

Thèse de doctorat

Présentée et soutenue publiquement

le 1^{er} décembre 2006

à l'**Université Louis Pasteur de Strasbourg**

pour l'obtention du grade

Docteur en Chimie Organique

par

Christophe BOUR

Cyclocarbopalladations 4-*exo-dig* et 5-*exo-dig* : une solution expéditive vers la complexité moléculaire ?

Laboratoire de Pharmacochimie de la Communication Cellulaire

LC01, UMR7175

Directeur de recherche : Dr. Suffert Jean

Jury

Docteur Corinne Aubert
Professeur Eric Fouquet
Docteur Steve Nolan
Professeur Patrick Pâle
Docteur Jean Suffert

(Université Paris 6)
(Université Bordeaux 1)
(ICIQ Tarragona)
(Université Strasbourg 1)
(Université Strasbourg 1)

Rapporteur externe
Président du jury
Rapporteur externe
Rapporteur interne
Directeur de thèse

À Emilie,
À Philéas,
À mes parents,
À ma sœur,

Cette thèse est dédiée au Docteur Philippe Klotz, disparu tragiquement le 9 juin 2005. Je souhaite rendre hommage à la mémoire du chercheur, de l'homme et de l'ami. Son humanisme n'avait d'égal que la patience et la gentillesse dont il faisait preuve avec ses étudiants. Philippe était particulièrement attachant et avait le cœur sur la main. Il avait chaque jour des attentions pour son entourage. Combien de fois n'a-t-il pas offert ses petits gâteaux, ses « bredele », ses proverbes alsaciens à l'un d'entre nous ? Nous avons tous été frappés de stupeur en apprenant cette nouvelle. Philippe nous avait touchés par sa spontanéité, son dévouement, et sa passion pour la science.

Le chagrin qu'éprouvent la communauté des chimistes et sa famille justifie cet hommage à l'un des hommes parmi les plus généreux qu'il m'ait jamais été donné de rencontrer. Les pages qui vont suivre sont le fruit de mes études et sont dédiées à ce grand chimiste trop tôt disparu.

REMERCIEMENTS

Madame Aubert, Monsieur Fouquet, Monsieur Nolan, Monsieur Pâle,

Je vous suis reconnaissant d'avoir accepté de lire et de juger cette thèse malgré une charge de travail déjà importante. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Jean,

Je te remercie sincèrement de m'avoir confié ce projet et de l'avoir supervisé d'une manière exceptionnelle. Merci d'avoir cru en moi, de m'avoir constamment encouragé et d'avoir été toujours disponible. J'ai beaucoup appris durant ces quatre années à tes côtés, de ta rigueur scientifique, ton organisation, ton enthousiasme et ton honnêteté. Tu as rempli ta mission avec excellence et humanité. Je te remercie de m'avoir compris dans les moments difficiles, de m'avoir écouté et soutenu...

Gaëlle,

Un merci tout particulier pour ton aide précieuse et ton efficacité dans le travail au quotidien et pour avoir pris le temps de relire ce manuscrit. Mais merci également de ta gentillesse, de ta franchise, de ton énergie, et des nombreuses collations prises... un vrai réconfort tout au long de cette rédaction.

William, Aurélien, David, Morgan, Jean-Hubert merci pour votre aide, votre sympathie, vos remarques, conseils et collaborations (alcoolisées ou non) de tout ordre.

Bahâa,

D'avoir initié ces travaux de recherche.

Catherine et Thomas,

Merci pour les nombreux coups de main que vous m'avez apportés et les franches parties de rigolades au sein du laboratoire.

Angèle et André

Merci pour tout ce que vous apportez au laboratoire, votre professionnalisme et votre expérience et expertise scientifiques.

Merci à *Cyril*, à *Pascale* et à *André D.* et toutes les autres personnes qui m'ont apporté une aide technique tout au long de ces années.

Andrey et Dmitro

Je tiens à vous remercier pour votre gentillesse « ukrainienne »...Ne changez pas.

Françoise et Marianne

Un grand merci pour votre aide inégalable dans les méandres administratifs.

Alain et Antonio

De m'avoir écouté lorsque j'ai sonné à votre porte. Une collaboration scientifique prolifique s'en est suivie.

Merci à tous les membres du laboratoire, de l'UMR 7081 et des membres de la faculté de pharmacie, ceux d'aujourd'hui et ceux qui sont partis vers de nouvelles aventures, merci à...

Marcel, Bruno, JJB, Fred, Clélia, Badia, Sophie, Malik, Marc-Antoine, Pascal, Alexandre (S), Alex (M), Carine, Elias, Régis, Loïc, Sandrine, Isabelle, Martine...

Et les potes : Gaufrette, Miminou, Cédric, Mustch, Jéjé, Fred...

Il y a des rencontres qu'on n'oublie pas.

Ma famille,

Un énorme merci à ma mère, mon père, et ma soeur, sans votre aide et vos encouragements, je ne serais sûrement pas arrivé jusque-là. Je pense très fort à mes grands-parents qui m'accompagnent à chaque instant et qui j'espère sont fières de moi...

Mes amours,

Émilie et Philéas, merci à vous deux d'éblouir ma vie. Votre soutien est inestimable...

Sommaire

Sommaire.....	9
Liste des abréviations	17
Abréviation et symboles.....	19
Introduction générale.....	21
Considérations bibliographiques sur la cyclisation intramoléculaire palladocatalysée.....	27
I. Le palladium : historique et propriétés fondamentales	29
I.1. Découverte et constantes physiques	29
I.2. Etat d'oxydation	31
I.3. Considérations orbitales.....	32
I.4. Electronegativité.....	33
II. Mécanisme général des réactions catalysées par le palladium	33
II.1. Principes thermodynamiques	33
II.2. Mécanisme général de catalyse	33
II.2.1. La carbopalladation (type Heck)	35
II.3. Les applications de la cyclocarbopalladation.....	37
II.3.1. Règles de Baldwin	37
II.3.2. Remarques générales sur la monocyclisation	39
II.3.3. Différentes monocyclisations palladocatalysées	39
II.3.4. Réaction tandem	49
II.3.5. Rappels mécanistiques de la réaction de Stille	52
1^{ère} partie : Etudes de la cyclocarbopalladation 4-exo-dig sur des diols γ-bromopropargyliques et extension vers d'autres méthodes .	55
I. Introduction	57
I.1. Le contexte scientifique	57
I.1.1. Principales voies de synthèse des dérivés cyclobutaniques	57
I.1.2. Intérêt des cyclobutanes et des dérivés cyclobutadiènes	59
I.1.3. Dimension du cycle et condition de cyclisation.....	61

I.2.	Les études préliminaires	62
I.2.1.	La réaction de cyclocarbopalladation 4- <i>exo</i> -dig	62
I.2.2.	Variations des dérivés stannylés	64
I.3.	Objectifs et choix du substrat	65
Chapitre 1 : Etude de la cyclocarbopalladation 4-<i>exo</i>-dig.....		67
I.	Étude de la réaction de cyclocarbopalladation des diols γ -bromopropargyliques acycliques	67
I.1.	Démarche expérimentale.....	67
I.1.1.	Approche proposée	67
I.2.	Plan de Synthèse.....	68
I.2.1.	Synthèse des réactifs.....	68
I.2.2.	Synthèse des substrats.....	70
I.3.	Deux réactions en compétition	72
I.4.	Irradiation sous micro-ondes.....	73
I.4.1.	Rappel bibliographiques	73
I.4.2.	« L'effet micro-onde ».....	75
I.4.3.	Catalyse au palladium et irradiation micro-onde appliquées en synthèse organique	76
I.5.	Influence des différents paramètres	76
I.5.1.	Influence et effets appliqués au substrat acyclique modèle	76
I.5.2.	Effet des substrats acycliques.....	78
I.5.3.	Effet de la stéréochimie du diol	80
I.5.4.	Influence des dérivés stannylés utilisés	80
II.	Réactivité tandem: cyclocarbopalladation-4- <i>exo</i> -dig et électrocyclisation à 6 électrons π	83
II.1.	Généralités sur la réaction d'électrocyclisation à 6 électrons π	84
II.1.1.	Les séquences palladocatalysées terminées par une électrocyclisation	85
II.1.2.	Résultats des études antérieures sur l'électrocyclisation à 6 électrons π	86
II.2.	Application de ces principes aux diols acycliques	87
II.3.	Synthèse de cycles à 8 chaînons par extension de cycles.....	88
II.3.1.	Intérêt de la méthode	88
II.3.2.	Notre stratégie.....	89
II.3.3.	Premiers résultats expérimentaux	90
III.	Réactivité tandem: cyclocarbopalladation 4- <i>exo</i> -dig et électrocyclisation à 8 électrons π	92
III.1.	Contexte scientifique.....	92
III.1.1.	Intérêt des squelettes carbonés à 8 carbones	92
III.1.2.	Différentes stratégies de synthèse des cycles à 8 chaînons	92
III.1.3.	Les études antérieures	94
III.2.	Optimisation des conditions réactionnelles avec les diols cycliques.....	95

III.3. Utilisation des diènes stannylés en présence des diols γ -bromopropargyliques acycliques.....	96
III.3.1. Synthèse des différents diènes stannylés	96
III.3.2. Influence du micro-onde.....	97
IV. Détails mécanistiques.....	98
IV.1. Isolement d'intermédiaires organopalladiés.....	98
IV.1.1. Cyclocarbopalladation 4- <i>exo</i> -dig	98
IV.1.2. Extension à la cyclocarbopalladation 5- <i>exo</i> -dig	101
V. Réactivité complémentaire	103
V.1. Réactivité annexes : réaction tandem terminée par un couplage de Suzuki	103
V.2. Réaction de Diels-Alder	104
V.3. Carbonylation.....	106

Chapitre II. Extension à des séquences réactionnelles cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/aromatisation par oligocyclisation 109

I. Introduction.....	109
II. Séquence réactionnelle : cyclocarbopalladation 4- <i>exo</i> -dig/aromatisation.....	109
II.1. Intérêt des aromatiques polysubstitués	109
II.2. Nos stratégies et schémas rétrosynthétiques	112
II.2.1. Résultats antérieurs.....	112
II.2.2. Application de cette méthode aux dérivés acycliques.....	115
III. Étude d'une autre séquence réactionnelle cyclocarbopalladation 4- <i>exo</i> -dig/aromatisation	117
III.1. Notre approche.....	117
III.1.1. Synthèse des substrats et réactifs	117
III.1.2. Les premiers résultats expérimentaux.....	120

Conclusions 122

2^{ème} partie : cyclocarbopalladation et activation CH aromatique.. 123

Chapitre I. Étude d'une nouvelle séquence réactionnelle : réaction de cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig/Activation C-H/Couplage de Stille..... 125

I. Introduction.....	125
I.1. Contexte scientifique	126

I.1.1. Les migrations de métaux.....	127
I.1.2. Nos objectifs.....	131
II. Premiers exemples de la séquence cyclocarbopalladation 4- <i>exo-dig</i> / activation CH	133
II.1. Résultats expérimentaux.....	133
III. Les premiers exemples de la cyclocarbopalladation 5- <i>exo-dig</i> / / activation CH /couplage de Stille.....	135
III.1. Origine des substrats.....	135
III.2. Démarche expérimentale.....	138
III.2.1. Notre approche.....	138
III.2.2. Premiers résultats expérimentaux.....	138
III.3. Notion d'atropoisomérisation.....	143
III.3.1. Les atropoisomères de la littérature.....	143
III.3.2. Détermination structurale.....	144
III.4. Trois réaction en compétition.....	145
III.5. Influence des différents paramètres sur l'activation CH.....	147
III.5.1. Optimisation des conditions réactionnelles.....	147
III.5.2. Effet de la taille du cycle.....	151
III.5.3. Effet des diols <i>syn</i> et de leur protection.....	156
III.5.4. Effet stéréochimique et de protection.....	157
III.5.5. Influence des dérivés stannylés.....	158
III.5.6. Séquences réactionnelles substrats dépendantes.....	164
III.6. Études mécanistiques.....	166
III.6.1. Synthèse des substrats deutérés.....	166
III.6.2. Résultats expérimentaux des dérivés marqués.....	168
Chapitre II. Études théoriques.....	171
I. La problématique posée : existence d'un palladium (IV).....	171
I.1. Utilisation des outils de modélisation.....	171
I.2. Simplification du modèle étudié.....	172
I.3. Résultats de la simulation.....	173
I.3.1. L'étape de cyclocarbopalladation.....	173
I.3.2. L'étape clef : l'activation CH aromatique.....	176
I.4. Le processus dans son ensemble.....	179
II. Conclusion et perspectives.....	180
Conclusion Générale.....	183

<i>Références bibliographiques</i>	189
<i>Partie expérimentale</i>	209
Généralités	211
I. Les réactifs et solvant	211
II. Données physiques et généralités sur les techniques d'analyses	211
III. Chromatographie.....	213
IV. Nomenclature.....	213
V. Modes opératoires	213
<i>Partie expérimentale de la 1^{ère} Partie</i>	217
<i>Partie expérimentale 2^{ème} Partie</i>	301
<i>Publications et Communications</i>	351

Liste des abréviations

Abréviation et symboles

Å	angstroms	imid.	imidazole
ac	acétyl	IR	infrarouge
AcOEt	acétate d'éthyle	Kcal	kilocalorie
AIBN	2,2'azobisisobutyronitrile	L	Ligand
ar	aryl	mL	millilitre
arom.	aromatique	m	multiplet
aq.	solution aqueuse	M	mol.L ⁻¹
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butyl	Me	methyl
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -butyl	MeOH	méthanol
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyllithium	min.	minute
cat.	quantité catalytique	mg	milligramme
cata.	catalyseur	MHz	megahertz
CCM	chromatographie sur couche mince	MM	masse molaire
CH ₂ Cl ₂	dichlorométhane	mmole	millimole
CHCl ₃	chloroforme	MOM	méthoxyméthane
CDCl ₃	chloroforme deutéré	ν	fréquence
CH ₃ CN	acétonitrile	NEt ₃	triéthylamine
Cp	cyclopentadiényl	NMP	N-méthyl-2-pyrrolidine
δ	déplacement chimique	NOE	Nuclear Overhauser Effect
d	doublet	Pd	catalyseur palladé
dba	dibenzylidèneacétone	Pd/C	palladium sur charbon
dd	doublet dédoublé	PF	point de fusion
DEAD	diéthylazodicarboxylate	Ph	phényl
DMAP	diméthylaminopyridine	PhH	benzène
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide	PhCh ₃	toluène
DMSO	diméthylsulfoxyde	PPh ₃	triphénylphosphine
Dppe	1,2bis-(diphénylphosphino)éthane	ppm	partie par million
DTBP	di- <i>tert</i> -butylpyridine	PPTS	<i>para</i> -toluène sulfonate de pyridium
<i>E</i>	entgegen	q	quadruplet
ES	électron spray	rdt	rendement
ESI-TOF	électron spray ionisation-time of fly	R _f	facteur de rétention
<i>Endo</i>	endocyclique	R _f	rétention frontal
éq.	équivalent	r _{fx}	reflux
eV	electronvolt	RMN	résonance magnétique nucléaire
<i>exo</i>	exocyclique	s	singulet
f	faux	SM	spectre de masse
FT-IR	infra-rouge à transformée de Fourier	t	triplet
g	gramme	t.a	température ambiante
g.mol ⁻¹	gramme par mole	TBAF	fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
H	heure	TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyl
HMDS	hexaméthyldisilane	TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyl
HMPT	hexaméthylphosphoramide	td	triplé dédoublé
Hz	Hertz	Tf	trifluorométhanesulfonyl, triflate
		TFP	tri(2-furyl)phosphino
		THF	tétrahydrofurane
		TMS	triméthylsilyl
		TMSCl	chlorure de triméthylsilane
		Ts	<i>para</i> -toluènesulfonyl
		<i>p</i> -TsOH	acide- <i>para</i> -toluène sulfonique
		Z	zusammen (<i>cis</i>)

Introduction générale

La concurrence internationale pousse tous les scientifiques à innover dans leur domaine de recherche. Quels que soient les champs d'applications, comme la recherche aéronautique, la cosmologie, l'usage généralisé des nanotechnologies, les sciences du vivant, les sciences sociales, la compétition pousse toutes les personnes impliquées dans ces projets à viser l'expertise, l'excellence et l'innovation scientifiques.

Bien sûr la chimie n'est pas épargnée. Le positionnement de cette science au cœur et au commencement de beaucoup d'autres lui confère une importance majeure et décisive pour un grand nombre de grands groupes industriels et académiques : en chimie médicinale, en pétrochimie, en agrochimie, en sciences des matériaux, en cosmétologie, en pharmacochimie... Toutes ces sciences nécessitent l'utilisation de molécules organiques, matériaux, catalyseurs de plus en plus complexes et élaborés. Dans ce contexte, il s'avère nécessaire de développer de nouvelles méthodologies de synthèses organiques originales en permettant d'accélérer le temps de réaction, de diminuer le nombre d'étapes et d'obtenir des composés inédits impossibles à faire en synthèse organique classique. Une des solutions à ce défi a été le développement de nouvelles réactions catalysées par des métaux de transition. Les avantages sont nombreux :

- les métaux ont révolutionné la synthèse organique classique en permettant un accès à toute une gamme de réactions nouvelles, plus propres, jusqu'alors impossibles,
- elles permettent une économie d'atomes et donc de coût puisqu'il y a moins de matières engagées,
- elles sont compatibles et tolérantes, elles évitent ainsi de passer par de séquences réactionnelles longues et coûteuses,
- l'introduction de métaux rares en quantité catalytique permet d'engager très peu de matière, qu'il est possible de recycler.

Les différentes propriétés des métaux permettent d'étendre ces processus catalysés à un large panel de réactions chimiques. Notre attention s'est tournée vers la catalyse au palladium qui, grâce à sa flexibilité et sa versatilité, s'est étendue et généralisée.^{1,2} Parmi les réactions clé de formation de liaison C-C, la réaction de Heck ou carbopalladation, caractérisée par une étape d'insertion d'oléfines, d'alcynes ou d'allènes est devenue un outil essentiel en synthèse organique. Sa découverte est au bénéfice des équipes de Mizoroki *et coll.* et Heck *et coll.* au début des années 70, mais son essor est devenu considérable seulement depuis ces vingt dernières années.^{3,4}

La méthode de cyclisation intramoléculaire par réaction de Heck a par la suite émergé comme une méthode univoque et directe pour la synthèse de systèmes polycycliques hautement fonctionnalisés. Les différentes modulations des substrats, des complexes de palladium et des réactifs en ont permis l'extension et la généralisation.

La complexité moléculaire peut être encore accrue par l'introduction de réactions multi-séquentielles palladocatalysées, appelées également cascade ou domino, qui présentent l'intérêt d'associer une ou plusieurs cyclocarbopalladations terminées par des réactions de couplage de type Kumada, Suzuki, Negishi, ou encore Stille.⁵

Le potentiel de ces réactions domino n'est limité que par l'imagination des scientifiques, et est loin d'avoir été totalement exploré. C'est dans ce contexte que mon travail de thèse se situe : l'objectif de mes travaux est basé sur l'élaboration et la mise au point de nouvelles méthodologies expéditives basées sur des séquences réactionnelles de cyclocarbopalladations 4-*exo*-dig, 5-*exo*-dig et d'activation CH aromatique.

Dans une première partie, nous présenterons les résultats de l'étude de la réaction en cascade mettant en jeu une cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivie d'un couplage de Stille. L'originalité de cette méthode, déjà développée au sein du laboratoire, repose sur le choix des substrats et les nouvelles méthodes d'activation par irradiation aux micro-ondes.

Dans un deuxième temps, nous allons étudier une nouvelle séquence réactionnelle totalement inédite reposant sur une cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig, suivie d'une activation CH aromatique par migration 1,5 du palladium et terminée par un couplage de Stille. Il s'agira d'optimiser les conditions réactionnelles et de diversifier les substrats afin d'augmenter les rendements réactionnels. Cette nouvelle méthodologie offre un accès simple, au départ de substrats facilement disponibles et en une seule opération, à des composés polycycliques complexes et ayant des structures carbonées proches de substances naturelles. Les aspects mécanistiques et théoriques de cette réaction domino seront également traités.

« The ideal chemical process is that with a one-armed operator can perform by pouring the reactants into a bath tub and collecting pure product »⁶

Une définition du processus idéal en synthèse organique donnée par le prix Nobel de chimie de 1975, Sir J. W. Cornforth .

**Considérations bibliographiques sur la
cyclisation intramoléculaire
palladocatalysée**

Au cours de ces trente dernières années, la chimie des métaux de transition a joué un rôle considérable en synthèse organique.⁷ L'apport de ces nouveaux outils pour les chimistes a permis d'étendre leurs actions et d'envisager de nouvelles stratégies de synthèse totalement originales. Les applications découvertes se sont révélées être totalement inédites. Que ce soit pour une synthèse totale ou le développement de nouveaux matériaux, les réactions engagées doivent répondre à des critères de plus en plus restrictifs. Les procédés doivent être efficaces, régiosélectifs, stéréosélectifs et économes en terme d'atomes et d'étapes. Avec la possibilité de former plusieurs liaisons carbone-carbone sous des conditions catalytiques très douces, il a été observé une grande généralisation de ces réactions offrant ainsi un accès simple et rapide à des composés polycycliques hautement fonctionnalisés.

D'importants travaux de recherche ont donc été entrepris afin d'augmenter le nombre d'outils de synthèse à disposition du chimiste. Le développement de nouvelles méthodologies a permis de mettre en avant différents métaux utilisés en synthèse organique parmi lesquels : le fer,⁸ le cobalt,⁹ le chrome,^{10, 11} le nickel,¹² le cuivre,^{13, 14} le ruthénium,^{15, 16} ou le rhodium.^{17, 18}

Par ailleurs, une grande attention a également été portée sur le palladium qui est l'un des métaux de transition à la plus grande versatilité. La diversification des réactions qu'il promeut et sa grande tolérance face aux molécules fonctionnelles en font un candidat majeur de la chimie organique. C'est pourquoi, depuis plus d'une vingtaine d'années, l'usage du palladium a été largement illustré par une profusion d'articles qui compilent les nombreuses conditions expérimentales gouvernant ces réactions palladocatalysées, et l'emploi de celles-ci pour obtenir des molécules d'intérêts diverses : synthèse totale, matériaux... L'un des principaux avantages par rapport aux méthodes « conventionnelles » réside dans la création multiséquentielle de liaisons carbone-carbone réputées difficiles à réaliser. Ainsi, source d'innovations et de solutions synthétiques, les catalyseurs au palladium sont devenus des outils communs et généralisés en recherche industrielle et fondamentale comme l'étaient les réactifs de Grignards à leur époque.

Pour toutes ces raisons, il est important de se demander pourquoi le palladium est si versatile et utile ? Nous allons donc dans un premier temps rappeler ses propriétés fondamentales pour mieux appréhender sa réactivité.

I. Le palladium : historique et propriétés fondamentales

I.1. Découverte et constantes physiques

Le palladium a été découvert par William Hyde Wollaston (Angleterre) en 1803. Celui-ci a d'abord obtenu $(\text{NH}_4)_2\text{PtCl}_6$ à partir du minerai de platine puis a isolé le palladium. Nom de l'astéroïde Pallas, découvert à peu près en même temps que ce dernier, le palladium est un métal mou, malléable, ductile, gris-blanc. Il ne réagit pas au contact de l'air humide, réagit

avec les acides oxydants et absorbe l'hydrogène. Le métal en poudre est combustible.

Le palladium se trouve dans les minerais de platine, nickel, cuivre et mercure. Il est utilisé à la place de l'argent pour les couronnes dentaires et en joaillerie. Le métal pur est utilisé pour les ressorts des montres analogiques. Il est employé également pour les instruments chirurgicaux et comme catalyseur. Le prix du palladium pur à 99.8 % en granules est de 622 € pour 25 g.

27 Co	28 Ni	29 Cu
45 Rh	46 Pd	47 Ag
77 Ir	78 Pt	79 Au

Tableau 1. Palladium dans le tableau périodique

Le palladium est le 46^{ème} élément du tableau périodique, situé dans la 8^{ème} colonne du groupe des métaux de transition entre le nickel et le platine. Cette taille intermédiaire lui confère une stabilité relative voire modérée. La taille de son noyau contribue vraisemblablement à certaines de ces propriétés physiques et chimiques : stabilité, réactivité, sélectivité.

ÉLÉMENT de TRANSITION: GROUPE du NICKEL

Masse atomique relative:	106.42(1)	Configuration électronique:	[Kr] 4d10
Nombre d'oxydation:	II, III (voir IV)	Électronégativité:	2.2
Conductibilité thermique:	71.8 W m ⁻¹ K ⁻¹	Résistivité électrique (20 °C):	10.8 μΩcm
Rayon atomique:	137.6 pm	État physique (20 °C):	solide
Densité (g dm ⁻³):	12020 (293 K)		
10379 (m.p.)	Volume molaire (cm ³ mol ⁻¹):	8.85 (293 K)	
10.25 (m.p.)			

PROPRIÉTÉS THERMIQUES

Point de fusion:	1554.9 °C	Enthalpie de fusion:	17.2 kJ mol ⁻¹
Point d'ébullition:	2963 °C	Enthalpie d'évaporation:	361.5 kJ mol ⁻¹
Température critique:	6827 °C	Chaleur d'atomisation:	377.4 kJ mol ⁻¹

ENERGIE D' IONISATION ET ABONDANCE

Energie de 1 ^{er} ionisation:	804.39 kJ mol ⁻¹	Abondance (air):	0 ppm
Energie de 2 ^{ème} ionisation:	1874.72 kJ mol ⁻¹	Abondance (croûte terrestre):	0.001 ppm
Energie de 3 ^{ème} ionisation:	3177.28 kJ mol ⁻¹	Abondance (océans):	0 ppm

Isotope	Masse atomique relative	Abondance (%)
¹⁰² Pd	101.905608(3)	1.02(1)
¹⁰⁴ Pd	103.904035(5)	11.14(8)
¹⁰⁵ Pd	104.905084(5)	22.33(8)

¹⁰⁶ Pd	105.903483(5)	27.33(3)
¹⁰⁸ Pd	107.903894(4)	26.46(9)
¹¹⁰ Pd	109.90515(1)	11.72(9)
POTENTIELS DE RÉDUCTION		
Demi-réaction	Eo / V	Annotation
$\text{Pd}^{2+} + 2\text{e}^- \rightarrow \text{Pd}(\text{s})$	+0.987	
$\text{PdO}_3(\text{s}) + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightarrow \text{PdO}_2(\text{s}) + \text{H}_2\text{O}$	+1.22	18 °C
$\text{PdO}_2(\text{s}) + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightarrow \text{PdO}(\text{s}) + \text{H}_2\text{O}$	+0.95	18 °C
$\text{PdO}_2(\text{s}) + \text{H}_2\text{O} + 2\text{e}^- \rightarrow \text{PdO}(\text{s}) + 2\text{OH}^-$	+0.73	
$\text{PdO}_2(\text{s}) + 4\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightarrow \text{Pd}^{2+} + 2\text{H}_2\text{O}$	+1.194	
$\text{PdCl}_6^{2-} + 2\text{e}^- \rightarrow \text{PdCl}_4^{2-} + 2\text{Cl}^-$	+1.288	1 mol dm ⁻³ HCl
$\text{PdCl}_6^{2-} + 4\text{e}^- \rightarrow \text{Pd}(\text{s}) + 6\text{Cl}^-$	+0.96	
$\text{PdCl}_6^{2-} + 2\text{e}^- \rightarrow \text{PdBr}_4^{2-} + 2\text{Br}^-$	+0.994	1 mol dm ⁻³ KBr
$\text{Pd}(\text{OH})_4(\text{s}) + 2\text{e}^- \rightarrow \text{Pd}(\text{OH})_2(\text{s}) + 2\text{OH}^-$	+0.73	
$\text{Pd}(\text{OH})_2(\text{s}) + 2\text{e}^- \rightarrow \text{Pd}(\text{s}) + 2\text{OH}^-$	+0.07	

Tableau 2. Propriétés physiques

I.2. Etat d'oxydation

Les états d'oxydation du palladium les plus courants sont 0 et +2. Ces derniers temps, les complexes de Pd(IV) sont supposés intervenir de plus en plus en tant qu'intermédiaires réactionnels dans les processus catalytiques. Bien que jamais observé, un Pd(IV) libéré de ses ligands pourrait être envisagé au moment d'une migration 1,4 aryle - aryle du palladium.¹⁹ Nous reviendrons plus longuement sur cet état d'oxydation dans la deuxième partie du manuscrit. La relative rareté des complexes Pd(I) et Pd(III) permet de suggérer que les espèces Pd(0) et Pd(II) ont une faible propension à subir des transferts monoélectroniques. Des processus radicalaires sont donc rarement observés.

La taille du noyau est déterminante pour la réactivité des complexes organométalliques. En effet, le platine plus gros (numéro atomique 78) forme le plus souvent des complexes octaédriques d⁶ de Pt(IV) qui, par leur grande stabilité, ont parfois du mal à réagir dans les processus catalytiques. Le nickel, plus petit, aura une certaine tendance à favoriser les espèces Ni(I) beaucoup plus réactives que les espèces de Pd(0) ou Pd(II) mais aussi beaucoup plus instables. Ainsi, la faible tendance du palladium à subir des processus radicalaires peut expliquer sa capacité à catalyser des réactions sélectives, en évitant et en minimisant les réactions secondaires.

État d'oxydation	Configuration électronique	Géométrie
0	d^{10} (18 é)	tétraédrique
+2	d^8 (16 é)	plan carré
+4	d^6 (14 é)	octaédrique

Tableau 3. États d'oxydation courants du Pd

I.3. Considérations orbitales

Le palladium est à juste titre, considéré comme un métal « mou » par le fait qu'il puisse former des complexes d'états d'oxydation 0 et +2, d^{10} et d^8 , qui sont très stables et isolables. Comme tout métal de transition, il obéit à la règle des 18 électrons. La formation d'espèces coordonnées insaturées à 16 électrons ou moins nécessite la libération de un ou plusieurs sites de coordination, ce qui permet au palladium d'offrir à la fois des orbitales liantes vides et pleines. Les orbitales vides sont des sites électrophiles ou acides au sens de Lewis, qui serviront de LUMO, alors que les orbitales non liantes pleines sont des sites nucléophiles ou basiques au sens de Lewis, qui serviront de HOMO. La conséquence est sa grande affinité pour les groupements insaturés apolaires π -donneurs (alcynes, alcènes, arènes) et la formation de liaisons σ avec des donneurs d'électrons non-liants (amines, phosphines, nitriles, carbonyles). En raison de ces deux types de liaisons, σ -donneur et π -accepteur par rétrodonation, le métal agit comme un réservoir électronique vis-à-vis du ligand tantôt acceptant ou donnant de la densité électronique. La réactivité du palladium peut ainsi être modulée par la variation des ligands dans sa sphère de coordination ; elle permet ainsi au métal d'intervenir dans des réactions concertées où la symétrie des orbitales et leur alignement sont essentiels (Figure 1).

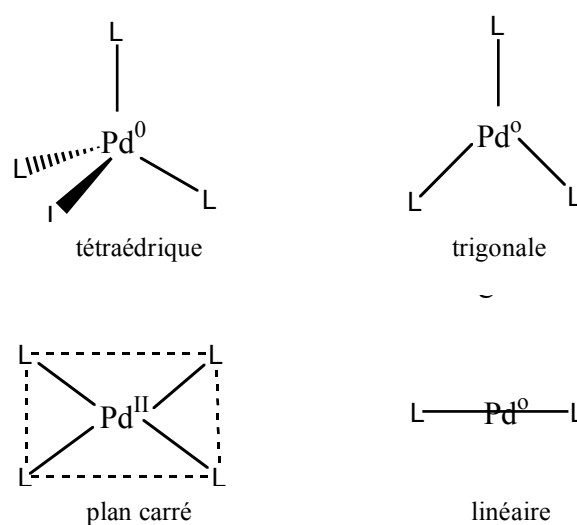


Figure 1. Géométrie du palladium

Les espèces de Pd(II), qui adoptent une géométrie plan carré, agissent comme des espèces

électrophiles, puisqu'elles favorisent une complexation avec des substituants électrodonneurs. À l'inverse, les complexes de Pd(0), où la géométrie des orbitales est variée, sont plutôt nucléophiles car la rétrodonation est favorisée en présence de substituants électroattracteurs.

I.4. Electronégativité

La nature de la liaison C-Pd se rapproche plus d'une liaison covalente que d'une liaison ionique. La valeur sur l'échelle de Pauling de l'électronégativité du palladium se situe à 2.2, ce qui permet à la covalence de la liaison C-Pd d'être relativement proche d'une liaison C-H. De plus, la liaison C-Pd est relativement apolaire et ces complexes organopalladiés démontrent une faible réactivité vis-à-vis des groupements polaires comme les cétones, aldéhydes, esters ou amides.

La majorité des réactions palladocatalysées font intervenir des interconversions entre des espèces Pd(0) et Pd(II), qui sont cinétiquement favorables, en raison du faible écart énergétique entre ces deux états, si bien que le palladium peut être introduit en quantité catalytique puisque les substituants, les réactifs et les ligands interfèrent sur son état d'oxydation.

II. Mécanisme général des réactions catalysées par le palladium

II.1. Principes thermodynamiques

Comme dans n'importe quels processus catalytiques, différentes conditions sont nécessaires : le processus catalytique global doit être thermodynamiquement favorable (avec une $\Delta\Delta G < 0$), et toutes les étapes du cycle catalytique doivent être de faible énergie d'activation pour qu'elles puissent être cinétiquement accessibles.

De même, le principe de Curtin-Hammet peut être également appliqué à ces réactions palladocatalysées qui impliquent des processus réversibles et de relatives basses énergies d'activation.²⁰ Les équilibres rapides des stéréoisomères ou des régioisomères, sont les plus souvent gouvernés par la réactivité des isomères les moins stables réagissant le plus vite.

Ces considérations thermodynamiques pourraient justifier les résultats surprenants rencontrés avec la chimie du palladium.

II.2. Mécanisme général de catalyse

Le mécanisme des réactions palladocatalysées peut être résumé par la figure 2. L'addition oxydante d'un substrat R-X par l'espèce catalytique Pd(0) permet d'obtenir **A**.²¹ La deuxième étape consiste à transformer cette espèce organopalladiée **A** soit par transmétallation pour donner **B**, soit par insertion en générant **C**. L'élimination réductrice de la réaction produit **D**, à partir de **B**, et régénère l'espèce catalytique de Pd(0) qui peut être à nouveau introduite dans

un nouveau cycle. La β -H élimination donnant le produit **F**, à partir de **C**, permet d'obtenir H-Pd-X **E**, qui par élimination réductrice permet de régénérer l'espèce Pd(0).

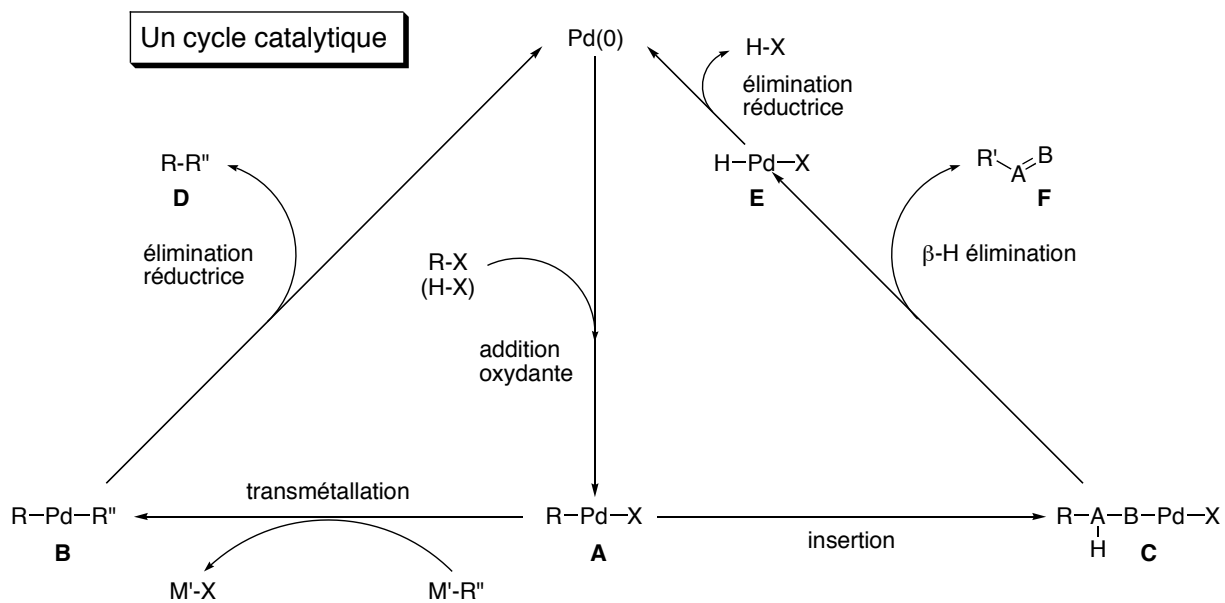


Figure 2. Mécanisme général des réactions palladocatalysées

Dans les réactions palladocatalysées, les espèces catalytiques actives nécessitent d'être régénérées à la dernière étape. L'élimination réductrice et la β -élimination d'hydrogène sont les étapes clefs pour permettre au processus catalytique de faire un nouveau cycle. Le mécanisme communément accepté pour toute réaction palladocatalysée débute par la génération de l'espèce catalytique Pd(0)L₂ à 14 électrons et formée *in situ* à partir : ²²

- d'un complexe de Pd(0) stable, activé par dissociation de ses ligands qui sont en équilibre
- de sels de Pd(II) qui sont réduits en Pd(0) par des agents réducteurs ou les substrats eux-mêmes

L'espèce de Pd(0) à 14 électrons est électroniquement riche en électrons, très nucléophile et possède des orbitales vacantes. Sous cette forme très instable, l'attaque sur des électrophiles de type R-X ou C \equiv C est très favorable.

L'optimisation des conditions réactionnelles se fait au cas par cas. Il est très difficile de trouver le système catalytique adéquat au substrat. La rationalisation de ces procédés est cependant facilitée par la quantité d'articles les décrivant. Cependant, parmi les exemples fournis dans la littérature, les systèmes catalytiques à base de Pd(OAc)₂, semblent être plus particulièrement utilisés probablement en raison du coût peu élevé de ce dernier.

Au niveau de l'insertion, les principales réactions mises en jeu sont les carbonylations et les insertions de composés insaturés (réaction de Heck) (Schéma 1). En ce qui concerne la transmétallation, une grande variété d'organométalliques a été utilisée avec succès dans les réactions de couplage : zinc (réaction de Negishi), bore (réaction de Suzuki), étain (réaction de Stille), magnésium (réaction de Corriu-Kumada-Tamao) ou cuivre (réaction de

Sonogashira).²³⁻²⁶ L'espèce organopalladiée peut également réagir avec différents nucléophiles et des complexes π -allyliques.^{27, 28}

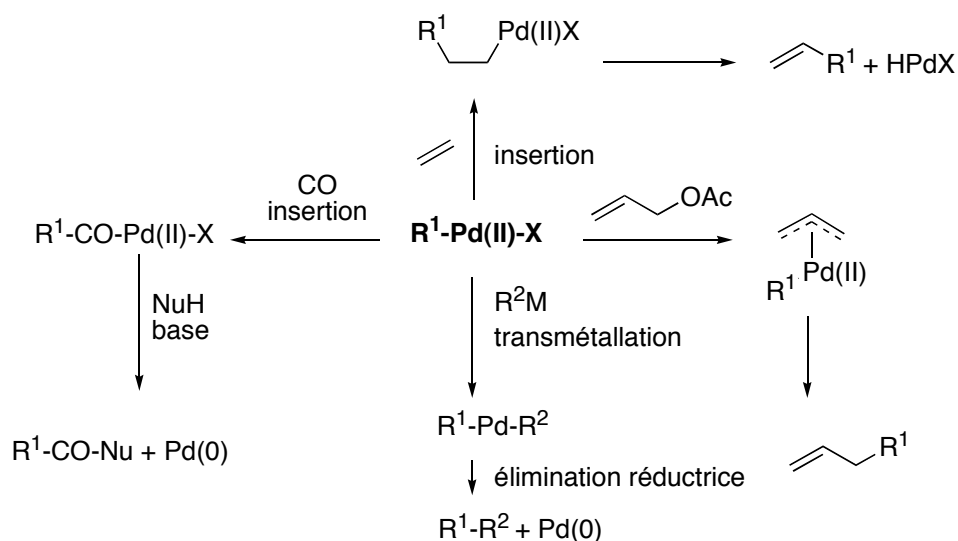


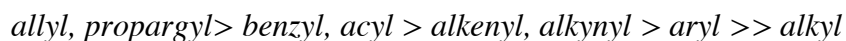
Schéma 1. Principales transformations de l'espèce organopalladiée (II)

II.2.1. La carbopalladation (type Heck)

Le processus d'insertion de type Heck (carbopalladation) a été l'une des avancées majeures de ces dernières décennies. De nombreux travaux ont expliqué le mécanisme réactionnel de cette réaction, notamment Beletskaya, Cabri et Crisp *et coll.*²⁹⁻³² L'état d'oxydation, la conformation des substrats, le positionnement des ligands et la structure de ces intermédiaires réactionnels ont été et restent encore au centre du débat.

Il s'agit de l'insertion d'une double ou triple liaison sur une espèce de type $\text{RPd(II)L}_2\text{X}$ à 16 électrons. Le schéma réactionnel décrit le mécanisme conformément admis. L'influence du substrat, du catalyseur des additifs, jouera également un rôle considérable sur l'addition oxydante qui est ici l'étape limitante.

L'efficacité de cette réaction provient de sa capacité à activer des liaisons insaturées de type $\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-X}$ (avec $\text{X} = \text{I}, \text{Br}, \text{Cl}, \text{OTf}$) dont l'ordre de réactivité est le suivant :



De même, l'ordre de réactivité des halogénures et pseudohalogénures est :



L'étape de coordination de la double (ou triple) liaison peut s'effectuer selon deux modes (Schéma 2) :^{33, 34}

- par dissociation d'un ligand neutre (L, phosphine...) : voie **A**
- par dissociation cationique de l'halogénure (X...) : voie **B**

La nature stérique et électronique du groupement X va déterminer la voie de coordination. Lorsque X est un halogénure, le passage par la forme **A** est prépondérant (Schéma 2). Dans

les cas des pseudo-halogénures (triflate, tosylate...), la voie cationique **B** est privilégiée par la forte labilité de la liaison Pd-OTf.

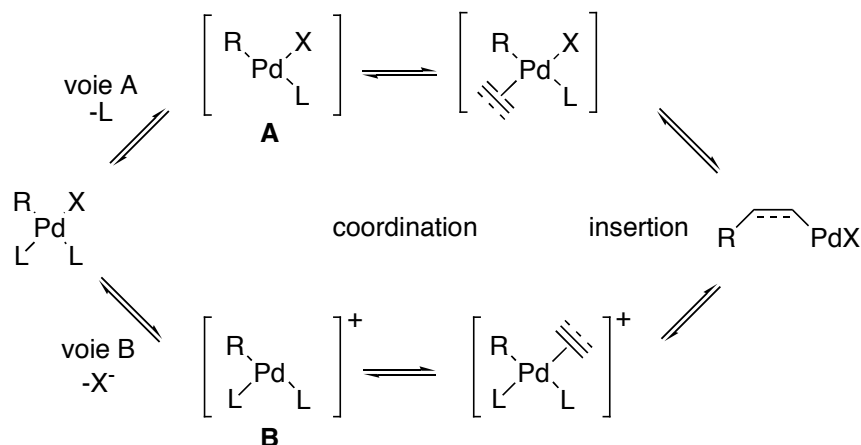


Schéma 2. Deux mécanismes de coordination

En pratique, les conséquences sont particulièrement importantes. Les complexes neutres de type **A** réagissent plus vite avec des oléfines pauvres en électrons tandis que les complexes de type **B** réagissent plus rapidement avec les oléfines riches en électrons. Le mécanisme de la carbopalladation est représenté plus en détails par le Schéma 3.

