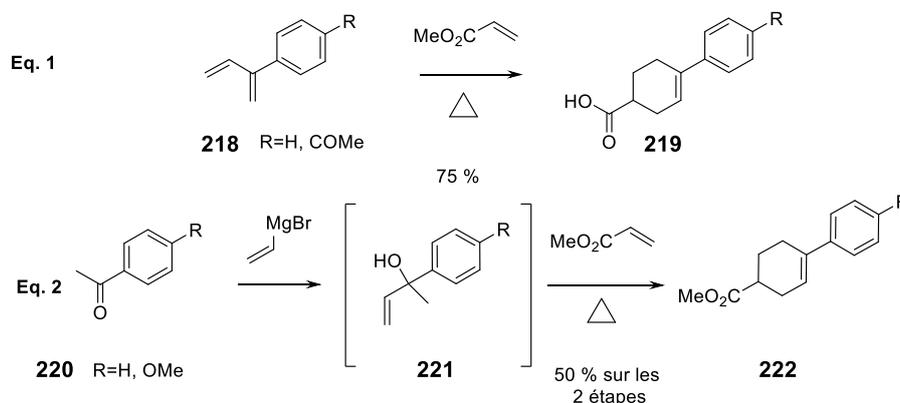


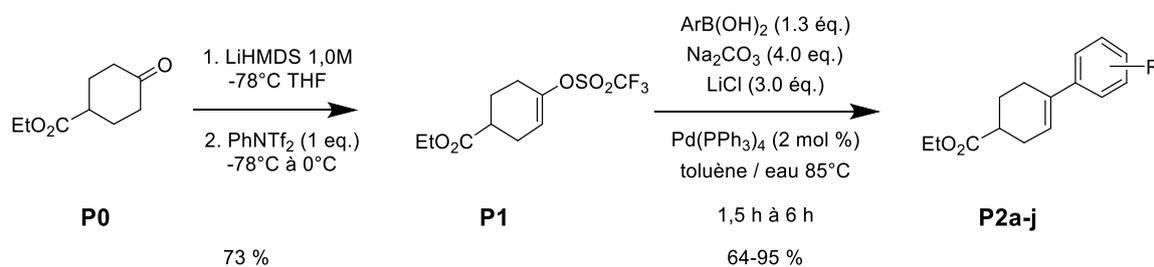
Schéma 82 – Préparations de phénylcyclohexènes par réaction de Diels-Alder

¹⁵⁵ Meek, J.S.; Merrow, R.; Ramey, D.E.; Cristol, S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5563-5565.

¹⁵⁶ Buchta, E.; Satzinger, G. *Chem. Ber.*, **1959**, *92*, 449-468.

¹⁵⁷ Ghatak, U.R.; Alam, S.K.; Chakraborti, P.C.; Ranu, B.C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1976**, 1669-1673.

Ces réactions fonctionnent correctement mais nous n'avons pas retenu cette voie principalement pour deux raisons. La préparation du diène-1,3 n'est pas toujours aisée et pour faire varier le groupement R facilement, ce n'est pas la voie idéale de synthétiser le diène à chaque modification de structure. C'est pourquoi nous avons envisagé la voie de synthèse basée sur un couplage de Suzuki-Miyaura à partir du triflate **P1**. Le produit de départ, la 4-cyclohexanone-carboxylate d'éthyle **P0** est commerciale tout comme les réactifs aryl-boroniques. Le triflate **P1** dont la préparation est connue,¹⁵⁸ a été synthétisé à partir de la 4-cyclohexanone-carboxylate d'éthyle **P0** et à échelle de 0.1 mol, soit environ une trentaine de grammes. Le dérivé **P0** a été traité par un équivalent d'une solution de bis(trimethylsilyl)-amidure de lithium dans le THF à -78°C. L'énolate formé est alors traité par 1.0 équivalent de réactif *N*-phényl-bis(trifluorométhane-sulfonimide). Le triflate **P1** a été obtenu avec 73 % de rendement et est alors engagé dans une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura avec des acides aryl-boroniques. Le mode opératoire utilisé s'inspire d'un brevet¹⁵⁹ en utilisant le palladium tétrakis triphénylphosphine comme catalyseur, avec du carbonate de sodium comme base. La voie de synthèse est rapide et facile à mettre en œuvre afin d'obtenir les dérivés phényl-cyclohexène **P2** (Tableau 2).



R	Rdt (%)	R	Rdt (%)
<i>p</i> -Méthoxy, P2a	95	<i>p</i> -Bromo, P2f	64
H, P2b	73	<i>p</i> -Nitro, P2g	68
<i>p</i> - <i>n</i> -Propyle, P2c	80	<i>p</i> -Cyano, P2h	87
3, 5-Diméthoxy, P2d	81	<i>p</i> -Trifluorométhyl, P2i	83
<i>p</i> -Chloro, P2e	80	<i>p</i> -Carbométhoxy, P2j	88

Tableau 2 – Récapitulatif des réactions de Suzuki Miyaura pour la préparation des phénylcyclohexènes

¹⁵⁸ Dolente C.; Schnider P. *PCT Int. Appl.*, 2013050334, 11 Apr 2013

¹⁵⁹ Sanofi ; Gao, Z.; WO2011/143150, 17 Nov 2011

Les groupements R sont choisis de manière à avoir un panel équilibré avec des groupements électrodonneurs +I/+M (dérivés **P2a-d**), des halogènes (dérivés **P2e-f**) des groupements électroattracteurs -M (dérivés **P2g-j**). Globalement, les rendements obtenus sont bons. Dans le cas du dérivé **P2f**, un produit secondaire dû à un deuxième couplage de Suzuki Miyaura sur le *para*-phénylbromé est observé à hauteur de 12 %.

3.2.2 Alkylations des phénylcyclohexènes

L'alkylation des dérivés phénylcyclohexènes **P2** a ensuite été réalisée en adaptant une procédure de la littérature.¹⁶⁰ Les dérivés alcyne ont donc été synthétisés en préparant l'anion en α de l'ester à -78°C avec le diisopropylamide de lithium, puis en faisant réagir les bromures d'alcyne correspondants (**Schéma 83**).

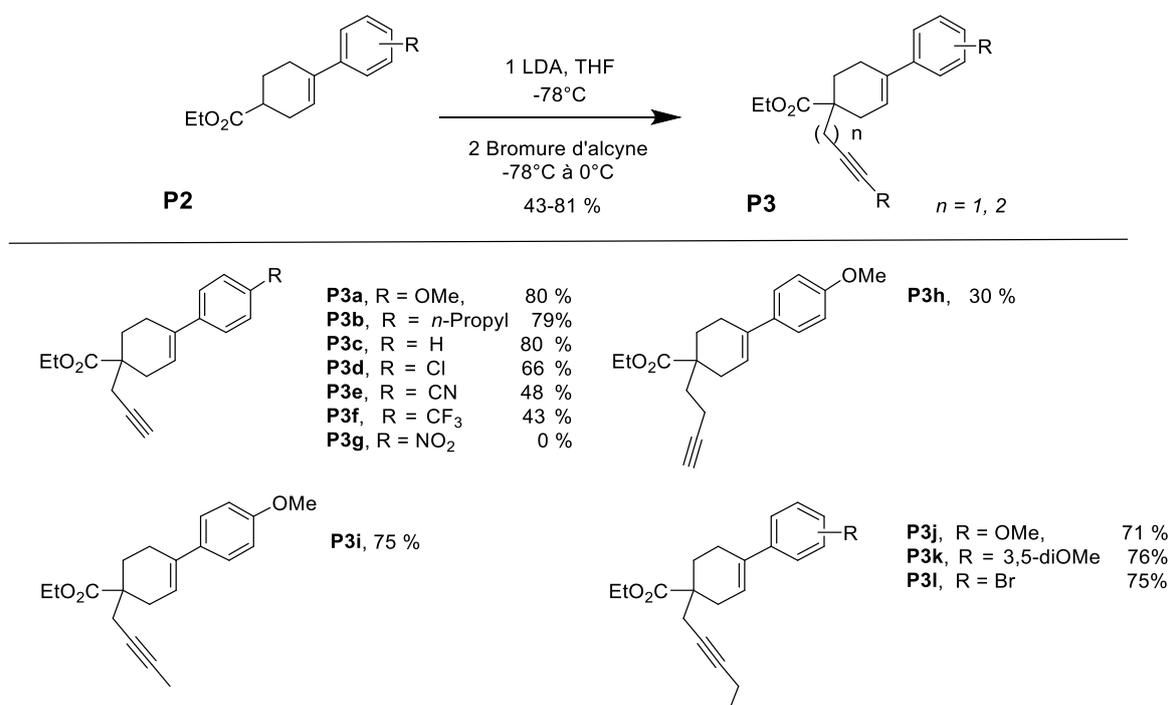


Schéma 83 – Préparation des phénylcyclohexènes-alcyne P3

Nous avons utilisé les bromures de propargyles et les bromures d'homopropargyles dans le cas de $n = 1$. Les réactions de condensation avec le bromure de propargyle, d'homopropargyle et le 1-bromo-2-pentyne ont bien fonctionné bien avec les substrats portant les groupements électrodonneurs ou bien neutre (**P3a-d**, **P3i**, **P3j-l**) les rendements observés vont de 66 % à 81 %. Dans le cas contraire, avec des groupements électroattracteurs (nitrile,

¹⁶⁰ Haering, A.P.; Klahn P.; Jübermann M.; Mohr F.; Kirsch S.F *Monatsh. Chem.*, **2015**, *146*, 119-134.

trifluorométhyle) (**P3e-f**) la réaction a été incomplète et malheureusement les produits de départ et d'arrivée ont été difficilement séparables par chromatographie classique sur gel de silice. Les composés **P3e** et **P3f** n'ont pas pu être isolés et sont obtenus avec 45 % et 37 % de produits de départ. Dans le cas du *p*-nitrophényle **P3g**, la réaction d'alkylation n'a pas fonctionné et a donné lieu à un mélange complexe. Les substituants avec un effet électroattracteur sur le phényle (CN, CF₃, NO₂) ont semblé avoir un effet néfaste sur la réaction d'alkylation dans les conditions opératoires utilisées. A ce stade du travail de thèse nous n'avons pas fait plus d'essais pour pouvoir avancer sur la suite du projet. La condensation avec le bromure de pentynyle a donné un rendement modeste de 30 % mais le produit **P3h** a pu être isolé et caractérisé.

3.2.3 Couplages de Sonogashira

Les dérivés alcynes vrais propargyliques **P3a-h** ont ensuite été fonctionnalisés en dérivés phénylcyclohexènes alcynes-aryles **P4** par une réaction de Sonogashira selon un mode opératoire déjà utilisé par notre groupe.¹ (Schéma 84)

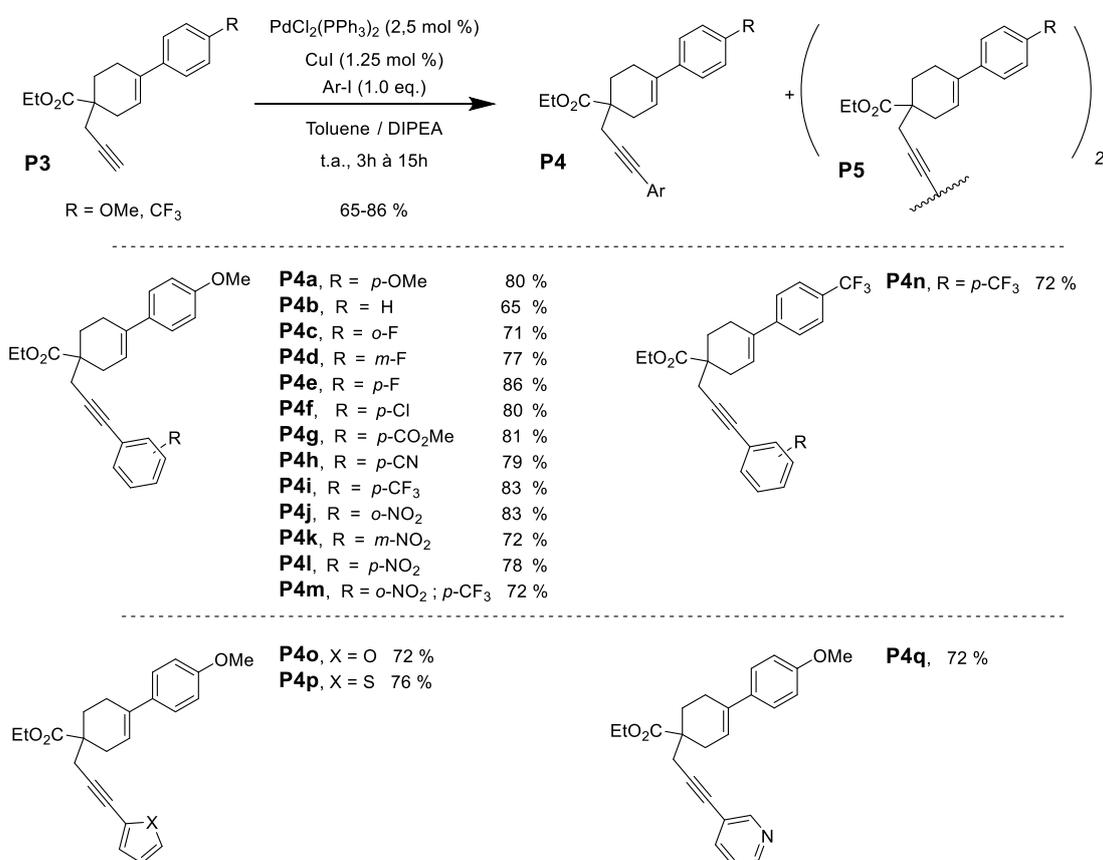


Schéma 84 – Préparation des dérivés alcynes-aryl-phénylcyclohexène avec un couplage de Sonogashira

Les réactions de couplages se sont avérées efficaces avec des rendements en produits arylés de 65 à 83 % (dérivés **P4a-i** et **P4k-l**). Pour les dérivés **P4j** (*o*-nitrophényle) **P4m** (2-nitro-4-trifluorométhyle) et **P4o** (3-pirydyle) la procédure utilisée n'est pas efficace. La trop faible conversion dans le temps et la formation non négligeable d'un produit secondaire **P5** identifié comme étant l'autocondensation de l'alcyne de départ nous a conduit à modifier le mode opératoire. Une procédure inspirée de la littérature est appliquée avec 10 % molaire de CuI au lieu de 1.25 % et de 10 % de PdCl₂(PPh₃) au lieu de 2.5% précédemment utilisés.¹⁶¹

3.2.4 Fonctionnalisations des alcynes vrais par substitution nucléophile

Après avoir synthétisé des alcynes-alkyles et alcynes-aryles, nous avons diversifié nos énynes de départ avec des dérivés alcynes substitués par des dérivés carbonylés, un ester et une cétone, pour étendre la portée de notre étude. Nous avons préparé à ces dérivés énynes par une réaction de substitution nucléophile. Tout d'abord, une déprotonation de l'acétylénique **P3a** est effectuée en présence de L.D.A selon une procédure du groupe de Trost.^{162,163} L'anion formé réagit sur un halogénure d'alkyle comme le chlorure de pivaloyle pour obtenir le composé cétonique **P6a** avec un rendement de 80 %. La réaction avec le chloroformiate d'éthyle a conduit à l'ester **P6b** avec un rendement de 79 % (**Schéma 85**).

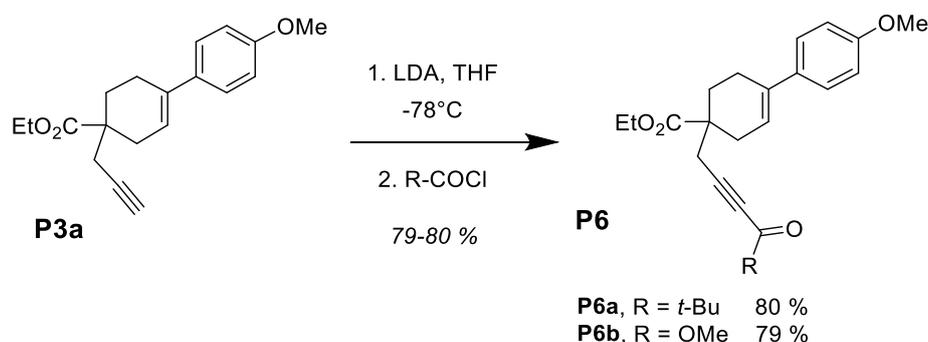


Schéma 85 – Préparation des dérivés alcynes ester et cétone

¹⁶¹ Parmentier, J.G.; Poissonnet, G.; Goldstein, S. *Heterocycles*, **2002**, 57, 465-476.

¹⁶² Trost, B.M.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5025-5036.

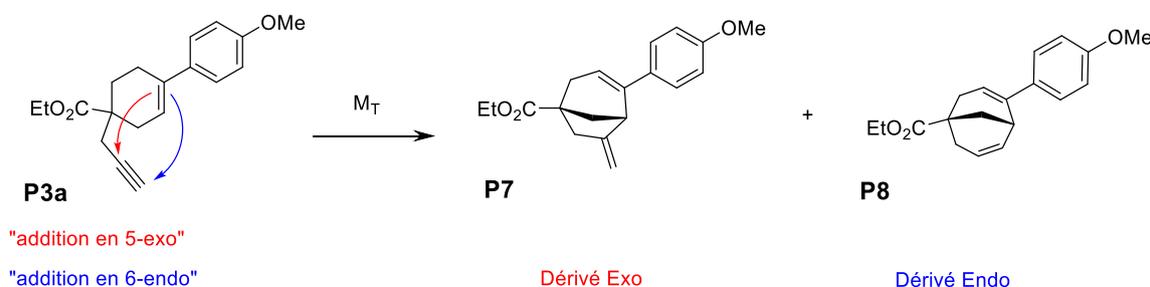
¹⁶³ Trost, B.M.; Rudd, M.T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4763-4776.

3.3 Cycloisomérisation des énynes avec une fonction alcyne vrai : accès au motif

bicyclo[3.2.1]octane

3.3.1 Réaction de cycloisomérisation : identification des structures.

Nous avons lancé nos recherches en examinant la réaction de cycloisomérisation sur l'ényne 4-(4-méthoxyphényl)-1-prop-2-ynyl-cyclohex-3-ène-1-carboxylate d'éthyle **P3a**. Dans l'hypothèse d'une attaque de l'alcène sur la fonction alcyne activée, nous pouvions obtenir, dans le cas où il n'y aurait pas de réarrangement, deux composés. Le premier issu d'une addition de type *5-exo-dig* pouvait être un dérivé ayant pour squelette un motif 6-méthylène-bicyclo[3.2.1]oct-3-ène, un dérivé *exo* **P7**. Le second dérivé issu d'une addition de type *6-endo-dig* pouvait être un dérivé *endo* **P8** ayant pour squelette un motif bicyclo[3.3.1]nona-3,6-diène (Schéma 86).



MT	°C	Conversion (%)	Produits formés	Rdt isolé
PPh ₃ AuNTf ₂	t.a	100	Multiples	-
InCl ₃	80	100	2 majoritaires	60
PdCl ₂	t.a	2	2 minoritaires	-

Schéma 86 – Cycloisomérisation de l'ényne avec un alcyne vrai, résultats préliminaires

Pour commencer les tests, notre choix s'est porté sur un panel de trois catalyseurs avec trois métaux différents : un catalyseur à l'or(I) PPh₃AuNTf₂, le trichlorure d'indium InCl₃ et le dichlorure de palladium PdCl₂. Les conditions opératoires pour les métaux or,¹⁶⁴ et indium¹⁶⁵ étaient similaires à celles utilisées dans la littérature pour des carbocyclisations d'énynes. Pour la catalyse au chlorure de palladium, nous avons tenté d'utiliser ce catalyseur sans ajout de ligand pour comparer, en s'inspirant des travaux pionniers du groupe de Trost.¹⁶⁶ La recherche d'un système analytique fiable a été nécessaire pour suivre l'avancement de la réaction, la polarité des produits de cyclisation étant proche de la polarité de l'ényne **P3c** de

¹⁶⁴ Mézailles, N.; Ricard, L.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133-4136.

¹⁶⁵ Miyanoana, Y.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2155-2158.

¹⁶⁶ Trost, B.; *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 34-42.

énantiomères. Les structures 3D obtenues via le logiciel DS Visualizer[®] ont montré que la partie cyclohexène du dérivé ényne **P3a** est relativement plane. La chaîne propargyle portée par le carbone quaternaire se retrouve, dans l'espace, de part et d'autre du cyclohexène dans le cas de l'ényne racémique. Selon la conformation dans l'espace de la chaîne alcyne, l'alcène ne semble pas très éloigné et pourra ainsi réagir sur l'alcyne activé. (**Illustration 3**).

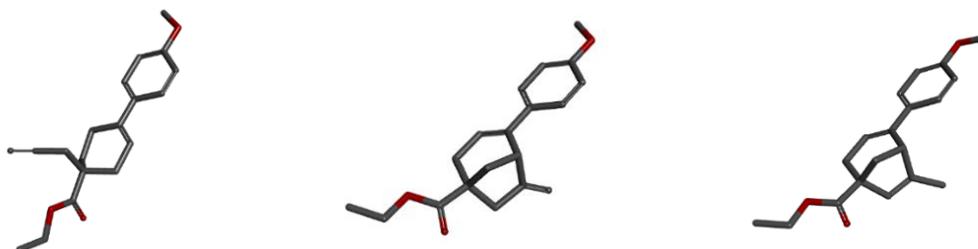


Illustration 3 – Représentation 3D de l'ényne X et des structures bicycliques X et X

Pour les structures de type bicycliques-pontés formés, la représentation en 3D montre comment le squelette bicyclo[3.2.1]octène occupe l'espace. Le pont relie le carbone quaternaire et le carbone tertiaire, le cycle à 6 chaînons et le cycle à 5 chaînons formant un « V ». Le cycle à 6 chaînons serait proche d'une forme pseudo-chaise, accolée au cycle à 5 chaînons.

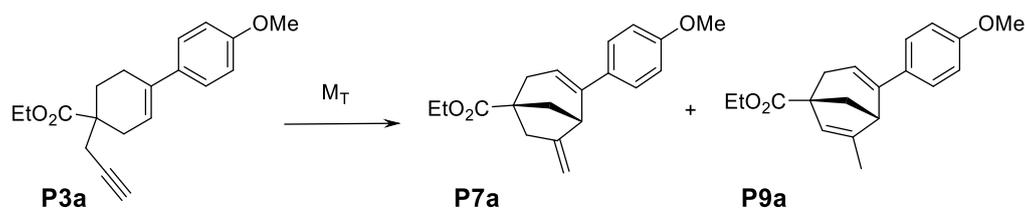
Les structures identifiées, nous nous sommes ensuite focalisés sur une optimisation des conditions réactionnelles permettant l'accès efficace aux dérivés 6-méthylène-bicyclo[3.2.1]oct-3-ène-1-carboxylate d'éthyle **P7**.

3.3.2 Synthèse du dérivé 6-méthylène-bicyclo[3.2.1]oct-3-ène-1-carboxylate d'éthyle

3.3.2.1 Mise au point du système catalytique

Nous avons testé différents métaux, avec des propriétés de type acides de Lewis comme les métaux nobles tels que l'or, l'argent et le platine. À la suite des résultats préliminaires encourageants, l'indium a également été testé. Nous avons également évalué l'efficacité des dérivés du cuivre, bismuth et palladium. Sur la base de notre expérience de la catalyse à l'or, des dérivés d'or(I) et (III) ont été évalués et comparés. Les résultats sont regroupés dans le **tableau 3**.

Chapitre 3 - Synthèse de dérivés polycycliques par catalyse homogène à l'or



Entrée	Cat. (%mol)	Solvant	Temp. °C	Temps h	Conversion (%) ^a	Ratio ^b P7a/P9a	Rdt(%) ^c
1	PdCl ₂ (5%)	Toluène	80°C	2	5	-	-
2	Cu(OTf) ₂	Toluène	t.a	0.75	0	-	-
3	PtCl ₄ (5%)	Toluène	t.a	0.75	0	-	-
4	PtCl ₂ (5%)	Toluène	t.a	0.75	0	-	-
5	PtCl ₂ (5%)	Toluène	80°C	3	100	73/27	60
6	AgOTf (1%)	Toluène	t.a	0.75	20	50/50	-
7	AgOTf (5%)	Toluène	t.a	0.75	60	60/40	36
8	AgSbF ₆ (1%)	Toluène	t.a	0.75	20	85/15	-
9	Bi(OTf) ₃ (1%)	Toluène	t.a	0.75	5	60/40	-
10	Bi(OTf) ₃ (5%)	Toluène	t.a	0.75	99	40/60	38
11	InCl ₃ (5%)	Toluène	40°C	1	96	99 / 1	90
12	InCl ₃ (5%)	DCE	40 °C	0.33	100	85 / 15	60
13	AuCl ₃ (2%)	Toluène	t.a	20	18	60 / 40	-
14	AuCl ₃ (5%)	Toluène	t.a	0.75	45	99 / 1	-
15	PicAuCl ₂ (2%)	DCM	t.a	3	100	97 / 3	85
16	PPh ₃ AuNTf ₂ (2%)	DCM	t.a	1	81	45 / 55	60
17	PPh ₃ AuNTf ₂ (2%)	Toluène	t.a	0.5	100	53 / 47	50
18	IPrAuNTf ₂ (1%)	Toluène	t.a	0.75	100	99/ <1	90

(a) déterminé par LC, (b) déterminé par RMN du proton, (c) rendement isolé

Tableau 3 - Mise au point du système catalytique

Plusieurs observations sont avancées aux vues des résultats obtenus. Avec les systèmes impliquant le chlorure de palladium et le triflate de cuivre (*entrées 1 et 8*) aucune conversion n'est observée, ces systèmes n'ont pas été étudiés de manière plus approfondie. Le chlorure de platine a été testé dans ses deux degrés d'oxydation (+II) et (+IV) (*entrées 2 à 4*). A température ambiante on n'observe pas de conversion. A 80°C le PtCl₂ s'est révélé intéressant

car la conversion est complète, le rendement isolé en produit 5-*exo* et sous-produit 5-*exo*-isomérisé (rapport 73:27) est de 60%. Les tests en présence de complexes d'argent (*entrées 6 et 7*), sous forme de triflate et d'hexafluorure d'antimoine à 1 % molaire, ont conduit seulement à 20% de conversion après 45 minutes et n'ont pas plus évolué. En augmentant la quantité de catalyseur d'AgOTf de 1 à 5% la conversion augmente à 60%, mais là aussi il n'y a plus beaucoup d'évolution et l'apparition de sous-produits a conduit à un rendement modeste de 36% sur le mélange 5-*exo P7a* et 5-*exo-iso P9a* (60:40). Le triflate de bismuth (*entrées 9 et 10*) a montré une activité catalytique notable avec une charge de 5 % molaire avec une conversion quasi complète mais sans sélectivité sur le mélange 5-*exo* et 5-*exo-iso* (60/40) et avec un rendement modeste de 38%. Confirmant les résultats préliminaires obtenus, le trichlorure d'indium (*entrées 11 et 12*) s'est révélé être un bon système catalytique dans des conditions douces (t.a). La conversion est totale ou quasi-totale. Dans le DCE, la sélectivité en faveur de l'isomère 5-*exo P7a* atteint 85 % avec un rendement correct de 60%. Dans le toluène, une excellente sélectivité est obtenue (99:1) en faveur du dérivé 5-*exo P7a* et s'accompagne d'un très bon rendement de 90 %.

Pour la catalyse à l'or, nous avons étudié l'efficacité du trichlorure d'or à 2% molaire (*entrées 13 et 14*) dans le toluène : au bout de 20h la conversion n'est que de 18%. En augmentant le pourcentage molaire à 5%, une conversion de 45 % est alors observée avec une excellente sélectivité en faveur du produit 5-*exo P7a* après 45 minutes. Néanmoins la conversion n'augmente plus et s'accompagne de l'apparition du produit d'isomérisation **P9a** ainsi que d'autres produits secondaires. L'essai en présence du catalyseur à l'or(III) avec le ligand dérivé de l'acide picolinique (*entrée 15*) s'est avéré très prometteur puisqu'une conversion complète accompagnée par une bonne sélectivité (97:3) et un bon rendement de 85 % ont été obtenus. Nous avons également testé le catalyseur d'or(I) $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$, dans du DCM à t.a (*entrée 16*). La réaction a conduit à une conversion de 81% après 1 h avec 2 % molaire de catalyseur, mais avec une absence de sélectivité : un mélange de **P7a/P9a** a été observé dans un rapport (45:55) avec un rendement de 60%. La réaction a été à nouveau conduite dans des conditions similaires dans du toluène, et nous avons obtenu des résultats comparables en termes de sélectivité et en rendement. Enfin, un catalyseur à l'or(I) avec un ligand NHC a été testé (*entrées 18*), nous avons constaté avec satisfaction que la conversion est totale en 45 minutes avec une excellente sélectivité de (99 <1) et un rendement de 90%.

Nous avons donc sélectionné trois systèmes catalytiques, le trichlorure d'indium et deux systèmes à l'or. Le catalyseur IPrAuNTf₂ s'est révélé être le plus actif des trois et avec la charge la moins importante (1 mol %) pour la réaction de cycloisomérisation. Avec ce système catalytique, la réaction est la plus rapide et a conduit au meilleur rendement. De plus, l'isomérisation de la double liaison avec le système IPrAuNTf₂/toluène a semblé bien contrôlée et n'a quasiment pas lieu. Le catalyseur à l'or(III) PicAuCl₂ est également efficace, mais le temps de réaction est plus long. Le trichlorure d'indium a présenté des atouts intéressants (rendement et sélectivité) et a donc fait l'objet d'une étude qui sera présentée au chapitre 4. Le système catalytique à l'or(I) sélectionné IPrAuNTf₂ portant le ligand carbène NHC permet le contrôle de l'isomérisation de la double liaison vinylique. Cette isomérisation nous a néanmoins semblé intéressante pour des nouvelles structures et sa migration a été étudiée ; les résultats seront présentés dans le paragraphe **3.3.2.3**.

3.3.2.2 Importance du métal ?

L'obtention de conditions optimisées pour la cycloisomérisation de l'ényne **P3a**, avec un système catalytique à l'or, a été un point positif. Mais avant d'envisager l'étendue de la réaction, un prérequis important était à vérifier, *et si cette réaction fonctionnait sans métal ?* Dans la littérature, quelques réactions de carbocyclisation sont décrites avec une catalyse acide sans métal.¹⁶⁷ Notamment, le groupe de Yamamoto et Jin ont décrit une cycloisomérisation en cascade, catalysée par l'acide triflique, un acide de Brønsted, sur des énynes cycliques **223** pour former des dérivés tricycliques **224** avec de très bons rendements allant de 83% à 99%.¹⁶⁸ Il est à noter que le groupe de Yamamoto a également testé la réaction avec un catalyseur à l'or(I) le couple AuClPPh₃ / AgNTf₂ et a obtenu un rendement de 50% (**Schéma 88**).

¹⁶⁷ (a) Yu, Z.; Liu, L.; Zhang, J.; *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8488 – 8492 (b) Liu, X.; Wang, Y.; Zhou, J.; Yu, Y.; Cao H. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 2406–2414.

¹⁶⁸ Jin, T.; Himuro, M.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5590-5591.

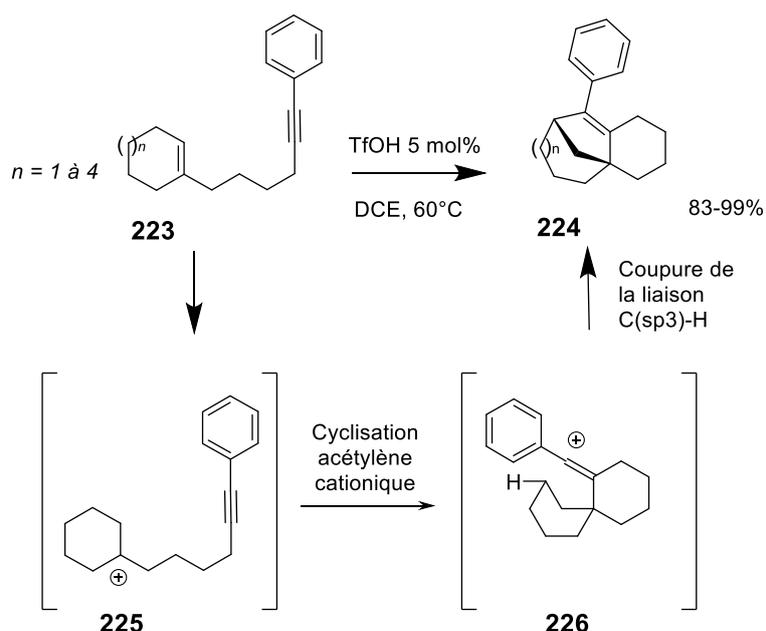


Schéma 88 – Cycloisomérisation catalysée avec un acide de Brønsted

La réaction passe probablement par un cation vinylique **226** qui serait formé par cyclisation cationique sur l'acétylène, puis après il y aurait la fermeture du cycle du cation benzylidène suivie de la coupure de la liaison C(sp³)-H (**Schéma 88**).

Nous avons alors testé notre réaction de cyclisation sans utilisation de métal de transition et avons donc effectué deux essais de cycloisomérisation de l'ényne **P3a**, en choisissant des acides de Brønsted comme l'acide triflique et l'acide triflimidique. Ils ont été choisis aussi car ils sont présents comme contre-ion dans les catalyseurs métalliques utilisés ci-dessus (complexes d'or PPh₃)AuNTf₂ ou triflate de bismuth Bi(OTf₃). Aucune conversion en produit cyclisé déjà identifié n'a été observée. De plus, on a observé assez rapidement la dégradation du produit de départ avec l'acide triflique, le milieu réactionnel devenant alors inexploitable (**Schéma 89**).

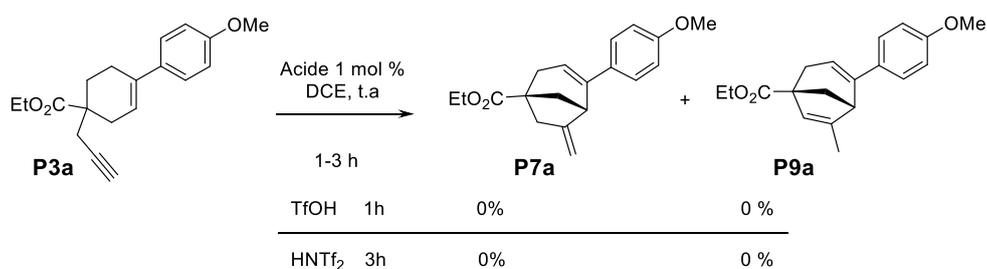


Schéma 89 – Résultat pour cycloisomérisation catalysée à l'acide

L'étendue de la réaction de cycloisomérisation en présence de complexe d'or a donc alors été étudiée. Préalablement à la présentation des résultats, le point suivant est consacré à l'étude de l'isomérisation de la double liaison vinylique du composé **P7a**.

3.3.2.3 Isomérisation de la double liaison *exo*-cyclique vinylique.

La réaction de cycloisomérisation dans le cas d'un dérivé alcyne vrai de type propargyle **P3a**, s'est déroulée selon une attaque de type 5-*exo*-dig. Un sous-produit **P9a** résultant de la migration de la double liaison *exo*-cyclique vinylique du produit **P7a** vers l'intérieur du cyclopentényle du bicyclic a été observé dans certaines conditions opératoires. Pour mieux comprendre dans quelles conditions l'isomérisation s'est effectuée et pour savoir si la réaction peut être réversible, nous avons réalisé quelques expériences en lien avec nos résultats précédents.

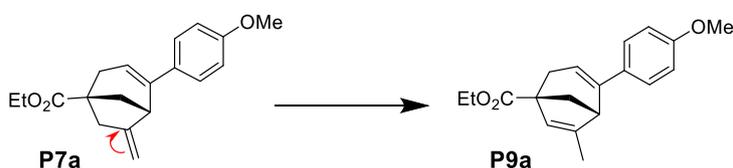


Schéma 90– Réaction d'isomérisation de la double liaison vinylique

Comme nous l'avons vu au chapitre 2, le motif 6-méthylènebicyclo[3.2.1]octane est présent dans certaines structures de molécules naturelles. Le motif isomère le 6-méthylbicyclo[3.2.1]oct-6-ène est beaucoup plus rarement rencontré comme le montre des recherches sur SciFinder[®]. L'isomérisation d'une double liaison *exo*-cyclique vers son isomère *endo*-cyclique a été décrite dans la littérature, quelques exemples sont présentés ci-dessous.

3.3.2.3.1 Bibliographie

Les dérivés kaurènes **227** sont des substances naturelles issues de la classe des di-terpènes et possèdent un motif bicyclo[3.2.1]octane. Elles sont extraites de plantes végétales comme les lamiacées et les astéracées.¹⁶⁹ L'équipe d'Irlande a décrit l'isomérisation de la double liaison vinylique pour accéder à deux analogues hydroxylés **230** et **231**¹⁷⁰ en présence de quelques cristaux d'iode dans le benzène au reflux.¹⁷¹ La conversion n'est pas totale, un équilibre entre les deux isomères de position est observé, le composé *endo*-cyclique étant majoritaire à 66%. Les deux composés *endo* et *exo* à ce stade n'étant pas séparables, le mélange a alors été

¹⁶⁹ Liu, M.; Wang, W.-G.; Sun, H.-D.; Pu, J.-X. *Nat. Prod. Rep.*, **2017**, *34*, 1090-1140.

¹⁷⁰ Bell, R. A.; Ireland, R. E.; Mander, L. N. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2536-2542.

¹⁷¹ Benson, S. W.; Bose, A. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1385-1387.

hydroxylé. L'alcool secondaire **230** synthétisé majoritairement a été séparé de l'homologue alcool primaire **231** par chromatographie sur gel de silice (**Schéma 91, Eq. 1**).

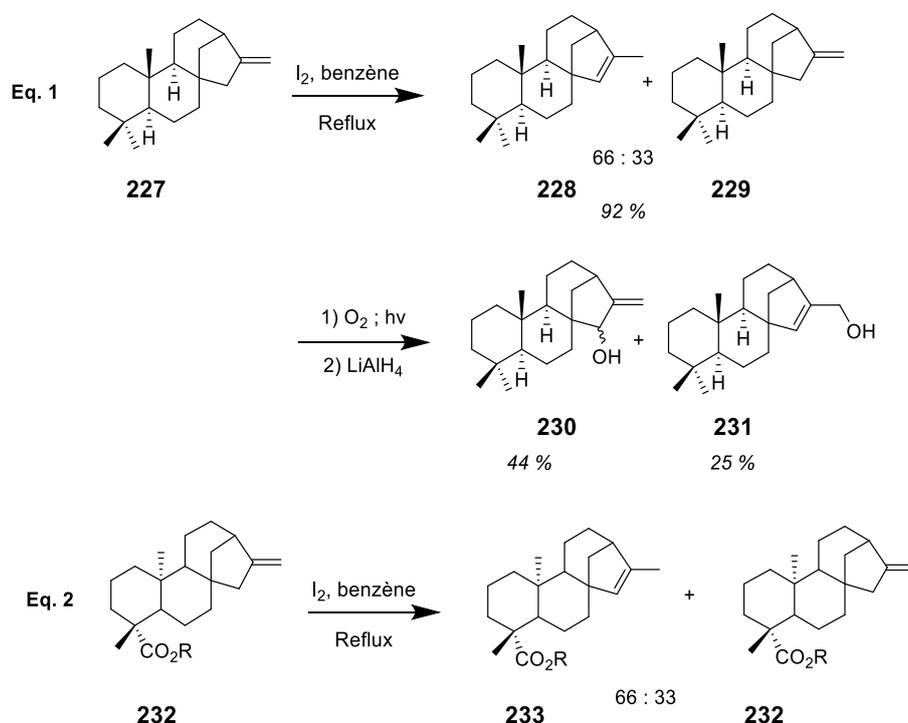


Schéma 91– Réactions d'isomérisation de la double liaison vinylique sur des dérivés kauréniques

Un exemple similaire est décrit avec l'acide *ent*-kaurénique **232** un di-terpène tétracyclique aux propriétés antimicrobiennes et antiparasitaires. Son isomère avec une double liaison *endo*-cyclique, l'acide *iso-ent*-kaurénique **233** a été rarement isolé dans des produits naturels. En 1974, dans le cadre de la synthèse totale de ces deux dérivés, l'équipe de Tanaka et Mihashi¹⁷² a utilisé le précurseur ester en réalisant là aussi l'isomérisation dans le benzène à reflux en présence d'une quantité catalytique d'iode. Un équilibre thermodynamique 66/33 *exo/exo*-isomérisé a été observé dans les mêmes proportions que celles obtenues par l'équipe d'Ireland (**Schéma 91, Eq. 2**). L'équipe d'Usubillaga¹⁷³ a étudié en 2011 cette même isomérisation de l'acide *ent*-kaurénique **232** vers le dérivé acide *iso-ent*-kaurénique **233** en présence d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane. Elle a montré que la réaction tendait également vers un équilibre thermodynamique avec environ 66% d'*endo* et 33% *exo*.

¹⁷² S. Yahara, M. Ishida, K. Yamasaki, O. Tanaka, S. Mihashi *Chem. Pharm. Bull.*, **1974**, *22*, 1629-1631.

¹⁷³ Rojas, J.; Aparicio, R.; Villasmil, T.; Usubillaga, P.A. *Natural Product Communication*, **2011**, *6*, 935-938

Le groupe de Danishefsky a décrit la synthèse totale du pentacycle sesquiterpénique (\pm) merrilactone A **237**, obtenu avec un rendement de 0,004% à partir de l'extraction au méthanol d'une plante d'*Illicium merrillianum*. La merrilactone A **237** a un potentiel thérapeutique dans le traitement des maladies neurodégénérative. L'équipe de Danishefsky a utilisé de manière élégante l'isomérisation du motif méthylène cyclopentane dans la synthèse totale de ce composé. L'intermédiaire isomérisé **236** a été obtenu par une catalyse en présence de l'acide *p*-toluène-sulfonique à partir de son précurseur vinylique **235** *exo*-cyclique avec un rendement de 98%. L'action du *m*-CPBA a permis d'accéder à l'époxyde précurseur de la (\pm) merrilactone A **237** (Schéma 92).¹⁷⁴

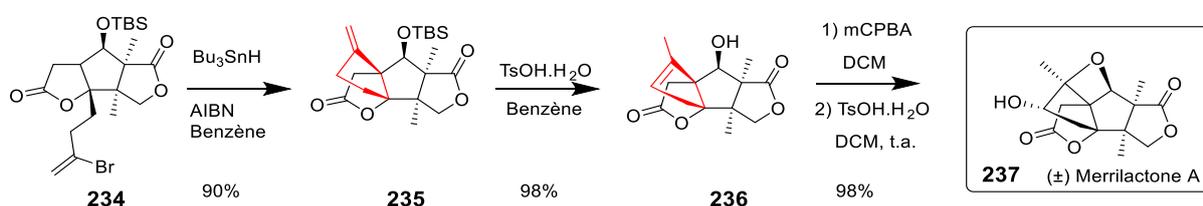


Schéma 92– Synthèse de la (\pm) Merrilactone **X**

Pour conclure ce point bibliographique, le motif *exo* cyclique est rencontré fréquemment dans des molécules d'origine naturelle contrairement à son isomère endocyclique. L'isomérisation de la double liaison vinylique du motif 6-méthylènebicyclo[3.2.1]octane a donc été étudiée en considérant que le réarrangement vers l'isomère avec l'alcène endocyclique pourrait tendre vers un équilibre comme nous l'avons vu dans le cas des terpènes.^{170,172}

3.3.2.3.2 Etude de l'étape d'isomérisation sur le dérivé *exo*-cyclique P7a

Pour étudier les facteurs jouant sur la migration de la double liaison vinylique, nous avons mis en œuvre plusieurs réactions réalisées sur le dérivé *exo* **P7a**. Nous avons étudié son comportement en présence d'acide seul ou bien en présence de catalyseurs utilisés lors de la cycloisomérisation à travers quatre expériences. Le complexe d'or $(PPh_3)AuNTf_2$ et le sel de bismuth $Bi(OTf)_3$ ont été choisis, car c'est en leur présence que le ratio observé est le plus élevé pour l'isomérisation (Schéma 93). Des acides comme l'acide triflique (TfOH) ou triflimidique ($HNTf_2$) ont été testés comme acide de Brønsted en raison de leur présence comme contre-ion dans les catalyseurs utilisés, complexes d'or $(PPh_3)AuNTf_2$, sels de bismuth

¹⁷⁴ Birman V.B.; Danishefsky, S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10, 2080–2081.

Bi(OTf)₃. Chaque expérience a été évaluée dans deux solvants différents le dichlorométhane et le toluène. Nous avons suivi l'évolution du ratio des régioisomères *exo* **P7a** et *exo*-isomérisé **P9a** par HPLC à intervalle régulier. Un système en mode isocratique a été utilisé pour avoir une séparation optimum des pics (*exo*/*exo*-isomérisé). Des échantillons purs de chaque dérivé, ont été utilisés de manière à identifier avec certitude chaque pic formé.

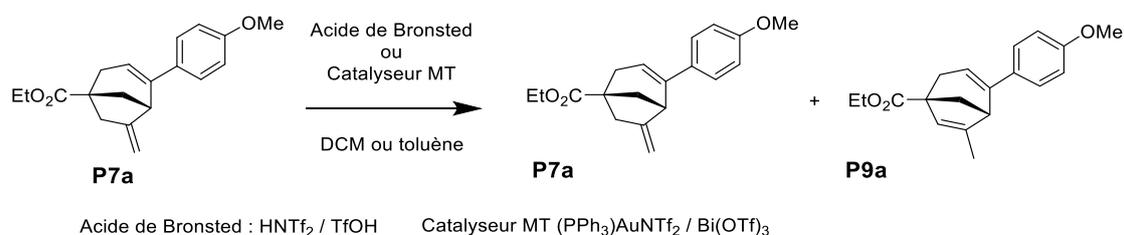
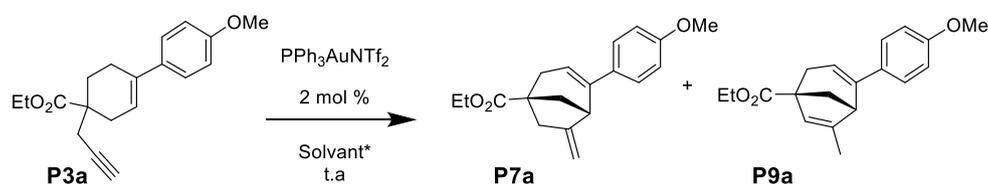


Schéma 93– Réactions réalisées sur le dérivé *exo* P7a

Les quatre expériences ont été réalisées à température ambiante sur 0.150 g de dérivé *exo* **P7a** dans le toluène ou le dichlorométhane (V=4.20 ml/c=0.12M) en présence d'acide ou de catalyseur. Le prélèvement analytique a été effectué à intervalles réguliers. Puis une filtration rapide sur célite a été réalisée dans le cas des catalyseurs. Dans le cas des acides, un lavage du milieu avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium 1M a été réalisé pour neutraliser l'acide suivie d'une purification sur gel de silice. Les analyses ont été faites par LC mais également par RMN du proton.

a. Etude préalable de l'évolution du ratio des dérivés *exo*/*exo* isomérisé

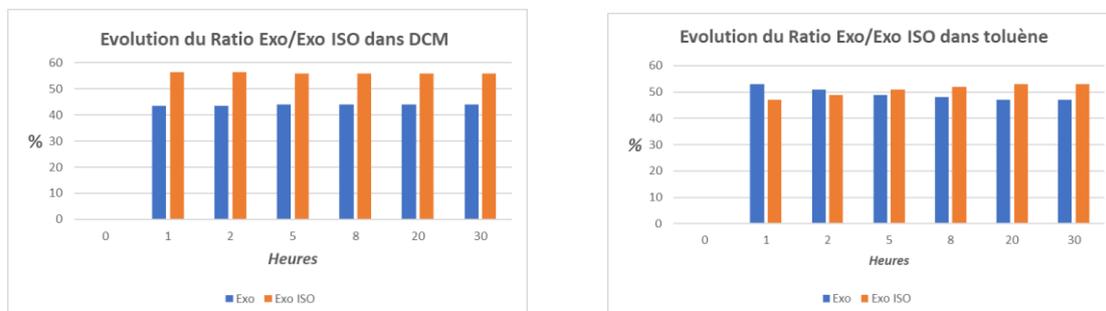
Lors de la mise au point du système catalytique pour la cycloisomérisation de l'ényne **P3a**, l'expérience avec le complexe d'or (PPh₃)AuNTf₂ a mis en évidence la formation des deux isomères **P7a** et **P9a** dans un ratio proche avec les deux solvants utilisés et dans un temps relativement court d'environ 1 heure. (**Tableau 4**).



Solvant	t (h)	Conversion %	Ratio P7a / P9a	Rdt Isolé % P7a / P9a
DCM	1	81	45 / 55	55
Toluène	0.5	100	53 / 47	38 %

Tableau 4– Résultats obtenus lors de la cycloisomérisation

Nous avons vérifié avec une nouvelle expérience dans les mêmes conditions initiale, si une évolution avait lieu dans le temps, avec un suivi HPLC sur 30 heures pour les deux solvants. Les résultats sont reportés dans les **graphes 1a et 1b**.



Graphes 1a et 1b – Evolution du ratio *exo/exo* isomérisé dans le DCM et le toluène.

Dans le dichlorométhane, le ratio *exo* vs *exo-iso* : 43/57 n'évolue plus dans le temps. Néanmoins, l'analyse par LC montre une dégradation notable, mais les pics de dégradation ne sont pas comptabilisés et seul le ratio **P7a/P9a** est mentionné. Un rendement massique de seulement 17 % a été obtenu avec un ratio RMN *exo/exo-iso* de 41/59. Dans le toluène, le ratio n'évolue pas non plus, de 51/49 vers un ratio de 47/53 correspondant à la marge d'erreur. Dans ce cas également, la dégradation est notable avec un rendement massique de 38% et avec un ratio RMN du proton de 43/57.

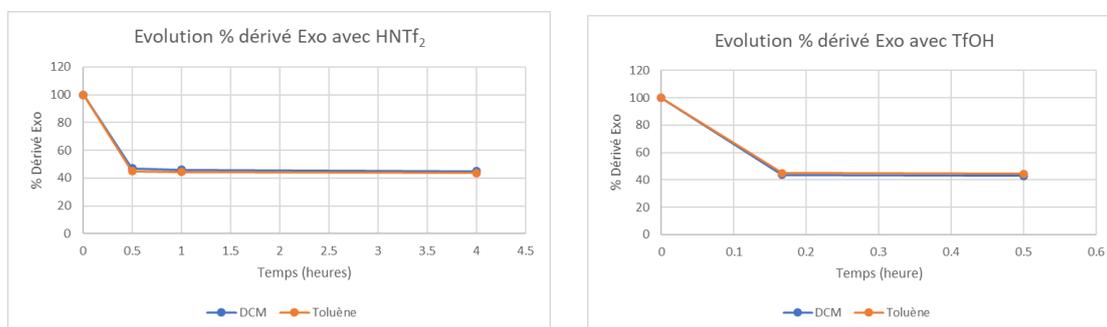
En conclusion, une fois la cycloisomérisation à l'or terminée, il n'y a pas d'évolution du ratio *exo/exo iso* que ce soit dans le dichlorométhane ou le toluène. Seul une dégradation importante des produits est observée.

Parallèlement, nous avons étudié l'évolution dans le temps du comportement du dérivé **P7a** pur en solution, en présence d'acide seul ou avec un catalyseur.

b. Etude sur l'évolution du dérivé *exo* P7a en milieu acide

L'étude sur la stabilité du dérivé *exo* **P7a** en milieu acide a été réalisée pour analyser l'effet d'un acide de Brønsted sur l'isomérisation possible de la double liaison vinylique sans la présence d'un métal provenant du catalyseur. L'acide triflique (TfOH) et triflimidique (HNTf₂) ont été testés consécutivement. L'expérience a consisté à placer le dérivé *exo* **P7a** avec 1 % molaire d'acide dans deux solvants différents à température ambiante, le dichlorométhane et le toluène. Conjointement une expérience « témoin » est réalisée dans les mêmes solvants,

sans acide, pour suivre la stabilité de **P7a** dans le temps. Les résultats des expériences obtenus avec l'acide triflique et l'acide triflimidique sont représentés dans les graphes **2a** et **2b** :



Graphes 2a et 2b – Evolution du dérivé *exo* **P7a** vers **P9a** avec 1 mol % de HNTf₂ et TfOH dans le DCM et le toluène

Avec l'acide triflimidique dans le DCM à 1 % molaire, l'isomérisation du dérivé **2a** a bien lieu dans le milieu et a été observée dès le premier prélèvement à 30 minutes. Elle tend rapidement vers un équilibre *exo/exo iso* 45/55 et ne progresse quasiment plus ensuite. Le rendement massique après chromatographie sur gel de silice est de 40% avec un ratio RMN du proton de 42/58. Le faible rendement est expliqué par la dégradation importante observée dans le milieu. Dans l'expérience témoin le produit *exo* **P7a** n'a pas évolué dans le DCM seul et ne s'est pas dégradé au bout de 4 heures. Pour l'expérience identique avec l'acide triflimidique à 1 % molaire dans le toluène, les résultats ont été similaires. L'isomérisation a été observée au premier prélèvement à 30 minutes. Le ratio de l'isomérisation n'évolue plus au temps $t=4$ heures. La dégradation a été moindre puisqu'un rendement massique de 51% avec un ratio RMN du proton du mélange *exo/exo iso* de 40/60. De la même manière, le produit *exo* **P7a** est stable dans le toluène en 4 heures.

L'expérience a également été réalisée avec l'acide triflique (1 % molaire) ce qui permet de comparer avec l'acide triflimidique. La réaction avec l'acide triflique a été quasi-immédiate, le premier prélèvement étant à 10 minutes. La réaction s'accompagne d'une forte dégradation dans le DCM. Le rendement massique réalisé après 30 minutes de réaction est de seulement 5% ! Le mélange présente avec un ratio *exo/exo iso* mesuré par RMN du proton de 38/62. Dans le toluène des résultats similaires à ceux obtenus dans le dichlorométhane ont été observés. L'isomérisation a semblé avoir lieu avec la même vitesse (premier prélèvement à 10 minutes) et dans des proportions identiques mais avec un peu moins de dégradation, le rendement massique étant de 36%.

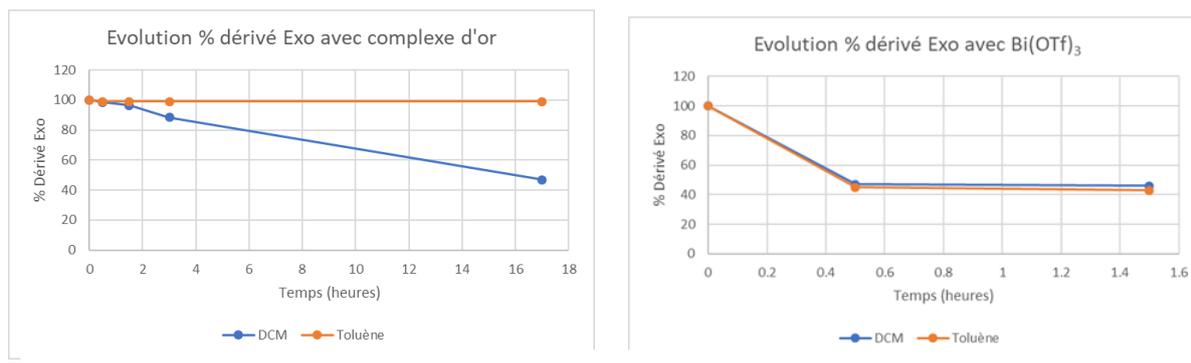
L'acidité joue donc un rôle crucial dans l'isomérisation de la double liaison. Le ratio tend vers un équilibre. Mais les superacides comme l'acide triflimidique et surtout l'acide triflique ont un effet délétère sur la stabilité de nos molécules. Les expériences suivantes ont consisté à évaluer le comportement du dérivé cyclique *exo* **P7a** pur en solution dans le dichlorométhane ou le toluène et en présence du complexe d'or(I) $(\text{PPh}_3)\text{AuNTf}_2$ ou de bismuth $\text{Bi}(\text{OTf})_3$.

c. Etude sur le dérivé cyclique *exo* P7a en présence de complexe d'or ou de bismuth

Les deux expériences ont été réalisées dans le dichlorométhane et le toluène avec ajout du complexe d'or(I) $(\text{PPh}_3)\text{AuNTf}_2$ à 1 % molaire à température ambiante. Quatre prélèvements ont été réalisés à 30 minutes, 1h30, 3h puis 17h pour l'évaluation du ratio *exo/exo iso*.

Le graphe **X** résume l'évolution du comportement du dérivé *exo* **P7a** en présence du complexe d'or et dans les deux solvants. Au bout de 3h, dans le DCM, une isomérisation du composé *exo* **P7a** vers l'*exo*-isomérisé **P9a** d'environ 15 % a été observée. Le ratio de 85/15 est mis en parallèle avec le ratio correspondant obtenu lors de la réaction de cycloisomérisation de l'ényne **P3a** avec le même catalyseur à l'or, qui était de 43/57 (1-4h). Au bout de 17h, le ratio finit par atteindre les valeurs observées lors de la première expérience. Le rendement massique réalisé après les 17 heures de réaction est de 65%, le mélange présentant un ratio *exo/exo iso* en RMN du proton de 42/58. Dans le cas du toluène, aucune isomérisation de l'alcène bicyclique **P7a** en présence du catalyseur à l'or même n'est observée même après 17h de réaction. Le rendement massique réalisé après les 17 h de réaction recouvre la quasi-totalité de la matière avec 86% et le ratio *exo/exo iso* en RMN du proton a bien été confirmé à 99/1.

Parmi les hypothèses avancées, le toluène n'a pas d'acidité résiduelle contrairement au dichlorométhane. L'acidité résiduelle du DCM pourrait alors libérer un peu d'acide triflimidique (HNTf_2) provenant du catalyseur amorçant ainsi la réaction. Le dérivé *exo* **P7a** seul, est stable dans le dichlorométhane, ce qui veut dire que l'acidité résiduelle HCl seule ne suffit pas à entraîner l'isomérisation. Une question s'est posée sur le résultat observé lors de la cycloisomérisation à l'or(I) de l'ényne **P3a** dans le toluène. Nous avons obtenu un mélange 50/50 en composé *exo/exo iso* lors de la réaction, alors que dans le toluène, il n'y a pas d'acidité résiduelle. Une explication pourrait provenir du mécanisme de la cyclisation. Dans le cycle catalytique en présence d'or (**Schéma 102**), un proton est généré, nécessaire pour l'étape de protodémétallation. Il est alors concevable que ce proton puisse générer un peu d'acide triflimidique provenant du catalyseur et donc entraîner l'isomérisation du dérivé *exo*.



Graphes 3a et 3b – Evolution du dérivé *exo* P7a avec 1% de cat. Au et Bi dans DCM et toluène

De manière semblable, des expériences ont été menées sur le comportement du dérivé cyclique *exo* P7a pur en solution dans le dichlorométhane ou le toluène, avec ajout du triflate de bismuth. Le sel de bismuth est choisi en raison de la conversion complète observée lors de la cycloisomérisation du dérivé ényne P3a et de la formation concomitante des deux isomères *exo* et *exo iso* avec ce catalyseur 40/60 (Cf. **Tableau 3**, entrée 10).

Les résultats des expériences obtenues avec le triflate de bismuth dans le dichlorométhane et le toluène sont représentés dans les graphes X. Lorsque le triflate de bismuth est ajouté au dérivé *exo* P7a, l'isomérisation de la double liaison est observée très rapidement, dès le premier prélèvement à 30 minutes. Le ratio en dérivé *exo/exo iso* est de 40/60 et est observée de manière similaire dans les deux solvants. Le rendement massique obtenu dans le dichlorométhane est de 28 % et dans le toluène de 52 %. Ce résultat pour l'évolution rapide du ratio contraste avec le comportement du dérivé *exo* P7a en présence du catalyseur à l'or, stable dans le toluène et relativement stable dans le dichlorométhane au bout de 2 heures. Ces résultats sont tout à fait en accord avec ceux obtenus en présence d'acide triflique.

Le facteur acidité jouerait donc un rôle prépondérant dans l'isomérisation de la double liaison. Les solvants ayant une acidité résiduelle comme le dichlorométhane contribueraient indéniablement à favoriser cette isomérisation. Un ratio du dérivé *exo* P7a/*exo iso* P9a est généralement observé avec un taux de 40/60. Il semblerait qu'il y ait donc un équilibre thermodynamique. La littérature fait part de cet équilibre pour des dérivés avec des structures analogues de type terpénique.¹⁷⁰ L'expérience clé a été le comportement du dérivé *exo* P7a en présence du catalyseur à l'or (PPh₃)AuNTf₂ à 2% molaire dans le toluène, et qui ne conduit à aucune d'isomérisation.

La position de la double liaison de l'alcène exo-cyclique pourrait être déplacée par une réaction électrophile, avec un carbocation comme intermédiaire. L'isomérisation de l'alcène se produirait lors de la protonation de la liaison π suivie de la déprotonation d'un carbone adjacent pour former la liaison endo-cyclique (**schéma 94**).

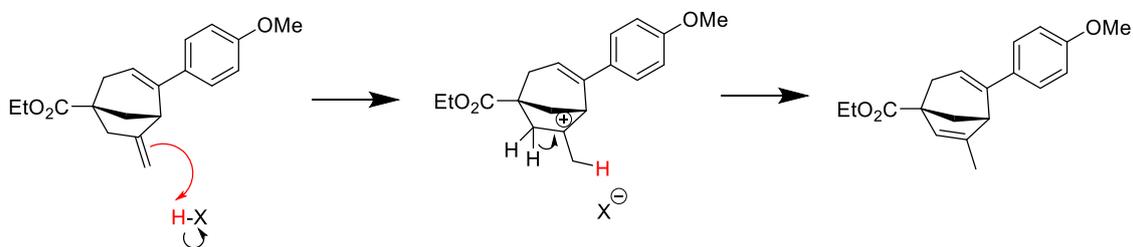


Schéma 94 – Mécanisme de l'isomérisation de la double liaison vinylique

3.4 Etendue de la réaction de cycloisomérisation : accès au motif bicyclo[3.3.1]nonane

Les conditions optimisées étaient les suivantes : catalyseur à l'or(I) IPrAuNTf₂ (1 mol %) dans le toluène, température ambiante ou 40°C. Nous avons évalué l'étendue de la réaction en étudiant les cycloisomérisations des énynes **P3**, **P4** à **P6** préparées précédemment.

3.4.1 Cycloisomérisation des énynes arylcyclohexènes

Nous avons fait ainsi varier le substituant R en position *para* du phényle pour évaluer son influence sur la réaction de cycloisomérisation (**Schéma 95**).

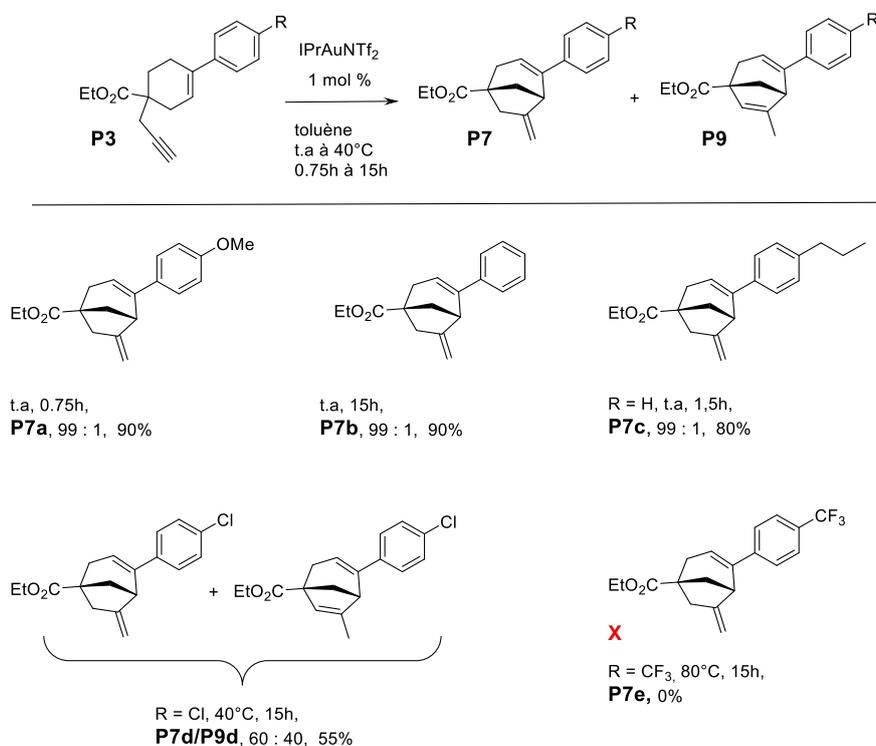


Schéma 95 – Préparation des phénylcyclohexènes-alcynes

Les conversions complètes ont été observées en 45 minutes jusqu'à 15 h à température ambiante ou à 40 °C. La réaction de cycloisomérisation fonctionne bien avec le groupement phényle nu ou le groupement *para-n*-propylphényle (rendement de 90 et 80%). De plus, une sélectivité excellente en isomère 5-*exo* a été observée. Avec le dérivé chloré, la réaction a conduit aux produits **P7d** et **P9e** avec un rendement plus modeste de 55 % et un mélange 60/40 de l'isomère *exo* et son homologue *exo* avec la double liaison isomérisée. La durée du temps de réaction de 15 heures expliquerait en partie cette isomérisation en se référant à l'étude du point **3.3.2**. Le composé avec le groupement trifluorométhyle n'a donné aucun résultat même avec des températures plus élevées. Ces résultats mettent donc en évidence un rôle prépondérant des effets électroniques des substituants sur le phényle en α de l'alcène nucléophile. La présence du phényle sur la double liaison influencerait la force de sa nucléophilie. Avec des substituants électrodonneurs (R = MeO, *n*-propyle) ou neutre (R = H), l'environnement électronique du phényle pourrait renforcer le caractère nucléophile de l'alcène, les rendements obtenus étant bons. Avec un halogène (chlore) avec l'effet mésomère +M et l'effet inductif -I, le rendement est plus modeste. Avec un substituant électroattracteur (R = trifluorométhyle), la cycloisomérisation n'est pas observée. L'hypothèse serait alors la moindre nucléophilie de l'alcène due à une densité électronique plus faible causée par le groupement électroattracteur sur le phényle.

Nous nous sommes également intéressés à l'influence de la longueur de la chaîne alcyne.

3.4.2 Cycloisomérisation des énynes possédant une chaîne homopropargylique ou but-2-ynyle

Nous avons envisagé d'agrandir la taille du bicyclic en augmentant la longueur de chaîne de l'alcyne engagé dans la cycloisomérisation. Le premier exemple a concerné un alcyne vrai en testant une chaîne homopropargylique. La réaction de cyclisation a conduit avec un très bon rendement de 90% et une excellente sélectivité au dérivé *exo* **P10h** : le 4-(4-méthoxyphényl)-6-méthylène-bicyclo[3.3.1]non-3-ène-1-carboxylate d'éthyle est ainsi obtenu. (**Schéma 96**).

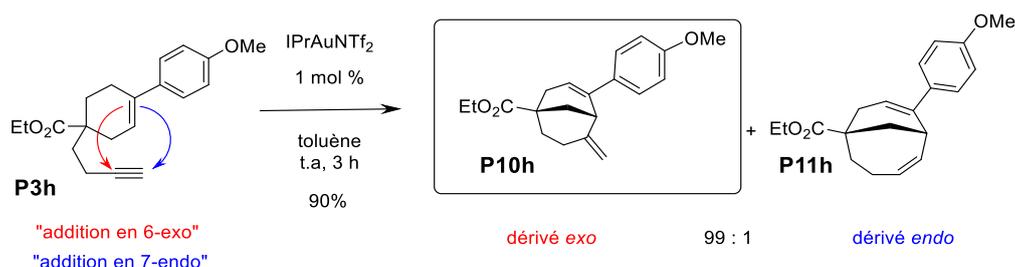


Schéma 96 – Cycloisomérisation sur alcyne homopropargyle

La synthèse d'un cycle plus grand est donc possible comme le démontre la cycloisomérisation avec l'ényne-1,7 avec la chaîne homopropargylique.

Le second exemple a concerné l'introduction d'un alcyne substitué avec un groupement alkyle, l'ényne de départ **P3** possède une chaîne but-2-ynyle (**Schéma 97**). La réaction de cyclisation a donné accès cette fois au produit d'addition *endo* avec un rendement de 90%. La réaction est sélective en attaque 6-*endo*. La structure du composé **P13i** a été confirmée par RMN du proton et analyses NOESY.

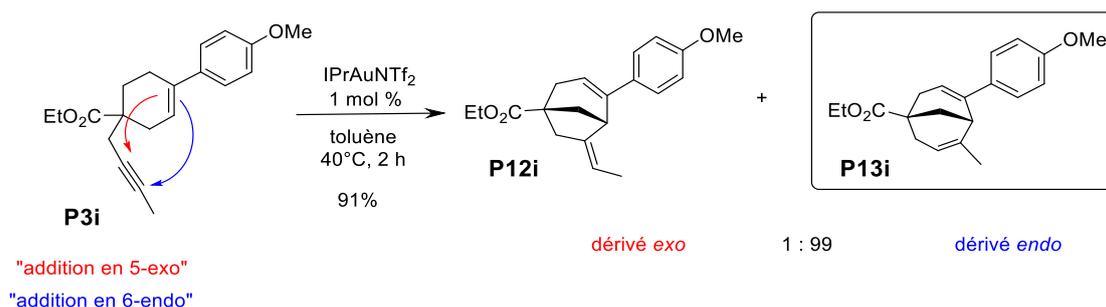


Schéma 97 – Cycloisomérisation sur alcyne but-2-ynyle

L'excellente sélectivité *endo* n'était pas un résultat attendu, et se situant à l'inverse des alcynes vrais, favorisant l'addition *exo*. Un groupement méthyle sur l'alcyne a complètement changé la sélectivité de la réaction. La polarisation de l'alcyne est certainement un facteur important dans l'orientation de l'addition puisque le méthyle favoriserait la stabilité d'une charge δ^+ sur le carbone adjacent. Il y a peut-être d'autres facteurs qui pourraient jouer un rôle supplémentaire dans l'orientation de la réaction (stériques, intermédiaires énergétiquement favorisés ...). Dans le point 3.5.6 consacré aux mécanismes nous évoquerons les résultats obtenus par la modélisation moléculaire DFT des complexes intermédiaires *or-vinyle*, impliqués dans ces cycloisomérisations.

Nous avons poursuivi nos investigations avec d'autres groupements fonctionnels portés par l'alcyne, notamment des groupes carbonylés puis aryles.

3.4.3 Cycloisomérisation des énynes fonctionnalisés par un ester ou une cétone

La réaction de cyclisation des deux énynes **P6a** et **P6b** a conduit aux produits d'addition **P14a** et **P14b** avec un rendement respectif de 82 % pour la cétone et 91% pour l'ester. Dans les deux cas une sélectivité en faveur de l'addition de type 5-*exo* a été observée (**Schéma 98**). La stéréoisomérisation des alcènes formés a été démontré par une étude RMN haut champs comme étant de type *E*. Nous discuterons ce point de stéréochimie dans le point **3-5-6** dans le cadre de la discussion sur le mécanisme de la réaction.

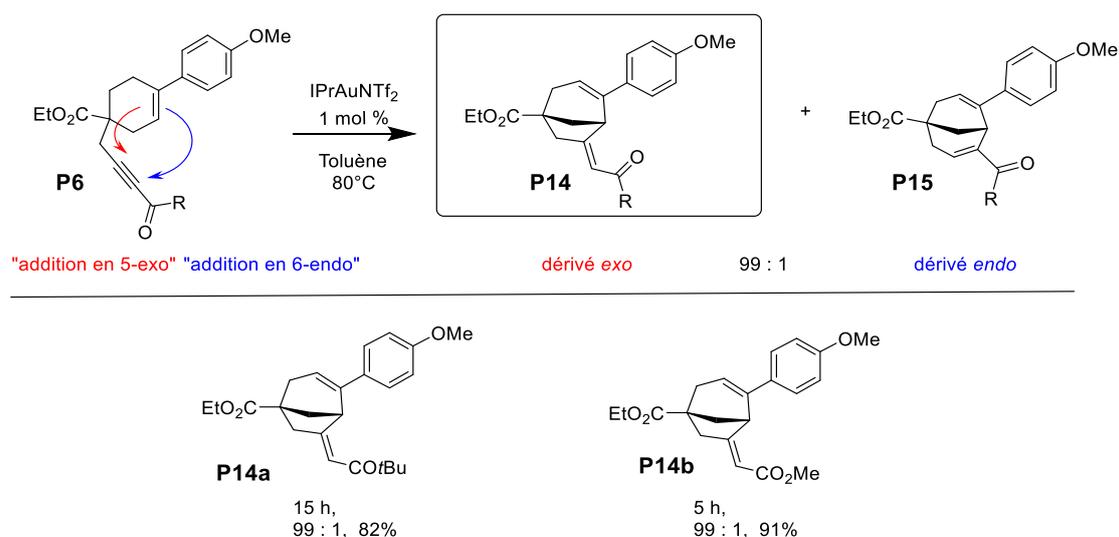


Schéma 98 – Cycloisomérisation des énynes avec les alcynes cétones et esters

Pour ces deux exemples, les rendements observés sont très bons (92% et 82%) et s'accompagnent d'une excellente sélectivité en faveur du dérivé type 5-*exo*. Les fonctions esters et cétones, aux propriétés électroniques de type attracteur, induiraient une forte polarisation de la triple liaison, ce qui pourrait expliquer que la cyclisation soit en faveur du processus d'addition 5-*exo*.

3.4.4 Cycloisomérisation des énynes avec un alcyne aryle

Dans le cas de notre étude, nous avons également étudié la cycloisomérisation des énynes dont l'alcyne est substitué par un groupement aryle. Pour les groupements phényles, divers substituants avaient été choisis selon leur comportement électronique neutre (-H), donneur (méthoxy) ou accepteur (nitrile, nitro, ester, trifluorométhyle). Parmi les halogènes, les fluors avaient été choisis de façon prédominante en raison de leur fréquence rencontrée dans les

molécules d'intérêt thérapeutique.¹⁷⁵ Trois dérivés hétérocycliques, furanne, thiophène et pyridine, ont également été engagés dans le processus de cyclisation.

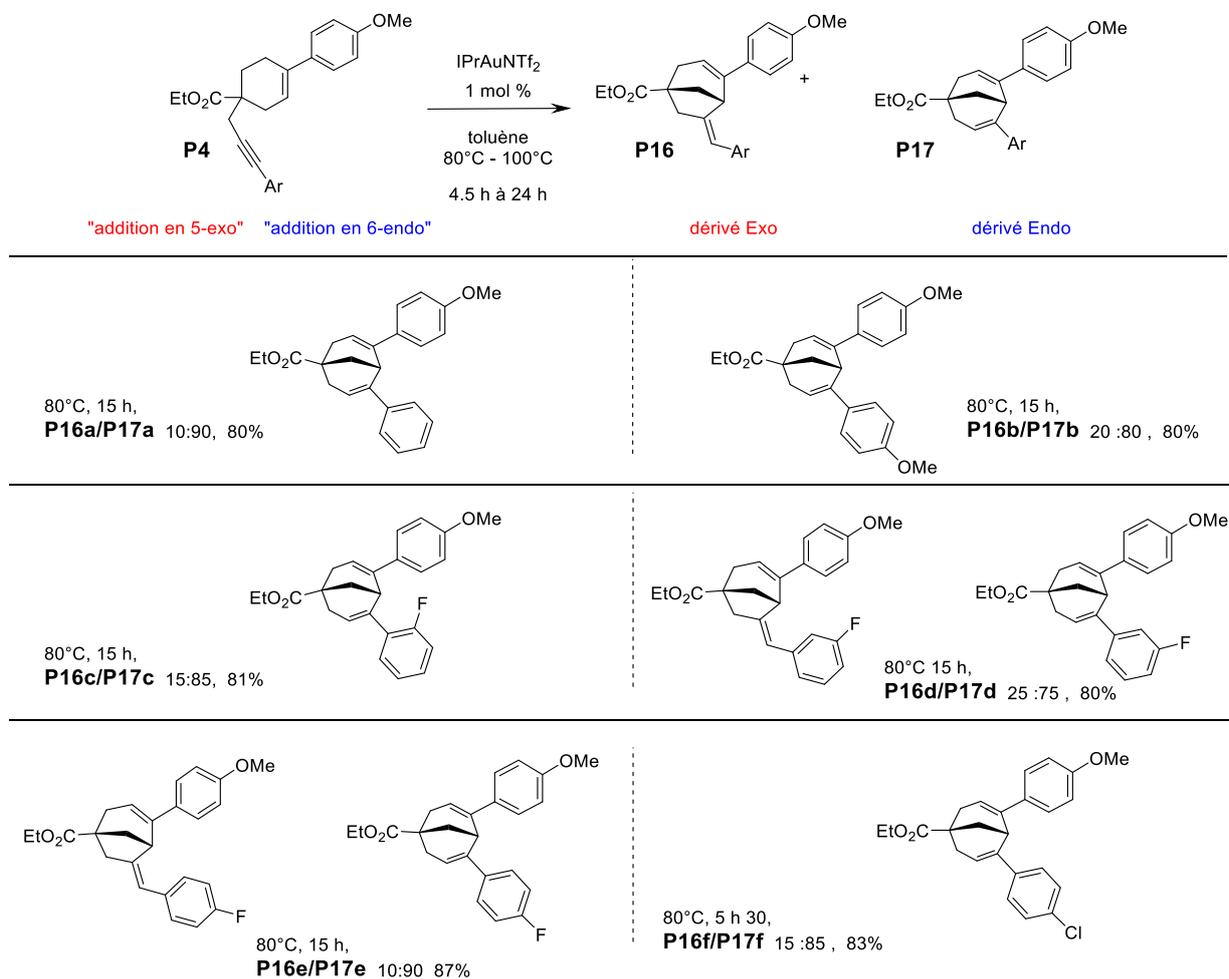


Schéma 99a – Cycloisomérisation des énynes avec les alcynes-aryles

¹⁷⁵ (a) Kirk, K.L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 1013-1029. (b) Purser, S.; Moore, P.R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 320-330. (c) Gillis, E.P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; David J. Donnelly, D.J.; Meanwell, N.A. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 8315-8359.

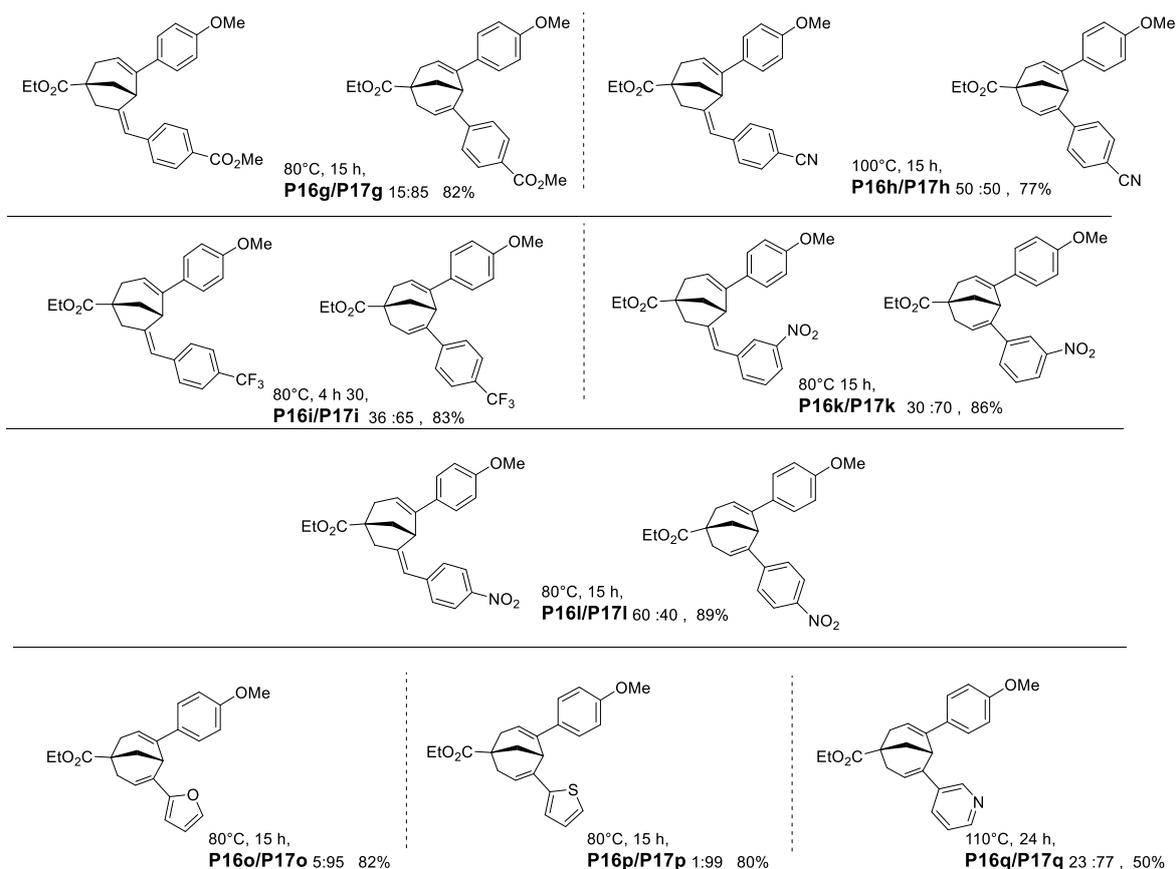


Schéma 99b – Cycloisomérisation des énynes avec des alcynes-aryles.

Les rendements donnés concernent les rendements isolés sur les mélanges des produits cyclisés *exo* et *endo* non séparés. Le pourcentage de chaque isomère a été calculé d'après les données R.M.N du proton. La séparation par chromatographie sur gel de silice des régio-isomères a alors été effectuée pour la caractérisation des produits. L'isomère majoritaire a toujours été isolé et caractérisé. La séparation de l'isomère minoritaire s'est avérée compliquée dans certains cas. Dans le tableau les structures qui apparaissent ont été isolés. Globalement, les cycloisomérisations avec les dérivés phényles se sont avérés très efficaces, et les rendements obtenus vont de 77% à 89%. Les conditions réactionnelles sont compatibles avec les groupements donneurs sur les phényles (composés **P17a** et **b**), les halogènes sur les phényles (composés **P16/17c** à **f**), mais également des groupements attracteurs (composés **P16/17g** à **l**). Les temps de réactions sont plus longs par rapport aux énynes avec des alcynes vrais (de 4h30 à 15h vs 45 minutes) et les réactions ont nécessité une température de chauffage plus élevée (80°C à 100°C vs t.a.). Pour les dérivés hétérocycliques, le rendement

est également bon, 82 % pour le dérivé 2-furanyle **P17o** et 80 % pour le 2-thiophényle **P17p**. Pour la cycloisomérisation du dérivé 3-pyridyle **P17q** la cycloisomérisation a nécessité un chauffage plus élevé (110°C) mais la réaction n'a conduit au bout de 24h qu'à un rendement de 50% et un mélange *endo/exo* dans un ratio 77 : 23.

Face à l'ensemble de ces données, nous avons tenté d'expliquer les résultats et les sélectivités observées par une corrélation avec les effets électroniques.

3.4.4.1 Ratio *exo* et *endo* : une corrélation avec les effets électroniques ?

Aux vues des résultats précédents, quelques éléments essentiels peuvent être rassemblés, selon la nature des groupements aryles sur les alcynes, le ratio *exo* / *endo* variant et semblant lié à leurs effets électroniques. Il faut noter la très bonne sélectivité en composé *endo* obtenu 99 % pour le dérivé 2-thiophényle **P17p**, et une bonne sélectivité de 95 % pour le 2-furanyle **P17o**. Ces deux hétérocycles ont des caractères aromatiques et comporte un hétéroatome donneur, caractéristique de ces hétérocycles plutôt riches en électron.

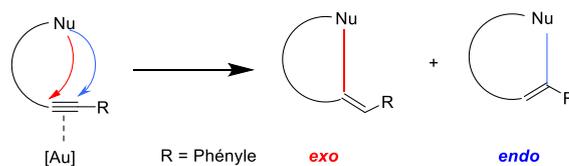
Avec les réactions de cyclisation avec les phényles-alcynes, nous avons obtenu un mélange de composés *exo* et *endo* dont le ratio varie suivant la nature du groupement fonctionnel substitué sur le phényle.

*Les phényles avec un groupement électrodonneur *p*-méthoxy ou neutre H favorisent majoritairement la formation des composés *endo* **P17a** et **P17b** (80 et 90%).

*Les phényles porteur d'un halogène *p*-chloro et *o*, *m*, *p*-fluoro orientent également l'addition en *endo* de manière prépondérante (de 75% à 90%), composés **P17c** et **P17j**. Le caractère donneur +M de l'halogène semble accréditer l'idée que l'enrichissement électronique du phényle favoriserait une addition *endo*. Les résultats pour la position *para* du chlore et du fluor sont comparables (85 et 90%). Pour les positions du fluor en *ortho* et *para*, les pourcentages en *endo* sont équivalents. Pour la position *ortho* le facteur stérique ne jouerait pas sur la cyclisation. Le rendement est équivalent ; il est vrai que la taille du fluor est relativement proche de celle d'un proton et il n'y a pas de gêne stérique. La position *méta* du fluor infléchit le pourcentage en *endo* à 75 %.

*Les phényles avec des groupements électroattracteurs nitro, trifluorométhyle, cyano, ester ont un effet contrasté sur le ratio *exo/endo*. Indéniablement, dans le cas d'un groupement électroattracteur fort comme le *p*-nitro ou le *p*-cyano, le pourcentage du ratio en faveur de l'addition en 5-*exo* augmente de façon notable comparativement à des groupements

électrodonneurs. Le composé *exo* **P16i** devient légèrement majoritaire à 60 % dans le cas du *p*-nitro, et dans le cas du *p*-cyano nous avons observé un pourcentage de 50 % pour les composés *exo* **P16h** et *endo* **P17h**. Pour le cas du *p*-trifluorométhyle (*entrée 5*), le % du composé *exo* **P16i** est de 35 %. Un résultat surprenant a concerné le *m*-nitro puisqu'à l'inverse de son homologue *para*, le ratio obtenu est nettement en faveur du dérivé *endo* **P17k** 70/30. Quant au dérivé *p*-carboxy-méthyle l'influence électroattracteur de l'ester ne semble pas jouer sur une augmentation du composé *exo*, le composé *endo* **P17g** étant majoritaire à 85 %. Ces résultats sont à comparer avec les résultats précédemment obtenus par notre équipe dans la préparation de bicyclo[3.2.1]octanone et de bicyclo[3.3.1]nonanone par cycloisomérisation d'éthers d'énol silylés catalysées par des complexes d'or. Ce sont les éthers d'énol silylés qui jouent le rôle de nucléophile pour s'additionner sur l'alcyne activé.¹⁷⁶ Les dérivés énynes utilisés comportent également une partie alcyne-aryle et nous avons ainsi comparés les ratios obtenus en dérivés *exo* et *endo* dans les deux cas de cyclisations générés par chacun des nucléophiles éther d'énol silylé et alcène (**tableau 5**).



Nu : éther d'énol silylé		Nu : alcène	
210	211	P16	P17
R = <i>p</i>-OMe	20 : 80	a R = OMe	20 : 80
R = <i>o</i>-F	75 : 25	c R = <i>o</i>-F	15 : 85
R = <i>p</i>-CO₂Me	98 : 2	g R = CO₂Me	15 : 85
R = <i>p</i>-CN	100 : 0	h R = <i>p</i>-CN	50 : 50
R = <i>p</i>-CF₃	100 : 0	i R = <i>p</i>-CF₃	35 : 65
R = <i>p</i>-NO₂	100 : 0	l R = <i>p</i>-NO₂	60 : 40

Tableau 5 – Comparaison des ratio *exo* et *endo* selon la cyclisation

¹⁷⁶ Carrère, A.; Péan, C.; Perron Sierra, F.; Mirguet, O.; Michelet, V. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1540-1545.

Nous avons observé un résultat similaire pour un groupe électrodonneur (*p*-méthoxy) la cycloisomérisation est orienté de la même manière selon un processus *endo*. Lorsque les groupements phényles sont porteurs d'un groupement électroattracteur, la sélectivité est totale en dérivé 5-*exo* dans le cas des nucléophiles éthers d'énol silylés mais cela contraste avec nos résultats. Avec l'alcène comme nucléophile, les groupements électroattracteurs conduisent à une augmentation du pourcentage en dérivé 5-*exo*, mais de manière plus ténue. Pour un halogène comme le fluor, le composé majoritaire est le composé 5-*exo* au contraire de nos résultats qui donne le composé 6-*endo* majoritaire.

La mise en parallèle est révélatrice, et plusieurs facteurs diffèrent entre les deux synthèses :

- 1) Nucléophiles distincts : alcène / éthers d'énols silylés
- 2) Environnement stérique différent
- 3) Catalyseurs différents : un complexe d'or de type avec un ligand carbène de type *N*-hétérocycle carbène IPrAuNTf₂ versus L-AuSbF₆ (L = JohnPhos)
- 4) Effet de solvant différent avec le toluène et/ou le méthanol.

Ces quatre points doivent probablement tempérer les résultats dus aux effets électroniques des substituants sur la réactivité des substituants aryles sur l'alcyne. Un groupe électrodonneur ou électroattracteur, aura un effet sur l'énergie de l'état de transition et sur la stabilité de l'intermédiaire réactionnel formé au cours d'une transformation chimique. Nous avons alors envisagé d'explorer le champ d'application de la relation de Hammett sur les exemples avec la série des phényles.

3.4.4.2 Une évaluation avec l'échelle de Hammett

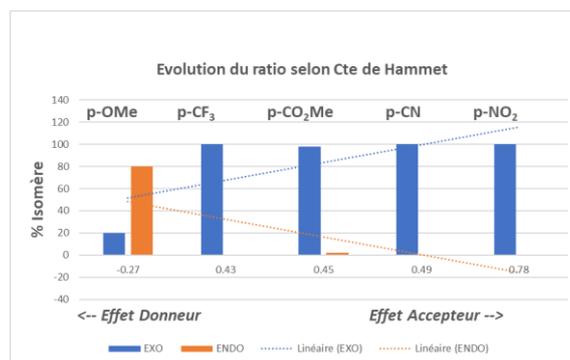
En 1940, Louis Hammett, professeur de l'Université de Columbia a proposé une équation empirique qui permet de modéliser les variations de constantes d'équilibre ou de vitesse de réactions mettant en jeu des composés aromatiques en fonction de la nature des substituants qu'ils portent. Les constantes utilisées dans ces équations, ont certes un caractère empirique, mais elles ont permis la prédiction de constantes d'équilibre et de vitesse de réactions en solution pour essayer d'en comprendre le mécanisme.¹⁷⁷

¹⁷⁷ Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W.; *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195.

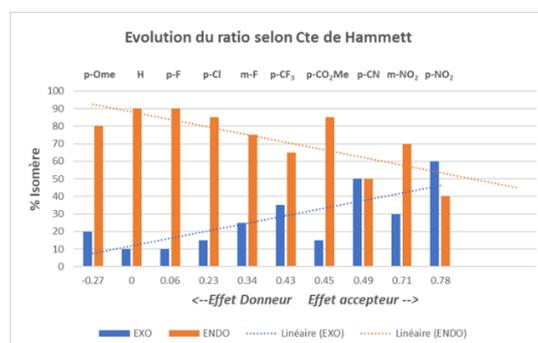
R	OMe	H	F	Cl	CO ₂ Me	CF ₃	CN	NO ₂
$\sigma_{\text{méta}}$	0.12	0	0.34	0.37	0.37	<i>nd</i>	<i>nd</i>	0.71
σ_{para}	-0.27	0	0.06	0.23	0.45	0.43	0.49	0.78
Effet I	-		---	--	--	--	--	---
Effet M	++		++	+	--	--	--	--

Tableau 6 – Constantes de Hammet pour les substituants usités.

Les valeurs positives de sigma σ traduisent une diminution de la densité électronique dues aux effets -I et -M et les valeurs négatives de sigma σ traduisent une augmentation de la densité électronique +I et +M. (**tableau 6**). Les deux graphes suivants illustrent pour chacune des cycloisomérisation (éther d'énol silylé) (**graphe 4**) et (alcène) (**graphe 5**) le ratio des isomères selon le coefficient σ des substituants sur le phényle. Dans le cas de la cycloisomérisation avec les éthers d'énols silylés, les substituants électroattracteurs conduisent à la formation du dérivé *endo* exclusivement.


 Graphe 4 - Ratio des isomères / σ des substituants sur le phényle (éthers d'énols silylés)

Dans le cas de la cycloisomérisation avec l'alcène comme nucléophile, les substituants électroattracteurs favorisent modestement la formation du dérivé *endo*.


 Graphe 5 - Ratio des isomères / σ des substituants sur le phényle (Alcènes)

Nous avons poursuivi notre étude sur la formation des composés bicycliques de type *exo* et *endo* du point d'un point de vue cinétique et les résultats seront présentés dans le paragraphe suivant.

3.4.5 Etude sur la cinétique de formation des dérivés bicycliques *exo* et *endo*

Nous nous sommes intéressés au suivi cinétique de formation des dérivés bicycliques *exo* et *endo*. Notre choix s'est porté sur les dérivés contenant le motif *para*-nitrophényle en raison du temps de réaction assez long (15 h) et du pourcentage différent des deux isomères formés. Lors de l'étendue de la réaction de cycloisomérisation réalisée précédemment, le dérivé ényne alcyne-*p*-nitrophényle **P4I** avait donné lieu à la formation du dérivé *exo* majoritaire **P16I** à 65 % et à 35% de son homologue *endo* **P17I** avec un rendement de 89% (**Schéma 100**).

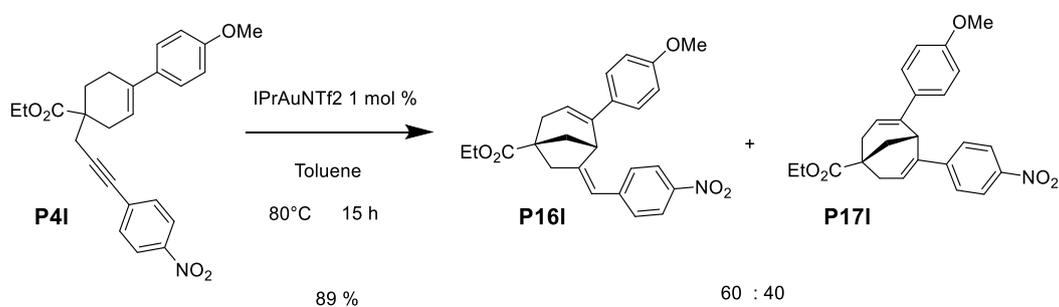
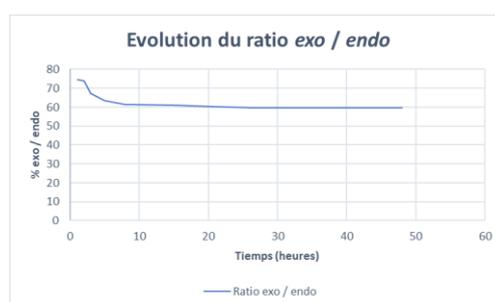
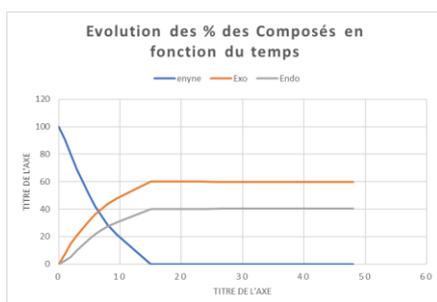


Schéma 100– Réaction de cycloisomérisation sur le dérivé alcyne-*p*-nitrophényle

Nous avons suivi la cinétique de formation des régioisomères *exo* et *endo* par des dosages en HPLC (mode de détection U.V) à intervalles réguliers avec un prélèvement effectué toutes les heures. Un système HPLC en mode isocratique nous a permis d'avoir une séparation optimisée des trois produits (ényne de départ/*exo*/*endo*). La première expérience nous avait permis de vérifier la bonne corrélation entre la mesure par RMN du proton du mélange et la mesure effectuée par HPLC pour le dosage des dérivés bicycliques *exo* et *endo* contenant le motif *para*-nitrophényle.



Graphes 6 et 7 – Cinétique des produits *exo* et *endo* formés

Le graphe 6 à gauche représente l'évolution de la disparition du dérivé ényne et l'évolution de la formation des dérivés *exo* et *endo* formés au cours du temps de la cycloisomérisation. La réaction est terminée à environ $t = 15\text{h}$, nous avons noté que les produits dérivés *exo* **P16I** et *endo* **P17I** sont formés dès le premier prélèvement. Le dérivé *exo* conserve sa prédominance tout au long de l'avancée de la réaction. Le graphe de droite représente l'évolution du ratio des dérivés *exo/endo* au cours de l'avancée de la réaction. Le ratio *exo/endo* évolue de 75 / 25 à $t = 1\text{h}$ (premier prélèvement) pour se stabiliser aux alentours de 60 / 40 à $t = 6\text{h}$, puis jusqu'au dernier prélèvement à 48 h il n'y a plus d'évolution. Nous pourrions émettre la supposition d'une cinétique de formation du composé *exo* un peu plus rapide que celle de son homologue *endo* pour expliquer sa prédominance. Pour vérifier qu'il n'y avait pas de réversibilité dans les cyclisations nous avons placé chacun des dérivés bicycliques *exo* et *endo* en présence du catalyseur dans les conditions opératoires similaires à la réaction de cycloisomérisation. Après une journée de chauffage, nous n'avons pas détecté de conversion de l'une forme vers une autre.

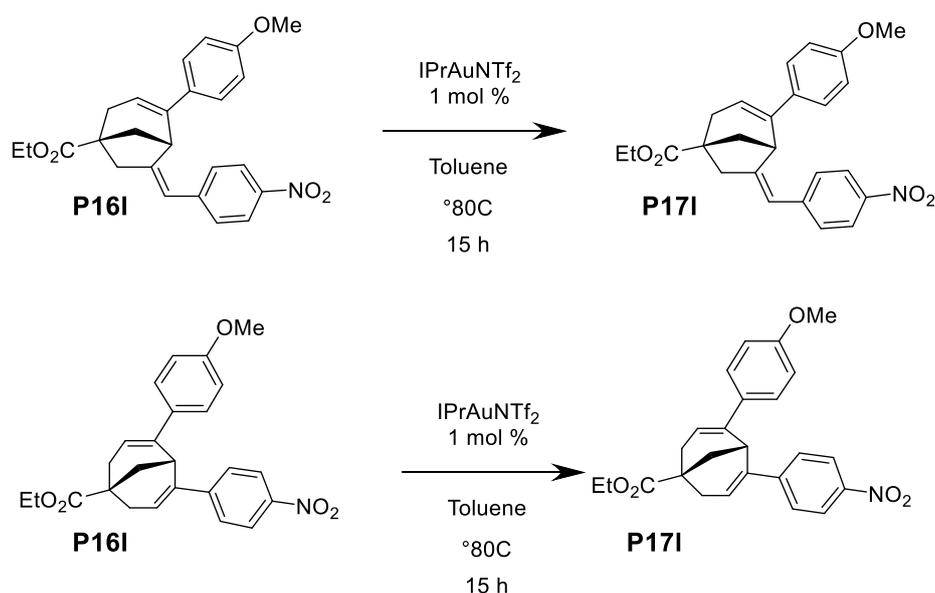


Schéma 101 - Dérivés nitro *exo* et *endo* en présence de complexes d'or

Ces résultats vont donc en faveur d'une cycloisomérisation non réversible avec un composé *exo* cinétique et *endo* thermodynamique. Une étude de modélisation moléculaire a été effectuée sur ces deux dérivés en vue de la compréhension du mécanisme des cycloisomérisations.

3.4.6 Modélisation moléculaire et mécanisme

Les complexes cationiques d'or activent les alcynes, ce qui favorise l'addition nucléophile sur les triples liaisons et dans la majeure partie des travaux décrits dans ce manuscrit c'est la fonction alcène de nos ényne qui a joué le rôle de nucléophile.

Dans le mécanisme proposé, l'ényne **P4** est activé par le complexe d'or pour former l'intermédiaire **B**. Ensuite l'addition nucléophile de la fonction alcène sur l'alcyne activé **B** pourrait se faire selon une voie 5-*exo* ou 6-*endo*.

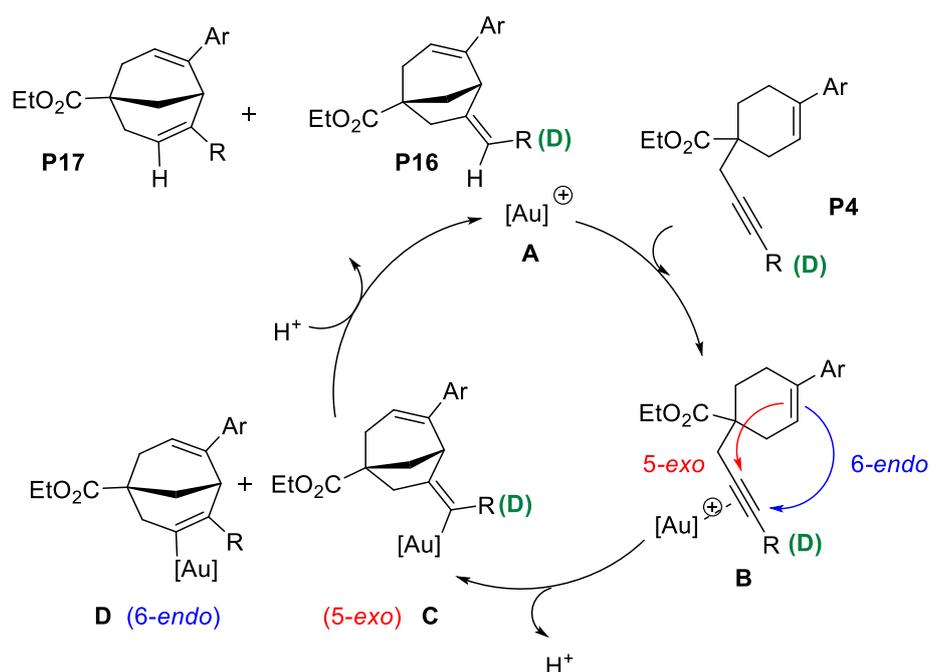


Schéma 102 – Mécanisme proposé pour la cycloisomérisation catalysée à l'or.

L'élimination de proton produirait alors les intermédiaires *vinyl-or* **C** ou **D** au cours des deux processus d'addition 5-*exo* ou 6-*endo*. La protodémétallation donnerait alors soit le dérivé de structure méthylène bicyclo[3.2.1]octène **P5**, ou alors le dérivé de structure bicyclo[3.3.1]nonanediène **P5**. Au cours de ce travail, nous avons montré que la cycloisomérisation d'un dérivé ényne avec une fonction alcyne vrai favorisait sélectivement la cyclisation de type 5-*exo*-dig, alors que les substituants alkyle ou aryle privilégiaient la cyclisation 6-*endo*-dig.

Dans le cas des dérivés alcynes vrais, la sélectivité de l'addition *anti* de la fonction alcène sur le complexe π **B**, a été démontrée par la préparation d'un dérivé propargylique analogue deutéré¹⁷⁸ **P3a-D** selon une procédure du groupe de Bew (**Schéma 103, Eq.1**).

La cycloisomérisation du dérivé alcyne deutéré a fourni le produit bicyclique **P7a-D**, issu de l'addition 5-*exo*, avec une stéréoisomérisation *Z* démontrée par les expériences NOe en RMN du proton (**Schéma 103, Eq.2**).

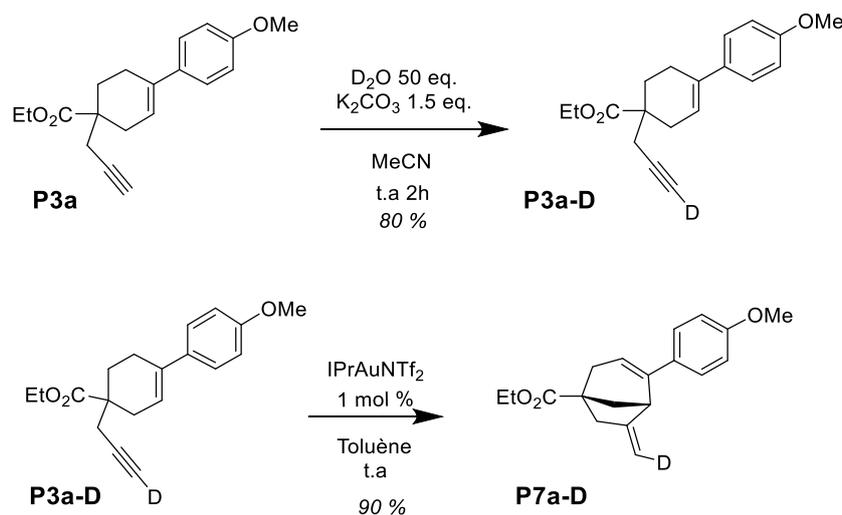


Schéma 103 –Préparation de l'ényne deutéré et cycloisomérisation catalysée à l'or

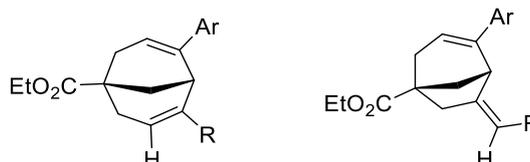
En outre, cette étude mécanistique a pu être complétée par des calculs de DFT réalisés par Fabien Fontaine-Vive à l'Institut de Chimie de Nice. La théorie de la fonctionnelle de la densité ou DFT (Density Functional Theory) est une méthode de calcul quantique permettant l'étude de la structure électronique de molécules ou d'intermédiaires qui peuvent être utilisées afin d'expliquer et de rationaliser des mécanismes réactionnels en chimie organique à la suite d'observations expérimentales.¹⁷⁹ Depuis le début du XXI^{ème} siècle, des avancées en chimie théorique ont été possibles grâce à l'augmentation rapide des ressources informatiques et à l'amélioration des algorithmes.

Ainsi des calculs DFT basés sur la stabilité des dérivés bicycliques de type *exo* (**P7**, **P12**, **P16**) et leurs homologues de type *endo* (**P8**, **P13**, **P17**) ont été réalisés. Les calculs ont été également réalisés sur les intermédiaires or **C** et **D** (**tableau 8**). La stabilité théorique dans le cas des isomères *endo* **P8** (H) **P13** (méthyle) **P17** (phényle) s'est avérée être toujours supérieure aux

¹⁷⁸ Bew, S.P.; Hiatt-Gipson, G.D.; Lovell, J.A.; Poullain, C. *Org. Lett.*, **2012**, 456-459.

¹⁷⁹ Corminboeuf, C.; Tran, F.; Weber, J. *J. of Mol. Struct.* **2006**, 762, 1-7.

dérivés *exo* **P7**, **P12**, **P16** (entrées 1, 3 et 5). Nous avons analysé la stabilité des complexes vinyl-or **C** et celui des intermédiaires **D** respectivement (entrées 2, 4, 6). Nous avons constaté que les valeurs théoriques étaient en accord avec les données expérimentales. L'isomère *exo* résultant de l'ényne **P3a** s'est avéré plus stable que le dérivé *endo* (entrée 2), tandis que les isomères *endo* étaient plus stables que les dérivés *exo* dans le cas des dérivés **P13a** et **P17a** (entrées 4, 6).



Entrée	R	X	Ratio théorique endo/exo (%)	Ratio expérimental endo/exo (%)
1	H	H		P7 : P8 1 : 99
2	H	[Au]	1 : 99	
3	Ph	H		P16a : P17a 90 : 10
4	Ph	[Au]	80 : 20	
5	Me	H		P12i : P13i 99 : 1
6	Me	[Au]	98 : 2	

Tableau 8 – Calculs de DFT

Nous avons également souhaité étudier l'influence du groupe ester sur le carbone quaternaire du cyclohexène.

3.4.7 Modification de la fonction ester

Jusqu'à présent, toutes les réactions de cycloisomérisations avaient été étudiées avec des énynes portant un groupement ester sur le carbone quaternaire de la chaîne alcyne. L'ester contribue sans doute au renforcement de l'effet de Thorpe-Ingold dans la réaction de cycloisomérisation. Nous avons donc cherché à évaluer cette influence avec des réactions de carbocyclisation sur des dérivés énynes homologues (de type alcyne-cyclohexène) avec des modifications de la fonction ester.

Dans un premier temps, la fonction ester de l'ényne **P3a** a été réduite avec l'alumino-hydrure de lithium dans un mélange THF / éther éthylique à 0°C. L'alcool **P18a** est isolé avec un rendement de 85% (**Schéma 104**). Deux composés supplémentaires de type éther ont été préparés à partir de l'alcool **P18a** : l'éther méthylique **P19a** et l'éther tétrahydropyrannyle THP

P20a. L'éther méthylique **P19a**, préparé par une réaction de Williamson par substitution nucléophile entre l'alcoolate généré par l'hydruire de sodium et l'iodure de méthyle est obtenu avec un rendement de 72%. La protection THP a été choisie pour former sur l'ényne **P20a** un mélange de diastéréoisomères. Les carbones asymétriques portés par le groupement THP et sur la partie cyclohexène sont séparés par deux atomes. Cet éloignement avait pour objectif de séparer potentiellement les diastéréoisomères sur colonne chromatographique sur gel de silice classique, avant ou après la cycloisomérisation. L'éther tétrahydropyrannyle **P20a** est synthétisé selon une procédure du groupe de Basu,¹⁸⁰ en faisant réagir le dihydropyrane sur l'alcool primaire avec une quantité catalytique d'acide *p*-toluènesulfonique et est obtenu avec un rendement de 56 % (**Schéma 104**). Les couples de diastéréoisomères sont bien observés en RMN du proton mais se sont révélés impossibles à séparer par chromatographie sur silice en phase normale ou en phase inverse.

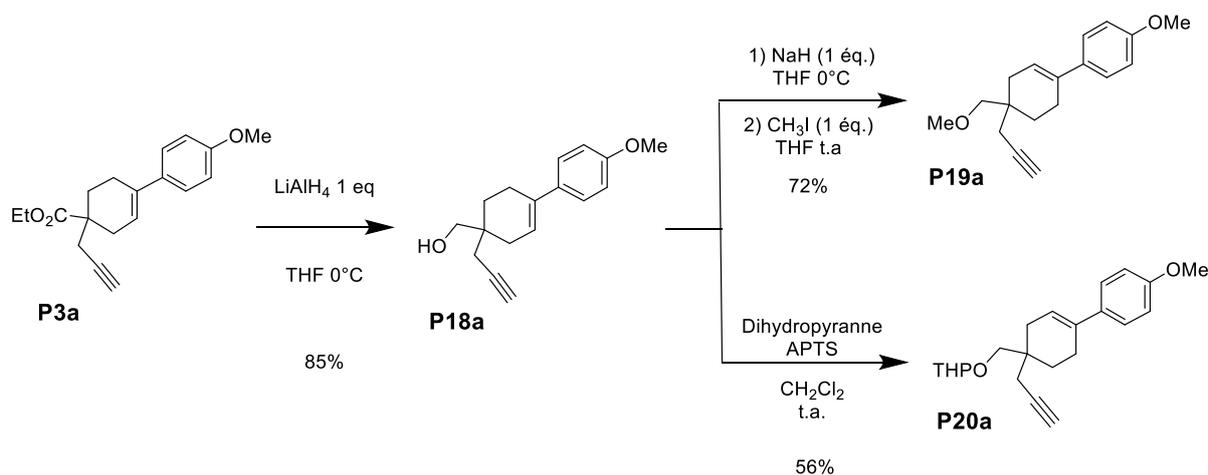


Schéma 104 - Préparation des énynes P18a, P19a et P20a

Dans un premier temps, les cycloisomérisations ont été réalisées avec la fonction alcool protégée. Dans le cas de l'éther méthylique, nous avons obtenu le composé bicyclique **P21a** avec un bon rendement à 75 %. La réaction nécessite un chauffage modéré à 40°C et est complète en 1h. Pour le composé ényne possédant le groupement pyrannyle **P20a**, le rendement obtenu en produit bicyclique **P22a** est un peu inférieur à 58%. Le temps de réaction est un peu plus long avec 1h30 de chauffage. La différence de taille entre les deux groupements alkykes sur l'oxygène génère probablement une gêne stérique lors de la cyclisation. Dans les deux cas, en accord avec les observations précédentes sur les alcynes

¹⁸⁰ Pimkov, I.V.; Serli-Mitasev, B.; Antoinette A. Peterson A. A.; Ratvasky S.C.; Hammann, B.; Basu P. *Chemistry – A European Journal* **2015**, *21*, 17057-17072.

vrais portant des chaînes propargyliques et homopropargyliques et de manière comparable avec la cycloisomérisation de l'analogue ényne **P3a** avec l'ester, nous avons obtenu le produit de cyclisation issu de la seule attaque en *5-exo-dig*. Dans les deux réactions avec les énynes éthers, l'isomérisation de la double liaison vinylique n'est pas observée, là aussi de manière similaire aux cycloisomérisations testées dans ces mêmes conditions (**Schéma 105, Eq.1**).

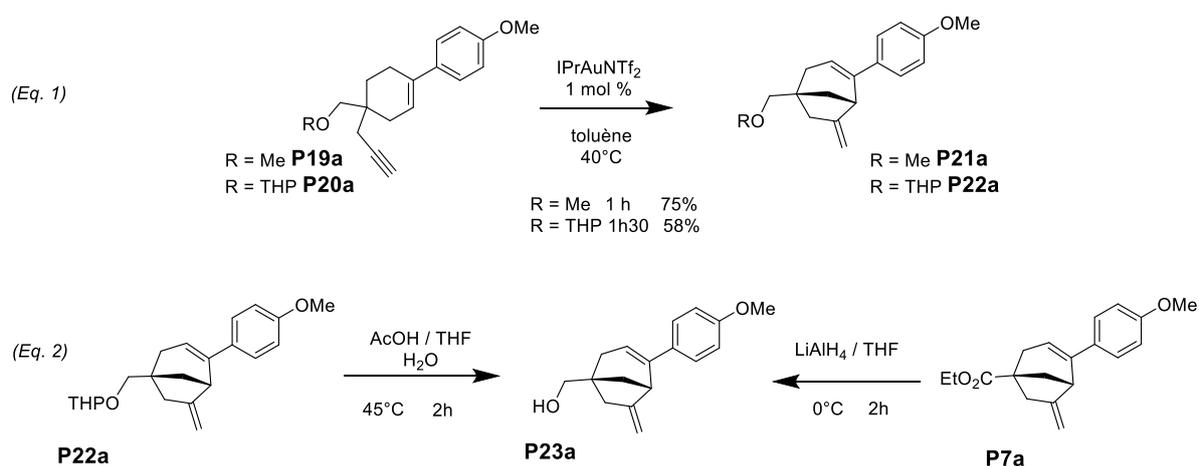


Schéma 105 - Cycloisomérisation des énynes éthers P19a et P20a -

Obtention de l'alcool P23a par déprotection de l'éther P22a ou par réduction de l'ester P7a

Le produit bicyclic **P22a** avec la protection THP est isolé sous forme d'un mélange de diastéréoisomères. Cependant, le spectre RMN du produit bicyclic formé ne présentant pas de signaux dédoublés, nous avons souhaité lever toute ambiguïté et vérifier que l'alcool **P23a** issu de la déprotection du dérivé bicyclic **P22a** était bien racémique. La déprotection s'effectue en conditions acides selon une procédure de la littérature.¹⁸¹ Parallèlement la réduction de l'ester du dérivé bicyclic **P7a** racémique a été réalisé et a conduit à l'alcool **P23a** racémique. La chromatographie sur colonne chirale a permis une séparation des deux énantiomères du dérivé alcool **P23a** (**Schéma 105, Eq.2**). La comparaison des deux lots d'alcool obtenus par déprotection du dérivé éther THP et celui obtenu par réduction de l'ester **P7a** a bien confirmé que dans les deux cas nous avons un mélange racémique.

Nous avons également étudié la cycloisomérisation de l'alcool non protégé **P18a**. La présence de la fonction hydroxy avec ses propriétés nucléophiles pouvait en effet jouer

¹⁸¹ Bernady, K. F.; Brawner Floyd, M.; Poletto, J. F.; Weiss, M. J.; *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1438-1447

vraisemblablement un rôle dans le mécanisme de la cyclisation.¹⁸² L'essentiel des cycloisomérisations décrites dans ce manuscrit étant effectuée en l'absence de nucléophile externes, nous nous attendions ici à de nouvelles structures issues d'une compétition entre nucléophiles (alcène *versus* hydroxy).

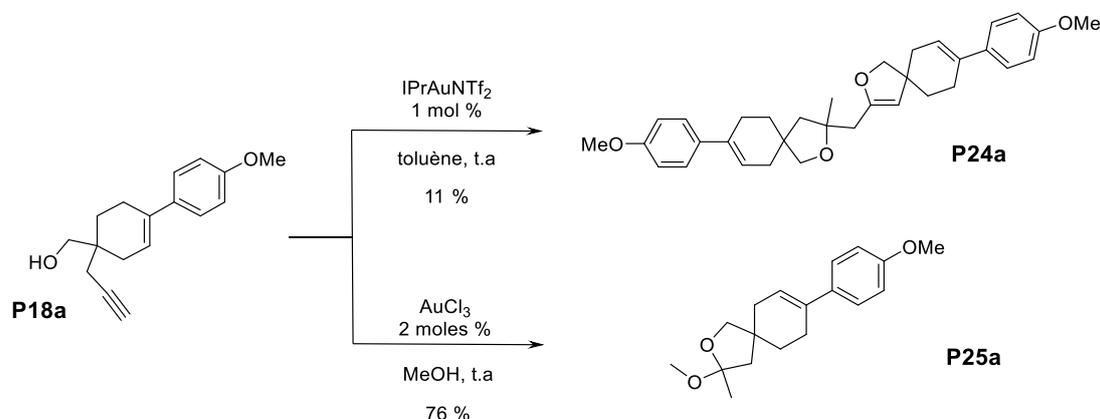


Schéma 106 - Cycloisomérisation de l'ényne alcool X avec catalyseur or(I) et or(III)

Une première expérience est réalisée avec le catalyseur à l'or(I) avec un ligand NHC l'IPrAuNTf₂ à 1 mol % dans le toluène à température ambiante qui sont les conditions optimisées pour nos énynes. Puis, une autre expérience est réalisée en présence du trichlorure d'or dans le méthanol à température ambiante (**Schéma 106**). Ces conditions opératoires s'inspirent des travaux de notre équipe qui a réalisée des travaux pionniers dans le domaine de la cycloisomérisation de diols bis-homopropargyliques.¹⁸³ Plusieurs observations sont avancées à la vue des résultats obtenus. Avec le catalyseur à l'or(I) IPrAuNTf₂, un mélange complexe est obtenu. Un produit **P24a** issu d'une double condensation est partiellement identifié en raison de sa pureté insuffisante. Cependant le groupement hydroxy a semble-t-il attaqué la triple liaison pour former un dérivé spirannique. Dans la seconde expérience, l'acétal spirannique obtenu **P25a** avec un rendement de 76 % confirme là-aussi l'addition nucléophile intramoléculaire de l'hydroxy sur la fonction alcyne activé pour former le dérivé spiro **P25a**. Une seconde attaque intermoléculaire cette fois-ci, initiée par le méthanol explique la formation de l'acétal ce qui avait été également observé dans le groupe (**Schéma 107**).

¹⁸² Genin, E.; Antoniotti, S.; Michelet, V.; Genêt, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4949-4953.

¹⁸³ Antoniotti, S.; Genin, E.; Michelet, V.; Genêt, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *28*, 9976-9977.

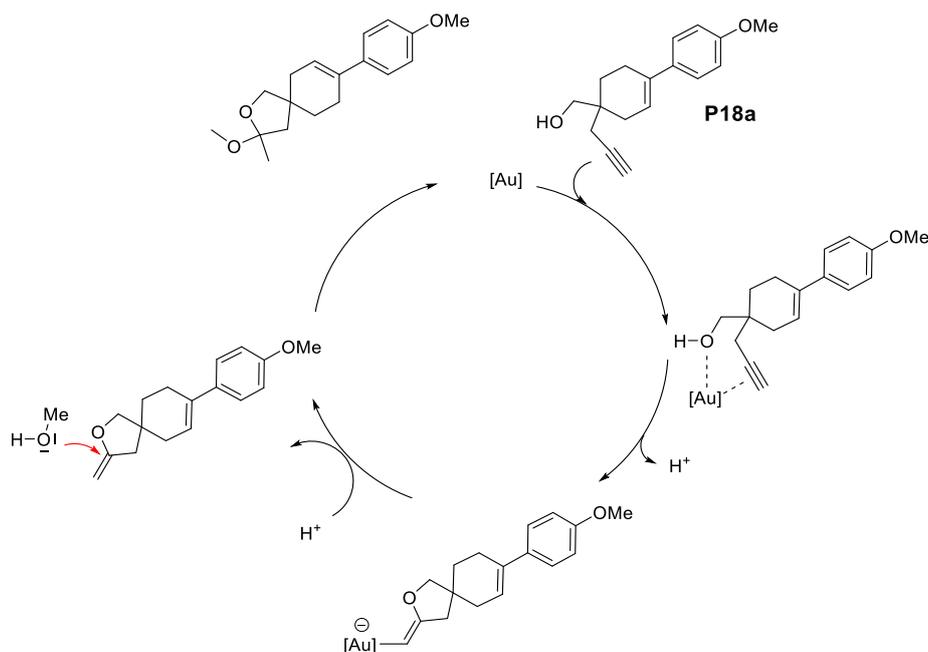


Schéma 107 – Mécanisme proposé pour la formation de l'acétal P25a

Nous n'avons pas effectué d'autres essais ni de réactivité, ni de fonctionnalisation dans la mesure où nous nous sommes parallèlement intéressés à la synthèse asymétrique de composés bicycliques.

3.5 Cycloisomérisation de l'ényne P7a - Synthèse asymétrique.

3.5.1 Introduction

Un objet ou une entité moléculaire est dit chirale, si il ou elle n'est pas superposable à son image dans un miroir. Les deux structures « images » sont ainsi dénommées énantiomères. La notion de chiralité est essentielle dans les processus de reconnaissance moléculaire dans le monde du vivant.¹⁸⁴ En effet de nombreuses molécules générées par le monde vivant sont chirales (protéines, sucres...) et l'activité biologique de deux énantiomères peut être différente selon leur configuration. L'industrie pharmaceutique prend en compte ce phénomène de chiralité dans la conception de « petites molécules ». Les chimistes vont donc s'efforcer de synthétiser un seul énantiomère pur avec différentes stratégies possibles qui peuvent être divisées en trois grandes catégories :

¹⁸⁴ Kagan, H.B; Tabart, M. *Actualité chim.* **2015**, 393-394, 31-38.

- *la synthèse asymétrique
- *la synthèse basée sur la stratégie du « pool chiral »
- *la résolution ou dédoublement racémique.

La synthèse asymétrique consiste à préparer un produit sous forme d'un énantiomère en partant d'une matière première achirale. Cette transformation nécessite un réactif ou un catalyseur chiral ainsi une petite quantité de catalyseur permet de former un énantiomère pur.

La synthèse en pool chiral est basée sur la production d'un énantiomère pur à partir d'une matière première chirale appelée « pool chiral » facilement disponible et énantiopure. Cette matière de départ peut-être généralement d'origine naturel comme les acides aminés, les glucides, et les terpènes et les réactions impliqués sont diastéréosélectives.

La séparation des deux énantiomères d'un mélange racémique peut être effectuée par **dédoublement racémique**. Elle peut être réalisée par la formation de sels diastéréoisomères, qui peuvent être séparés par cristallisation suivie de la libération de l'énantiomère voulu.

Le schéma suivant regroupe les deux stratégies envisagées pour l'obtention des molécules bicycliques pontées énantiomériquement pures.

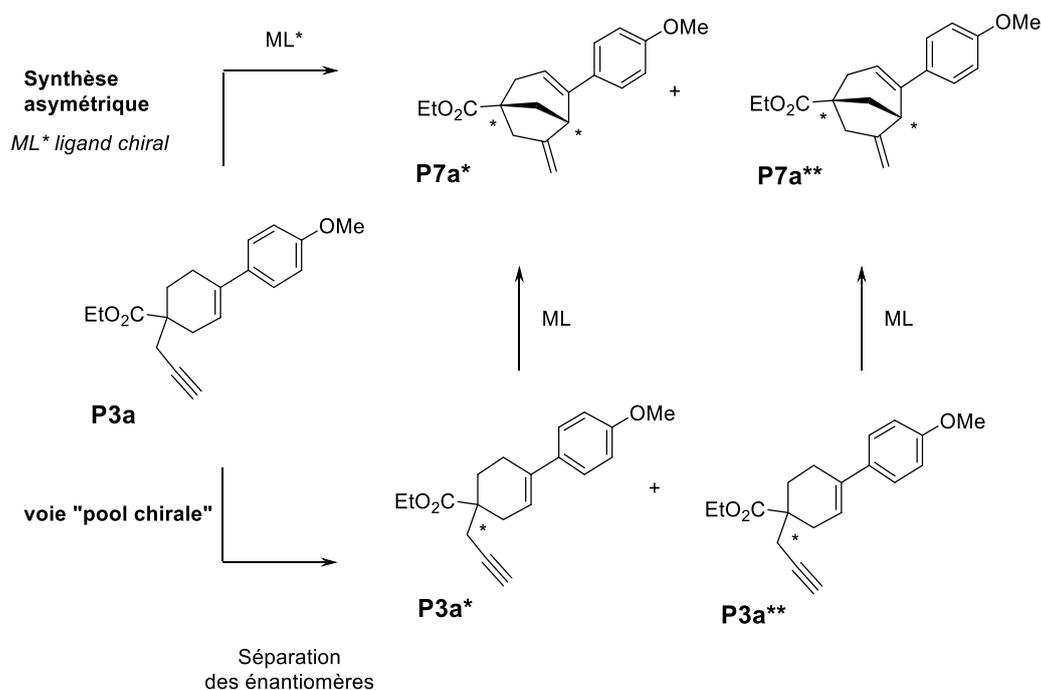


Schéma 108 - Voies envisagées pour l'obtention des bicycles pontés énantiomériquement purs.

Ainsi nous nous sommes intéressés au développement d'une version énantiosélective de la réaction de cycloisomérisation de l'ényne 1,6 **P3a**. Avec la création d'un second centre chiral au cours de cette transformation, la possibilité de développer une version énantiosélective nous est apparue particulièrement attractive. Le système catalytique que nous avons sélectionné en version racémique est un complexe d'or(I) avec un ligand carbène *N*-hétérocyclique. A ce jour, l'accès à un ligand chiral de la classe des NHC reste un véritable défi¹⁸⁵ et fait l'objet d'étude de notre groupe.¹⁸⁶ L'accès aux catalyseurs chiraux avec des ligands phosphines atropoisomères est plus aisé et la cycloisomérisation de l'ényne 1,6 **P3a** fonctionne également avec le catalyseur à l'or(I) PPh₃AuNTf₂, mais avec une sélectivité moindre sur le contrôle de l'isomérisation de la double liaison vinylique de **P7a** vers **P9a**. Dans la littérature, les groupes de Toste,¹⁸⁷ d'Echavarren,¹⁸⁸ et de notre équipe^{189,190,191} ont développé plusieurs méthodologies efficaces avec des ligands phosphines chiraux de type atropoisomère comme le (*R*)-BINAP-(AuCl)₂ **238**, le (*R*)-MeO-DTBM-BIPHEP **239**, le (*R*)-DTBM-SEGPHOS **240**.

3.5.2 Cycloisomérisation en présence d'un catalyseur chiral

Nous avons testé quelques combinaisons métal-ligand et co-catalyseur permettant d'accéder à une efficacité et une sélectivité maximale. Nous avons réalisé quelques essais en présence de deux complexes d'or(I) bimétallique le (*R*)-BINAP-(AuCl)₂ **238**, et le (*R*)-DTBM-SEGPHOS-(AuCl)₂ **240**. Deux paramètres ont été volontairement fixés : le solvant (le toluène) et la température (t° ambiante). Un suivi par chromatographie chirale en SFC a permis d'évaluer les excès énantiomériques (*ee*) pour chacun des produits **P7a** et **P9a**.

¹⁸⁵ Kong, L.; Morvan, J.; Pichon, D.; Jean, M.; Albalat, M.; Vives, T.; Colombel-Rouen, S.; Giorgi, M.; Dorcet, V.; Roisnel, T.; Crévisy, C.; Nuel, D.; Nava, P.; Humbel, S.; Vanthuyne, N.; Mauduit, M.; Clavier, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 1, 93–98

¹⁸⁶ Tang Y.; Benaissa, I.; Huynh, M.; Vendier, L.; Lugan, N.; Bastin, S.; Belmont, P.; César, V.; Michelet, V. *Angew. Chemie. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 7977-7981.

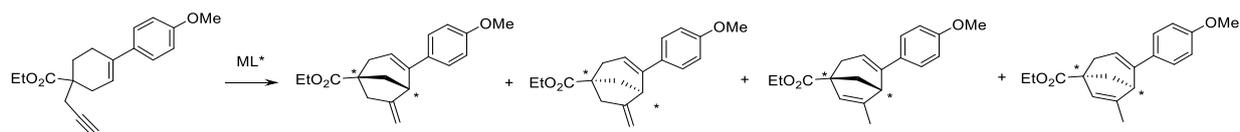
¹⁸⁷ Sethofer, S.G.; Mayer, T.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8276-8277.

¹⁸⁸ Munoz, M. P.; Adrio, J.; Carretero, J. C.; Echavarren, A. M. *Organometallics* **2005**, *24*, 1293-1300.

¹⁸⁹ Chao, C.-M.; Vitale, M. R.; Toullec, P. Y.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1319 – 1323.

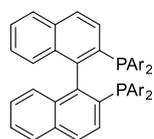
¹⁹⁰ (a) Pradal, A.; Chao C.-M., Toullec, P. Y.; Michelet, V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1021–1029. (b) Pradal, A.; Chao C.-M., Toullec, P. Y.; Michelet, V. *Synthesis* **2011**, *10*, 1501–1514.

¹⁹¹ Chao C.-M., Beltrami, D.; Toullec, P. Y.; Michelet, V. *Chem. Commun.* **2009**, 6988-6990.

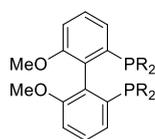


Entrée	Ligand L*	Co-catalyseur	Rdt % ^a	% P7a (%P9a)	ee P7a	ee P9a
1	(R)-BINAP	AgSbF ₆	11	62 (38)	0	0
2	(R)-BINAP	AgOTf	19	48 (52)	0	0
3	(R)-DTBM SEGPPOS	AgSbF ₆	39	58 (42)	0	0
4	(R)-DTBM SEGPPOS	AgOTf	71	43 (57)	2	0
5	(R)-DTBM SEGPPOS	Na BAR _F	51	45	-14	-

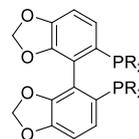
^a Mélange 2a / 3a déterminé par RMN du proton correspondant au mélange P7a/P9a



238 (R)-BINAP X
Ar = Ph



239 (R)-DTBM-MeOBIPHEP X
R = 3,5-(t-Bu)₂-4-MeOC₆H₂



240 (R)-DTBM-SEGPHOS X
R = 3,5-(t-Bu)₂-4-MeOC₆H₂

Tableau n° 9 – Résultats des essais avec des ligands chiraux.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le **tableau 9**. Tout d'abord, aucun excès énantiomérique n'a été observé pour les entrées 1 à 4. En outre, nous avons également mis en évidence une divergence de réactivité selon les catalyseurs et les co-catalyseurs employés. Si les rendements sont variables (de 11 % à 71%), la faible sélectivité en faveur du dérivé **exo P7a** comparé au dérivé **exo isomérisé P9a** est restée problématique. Dans le cas de l'entrée 5, nous avons observé un excès énantiomérique significatif avec l'utilisation du (R)-DTBM-SEGPHOS-AuCl / Na BAR_F, mais un produit secondaire non séparable et non identifié et présent à plus de 40 % a rendu cette expérience difficilement exploitable.

Compte tenu de ces résultats préliminaires, nous avons préféré nous intéresser à la voie « pool chiral » basée sur la séparation des deux énantiomères de **P3a** et l'étude de leur réactivité dans les cycloisomérisations.

3.5.3 Séparation des énantiomères de l'ényne **P3a** et du bicyclic ponté **P7a**

Au laboratoire, une chaîne UPLC équipée de plusieurs colonnes avec des phases chirales différentes nous a permis d'évaluer différents systèmes de colonnes et de solvant afin d'obtenir un choix optimal de séparation, l'ensemble de ces colonnes analytiques chirales

ayant leurs homologues transposables en mode préparatif. Dans le cas de notre ényne **P3a**, le système retenu a été une séparation sur colonne WHELK (*S,S*) avec un éluant isocratique heptane/éthanol 90/10 ce qui a conduit à l'obtention de 0.9 g de chaque énantiomère pur. Les énantiomères de l'ényne **P3a** sont cristallins et sur l'un d'eux **P26a**, une détermination de la configuration absolue a été réalisée par diffraction des rayons X¹⁹² montrant que le carbone quaternaire a une configuration (*R*). L'autre énantiomère **P27a** par déduction est de configuration *S*, car les énantiomères proviennent de la séparation d'un même mélange racémique.

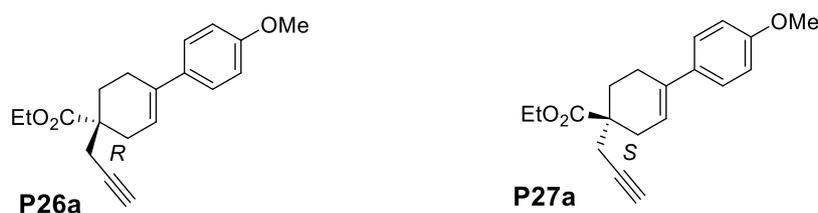


Schéma 109 – Enantiomères P26a et P27a

La cycloisomérisation de chacun des énynes énantiomériquement purs **P26a** et **P27a** a été réalisée dans les conditions similaires à celles utilisées pour le mélange racémique. Mais avant de procéder aux réactions de cyclisation, nous avons procédé à la séparation des énantiomères du dérivé bicyclique ponté racémique **P7a**. Ainsi avec des produits purs et authentifiés, nous avons évalué la cycloisomérisation du point de vue de la stéréosélectivité et ainsi attribuer avec certitude la filiation des lots énantiomères au cours des étapes.

Après une mise au point pour la séparation sur le système UPLC chirale pour le dérivé bicyclique ponté **P7a**, la séparation a été optimisée sur une colonne AD avec un éluant isocratique méthanol/acétonitrile 15/85. La chromatographie préparative a été réalisée sur une colonne de 1.4 kg avec deux injections successives de 0.41g de racémique. Ainsi 0.33 g de chaque énantiomère pur ont pu être isolé (Schéma 110).

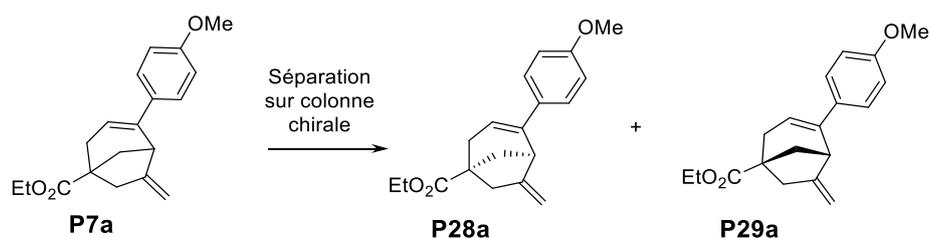


Schéma 110 – Enantiomères P28a et P29a

¹⁹² Voir l'annexe n° X pour les données et calculs liés aux rayons X

3.5.3.1 Configuration absolue des énantiomères bicycliques pontés **P7a**

Les deux composés énantiomères sont huileux tout comme le racémique. Pour obtenir les informations essentielles de chiralité, la technique par Diffraction des Rayons X (DRX) sur monocristal n'a donc pas pu être utilisée dans ce cas. Nous nous sommes tournés vers une autre méthode : la spectroscopie chiroptique qui comprend les analyses par dichroïsme circulaire vibrationnel (VCD) et par dichroïsme circulaire électronique (ECD). Le **schéma 111** ci-dessous illustre la gamme d'énergie correspondant à ces méthodes. Le dichroïsme circulaire est la capacité d'une molécule à absorber différemment à gauche (PCG) et à droite (PCD) la lumière polarisée circulairement, les composés à analyser étant en général mis en solution.

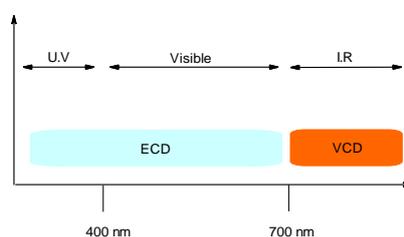


Schéma 111 - Méthodes chiroptiques et gammes d'énergie correspondantes

La détermination de configuration absolue par VCD et ECD a donc nécessité trois étapes : premièrement une mesure des spectres de dichroïsme circulaire des deux énantiomères a été réalisée. Ensuite la modélisation des spectres par des méthodes de chimie quantique (DFT, TD-DFT) a été réalisée pour une configuration absolue choisie. Pour finir, c'est la comparaison des spectres mesurés et calculés qui a permis de déterminer la configuration absolue.¹⁹³ Le service Physico-Chimie Analytique de l'IDRS réalise les analyses VCD et ECD. Les calculs de modélisation ont été réalisés par le Spectropôle de l'Université de Marseille. L'étape de modélisation nécessite de décrire correctement la solution mesurée. Particulièrement en VCD, des effets d'environnement comme par exemple l'existence d'interactions soluté-solvants, peuvent avoir d'importantes conséquences sur la forme du spectre. Cette technique connaît un essor depuis une dizaine d'années et est notamment utilisée par l'industrie pharmaceutique.¹⁹⁴ La configuration absolue de chacun des énantiomères bicycliques pontés **P28a** (*R, R*) et **P29a** (*S, S*) a été ainsi déterminée par cette méthode (**schéma 112**).¹⁹⁵

¹⁹³ Structure Elucidation in Organic Chemistry: The Search for the Right Tools, First Edition. Edited by M.-M. Cid and J. Bravo. Published 2015 by Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

¹⁹⁴ Merten, C.; Golub, T.P.; Kreienborg, N.M. *J. Org. Chem.* 2019, 84, 8797–8814.

¹⁹⁵ Résultats décrits en annexe.

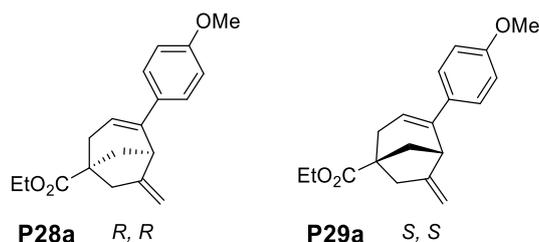
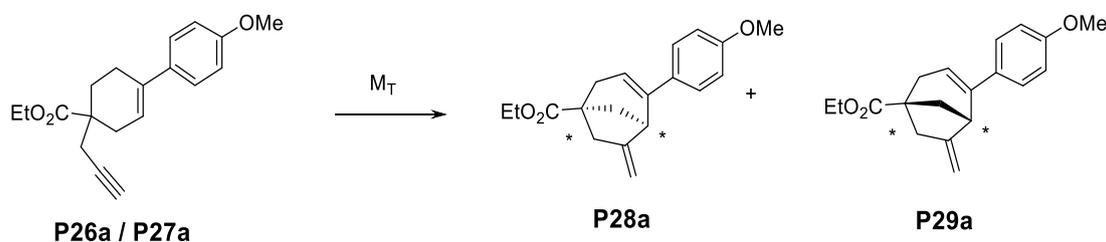


Schéma 112 – Configuration absolue des énantiomères P28a et P28b.

3.5.5 Cycloisomérisation des énynes énantiomériquement pures et dérivatisation

Les énynes énantiomériquement pures **P26a** et **P27a** ont été engagées dans les réactions de cycloisomérisations dans les conditions précédemment optimisées dans le cadre du produit racémique en présence de complexe d'or(I) et d'indium(III). Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant :



Entrée	Enyne	Cat. mol %	exo/exo iso	Rdt ^a	ee 28a	ee 29a
1	P26a (<i>R</i>)	IPrAuNTf ₂ 1%	99 / <1	83 %	99	0
2	P26a (<i>R</i>)	InCl ₃ 5%	99 / <1	75 %	99	0
3	P27a (<i>S</i>)	IPrAuNTf ₂ 1%	99 / <1	75 %	2	97
4	P27a (<i>S</i>)	InCl ₃ 5%	99 / <1	80 %	0	99

^a Rendement isolé. ^b

Tableau 10 – Résultats des cycloisomérisations avec les énynes chirales.

Les cycloisomérisations avec les énynes énantiomériquement pures **P26a** et **P27a** ont donc conduit de manière comparable aux réactions en série racémique aux énantiomères **P28a** et **P29a** avec des rendements respectifs pour la catalyse à l'or de 83% et 75 % en présence d'IPrAuNTf₂. L'utilisation d'indium a permis également d'accéder aux mêmes énantiomères avec de bons rendements, l'utilisation plus détaillée des complexes d'indium sera présentée au chapitre suivant. Les produits bicycliques formés sont isolés énantiomériquement purs et conformes en pureté optique avec les énantiomères bicycliques « authentiques » issus de la séparation sur colonne chirale. Ainsi l'ényne **P26A** avec une configuration *R* du carbone quaternaire entraîne la formation de l'énantiomère bicyclique (*R, R*) **P28A** et l'ényne **P27a** avec une configuration *S* a conduit à la formation de l'énantiomère bicyclique (*S, S*) **P29A**. Il n'y a pas d'épimérisation d'observée lors des cyclisations. Les spectres ECD des énantiomères

formés se sont révélés identiques aux spectres ECD obtenus lors de la première détermination de la configuration absolue avec cette technique et constituent donc une empreinte digitale de chaque énantiomère et permettant ainsi de confirmer leur configuration absolue. Au cours de la cycloisomérisation, le carbone quaternaire de l'ényne reste inchangé dans le bicyclic car il ne subit aucune rupture de liaison. Lorsqu'il est racémique ou lorsqu'il a une configuration absolue marquée *R* ou *S*, il conserve cette configuration initiale. Lors de la réaction de cycloisomérisation, un carbone tertiaire chiral est formé, le carbone quaternaire se trouvant lié avec le carbone tertiaire par le pont du bicyclic. Ainsi intrinsèquement et de par la géométrie du substrat le pont formé se situe au-dessus ou bien au-dessous du bicyclic. Ayant obtenu les deux énantiomères **P28A** et **P29A**, nous nous sommes alors intéressés à la dérivatisation de ces deux composés. Cet aspect sera évoqué au point post fonctionnalisation **3.8**. Au cours des réactions de cycloisomérisation, nous avons pu faire varier la taille du bicyclic en augmentant la longueur de chaîne de l'alcyne de notre ényne. Avec une chaîne homopropargylique, un composé de structure méthylène-bicyclo[3.3.1]nonène **P10h** est obtenu par addition de type *exo*. Avec une chaîne alcynes de longueur équivalente, le méthyl-propargyl où la triple liaison n'est plus terminale, nous avons obtenu un composé issu de l'addition de type *endo* de structure méthyl-bicyclo[3.3.1]nonanediène **P13i**. Nous nous sommes intéressés au dérivé ényne avec une chaîne alcynes de type éthyle propargyle.

3.6 Cas particulier : de l'alcynes de type éthyl-propargyle

3.6.1 Formation inattendue d'un dérivé tricyclique

Les investigations se sont donc poursuivies avec le dérivé ényne **P3j**. La cycloisomérisation pouvait former potentiellement des dérivés issus de l'addition *exo* et/ou *endo* (**Schéma 113**).

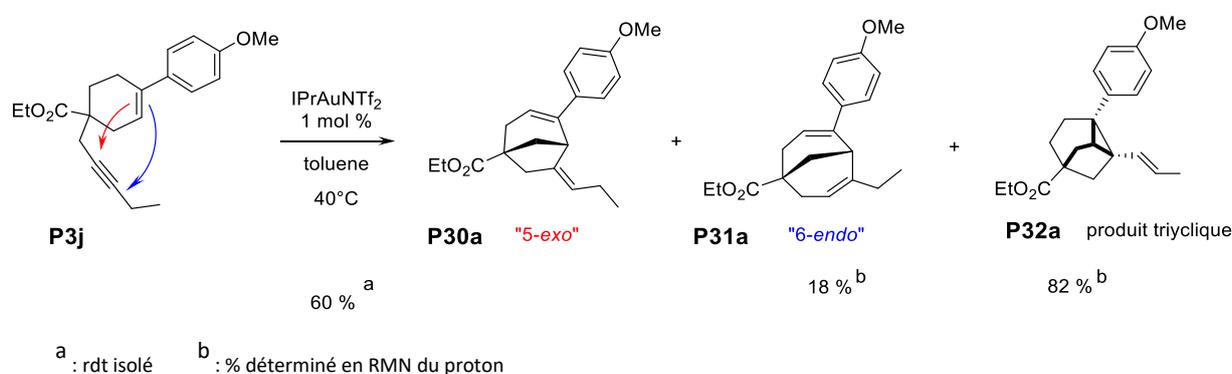


Schéma 113 – Cycloisomérisation sur l'ényne avec l'alcynes pent-2-ynyle

Après 2 h de réaction un mélange non séparable avec un ratio de 82/18 de deux produits isobares et au produit de départ a été isolé avec 60 % de rendement. L'analyse du mélange par RMN haut champs (^1H , ^{13}C , exp. 2D cosy, HMBC, HSQC, Noesy et Roesy) a révélé pour le produit majoritaire une structure inattendue tricyclique **P32a** : 2-(4-méthoxyphényl)-1-[*rac-E*-prop-1-enyl]tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]octane-5-carboxylate d'éthyle. La représentation en 3D avec le logiciel DS Visualizer © a permis de se rendre compte du volume polyédrique occupé par la structure carbonée tricyclique. Le polyèdre a pour coté le cyclohexyle, l'autre côté est le cycle cyclopentényle. Ces deux cycles 5 et 6 sont reliés par une liaison qui associe les deux carbones porteurs du groupe phényle et l'autre de la chaîne allylique formant l'unité cyclopropyle.