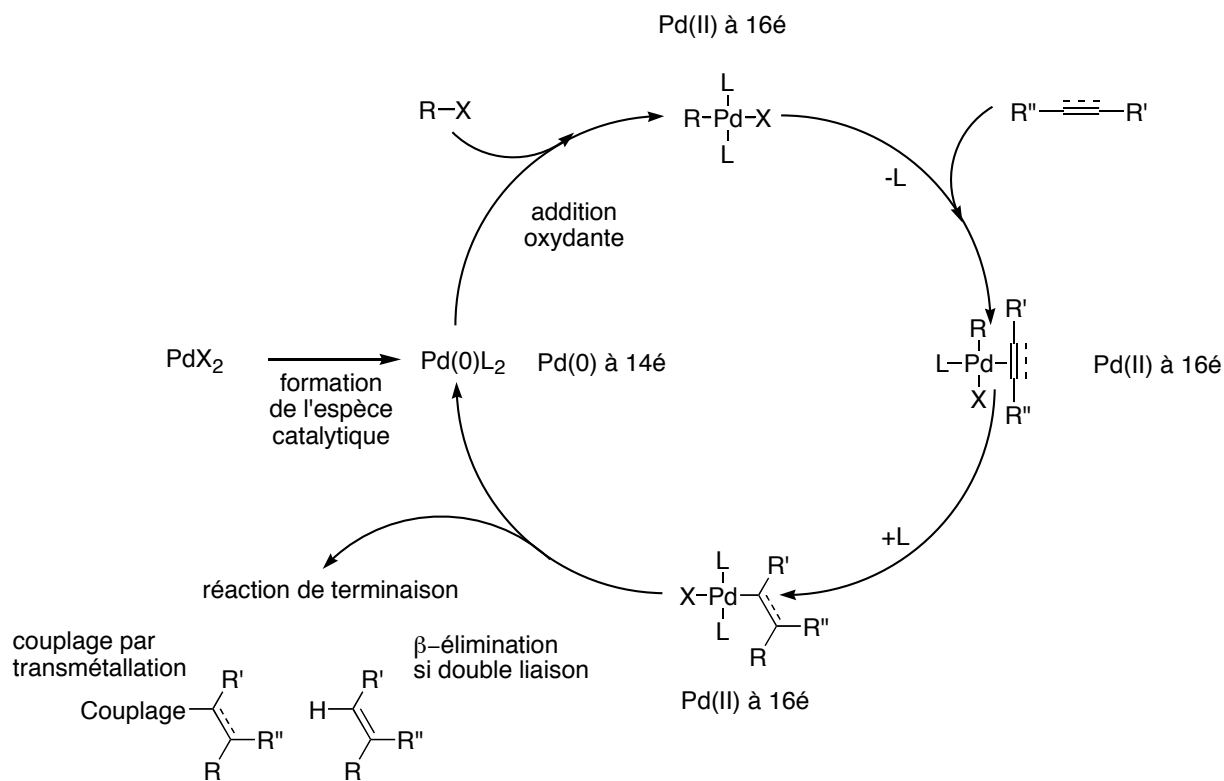


Schéma 3. Mécanisme de la réaction tandem initiée par une carbopalladation

La régiosélectivité :

Le problème de la régiosélectivité est posé au cours de la carbopalladation des liaisons

insaturées (alcènes et alcynes). Elle est principalement liée à l'étape de coordination de systèmes insaturés par la liaison π à l'espèce catalytique. Lorsque l'halogène est fixé sur le palladium, les facteurs stériques (répulsion) prédominent. L'insertion du groupement R se fait alors sur le carbone le moins encombré. Au cours d'une dissociation cationique les facteurs électroniques sont prépondérants ; ce qui augmente la polarisation de l'oléfine et favorise donc la migration de R sur le carbone de plus faible densité.

Pour les alcynes, le positionnement des deux groupements dans le même plan conduit à considérer essentiellement les facteurs stériques comme indicateur de la régiosélectivité. La migration du palladium sera dirigée vers le carbone le moins encombré.

Lorsqu'a lieu une cyclisation intramoléculaire (une cyclocarbopalladation), la régiosélectivité est totalement dépendante de la taille du cycle formé. Les contraintes stériques des cycles de petite taille favorisent un positionnement *exo* de la liaison formée, alors qu'avec des cycles supérieurs à 6 chaînons, les processus sont moins prévisibles. Enfin, notons que les insertions des liaisons insaturées s'effectuent dans la majorité des cas de manière *cis* dans un mécanisme concerté.

Nous avons dirigé notre étude, s'inscrivant dans un travail global de développement de méthodologie pour la synthèse de structures polycycliques, vers la cyclocarbopalladation qui se montre particulièrement efficace pour les transformations intramoléculaires. De ce fait, nous allons présenter les différents modes existants et quelques exemples non exhaustifs.

II.3. Les applications de la cyclocarbopalladation

Durant ces trente dernières années, une grande variété de carbocycles a été formée par des réactions intramoléculaires de type Heck. Son utilité avérée repose aussi par la simplicité et la grande disponibilité des produits de départ : des alcènes tétrasubstitués, des haloalcènes ou encore des haloarènes. Les premières monocyclisations observées au début des années 80 ont concerné la formation de systèmes hétérocycliques.³⁵ À cette même période, les premiers carbocycles sont décrits par les groupes de Negishi, Grigg, Overman et De Meijere *et coll.* L'utilisation de cette méthode généralisée à la synthèse de cycles de 4 à 8 chaînons s'est ensuite étendue à des processus de macrocyclisation (formation de cycle supérieur à 12 chaînons). Elle intervient à présent, à cause de sa facilité d'utilisation et de sa tolérance à une large gamme de groupements fonctionnels, lors d'étapes clefs dans la synthèse totale de molécules d'intérêts biologiques. Le champ d'application s'étend d'une simple insertion des différents fragments, à des connexions multiples ou encore à des fermetures de cycle par macrocyclisation.

II.3.1. Règles de Baldwin

Les règles de Baldwin sont des règles empiriques qui permettent de prédire le type de cyclisation qui aura lieu lors d'une réaction.³⁶ En effet, dans l'exemple suivant un radical peut

attaquer une double liaison de deux façons différentes (Schéma 4). Dans un cas, le cycle à 5 chaînons est obtenu alors que dans l'autre cas celui à 6 chaînons est formé. Les règles de Baldwin permettent de prédire celui qui sera formé de façon privilégiée.

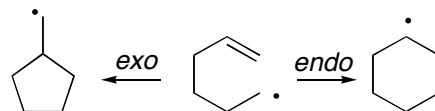


Schéma 4. Règle empirique de Baldwin

L'exemple précédent traite d'une réaction radicalaire, mais il est à noter que les règles restent identiques pour des processus anioniques ou hétérocycliques.

Les règles de Baldwin s'appliquent à la formation de cycles de 3 à 7 chaînons. On note deux types de processus, le processus *exo* et le processus *endo*. Ces deux types de processus dépendent du type d'attaque, mais surtout de la position dans laquelle va se retrouver la liaison après l'attaque. En effet, si après cyclisation la liaison attaquée se retrouve *en dehors du cycle* formé on parle de processus *exo*, si elle se retrouve *à l'intérieur du cycle*, on parle de processus *endo*.

Il existe une exception à ces règles : en effet, il faut que l'atome qui porte la charge négative ou le radical soit un élément de la deuxième ligne de la classification périodique des éléments (typiquement carbone, oxygène, azote, etc...), et cela est une conséquence directe de la longueur des liaisons formées ainsi que de la taille de l'atome. Les cyclisations s'adressent à trois types de systèmes (Schéma 5).

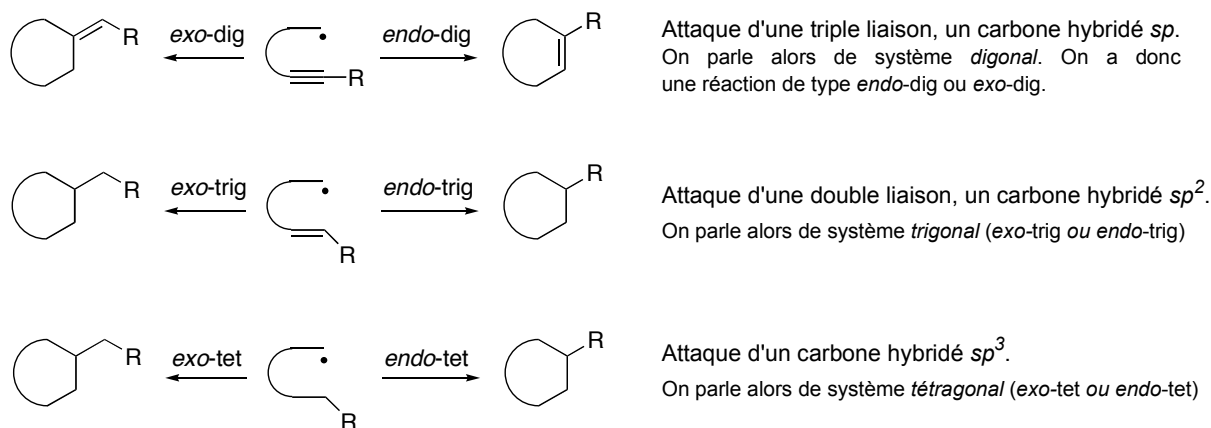


Schéma 5. Trois types de cyclisations (radicalaire dans cet exemple)

Ainsi, il est possible de définir un processus X-*exo-trig* (par exemple) où X représente le nombre d'atomes qui constitue le cycle qui sera formé.

Additions sur doubles liaisons site réactionnel trigonal	Additions sur triples liaisons site réactionnel digonal
3 à 7 <i>exo-trig</i> favorisé	3 à 4 <i>exo-dig</i> défavorisé
3 à 5 <i>endo-trig</i> défavorisé	5 à 7 <i>exo-dig</i> favorisé
6 à 7 <i>endo-trig</i> favorisé	3 à 7 <i>endo-dig</i> favorisé

Tableau 4. Règle de Baldwin

Ces règles sont ici expliquées dans le cas le plus simple, à savoir quand le cycle n'est composé que d'atomes de carbone. Lorsqu'un des atomes de carbone est remplacé par un atome d'oxygène, l'angle de liaison change. En conséquence, les proportions entre produit *exo* et *endo* peuvent varier. La prise en compte de la configuration du substrat de départ permet de mieux comprendre les proportions en produits *exo* et *endo*. Généralement, les petits cycles (de 3 à 6 chaînons) sont formés selon un mode *exo*.

Ainsi, elles prédisent que la cyclisation *5-exo-dig* est un processus favorable, alors que la cyclisation *4-exo-dig* est défavorisée. Cependant, le terme « défavorisé » dans ces règles ne signifie pas impossible, mais plutôt plus difficile à réaliser que les cas favorables. En fait, les processus favorables correspondent à ceux où la longueur et la nature des liaisons permettent aux sites réactifs d'adopter la géométrie requise pour la réaction, alors que les processus défavorables impliquent des distorsions de liaisons et d'angles.

II.3.2. Remarques générales sur la monocyclisation

Il existe bien entendu différents modes de monocyclisation pour des réactions intramoléculaires palladocatalysées. Il est important de connaître les différents paramètres influents, afin de pouvoir envisager la bonne régiosélectivité des substrats. L'accumulation des résultats a permis d'admettre un certain nombre de règles. Dans une réaction de couplage intramoléculaire entre des 2-halo-1,(*n*-1)-alcadiènes et des fonctions insaturées, la cyclisation pourra former des chaînons de 3 à 9 carbones. Le mode de cyclisation *exo-trig* est envisageable pour les cycles de 3 à 5 chaînons, alors que le processus *endo-trig* interviendra lors de la formation des cycles de 6 à 9 chaînons.³⁷ L'encombrement stérique des substrats sera un facteur déterminant et permettra souvent de comprendre le sens de la réaction. De hautes dilutions et des additions lentes favoriseront quant à elles la formation de cycles plus larges.

II.3.3. Différentes monocyclisations palladocatalysées

II.3.3.1. Synthèse de cyclopropane

La synthèse de cyclopropane pour une simple cyclisation d'un substrat de type de 2-halo-1,4-pentadiène n'a pour l'instant jamais été observée. Dans les conditions réactionnelles de type *3-exo-trig* palladocatalysées, les produits formés doivent être instables et se dégradent *in situ*.

II.3.3.2. Synthèse de cyclobutane

La transformation d'un dérivé de type 2-halo-1,5-hexadiène en 1,2-diméthylèncyclobutane par un processus *4-exo-trig* a longtemps posé de sérieux problèmes. En effet, une réaction parasite, le réarrangement de Cope catalysé par le palladium, transforme les substrats de départ en produits non-désirés entrant en compétition.³⁸ Bräse décrit pour la première fois une cyclisation *4-exo-trig* sur une famille de dérivés comportant la double liaison fonctionnalisée dans un cycle à 6 chaînons (Schéma 6).³⁹ Le réarrangement de Cope est alors défavorisé, car

l'état de transition « chaise » requis est alors énergétiquement défavorable. De plus, les produits finaux sont stables : les orbitales π du système diénique ne sont pas coplanaires. En présence de ligands de type BINAP une légère induction asymétrique est même remarquée (<53% d'excès énantiomérique).

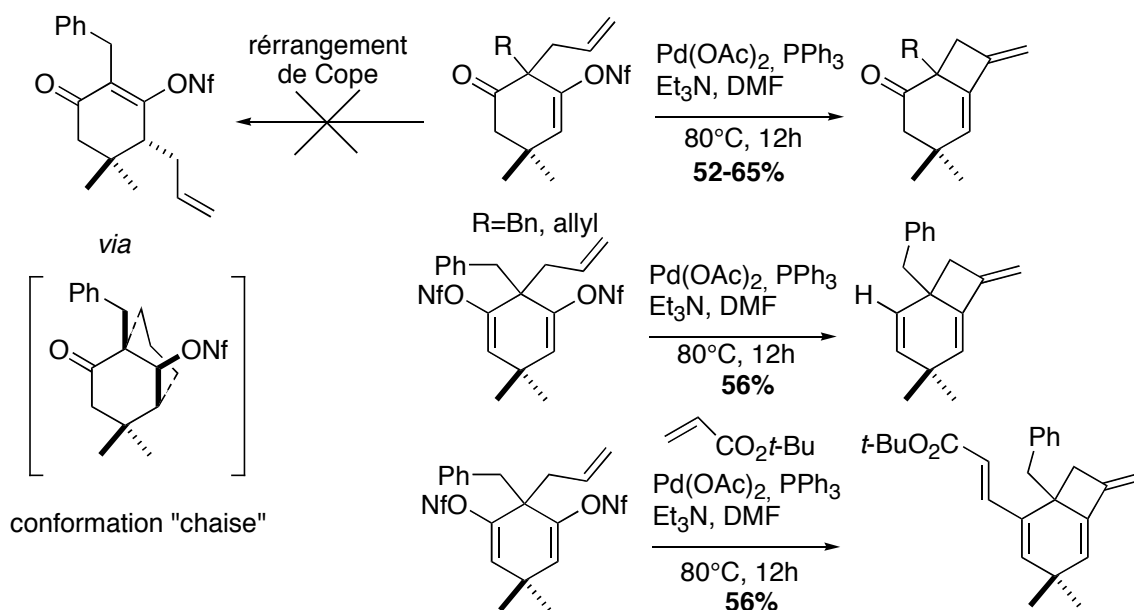


Schéma 6. Cyclisation 4-*exo-trig* selon Bräse

II.3.3.3. Synthèse de cyclopentane

Les réactions intramoléculaires de type Heck sont très fréquemment utilisées pour la synthèse de structures cyclopentaniques. Le mode de cyclisation 5-*exo* a été le plus souvent utilisé sur des substrats de type 2-halo-1,6-heptadiènes et leurs dérivés comme produits de départ.

Des chaînes ouvertes de type de 2-bromoheptadiènes sont fréquemment employées comme précurseurs pour donner des dérivés 1,2-diméthylcyclopentaniques qui serviront à leur tour dans des réaction de Diels-Alder (Schéma 7).⁴⁰

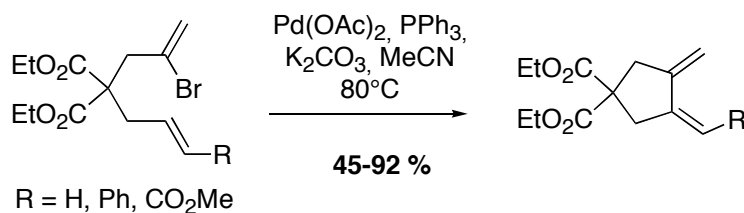


Schéma 7. Cyclisation 5-*exo-trig* sur des 2-bromoheptadiènes

Pour éviter la formation des produits de cyclisation 6-*endo*, il est possible d'utiliser des 2,6-dihaloheptadiènes comme substrats de départ (Schéma 8).⁴¹

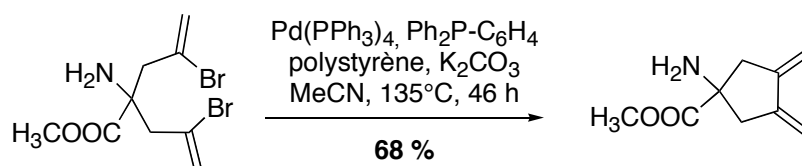


Schéma 8. Dihaloheptadiènes comme substrats de départ

L'extension de cette méthode a pu naturellement se faire sur d'autres dérivés halogénés et pseudo-halogénés aussi bien aromatiques que vinyliques (Schéma 9).⁴²

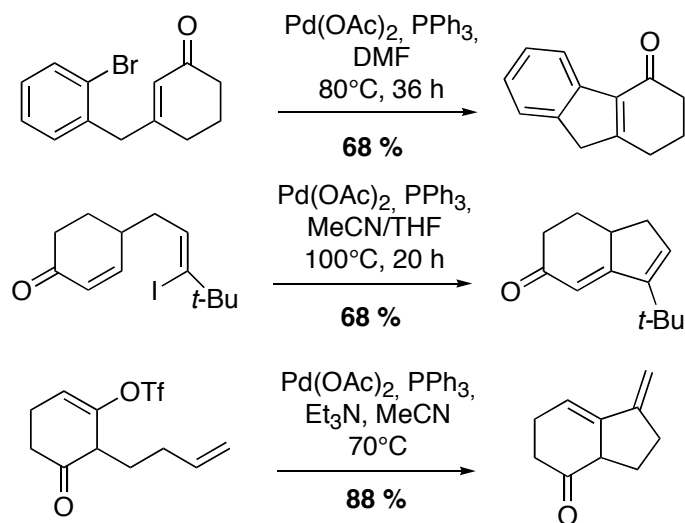


Schéma 9. 5-exo-trig sur d'autres halogénures aryliques et vinyliques

Comme nous le voyons dans le Schéma 9, la monocyclisation peut conduire à la formation de systèmes bicycliques, lorsque les substrats de départ contiennent déjà un cycle. Dans de nombreux exemples, les groupements accepteurs cycloalcényles participent à la cyclocarbopalladation. En fonction des substrats présents, la réaction sera adaptable à la formation de bicycles de type : jointifs, spiranniques ou pontés.⁴³⁻⁴⁵

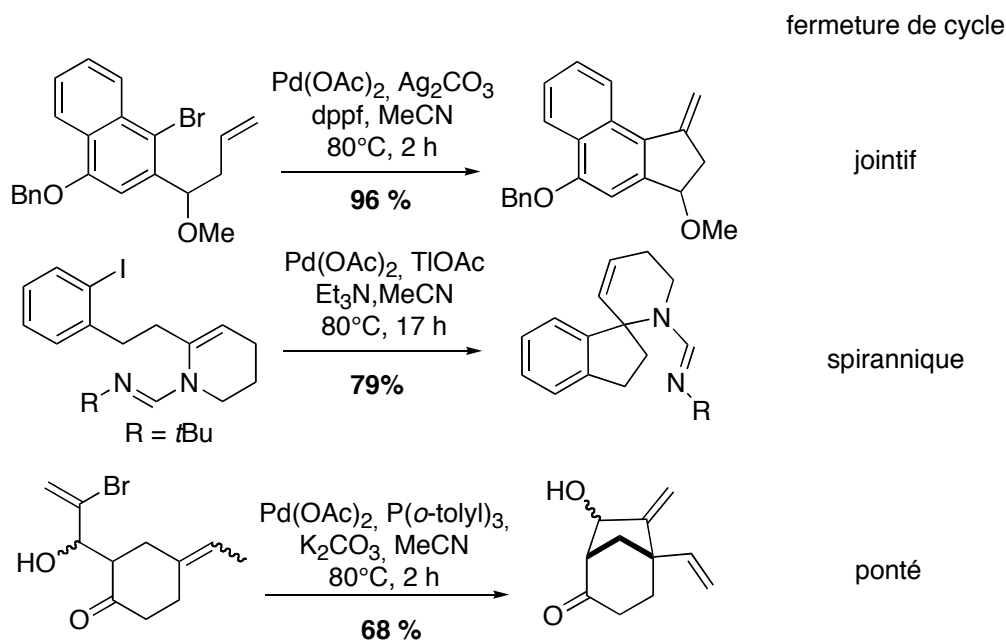


Schéma 10. Fermeture de cycle par monocyclisation

Cette monocyclisation n'est pas simplement une étape finale en soi, mais peut intervenir dans un processus en cascade où l'intermédiaire réactionnel entre dans une deuxième réaction. De Meijere *et coll.* ont porté leurs travaux sur une cyclocarbopalladation suivie d'une cycloaddition de Diels-Alder dans une séquence réactionnelle tandem (Schéma 11).^{46,47}

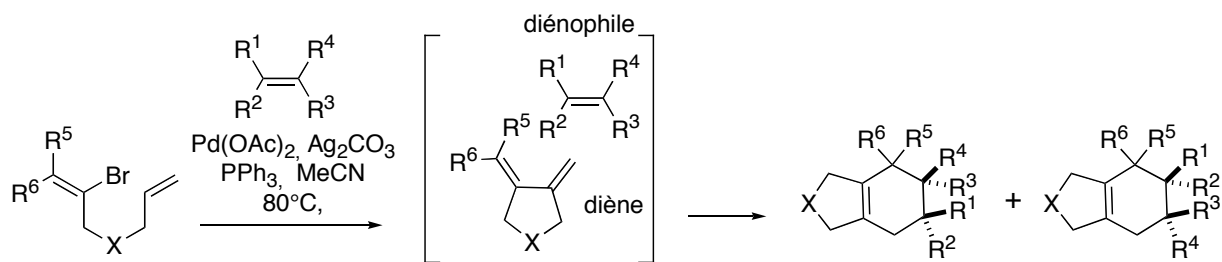


Schéma 11. Cyclocarbopalladation et Diels-Alder en réaction monotope

L'autre intérêt de cette méthode réside dans la grande flexibilité utilisée avec les substrats de départ. Il est tout à fait possible d'introduire des hétérocycles à 5 chaînons, qui sont des motifs fréquemment rencontrés dans les substances biologiquement actives.

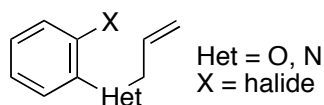


Figure 3. Synthone pour une chimie hétérocyclique

La Figure 3 montre le châssis moléculaire initial qui sera transformé en hétérocycle par une réaction de Heck intramoléculaire. Les chaînes allyliques sont facilement ajoutées sur les substrats de départ de type 2-bromo ou 2-iodo aniline, phénol ou thiophénol pour obtenir les indoles, les benzofuranes, les benzothiophènes correspondants. Généralement la double liaison migre pour donner le produit aromatique avec de bons à très bons rendements (Schéma 12).⁴⁸ Lorsque l'aromaticité n'est pas souhaitée, l'utilisation de sel d'argent arrête la migration de la double liaison, ce qui permet d'isoler les groupements méthylènes exocycliques.⁴⁹

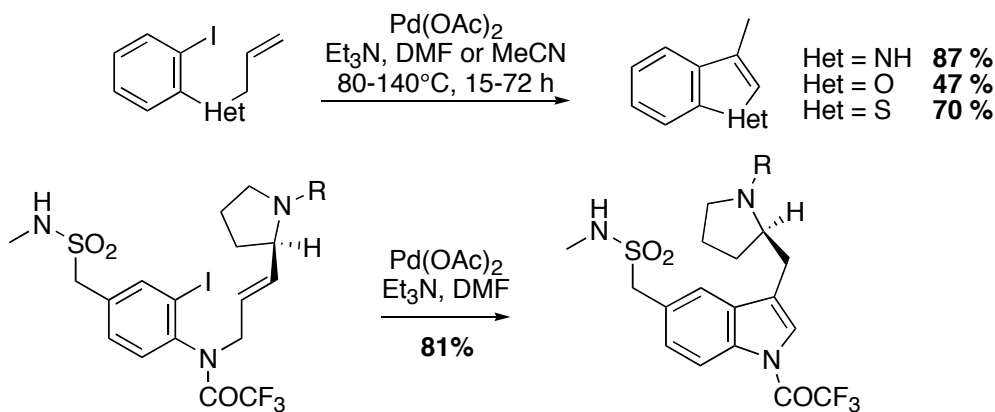


Schéma 12. Exemples de synthèse de système hétérocyclique.

Une version énantiosélective de cette cyclocarbopalladation 5-*exo*-trig existe également. La formation d'un carbone quaternaire en tant que centre chiral est illustrée par la synthèse d'un aldéhyde énantiomériquement pur en ajoutant une phosphine de type BINAP.⁵⁰

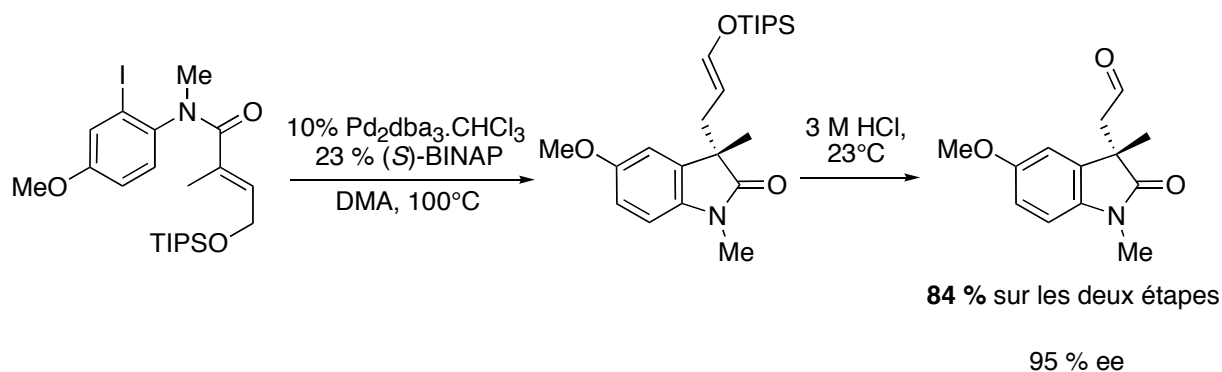


Schéma 13. Exemple de cyclocarbopalladation énantiosélective

Bien que dans la majorité des exemples recensés dans la littérature, la formation du cycle à 5 chaînons est contrôlée par un processus *5-exo-trig*, le produit issu de la réaction *6-endo* peut être également obtenu.⁴⁰ Selon le catalyseur et le substrat utilisés, un mélange des régioisomères *5-exo* et *6-endo* peut se former avec une certaine préférence pour l'un ou pour l'autre (Schéma 14, exemple 1). Il se peut également que la cyclisation du dérivé indolique procède spécifiquement selon un mode *6-endo-trig*, évitant ainsi la formation d'un système polycyclique avec deux cycles jointifs à 5 chaînons (Schéma 14, exemple 2).⁵¹

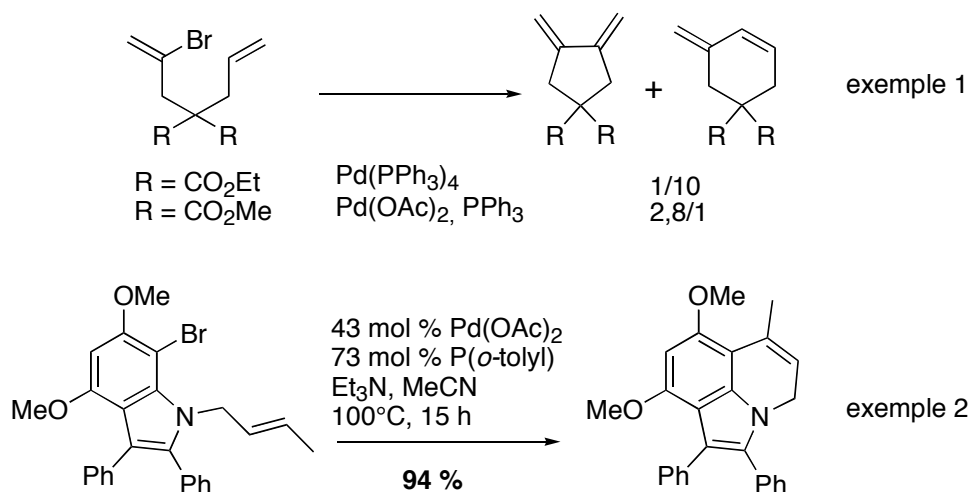


Schéma 14. *5-exo-trig* et *6-endo-trig*

Le développement de ces nouvelles méthodologies sur la *5-exo-trig* a permis d'utiliser la cyclocarbopalladation en tant qu'étape clef dans la synthèse totale de biomolécules. Un exemple très récent et spectaculaire est celui de la synthèse totale de la (-) quadrigémine C réalisée par Overman *et coll.* (Schéma 15).⁵²

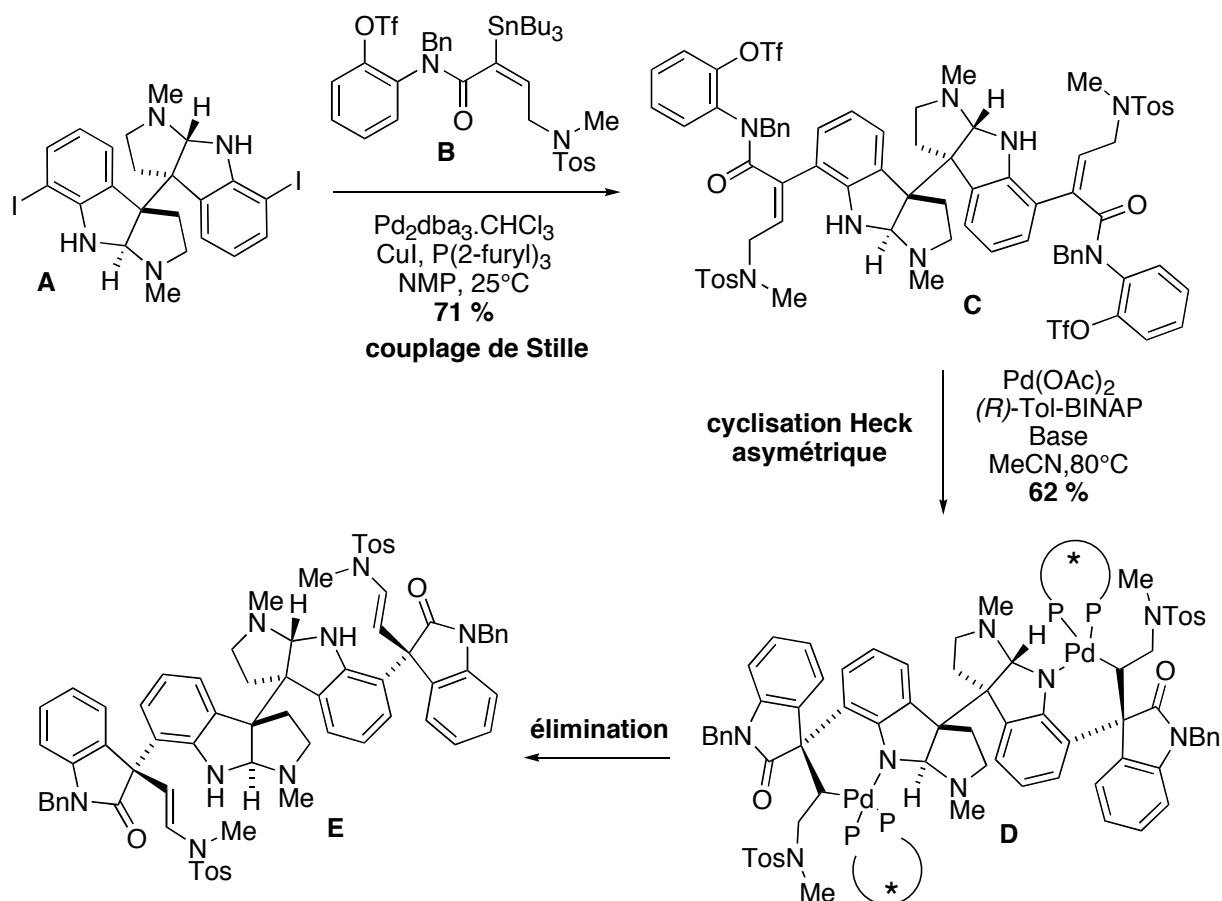


Schéma 15. 5-*exo-trig* : étape clef de la synthèse de la (-)-quadrigémine C

Deux unités tétramériques de type polypyrrolidinoindoline constituent le coeur de cet alcaloïde, qui est connu pour être agoniste des récepteurs SRIF.⁵³ Le défi est d'appliquer une réaction de Heck intramoléculaire 5-*exo-trig* pour former les deux résidus indolines périphériques et d'installer deux stéréocentres quaternaires en une seule étape convergente. Cette remarquable double cyclisation (C→D→E) est précédée par un couplage de Stille entre un fragment diiodure-*bis*-aromatique (A) et deux équivalents d'un fragment stannylé (B) sous des conditions de Farina.⁵⁴ À noter d'ailleurs que sous ces conditions, le vinylstannane est couplé spécifiquement à l'iodure d'aryle malgré la présence d'une fonction triflate. La réaction asymétrique de cyclisation intramoléculaire, étape clef de la synthèse, est induite en présence de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 % mol), de $(R)\text{-Tol-binap}$ (23 % mol) et de PMP dans l'acétonitrile à 80°C avec un rendement de 62 % et d'un excès énantiomérique de 90%. C'est une très belle illustration de l'utilisation de métaux de transition en synthèse organique. La cyclocarbopalladation asymétrique a permis de construire des stéréocentres quaternaires et des liaisons C-C dans un environnement stériquement encombré.

II.3.3.4. Synthèse de cyclohexane

L'obtention des squelettes carbonés à six chaînons par cyclocarbopalladation a surtout été étudiée en suivant deux modes de cyclisation : le mode *6-endo* et *6-exo*.

II.3.3.4.1. Le mode *6-endo*

Comme nous l'avons vu précédemment, la cyclisation palladocatalysée des 2-halo-1,6-heptadiènes sous des conditions standards de Heck conduit à la formation des cycles à 5 chaînons par un processus *5-exo-trig*. En changeant simplement les conditions catalytiques, un processus formel de *6-endo-trig* a été observé par Genet *et coll.* (Schéma 16).⁵⁵ Un mélange aqueux et des phosphines hydrosolubles ont permis d'isoler le méthylènegyclohexène correspondant avec un rendement de 30 %.

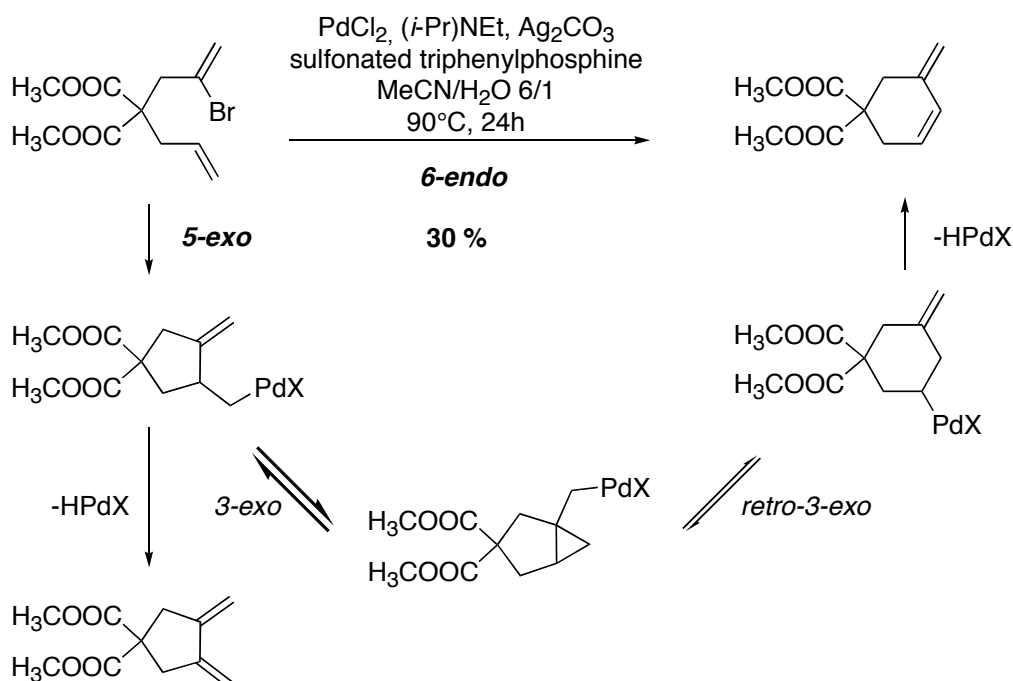


Schéma 16. Cyclisation *6-exo-trig* passant par un intermédiaire cyclopropyle

Des études mécanistiques et théoriques plus poussées ont montré que cette cyclisation *6-endo* apparente est le résultat d'une cyclisation multiséquentielle : *5-exo-trig*, *3-exo-trig* et *retro-3-exo-trig* (réarrangement d'un cyclopropyle vers un homoallyle).^{56, 57} Force est de constater que la *3-exo-trig* est plus rapide que la β -élimination. Comme ce processus est réversible, il est difficile de savoir si l'intermédiaire cyclopropyle est formé dans tous les cas. Les deux carbones en jonction de cycle de ce dernier sont équivalents ; la rupture d'une des deux liaisons peut soit effectuer la réaction inverse de cyclocarbopalladation, soit conduire à la formation d'une nouvelle espèce homoallylpalladium qui pourra subir une β -élimination pour donner le produit *endo*.

L'intermédiaire réactionnel a besoin d'une certaine souplesse conformationnelle pour que le réarrangement puisse correctement se faire. Negishi *et coll.* ont montré qu'il était possible de

piéger cette espèce en rigidifiant le produit de départ.⁵⁸ Une seule étape suffit à obtenir un système tricyclique, issu d'une séquence 5-*exo*-trig puis une 3-*exo*-trig.

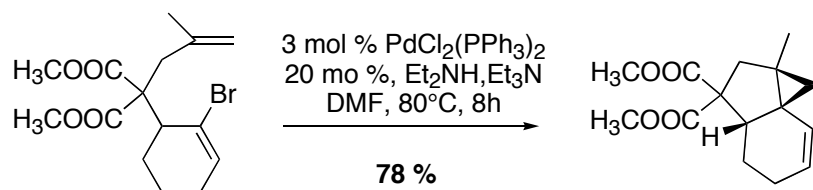


Schéma 17. Isolement de l'intermédiaire

II.3.3.4.2. Le mode 6-*exo*

Le mode 6-*exo* a été bien plus étudié que les cyclisations 6-*endo*. En effet la plupart des cyclocarbopalladations conduisant à un cycle à 6 chaînons sont de type 6-*exo*. Les substrats les plus communs sont de type 2-halo-1,7-octadiènes et 1-halo-1,6-heptadiènes. La cyclisation peut naturellement se faire en présence d'halogénures et pseudo-halogénures ou en version énantiosélective comme nous l'avons vu précédemment (Schéma 18).^{55, 59}

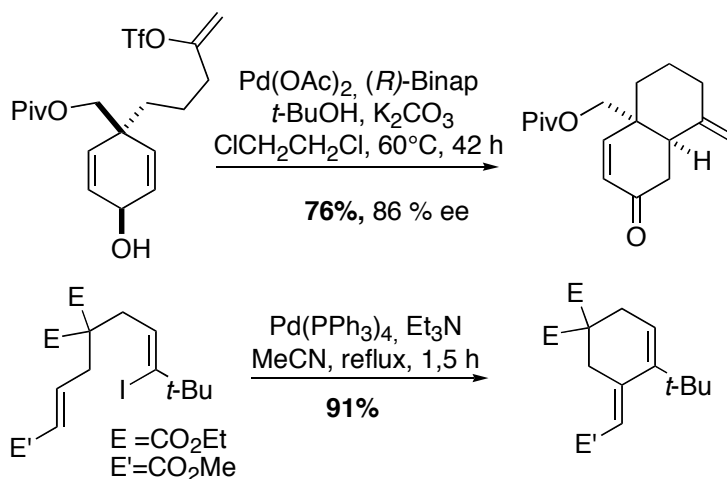


Schéma 18. Exemples de 6-*exo*-trig

Il est possible d'appliquer cette cyclisation à des substrats contenant des bromures et iodures d'aryles.

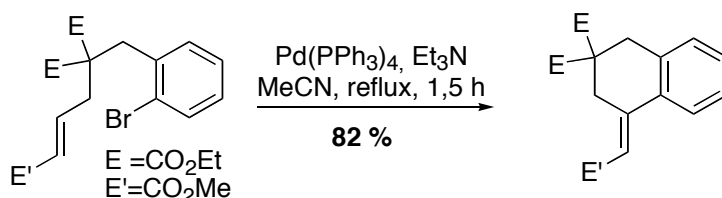


Schéma 19. Exemple avec un bromure d'aryle

Cette stratégie est largement répandue dans la synthèse totale de substances naturelles. Overman *et coll.* ont décrit la synthèse énantiosélective de la (-)-morphine avec comme étape clef une cyclocarbopalladation 6-*exo*-trig.⁶⁰ Il s'agit de la cyclisation d'un iodure d'aryle électroniquement enrichi, permettant d'obtenir l'alcène correspondant (Schéma 20). Une difficulté supplémentaire est présente : la liaison C-Pd doit subir une rotation au-dessus du

système octahydroisoquinoline afin de se coordonner à la double liaison.

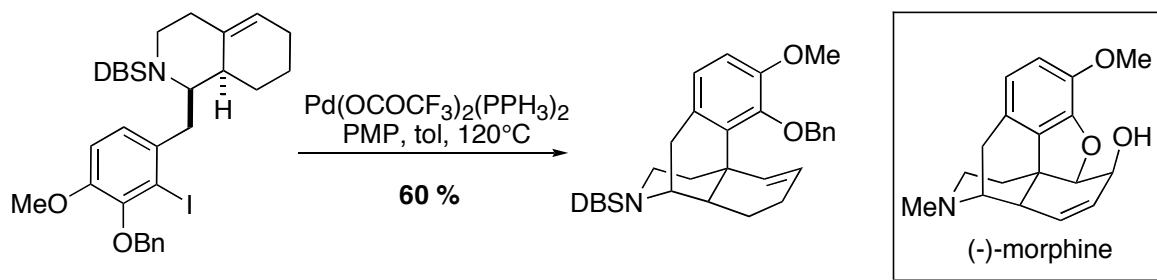


Schéma 20. Cyclocarbopalladation 6-*exo-trig* lors de la synthèse de la (-)-morphine

Une autre approche de ce type de cyclisation est décrite par Rawal *et coll.* lors de la synthèse d'un alcaloïde de la famille des Strychnos (Schéma 21).⁶¹ Le défi majeur de cette approche consiste à contrôler au mieux la géométrie de l'oléfine exocyclique. La cyclisation 6-*exo* dans les conditions de Jeffery, suivie d'une β -élimination et d'une tautomérisation d'énamine en imine vont conduire au déhydrotubifolène désiré. Le résultat est plus inattendu lorsque le carbamate correspondant est mis dans les mêmes conditions réactionnelles.⁶² En effet, seul le produit de 7-*endo-trig* est formé avec inversion de la géométrie de l'alcène exocyclique. Comme précédemment, le passage par un cyclopropylméthyl palladium explique un tel résultat. Le réarrangement est favorisé, au profit de la β -élimination. L'homoallyl palladium est en effet stabilisé par sa complexation avec le carbamate.

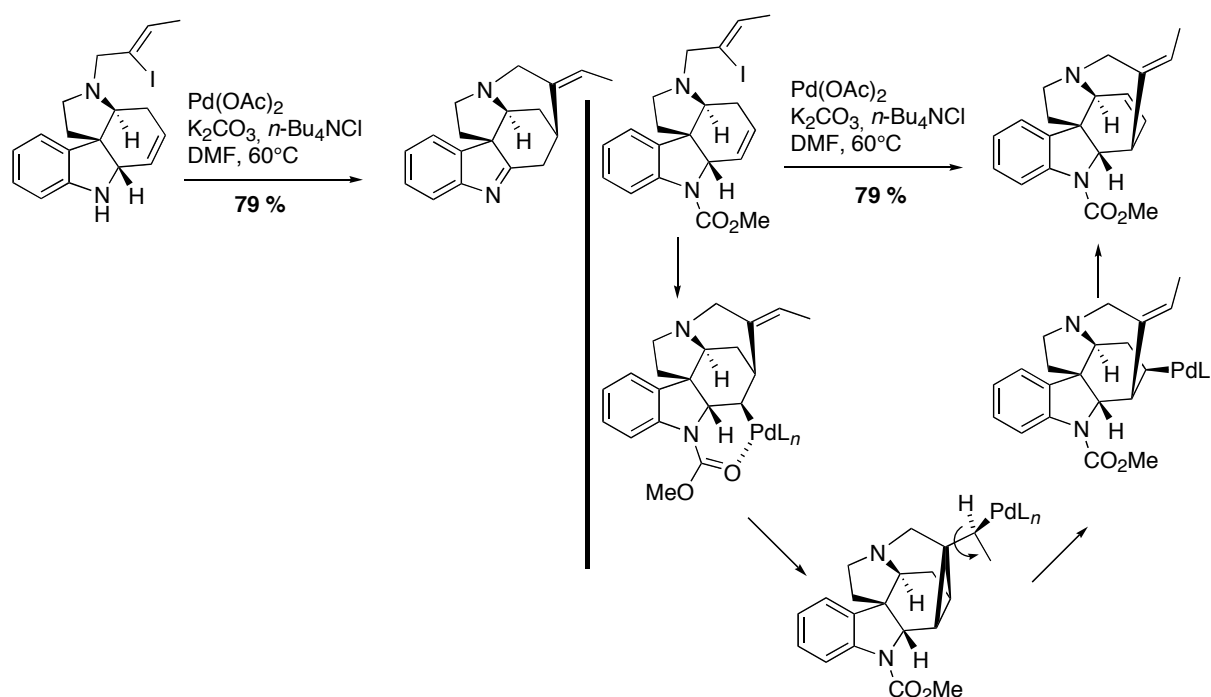


Schéma 21. 6-*exo-trig* versus 7-*exo-trig*

II.3.3.5. Synthèse de cycloheptane, de cyclooctane et de macrocyclique

En raison de facteurs entropiques et enthalpiques moins favorables, la fermeture par cyclocarbopalladation a été beaucoup moins étudiée que les cycles à 5 et 6 chaînons. En

synthèse totale, un grand nombre d'équipes se sont lancé le défi de former les cycles moyens et macrocycles par cette méthode.⁶³

II.3.3.5.1. Carbopalladation 7-*exo* et 8-*exo*

La construction d'un cycle moyen peut être illustrée par la synthèse de la (-)-pancranine (Schéma 22). Le bromure d'aryle est mis en réaction, en présence de Pd(PPh₃)₄ et de Me₃N(Bn)Cl, pour donner le produit de substitution avec un excellent rendement.^{64, 65} Un autre exemple de synthèse efficace de la céphalotaxine est donné par Tietze *et coll.*⁶⁶ L'utilisation du catalyseur de Hermann-Beller s'avère nécessaire pour former le pentacycle correspondant avec un rendement de 80%.

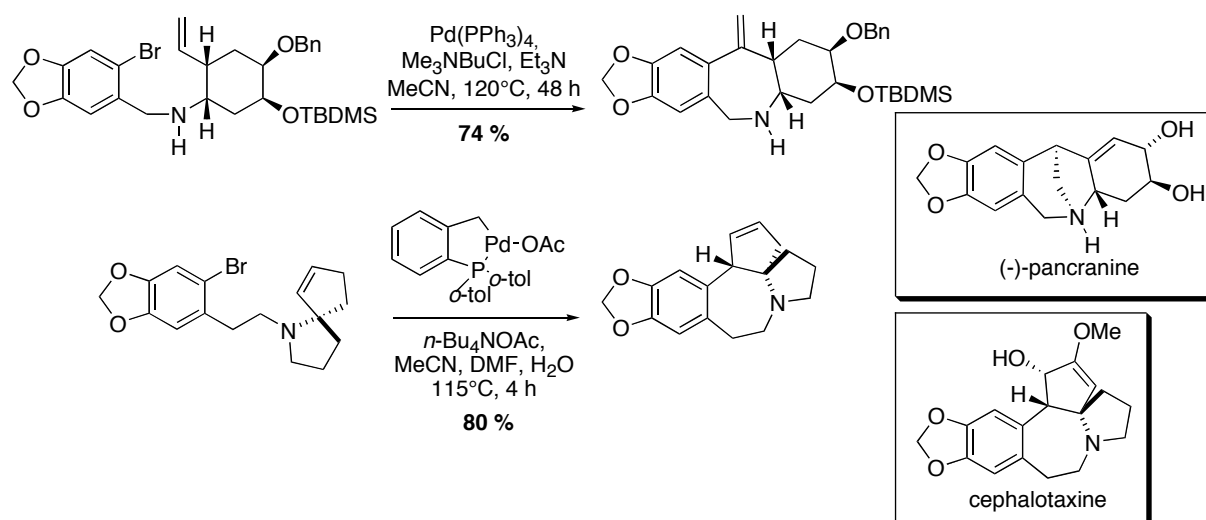


Schéma 22. 7-*exo*-trig comme étape clef

Dans le domaine de la cyclisation 8-*exo*, la synthèse totale de la baccatine III réalisée par Danishefsky *et coll.* est sans aucun doute la plus spectaculaire (Schéma 23).⁶⁷

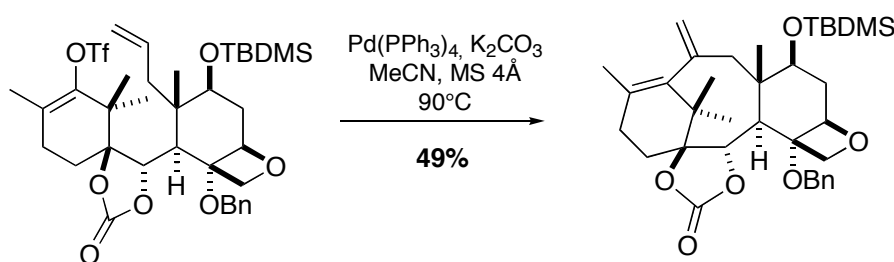


Schéma 23. Cyclocarbopalladation 8-*exo*-trig

II.3.3.5.2. Carbopalladation 8-*endo*

Bien que la majorité des cyclisations intramoléculaires forment les produits *exo*, Cherney *et coll.* ont publié un exemple de produit 8-*endo* lors de la synthèse de l'homoibogamine (Schéma 24).⁶⁸

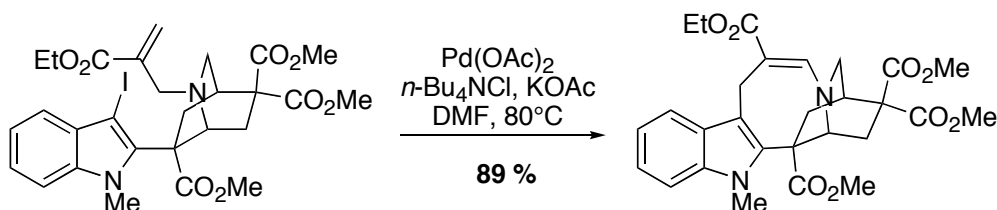


Schéma 24. Cyclocarbopalladation 8-endo-trig

II.3.3.6. Macrocyclisation

Il est possible de former des cycles à plus de 9 chaînons par une cyclisation intramoléculaire dans des conditions de dilutions extrêmes. De très bons rendements ont ainsi été rapportés en présence de différents 2-bromo-1,8,9-triènes dans lesquels le groupement allénique agit comme un agent de terminaison (Schéma 25).⁶⁹

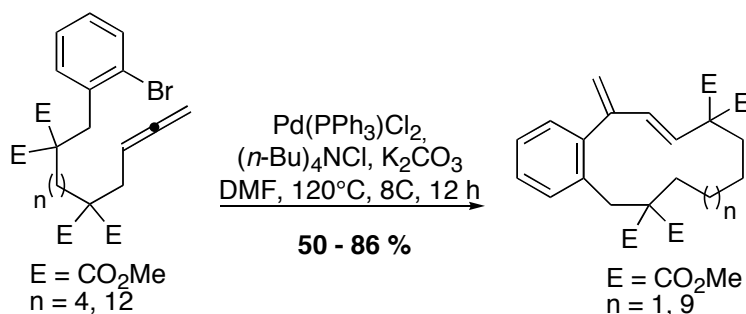


Schéma 25. Macrocyclisation

La possibilité de formation de cycles par cyclocarbopalladation a rapidement élargi son domaine d'application à la polycyclisation.

II.3.4. Réaction tandem

La réaction de cyclocarbopalladation peut également être couplée avec d'autres réactions palladocatalysées, d'électrocyclisations, ou de Diels-Alder ; ceci afin d'obtenir en une seule étape un produit final polycyclique. Il est possible d'effectuer ces séquences en version intramoléculaire ou intermoléculaire.

L'équipe d'Overman a décrit une séquence intra/intramoléculaire lors de la synthèse de l'acide scopadulcique (Schéma 26).⁷⁰ La première cyclisation intramoléculaire 6-*exo*-trig, va générer le produit avec une double liaison exocyclique disubstituée. L'espèce organopalladiée ira ensuite attaquer l'alcène trisubstitué endocyclique pour former le squelette tricyclique retrouvé dans le produit naturel. La formation de trois carbones quaternaires par cette cyclisation de Heck est l'élément important de cette synthèse.

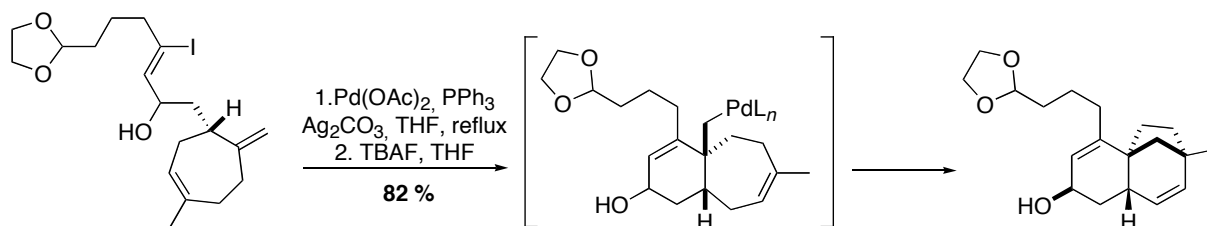


Schéma 26. Polycyclisation intra/intramoléculaire

La réaction tandem peut également présenter une séquence intra/intermoléculaire (Schéma 27). La cyclisation de type 5-*exo*-trig va ainsi former l'espèce 2,3-substituée-1,3 diénique intermédiaire qui réagira directement avec le diénophile se trouvant dans le milieu (Diels-Alder).⁷¹

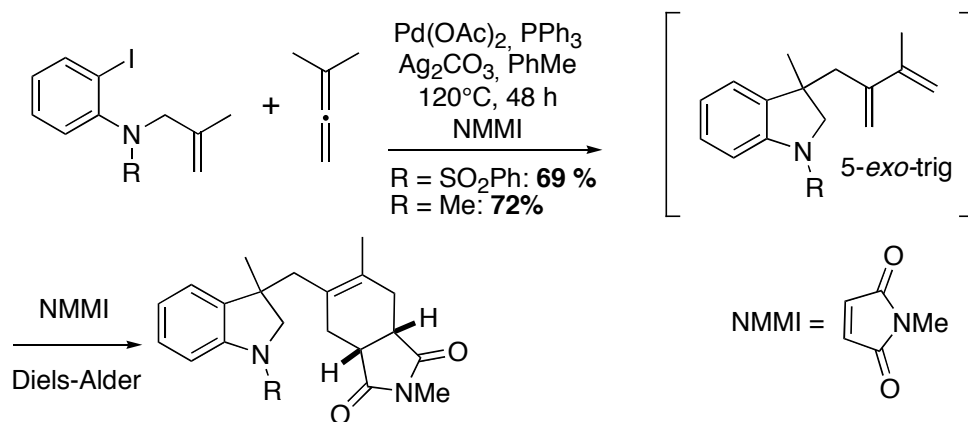


Schéma 27. Cascade intra/intermoléculaire avec un allène comme terminaison

Une polycyclisation n'est pas limitée en nombre d'étapes. En effet, le transfert de palladium peut être apporté par l'ajout de fonctions « relais » sur les substrats de départ. Des études parlent de réactions zip. Negishi *et coll.*, par exemple, ont montré ce concept par la formation d'un squelette stéroïde tétracyclique lors d'une cascade intramoléculaire palladocatalysée (Schéma 28).⁷²

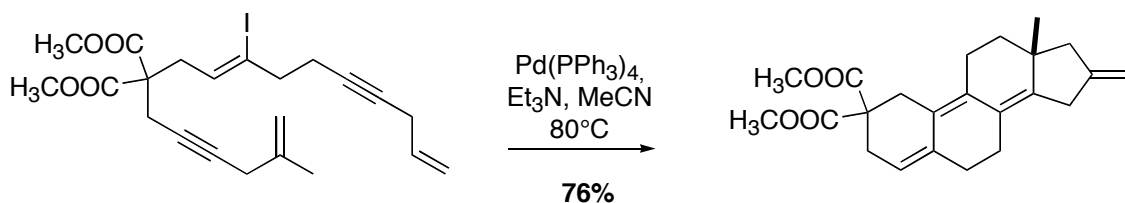


Schéma 28. Réaction zip

Le choix approprié du substrat de départ peut conduire à la réalisation d'une séquence d'événements pouvant aboutir à la formation de plusieurs liaisons C-C.⁷³ En effet, si la β -élimination d'hydrure est lente ou bloquée, en principe, l'intermédiaire organopalladié (II), issu de la première étape de carbopalladation, peut subir d'autres réactions palladocatalysées. Les alcynes s'avèrent être des meilleurs relais que les doubles liaisons, puisque la cascade ne peut pas se terminer par une déhydropalladation (Schéma 29).

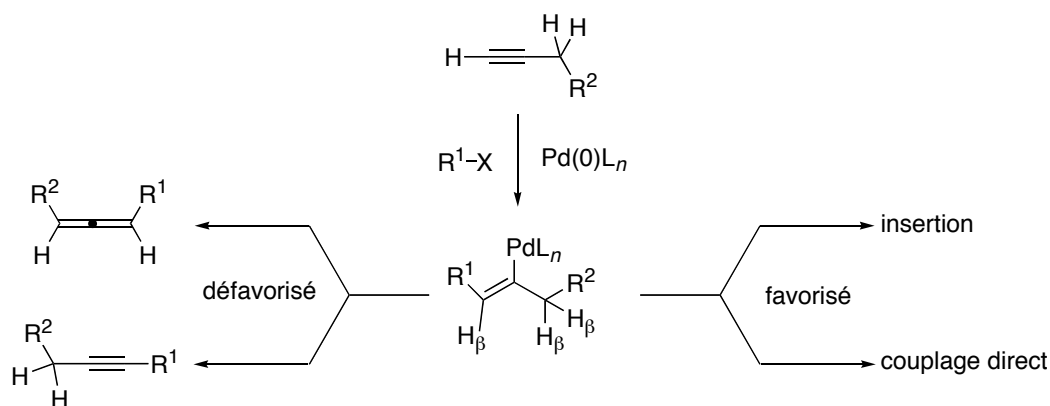


Schéma 29. β -élimination d'hydrure défavorisée dans l'intermédiaire alcénypalladium(II)

Les fonctions alcynes sont également introduites dans les substrats et réagissent avec un degré élevé de stéréosélectivité en raison de leur prédisposition élevée à la cyclisation *exo*.

D'autres réactions séquentielles intra/intermoléculaires mettent en jeu la cyclocarbopalladation suivie d'une réaction de terminaison : donneurs d'hydrures,⁷³ d'alcène,⁷⁴ de CO, ou de différents réactifs organométalliques dérivés de Al, Zr, B, Zn, ou Sn.^{75-77,78,79}

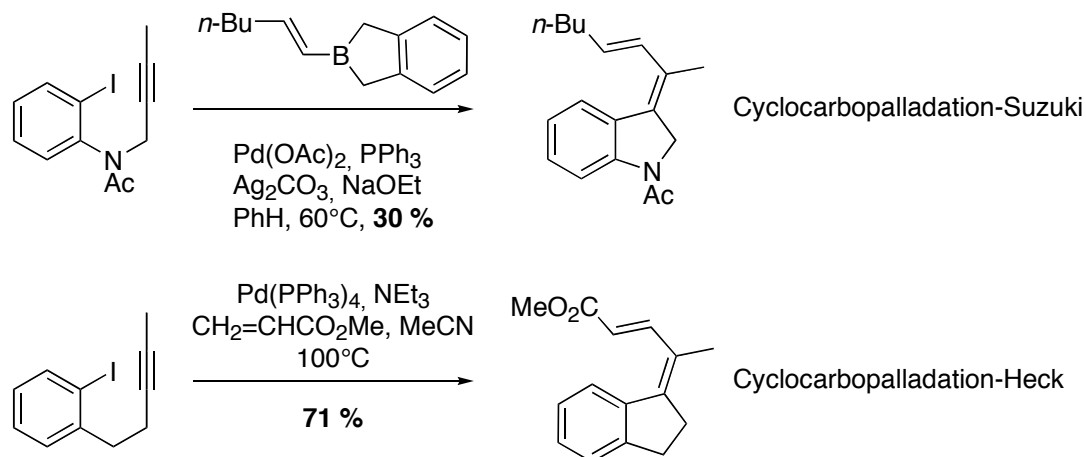


Schéma 30. Exemples de réaction tandem terminée par un couplage avec un réactif organométallique

Parmi les organométalliques impliqués dans ces réactions de couplage, les résultats expérimentaux ont révélé que :

- Le zinc est de moins en moins utilisé à cause de sa trop grande réactivité qui favorise exclusivement le couplage direct
- L'aluminium et le bore sont employés principalement pour la réaction de carbopalladation-arylation
- L'étain ou le zirconium pour la carbopalladation-vinylation
- L'étain pour la carbopalladation-alcynylation

Le potentiel de telles méthodologies s'avère très important et donne accès à des squelettes carbonés complexes. Ainsi, parmi les réactions tandem les plus prometteuses, l'association de

la cyclocarbopalladation et du couplage de Stille peut se montrer une combinaison très efficace. La séquence a été employée avec succès par les équipes de Levine et Grigg *et coll.* dans la synthèse de composés entrant dans des stratégies de synthèse totale (Schéma 31).^{80, 81}

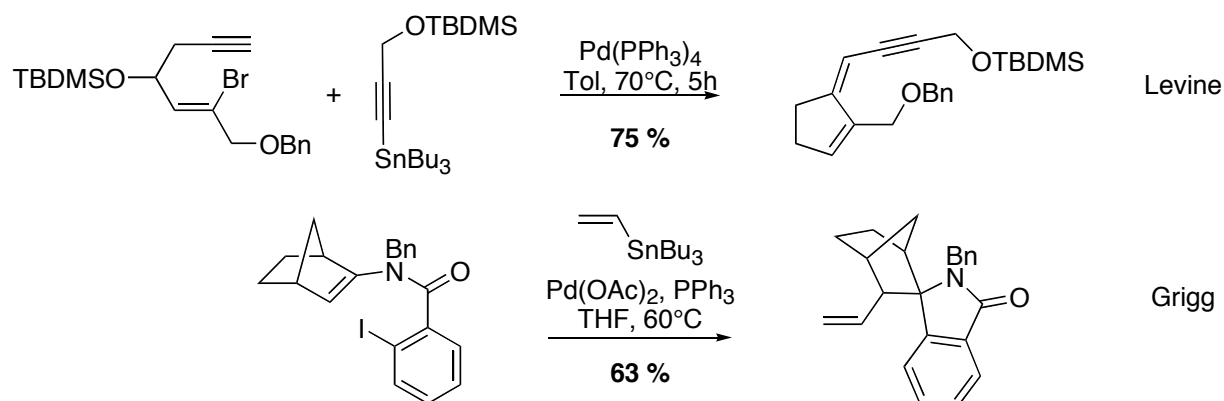


Schéma 31. Exemple de réaction tandem carbopalladation-couplage de Stille

Les organostannanes sont des composés très toxiques, parmi lesquels les dérivés trialkylétains ont été récemment suspectés d'être des agents neurotoxiques endocriniens.^{82, 83} Cependant, grâce aux conditions douces et en général neutres de la technique, la réaction de Stille demeure une méthode attractive pour la formation de liaisons C-C.

II.3.5. Rappels mécanistiques de la réaction de Stille

II.3.5.1. La réaction de Stille

La réaction de Stille est établie comme l'un des couplages palladocatalysés le plus général et sélectif au même titre que le couplage des organoborates développés par Suzuki.^{24, 84-86}

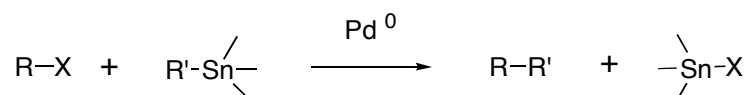


Schéma 32. Le couplage de Stille

Les premiers exemples de couplage d'organostannanes avec des électrophiles organiques ont émergé en 1976-1977 par les groupes d'Eaborn et de Kosugi.⁸⁷⁻⁸⁹ L'extension de la méthode et la compréhension du mécanisme ont été réellement concrétisées par Stille *et coll.*, en 1978, jusqu'à devenir une méthode de couplage standard.^{90, 91} Ce couplage, très sélectif est à présent couramment employé lors de la transformation de molécules hautement fonctionnalisées, en raison de sa tolérance envers de nombreux groupements fonctionnels sensibles.^{92, 93}

Le mécanisme communément accepté débute par la formation de l'espèce catalytique :

- Source de Pd(0) : Pd(PPh₃)₄, Pd(dba)₂ et Pd₂(dba)₃.S (solvant de recristallisation) avec ou sans ligands ajoutés
- Source de Pd(II) : BnPdCl(PPh₃)₂, PdCl₂(MeCN)₂ et Pd(OAc)₂ réduits en présence du réactif stannylé ou des ligands phosphines ajoutés

Généralement, un schéma réactionnel indique assez simplement le passage du Pd(II) à l'espèce Pd(0) catalytique, mais n'explique pas en détails la géométrie du Pd et de ses ligands au moment de la transmétallation.⁹⁴ Ce modèle permet de mieux appréhender chaque étape du couplage de Stille (Schéma 33) :

addition oxydante, transmétallation, élimination de l'espèce catalytique, régénération de l'espèce catalytique.

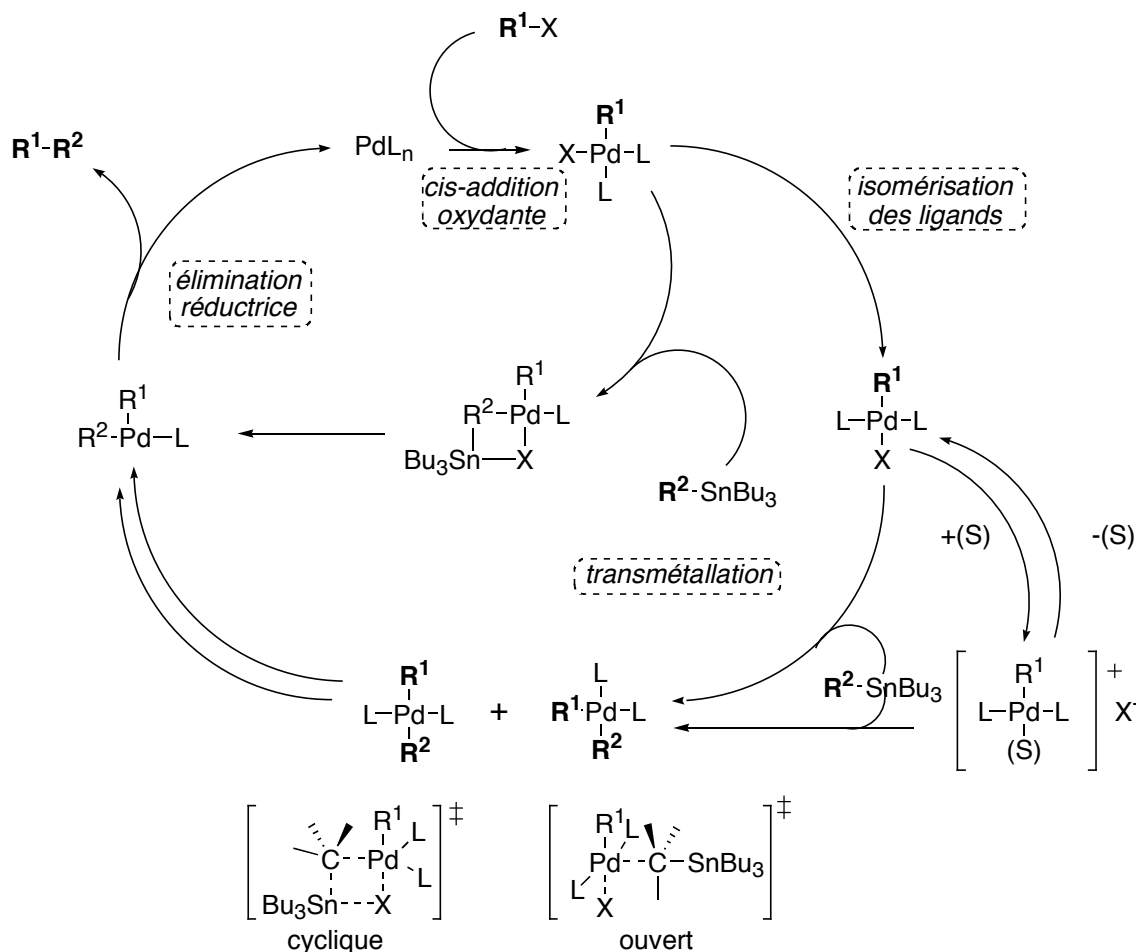
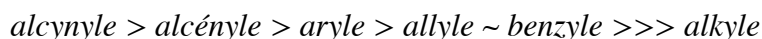


Schéma 33. Mécanisme du couplage de Stille

À présent, de nombreuses études ont validé la *cis*-addition oxydante de la liaison $\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-X}$ électrophile, suivi d'une isomérisation *cis-trans* assistée ou non par le solvant ; ce qui permet d'obtenir le complexe R-Pd-X de configuration *trans*.^{95, 96} De plus Espinet et Casado *et coll.* ont récemment décrit deux états de transition possibles lors de la transmétallation, l'un ouvert, l'autre fermé.^{97, 98} Dans les deux cas, les processus associatifs sont assistés par la formation d'un pont Pd-X-Sn . Il en résulte l'échange d'un ligand L (et non X) par R^2 pour garantir la rétention du carbone couplé (dans le cas où il s'agirait d'un carbone C_{sp}^3). Cette nouvelle approche mécanistique a l'avantage de ne plus privilégier la transmétallation comme étape limitante en accord avec les cas expérimentaux, où l'addition oxydante et l'élimination réductrice ralentissent la réaction.^{97, 99}

Il a été également montré que la vitesse de l'étape de transmétallation est dépendante du

groupement transféré par l'organostannane. L'ordre de facilité et de rapidité de transfert généralement admis est le suivant :



Pour garantir la sélectivité de la réaction, les dérivés stannylés sont souvent des dérivés de trialkylétain : ainsi un seul groupement pourra être transféré. Les tributyl stannanes sont connus pour leur toxicité moindre vis-à-vis des triméthylstannanes.

L'introduction des ligands comme des tri-2-furylphosphines, triphénylarsines et des carbènes *N*-hétérocycliques permet également d'accélérer la transmétallation de l'ordre de 100 à 1000 fois supérieure à celle des catalyseurs à base de triphénylphosphine.^{54, 100, 101} L'utilisation de sels de cuivre a permis d'observer une accélération de la réaction. Farina et Liebeskind ont été les premiers à identifier cette réactivité.¹⁰² Le cuivre ne semble pas intervenir au moment de la dissociation des ligands mais servirait de piège à des ligands libres.¹⁰³ L'usage des solvants à fort moment dipolaire tels que le DMF, DMA ou la NMP est également recommandé.

Malgré le fait que le mécanisme soit encore discuté, la réaction de Stille cumule de nombreux avantages :

- des conditions réactionnelles douces et neutres
- la stabilité des organostannanes à l'air et à l'humidité
- la tolérance à large gamme de groupements fonctionnels
- la commercialisation de nombreux dérivés stannylés

Le potentiel de telles méthodologies s'avère très important et donne accès à des squelettes carbonés complexes de produits naturels. À partir de précurseurs judicieusement choisis, les choix sont multiples. Nos travaux s'inscrivent dans ce cadre et plus généralement dans le développement de nouvelles méthodologies de synthèses organiques qui se veulent simples d'utilisation et offrent une très grande complexité structurale.¹⁰⁴

**1^{ère} partie : Etudes de la
cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig sur des
diols γ -bromopropargyliques et extension
vers d'autres méthodes**

L'étude de la réaction tandem impliquant une réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivie d'un couplage de Stille, seront traités dans cette première partie. Les résultats des études antérieures sont à l'origine de l'extension de cette réaction sur des substrats originaux.

I. Introduction

La famille des carbocycles à quatre chaînons comme le cyclobutane et cyclobutène connaît un intérêt croissant, principalement pour quatre raisons :

- leur présence dans certaines substances naturelles biologiquement actives,
- leur possible analogie avec des hétérocycles à quatre chaînons comme les β -lactames qui sont présents dans un grand nombre de structures antibiotiques et antifongiques (pénicillines...),
- la variété de leurs applications synthétiques par ouverture ou contraction de cycle, qui encourage leurs introductions dans les intermédiaires clés pour la synthèse de molécules d'importance biologique,
- leur réactivité intrinsèque basée sur leur tension de cycle, qui permet la rupture sélective d'une de ces liaisons.

I.1. Le contexte scientifique

I.1.1. Principales voies de synthèse des dérivés cyclobutaniques

Voici quelques exemples retenus

I.1.1.1. Réaction tandem intramoléculaire Michael-aldolisation

Une construction de systèmes polycycliques incluant un cyclobutane a été développée par Fukumoto, Ihara *et coll.* basée sur une réaction de Michael suivie d'une aldolisation en présence de TMSI et la base HMDS (Schéma 34).^{105, 106} Elle a été appliquée à la synthèse d'analogues de produits naturels tels que l'italicène.

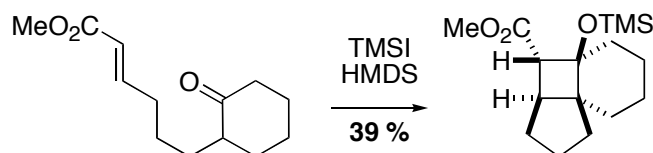


Schéma 34. Cyclisation nucléophile

I.1.1.2. Cycloaddition [2+2] par voie photochimique

La synthèse de cycles à 4 chaînons par photoactivation est une méthode très efficace, stéréo et régiosélective. L'avantage de cette réaction haute en énergie réside dans la capacité à former des molécules tendues très difficiles à synthétiser d'une autre manière.

Les structures polycycliques ainsi formées peuvent jouer le rôle d'intermédiaire dans la synthèse totale de produits naturels (Schéma 35).¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

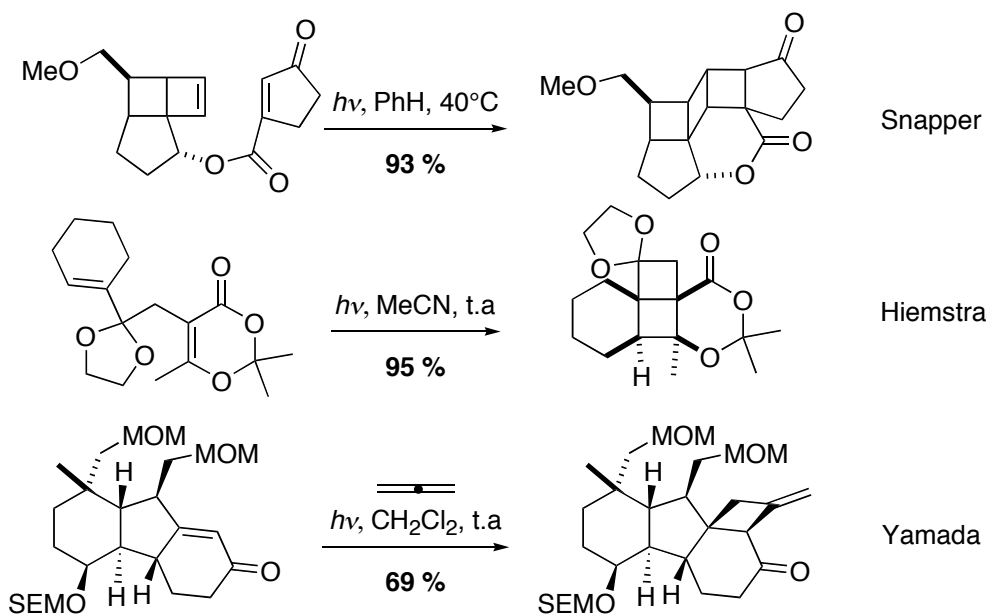


Schéma 35. Exemple de cycloaddition 2+2 photochimique

I.1.1.3. L'utilisation d'organolithiens

En 1996, Normant *et coll.* décrivaient une carbolithiation d'énynes conjugués silylés pour construire des cyclobutanes et cyclopropanes.¹¹⁰ En raison de la stabilisation de l'organolithium propargylique issu de la cyclocarbopalladation 4-*exo*-trig, la réversibilité de la carbométallation intramoléculaire du cyclobutane tendu est évitée (Schéma 36).

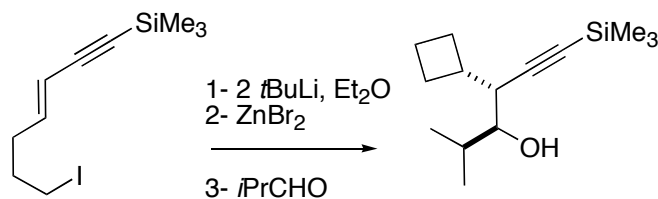


Schéma 36. Cyclisation 4-*exo*-trig nucléophile

I.1.1.4. Par voie radicalaire

Dans le cadre de développement de réactions radicalaires en cascade, Malacria *et coll.* ont mis en évidence un premier exemple de cyclisation 4-*exo*-dig.¹¹¹

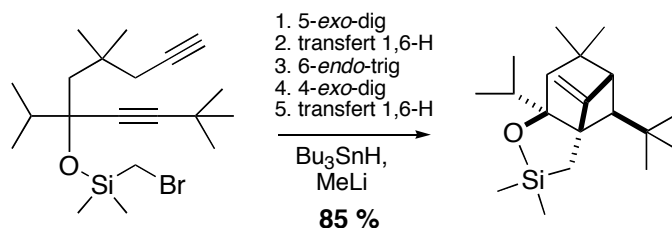


Schéma 37. Premier exemple de cyclisation 4-*exo*-dig radicalaire

Bien qu'elle soit défavorable selon les règles de Baldwin, la force motrice est maintenue par

un transfert 1,6 d'hydrogène.

I.1.1.5. Utilisation de métaux de transition

De la même manière, il existe des exemples de réactions catalysées par des métaux de transition qui permettent la formation d'un cyclobutane ou cyclobutène. Piers *et coll.* ont décrit la formation des cyclobutanes fonctionnalisés basée sur l'addition conjuguée intramoléculaire de fonctions alcényltriméthylstannanes sur des unités ester α,β -acétyléniques, en présence de CuCl (schéma 38).¹¹² Les produits finaux très tendus sont obtenus dans des conditions particulièrement douces et avec de très bons rendements.

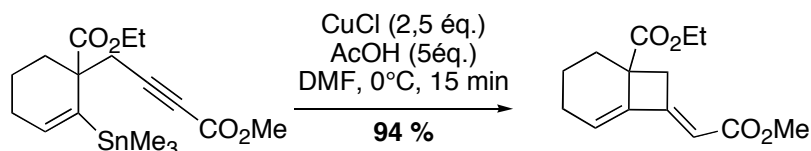


schéma 38. Cyclisation 4-*exo-dig* développée par Piers

Parmi tous les métaux utilisés pour ce genre de cyclisation, le palladium n'intervient que dans un nombre très limité d'exemples de formation de cycles à 4 chaînons. Pourtant le potentiel de ce métal est immense puisqu'il faut reconsidérer les règles établies par Baldwin. Le premier exemple est décrit par Grigg au cours de l'étude des acétates allyliques intervenants dans les réactions palladocatalysées intramoléculaires en cascade.¹¹³ En absence d'agents nucléophiles, l'intermédiaire alcényl palladium (II) interagit avec la double liaison par cyclisation 4-*exo-trig*.

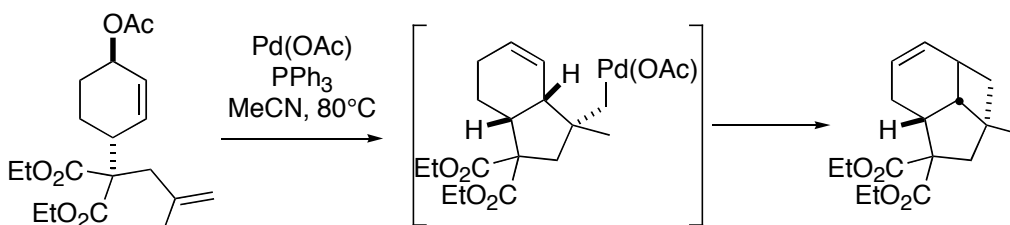


Schéma 39. 4-*exo-trig* par Grigg

I.1.2. Intérêt des cyclobutanes et des dérivés cyclobutadiènes

Les nouvelles méthodes de synthèse organique permettent d'accéder facilement à des cyclobutanes hautement fonctionnalisés avec des rendements élevés. Cette recherche active est due à plusieurs raisons.

Tout d'abord ces squelettes carbonés sont retrouvés dans un grand nombre de composés polycycliques possédant des activités biologiques.¹¹⁴⁻¹¹⁶

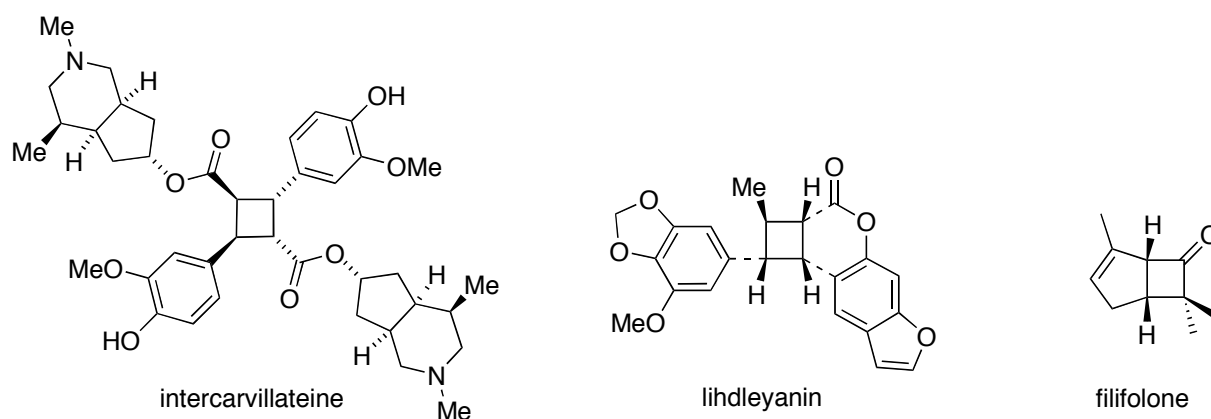


Schéma 40. Exemples de substances naturelles comportant un cyclobutane

Plus largement, la réactivité intrinsèque de ces cycles contraints leur a permis d'être utilisés comme intermédiaires de synthèse. Les cyclobutènes interviennent en tant que diénophiles; alors que les cyclobutanes, les méthylèncyclobutanes et cyclobutanones sont des outils synthétiques efficaces en photochimie, en chimie radicalaire, dans des réactions de métathèse et de polymérisations. ¹¹⁷⁻¹¹⁹

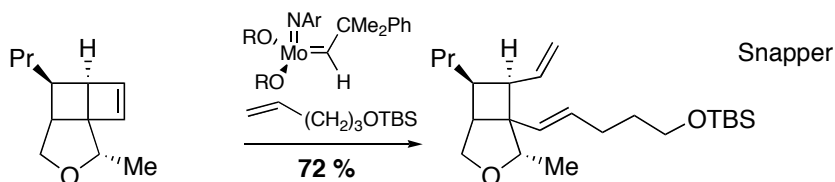
La libération des tensions de cycle à 4 chaînons (26 kcal.mol^{-1}) permet des réarrangements moléculaires efficaces. Trois transformations des cyclobutanes et cyclobutadiènes sont actuellement exploitées :

- l'ouverture de cycle
- la contraction de cycle
- l'expansion de cycle

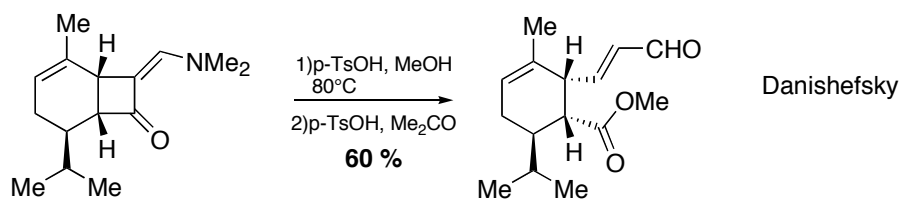
Une pléthore d'exemples est donnée pour ces processus, dans des conditions très différentes : acides, basiques, oxydantes, réductrices, radicalaires, thermolyse... en voici quelques-uns :¹²⁰⁻

Ouverture de cycle

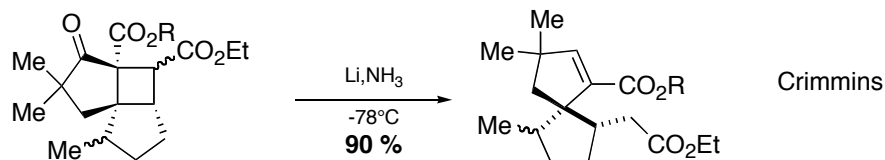
par métathèse



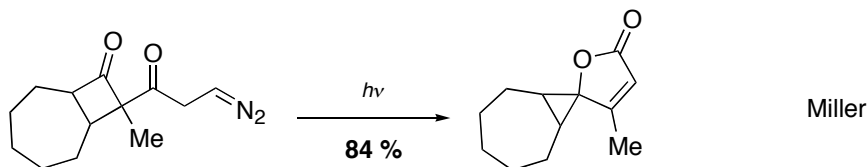
en milieu acide



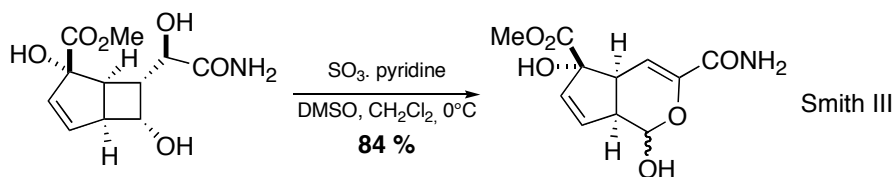
en milieu réducteur

**Contraction de cycle**

par photolyse

**Extension de cycle**

en milieu oxydant



en milieu basique

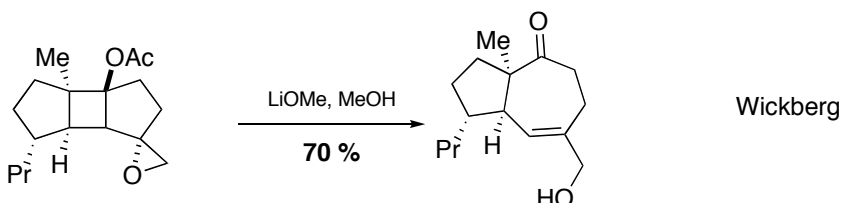


Schéma 41. Différentes transformations des cyclobutanes

I.1.3. Dimension du cycle et condition de cyclisation

De nombreux exemples de réactions intramoléculaires ont servi à établir une corrélation grossière entre les vitesses de formation et la taille des cycles formés.¹²⁶ Malgré les exceptions et la variété des réactions, l'ordre suivant est un bon guide des réactivités relatives de nombreux systèmes (principalement dans les substitutions nucléophiles) : 5 > 6 > 3 > 7 > 4 > 8-10 (du plus rapide au plus lent l'ordre en fonction de la taille de cycle).

Nous pouvons retrouver cette cohérence en décomposant l'énergie d'activation. Le ΔH^\ddagger de formation reflète en effet la tension de cycle développée au cours de la cyclisation. Pour les cycles à 3 et 4 chaînons, elle est la plus élevée, pour un ΔS^\ddagger de formation comparable à ceux de 5 à 7 chaînons. Par contre, à partir des cycles à 8 chaînons, le ΔH^\ddagger de formation diminue

alors que le ΔS^\ddagger augmente proportionnellement jusqu'à l'improbabilité de réaliser l'orientation moléculaire requise. C'est pour les cycles à 5 et 6 chaînons que la combinaison des deux facteurs est la plus favorable et donc que la vitesse est maximale. De plus, les cycles à 3 chaînons sont plus faciles à préparer que les cycles à 4 chaînons dans les mêmes conditions, principalement en raison des interactions 1,3 C-C (tensions de cycles de Dunitz-Shomaker).¹²⁷

I.2. Les études préliminaires

I.2.1. La réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig

Les travaux menés au sein du laboratoire sur les méthodologies palladocatalysées ont permis de développer une réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig sans précédent dans la littérature.¹²⁸ Après une cyclisation de type Heck intramoléculaire, la séquence réactionnelle est terminée par un couplage de Stille en présence de vinyles ou d'alcynes stannanes. Cette étude a fait l'objet de la thèse de Bahaâ Salem. Nous rappellerons ici, rapidement quelques facteurs importants qui régissent cette réaction.

Pour réaliser cette étude, les diols **1a** *anti* et **1b** *syn* ont été sélectionnés comme substrats de départ et préparés en grande quantité. La nomenclature *syn* et *anti* est utilisée pour décrire la stéréochimie relative des substituants attachés à des centres chiraux adjacents sur une chaîne carbonée en zig-zag.

Une fois les diols préparés, l'étendue et les limites de cette réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig ont été explorés. Deux schémas réactionnels ont été envisagés (Schéma 42):

- la voie A qui favorise le couplage direct de Stille pour générer les composés de type **2**,
- la voie B qui favorise la séquence réactionnelle cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivie d'un couplage de Stille pour obtenir les composés de type **3**.

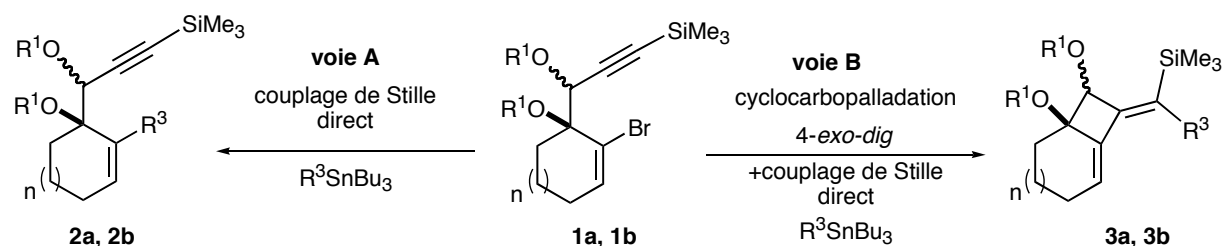


Schéma 42. Deux types de réactions possibles (Thèse B. Salem, Strasbourg 2003)

Comme nous l'avons vu précédemment, la réaction de cyclisation 4-*exo*-dig n'est pas favorisée au cours de cyclisations nucléophiles intramoléculaires d'organolithiens ou d'organomagnésiens, en accord avec les règles de Baldwin.^{111, 129} Le palladium a l'avantage d'avoir des orbitales d vacantes qui augmentent sa réactivité.