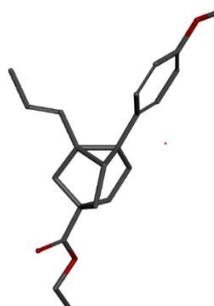


Illustration 4 – Représentation 3D de la structure P32a avec DS Visualizer ©

Le second produit minoritaire à 18 % est identifié comme la structure bicyclique 4-ethyl-6-(4-méthoxyphényl)bicyclo[3.3.1]nona-3,6-diene-1-carboxylate d'éthyle **P31a** issu de l'addition 6-*endo*-dig et est comparable à ce que nous avons observé pour la formation de l'analogue ényne avec une chaîne alcyne méthyl-propargyle. La formation du squelette tricyclique à partir de l'ényne pentynyle est inattendue comparativement aux résultats obtenus avec les homologues énynes de l'alcyne propargyle et méthyl-propargyle. L'apport de la complexité moléculaire par la présence d'un motif tricyclique tridimensionnel est avantageuse et nous avons tenté d'améliorer l'accès à ces dérivés. En outre, le motif tricyclo-[3.2.1.0^{2,7}]octane apparaît dans plusieurs analogues de produits naturels et nous allons consacrer un point bibliographique (5.5.3) à leurs descriptions et également à une sélection de méthode de synthèse de ce motif, avant de présenter nos résultats d'optimisation.

3.6.2 Point bibliographique sur les dérivés tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]octane.

3.6.2.1 Introduction

Un grand nombre de voies synthétiques ont été développées pour la construction du squelette tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]octane. Plusieurs articles qui y sont consacrés, sont relatifs à l'élaboration de ce fragment caractéristique de certains dérivés diterpènes naturels pentacycliques comme le trachylobane **245**.¹⁹⁶

3.6.2.2 Sélection de quelques voies de synthèses

Parmi les voies de synthèse pour la préparation du motif tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]-octane, les premiers articles concernent des réactions intra- ou inter moléculaires initiées par une base (addition de Michael) ou bien catalysées par un métal de transition. Des additions intramoléculaires d'un composé α -diazo-carbonyl sur une double liaison de type énone sont également décrites. Aujourd'hui, une méthodologie efficace par réaction intramoléculaire de Diels et Alder est plus largement employée.

3.6.2.2.1 Réaction intramoléculaire de Michael

Dans le cadre de ses travaux portant sur la synthèse totale du trachylobane **245**, le groupe de Cory¹⁹⁷ a mis au point une stratégie pour préparer le motif tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]octanone avec une réaction domino. L'énolate **242** préparé à partir du synthon cyclohexénone **243** réagit sur l'isopropyle du bromure de triphénylphosphonium (ITB) *in situ* conduisant ainsi à la structure tricyclique. La séquence globale enchaîne la création de deux nouveaux cycles adjacents à une structure cyclique existante. Cory nomme ce processus comme étant une bicyclo-annulation. Les rendements obtenus restent modestes allant jusqu'à 45 % pour des cyclohexones simples et est de 23 % pour un dérivé du trachylobane. Quelques temps plus tard, le même groupe utilisera la même stratégie de réaction domino avec une nitro-oléfine comme accepteur de Michael et obtiendra des rendements allant de 13 à 58% (**Schéma 114**).

¹⁹⁶ Fraga, B. M.; *Phytochemical Analysis*, **1994**, 5, 49-56.

¹⁹⁷ Cory, R. M.; Renneboog, R. M. *Can.J Chem.* **1985**

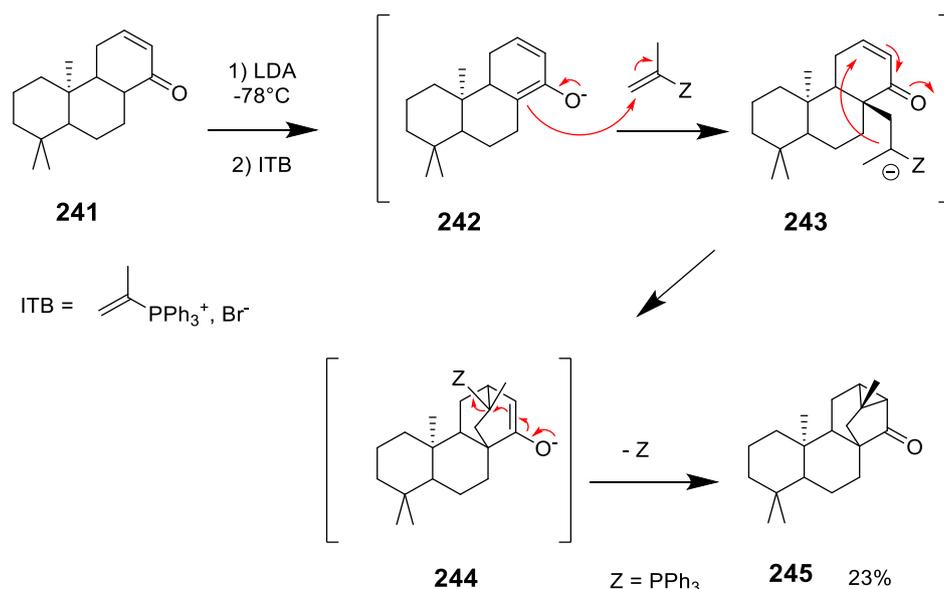


Schéma 114 – Synthèse du Trachylobane par bicyclo-annulation d'une cyclohexénone par Cory

La méthodologie par la réaction en tandem de Michael, pour former successivement les deux cycles, a également été développée avec différents réactifs d'annélation contenant notamment les accepteurs de Michael comme des isopropényl-phénylesulfones,¹⁹⁸ des vinylselenoxides¹⁹⁹ porteurs de bons groupes fonctionnels partant.

3.6.2.2 Addition intramoléculaire d'un composé α -diazo-carbonyl sur une double liaison de type énone.

Le groupe de Abad a décrit une préparation efficace du motif tricyclo [3.2.1.0^{2,7}] octane-6-one par addition intramoléculaire d'un composé α -diazo-carbonyl **247** sur une double liaison de type énone. L'étape de cyclisation s'accompagne d'un excellent rendement de 95%. Ce travail s'inscrit dans le cadre d'une approche synthétique générale stéréosélective de diterpénoïdes polycycliques **248** comme le trachylobane, provenant de la carvone (**Schéma 115**).²⁰⁰

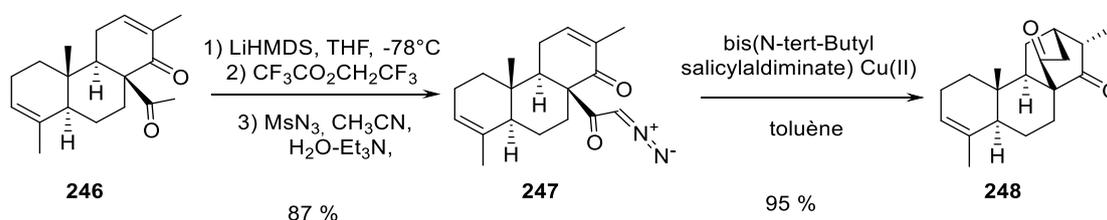


Schéma 115 – Bicyclo-annulation d'une cyclohexénone par Abad

¹⁹⁸ Cory, R. M.; Renneboog, R. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3898-3904.

¹⁹⁹ Hagiwara, H.; Sakai, H.; Kirita, M.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Ando, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1445-1449.

²⁰⁰ Abad, A.; Agulló, C.; Cuñat, A. C.; Navarro, I.; M.; Ramírez de Arellano, M. C. *SynLett*, **2001**, 349-352.

3.6.2.2.3 Réaction intramoléculaire de Diels et Alder.

La réaction intramoléculaire de Diels-Alder fournit également une stratégie de synthèse intéressante pour la construction de carbocycles et d'hétérocycles complexes. La réaction intramoléculaire de Diels-Alder des 5-vinyl-1,3-cyclohexadiènes **249** substitués a été étudiée par le groupe de Trauner.²⁰¹ La stratégie utilisée pour l'accès au motif tricyclo-[3.2.1.0^{2,7}]octane est illustrée dans le schéma suivant avec un réarrangement qui a conduit sur quelques substrats aux tricycles **250** avec d'excellent rendements (**Schéma 116, Eq 1 et 2**)

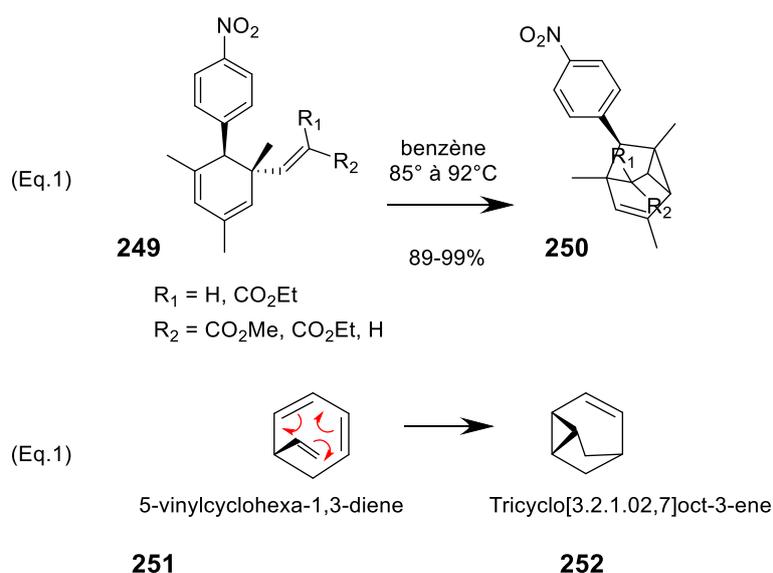


Schéma 116 – Bicyclo-annulation d'une cyclohexénone par Trauner

Imagawa²⁰² et ses collaborateurs ont reporté une synthèse du système cyclique tricyclo [3.2.1.0^{2,7}]oct-3-ène *via* une double réaction de Diels-Alder à partir de la (R)-pyrone **253** (**Schéma 117**). Le chauffage de **253** dans le méthanol en présence d'un excès de butadiène à 100°C a conduit à la formation de **254** avec 70% de rendement. La poursuite du chauffage a induit la formation d'un mélange de **257a** et **257b** avec un ratio de 1 : 3, qui sont obtenus respectivement à partir de diènes **255** et **256** obtenus à partir de **254** par β -élimination.

²⁰¹ Ng, S. M.; Beaudry, C. M.; Trauner, D. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1701-1704.

²⁰² Imagawa, T.; Nakagawa, T.; Kawanisi, M.; Sisido, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1506-1510.a

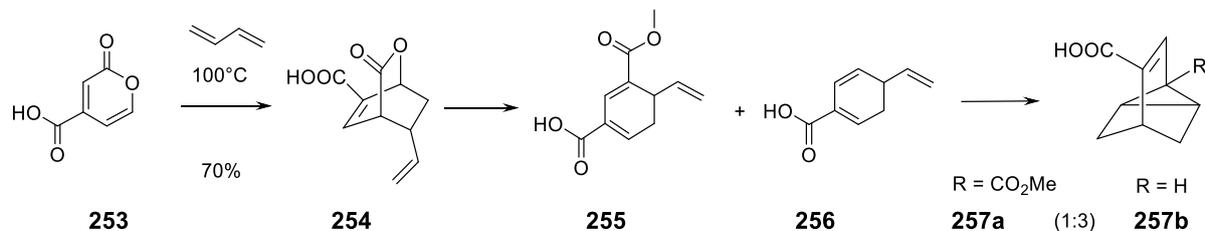


Schéma 117 – Synthèse par réaction intramoléculaire de Diels et Alder.

Le groupe de Carreira a utilisé également la méthodologie du réarrangement intramoléculaire de Diels-Alder pour préparer le scaffold tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]octanone en 6 étapes à partir de la cyclohexénone **258**.²⁰³ La formation du triène **259** est suivie de la réaction clé conduisant au tricycle qui est ensuite réduit in situ en alcool **261**, précurseur de la mitrephorone **262** (**Schéma 118**).

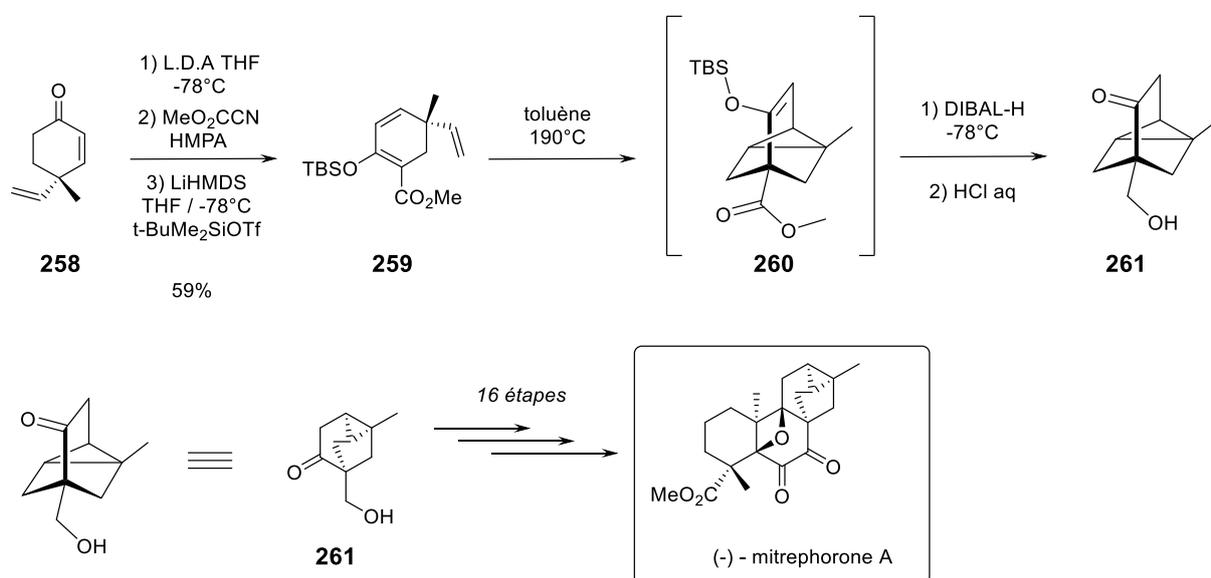
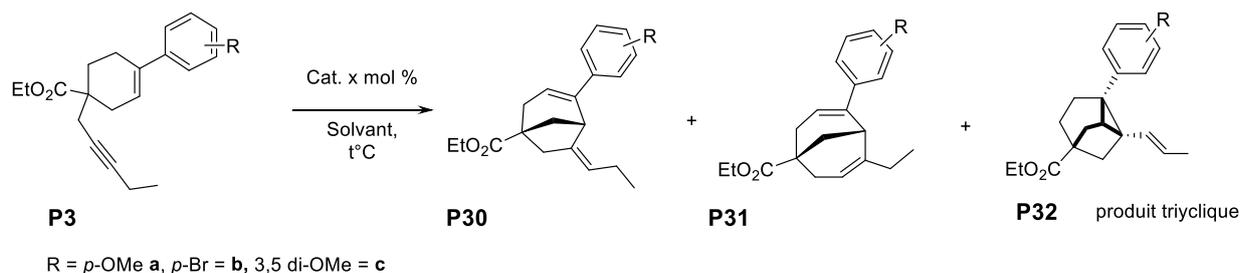


Schéma 118 – Synthèse par réaction intramoléculaire de Diels et Alder.

3.6.3 Mise au point et étendue de la réaction

Nous avons poursuivi l'étude de la cycloisomérisation du dérivé ényne possédant une chaîne éthyl-propargyle **P3j** en testant d'autres conditions supplémentaires. La cycloisomérisation en présence du complexe d'or IPrAuNTf₂ est réalisée dans le dichloro-1,2-éthane à 40°C. Un autre métal carbophile a été également testé le trichlorure d'indium dans le toluène à 40°C (**tableau 11**).

²⁰³ Richter, M. J. R.; Schneider, M.; Brandstätter, M.; Krautwald, S.; Carreira, E. M. J. *Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 16704–16710



Entrée	Cat. (%mol)	Solvant Temp. °C / Temps h	Bilan massique recouvré ^a	% P30 ^b	% P31 ^b	% P32 ^b	Produit inconnu
1-R = <i>p</i> -OMe	IPrAuNTf ₂ 1 mol %	Toluène 40°C 2h	60 %	0%	18%	82 %	
2-R = <i>p</i> -OMe	IPrAuNTf ₂ 1 mol %	DCE 40°C 4h	78 %	0%	7%	93%	
3-R = <i>p</i> -OMe	InCl ₃ 5 mol%	Toluène 40°C 15h	78 %	0%	100 %	0 %	
4-R = 3, 5 diOMe	IPrAuNTf ₂ 1 mol %	DCE 40°C 4h	78 %	0%	3 %	97%	
5-R = <i>p</i> -Br	IPrAuNTf ₂ 1 mol %	DCE 40°C 3h30	70 %	0%	70%	0%	20%

a : rdt isolé b : % déterminé en RMN du proton

Tableau 11 – Cycloisomérisation des énynes P3j à P3I

La cycloisomérisation en présence du complexe d'or IPrAuNTf₂ réalisée dans le dichloro-1,2-éthane à 40°C a conduit à la formation du dérivé tricyclique **P32a** avec un bon rendement de 80 % et avec une faible proportion du dérivé bicyclique **P31a** formé à 7 %. La réaction avec le chlorure d'indium à 5 % molaire a conduit à la formation sélective du bicyclic **P31a** issu de l'addition 6-*endo*-dig (entrée 3). Le résultat sont contrastés entre les métaux utilisés, avec la catalyse en présence de trichlorure d'indium, il ne semble pas y avoir de formation du tricycle.

Nous avons obtenu un résultat prometteur avec le complexe d'or IPrAuNTf₂/DCE pour la formation du composé tricyclique et nous avons donc évalué la cycloisomérisation d'autres analogues énynes de type alcyne pentynyle dans les conditions catalytiques précédemment mises au point. La réaction de cycloisomérisation de l'ényne **P3k** avec un groupement 3,5-diméthoxy sur le phényle a conduit à la formation du produit tricyclique **P32b** avec un rendement de 78%. Il semblerait à la vue de ces premiers résultats que les groupements fortement donneurs (+I) sur le phényle comme le *p*-méthoxy et le 3,5 diméthoxy favorisent la formation du dérivé tricyclique. La cycloisomérisation de l'ényne **P3l** avec un *p*-

bromo sur le phényle (effet -I et +M), a conduit à un produit majoritaire bicyclique issu de l'attaque 6-*endo*-dig **P31a** en mélange avec un autre produit qui n'a pu être identifié (80/20) et avec un rendement de 70%. Cet élément nous a montré qu'il n'y a pas que la nature du catalyseur mis en jeu, mais également l'environnement électronique de l'alcène nucléophile. Le composé tricyclique **P32a** a été mis en solution dans le DCE et a été chauffé à 40°C en l'absence du catalyseur, c'est-à-dire dans les conditions de cyclisation optimisées, et il n'y a pas d'évolution du composé tricyclique vers l'homologue bicyclique. Le composé tricyclique **P32a** serait issu de l'addition de type 5-*exo*-dig sur l'alcyne activé. Le complexe π évoluerait vers une espèce intermédiaire « alcène-or ». Deux hypothèses sont émises pour son évolution. Une protodéauration conduirait à l'espèce cationique **B**. L'alcène allylique pourrait alors s'ajouter sur le cation benzylique **C** pour la cyclopropanation et aboutir à **P32a** après déprotonation. Dans la seconde hypothèse la dernière étape pour la formation de l'alcène après la cyclopropanation est une étape de shift-1,2.²⁰⁴ pour accéder au composé tricyclique **P32a** (Schéma 119).

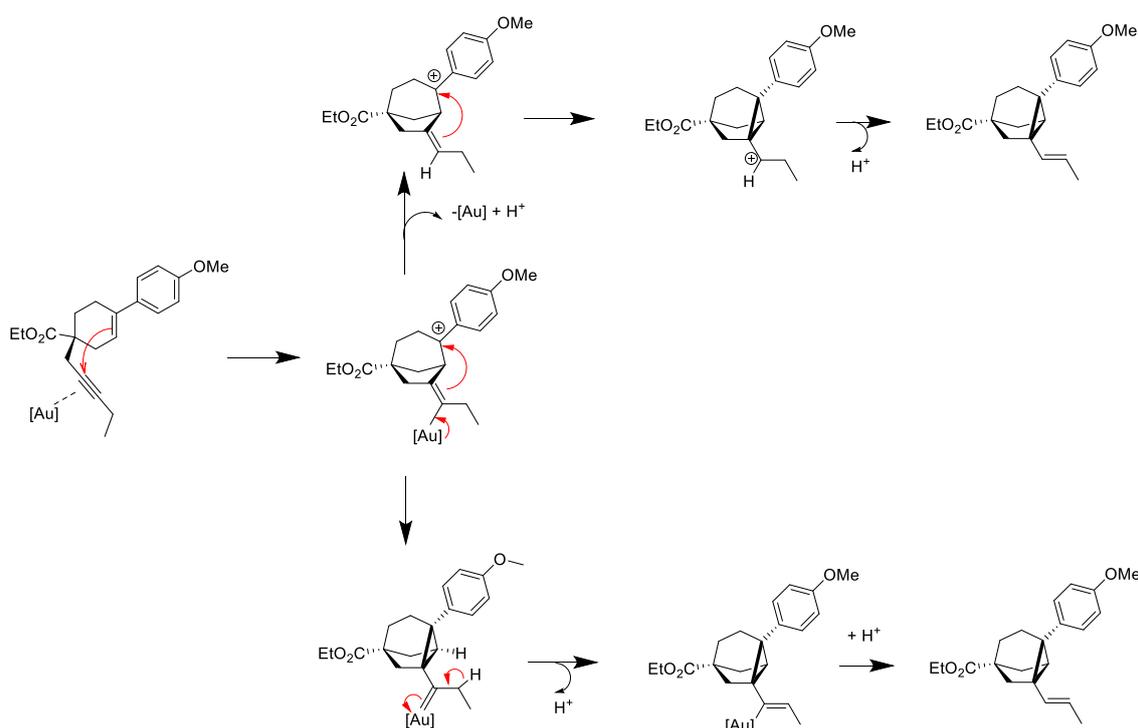


Schéma 119 – Mécanismes réactionnels proposés

²⁰⁴ Lonca, G.H.; Tejo, C.; Chan, H.L.; Chiba, S.; Gagosz, F. *Chem. Commun.*, **2017**,53, 736-739.

Afin de confirmer la structure tricyclique, une étude par diffraction des rayons X a été envisagée. Le dérivé tricyclique **P32c** étant huileux, nous avons réalisé la saponification de la fonction ester et ainsi l'acide **P33** cristallin a été obtenu avec un rendement de 82 % (**Schéma 120**).

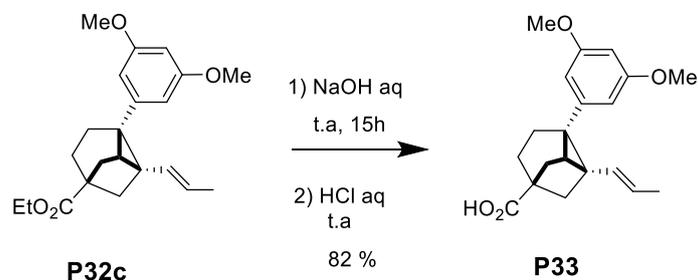


Schéma 120 – Saponification de l'ester P32c

Les 2 énantiomères de l'acide **P33** ont alors été séparés en chromatographie préparative SFC sur colonne IG pour donner les deux énantiomères **P34** et **P35** (**Schéma 121**). La structure tricyclique a été confirmée par l'étude de diffraction des rayons X et ainsi la configuration absolue des quatre centres stéréogènes a été identifiée (**Schéma 120**).²⁰⁵

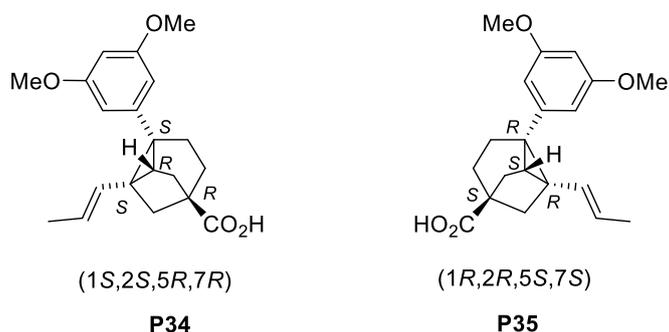


Schéma 121 – Enantiomères P34 et P35

Pour conclure, la cycloisomérisation d'un dérivé de type éthyle-propargyle en présence d'un complexe d'or a donné lieu à la formation inattendue d'un composé identifié avec une structure de base de type tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]octane. L'obtention de ces molécules complexes avec plusieurs carbone sp³ est prometteur pour le projet. D'autres investigations avec une étendue plus large de la réaction devront être menées pour sa meilleure compréhension. En parallèle, nous nous sommes intéressés aux énynes avec un alcyne fonctionnalisé par un groupement *o*-nitrophényle.

²⁰⁵ Rapport RX en annexe.

3.7 Cas particulier : cycloisomérisation des énynes avec un alcyne fonctionnalisé par un groupement *o*-nitrophényle

La cycloisomérisation de l'ényne **P4j** avec un alcyne comportant un groupement *o*-nitrophényle n'a pas donné lieu à la formation des produits de cyclisation issus de l'addition de type 5-*exo* ou 6-*endo*, contrairement à ceux observés avec tous les dérivés énynes de type alcyne-aryles (**Schéma 121**).

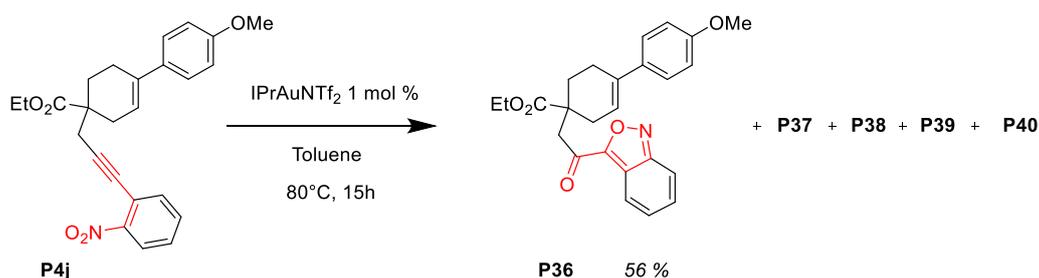


Schéma 121– Réaction de cycloisomérisation sur le dérivé alcyne-*o*-nitrophényle

La cycloisomérisation de l'ényne **P4j** avec un alcyne comportant un groupement *o*-nitrophényle a été réalisée dans les conditions optimisées avec le complexe d'or IPrAuNTf₂ et a conduit à la formation d'un dérivé majoritaire **P36** ayant pour structure le phénylcyclohexène contenant le motif 1-(benzo[*c*]isoxazol-3-yl) ou motif anthranile avec un rendement isolé de 56% (**Schéma 121**). Dans un souci de clarté, les autres structures formées ont été explicitées après le chapitre de bibliographie car elles ont été identifiées suite à de nouvelles expériences. La position *ortho* du groupement nitro sur le phényle semble être à l'origine de cette différence de réactivité, dans la mesure où les réactions de cyclisation des énynes analogues avec les groupements *mé*ta et *para*-nitro-phényles ont conduit aux produits classiquement obtenus. Dans le cas de la méthodologie précédemment mise au point, c'est la double liaison *endo*-cyclique du cyclohexène qui jouait le rôle de nucléophile et réagissait sur l'alcyne activé par des métaux carbophiles. Compte tenu de la structure de **P36**, nous pouvons donc envisager une compétition potentielle pour les additions sur l'alcyne, en considérant la nucléophilie du groupement nitro. Nous nous sommes alors intéressés à ce cas particulier en raison de la diversité et de la complexité potentielles des structures des molécules pouvant être obtenues. Nous expliciterons quelques exemples de la littérature dans le paragraphe suivant, avant de présenter nos résultats.

3.7.1 Réactivité des dérivés acétyléniques *ortho*-nitro-aryles

Les dérivés acétyléniques *ortho*-nitroaryles ont été décrits dans la littérature comme étant des précurseurs potentiels de structure *N*-oxyde indolone (isatogène).²⁰⁶ En 2010, l'équipe de Nepveu a préparé et évalué des dérivés isatogènes **264** dans des indications thérapeutiques antiplasmodiales.²⁰⁷ La première étape de synthèse a impliqué un couplage de Sonogashira entre un dérivé 1-éthynyl-2-nitrobenzène et un dérivé aryl-iodé pour former le composé acétylénique **263**, et a été suivie d'une cyclisation intramolécule en présence de DMAP dans la pyridine au reflux pour former les dérivés isatogènes **264** avec des rendements variables selon les substituants des phényles utilisés (**Schéma 122**).

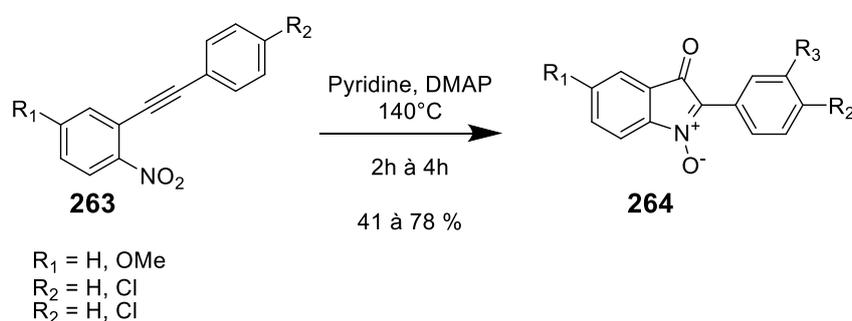


Schéma 122– Réaction de cyclisation sur le dérivé alcyne-*o*-nitrophényle

a Formation de dérivés de type anthranile et isatogène

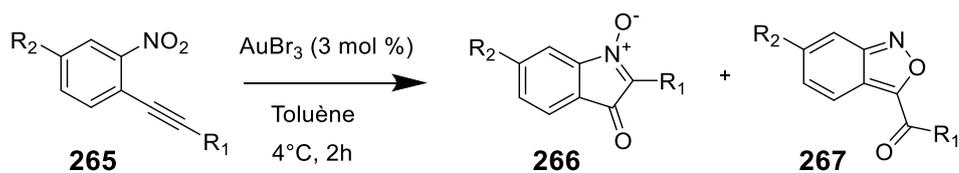
Le groupement nitro d'un dérivé 1-éthynyl-2-nitrobenzène peut également réagir de manière intramolécule sur la fonction alcyne pour former, quand elle est activée par un métal de transition ou bien un acide de Lewis, pour conduire à différents hétérocycles azotés et oxygénés. Ainsi la cyclisation d'un dérivé *o*-(alcyne)nitrobenzène **265** catalysée par du tribromure d'or a été décrite par le groupe de Yamamoto²⁰⁸ et a conduit à une synthèse de dérivés 3*H*-indol-3-one *N*-oxyde (isatogène) **266** et de benzoxazole (anthranile) **267** dans des conditions douces (**Tableau 12**).²⁰⁹

²⁰⁶ Bond, C.C.; Hooper, M. J. *Chem. Soc. (C)*, **1969**, 2453-2460.

²⁰⁷ Nepveu, F.; Kim, S.; Boyer, J.; Chatriant, O.; Ibrahim, H.; Reybier, K.; Monje, M.C.; Chevalley, S.; Perio, P.; Lajoie, B.H.; Bouajila, J.; Deharo, E.; Sauvain, M.; Tahar, R.; Basco, L.; Pantaleo, A.; Turini, F.; Arese, P.; Valentin, A.; Thompson, E.; Vivas, L.; Petit, S.; Nallet, J.P. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 699-714.

²⁰⁸ Asao, N.; Sato, K.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5675-5677.

²⁰⁹ Pour une réaction similaire d'1-éthynyl-2-aminoaryles de en présence de complexe d'argent et d'oxone : Arcadi, A.; Chiarini, M.; Del Vecchio, L.; Marinelli, F.; Michelet, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2214-2222. Arcadi, A.; Chiarini, M.; Del Vecchio, L.; Marinelli, F.; Michelet, V. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1458-1461.

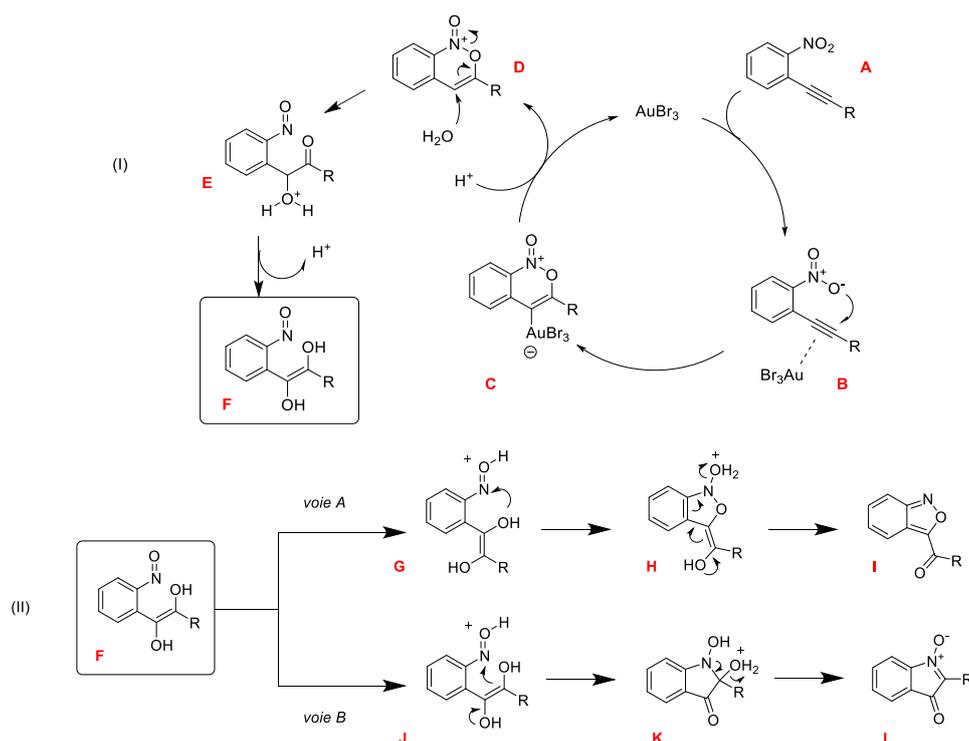


R ₁	R ₂		Rdt %
Ph	H	81	17
Ph	OMe	86	14
t-Bu	H	-	52
Pr	H	-	83

Tableau 12– Réaction de cyclisation en présence d'un sel d'or d'un dérivé *o*-(alkynyl)nitrobenzène

Les travaux du groupe de Yamamoto révèlent que selon la nature du substituant R₁ du dérivé *o*-(alkynyl) nitrobenzène de départ la formation de l'isatogène **266** ou de l'anhranile **267** peut être contrôlée. La cyclisation des *o*-(arylalcyne)nitrobenzènes **265** (R₁ = Ph) favorise la formation du dérivé isatogène (81 :17 et 86 :14) alors que la cyclisation des *o*-(alkylalcyne)nitrobenzènes (R₁ = *t*-Bu, Pr) forme régiosélectivement le dérivé anthranile.

Un mécanisme proposé pour la cyclisation du dérivé **A** catalysée par l'or(III) débute par la coordination de la triple liaison avec l'or. L'alcyne activé subirait l'addition nucléophile de l'oxygène du groupement nitro pour former le complexe intermédiaire **C**. Une trace d'eau dans le milieu réactionnel pourrait générer un proton (du fait de la présence d'AuBr₃ hygroscopique) et la protodéauration conduirait au dérivé **D**. L'ouverture du cycle par addition d'une molécule d'eau pourrait produire le dérivé de structure nitrosobenzène **F** via l'intermédiaire **E** (Schéma 123, I). Deux voies seraient envisageables pour l'évolution de cet intermédiaire. L'addition nucléophile intramoléculaire de l'atome d'oxygène de l'énol sur l'azote du dérivé nitroso suivie d'une déshydratation conduirait au composé l'anhranile **I**. Dans la seconde voie, l'isatogène **L** serait alors formé par cyclisation provenant de la double liaison comme le montre la structure **J** (Schéma 123, II).


 Schéma 123– Mécanismes proposé pour la cyclisation du dérivé X catalysée par l'or(III)²⁰⁸

Le groupe d'Echavarren²¹⁰ dans le cadre de son étude sur la cycloaddition intramoléculaire [4+2] catalysée par l'or(I) de dérivés aryl-alcynes **268** a également décrit la formation du dérivé anthranile **270** dans le cas d'énynes possédant un alcyne substitué avec un groupement de type *o*-nitro-phényle (Schéma 124).

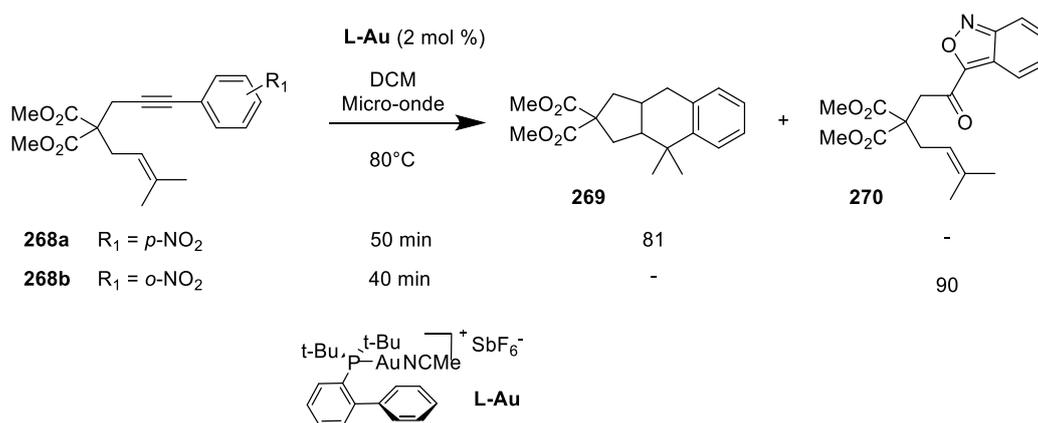


Schéma 124– Réaction de cycloaddition intramoléculaire [4+2] catalysée par l'or(I)

Dans le contexte de nos premiers résultats, la cyclisation du dérivé *o*-(alkylalcyne)nitrobenzène **P4j** a formé majoritairement le dérivé anthranile **P36**, ce qui

²¹⁰ Nieto-Oberhuber, C.; Pérez-Gala, P.; Herrero-Gomez, E.; Lauterbach, T.; Rodriguez, C.; Lopez, S.; Bour, C.; Rosello A.; Cardenas, D.J.; Echavarren, A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 269-279.

semblerait donc en accord avec les deux exemples de la littérature rapportés par les groupes de Yamamoto et d'Echavarren.^{208,210}

b Réactions en cascade

Dans la littérature, quelques exemples sont reportés concernant la réactivité en cascade de dérivés *o*-(alcynyl)nitrobenzène catalysée par des complexes organométalliques. En 2011, le groupe de Liu a décrit une synthèse stéréosélective de composés azacycliques **272** catalysée par un complexe d'or(I) avec une réaction en cascade de type rédox/cycloaddition [2+2+1] (**Schéma 124**).²¹¹ Cette réaction intermoléculaire est effectuée entre le 1-éthynyl-2-nitrobenzène **271** et la double liaison d'un éther d'énol ($R_1 = OSiMe_3, OCH_2Ph$) ou d'un styrène ($R = 4-MeO-C_6H_4$). L'intermédiaire clé de cette réaction pourrait être un α -oxo-carbénioïde c'est-à-dire une espèce d'or particulière (**Schéma 125**). La réaction du groupement nitro sur l'alcyne activé par le complexe d'or générerait l'espèce intermédiaire **A** qui subirait une oxydation intramoléculaire par un groupement donneur d'atome d'oxygène nucléophile de la fonction nitro (transfert d'atome) pour former l'intermédiaire présumé carbénioïde d'or **B**.²¹² Ce dernier subirait l'addition de l'alcène ou de l'éther d'énol silylé pour former le polycycle **272**.

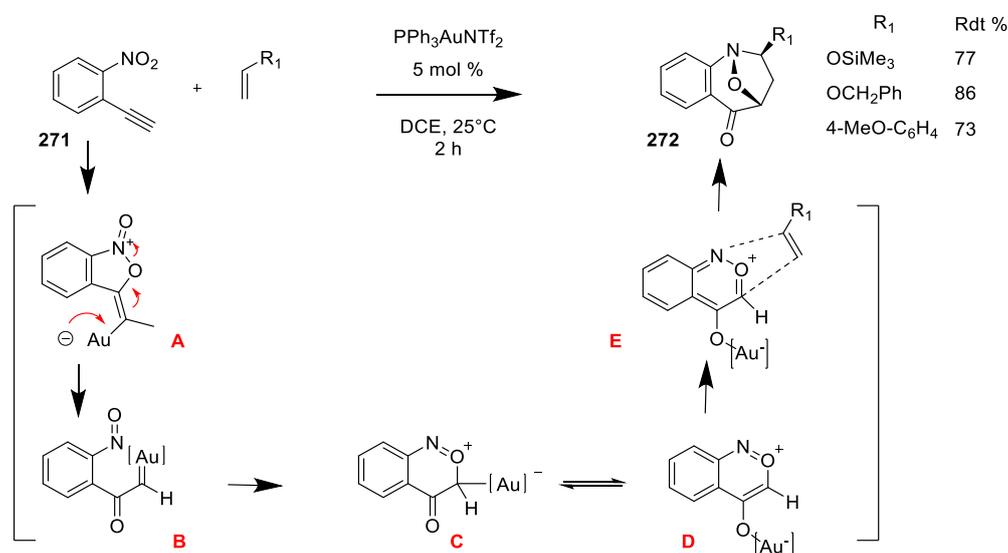


Schéma 125– Réaction en cascade de type rédox / cycloaddition [2+2+1]

D'autres travaux similaires ont été décrits par l'équipe de Ramana en 2014 sur les réactions en cascade de type rédox/cycloaddition avec des dérivés *o*-(alkyl-alcynyl)nitro-benzènes

²¹¹ Jadhav, A.M.; Bhunia, S.; Liao, H.L.; Liu, R.S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 1769–1771.

²¹² (a) Xiao, J.; Li, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7226 – 7236. (b) Garayalde, D.; Nevado, C. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1462-1479

conduisant aux dérivés avec un motif spiro-*pseudo*-indoxyle.²¹³ La cyclisation du dérivé de départ *o*-(alkylalcyne)nitrobenzène **273** en présence du complexe d'or(I) a conduit à l'intermédiaire isatogène **274**, puis la cycloaddition [3 + 2] intramoléculaire consécutive sur la partie oléfine du produit de départ a conduit à la formation du produit tétracyclique **275** (Schéma 126).

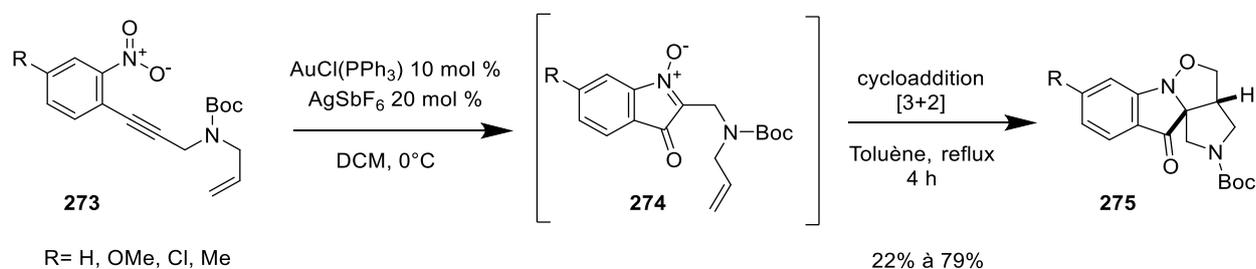


Schéma 126– Synthèse de dérivés spiro-*pseudo*indoxyle

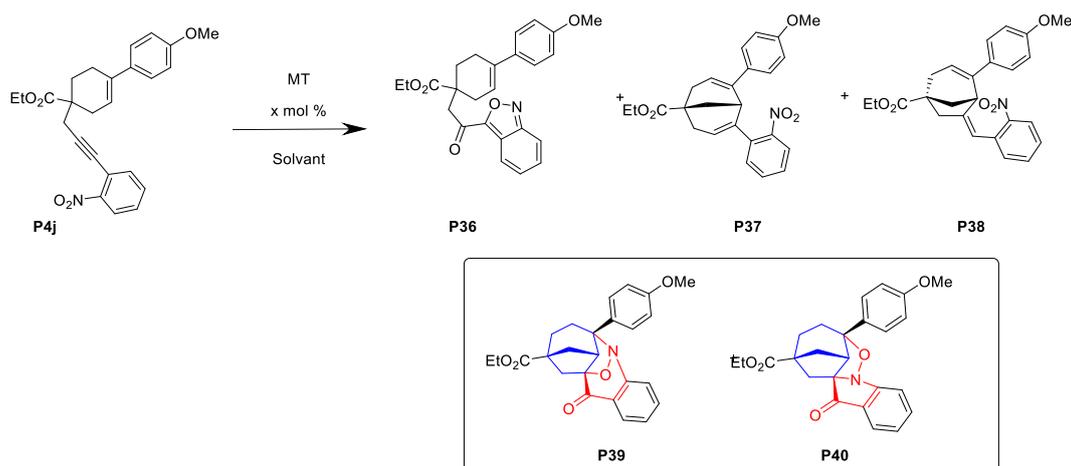
La réaction a été réalisée de façon monotope : l'intermédiaire isatogène a néanmoins été isolé et engagé de manière séquentielle dans la réaction de cycloaddition, démontrant ainsi le mécanisme proposé et permettant dans certains cas à la réaction d'être conduite dans un autre solvant et à plus haute température.

Ces quelques exemples illustrent bien la réactivité particulière des dérivés ortho-nitro et le paragraphe suivant sera dédié à la présentation détaillée de nos résultats.

3.7.2 Formation de dérivés hexacycliques

Le premier essai de réaction des énynes comportant un alcyne de type *o*-nitro-phényle a été réalisé avec le complexe d'or de type NHC et a mené à la formation majoritaire du composé anthranile **P36** avec un rendement de 56%. Ce résultat est tout à fait en accord avec les travaux du groupe de Yamamoto²⁰⁸, la fonction alcyne étant substituée par un groupement alkyle (-CH₂-Cy-CO₂Et). La présence de plusieurs produits secondaires qui n'ont pas pu être identifiés lors de cette première expérience nous ont amené à tester d'autres conditions catalytiques. Le complexe d'or(I) PPh₃AuNTf₂ et le trichlorure d'indium ont été testés en raison des résultats positifs obtenus avec ces systèmes lors de la mise au point du système catalytique pour la cyclisation de nos énynes. Ces expériences se sont révélées fructueuses et ont permis d'isoler et d'identifier deux nouvelles structures **P39** et **P40** présentes dans les systèmes étudiés. La première expérience a été renouvelée afin de quantifier les produits secondaires initialement formés (Tableau 13).

²¹³ Suneel Kumar, C.V.; Ramana, C.V. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4766–4769.



Cat. (mol %)	solvant	T °C	temps	% P36	% P37,P38	% P39	% P40	
IPrAuNTf ₂ (1)	toluène	80	5 h	62	16	trace	22	(^a)
PPh ₃ AuNTf ₂ (1)	toluène	80	24 h	17	16	22	48	(^a)
PPh ₃ AuNTf ₂ (5)	DCE	t.a	3 h	-	-	60	40	(^a) 73 (^b)
InCl ₃ (7)	toluène	110	5 h		1.7	28	trace	(^c)

(^a) % calculé sur brut en RMN du proton

(^b) Rdt isolé sur le mélange C et D

(^c) Rdt isolé sur le mélange B, B' ; Rdt isolé sur hexacycle C

Tableau 13– Réaction de cyclisation du dérivé o-(alkynyl)nitrobenzène **P4j**

L'expérience réalisée avec le complexe d'or PPh₃AuNTf₂ (1 % molaire) dans le toluène à 80°C a permis d'isoler un composé majoritaire formé le polycyclique **P40** et un dérivé **P39** minoritaire. Les molécules **P39** et **P40** ont un poids moléculaire isobare au produit de départ. Les spectres RMN du proton, du carbone 13 associées aux expériences RMN haut champs HMBC, HSQC, Noesy et Roesy ont permis d'élucider les structures **P39** et **P40** formées. Elles comportent toutes deux le motif bicyclo[3.2.1]octane (*en bleu*). Afin de simplifier la nomenclature et pour les reconnaître, la structure **P39** comporte un motif dérivé de benzoxazinone (*en rouge*) et la structure **P40** un motif dérivé de N-oxo-indolinone (*en rouge*). Ces deux motifs sont reliés entre eux par deux carbones quaternaires. La complexité moléculaire dans ces deux nouvelles structures s'exprime de manière accrue par la tridimensionnalité due à la présence de quatre carbones quaternaires qui sont aussi des centres stéréogènes. Ces structures peuvent être également observées comme contenant des dérivés à cinq chaînons avec un motif « pseudo-isoxazolidine » mais avec un enchaînement d'atomes différents entre le carbone, l'oxygène et l'azote pour chaque molécule formée **P39**

et **P40**. La réaction réalisée en présence du trichlorure d'indium (7 % molaire) dans le toluène à 110°C a permis d'isoler le dérivé complexe polycyclique **P39** majoritaire avec un rendement de 28 %, la structure **P40** étant minoritaire à l'état de traces.²¹⁴

Ces résultats nous ont encouragés à d'autres investigations pour comprendre la formation de ces structures complexes. D'après l'enchaînement des atomes dans les structures **P39** et **P40**, nous pouvons intuitivement émettre l'hypothèse d'une réaction en « cascade » avec l'addition du groupement nitro sur l'alcyne activé, suivie de la réaction de cycloisomérisation impliquant la double liaison endocyclique du substrat cyclohexène. Les exemples de la littérature de Liu et Ramanu^{211,213} nous ont apportés des éléments de réponse quant au mécanisme envisagé de la réaction en cascade pour la cyclisation particulière de nos dérivés *o*-(arylcynyl)-nitrobenzènes. Nous avons repris les conditions catalytiques de l'équipe de Liu (PPh₃AuNTf₂ 5% molaire dans le DCE à t.a.) et nous les avons appliquées à notre réaction (**Tableau 13**). En présence du catalyseur PPh₃AuNTf₂ dans le toluène, c'est la structure **P40** qui prédomine à 48% et avec 22% du dérivé hexacyclique **P39**. Dans le dichloro-1,2 éthane, c'est la structure **P39** qui est majoritaire à 60 % avec 40% de structure **P40**. Le rôle du ligand (phosphine *versus* carbène *N*-hétérocyclique) semblerait donc déterminant pour favoriser la formation des hexacycles de type **P39** et **P40**. Avec le complexe d'or contenant le ligand NHC, la structure **P36** de type anthranile est majoritaire. Nous avons vérifié si cette structure pouvait évoluer vers les dérivés hexacycliques **P39** et **P40** avec le complexe d'or comportant cette fois le ligand phosphine. Après 24 heures à 80°C dans le toluène en présence du complexe d'or PPh₃AuNTf₂ nous n'avons pas observé d'évolution de **X** (**Schéma 127**).

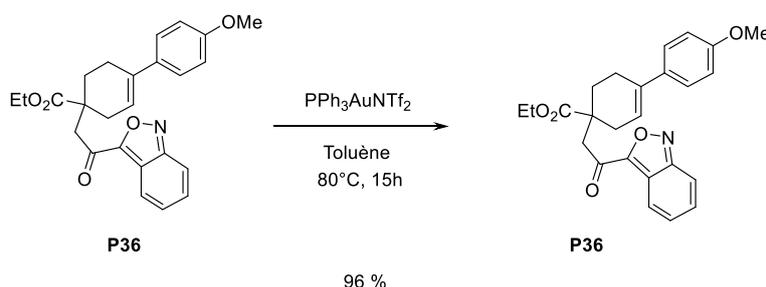


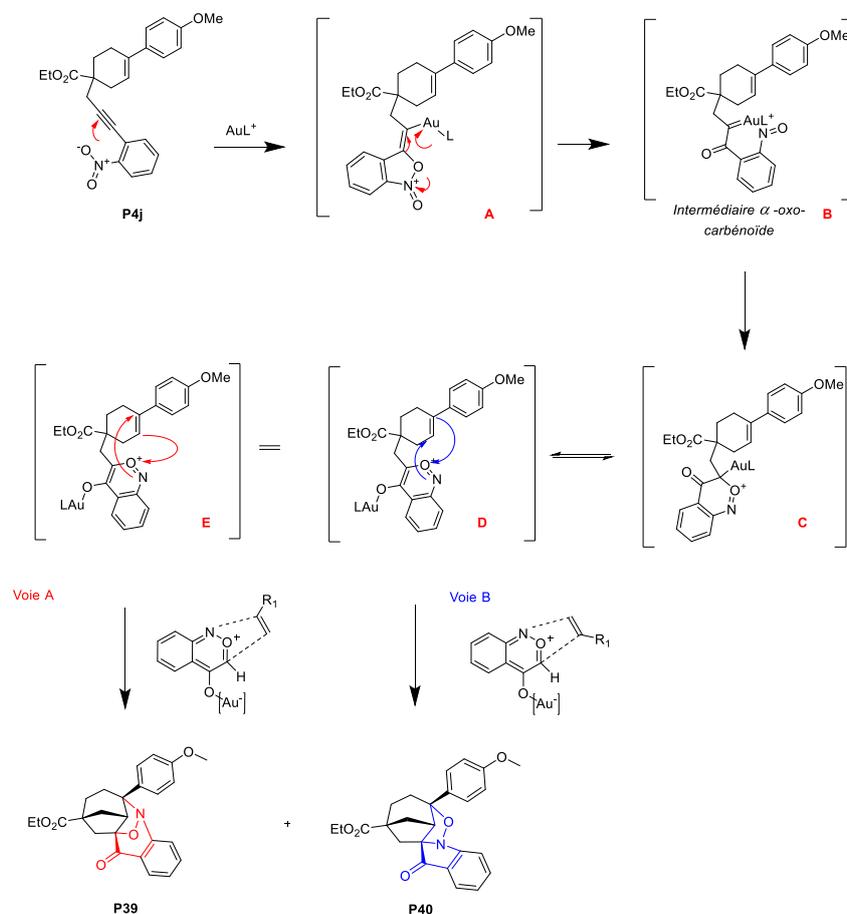
Schéma 127 – Dérivé anthranile en présence de complexe d'or

Si le rôle du ligand est tout à fait déterminant dans la formation des hexacycles **P39** et **P40**, le solvant semblerait également avoir un rôle dans le ratio obtenu des molécules **P39** et **P40**.

²¹⁴ Un mélange non séparable des dérivés issus des cycloisomérisations 5-*exo* et 6-*endo* est également isolé (3% de rendement avec 80% d'*endo*).

Dans le dichloro-1,2 éthane c'est la molécule **P39** qui est majoritaire (ratio **P39/ P40** 1,5) et dans le cas du toluène c'est la molécule **P40** qui est majoritaire (ratio **P40/P39** 2,2). La différence d'acidité entre les solvants pourrait être à l'origine de cette différence. Cependant les deux expériences ont été menées avec des différences de charge catalytique (1% vs 5%), nous n'émettrons pas d'autres hypothèses et ces résultats devront être réitérés dans les mêmes conditions.

Avec les éléments de bibliographie précédents, le mécanisme permettant d'expliquer la formation de ces composés hexacycliques pourrait être le suivant. L'activation de la triple liaison avec le complexe d'or permettrait ainsi tout d'abord de favoriser l'addition de l'atome d'oxygène nucléophile provenant du groupement nitro et ainsi former un intermédiaire α -oxo carbénoïde d'or **B** électrophile.²¹² Cet intermédiaire pourrait subir une attaque nucléophile de la double liaison du cyclohexène, induisant ainsi des réactions en cascade. Selon la voie A, ce serait la structure **P39** comportant un motif dérivé de benzoxazinone qui serait formée et selon la voie B ce serait la structure **P40** comportant un motif dérivé de *N*-oxo-indolinone (**Schéma 127**).



Face à ces résultats prometteurs nous avons poursuivi nos investigations sur cette réaction en modulant d'autres paramètres comme le métal et la température. Nous nous sommes intéressés à la réactivité de l'ényne **P4j** en présence de divers acides de Lewis. L'influence de la nature du métal sur la réaction de cycloisomérisation a été évaluée en testant une série de sels métalliques d'or, du platine, de l'indium, du palladium, du bismuth, du fer. Tous ces métaux ont été testés sous formes de chlorure dans un souci de simplicité et de comparaison directe entre les métaux à cinq températures différentes (t.a, 40°C, 60°C, 80°C, et 110°C) et avec une charge catalytique de 5 % molaire. Les résultats sont regroupés dans le tableau **14**. Le suivi a été réalisé par HPLC au bout de 24h.

Nous avons remarqué que le catalyseur le plus actif sur cette transformation est le trichlorure d'or avec dès 40°C, une conversion de 64 % et qui est complète à 80°C. Dans ce cas, c'est le composé **P36** (anthranile) qui est le composé très majoritaire. Cela va dans le sens des travaux de Yamamoto²⁰⁸, ce résultat avec de l'or(III) est relativement similaire à celui que nous avons obtenu avec le complexes d'or(I) IPrAuNTf₂ dans le toluène. Le trichlorure d'indium donne majoritairement la structure **C**. Le trichlorure de bismuth avec seulement 10% de conversion à 110°C a conduit seulement à la formation des produits de cycloisomérisation *endo/exo* **P37** et **P38**. Le trichlorure ferrique à 110°C a donné lieu à un mélange assez complexe. Les résultats obtenus avec le dichlorure de palladium n'ont pas non plus été très encourageants. La conversion à 80°C n'a été que de 7 % et lorsque le chauffage a été de 110°C, seul un mélange complexe a été obtenu. Le dichlorure et le tétrachlorure de platine ont été actifs à partir de 80°C et ont donné lieu à la formation du dérivé **P36** (anthranile) et l'hexacycle **P40** dans des proportions analogues. Le platine est un métal noble comme l'or, et les résultats ont été relativement similaires à ceux de l'or pour la formation de la molécule **P36**, la différence notable étant la formation de l'hexacycle **P40** (tableau **14**).

	Catalyseurs	Conversion (%) ^a	P36 (%) ^a	P37/P38(%) ^b	P39 (%) ^b	P40 (%) ^b
T_{amb}	AuCl ₃	18	14	-	1	3
	BiCl ₃	0	-	-	-	-
	FeCl ₃	3	-	-	-	1
	InCl ₃	0	-	-	-	-
	PdCl ₂	5	-	-	-	5
	PtCl ₂	1	-	-	-	1
	PtCl ₄	8	3	-	-	5
40°C	AuCl ₃	64	51	-	3	10
	BiCl ₃	0	-	-	-	-
	FeCl ₃	8	-	-	1	2
	InCl ₃	0	-	-	-	-
	PdCl ₂	5	-	-	-	5
	PtCl ₂	3	1	-	-	2
	PtCl ₄	9	3	-	1	5
60°C	AuCl ₃	89	79	-	1	5
	BiCl ₃	0	-	-	-	-
	FeCl ₃	9	-	-	3	2
	InCl ₃	43	-	10	25	5
	PdCl ₂	5	-	-	-	5
	PtCl ₂	22	10	-	-	12
	PtCl ₄	20	10	-	2	8
80°C	AuCl ₃	100	87	-	1	7
	BiCl ₃	0	-	-	-	-
	FeCl ₃	10	-	-	2	2
	InCl ₃	70	-	17	43	7
	PdCl ₂	7	5	-	-	2
	PtCl ₂	24	11	-	-	13
	PtCl ₄	31	18	-	1	12
110°C	AuCl ₃	100	85	-	1	7
	BiCl ₃	10	-	10	1	-
	FeCl ₃	20	-	-	-	2
	InCl ₃	95	-	20	61	13
	PdCl ₂	78	<i>Mélange complexe</i>			
	PtCl ₂	75	22	-	-	35
	PtCl ₄	67	26	-	2	24

a : conversion déterminée par HPLC (Eau/MeCN Colonne C18)

b proportion déterminée par HPLC

Tableau 14 : Etude de l'influence du catalyseur et de la température sur les composés formés lors de la cycloisomérisation de l'o-nitrobenzène phényle X

Le tableau récapitulatif ci-dessous représente une vue d'ensemble de la formation ou non des structures **P36**, **P37**, **P38**, **P39** et **P40** avec chaque catalyseur.

X_nCl_n	P36	P37 et P38	P39	P40
AuCl ₃	✓	✗	✗	✓
BiCl ₃	✗	✓	✗	✗
FeCl ₃	✗	✗	✗	✓
InCl ₃	✗	✓	✓	✓
PdCl ₂	Mélange complexe			
PtCl ₂	✓	✗	✗	✓

Tableau 15 : Vue d'ensemble des structures **P36**, **P37**, **P38**, **P39** et **P40** présentes avec les différents catalyseurs.

Les conditions catalytiques PPh₃AuNTf₂ (5 mol % / DCE) à t.a ont permis d'isoler les deux produits **P39** et **P40** avec un rendement massique de 73%. Pour le composé **P39** des conditions de séparation des énantiomères ont été mis au point par chromatographie en phase supercritique en mode préparative, ainsi 120 mg de chaque énantiomère a été ainsi isolé (**Schéma 128**)

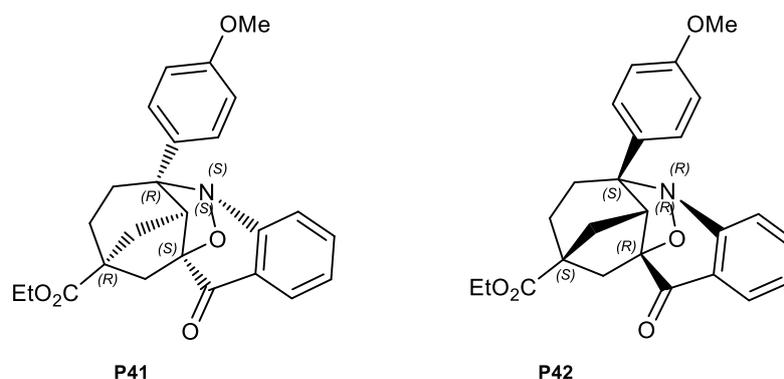


Schéma 128 – Enantiomères **P41** et **P42**

La configuration absolue a été déterminé par analyses VCD et ECD. Les calculs de modélisation ont été réalisés par le Spectropôle de l'Université de Marseille.

Ce point **3.7** a permis d'illustrer la possibilité de générer des structures complexes avec une catalyse à l'or des cycloisomérisations des ényne avec un alcyne substitué par un groupement *o*-nitro-phényle par une réaction en cascade.

3-8 Post-fonctionnalisation des dérivés bicycliques

Les dérivés bicycliques préparés au cours de ce travail pourraient constituer une base intéressante pour être des «*scaffolds*» destinés à une banque de produits. Cependant leur caractère lipophile nous a semblé un peu trop marqué avec notamment des valeurs de $C \log P$ ²¹⁵ proches de 5. Ces chiffres sont dans les valeurs supérieures limites par rapport aux valeurs préconisées par les règles de Lipinski (<5).²¹⁶

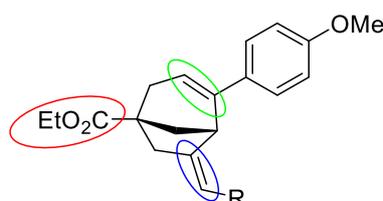


Schéma 129 – Partie de la molécule modifiable

La post-fonctionnalisation des dérivés bicycliques a donc été envisagée pour apporter des fonctions plus hydrophiles comme des fonctions alcools ou bien des fonctions amines. Nous avons gardé à l'esprit que cette fonctionnalisation s'inscrivait dans le cadre de la préparation de «*scaffolds*» et que ces structures pourraient être à l'origine de diversité chimique. Par exemple une fonction amine serait précurseur de multiples dérivés amides ou urées. Les synthons obtenus après les cycloisomérisations présenteraient des parties sur lesquelles nous pourrions agir pour augmenter la partie tridimensionnelle. Nous avons donc envisagé d'effectuer la réduction des fonctions esters et alcènes et nitro (Schéma 129).

3.8.1 Réduction de la fonction ester

L'ester **P7a** a été réduit en présence d'alumino-hydrure de lithium dans un mélange THF / éther éthylique à 0°C et l'alcool obtenu **P23a** a été isolé avec un rendement de 76% (Schéma 130).

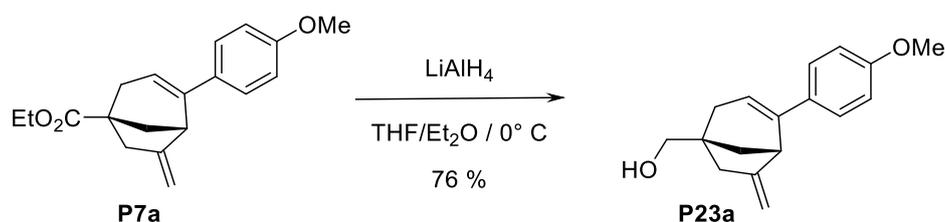


Schéma 130 – Réduction de l'ester X

²¹⁵ $C \log P$ est un calcul théorique généré par ordinateur, approchant la valeur du coefficient de partage $\log P$

²¹⁶ Lipinski, C.A.; Lombardo, F.; Dominy, B.W.; Feeney, P.J. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *46*, 3-26.

La réduction de la fonction ester en alcool permettrait potentiellement l'accès à des dérivés éthers. Un hydroxyle après avoir été activé avec un groupement partant comme un halogène ou bien un mésyle ou tosylo, suivie d'une réaction de substitution nucléophile.

3.8.2 Réduction de la fonction nitro

Le dérivé nitro aromatique **X** a été réduit en aniline correspondante **X** avec la réaction de Béchamp en utilisant les conditions de Ramadas et Srinivasan ²¹⁷ en présence d'un mélange de fer et de chlorure d'ammonium. Ce mode opératoire présente l'avantage d'être réalisé dans des conditions neutres et l'aniline **X** a été isolé avec un rendement de 88 % (**Schéma 131**).

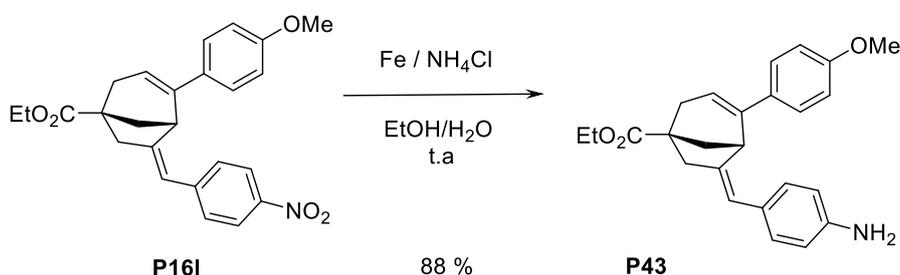


Schéma 131 – Réduction de la fonction nitro

3.8.3 Réduction des alcènes en série racémique

La réduction par hydrogénation catalytique des doubles liaisons a été effectuée en présence de deux catalyseurs : le catalyseur de Wilkinson et le palladium sur charbon (10 %) sur le dérivé vinylique **P7a**. La première réduction, en phase homogène, a été réalisée en présence du catalyseur de Wilkinson (3 % molaire) dans l'éthanol sous 0.5 bar d'hydrogène. Le produit formé a été obtenu avec un rendement de 90% et seule la double liaison vinylique du dérivé bicyclique **P7a** a été hydrogénée. Deux diastéréoisomères non séparés dans un premier temps, ont été obtenus avec un ratio de 85 :15 **P44** et **P45** (**Schéma 132**).

²¹⁷ Ramadas, K.; Srinivasan, N.; *Synthetic Communications*, **1992**, *22*, 3189-3195.

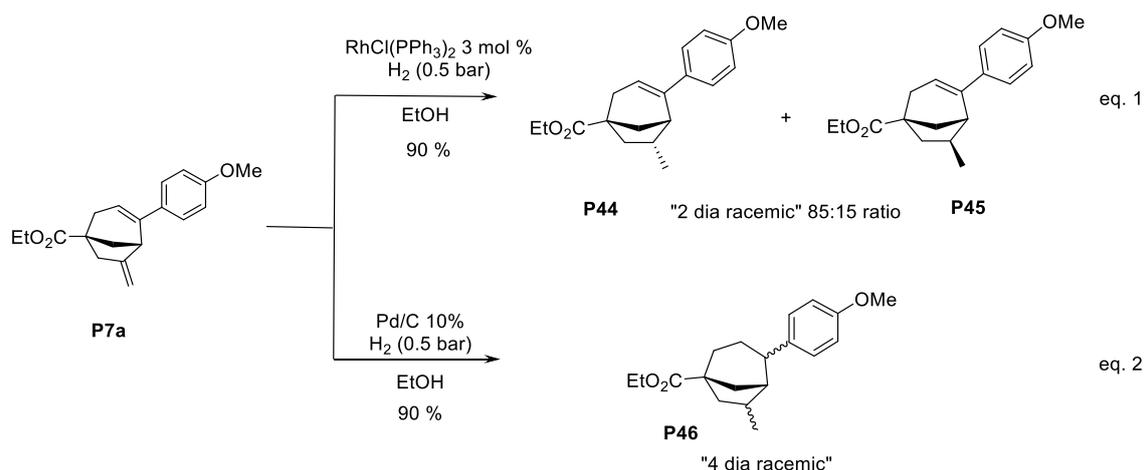
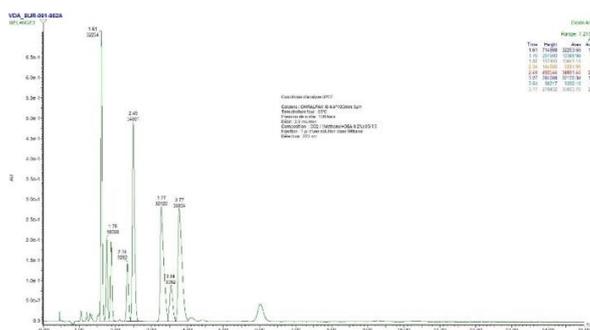


Schéma 132 – Réduction par hydrogénation catalytique X

Comme anticipé, la réduction s'est révélée totalement régiosélective, seule la double liaison la moins encombrée a été hydrogénée. Le diastéréoisomère **P44** avec le groupement méthyle en opposition par rapport au pont du bicyclic est l'isomère majoritaire (**Schéma 132**).

L'encombrement stérique pourrait expliquer la prédominance du diastéréoisomère avec le méthyle en opposition du pont du bicyclic (*~trans*), la forme du dérivé bicyclic avait alors une forme triangulaire. Le pont occupant l'arête du toit, et l'alcène de départ de type vinylique occupant un pan de ce « toit », il est raisonnable de penser que le catalyseur se placerait plutôt du côté « extérieur » de ce côté favorisant ainsi le produit de réduction avec le méthyle en opposition.

La seconde réduction, en phase hétérogène, a été effectuée en présence du catalyseur de palladium sur charbon (10%) dans l'éthanol sous 0.5 bar d'hydrogène pour conduire au produit **P46** avec un rendement de 90%. L'analyse RMN proton a montré que les deux doubles liaisons endocycliques et exocycliques ont été hydrogénées. L'analyse des signaux aliphatiques en RMN du proton s'est avérée impossible pour identifier et quantifier la présence variable des quatre diastéréoisomères théoriquement obtenus dans ce cas (**Schéma 132**). La séparation des quatre diastéréoisomères s'est avérée très compliquée sur des colonnes de silice normale (SiO_2) ou phase inverse (C18). Le département d'Analyse Physico-Chimie de l'IDRS a proposé d'étudier la séparation par chromatographie en phase supercritique. Un système analytique sur colonne chirale a alors été mis au point sur colonne IG avec la séparation presque complète des 8 énantiomères formés (**Chromatogramme 1**).



3.8.4 Réduction des alcènes en série énantiomériquement purs

Ayant obtenu les deux énantiomères analogues au racémique **P7a**, nous avons réalisé de nouveau une réduction en présence du catalyseur de Wilkinson de manière similaire à la série racémique. La réaction de réduction a alors été réalisée sur chacun des dérivés bicycliques énantiomériquement purs **P28a** et **P29a** (tableau 16).