Afin de privilégier la voie B, différentes conditions réactionnelles ont été testées. Différents catalyseurs au palladium, différentes bases organiques et inorganiques ainsi que les ligands

phosphines ont été employés.¹³⁰ Nous n'obtenons que la décomposition des substrats de départ lorsque du palladium (II) est mis en solution : PdCl₂(PhCN)₂, PdCl₂(CH₃CN)₂, PdCl₂(AsPh₃)₂. Le système catalytique Pd(OAc)₂/PPh₃ est souvent employé pour des carbopalladations de type Heck intramoléculaires. Dans notre cas précis, ces conditions réactionnelles favorisent exclusivement le produit **2** issu du couplage direct de Stille. L'apport d'additifs comme le sel de Et₄NCl, les sels d'argents,¹³¹ ou de Et₃N,³⁹ conduisent au même produit alors que les bases comme K₂CO₃ ou Na₂CO₃ augmentent les dégradations du substrat initial.

Par contre, l'utilisation de Pd(PPh₃)₄ dirige la réaction uniquement vers le produit **3** résultant de la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig terminée par un couplage de Stille. Notons que, jusqu'à présent, seul le Pd(PPh₃)₄ s'est montré efficace pour cette conversion. Les autres sources de palladium (0) ne livrent que des traces du cyclobutane. De plus, différents solvants ont été testés : le THF, le DMF, le NMP et le CH₃CN, solvants polaires aprotiques accélèrent la dégradation du diol **1** de départ. Le benzène s'avère être le meilleur solvant pour cette réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig. Le toluène permet de réaliser cette séquence, les rendements sont un peu moins bons.

En conclusion, les meilleures conditions réactionnelles qui ont été retenues pour la suite de ces travaux, sont :

10 mol% de Pd(PPh₃)₄, 1,3 équiv. de réactif stannylé dans le benzène à 85°C.

Une deuxième étude a été accomplie afin de rationaliser et de déterminer l'influence des paramètres structuraux des substrats initiaux sur la séquence en cascade cyclocarbopalladation-couplage de Stille.

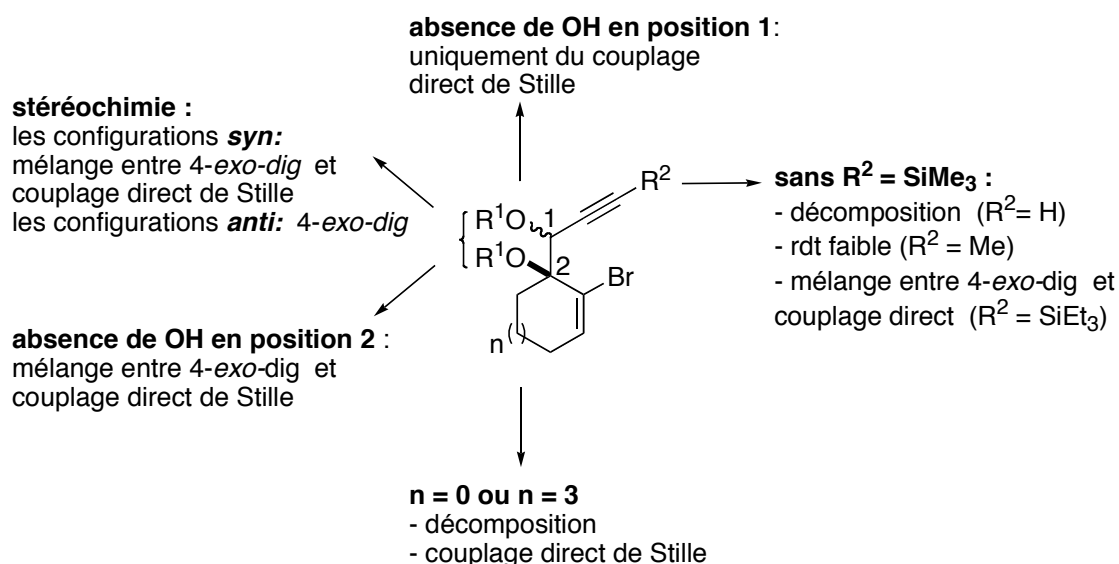


Schéma 43. Influence des paramètres structuraux sur la cyclocarbopalladation

Les meilleurs résultats sont obtenus en présence des substrats à 6 et 7 chaînons qui entraînent exclusivement la cyclocarbopalladation accompagnée du couplage de Stille. La présence de la fonction diol est également essentielle pour influencer le sens de la réaction (A < B). Dans les conditions réactionnelles optimisées, il a été observé que le 1^{er} alcool propargylique (position 1)

est nécessaire à la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig. En revanche, un mélange des produit **2** et **3** est obtenu lorsque la fonction alcool en position propargylique est éliminée (position 2). L'apport de la fonction diol correspondante est prouvée et nécessaire pour réaliser la cyclocarbopalladation.

Pour compléter cette étude de l'influence des paramètres structuraux, une variation de la substitution de la triple liaison a été effectuée. L'alcyne vrai correspondant ne semble pas efficace puisque la décomposition du mélange est observée. Lorsque la position terminale est substituée par un méthyle, le cyclobutanediol est obtenu avec des rendements moindres. Le triéthylsilyle, plus encombré et plus électrodonneur que les trois autres, conduit à des résultats plus hétérogènes : la réaction de Stille intervient davantage. Finalement, la substitution de la triple liaison avec un groupement triméthylsilyle apparaît être un bon compromis aussi bien d'un point de vue électronique que stérique.

La stéréochimie du diol *syn* et *anti* est aussi un élément majeur pour l'orientation de la triple liaison à proximité ou non du bromure vinylique (Schéma 44). La différence de réactivité observée entre les deux diols peut s'expliquer par l'intervention de la liaison hydrogène intramoléculaire qui peut avoir un effet stabilisant pour une configuration donnée. Dans le cas du diol **1a** *anti*, elle préorganiserait une disposition géométrique favorable à la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig, en plaçant la triple liaison à proximité du centre palladié (issu de l'addition oxydante).

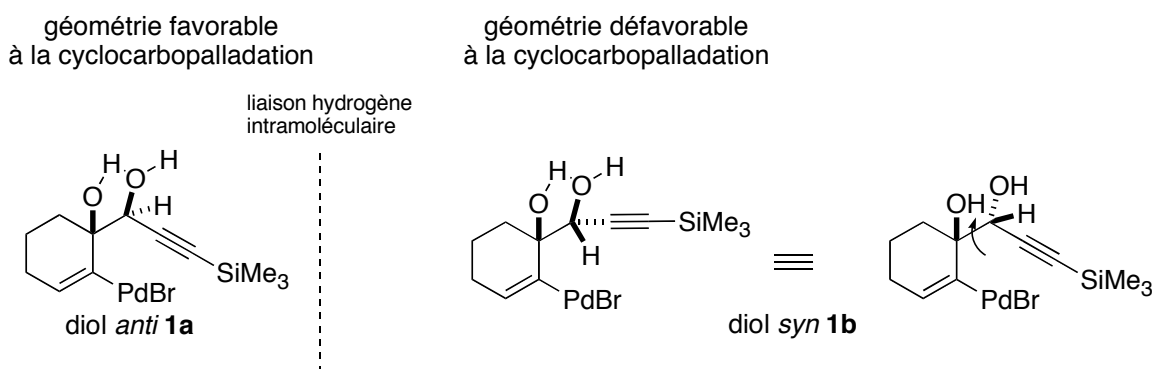
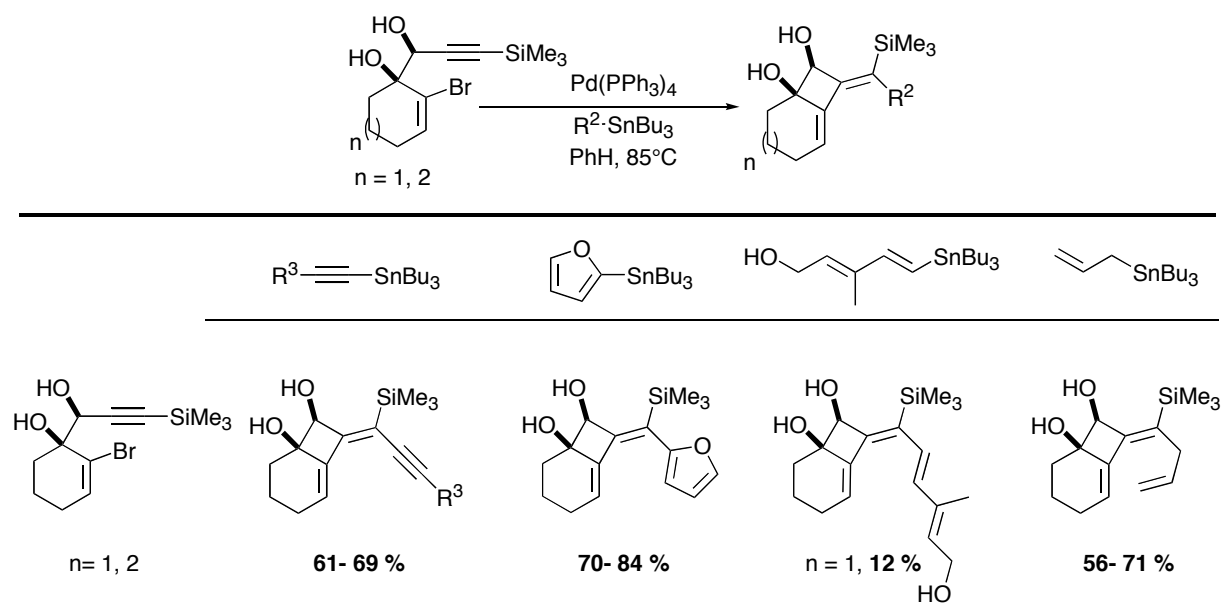


Schéma 44. Influence de la liaison intramoléculaire sur le cours de la réaction

Pour résumer, la réaction de cyclocarbopalladation est la plus efficace en présence du diol **1a** de configuration *anti* dont la triple liaison est protégée par un groupement triméthylsilyle.

I.2.2. Variations des dérivés stannylés

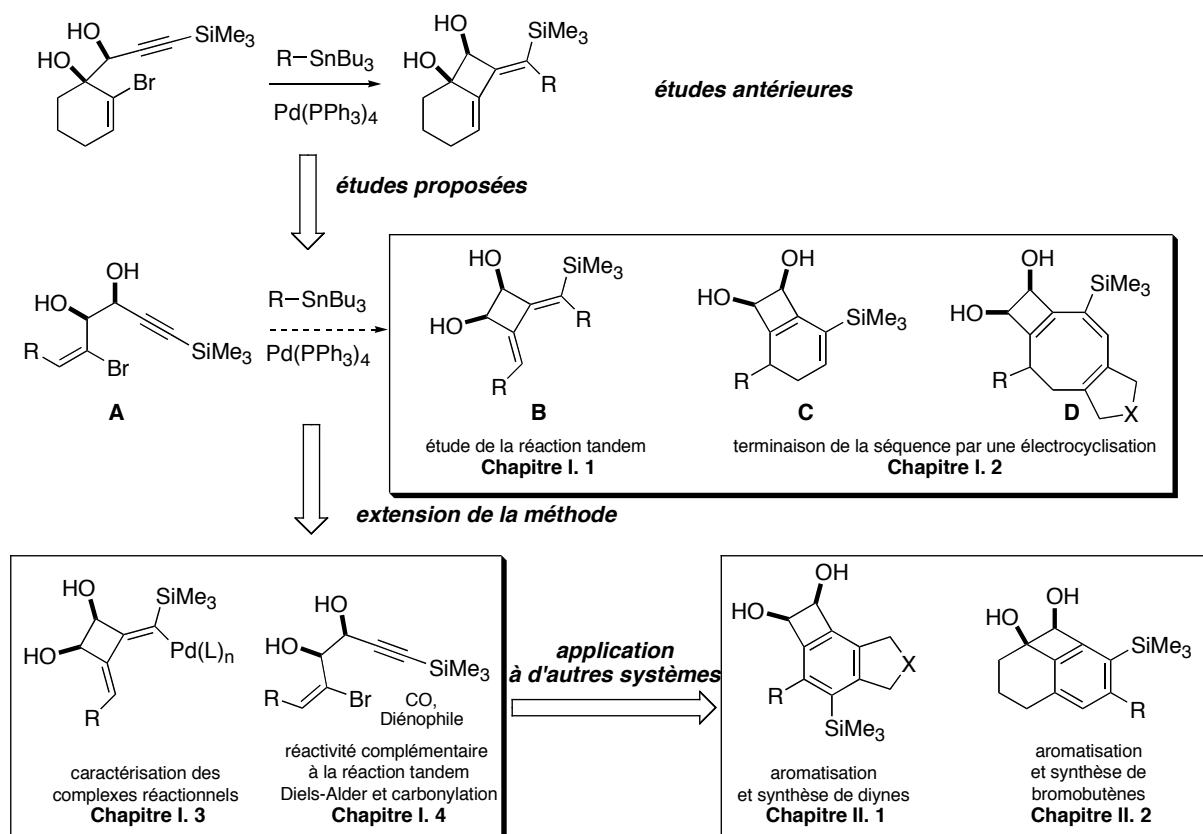
La cyclisation intramoléculaire des substrats initiaux a été réalisée en présence d'un panel de différents dérivés stannylés. Ainsi, la réaction est tout aussi efficace et exclusive en présence d'alcynes, de vinyles, d'allyles et d'hétéroaromatiques tributylstannanes (Tableau 5).

Tableau 5. Cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig en présence des dérivés stannylés (Thèse B. Salem)

I.3. Objectifs et choix du substrat

Compte tenu des résultats antérieurs sur la réaction tandem de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig terminée par un couplage de Stille, une nouvelle étude a été initiée pour appliquer cette méthodologie à des substrats apportant une diversité moléculaire et structurale supplémentaires. Malgré les efforts considérables effectués sur les diols propargyliques β -bromés cycliques (de 5 à 7 chaînons), les rendements ont souvent été versatiles avec les deux réactions en compétitions.

Il était donc intéressant d'étudier la réaction tandem sur divers diols propargyliques γ -bromés acycliques de type **A** afin d'évaluer les stabilités des composés et d'optimiser les rendements (Schéma 45). Facilement préparés, ils seront donc placés en présence de dérivés stannylés dans les conditions classiques de Stille. La cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig pourra ainsi précéder le couplage de Stille pour donner des cyclobutanediols hautement fonctionnalisés (**B**, **C**, **D**) en une seule étape (chapitre I.1). Ces squelettes carbonés de type bis(alkylidène) cyclobutane pourraient avoir un intérêt particulier comme intermédiaires clés lors d'une synthèse totale. L'instabilité des cyclobutanediols cycliques observés lors des études précédentes est à l'origine de la décomposition thermique après un long temps d'exposition. Il serait ainsi intéressant d'évaluer l'apport d'une irradiation aux micro-ondes permettant de diminuer sensiblement le temps de chauffage.

Schéma 45. Objectifs de la 1^{ère} Partie

La variété des réactifs stannylés utilisés pourra, dans certains cas, donner lieu à une électrocyclisation en fin de la séquence réactionnelle (chapitre I. 2). Nous nous attacherons à promouvoir cette réaction tandem en caractérisant les intermédiaires réactionnels (chapitre I.3), et d'augmenter la complexité structurale des produits finaux par extension de la réaction de terminaison (chapitre 1.4). Dans un 2^{ème} chapitre, nous montrerons que cette méthodologie peut s'appliquer à des substrats choisis spécifiquement qui permettront d'obtenir divers systèmes polycycliques aromatiques (chapitre II.) par deux voies de synthèse différentes.

Chapitre 1 : Etude de la cyclocarbopalladation 4-*exo-dig*

I. Étude de la réaction de cyclocarbopalladation des diols γ -bromopropargyliques acycliques

I.1. Démarche expérimentale

I.1.1. Approche proposée

L'étude sera basée sur des substrats dont la fonction bromure vinylique est substituée ou non par un groupement électrodonneur. Le diol propargylique sera préparé sous forme racémique pour les diastéréoisomères *syn* et *anti*, et sera également protégé sous forme de dioxolane. Les différents substrats obtenus seront testés sous diverses conditions d'irradiation en présence de divers tributylstannanes afin d'évaluer l'influence des modifications structurales sur la faisabilité de la cyclocarbopalladation 4-*exo-dig*.

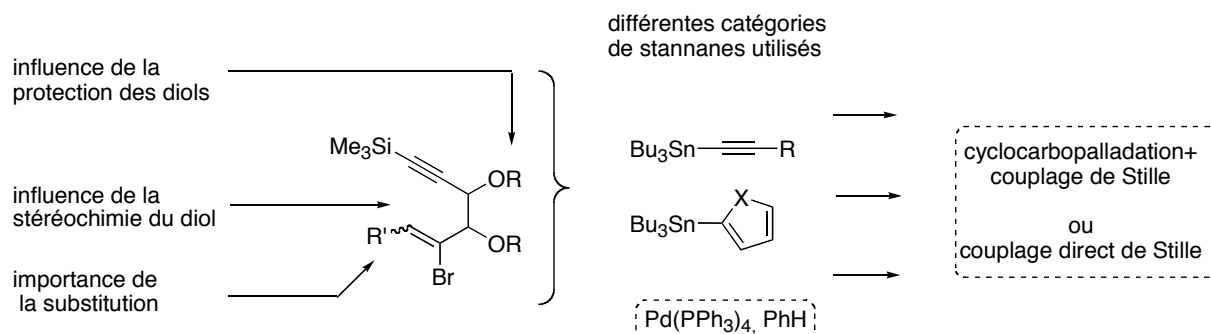


Schéma 46. Résumé de l'approche expérimentale

Chacun des substrats sera mis en présence d'un réactif stannylé (1,3 équiv.) dans de nouvelles conditions réactionnelles compatibles avec une irradiation par micro-ondes, tout en tenant compte des résultats antérieurs. La solution est dégazée au préalable à l'argon, pour éviter que le catalyseur ne soit trop vite oxydé en présence d'oxygène puis elle est sera chauffée. Le suivi se fait sur CCM. Le milieu réactionnel vire souvent au noir.

Les analyses par RMN ^{13}C et 2D permettront d'identifier le produit de la réaction tandem du produit de Stille.

=

I.2. Plan de Synthèse

I.2.1. Synthèse des réactifs

I.2.1.1. Protection des alcynes

Pour réaliser cette étude, différents alcynes stannanes ont été synthétisés par métallation des alcynes vrais correspondants. Nous décrivons également des alcynes stannanes utilisés dans la deuxième partie du manuscrit, ayant la même stratégie de synthèse. Ce sont des réactifs que l'on peut conserver à -20°C, sous argon pour une très longue durée. Ils peuvent facilement être préparés en grande quantité. La seule précaution à prendre est d'utiliser une silice traitée à la triéthylamine lors de chromatographie, afin d'éviter leurs protodestannylation en milieu acide.

La métallation sous conditions basiques nécessite une protection des alcools commerciaux par un groupement silylé afin d'éviter l'addition surnuméraire du chlorure de tributyl stannane. L'ajout d'une base comme l'imidazole, en présence de chlorure silylé dans le DMF anhydre, permet d'obtenir les alcools protégés correspondants (Schéma 47).¹³²

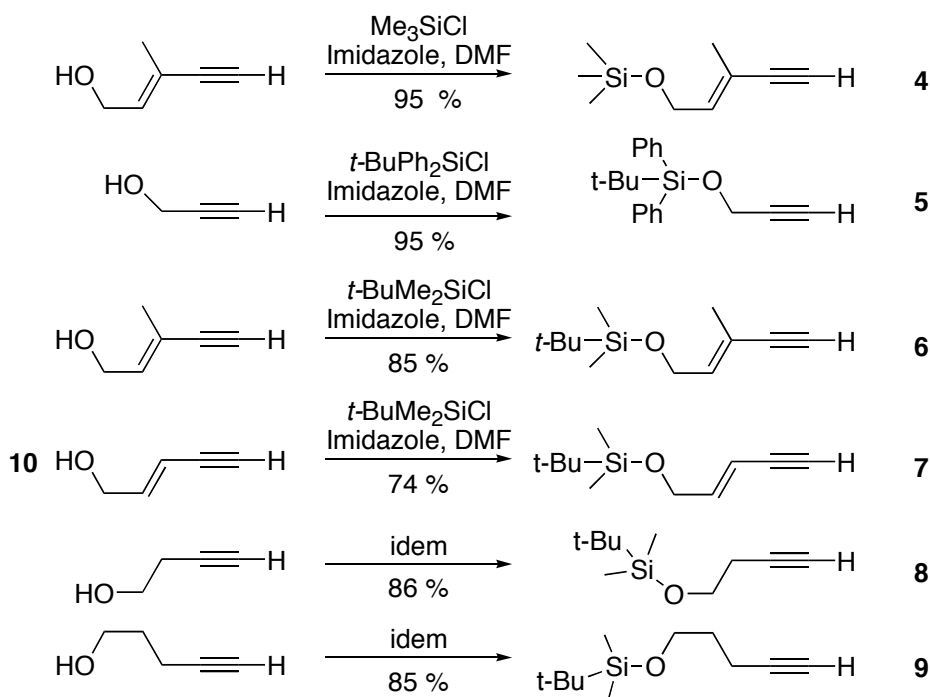


Schéma 47. Protection des alcools

Le (E)-2-penten-4-yn-1-ol **10** a été préparé à partir d'épichlorhydrine, qui réagit avec l'acétylure de sodium formé *in situ* à partir d'acétylène et d'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide (Schéma 48).¹³³

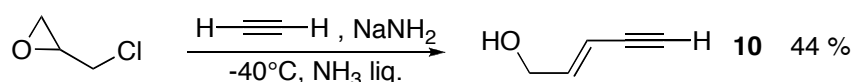
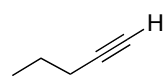
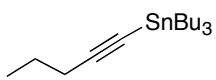
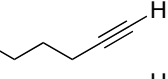
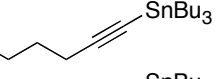
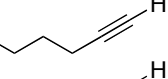
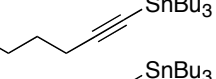
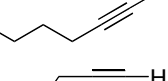

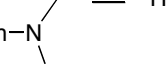
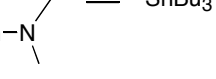
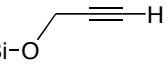
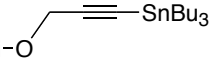
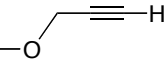
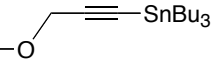
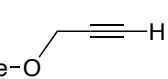
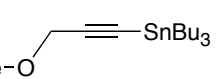
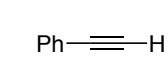
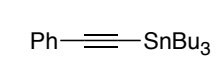
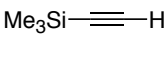
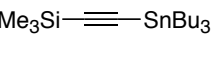
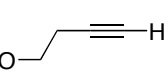
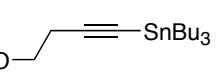
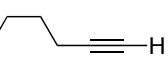
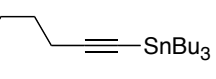
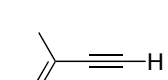
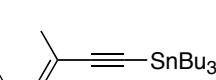
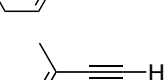
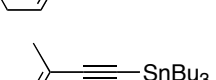




Schéma 48. Préparation du (E)-2-penten-4-yn-1-ol

I.2.1.2. Synthèse des alcynes stannanes

Tous les dérivés stannylés sont obtenus par la formation de l'espèce organolithiée résultant de l'action du *n*-Buli sur les alcynes vrais à -78°C dans le THF anhydre (Tableau 6). La stannylation est réalisée par l'ajout au goutte-à-goutte du chlorure de tri-*n*-butylétain en laissant revenir le milieu réactionnel à température ambiante. Dans le cas précis des alcools **24** à **26**, cette méthode utilisant des conditions fortement basiques est incompatible avec la fonction énynes. C'est pourquoi la métallation est réalisée par le Grignard correspondant formé *in situ*. La méthode s'avère beaucoup plus douce. Les rendements globaux pour cette étape d'addition sont bons voir très élevés (jusqu'à 99 %).

entrées	alcyne vrai	conditions utilisées	Stannylation des alcynes	
1		a		11 88 %
2		a		12 89 %
3		a		13 83 %
4		a		14 77 %
5		a		15 85 %
6		a		16 95 %
7		a		17 99 %
8		a		18 77 %
9		a		19 92 %
10		a		20 89 %
11		a		21 96 %
12		a		22 95 %
13		b		23 99 %
14		b		24 82 %
15		b		25 89 %

conditions réactionnelles: a) *n*-Buli, Bu_3SnCl , -78°C -> t.a., THF; b) EtMgBr , Bu_3SnCl , t.a., THF

Tableau 6. Préparation des alcynes stannanes par stannylation

I.2.2. Synthèse des substrats

I.2.2.1. Préparation des aldéhydes- α,β -insaturés- α -bromés

La synthèse des diols γ -bromopropargyliques acycliques débute par la synthèse des aldéhydes α -bromés correspondants. Ces derniers sont synthétisés en grande quantité, par une addition électrophile de brome sur les aldéhydes- α,β -insaturés correspondants (Schéma 49). L'élimination d'acide bromohydrique après l'ajout d'une base conduit aux aldéhydes- α,β -insaturés α -bromés.^{134, 135}

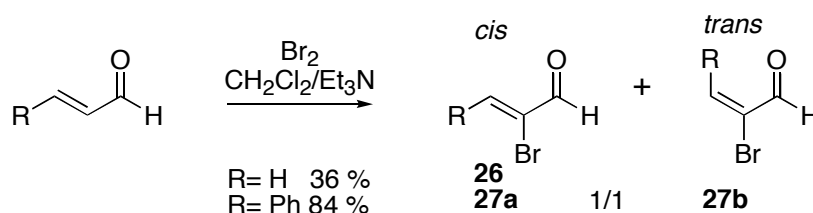


Schéma 49. Préparation des aldéhydes α -bromés

Cette addition/élimination sur le *trans*-cinnamaldéhyde permet d'obtenir les stéréoisomères α -bromé cinnamiques **27a** et **27b** avec un rendement de 84 %. Le rapport entre les formes *cis* et *trans* est de 1 pour 1, car l'addition rapide de Et₃N empêche l'équilibre uniquement vers le produit thermodynamique (le *cis* **27a**). Nous avons opté pour ces conditions réactionnelles qui favorisent la formation des deux stéréoisomères pour pouvoir obtenir les diols *cis* et *trans*. Ils sont facilement séparés par chromatographie sur gel de silice et rapidement engagés pour la réaction suivante. En effet, le produit **27b** s'isomérise en quelques heures vers le produit thermodynamique le plus stable (**27a**).

Nous avons également synthétisé un aldéhyde- α,β -insaturé- α -bromé- β -alkylé **33**, en introduisant une chaîne N-tosyl par une séquence réactionnelle plus longue. Deux stratégies ont été simultanément étudiées (Schéma 50).

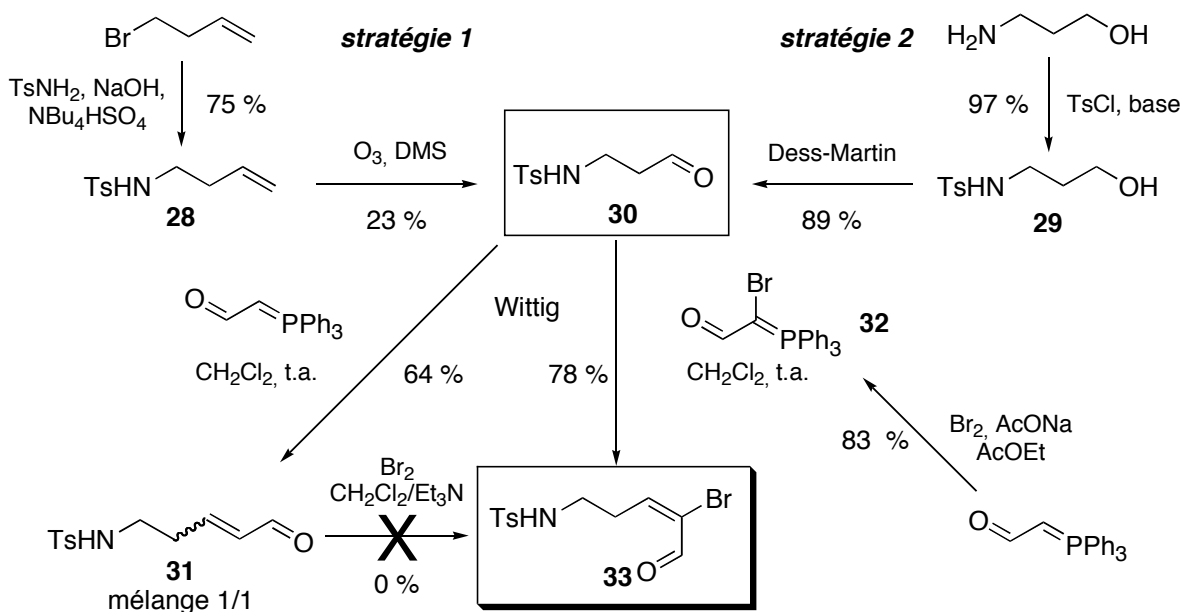


Schéma 50. Synthèse de l'aldéhyde- α,β -insaturé- α -bromé- β -alkylé **33**

La synthèse du 3-*N*-3-(4-méthyl)phénylsulfonylamido-propanal **30** a d'abord été réalisée par alkylation de la tosylamine par le bromobut-4-ène. Mais le clivage oxydant par ozonolyse n'a pas été satisfaisant puisque les meilleures conditions ont permis d'obtenir **30** avec un rendement de 23 %. La deuxième stratégie, plus efficace, commence par la protection du γ -amino-alcool (**29**, 97 %) et se poursuit par son oxydation en présence du réactif de Dess-Martin.¹³⁶ Cette approche présente l'avantage de permettre la synthèse de ce produit en grande quantité (86 % sur deux étapes).

Nous avons ensuite fait réagir l'aldéhyde **30** avec le (triphénylphosphoranylidène) acétaldéhyde commercial dans une réaction de Wittig à température ambiante. Un mélange d'isomères **31** est obtenu, mais il n'est pas séparé puisque dans chaque cas, la bromation/élimination des aldéhydes- α,β -insaturés **31** conduira au même produit **33**. Les différentes conditions réactionnelles testées n'ont pas permis d'isoler **33** par cette méthode. C'est pourquoi nous avons entrepris d'insérer le brome directement sur l'ylure de phosphonium, à partir de la méthode décrite par Maerkl.¹³⁷ Cet ylure **32** stabilisé réagit avec l'aldéhyde **30** pour donner exclusivement le *cis*-bromoaldéhyde γ -alkylé **33** avec un rendement de 78 %.

I.2.2.2. Synthèse des diols par addition nucléophile

Pour la suite, ces différents bromoaldéhydes **26-27** et **33** sont séparément soumis à l'addition nucléophile 1,2 du lithien.

L'introduction de la triple liaison se fait facilement à partir du précurseur **35** qui peut être préparé en grande quantité en 2 étapes, avec un rendement global de 84%, à partir de l'alcool propargylique commercial (Schéma 51).

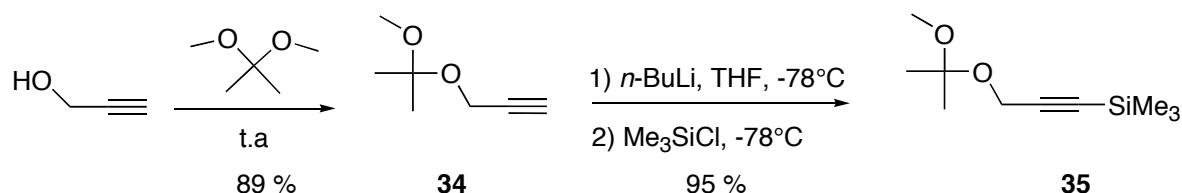
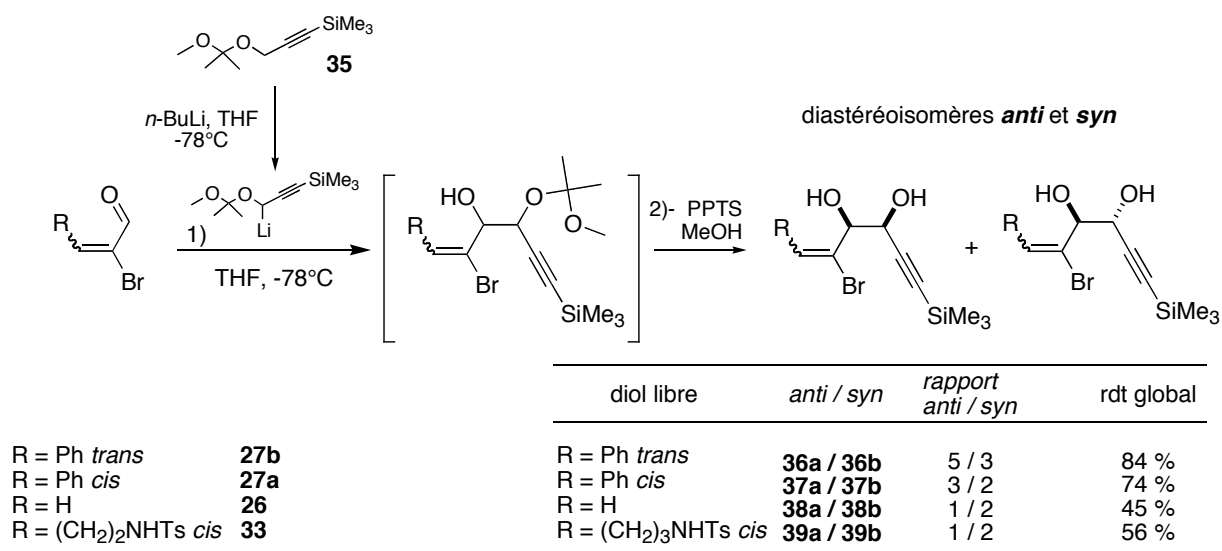


Schéma 51. Préparation de l'alcool propargylique diprotégé

L'addition du lithien, préparé *in situ* à partir de l'alcyne **35** en présence de *n*-BuLi à -78°C , à une solution de l'aldéhyde conjugué α -bromé dans le THF, refroidit à -78°C , conduit au mélange des deux alcools diastéréoisomères. Ce mélange est directement hydrolysé en présence de PPTS pour donner les diols libres *syn* et *anti* qui sont purifiés par chromatographie (Schéma 52).

Schéma 52. Préparation des diols *syn* et *anti*

La stéréochimie des diols a été déterminée par des expériences NOESY des dioxolanes correspondants, préparés en présence d'un large excès de 2,2-diméthoxypropane et d'une quantité catalytique de *p*-TsOH. En bloquant les géométries, nous avons ainsi pu déterminer la stéréochimie relative des diols (Schéma 53):

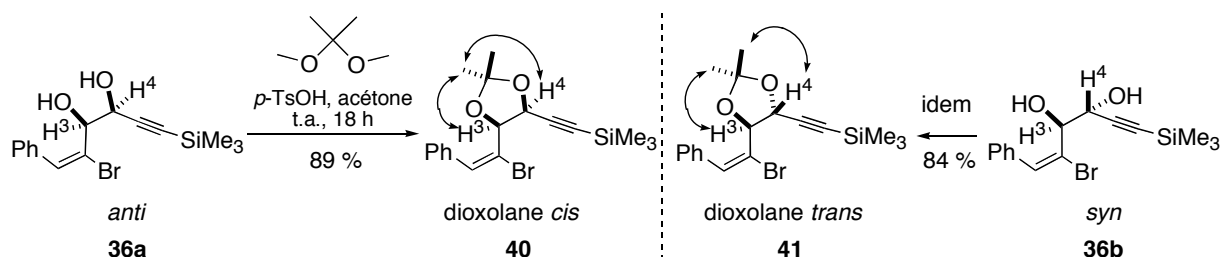


Schéma 53. Détermination de la stéréochimie des diols

Dans le cas du dioxolane **40** *cis* issu du diol **36a** *anti*, l'effet NOE révèle une corrélation entre chaque hydrogène au pied de l'acétonide et d'un seul et même méthyle de l'acétonide. Ceci montre que les deux protons sont bien en relation *cis*.

En revanche, pour le dioxolane **41** *trans* issu du diol **36b** *syn*, un effet NOE différent est observé pour chaque hydrogène au pied de l'acétonide avec chaque méthyle. Ces deux signaux s'expliquent par une stéréochimie *trans* des alcools.

I.3. Deux réactions en compétition

Placés dans les conditions de Stille, en présence de Pd(PPh₃)₄ et d'un alcyne stannique dans le benzène, les substrats peuvent évoluer (Schéma 54) :

- soit dans une réaction *intermoléculaire* de couplage direct de Stille,
- soit dans une réaction *intramoléculaire* de cyclocarbopalladation sur la triple liaison suivie du couplage de Stille.

Comme nous l'avons vu précédemment, ces deux réactions sont en compétition. Elles débutent toutes les deux par la même étape d'addition oxydante pour donner le même intermédiaire Pd(II). En général, la réaction intramoléculaire est plus favorable que la réaction intermoléculaire, pour des raisons entropiques et enthalpiques.

Ainsi, l'attaque nucléophile de type Heck de l'espèce organopalladiée (II) sur le carbone digonal sera cinétiquement plus favorable à la transmétallation de l'organostannane. Toutefois, l'étape d'insertion est un processus réversible et le cours de la réaction peut se placer sous contrôle thermodynamique pour conduire au produit final le plus stable. Par la suite, les conditions d'un couplage de Stille classique, par transmétallation et élimination réductrice génèrent le produit de cyclocarbopalladation.

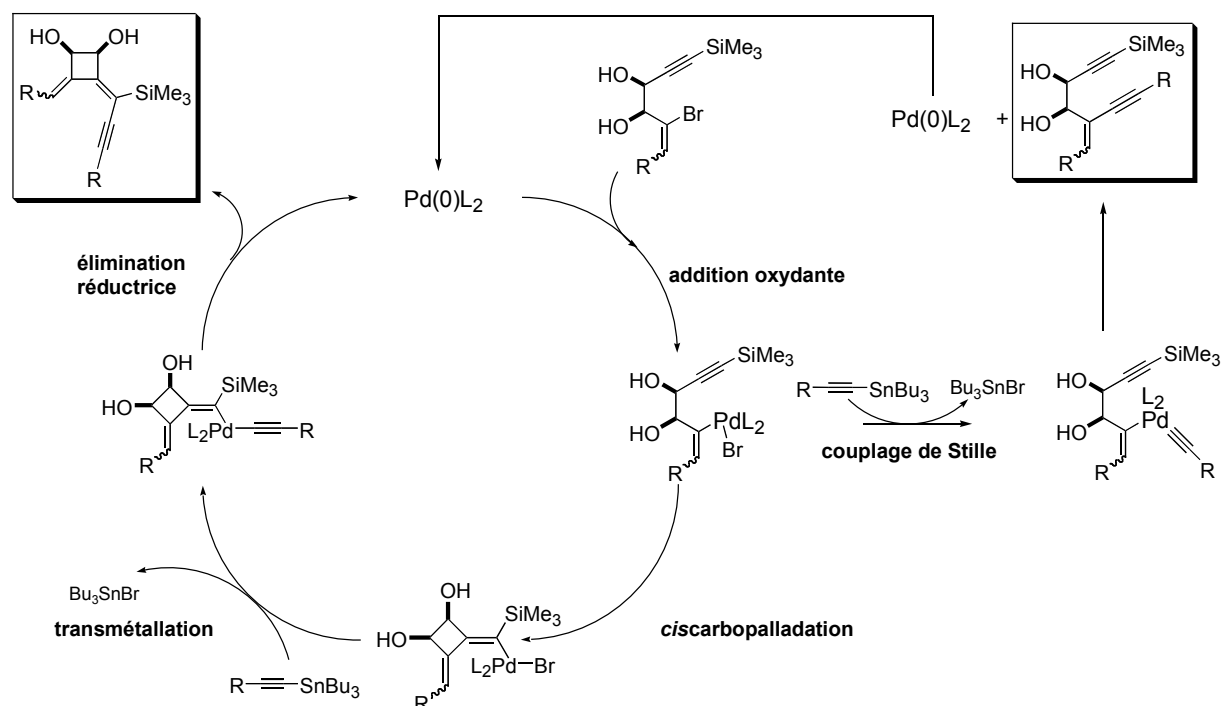


Schéma 54. Les deux mécanismes concurrents

I.4. Irradiation sous micro-ondes

I.4.1. Rappels bibliographiques

En 2004, pas moins de 2000 articles ont été publiés dans le domaine de la Synthèse Organique Assistée par Micro-onde (MAOS) depuis les premières publications traitant du rôle des micro-ondes dans les processus de transformations chimiques rédigées par Gedye et Giguere/Majetic en 1986.^{138, 139} Le domaine d'applications s'est élargi jusqu'à s'étendre aux principaux domaines de chimie : chimie hétérocyclique, chimie organométallique, radiochimie, photochimie et chimie combinatoire.¹⁴⁰

À présent, de nombreux groupes de recherche académiques et industriels utilisent la MAOS pour optimiser rapidement les réactions, définir de nouvelles réactivités, faire réagir des molécules sensibles. De nombreuses revues décrivent ces méthodes, et toutes s'accordent sur

les bénéfices apportés par l'irradiation aux micro-ondes :¹⁴¹⁻¹⁴⁵

- rapidité des réactions : temps d'irradiation de quelques minutes à des températures élevées mais homogènes, et souvent combiné à des effets de pressions,
- propreté des réactions : la pureté des produits isolés est déterminée par un court temps d'exposition aux températures élevées,
- rendements augmentés.

Les micro-ondes utilisées en synthèse organique opèrent à une fréquence fixe de 2,45 GHz, pour une longueur d'onde de 12,24 cm pour ne pas interférer avec les réseaux de communication. L'énergie du photon émis est ainsi de 0,0016 eV, ce qui est insuffisant pour casser les liaisons chimiques (l'énergie du mouvement brownien est supérieure). Les micro-ondes ne peuvent pas induire de réactions chimiques.¹⁴⁶ « Chauffer » des produits organiques par micro-ondes est en réalité le résultat d'interactions entre les molécules. Une partie de l'énergie apportée par l'onde électromagnétique est réellement convertie en chaleur.

Les molécules polaires possèdent la propriété de s'orienter le long d'un champ électrique. En l'absence de ce phénomène de polarisation dipolaire, les molécules (les dipôles) n'ont pas d'orientation particulière et sont soumis uniquement au mouvement d'agitation brownien. De ce fait, lorsque le milieu est soumis à des champs électriques oscillants, le mouvement des dipôles induit des tensions d'agitation et des frictions qui seront dissipées par un dégagement de chaleur homogène.

Traditionnellement en synthèse organique, l'apport d'énergie provient d'une source externe de chaleur (Tableau 7). En fonction des matériaux utilisés, le transfert énergétique est ralenti et perd de son efficacité ; ce qui se traduit par une température de réacteur supérieure au mélange réactionnel. Au contraire, l'irradiation aux micro-ondes fournit directement un chauffage volumétrique intranucléaire des molécules (solvants, réactifs, catalyseurs) présentes dans la solution. La répartition de la chaleur dans le réacteur est concentrée là où les échanges énergétiques sont prépondérants (Figure 4).¹⁴⁷

Irradiation micro-ondes	Irradiation thermique
couplage énergétique	conduction/conversion
chauffage intranucléaire	chauffage superficiel
rapide	lent
volumétrique	en surface
sélectif	non sélectif
dépendant des propriétés des substrats	indépendant des substrats

Tableau 7. Opposition entre le chauffage thermique et sous micro-ondes

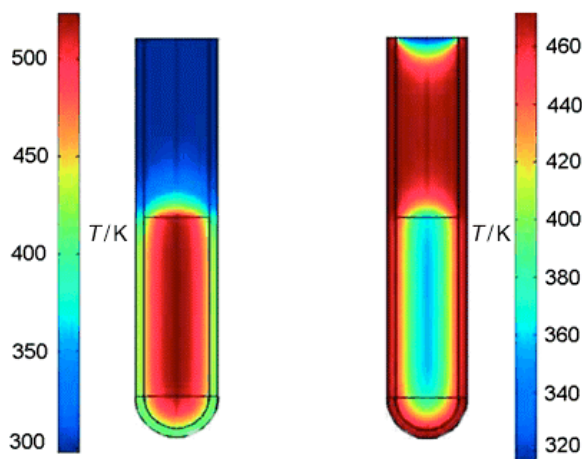


Figure 4. Gradient de température au cours d'une irradiation thermique (droite) et sous micro-ondes (gauche)

I.4.2. « L'effet micro-onde »

Depuis que cette méthode est appliquée en synthèse organique, bien des auteurs s'accordent sur un effet non-thermique des micro-ondes. Le débat et les controverses sont toujours d'actualité.¹⁴⁸ Dans la majorité des cas étudiés, l'augmentation des rendements est attribuée à un effet thermocinétique. En se basant sur la loi d'Arrhénius [$k = A \exp(-E_a/RT)$], la conversion à 90 % d'une substance pendant 68 jours à 27°C est équivalente à 1,61 s d'exposition à 227°C. Ces températures sont rapidement atteintes par micro-ondes.