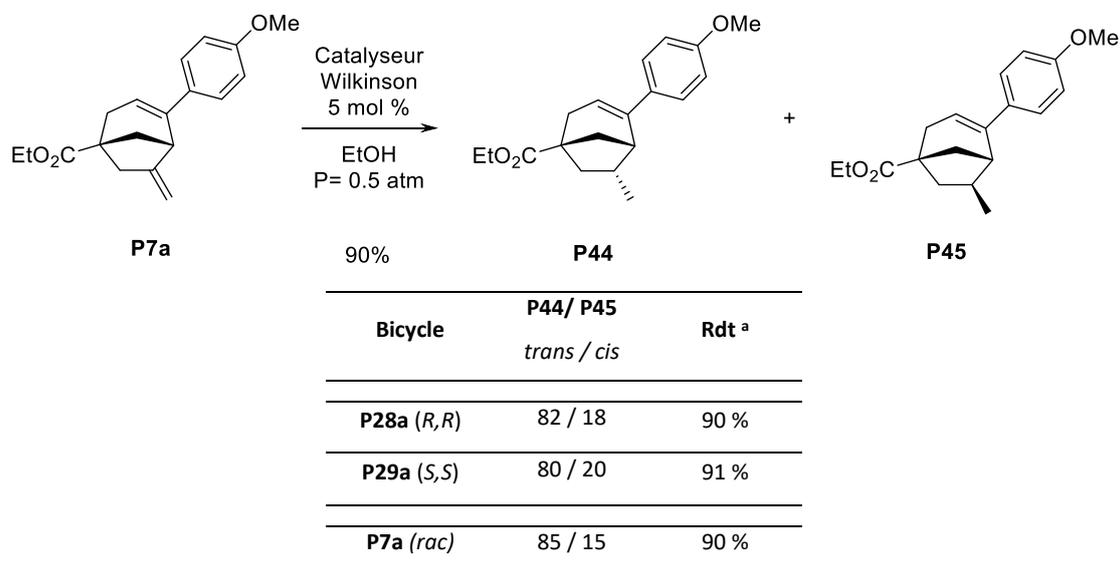


Tableau 16 – Réduction de **P7a**, **P28a** et **P29a** avec catalyseur de Wilkinson.

Les rendements obtenus et le pourcentage des diastéréoisomères *cis* et *trans* sont homogènes entre la série racémique et les séries chirales. La séparation sur chromatographie en phase normale (SiO₂) ou sur phase inverse des deux diastéréoisomères étant difficile la solution envisagée a été une séparation sur colonne chirale en phase supercritique. Le bénéfice en série énantiomériquement pure pour cette séparation est la présence de deux pics à séparer au lieu de quatre en série racémique. Les deux diastéréoisomères **P54** et **P55** ont été ainsi séparés et identifiés. Les expériences de corrélation Noesy en RMN proton ont permis de déterminer sans ambiguïté la position du méthyle par rapport au pont du bicycle. Cette géométrie démontrée a donc rendu possible l'identification de la configuration absolue de ce troisième carbone asymétrique sur chaque dia formé lors de la réduction du groupement vinyle. (Schéma 134).

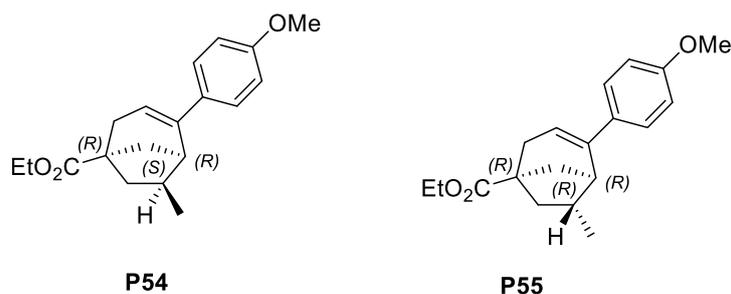


Schéma 134 – Configuration absolue des énantiomères P54 et P55.

Dans le cas de l'énantiomère (R,R) nous avons donc isolé l'isomère (R,R,S) comme dérivé majoritaire alors que le composé (S,S) a conduit au dérivés (S, S,R) majoritaire.

3.8.5 Addition d'une fonction azotée par réaction de Michael

Le produit bicyclique ester α,β insaturé **P14b** issu de la cyclisation 5-*exo*-dig de l'alcyne ester **P6b** présente une double liaison *exo*-cyclique avec un aspect d'accepteur de Michael. L'idée générale a été d'introduire une partie azotée, précurseur de dérivés aminés fonctionnalisables par une réaction d'addition -1,4 avec comme donneur un nucléophile azoté (amine ou nitrométhane). Au laboratoire, nous avons utilisé la méthode d'amination chirale induite par la copule chirale de Davies **278**,²¹⁸ dans la préparation de dérivés benzylamines **277** permettant ainsi l'introduction d'un centre stéréogène en position benzylique (**Schéma 135**).²¹⁹

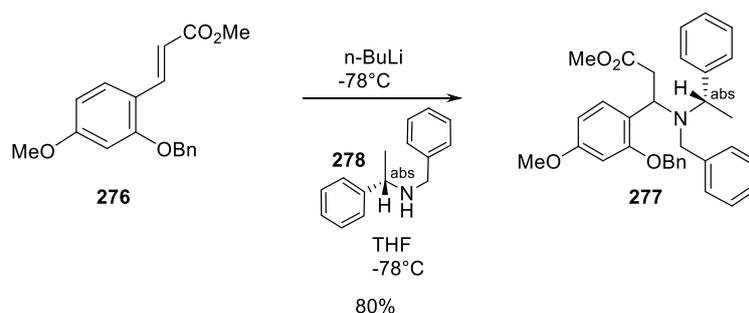


Schéma 135 – Addition stéréosélective de Michael X

Nous avons tenté de faire réagir notre composé bicyclique avec l'ester α,β insaturé **P14b** avec la copule chirale de Davies dans les mêmes conditions mais la réaction a conduit à la formation de nombreux produits non identifiés. Nous avons ensuite tenté de faire réagir la

²¹⁸ Davies, S. G.; Walters, A. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1129-1139

²¹⁹ Kogen, H.; Toda, N.; Tago, K.; Marumoto, S.; Takami, K.; Ori, M.; Yamada, N.; Koyama, K.; Naruto, S.; Abe, K.; Yamazaki, R.; Hara, T.; Aoyagi, A.; Abe, Y.; Kaneko, T. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 3359-3362.

dibenzylamine. Cependant, nous avons observé aucune addition sur l'oléfine en β de l'ester. Seul l'amide **P57** issu de l'attaque de la dibenzylamine sur le carbonyle de l'ester est isolé avec un rendement de 44 % (**Schéma 136**). Une hypothèse avancée pour la préférence de l'attaque sur le carbonyle serait l'encombrement stérique dû à la proximité du pont voisin du bicyclic et la taille des groupements benzyliques liés à l'azote. L'utilisation d'un ester de *tert*-butyle pourrait permettre l'addition -1,4 mais nous ne sommes pas allés plus loin dans l'optimisation des conditions réactionnelles faute de temps.

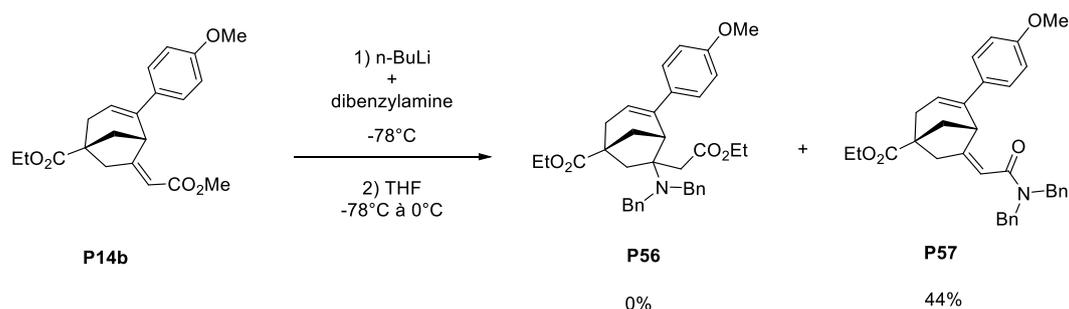


Schéma 136 – Addition de Michael avec la dibenzylamine

Parallèlement pour préparer un dérivé azoté nous avons étudié l'addition avec le nitrométhane comme donneur de Michael. Dans la littérature le groupe de Fülöp²²⁰ a travaillé sur la préparation et la transformation d'une nouvelle famille de dérivés d'acides aminés basé sur une structure de monoterpène le myrténal (**Schéma 137, Eq. 1**). L'addition en -1,4 sur l'ester α,β insaturé **279** s'effectue avec du nitrométhane en présence de DBU²²¹ comme base et conduit aux diastéréoisomères **280** et **281** avec un rendement global de 79%.

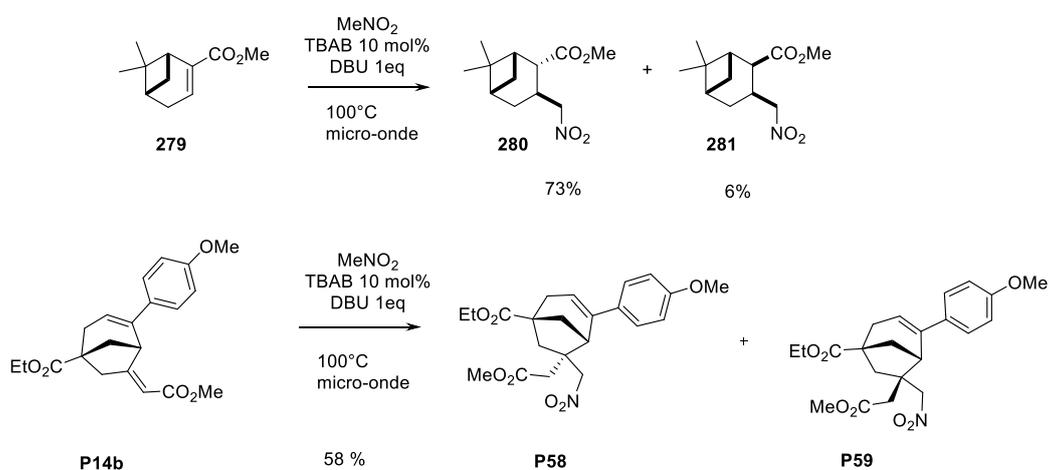


Schéma 137 – Addition de Michael avec le nitrométhane

²²⁰ Szakonyi, Z.; Balázs, Á.; Martinek, T. A.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2498–2504.

²²¹ Bunce, R.A.; Drumwright, R.E. *Org. Prep. Proc. Int.* **1987**, *19*, 471-475.

La condensation entre notre dérivé bicyclique comme accepteur de Michael **14b** et le nitrométhane a été effectuée et a permis d'isoler les nitro-esters **P58/P59** avec un rendement de 58 % sous forme de deux diastéréoisomères (85/15). La différence de ratio obtenu entre les deux isomères pourrait s'expliquer par l'encombrement stérique du produit de départ. L'attaque du nitrométhane se trouverait facilitée du côté extérieur du bicyclic par rapport au côté intérieur. Pour la suite de la synthèse, nous avons envisagé la synthèse de dérivé spiro **P60** avec la réduction de la fonction nitro suivie d'une cyclisation sur le carbonyl de l'ester **P58** de méthyle qui pourrait s'effectuer en une seule étape comme l'exemple de la littérature²²² (**Schéma 138, Eq.1**). Nous n'avons pas pu mener cet essai par contrainte de temps mais la piste sera explorée plus en détail.

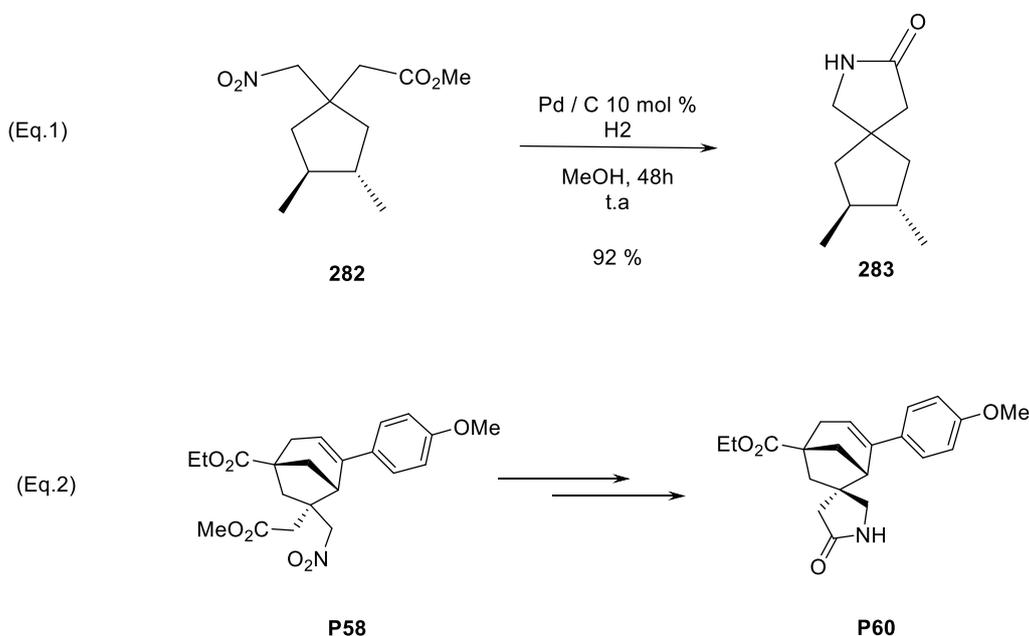


Schéma 138 – Structure envisagée de type spiro

Au cours de ce chapitre nous avons pu montrer que la catalyse à l'or est un outil puissant pour construire efficacement des composés carbocycliques et notamment ceux comportant des bicyclics pontés fonctionnalisés. Ces travaux ont fait l'objet d'une publication.²²³ Au cours de notre étude nous nous sommes également intéressés au cas de l'indium qui a montré des capacités intéressantes dans la cycloisomérisation des ényne décrites dans ce manuscrit.

²²² Konda, M.; Jadhav, R.G.; Maiti, S.; Mobin, S.M.; Kauffmann, B.; Das, A.K. *Organic & Biomolecular Chemistry* (2018), 16, 1728-1735.

²²³ Davenel, V.; Nisole, C.; Fontaine-Vive, F.; Fourquez, J.M.; Chollet, A.M.; Michelet, V. *J. Org. Chem.* 2020, 85, 19, 12657-12669.

Chapitre 4

Cycloisomérisation des énynes en présence de sels d'indium

Dans le cadre de notre étude pour la synthèse de dérivés polycycliques catalysées à l'or, nous nous sommes intéressés à un autre métal aux propriétés carbophiles, l'indium. Les résultats préliminaires obtenus lors de la mise au point du système catalytique (**3.3.2.1**) avaient montré que la cycloisomérisation de l'ényne **P3a** catalysée par le trichlorure d'indium (5 % molaire) conduisait au produit cyclisé **P7a** avec un rendement de 90 % et une sélectivité pour l'addition de type 5-*exo*-dig et sans isomérisation de la double liaison vinylique (**Schéma 139**).

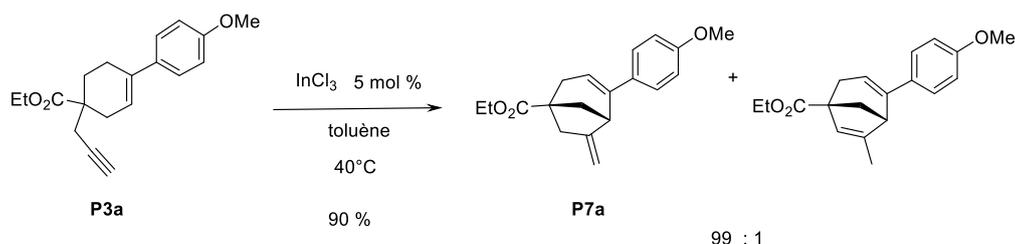


Schéma 139 - Cycloisomérisation du dérivé ényne P3a avec InCl₃

Ce résultat prometteur nous a incité à approfondir l'étude de la catalyse avec ce métal pour la cycloisomérisation des énynes que nous avons précédemment synthétisées. Les sels d'indium(III) avaient déjà fait l'objet de travaux de notre groupe dans le cadre d'étude de réactions de carbocyclisation.²²⁴ Nous avons consacré un point bibliographique relatif à l'élément indium et à l'utilisation de ses sels en synthèse organique.

4.1 Généralités

Le mot indium a pour origine le mot latin *indicum* et serait lié à la couleur indigo observée lors du test de flamme.²²⁵ L'indium est un élément chimique du groupe 13 du tableau périodique et a pour symbole In. Son numéro atomique est de 49 et sa masse atomique est de 114 g.mol⁻¹. C'est un élément de la famille des métaux pauvres moins connu en chimie organique que ses illustres voisins de la même colonne, le bore ou l'aluminium. Sa configuration électronique est [Kr] 4d¹⁰ 5s²5p¹ (**Schéma 140**).



Schéma 140 - Propriétés physico-chimiques générales de l'indium

²²⁴ (a) Montaignac, B.; Vitale, M. R.; Michelet, V.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2582-2585. (b) Montaignac, B.; Vitale, M.R.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Michelet, V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8322-8325. (c) Praveen, C.; Benjamin Montaignac, Vitale, M.R.; Ratovelomanana Vidal, V.; Michelet, V. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2395-2404.

²²⁵ Sydney, J.; French, J. *J. Chem. Educ.* **1934**, *11*, 270-271.

L'indium a été découvert en 1863 par Reich et Richter de l'Ecole des Mines de Freiberg en Allemagne.²²⁶ C'est un métal assez rare, sa présence dans la croûte terrestre est estimée à environ 0.05 parties par million.²²⁷ L'indium provient essentiellement de sous-produits de la recherche minière du zinc (95%), et dans une moindre mesure, des minerais d'étain, de plomb et de cuivre.²²⁸ Utilisé à partir des années 1950 dans la préparation des semi-conducteurs, il est utilisé ensuite sous forme de phosphite d'indium dans l'élaboration de diodes électroluminescentes (LED). Au 21^{ème} siècle, son application sous forme d'oxyde d'indium dans les industries de hautes technologies comme les écrans plats à cristaux liquides (LCD) entraînent une croissance soutenue de la demande mondiale en indium. Son utilisation en synthèse organique sous formes de sels (halogénures ou dérivés acides) est croissante depuis trois décennies comme en témoignent les premières revues qui lui sont consacrées dans les années 1990.²²⁹ Le caractère prononcé d'acide de Lewis de l'indium a poussé les chimistes organiciens à étudier sa réactivité avec en plus un intérêt financier puisque son prix est attractif comparé à ceux des sels d'or (**tableau 17**).

Métal	Matière première	Prix du catalyseur sous forme de chlorure (5 g)
Or	48 € / g	AuCl 626 € AuCl ₃ 559 €
Indium	0.15 € / g	InCl 165 € InCl ₃ 65 €

Tableau 17 – Prix comparés or et indium, métal et catalyseur²³⁰

La toxicité de l'indium sous forme d'oxyde ou de chlorure, a été mentionnée dans plusieurs publications chez les animaux de laboratoire (embryotoxicité et tératogénicité).²³¹ Cependant le risque de toxicité est considéré comme faible chez l'homme²³² mais plus élevé que celui de l'or. Le chapitre suivant sera consacré à l'utilisation des sels d'indium à travers quelques réactions de synthèse organique.

²²⁶ Reich, F.; Richter, Th. *J. Prakt. Chem.* **1863**, *89*, 441-448.

²²⁷ Tolcin (2012). USGS Mineral Commodity Summaries – Indium

²²⁸ Bihoux P., de Guillebon B. **2010**. Quel futur pour les métaux ? Raréfaction des métaux : un nouveau défi pour la société. EDP Sciences.

²²⁹ (a) Cintas, P. *Synlett*, **1995**, 1087-1096. (b) Li, C.J.; Chan, T.H. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 11149-11176.

²³⁰ Valeurs extraites du site internet Fournisseur STREM <https://www.strem.com>, consulté le 30.12.20

²³¹ (a) Castronovo, F.P.; Wagner, H.N. *Br. J. Exp. Path.* **1971**, *52*, 543-559. (b) Nakajima, M.; Usami, M.; Nakazawa, K.; Arishima, K.; Yamamoto, M. *Congenital Anomalies* **2008**, *48*, 145–150. Hong Lim, C.; Han, J.H.; Cho H.W.; Kang, M. *Toxicol. Res.* **2014**, *30*, 55-63.

²³² Nakajima, M.; Usami, M.; Nakazawa, K.; Arishima, K.; Yamamoto, M. *Congenital Anomalies* **2008**, *48*, 145–150.

4.2 Les sels d'indium en synthèse organique

L'indium présente des états d'oxydation +1 et +3, ce dernier étant le plus stable. L'indium(III) peut former des complexes stables avec de nombreux anions, notamment les halogénures mais aussi avec des acides comme l'acide triflique ou triflimidique. Les composés d'indium(III) ont une configuration électronique avec une orbitale p vide caractéristique de leur acidité de Lewis. L'indium(III) est un acide de Lewis moins réactif que le bore(III) ou l'aluminium(III) mais présentant une chimiosélectivité plus élevée et une tolérance aux groupements fonctionnels organiques tels que les alcools ou les amines et pouvant être utilisé en milieu protique. Chronologiquement, l'indium(III) a été utilisé comme acide de Lewis de type²³³ dans une grande variété de réactions sous forme de catalyseur σ -acide oxophile (**Schéma 141, Eq.1**) notamment dans des réactions d'addition nucléophile sur les aldéhydes et les cétones, des réactions de Diels-Alder et de Friedel-Crafts.²³⁴ Plus récemment, des exemples ont montré que l'indium(III) est également un catalyseur carbophile π -acide efficace pouvant se coordonner avec des systèmes insaturés tels que les alcynes, favorisant l'addition de différents nucléophiles d'une façon similaire à l'or (**Schéma 141, Eq.2**).²³⁵

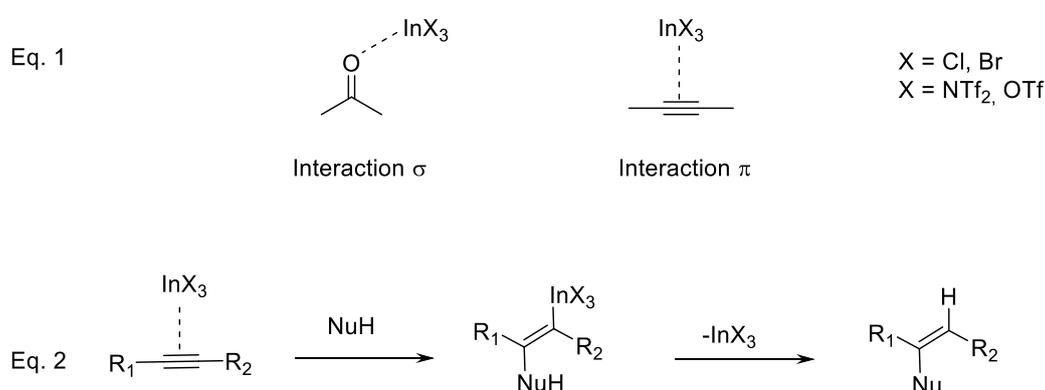


Schéma 141 – Interactions acide de Lewis σ et π de l'indium In(III) et π -activation des alcynes

4.2.1 Activation électrophile des alcynes par une catalyse π -acide

a) Réarrangement des énynes-1,6 catalysé par le trichlorure d'indium.

Le groupe de Chatani a étudié en 2006 le réarrangement des énynes-1,6 en présence de trichlorure d'indium comme catalyseur.²³⁶ La cycloisomérisation de l'ényne **284** portant un

²³³ Ranu, B.C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 13, 2347-2356.

²³⁴ Yadav, J.S.; Antony, A.; George, J.; Reddy, B.V.S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 591-605.

²³⁵ (a) Sestelo, J.P.; Sarandeses, L.A.; Martínez, M.M.; Alonso-Marañón, L. *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, 16, 5733-5747. (b) Pathipati, Van der Werf, A.; Selander, N. *Synthesis* **2017**, 49, 4931-4941.

²³⁶ Miyanoohana, Y.; Chatani, N. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 2155-2158.

alcyne terminal ($R_3 = H$) a conduit à la formation d'un dérivé 1-vinylcyclo-alcène **285** (diène-1,3) selon un mécanisme de « clivage » de type I, tandis que l'ényne **287** portant un groupe alkyle sur le carbone terminal acétylénique ($R_3 = \text{alkyle}$) a conduit à la formation d'un dérivé 1-allylcyclo-alcènes **288** (diène-1,4) selon un mécanisme de « clivage » de type II' (**Schéma 142**). Cette transformation impliquerait un « double clivage » des doubles et triples liaisons C–C.

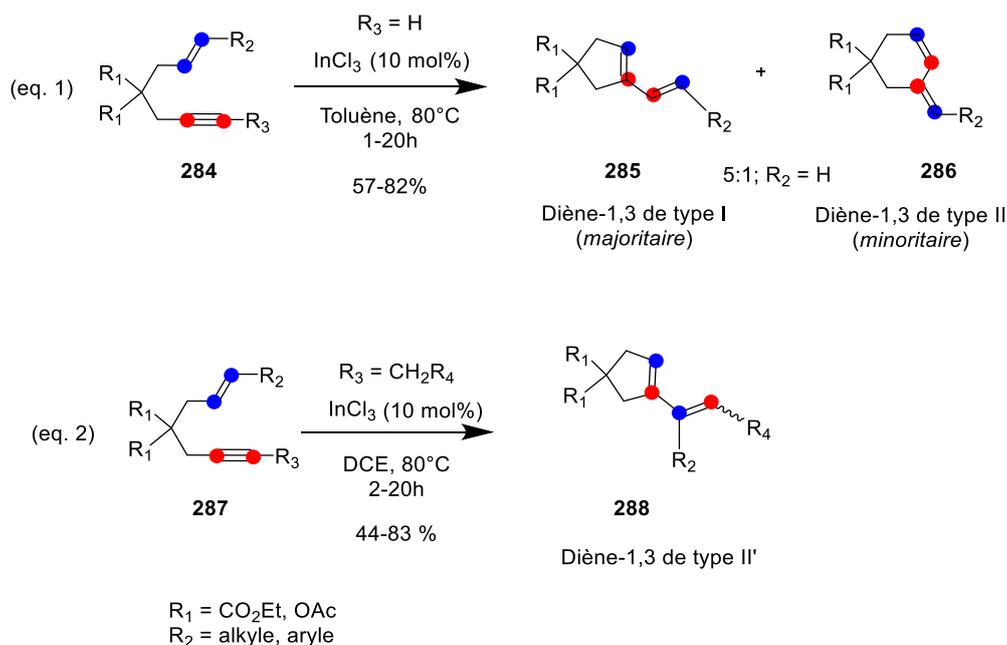


Schéma 142 – cycloisomérisation des énynes-1,6 catalysée par du trichlorure d'indium

Un mécanisme envisagé pourrait passer par l'espèce cationique **A** issue de l'activation électrophile de l' InCl_3 sur l'ényne **284**. Cet intermédiaire pourrait évoluer dans le cas où R_3 est un proton, vers la formation d'un intermédiaire zwitterion cyclobutanyle **D**. Ce dernier, après l'ouverture du cyclobutane, conduirait à la formation du diène-1,3 **E** (mécanisme de clivage de type I). Dans le cas où R_3 est un groupement alkyle, le dérivé **C** serait généré car le cation est stabilisé par le groupement R_3 . Puis cet intermédiaire pourrait se réarranger après une ouverture du cycle pour donner naissance au diène-1,4 **F** (mécanisme de clivage de type II') (**Schéma 143**).

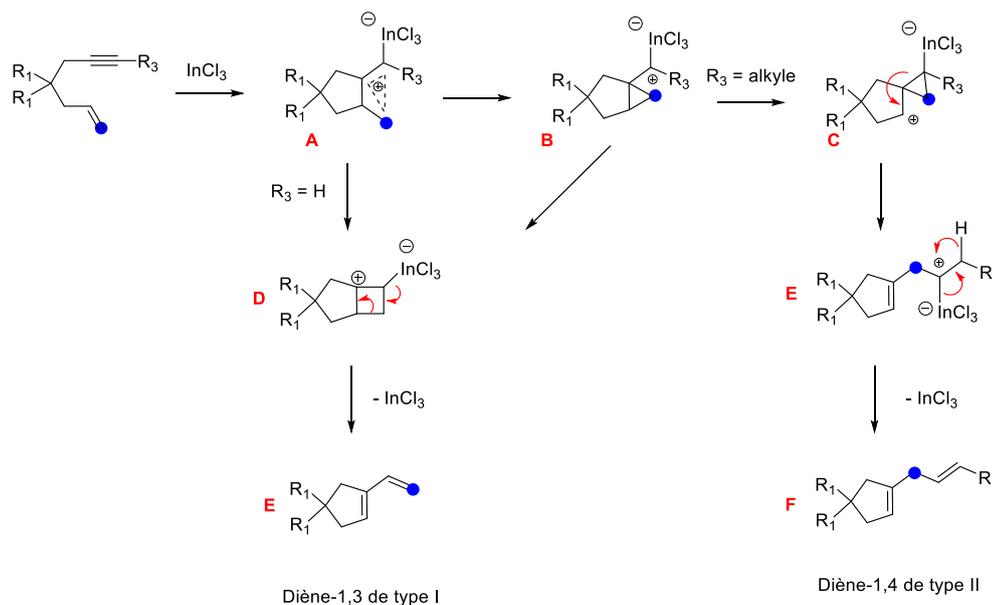


Schéma 143 – Mécanismes envisagés de la cycloisomérisation catalysée à l'indium

b. Réactions d'hydroarylation d'alcynes

Les premiers exemples de réactions d'hydroarylation intramoléculaires d'alcynes catalysée à l'indium ont été reportés par le groupe de Fürstner à partir de dérivés o-alcynes biaryles **289**.²³⁷ Au cours de cette étude, des dérivés halophénanthrènes **290** ont été obtenus en présence de trichlorure d'indium dans le toluène avec des rendements allant de 59 à 95% (Schéma 144, Eq.1).

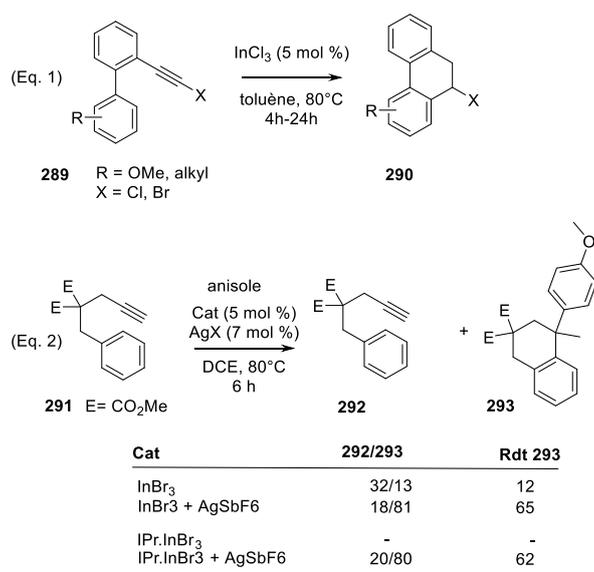


Schéma 144 – Réactions d'hydroarylation et de di-hydroarylation

²³⁷ Mamane, V.; Hannen P.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556–4575.

L'équipe de Gandon a également étudié les réactions de cyclisation d'hydroarylation intramoléculaire des dérivés ω -alcynyl-arènes en comparant l'action du tribromure d'indium et celle d'un complexe d'indium avec un ligand carbène *N*-hétérocyclique [IPr.InBr₃] et d'un complexe d'argent AgSbF₆.²³⁸ Cette étude a démontré que le tribromure d'indium hygroscopique pouvait être remplacé par le complexe [IPr.InBr₃] qui a généré l'espèce cationique [IPr.InBr₂]⁺ catalytiquement active après traitement avec AgSbF₆. Dans cet exemple, ce nouveau catalyseur a été utilisé dans des réactions de di-hydroarylation en présence d'anisole. Ce sont deux réactions d'hydroarylation consécutives qui sont réalisées avec des rendements allant jusqu'à 62% (**Schéma 144, Eq. 2**)

c. Réaction cascade/domino

En 2011 le groupe de Corey a rapporté la synthèse de molécules polycycliques complexes à partir du dérivé polyényne **296** en utilisant une réaction en cascade catalysée à l'indium(III).²³⁹ Les composés hexacycliques sont des analogues des dérivés stéroïdes ou de triterpénoïdes polycycliques une famille de produits à large spectre d'activités biologiques.²⁴⁰ Le polyényne **296** a été obtenu en trois étapes à partir d'un réactif de Grignard, le bromure du (naphthalène-1-ylméthyl) magnésium **295** et d'un dérivé époxy-acétate **294**. La réaction de carbocyclisation catalysée de manière cationique par le tribromure d'indium à 20 % molaire a été particulièrement efficace formant ainsi quatre liaisons C–C dans des conditions douces (-20°C) et a conduit à la formation du composé **297** (**Schéma 145**). Corey a rapporté l'excellente stéréosélectivité (90 % *ee*) de la réaction avec la création de quatre centres stéréogènes à partir du dérivé chiral **296**. Le groupe de Corey a également testé d'autres catalyseurs comme des dérivés de l'argent(I), du mercure(I) ou de l'or(I) et le meilleur résultat pour ces molécules a été observé avec le complexe à l'indium.²⁴¹

²³⁸ Michelet, B. ; Colard-Itté, J.R.; Thiery, G.; Guillot, R.; Bour C.; Gandon, V. *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 7401-7404.

²³⁹ Surendra, K.; Qiu, W.; E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 9724–9726.

²⁴⁰ Luu, B.; Ourisson G. *Méd. Sciences* **1989**, 5, 403-407.

²⁴¹ Surendra, K.; Qiu, W.; Corey, E.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 25, 9724–9726.

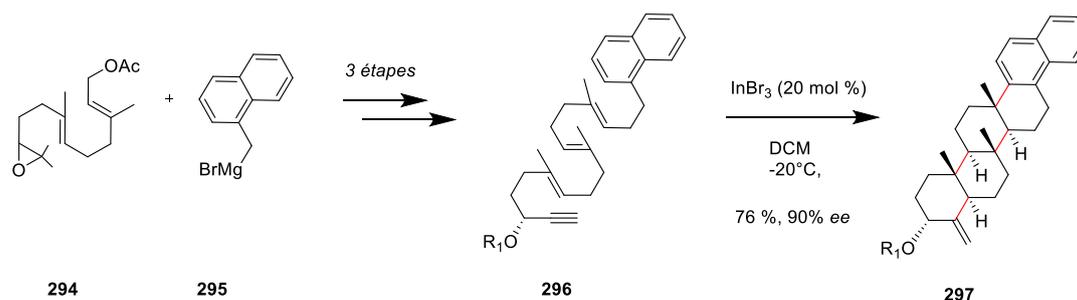


Schéma 145 – Synthèse de dérivés hexa-polycycliques

d. Enynes particuliers : éno-énamine

Notre groupe a étudié l'utilisation du trichlorure d'indium dans l'activation d'alcyne pour des réactions de carbocyclisation en décrivant une synthèse efficace de dérivés cyclopentanes *exo*-méthylène α -disubstitués.²²⁴ Le système catalytique est basé sur la combinaison du trichlorure d'indium et de la cyclohexylamine, ce qui a permis la carbocyclisation de dérivés alcynes disubstitués avec un aldéhyde et un alkyle, pour former facilement des dérivés cyclopentanes fonctionnalisés avec d'excellents rendements.

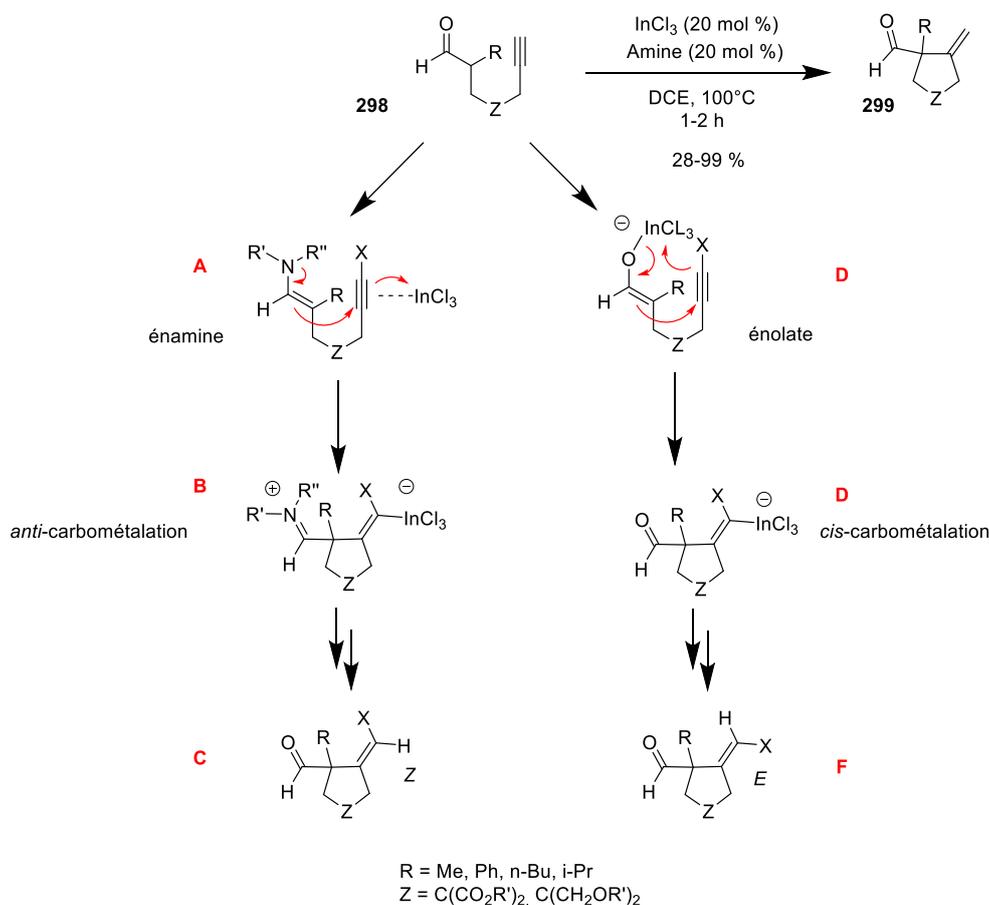


Schéma 146 – Synthèse de dérivés cyclopentényle catalysée par du trichlorure d'indium

Le co-catalyseur cyclohexylamine CyNH_2 semble avoir une influence directe sur la voie du mécanisme réactionnel. Il favoriserait soit la formation d'une espèce réactive de type énamine **A** qui évoluerait par *anti*-carbométallation vers une espèce vinyl-indium **B** et serait suivie d'une proto-démétallation et hydrolyse, pour conduire au produit de carbocyclisation (voie A, **Schéma 146**). La seconde voie envisagée impliquerait un intermédiaire énolate d'indium **C**, résultant de la déprotonation en α induite par l'amine du fragment aldéhyde. L'étape de carbométallation se déroulerait alors de manière *cis*. Selon ce deuxième mécanisme de réaction, l'intermédiaire vinyl indium **C** serait généré, et évoluerait, après protodémétallation, vers le dérivé cyclopentane correspondant **F**.

4.2.3 Activation électrophile avec l'indium(III) par une catalyse mixte π et σ -acide

Au début des années 2000, le groupe de Nakamura a étudié l'addition intermoléculaire de composés fonctionnalisés avec des méthylènes activés issus de dérivés malonates ou de β -cétoesters sur des alcynes vrais et catalysée avec le triflate d'indium.²⁴² (**Schéma 147, Eq.1**). La réaction intermoléculaire a été réalisée sans solvant, et la catalyse en présence du triflate d'indium allant de 0.5 % à 5 % molaires a conduit à de très bons rendements pour les composés **301**. Nakamura et son équipe ont étendu cette méthodologie remarquable à la version intramoléculaire en mettant en œuvre des réactions de carbocyclisation de type Conia-ène sur des dérivés α -(ω' -alcynyl)- β -cétoesters **302**.²⁴³ Cette réaction a conduit à la synthèse de dérivés carbocycliques **303** avec des tailles allant de cinq à quinze chaînons et avec d'excellents rendements allant de 78 % à 99 % (**Schéma 147, Eq.2**).

²⁴² Nakamura, M.; Endo, K.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13002-13003.

²⁴³ Itoh, Y.; Tsuji, H.; Yamagata, K.I.; Endo, K.; Tanaka, I.; Nakamura, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17161–17167.

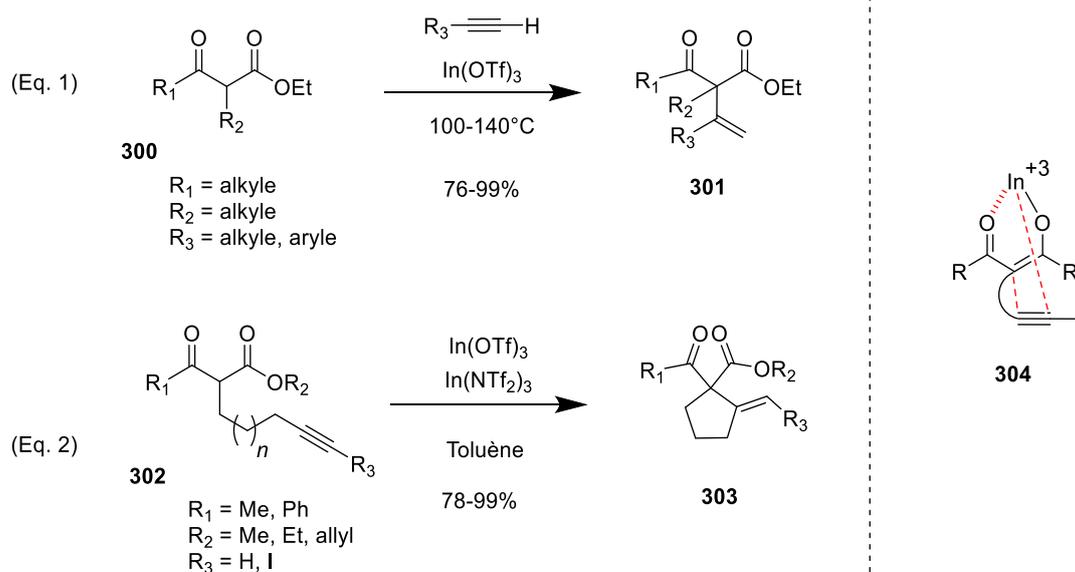


Schéma 147 – Réaction de Conia-ène inter- et intramoléculaire catalysée à l'indium(III) et interaction mixte oxophile et carbophile

La réactivité élevée des sels d'indium pourrait générer la double activation du substrat β -cétoc ester contenant la fonction acétylène. L'indium métallique électrophile activerait le groupement β -cétoc ester par la formation d'un énolate d'indium avec une interaction σ (oxophilie) et ce même métal activerait également la triple liaison par une interaction π (carbophilie). Le complexe métallique **304** jouerait donc deux rôles dans une seule transformation synthétique et cette combinaison des propriétés électrophiles σ -Lewis et π -Lewis de l'indium(III) a permis le développement de nouvelles méthodologies synthétiques. Une élégante application de cette stratégie a été utilisée par le groupe de Hatakeyama dans la synthèse totale de la (-)-cinatine **C₁ 309** un inhibiteur de la phospholipase A_2 .²⁴⁴ Le précurseur, le dérivé ester malonique acétylénique **306**, est obtenu en deux étapes à partir du dérivé aldéhydique **305**. L'étape clé comprend alors la construction stéréosélective du noyau tétrahydrofurane par une réaction de Conia-ène, sur le dérivé ester malonique acétylénique **306** et catalysée par du triflate d'indium et une base (DBU) avec un excellent rendement de 97%. Ensuite une réaction de dihydroxylation catalysée au tétroxyde d'osmium et avec une réaction de lactonisation concomitante a conduit au dérivé **308**. La cinatine C_1 a été obtenue après 16 étapes à partir de la lactone **308** (Schéma 148).

²⁴⁴ Urabe, F.; Nagashima, S.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3847–3857.

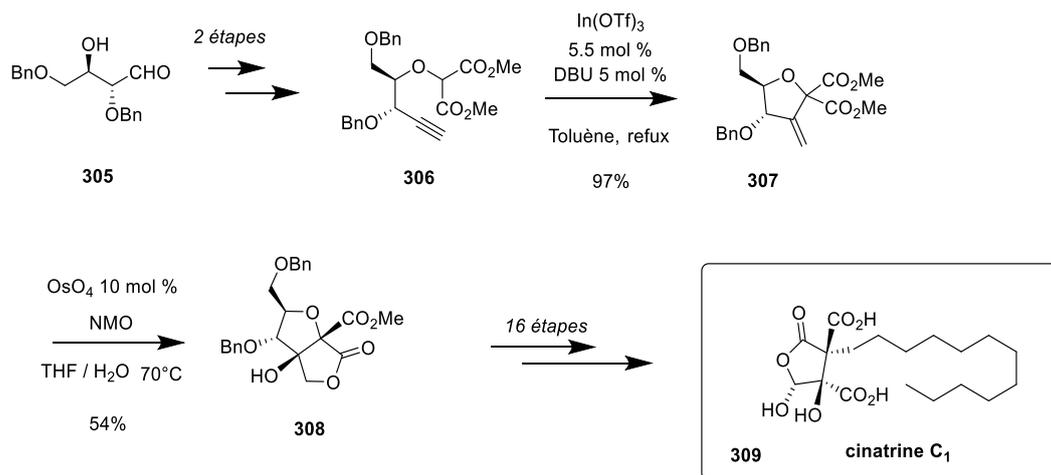


Schéma 148 – Synthèse de la cinatrine C₁

La catalyse à l'indium est donc un outil synthétique prometteur, notamment dans la synthèse de carbocycles. L'utilisation du caractère avantageux de la catalyse π -acide de l'indium a été utilisée de manière efficace dans plusieurs cyclisations intramoléculaires. De plus l'activité électrophile de l'indium mixte π - et σ -acide augmente les possibilités de transformations synthétiques. Quelques transformations ont été utilisées dans la synthèse totale de composés naturels. Nous allons présenter pour nos réactions de cycloisomérisation sur les énynes une comparaison entre les réactions réalisées en présence de complexes d'or et de sels d'indium.

4.3 Cycloisomérisation des énynes, une comparaison or / indium

4.3.1 Cycloisomérisation de l'ényne avec un alcyne propargylique

Lors de la mise au point du système catalytique, la cycloisomérisation de l'ényne **P3a** catalysée par le trichlorure d'indium à 5 % molaire à 40°C a conduit au produit cyclisé **P7a** avec un rendement de 90 % et une sélectivité pour l'addition de type 5-*exo*-dig, sans isomérisation de la double liaison vinylique. Nous avons alors testé nos énynes portant le groupement propargyle et le substituant R en position *para* du phényle pour évaluer l'influence sur la réaction de cycloisomérisation dans les conditions mises au point initialement.

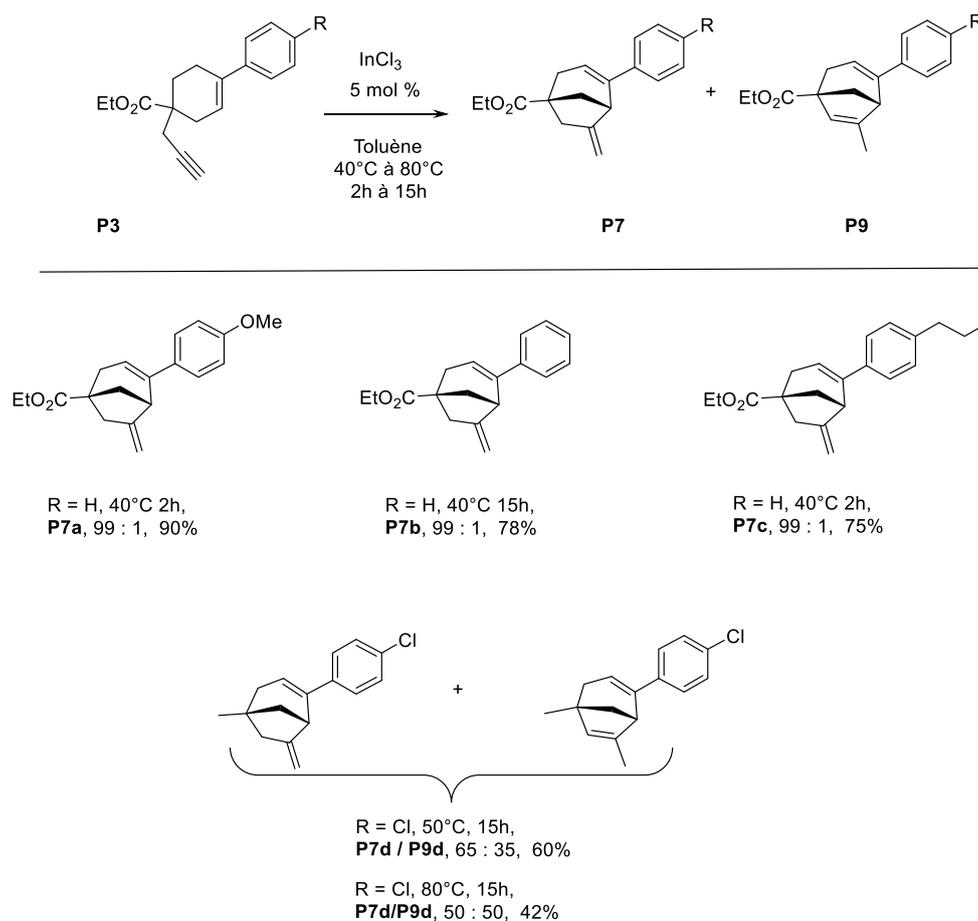


Schéma 149 – Cycloisomérisation des énynes propargyliques

Dans le cas des dérivés énynes propargyliques, les conversions complètes ont été observées en 2 h jusqu'à 15 h avec des températures de 40°C et 80°C. La réaction de cycloisomérisation s'est avérée particulièrement efficace avec les dérivés possédant les groupements *p*-méthoxyphényle **P7a**, phényle « nu » **P7b** et le groupement *p*-*n*-propylphényle **P7c** (rendement de 75 à 90%). Une excellente sélectivité en isomère 5-*exo* a également été observée. Avec les groupements électrodonneurs (méthoxy et propyle), le temps de réaction est le même, 2 heures. Sans ce groupement, avec le phényle non substitué, le temps est plus long (15h). Avec le dérivé chloré, la réaction a conduit aux produits **P7d** et **P9d** avec un rendement plus modeste de 60 % à 50°C et un mélange 65/35 de l'isomère *exo* et son homologue *exo* avec la double liaison vinylique isomérisée. Une température plus élevée à 80°C a entraîné un rendement moins bon de 42%. Comme dans le cas de la catalyse à l'or, l'isomérisation de la double liaison a été observée dans des proportions similaires (**Schéma 149**).

Les résultats obtenus par la catalyse à l'indium et à l'or ont été regroupés dans le tableau **18**. Pour les énynes avec la chaîne propargylique, les résultats de réactivité ont été très similaires

entre le trichlorure d'indium et le complexe d'or(I) IPrAuNTf₂ à la fois sur le plan des rendements et de la sélectivité 5-*exo*. En présence du catalyseur d'or, les réactions de cyclisation des énynes avec les groupements *p*-MeO-C₆H₄, *p*-*n*-propyl-C₆H₄, et phényle ont été réalisées à température ambiante tandis que les cycloisomérisations catalysées en présence de trichlorure d'indium le sont à 40°C.

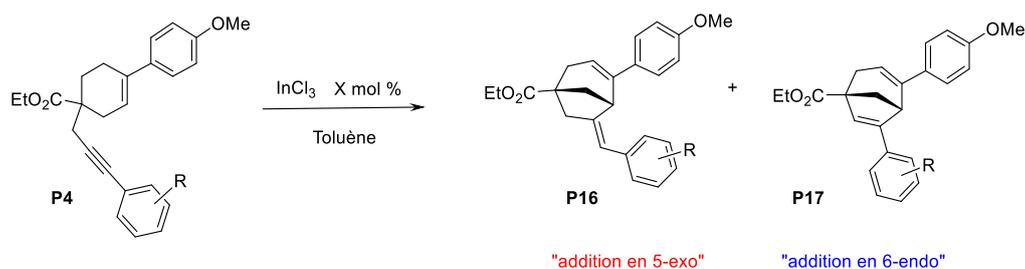
R/Phényle ényne	Catalyse à l'indium		Catalyse à l'or	
	Rdt %	Ratio <i>exo/exo-iso</i>	Rdt %	Ratio <i>exo/exo-iso</i>
<i>p</i> -MeO P3a	90	99/1	90	99/1
<i>p</i> - <i>n</i> -propyle P3b	75	99/1	90	99/1
H P3c	78	99/1	80	99/1
<i>p</i> -Chloro P3d	60	65/35	55	60/40

Tableau 18 – Comparaison de l'efficacité et sélectivité des sels d'indium et d'un complexe d'or dans la réaction de cycloisomérisation des énynes propargyliques

4.3.2 Cycloisomérisation de l'ényne avec un alcyne substitué par un groupement aryle

La cycloisomérisation des énynes avec un alcyne substitué par un groupement aryle a été testée dans les conditions catalytiques utilisées précédemment (5 % molaire de trichlorure d'indium, toluène à 40°C). Au bout de 5 heures à 80°C, une conversion de 40% a été observée, le rendement en produit cyclisé « 5-*exo* » et « 6-*endo* » étant de 31%. La charge catalytique en trichlorure d'indium a été augmentée à 7%, la conversion est alors quasi complète après 24 heures et un bon rendement de 85% a été obtenu. Pour réduire le temps de réaction, une réaction a été réalisée à 110°C et la conversion est complète en 5 heures en conservant un rendement correct à 70% (**Tableau 19**). Ce système catalytique a alors été utilisé pour les dérivés aryles.

Chapitre 4 - Cycloisomérisation des énynes en présence de sels d'indium

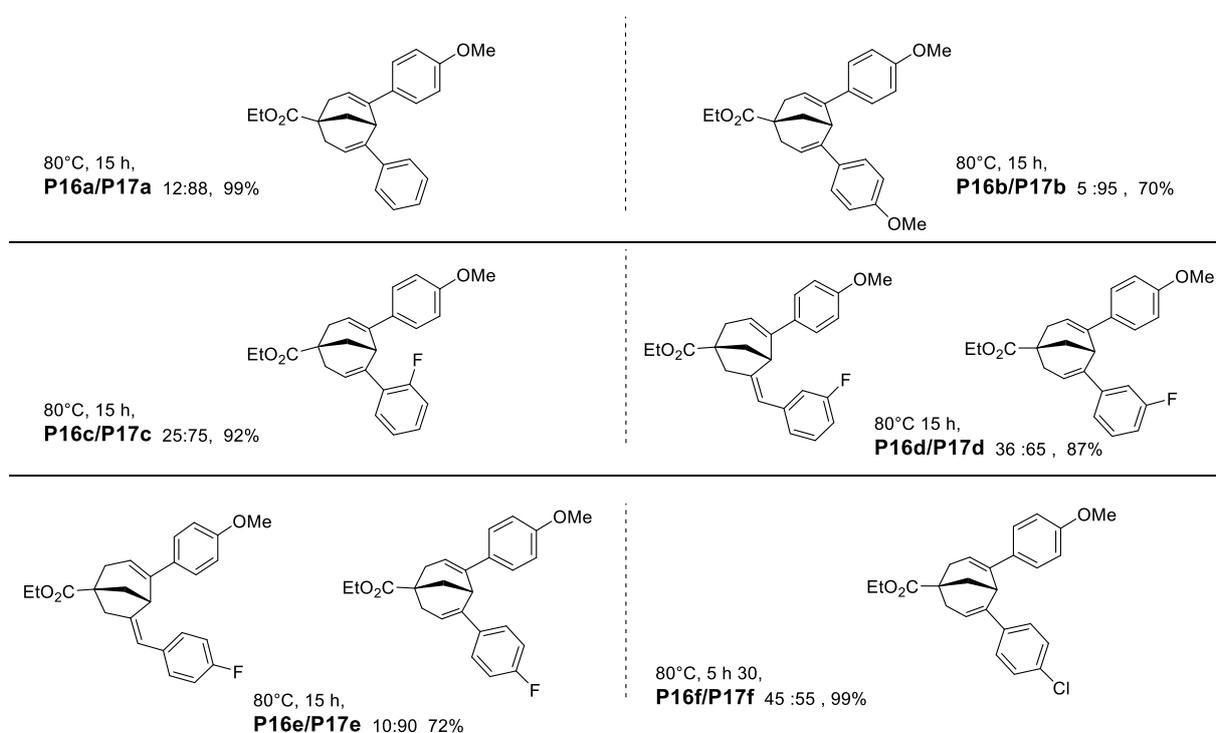


InCl ₃ (mol%)	T (°C)	Temps (h)	Conv. (%) ^a	Rdt (%) ^b 2a/3a
5	80	5	40	31
7	80	24	98	85
7	110	5	100	70

^a déterminée par RMN ¹H. ^b rendement isolé.

Tableau 19 – Mise au point des conditions catalytiques

La cycloisomérisation des dérivés énynes **P4** avec des groupements aryles (phényles avec substitution de divers groupements et des hétérocycles comme le furanne et le thiophène) précédemment synthétisés a été testée et les résultats sont regroupés dans les schémas suivants :



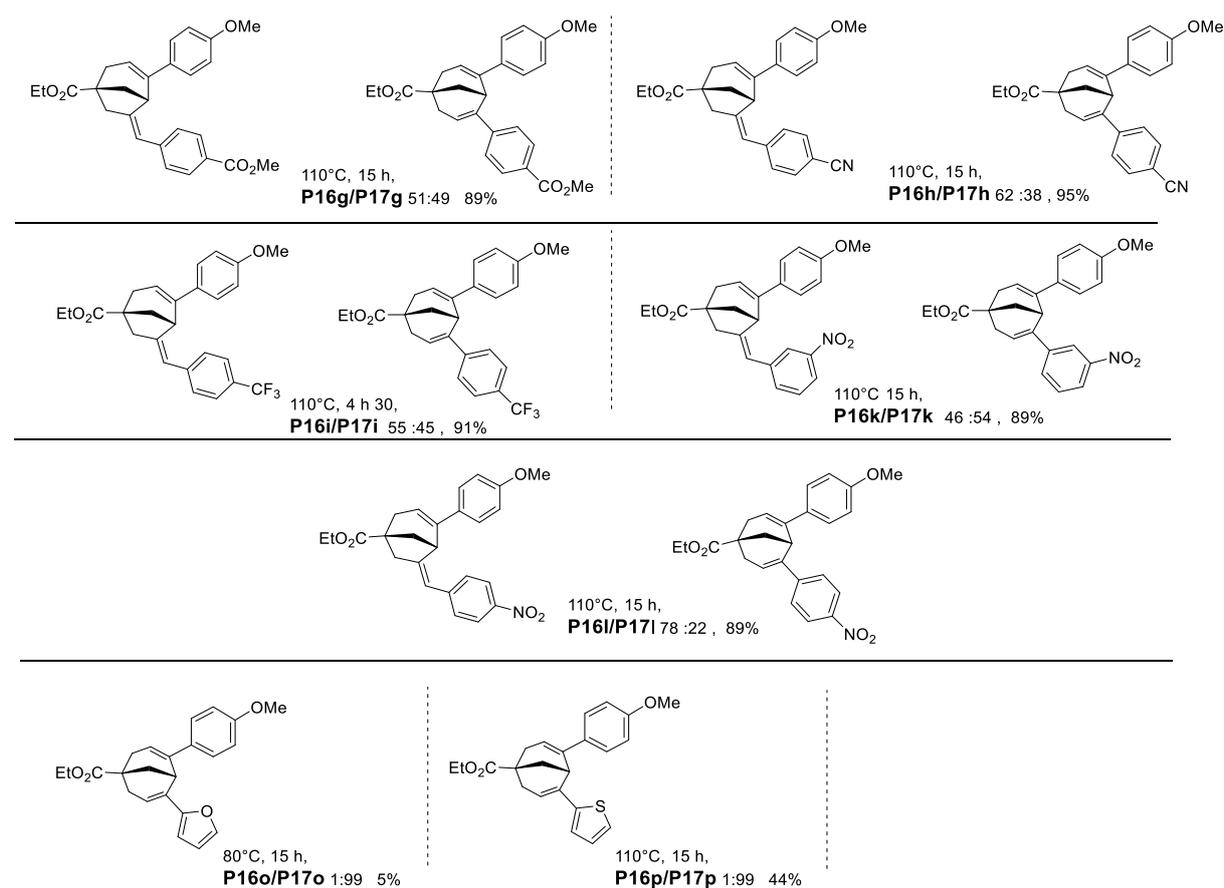


Schéma 150 – Cycloisomérisation des énynes propargyliques substitué par un aryle

Les cycloisomérisations catalysées en présence de trichlorure d'indium des énynes avec un alcyne substitué par un groupement phényle se sont avérées également très efficaces, et les rendements obtenus vont de 70% à 99 %. Comme dans le cas de la catalyse à l'or, les conditions réactionnelles sont compatibles avec les groupements donneurs et attracteurs. Compte tenu de l'intérêt des dérivés fluorés dans l'industrie pharmaceutique,²⁴⁵ nous avons également étudié les réactions de cycloisomérisation des dérivés fluorés en position *ortho*, *mé*ta ou *para* et d'un dérivé portant un groupement CF₃. Les produits de cyclisation ont été isolés avec d'excellents rendements sous forme de deux isomères (*exo* et *endo*). En revanche, pour les dérivés hétérocycliques, le rendement obtenu est de 44 % pour le dérivé 2-thiophényle **P17p** et seulement de 5 % pour le 2-furanyle **P17o**. Des essais supplémentaires ont été réalisés, en diminuant la température de réaction à 40°C et à 80°C mais sans

²⁴⁵ Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330. (b) Hagmann, W. K. *T.J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359. (f) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432-2506.

amélioration notable. Des produits de dégradation sont obtenus à 110°C dans le cas du dérivé 2-thiophényle et n'ont pas pu être identifiés (**Schéma 150**).

La sélectivité en produit cyclisé « 5-*exo* » et « 6-*endo* » a également été comparée entre les deux systèmes catalytiques. Les résultats sont reportés dans le tableau suivant. Afin de repérer plus rapidement les similitudes ou les différences, nous avons adopté un code couleur. Pour les résultats similaires entre l'or et l'indium, la ligne entrée du composé concerné a été colorée en vert foncé. Pour les résultats allant globalement dans le même sens, mais avec une différence non négligeable sur le pourcentage, la ligne entrée du composé concerné a été colorée en vert clair. Et enfin pour les résultats avec une différence de sélectivité marquée la ligne entrée du composé concerné a été colorée en orange.

Entrée	R1	In			Au		
		Rdt %	Isomère majo.	Ratio endo/exo	Rdt %	Isomère majo.	Ratio endo/exo
1	Phényle	99	Endo	88/12	80	Endo	90/10
2	<i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄	70	Endo	95/5	80	Endo	80/20
3	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	99	Endo	55/45	87	Endo	85/15
4	<i>o</i> -F-C ₆ H ₄	92	Endo	75/25	79	Endo	85/15
5	<i>m</i> -F-C ₆ H ₄	87	Endo	65/35	81	Endo	75/25
6	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	72	Endo	90/10	87	Endo	90/10
7	<i>p</i> -CO ₂ Me-C ₆ H ₄	99	Exo	49/51	82	Endo	85/15
8	<i>p</i> -CN-benzène	95	Exo	38/62	77	Exo	50/50
9	<i>p</i> -CF ₃ -benzène	91	Exo	45/55	83	Endo	65/35
10	<i>m</i> -NO ₂ -benzène	89	Endo	54/46	86	Endo	70/30
11	<i>p</i> -NO ₂ -benzène	89	Exo	22/78	89	Exo	40/60
12	Furane	5	Endo	100/0	82	Endo	95/5
13	Thiophène	44	Endo	100/0	80	Endo	99/1

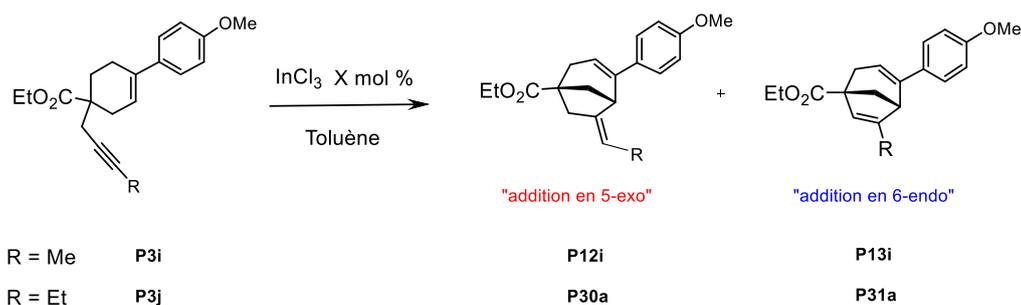
Tableau 20 – Comparaison des ratio 5-*exo* et 6-*endo* pour les dérivés alcyne-aryles.

Pour les dérivés substitués avec un groupement phényle porteur d'un groupement neutre (H) ou électrodonneur (*p*-méthoxy), nous n'avons pas observé de différence significative, c'est le produit issu de l'addition 6-*endo* qui est très majoritaire respectivement avec 88 % et 90% (entrées **1** et **2**). Pour les dérivés phényles substitués avec un halogène, la cycloisomérisation a donné également majoritairement les produits issus de l'addition 6-*endo*. Pour le composé chloré une différence notable est observée dans le ratio du dérivé *endo* majoritaire obtenu avec 55 % de rendement en présence d'indium, contre 85% de rendement dans le cas de la catalyse à l'or (entrée **3**). Pour les composés fluorés (*o*, *m*, *p*), il n'y a pratiquement pas de différence entre les deux systèmes catalytiques (entrées **4** à **6**). Pour les dérivés substitués avec un groupement phényle porteur d'un groupement électroattracteur, nous avons observé des différences significatives dans le ratio des produits obtenus. Dans le cas du benzoate (entrée **7**), du benzonitrile (entrée **8**), et dans le cas du trifluorométhyle (entrée **9**), c'est le composé 5-*exo* qui est légèrement majoritaire (respectivement 51, 62 et 55%) à l'inverse du résultat obtenu avec la catalyse à l'or où le composé 6-*endo* était relativement majoritaire. Pour les composés *m*-nitro nous avons retrouvé un résultat analogue. Le composé *para*-nitro a favorisé la formation du dérivé 5-*exo* et le dérivé *mé*ta-nitro a favorisé la formation du dérivé 6-*endo* (entrées **10** et **11**). Pour les deux composés avec les hétérocycles (entrées **12** et **13**), des résultats identiques ont été obtenus avec une sélectivité majoritaire de type 6-*endo*. Cependant le faible rendement obtenu avec le dérivé furanyle ne permet pas de conclure formellement.

La catalyse en présence du trichlorure d'indium a permis de mettre en évidence des différences dans la sélectivité obtenue en dérivés 5-*exo* et 6-*endo* lors de la cycloisomérisation des dérivés alcyne-phényles par rapport aux résultats obtenus en présence d'or. Les différences ont été observées principalement avec les substituants électroattracteurs. Les effets électroattracteurs de type -**M** sembleraient plus importants dans le cadre de la catalyse à l'indium notamment pour les substituants (*para*-nitro et *para*-cyano) et dans une moindre mesure (*para*-benzoate).

4.3.3 Cycloisomérisation de l'ényne avec un alcyne substitué avec un groupement alkyle

La cycloisomérisation des dérivés énynes avec des alkyles (méthyle et éthyle) a été testée et les résultats sont regroupés dans le tableau suivant :



R	T (°C)	Temps (h)	Rdt isolé (%)
Me	50	1.5	90
Et	40	3.5	85

Tableau 21 – Résultats des cycloisomérisations avec les dérivés substitués par des groupements alkyles.

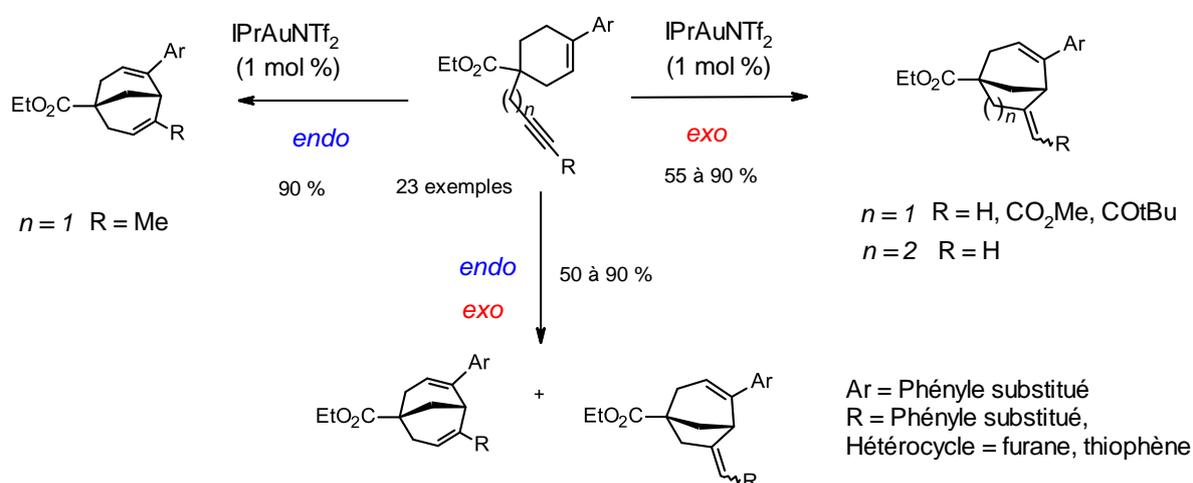
Les réactions de cycloisomérisation se sont avérées efficaces en présence d'indium. Les deux dérivés issus de l'attaque selon le processus *6-endo* ont été isolés avec de bons rendements. Le résultat avec le groupement éthyle est à comparer avec les résultats de la catalyse à l'or. En effet nous n'avons pas observé de formation du tricycle en présence d'indium contrairement à certaines conditions utilisées avec l'or.

Au cours de ce chapitre, nous avons pu montrer l'efficacité de l'activation électrophile avec l'indium(III) par une catalyse π -acide. D'un point de vue synthétique, l'utilité de la catalyse en présence de sels d'indium a été démontrée pour les réactions de cycloisomérisation sur les énynes. Une similitude dans les résultats a été observée notamment dans les cyclisations d'énynes avec des alcynes vrais et des alcynes aryles.

Conclusions et perspectives

Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés au développement de réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,6 et -1,7 et en présence de systèmes catalytiques mettant en jeu des complexes de métaux de transition tels que l'or et l'indium et permettant une méthodologie d'accès efficace à des systèmes polycycliques carbonés afin de préparer des familles de « building blocks » riches en fraction sp^3 pour enrichir notre banque de produits.

Lors cette étude, nous avons réalisé dans un premier temps la synthèse d'une variété d'énynes-1,6 et 1,7 carbonés de type cyclohexène-alcyne. Les dérivés bicycliques pontés de type bicyclo[3.2.1]octène et bicyclo[3.3.1]nonène issus de la cycloisomérisation des ényynes carbonés ont été obtenus généralement avec de très bons rendements et les synthèses ont été réalisées à l'échelle de plusieurs grammes. Le système catalytique mettant en jeu des catalyseurs d'or substitués par un ligand de type NHC s'est avéré totalement compatible avec la nature des substituants des familles d'énynes.

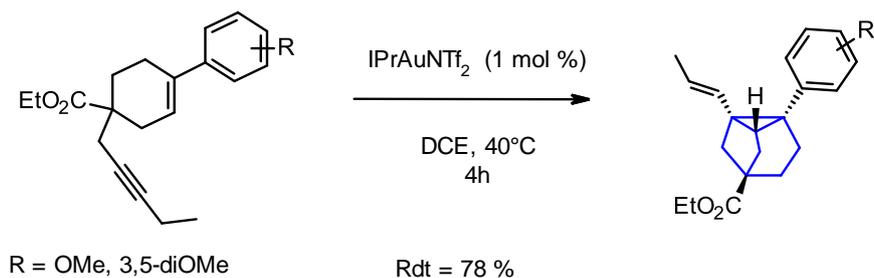


La cycloisomérisation est régiosélective en composé issu d'une cyclisation de type *exo* dans le cas des ényynes avec des alcynes vrais ($n=1$ ou 2) et dans le cas où le substituant R sur l'alcyne est un groupement électroattracteur comme un groupement ester ou une cétone. Par ailleurs, la cycloisomérisation a conduit régiosélectivement à un processus *endo* dans le cas de l'énynne avec un alcyne substitué par un méthyle.