Les effets non-thermiques se traduisent par une accélération du rendement qui n'a pas pu être rationalisé par des effets thermocinétiques. Pour en mesurer l'importance, une réaction doit être placée dans les mêmes conditions réactionnelles (temps, pression, le même profil de température) sous une irradiation thermique et micro-ondes. Si les résultats diffèrent, les effets apportés pourraient être dus à :

- une meilleure homogénéité et un chauffage plus rapide
- l'intervention de « points chauds » où les températures microscopiques sont très élevées
- une variation de l'énergie d'activation $\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$

L'expérience de Lewis a d'ailleurs illustré ce dernier effet, en comparant l'énergie d'activation lors de la formation d'un imide à partir de l'acide polyamique. Par irradiation sous micro-ondes, l'énergie est diminuée de moitié (Schéma 55).¹⁴⁹

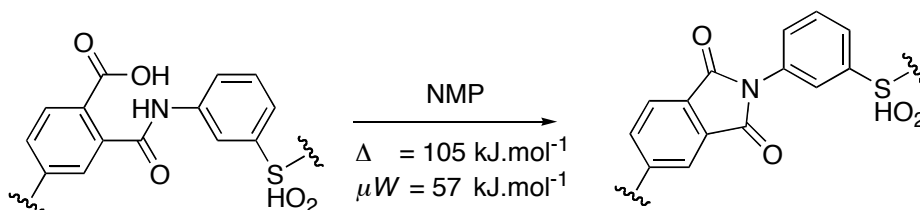


Schéma 55. Diminution de l'énergie d'activation par micro-onde

Toutes ces considérations générales sur la MAOS sont, bien entendu, applicables aux couplages C-C par des complexes métalliques.

I.4.3. Catalyse au palladium et irradiation micro-onde appliquées en synthèse organique

L'utilisation de métaux en catalyse associée aux micro-ondes donne un avantage certain par rapport à des conditions thermiques. Le gradient inversé de température que produit l'onde électromagnétique augmente le temps de vie du catalyseur par l'élimination des diffusions d'énergie au travers de la paroi du réacteur (Figure 4).^{150, 151}

L'exploration des différents couplages au palladium a été réalisée avec succès (Schéma 56).¹⁴⁷

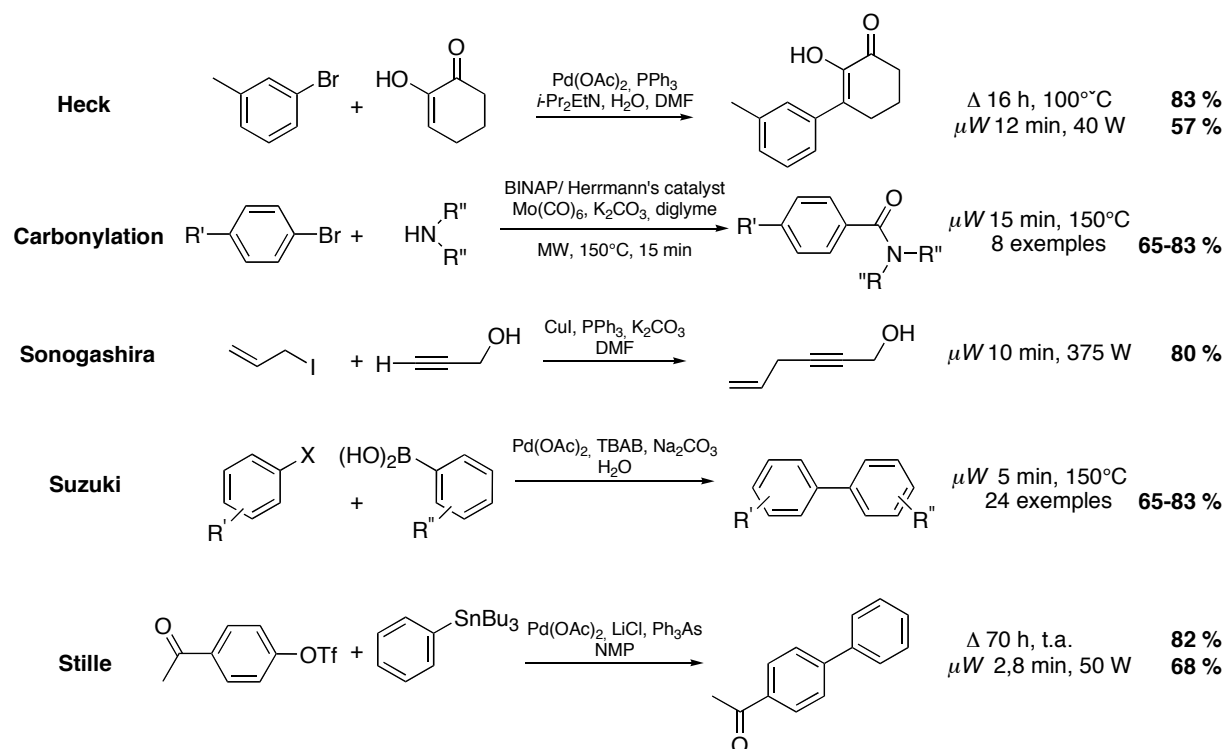
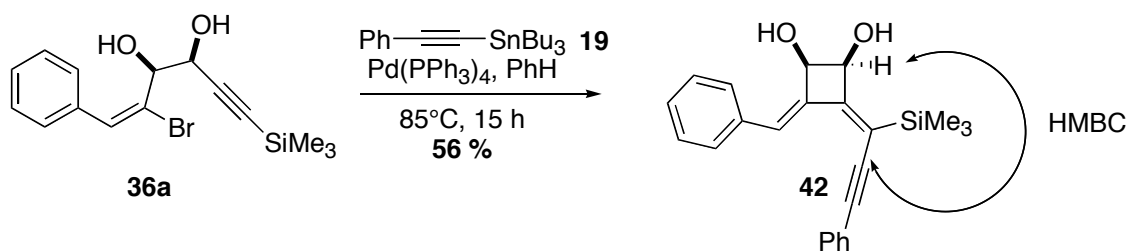


Schéma 56. Exemples des principaux couplages sous micro-ondes

I.5. Influence des différents paramètres

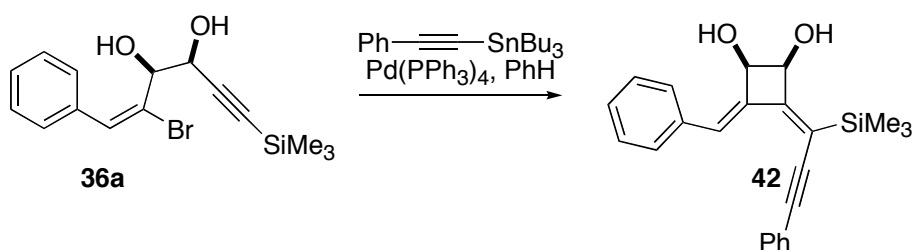
I.5.1. Influence et effets appliqués au substrat acyclique modèle

Dans un premier temps, nous avons placé le diol **36a anti** (substrat modèle pour l'optimisation des conditions expérimentales) dans les conditions classiques optimisées au laboratoire lors des études antérieures, pour tester la formation du cyclobutanediol **42** par activation thermique. En présence de phényléthynyltributylstannane **19** et de Pd(PPh₃)₄ à 85°C, le diol **36a anti** conduit exclusivement à la formation du cyclobutanediol **42**, issu de la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivi du couplage de Stille, avec un rendement de 56 %. La structure bis-alkylidène nouvellement formée a été confirmée par des expériences de RMN ¹³C et 2D : disparition des signaux correspondants à la triple liaison initiale et corrélation entre l'hydrogène en α de l'alcool et la triple liaison ajoutée (HMBC).

Schéma 57. Cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig appliquée au diol **36a**

Les données de la littérature révèlent que les réactions irradiées sous micro-ondes sont bien plus favorables en milieu concentré et même sans solvant.¹⁴⁰ Nous n'avons pas retenu cette dernière, car le diol **36a** et le catalyseur ne sont pas suffisamment solubles par la seule présence du dérivé stannylé. De plus, toutes les études antérieures sur la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig par activation thermique ont été effectuées à une concentration de 0,05 M du diol dans le benzène. Ainsi, notre démarche a été d'adopter une concentration intermédiaire pour que les effets micro-ondes soient les plus favorables: une solution concentrée à 1 M.

Bien que la réaction tandem soit un processus très favorable, nous avons essayé d'optimiser les conditions d'irradiation sous micro-onde. N'ayant aucun point de repère initial, nous nous sommes placés dans les conditions standards de Stille par irradiation micro-onde (Tableau 8): μW (50 W) dans le benzène à 85°C pendant 30 min.¹⁴⁰



entrée	irradiation	solvant	température	durée	rendement
1	Δ	PhH	85°C	18 h	56 %
2	μW (50 W)	PhH	85°C	30 min	58 %
3	μW (50 W)	PhH	85°C	45 min	62 %
4	μW (300 W) en refroidissant	PhH	85°C	20 min	57 %
5	μW (300 W) pendant 10 min	PhH	130°C	20 min	85 %
6	μW (300 W) pendant 5 min	THF	130°C	20 min	10 %
7	μW (300 W) pendant 5 min	DMF	130°C	20 min	-

Tableau 8. Optimisation des conditions réactionnelles sous micro-ondes

Expérimentalement, les réactifs sont placés dans des tubes scellés spécialement conçus pour l'appareil Initiator de la société Biotage. La puissance maximale délivrée est de 300 W au travers d'un champ restreint (un magnétron focalisé). Le benzène et le toluène ont l'avantage

par rapport aux solvants polaires d'être relativement transparent à l'onde électromagnétique. L'énergie est alors totalement concentrée sur la réaction palladocatalysée. Lorsque la puissance d'irradiation est fixée à 50 W la température de 85°C est atteinte après 3-6 min, puis elle est maintenue automatiquement en modulant la puissance exercée au cours de l'exposition (entrée 2 et 3, 30 et 45 min respectivement). Les rendements sont comparables aux conditions thermiques.

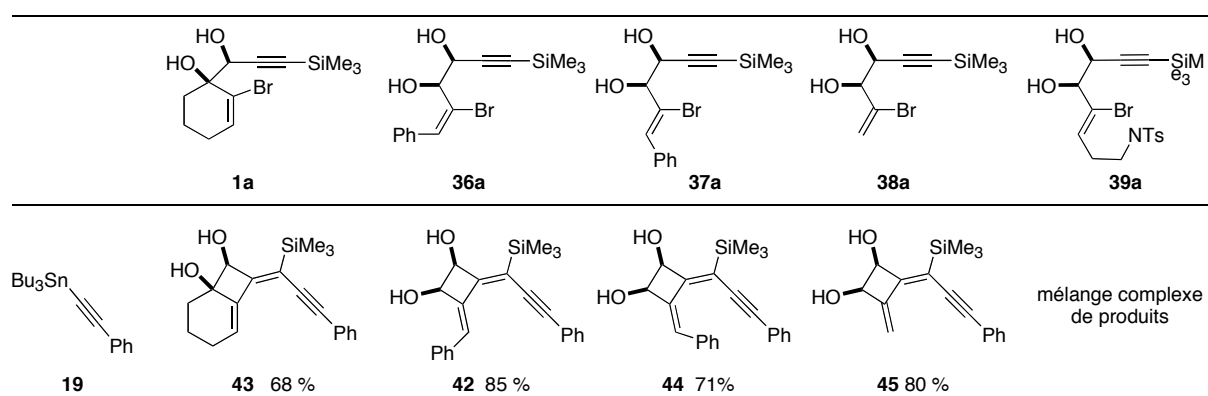
Ainsi, grâce à l'irradiation micro-onde, nous avons considérablement réduit les temps d'exposition. Les investigations se sont poursuivies pour diminuer encore la durée d'irradiation. L'appareil utilisé permet en effet de conserver la température de 85°C en augmentant la puissance de l'onde électromagnétique, ceci en refroidissant le réacteur par un flux d'air continu. La totalité du diol est consommée, mais la dégradation semble importante donnant des résultats similaires aux précédents (entrée 4). Le meilleur compromis réside dans une irradiation importante en début de réaction (300 W pendant 10 min pour atteindre 130°C) puis de maintenir la température ; le rendement augmente jusqu'à 85 % (entrée 5). Ces conditions minimisent la dégradation et facilitent les réactions intermoléculaires entre les dipôles présents. *A contrario*, les solvants polaires aprotiques emmagasinent l'énergie fournie (et montent rapidement en température) pour ralentir considérablement la réactivité (entrées 6 et 7). Le choix du solvant n'est pas gouverné par son point d'ébullition puisque nous travaillons en tube scellé mais plutôt par ses propriétés diélectriques. Précisément, la réaction tandem a besoin d'un maximum d'énergie en un minimum de temps.

Au final, l'effet « non-thermique » est difficile à distinguer sur la réaction tandem initiée par la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig, les temps de réaction étant relativement différents. Nous sommes passés d'une réaction d'une durée de plusieurs heures à quelques minutes. L'amélioration du rendement est considérable : la décomposition des cyclobutanes **42** formés par l'exposition courte à de fortes températures est minimisée. De plus, l'étape de transmétallation ne semble plus limitante dans ces conditions réactionnelles optimisées ; le dérivé stannylé est bel et bien un dipôle qui peut interagir plus efficacement avec l'intermédiaire palladié. Les micro-ondes ont ainsi la capacité d'accélérer cette étape limitante.

I.5.2. Effet des substrats acycliques

Le diol **36a** a montré les possibilités d'extension et d'optimisation de la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig. Les diols acycliques précédemment présentés ont été ensuite testés afin de comparer leur réactivité par rapport au diol **1a** cyclique dans les conditions optimisées sous micro-ondes.

Ces diols ont été placés dans les conditions optimisées sous irradiation micro-ondes, en présence de Pd(PPh₃)₄ (10 mol %), du réactif stannylé **19** (1,3 équiv.), dans le benzène à 130°C pendant 20 min. Le tableau 9 résume les résultats obtenus.



conditions réactionnelles: Pd(PPh₃)₄ (10 mol %), **19** (1,3 éq.), PhH (1 M), 130°C, 20 min, μW

Tableau 9. Comparaison entre les diols acycliques et cycliques

Nous pouvons ainsi constater que dans tous les cas, les produits issus de la réaction tandem initiée par la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig ont été exclusivement obtenus. Les rendements sont améliorés par rapport au produit **43** provenant du diol **1a**. La tension de cycle peut ainsi avoir un incidence sur la réactivité. De même la liberté apportée par le diol **38** qui n'est pas substitué sur la double liaison permet d'obtenir les cyclobutanes **45** correspondants avec un rendement de 80 %. Cela prouve que l'apport électronique du phényle n'est pas significatif pour la réaction tandem. De bons résultats de cyclocarbopalladation sont observés pour les diols **36a** et **37a** qui conduisent respectivement à des systèmes bicycliques *cis* et *trans*. Les structures **42** et **44** ont été établies par analogie de structure des spectres RMN du ¹H, ¹³C et 2D de **43**. Plus précisément, le positionnement du phényle en configuration *cis* **44** à proximité des centres réactionnels réduit le rendement de la réaction par rapport à **42**. Cet effet est également constaté lorsque le diol **39a** *trans*-alkylé réagit avec le stannane **19** puisqu'un mélange complexe de produits difficilement séparable est formé. Une coordination de l'amine tosylée (tout comme le phényle pour **37a**) sur le palladium intermédiaire peut être envisagée, ce qui ne faciliterait pas la transmétallation du stannane (Schéma 58). Une stabilisation de l'espèce organopalladiée par des interactions π et σ non liantes est couramment rencontrée dans un grand nombre d'espèces organométalliques.

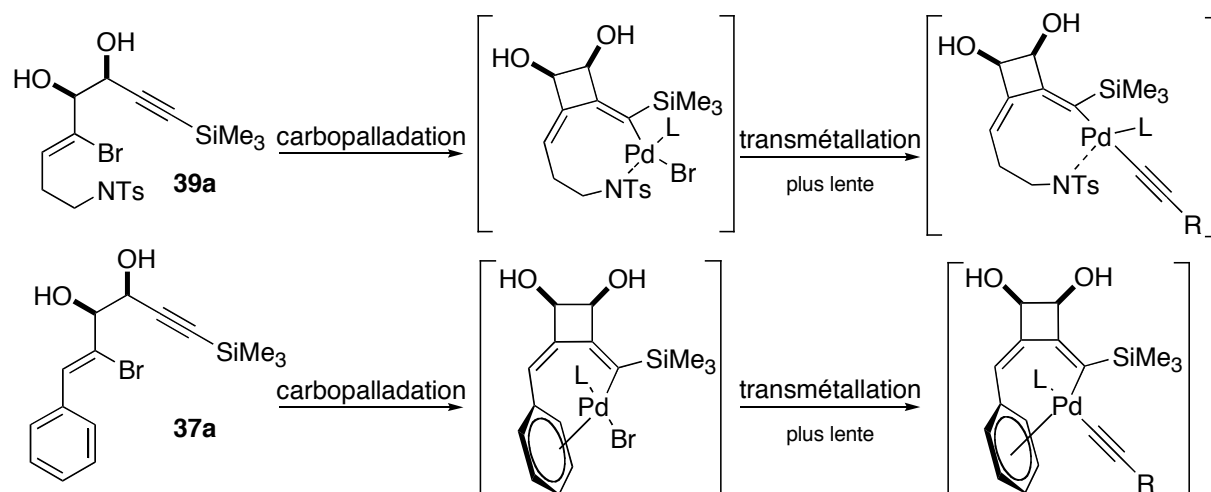
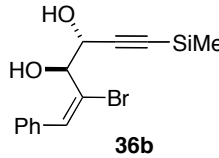
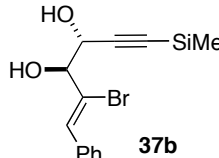
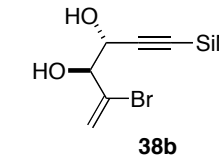
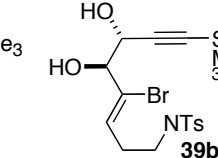
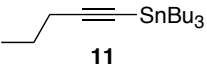
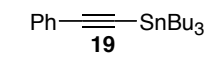


Schéma 58. Transmétallation difficile pour cause de coordination de l'amine

I.5.3. Effet de la stéréochimie du diol

Afin d'évaluer l'influence de la stéréochimie du diol sur la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig, nous avons choisi d'effectuer les expériences suivantes (Tableau 10).

				
	produit inconnu trace	produit inconnu trace	décomposition	décomposition
	produit inconnu trace	produit inconnu trace	décomposition	décomposition

conditions réactionnelles: Pd(PPh₃)₄ (10 mol %), réactif stannylé (1,3 éq.), PhH 1 M, 130°C, 20 min, μ W

Tableau 10. Influence de la stéréochimie du diol et de la double liaison

Dans le cas des diols *syn* **36b** et **37b**, le suivi de la réaction par CCM indique la formation rapide d'un premier produit qui disparaît au profit d'un autre composé qui n'a pas pu être isolé. La décomposition des composés est trop rapide pour les isoler après colonne sur gel de silice (même préalablement traitée par de la Et₃N); la purification par HPLC quantitative n'a pas permis une meilleure purification. Le spectre RMN ¹H des bruts réactionnels indique clairement, dans chaque cas, la présence de deux hydrogènes pouvant être deux aldéhydes distincts. Les analyses par IR corroborent ce résultat, puisque deux types de groupement carbonyle à 1709 cm⁻¹ et 1690 cm⁻¹ ont été observés qui pourraient être des aldéhydes conjugués. Comme toutes les autres fonctions sont présentes ainsi que les signaux caractéristiques provenant du dérivé stannylé, nous avons proposé la structure **46**, qui proviendrait de l'ouverture du cyclobutanediol. Le même type de composé a été obtenu lors de la réaction avec **11**.

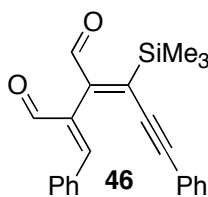


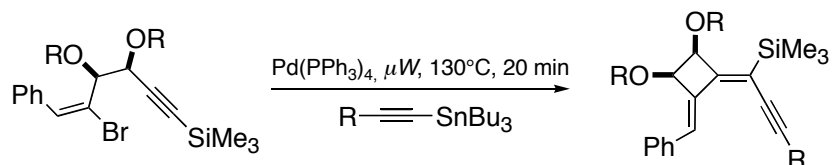
Figure 5. Structure proposée

Ce bis-aldéhyde α,β -insaturé **46** n'a pas été totalement caractérisé du fait de sa très grande instabilité. Pour identifier cette ouverture de cycle, nous avons essayé de réduire les aldéhydes en alcools primaires correspondants, directement à partir du brut réactionnel ; le borohydrure de sodium s'est avéré inefficace.

I.5.4. Influence des dérivés stannylés utilisés

I.5.4.1. Alcynes stannanes

Mis en réaction dans les mêmes conditions que précédemment, les diol **36a**, **37a** et l'acétonide *cis* **41** conduisent exclusivement à la formation des diènyncyclobutanes présentant la fonction diène exocyclique issue de la réaction tandem. Le Tableau 11 résume les résultats obtenus.



entrée	produits	rdt [%]	entrée	produit	rdt [%]
1	 47	80	9	 55	75
2	 48	84	10	 56	71
3	 49	77	11	 57	86
4	 50	72	12	 58	85
5	 51	85	13	 59	80
6	 52	80	14	 60	80
7	 53	79	15	 61	79
8	 54	77			

Tableau 11. Influence des alcynes stannanes sur la cyclocarbopalladation

Comme dans les cas précédents, l'irradiation initiale est de 300 W pendant 3 à 6 min puis la température est maintenue en modulant la puissance de l'appareil. Pour la plupart des exemples, le milieu réactionnel s'est noirci avec une précipitation de palladium, après exposition à l'onde électromagnétique ; les produits sont tous isolés par chromatographie sur gel de silice. La cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig est particulièrement opérante avec le diol **36a** puisque les rendements vont de 71% à 86 % (entrées 1-2 et 4-14).

La méthode permet d'introduire un grand nombre d'alcynes diversement substitués : des amines, des èneynes, des chaînes alkyles. L'allongement de la chaîne aliphatique des produits **57** à **60** (de 3 à 8 carbones, entrées 11 à 14) n'a aucun effet sur le rendement des produits isolés. Lorsque le dioxolane **40** est mis en réaction sous les mêmes conditions, on obtient également le produit **61** issu de la cyclocarbopalladation avec un rendement similaire au composé **57** non protégé correspondant ; ceci en bloquant la géométrie du diol pour rapprocher le palladium de la triple liaison.

Cette grande simplicité d'utilisation et la possibilité d'obtenir des diènecyclobutane diols hautement fonctionnalisés en 2 étapes en font une méthode généralisable, qui peut être appliquée sur plusieurs grammes de produits : 1,2 g de **57** sont ainsi isolés avec un rendement de 80 %.

La structure des substrats ainsi isolés peut être d'un grand intérêt pour la synthèse de squelettes bicycliques 4-8 présents dans certaines substances naturelles. En effet, une réduction modérée de la triple liaison des composés **54-56** devrait faciliter une réaction d'électrocyclisation à 8 électrons π qui se fait à des températures inférieures à 20°C.

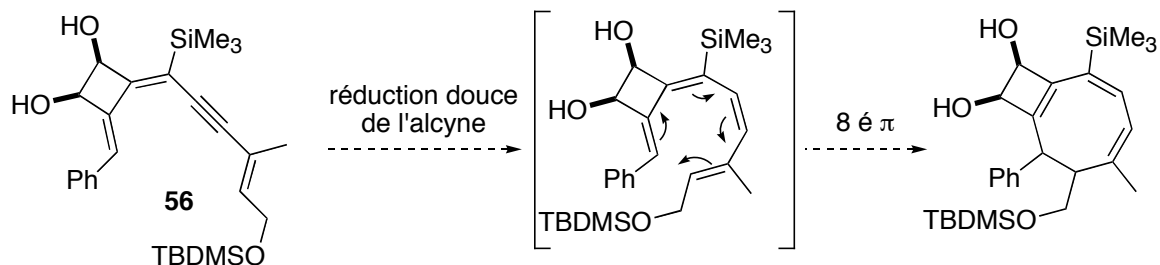


Schéma 59. semi-hydrogénation du diol **56**

Nous avons donc tenté une semi-hydrogénation *cis* de la triple liaison du composé **56** en utilisant le catalyseur de Lindlar (Schéma 59). Cette méthode s'est révélée inefficace, en présence ou non de quinoléine, et à des pressions d'hydrogène allant de 1 à 80 bar. Pour tous les essais effectués, seul le produit de départ a été récupéré. Il est fort possible que la présence du TMS et du groupement méthyle en α de la triple liaison créent un encombrement stérique trop important pour que la réaction puisse se faire. Cet aspect de la réactivité de tels systèmes fait l'objet du travail de thèse de Catherine Hulot.

I.5.4.2. En présence d'autres dérivés stannylés

Les mêmes conditions ont été employées en présence des stannanes hétéroaromatiques commerciaux. Ainsi, nous obtenons le couplage d'un furane et d'un thiophène sur le produit issu de la cyclocarbopalladation avec des rendements de 63 % (**62**) et 46 % (**63**) respectivement (Schéma 60). Les structures sont confirmées par des analyses de RMN 2D, de NOESY et d'HMBC, celles-ci réfutent également une électrocyclisation à 6 électrons π qui aurait pu être envisagée.

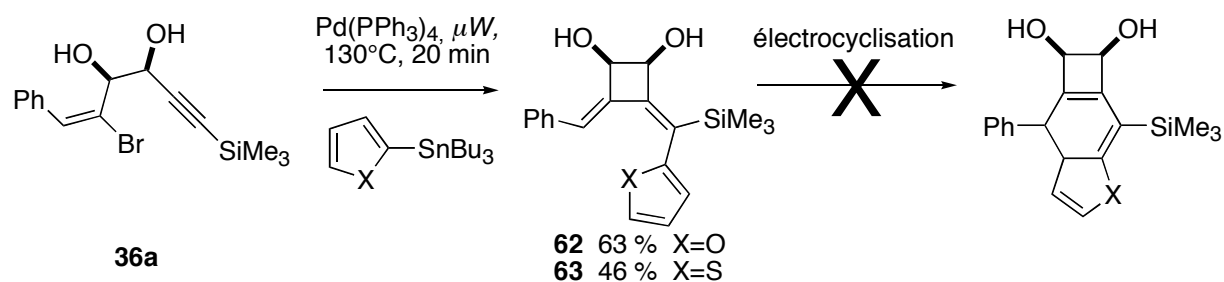


Schéma 60. Influence des hétéroaromatiques stannylés

Les rendements sont également dépendants du dérivé stannylé, puisqu'un arylstannane est moins réactif qu'un alcyne stannane, la liaison $\text{C}_{\text{sp}}\text{-Sn}$ étant plus labile dans ce dernier. Le phénylstannane ne réagit pas avec le diol **36a** alors que le couplage terminal d'un C_{sp}^2 (allyle stannane) est possible avec un rendement de 63 % (Schéma 61).

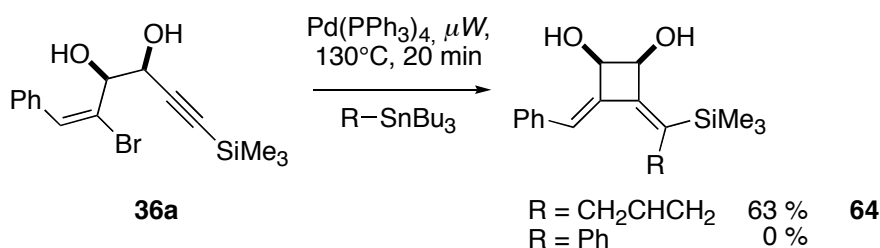


Schéma 61. Couplage terminal d'un allyle stannane

La cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig a été étendue aux diols acycliques en présence d'alcynes et d'hétéroaromatiques stannanes avec succès. Qu'en est-il sur les vinylstannanes ?

II. Réactivité tandem: cyclocarbopalladation-4-*exo*-dig et électrocyclisation à 6 électrons π

Les travaux antérieurs du laboratoire ont montré que les diols cycliques réagissaient avec les vinyltributylstannanes pour donner des composés tricycliques. Une séquence de cyclocarbopalladation/couplage de Stille/électrocyclisation à 6 électrons π a été observée (Schéma 62). L'insertion vinylique par couplage de Stille en terminaison de la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig permet d'obtenir les triènes correspondants prédisposés pour une électrocyclisation à 6 électrons π . Qu'en sera-t-il des dérivés acycliques sur les vinylstannanes ? Les conditions d'irradiation sous micro-ondes permettront-elles d'activer cette réaction ?

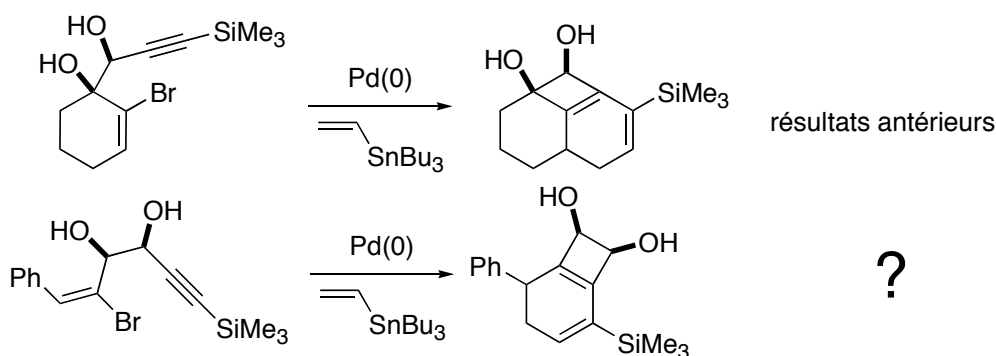


Schéma 62. Electrocyclisation sur les diols acycliques ?

II.1. Généralités sur la réaction d'électrocyclisation à 6 électrons π

Lors d'une réaction électrocyclique, il se produit toujours la rupture ou la formation d'un cycle par la création (ou scission) d'une liaison σ entre les extrémités d'un système π conjugué.

L'électrocyclisation à six électrons π est une réaction péricyclique concertée fortement contrôlée par la symétrie des orbitales HOMO du système réactif. La configuration géométrique des doubles liaisons impliquées est importante puisqu'elle influencera la conformation de l'intermédiaire réactionnel. Le recouvrement des orbitales π du système triénique se traduit par une diminution de l'énergie d'activation de la réaction et une accélération du processus. Ces fermetures de cycles présentent également un fort degré de stéréospécificité, expliqué par la théorie des orbitales frontières et le diagramme de corrélation. Selon les descriptions mécanistiques de Fukui, Möbius-Hückel et Woodward-Hoffmann, les réactions électrocycliques sont permises selon le système impliqué.^{152, 153}

- le système conjugué réagit avec lui-même de façon *suprafaciale* pour les systèmes π ($4n+2$)
- et de façon *antarafaciale* pour les systèmes π ($4n$)

Le fait que la réaction soit *supra* ou *antarafaciale* se reflète dans la stéréochimie relative des produits cyclisés. Au cours de la réaction *suprafaciale* permise du système à six électrons π , les groupements situés aux extrémités du système triénique tournent dans des directions opposées, et la réaction est dite *disrotatoire* (Schéma 63).

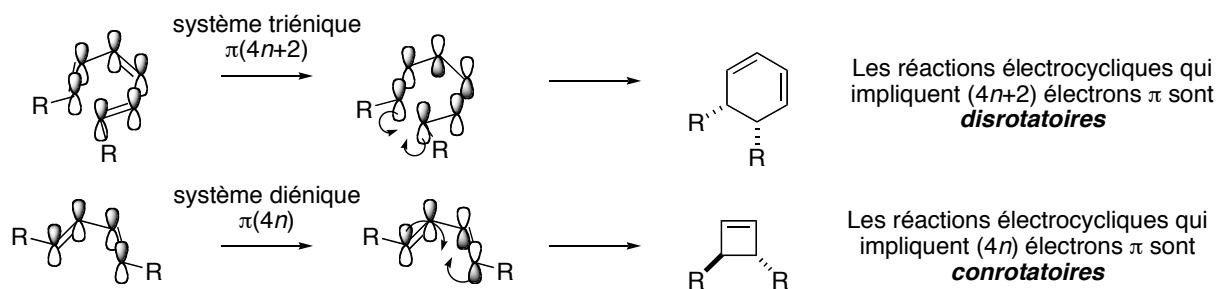


Schéma 63. Règles des réactions électrocycliques

Ainsi, le processus disrotatoire du système triénique (*E,Z,E*) présente une grande sélectivité pour une configuration relative *cis* des substituants en position 1,6 bien que cela soit thermodynamiquement défavorable.

II.1.1. Les séquences palladocatalysées terminées par une électrocyclisation

La combinaison de la cyclocarbopalladation et l'électrocyclisation à 6 électrons π a été très étudiée par de Meijere *et coll.* dans le but de développer de nouvelles méthodologies de synthèse de systèmes stéroïdiens en une seule étape.^{154, 155} La stratégie repose essentiellement sur des dérivés acycliques de type polyéniques, où la triple liaison sert de relais dans l'oligocyclisation en cascade intramoléculaire. Un exemple de de Meijere *et coll.* a été séquencé en quatre étapes intermédiaires (Schéma 64): le bromodiényne subit deux réactions de cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig et 5-*exo*-trig successives, suivies d'une β -élimination du palladium pour conduire à la formation de l'hexatriène dont la conformation est rigidifiée par deux cycles adjacents. L'électrocyclisation disrotatoire permet d'obtenir le squelette tricyclique 5-6-5 avec une diastéréosélectivité supérieure à 90 % (Schéma 64).¹⁵⁶ Notons également que la réaction palladocatalysée permet l'électrocyclisation à 6 électrons π à des températures inférieures à 100°C, alors que généralement les minima d'activations nécessitent des températures supérieures.

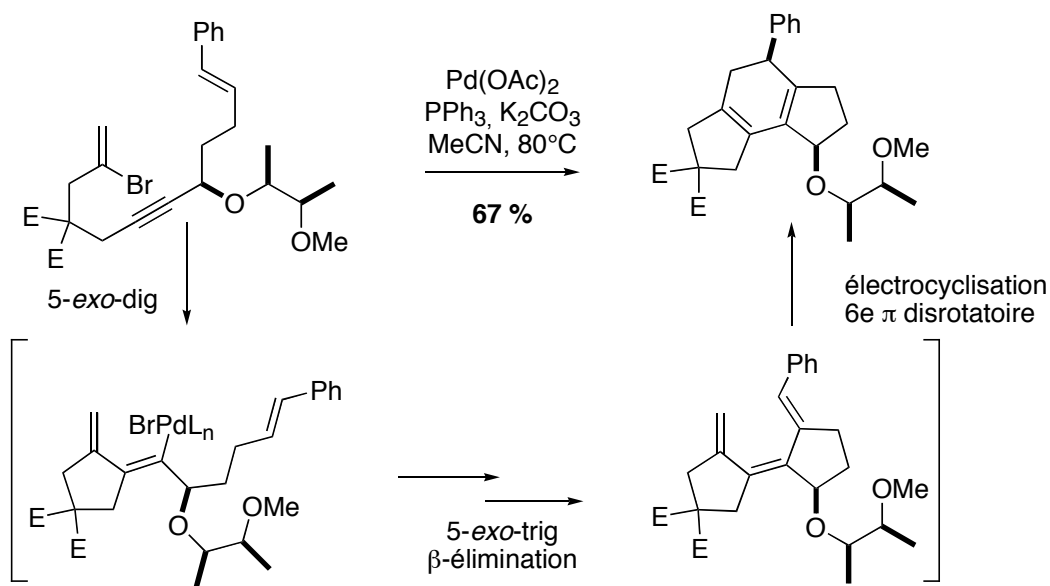


Schéma 64. Double Heck associée à l'électrocyclisation

Plus récemment, de Meijere *et coll.* ont décrit une séquence réactionnelle intra/intermoléculaire terminée à nouveau par une électrocyclisation.¹⁵⁷ La cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig est suivie par un couplage de Heck intermoléculaire en présence du bicyclopropylidène.

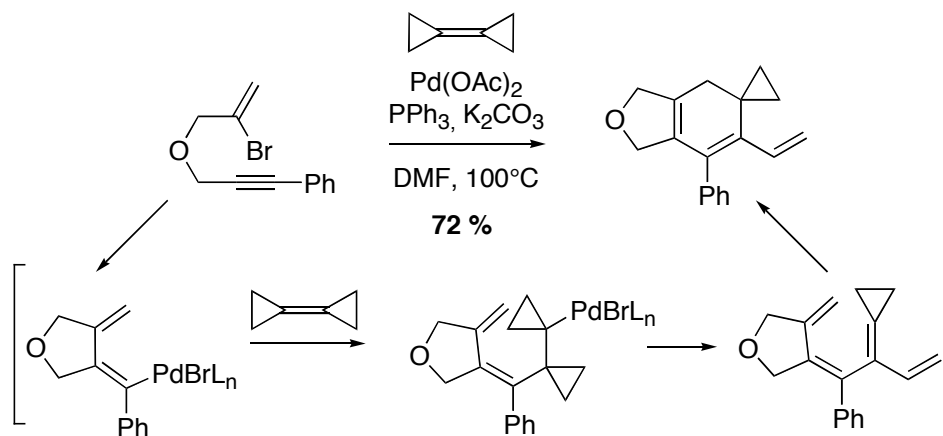


Schéma 65. Séquence inter/intra terminée par électrocyclisation

II.1.2. Résultats des études antérieures sur l'électrocyclisation à 6 électrons π

Lorsque le diol cyclique est engagé en présence de dérivés stannylés vinyliques, il est possible de terminer la séquence de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/couplage de Stille, par une électrocyclisation à 6 électrons π .¹⁵⁸ Cette méthodologie offre un accès simple à de nouveaux composés de type tri ou tétracyclique 6-4-6, et 6-4-6-5 présentant une jonction de cycle. Les différentes structures obtenues sont compilées dans le Tableau 12.

<p style="text-align: center;">stannanes $\text{CH}_2=\text{CH-SnBu}_3$ $\text{Bu}_3\text{Sn-CH=CH-SnBu}_3$ $\text{HO-CH}_2\text{-CH=CH-SnBu}_3$</p>				
entrée	diol de départ	produits et rendements		
1		 n=1 35% n=2 62%	 n=1 62% n=2 24%	 n=2 60%
2		 45%	 21%	

Tableau 12. Résultats antérieurs sur la réaction tandem terminée par une électrocyclisation (Thèse B.Salem)

II.2. Application de ces principes aux diols acycliques

Dans la continuité des résultats précédents, nous avons essayé d'employer différents dérivés stannylés vinyliques afin de terminer la réaction tandem par une cyclocarbopalladation à 6 électrons π . Le Tableau 13 résume les résultats obtenus. Pour cette étude, nous avons exclusivement examiné les diols **36a** et **38a** et l'acétonide **40** de configuration *anti*.

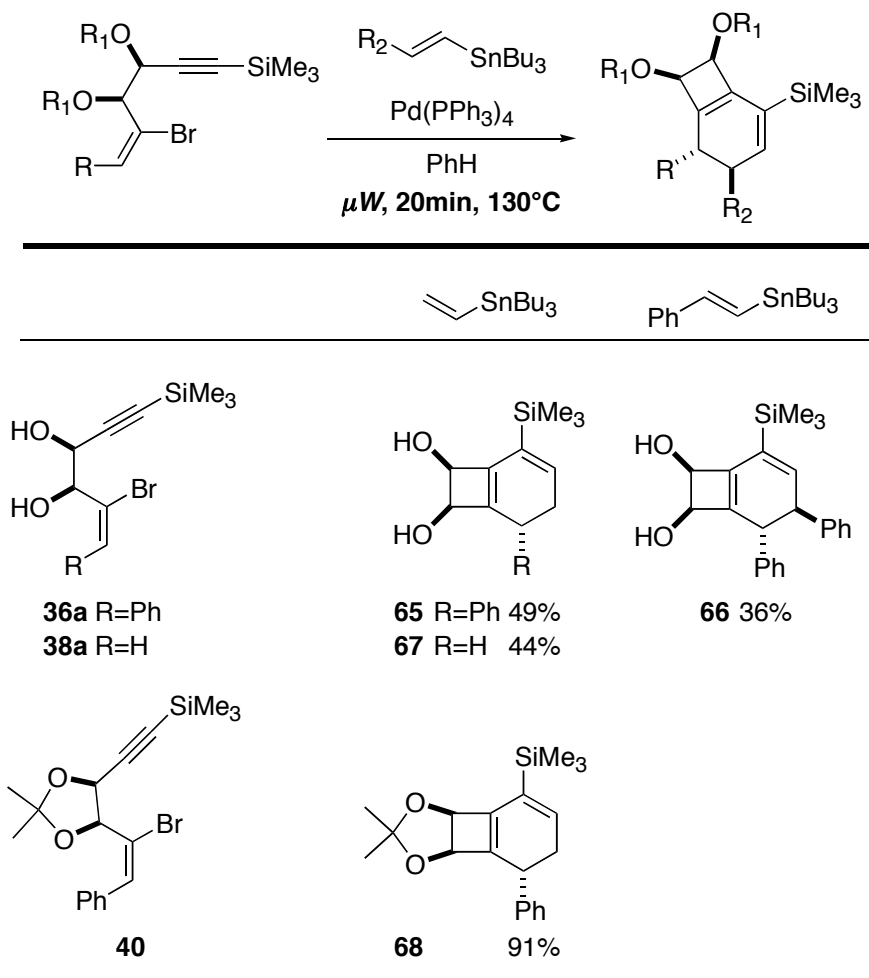


Tableau 13. Electrocyclisation des composés **36a** et **40** acycliques

Les fonctions des diols acycliques (diol, bromure vinylique et alcyne) permettent la formation des systèmes bi et tricycliques de type 6-4, 5-4-6 d'autant plus que la réaction intramoléculaire de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig est davantage favorisée par des facteurs entropiques par rapport à la réaction intermoléculaire de couplage direct de Stille. Les résultats expérimentaux montrent qu'en présence des différents réactifs stannylés, les cyclobutan-1,2-diols bicycliques, issus de la réaction tandem ont été exclusivement obtenus. L'électrocyclisation est efficace en terminaison de séquence réactionnelle. Les conditions optimisées par micro-onde ont été utilisées en irradiant à 300 W pendant 5 à 6 minutes puis en modulant la puissance pour conserver la température de 130°C. Au niveau des diols libres **36a** et **38a**, les rendements restent dans les mêmes ordres de grandeur que les produits cycliques obtenus dans les conditions thermiques. Par contre, l'augmentation est significative en

présence du dioxolane **40**, puisque le produit **68** tricyclique est isolé avec 91 % de rendement; la structure plus rigide résistant mieux à la décomposition. Des analyses supplémentaires NOESY nous ont permis de connaître la stéréochimie relative du cycloadduit **68** et par conséquent le sens disrotatoire de l'électrocyclisation. Elles montrent une corrélation entre le proton au pied du phényle et l'un des méthyles du dioxolane, ce qui prouve que le noyau aromatique se situe de façon opposée au dioxolane (Schéma 66). Les interactions 1,2 et 1,3 diaxiales doivent être à l'origine de cette rotasélectivité.

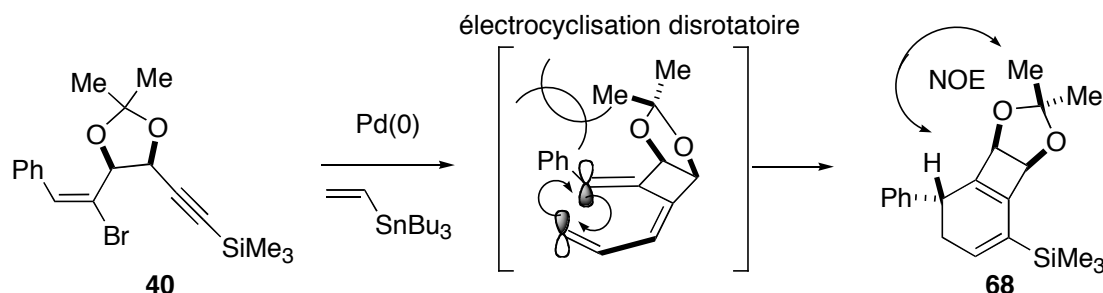


Schéma 66. Rotasélectivité envisagée

Les résultats obtenus avec le composé **66** confortent l'hypothèse du mécanisme réactionnel, au niveau de la stéréochimie induite par l'électrocyclisation. En effet, en RMN du ¹H, les deux protons au pied des phényles, présentent une constante de couplage de 14,0 Hz. Des calculs utilisant la méthode AM1 nous ont permis d'évaluer les angles dièdres entre ces deux protons dans le cas où ils sont antipériplanaires ($\phi = 260^\circ$) et dans le cas où ils sont du même côté de la surface définie par la structure ($\phi = 27^\circ$). La courbe de Karplus reliant les angles dièdres entre deux protons et leur constante de couplage nous permet de prévoir que :

- Pour $\phi = 260^\circ$ (qui correspond à une relation *trans* des protons concernés), $^3J \approx 14 \text{ Hz}$
- Pour $\phi = 27^\circ$ (qui correspond à une relation *cis* des protons concernés), $^3J \approx 6 \text{ Hz}$

Compte tenu de la constance de couplage effectivement observée ($^3J \approx 14 \text{ Hz}$), cela conforte la stéréochimie prévue.

II.3. Synthèse de cycles à 8 chaînons par extension de cycles

II.3.1. Intérêt de la méthode

La synthèse des cycles à 8 chaînons à partir de cyclobutane ou de cyclobutadiène est un domaine intéressant puisqu'il permet d'accéder facilement à ces squelettes réputés difficiles à synthétiser pour des raisons enthalpiques et entropiques défavorables.

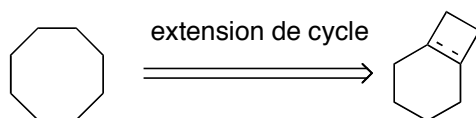


Schéma 67. Rétrosynthèse des cyclooctanes à partir du squelette bicyclique [4,0,2]

Une revue scientifique, écrite par Namyslo et Kauffmann, décrit avec précision les différentes stratégies employées dans la littérature pour permettre cette extension de cycle (Schéma 68).¹⁵⁹ La libération de la tension de cycle (26 kcal/mol) est une force attractrice qui permet d'unikues réarrangements moléculaires. Cette extension de cycle peut s'effectuer sous différentes conditions : par réarrangements péricycliques, radicalaires, par photolyse, en milieu acide ou basique, dans des conditions oxydantes. Les exemples sont nombreux (Schéma 68).

Extension vers cycles à 8 chaînons

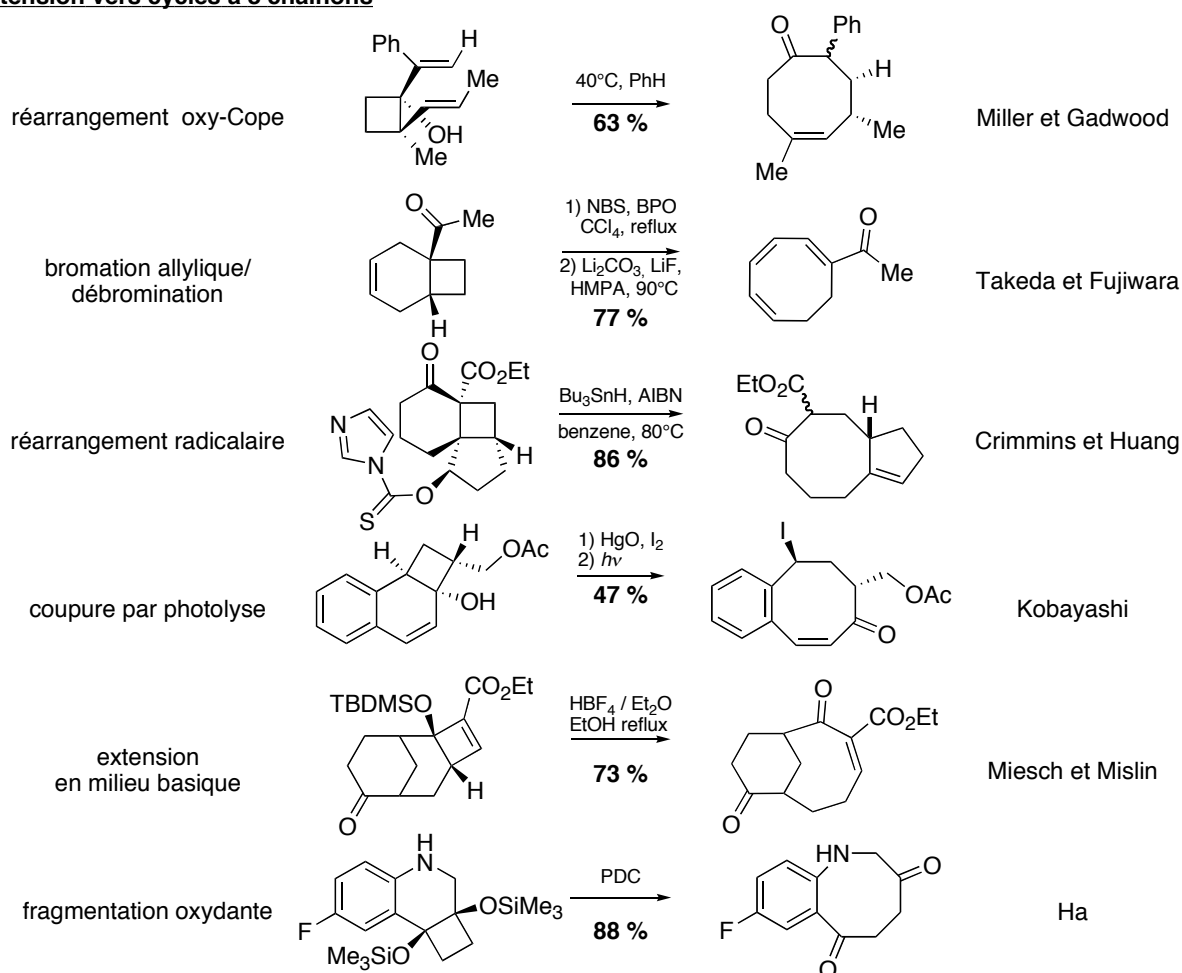


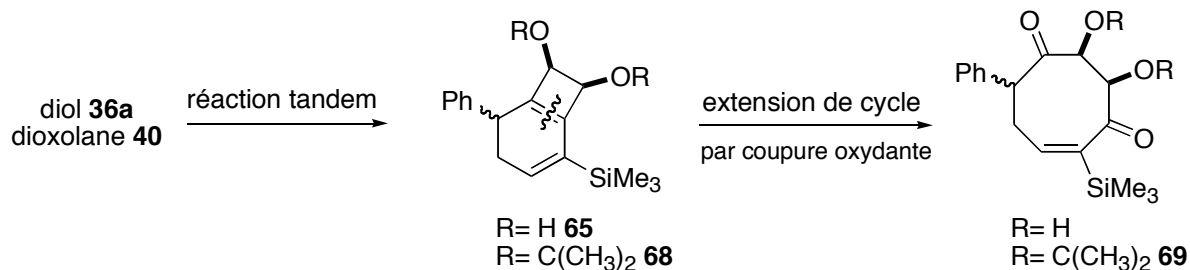
Schéma 68. Différentes stratégies employées pour l'extension de cycle

II.3.2. Notre stratégie

Au contraire, la littérature est beaucoup moins riche lorsqu'il s'agit d'ouvrir un bicyclobutadiène par simple coupure oxydante de la double liaison. Nous avons donc envisagé une telle coupure sélective, dont la force motrice serait l'ouverture du cyclobutane, sur les produits **65** et **68** issus de la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/couplage de Stille/électrocyclisation à 6 électrons π .

II.3.3. Premiers résultats expérimentaux

L'enjeu majeur a été de déterminer des conditions réactionnelles capables d'effectuer cette coupure de la double liaison en tête de pont, sans pour autant affecter la fonction vinyltriméthylsilyle. Ceci est une nécessité pour obtenir des squelettes à huit chaînons. Différentes conditions ont été testées sur **65** et **68** afin de rationaliser et de valider notre hypothèse (Tableau 14).



Entrées	Substrats de départ	Conditions utilisées	Solvant	Rendement
1	Diol libre 36a	O ₃ , PPh ₃	CH ₂ Cl ₂ , -78°C à t.a.	décomposition
2	Diol libre 36a	O ₃ , DMS	CH ₂ Cl ₂ , -78°C à t.a.	décomposition
3	Dioxolane 40	O ₃ , PPh ₃	CH ₂ Cl ₂ , -78°C à t.a.	décomposition
4	Dioxolane 40	O ₃ , DMS	CH ₂ Cl ₂ , -78°C à t.a.	décomposition
5	Dioxolane 40	OsO ₄ cat, NaIO ₄	CCl ₄ / H ₂ O, t.a., 64 h.	-
6	Dioxolane 40	OsO ₄ cat, NaIO ₄	CCl ₄ / H ₂ O, μ W, 100°C, 3min	-
7	Dioxolane 40	OsO ₄ cat, Oxone, NaHCO ₃	DMF, à t.a. 96 h,	70 70 %
8	Dioxolane 40	RuO ₂ cat .2 H ₂ O, NaIO ₄	CCl ₄ / H ₂ O, t.a. 48 h.	69 6 %
9	Dioxolane 40	RuO ₂ cat .2 H ₂ O, NaIO ₄	CCl ₄ / H ₂ O, μ M 100°C, 15 min	69 8 %
10	Dioxolane 40	RuO ₂ cat.2 H ₂ O, NaHCO ₃ , Oxone	CCl ₄ / H ₂ O, t.a. 48 h	69 12 % + produit départ
11	Diol libre 36a	RuO ₂ cat .2 H ₂ O, Oxone	CCl ₄ / H ₂ O, t.a. 48 h	décomposition

Tableau 14. Premiers essais de coupure oxydante

Les premiers essais réalisés sur le diol libre **65** ou le dioxolane **68** ont été accomplis par ozonolyse de la double liaison puis en réduisant l'ozonide généré en présence de triphénylphosphine ou de diméthylsulfide (entrées 1-4). Cette méthode est inefficace car absolument sélective vis-à-vis d'une seule double liaison et seule la décomposition du produit initial est observée. De plus, il est difficile de contrôler la quantité d'ozone introduit dans le milieu pour cette méthode très drastique.

La suite de l'étude a permis de tester la réactivité catalytique de l'osmium et du ruthénium pour cette coupure sur le dioxolane **68**. L'essai effectué en présence de tétraoxide d'osmium et de NaIO_4 a été négatif puisqu'après de nombreuses heures d'agitation, le produit de départ était toujours intact (entrée 5-7). L'irradiation sous micro-ondes n'est pas plus efficace (entrée 6). Contre toute attente, en remplaçant le périodate de sodium par de l'oxone, le composé **70**, résultant de l'aromatisation du cyclohexadiène est isolé à 70 % (tableau 10, entrée 7 et Schéma 69).¹⁶⁰

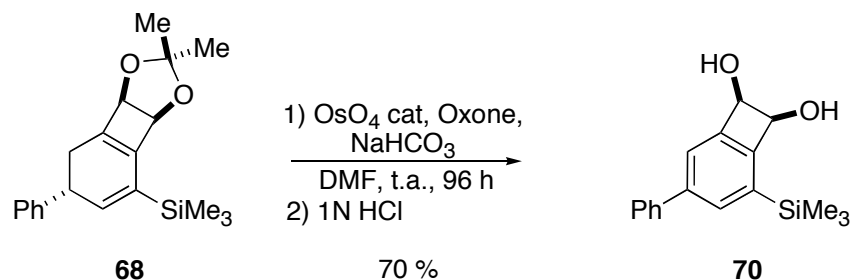


Schéma 69. Aromatisation du composé **68**

Nous avons finalement réussi à isoler le produit **69** désiré en employant l'oxyde de ruthénium en quantité catalytique (entrées 8 à 10) à la place du tétraoxide d'osmium. Cette variante des conditions de Lemieux-von Rudloff, provoque également l'hydroxylation *cis* de la double liaison à partir du RuO_4 formé *in situ*. Le NaIO_4 en quantité stœchiométrique remplit un double rôle. D'une part, il provoque la réoxydation de $\text{Ru}^{(\text{VI})}$ en $\text{Ru}^{(\text{VIII})}$ et d'autre part, il scinde les glycols formés et libère les cétones correspondantes.¹⁶¹ (Schéma 70). L'optimisation de cette réaction n'a pas permis d'obtenir **69** avec un rendement très faible de 12 % (produit de départ encore présent). Il faut donc trouver des conditions différentes afin de l'optimiser et pouvoir utiliser le produit formé dans des réactions ultérieures.

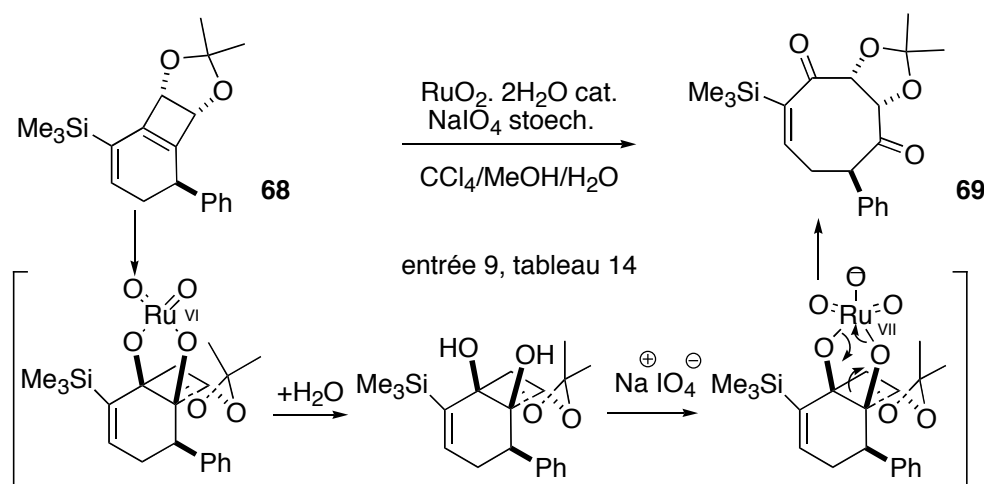


Schéma 70. Mécanisme postulé pour le clivage oxydant

Au travers de cette étude, nous avons réussi à discriminer les deux oléfines présentes vis-à-vis de l'oxyde de ruthénium (entrées 8 à 10, Tableau 14). Cette ouverture sélective est principalement causée par la libération des tensions de cycles du cyclobutane mais aussi par une approche difficile de NaIO_4 sur l'oléfine substituée par le triméthylsilyl. L'encombrement stérique défavorise l'attaque. Au final, nous obtenons une molécule avec un

squelette à huit chaînons fonctionnalisé sur sept carbones qui lorsque le rendement sera satisfaisant, pourra être engagé dans d'autres réactions dans l'optique d'une synthèse totale de composé biologiquement actifs.

III. Réactivité tandem: cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig et électrocyclisation à 8 électrons π

III.1. Contexte scientifique

III.1.1. Intérêt des squelettes carbonés à 8 carbones

Précédemment nous avons vu comment obtenir des cycles à 8 chaînons par extension de cycle. Ces méthodologies suscitent un intérêt significatif et un essor important. Le principal moteur de ces progrès a été la découverte d'une centaine de cibles naturelles possédant des activités biologiques intéressantes, dans lequel le cyclooctane constitue une unité structurale caractéristique, soit en tant que cycle isolé, soit inclus dans un système polycyclique.¹⁶² Le Schéma 71 montre quelques substances naturelles parmi d'autres qui suscitent une grande attention des chimistes.

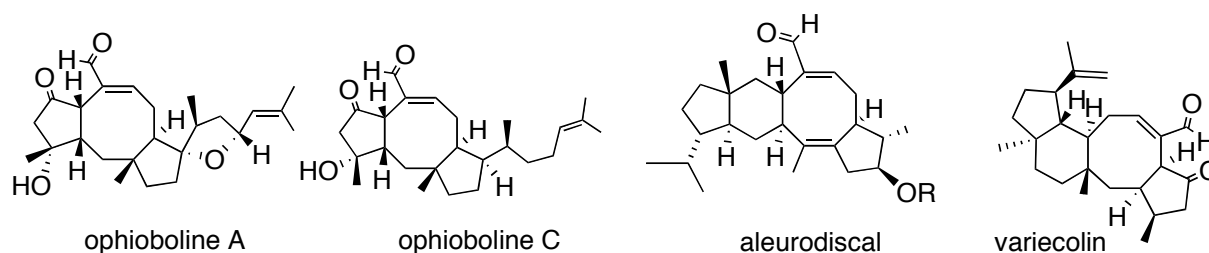


Schéma 71. Substances naturelles d'intérêt biologique

III.1.2. Différentes stratégies de synthèse des cycles à 8 chaînons

Les approches utilisées pour la synthèse des cycles à huit chaînons ne sont pas les mêmes que pour la synthèse des petits cycles (3 à 6 chaînons) et de macrocycles (10 à 16 chaînons).

Parmi les plus connues, les cycloadditions, les réarrangements sigmatropiques, les cyclisations intramoléculaires et les réactions de couplage permettent, en une seule étape, d'obtenir des cycles à huit chaînons à partir de précurseurs appropriés. De telles réactions directes montrent la viabilité de ces méthodes par leurs régio et stéréosélectivités. Une des solutions pour la construction stéréosélective de ces cycles a été l'utilisation croissante de métaux de transition, en raison du gain entropique apporté, de leur réactivité et de leur stéréosélectivité, comparés à d'autres méthodologies.

III.1.2.1. Cycloaddition

Les cycloadditions constituent une des méthodes les plus efficaces et versatiles pour la synthèse de cycles à 8 chaînons. Les développements ont été nombreux et la littérature

regorge d'exemples : des dimérisations [6+2], [4+4], [4+3] de zwitterions oxyallyliques, des trimérisations [4+2+2] et tétramérisations [2+2+2+2].¹⁶² En voici quelques exemples (Schéma 72).¹⁶³⁻¹⁶⁵

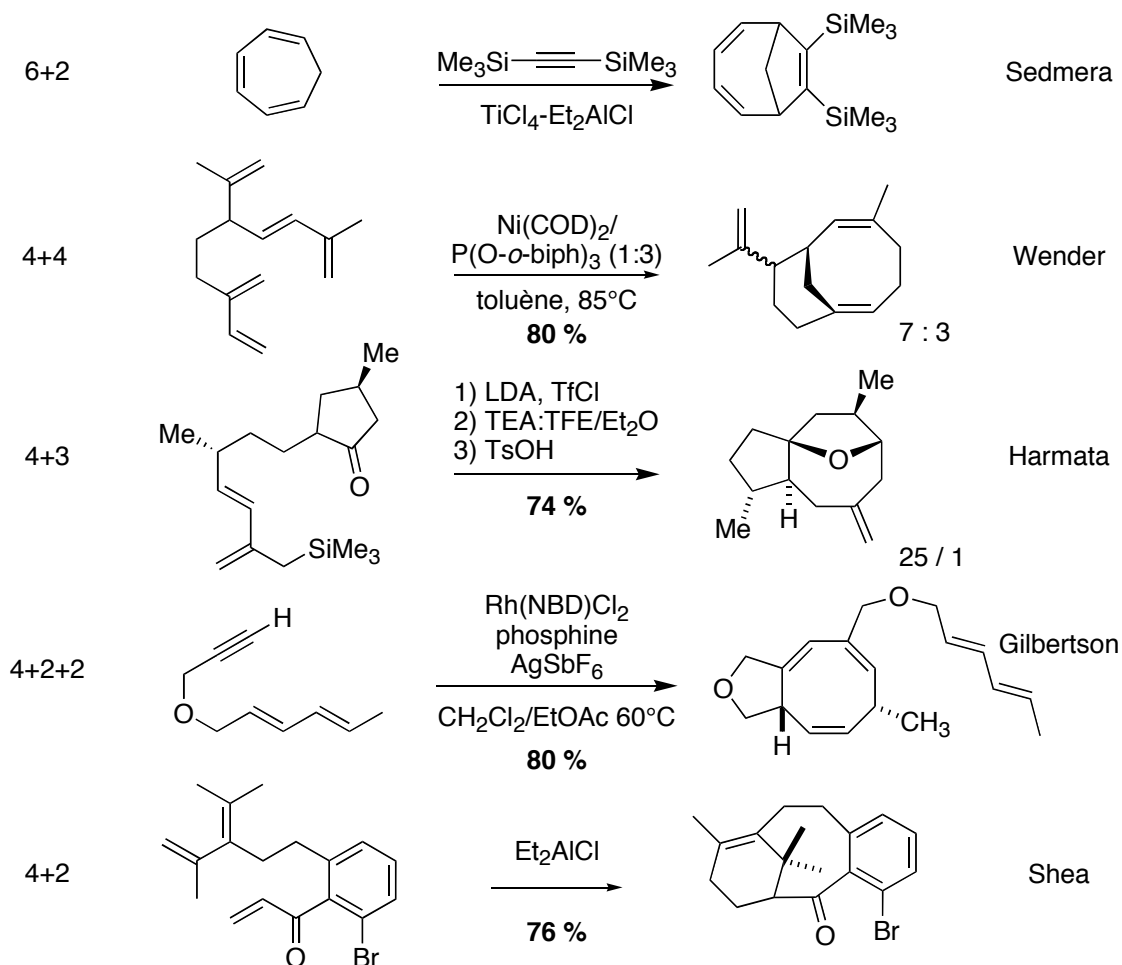


Schéma 72. Cycloaddition pour obtenir des squelettes à 8 chaînons

III.1.2.2. Réarrangements sigmatropiques

La réorganisation électronique au travers d'un processus [3,3]-sigmatropique est également une stratégie efficace pour la construction rapide des cycles moyens (7-10 carbones). Les réarrangements de Cope et Claisen (et leurs variations) permettent, en effet, de pouvoir prévoir précisément la stéréochimie des produits formés (Schéma 73).

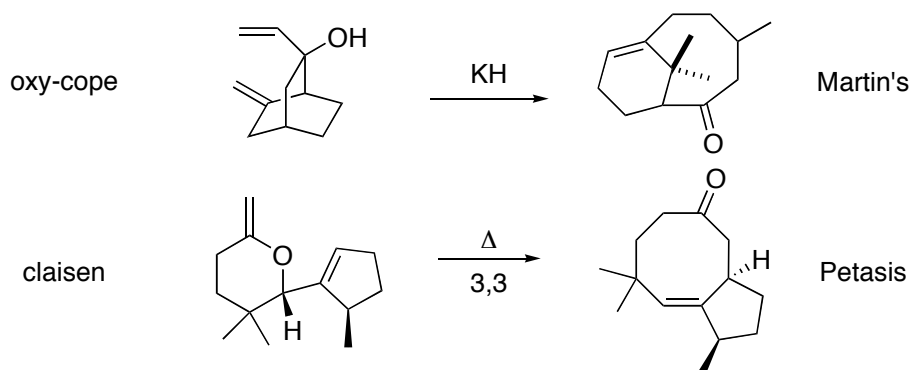


Schéma 73. Réactions pérycycloiques intramoléculaires

III.1.2.3. Cyclisation intramoléculaire

Les cycles à 8 chaînons sont particulièrement présents dans des structures polycycliques variées. Les fermetures de cycles sont possibles suivant des conditions très diversifiées : acides, basiques, nucléophiles, oxydantes, réductrices et par thermolyse. Les exemples sont nombreux, nous n'en citerons que quelques-uns.^{162, 166}

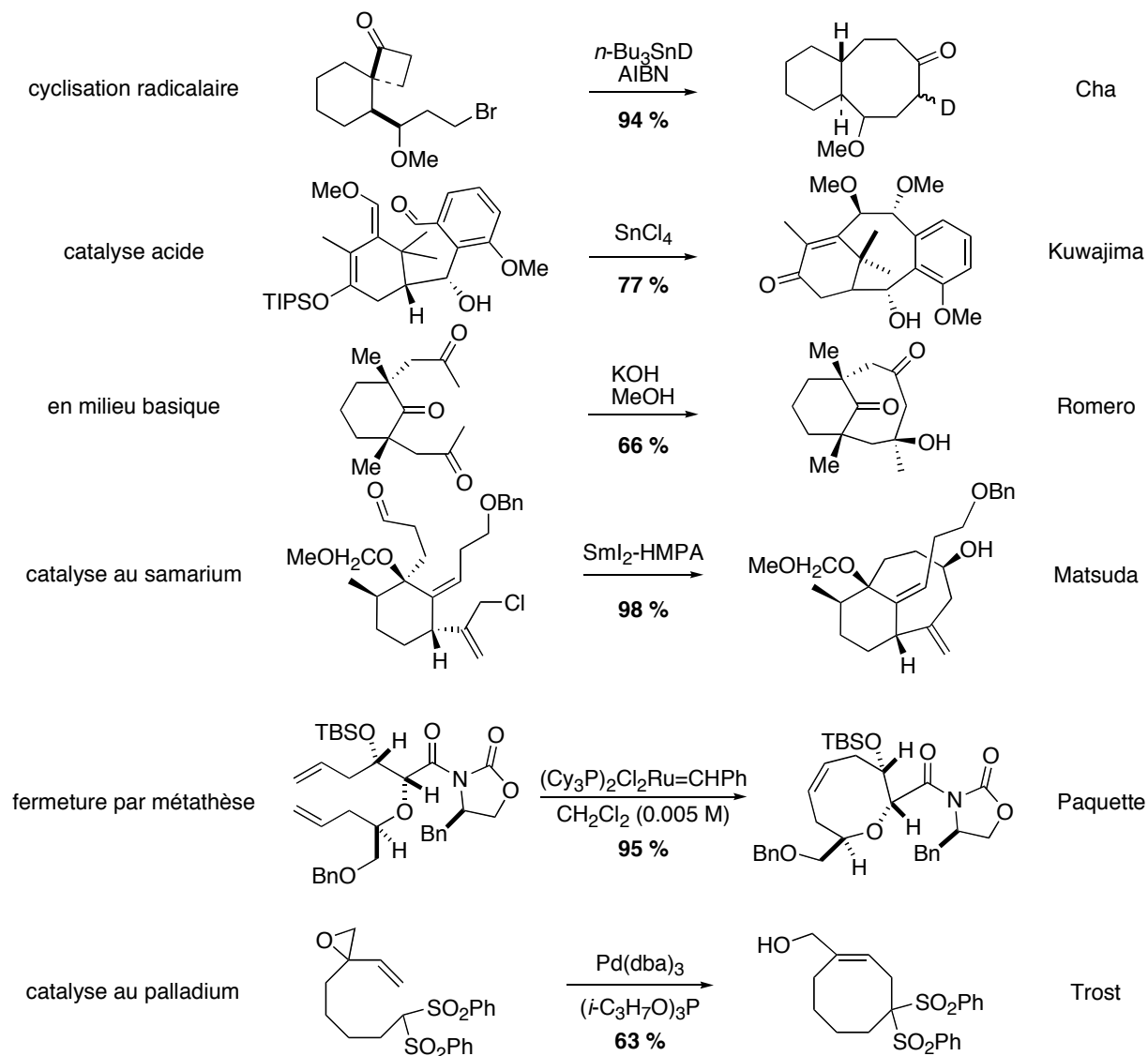


Schéma 74. Différentes approches pour la synthèse de cyclooctanoïdes

III.1.3. Les études antérieures

Au cours des études antérieures menées au sein du laboratoire, une extension de la réaction tandem a été étudiée afin d'élaborer des structures polycycliques plus complexes.¹⁶⁷ L'utilisation d'une électrocyclisation à 8 électrons π , en fin de séquence réactionnelle, a ainsi été réalisée. Pour ce faire, de nouveaux diènes stannylés ont été synthétisés selon la méthode développée par Lautens *et coll.*, à partir de diynes 1,6 hydrostannylés.¹⁶⁸ La cascade réactionnelle est ainsi basée sur trois transformations consécutives : une initialisation de la séquence par la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig, suivie d'un couplage de Stille et terminée

par une électrocyclisation à 8 électrons π conrotatoire. Les diols cycliques ont été testés, et différents produits ont été obtenus en fonction de la taille du cycle engagé dans la cascade réactionnelle.¹⁶⁷ Dans tous les cas, l'électrocyclisation a lieu et des réarrangements ultérieurs peuvent se produire en fonction de la tension de cycle exercée.

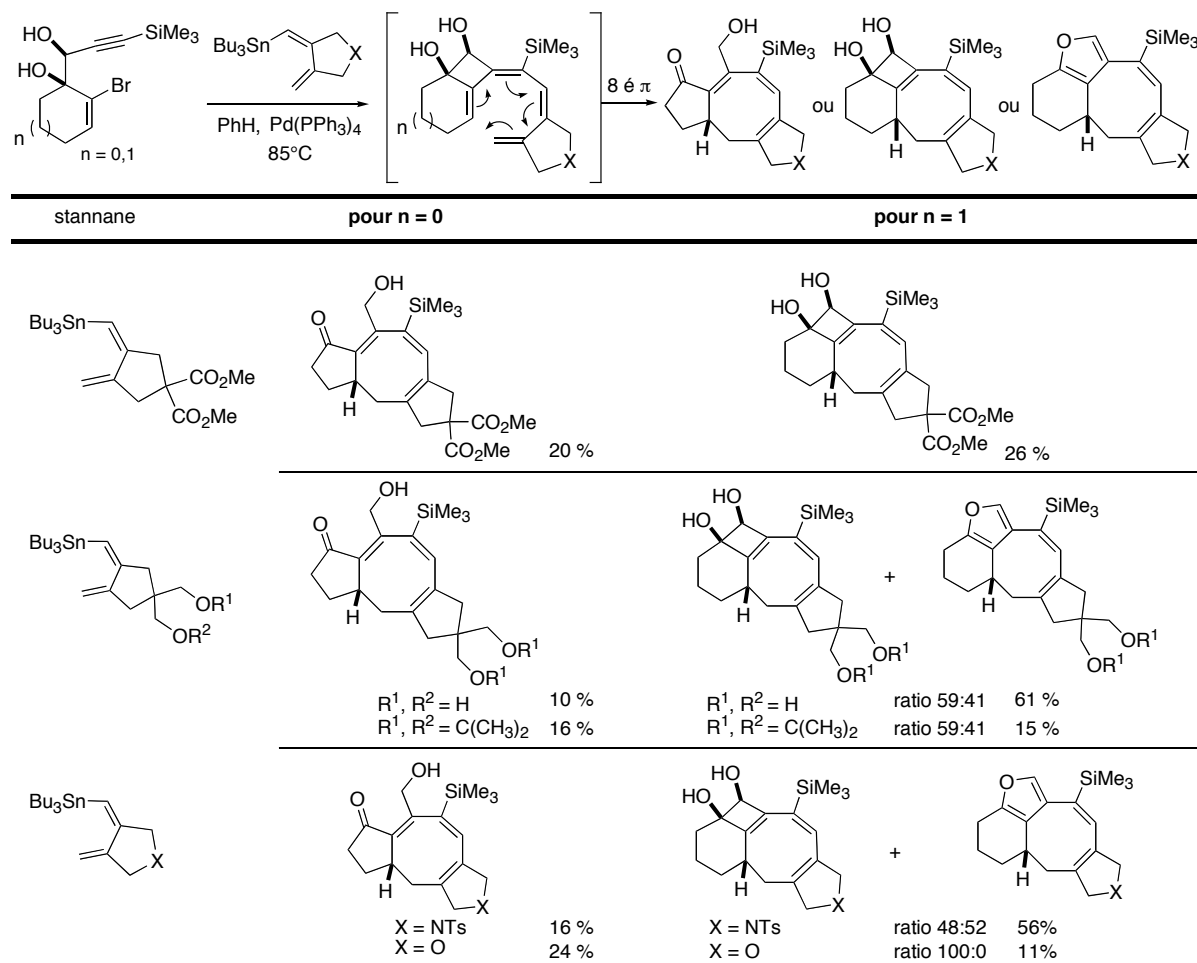
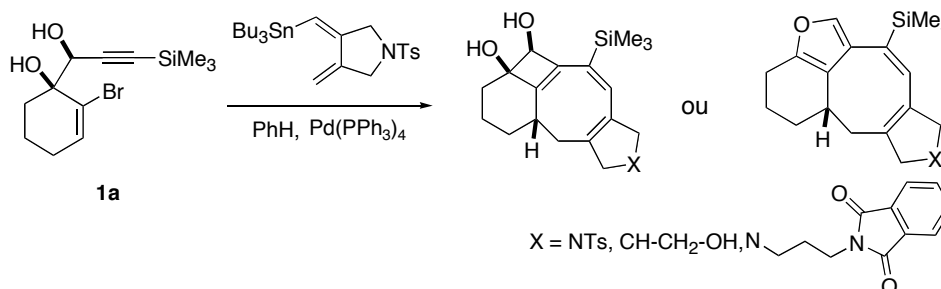


Tableau 15. Electrocyclisation à 8 électrons π sur les diols cycliques (Thèse B. Salem, Strasbourg 2003)

III.2. Optimisation des conditions réactionnelles avec les diols cycliques

Avant d'appliquer cette réaction au diol **36a** et dioxolane **40** acyclique (Schéma 53), nous avons tout d'abord voulu adapter les conditions de réaction à l'irradiation sous micro-ondes. Ainsi, différents solvants ont été utilisés. Seuls les taux de conversion analysés par HPLC analytique sont pris en compte car les produits formés ont déjà été quantifiés.



entrée	X	irradiation	solvant	température	durée	produits	ratio	conversion ou rendement
1	NTs	Δ	PhH	85°C	18 h	71/72	48/52	conv : 56 %
2	NTs	μW	PhH	130°C	20 min	71/72	62/38	conv : 60 %
3	NTs	μW	MeCN	130°C	20 min	72	0/100	conv : 12 %
4	NTs	μW	DME	130°C	20 min	-	-	décomposition
5	NTs	μW	DMF	130°C	20 min	-	-	décomposition
6	NTs	μW	DCM	130°C	20 min	71/72	60/40	conv : 8 %
7	CH-CH ₂ -OH	μW	PhH	130°C	20 min	73	100/0	rdt : 41 %
8	NR ²	μW	PhH	130°C	20 min	74/75	40/60	rdt : 58 %

Tableau 16. Influence du solvant sous micro-ondes

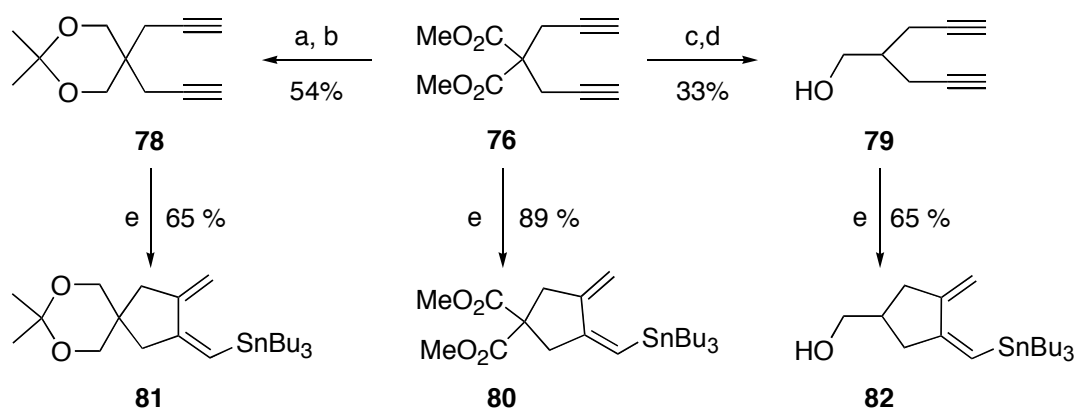
En accord avec les résultats obtenus au cours de l'optimisation des conditions sous irradiation micro-ondes du diol **36a** acyclique, seul le benzène permet à la réaction tandem de se dérouler avec les mêmes taux de conversion que précédemment (Tableau 8). En conclusion, les mêmes conditions seront utilisées pour la suite de l'étude : le Pd(PPh₃)₄ (10 mol %), 1,3 équiv. de réactif stannylé dans le benzène à 130°C pendant 20 min sous irradiation micro-onde.

III.3. Utilisation des diènes stannylés en présence des diols γ -bromopropargyliques acycliques

III.3.1. Synthèse des différents diènes stannylés

Les diènes stannylés sont tous préparés selon la méthode développée par Lautens.¹⁶⁸

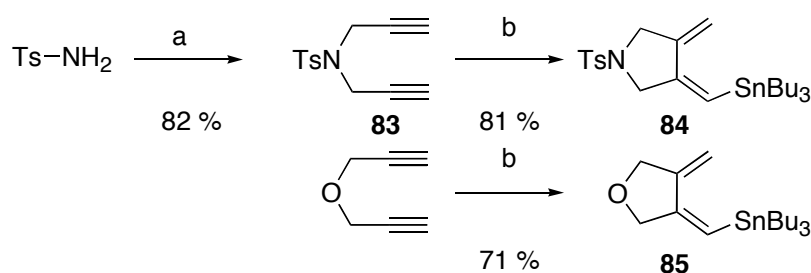
Le diyne-1,6-diester **76** est réduit en présence de LiAlH₄ pour donner le diol correspondant **77**, qui sera directement protégé sous forme de 1,3-dioxane pour donner le composé **78**.¹⁶⁸ De même, le produit issu de la décarboxylation de **76** est directement réduit par le LiAlH₄ pour obtenir l'alcool secondaire **79**.¹⁶⁹ L'addition très lente pendant 6h de Bu₃SnH à une suspension du catalyseur de Pearlman Pd(OH)₂, en présence de ces différents diynes-1,6 dans le THF permet d'obtenir les diènes stannylés **80-82** correspondants avec de bons rendements. Leur purification s'effectue par chromatographie sur colonne de silice préalablement traitée à la triéthylamine (2% dans l'éther), afin d'éviter les risques de protodéstannylation.



conditions réactionnelles: a) LiAlH_4 , Et_2O , CH_2Cl_2 , 0°C à t.a., 1h;
 b) acétone, PPTS, 2,2-diméthoxypropane, reflux, 3h;
 c) LiCl , DMSO 170°C ; d) LiAlH_4 , THF, 0°C à t.a., 30 min; e) $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, Bu_3SnH , THF, 9h

Schéma 75. Synthèse des diènes stannylés 80, 81 et 82

Afin d'offrir également la possibilité d'introduire des hétérocycles, nous avons préparé les diènes **84** et **85** selon le même procédé, respectivement à partir de la diyne-1,6 **83** et de l'éther propargylique commercial avec de bons rendements (Schéma 76). La préparation de **83**, au départ de la tosylamine commerciale, est décrite par Padwa *et coll.*¹⁷⁰



conditions réactionnelles: a) bromure propargylique, K_2CO_3 , acétone, reflux, 2j.;
 b) $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, Bu_3SnH , THF, 9h

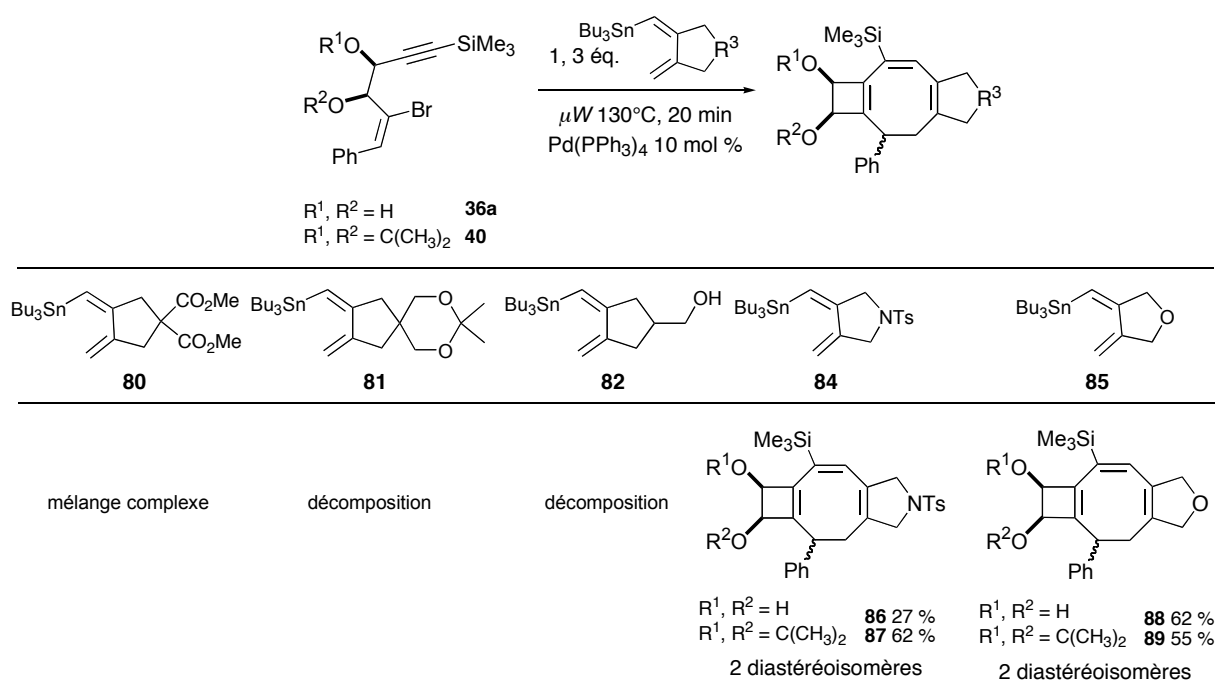
Schéma 76. Synthèse des diènes stannylés hétérocycliques

Chacun de ces composés est mis en réaction dans les conditions d'irradiation sous micro-ondes, en présence du diol acyclique **36a**.

III.3.2. Influence du micro-onde

En présence des diènes stannylés **84** et **85**, le diol **36a** acyclique et le dioxolane **40** conduisent majoritairement aux systèmes polycycliques 4-8-5 (**86**, **87**) et 5-4-8-5 (**88**, **89**) attendus. Ils présentent de fortes analogies dans leurs analyses (RMN ^{13}C , ^1H , COSY, HMBC, HSQC, NOESY et SM) avec les caractéristiques des composés cycliques décrit précédemment. Les résultats sont résumés dans le Tableau 17.

En revanche, en présence de **80-82** seule la décomposition du mélange réactionnel est observée et aucun composé n'a pu être isolé.

Tableau 17. Electrocyclisation à 8 électrons π

Contrairement aux diols cycliques, le produit d'ouverture du cycle à 4 chaînons n'est pas observé (Tableau 15). Les tensions de cycles sont moins importantes, et les produits obtenus plus stables. Cette étude a permis d'étendre avec succès la synthèse de systèmes polycycliques 4-8-5 variés en une seule opération, en accord avec le principe d'économie d'atome. De plus, les rendements sont tout à fait honorables compte tenu de la complexité moléculaire obtenue.

IV. Détails mécanistiques

IV.1. Isolement d'intermédiaires organopalladiés

IV.1.1. Cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig

Les études menées sur les composés **36a**, **37a** et **40** acycliques ont permis d'observer l'influence des micro-ondes sur les rendements et la pureté des produits. Pour récapituler, le diol **36a** conduit à la formation du composé issu de la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig et terminée par un couplage de Stille. Pour apporter des détails sur le mécanisme de la réaction, nous avons envisagé de piéger les espèces organopalladiées intermédiaires.

On peut ajouter aux nombreux avantages de l'irradiation sous micro-ondes, la possibilité d'irradier avec une puissance maximale tout en refroidissant le réacteur. Cette méthode permet ainsi d'apporter une énergie suffisante pour que la réaction ait lieu sans pour autant dégrader les composés intermédiaires mis en jeu.

IV.1.1.1. Premiers résultats

Le palladium a été introduit en quantité stœchiométrique en l'absence de dérivé stannylé pour pouvoir isoler l'espèce organopalladiée résultante de la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig. Les résultats sont très prometteurs (Schéma 77).

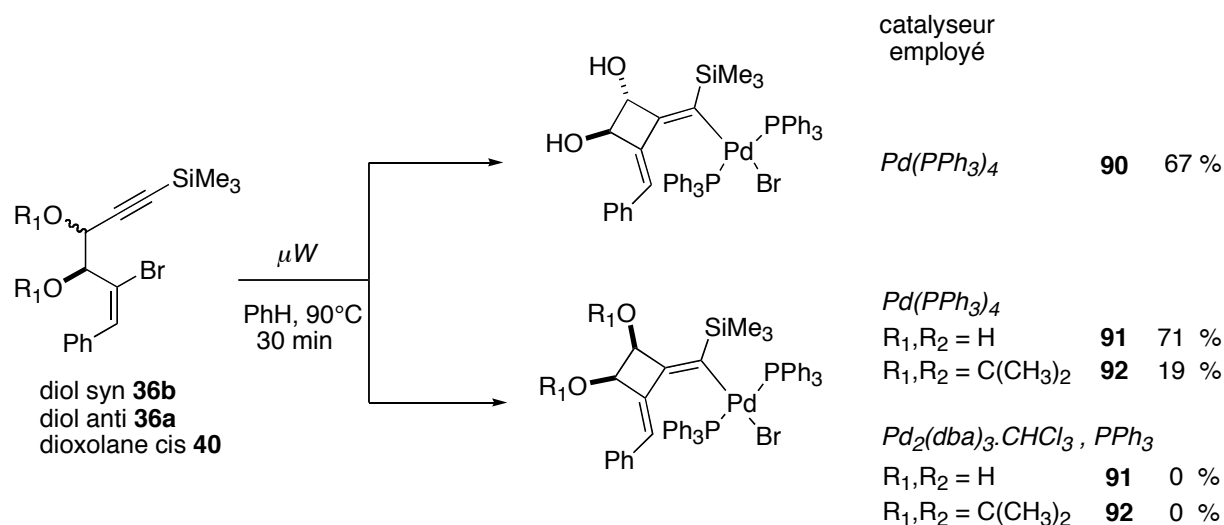
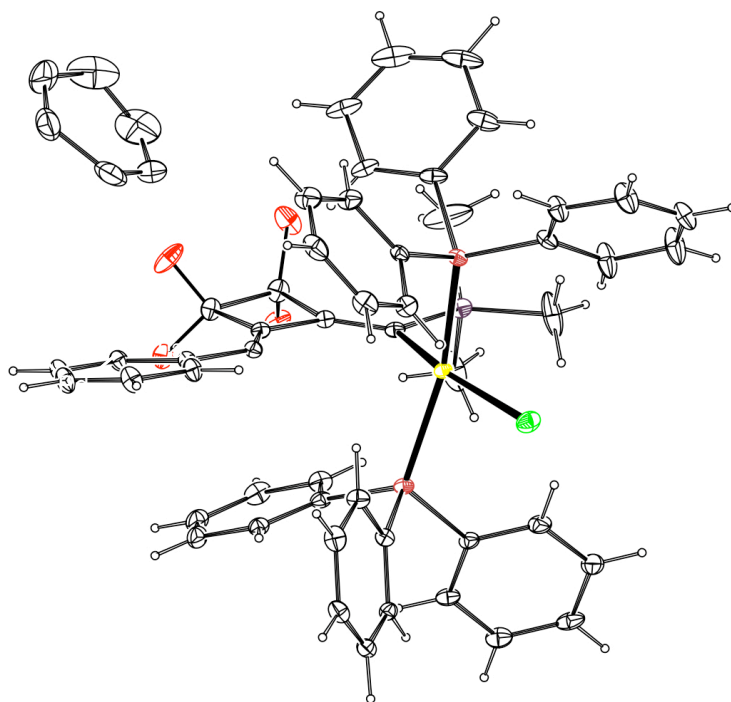


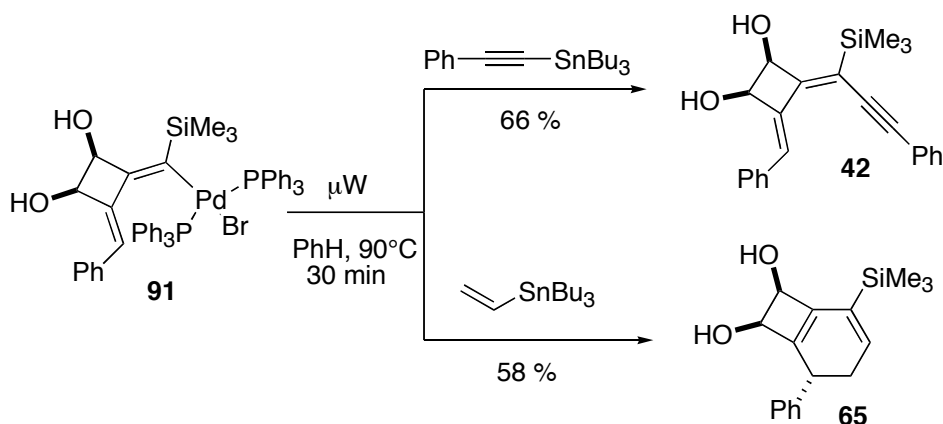
Schéma 77. Isolement des complexes au palladium

Un grand nombre de conditions réactionnelles ont été testées, le meilleur compromis est une irradiation maximale de 300 W pendant toute la durée d'exposition tout en refroidissant le réacteur à 90°C ; au delà la dégradation est majoritaire. Après 30 minutes, il y a disparition totale des substrats **36a,b** et **40** initiaux en présence de $Pd(PPh_3)_4$, et le milieu réactionnel est laissé revenir lentement à température ambiante. Dans les trois cas présents, les vinyles palladiums **90-92** sont isolés avec des rendements de 19 à 71 % par précipitation dans le benzène. En revanche l'utilisation d'une autre source de palladium comme le Pd_2dba_3 s'est révélé inefficace. Ces complexes sont extrêmement instables à l'air et en solution et doivent être manipulés avec de grandes précautions. C'est pourquoi l'analyse des complexes de palladium s'est révélée difficile en RMN ^{13}C et 2D. En revanche, la spectrométrie de masse a permis de confirmer les résultats obtenus et la pureté a été vérifiée en microanalyse. Finalement, la structure du complexe a été identifiée par un cliché de diffraction de RX pour le produit **91** (Figure 6).