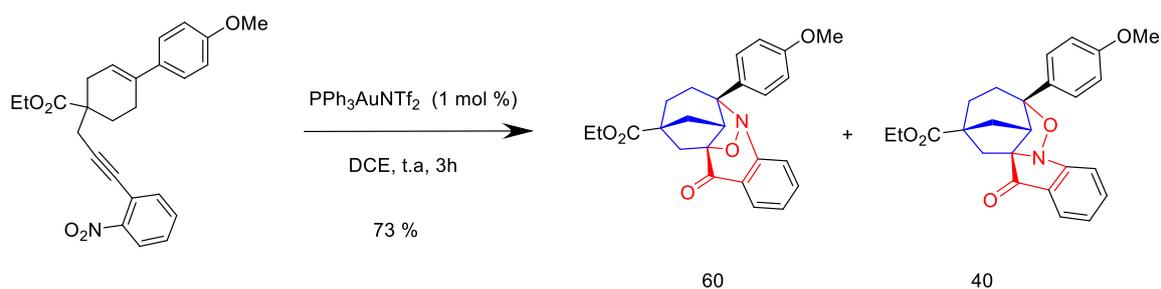
Conclusions et perspectives

Une version asymétrique de la cycloisomérisation a été développée en partant des énynes énantiopurs séparés par HPLC chirale préparative.

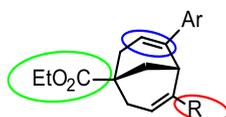
Une attention particulière a été portée sur deux cas spécifiques de cyclisation. Premièrement, les énynes comportant un groupement alcyne de type éthyle propargyle ont conduit à l'obtention d'un dérivé tricyclique inattendu de structure tricyclo [3.2.1.0^{2,7}]octane. Ces dérivés présentent une tridimensionnalité intéressante pour l'enrichissement de notre banque de produits en systèmes polycycliques riches en fraction sp³.



Le second cas particulier concerne l'étude des énynes comportant un groupement alcyne o-nitrophényle. Le système catalytique a mis en jeu un catalyseur d'or substitué par un ligand de type phosphine. La réaction en cascade a donné lieu à la formation de deux structures hexacycliques complexes avec des motifs communs aux dérivés benzoxazin-4-one ou indolin-3-one. Ces synthons avec une complexité moléculaire élevée pourront être évalués sur différents récepteurs pharmacologiques via le processus classique de HTS.



Une post-fonctionnalisation des dérivés bicycliques a été réalisée sur certaines fonctions des dérivés bicyclo[3.2.1]octène et bicyclo[3.3.1]nonène. La réduction de l'ester et du groupement nitro a été réalisée de manière à préparer des molécules susceptibles d'être modifiées aisément avec de la chimie parallèle.



Le second axe de recherche a permis d'étudier la réactivité d'un métal carbophile encore assez peu utilisé de nos jours en chimie organique : l'indium. Les sels d'indium se sont également avérés être de bons catalyseurs pour les réactions de cycloisomérisation des énynes -1,6. Une comparaison entre la catalyse avec le complexe d'or IPrAuNTf_2 et la catalyse à l'indium sous forme de trichlorure d'indium a ainsi été réalisée.

Les perspectives de ce travail résideront d'une part dans la post-fonctionnalisation future et plus étendue permettant de générer des bibliothèques à partir des structures bicyclo[3.2.1]octène et bicyclo[3.3.1]nonène. De plus, de nouveaux réarrangements ayant été découverts, la généralisation des méthodologies conduisant aux tricyclo et aux hexahétérocycles fera l'objet d'études plus approfondies. D'autre part, le deuxième volet des perspectives consistera en l'évaluation des structures lors de tests pharmacologiques.

Chapitre 5

Experimental part

General remarks

All reactions were carried out under argon atmosphere in flame-dried glassware unless otherwise noted. Syringes, which were used to transfer anhydrous solvents or reagents, were purged with nitrogen prior to use. Commercially available starting materials, reagents and anhydrous solvents were used without further purification unless otherwise stated. All reactions were monitored by thin layer chromatography (T.L.C.) or HPLC-MS. Thin-layer chromatography (T.L.C.) were carried out on ready-for-use silica plates silica gel 60 F254 art. 5554 (Merck). Products were eluted with mixture of solvents (volume/volume) and were visualized with U.V. light (254 nm). Products were purified by flash chromatography using packed silica gel columns. Reaction monitoring was conducted with HPLC-MS Agilent instrument, fitted with Quadrupole 6120 detectors (ESI source in positive mode).

¹H NMR spectra were recorded in CDCl₃ at 400 MHz or 500 MHz, on a Brüker Avance 400 or Avance III 500 instruments. ¹³C NMR spectra were recorded at 100.6 MHz on a Brüker Avance 400 instrument or at 125.7 MHz on a Brüker Avance III 500 instrument. ¹⁹F-NMR spectra were recorded at 376.4 MHz on a Brüker Avance 400 instrument. Chemical shifts (δ) were expressed in ppm relative to residual CHCl₃ peak for ¹H NMR (7.26 ppm), the central peak of CDCl₃ for ¹³C NMR (77.16 ppm) and CFCl₃ for ¹⁹F NMR. The signal multiplicity was as follows: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet, br = broad. *J_{mod}* experiments were performed in every case.

High Resolution Mass Spectroscopy (HRMS) analyses for new compounds were performed by Institut de Recherches Servier, using a DFS instrument (Thermo Scientific) coupled to gas chromatography as inlet method.

Infrared spectra were recorded with the ATR technic on a Brüker Tensor 27 spectrometer.

Typical procedures for alkynyl arylcyclohexene functional derivatives synthesis

Alkynyl arylcyclohexenes functional derivatives **P4a-p** were prepared from commercially available starting materials: ethyl 4-oxocyclohexane carboxylate **P0** in a 3-steps sequence. First, the triflate derivative 4-trifluoromethanesulfonyloxy-5-cyclohex-3-enecarboxylic acid ester **P1** was synthesized according to the literature from ethyl 4-oxocyclohexane carboxylate **P0**.²⁴⁶ Then, 4-aryl-cyclohex-3-enecarboxylic acid ester **P2a-l** intermediates could be prepared via a Suzuki-Miyaura reaction from a 4-trifluoromethanesulfonyloxy-5 cyclohex-3-enecarboxylic acid ester and an aryl boronic acid according to an adapted procedure.²⁴⁷ Arylcyclohexenes were then converted into alkynyl derivatives (propargyl and homopropargyl) via the formation of their enolate anion, using standard procedures.²⁴⁸ The terminal alkyne derivatives could then be functionalized by an aryl or heterocyclic moiety via Sonogashira reactions.²⁴⁹

Preparation of alkynyl arylcyclohexene functional derivatives

General procedure A for the preparation of arylcyclohexene functional derivatives P2 (Suzuki-Miyaura cross-coupling). Arylboronic acid (1.5 eq.) and lithium chloride (3 eq.) were placed in a 250 mL Schlenk flask. An aqueous solution of sodium carbonate 2M (4 eq) and the same volume of ethanol were then added to form a white suspension. A solution of triflate derivative ethyl 4-(trifluoromethylsulfonyloxy)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P1** (1 eq.) in toluene (0.3 M) was then transferred. This suspension was subjected three times to a vacuum/argon exchange. Then palladium tetrakis catalyst

²⁴⁶ Dolente C.; Schnider P. *PCT Int. Appl.*, 2013050334, 11 Apr 2013

²⁴⁷ Buckman B.O. ; Nicholas J.B. ; Emayan K. ; Seiwert S.C. ; Yuan S. *PCT Int. Appl.*, 2014113485, 24 Jul 2014

²⁴⁸ Yun, S Y.; Zheng, J.C; Lee, D. *Angewandte Chemie, Int. Ed.*, 2008 47, 6201-6203.

²⁴⁹ Carrèr A. ; Pean C.; Perron Sierra F.; Mirguet O.; Michelet V. *Adv. Synth. Catal.* 2016, 358, 1540-1545.

(0.02 mol %) was added. The yellow mixture was heated in an oil bath at 85°C (external) for 50 min till the suspension became dark. Heating was prolonged for 5 hours. After cooling to room temperature, the solids were removed by filtration over a pad of celite. The reaction mixture was poured into a separated funnel with water. The organic layer was washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated in vacuum. The crude was purified by flash chromatography.

General procedure B for alkylation carboxylic esters. In a three-neck round bottom flask, equipped with an argon inlet, a solution of *N*-isopropylpropan-2-amine (1.6 eq.) in 15 ml (0.5 M) of anhydrous THF was cooled to -78 °C. Then *n*-butyllithium (1.6 M in hexane, 1.5 eq.) was added dropwise at -78°C. After 25 minutes, the mixture was slowly warmed to -20 °C and the reaction mixture was stirred for 1h. The reaction was cooled to -78 °C (dry ice / acetone) and the carboxylic ester derivative (1.0 eq.) diluted in anhydrous THF (5 ml) was added over five minutes. The reaction mixture was further stirred at -78°C for 1 hour. Then, 3-bromoprop-1-yne (80 % in toluene) (1.3 eq.) diluted in 1 ml of THF was slowly added. After stirring for 0.5 h at -78°C, the cooling bath was removed, and the reaction mixture was stirred at around 0 °C for 0.5 h. The mixture was quenched with 20 ml of saturated aqueous ammonium chloride solution, the aqueous layer was extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated in vacuum. The crude was purified by flash chromatography.

General procedure C for Sonogashira cross-coupling. To a three-neck round-bottom flask, equipped with an argon inlet, the terminal alkynyl aryl-cyclohexene derivative in solution in toluene (0.2M) was added. To this solution, was added the iodoarene (1.0 eq.) and *N*-isopropylpropan-2-amine (2.5 eq.). After stirring for 5 min under argon, was added copper iodide (0.0125 eq.) and triphenylphosphane dichloropalladium catalyst (0.025 eq.). The reaction mixture was stirred for 5h under argon. The reaction mixture was poured into a separated funnel with toluene (10 ml) and water (20 ml). The organic layer was washed with water dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated in vacuum. The crude was purified by flash chromatography.

Typical Procedure for Gold-Catalyzed Cyclization.

To a screw-cap vial equipped with an argon inlet was added the alkynyl cyclohexene functional derivative in anhydrous toluene or DCE (c = 0.12M). After stirring for 5 min under an argon atmosphere was added the gold [1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene]-[bis-(trifluoromethyl-sulfonyl) amino]gold catalyst (1 mol %). The reaction mixture was stirred at room temperature, 40 or 80 °C, under an Ar atmosphere. After cooling, the mixture was filtrated through a short pad of celite and concentrated in vacuum. The crude was purified by flash chromatography.

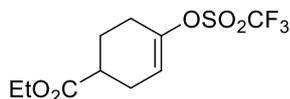
Typical Procedure for Indium-Catalyzed Cyclization.

To a screw-cap vial equipped with an argon inlet was added the alkynyl cyclohexene functional derivative in anhydrous toluene (c = 0.12M). After stirring for 5 min under an argon atmosphere was added the indium trichloride catalyst (5 mol %). The reaction mixture was stirred at 40°C or 80 °C or 110°C, under an Ar atmosphere. After cooling, the mixture was filtrated through a short pad of celite and concentrated in vacuum. The crude was purified by flash chromatography.

Characterization of compounds

Ethyl 4-(trifluoromethylsulfonyloxy)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P1**

P1 was synthesized following a reported procedure. To a solution of ethyl-4-cyclohexanone-carboxylate **P0** (17.2 g, 100 mmol) in THF (500 ml) was added a 1M solution of LiHMDS in THF (100 ml, 100 mmol) at -78 °C. Stirring for 1 h was followed by addition of a solution of N-phenyl-bis(trifluoromethane-sulfonylimide) (35.8 g, 154 mmol) in THF (60 ml) and the reaction mixture was stirred for 15 h at room temperature. The mixture was quenched with 1M aqueous sodium hydrogen sulfate solution (100 ml, 100 mmol). The solvent was removed by rotary evaporation. The residue was partitioned between tert-butyl methyl ether (400 ml) and 0.5 M aqueous sodium hydroxide solution (300 ml). The organic layer was washed with two 300 ml portions of 0.5M aqueous sodium hydroxide solution, one 100 ml portion of saturated ammonium chloride solution and one 100-ml portion of brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated in vacuo to give the title compound. The crude oil was purified by column chromatography on silica gel (eluent 98:2 heptane: EtOAc) to afford the pure product as colorless liquid. Yield 26.0 g, 85 %.



$C_{10}H_{13}F_3O_5S$
M.W. = 302,26

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.78 (sl, 1 H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz 2 H), 2.6 (m, 1 H), 2.47 (m, 2 H), 2.41 (m, 2 H), 2.14/1.94 (2m, 2 H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz 3 H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 173.6, 148.3, 116.7, 113.8, 60.9, 37.8, 26.8, 25.9, 24.8, 14.1

RMN ^{19}F (376 MHz, $CFCl_3$) δ ppm -73.9

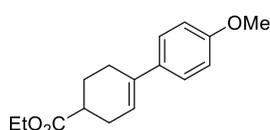
IR (neat) ν_{max} : 1739, 1134, 1134

LC/MS ESI(+) m/z 303 $[M+H]^+$

Data in accordance with the literature.²⁵⁰

Ethyl 4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P2a**

P2a was synthesized following a general procedure **A**. Starting from 10 g (33.0 mmol, 1 equiv. $M = 302.27$) of triflate **P0**, 7.5 g (49.6 mmol, 1.5 equiv. $M = 151.96$) of 4-methoxyphenyl)boronic acid, 4.2 g (99.2 mmol, 3.0 equiv. $M = 42.4$) of LiCl, 33.0 ml (132 mmol, 4 equiv. $M = 106$) of an aqueous solution of sodium carbonate 2M, 0.77g (0.66 mmol, 0.02 equiv. $M = 1155.6$) tetrakis(triphenylphosphine)palladium and following the general procedure **A**, Compound **P2a** was obtained as a off-white solid (8.2 g, 95%).



$C_{16}H_{20}O_3$
M.W. = 260,33

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.01 (m, 1 H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 2.59 (m, 1 H), 2.45 (m, 4 H), 2.17/1.83 (2m, 2 H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 176.0, 158.8, 135.7, 134.5, 126.2, 121.1, 113.8, 60.5, 55.4, 39.3, 28.3, 27.0, 25.8, 24.7, 14.4

IR (neat) ν_{max} : 1722, 1643, 1603

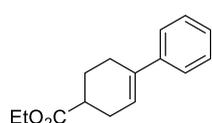
HRMS (EI): calcd. for $C_{16}H_{20}O_3$ ($[M]^+$): 260.1408, found: 260.1401

M.P 85-88°C

²⁵⁰ Yanagisawa, A.; Nishimura, K.; Ando, K.; Nezu, T.; Maki, A.; Kato, S.; Tamaki, W.; Imai, E.; Mohri S. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 1182-1187.

Ethyl 4-phenylcyclohex-3-ene-1-carboxylate **P2b**

P2b was synthesized following a general procedure **A**. Starting from 2.20 g (7.3 mmol, 1 equiv. $M = 302.27$) of triflate **P0**, 1.33 g (10.9 mmol, 1.5 equiv. $M = 121.93$) of phenylboronic acid, 0.93 g (21.8 mmol, 3.0 equiv. $M = 42.4$) of LiCl, 14.6 ml (29.1 mmol, 4 equiv. $M = 106$) of an aqueous solution of sodium carbonate 2M, 0.168 g (0.15 mmol, 0.02 equiv. $M = 1155.6$) tetrakis(triphenylphosphine)palladium and following the general procedure **A**, Compound **P2b** was obtained as a pale yellow solid (1.35 g, 80%).



$C_{15}H_{18}O_2$
M.W: 230,31

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.37 (d, $J = 8.1Hz$, 2 H), 7.31 (t, 2 H), 7.22 (t, 1 H), 6.1 (sl, 1 H), 4.17 (q, $J = 7.4Hz$, 2 H), 2.61 (m, 1 H), 2.52 (m, 2 H), 2.47 (m, 2 H), 2.19/1.85 (2m, 2 H), 1.28 (t, $J = 7.4Hz$ 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 175.9, 141.9, 136.4, 128.4, 127.0, 125.1, 122.7, 60.5, 39.2, 28.4, 26.9, 25.8, 14.4

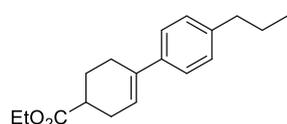
IR (neat) ν_{max} : 1725, 1220/1172

HRMS (EI): calcd. for $C_{15}H_{18}O_2$ ($[M]^+$): 230.1301, found: 230.1304

M.P 78-80°C

Ethyl 4-(4-propylphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P2c**

P2c was synthesized following a general procedure **A**. Starting from 2.0 g (6.6 mmol, 1 equiv. $M = 302.27$) of triflate **P0**, 1.63 g (9.92 mmol, 1.5 equiv. $M = 164.0$) of (4-propylphenyl)boronic acid, 0.84 g (21.8 mmol, 3.0 equiv. $M = 42.4$) of LiCl, 13.2 ml (26.5 mmol, 4 equiv. $M = 106$) of an aqueous solution of sodium carbonate 2M, 0.153 g (0.13 mmol, 0.02 equiv. $M = 1155.6$) tetrakis(triphenylphosphine)palladium and following the general procedure **A**, Compound **P2c** was obtained as a pale yellow oil (1.32 g, 73%).



$C_{18}H_{24}O_2$
M.W: 272,39

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.29 (d, $J = 8.3Hz$, 2 H), 7.12 (d, $J = 8.3Hz$, 2 H), 6.08 (m, 1 H), 4.17 (q, $J = 7.2Hz$, 2 H), 2.6 (m, 1 H), 2.56 (t, 2 H), 2.46 (m, 2 H), 2.17/1.83 (2m, 2 H), 1.63 (m, 2 H), 1.27 (t, $J = 7.2Hz$, 3 H), 0.93 (t, $J = 7.2Hz$, 3 H)

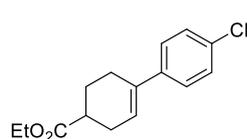
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 176.0, 141.5, 139.2, 136.2, 128.5, 124.7, 121.9, 60.5, 39.3, 37.8, 28.4, 26.9, 25.8, 24.7, 14.4, 14.0

IR (neat) ν_{max} : 1731, 1172

HRMS (EI): calcd. For $C_{18}H_{24}O_2$ ($[M]^+$): 272.1771, found: 272.1767.

Ethyl 4-(4-chlorophenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P2d**

P2d was synthesized following a general procedure **A**. Starting from 4.0 g (13.2 mmol, 1 equiv. $M = 302.27$) of triflate **P0**, 3.1 g (19.8 mmol, 1.5 equiv. $M = 156.37$) of (4-chlorophenyl)boronic acid, 1.68 g (39.7 mmol, 3.0 equiv. $M = 42.4$) of LiCl, 26.5 ml (52.9 mmol, 4 equiv. $M = 106$) of an aqueous solution of sodium carbonate 2M, 0.306 g (0.26 mmol, 0.02 equiv. $M = 1155.6$) tetrakis(triphenylphosphine)palladium and following the general procedure **A**, Compound **P2d** was obtained as a pale yellow oil (2.81 g, 73%).



$C_{15}H_{17}ClO_2$
M.W: 264,75

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.32 (d, $J = 8.3Hz$ 2 H), 7.29 (d, 2 H), 6.11 (m, 1 H), 4.3 (q, $J = 7.2Hz$ 2 H), 2.62 (m, 1 H), 2.49 (m, 4 H), 2.2/1.87 (2m, 2 H), 1.3 (t, $J = 7.2Hz$ 3 H)

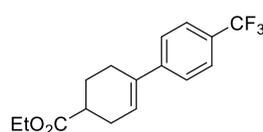
^{13}C NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 175.6, 140.3, 135.3, 132.5, 128.5, 126, 123.1, 60.3, 38.9, 27.7, 25.4, 14.7

IR (neat) ν_{max} : 1727, 1172

GC/HR-EI : (EI): calcd. for $C_{15}H_{17}ClO_2$ ($[M]^+$): 264.0912, found: 264.0912

Ethyl 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P2i**

P2 was synthesized following a general procedure A. Starting from 1.10 g (3.57 mmol, 1 equiv. $M = 302.27$) of triflate **P0**, 1.03 g (5.4 mmol, 1.5 equiv. $M = 189.93$) of 4-(trifluoromethyl)-phenylboronic acid, 0.45 g (10.8 mmol, 3.0 equiv. $M = 42.4$) of LiCl, 7.20 ml (52.9 mmol, 4 equiv. $M = 106$) of an aqueous solution of sodium carbonate 2M, 0.306 g (0.26 mmol, 0.02 equiv. $M = 1155.6$) tetrakis(triphenyl-phosphine)palladium and following the general procedure **A**, Compound **P2** was obtained as a pale yellow solid (0.78 g, 73%).



$C_{16}H_{17}F_3O_2$
M.W: 298,31

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.56 (d, 2 H), 7.46 (d, 2 H), 6.19 (m, 1 H), 4.18 (q, 2 H), 2.62 (m, 1 H), 2.51 (m, 2 H), 2.49 (m, 2 H), 2.2/1.86 (2m, 2 H), 1.28 (t, 3 H)

^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 175.8, 145.3, 135.2, 126.3, 125.2, 125.1, 124.9, 124.2, 60.5, 38.8, 28.4, 26.5, 25.4, 14.3

RMN ^{19}F (376 MHz, $CFCl_3$) δ ppm -60.9

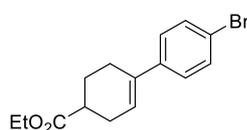
IR (neat) ν_{max} : 1727, 1324, 1118, 1070

HRMS (EI): calcd. for $C_{16}H_{17}O_2$ ($[M]^+$): 299.1253, found: 268.1253

M.P 101-104°C

Ethyl 4-(4-bromophenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P2f**

P2 was synthesized following a general procedure A except 1.05 equiv for bromide reagent. Starting from 4.0 g (mmol, 1 equiv. $M = 302.27$) of triflate **P0**, 2.85 g (mmol, 1.05 equiv. $M = 200.83$) of (4-bromophenyl)boronic acid, 1.68 g (mmol, 3.0 equiv. $M = 42.4$) of LiCl, 26.5 ml (mmol, 4 equiv. $M = 106$) of an aqueous solution of sodium carbonate 2M, 0.306 g (0.26 mmol, 0.02 equiv. $M = 1155.6$) tetrakis(triphenyl-phosphine)palladium and following the general procedure **A**, Compound **P2** was obtained as a pale oil (2.64 g, 64%).



$C_{15}H_{17}BrO_2$
M.W: 309,20

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.56 (d, 2 H), 7.46 (d, 2 H), 6.19 (m, 1 H), 4.18 (q, 2 H), 2.62 (m, 1 H), 2.51 (m, 2 H), 2.49 (m, 2 H), 2.2/1.86 (2m, 2 H), 1.28 (t, 3 H)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 175.8, 145.3, 135.2, 126.3, 125.2, 125.1, 124.9, 124.2, 60.5, 38.8, 28.4, 26.5, 25.4, 14.3

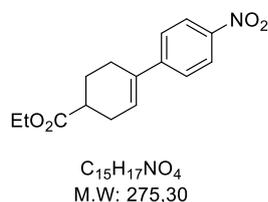
IR (neat) ν_{max} : 1728, 1643, 1220/1174

HRMS (EI): calcd. for $C_{15}H_{17}BrO_2$ ($[M]^+$): 308.0403, found: 308.0406

Ethyl 4-(4-nitro-phenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P2g**

P2 was synthesized following a general procedure A. Starting from 1.0 g (3.31 mmol, 1 equiv. $M = 302.27$) of triflate **P0**, 0.83 g (4.97 mmol, 1.5 equiv. $M = 166.93$) of 4-nitro-phenyl-boronic acid,

0.45 g (9.92 mmol, 3.0 equiv. M = 42.4) of LiCl, 6.6 ml (13.23 mmol, 4 equiv. M = 106) of an aqueous solution of sodium carbonate 2M, 0.077 g (0.066 mmol, 0.02 equiv. M = 1155.6) tetrakis(triphenylphosphine)palladium and following the general procedure **A**, Compound **P2** was obtained as a pale yellow solid (0.62 g, 68%).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.17 (d, 2 H), 7.51 (d, 2 H), 6.31 (s br, 1 H), 4.19 (q, $J = 7.2Hz$ 2 H), 2.64 (m, 1 H), 2.53 (m, 2 H), 2.53 (m, 2 H), 2.22/1.88 (2m, 2 H), 1.29 (t, $J = 7.2Hz$ 3 H)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 174.7, 146, 135.1, 132.2, 126, 125.5, 118.6, 109.9, 60.5, 38.5, 28.4, 26.7, 26.2, 14.3

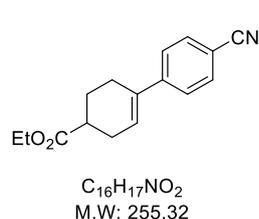
IR (neat) ν_{max} : 1722, 1639, 1591, 1510/1334, 1164/1109/1026

HRMS (EI): calcd. for $C_{15}H_{17}NO_4$ ($[M]^+$): 275.1152, found: 275.1158

M.P 125-128°C

Ethyl 4-(4-cyano-phenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P2h**

P2 was synthesized following a general procedure **A**. Starting from 3.20 g (10.6 mmol, 1 equiv. M = 302.27) of triflate **P0**, 2.45 g (16.2 mmol, 1.5 equiv. M = 146.94) of 4-cyano-phenyl-boronic acid, 1.35 g (31.8 mmol, 3.0 equiv. M = 42.4) of LiCl, 21.2 ml (42.4 mmol, 4 equiv. M = 106) of an aqueous solution of sodium carbonate 2M, 0.145 g (0.392 mmol, 0.02 equiv. M = 1155.6) tetrakis(triphenylphosphine)palladium and following the general procedure **A**, Compound **P2** was obtained as a pale yellow solid (1.72 g, 63%).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.59 (d, $J = 8.3Hz$ 2 H), 7.45 (d, 2 H), 6.24 (s br, 1 H), 4.18 (q, $J = 7.2Hz$ 2 H), 2.62 (m, 1 H), 2.51 (m, 2 H), 2.49 (m, 2 H), 2.2/1.87 (2m, 2 H), 1.28 (t, $J = 7.2Hz$ 3 H)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 174.7, 146, 135.1, 132.2, 126, 125.5, 118.6, 109.9, 60.5, 38.5, 28.4, 26.7, 26.2, 14.3

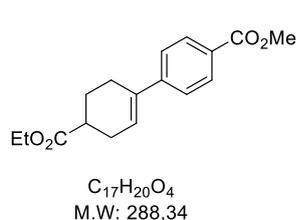
IR (neat) ν_{max} : 2218, 1718, 1639

HRMS (EI): calcd. for $C_{16}H_{17}NO_2$ ($[M]^+$): 255.1251, found: 255.1254

M.P 111-113°C

Ethyl 4-(4-methoxycarbonylphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P2j**

P2j was synthesized following a general procedure **A**. Starting from 4.0 g (13.2 mmol, 1 equiv. M = 302.27) of triflate **P0**, 3.57 g (19.8 mmol, 1.5 equiv. M = 179.97) of (4-methoxycarbonylphenyl) boronic acid, 1.68 g (39.7 mmol, 3.0 equiv. M = 42.4) of LiCl, 26.5 ml (52.4 mmol, 4 equiv. M = 106) of an aqueous solution of sodium carbonate 2M, 0.265 g (0.265 mmol, 0.02 equiv. M = 1155.6) tetrakis(triphenylphosphine)palladium and following the general procedure **A**, Compound **P2** was obtained as a pale yellow solid (2.40 g, 63%).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.98 (d, $J = 8.6Hz$ 2 H), 7.43 (d, 2 H), 6.23 (m, 1 H), 4.18 (q, $J = 7.2Hz$ 2 H), 3.91 (s, 3 H), 2.62 (m, 1 H), 2.53 (m, 2 H), 2.51 (m, 2 H), 2.2/1.86 (2m, 2 H), 1.29 (t, $J = 7.2Hz$ 3 H)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 175.2, 166.8, 146.1, 135.5, 129.6, 128.4, 125, 124.7, 60.5, 52.1, 39.1, 28.3, 26.5, 25.3, 14.9

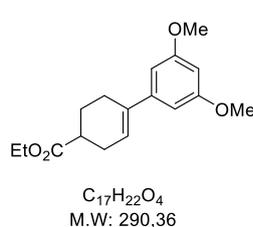
IR (neat) ν_{max} : 1714, 1639, 1602, 1276/1180/1107

HRMS (EI): calcd. for $C_{17}H_{20}O_4$ ($[M]^+$): 288.1365, found: 268.1356

M.P 135-138°C

Ethyl 4-(3,5-Diméthoxy-phenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P2e**

P2 was synthesized following a general procedure **A**. Starting from 2.70 g (8.93 mmol, 1 equiv. $M = 302.27$) of triflate **P0**, 3.57 g (13.4 mmol, 1.5 equiv. $M = 181.98$) of (3,5-dimethoxyphenyl)boronic acid, 1.14 g (26.8 mmol, 3.0 equiv. $M = 42.4$) of LiCl, 18 ml (35.7 mmol, 4 equiv. $M = 106$) of an aqueous solution of sodium carbonate 2M, 0.205 g (0.178 mmol, 0.02 equiv. $M = 1155.6$) tetrakis(triphenyl-phosphine)palladium and following the general procedure **A**, Compound **P2** was obtained as a pale yellow oil (2.1 g, 81%).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.55 (d, 2 H), 6.39 (t, 1 H), 6.12 (m, 1 H), 4.2 (q, $J = 7.2Hz$ 2 H), 3.82 (s, 6 H), 2.62 (m, 1 H), 2.53-2.44 (m, 4 H), 2.2/1.85 (2m, 2 H), 1.3 (t, $J = 7.2Hz$ 3 H)

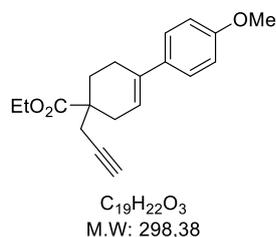
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 175.6, 160.5, 143.8, 135.5, 123, 103.3, 98.8, 60.2, 55.3, 39.2, 32.5, 29.5, 24.6, 14, 12.1

IR (neat) ν_{max} : 1724, 1607

HRMS (EI): calcd. for $C_{17}H_{22}O_4$ ($[M]^+$): 290.1365, found: 290.1356

Ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-1-prop-2-ynyl-cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P3a**

P3a was synthesized following a general procedure **B**. Starting from 3.50 g (9.2 mmol, 1 equiv. $M = 260.33$) of compound **P2a**, 3.0 ml (21.5 mmol, 1.6 equiv. $M = 101.19$) of *N*-isopropylpropan-2-amine, 12.6 ml (20.2 mmol, 1.5 equiv.) of *n*-butyllithium 1.6 M, 1.95 ml (17.5 mmol, 1.3 equiv. $M = 118.96$) of 3-bromoprop-1-yne and following the general procedure **B**, compound **P3a** was obtained as a pale yellow solid (3.2 g, 80%).



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 5.98 (m, 1 H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 2.72/2.29 (2dq, 2H) 2.52 (d, $J = 2.5$ Hz, 2 H), 2.45 (m, 2 H), 2.12/2.0 (2m, 2 H), 2.01 (t, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 175.5, 158.9, 135.0, 134.1, 126.1, 120.2, 113.8, 80.6, 70.8, 60.9, 55.4, 44.3, 33.0, 29.2, 26.6, 24.7, 14.4

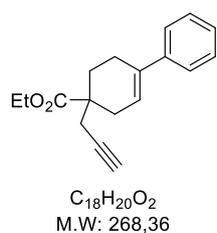
IR (neat) ν_{max} : 3291, 2117, 1726, 1608

HRMS (EI): calcd. for $C_{19}H_{22}O_3$ ($[M]^+$): 298.1563, found: 298.1559

M.P 103-105°C

Ethyl 4-phenyl-1-prop-2-ynyl-cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P3b**

P3b was synthesized following a general procedure **B**. Starting from 1.0 g (4.34 mmol, 1 equiv. $M = 230.30$) of compound **P2b**, 1.0 ml (6.95 mmol, 1.6 equiv. $M = 101.19$) of *N*-isopropylpropan-2-amine, 4.10 ml (6.51 mmol, 1.5 equiv.) of *n*-butyllithium 1.6 M, 0.63 ml (5.64 mmol, 1.3 equiv. $M = 118.96$) of 3-bromoprop-1-yne and following the general procedure **B**, compound **P3b** was obtained as a pale yellow oil (0.94 g, 80%).



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.37 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 7.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 7.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 6.07 (m, 1 H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.75/2.31 (2 dq, 2H) 2.54 (d, $J = 2.5$ Hz, 2 H), 2.49 (m, 2 H), 2.14/2.02 (2m, 2 H), 2.02 (t, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)

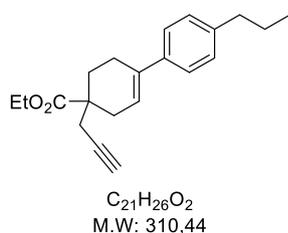
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 175.4, 141.5, 135.7, 128.4, 127.0, 125.1, 121.9, 80.5, 70.9, 60.9, 44.3, 33.0, 29.2, 26.7, 24.6, 14.4

IR (neat) ν_{max} : 3290, 2117, 1724

HRMS (EI): calcd. for $C_{18}H_{20}O_2$ ($[M]^+$): 268.1458, found: 268.1446

Ethyl 4-(4-propylphenyl)-1-prop-2-ynyl-cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P3c**

P3c was synthesized following a general procedure **B**. Starting from 1.0 g (3.67 mmol, 1 equiv. $M = 272.40$) of compound **P2c**, 0.83 ml (5.87 mmol, 1.6 equiv. $M = 101.19$) of *N*-isopropylpropan-2-amine, 3.5 ml (5.51 mmol, 1.5 equiv.) of *n*-butyllithium 1.6 M, 0.56 ml (4.77 mmol, 1.3 equiv. $M = 118.96$) of 3-bromoprop-1-yne and following the general procedure **B**, compound **P3c** was obtained as a pale yellow oil (0.90 g, 79%).



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 6.04 (m, 1 H), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.73/2.30 (2dd, $J = 18.0$ Hz, 2 H), 2.57 (t, 2 H), 2.53 (d, $J = 2.6$ Hz, 2 H), 2.48 (m, 2 H), 2.13/2.00 (2m, 2 H), 2.02 (t, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 1.63 (m, 2 H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H)

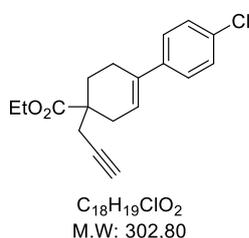
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 175.5, 141.6, 138.8, 135.4, 128.5, 124.9, 121.0, 80.6, 70.8, 60.9, 44.3, 37.8, 33.0, 29.2, 26.6, 24.7, 24.6, 14.4, 14.0

IR (neat) ν_{max} : 3298, 2119, 1726, 1197, 1056, 798

HRMS (EI): calcd. for $C_{21}H_{26}O_2$ ($[M]^+$): 310.1927, found: 310.1928

Ethyl 4-(4-chlorophenyl)-1-prop-2-ynyl-cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P3d**

P3d was synthesized following a general procedure **B**. Starting from 2.0 g (7.55 mmol, 1 equiv. $M = 264.80$) of compound **P2c**, 1.70 ml (12.1 mmol, 1.6 equiv. $M = 101.19$) of *N*-isopropylpropan-2-amine, 7.0 ml (11.33 mmol, 1.5 equiv.) of *n*-butyllithium 1.6 M, 1.10 ml (9.8 mmol, 1.3 equiv. $M = 118.96$) of 3-bromoprop-1-yne and following the general procedure **B**, compound **P3d** was obtained as a pale yellow oil (1.51 g, 66%).



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.06 (m, 1 H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.75/2.30 (2d, $J = 18.0$ Hz, 2 H), 2.52 (d, $J = 2.7$ Hz, 2 H), 2.45 (m, 2 H), 2.14/2.00 (2ddd, 2 H), 2.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)

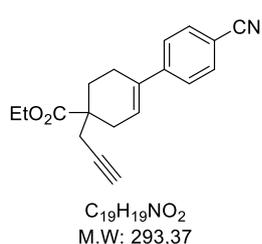
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 175.3, 139.9, 134.7, 132.8, 128.5, 126.4, 122.5, 80.3, 71.0, 61.0, 44.2, 32.9, 29.2, 26.9, 24.6, 14.4

IR (neat) ν_{max} : 3300, 2119, 1726, 1197/1093, 819/806

HRMS (EI): calcd. for $C_{18}H_{19}ClO_2$ ($[M]^+$): 303.1146, found: 303.1149

Ethyl 4-(4-cyanophenyl)-1-prop-2-ynyl-cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P3e**

P3e was synthesized following a general procedure **B**. Starting from 0.5 g (1.96 mmol, 1 equiv. $M = 255.31$) of compound **P2c**, 0.44 ml (3.13 mmol, 1.6 equiv. $M = 101.19$) of *N*-isopropylpropan-2-amine, 1.83 ml (2.93 mmol, 1.5 equiv.) of *n*-butyllithium 1.6 M, 0.28 ml (2.54 mmol, 1.3 equiv. $M = 118.96$) of 3-bromoprop-1-yne and following the general procedure **B**, compound **P3d** was obtained as a pale yellow oil (0.275 g, 48%) in mixture with 45 % of starting material.



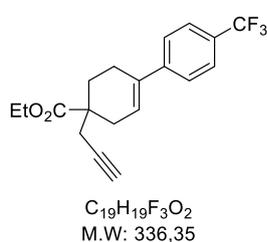
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.59 (d, 2 H), 7.45 (d, 2 H), 6.24 (s br, 1 H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.75/2.30 (2d, $J = 18.0$ Hz, 2 H), 2.51 (d, $J = 2.7$ Hz, 2 H), 2.49 (m, 2 H), 2.14/2.00 (2ddd, 2 H), 2.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)

IR (neat) ν_{max} : 2219, 1718

LC/MS ESI(+) m/z 294 $[M+H]^+$

Ethyl 1-prop-2-ynyl-4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P3f**

P3f was synthesized following a general procedure **B**. Starting from 0.5 g (1.96 mmol, 1 equiv. $M = 255.31$) of compound **P2c**, 0.44 ml (3.13 mmol, 1.6 equiv. $M = 101.19$) of *N*-isopropylpropan-2-amine, 1.83 ml (2.93 mmol, 1.5 equiv.) of *n*-butyllithium 1.6 M, 0.28 ml (2.54 mmol, 1.3 equiv. $M = 118.96$) of 3-bromoprop-1-yne and following the general procedure **B**, compound **P3e** was obtained as a pale yellow oil (0.275 g, 43%) in mixture with 37 % of starting material.



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.59 (d, 2 H), 7.45 (d, 2 H), 6.24 (s br, 1 H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.75/2.30 (2d, $J = 18.0$ Hz, 2 H), 2.51 (d, $J = 2.7$ Hz, 2 H), 2.49 (m, 2 H), 2.14/2.00 (2ddd, 2 H), 2.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)

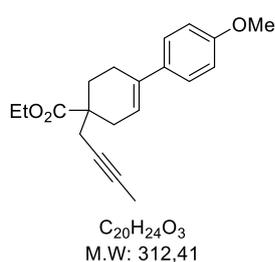
RMN ^{19}F (376 MHz, $CFCl_3$) δ ppm -60.9

IR (neat) ν_{max} : 1726

LC/MS ESI(+) m/z 337 $[M+H]^+$

Ethyl 1-but-2-ynyl-4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P3i**

P3i was synthesized following a general procedure **B**. Starting from 1.0 g (3.84 mmol, 1 equiv. $M = 260.33$) of compound **P2a**, 0.86 ml (6.14 mmol, 1.6 equiv. $M = 101.19$) of *N*-isopropylpropan-2-amine, 3.6 ml (5.76 mmol, 1.5 equiv.) of *n*-butyllithium 1.6 M, 0.50 ml (5.0 mmol, 1.3 equiv. $M = 132.98$) of 1-bromobut-2-yne and following the general procedure **B**, compound **P3i** was obtained as a pale yellow oil (0.92 g, 75%).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.00 (m, 1 H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 2.7/2.28 (m, 2 H), 2.48 (m, 2 H), 2.47 (m, 2 H), 2.12/1.98 (m, 2 H), 1.8 (m, 3 H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H)

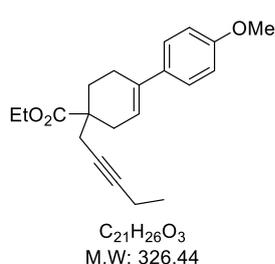
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 175.9, 158.8, 134.9, 134.3, 126.1, 120.5, 113.7, 78.2, 75.1, 60.7, 55.4, 44.6, 33.0, 29.3, 27.4, 24.8, 14.4, 3.7

IR (neat) ν_{max} : 2919, 1727, 1511

HRMS (EI): calcd. for $C_{20}H_{24}O_3$ ($[M]^+$): 312.1725, found: 312.1714

Ethyl 1-but-2-ynyl-4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P3j**

P3i was synthesized following a general procedure **B**. Starting from 0.80 g (3.10 mmol, 1 equiv. $M = 260.33$) of compound **P2a**, 0.69 ml (4.90 mmol, 1.6 equiv. $M = 101.19$) of *N*-isopropylpropan-2-amine, 2.9 ml (4.60 mmol, 1.5 equiv.) of *n*-butyllithium 1.6 M, 0.45 ml (4.0 mmol, 1.3 equiv. $M = 147.01$) of 1-bromopent-2-yne and following the general procedure **B**, compound **P3i** was obtained as a pale yellow oil (0.72 g, 71%).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz 2 H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz 2 H), 5.98 (m, 1 H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz 2 H), 3.80 (s, 3 H), 2.7/2.27 (2d, 2 H), 2.47 (s, 2 H), 2.46/2.43 (2m, 2 H), 2.15 (q, 2 H), 2.11/1.96 (2m, 2 H), 1.25 (t, 3 H), 1.1 (t, 3 H)

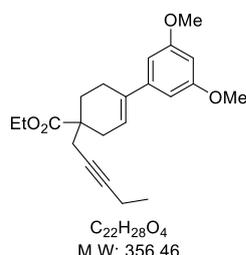
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 175.6, 158.8, 135.1, 134.1, 125.9, 120.5, 113.4, 83.9, 75.2, 60.2, 55.1, 44.4, 32.8, 29.3, 27.3, 24.6, 14.7, 14.4, 13

IR (neat) ν_{max} : 1724, 1606, 1244/1197/1178, 837/808

HRMS (EI): calcd. for $C_{21}H_{26}O_3$ ($[M]^+$): 326.1876, found: 326.1869

Ethyl 4-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-pent-2-ynyl-cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P3k**

P3k was synthesized following a general procedure **B**. Starting from 1.0 g (3.44 mmol, 1 equiv. $M = 290.35$) of compound **P2e**, 0.77 ml (5.51 mmol, 1.6 equiv. $M = 101.19$) of *N*-isopropylpropan-2-amine, 3.3 ml (5.17 mmol, 1.5 equiv.) of *n*-butyllithium 1.6 M, 0.5 ml (4.5 mmol, 1.3 equiv. $M = 147.01$) of 1-bromopent-2-yne and following the general procedure **B**, compound **P3i** was obtained as a pale yellow oil (0.86 g, 76%).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.55 (df, 2 H), 6.39 (tf, 1 H), 6.1 (m, 1 H), 4.2 (q, 2 H), 3.82 (s, 6 H), 2.75/2.31 (2dq, 2 H), 2.5 (s, 2 H), 2.47 (m, 2 H), 2.17 (q, 2 H), 2.13/2 (2m, 2 H), 1.29 (t, 3 H), 1.14 (t, 3 H)

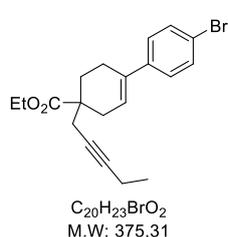
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 175.6, 160.5, 143.8, 135.5, 123, 103.3, 98.8, 84.4, 74.9, 60.2, 55.3, 44.7, 32.5, 29.5, 27.2, 24.6, 14, 14, 12.1

IR (neat) ν_{max} : 1724, 1589

HRMS (EI): calcd. for $C_{22}H_{28}O_4$ ($[M]^+$): 356.1982, found: 356.1979

Ethyl 1-but-2-ynyl-4-(4-bromophenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P3l**

P3l was synthesized following a general procedure **B**. Starting from 1.0 g (3.23 mmol, 1 equiv. $M = 290.35$) of compound **P2f**, 0.73 ml (5.15 mmol, 1.6 equiv. $M = 101.19$) of *N*-isopropylpropan-2-amine, 3.1 ml (4.8 mmol, 1.5 equiv.) of *n*-butyllithium 1.6 M, 0.5 ml (4.5 mmol, 1.3 equiv. $M = 147.01$) of 1-bromopent-2-yne and following the general procedure **B**, compound **P3l** was obtained as a pale yellow oil (0.96 g, 75%).



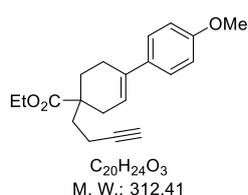
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.43/7.25 (dd, 4 H), 6.1 (m, 1 H), 4.19 (q, 2 H), 2.74/2.31 (2m, 2 H), 2.51-2.42 (m, 2 H), 2.49 (m, 2 H), 2.18 (m, 2 H), 2.14/1.98 (2m, 2 H), 1.28 (t, 3 H), 1.13 (t, 3 H)

IR (neat) ν_{max} : 2236, 1728

HRMS (EI): calcd. for $C_{20}H_{23}BrO_2$ ($[M]^+$): 374.0876, found: 374.089

Ethyl 1-but-3-ynyl-4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P3h**

According to the described general procedure of alkynylation of carboxylic esters, 0.29 g (30%) of **P3h** (off-white solid) was obtained from ethyl 4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate (1.0 equiv, 3.07 mmol, 0.80 g), *N*-isopropylpropan-2-amine (1.6 equiv, 4.90 mmol, 0.69 mL), *n*-butyllithium 1.6 M in hexane (1.5 equiv, 4.61 mmol, 2.90 mL), and 4-bromobut-1-yne (1.3 equiv, 4.0 mmol, 0.39 mL). The compound was purified by column chromatography on silica gel (98/2 to 90/10 heptane/EtOAc).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 6.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 5.97 (m, 1 H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.8 (s, 3 H), 2.72/2.14 (2d, 2 H), 2.44 (m, 2 H), 2.19 (m, 2 H), 2.16/1.79 (2m, 2 H), 1.96/1.87 (2m, 2 H), 1.94 (s, 1 H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 176.0, 158.8, 135.1, 134.2, 126.1, 120.4, 113.8, 84.2, 68.5, 60.7, 55.4, 44.3, 36.9, 33.5, 30.1, 24.8, 14.4, 14.2

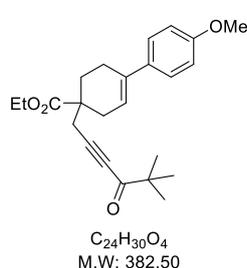
IR (neat) ν_{max} : 3294, 2118, 1720

HRMS (EI): calcd. for $C_{20}H_{24}O_3$ ($[M]^+$): 312.1720, found: 312.1716

M.P 68-70°C

Ethyl 1-(5,5-dimethyl-4-oxo-hex-2-ynyl)-4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P6a**

According to an adapted procedure from the literature.²⁵¹ To a solution of ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-1-prop-2-ynyl-cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P3a** (1.0 equiv, 2.18 mmol, 650 mg) in THF (20 mL) and cooled at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise LiHMDS 1.0 M/THF (1.5 equiv, 3.27 mmol, 3.30 mL) over 5 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1.0 h. Then, to the reaction, via a syringe, 2,2-dimethylpropanoyl chloride (5 equiv, 10.9 mmol, 1.34 mL) was added in 3 mL of THF dropwise. After stirring for 1h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, the cooling bath was removed, and the reaction mixture was stirred for 1h at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ and warmed slowly around $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, after which the reaction mixture was stirred for a further 1 h 30 min. The mixture was quenched with 20 mL of saturated ammonium chloride solution, and the aqueous layer was extracted with Et_2O . The compound was purified by column chromatography on silica gel (98/2 to 93/7 heptane/ EtOAc). This purification furnished the enyne derivative ethyl 1-(5,5-dimethyl-4-oxo-hex-2-ynyl)-4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P6a** (1.72 mmol, 665 mg) (80%) as a pale-yellow oil.



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.3 (m, 1 H), 6.85 (m, 1 H), 5.97 (m, 1 H), 4.19 (q, $J = 7.2\text{ Hz}$ 2 H), 3.8 (s, 1 H), 2.75 (m, 1 H), 2.73 (s, 2 H), 2.54 (m, 1 H), 2.42 (m, 1 H), 2.28 (br dd, 1 H), 2.17 (m, 1 H), 2.02 (m, 1 H), 1.29 (br s, 9 H), 1.26 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$ 3 H), 1.14 (m, 1 H)

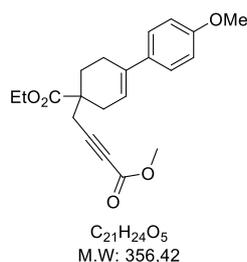
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 194.0, 174.9, 158.8, 134.9, 133.7, 125.9, 119.6, 119.6, 113.7, 91.2, 80.7, 61.0, 55.3, 44.4, 33.3, 29.3, 29.3, 29.2, 26.7, 26.6, 24.4, 14.6

IR (neat) ν_{max} : 2208, 1719, 1669

HRMS (EI): calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_4$ ($[\text{M}]^+$): 382.2139, found: 382.2132

Ethyl 1-(4-methoxy-4-oxo-but-2-ynyl)-4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P6b**

According to an adapted procedure from the literature,²⁵¹ to a solution of ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-1-prop-2-ynyl-cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P3a** (1.0 equiv, 1.0 mmol, 300 mg) in THF (15.0 mL) and cooled with at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise LiHMDS 1.0 M/THF (1.5 equiv, 1.50 mmol, 1.50 mL) over 2 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1.0 h. Then, to the reaction, via a syringe, methyl carbonochloridate (5 equiv, 5.03 mmol, 0.39 mL) was added in 2 mL of THF dropwise. After stirring for 1h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, the cooling bath was removed, and the reaction mixture was stirred for 1h at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ and warmed slowly around $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, after which the reaction mixture was stirred for a further 1 h 30 min. The mixture was quenched with 20 mL of saturated ammonium chloride solution, and the aqueous layer was extracted with Et_2O . The compound was purified by column chromatography on silica gel (98/2 to 90/10 heptane/ EtOAc). This purification furnished the enyne derivative ethyl 1-(4-methoxy-4-oxo-but-2-ynyl)-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P6b** (0.79 mmol, 285 mg) (79%) as a pale-yellow oil.



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.35 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2 H), 6.88 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2 H), 6.0 (m, 1 H), 4.21 (q, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.8 (s, 3 H), 2.8/2.3 (m, 2 H), 2.7 (s, 2 H), 2.5 (m, 2 H), 2.2/2.05 (m, 2 H), 1.3 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 175.0, 159.0, 154.1, 135.0, 133.9, 126.2, 119.8, 113.8, 85.8, 75.1, 61.2, 55.4, 52.7, 44.2, 33.1, 29.3, 26.5, 24.5, 14.3

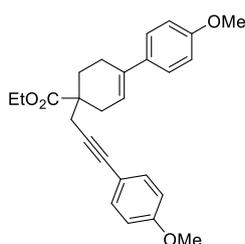
IR (neat) ν_{max} : 2237, 1710, 1512, 1245

HRMS (EI): calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5$ ($[\text{M}]^+$): 356.1618, found: 356.1617

²⁵¹ Trost, B. M.; Rudd, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4763-47xx

Ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-1-[3-(4-methoxyphenyl)prop-2-ynyl]cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P4a**

P4a was synthesized following a general procedure **C**. Starting from 1.0 g (3.35 mmol, 1 equiv. $M = 298.4$) of compound **P3a**, 0.78 g (3.35 mmol, 1.0 equiv. $M = 234.03$) of 1-iodo-4-methoxy-benzene, 1.17 ml (8.38 mmol, 2.5 equiv. $M = 101.19$) of *N*-isopropylpropan-2-amine, 8 mg (0.0419 mmol, 0.0125 equiv., $M = 190.45$) of iodocopper, 59 mg (0.084 mmol, 0.025 equiv., $M = 701.9$) of triphenylphosphane, dichloropalladium and following the general procedure **C**, compound **P4a** was obtained as a pale yellow solid. (1.09 g, 80%).



$C_{26}H_{28}O_4$
M.W: 404,51

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 6.8 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 6.0 (m, 1 H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.80 (2s, 6 H), 2.77/2.36 (2d, $J = 18.2$ Hz, 2 H), 2.72 (s, 2 H), 2.49 (m, 2 H), 2.18/2.06 (2m, 2 H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 175.7, 159.3, 158.8, 135.0, 134.3, 133.1, 126.2, 120.5, 116.0, 114.0, 113.8, 84.5, 82.9, 60.8, 55.4, 44.8, 33.1, 29.4, 27.9, 24.8, 14.2

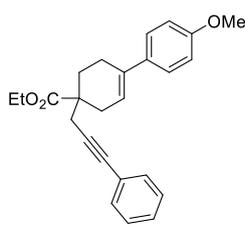
IR (neat) ν_{max} : 1722, 1604, 1244/1197/1172/1031

HRMS (EI): calcd. for $C_{26}H_{28}O_4$ ($[M]^+$): 404.1982, found: 404.1978

M.P 125-128°C

Ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-1-(3-phenylprop-2-ynyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P4b**

P4b was synthesized following a general procedure **C**. Starting from 1.0 g (3.35 mmol, 1 equiv. $M = 298.4$) of compound **P3a**, 0.7 g (3.35 mmol, 1.0 equiv. $M = 204.01$) of iodobenzene, 1.17 ml (8.38 mmol, 2.5 equiv. $M = 101.19$) of *N*-isopropylpropan-2-amine, 8 mg (0.0419 mmol, 0.0125 equiv., $M = 190.45$) of iodocopper, 59 mg (0.084 mmol, 0.025 equiv., $M = 701.9$) of triphenylphosphane, dichloropalladium and following the general procedure **C**, compound **P4b** was obtained as a pale yellow oil (0.82 g, 65%).



$C_{25}H_{26}O_3$
M.W: 374,48

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.38 (dd, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.27 (m, 3 H), 6.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 6.0 (m, 1 H), 4.2 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 3.8 (s, 3 H), 2.78/2.36 (2d, $J = 18.3$ Hz, 2 H), 2.74 (s, 2 H), 2.50 (m, 2 H), 2.20/2.06 (2m, 2 H), 1.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H)

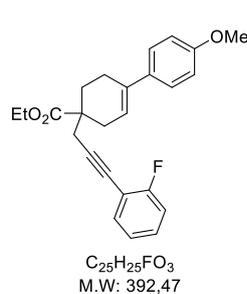
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 175.7, 158.9, 135.0, 134.2, 131.8, 128.3, 126.2, 123.8, 120.4, 113.8, 86.2, 83.1, 60.9, 55.4, 44.8, 33.1, 29.4, 27.9, 24.8, 14.4

IR (neat) ν_{max} : 1725, 1607, 1510, 1198, 1178

HRMS (EI): calcd. for $C_{25}H_{26}O_3$ ($[M]^+$): 374.1876, found: 374.187

Ethyl 1-[3-(2-fluorophenyl)prop-2-ynyl]-4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P4c**

P4c was synthesized following a general procedure **C**. Starting from 1.0 g (3.35 mmol, 1 equiv. $M = 298.4$) of compound **P3a**, 0.77 g (3.35 mmol, 1.0 equiv. $M = 222.0$) of 1-fluoro-2-iodo-benzene, 1.17 ml (8.38 mmol, 2.5 equiv. $M = 101.19$) of *N*-isopropylpropan-2-amine, 8 mg (0.0419 mmol, 0.0125 equiv., $M = 190.45$) of iodocopper, 59 mg (0.084 mmol, 0.025 equiv., $M = 701.9$) of triphenylphosphane, dichloropalladium and following the general procedure **C**, compound **P4c** was obtained as a pale yellow oil. (0.93 g, 71%).



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.25 (m, 1 H), 7.05 (m, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.01 (m, 1 H), 4.2 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.8 (s, 3 H), 2.79 (m, 2 H), 2.75 (br d, 1 H), 2.5 (m, 2 H), 2.37 (br dd, $J = 18.1$ Hz, 1 H), 2.19 (dt, 1 H), 2.08 (m, 1 H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 175.6, 164.0, 162.0, 158.8, 135.0, 134.2, 133.7, 129.6, 129.4, 123.9, 123.9, 120.3, 115.6, 115.4, 113.8, 112.3, 112.2, 91.8, 76.4, 60.9, 55.4, 44.8, 33.1, 29.4, 27.9, 24.8, 14.4

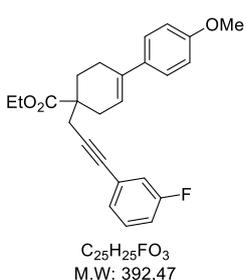
^{19}F NMR (376.4 MHz, $CFCl_3$) δ ppm -110.6

IR (neat) ν_{max} : 2933, 2837, 1724, 1607, 1512, 1491

HRMS (EI): calcd. for $C_{25}H_{25}FO_3$ ($[M]^+$) : 392.1782, found: 392.1784

Ethyl 1-[3-(3-fluorophenyl)prop-2-ynyl]-4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P4d**

P4d was synthesized following a general procedure **C**. Starting from 1.0 g (3.35 mmol, 1 equiv. $M = 298.4$) of compound **P3a**, 0.40 ml (3.35 mmol, 1.0 equiv. $M = 222.0$) of 1-fluoro-3-iodo-benzene, 1.17 ml (8.4 mmol, 2.5 equiv. $M = 101.19$) of *N*-isopropylpropan-2-amine, 8 mg (0.042 mmol, 0.0125 equiv. $M = 190.45$) of iodocopper, 59 mg (0.084 mmol, 0.025 equiv., $M = 701.9$) of triphenylphosphane, dichloropalladium and following the general procedure **C**, compound **P4d** was obtained as a pale yellow oil (1.02 g, 77%).



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.28 (m, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 7.04 (m, 1 H), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.04 (m, 1 H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 2.80/2.4 (2d, $J = 18.2$ Hz, 2 H), 2.76 (s, 2 H), 2.55 (m, 2 H), 2.25/2.10 (m, 2 H), 1.3 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 175.6, 163.5/161.5, 158.9, 135.0, 134.1, 129.9, 127.7, 125.7, 125.6, 120.3, 118.7, 118.5, 115.3, 113.8, 87.4, 82.0, 60.9, 55.4, 44.7, 33.1, 29.4, 27.7, 24.8, 14.4

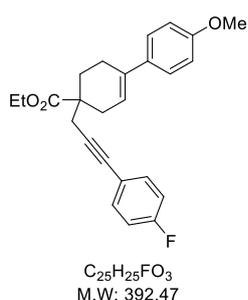
^{19}F NMR (376.4 MHz, $CFCl_3$) δ ppm -118.1

IR (neat) ν_{max} : 2234, 1722, 1610 cm^{-1}

HRMS (EI) m/z: $[M]^+$ Calcd. for $C_{25}H_{25}FO_3$: 392.1782; Found: 392.1762

Ethyl 1-[3-(4-fluorophenyl)prop-2-ynyl]-4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P4e**

P4e was synthesized following a general procedure **C**. Starting from 0.5 g (1.7 mmol, 1 equiv. $M = 298.4$) of compound **P3a**, 0.22 ml (1.7 mmol, 1.0 equiv. $M = 222.0$) of 1-fluoro-4-iodo-benzene, 0.59 ml (4.2 mmol, 2.5 equiv. $M = 101.19$) of *N*-isopropylpropan-2-amine, 4 mg (0.021 mmol, 0.0125 equiv. $M = 190.45$) of iodocopper, 59 mg (0.084 mmol, 0.025 equiv., $M = 701.9$) of triphenylphosphane, dichloropalladium and following the general procedure **C**, compound **P4e** was obtained as a pale yellow oil (0.52 g, 79%).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.37 (dd, 2 H), 7.34 (d, 2 H), 6.99 (t, 2 H), 6.87 (d, 2 H), 6.02 (m, 1 H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 2.79/2.37 (2d, $J = 18.2$ Hz, 2 H), 2.74 (s, 2 H), 2.51 (m, 2 H), 2.2/2.07 (2m, 2 H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 175.6, 163.3, 161.3, 158.9, 135.0, 133.6, 133.5, 126.2, 119.8, 119.9, 115.6, 115.5, 113.8, 85.9, 82.1, 60.9, 55.4, 44.8, 33.1, 29.4, 27.8, 24.8, 14.4

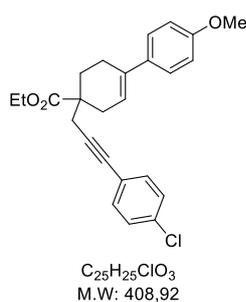
^{19}F NMR (376.4 MHz, $CFCl_3$) δ ppm -111.9

IR (neat) ν_{max} : 1725, 1605

HRMS (EI): calcd. for $C_{25}H_{25}FO_3$ ($[M]^+$): 392.1782, found: 392.1782

Ethyl 1-[3-(4-chlorophenyl)prop-2-ynyl]-4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P4f**

P4f was synthesized following a general procedure **C**. Starting from 1.0 g (3.35 mmol, 1 equiv. $M = 298.4$) of compound **P3a**, 0.82 g (3.35 mmol, 1.0 equiv. $M = 238.45$) of 1-chloro-4-iodo-benzene, 1.17 ml (8.38 mmol, 2.5 equiv. $M = 101.19$) of *N*-isopropylpropan-2-amine, 8 mg (0.0419 mmol, 0.0125 equiv., $M = 190.45$) of iodocopper, 59 mg (0.084 mmol, 0.025 equiv., $M = 701.9$) of triphenylphosphane, dichloropalladium and following the general procedure **C**, compound **P4f** was obtained as a pale yellow solid. (1.09 g, 80%).



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.0 (m, 1 H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.8 (s, 3 H), 2.78/2.34 (2d, $J = 18.2$ Hz, 2 H), 2.72 (s, 2 H), 2.48 (m, 2 H), 2.18/2.05 (2m, 2 H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 175.6, 158.9, 135.0, 134.1, 133.9, 133.0, 128.6, 126.1, 122.2, 120.3, 113.7, 87.4, 82.0, 60.9, 55.4, 44.7, 33.1, 29.4, 27.8, 24.8, 14.4

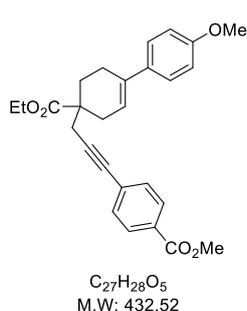
IR (neat) ν_{max} : 2224, 1724

HRMS (EI): calcd. for $C_{25}H_{25}ClO_3$ ($[M]^+$): 408.1487, found: 408.1484

M.P 115-117°C

Methyl 4-[3-[1-ethoxycarbonyl-4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-en-1-yl]prop-1-ynyl]benzoate **P4g**

P4g was synthesized following a general procedure **C**. Starting from 1.5 g (5.03 mmol, 1 equiv. $M = 298.4$) of compound **P3a**, 1.35 g (5.03 mmol, 1.0 equiv. $M = 262.04$) of methyl 4-iodobenzoate, 1.76 ml (12.6 mmol, 2.5 equiv. $M = 101.19$) of *N*-isopropylpropan-2-amine, 12 mg (0.0628 mmol, 0.0125 equiv., $M = 190.45$) of iodocopper, 88 mg (0.126 mmol, 0.025 equiv., $M = 701.9$) of triphenylphosphane, dichloropalladium and following the general procedure **C**, compound **P4g** was obtained as a pale off-white solid. (1.77 g, 81%).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.35 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 6.88 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 6.03 (m, 1 H), 4.23 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 2.81/2.38 (2d, 2 H), 2.79 (s, 2 H), 2.53 (m, 2 H), 2.21/2.08 (2m, 2 H), 1.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 175.5, 166.8, 158.9, 135.1, 134.1, 131.7, 129.3, 129.1, 128.5, 126.1, 119.8, 113.8, 89.7, 82.6, 61.0, 55.4, 52.3, 44.8, 33.2, 29.4, 27.8, 24.8, 14.4

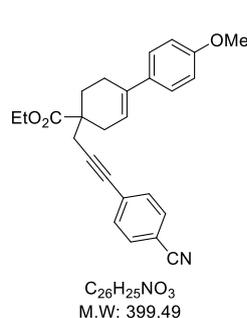
IR (neat) ν_{max} : 2221, 1720, 1271/1197

HRMS (EI): calcd. for $C_{27}H_{28}O_5$ ($[M]^+$): 432.1931, found: 432.1931

M.P 105-106°C

Ethyl 1-[3-(4-cyanophenyl)prop-2-ynyl]-4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P4h**

P4h was synthesized following a general procedure **C**. Starting from 1.5 g (5.03 mmol, 1 equiv. $M = 298.4$) of compound **P3a**, 1.15 g (5.03 mmol, 1.0 equiv. $M = 229.02$) of 4-iodobenzonitrile, 1.76 ml (12.6 mmol, 2.5 equiv. $M = 101.19$) of *N*-isopropylpropan-2-amine, 12 mg (0.0628 mmol, 0.0125 equiv., $M = 190.45$) of iodocopper, 88 mg (0.126 mmol, 0.025 equiv., $M = 701.9$) of triphenylphosphane, dichloropalladium and following the general procedure **C**, compound **P4h** was obtained as a pale yellow solid. (1.59 g, 79%).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.6 (d, 2 H), 7.46 (d, 2 H), 7.34 (d, 2 H), 6.88 (d, 2 H), 6.01 (t, 1 H), 4.21 (quad, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 2.8/2.35 (2d, 2 H), 2.79 (s, 2 H), 2.52 (m, 2 H), 2.21/2.08 (2dt, 2 H), 1.28 (t, 3 H)

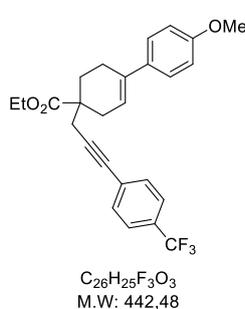
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 175.3, 158.8, 134.9, 133.9, 132.2, 131.9, 128.6, 126, 119.9, 118.6, 113.7, 111.2, 91.4, 81.7, 60.8, 55.3, 44.6, 33, 29.3, 27.5, 24.6, 14.3

IR (neat) ν_{max} : 2225, 1735, 1602, 1026

HRMS (EI): calcd. for $C_{26}H_{25}NO_3$ ($[M]^+$): 399.1829 found: 399.1832

Ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-1-[3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-ynyl]cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P4i**

P4i was synthesized following a general procedure **C**. Starting from 1.0 g (3.35 mmol, 1 equiv. $M = 298.4$) of compound **P3a**, 0.92 g (3.35 mmol, 1.0 equiv. $M = 272.01$) of 1-iodo-4-(trifluoromethyl)benzene, 1.17 ml (8.38 mmol, 2.5 equiv. $M = 101.19$) of *N*-isopropylpropan-2-amine, 8 mg (0.0419 mmol, 0.0125 equiv., $M = 190.45$) of iodocopper, 59 mg (0.084 mmol, 0.025 equiv., $M = 701.9$) of triphenylphosphane, dichloropalladium and following the general procedure **C**, compound **P4i** was obtained as a pale yellow solid. (1.23 g, 80%).



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.0 (m, 1 H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.8 (s, 3 H), 2.78/2.35 (2dm, $J = 18.2$ Hz, 2 H), 2.76 (s, 2 H), 2.5 (m, 2 H), 2.19/2.06 (2m, 2 H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 175.5, 158.9, 135.1, 134.1, 132.0, 129.9, 129.6, 127.6, 126.2, 125.3, 125.3, 120.2, 113.8, 89.2, 82.0, 61.0, 55.4, 44.7, 33.2, 29.4, 27.7, 24.7, 14.4

^{19}F NMR (376.4 MHz, $CFCl_3$) δ ppm -62.8

IR (neat) ν_{max} : 1722, 1606, 1514, 1329, 839

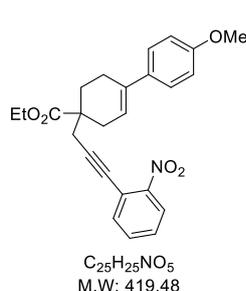
HRMS (EI): calcd. for $C_{26}H_{25}F_3O_3$ ($[M]^+$): 442.1750, found: 442.1749

M.P 132-134°C

Ethyl 1-[3-(2-nitrophenyl)prop-2-ynyl]-4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P4j**

P4j was synthesized following a procedure from literature²⁵². A solution of 1-iodo-2-nitro-benzene (4.59 mmol, 1170 mg, 0.613 mL, 1.0 equiv.) in *N,N*-diethylethanamine (71.75 mmol, 10 mL) was slowly added at 5°C, to a suspension of iodocopper (0.184 mmol, 35.0 mg, 0.04 eq.), triphenylphosphane, dichloropalladium (0.367 mmol, 258 mg, 0.08 equiv.) catalyst and alkyne derivative ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-1-prop-2-ynyl-cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P3a** (4.59 mmol, 1.37 g, 1 equiv.) in *N,N*-diethylethanamine (287.0 mmol, 40 mL). The mixture was stirred for 15 h at RT under argon. The reaction was concentrated mixture and after water (50 mL) and dichloromethane (50 mL) were added to the residue followed by filtering on a celite bed. The organic layer was separated, dried over sodium sulfate, and evaporated. The crude was purified via flash chromatography (silica): heptane /EtOAc 95/5 to 85/15. Compound **P4j** was obtained as a pale thick oil. (1.60 g, 80%).

²⁵² Parmentier, J.G.; Goldstein, S. *Heterocycles*, **2002**, *57*, 465-476.



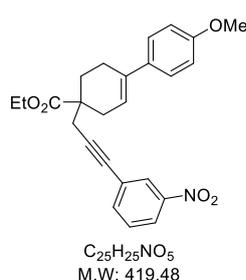
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.02 (d, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.56 (t, 1 H), 7.43 (t, 1 H), 7.35 (d, 2 H), 6.88 (d, 2 H), 6.04 (m, 1 H), 4.23 (q, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 2.85 (s, 2 H), 2.82/2.4 (2dq, 2 H), 2.54 (m, 2 H), 2.22/2.14 (2m, 2 H), 1.28 (t, 3 H)
 ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 175.2, 158.6, 149.9, 134.9, 134.9, 134, 132.6, 127.7, 126, 124.8, 119.9, 119.2, 113.5, 95, 78, 60.9, 55.4, 44.7, 33, 29.6, 27.6, 24.6, 14.3

IR (neat) ν_{max} : 2225, 1722, 1512/1340, 1242/1201/1176

HRMS (EI): calcd. for $C_{25}H_{25}NO_5$ ($[M]^+$) : 419.1758, found: 419,1727

Ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-1-[3-(3-nitrophenyl)prop-2-ynyl]cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P4k**

According to the described general procedure of Sonogashira reaction, 1.02 g (73%) of **P4k** (thick oil) was obtained from ethyl 4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P3a** (1 eq., 3.35 mmol, 1.0 g), 1-fluoro-3-nitro-benzene (1 eq., 3.35 mmol, 0.84 g), N-isopropylpropan-2-amine (2.5 eq., 8.38 mmol, 1.17 mL), iodocopper (0.0125 eq., 0.0419 mmol, 7.98 mg) and the catalyst triphenyl-phosphine dichloropalladium (0.025 eq., 0.0838 mmol, 58.8 mg) and toluene (25 mL). The compound was purified by column chromatography on silica gel (97/3 to 85/15 Heptane / EtOAc).



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.21 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.12 (ddd, $J = 8.3$ Hz 2.4Hz, 1 H), 7.67 (dt, $J = 7.9$ Hz 1.3 Hz 1 H), 7.46 (t, $J = 7.9$ Hz 1 H), 7.33 (m, 2 H), 6.86 (m, 2 H), 6.01 (m, 1 H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz 2 H), 3.81 (s, 3 H), 2.8 (m, 2 H), 2.77 (s, 1 H), 2.51 (m, 2 H), 2.35 (br d, $J = 18.0$ Hz 1 H), 2.20 (dt, 1 H), 2.06 (dt, 1 H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz 3 H)

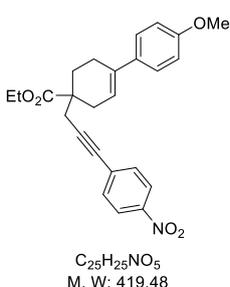
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 175.4, 158.9, 148.2, 137.5, 135.1, 134.0, 129.3, 129.3, 126.6, 126.2, 122.7, 120.1, 113.8, 89.5, 80.9, 61.0, 55.4, 44.7, 33.2, 29.4, 27.6, 24.7, 14.4

IR (neat) ν_{max} : 2229, 1724, 1529, 1350 cm^{-1}

HRMS (EI) m/z: $[M]^+$ Calcd. for $C_{25}H_{25}NO_5$: 419.1727; Found: 419.1727

Ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-1-[3-(4-nitrophenyl)prop-2-ynyl]cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P4l**

According to the described general procedure of the Sonogashira reaction, 1.1 g (78%) of **P4l** (yellow solid) was obtained from ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-1-prop-2-ynylcyclohex-3-ene-1-carboxylate **P3a** (1 equiv, 3.35 mmol, 1.0 g), 1-fluoro-4-nitro-benzene (1 eq., 3.35 mmol, 0.84 g), N-isopropylpropan-2-amine (2.5 equiv, 8.38 mmol, 1.17 mL), iodocopper (0.0125 equiv, 0.0419 mmol, 7.98 mg), the catalyst triphenyl-phosphine dichloropalladium (0.025 equiv, 0.0838 mmol, 58.8 mg), and toluene (25mL). The compound was purified by column chromatography on silica gel (95/5 to 85/15 heptane/EtOAc).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.15 (d, 2 H), 7.51 (d, 2 H), 7.32 (d, 2 H), 6.85 (d, 2 H), 6.01 (m, 1 H), 4.21 (quad, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 2.79/2.35 (2d, 2 H), 2.79 (s, 2 H), 2.51 (m, 2 H), 2.19/2.05 (2m, 2 H), 1.26 (t, 3 H)

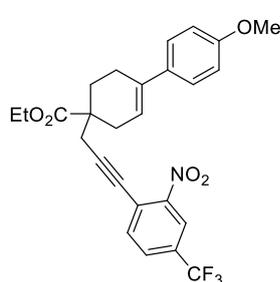
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 175.2, 158.8, 146.9, 135, 133.6, 132.2, 130.5, 125.9, 123.4, 119.9, 113.5, 92.3, 81.1, 60.9, 55.3, 44.8, 33.1, 29.3, 27.5, 24.5, 15.1

IR (neat) ν_{max} : 2223, 1735, 1512/1342, 1188/1182/1024

HRMS (EI) m/z: $[M]^+$ Calcd. for $C_{25}H_{25}NO_5$: 419.1717 (419.1727)

ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-1-[3-[2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-ynyl]cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P4m**

P4m was synthesized following a procedure from literature²⁵³. A solution of 1-iodo-2-nitro-4-(trifluoromethyl)benzene (3.35 mmol, 1.07 g, 1.0 equiv.) in *N,N*-diethylethanamine (71.8 mmol, 10 mL) was slowly added at 5°C, to a suspension of iodocopper (0.184 mmol, 35.0 mg, 0.04 eq.), triphenylphosphane, dichloropalladium (0.367 mmol, 258 mg, 0.08 equiv.) catalyst and alkyne derivative ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-1-prop-2-ynyl-cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P3a** (3.35 mmol, 1.0 g, 1 equiv.) in *N,N*-diethylethanamine (287.0 mmol, 40 mL). The mixture was stirred for 15 h at RT under argon. The reaction was concentrated mixture and after water (50 mL) and dichloromethane (50 mL) were added to the residue followed by filtering on a celite bed. The organic layer was separated, dried over sodium sulfate, and evaporated. The crude was purified via flash chromatography (silica): heptane /EtOAc 95/5 to 85/15. Compound **P4m** was obtained as a yellow thick oil. (1.18 g, 72%).



$C_{26}H_{24}F_3NO_5$
M. W: 487,48

¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.3 (s, 1 H), 7.8 (d, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.35 (d, 2 H), 6.88 (d, 2 H), 6.04 (dd, 1 H), 4.24 (q, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.89 (s, 2 H), 2.82/2.38 (2d, 2 H), 2.54 (2m, 2 H), 2.22/2.13 (2m, 2 H), 1.28 (t, 3 H)

¹³C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 175.3, 158.8, 135.9, 134.9, 133.9, 130.4, 129, 126, 123.3, 121.9, 119.8, 113.7, 99.1, 77.4, 61, 55.3, 44.6, 33.2, 29.2, 27.6, 24.5, 14.2

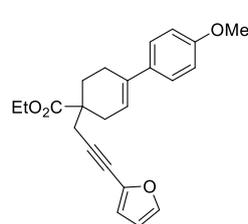
¹⁹F NMR (376.4 MHz, $CFCl_3$) δ ppm -63

IR (neat) ν_{max} 2225, 1724, 1512;1319, 1321, 1174;1130

HRMS (EI): calcd. for $C_{26}H_{24}F_3NO_4$ ($[M+H]^+$): = 487.1601 (487.1601)

Ethyl 1-[3-(2-furyl)prop-2-ynyl]-4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P4o**

According to the described general procedure of the Sonogashira reaction, 1.33 g (72%) of **P4o** (paleyellow solid) was obtained from ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-1-prop-2-ynyl-cyclohex-3-ene-1-carboxylate **1a** (1 equiv, 5.02 mmol, 1.5 g), 2-bromo-furan (1 equiv, 5.02 mmol, 0.76 g), *N*-isopropylpropan-2-amine (2.5 equiv, 12.6 mmol, 1.76 mL), iodocopper (0.0125 equiv, 0.063 mmol, 12 mg), the catalyst triphenyl-phosphine dichloropalladium (0.025 equiv, 0.126 mmol, 88 mg), and toluene (35 mL). The compound was purified by column chromatography on silica gel (98/2 to 85/15 heptane/EtOAc).



$C_{23}H_{24}O_4$
M. W: 364,44

¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (sl, 1 H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.48 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.34 (dd, $J = 3.4$ Hz, 1.8 Hz, 1 H), 5.99 (m, 1 H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.8 (s, 3 H), 2.77 (s, 2 H), 2.5 (m, 2 H), 2.34/1.77 (2dd, $J = 18.2$ Hz, 2 H), 2.17/2.05 (2m, 2 H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)

¹³C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 175.5, 158.9, 143.0, 137.4, 135.0, 134.1, 126.2, 120.2, 114.4, 113.8, 110.8, 90.7, 73.4, 61.0, 55.4, 44.6, 33.1, 29.4, 27.8, 24.7, 14.4

IR (neat) ν_{max} : 1724, 1608

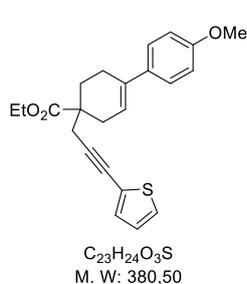
HRMS (EI): calcd. for $C_{23}H_{24}O_4$ ($[M+H]^+$): 365.1747., found: 365.1744

M.P 135-140°C dec

²⁵³ Parmentier, J.G.; Goldstein, S. *Heterocycles*, **2002**, *57*, 465-476.

Ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-1-[3-(2-thienyl)prop-2-ynyl]cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P4p**

According to the described general procedure of the Sonogashira reaction, 0.97 g (76%) of **P4p** (yellow solid) was obtained from ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-1-prop-2-ynylcyclohex-3-ene-1-carboxylate **P3a** (1 equiv, 3.35 mmol, 1.0 g), 2-iodothiophene (1 equiv, 3.35 mmol, 0.73 g), N-isopropylpropan-2-amine (2.5 equiv, 8.38 mmol, 1.17 mL), iodocopper (0.0125 equiv, 0.0419 mmol, 7.98 mg), the catalyst triphenyl-phosphine dichloropalladium (0.025 equiv, 0.0838 mmol, 58.8 mg), and toluene (25mL). The compound was purified by column chromatography on silica gel (95/5 to 85/15 heptane/EtOAc).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.17 (dd, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 6.93 (dd, $J = 5.1$ Hz, 3.6 Hz, 1 H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6 (m, 1 H), 4.2 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.8 (s, 3 H), 2.77/2.34 (2d, $J = 18.1$ Hz, 2 H), 2.76 (s, 2 H), 2.49 (m, 2 H), 2.18/2.04 (2m, 2 H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 175.6, 158.9, 135.0, 134.2, 131.4, 126.9, 126.3, 126.2, 123.9, 120.3, 113.8, 90.3, 76.2, 60.9, 55.4, 44.8, 33.1, 29.4, 28.1, 24.8, 14.4

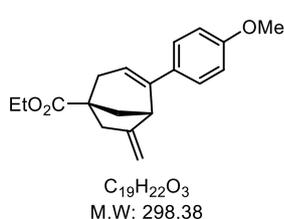
IR (neat) ν_{max} : 1720, 1606

HRMS (EI): calcd. for $C_{23}H_{24}O_3S$ ($[M]^+$): 380.1441, found: 380.1434

M.P 86-89°C

Ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-6-methylene-bicyclo[3.2.1]oct-3-ene-1-carboxylate **P7a**

According to the described typical procedure for gold-catalyzed cyclization, 2.70 g (90%) of **2a** (colorless oil) was obtained from ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-1-prop-2-ynyl-cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P3a** (10 mmol, 3.0 g) in toluene (68 mL, $c = 0.15$ M) and the catalyst [1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene]-[bis(trifluoromethylsulfonyl) amino]gold (0.01 equiv, 0.10 mmol, 87 mg) with the reaction performed at rt. The compound was purified by column chromatography on silica gel (98/2 to 90/10 heptane/EtOAc).



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 5.7 (t, $J = 3.5$ Hz, 1 H), 4.84/4.63 (2t, $J = 2.4$ Hz, 2 H), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.48 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 2.85/2.54 (2d, $J = 18.2$ Hz, 2 H), 2.84/2.41 (d+dd, 2 H), 2.17/1.93 (2dd, $J = 11.0$ Hz, 4.7 Hz, 2 H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)

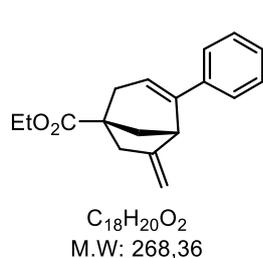
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 176.8, 158.9, 154.7, 142.0, 133.0, 126.7, 118.5, 113.9, 103.2, 60.7, 55.4, 48.1, 46.4, 41.9, 38.7, 38.6, 14.4

IR (neat) ν_{max} : 1724, 1656, 1604

HRMS (EI): calcd. for $C_{19}H_{22}O_3$ ($[M]^+$): 298.1563, found: 298.1565

Ethyl 6-methylene-4-phenyl-bicyclo[3.2.1]oct-3-ene-1-carboxylate **P7b**

According to the described typical procedure for gold catalyzed cyclization, 0.315 g (90%) of **2b** (colorless oil) was obtained from ethyl 4-phenyl-1-prop-2-ynyl-cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P3b** (1.30 mmol, 0.350 g) in toluene (11 mL, $c = 0.12$ M) and the catalyst [1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene]-[bis(trifluoromethylsulfonyl)amino]gold (0.01 equiv, 0.013 mmol, 11.3 mg), with the reaction performed at rt. The compound was purified by column chromatography on silica gel (98/2 to 93/7 heptane/EtOAc).



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 7.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 5.81 (t, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 4.87/4.66 (2s br, 2 H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.52 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 2.86 (d, $J = 18.0$ Hz, 1 H), 2.56 (d, $J = 17.0$ Hz, 1 H), 2.86 (d, $J = 18.0$ Hz, 1 H), 2.44 (dd, $J = 18.0$ Hz, 4.7 Hz, 1 H), 2.19 (dd, $J = 11.0$ Hz, 4.7 Hz, 1 H), 1.95 (d, $J = 11.0$ Hz, 2 H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H)

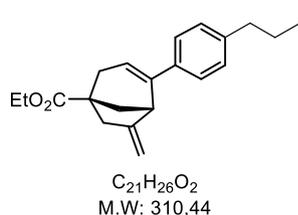
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 176.7, 154.7, 142.5, 140.4, 128.5, 127.2, 125.6, 120.3, 103.5, 60.8, 48.1, 46.6, 41.9, 38.8, 38.7, 14.4

IR (neat) ν_{max} : 1724, 1656, 1217

HRMS (EI): calcd. for $C_{18}H_{20}O_2$ ($[M]^+$): 268.1458, found: 268.1453

Ethyl 6-methylene-4-(4-propylphenyl)bicyclo[3.2.1]oct-3-ene-1-carboxylate **P7c**

According to the described typical procedure for gold-catalyzed cyclization, 0.160 g (80%) of **P7c** (colorless oil) was obtained from ethyl 4-(4-propylphenyl)-1-prop-2-ynyl-cyclohex-3-ene-1-carboxylate **1c** (0.64 mmol, 0.200 g) in toluene (5.40 mL, $c = 0.12$ M) and the catalyst [1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene]-[bis(trifluoro-methylsulfonyl)amino]gold (0.01 equiv, 0.064 mmol, 6 mg), with the reaction performed at rt. The compound was purified by column chromatography on silica gel (98/2 to 95/5 heptane/EtOAc).



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 5.78 (t, $J = 3.5$ Hz, 1 H), 4.87/4.65 (2t, 2 H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.51 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 2.85 (d, $J = 17.6$ Hz, 1 H), 2.54 (d, 1 H), 2.84 (d, $J = 17.6$ Hz, 1 H), 2.42 (dd, $J = 18.4$ Hz, 3.9 Hz, 1 H), 2.57 (t, 2 H), 2.18/1.93 (dd, $J = 11.0$ Hz, 4.4 Hz, 1 H + d $J = 11.0$ Hz, 1 H), 1.63 (m, 2 H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 0.94 (t, 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 176.8, 154.8, 142.3, 141.7, 137.7, 128.6,

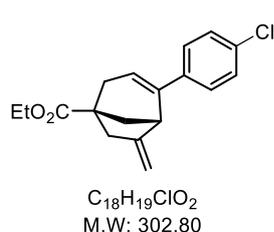
125.4, 119.3, 103.4, 60.7, 48.1, 46.3, 41.9, 38.7, 38.6, 37.8, 24.6, 14.4, 14.0

IR (neat) ν_{max} : 1726, 1217/1199/1062

HRMS (EI): calcd. for $C_{21}H_{26}O_2$ ($[M]^+$): 310.1931, found: 310.1927

Ethyl 4-(4-chlorophenyl)-6-methylenebicyclo[3.2.1]oct-3-ene-1-carboxylate **P7d**

According to the described typical procedure for gold-catalyzed cyclization, 0.073 g (33%) of **P3d** (colorless oil) was obtained from ethyl 4-(4-chlorophenyl)-1-prop-2-ynyl-cyclohex-3-ene-1-carboxylate (**1d**) (0.726 mmol, 0.220 g) in toluene (6.1 mL, $c = 0.12$ M) and the catalyst [1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene]-[bis(trifluoro-methylsulfonyl)amino]gold (0.01 equiv, 0.0073 mmol, 6.5 mg), with the reaction performed at 40 °C. The crude contains **2d** (60%) and the homologue **3d** with the isomerized double bond (40%), with the global yield being 55%. The compound was purified by column chromatography on silica gel (98/2 to 90/10 heptane/EtOAc).



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 5.78 (t, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 4.83 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 4.65 (br s, 1 H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 3.45 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 2.86 (m, 1 H), 2.83 (m, 1 H), 2.53 (dd, $J = 17.1$ Hz, 1.8 Hz, 1 H), 2.43 (dd, $J = 18.5$ Hz, 1 H), 2.19 (dd, $J = 10.9$ Hz, 1.3 Hz, 1 H), 1.93 (dd, $J = 10.9$ Hz, 1 H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H)

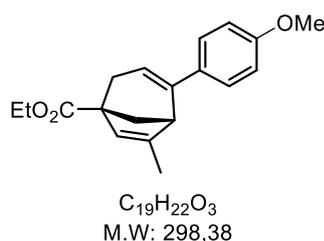
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 176.6, 154.5, 141.6, 138.9, 132.9, 128.6, 127.0, 120.9, 103.6, 60.8, 48.0, 46.4, 41.9, 38.7, 38.6, 14.4

IR (neat) ν_{max} : 1724, 1658, 1218, 1064

HRMS (EI): calcd. for $C_{18}H_{19}ClO_2$ ($[M]^+$): 303.1146, found: 303.1141

ethyl-4-(4-methoxyphenyl)-6-methylbicyclo[3.2.1]octa-3,6-diene-1-carboxylate **P9a**

To a screw-cap vial, equipped with an argon inlet, was added ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-1-prop-2-ynylcyclohex-3-ene-1-carboxylate **1a** (1 mmol, 0.30 g) in anhydrous dichloromethane ($c = 0.12$ M). After stirring for 5 min under an argon atmosphere, [bis(trifluoro-methanesulfonyl)imidate]-(triphenylphosphine) gold catalyst (0.02 equiv, 15 mg) was added. The reaction mixture was stirred at rt for 1 h. Then, the mixture was filtrated through a short pad of celite and concentrated in vacuum. First, the mixture of compounds **P7a** and **P9a** was purified by column chromatography on silica gel (97/3 to 90/10 heptane/EtOAc). The separation of isomers was carried out by supercritical fluid chromatography (SFC). (Column IG 10% MeOH). Ethyl-4-(4-methoxyphenyl)-6-methylbicyclo [3.2.1]-octa-3,6-diene-1-carboxylate **3a** (0.12g, 40%) was obtained as a colorless oil



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 5.66 (t, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 5.4 (sl, 1 H), 4.21 (quad, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.19 (df, 1 H), 2.75 (dd, $J = 18.8$ Hz, 4.8 Hz, 2 H), 2.26 (dd, 2 H), 2.38 (dd, $J = 9.8$ Hz, 4.8 Hz, 2 H), 1.97 (d, $J = 9.8$ Hz, 2 H), 1.79 (s, 3 H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)

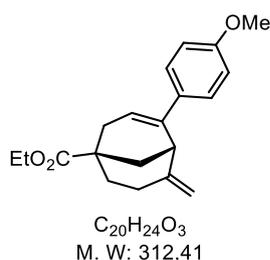
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 176, 158.9, 150.5, 142.9, 133.5, 126, 123.9, 118.6, 113.7, 60.1, 55, 53, 46, 43.6, 31.6, 16.2, 14

IR (neat) ν_{max} : 1724, 1606, 1247/1213/1178/1060/1033

HRMS (EI): calcd. for $C_{19}H_{22}O_3$ ($[M]^+$): 298.1563, found: 298.1563

Ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-6-methylenebicyclo[3.3.1]non-3-ene-1-carboxylate **P10h**

According to the described typical procedure for gold-catalyzed cyclization, 0.127 g (90%) of **P10h** (colorless oil) was obtained from ethyl 1-but-3-ynyl-4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P3a** (0.448 mmol, 0.140 g) in toluene (3.90 mL, $c = 0.12$ M) and the catalyst [1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene]-[bis(trifluoro-methylsulfonyl)amino]gold (0.01 equiv, 0.045 mmol, 3.9 mg), with the reaction performed at rt. The compound was purified by column chromatography on silica gel (97/3 to 90/10 heptane/EtOAc).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.08 (t, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 4.82/4.73 (2t, $J = 1.8$ Hz, 2 H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.44 (t, 1 H), 2.77/2.38 (2dd, 2 H), 2.45/2.14 (2m, 2 H), 2.1/2.01 (m, 2 H), 1.95/1.82 (2m, 2 H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)

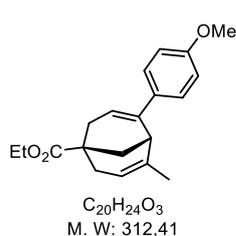
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 177.7, 158.7, 149.4, 138.2, 134.3, 126.7, 123.3, 113.7, 108.5, 60.6, 55.4, 43.3, 40.6, 38.2, 36.3, 35.1, 28.1, 14.3

IR (neat) ν_{max} : 1722, 1649, 1606, 1272

HRMS (EI): calcd. for $C_{20}H_{24}O_3$ ($[M]^+$): 312.1720, found 312.1716

Ethyl-4-(4-methoxyphenyl)-6-methylbicyclo[3.3.1]nona-3,6-diene-1-carboxylate **P13i**

According to the described typical procedure for gold-catalyzed cyclization, 0.168 g (90%) of **P13i** (colorless oil) was obtained from ethyl 1-but-2-ynyl-4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P3i** (0.64 mmol, 0.200 g) in toluene (4.30 mL, $c = 0.12$ M) and the catalyst [1,3-bis(2,6-diisopropyl-phenyl)-imidazol-2-ylidene]-[bis(trifluoro-methylsulfonyl)amino]gold (0.01 equiv, 0.0064 mmol, 5.5 mg), with the reaction performed at 80°C. The compound was purified by column chromatography on silica gel (95/5 to 90/10 heptane/EtOAc).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 5.79 (t, *J* = 3.9 Hz, 1 H), 5.27 (m, 1 H), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.22 (t, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 2.79 (br d, *J* = 19.3 Hz, 1 H), 2.56 (br d, *J* = 18.3 Hz, 1 H), 2.32 (dd, *J* = 19.3 Hz 3.5Hz, 1 H), 2.21 (br d, *J* = 18.3 Hz, 1 H), 2.05 (m, 2 H), 1.46 (m, 3 H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H)

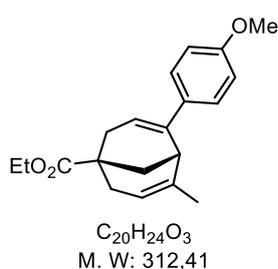
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 178.7, 158.8, 142.6, 139.4, 134.4, 127.0, 121.5, 118.5, 113.8, 60.6, 55.4, 39.1, 38.5, 37.9, 37.8, 32.6, 23.3, 14.3

IR (neat) ν_{max} : 1722, 1649, 1606

HRMS (EI): calcd. for C₂₀H₂₄O₃ ([M]⁺): 312.1725, found 312.1716

Ethyl-4-(4-methoxyphenyl)-6-methylbicyclo[3.3.1]nona-3,6-diene-1-carboxylate P13i

According to the described typical procedure for gold-catalyzed cyclization, 0.168 g (90%) of **P13i** (thick colorless oil) was obtained from ethyl 1-but-2-ynyl-4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P3i** (0.64 mmol, 0.200 g) in toluene (4.30 mL, *c* = 0.12 M) and the catalyst [1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene]-[bis(trifluoro-methylsulfonyl)amino]gold (0.01 equiv, 0.0064 mmol, 5.5 mg), with the reaction performed at 80 °C. The compound was purified by column chromatography on silica gel (95/5 to 90/10 heptane/EtOAc).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 5.79 (t, *J* = 3.9 Hz, 1 H), 5.27 (m, 1 H), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.22 (t, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 2.79 (br d, *J* = 19.3 Hz, 1 H), 2.56 (br d, *J* = 18.3 Hz, 1 H), 2.32 (dd, *J* = 19.3 Hz 3.5Hz, 1 H), 2.21 (br d, *J* = 18.3 Hz, 1 H), 2.05 (m, 2 H), 1.46 (m, 3 H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H)

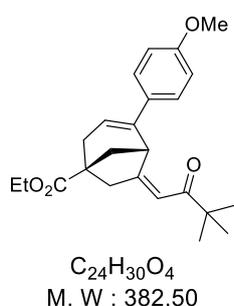
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 178.7, 158.8, 142.6, 139.4, 134.4, 127.0, 121.5, 118.5, 113.8, 60.6, 55.4, 39.1, 38.5, 37.9, 37.8, 32.6, 23.3, 14.3

IR (neat) ν_{max} : 1722, 1649, 1606

HRMS (EI): calcd. for C₂₀H₂₄O₃ ([M]⁺): 312.1725, found 312.1716

Ethyl 6-(3,3-dimethyl-2-oxo-butylidene)-4-(4-methoxyphenyl)bicyclo[3.2.1]oct-3-ene-1-carboxylate P14a

According to the described typical procedure for gold-catalyzed cyclization, 0.205 g (82%) of **P14a** (pale yellow oil) was obtained from ethyl 1-(5,5-dimethyl-4-oxo-hex-2-ynyl)-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P6a** (0.421 mmol, 250 mg) in toluene (5.50 mL, *c* = 0.12 M) and the catalyst [1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene]-[bis-(trifluoro-methylsulfonyl)-amino]gold (0.01 equiv, 0.042 mmol, 5,7 mg), with the reaction performed at 80 °C. The *exo* compound was purified by column chromatography on silica gel (95/5 to 85/15 heptane/EtOAc).



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.29 (d, 2 H), 6.81 (d, 2 H), 6.06 (s, 1 H), 5.68 (t, 1 H), 5.04 (d, 1 H), 4.19 (q, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 2.93 (m, 1 H), 2.91 (m, 1 H), 2.61 (br d, 1 H), 2.34 (dd, 1 H), 2.23 (s, 1 H), 2.04 (s, 1 H), 1.3 (t, 3 H), 0.84 (s, 9 H)

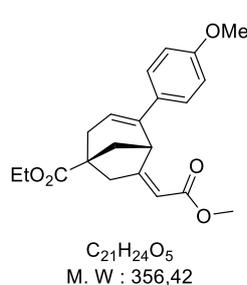
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ ppm 206.04, 176.38, 163.35, 158.99, 142.26, 132.18, 128.24, 119.8, 113.34, 113.3, 60.75, 55.31, 46.19, 43.25, 43.25, 43.25, 41.35, 38.28, 38.28, 38.04, 38.04, 26.25, 14.2

IR (neat) ν_{max} : 1728, 1681, 1630, 1604

HRMS (EI): calcd. for C₂₄H₃₀O₄ ([M]⁺): 382.2139, found: 382.2138

Ethyl-6Z-6-(2-methoxy-2-oxo-ethylidene)-4-(4-methoxyphenyl)-bicyclo[3.2.1]oct-3-ene-1-carboxylate **P14b**

According to the described typical procedure for gold-catalyzed cyclization, 0.137 g (91%) of **P14b** (colorless oil) was obtained from ethyl 1-(4-methoxy-4-oxo-but-2-ynyl)-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P6b** (0.421 mmol, 150 mg) in toluene (3.50 mL, $c = 0.12$ M) and the catalyst [1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene]-[bis(trifluoro-methylsulfonyl)-amino]gold (0.01 equiv, 0.042 mmol, 3.7 mg), with the reaction performed at 80 °C. The *exo* compound was purified by column chromatography on silica gel (95/5 to 85/15 heptane/EtOAc).



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.33 (d, 2 H), 6.86 (d, 2 H), 5.68 (t, 1 H), 5.49 (m, 1 H), 4.79 (d, 1 H), 4.22 (q, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 2.99/2.67 (2d, 2 H), 2.93/2.39 (d+dd, 2 H), 2.23/2.09 (2dd, 2 H), 1.31 (t, 3 H)

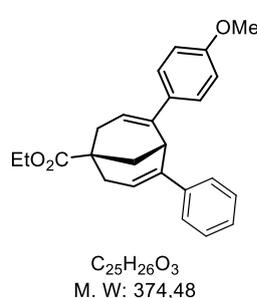
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 176.2, 166.8, 165.2, 159.0, 142.1, 133.0, 128.2, 121.1, 113.5, 109.9, 61.0, 55.4, 50.9, 46.5, 43.5, 42.9, 38.6, 38.2, 14.4

IR (neat) ν_{max} : 1718, 1658, 1606, 1217/1193, 837/804

HRMS (EI): calcd. for $C_{21}H_{24}O_5$ ($[M]^+$): 356.1618, found: 356.1632

ethyl-4-(4-methoxyphenyl)-6-phenylbicyclo[3.3.1]nona-3,6-diene-1-carboxylate **P17a**

According to the described typical procedure for gold-catalyzed cyclization, 0.158 g (72%) of **P16a** (off-white solid) was obtained from ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-1-(3-phenylprop-2-ynyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P4b** (0.587 mmol, 0.220 g) in toluene (4.90 mL, $c = 0.12$ M) and the catalyst [1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazol-2-ylidene]-[bis(trifluoro-methylsulfonyl)-amino]gold (0.01 equiv, 0.059 mmol, 5.0 mg), with the reaction performed at 80 °C. The *endo* compound was purified by column chromatography on silica gel (95/2 to 95/5 heptane/EtOAc) followed by recrystallization from acetone/water 60/40.



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.14/7.09 (2m, 5 H), 7.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 5.84 (t, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 5.79 (t, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 4.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.9 (t, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 2.87/2.45 (2dt, $J = 19.0$ Hz, 2 H), 2.82/2.42 (2dt, $J = 19.0$ Hz, 2 H), 2.24 (d, $J = 3.0$ Hz, 2 H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 178.5, 158.5, 143.6, 142.8, 141.9, 134.2, 128.1, 127.4, 126.7, 126.4, 123.2, 121.7, 113.4, 60.8, 55.3, 39.2, 38.2, 38.2, 37.1, 33.3, 14.4

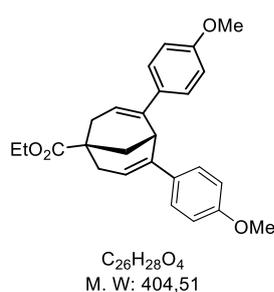
IR (neat) ν_{max} : 1726, 1606, 1510, 1275, 1225

HRMS (EI): calcd. for $C_{25}H_{26}O_3$ ($[M]^+$): 374.1876, found: 374.1867

M.P 166-168°C

ethyl 4,6-bis(4-methoxyphenyl)bicyclo[3.3.1]nona-3,6-diene-1-carboxylate **P17b**

According to the described typical procedure for gold-catalyzed cyclization, 0.128 g (64%) of **P16b** (off-white solid) was obtained from ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-1-[3-(4-methoxyphenyl)-prop-2-ynyl]cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P4a** (0.494 mmol, 0.200 g) in toluene (4.10 mL, $c = 0.12$ M) and the catalyst [1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazol-2-ylidene]-[bis(trifluoromethylsulfonyl)-amino]gold (0.01 equiv, 0.049 mmol, 4.2 mg), with the reaction performed at 80 °C. The *endo* compound was purified by column chromatography on silica gel (95/5 to 85/15 heptane/EtOAc).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 4 H), 6.66 (d, 4 H), 5.76 (t, $J = 3.9$ Hz, 2 H), 4.2 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.82 (m, 1 H), 3.73 (s, 6 H), 2.82/2.41 (2dd, $J = 18.8$ Hz, 3.8 Hz, 4 H), 2.20 (m, 2 H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 178.5, 158.5, 142.9, 134.4, 127.4, 121.9, 113.5, 60.8, 55.3, 39.2, 38.2, 37.1, 33.4, 14.4

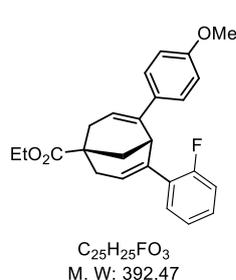
IR (neat) ν_{max} : 1721, 1604

HRMS (EI): calcd. for $C_{26}H_{28}O_4$ ($[M]^+$): 404.1982, found: 404.1966

M.P 175-178°C

ethyl-4-(2-fluorophenyl)-6-(4-methoxyphenyl)bicyclo[3.3.1]nona-3,6-diene-1-carboxylate **P17c**

According to the described typical procedure for gold-catalyzed cyclization, 0.356 g (66%) of 4n (white solid) was obtained from ethyl 1-[3-(2-fluorophenyl)prop-2-ynyl]-4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P4c** (1.37 mmol, 0.540 g) in toluene (11.5 mL, $c = 0.12$ M) and the catalyst [1,3-bis(2,6-diisopropyl-phenyl)-imidazol-2-ylidene]-[bis(trifluoromethylsulfonyl)amino]gold (0.01 equiv, 0.0137 mmol, 12 mg), with the reaction performed at 80 °C. The *endo* compound was purified by column chromatography on silica gel (95/5 to 85/15 heptane/EtOAc) followed by recrystallization from heptane/EtOAc 80/20



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 7.03 (m, 1 H), 7.02 (d, 2 H), 6.87 (m, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.82 (m, 1 H), 6.57 (d, 2 H), 5.85 (t, 1 H), 5.68 (t, 1 H), 4.21 (q, 1 H), 3.87 (t, 1 H), 3.68 (s, 1 H), 2.83 (ddd, 2 H), 2.42 (ddd, 2 H), 2.32 (dd, 1 H), 2.17 (dd, 1 H), 1.31 (t, 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 178.26, 158.56, 158.36, 142.1, 139.55, 133.21, 130.24, 130.24, 127.59, 125.56, 125.41, 123.62, 120.53, 114.94, 113.22, 60.65, 55.16, 38.9, 38.07, 37.8, 36.96, 32.52, 32.52, 14.24

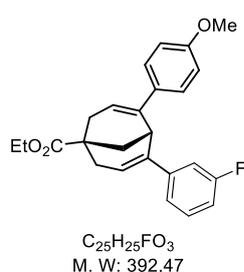
^{19}F NMR (376.4 MHz, $CFCl_3$) δ ppm -116.30

IR (neat) ν_{max} : 1722, 1604, 1232/1066, 808/756

HRMS (EI): calcd. for $C_{25}H_{25}FO_3$ ($[M]^+$): 392.1782, found: 392.1777

ethyl-4-(3-fluorophenyl)-6-(4-methoxyphenyl)bicyclo[3.3.1]nona-3,6-diene-1-carboxylate **P17d**

According to the described typical procedure for gold-catalyzed cyclization, 0.168 g (60%) of **P17d** (white solid) was obtained from ethyl 1-[3-(3-fluorophenyl)prop-2-ynyl]-4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P4d** (0.713 mmol, 0.280 g) in toluene (6.0 mL, $c = 0.12$ M) and the catalyst [1,3-bis(2,6-diisopropyl-phenyl)-imidazol-2-ylidene]-[bis(trifluoromethylsulfonyl) amino]gold (0.01 equiv, 0.0713 mmol, 6.2 mg), with the reaction performed at 80 °C. The *endo* compound was purified by column chromatography on silica gel (95/5 to 85/15 heptane/EtOAc).



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.05 (br d, $J = 8.8$ Hz 2 H), 7.05 (m, 1 H), 6.89 (br d, $J = 8.1$ Hz 1 H), 6.80 (dt, $J = 10.8$ Hz 2.5 Hz, 1 H), 6.76 (br t, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.67 (d, $J = 8.8$ Hz 2 H), 5.85 (t, $J = 3.9$ Hz 1 H), 5.75 (t, $J = 4.0$ Hz 1 H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz 2 H), 3.86 (t, $J = 2.9$ Hz 1 H), 3.72 (s, 3 H), 2.82 (dt, $J = 19.0$ Hz 4.2 Hz, 2 H), 2.40 (2dd, $J = 9.6$ Hz 3.9 Hz, 2 H) 2.21 (2dd $J = 11.6$ Hz 3.3 Hz, 2H), 1.3 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 178.3, 163.7, 158.5, 143.9, 142.5, 133.9, 129.2, 127.2, 124.1, 121.9, 121.5, 113.3, 113.3, 113.1, 60.7, 55.1, 39, 38.1, 37.1, 33.2, 14.6

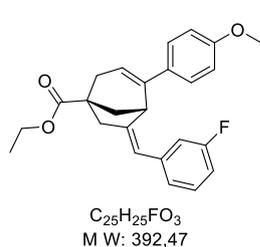
^{19}F NMR (376.4 MHz, $CFCl_3$) δ ppm -114.2

IR (neat) ν_{max} : 1717, 1608, 1229/1177

HRMS (EI): calcd. for $C_{25}H_{25}FO_3$ ($[M]^+$): 392.1782, found: 392.1775

ethyl (6Z)-6-[(3-fluorophenyl)methylene]-4-(4-methoxyphenyl)bicyclo[3.2.1]oct-3-ene-1-carboxylate **P16d**

The *exo* minor derivative **P16d** was isolated from the previous reaction with a yield of 20 % as a thick oil. (0.05g)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.1 (d, 2 H), 7 (m, 1 H), 6.8 (d, 2 H), 6.78 (dt, 1 H), 6.65 (t, 1 H), 6.5 (d, 1 H), 6.1 (br s, 1 H), 5.7 (t, 1 H), 4.2 (q, 2 H), 3.86 (t, 1 H), 3.8 (s, 3 H), 3/2.7 (m, 2 H), 2.9/2.45 (m, 2 H), 2.2/2.02 (m, 2 H), 1.3 (t, 3 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ ppm 176.6, 163.2, 158.9, 148.9, 142.3, 140.1, 133.3, 129.2, 127.7, 123.8, 120.5, 119.1, 114.6, 113.4, 112.8, 60.7, 55.4, 46.6, 43.2, 42.6, 39.2, 38.7, 14.2

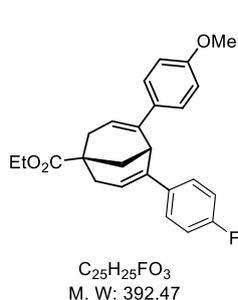
¹⁹F NMR (376.4 MHz, CFCl₃) δ ppm -114.1

IR (neat) ν_{max} : 1722, 1606, 1510

HRMS (EI): calcd. for C₂₅H₂₅FO₃ ([M]⁺): 392.1784 (392.1782)

ethyl-4-(4-fluorophenyl)-6-(4-methoxyphenyl)bicyclo[3.3.1]nona-3,6-diene-1-carboxylate **P17e**

According to the described typical procedure for gold-catalyzed cyclization, 0.155 g (78%) of **P17e** (white solid) was obtained from ethyl 1-[3-(4-fluorophenyl)prop-2-ynyl]-4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P4e** (0.494 mmol, 0.200 g) in toluene (4.10 mL, c = 0.12 M) and the catalyst [1,3-bis(2,6-diisopropyl-phenyl)-imidazol-2-ylidene]-[bis(trifluoromethylsulfonyl)-amino] gold (0.01 equiv, 0.049 mmol, 4.2 mg), with the reaction performed at 80 °C. The *endo* compound was purified by column chromatography on silica gel (95/5 to 85/15 heptane/EtOAc).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.09 (t, 2 H), 7.05 (d, 2 H), 6.81 (t, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 5.79 (t, 2 H), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.84 (t, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.84/2.43 (2dt, *J* = 18.8 Hz, 4 H), 2.24 (d, *J* = 3.0 Hz, 2 H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ ppm 178.4, 162.8, 160.8, 158.6, 142.7, 137.9, 134.1, 128.0, 127.9, 127.4, 123.1, 121.8, 114.9, 114.7, 113.5, 60.8, 55.3, 39.1, 38.1, 37.4, 33.2, 14.4

¹⁹F NMR (376.4 MHz, CFCl₃) δ ppm -116.6

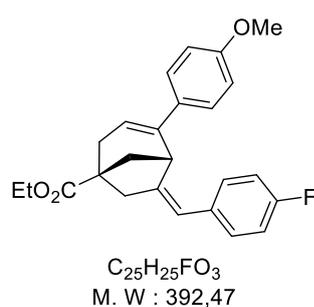
IR (neat) ν_{max} : 1716, 1602, 1226/1174

HRMS (EI): calcd. for C₂₅H₂₅FO₃ ([M]⁺): 392.1782, found: 392.1781

M.P 110-112°C

ethyl (6Z)-6-[(4-fluorophenyl)methylene]-4-(4-methoxyphenyl)bicyclo[3.2.1]oct-3-ene-1-carboxylate **P16e**

The *exo* minor derivative **P16e** was isolated from the previous reaction with a yield of 8 % as a thick colourless oil.



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.12 (d, 2 H), 6.81 (dd, 2 H), 6.8 (d, 2 H), 6.74 (t, 2 H), 6.11 (sl, 1 H), 5.69 (t, 1 H), 4.23 (q, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.83 (s, 1 H), 3/2.7 (2d, 2 H), 2.89/2.46 (dt+dd, 2 H), 2.22/2.03 (dd+d, 2 H), 1.33 (t, 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 176.9, 161.1, 158.4, 147.8, 142.2, 134, 133.3, 129.7, 127.8, 120.5, 119.3, 114.5, 113.4, 60.7, 55.6, 46.5, 43.2, 42.3, 38.9, 38.7, 14.6

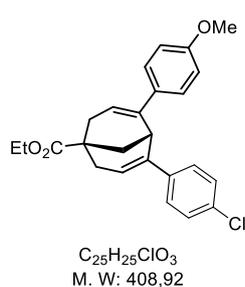
^{19}F NMR (376.4 MHz, $CFCl_3$) δ ppm -116.8

IR (neat) ν_{max} : 1720, 1604, 1228/1176, 840/802

HRMS (EI): calcd. for $C_{25}H_{25}FO_3$ ($[M]^+$): 392.1784 (392.1782)

ethyl-4-(4-chlorophenyl)-6-(4-methoxyphenyl)bicyclo[3.3.1]nona-3,6-diene-1-carboxylate P17f

According to the described typical procedure for gold-catalyzed cyclization, 0.148 g (74%) of **P17f** (off-white solid) was obtained from ethyl 1-[3-(4-chlorophenyl)prop-2-ynyl]-4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P4f** (0.49mmol, 0.200 g) in toluene (4.10 mL, $c = 0.12$ M) and the catalyst [1,3-bis(2,6-diisopropyl-phenyl)-imidazol-2-ylidene]-[bis(trifluoromethylsulfonyl)amino] gold (0.01 equiv, 0.049 mmol, 4.2 mg), with the reaction performed at 80 °C. The *endo* compound was purified by column chromatography on silica gel (95/5 to 85/15 heptane/EtOAc), followed by recrystallization from heptane/EtOAc 90/10



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.07 (m, 2 H), 7.03 (m, 2 H), 7.05 (m, 2 H), 6.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 5.84 (t, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 5.77 (t, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 4.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.85 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 2.87/2.46 (m, 2H), 2.82/2.41 (m, 2H), 2.23 (m, 2 H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 178.3, 158.6, 142.6, 142.5, 140.2, 134.1, 132.3, 128.1, 127.6, 127.4, 123.8, 121.8, 113.5, 60.8, 55.4, 39.1, 38.1, 38.1, 37.1, 33.2, 14.4

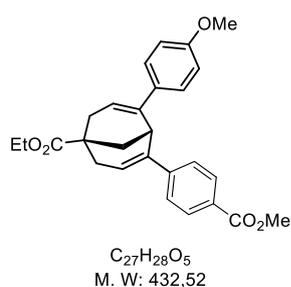
IR (neat) ν_{max} : 1718, 1230/1178/1066

HRMS (EI): calcd. for $C_{25}H_{25}ClO_3$ ($[M]^+$): 408.1487, found: 408.1484

M.P 121-125°C

ethyl-4-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-6-(4-methoxyphenyl)bicyclo[3.3.1]nona-3,6-diene-1-carboxylate P17g

According to the described typical procedure for gold-catalyzed cyclization, 0.210 g (70%) of **P17g** (white solid) was obtained from ethyl methyl 4-[3-[1-ethoxycarbonyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohex-3-en-1-yl]prop-1-ynyl]benzoate **P4g** (0.694 mmol, 0.300 g) in toluene (5.80 mL, $c = 0.12$ M) and the catalyst [1,3-bis(2,6-diisopropyl-phenyl)-imidazol-2-ylidene]-[bis(trifluoro-methylsulfonyl)-amino]gold (0.01 equiv, 0.0694 mmol, 6.0 mg), with the reaction performed at 80 °C. The *endo* compound was purified by column chromatography on silica gel (95/5 to 85/15 heptane/EtOAc), followed by recrystallization from heptane/EtOAc 90/10.



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 5.96 (t, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 5.78 (t, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 4.24 (q, 2 H), 3.94 (t, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 2.87/2.46 (2m, 4 H), 2.26 (m, 2 H), 1.33 (t, 3 H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 178.2, 167.2, 158.6, 146.3, 142.9, 142.5, 133.9, 129.4, 128.2, 127.4, 126.2, 125.4, 121.8, 113.5, 60.9, 55.3, 52.1, 39.1, 38.2, 36.8, 33.2, 14.4

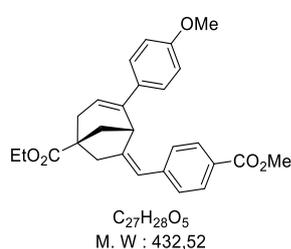
IR (neat) ν_{max} : 1712, 1278/1228/1188

HRMS (EI): calcd. for $C_{27}H_{28}O_5$ ($[M]^+$): 432.1931, found: 432.1928

M.P 152-155°C

ethyl (6Z)-6-[(4-methoxycarbonylphenyl)methylene]-4-(4-methoxyphenyl)bicyclo[3.2.1]oct-3-ene-1-carboxylate **P16g**

The *exo* minority derivative **P16g** was isolated from the previous reaction with a yield of 12 % as a thick colorless oil (0.037g)



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.72 (d, 2 H), 7.13 (d, 2 H), 6.94 (d, 2 H), 6.79 (d, 2 H), 6.18 (sl, 1 H), 5.69 (t, 1 H), 4.23 (quad, 2 H), 3.9 (s, 3 H), 3.9 (s, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.04/2.73 (2d, 2 H), 2.9/2.47 (2d, 2 H), 2.24/2.06 (dd+d, 2 H), 1.32 (t, 3 H)

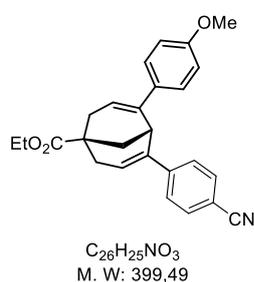
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 176.5, 167.1, 158.8, 150.1, 142.6, 142.1, 133.3, 129.2, 127.6, 127.6, 127.4, 120.9, 119.5, 113.5, 60.8, 55.3, 52, 46.6, 43.4, 42.8, 39.2, 38.6, 14.4

IR (neat) ν_{max} : 1716, 1606, 1274/1245/1226/1176

HRMS (EI): calcd. for $C_{27}H_{28}O_5$ ($[M]^+$): 432.1937 (432.1931)

Ethyl-4-(4-cyano-6-(4-methoxyphenyl)bicyclo[3.3.1]nona-3,6-diene-1-carboxylate **P17g**

According to the described typical procedure for gold-catalyzed cyclization, 0.195 g (40 %) of **P17g** (off-white solid) was obtained from ethyl 1-[3-(4-cyanophenyl)prop-2-ynyl]-4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P4g** (1.25 mmol, 0.500 g) in toluene (10.5 mL, $c = 0.12$ M) and the catalyst [1,3-bis(2,6-diisopropyl-phenyl)-imidazol-2-ylidene]-[bis(trifluoromethylsulfonyl)amino] gold (0.01 equiv, 0.049 mmol, 4.2 mg), with the reaction performed at 100 °C. The *endo* compound was purified by column chromatography on silica gel (90/10 to 80/20 heptane/EtOAc)



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.4 (d, 2 H), 7.21 (d, 2 H), 7.03 (d, 2 H), 6.67 (d, 2 H), 5.96 (t, 1 H), 5.77 (t, 1 H), 4.24 (quad, 2 H), 3.89 (t, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.88/2.45 (2td, 4 H), 2.29/2.22 (2dd, 2 H), 1.33 (t, 3 H)

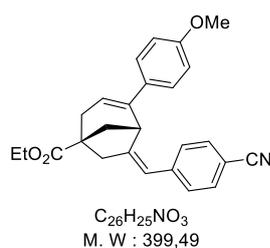
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 178.3, 158.6, 146.1, 142.3, 133.6, 131.7, 127.3, 126.7, 126.2, 121.6, 118.9, 113.4, 109.9, 60.7, 55.3, 38.9, 37.8, 36.9, 32.8, 14.4

IR (neat) ν_{max} : 2223, 1720, 1637, 1600, 1230/1068

HRMS (EI): calcd. for $C_{26}H_{25}NO_3$ ($[M]^+$): = 399.1847 (399.1829)

Ethyl (6Z)-6-[(4-cyanophenyl)methylene]-4-(4-methoxyphenyl)bicyclo[3.2.1]oct-3-ene-1-carboxylate **16g**

The *exo* derivative **P16g** was isolated from the previous reaction with a yield of 40 % as a thick colourless oil (0.195g).



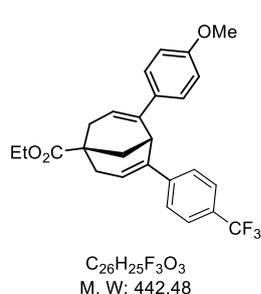
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.3 (d, 2 H), 7.12 (d, 2 H), 6.92 (d, 2 H), 6.81 (d, 2 H), 6.14 (sl, 1 H), 5.68 (t, 1 H), 4.24 (q, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.84 (m, 1 H), 3.05/2.73 (2dl, 2 H), 2.91/2.46 (dt+dd, 2 H), 2.23/2.07 (dd+dl, 2 H), 1.33 (t, 3 H)

IR (neat) ν_{max} : 2220, 1724, 1601, 1508

LC/MS ESI(+) m/z 400 $[M+H]^+$

**ethyl-4-(4-methoxyphenyl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)bicyclo[3.3.1]nona-3,6-diene-1-carboxylate
P17i**

According to the described typical procedure for gold-catalyzed cyclization, 0.216 g (54%) of **P17i** (yellow solid) was obtained from ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-1-[3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-ynyl]-cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P4i** (0.904 mmol, 0.400 g) in toluene (7.50 mL, $c = 0.12$ M) and the catalyst [1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazol-2-ylidene]-[bis(trifluoro-methylsulfonyl)-amino]-gold (0.01 equiv, 0.0904 mmol, 7.8 mg), with the reaction performed at 80 °C. The *endo* compound was purified by column chromatography on silica gel (95/5 to 85/15 heptane/EtOAc).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 5.9 (t, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 5.76 (t, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 4.22 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.86 (s br, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 2.86/2.45 (m, 2 H), 2.82/2.41 (m, 2 H), 2.23 (m, 2 H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 178.2, 158.7, 145.3, 142.5, 142.4, 133.9, 127.4, 126.6, 125.2, 125.0, 124.9, 121.8, 113.6, 60.9, 55.3, 39.1, 38.2, 38.1, 37.2, 33.2, 14.4

^{19}F NMR (376.4 MHz, $CFCl_3$) δ ppm -62.5

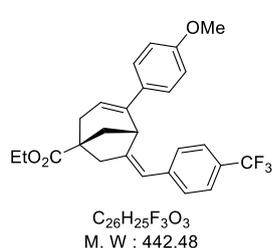
IR (neat) ν_{max} : 1716, 1606, 1232/1163

HRMS (EI): calcd. for $C_{26}H_{25}F_3O_3$ ($[M]^+$): 442.1753, found: 442.1750

M.P 171-174°C

Ethyl (6Z)-4-(4-methoxyphenyl)-6-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methylene]bicyclo[3.2.1]oct-3-ene-1-carboxylate P16i

The *exo* minority derivative **P16i** was isolated from the previous reaction with a yield of 29 % as a thick colourless oil. (0.119 g)



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.26 (d, 2 H), 7.06 (d, 2 H), 6.93 (d, 2 H), 6.74 (d, 2 H), 6.15 (sl, 1 H), 5.66 (t, 1 H), 4.21 (q, 2 H), 3.84 (sl, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.01/2.7 (2d, 2 H), 2.88/2.44 (2d, 2 H), 2.21/2.03 (2d, 2 H), 1.3 (t, 3 H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 176.6, 159, 150, 142.1, 141.5, 133.2, 128.4, 127.9, 127.5, 124.3, 123.9, 120.7, 118.8, 113.7, 60.7, 55.2, 46.5, 43.4, 41.8, 39.6, 38.6, 14.6

^{19}F NMR (376.4 MHz, $CFCl_3$) δ ppm -62.5

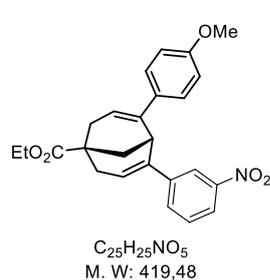
IR (neat) ν_{max} : 1713, 1118

HRMS (EI): calcd. for $C_{26}H_{25}F_3O_3$ ($[M]^+$): 442.1753, found 442.1750.

ethyl-4-(4-methoxyphenyl)-6-(3-nitrophenyl)bicyclo[3.3.1]nona-3,6-diene-1-carboxylate P17k

According to the described typical procedure for gold-catalyzed cyclization, 0.320 g (56%) of **4o** (thick yellow oil) was obtained from ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-1-[3-(3-nitrophenyl)prop-2-ynyl]cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P4k** (1.36 mmol, 0.570 g) in toluene (11.3 mL, $c = 0.12$ M) and the catalyst [1,3-

bis(2,6-diisopropyl-phenyl)-imidazol-2-ylidene]-[bis(trifluoromethylsulfonyl)-amino]gold (0.01 equiv, 0.0137 mmol, 12 mg), with the reaction performed at 80 °C. The *endo* compound was purified by column chromatography on silica gel (95/5 to 85/15 heptane/EtOAc)



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.99 (t, 1 H), 7.91 (ddd, 1 H), 7.44 (dt, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 5.99 (t, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 5.77 (t, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 4.25 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.94 (t, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 2.90/2.49 (2dd, 2 H), 2.86/2.44 (2dd, $J = 19.5$ Hz, 3.9 Hz 2 H), 2.32/2.25 (2dd, 2 H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)

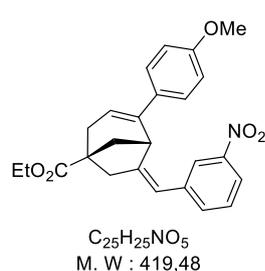
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) 178.1, 158.7, 148.1, 143.1, 142.4, 141.8, 133.8, 132.3, 128.8, 127.5, 125.7, 121.9, 121.4, 121.3, 113.7, 61.0, 55.4, 39.1, 38.1, 37.1, 33.0, 14.4

IR (neat) ν_{max} : 1720, 1525, 1344

HRMS (EI): calcd. for $C_{25}H_{25}NO_5$ ($[M]^+$): 419.1727, found: 419.1740

ethyl (6Z)-4-(4-methoxyphenyl)-6-[(3-nitrophenyl)methylene]bicyclo[3.2.1]oct-3-ene-1-carboxylate
P16k

The *exo* minority derivative P16k was isolated from the previous reaction with a yield of 29 % as a thick colourless oil. (meta NO_2)



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.86 (dd, 1 H), 7.75 (sl, 1 H), 7.13 (t, 1 H), 7.08 (dt, 1 H), 7.03 (d, 2 H), 6.68 (d, 2 H), 6.14 (sl, 1 H), 5.62 (t, 1 H), 4.22 (quad, 2 H), 3.88 (d, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.03/2.7 (2dt, 2 H), 2.89/2.43 (2dt, 2 H), 2.24/2.05 (2dd, 2 H), 1.31 (t, 3 H)

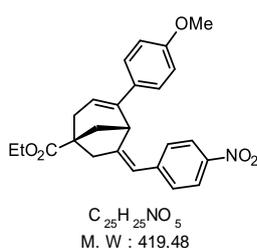
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) 176.1, 159.1, 150.7, 148.1, 142.4, 139.8, 134, 132.9, 128.7, 127.5, 122.6, 120.8, 120.8, 117.5, 113.6, 60.8, 55.3, 46.6, 43.3, 42.2, 39.9, 38.2, 14

IR (neat) ν_{max} 1714, 1604, 1521/1346, 1244/1220

HRMS (EI): calcd. for $C_{25}H_{25}NO_5$ ($[M]^+$): 419.1727, found: 419.1720

ethyl (6Z)-4-(4-methoxyphenyl)-6-[(4-nitrophenyl)methylene]bicyclo[3.2.1]oct-3-ene-1-carboxylate
P16l

According to the described typical procedure for gold-catalyzed cyclization, 0.97 g (54%) of **P16l** (yellow solid) was obtained from ethyl 1-[3-(4-nitrophenyl)prop-2-ynyl]-4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P4l** (4.29 mmol, 1.80 g) in toluene (28.5 mL, $c = 0.12$ M) and the catalyst [1,3-bis(2,6-diisopropyl-phenyl)-imidazol-2-ylidene]-[bis(trifluoromethylsulfonyl)amino]gold (0.01 equiv, 0.043 mmol, 37 mg), with the reaction performed at 80 °C (15h). The compound was purified by column chromatography on silica gel (95/5 to 85/15 heptane/EtOAc)



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.84 (d, 2 H), 7.1 (d, 2 H), 6.95 (d, 2 H), 6.78 (d, 2 H), 6.16 (sl, 1 H), 5.66 (t, 1 H), 4.22 (q, 2 H), 3.85 (d, 1 H), 3.8 (s, 3 H), 3.05/2.72 (2d, 2 H), 2.9/2.44 (2dd, 2 H), 2.22/2.06 (2dd, 2 H), 1.31 (t, 3 H)

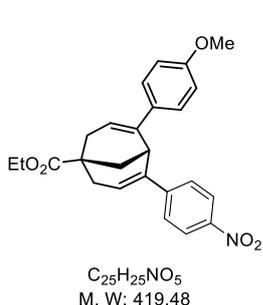
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 176.3, 159.2, 151.8, 145.2, 144.3, 141.7, 133, 128.5, 127.5, 123.3, 121.2, 118.7, 113.7, 60.7, 55.3, 46.5, 43.7, 43, 39.5, 38.6, 14.3

IR (neat) ν_{max} : 1722, 1649, 1593, 1510/1338, 1282/1215/1180

HRMS (EI): calcd. for $C_{25}H_{25}NO_5$ ($[M]^+$): 419.1727, found 419.1737

ethyl-4-(4-nitro-6-(4-methoxyphenyl)bicyclo[3.3.1]nona-3,6-diene-1-carboxylate **P17i**

The *endo* minor derivative **P16i** was isolated from the previous reaction with a yield of 36 % as a thick yellow oil. (0.648 g)



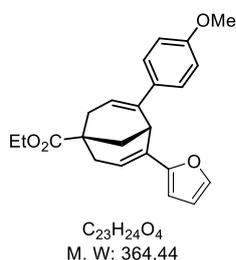
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.95 (d, 2 H), 7.25 (d, 2 H), 7.03 (d, 2 H), 6.64 (d, 2 H), 6 (t, 1 H), 5.75 (t, 1 H), 4.22 (q, 2 H), 3.91 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 2.88/2.48 (2dd, 2 H), 2.84/2.41 (2dd, 2 H), 2.28/2.22 (2dd, 2 H), 1.31 (t, 3 H)
 ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 177.7, 158.7, 148, 146.2, 142.2, 133.7, 127.4, 126.6, 126.4, 123.2, 121.3, 113.2, 60.8, 55.2, 38.7, 38, 37.9, 36.7, 32.8, 14.2

IR (neat) ν_{max} : 1720, 1639, 1591, 1508/1340, 1272/1226/1182

HRMS (EI): calcd. for $C_{25}H_{25}NO_5$ ($[M]^+$): 419.1727, found: 419.1708

ethyl-4-(furan-2-yl)-6-(4-methoxyphenyl)bicyclo[3.3.1]nona-3,6-diene-1-carboxylate **P17o**

According to the described typical procedure for gold-catalyzed cyclization, 0.168 g (76%) of **P17o** (off-white solid) was obtained from ethyl 1-[3-(2-furyl)prop-2-ynyl]-4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P4o** (0.604 mmol, 0.220 g) in toluene (5.0 mL, $c = 0.12$ M) and the catalyst [1,3-bis(2,6-diisopropyl-phenyl)-imidazol-2-ylidene]-[bis(trifluoro-methylsulfonyl) amino]gold (0.01 equiv, 0.0060 mmol, 5.2 mg), with the reaction performed at 80 °C. The compound was purified by column chromatography on silica gel (95/5 to 85/15 heptane/EtOAc) followed by recrystallization from heptane/EtOAc 80/20



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.14 (br s, 1 H), 6.8 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.16 (t, $J = 4.4$ Hz 1 H), 6.08 (dd, $J = 3.1$ Hz 1.7 Hz 1 H), 5.68 (t, $J = 3.8$ Hz 1 H), 5.66 (d, $J = 3.3$ Hz 1 H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.72 (t, $J = 2.7$ Hz 1 H), 2.81 (br d, $J = 19.0$ Hz 2 H), 2.48 (dd, $J = 19.4$ Hz 4.0 Hz 1 H), 2.38 (dd, $J = 19.4$ Hz 3.6 Hz 1 H), 2.21 (dd, $J = 11.8$ Hz 2.8 Hz 1 H), 2.12 (dd, $J = 11.8$ Hz 2.8 Hz 1 H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz 2 H)

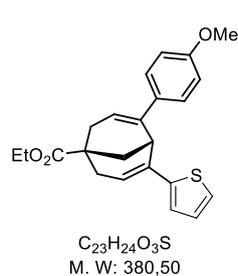
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 177.85, 158.33, 153.62, 142.61, 140.07, 134.76, 132.41, 127.39, 122.68, 119.53, 113.31, 110.53, 105.37, 60.51, 55.07, 39.3, 38, 38, 38, 35.07, 32.23, 32.23, 14.48

IR (neat) ν_{max} : 3138/3114, 1714, 1604, 1238/1222, 1066

HRMS (EI): calcd. for $C_{23}H_{24}O_4$ ($[M]^+$): 364.1669, found: 364.1674

ethyl-4-(4-methoxyphenyl)-6-(thiophen-2-yl)bicyclo[3.3.1]nona-3,6-diene-1-carboxylate **P17p**

According to the described typical procedure for gold-catalyzed cyclization, 0.168 g (81%) of **P17p** (pale-yellow solid) was obtained from ethyl 1-[3-(2-furyl)prop-2-ynyl]-4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P4p** (0.604 mmol, 0.220 g) in toluene (5.0 mL, $c = 0.12$ M) and the catalyst [1,3-bis(2,6-diisopropyl-phenyl)-imidazol-2-ylidene]-[bis(trifluoromethylsulfonyl)amino]gold (0.01 equiv, 0.0060 mmol, 5.2 mg), with the reaction performed at 80 °C. The compound was purified by column chromatography on silica gel (95/5 to 85/15 heptane/EtOAc) followed by recrystallization from heptane/EtOAc 80/20



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.93 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.67 (dd, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 6.49 (d, 1 H), 6.02 (t, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 5.67 (t, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 4.2 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.79 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 2.81 (br d, $J = 18.7$ Hz 1 H), 2.41 (2dd, $J = 18.7$ Hz 4.2 Hz, 2 H), 2.20 (2dd, $J = 12.0$ Hz 3.0 Hz 2 H), 1.3 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)

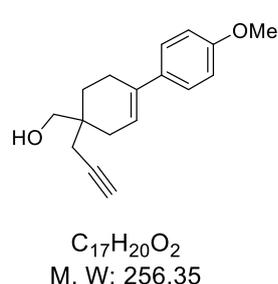
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 178.2, 158.7, 145.1, 143.0, 136.9, 135.3, 127.8, 127.1, 123.2, 123.2, 123.0, 122.1, 113.6, 60.8, 55.4, 39.2, 37.9, 37.5, 37.5, 33.1, 14.4

IR (neat) ν_{max} : 1714, 1602, 1272/1230/1180

HRMS (EI): calcd. for $C_{23}H_{24}O_3S$ ($[M]^+$): 380.1441, found: 380.1435

[4-(4-methoxyphenyl)-1-prop-2-ynyl-cyclohex-3-en-1-yl]methanol **P18a**

To a 3-neck RBF (50 ml), equipped with a nitrogen inlet, add 8 ml of anhydrous THF (8.0 mL). Cool to 0°C (ice). Add as a safety precaution $LiAlH_4$ (1.34 mmol, 53.6 mg) in portion. After ten minutes, add drop wise to suspension ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-1-prop-2-ynyl-cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P3a** (1.34 mmol, 400 mg) dissolved in diethyl ether (8.0 mL). Stir the mixture 45' at 0°C. Then hydrolyse cautiously at 0°C with cold water 1 ml/ $NaOH$ 2N aq 0.5 ml / water 2 ml. Extract with diethyl ether and wash with brine and then water. The crude was purified by flash chromatography: heptane / $AcOEt$ 95 / 5 to 80 / 20 to obtain the product [4-(4-methoxyphenyl)-1-prop-2-ynyl-cyclohex-3-en-1-yl]methanol **P18a**, 300 mg, .85 % as a white solid



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.31 (m, 2 H), 6.84 (m, 2 H), 5.96 (tt, 1 H), 3.8 (s, 3 H), 3.61 (q, 2 H), 2.43 (m, 2 H), 2.3 (d, 1 H), 2.12 (m, 2 H), 2.02 (t, 1 H), 1.8 (m, 1 H), 1.74 (m, 1 H)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 158.6, 135.0, 134.2, 125.9, 120.4, 113.6, 81.8, 70.5, 68.1, 68.07, 55.3, 36.2, 32.7, 28.3, 28.3, 24.1, 24.06

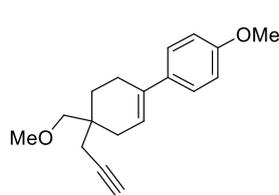
IR (neat) ν_{max} : 3284, 1604, 1242/1182, 1032

HRMS (EI): calcd. for $C_{17}H_{20}O_2$ ($[M]^+$): 256.1458, found: 256.144

1-methoxy-4-[4-(methoxymethyl)-4-prop-2-ynyl-cyclohex-1-yl]benzene **P19a**

P19a was synthesized following a procedure from literature.²⁵⁴ To a 3-neck RBF with THF (5.0 mL) add at 0°C sodium hydride (1.0 mmol, 41 mg) portion by portion. Stir reaction at 0°C for 5 minutes. Then alcohol derivative [4-(4-methoxyphenyl)-1-prop-2-ynyl-cyclohex-3-en-1-yl]methanol **P18a** (0.98 mmol, 250 mg) was added drop wise in THF (5.0 mL) into a suspension of NaH . Then 15 minutes later, iodomethane (1.1 mmol, 150 mg, 0.067 mL, 1.10 equiv.) was added into the mixture. Stir at 0°C 10 minutes and 2 hours at RT. The reaction was quenched with sat. aq. NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with ether. After drying over $MgSO_4$, filtrating and concentrating under vacuum, the crude product was purified by column chromatography (SiO_2) heptane/ $EtOAc$ 98/2 to 90/10) to afford 1-methoxy-4-[4-(methoxymethyl)-4-prop-2-ynyl-cyclohex-1-yl]benzene **P19a** (0.684 mmol, 188 mg, 72% as an thick oil.

²⁵⁴ Li, Y.; Waser, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5438-5442.



$C_{18}H_{22}O_2$
M. W: 270,37

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.32 (m, 2 H), 6.85 (m, 2 H), 5.95 (m, 1 H), 3.8 (s, 3 H), 3.36 (s, 3 H), 3.35 (s, 1 H), 3.27 (m, 1 H), 2.4 (m, 2 H), 2.31 (t, 2 H), 2.14 (br d, 2 H), 1.98 (t, 1 H), 1.74 (m, 2 H)

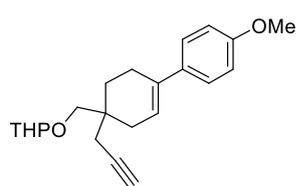
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 158.6, 134.8, 134.3, 125.9, 120.6, 113.6, 82, 77.2, 69.9, 59.4, 55.3, 35.6, 33, 28.5, 25, 24.1

IR (neat) ν_{max} :

HRMS (EI): calcd. for $C_{18}H_{22}O_2$ ($[M]^+$): 270.1618, found: 270.1614

2-[[4-(4-methoxyphenyl)-1-prop-2-ynyl-cyclohex-3-en-1-yl]methoxy]tetrahydropyran **P20a**

P20a was synthesized following a procedure from literature.²⁵⁵ To a stirred solution of alcohol derivative **P18a** (2.3 mmol, 580 mg) and 3,4-dihydro-2H-pyran (11 mmol, 950 mg, 1.0 mL), in DCM (20 mL) at RT was added 4-methylbenzenesulfonic acid (0.023 mmol, 4.3 mg) and the mixture was maintained at RT. Stir reaction 3H. Then the solution was diluted with 10 mL of DCM and washed with a solution made up of 20 mL of saturated sodium bicarbonate, 20 mL of saturated brine, and 20 mL of water. The organic phase is dried over Na_2SO_4 and concentrated (P= 0.66g). Purify via flash chromatography (SiO_2) : heptane / EtOAc 98/2 to 90/10. The THP derivative 2-[[4-(4-methoxyphenyl)-1-prop-2-ynyl-cyclohex-3-en-1-yl]methoxy] tetra-hydropyran (456 mg, 59%) are obtained as a colorless oil. It contained derivatives of 3,4-dihydro-2H-pyran.



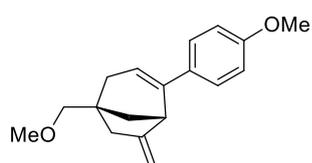
$C_{22}H_{28}O_3$
M. W: 340,46

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.32 (d, 2 H), 6.85 (d, 2 H), 5.96 (m, 1 H), 4.61 (m, 1 H), 3.88/3.51 (2m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.74/3.66/3.31/3.26 (2dd, 2 H), 2.41 (m, 2 H), 2.34 (m, 2 H), 2.17 (m, 2 H), 1.97 (t, 1 H), 1.93-1.48 (m, 8 H)

GC/MS ESI(+) m/z 340 $[M]^+$

5-(methoxymethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-7-methylene-bicyclo[3.2.1]oct-2-ene **P21a**

According to the described typical procedure for gold-catalyzed cyclization, 0.150 g (75%) of **P21a** (colorless oil) was obtained from 1-methoxy-4-[4-(methoxymethyl)-4-prop-2-ynyl-cyclohexen-1-yl]benzene **P19a** (0.74 mmol, 0.200 g) in toluene (5.0 mL, c =0.12 M) and the catalyst [1,3-bis(2,6-diisopropyl-phenyl)-imidazol-2-ylidene]-[bis(trifluoro-methylsulfonyl)-amino]gold (0.01 equiv, 0.074 mmol, 6.4 mg), with the reaction performed at 40 °C for 1h30. The compound was purified by column chromatography on silica gel (98/2 to 93/7 heptane/EtOAc).



$C_{18}H_{22}O_2$
M.W: 270,37

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.37 (d, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 5.73 (t, 1 H), 4.81 (t, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 3.8 (s, 3 H), 3.42 (br s, 1 H), 3.38 (m, 3 H), 3.35 (s, 2 H), 2.5 (dt, 1 H), 2.38 (brd, 1 H), 2.31 (brd, 1 H), 2.13 (dd, 1 H), 1.73 (dd, 1 H), 1.67 (brd, 1 H)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 158.59, 156.43, 142.11, 133.36, 126.55, 119.62, 113.66, 102.47, 102.47, 80.69, 59.45, 55.27, 46.55, 42.95, 41.25, 41.25, 38.85, 38.85

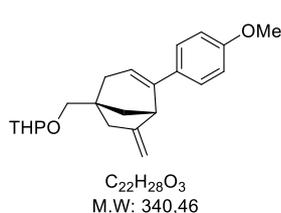
IR (neat) ν_{max} : 1652, 1608, 1245/1099

HRMS (EI): calcd. for $C_{18}H_{22}O_2$ ($[M]^+$): 270.1614, found: 270.1602

²⁵⁵ Bernady, K.F.; Brawner Floyd, M.; Poletto, J.F.; Weiss, M.J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1438-1447.

2-[[4-(4-methoxyphenyl)-6-methylene-1-bicyclo[3.2.1]oct-3-enyl]methoxy]tetrahydropyran **P22a**

According to the described typical procedure for gold-catalyzed cyclization, 0.117 g (58%) of **P22a** (colorless oil) was obtained from 2-[[4-(4-methoxyphenyl)-1-prop-2-ynyl-cyclohex-3-en-1-yl]methoxy]tetrahydropyran **P20a** (0.587 mmol, 0.200 g) in toluene (5.0 mL, $c=0.12$ M) and the catalyst [1,3-bis(2,6-diisopropyl-phenyl)-imidazol-2-ylidene]-[bis(trifluoro-methylsulfonyl)-amino]gold (0.01 equiv, 0.059 mmol, 5.0 mg), with the reaction performed at 40 °C for 1h. The compound was purified by column chromatography on silica gel (98/2 to 94/6 heptane/EtOAc).



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.38 (d, 2 H), 6.87 (d, 2 H), 5.74 (t, 1 H), 4.81 (s, 1 H), 4.61 (m, 1 H), 4.6 (m, 1 H), 3.87 (td, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.75 (d, 1 H), 3.53 (dt, 1 H), 3.43 (d, 1 H), 3.3 (dd, 1 H), 2.53 (br d, 1 H), 2.43 (brd, 1 H), 2.31 (d, 1 H), 2.15 (br dd, 1 H), 1.81 (m, 1 H), 1.77 (m, 1 H), 1.71 (m, 1 H), 1.69 (m, 1 H), 1.62 (m, 1 H), 1.56 (m, 1 H), 1.53 (m, 1 H)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 158.3, 156.5, 141.9, 133.2, 126.6, 119.7, 113.7, 102.4, 102.36, 99.1, 74.7, 62.1, 55.3, 46.6, 42.4, 41.2, 39.0, 38.7, 30.6,

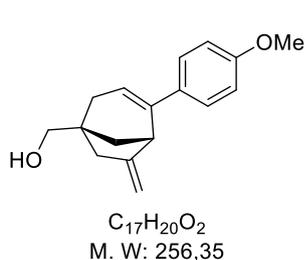
25.5, 19.4

IR (neat) ν_{max} : 2940, 1510

LC/MS ESI(+) m/z 341 $[M+H]^+$

4-(4-methoxyphenyl)-6-methylene-1-bicyclo[3.2.1]oct-3-enyl]methanol **P23a**

To a three-neck round-bottom flask (25 mL), at 0 °C, anhydrous THF (5 mL) and $LiAlH_4$ (1.4 mmol, 54 mg) in a portion wise manner were added. After 10 min, ethyl 2-(4-methoxyphenyl)-7-methylene-bicyclo[3.2.1]oct-2-ene-5-carboxylate **P7a** (1.34 mmol, 400 mg) dissolved in diethyl ether was slowly added. The reaction was stirred 45' at 0 °C and then cautiously hydrolyzed with cold water 1 mL/NaOH 2 N/water 2 mL. Extraction with diethyl ether and washing with brine and then water were followed by purification by column chromatography: heptane/AcOEt 95/5 to 70/30 to obtain [2-(4-methoxyphenyl)-7-methylene-5-bicyclo[3.2.1]oct-2-enyl]methanol (1.21 mmol, 310 mg, 90%) as a white solid



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.38 (d, 2 H), 6.86 (d, 2 H), 5.75 (t, 1 H), 4.83 (br s, 1 H), 4.61 (br s, 1 H), 3.8 (s, 3 H), 3.63 (s, 2 H), 3.46 (d, 1 H), 2.52 (dt, 1 H), 2.39-2.30 (2d, 2 H), 2.14 (dd, 1 H), 1.72 (dd, 1 H), 1.66 (d, 1 H), 1.45 (br s, 1 H)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 158.8, 156.2, 142.4, 133.4, 126.7, 119.5, 113.8, 102.9, 102.8, 70.5, 55.4, 46.7, 44.2, 40.7, 38.6, 38.2

IR (neat) ν_{max} : 3300, 1512

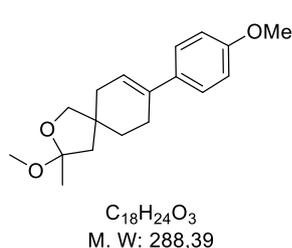
HRMS (EI): calcd. for $C_{17}H_{20}O_2$ ($[M]^+$): 256.1458, found: 256.1453

3-methoxy-8-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-2-oxaspiro[4.5]dec-7-ene **P25a**

According to an adapted procedure from the literature.²⁵⁶ To a screw-cap vial, equipped with a Ar inlet, add [4-(4-methoxyphenyl)-1-prop-2-ynyl-cyclohex-3-en-1-yl]methanol **P18a** (0.39 mmol, 100 mg) in methanol (3.30 mL) ($c=0.12$ M). After stirring for 5 min under Argon, was added Gold catalyst trichlorogold (0.0078 mmol, 2.4 mg) in one go. Stir reaction at RT, under Ar. Stir reaction 1h. Filtrate through a pad of celite and concentrate organic layer (crude oil 0.10 g). Purify via flash chromatography

²⁵⁶ Antoniotti, S.; Genin, E.; Michelet, M.; Genêt, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9976-9977.