Figure 6. Cliché de diffraction RX de la structure **91**

Au niveau des caractéristiques structurales mises en évidence par les RX, nous remarquons la coplanéité du cycle à 4 chaînons dans le prolongement du phényle. La mise en évidence de l'espèce palladium (II) à 16 électrons est justifiée par sa coordination à quatre ligands. Deux liaisons Pd-P, une liaison Pd-C, une liaison Pd-Br sont présentes; la géométrie adoptée est tout naturellement un plan carré. Les deux triphénylphosphines liées au palladium se retrouvent en position antipodale l'une de l'autre repoussées par des facteurs stéréoélectroniques ; la RMN ³¹P permet de distinguer les deux phosphores non-équivalents.

Pour enrichir ces résultats et explorer une certaine réactivité, le complexe de palladium **91** à été placé en présence du dérivé stannylé **19** dans le benzène (Schéma 78). Après 5 minutes d'irradiation micro-ondes à 110°C le cyclobutane-diényne **42**, issu du couplage de Stille est isolé avec un 66% de rendement. Le chauffage thermique ne permet pas d'observer un tel couplage, puisque le complexe **91** est très instable thermiquement. La réaction est effectuée en présence de vinylstannane, le cyclobutane **65** est isolé avec 58 % de rendement.

Schéma 78. Réactivité du complexe **91** vis-à-vis des dérivés stannylés

En marge des réactivités attendues, nous avons également voulu rechercher une nouvelle application synthétique inédite comme l'attaque nucléophile d'un allène du palladium sur une oléfine. Ainsi nous avons imaginé la formation *in situ* de cette espèce réactive par déprotection du groupement triméthylsilyle. Les conditions réactionnelles mettant en jeu un agent de désilylation comme le TBAF, et un styrène pouvant réagir avec le complexe intermédiaire, conduisent toutes à la dégradation du produit de départ. En revanche, l'utilisation du fluorure de potassium en présence d'éther couronne (18-crown-6) permet d'isoler le produit résultant de sa démetallation **93** avec un rendement de 68 %.

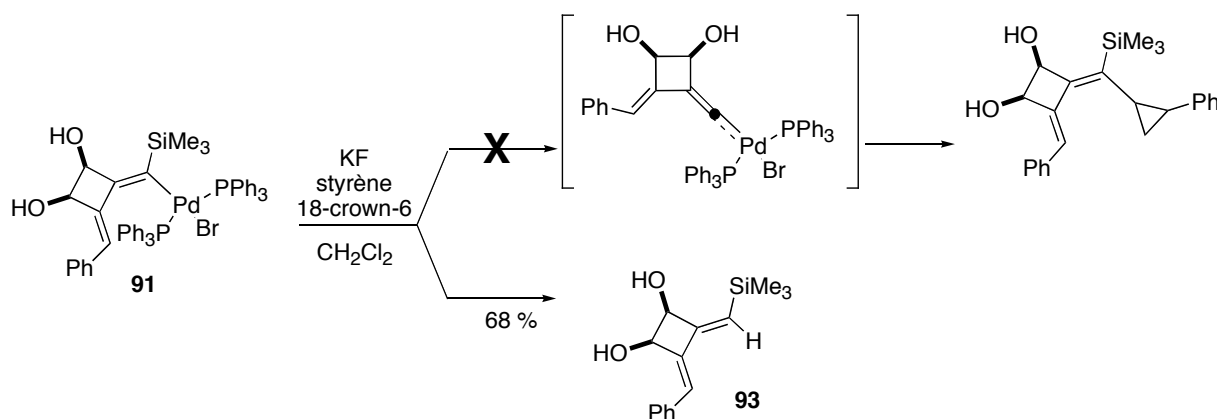


Schéma 79. Allène de palladium ?

IV.1.1.2. Le complexe organopalladié dans la littérature

Quelques complexes d'alcényl-palladium ont été isolés précédemment dans la littérature (Schéma 80).¹⁷¹⁻¹⁷⁴ Les applications de tels palladacycles sont nombreuses, et peuvent intervenir en tant qu'auxiliaire de chiralité, de précatalyseur, d'agents photoluminescents ou mésogéniques.¹⁷⁵

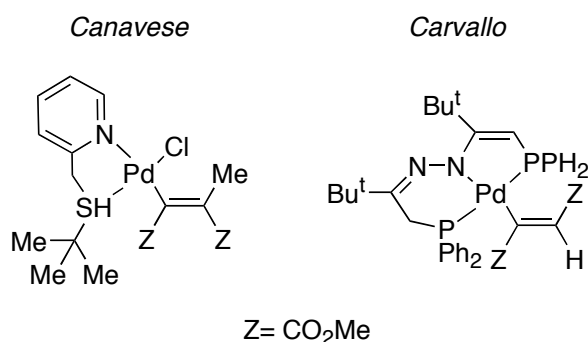


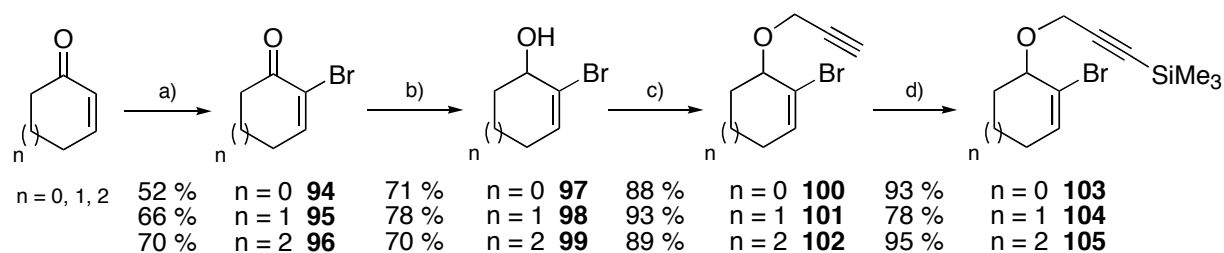
Schéma 80. Exemples d'alcénylpalladium

IV.1.2. Extension à la cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig

IV.1.2.1. Isolement de palladacycles à 5 chaînons

En parallèle, les mêmes conditions réactionnelles ont été appliquées sur les produits **103** à **105** afin d'obtenir des vinylpalladiums issus d'une réaction de cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig. Les substrats sont facilement préparés en 4 étapes avec un rendement global de 31 à 41 % (Schéma 81). Les différentes bromoalcénonnes **94-96** sont soumises à une réduction de Luche

en présence de $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$ suivie de la protection de l'alcool allylique par réaction avec le bromure propargylique en présence de l'agent de transfert de phase ($n\text{-Bu}_4\text{NHSO}_4$).¹⁷⁶ La position terminale des acétylènes **100-102** est alors protégée par un groupement triméthylsilyle pour donner les composés **103** à **105**.



conditions réactionnelles: a) Br_2 , CH_2Cl_2 , 0°C , puis Et_3N , 0°C ; b) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH , t.a., 5 min.; c) alcool propargylique, $n\text{-Bu}_4\text{NHSO}_4$, NaOH (50 %), H_2O , CH_2Cl_2 , t.a, 24 h; d) $n\text{-BuLi}$, -78°C , THF , SiMe_3Cl

Schéma 81. Schéma de synthèse des composés **103** à **105**

Ces derniers sont placés en présence du $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ en quantité stœchiométrique, dans les mêmes conditions d'irradiation sous micro-ondes que précédemment (Schéma 82). Des similitudes sont présentes au moment de l'isolement des complexes, puisqu'ils précipitent pour la plupart dans le benzène à 4°C . Les complexes **106-108** sont analysés par RMN du ^1H , par spectrométrie de masse et en microanalyse. L'instabilité en solution ne permet pas de faire des analyses complémentaires nécessitant une longue durée d'acquisition.

Une autre source de palladium a même été employée avec succès ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$) et le produit **109** est obtenu avec le palladium coordonné par un xanphos (21 %). Ces résultats prometteurs viennent enrichir le modèle proposé pour les réactions de cyclocarbopalladation ; de tels complexes sont intéressants à isoler pour avoir la preuve des mécanismes postulés.

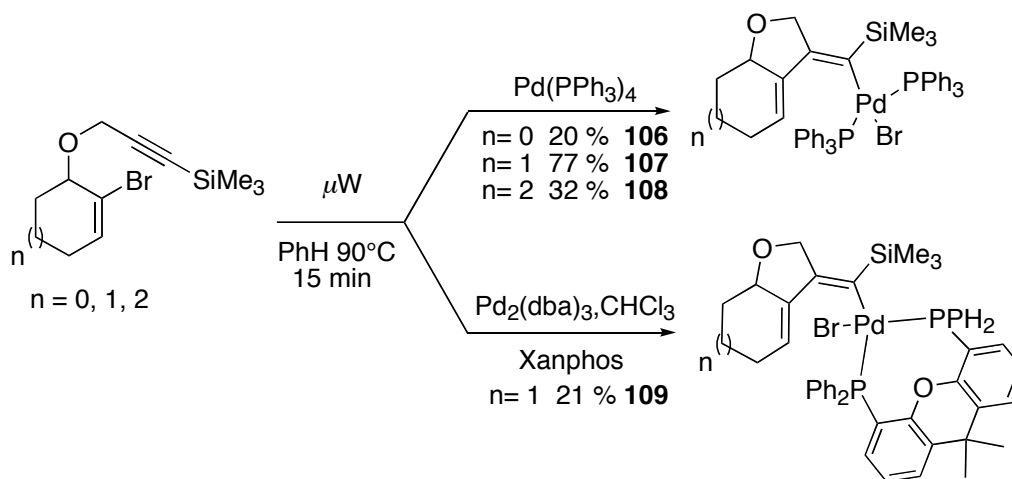


Schéma 82. Complexes de palladium issus de la cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig

V. Réactivité complémentaire

V.1. Réactivités annexes : réaction tandem terminée par un couplage de Suzuki

Au moment où nous avons isolé ces derniers palladacycles **107**, Coghlan *et coll.* ont décrit une réaction tandem initiée par une cyclocarbopalladation 7-*exo*-dig et terminée par un couplage de Suzuki (Schéma 83).¹⁷⁷

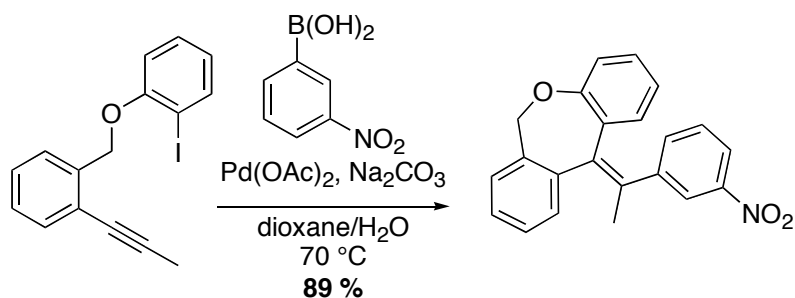


Schéma 83. Cyclisation 7-*exo*-dig/couplage de Suzuki par Coghlan *et coll.*

Dans cette optique, avec des substrats très similaires, nous avons voulu vérifier que la méthodologie était applicable à nos substrats. Quelques exemples ont ainsi été testés (Schéma 84).

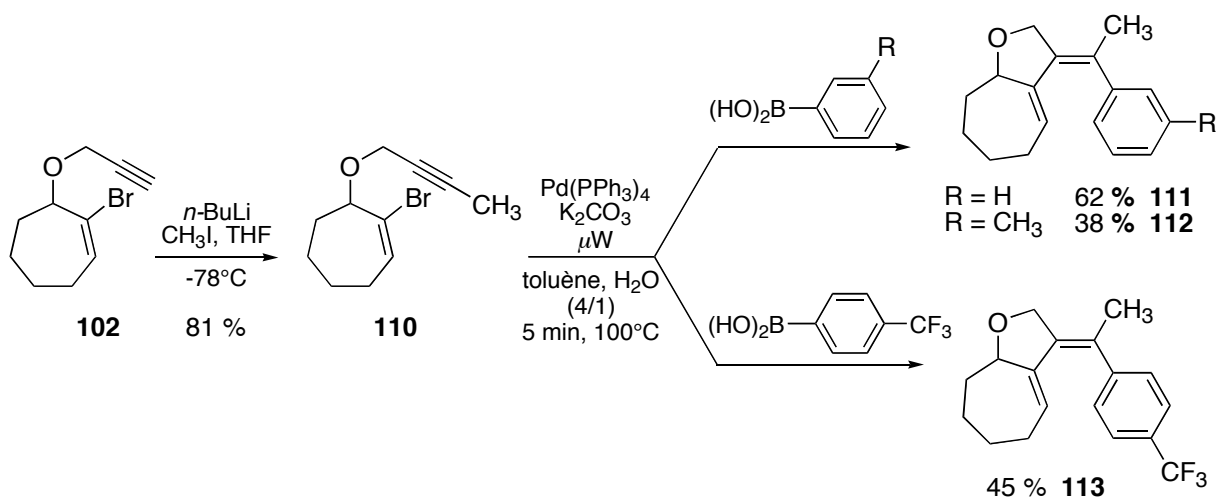


Schéma 84. Couplage de Suzuki comme terminaison de la réaction tandem

La terminaison de la séquence tandem par un couplage de Suzuki nécessite généralement la présence d'une base dans le milieu (organique ou inorganique) réactionnel. Nous avons donc utilisé l'alcyne **102** dont la triple liaison est terminée par un groupement méthyle (**110**) et ainsi effectué quelques essais de cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig/couplage de Suzuki en présence de différents acides boroniques. Les conditions, qui sont encore à optimiser, permettent d'isoler les produits **111** à **113** (38 à 62 %). Cette démarche nous a permis de vérifier que la réaction tandem pouvait être terminée par d'autres réactions de couplages.

V.2. Réaction de Diels-Alder

Nous avons étudié au cours de ce chapitre une nouvelle méthode efficace pour obtenir divers diènyne-cyclobutanediols à partir des diols γ -bromopropargyliques correspondants. Mais serait-il possible d'engager ces diènes dans des réactions de Diels-Alder [4+2], lorsque l'on place dans le milieu réactionnel des diénophiles et par extension, est-il envisageable d'introduire ces derniers en terminaison directe de la réaction tandem de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/couplage de Stille ?

Quelques exemples décrivent des cycloadditions [4-2] de bisméthylène-cyclobutane et de diénophiles.¹⁷⁸⁻¹⁸¹ Piers *et coll.* ont obtenu des résultats significatifs en présentant une réaction de Diels-Alder catalysée par un acide Lewis, d'un diène sur une cyclobuténone. De plus, cette réaction est stéréosélective puisque l'approche du diénophile sur le diène se fait exclusivement en *endo* par rapport à l'ester présent (Schéma 85).

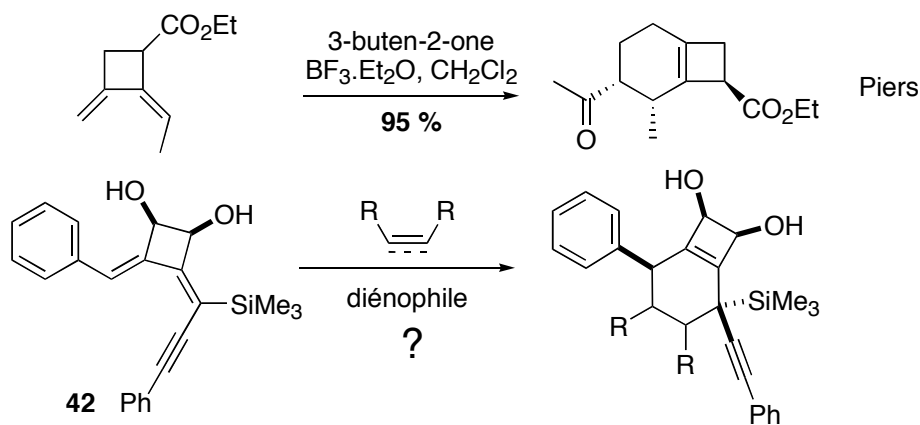


Schéma 85. Cycloaddition sur les bisméthylène-cyclobutanes

Les premiers essais ont été réalisés sur le diol **42** en présence de diénophiles dans le benzène : (Tableau 18).

Entrées	diénophile	acide de Lewis	solvant	température	rendement
1	anhydride maléique	-	PhH	80°C, 20 h	produit de départ
2	anhydride maléique	-	PhCH ₃	110°C, 18 h	produit de départ
3	anhydride maléique	-	PhCH ₃	μW , 130°C, 30 min	produit de départ
4	anhydride maléique	-	THF	130°C, 30 min	produit de départ
5	anhydride maléique	BF ₃ .EtO ₂	THF	130°C, 18 h	décomposition
6	tétracyanoéthylène	-	PhCH ₃	110°C, 18 h	produit de départ
7	tétracyanoéthylène	BF ₃ .EtO ₂	PhCH ₃	110°C, 18 h	décomposition
8	benzoquinone	-	PhCH ₃	110°C, 18 h	produit de départ
9	benzoquinone	BF ₃ .EtO ₂	PhCH ₃	110°C, 18 h	décomposition

Tableau 18. Quelques essais pour connaître la réactivité

Les différents diénophiles utilisés n'ont pas permis la cycloaddition [4+2] espérée. Que se soit par un apport d'énergie dans des conditions thermiques ou par irradiation aux micro-ondes, seul le cyclobutane **42** de départ est observé (entrées 1-3). L'ajout d'un acide de Lewis n'a pas permis d'activer la réaction de Diels-Alder puisque seule la décomposition du milieu réactionnel est observée (entrées 5, 7, 9). Des essais complémentaires de solvation ont permis de conclure que la bisméthylèncyclobutane **42** n'était pas stable en milieu acide.

Nous nous sommes donc intéressés à la réactivité en amont de cette réaction. Lors de la réaction tandem, le palladium ne pourrait-il pas assister la réaction de Diels-Alder et ainsi augmenter la diversité moléculaire en une seule étape ?

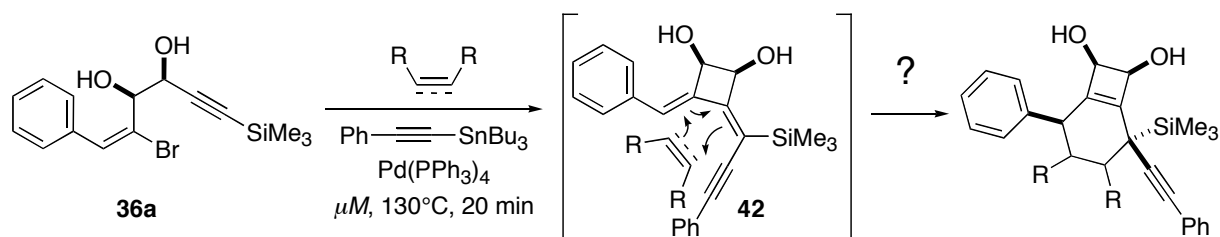


Schéma 86. Cycloaddition « one-pot »

Ainsi nous avons étudié la faisabilité d'une réaction monotope (« one pot ») en tenant compte des résultats obtenus au cours de l'optimisation sous micro-ondes de la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig exposée dans le chapitre I. Les essais ont été réalisés sur le diol **36a** en présence du phényléthynyltributylstannane **19**, et d'un diénophile (Tableau 19).

entrée	diénophile	acide de Lewis	solvant	température	rendement
1	anhydride maléique	-	PhH	$\mu W, 130^{\circ}C,$ 20 min	mélange complexe de produits
2	anhydride maléique	-	PhCH ₃	$\mu W, 130^{\circ}C,$ 20 min	un produit formé
3	diméthylbut-2-yne dioate	-	PhCH ₃	$\mu W, 130^{\circ}C,$ 20 min	42 20 %
4	tétracyanoéthylène	-	PhCH ₃	$\mu W, 130^{\circ}C,$ 20 min	décomposition
5	tétracyanoéthylène	-	PhCH ₃	$\mu W, 150^{\circ}C,$ 10 min	décomposition
6	benzoquinone	-	PhCH ₃	$\mu W, 130^{\circ}C,$ 20 min	produit de départ
7	benzoquinone	BF ₃ , OEt ₂	PhCH ₃	$\mu M, 130^{\circ}C,$ 20 min	décomposition

Tableau 19. Essais d'une réaction monotope terminée par une cycloaddition [4-2]

L'optimisation des conditions réactionnelles n'a pas permis d'isoler le cycloadduit attendu. Malgré des diénophiles très électroattracteurs (entrées 3-5), le diol **36a**, diène électroniquement riche, n'est pas réactif. La densité électronique apportée par le groupement triméthylsilyle et phényle ne favorise en rien l'avancement de cette réaction. Les résultats obtenus en réaction avec l'anhydride maléique dans le toluène sont tout autant contrastés

(entrée 2). Le brut réactionnel a été analysé et laisse supposer que l'anhydride maléique pourrait avoir simplement réagi avec les deux alcools présents par transestérification; ce qui expliquerait l'instabilité observée sur colonne de silice. De plus, le produit issu de la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivie d'un couplage de Stille **42** est isolé avec un rendement de 20 % en présence du diméthylbut-2-yne dioate dans le milieu (entrée 3).

En conclusion, cette étude n'a pas encore permis d'allonger la séquence réactionnelle de la réaction tandem en terminant avec une réaction de Diels-Alder sur les bisméthylènegyclobutane. Les contraintes stériques et électroniques de ces derniers ne facilitent pas l'approche intermoléculaire de ces deux partenaires. Il est également possible que d'autres réactions soient en compétition, puisque nous avons inséré dans le milieu des oléfines pouvant très bien réagir avec l'espèce organopalladiée intermédiaire.

V.3. Carbonylation

Comme ce qui a été rappelé dans les généralités sur la carbopalladation en cascade, les partenaires de choix pour les cyclisations de Heck intramoléculaire sont les alcynes et les alcènes 1,1-disubstitués. La terminaison de ces cascades est souvent associée à des substitutions nucléophiles comme des couplages avec des organométalliques ou des réactions avec des hétéronucléophiles. L'incorporation de CO est une autre alternative, puisque les espèces de type acylpalladium réagissent préférentiellement avec de nombreuses fonctions : les alcools, les amines, et d'autres hétéroatomes nucléophiles. De même les fonctions intramoléculaires de types alcynes, aryles ou alcènes sont commodément captées par l'acylpalladium pour terminer la séquence réactionnelle.

Des réactions tandem de cyclocarbopalladation / carbonylation ont ainsi été effectuées, en veillant à ce que l'insertion de CO n'interfère pas avec la cyclisation intramoléculaire. Negishi *et coll.* ont décrit les premiers exemples de cet effet sur des cycles à 5 chaînons (Schéma 87).¹⁸² Le produit provenant de la séquence inverse (insertion de CO puis cyclisation) ne sont pas formés.

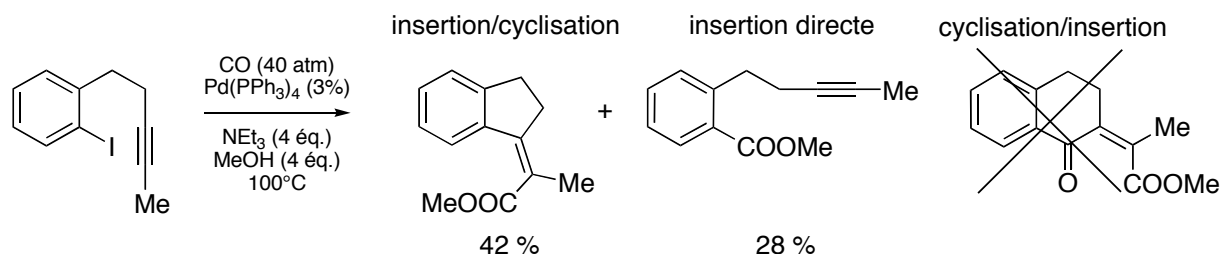


Schéma 87. Cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig / Carbonylation par Negishi

En revanche, lorsqu'il y a une compétition entre une cyclocarbopalladation produisant un cycle à 4 chaînons, et une carbonylation cyclique produisant une cétone à 5 chaînons, c'est généralement cette dernière séquence qui l'emporte comme l'a démontré Negishi *et coll.*¹⁸³

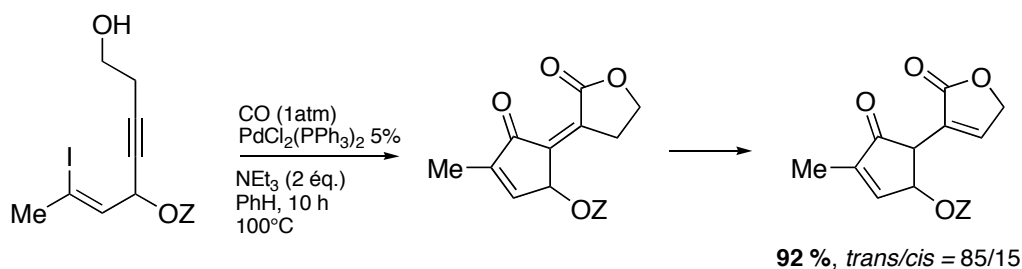


Schéma 88. Carbonylation puis cycloacylpalladation par Negishi

Nous avons voulu appliquer cette séquence de carbonylation/carbopalladation au diol **36a** acyclique. En adéquation avec les conditions réactionnelles sous micro-ondes, une atmosphère de monoxyde de carbone a simplement été maintenue (Schéma 89).

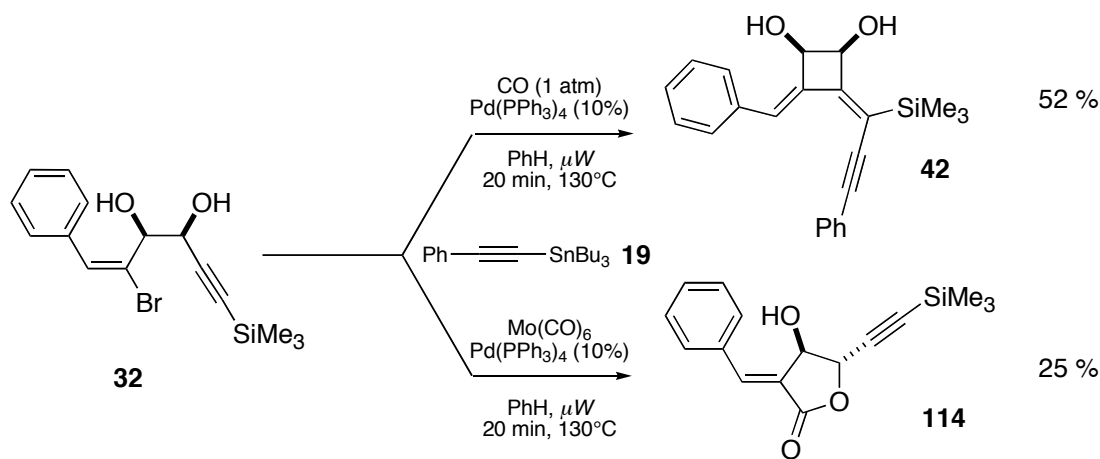


Schéma 89. Premiers résultats de carbonylation

Seul le produit **42** a été isolé avec un rendement de 52 % ce qui prouve que l'insertion de CO n'a pas eu lieu. Pour éviter de travailler à des pressions de CO importante (30 ou 40 bars), étant donné que le montage ne s'adapte pas sous micro-ondes, nous avons employé une autre source de CO en ajoutant dans le milieu réactionnel du molybdène hexacarbonyle soluble. Placé dans les mêmes conditions, le diol **36a** conduit à la formation exclusive de la structure **114**, avec un rendement de 25 % (Schéma 89). Les spectres de RMN du ^1H et du ^{13}C indiquent clairement la disparition du diol initial. Les analyses de spectroscopie infrarouge montrent également la présence d'un carbonyle inséré dans une lactone (1641 cm^{-1}). Le carbonyle s'est bien inséré mais l'étape suivante de cyclocarbopalladation n'a pas eu lieu. En effet, l'acylpalladium a réagi préférentiellement avec l'alcool qui est plus nucléophile que la triple liaison, pour terminer ainsi la séquence tandem (Schéma 90).

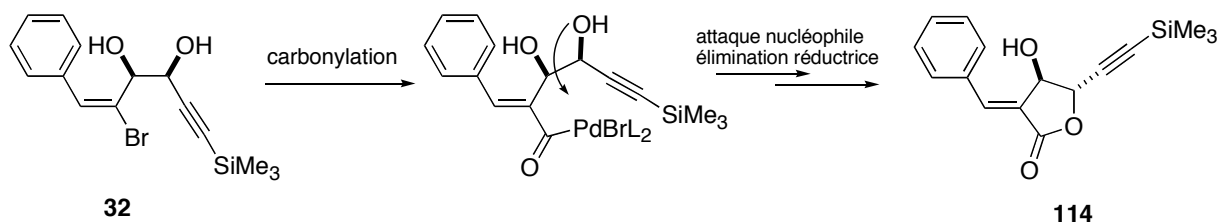


Schéma 90. Mécanisme proposé pour la formation de la lactone

Chapitre II. Extension à des séquences réactionnelles cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/aromatisation par oligocyclisation

I. Introduction

Dans le chapitre précédent, nous avons pu constater l'efficacité de la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig sur les diols γ -bromopropargyliques terminée par un couplage de Stille. Selon les réactifs stannylés utilisés, une électrocyclisation à 6 ou 8 électrons π peut avoir lieu pour la formation de nouveaux cycles à 6 ou 8 chaînons. Les résultats encourageants concernant les structures originales obtenues et leurs rendements corrects nous ont incité à élargir le domaine d'application de cette cyclisation. Le passage à une séquence réactionnelle palladocatalysée totalement intramoléculaire en modifiant les substrats originaux par l'ajout des fonctions réactives a donc été envisagé. Ainsi au travers des synthons très faciles à synthétiser il serait possible d'accéder à des composés aromatiques polysubstitués et fonctionnalisés.

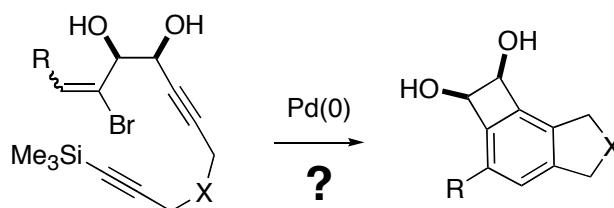


Schéma 91. Séquence de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/aromatisation envisagée

Dans ce contexte, ce chapitre portera sur le développement d'une méthodologie pour la synthèse de dérivés aromatiques polysubstitués au travers d'une séquence réactionnelle de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivie d'une aromatisation du substrat.

II. Séquence réactionnelle : cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/aromatisation

II.1. Intérêt des aromatiques polysubstitués

Les benzènes polysubstitués sont des entités moléculaires retrouvées dans un grand nombre de composés d'intérêt biologique et industriel. Dans un premier temps, la construction régiosélective de ces structures a été réalisée par l'introduction successive des substitutions, le plus souvent par réaction de substitutions électrophiles de type Friedel-Craft, d'orthométaillations, qui nécessitent souvent le passage par des étapes de protection/déprotection.

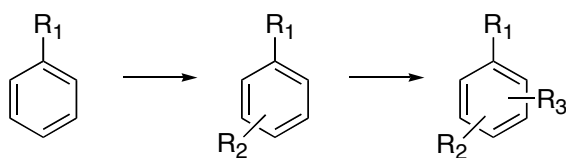


Schéma 92. Substitutions électrophiles

Plus récemment, un grand nombre de méthodes catalysées par les métaux de transition ont vu le jour ces dernières décennies.¹⁸⁴ Parmi elles, la synthèse de benzènes polysubstitués par des cyclotrimérisations [2+2+2] et des cycloadditions [4+2] catalysées par des métaux, constituent une avancée majeure dans le domaine. Nous pouvons citer quelques exemples de synthèse efficace.¹⁸⁴⁻¹⁸⁶

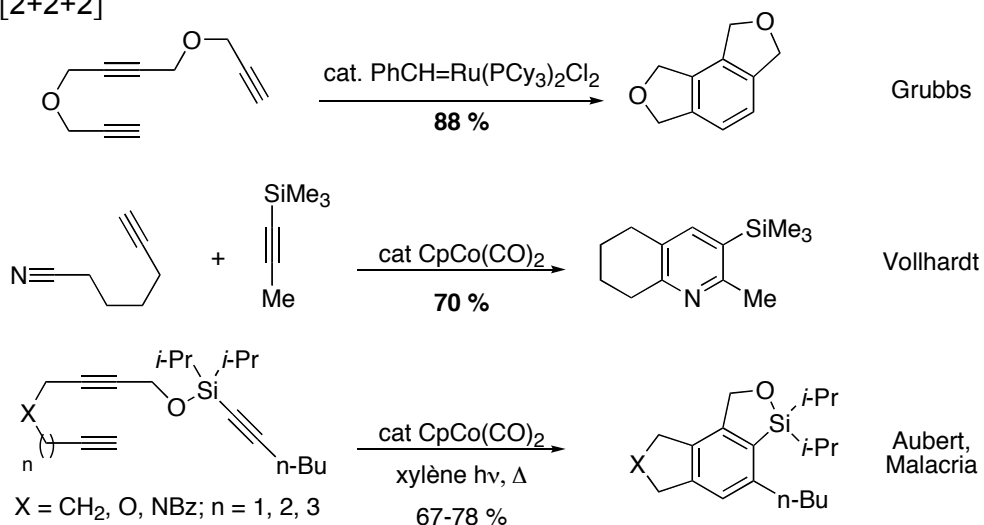
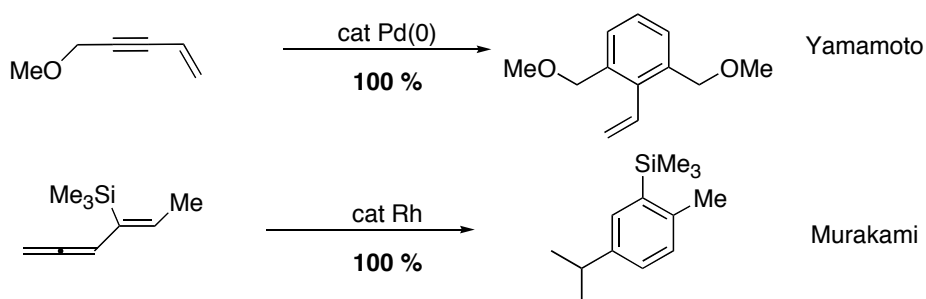
cyclotrimérisation [2+2+2]**cycloaddition [4+2]**

Schéma 93. Exemples de synthèse de benzènes polysubstitués par catalyse avec des métaux de transition

Un des principaux défis de ces dernières années a été la synthèse de taxoïdes diterpéniques, notamment en raison de leur potentiel thérapeutique. Malacria, Aubert *et coll.* ont développé une méthodologie qui repose sur une séquence efficace de deux cyclisations consécutives : une cyclotrimérisation [2+2+2], promue par le complexe de cobalt(I), suivie d'une réaction de Diels-Alder.¹⁸⁷ La synthèse du cycle à 8 chaînons termine la polyclisation en une étape, avec un rendement global de 62 % (Schéma 94).

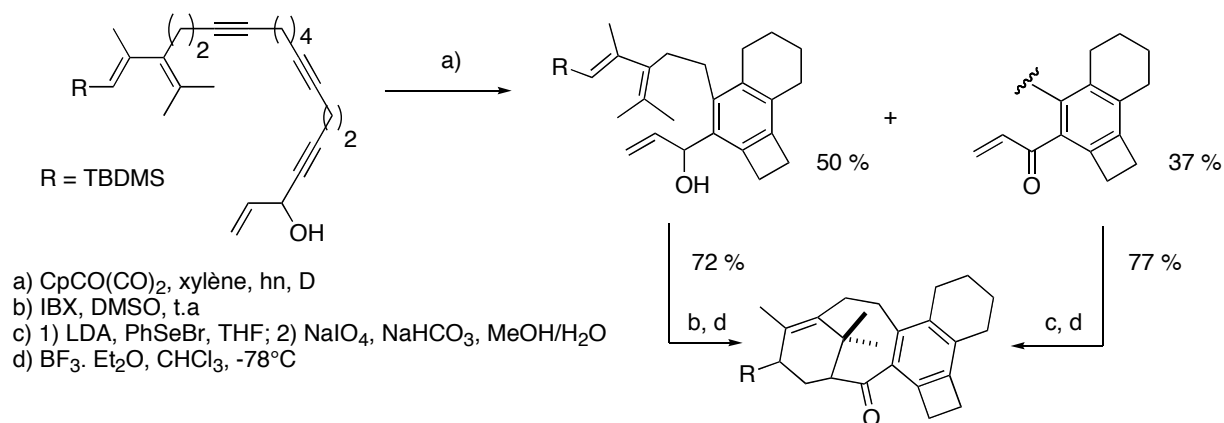
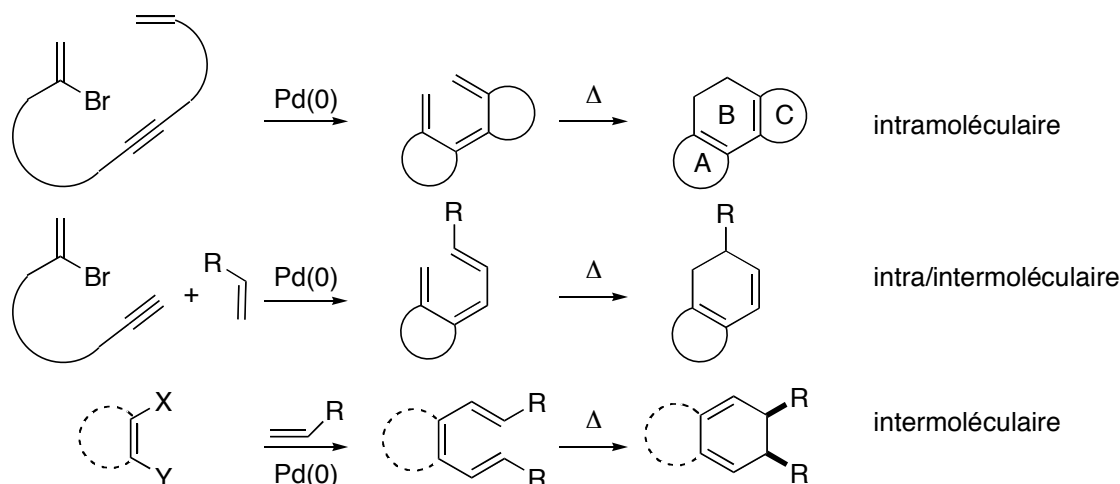


Schéma 94. Synthèse du système ABC taxoïde selon Malacria

Nous nous sommes intéressés aux travaux précurseurs initiés par Negishi *et coll.* et de Meijere *et coll.*, sur les carbopalladations en cascade pour obtenir de telles structures.

Dans un premier temps, les différentes stratégies de cyclisation intramoléculaire des 2-bromodiénynes développées par de Meijere *et coll.* ont permis d'élaborer des squelettes polycycliques hautement fonctionnalisés comprenant un cyclohexa-1,3-diène comme partie centrale (Schéma 95).¹⁸⁸

Schéma 95. Réactions domino Heck intramoléculaire/ électrocyclisation 6π

Les oligocyclisations, dirigées par des réactions de Heck intramoléculaires, requièrent généralement des précurseurs acycliques comme des bromures vinyliques, une ou plusieurs unités de relais, et un alcène comme partie terminale pour permettre une β -déhydropalladation après la carbopalladation. Nombreuses sont les réactions en cascade déjà rapportées dans la littérature ; nous pouvons citer l'assemblage de stéroïdes par Negishi *et coll.*, les fermetures en « zip » de Grigg, la formation de l'heptaspirane par Trost ou même la synthèse totale de l'acide scopadulcique à partir d'un système linéaire initié par Overmann (voir considération générale sur la cyclocarbopalladation).^{72, 189-191}

Par analogie, la tricyclisation en cascade des 2-bromoalc-1-ènediynes a été proposée pour préparer des benzènes dans une structure polycyclique. La viabilité de ce concept a été démontrée par :

- la conversion de bromoènediyne en tricyclic
- des cyclisations de triynes par cascade intramoléculaire
- des réactions domino intra-intermoléculaires, entre des 2-bromoènynes, diynes et des alcynes.

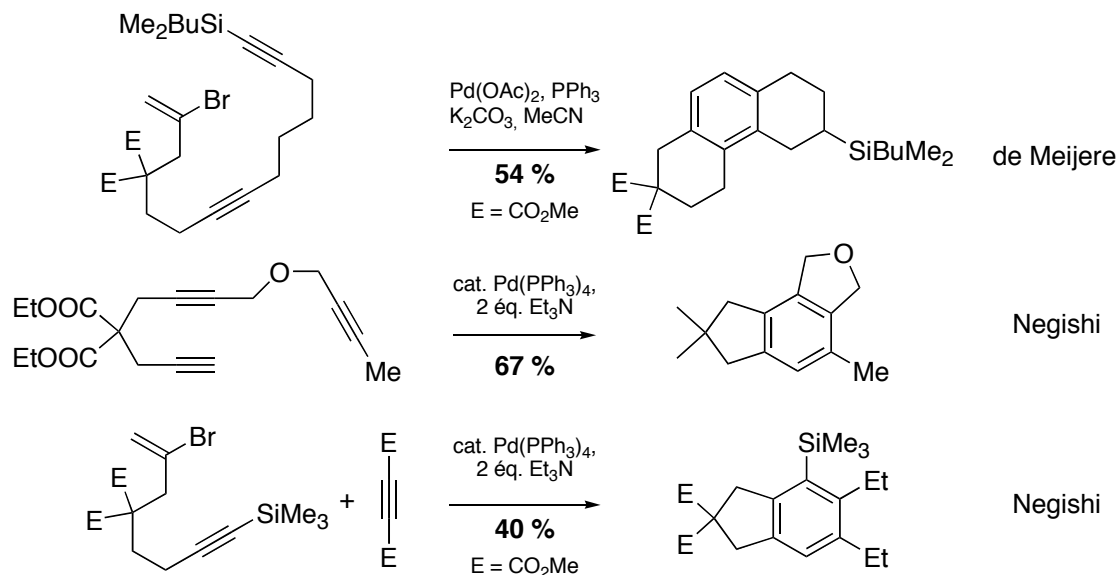


Schéma 96. Cascade palladocatalysée

À partir de ces études, nous avons entrepris d'appliquer ces principes à des substrats originaux dérivant des diols **36a** et **37a** acycliques pour obtenir des cyclobutènes benzéniques polysubstitués.

II.2. Nos stratégies et schémas rétrosynthétiques

II.2.1. Résultats antérieurs

II.2.1.1. Séquence réactionnelle de cyclocarbopalladation 4-*exo-dig*/5-*exo-dig*/aromatisation.

Afin d'explorer cette approche, les substrats avec une triple liaison relais supplémentaire ont été synthétisés en 4 ou 5 étapes, à partir des diols cycliques respectifs (Schéma 97, conf. Thèse B. Salem). En effet, l'aromatisation pourra se faire en présence d'un 2-bromoènediyne ; une triple liaison a donc été ajoutée sur le motif. Des substrats incluant une longueur de chaîne variable et deux triples liaisons « relais » ont été obtenus. Ceux-ci ont été alors mis en réaction en présence de Pd(PPh₃)₄ et de différentes bases, sous les conditions optimisées aux micro-ondes.