(silica) heptane/AcOEt 98/2 to 90/10. This purification furnished the product (0.085g) as a colourless oil.



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.35 (d, 2 H), 6.9 (d, 2 H), 6 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.6 (ab, 2 H), 3.1 (s, 3 H), 2.4 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 1.9/1.7 (ab, 2 H), 1.7 (m, 2 H), 1.37 (s, 3 H)

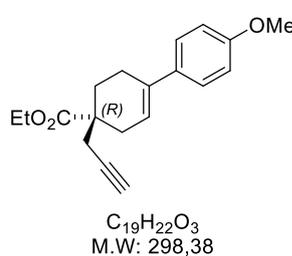
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 158.7, 135.4, 134.1, 125.8, 121, 113.7, 108.1, 77, 55.4, 50.7, 48.2, 41, 37.3, 32.5, 25.7, 22.7

IR (neat) ν_{max} : 1720, 1525, 1344

HRMS (EI): calcd. for $C_{18}H_{24}O_3$ ($[M]^+$): 288.1727, found: 288.1707

ethyl (1R)-4-(4-methoxyphenyl)-1-prop-2-ynyl-cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P26a**

The separation of isomers was carried out by preparative chromatography on column WHELK S,S (2.6 kg) with an isocratic eluent (Heptane / EtOH 90/10) from racemic compound 1.90g **P3a**.



0.9 g of **P26a** were isolated as an off-white solid. The spectroscopic data (1H , ^{13}C , MS, IR) are identical as for the racemic compound. The absolute configuration is determined by x-rays. (The report is attached).

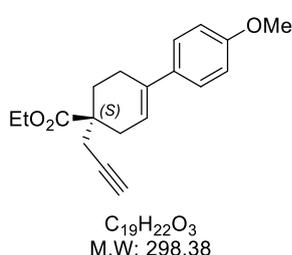
Optical Purity : analytical conditions SFC : Chiralpak IH CO_2 / i-PrOH (70:30), flow rate 2.5 mL / min, UV wavelength : λ = 253 nm. Retention time: **P26a** (R) 1.41 min and **P27a** (S) 0.88 min. *ee* = 99 %

Polarimetry : 589 nm $[\alpha]_D^{20}$ = +8.9 (c = 0.00748 g. cm^3 , $CHCl_3$) for an *ee* = 99%

ethyl (1S)-4-(4-methoxyphenyl)-1-prop-2-ynyl-cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P27a**

The separation of isomers was carried out by preparative chromatography on column WHELK S,S (2.6 kg) with an isocratic eluent (Heptane / EtOH 90/10) from racemic compound 1.90g **P3a**.

0.9 g of **P27a** were isolated as an off-white solid. The spectroscopic data (1H , ^{13}C , MS, IR) are identical as for the racemic compound. The absolute configuration is determined by x-rays. (The report is attached).

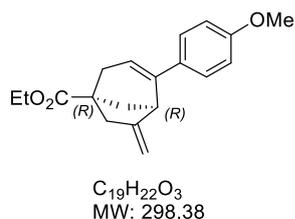


Optical Purity : analytical conditions SFC : Chiralpak IH CO_2 / i-PrOH (70:30), flow rate 2.5 mL / min, UV wavelength : λ = 253 nm. Retention time: **P26a** (R) 1.41 min and **P27a** (S) 0.88 min. *ee* = 99 %

Polarimetry : 589 nm $[\alpha]_D^{20}$ = -9.1 (c = 0.00734, $CHCl_3$) for an *ee* = 99%

Ethyl (1R,5R)-4-(4-methoxyphenyl)-6-methylene-bicyclo[3.2.1]oct-3-ene-1-carboxylate **P28a**

The separation of isomers was carried out by preparative chromatography on column Chiralpak AD (1.4 kg) with an isocratic eluent (MeOH / MeCN 15/85) from racemic compound 0.82 g **P7a**. 0.33 g of



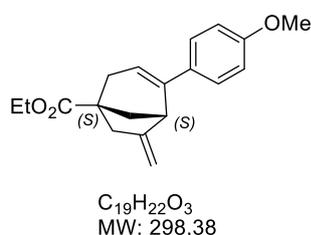
P28a were isolated as a colorless oil. The spectroscopic data (1H , ^{13}C , MS, IR) are identical as for the racemic compound. The absolute configuration is determined by VCD/ECD. (The report is attached).

Optical purity : analytical conditions SFC : Phenomenex cellulose $3\mu m$, eluent $CO_2/ MeOH+DEA$ 0.2% (70:30), flow rate 2.5 mL / min, UV wavelength : $\lambda = 255$ nm. Retention time: **P28a** (R) 1.52 min and **P29a** (S) 1.38 min. $ee = 99\%$

Polarimetry : 589 nm $[\alpha]_D^{20} = +92.8$ ($c = 0.00748$ g. cm^3 , MeOH) for an $ee = 99\%$

Ethyl (1S,5S)-4-(4-methoxyphenyl)-6-methylene-bicyclo[3.2.1]oct-3-ene-1-carboxylate **P29a**

The separation of isomers was carried out by preparative chromatography on column Chiralpak AD (1.4 kg) with an isocratic eluent (MeOH / MeCN 15/85) from racemic compound 0.82 g **P7a**. 0.33 g of **P29a** were isolated as a colorless oil. The spectroscopic data (1H , ^{13}C , MS, IR) are identical as for the racemic compound. The absolute configuration is determined by VCD/ECD. (The report is attached).

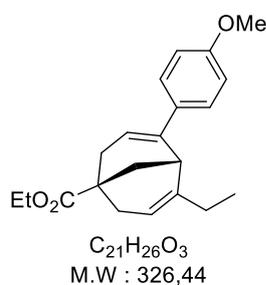


Optical purity : analytical conditions SFC : Phenomenex cellulose $3\mu m$, eluent $CO_2/ MeOH+DEA$ 0.2% (70:30), flow rate 2.5 mL / min, UV wavelength : $\lambda = 255$ nm. Retention time: **P28a** (R) 1.52 min and **P29a** (S) 1.38 min. $ee = 99\%$

Polarimetry : 589 nm $[\alpha]_D^{20} = -84.5$ ($c = 0.00863$ g. cm^3 , MeOH) for an $ee = 99\%$

ethyl 4-ethyl-6-(4-methoxyphenyl)bicyclo[3.3.1]nona-3,6-diene-1-carboxylate **P31a**

To a screw-cap vial equipped with an argon inlet was added ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-1-pent-2-ynyl-cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P3j** (0.20 g, 0.613 mmol) in anhydrous toluene 5.10 ml ($c = 0.12M$). After stirring for 5 min under an argon atmosphere was added the indium trichloride catalyst (7.4 mg, 0.031mmol) (5 mol %). The reaction mixture was stirred at 40 °C, under an Ar atmosphere for 3.5 h. After cooling, the mixture was filtrated through a short pad of celite and concentrated in vacuum. The crude was purified by flash chromatography. Compound **P31a** was obtained as a colorless oil (0.16 g, 80 %).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.32 (d, 2 H), 6.87 (d, 2 H), 5.78 (t, 1 H), 5.27 (m, 1 H), 4.2 (q, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.32 (m, 1 H), 2.81/2.35 (2m, 2 H), 2.62/2.27 (2m, 2 H), 2.07 (d, 2 H), 1.73 (m, 2 H), 1.3 (t, 3 H), 0.88 (t, 3 H)

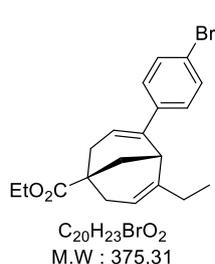
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 178.4, 158.5, 144.8, 142.7, 134.3, 126.6, 121, 115.8, 113, 60.5, 55.3, 39.2, 38.1, 37.8, 36.7, 32.5, 28.7, 14, 11.9

IR (neat) ν_{max} : 1724, 1610

LC/MS ESI(+) m/z 327 $[M+H]^+$

ethyl 4-(4-bromophenyl)-6-ethyl-bicyclo[3.3.1]nona-3,6-diene-1-carboxylate **P31b**

To a screw-cap vial add ethyl 1-but-2-ynyl-4-(4-bromophenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P31** (0.67 mmol, 250 mg) in 1,2-dichloroethane (5.60 mL) ($c = 0.12\text{M}$). After stirring for 5 min under Argon, was added [1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene]-[bis(trifluoromethyl-sulfonyl)amino]gold (0.0066 mmol, 5.7 mg) in one go. Stir reaction at 40°C for 3h30. After cooling, the mixture was filtrated through a short pad of celite and concentrated in vacuum. The crude was purified by flash chromatography (silica) EtOAc / heptane 5/95 to 10/90. Compound **P31a** was obtained as a colorless oil (0.175 g, 70%). It contained bicyclic structure (75 %) with an unknown isobar product (20%)



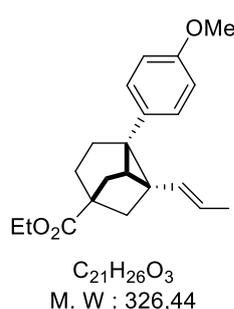
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.45 (d, 2 H), 7.3 (d, 2 H), 5.8 (t, 1 H), 5.2 (tl, 1 H), 4.2 (quad, 2 H), 3.4 (m, 1 H), 2.85/2.4 (2m, 2 H), 2.85/2.4 (2m, 2 H), 2.2/1.9 (2m, 2 H), 1.9 (q, 2 H), 1.3 (t, 3 H), 0.95 (t, 3 H)

IR (neat) ν_{max} : 1726

LC/MS ESI(+) m/z 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$

ethyl 2-(4-methoxyphenyl)-1-[rac-(E)-prop-1-enyl]tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]octane-5-carboxylate **P32a**

To a screw-cap vial add ethyl 1-but-2-ynyl-4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P3j** (1.65 mmol, 540 mg) in 1,2-dichloroethane (13.10 mL) ($c = 0.12\text{M}$). After stirring for 5 min under Argon, was added [1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene]-[bis(trifluoromethyl-sulfonyl)amino]gold (0.0140 mmol, 12.6 mg) in one go. Stir reaction at 40°C for 4 h. After cooling, the mixture was filtrated through a short pad of celite and concentrated in vacuum. The crude was purified by flash chromatography (silica) EtOAc / heptane 5/95 to 10/90. Compound **P32a** was obtained as a colorless oil (0.43 g, 78%).



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.12 (d, 2 H), 6.82 (d, 2 H), 5.4 (dq, 1 H), 4.89 (dq, 1 H), 4.14 (quad, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.29/1.92 (2d, 2 H), 2.22/1.95 (dd+d, 2 H), 2.17/2.04 (2m, 2 H), 1.81 (d, 1 H), 1.76 (m, 2 H), 1.57 (d, 3 H), 1.26 (t, 3 H)

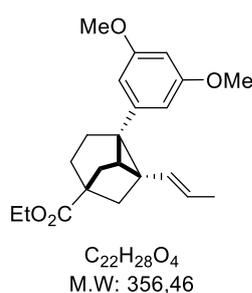
$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ ppm 176, 157.2, 135.2, 133.2, 130.4, 121.6, 113.7, 60.1, 55.4, 46.7, 36.6, 35.6, 35, 33.5, 30.3, 30.3, 27.3, 18.3, 14.4

IR (neat) ν_{max} : 1726, 1608, 1222/1035

LC/MS ESI(+) m/z 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$

ethyl-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-[rac-(E)-prop-1-enyl]tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]octane-5-carboxylate **P32c**

To a screw-cap vial add ethyl 4-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-pent-2-ynyl-cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P3k** (1.40 mmol, 500 mg) in 1,2-dichloroethane (11.80 mL) ($c = 0.12\text{M}$). After stirring for 5 min under Argon, was added [1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene]-[bis(trifluoromethyl-sulfonyl)amino]gold (0.0140 mmol, 12.6 mg) in one go. Stir reaction at 40°C for 3h30 h. After cooling, the mixture was filtrated through a short pad of celite and concentrated in vacuum. The crude was purified by flash chromatography (silica) EtOAc / heptane 5/95 to 10/90. Compound **P32c** was obtained as a colorless oil (0.352 g, 70%).



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.4 (d, 2 H), 6.32 (t, 1 H), 5.45 (m, 1 H), 4.97 (m, 1 H), 4.2 (q, 2 H), 3.8 (s, 6 H), 2.32/2 (m, 2 H), 2.25/2 (m, 2 H), 2.25/2.1 (m, 2 H), 1.85 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 1.62 (dd, 3 H), 1.3 (t, 3 H)

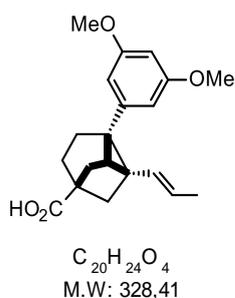
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 176.2, 160.5, 146, 132.9, 121.7, 107.7, 98.3, 60.5, 55.3, 47, 36.8, 35, 35, 34, 30.6, 30, 27, 18.1, 14.2

IR (neat) ν_{max} : 1724, 1151

HRMS (EI): calcd. for $C_{22}H_{26}O_4$ ($[M]^+$): 356.1988, found: 356.1982

2-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-[(*E*)-prop-1-enyl]tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]octane-5-carboxylic acid **P33**

The product is synthesized according to a classic saponification procedure. Aqueous sodium hydroxide 2N (1.85 mmol, 0.93 mL, 2.2 équiv.) was added to a solution of ethyl 2-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-[(*E*)-prop-1-enyl]tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]octane-5-carboxylate **P32c** (0.842 mmol, 300 mg) in ethanol (15 mL) and stirred overnight. EtOH is evaporated in vacuo. The residue is taken up in 5 ml of water then is acidified with 0.5 N HCl until pH 2. A white solid is filtered off then rinsed with water and dried under vacuum. The product (0.700 mmol, 230 mg) is obtained with a yield of 83%.



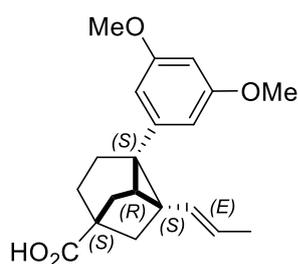
1H NMR (400 MHz, $dms\text{-}d_6$) δ ppm 6.32 (s, 2 H), 6.31 (s, 1 H), 5.34 (dq, 1 H), 4.84 (d, 1 H), 3.7 (s, 6 H), 2.19 (td, 1 H), 2.13 (d, 2 H), 2.08 (dt, 2 H), 1.93 (td, 1 H), 1.9 (d, 1 H), 1.84 (dd, 1 H), 1.84 (dd, 2 H), 1.67 (m, 1 H), 1.51 (d, 3 H)

^{13}C NMR (400 MHz, $dms\text{-}d_6$) δ ppm 177.69, 160.64, 146.07, 133.28, 121.42, 107.61, 98.4, 55.45, 46.22, 36.54, 36.54, 35.6, 35.6, 35.6, 34.26, 30.3, 30.05, 26.89, 26.89, 18.46

IR (neat) ν_{max} : 2650, 1693, 1595

HRMS (EI): calcd. for $C_{20}H_{24}O_4$ ($[M]^+$): 328.1663, found: 328.1669

(1*S*,2*S*,5*R*,7*R*)-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-[(*E*)-prop-1-enyl]tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]octane-5-carboxylic acid **P34**

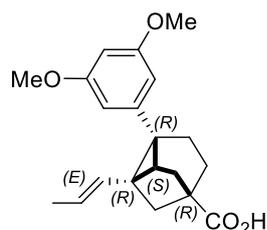


The separation of isomers was carried out by preparative SFC chromatography on column Chiralpak IG with an isocratic eluent ($CO_2/MeOH$ 85/15) from racemic compound 0.20 g **P3a**. 0.080 g of **P34** were isolated as an off-white solid. The spectroscopic data (1H , ^{13}C , SM, IR) are identical as for the racemic compound.

Optical Purity : analytical conditions SFC : Chiralpak IG $CO_2/ MeOH$ (85:15), flow rate 2.5 mL / min, UV wavelength : $\lambda = 210$ nm. Retention time: **P34** (1*S*,2*S*,5*R*,7*R*) 1.15 min and **P35** (1*R*,2*R*,5*S*,7*S*) 1.79 min. *ee* = 99 %. The absolute configuration is determined by x-rays. (The report is attached).

(1*R*,2*R*,5*S*,7*S*)-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-[(*E*)-prop-1-enyl]tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]octane-5-carboxylic acid **P35**

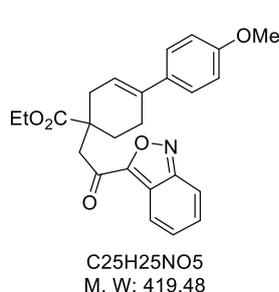
The separation of isomers was carried out by preparative SFC chromatography on column Chiralpak IG with an isocratic eluent ($CO_2/MeOH$ 85/15) from racemic compound 0.20 g **P33**. 0.081 g of **P35** were isolated as an off-white solid. The spectroscopic data (1H , ^{13}C , IR) are identical as for the racemic compound.



Optical Purity : analytical conditions SFC : Chiralpak IG CO₂/ MeOH (85:15), flow rate 2.5 mL / min, UV wavelength : $\lambda = 210$ nm. Retention time: **P34** (1*S*,2*S*,5*R*,7*R*) 1.15 min and **P35** (1*R*,2*R*,5*S*,7*S*) 1.79 min. *ee* = 99 %. The absolute configuration is determined by x-rays. (The report is attached).

ethyl 1-[2-(2,1-benzoxazol-3-yl)-2-oxo-ethyl]-4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P36**

According to the described typical procedure for gold-catalyzed cyclization, 0.084 g (56%) of **P36** (yellow thick oil) was obtained from ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-1-[3-(2-nitrophenyl)prop-2-ynyl]cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P4j** (0.358 mmol, 150 mg) in toluene (3.0 mL, *c* = 0.12 M) and the catalyst [1,3-bis(2,6-diisopropyl-phenyl)-imidazol-2-ylidene]-[bis(trifluoro-methylsulfonyl)amino]gold (0.01 equiv, 0.0036 mmol, 3.2 mg), with the reaction performed at 80°C for 15h. The compound was purified by column chromatography on silica gel (95/5 to 85/15 heptane/EtOAc).



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.03 (d, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.39 (dd, 1 H), 7.33 (d, 2 H), 7.26 (t, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 6.01 (m, 1 H), 4.16 (q, 1 H), 3.81 (s, 1 H), 3.63 (d, 1 H), 3.54 (d, 1 H), 2.89 (dq, 1 H), 2.52 (m, 1 H), 2.42 (dq, 2 H), 2.17 (m, 1 H), 1.19 (t, 1 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ ppm 187.9, 176, 158.7, 157.6, 134.5, 133.8, 131.2, 128.4, 125.9, 121.0, 119.8, 115.7, 113.6, 60.9, 55.3, 44.5, 42.4, 33.5, 30.2, 24.5, 14.2

IR (neat) ν_{\max} : 1718, 1687, 1245/1209/1197, 952

HRMS (EI): calcd. for C₂₅H₂₅NO₅ ([M]⁺): 419.1727, found: 419.1698

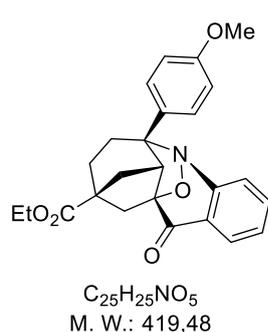
ethyl-10-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-16-oxa-9-azapentacyclo[7.6.1.^{11,13}.03,8.0^{10,15}]heptadeca-3(8),4,6-triene-13-carboxylate **P39**

According to an adapted procedure from the literature.²⁵⁷ To a screw-cap vial, add ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-1-[3-(2-nitrophenyl)prop-2-ynyl]cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P4j** (0.358 mmol, 150 mg) in 1,2-dichloroethane (3.00 mL) (*c* = 0.12M). After stirring for 5 min under Argon, was added Gold catalyst Phosphine [bis(trifluoromethylsulfonyl)amino]gold, triphenylphosphane (0.0179 mmol, 13.2 mg, 0.05 equiv.) in one go. Stir reaction at room temperature 3H. Then reaction mixture is filtered over a pad of celite. Concentrate (P=0.15 g). First, the mixture compound with regioisomer -N-O- **P39** and -O-N- **P40** hexacycle (60/40) was purified by column chromatography via flash chromatography (silica) EtOAc/heptane 5/95 to 15/85 (110 mg, 73 %).

Then, this mixture of compound **P39** and **P40** was separated by SFC on Chiralpak IH 5 μ m column (Eluent CO₂/EtOH 95/5). The major regioisomer **P39** is obtained as a off-white solid (63 mg) with a yield of 26 %.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.78 (dd, 1 H), 7.32 (d, 2 H), 7.24 (td, 1 H), 7.22 (td, 1 H), 6.87 (d, 2 H), 6.42 (dd, 1 H), 4.12 (q, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.45 (dd, 1 H), 2.55/1.88 (m, 2 H), 2.45/1.8 (ab, 2 H), 2.25/1.95 (m, 2 H), 2.02 (m, 2 H), 1.21 (t, 3 H)

²⁵⁷ Jadhav, A.M.; Bhunia, S.; Hsin-Yi Liao, Rai-Shung Liu J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 1769–1771.



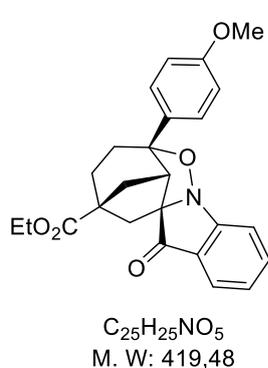
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 191.2, 174.9, 159.3, 133.3, 131.8, 128.8, 126.5, 126.3, 124.5, 114.1, 95.4, 76.2, 60.9, 55.7, 49.6, 48.8, 38.7, 35.8, 32.1, 31.4, 14.5

IR (neat) ν_{max} : 1716, 1284, 1236/1174

HRMS (EI): calcd. for $C_{25}H_{25}NO_5$ ($[M+H]^+$): 420.1805, found 420.1807

ethyl 11-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-10-oxa-9-azapentacyclo[12.2.1.0^{1,9}.03,8.0^{11,16}]heptadeca-3,5,7-triene-14-carboxylate **P40**

The minor derivative **P40** was isolated from the previous reaction with a yield of 26 % as a off-white solid (40 mg)



1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7.68 (t, 1 H), 7.6 (d, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.27 (d, 2 H), 7.21 (t, 1 H), 6.76 (d, 2 H), 4.18 (q, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 2.9 (d, 1 H), 2.7/2 (ab, 2 H), 2.3/1.9 (m, 2 H), 2.25/1.9 (m, 2 H), 1.75 (m, 2 H), 1.25 (m, 3 H)

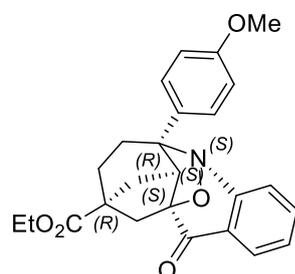
^{13}C NMR (125 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 196.2, 175.3, 162.5, 158.1, 137.6, 137.3, 126.2, 125.4, 124.2, 117.8, 113.6, 94.4, 84.5, 60.8, 58.7, 55.5, 47.7, 44.1, 33.6, 33.3, 28.8, 14.3

IR : 1716

HRMS (EI): calcd. for $C_{25}H_{25}NO_5$ ($[M+H]^+$): 420.1805, found 420.1806

ethyl (1*S*,9*S*,10*R*,13*R*,15*S*)-10-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-16-oxa-9-azapentacyclo[7.6.1.^{11,13}.03,8.0^{10,15}]heptadeca-3(8),4,6-triene-13-carboxylate **P41**

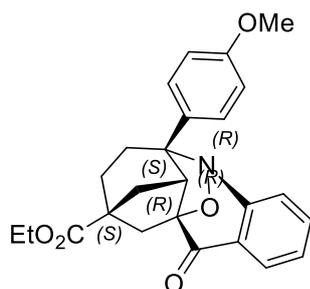
The separation of isomers was carried out by preparative SFC chromatography on column Chiralpak IH with an isocratic eluent ($CO_2/EtOH$ 95/5) from racemic compound 0.10 g **P39**. 0.042 g of **P41** were isolated as an off-white solid. The spectroscopic data (1H , ^{13}C , SM, IR) are identical as for the racemic compound.



Optical purity : analytical conditions SFC : Chiralpak IH $CO_2/MeOH$ (92:08), flow rate 2.5 mL / min, UV wavelength : $\lambda = 226$ nm. Retention time: **P41** (1*S*,9*S*,10*R*,13*R*,15*S*) 2.81 min and **P42** (1*R*,9*R*,10*S*,13*S*,15*R*) 3.41 min. *ee* = 98 %. The absolute configuration is determined by VCD/ECD. (The report is attached).

ethyl (1*R*,9*R*,10*S*,13*S*,15*R*)-10-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-16-oxa-9-azapentacyclo[7.6.1.11,13.03,8.010,15]heptadeca-3(8),4,6-triene-13-carboxylate **P42**

The separation of isomers was carried out by preparative SFC chromatography on column Chiralpak IH with an isocratic eluent ($CO_2/EtOH$ 95/5) from racemic compound 0.10 g **P39**. 0.039 g of **P42** were

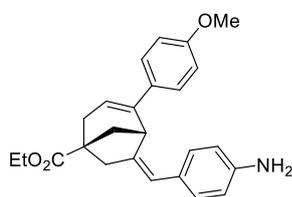


isolated as an off-white solid. The spectroscopic data (^1H , ^{13}C , SM, IR) are identical as for the racemic compound.

Optical Purity : analytical conditions SFC : Chiralpak IH CO_2 / MeOH (92:08), flow rate 2.5 mL / min, UV wavelength : $\lambda = 226$ nm. Retention time: **P41** (1*S*,9*S*,10*R*,13*R*,15*S*) 2.81 min and **P42** (1*R*,9*R*,10*S*,13*S*,15*R*) 3.41 min. *ee* = 96 %. The absolute configuration is determined by VCD/ECD. (The report is attached).

ethyl (6*Z*)-6-[(4-aminophenyl)methylene]-4-(4-methoxyphenyl)bicyclo[3.2.1]oct-3-ene-1-carboxylate
P43

P43 was synthesized following a procedure from literature.²⁵⁸ To a 50 mL three necked flask carrying a magnetic stirrer, was charged ethanol (10 mL) and water (2 mL), followed by ethyl (6*Z*)-4-(4-methoxyphenyl)-6-[(4-nitrophenyl)methylene]bicyclo[3.2.1]oct-3-ene-1-carboxylate (0.834 mmol, 350 mg) ammonium chloride (0.65 mmol, 35 mg). To this, iron powder iron (6.27 mmol, 350 mg) was added under stirring and then refluxed for 4h. Then the reaction mixture was cooled to room temperature and added water (20 mL). Distil almost 90% ethanol under vacuum. Cool to room temperature and add dichloromethane (35mL). Filter the black sludge through a bed of celite. Wash the celite with dichloromethane (10 mL). The combined filtrates were mixed and washed with water (15 mL). The dichloromethane layer was concentrated under reduced pressure to give crude as a thick yellow oil 0.30g (92%). The crude was purified by flash chromatography. Compound **P43** was obtained as a thick yellow oil (0.29 g, 88 %).



Formula Weight : 389.49
Formula : $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_3$

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.18 (d, 2 H), 6.8 (d, 2 H), 6.7 (d, 2 H), 6.4 (d, 2 H), 6.03 (sb, 1 H), 5.65 (m, 1 H), 4.2 (q, 2 H), 3.86 (m, 1 H), 3.8 (s, 3 H), 3.6 (sb, 2 H), 2.95/2.7 (m, 2 H), 2.85/2.43 (m, 2 H), 2.2/2 (m, 2 H), 1.3 (t, 3 H)

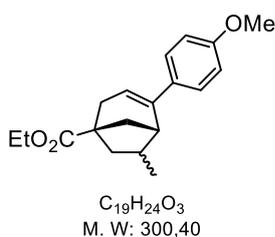
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ ppm 177, 158.8, 145.2, 144.5, 142.7, 133.9, 129, 128.4, 127.9, 120.7, 120.3, 114.8, 113.5, 60.7, 55.3, 43.4, 42.6, 39.4, 39.2, 14.6

IR (neat) ν_{max} : 3459;3374;3218, 1721, 1618

HRMS (EI): calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ ($[\text{M}]^+$): 389.1983, found: 389.1985

Ethyl-4-(4-methoxyphenyl)-6-methylbicyclo[3.2.1]oct-3-ene-1-carboxylate, mixture of **P44** and **P45**

The racemic compound ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-6-methylene-bicyclo[3.2.1]oct-3-ene-1-carboxylate **P7a** (0.603 mmol, 180 mg) dissolved in absolute ethanol (10 mL) was charged in a flask suitable for hydrogenation (50 mL). Wilkinson catalyst (12.1 mg, 5 mol%) was added and the resulting mixture was placed under a low-pressure hydrogenation, stirred for 2 hours, filtered through a pad of celite and evaporated. The crude was purified by flash chromatography (Silica, eluent heptane/AcOEt 98/2 to 94/6). Compound **P44** and **P45** were obtained as a colourless oil. The overall yield for the diastereoisomeres **P44**



$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3$
M. W: 300,40

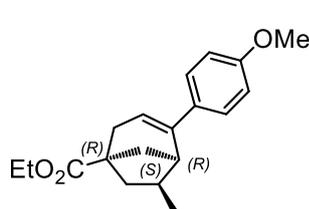
²⁵⁸ Ramadas, K.; Srinivasan, N. *Synthetic Communications*, **1992**, 22, 3189-3195.

and **P45** is 90% (0.162g) with a ratio (85 / 15). The ratio is determined by ^1H NMR. Each diastereoisomer will be isolated and identified in enantiomerically pure series for a complete description

ethyl (1*R*,5*R*,6*S*)-4-(4-methoxyphenyl)-6-methyl-bicyclo[3.2.1]oct-3-ene-1-carboxylate **P54**

We used the same procedure as for the racemic compound. Ethyl (1*R*,5*R*)-4-(4-methoxyphenyl)-6-methylene-bicyclo[3.2.1]oct-3-ene-1-carboxylate **P28a** (0.603 mmol, 180 mg) dissolved in absolute ethanol (10 mL) was charged in a flask suitable for hydrogenation (50 mL). Wilkinson catalyst (12.1 mg, 5 mol%) was added and the resulting mixture was placed under a low-pressure hydrogenation, stirred for 2 hours, filtered through a pad of celite and evaporated. The diastereomers were separated by preparative SFC: the overall yield for the separation of the diastereoisomers is 91% (0.165g) with a ratio (82/18)

The major diastereoisomer **P54** (0.1377g) and were separated by preparative SFC: Column: Lux cellulose-5 μm eluent: CO₂-Ethanol 95-5.



^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 5.85 (t, J = 3.5 Hz, 1 H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 2.97 (t, J = 4.6 Hz, 1 H), 2.72/2.30 (2dd, J = 18.0 Hz, 2 H), 2.50 (m, 1 H), 2.37/1.23 (2m, 2 H), 2.18/1.86 (dd+d, J = 10.9 Hz 4.1Hz, 2 H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz 3 H), 0.83 (d, J = 10.9 Hz, 3 H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 177.6, 158.7, 140.8, 134.7, 126.8, 119.7, 113.7, 60.5, 55.4, 48.5, 43.5, 43.4, 43.0, 40.5, 39.9, 17.4, 14.4

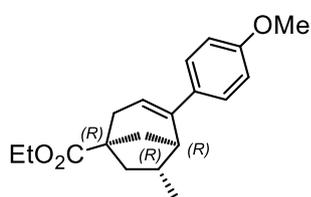
IR (neat) ν_{max} : 1720, 1604, 1230/1033

HRMS (EI): calcd. for C₁₉H₂₄O₃ ([M]⁺): 300.1720, found: 300.1718

Optical purity : analytical conditions SFC : Chiralpak AD CO₂/ EtOH (95:05), flow rate 2.5 mL / min, UV wavelength : λ = 254 nm. Retention time: **P54** (1*R*,5*R*,6*S*) 2.96 min and **P44** (rac) 2.96 min et 3.18 min. ee = 98 %.

ethyl (1*R*,5*R*,6*R*)-4-(4-methoxyphenyl)-6-methyl-bicyclo[3.2.1]oct-3-ene-1-carboxylate **P55**

The minor diastereoisomer **P55** (0.0243g) were separated by preparative SFC: Column: Lux cellulose-5 μm eluent: CO₂-Ethanol 95-5.



^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 5.66 (t, J = 3.5 Hz, 1 H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 2.70 (br d, J = 18.5 Hz, 1 H), 2.59 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 2.39 (m, 1 H), 2.33 (m, 1 H), 2.30 (m, 1 H), 2.07 (dd, J = 13.3 Hz 1 H), 1.80 (d, J = 11.3 Hz 2 H), 1.69 (dt, J = 13.3 Hz 2.9Hz, 1 H), 1.28 (t, 3 H), 1.08 (d, J = 7.4 Hz, 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ ppm 177.5, 158.8, 144.2, 133.6, 126.3, 118.0, 113.9, 60.5, 55.5, 49.6, 46.4, 44.3, 43.0, 39.1, 35.5, 23.1, 14.4

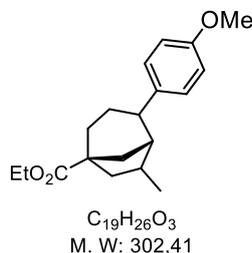
IR (neat) ν_{max} : 1724, 1608, 1249/1230/1195/1182

HRMS (EI): calcd. for C₁₉H₂₄O₃ ([M]⁺): 300.1720, found: 300.1719

Optical purity : analytical conditions SFC : Chiralpak AD CO₂/ EtOH (95:05), flow rate 2.5 mL / min, UV wavelength : λ = 254 nm. Retention time: **P55** (1*R*,5*R*,6*S*) 2.65 min and **P45** (rac) 2.28 min et 2.65 min. ee = 98 %.

ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-6-methyl-bicyclo[3.2.1]octane-1-carboxylate **P46**

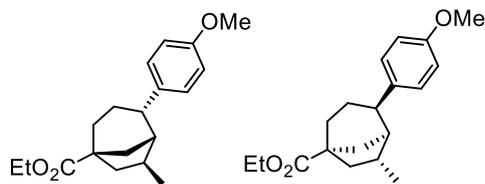
The racemic compound ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-6-methylene-bicyclo[3.2.1]oct-3-ene-1-carboxylate **P7a** (1.20 mmol, 350 mg) dissolved in absolute ethanol (15 mL) was charged in a flask suitable for hydrogenation (50 mL). Palladium on carbon (10 %) catalyst (35 mg, 10 mol%) was added and the resulting mixture was placed under a low-pressure hydrogenation, stirred for 45 minutes. Then filtered through a pad of celite and evaporated. The crude was purified by flash chromatography (Silica, eluent heptane/AcOEt 98/2 to 95/5). Compound **P46** were obtained as a colourless oil. The overall yield for the diastereoisomeres is 90% (0.32 g). Each diastereoisomer was isolated and identified.



LC/MS ESI(+) m/z 302 [M+H]⁺

The four diastereoisomers of compound **P46** (0.30 g) were separated by preparative SFC : column Chiralpak IG. The separation was carried out in several stages with three different eluents. (10% MeOH / CO₂) - (MeOH 50/50 MeCN) 15% / CO₂) - (10% EtOH / CO₂)

The two major diastereoisomers were those where the phenyl is in opposition with respect to the bridge of the bicycle.

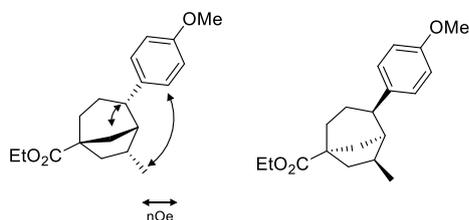
P47 / P48

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.15 (d, 2 H), 6.85 (d, 2 H), 4.14 (quad, 2 H), 3.8 (s, 3 H), 2.71 (ddd, 1 H), 2.21/1.6 (dd+d, 2 H), 2.04 (d, 1 H), 1.98 (m, 1 H), 1.95/1.51 (t+dd, 2 H), 1.88/1.76 (2m, 2 H), 1.87/1.76 (2m, 2 H), 1.26 (t, 3 H), 0.92 (d, 3 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ ppm 177.8, 157.9, 137.7, 128, 113.5, 60, 55.1, 50.7, 49.1, 44.7, 41.9, 40.2, 34, 32.4, 31.8, 24.8, 14.3

IR (neat) ν_{max} : 1722, 1247/1177/1093

Colorless oil (

P49 / P53

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.23 (d, 2 H), 6.83 (d, 2 H), 4.14 (quad, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.85 (ddd, 1 H), 2.56 (m, 1 H), 2.27 (m, 1 H), 2.27/1.3 (2m, 2 H), 2.14-1.99 (m, 2 H), 2.12/1.71 (dd+d, 2 H), 1.98/1.86 (2m, 2 H), 1.26 (t, 3 H), 0.64 (d, 3 H)

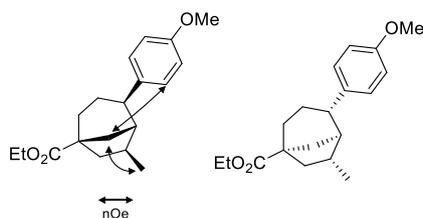
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ ppm 177.5, 157.6, 136.9, 127.6, 113.3, 60.2, 55.2, 50.1, 45.5, 45, 43.2, 40.1, 37.7, 34.8, 23.8, 16.2, 14.3

IR (neat) ν_{max} : 1722, 1611, 1248/1178

Colorless oil (

The two minor diastereoisomers were those where the phenyl is on the same side as the bridge of the bicycle.

P49 / P53



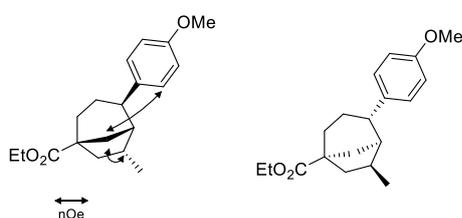
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.21 (d, 2 H), 6.84 (d, 2 H), 4.1 (quad, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.86 (m, 1 H), 2.13 (m, 1 H), 2.09/1.54 (2dd, 2 H), 2.06 (m, 1 H), 2.01 (m, 2 H), 1.99/1.77 (2m, 2 H), 1.71/1.41 (dd+d, 2 H), 1.22 (t, 3 H), 1.09 (d, 3 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ ppm 178, 157.7, 137.2, 128.4, 113.5, 60, 55.4, 51, 50.3, 42.9, 41.4, 37.6, 32.9, 32, 23.7, 22.1, 14.3

IR (neat) ν_{\max} : 1722, 1245/1180/1037

Colorless oil (

P49 / P53



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.2 (d, 2 H), 6.85 (d, 2 H), 4.11 (quad, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.99 (m, 1 H), 2.38 (m, 1 H), 2.33/1.35 (2dd, 2 H), 2.13 (m, 1 H), 2.03/1.79 (2m, 2 H), 2.02-1.94 (m, 2 H), 1.63/1.56 (dd+d, 2 H), 1.23 (t, 3 H), 1.19 (d, 3 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ ppm 177.5, 157.2, 138, 128.5, 113.5, 60.3, 55.4, 50.1, 47.6, 39.7, 37.3, 37.2, 36.2, 33.3, 22.4,

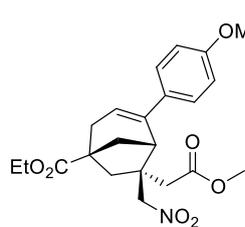
14.7, 14.6

Ethyl 6-(2-methoxy-2-oxoethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-6-(nitromethyl)bicyclo[3.2.1]oct-3-ene-1-carboxylate **P58** et **P59**

According to an adapted procedure from the literature.²⁵⁹ To 10 mL vial containing ethyl-6Z-6-(2-methoxy-2-oxo-ethylidene)-4-(4-methoxyphenyl)-bicyclo[3.2.1]oct-3-ene-1-carboxylate **P14b** (0.491 mmol, 175 mg) in nitromethane (39.3 mmol, 2.13 mL) add tetrabutylammonium bromide (0.0491 mmol, 15.8 mg) and DBU (0.491 mmol, 0.196 mL) and sealed with a Teflon cap under argon. The vial was irradiated at 100°C (250 W) for 1h30 min with a ramp time of 3 min under continuous cooling. The solvent was evaporated off under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel ; elution with heptane/EtOAc (95/5 to 80/20) gave the major compounds **P58** et **P59**.

A second chromatography has separated the major isomere ethyl 6-(2-methoxy-2-oxo-ethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-7-(nitromethyl)bicyclo[3.2.1]oct-2-ene-5-carboxylate **P58** (0.244 mmol, 102 mg, 49.8 % as a thick oil.

²⁵⁹ Szakonyi, Z.; Fülöp, F. *Tetrahedron:Asymmetry* **2010**, *21*, 2498–2504.



$C_{22}H_{27}NO_7$
M. W : 417,46

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.26 (m, 2 H), 6.86 (m, 2 H), 5.94 (t, 1 H), 4.85 (m, 2 H), 4.18 (quad, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 3.26 (d, 1 H), 2.8 (dt, 1 H), 2.59 (m, 2 H), 2.48 (dd, 1 H), 2.35 (m, 1 H), 2.3 (d, 1 H), 1.94 (d, 1 H), 1.73 (d, 1 H), 1.29 (t, 3 H)

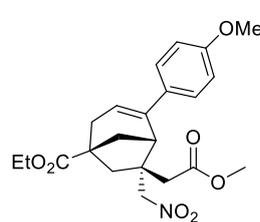
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 175.61, 172.02, 158.96, 140.33, 132.47, 126.82, 120.94, 114.04, 79.63, 60.62, 55.31, 51.33, 51.33, 46.4, 45.8, 45.8, 43.3, 40.2, 39.8, 3, 36.9, 36.4, 14.5

IR (neat) ν_{max} : 1726, 1238/1174

HR-EI : $[M]^+$. = 417.1793 (417.1782)

HRMS (EI): calcd. for $C_{22}H_{27}NO_7$ ($[M]^+$): 417.1793, found: 417.1782

and the minor product ethyl (1R,5S,7S)-7-(2-methoxy-2-oxo-ethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-7-(nitromethyl)bicyclo[3.2.1]oct-2-ene-5-carboxylate (C, 0.043 mmol, 18 mg, Product, 8.8)% (thick oil)



$C_{22}H_{27}NO_7$
M. W : 417,46

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.4 (u, 2 H), 6.89 (m, 2 H), 6.03 (t, 1 H), 4.86 (m, 1 H), 4.39 (d, 1 H), 4.18 (q, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.41 (d, 1 H), 2.81 (br d, 1 H), 2.66 (m, 1 H), 2.47 (dd, 1 H), 2.41 (m, 1 H), 2.08 (m, 1 H), 1.91 (d, 1 H), 1.29 (t, 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 175.5, 171.4, 159.0, 139.6, 131.8, 126.5, 120.8, 113.9, 80.2, 80.2, 60.6, 55.6, 51.7, 51.7, 47.3, 47.3, 43.9, 39.8, 39.0, 36.8, 14.6

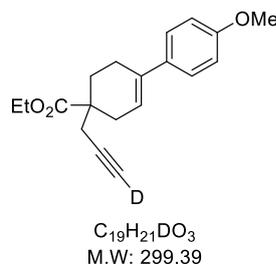
IR (neat) ν_{max} : 1724, 1209/1172

LR-EI : $[M]^+$. = 417

Deuterated compounds

ethyl 1-(3-deuterioprop-2-ynyl)-4-(4-methoxyphenyl)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **P3a-D**

Following published procedure from S.P Bew and al.²⁶⁰ A 10mL round bottomed flask was charged with the alkyne **P3a** (0.52 mmol, 155 mg, 1 eq.) and potassium carbonate (108mg, 1.5 eq) in anhydrous acetonitrile 2.0 mL. The reaction mixture was stirred under an atmosphere of N_2 for 30 minutes. Deuterated water (26 mmol, 0.47 mL, 50 eq.) was then added drop wise and left to stir for 2h30 hours. The resulting crude reaction mixture was diluted with DCM (5 mL) and water (6 ml) and transferred to a separating funnel. The organic layer was separated and dried with $MgSO_4$, filtrate and concentrate under vacuum. The crude was purified via flash chromatography (SiO_2) : with ethyl acetate / heptane 2/98 to 5/95 as eluent. This purification furnished the deuterated enyne derivative as an oil. (Yield 90%)



$C_{19}H_{21}DO_3$
M.W: 299,39

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.0 (m, 1 H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 2.75/2.31 (2dd, $J = 18.0$ Hz, 2 H), 2.55 (s, 2 H), 2.49 (m, 2 H), 2.16/2.04 (2m, 2 H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 175.5, 158.8, 135.0, 134.1, 126.1, 120.1, 113.8, 80.1, 70.8, 60.9, 55.4, 44.3, 33.0, 28.2, 26.6, 24.7, 14.4

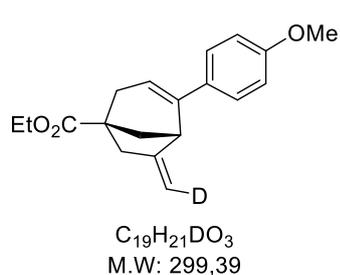
IR (neat) ν_{max} : 2586, 1722

HRMS (EI): calcd. for $C_{19}H_{21}DO_3$ ($[M]^+$): 299.1626, found: 299.1626

²⁶⁰ Bew S.P ; Hiatt-Gipson G.L ; Lovell J.A ; Poullain C. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 456-459

ethyl 6Z-6-(deuteriomethylene)-4-(4-methoxyphenyl)bicyclo[3.2.1]oct-3-ene-1-carboxylate **P7a-D**

According to the described typical procedure for gold-catalyzed cyclization, 0.11 g (90%) of 2a-d (colorless oil) was obtained from ethyl 1-(3-deuterioprop-2-ynyl)-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohex-3-ene-1-carboxylate (1a-d) (0.40 mmol, 0.120 g) in toluene (3.35 mL, $c = 0.12$ M) and the catalyst [1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene]-[bis(trifluoromethylsulfonyl)-amino]gold (0.01 equiv, 0.004 mmol, 3.4 mg), with the reaction performed at rt. The compound was purified by column chromatography on silica gel (98/2 to 90/10 heptane/EtOAc).



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.39 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 5.74 (t, $J = 3.5$ Hz, 1 H), 4.64 (br s, 1 H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.51 (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H), 2.88/2.84 (m, 2 H), 2.55 (br d, $J = 17.5$ Hz, 1 H), 2.44 (dd, $J = 18$ Hz, 4.4 Hz, 1 H), 2.20 (dd, $J = 11.0$ Hz, 4.7 Hz, 1 H), 1.93 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H) 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 176.8, 158.9, 154.7, 142.0, 133.0, 126.7, 118.5, 113.9, 102.9, 60.7, 55.4, 48.1, 46.4, 41.9, 38.7, 38.6, 14.4

IR (neat) ν_{max} : 1724, 1635, 1606

HRMS (EI): calcd. for $C_{19}H_{21}DO_3$ ($[M]^+$): 299.1626, found: 299.1617

Annexes

Rapport Rayons X composés P26a et P27a

Rapport ECD et VCD composés P28a et P29a

Rapport Rayons X composés P34 et P35

Rapport ECD et VCD composés P28a et P29a

Supporting information

Crystal structure of P27a

(VDA_SUR-002-024B_E4)

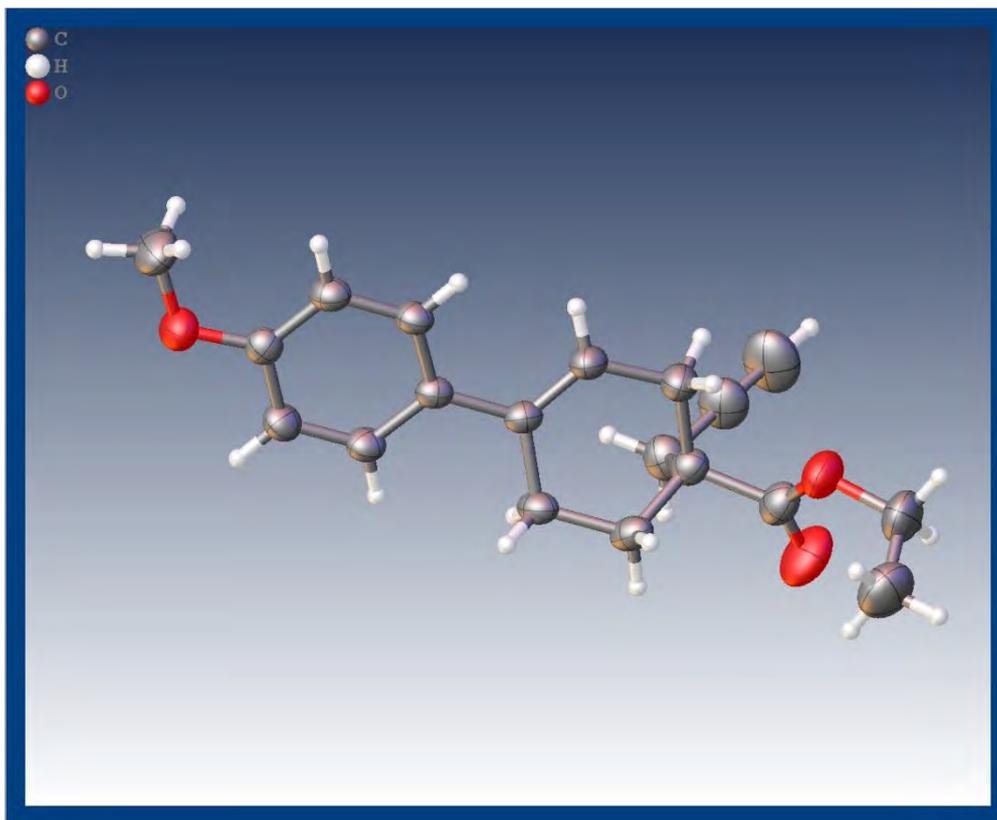


Table 1 Crystal data and structure refinement.

Empirical formula	C ₁₉ H ₂₂ O ₃
Formula weight	298.36
Temperature/K	298
Crystal system	orthorhombic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a/Å	7.0011(2)
b/Å	7.4075(3)
c/Å	31.7534(13)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
Volume/Å ³	1646.75(11)
Z	4
ρ _{calc} /cm ³	1.203
μ/mm ⁻¹	0.080

F(000)	640.0
Crystal size/mm ³	1.0979 × 0.4329 × 0.0009
Radiation	MoK α (λ = 0.71073)
2 Θ range for data collection/ $^{\circ}$	5.648 to 65.476
Index ranges	-10 \leq h \leq 10, -11 \leq k \leq 10, -48 \leq l \leq 48
Reflections collected	36036
Independent reflections	6003 [R _{int} = 0.0243, R _{sigma} = 0.0166]
Data/restraints/parameters	6003/0/201
Goodness-of-fit on F ²	1.046
Final R indexes [I \geq 2 σ (I)]	R ₁ = 0.0413, wR ₂ = 0.1162
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0474, wR ₂ = 0.1207
Largest diff. peak/hole / e \AA^{-3}	0.25/-0.21
Flack parameter	-0.07(17)

Table 2 Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for VDA_SUR-002-024B_E4. U_{eq} is defined as 1/3 of of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
O1	9745.2(16)	4057.0(16)	8365.3(3)	53.0(2)
O3	2535.8(18)	2484(2)	5522.7(4)	64.4(3)
O2	784(2)	4990(2)	5587.2(5)	82.5(4)
C7	7047.7(18)	4719.8(17)	7961.1(4)	41.4(2)
C8	5642.2(15)	3912.2(16)	6822.5(3)	34.4(2)
C4	8526.7(17)	3019.8(16)	7259.0(4)	38.0(2)
C5	6748.7(15)	3873.6(15)	7222.8(3)	33.5(2)
C6	6031.7(16)	4706.6(16)	7587.0(4)	39.0(2)
C2	8840.2(17)	3912.6(16)	7984.6(4)	37.8(2)
C9	6424.8(17)	3545.9(17)	6446.9(4)	41.2(2)
C3	9570.2(17)	3031.1(17)	7633.2(4)	40.0(2)
C13	3566.6(16)	4457.2(19)	6852.1(4)	41.5(2)
C10	5409(2)	3608(2)	6030.2(4)	47.2(3)
C11	3485.5(18)	4593.9(17)	6048.3(4)	40.8(2)
C14	2127(2)	4080(2)	5689.7(5)	49.9(3)
C17	3759(3)	6664.1(19)	6045.5(5)	51.7(3)
C12	2424.0(17)	4043(2)	6454.1(4)	44.4(3)
C18	4547(3)	7350(3)	5649.2(6)	64.7(4)
C15	1139(3)	1695(3)	5235.8(6)	76.1(6)
C1	11591(3)	3297(3)	8407.1(6)	68.1(5)
C19	5138(5)	7887(3)	5327.9(7)	89.8(8)
C16	-308(4)	656(4)	5474.3(9)	91.7(7)

**Table 3 Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for VDA_SUR-002-024B_E4.
The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: -
 $2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$.**

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O1	49.5(5)	67.2(6)	42.3(4)	-0.8(4)	-6.0(4)	7.4(5)
O3	54.6(6)	77.5(8)	61.0(6)	-16.2(6)	-14.5(5)	-0.2(6)
O2	77.7(8)	79.8(9)	89.9(9)	8.4(7)	-39.6(8)	13.6(8)
C7	42.6(6)	39.5(5)	42.0(5)	-6.7(4)	3.2(4)	4.0(5)
C8	28.9(4)	33.8(4)	40.5(5)	0.3(4)	1.5(4)	0.6(4)
C4	34.1(5)	40.6(5)	39.3(5)	-0.8(4)	4.8(4)	6.1(4)
C5	30.0(4)	31.5(4)	39.0(5)	-0.6(4)	3.4(4)	0.8(4)
C6	35.1(5)	37.5(5)	44.3(5)	-4.9(4)	3.2(4)	6.1(4)
C2	38.2(5)	36.7(5)	38.6(5)	2.5(4)	0.8(4)	-2.4(4)
C9	31.9(5)	49.2(6)	42.6(5)	-5.4(5)	0.0(4)	4.1(4)
C3	34.0(5)	42.3(5)	43.8(5)	3.6(4)	3.3(4)	6.3(4)
C13	31.6(5)	51.0(6)	42.0(5)	5.3(5)	4.5(4)	5.8(5)
C10	40.5(6)	59.9(7)	41.4(5)	-6.5(5)	-0.9(5)	6.8(5)
C11	37.7(5)	44.0(5)	40.8(5)	4.0(4)	-1.5(4)	-0.2(5)
C14	46.8(6)	57.7(8)	45.3(6)	8.5(6)	-8.6(5)	-4.8(6)
C17	60.5(8)	46.1(6)	48.4(6)	5.5(5)	2.6(6)	-2.6(6)
C12	31.5(5)	53.5(7)	48.3(6)	13.2(5)	-1.1(4)	-0.1(5)
C18	75.1(10)	56.1(8)	63.0(9)	11.8(7)	3.7(8)	-14.3(8)
C15	67.8(11)	99.2(15)	61.3(9)	-18(1)	-16.1(8)	-15.0(11)
C1	54.8(8)	92.7(13)	56.9(8)	0.4(8)	-13.7(7)	17.5(9)
C19	115(2)	82.2(14)	72.3(12)	21.1(10)	12.6(12)	-30.5(14)
C16	74.4(13)	101.8(18)	98.9(17)	-9.0(14)	-13.8(12)	-22.8(13)

Table 4 Bond Lengths for VDA_SUR-002-024B_E4.

Atom	Atom	Length/ \AA	Atom	Atom	Length/ \AA
O1	C2	1.3691(15)	C5	C6	1.4036(15)
O1	C1	1.416(2)	C2	C3	1.3902(16)
O3	C14	1.327(2)	C9	C10	1.5028(17)
O3	C15	1.459(2)	C13	C12	1.5269(17)
O2	C14	1.201(2)	C10	C11	1.5331(18)
C7	C6	1.3847(17)	C11	C14	1.5320(18)
C7	C2	1.3921(17)	C11	C17	1.5454(19)
C8	C5	1.4887(15)	C11	C12	1.5422(17)
C8	C9	1.3404(16)	C17	C18	1.465(2)
C8	C13	1.5111(15)	C18	C19	1.171(3)
C4	C5	1.4010(15)	C15	C16	1.480(3)
C4	C3	1.3947(17)			

Table 5 Bond Angles for VDA_SUR-002-024B_E4.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C2	O1	C1	118.31(12)	C8	C13	C12	113.50(10)
C14	O3	C15	117.50(15)	C9	C10	C11	113.40(10)
C6	C7	C2	120.39(10)	C10	C11	C17	111.33(12)
C5	C8	C13	116.90(9)	C10	C11	C12	109.19(10)
C9	C8	C5	122.90(10)	C14	C11	C10	113.52(11)
C9	C8	C13	120.16(10)	C14	C11	C17	108.60(12)
C3	C4	C5	122.19(10)	C14	C11	C12	104.84(10)
C4	C5	C8	122.77(10)	C12	C11	C17	109.09(11)
C4	C5	C6	116.65(10)	O3	C14	C11	112.60(12)
C6	C5	C8	120.59(9)	O2	C14	O3	124.08(15)
C7	C6	C5	121.75(10)	O2	C14	C11	123.21(16)
O1	C2	C7	115.52(10)	C18	C17	C11	113.31(13)
O1	C2	C3	125.12(11)	C13	C12	C11	112.70(10)
C3	C2	C7	119.35(11)	C19	C18	C17	178.4(2)
C8	C9	C10	125.72(10)	O3	C15	C16	110.33(17)
C2	C3	C4	119.60(10)				

Table 6 Torsion Angles for VDA_SUR-002-024B_E4.

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
O1	C2	C3	C4	178.31(12)	C13	C8	C5	C4	165.21(11)
C7	C2	C3	C4	2.11(18)	C13	C8	C5	C6	-14.63(16)
C8	C5	C6	C7	178.77(11)	C13	C8	C9	C10	-0.5(2)
C8	C9	C10	C11	14.66(19)	C10	C11	C14	O3	22.42(17)
C8	C13	C12	C11	-44.97(15)	C10	C11	C14	O2	161.08(16)
C4	C5	C6	C7	1.39(17)	C10	C11	C17	C18	66.42(17)
C5	C8	C9	C10	178.26(12)	C10	C11	C12	C13	58.11(14)
C5	C8	C13	C12	166.44(11)	C14	O3	C15	C16	-86.6(2)
C5	C4	C3	C2	0.03(18)	C14	C11	C17	C18	-59.28(18)
C6	C7	C2	O1	177.90(12)	C14	C11	C12	C13	179.93(12)
C6	C7	C2	C3	-2.48(18)	C17	C11	C14	O3	146.84(13)
C2	C7	C6	C5	0.70(19)	C17	C11	C14	O2	-36.7(2)
C9	C8	C5	C4	-16.95(18)	C17	C11	C12	C13	-63.77(14)
C9	C8	C5	C6	163.22(12)	C12	C11	C14	O3	-96.67(14)
C9	C8	C13	C12	15.65(17)	C12	C11	C14	O2	79.83(18)
C9	C10	C11	C14	158.38(12)	C12	C11	C17	C18	173.00(13)
C9	C10	C11	C17	78.70(15)	C15	O3	C14	O2	-7.9(3)

C9 C10 C11 C12	-41.81(15)	C15 O3 C14 C11	168.58(15)
C3 C4 C5 C8	178.40(11)	C1 O1 C2 C7	178.69(14)
C3 C4 C5 C6	-1.75(17)	C1 O1 C2 C3	1.7(2)

Table 7 Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA}\times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2\times 10^3$) for VDA_SUR-002-024B_E4.

Atom	x	y	z	U(eq)
H7	6529.46	5271.21	8198.13	50
H4	9027.81	2425.65	7025.88	46
H6	4842.62	5264.55	7576.71	47
H9	7709.04	3225.23	6443.82	49
H3	10747.23	2452.41	7647.49	48
H13A	3494.97	5742.19	6908.72	50
H13B	2985.85	3831.32	7087.89	50
H10A	5197.67	2382.6	5932.97	57
H10B	6223.33	4205.88	5826.17	57
H17A	2534.72	7237.48	6096.31	62
H17B	4606.82	6997.68	6274.17	62
H12A	1214	4679.09	6466.48	53
H12B	2152.38	2759.98	6444.11	53
H15A	1782	903.75	5037.89	91
H15B	515.12	2645.67	5077.09	91
H1A	12448.7	3876.18	8213.7	102
H1B	11535.98	2029.03	8346.23	102
H1C	12040.4	3471.81	8689.87	102
H19	5606.97	8313.88	5072.59	108
H16A	-1194.97	114.49	5281.4	138
H16B	-981.34	1451.39	5661.22	138
H16C	313.84	-271.3	5634.92	138

Experimental

Single crystals of $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3$ [VDA_SUR-002-024B_E4] were [obtained by slow evaporation in acetone]. A suitable crystal was selected and mounted on a XtaLAB Mini diffractometer. The crystal was kept at 298 K during data collection. Using Olex2 [1], the structure was solved with the ShelXT [2] structure solution program using Intrinsic Phasing and refined with the ShelXL [3] refinement package using Least Squares minimisation.

1. Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J, Howard, J.A.K. & Puschmann, H. (2009), *J. Appl. Cryst.* 42, 339-341.
2. Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst.* A71, 3-8.
3. Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst.* C71, 3-8.

Crystal structure determination

Crystal Data for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3$ ($M=298.36$ g/mol): orthorhombic, space group $P2_12_12_1$ (no. 19), $a = 7.0011(2)$ \AA , $b = 7.4075(3)$ \AA , $c = 31.7534(13)$ \AA , $V = 1646.75(11)$ \AA^3 , $Z = 4$, $T = 298$ K, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.080$ mm^{-1} , $D_{\text{calc}} = 1.203$ g/cm^3 , 36036 reflections measured ($5.648^\circ \leq 2\theta \leq 65.476^\circ$), 6003 unique ($R_{\text{int}} = 0.0243$, $R_{\text{sigma}} = 0.0166$) which were used in all calculations. The final R_1 was 0.0413 ($I > 2\sigma(I)$) and wR_2 was 0.1207 (all data).

CHECKCIF PLATON

```
#=====
# PLATON/CHECK-(170114) versus check.def version of 030114 for Entry: vda_sur-
# Data: VDA_SUR-002-024B_E4.cif - Type: CIF Bond Precision C-C = 0.0020 Å
# Refl: VDA_SUR-002-024B_E4.fcf - Type: LIST4 Temp = 298 K
# X-Ray Nref/Npar = 17.2
# Cell 7.0011(2) 7.4075(3) 31.7534(13) 90 90 90
# Wavelength 0.71073 Volume Reported 1646.75(11) Calculated 1646.75(11)
# SpaceGroup from Symmetry P 21 21 21 Hall: P 2ac 2ab orthorhombic
# Reported P 21 21 21 P 2ac 2ab orthorhombic
# MoietyFormula C19 H22 O3
# Reported C19 H22 O3
# SumFormula C19 H22 O3
# Reported C19 H22 O3
# Mr = 298.37[Calc], 298.36[Rep]
# Dx, gcm-3 = 1.204[Calc], 1.203[Rep]
# Z = 4[Calc], 4[Rep]
# Mu (mm-1) = 0.080[Calc], 0.080[Rep]
# F000 = 640.0[Calc], 640.0[Rep] or F000' = 640.31[Calc]
# Reported T Limits: Tmin=0.974 Tmax=1.000 AbsCorr=ANALYTICAL
# Calculated T Limits: Tmin=0.959 Tmin'=0.916 Tmax=1.000
# Reported Hmax= 10, Kmax= 11, Lmax= 48, Nref= 6003, Th(max)= 32.738
# Obs in FCF Hmax= 10, Kmax= 11, Lmax= 48, Nref= 6003[ 3455], Th(max)= 32.738
# Calculated Hmax= 10, Kmax= 11, Lmax= 48, Nref= 6081[ 3487], Ratio=1.72/0.99
# Reported Rho(min) = -0.21, Rho(max) = 0.25 e/Ang**3 (From CIF)
# Calculated Rho(min) = -0.20, Rho(max) = 0.25 e/Ang**3 (From CIF+FCF data)
# w=1/[sigma**2(Fo**2)+(0.0787P)**2+ 0.0574P], P=(Fo**2+2*Fc**2)/3
# R= 0.0413( 5307), wR2= 0.1207( 6003), S = 1.046 (From CIF+FCF data)
# R= 0.0412( 5307), wR2= 0.1207( 6003), S = 1.046 (From FCF data only)
# R= 0.0413( 5309), wR2= 0.1207( 6003), S = 1.046, Npar = 201, Flack -0.07(17)
# Number Bijvoet Pairs = 2548 ( 98%) ( 2116 Selected for: Parsons -0.11(17)
# P2(tr) 1.000, P3(tr) 0.990, P3(tw) 0.010, Student-T Nu 99.15, Hoofit -0.06(18)
#=====
For Documentation: http://http://www.platonsoft.nl/CIF-VALIDATION.pdf
#=====
#>>> The Following Improvement and Query ALERTS were generated - (Acta-Mode) <<<
#=====
Format: alert-number_ALERT_alert-type_alert-level text
911_ALERT_3_C Missing # FCF Refl Between THmin & STh/L= 0.600 11 Why ?
913_ALERT_3_C Missing # of Very Strong Reflections in FCF .... 5 Note
918_ALERT_3_C Reflection(s) with I(obs) much smaller I(calc) . 1 Check
934_ALERT_3_C Number of (Iobs-Icalc)/SigmaW > 10 Outliers .... 1 Check
#=====
063_ALERT_4_G Crystal Size Likely too Large for Beam Size .... 1.10 mm
230_ALERT_2_G Hirshfeld Test Diff for C17 -- C18 .. 5.9 su
791_ALERT_4_G The Model has Chirality at C11 ..... S Verify
795_ALERT_4_G C-Atom in CIF Coordinate List out of Sequence .. C4 Note
796_ALERT_4_G O-Atom in CIF Coordinate List out of Sequence .. O2 Note
802_ALERT_4_G CIF Input Record(s) with more than 80 Characters ! Info
910_ALERT_3_G Missing # of FCF Reflections Below Th(Min) ..... 2 Why ?
912_ALERT_4_G Missing # of FCF Reflections Above STh/L= 0.600 19 Note
#=====
ALERT_Level and ALERT_Type Summary
=====
4 ALERT_Level_C = Check. Ensure it is Not caused by an Omission or Oversight
8 ALERT_Level_G = General Info/Check that it is not Something Unexpected

1 ALERT_Type_2 Indicator that the Structure Model may be Wrong or Deficient.
5 ALERT_Type_3 Indicator that the Structure Quality may be Low.
6 ALERT_Type_4 Improvement, Methodology, Query or Suggestion.
#=====
0 Missing Experimental Info Issue(s) (Out of 53 Tests) - 100 % Satisfied
0 Experimental Data Related Issue(s) (Out of 28 Tests) - 100 % Satisfied
2 Structural Model Related Issue(s) (Out of 116 Tests) - 98 % Satisfied
10 Unresolved or to be Checked Issue(s) (Out of 222 Tests) - 95 % Satisfied
#=====
```

Absolute Configuration elucidation using chiroptical spectroscopies (VCD and ECD)

Analysis reference : VCDSEVIER-201809-49

14/09/2018

Sample reference: VDA_SUR-001-027A et VDA_SUR-001-028B

Applicant laboratory : Institut de recherche SEVIER

Applicant : Christian NISOLE

Analysis carried out by: NAUBRON Jean-Valère

SPECTROPOLE - Service de spectroscopies Optiques et CD
Service D11 – Campus Saint Jérôme – Av. Escadrille Normandie-Niémen, 13013 Marseille
Tel: (0)33 4 91 28 86 41 fax: (0)33 4 91 28 96 97
www.spectropole.fr

Universités d'Aix-Marseille – Fédération des Sciences Chimiques de Marseille

GOAL

Elucidation of the absolute configuration of the two enantiomers VDA_SUR-001-028A and VDA_SUR-001-028B using VCD spectroscopy combined with quantum chemistry calculations.

EXPERIMENTAL CONDITIONS

All measurements have been done by the research institute SERVIER.

MOLECULAR MODELING :

1- Conformational studies.

A systematic exploration of the potential energy surface (SEP) using Density functional theory (DFT) with B3LYP functional, TZVP basis set and including solvent effects with a polarizable continuum model (SMD) have been used for the conformational search of the (*S,S*) enantiomer. This step, allowed us to find 38 conformers. The corresponding calculated Boltzmann population in chloroform is done in table 1. For the construction of averaged IR and VCD spectra, only conformations with a Boltzmann population > 1.9 % have been used.

2- Calculation of averaged IR, VCD, UV-vis and ECD spectra.

The vibrational frequencies, IR absorption and VCD intensities were calculated using the same theoretical level as for geometry optimization SMD(chloroform)/B3LYP/TZVP. Computed harmonic frequencies are generally larger than those experimentally observed. They have been calibrated using a scaling factor of 0.98. IR absorption and VCD averaged spectra were constructed from calculated dipole and rotational strengths assuming Lorentzian band shape with a half-width at half maximum of 8 cm⁻¹.

1- Conformational study.

Enthalpies and Boltzmann populations calculated in chloroform are given in Table 1

Table 1- Enthalpies and Boltzmann populations of conformations A₁-A₃₈ calculated using SMD(chloroform)/B3LYP/TZVP level

Conformations	H ^{298K} (in a.u)	ΔH ^{298K} (in kcal.mol ⁻¹)	Boltzmann Distribution
A ₁	-962,871822	0,000	0,119
A ₂	-962,871741	0,051	0,109
A ₃	-962,871412	0,257	0,077
A ₄	-962,87128	0,340	0,067
A ₅	-962,871244	0,363	0,064
A ₆	-962,871152	0,420	0,058
A ₇	-962,870667	0,725	0,035
A ₈	-962,870665	0,726	0,035
A ₉	-962,870649	0,736	0,034
A ₁₀	-962,870634	0,745	0,034
A ₁₁	-962,87063	0,748	0,034
A ₁₂	-962,870557	0,794	0,031
A ₁₃	-962,870245	0,990	0,022
A ₁₄	-962,870239	0,993	0,022
A ₁₅	-962,870148	1,050	0,020
A ₁₆	-962,870104	1,078	0,019
A ₁₇	-962,870095	1,084	0,019
A ₁₈	-962,870061	1,105	0,018
A ₁₉	-962,870058	1,107	0,018
A ₂₀	-962,870056	1,108	0,018
A ₂₁	-962,870036	1,121	0,018
A ₂₂	-962,869999	1,144	0,017

A ₂₃	-962,869993	1,148	0,017
A ₂₄	-962,86993	1,187	0,016
A ₂₅	-962,869603	1,392	0,011
A ₂₆	-962,869515	1,448	0,010
A ₂₇	-962,869498	1,458	0,010
A ₂₈	-962,869031	1,751	0,006
A ₂₉	-962,869026	1,755	0,006
A ₃₀	-962,869013	1,763	0,006
A ₃₁	-962,868951	1,802	0,006
A ₃₂	-962,868942	1,807	0,006
A ₃₃	-962,868919	1,822	0,005
A ₃₄	-962,868867	1,854	0,005
A ₃₅	-962,868856	1,861	0,005
A ₃₆	-962,854554	10,836	0,000
A ₃₇	-962,851724	12,612	0,000
A ₃₈	-962,851378	12,829	0,000

2- IR/VCD Spectra.

The most stable conformations A₁-A₁₇ (80% of the total calculated population) have been retained to build averaged IR and VCD spectra (Figure 1a-b). The geometries and individual spectra of conformations are given in annex (Figures 3). Measured and calculated spectra are compared in Figures 1a-f.

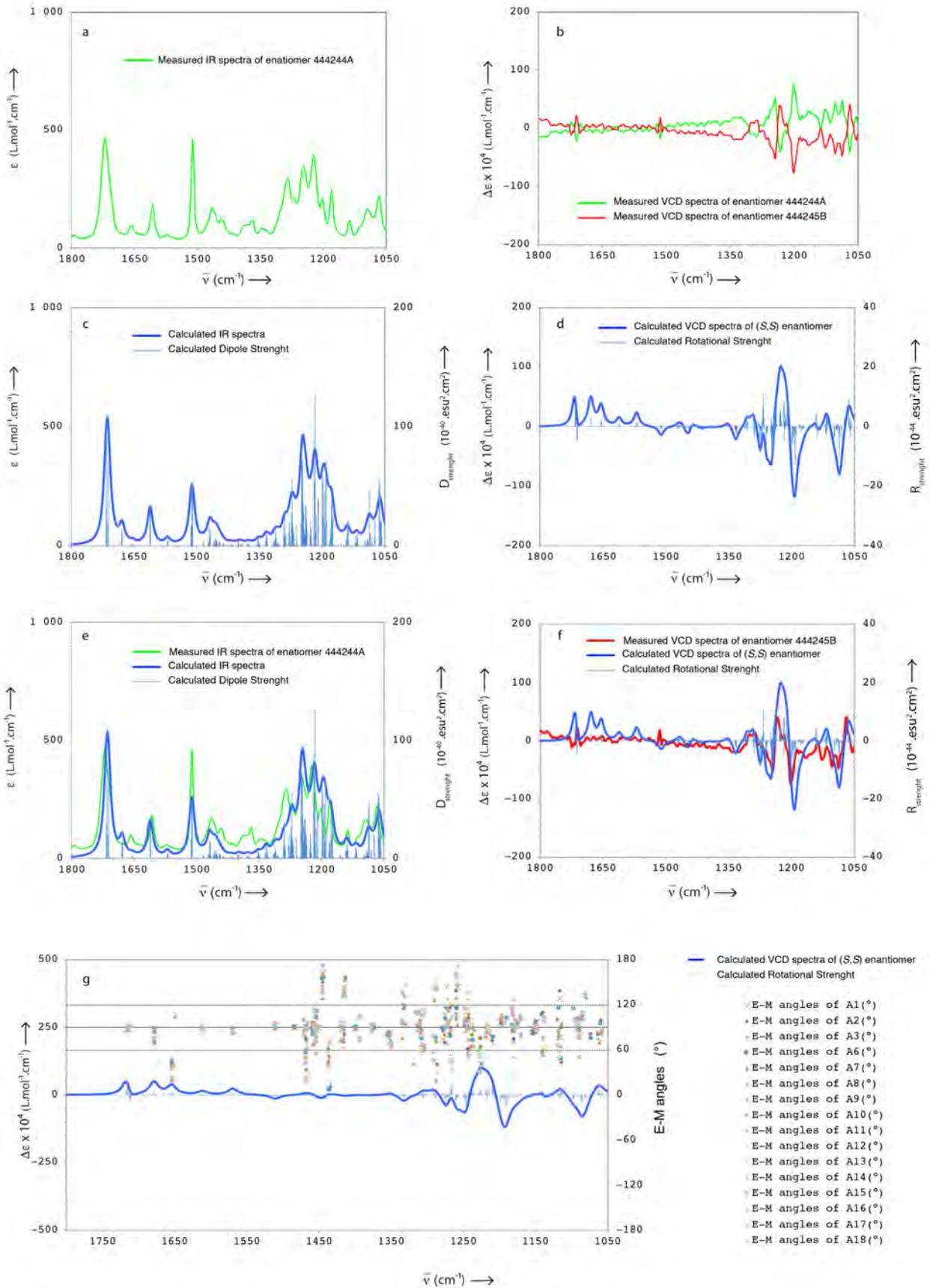
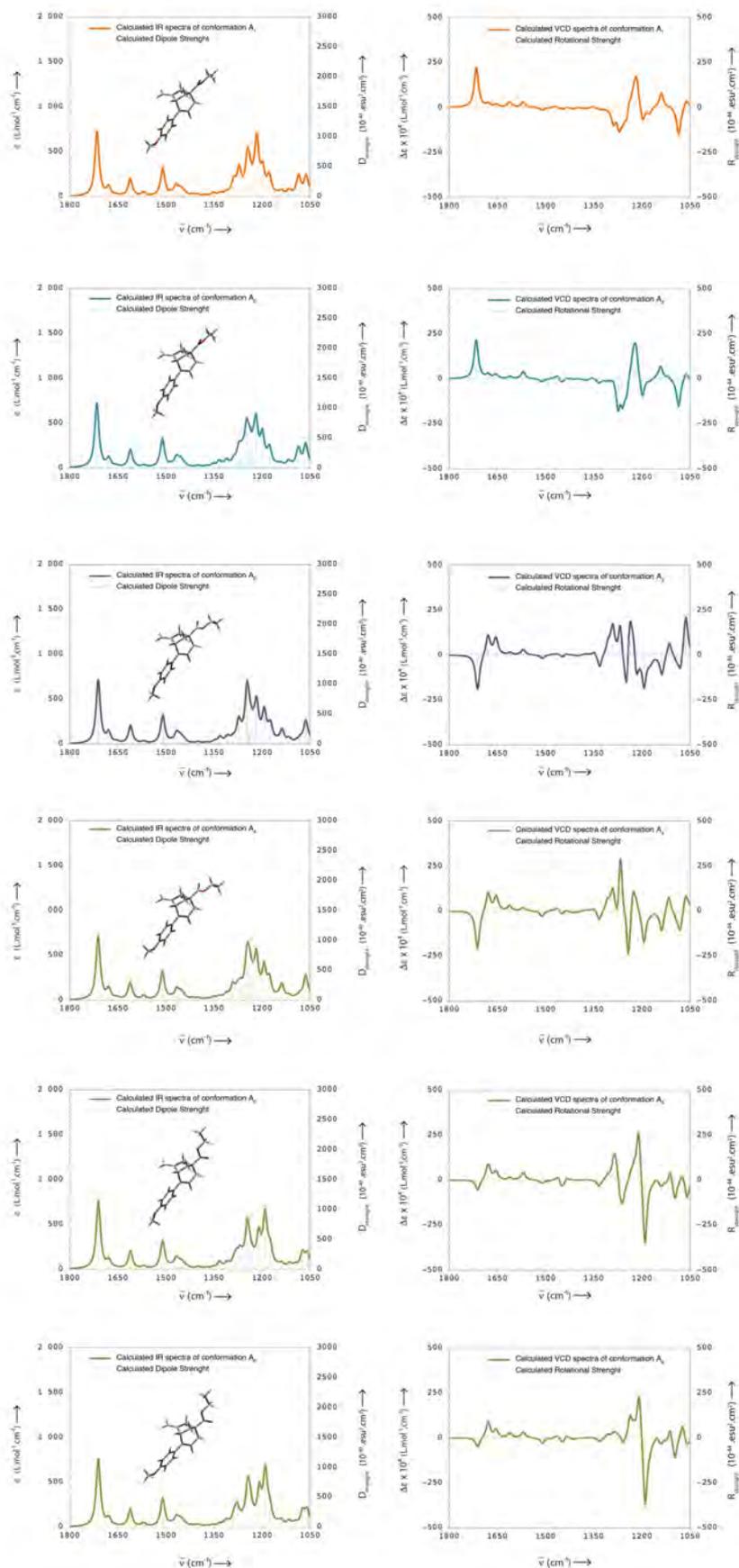
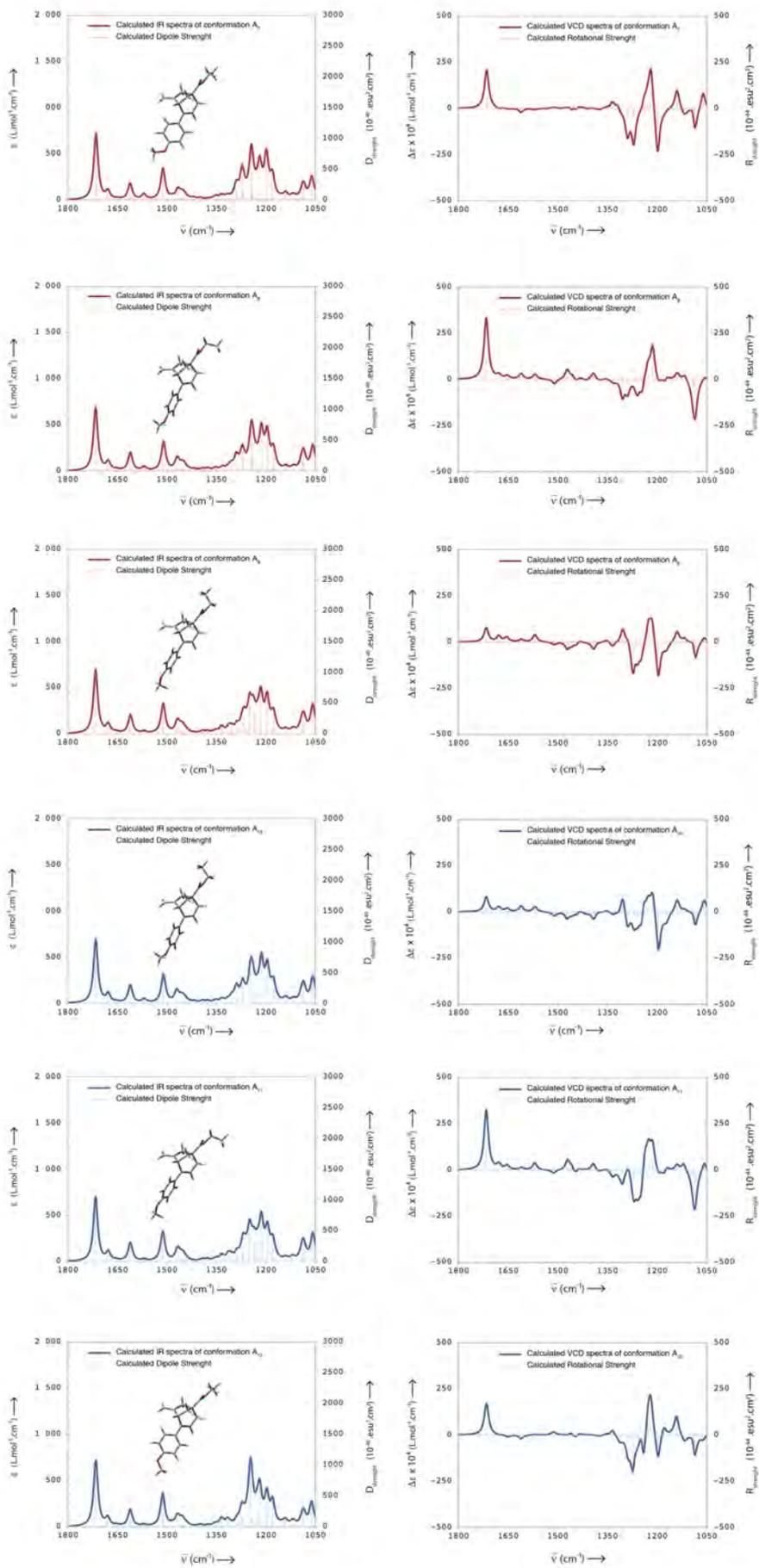


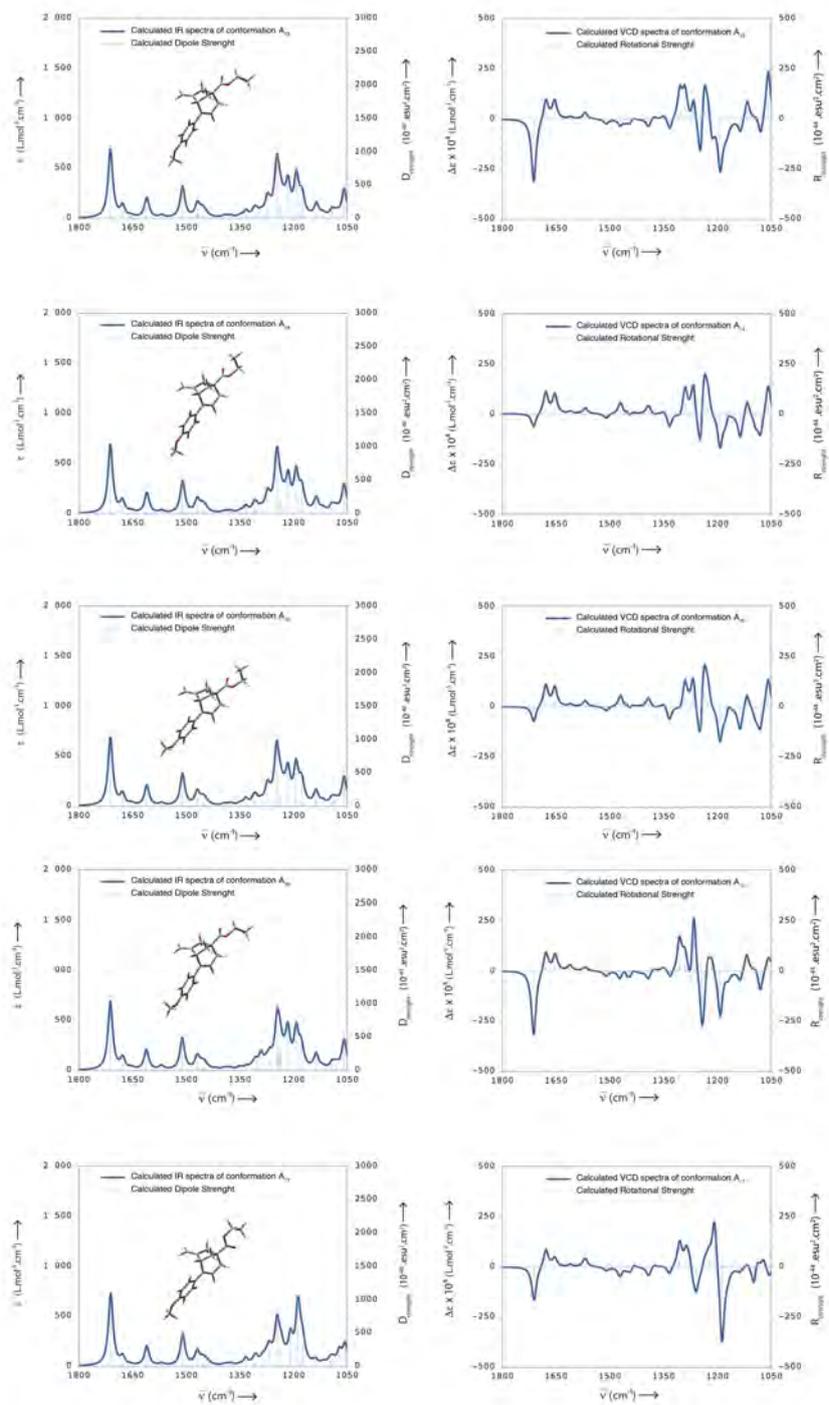
Figure 1

Prior to the calculations of IR/VCD, a conformational study was carried out. It shows that in chloroform, 17 conformations or 80% of the total calculated population must be retained to model the spectra. A satisfying agreement is obtained between the measured spectra of VDA_SUR-001-028B (444245B) enantiomer and calculated spectra. Thus, we can establish the absolute configuration (*S,S*) to the enantiomer VDA_SUR-001-028B (444245B). The calculation of (EM) angles between the electrical and magnetic dipole moments for each vibration mode shows that a majority of them are in the range 60-120 °. The sign of the corresponding bands is therefore potentially wrong. However, calculations performed with other levels (SMD/B3LYP/6-311G (d, p), SMD/M062X/6-311G (d, p)) lead to the same results. It is therefore reasonable to state that the error related to angles (EM) is a priori low and that it does not question the reliability of the results.

It is noting that despite the large number of conformations retained to built the averaged spectra, the calculated positive-negative-positive-negative quadruplet between 1150 and 1350 cm^{-1} is in very good agreement with the measured spectrum. In this spectral range, the VCD spectra change a lot from one conformation to another and there is no quadruplet signal with the 4 most populated conformations. The corresponding vibrational modes mix deformations and stretching involving the two asymmetric carbons. This good agreement between measured and calculated data, obtained despite unfavorable conditions (large number of conformations retained) is a good indicator of the reliability of the absolute configuration attributed to VDA_SUR-001-028B (444245B).

Figure 3a – Calculated IR and VCD spectra of conformations A₁-A₁₇ (SMD(chloroforme)/B3LYP/TZVP)





Supporting information

Crystal structure of P34 / P35

VDA_SUR-002-196B

Hydrogens of the carboxylic acids were not assignable

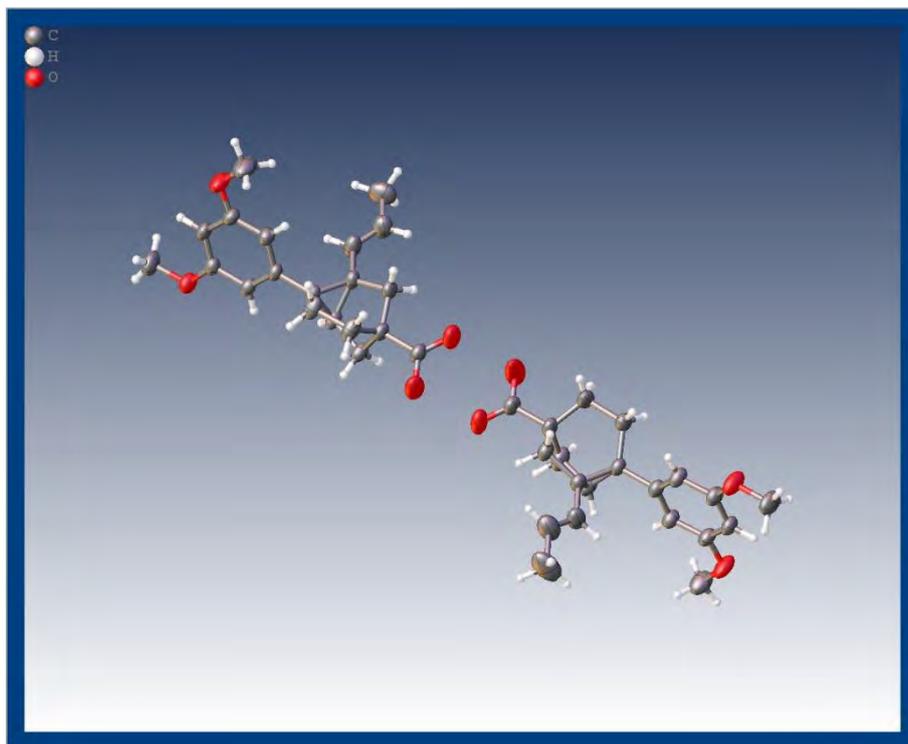


Table 1 Crystal data and structure refinement.

Empirical formula	C ₂₀ H ₂₄ O ₄
Formula weight	328.39
Temperature/K	296
Crystal system	triclinic
Space group	P1
a/Å	7.41370(10)
b/Å	11.3871(4)
c/Å	11.4440(4)
α /°	67.065(3)
β /°	86.531(2)
γ /°	86.108(2)
Volume/Å ³	887.07(5)
Z	2
$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.229
μ/mm^{-1}	0.085

F(000)	352.0
Crystal size/mm ³	0.524 × 0.381 × 0.19
Radiation	MoK α (λ = 0.71073)
2 Θ range for data collection/ $^{\circ}$	5.512 to 65.508
Index ranges	-11 \leq h \leq 11, -17 \leq k \leq 17, -17 \leq l \leq 17
Reflections collected	59789
Independent reflections	12531 [R _{int} = 0.0221, R _{sigma} = 0.0225]
Data/restraints/parameters	12531/3/439
Goodness-of-fit on F ²	1.025
Final R indexes [I \geq 2 σ (I)]	R ₁ = 0.0552, wR ₂ = 0.1418
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0821, wR ₂ = 0.1632
Largest diff. peak/hole / e \AA^{-3}	0.34/-0.20
Flack parameter	0.03(17)

Table 2 Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 196B. U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
O6	15475(2)	10167.5(19)	6429.7(19)	47.7(4)
O5	12347(4)	8420(3)	10427(2)	67.5(7)
O4	3494(4)	5181(2)	3867(3)	75.0(8)
O2	-5369(3)	-191(3)	3230(2)	65.3(6)
O1	-1514(3)	571(3)	-428(2)	65.2(6)
C22	14201(3)	9411(2)	7231(2)	36.8(5)
O8	6068(4)	6259(3)	4567(3)	90(1)
C29	10596(3)	7354(2)	6890(2)	34.6(4)
C24	11814(3)	8003(2)	7427(2)	35.7(4)
C23	13142(3)	8784(2)	6696(2)	36.5(4)
O7	6864(4)	4376(2)	5968(3)	79.6(8)
C21	13912(4)	9259(2)	8483(3)	44.1(5)
C5	-775(3)	1411(3)	1134(3)	42.8(5)
C15	281(3)	4084(2)	3473(3)	44.0(5)
C35	11275(3)	6972(2)	5821(2)	40.8(5)
C17	3391(4)	4015(3)	4339(3)	50.2(6)
C4	-1247(3)	1525(2)	2288(2)	38.2(5)
C12	2119(4)	3359(2)	3828(3)	43.6(5)
C6	-1865(4)	746(3)	683(3)	45.3(5)
C16	-393(3)	3626(2)	2502(2)	41.3(5)
C30	11010(3)	5940(2)	7155(3)	40.5(5)
C37	7001(3)	5548(2)	5487(3)	42.9(5)
C38	12601(4)	5254(3)	7887(4)	57.5(8)
C33	7322(3)	7188(3)	6379(3)	52.6(7)

C26	12552(4)	8485(3)	9207(3)	46.1(6)
C28	16537(5)	10836(3)	6934(4)	60.8(8)
C25	11513(4)	7845(3)	8705(3)	45.1(5)
C9	-58(3)	2194(2)	2830(2)	37.1(4)
C39	12982(5)	4056(3)	8371(4)	66.4(9)
C32	8329(3)	6170(2)	5985(2)	39.0(5)
C1	-3404(4)	179(3)	1365(3)	46.3(6)
C3	-2787(4)	974(3)	2963(3)	45.0(5)
O3	4370(7)	3338(3)	5215(5)	148(2)
C40	14597(6)	3378(4)	9096(4)	76.8(11)
C31	9394(4)	5218(2)	7103(3)	46.1(6)
C2	-3865(4)	301(3)	2499(3)	45.3(5)
C34	8634(3)	7851(3)	6878(3)	48.7(6)
C14	1254(3)	3124(3)	1966(3)	47.0(6)
C13	2901(4)	3343(3)	2551(3)	54.3(7)
C36	9834(3)	6834(3)	5003(3)	44.3(5)
C8	-6539(5)	-830(4)	2755(4)	69.1(9)
C18	-1844(4)	4377(3)	1656(4)	62.2(8)
C27	10949(7)	7683(5)	11196(4)	86.2(14)
C10	528(4)	1371(3)	4165(3)	52.8(7)
C7	-85(5)	1236(4)	-1232(4)	69.3(9)
C11	1822(5)	1991(3)	4728(3)	64.3(9)
C19	-2649(5)	5434(4)	1615(5)	76.5(11)
C20	-4015(7)	6214(5)	652(6)	112(2)

Table 3 Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 196B. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O6	41.5(9)	54(1)	54.1(10)	-25.4(9)	-4.1(8)	-16.2(8)
O5	93.1(17)	76.3(15)	40.8(10)	-25.7(10)	-2.5(10)	-36.9(13)
O4	74.1(15)	49.7(12)	108(2)	-30.3(12)	-43.6(14)	-11.5(10)
O2	57.1(12)	93.6(17)	62.2(13)	-44.3(13)	7.2(10)	-38.5(12)
O1	72.2(14)	90.6(17)	53.0(12)	-46.2(12)	7.8(10)	-35.0(12)
C22	34.8(10)	33.1(10)	45.2(12)	-16.6(9)	-10.4(9)	-2.2(8)
O8	101(2)	58.2(13)	109(2)	-18.3(14)	-69.5(18)	-16.0(13)
C29	32.7(10)	35.4(10)	41.9(11)	-20.6(9)	-6.6(8)	-3.9(8)
C24	37.1(10)	31.5(10)	44.3(12)	-19.4(9)	-10.7(9)	-2.1(8)
C23	36.2(10)	37.2(10)	41.5(11)	-20.0(9)	-9.6(8)	-2.1(8)
O7	88.2(18)	55.7(13)	98(2)	-24.1(13)	-45.8(15)	-21.5(12)
C21	51.1(13)	41.4(11)	45.6(13)	-20.5(10)	-15.5(10)	-8.2(10)
C5	42.6(12)	47.3(12)	45.8(13)	-24.4(10)	-4(1)	-9.8(9)
C15	43.7(12)	44.1(12)	52.1(13)	-25.1(10)	-10.1(10)	-7.2(9)
C35	33.9(10)	50.0(12)	48.3(12)	-28.5(10)	-1.4(9)	-9.6(9)
C17	51.4(14)	46.8(13)	56.6(15)	-20.6(11)	-20.6(12)	-10.7(11)

C4	37.2(11)	40.2(11)	43.2(12)	-21.1(9)	-9.4(9)	-4.8(9)
C12	42.1(11)	41.5(12)	52.8(14)	-21(1)	-16.8(10)	-8.3(9)
C6	51.8(14)	50.5(13)	41.4(12)	-24.2(11)	-6.6(10)	-10.4(11)
C16	41.0(11)	38.9(11)	46.8(12)	-17.5(9)	-13.6(9)	-5.6(9)
C30	37.5(11)	35.3(10)	54.2(14)	-21.2(10)	-13.5(10)	-3.6(8)
C37	38.7(11)	47.1(12)	50.0(13)	-24.4(10)	-9.5(10)	-9.3(9)
C38	49.7(14)	46.4(13)	84(2)	-30.7(14)	-30.2(14)	3.8(11)
C33	33.6(11)	68.2(17)	73.5(18)	-45.5(15)	-10.6(11)	0.2(11)
C26	57.1(15)	44.6(12)	40.9(12)	-19.1(10)	-10.8(11)	-8.3(11)
C28	56.8(16)	64.0(18)	73(2)	-35.4(16)	-3.8(14)	-26.2(14)
C25	54.4(14)	41.9(12)	41.9(12)	-17.1(10)	-5.8(10)	-13.8(10)
C9	36(1)	39.4(10)	42.2(12)	-20.7(9)	-8.5(9)	-7.0(8)
C39	61.6(18)	52.5(16)	85(2)	-23.9(16)	-28.5(17)	3.0(13)
C32	35.7(10)	41.1(11)	45.9(12)	-20.8(10)	-10.7(9)	-7.1(9)
C1	49.0(13)	48.9(13)	49.8(14)	-25.6(11)	-10.1(11)	-13.4(10)
C3	41.4(11)	56.2(14)	48.8(13)	-30.7(11)	-4(1)	-11.7(10)
O3	191(4)	64.0(16)	169(4)	1.6(19)	-144(3)	-40(2)
C40	67(2)	71(2)	78(2)	-14.6(18)	-19.5(18)	19.8(18)
C31	47.7(12)	39.8(11)	53.0(14)	-17(1)	-14.4(10)	-13.3(9)
C2	41.7(12)	51.0(13)	49.9(14)	-24.3(11)	-6.6(10)	-12.5(10)
C34	35.9(11)	54.6(14)	71.3(17)	-41.1(13)	-10.9(11)	4.2(10)
C14	42.5(12)	61.9(15)	45.7(13)	-28.4(12)	-0.3(10)	-18.4(11)
C13	38.6(12)	65.4(17)	73.5(19)	-41.0(15)	-3.0(12)	-13.7(11)
C36	42.6(12)	54.0(14)	45.7(13)	-27.9(11)	-4.1(10)	-10.8(10)
C8	62.0(18)	86(2)	70(2)	-36.2(18)	-1.0(15)	-37.6(17)
C18	57.4(16)	46.7(14)	78(2)	-14.6(14)	-35.4(15)	-5.1(12)
C27	118(4)	100(3)	46.2(17)	-29.0(18)	11(2)	-54(3)
C10	62.4(16)	41.8(12)	54.1(15)	-13.9(11)	-21.5(12)	-13.8(11)
C7	71(2)	94(3)	56.9(18)	-41.5(18)	11.3(15)	-29.6(19)
C11	84(2)	45.0(13)	61.6(17)	-10.4(12)	-40.3(16)	-16.7(13)
C19	55.8(18)	58.2(19)	102(3)	-12.4(19)	-25.5(19)	-4.1(14)
C20	73(3)	72(3)	147(5)	9(3)	-47(3)	8(2)

Table 4 Bond Lengths for 196B.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
O6	C22	1.366(3)	C17	O3	1.239(4)
O6	C28	1.418(3)	C4	C9	1.506(3)
O5	C26	1.368(3)	C4	C3	1.380(4)
O5	C27	1.410(4)	C12	C13	1.546(4)
O4	C17	1.229(4)	C12	C11	1.518(4)
O2	C2	1.366(3)	C6	C1	1.389(4)
O2	C8	1.424(3)	C16	C9	1.530(3)
O1	C6	1.369(3)	C16	C14	1.511(4)
O1	C7	1.411(4)	C16	C18	1.477(4)

C22	C23	1.406(3)	C30	C38	1.479(4)
C22	C21	1.379(4)	C30	C31	1.515(3)
O8	C37	1.261(4)	C37	C32	1.507(3)
C29	C24	1.500(3)	C38	C39	1.275(5)
C29	C35	1.500(3)	C33	C32	1.534(4)
C29	C30	1.531(3)	C33	C34	1.533(3)
C29	C34	1.523(3)	C26	C25	1.382(3)
C24	C23	1.378(3)	C9	C14	1.501(3)
C24	C25	1.408(4)	C9	C10	1.520(4)
O7	C37	1.238(4)	C39	C40	1.488(5)
C21	C26	1.390(4)	C32	C31	1.536(4)
C5	C4	1.398(4)	C32	C36	1.543(4)
C5	C6	1.390(3)	C1	C2	1.378(4)
C15	C12	1.535(4)	C3	C2	1.400(3)
C15	C16	1.520(3)	C14	C13	1.508(4)
C35	C30	1.531(4)	C18	C19	1.291(5)
C35	C36	1.518(3)	C10	C11	1.535(3)
C17	C12	1.515(3)	C19	C20	1.510(6)

Table 5 Bond Angles for 196B.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C22	O6	C28	116.9(2)	C29	C30	C35	58.64(15)
C26	O5	C27	117.3(2)	C38	C30	C29	120.5(2)
C2	O2	C8	117.0(2)	C38	C30	C35	120.0(2)
C6	O1	C7	117.6(2)	C38	C30	C31	120.5(2)
O6	C22	C23	115.6(2)	C31	C30	C29	114.7(2)
O6	C22	C21	123.9(2)	C31	C30	C35	106.2(2)
C21	C22	C23	120.5(2)	O8	C37	C32	117.7(2)
C24	C29	C30	118.10(19)	O7	C37	O8	122.0(2)
C24	C29	C34	112.23(18)	O7	C37	C32	120.2(2)
C35	C29	C24	120.00(19)	C39	C38	C30	128.7(3)
C35	C29	C30	60.70(17)	C34	C33	C32	110.8(2)
C35	C29	C34	117.6(2)	O5	C26	C21	114.7(2)
C34	C29	C30	119.33(19)	O5	C26	C25	124.1(2)
C23	C24	C29	122.1(2)	C25	C26	C21	121.3(2)
C23	C24	C25	119.8(2)	C26	C25	C24	119.3(2)
C25	C24	C29	118.0(2)	C4	C9	C16	119.3(2)
C24	C23	C22	119.9(2)	C4	C9	C10	113.4(2)
C22	C21	C26	119.2(2)	C14	C9	C4	119.4(2)
C6	C5	C4	119.5(2)	C14	C9	C16	59.79(18)
C16	C15	C12	103.6(2)	C14	C9	C10	117.6(2)
C29	C35	C30	60.65(16)	C10	C9	C16	117.4(2)
C29	C35	C36	115.7(2)	C38	C39	C40	128.2(4)
C36	C35	C30	107.51(19)	C37	C32	C33	109.35(19)

O4	C17	C12	120.8(3)	C37	C32	C31	113.4(2)
O4	C17	O3	121.1(3)	C37	C32	C36	113.5(2)
O3	C17	C12	118.0(3)	C33	C32	C31	109.9(2)
C5	C4	C9	120.8(2)	C33	C32	C36	107.4(2)
C3	C4	C5	119.5(2)	C31	C32	C36	103.0(2)
C3	C4	C9	119.6(2)	C2	C1	C6	118.9(2)
C15	C12	C13	103.1(2)	C4	C3	C2	120.3(2)
C17	C12	C15	113.4(2)	C30	C31	C32	104.09(19)
C17	C12	C13	109.6(2)	O2	C2	C1	123.8(2)
C17	C12	C11	112.6(2)	O2	C2	C3	115.6(2)
C11	C12	C15	109.4(2)	C1	C2	C3	120.6(2)
C11	C12	C13	108.2(2)	C29	C34	C33	114.32(19)
O1	C6	C5	124.0(2)	C9	C14	C16	61.06(16)
O1	C6	C1	114.8(2)	C9	C14	C13	117.4(2)
C1	C6	C5	121.2(2)	C13	C14	C16	108.0(2)
C15	C16	C9	114.3(2)	C14	C13	C12	102.4(2)
C14	C16	C15	106.6(2)	C35	C36	C32	102.9(2)
C14	C16	C9	59.15(17)	C19	C18	C16	127.5(3)
C18	C16	C15	119.4(2)	C9	C10	C11	115.1(2)
C18	C16	C9	121.8(2)	C12	C11	C10	110.5(2)
C18	C16	C14	120.0(3)	C18	C19	C20	124.9(5)

Table 6 Torsion Angles for 196B.

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
O6	C22	C23	C24	-179.8(2)	C16	C15	C12	C17	156.2(2)
O6	C22	C21	C26	178.7(2)	C16	C15	C12	C13	37.7(2)
O5	C26	C25	C24	178.6(3)	C16	C15	C12	C11	-77.2(3)
O4	C17	C12	C15	-40.2(4)	C16	C9	C14	C13	96.4(3)
O4	C17	C12	C13	74.5(4)	C16	C9	C10	C11	-37.4(4)
O4	C17	C12	C11	-165.1(4)	C16	C14	C13	C12	26.2(3)
O1	C6	C1	C2	179.8(3)	C16	C18	C19	C20	174.5(4)
C22	C21	C26	O5	-178.6(3)	C30	C29	C24	C23	101.4(3)
C22	C21	C26	C25	1.4(4)	C30	C29	C24	C25	-81.6(3)
O8	C37	C32	C33	57.0(4)	C30	C29	C35	C36	96.4(2)
O8	C37	C32	C31	-179.9(3)	C30	C29	C34	C33	-33.7(4)
O8	C37	C32	C36	-62.8(4)	C30	C35	C36	C32	24.5(3)
C29	C24	C23	C22	177.5(2)	C30	C38	C39	C40	179.4(4)
C29	C24	C25	C26	-176.7(2)	C37	C32	C31	C30	161.8(2)
C29	C35	C30	C38	-109.5(2)	C37	C32	C36	C35	-161.7(2)
C29	C35	C30	C31	109.5(2)	C38	C30	C31	C32	-164.3(3)
C29	C35	C36	C32	-40.8(3)	C33	C32	C31	C30	-75.5(3)
C29	C30	C38	C39	167.2(4)	C33	C32	C36	C35	77.3(2)
C29	C30	C31	C32	38.9(3)	C28	O6	C22	C23	178.6(2)
C24	C29	C35	C30	107.4(2)	C28	O6	C22	C21	-0.6(4)

C24C29C35C36	-156.1(2)	C25C24C23C22	0.5(3)
C24C29C30C35	-110.5(2)	C9 C4 C3 C2	-177.2(2)
C24C29C30C38	-1.8(4)	C9 C16C14C13	-111.9(3)
C24C29C30C31	155.0(2)	C9 C16C18C19	155.9(4)
C24C29C34C33	-178.1(2)	C9 C14C13C12	-39.9(3)
C23C22C21C26	-0.5(4)	C9 C10C11C12	4.1(4)
C23C24C25C26	0.4(4)	C32C33C34C29	-0.8(4)
O7 C37C32C33	-123.7(3)	C3 C4 C9 C16	-91.4(3)
O7 C37C32C31	-0.7(4)	C3 C4 C9 C14	-161.1(3)
O7 C37C32C36	116.4(3)	C3 C4 C9 C10	53.6(3)
C21C22C23C24	-0.5(3)	O3 C17C12C15	142.5(5)
C21C26C25C24	-1.4(4)	O3 C17C12C13	-102.9(5)
C5 C4 C9 C16	91.2(3)	O3 C17C12C11	17.5(6)
C5 C4 C9 C14	21.4(4)	C31C30C38C39	11.7(6)
C5 C4 C9 C10	-123.9(3)	C31C32C36C35	-38.7(2)
C5 C4 C3 C2	0.3(4)	C34C29C24C23	-113.7(3)
C5 C6 C1 C2	1.1(4)	C34C29C24C25	63.3(3)
C15C12C13C14	-39.2(3)	C34C29C35C30	-109.9(2)
C15C12C11C10	53.0(4)	C34C29C35C36	-13.5(3)
C15C16C9 C4	155.6(2)	C34C29C30C35	107.1(2)
C15C16C9 C14	-95.5(2)	C34C29C30C38	-144.2(3)
C15C16C9 C10	12.1(3)	C34C29C30C31	12.6(3)
C15C16C14C9	108.8(2)	C34C33C32C37	-179.4(2)
C15C16C14C13	-3.0(3)	C34C33C32C31	55.5(3)
C15C16C18C19	0.9(6)	C34C33C32C36	-55.9(3)
C35C29C24C23	30.8(3)	C14C16C9 C4	-108.9(2)
C35C29C24C25	-152.2(2)	C14C16C9 C10	107.5(3)
C35C29C30C38	108.7(3)	C14C16C18C19	-133.9(4)
C35C29C30C31	-94.5(2)	C14C9 C10C11	31.0(4)
C35C29C34C33	36.5(4)	C13C12C11C10	-58.6(4)
C35C30C38C39	-123.8(4)	C36C35C30C29	-110.2(2)
C35C30C31C32	-23.6(3)	C36C35C30C38	140.3(2)
C17C12C13C14	-160.3(2)	C36C35C30C31	-0.7(3)
C17C12C11C10	-179.9(3)	C36C32C31C30	38.7(3)
C4 C5 C6 O1	-179.4(3)	C8 O2 C2 C1	-2.0(5)
C4 C5 C6 C1	-0.8(4)	C8 O2 C2 C3	177.1(3)
C4 C9 C14C16	108.8(2)	C18C16C9 C4	-0.6(4)
C4 C9 C14C13	-154.8(2)	C18C16C9 C14	108.4(3)
C4 C9 C10C11	177.0(3)	C18C16C9 C10	-144.1(3)
C4 C3 C2 O2	-179.2(3)	C18C16C14C9	-111.3(2)
C4 C3 C2 C1	0.0(4)	C18C16C14C13	136.8(3)
C12C15C16C9	41.4(3)	C27O5 C26C21	178.0(4)
C12C15C16C14	-21.7(3)	C27O5 C26C25	-2.0(5)
C12C15C16C18	-161.8(3)	C10C9 C14C16	-107.3(3)
C6 C5 C4 C9	177.6(2)	C10C9 C14C13	-10.9(4)

C6 C5 C4 C3	0.1(4)	C7 O1 C6 C5	-8.0(5)
C6 C1 C2 O2	178.4(3)	C7 O1 C6 C1	173.3(3)
C6 C1 C2 C3	-0.7(4)	C11C12C13C14	76.6(3)

Table 7 Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA}\times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2\times 10^3$) for 196B.

Atom	x	y	z	U(eq)
H23	13337	8896	5849	44
H21	14619	9670	8837	53
H5	260	1777	672	51
H15A	-542	3875	4209	53
H15B	418	5000	3107	53
H35	12503	7174	5461	49
H38	13435	5765	8010	69
H33A	6716	7816	5654	63
H33B	6408	6790	7034	63
H28A	17317	11381	6273	91
H28B	17256	10236	7597	91
H28C	15758	11344	7273	91
H25	10625	7315	9206	54
H39	12146	3541	8257	80
H1	-4113	-277	1062	56
H3	-3110	1051	3729	54
H40A	15355	3021	8595	115
H40B	14216	2706	9871	115
H40C	15263	3970	9291	115
H31A	8669	4976	7888	55
H31B	9777	4455	6953	55
H34A	8570	8758	6357	58
H34B	8243	7747	7736	58
H14	1312	3277	1060	56
H13A	3418	4149	2026	65
H13B	3816	2658	2682	65
H36A	10289	6313	4540	53
H36B	9402	7660	4404	53
H8A	-6947	-256	1940	104
H8B	-7562	-1108	3333	104
H8C	-5896	-1556	2673	104
H18	-2223	4051	1088	75
H27A	9800	8058	10854	129
H27B	11001	7657	12042	129
H27C	11092	6830	11218	129
H10A	1112	585	4156	63
H10B	-543	1145	4721	63

H7A	63	999	-1952	104
H7B	1014	1022	-775	104
H7C	-358	2138	-1517	104
H11A	1318	1980	5534	77
H11B	2972	1507	4881	77
H19	-2365	5737	2224	92
H20A	-4085	5857	23	168
H20B	-3650	7078	250	168
H20C	-5180	6203	1071	168

Experimental

Single crystals were [obtained by slow evaporation in acetone or methanol. A suitable crystal was selected and mounted on a XtaLAB Mini (ROW) diffractometer. The crystal was kept at 296 K during data collection. Using Olex2 [1], the structure was solved with the ShelXT [2] structure solution program using Intrinsic Phasing and refined with the ShelXL [3] refinement package using Least Squares minimisation.

1. Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J., Howard, J.A.K. & Puschmann, H. (2009), *J. Appl. Cryst.* **42**, 339-341.
2. Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst.* **A71**, 3-8.
3. Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst.* **C71**, 3-8.

Crystal structure determination of [196B]

Crystal Data for $C_{20}H_{24}O_4$ ($M=328.39$ g/mol): triclinic, space group P1 (no. 1), $a = 7.41370(10)$ Å, $b = 11.3871(4)$ Å, $c = 11.4440(4)$ Å, $\alpha = 67.065(3)^\circ$, $\beta = 86.531(2)^\circ$, $\gamma = 86.108(2)^\circ$, $V = 887.07(5)$ Å³, $Z = 2$, $T = 296$ K, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.085$ mm⁻¹, $D_{\text{calc}} = 1.229$ g/cm³, 59789 reflections measured ($5.512^\circ \leq 2\theta \leq 65.508^\circ$), 12531 unique ($R_{\text{int}} = 0.0221$, $R_{\text{sigma}} = 0.0225$) which were used in all calculations. The final R_1 was 0.0552 ($I > 2\sigma(I)$) and wR_2 was 0.1632 (all data).

PLATON CHECKCIF

```
#=====
=====
# PLATON/CHECK-(170114) versus check.def version of 030114   for Entry:
196b
# Data: 196B.cif - Type: CIF                               Bond Precision   C-C =
0.0041 A
# Refl: 196B.fcf - Type: LIST4                               Temp =
296 K
#
#                               X-Ray           Nref/Npar =
14.6
# Cell   7.4137(1)  11.3871(4)  11.4440(4)   67.065(3)   86.531(2)
86.108(2)
# Wavelength 0.71073   Volume Reported   887.07(5)   Calculated
887.07(5)
# SpaceGroup from Symmetry P 1           Hall: P 1           triclinic
#                               Reported P 1           P 1           triclinic
# MoietyFormula C20 H23 O4
#   Reported C20 H23 O4
#   SumFormula C20 H23 O4
#   Reported C20 H24 O4
# Mr           =   327.38[Calc],   328.39[Rep]
# Dx,gcm-3    =   1.226[Calc],   1.229[Rep]
# Z           =           2[Calc],   2[Rep]
# Mu (mm-1)   =   0.084[Calc],   0.085[Rep]
# F000        =   350.0[Calc],   352.0[Rep]   or F000' =   350.18[Calc]
# Reported    T Limits: Tmin=0.992           Tmax=1.000   AbsCorr=MULTI-
SCAN
# Calculated T Limits: Tmin=0.962 Tmin'=0.956 Tmax=0.984
# Reported    Hmax= 11, Kmax= 17, Lmax= 17, Nref= 12531           , Th(max)=
32.754
# Obs in FCF Hmax= 11, Kmax= 17, Lmax= 17, Nref= 12531[ 6403], Th(max)=
32.754
# Calculated Hmax= 11, Kmax= 17, Lmax= 17, Nref= 13096[ 6548],
Ratio=1.91/0.96
# Reported    Rho(min) = -0.20, Rho(max) = 0.34 e/Ang**3 (From CIF)
# Calculated Rho(min) = -0.20, Rho(max) = 0.34 e/Ang**3 (From CIF+FCF
data)
# w=1/[sigma**2(Fo**2)+(0.0842P)**2+ 0.1359P], P=(Fo**2+2*Fc**2)/3
# R= 0.0551( 9227), wR2= 0.1631( 12531), S = 1.026           (From CIF+FCF
data)
# R= 0.0551( 9227), wR2= 0.1631( 12531), S = 1.025           (From FCF data
only)
# R= 0.0552( 9238), wR2= 0.1631( 12531), S = 1.025, Npar = 439, Flack
0.03(17)
# Number Bijvoet Pairs = 6128 ( 94%)           ( 3880 Selected for: Parsons
0.10(14)
# P2(tr) 1.000, P3(tr) 0.980, P3(tw) 0.020, Student-T Nu 22.35, Hooft
0.05(16)
#=====
=====
For Documentation: http://http://www.platonsoft.nl/CIF-VALIDATION.pdf
```

#=====

#=====

>>> The Following Improvement and Query ALERTS were generated - (Acta-Mode)
<<<

#=====

Format: alert-number_ALERT_alert-type_alert-level text

041_ALERT_1_C	Calc. and Reported SumFormula	Strings Differ	Please
	Check		
043_ALERT_1_C	Calculated and Reported Mol. Weight	Differ by ..	1.01
	Check		
068_ALERT_1_C	Reported F000 Differs from Calcd (or Missing)...		Please
	Check		
213_ALERT_2_C	Atom O3	has ADP max/min Ratio	3.6
	prolat		
241_ALERT_2_C	High	Ueq as Compared to Neighbors for	C11
	Check		
242_ALERT_2_C	Low	Ueq as Compared to Neighbors for	C17
	Check		
242_ALERT_2_C	Low	Ueq as Compared to Neighbors for	C37
	Check		
250_ALERT_2_C	Large U3/U1 Ratio for Average U(i,j) Tensor		2.6
	Note		
250_ALERT_2_C	Large U3/U1 Ratio for Average U(i,j) Tensor		2.1
	Note		
340_ALERT_3_C	Low Bond Precision on C-C Bonds		0.0041
	Ang.		
911_ALERT_3_C	Missing # FCF Refl Between THmin & STh/L= 0.600		6
	Why ?		
913_ALERT_3_C	Missing # of Very Strong Reflections in FCF		3
	Note		

#=====

790_ALERT_4_G	Centre of Gravity not Within Unit Cell: Resd. #		2
	Note		
	C20 H23 O4		
791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C9		S
	Verify		
791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C12		R
	Verify		
791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C14		R
	Verify		
791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C16		S
	Verify		
791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C29		S
	Verify		
791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C30		S
	Verify		
791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C32		R
	Verify		

791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C35	R
	Verify		
910_ALERT_3_G	Missing # of FCF Reflections Below Th(Min)	3
	Why ?		
912_ALERT_4_G	Missing # of FCF Reflections Above STh/L=	0.600	137
	Note		

#=====

=====

ALERT_Level and ALERT_Type Summary

=====

12 ALERT_Level_C = Check. Ensure it is Not caused by an Omission or Oversight

11 ALERT_Level_G = General Info/Check that it is not Something Unexpected

3 ALERT_Type_1 CIF Construction/Syntax Error, Inconsistent or Missing Data.

6 ALERT_Type_2 Indicator that the Structure Model may be Wrong or Deficient.

4 ALERT_Type_3 Indicator that the Structure Quality may be Low.

10 ALERT_Type_4 Improvement, Methodology, Query or Suggestion.

#=====

=====

0 Missing Experimental Info Issue(s) (Out of 53 Tests) - 100 % Satisfied

0 Experimental Data Related Issue(s) (Out of 28 Tests) - 100 % Satisfied

7 Structural Model Related Issue(s) (Out of 116 Tests) - 94 % Satisfied

16 Unresolved or to be Checked Issue(s) (Out of 222 Tests) - 93 % Satisfied

#=====

=====

**Absolute Configuration Elucidation
using
Vibrational Circular Dichroism and Electronic Circular Dichroism**

05/10/2020

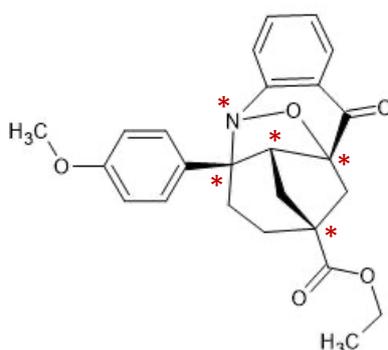
Analysis reference : VCDSEVIER-202010-52

Applicant laboratory : Institut de recherche SERVIER

Applicant : Christian NISOLE

Analysis carried out by: NAUBRON Jean-Valère

Sample reference: VDA_SUR-002-192B and VDA_SUR-002-192C



GOAL

Elucidation of the absolute configuration of the two enantiomers VDA_SUR-002-192B and VDA_SUR-002-192C using VCD and ECD spectroscopy combined with quantum chemistry calculations.

EXPERIMENTAL CONDITIONS AND CALCULATIONS DETAILS

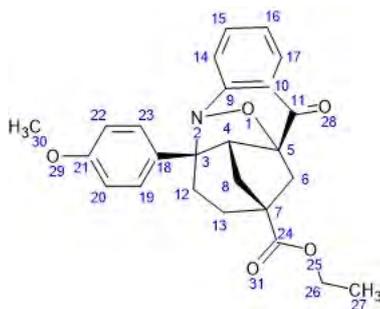
MEASUREMENTS

All measurements have been done by the research institute SERVIER.

MOLECULAR MODELING

1- Conformational study.

This step have been performed using a stochastic exploration (annealing) of the potential energy surface (SEP) of the (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,7*R*) enantiomer of the molecule **1**. Due to cycle constraints, only this diastereomer and its enantiomer are possible.



1

The annealing was done at semi-empirical level AM1, starting from a geometry optimized using density functional theory (DFT) with B3LYP functional and 6-311G(d,p) basis set and including solvent effects with a polarisable continuum model (SMD). During the annealing, only the dihedral angles have been relaxed, the bonds lengths and the valences angles were kept frozen. This step allowed us to select the 31 conformations which were then fully optimized. For the VCD spectra calculations, geometries were

optimized using SMD(dmso)/B3LYP/6-311G(d,p) level. For the ECD spectra calculations, geometries were optimized using SMD(dcm)/B3LYP/6-311G(d,p) level. Using the geometries that have converged, we calculated Boltzmann population in dmso and in dichloromethane (dcm), respectively in table 1 and 2. For the construction of averaged IR, VCD, UV-vis and ECD spectra, only conformations with a Boltzmann population > 5% have been used.

2- Calculation of averaged IR, VCD, UV-vis and ECD spectra

The vibrational frequencies, IR absorption and VCD intensities were calculated using the same theoretical level as for geometry optimization SMD(dmso)/B3LYP/6-311G(d,p). Computed harmonic frequencies are generally larger than those experimentally observed. They have been calibrated using a scaling factor of 0.98. IR absorption and VCD averaged spectra were constructed from calculated dipole and rotational strengths assuming Lorentzian band shape with a half-width at half maximum of 8 cm^{-1} .

Based on the SMD(dcm)/B3LYP/6-311G(d,p) optimized geometries, the ECD and UV spectra were calculated using time dependent density functional theory (TD-DFT) with CAM-B3LYP functional and 6-31++G(d,p) basis set and with the SMD(dcm) solvation model. Calculations were performed for vertical 1A singlet excitation using 30 states. For a comparison between theoretical results and the experimental values, the calculated UV and ECD spectra have been modeled with a Gaussian function, using a half-width of 0.37 eV. Due to the approximations of the theoretical model used, an offset almost constant was observed between measured and calculated frequencies. Using UV spectra, all frequencies were calibrated by a factor of 1.05. All calculations were performed using Gaussian 16 package.

RESULTS

— CONFORMATIONAL ANALYSIS —

Enthalpies and Boltzmann populations of the 17 retained conformations of the enantiomer (2R,3R,4S,5S,7R)-**1** calculated in dmso (table 1).

Table 1 Enthalpies and Boltzmann populations of conformations A₁-A₁₇ of (2R,3R,4S,5S,7R)-**1** calculated using SMD(dmsO)/B3LYP/6-311G(d,p) level

Conformations	H ^{298K} (in a.u)	ΔH ^{298K} (in kcal.mol ⁻¹)	Boltzmann Distribution
A ₁	-1398,422575	0,000	0,13
A ₂	-1398,422383	0,120	0,10
A ₃	-1398,422351	0,141	0,10
A ₄	-1398,422209	0,230	0,09
A ₅	-1398,422062	0,322	0,07
A ₆	-1398,421925	0,408	0,06
A ₇	-1398,421841	0,461	0,06
A ₈	-1398,42177	0,505	0,05
A ₉	-1398,421624	0,597	0,05
A ₁₀	-1398,4216	0,612	0,05
A ₁₁	-1398,421546	0,646	0,04
A ₁₂	-1398,421469	0,694	0,04
A ₁₃	-1398,421365	0,759	0,04
A ₁₄	-1398,421284	0,810	0,03
A ₁₅	-1398,421173	0,880	0,03
A ₁₆	-1398,421137	0,902	0,03
A ₁₇	-1398,421134	0,904	0,03

Geometries of the 10 conformations used to build the IR and VCD spectra.



A₁ (13%)



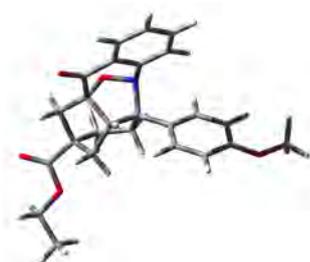
A₂ (10%)



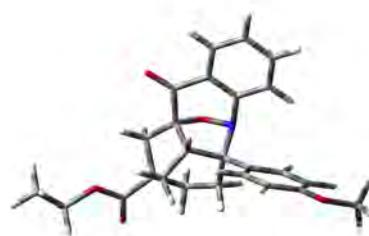
A₃ (10%)



A₄ (9%)



A₅ (7%)



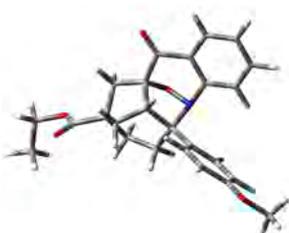
A₆ (6%)



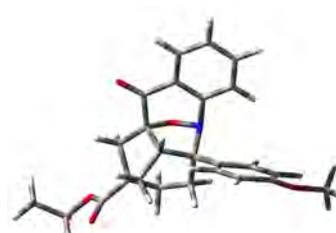
A₇ (6%)



A₈ (5%)



A₉ (5%)



A₁₀ (5%)

Enthalpies and Boltzmann populations of the 16 retained conformations of the enantiomer **(2R,3R,4S,5S,7R)-1** calculated in dichloromethane (table 2).

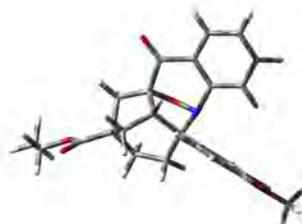
Table 2 Enthalpies and Boltzmann populations of conformations B₁-B₁₆ of **(2R,3R,4S,5S,7R)-1** calculated using SMD(dcm)/B3LYP/6-311G(d,p) level

Conformations	H ^{298K} (in a.u)	ΔH ^{298K} (in kcal.mol ⁻¹)	Boltzmann Distribution
B₁	-1398,428051	0,000	0,12
B ₂	-1398,427956	0,060	0,11
B ₃	-1398,427846	0,129	0,10
B ₄	-1398,427835	0,136	0,10
B ₅	-1398,427633	0,262	0,08
B ₆	-1398,427569	0,302	0,07
B ₇	-1398,427394	0,412	0,06
B ₈	-1398,427351	0,439	0,06
B ₉	-1398,427162	0,558	0,05
B ₁₀	-1398,42716	0,559	0,05
B ₁₁	-1398,42705	0,628	0,04
B ₁₂	-1398,427039	0,635	0,04
B ₁₃	-1398,426978	0,673	0,04
B ₁₄	-1398,426906	0,718	0,04
B ₁₅	-1398,426867	0,743	0,03
B ₁₆	-1398,426799	0,786	0,03

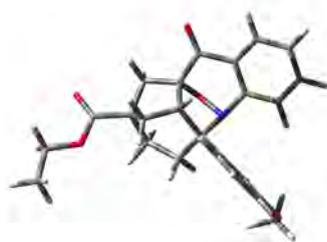
Geometries of the 10 conformations used to build the IR and VCD spectra.



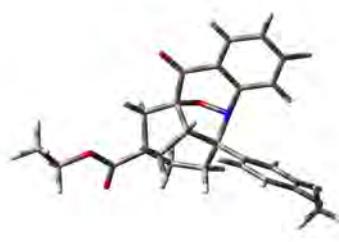
A₁ (12%)



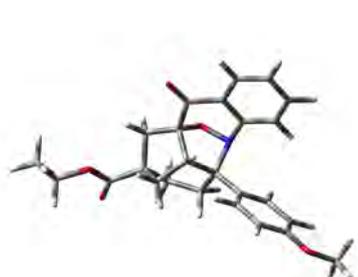
A₂ (11%)



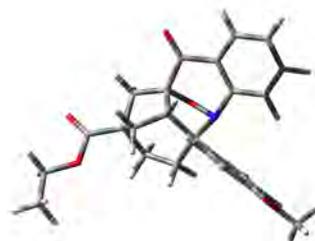
A₃ (10%)



A₄ (10%)



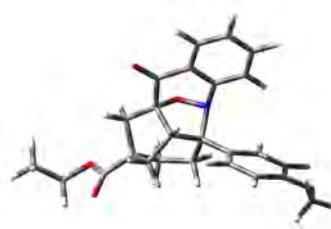
A₅ (8%)



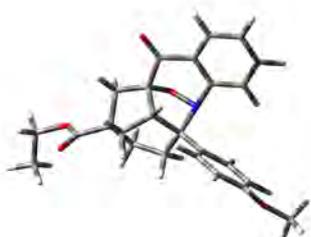
A₆ (7%)



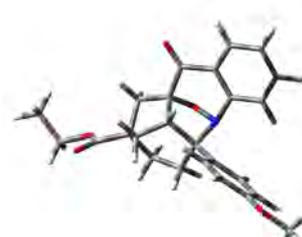
A₇ (6%)



A₈ (6%)



A₉ (5%)



A₁₀ (5%)

In both dmsO and dichloromethane, the first 10 conformations were used for the calculations of spectra.

— IR AND VCD ANALYSIS —

Only the most stable conformations A_1 to A_{10} (76 % of the total calculated population) have been retained to build IR and VCD spectra of (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,7*R*)-**1** (Figure 1c-d). Measured and calculated spectra are compared in Figures 1a-f.

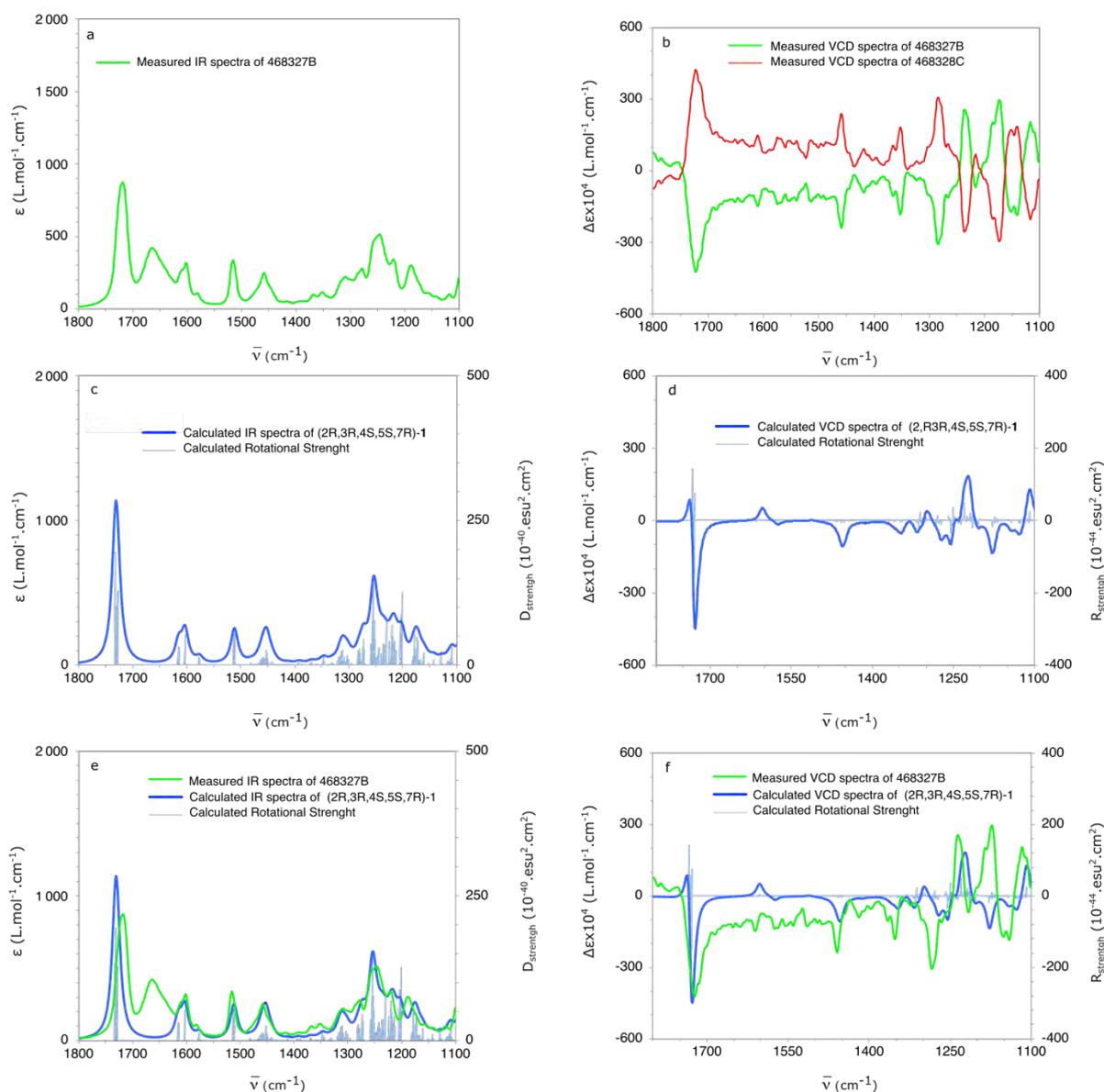


Figure 1 IR (left) and VCD (right) spectra measured in dmsO-d₆ for 468327B (green) and 468328C (red) and calculated in dmsO using SMD(dmsO)/B3LYP/6-311Gd,p for (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,7*R*)-**1** (blue).

Apart from the band measured at 1650 cm^{-1} , a very good measurement/calculation agreement is obtained for IR spectra. For VCD spectra, the best agreement is obtained between the calculated spectrum and the measured one for the 468327B enantiomer.

— UV-vis AND ECD ANALYSIS —

Only the most stable conformations A_1 to A_{10} (78 % of the total calculated population) have been retained to build UV-vis and ECD spectra of $(2R,3R,4S,5S,7R)$ -**1** (Figure 2c-d). Measured and calculated spectra are compared in Figures 2a-f.

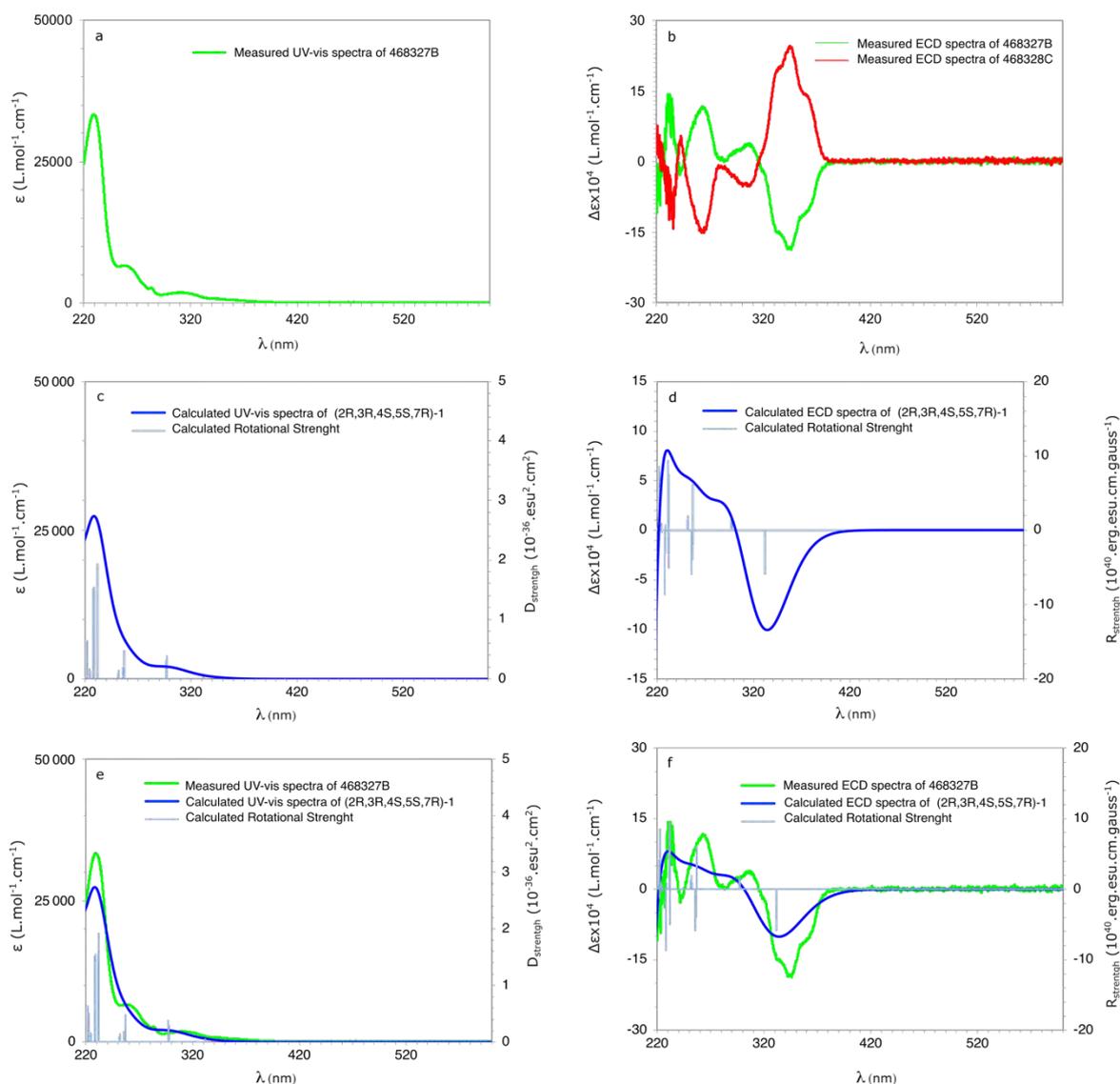


Figure 2 UV (left) and ECD (right) spectra measured in CH_2Cl_2 for 468327B (green) and 468328C (red) and calculated in CH_2Cl_2 using SMD(dcm)/CAM-B3LYP/6-31++Gd,p)//SMD(dcm)/B3LYP/6-311Gd,p for $(2R,3R,4S,5S,7R)$ -**1** (blue).

A very good measurement/calculation agreement is obtained for UV-vis spectra. For ECD spectra, the best agreement is obtained between the calculated spectrum and the measured one for the 468327B enantiomer.

CONCLUSION

Calculations performed for the enantiomer (2R,3R,4S,5S,7R)-**1** show that it is necessary to take into account a large number of conformations, 10, to model the IR, VCD, UV-vis and ECD spectra. Comparison of the measured spectra with the calculated spectra allow to establish unambiguously that the **468327B** enantiomer is of absolute configuration (**2R,3R,4S,5S,7R**). For both VCD and ECD spectra the majority of the calculated bands are in very good agreement, signs and intensities, with the corresponding measured bands. Particularly on the measured IR spectrum a band of average intensity at 1650 cm⁻¹ is observed which does not correspond to molecule **1** and which could be associated with a C=O elongation mode of a by-product. The presence of a by-product could mainly explain the differences observed between the measured and calculated spectra, without however calling into question the established result. This hypothesis of a by-product could be verified by another spectroscopic technique.

“Nouvelles méthodologies de synthèse de dérivés polycycliques en présence de complexes d’or et d’indium”.

Ce travail présente la synthèse de nouveaux squelettes, selon des méthodologies originales, afin d’alimenter la banque de produit (chimiothèque) dans le cadre de la recherche et la conception de nouveaux principes actifs thérapeutiques. Un bénéfice significatif à un candidat médicament peut être apporté en augmentant la complexité des molécules synthétisées notamment en apportant de la tridimensionnalité aux synthons préparés. Une nouvelle méthodologie catalytique en présence de métaux carbophiles comme des complexes d’or et des sels d’indium s’est avérée très efficace pour créer de nouvelles liaisons carbone-carbone et accéder à des structures bicycliques pontés. Le premier chapitre présente un aperçu bibliographique sélectif de la chimie de l’or et les réactions de cycloisomérisation des énynes-1,6. Le second chapitre propose quelques exemples classiques de voies d’accès aux bicyclo[3.2.1]octanes et bicyclo[3.3.1]nonanes. Le chapitre suivant est dédié aux résultats obtenus, à savoir l’optimisation des réactions de cycloisomérisation d’énynes catalysées à l’or(I) et conduisant à des dérivés de type bicyclo[3.2.1]octane et de type bicyclo[3.3.1]nonane, puis la généralisation à une large gamme de substrats. La régiosélectivité de cyclisation selon le mode d’addition de type 5-*exo*-dig ou 6-*endo*-dig a été étudiée et il a été montré qu’elle dépendait de la nature de la substitution de l’alcyne. La réaction a ensuite été étendue à de nombreux énynes fonctionnalisés, des post-fonctionnalisations ont été effectuées, ainsi qu’une synthèse asymétrique après séparation des énantiomères énynes par HPLC préparative sur phase chirale. Les cas particuliers de la cyclisation de dérivés de type éthyne propargyle et des alcynes *o*-nitro benzène sont présentés et conduisent à de nouvelles structures tri- et hexacycliques. Le dernier chapitre est dédié à une étude comparative entre l’efficacité des complexes d’or et d’indium dans le cadre des réactions de cycloisomérisation des énynes.

Mots-clés : catalyse homogène, or, indium, cycloisomérisation, squelettes bicycliques pontés

“New methodologies of synthesis of polycyclic derivatives in the presence of gold and indium complexes”

This work presents the synthesis of new skeletons, according to original methodologies, in order to increase the product bank (chemical library) within the framework of research and the design of new therapeutic active ingredients. A significant benefit to a drug candidate can be brought by increasing the complexity of the synthesized molecules, in particular by bringing three-dimensionality to the prepared synthons. A new catalytic methodology in the presence of carbophilic metals such as gold complexes and indium salts has proven to be very effective in creating new carbon-carbon bonds and accessing bridged bicyclic structures. The first chapter presents a selective bibliographic overview of gold chemistry and cycloisomerization reactions of 1,6-enynes. The second chapter proposes some examples of key pathways to access bicyclo[3.2.1]octanes and bicyclo[3.3.1]nonanes. The next chapter is dedicated to the results obtained, i.e. on the one hand the optimization of gold(I)-catalyzed cycloisomerization reactions of enynes leading to bicyclo[3.2.1]octane and bicyclo[3.3.1]nonane derivatives, and then the generalization to a wide range of substrates. The regioselectivity of the cyclization according to the 5-*exo*-dig or 6-*endo*-dig addition mode was studied and was shown to depend on the nature of the alkyne substitution. The reaction was then extended to many functionalized enynes, post-functionalizations were performed, as well as asymmetric synthesis after separation of enyne enantiomers by preparative HPLC on chiral phase. The last chapter is dedicated to a comparative study of the efficiency of gold and indium complexes in the cycloisomerization reactions of enynes. The particular cases of cyclization of ethyl propargyl derivatives and *o*-nitro-benzene alkyne derivatives are presented and lead to new tri- and hexacyclic structures.

Keywords: homogeneous catalysis, gold, indium, cycloisomerization, scaffolds, bridged bicycles