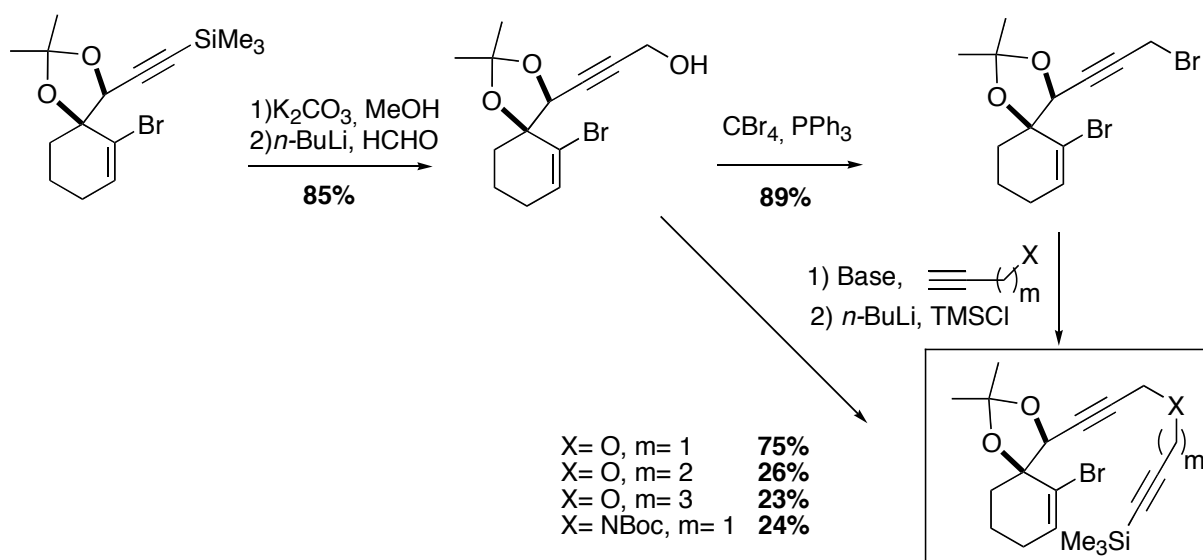


Schéma 97. Synthèse des diols à chaîne allongée

II.2.1.2. Optimisation des conditions réactionnelles

II.2.1.2.1. Effet de la base

Quelle que soit la base utilisée, les produits formés sont tous issus de la réaction tandem de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig, terminée par une aromatisation du triène pour former les bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triènes correspondants. Seules des bases organiques sont utilisées pour minimiser au maximum la désilylation des produits finaux. Ainsi le meilleur résultat est obtenu avec la diisopropylamine (Tableau 20). La réactivité envisagée a bien été validée par ces expériences avec des rendements atteignant 89 % pour les conditions optimales.

base	yield	ratio B/C	base	yield	ratio B/C
PhH / <i>i</i> Pr ₂ NH 2 / 1 : 0,02M	89 %	8/1	PhH / <i>i</i> Pr ₂ NEt 2 / 1 : 0,02M	48%	B
PhH / <i>i</i> Pr ₂ NH 2 / 1 : 0,1M	77%	14/1	PhH / morpholine 2 / 1 : 0,02M	47%	B
Et ₃ N (1 eq.)	42% +41% A	4/1	PhH / pyrrolidine 2 / 1 : 0,02M	33%	B
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{SnBu}_3$ 1,6 eq.	87 %	8/1			

Tableau 20. Effet de la base (résultats G.Blond, 2006)

Le tributylstannyléthylène ajouté dans le milieu accélère également le processus d'aromatisation sans réagir avec les substrats de départ. Dans le cas présent, il joue le rôle de

base, et l'étape de transmétallation n'est pas observée puisque la réaction intramoléculaire est favorisée. En effet, l'acénylpalladium formé après les deux cyclocarbopalladations successives 4-*exo*-dig et 5-*exo*-dig réagit directement avec la double liaison endocyclique, soit par une réaction de Heck ou par une électrocyclisation à 6 électrons π ; un cyclohexatriène tétracyclique palladé en serait l'intermédiaire principal (Schéma 98).¹⁹² L'aromatisation du benzène polysubstitué est ensuite générée par une deshydropalladation.

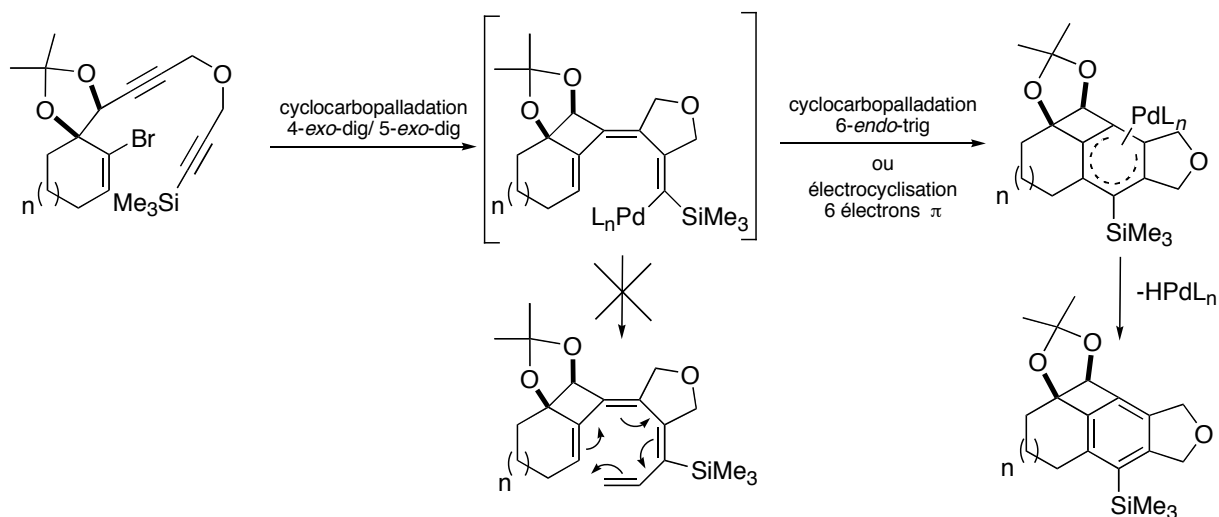


Schéma 98. Mécanisme de formation du cycle aromatique

II.2.1.2.2. Effet de la taille de la chaîne et du cycle

La même séquence réactionnelle est observée avec différents dérivés mis en réaction. Ainsi, l'allongement de la chaîne carbonée et l'augmentation de la taille du cycle ne causent aucune baisse significative des rendements, puisqu'ils s'échelonnent de 56% à 86 % (Schéma 99). La formation du tétracycle [5-4-6-5] n'a pu être réalisée, probablement à cause de l'instabilité du composé trop tendu.

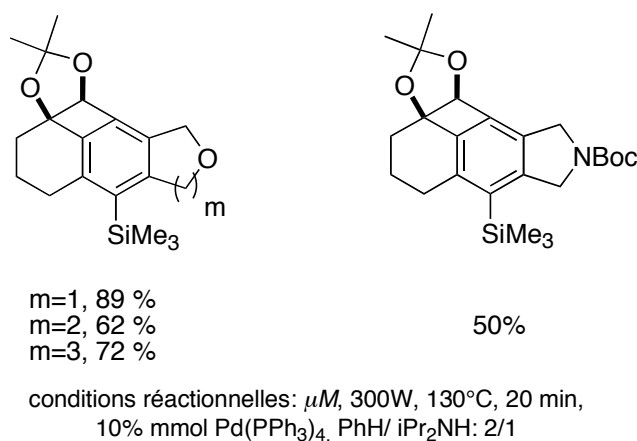


Schéma 99. Résultats antérieurs obtenus avec différents substrats originaux

II.2.2. Application de cette méthode aux dérivés acycliques

Nous avons appliqué cette stratégie aux diols acycliques **36a** et **37a**.

II.2.2.1. Notre stratégie

Elle consiste en une séquence réactionnelle mettant en jeu : une double cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig et 5-*exo*-dig, suivie de l'aromatisation. Le cycle à 5 chaînons formé permettrait de rigidifier l'état de transition. De plus, nous pouvons conserver l'effet Thorpe-Ingold induit par l'oxygène inséré dans la chaîne carbonée, en favorisant le rapprochement des triples liaisons.

193

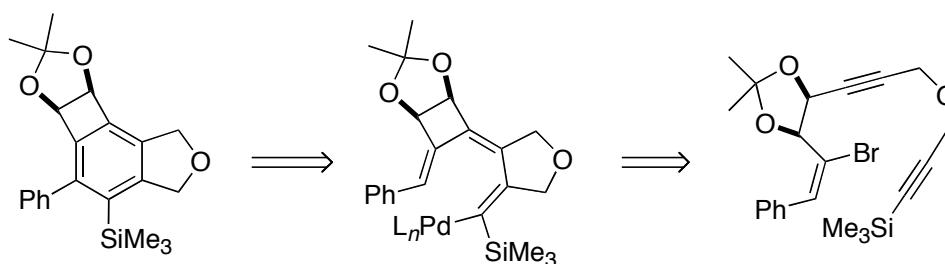
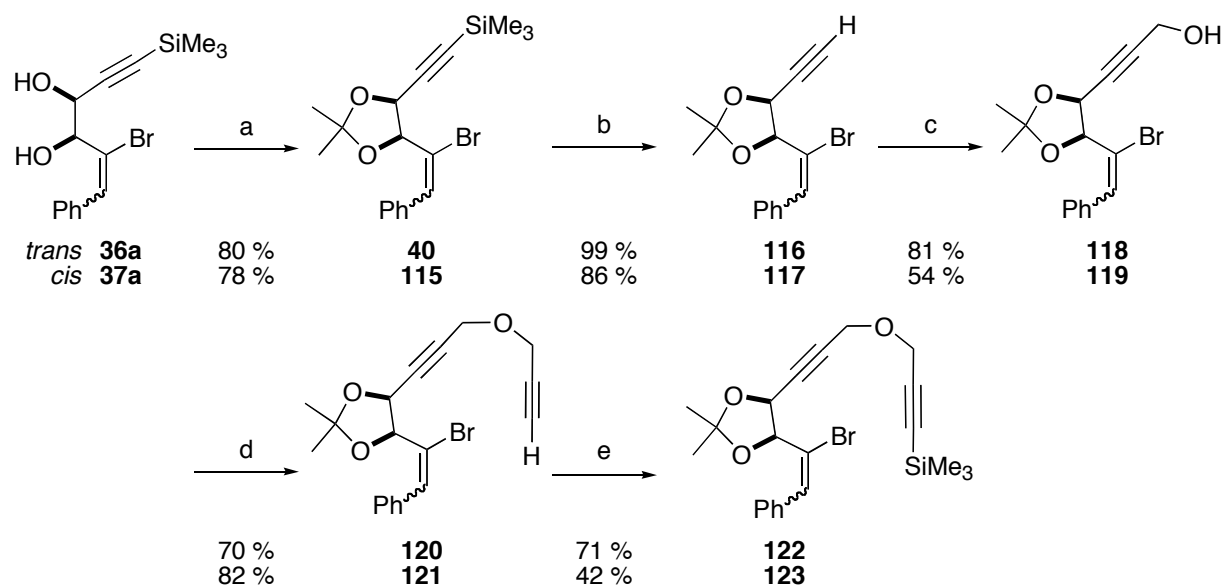


Schéma 100. Schéma rétrosynthétique

II.2.2.2. Résultats

Afin de réaliser cette étude, nous avons synthétisé les substrats **122** et **123** en 5 étapes, à partir des diols respectifs **36a** et **37a**. Ces derniers sont d'abord protégés sous forme de dioxolane. La position acétylénique est facilement déprotégée en présence de K_2CO_3 dans le MeOH, puis à nouveau substituée en présence de paraformaldéhyde.¹⁹⁴ L'alcool propargylique **118-119** ainsi obtenu subit une alkylation de Williamson en présence du bromure propargylique, de soude et d'un agent de transfert de phase (Schéma 101).



- a) *p*-TsOH, acétone, 2,2-diméthoxypropane, t.a., 1h; b) K_2CO_3 , MeOH, t.a., 2h;
 c) *n*-BuLi, THF, -78°C puis (CHO)_{*n*}, -78°C à t.a., 16h;
 d) bromure propargylique, NaOH (50%), *n*-Bu₄NHSO₄ (cat.), CH₂Cl₂, t.a., 3h; e) *n*-BuLi, THF, -78°C puis TMSCl, 2h.

Schéma 101. Synthèse des substrats

Placé dans les conditions d'irradiation micro-ondes, le composé **120** se décompose. Par conséquent, la position terminale a été protégée par un groupement triméthylsilyle.

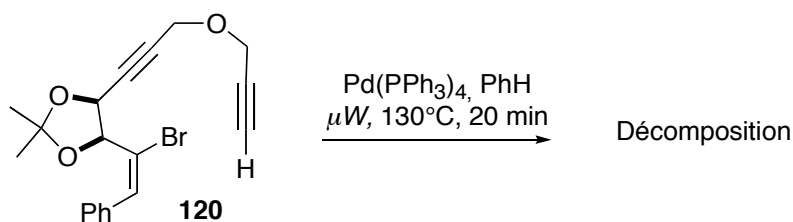


Schéma 102. Décomposition de **120** dans les conditions optimisées

Les rendements de chacune de ces étapes sont bons. Nous obtenons des substrats où deux triples liaisons « relais » sont présentes. Ceux-ci sont alors mis en réaction en présence de Pd(PPh₃)₄ et d'une base sous irradiation micro-ondes.

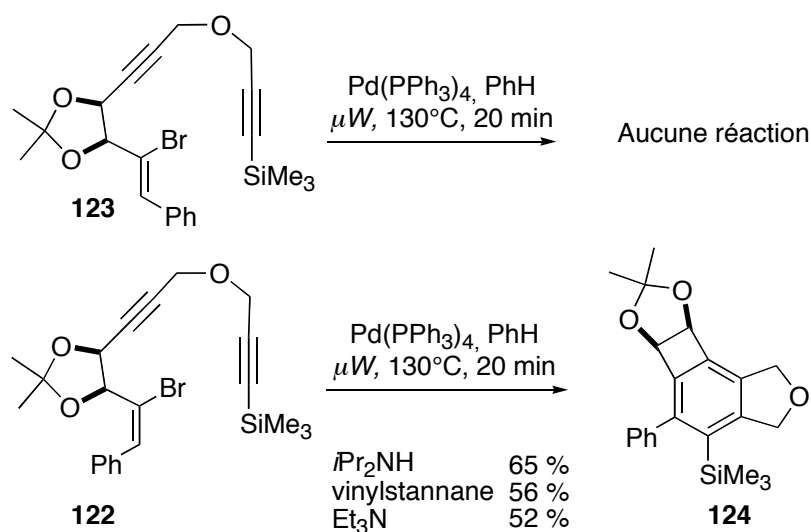


Schéma 103. Résultats de la double cyclocarbopalladation/aromatisation

En premier lieu, l'acétonide **123** a été testé et il ne réagit pas. Par contre, le composé **122**, évolue dans une réaction propre, et le produit **124** se forme exclusivement. Son spectre RMN ¹³C indique la disparition des deux triples liaisons (confirmée par IR), la présence de 18 carbones au total, dont 12 carbones aromatiques. De plus, le spectre ¹H ne montre pas de CH ni CH₂ vinyliques (provenant d'une incorporation du vinylstannane par couplage direct de Stille). La structure **124** est confirmée par des expériences supplémentaires de COSY, HSQC, HMBC, et NOESY. Lorsque la réaction se déroule en présence du vinylstannane, le résultat est similaire, ce qui prouve qu'il n'a pas réagi. La deuxième cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig et l'aromatisation sont des étapes cinétiquement plus favorables que la transmétallation de ce dernier.

Le mécanisme réactionnel devrait être identique à ce que nous proposons pour les systèmes cycliques (Schéma 98).

III. Étude d'une autre séquence réactionnelle cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/aromatisation

III.1. Notre approche

L'allongement de la chaîne, par l'ajout d'une triple liaison « relais », a permis d'obtenir des aromatiques polysubstitués **124** au travers d'une cascade réactionnelle palladocatalysée. Toutefois, la diversité moléculaire est introduite dès les premières étapes de la synthèse, ce qui nous a incités à développer une nouvelle démarche expérimentale tout en respectant le principe de « l'économie d'atome » (Trost) et permettre l'insertion plus tardive des substituants.^{195, 196}

Les réactions intramoléculaires en cascade représentent un gain entropique important. En particulier les cyclocarbopalladations ont longtemps été appliquées sur des précurseurs acycliques pour la synthèse de systèmes polycycliques.

C'est pourquoi, nous avons considéré la stratégie suivante, qui repose sur la formation intramoléculaire du cycle en ne considérant qu'une seule triple liaison terminale (Schéma 104). Cette stratégie consiste en une séquence réactionnelle mettant en jeu : une cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig terminée directement par une électrocyclisation à six électrons π .

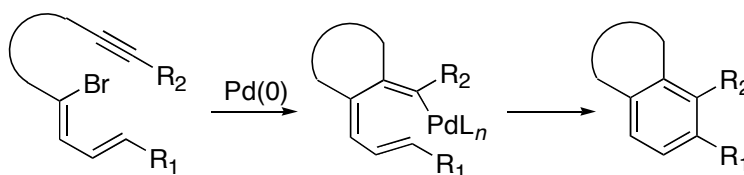


Schéma 104. Nouvelle démarche abordée

Pour insérer la double liaison nécessaire, le couplage de Stille est également nécessaire. Ces substrats doivent posséder une fonction bromobutadiénique à proximité de la triple liaison terminale. (Schéma 105).

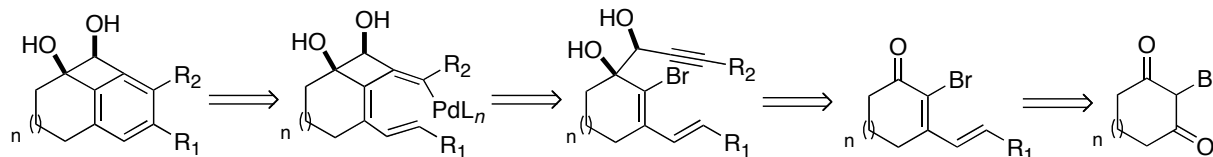


Schéma 105. Schéma rétrosynthétique de la stratégie envisagée

Cette voie permet d'éviter l'allongement de la chaîne qui multiplie les étapes (chapitre II, II.2.1.1).

III.1.1. Synthèse des substrats et réactifs

Afin d'étudier cette approche, nous avons synthétisé les substrats **129-134** en 4 étapes, à partir des cycloalcanediones correspondantes. Celles-ci réagissent avec le bromate de potassium et

l'acide bromhydrique pour donner les bromodiones **125** et **126** (Schéma 106).¹⁹⁷

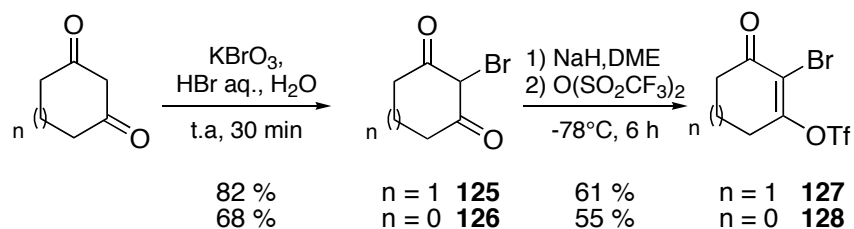


Schéma 106. Préparation des bromo-cycloalcanediones

Pour introduire la double liaison nécessaire à la réaction tandem, les bromocycloalcanediones sont converties en bromocycloalcènonnes triflates **127-128** par une méthode décrite par de Meijere *et coll.* ; elle consiste à préparer l'énolate qui réagira directement avec l'anhydride triflique du milieu pour obtenir des rendements allant jusqu'à 61 %.¹⁹⁸ Ces bromo-triflates sont très instables et sont conservés à -20°C pour une utilisation ultérieure.

III.1.1.1. Couplage de Stille intermédiaire

Les bromo-butadiènes **129-134** correspondants sont générés par un couplage de Stille intermoléculaire en haute dilution. Les produits sont isolés après 20 h d'agitation à température ambiante. La diversité moléculaire est introduite à cette étape en ajoutant différents vinylstannanes. Les résultats sont compilés dans le Tableau 21.

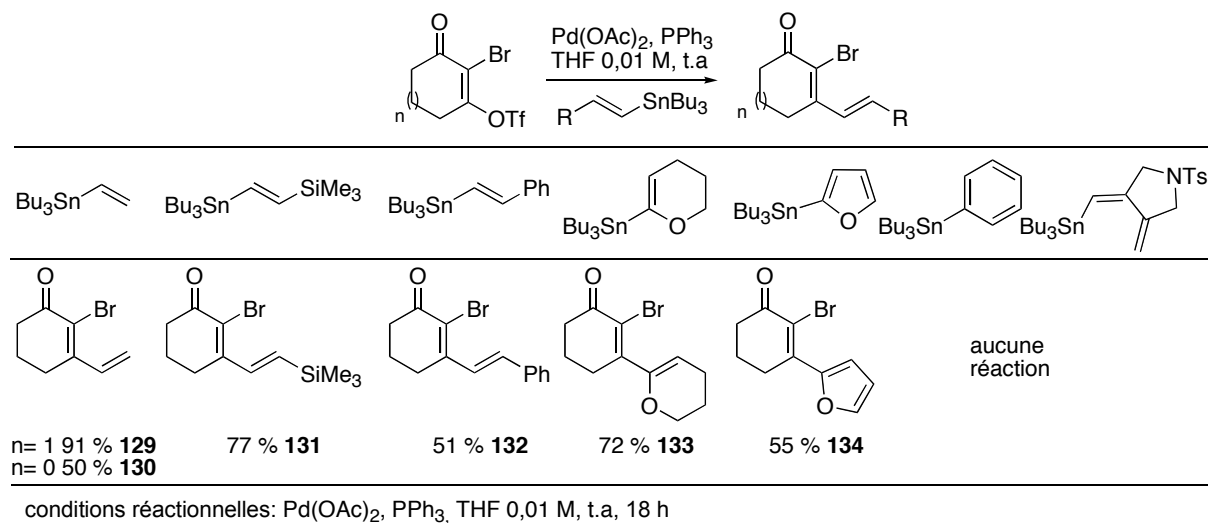


Tableau 21. Résultats du Couplage de Stille

Les conditions de haute dilution permettent une bonne régiosélectivité de la réaction. En aucun cas, l'adduit issu du couplage sur le brome n'est présent, et les rendements sont compris entre 55 et 91 %.

Le couplage du phényltributylstannane n'a pas pu être réalisé car dans ce substrat la liaison C-Sn est très forte et la transmétallation est difficile. Une autre stratégie spécifique a donc été réalisée. Dans un premier temps, nous avons essayé d'introduire le brome sur la 4-phénylcyclohexène-1-one **135** par addition/élimination, mais cela s'est avéré difficile (Schéma 107). Une autre voie de synthèse a été mise au point à partir de la bromocyclohexène-1-one **95**. En

effet, une addition nucléophile 1,2 du PhLi sur cette dernière à -78°C a permis d'obtenir l'alcool tertiaire allylique **136** qui est converti en **137** dans des conditions oxydantes.¹⁹⁹ Cette approche présente l'avantage de permettre la synthèse en grande quantité de la 4-phényl-bromo-alcénone **137**.

Finalement, le composé **137** a été obtenu avec un rendement global de 61 % en 2 étapes.

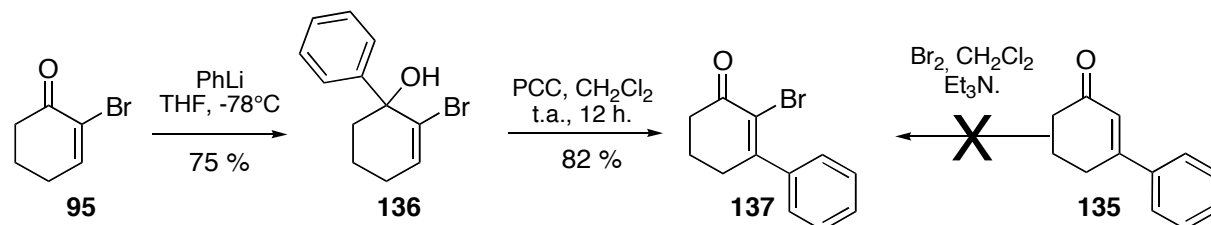


Schéma 107. Préparation de la 4-phényl-bromocyclo-hexen-1-one

III.1.1.2. Additions nucléophiles

Par la suite, ces différents cyclobutadiénones diversement substitués sont séparément soumises à l'addition du lithien X, préparé *in situ* à partir du composé **35**, pour donner les diols diastéréoisomères, qui peuvent être chromatographiés après la déprotection des acétals. La méthode est identique à celle utilisée précédemment et permet d'isoler les diols **138** à **143**. (Synthèse des diols par addition nucléophile).

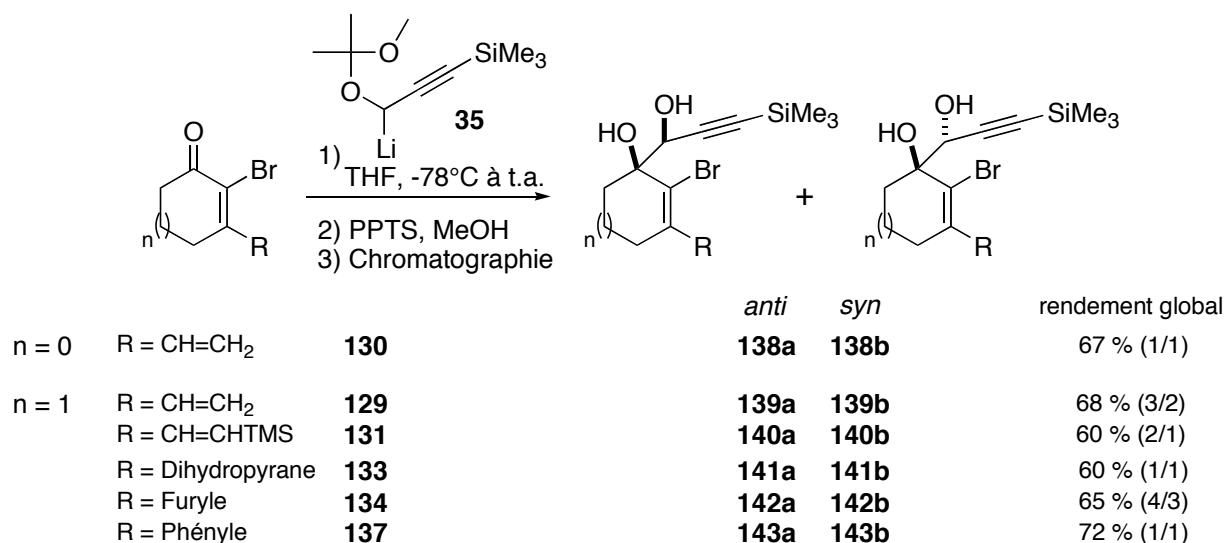


Schéma 108. Préparation des substrats diversement substitués

La stéréochimie des diols a été déterminée par des expériences NOESY sur les acétalides correspondants, préparés à l'aide d'un large excès de 2,2-diméthoxypropane et d'une quantité catalytique de *p*-TsOH. La configuration *anti* est attribuée par la présence sans ambiguïté d'une corrélation entre le CHO propargylique et les deux protons en position β du cycle (Schéma 109).

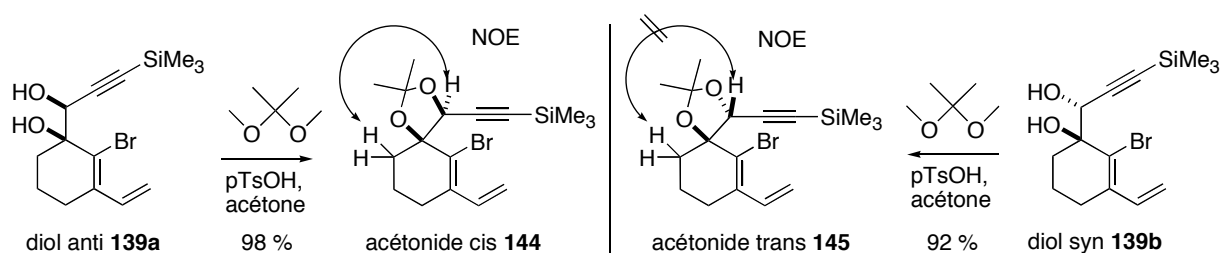


Schéma 109. Détermination de la stéréochimie des diols

III.1.2. Les premiers résultats expérimentaux

Placés dans les conditions micro-ondes en présence de Pd(PPh₃)₄ (10 mol%) dans le benzène à 130°C pendant 20 min, les diols incluant un cycle à 5 et 6 chaînons et diversement substitués ont été testés (**138-140**, **144**). Le Schéma 110 résume les résultats obtenus.

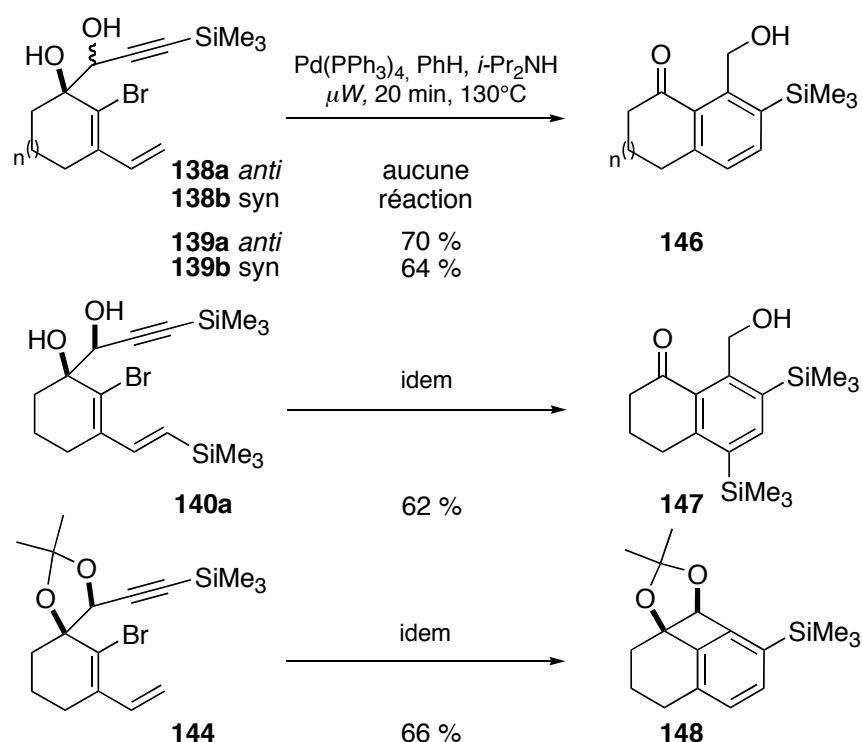


Schéma 110. Résultats de l'aromatisation

En premier lieu, les diols **138a** et **138b** à cinq chaînons ont été testés, et aucune réactivité n'est observée. Par contre, les composés **139a** et **139b** évoluent dans une réaction propre, et le substrat **146** est isolé avec respectivement 70 % et 64 % de rendement. Les analyses complémentaires révèlent clairement l'absence des signaux caractéristiques du cyclobutadiène, mais l'apparition d'une fonction cétone et alcool (IR), et la présence de 6 carbones aromatiques (¹³C). L'électrocyclisation à 6 électrons π en terminaison de séquence réactionnelle s'est bien déroulée, mais le cyclobutènediol formé très tendu s'ouvre dans une réaction thermique électrocyclique conrotatoire à 4 électrons π permise selon les règles de Woodward-Hoffmann. Le bis-énol subit alors un réarrangement intramoléculaire de type ène avec transfert 1,5 de proton pour donner la cétone **146** (Schéma 111).²⁰⁰ Cette ouverture de

cycle est également observée en présence du diol *anti* **140a** substitué en position vinylique avec des rendements satisfaisants (62 %).

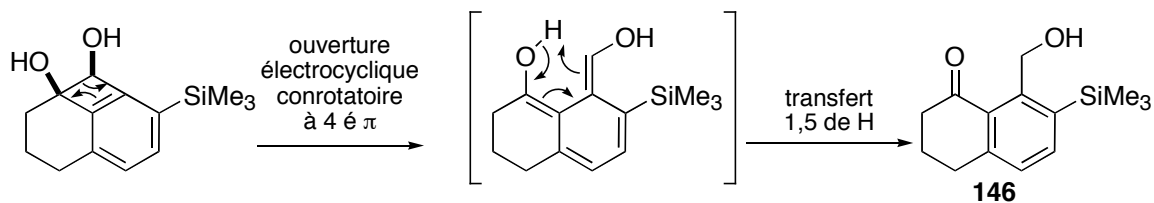


Schéma 111. Mécanisme proposé pour l'ouverture du cyclobutènediol

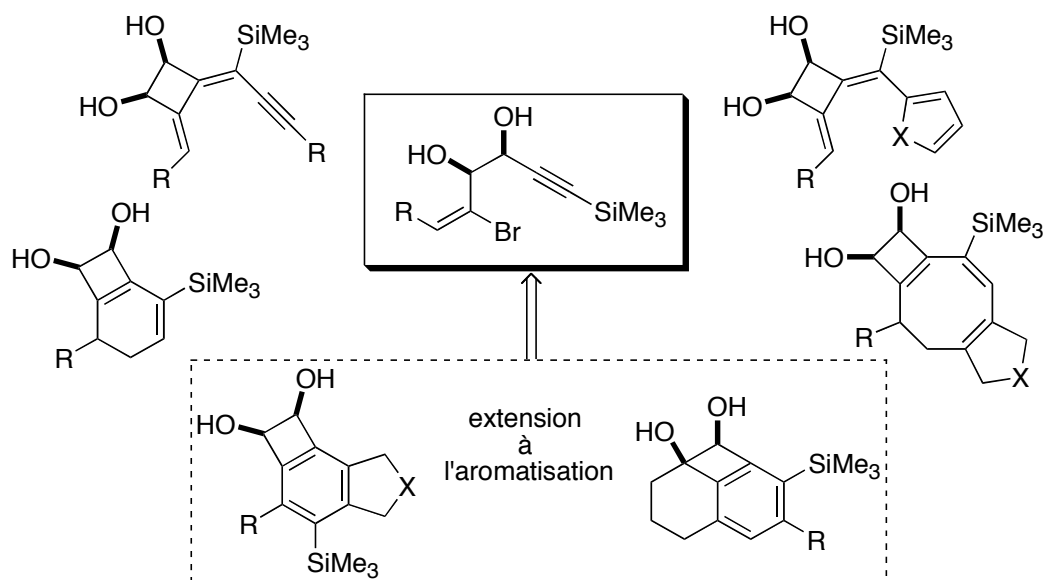
En revanche, lorsque l'acétonide **144** est mis en réaction, nous isolons l'aromatique polysubstitué **148** envisagé, où l'ouverture de cycle est bloquée par la protection.

Ainsi au travers de cette nouvelle méthodologie, il est possible d'obtenir des substances aromatiques polysubstituées en 3 étapes à partir de la bromocyclohexan-1,3-dione **125** avec des rendements tout à fait satisfaisants.

Conclusions

Cette étude nous a permis de constater l'étendue d'une réaction tandem rare, mettant en jeu une cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivie du couplage de Stille. Les résultats expérimentaux nous permettent de conclure que l'irradiation par les micro-ondes permet de diminuer sensiblement les durées d'exposition et ainsi d'augmenter les rendements des produits isolés. Cette méthodologie a été appliquée avec succès sur les différents diols γ -bromopropargyliques acycliques mis en jeu. La diversité des structures obtenues est basée sur la nature du dérivé stannylé intervenant dans le couplage de Stille terminal. La séquence réactionnelle peut être ainsi allongée et finir par une électrocyclisation à 6 ou 8 électrons π pour former des squelettes bicycliques originaux. L'irradiation aux micro-ondes a également permis d'isoler les alcénylpalladiums intermédiaires résultant de la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig.

C'est également dans la perspective d'augmenter la complexité moléculaire que nous avons essayé de modifier cette séquence réactionnelle en changeant les partenaires de terminaison de la réaction tandem : de manière intermoléculaire par insertion de CO et l'ajout de diénophiles, et de manière intramoléculaire où nous avons apporté de nouvelles fonctions relais (double ou triple liaison). Pour cette dernière, les résultats ont été porteurs puisque que deux stratégies imaginées ont permis d'obtenir les mêmes conclusions. L'aromatization de l'hexatriène intermédiaire (palladié ou non) généré par la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig est efficace pour obtenir des composés aromatiques polysubstitués.



En vue d'élargir le potentiel de cette réaction en augmentant significativement la complexité moléculaire des produits obtenus, l'utilisation de substrats judicieusement choisis ayant des fonctions aromatiques à proximité du centre organopalladié intermédiaire pourrait prolonger cette cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig par une activation aromatique CH. Cette étude fait l'objet de la deuxième partie.

Ces travaux ont fait l'objet de deux publications : un *Tetrahedron* et un *European Journal of Organic Chemistry*.^{201,202}

2^{ème} partie : cyclocarbopalladation et activation CH aromatique

Chapitre I. Étude d'une nouvelle séquence réactionnelle : réaction de cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig/Activation C-H/Couplage de Stille.

I. Introduction

L'optimisation et le développement de la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig sur les différents substrats nous a permis de réaliser de nouvelles séquences réactionnelles originales. Nous avons, en effet, montré qu'un couplage de Stille pouvait terminer cette cascade (Schéma 112). Une version intramoléculaire a également été entreprise, avec l'ajout d'une cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig (Schéma 112). Les résultats encourageants concernant les structures originales et les rendements corrects nous ont incités à élargir le domaine d'application de cette réaction tandem.

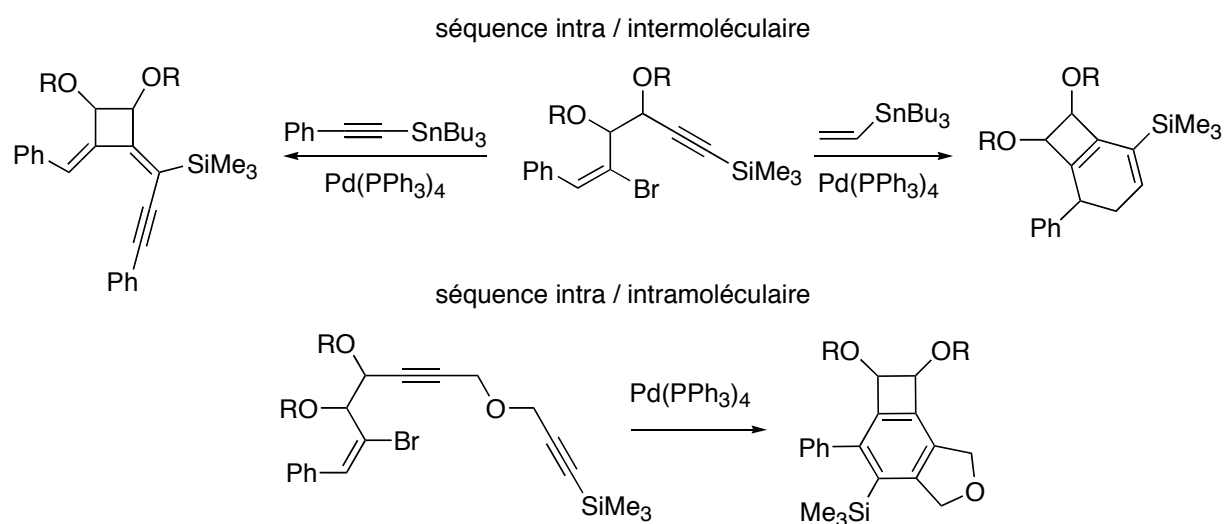


Schéma 112. Réaction tandem et 4-*exo*-dig

Afin d'ajouter une étape à la séquence réactionnelle et ainsi d'augmenter la complexité structurale des produits finaux, nous nous sommes intéressés à l'activation CH aromatique et la migration de palladium, qui sont de plus en plus étudiées. Larock *et coll.* ont été parmi les premiers à décrire de telles cascades (Schéma 113).²⁰³

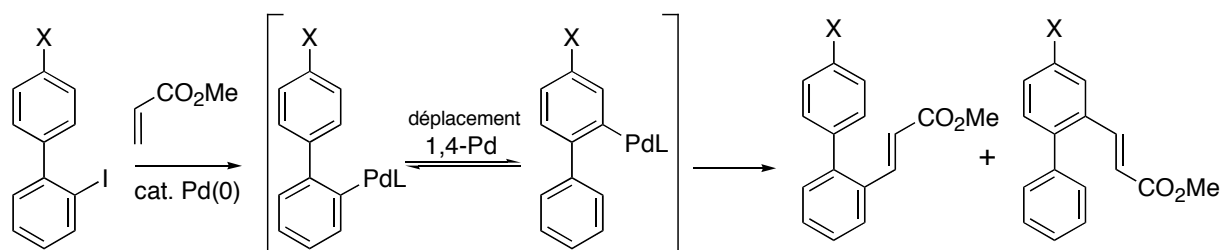


Schéma 113. Migration 1,4 de palladium étudiée par Larock *et coll.*

La stratégie menée au laboratoire permet d'envisager facilement une réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig ou 5-*exo*-dig se déroulant à proximité d'une fonction aryle. Il est tout à fait possible d'espérer une telle migration du palladium. Cette hypothèse est-elle applicable à un transfert 1,5 ou 1,6 du métal (Schéma 114)? Est-elle en compétition avec la transmétallation ? Est-elle applicable à la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig et 5-*exo*-dig ? C'est à toutes ces questions que nous allons essayer de répondre dans cette deuxième partie.

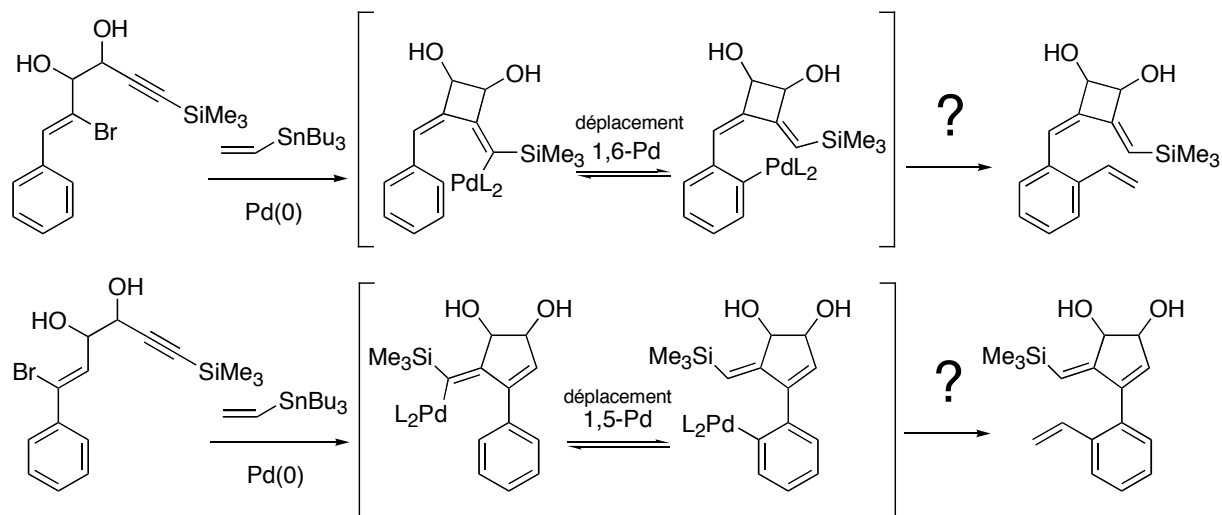


Schéma 114. Cyclocarbopalladation et activation CH

Compte tenu du fait que ces séquences réactionnelles ont très peu de précédents dans la littérature, développer de telles méthodes constitue un défi important. La difficulté est non seulement soulevée par les structures polycycliques des produits finaux et leur stabilité, mais aussi par le type de mécanismes pallado-catalysés encore peu observés.

Dans ce contexte, cette partie portera sur l'étude mécanistique de ces migrations de palladium qui permettra l'obtention de polycycles hautement fonctionnalisés. La séquence cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig/migration 1,5 du palladium/couplage de Stille sera plus particulièrement étudiée.

I.1. Contexte scientifique

Depuis un certain temps déjà, les recherches en chimie synthétique se sont orientées vers des méthodes plus rapides, plus propres et moins coûteuses. Aussi bien dans le secteur industriel que le secteur académique, une sorte de quête a été entreprise pour trouver les meilleures stratégies afin de former des liaisons C-C. Le concept d'économie d'atomes, initiée par Trost, souligne très bien le nombre minimal de réactifs employés.²⁰⁴ Une autre alternative consiste à sélectionner des substrats de départ de « faible énergie ». Parmi ceux-ci, les substrats préférant une liaison C-H potentiellement réactive plutôt qu'une liaison C-X, vont fournir des nouvelles solutions synthétiques.^{205, 206} Leur activation est devenue l'un des défis majeurs de cette dernière décennie.

I.1.1. Les migrations de métaux

Très récemment, des résultats sur les migrations 1,4 du palladium et du rhodium dans des séquences réactionnelles multi-étapes ont été publiés. Ces travaux ont permis d'établir de nouvelles perspectives dans le domaine de l'activation CH, les oxydations intramoléculaires aromatiques difficiles à atteindre en font leurs attraits. Jusqu'à présent les migrations 1,4 de métaux ont été uniquement observées avec le platine, le palladium et le rhodium. Leurs découvertes ont été faites au début du 21^{ème} siècle.

I.1.1.1. Migration 1,4 de rhodium et du platine

Miyaura *et coll.* sont les premiers à démontrer qu'un acide phénylboronique en présence d'un alcène fortement encombré et d'une quantité catalytique de rhodium produit majoritairement le produit tétrasubstitué à hauteur de 73% (Schéma 115).²⁰⁷ L'étape clef dans cette réaction est l'addition intramoléculaire oxydante par le rhodium de la liaison CH en *ortho* du groupement phényle, pour générer l'intermédiaire rhodium(III) cyclique.

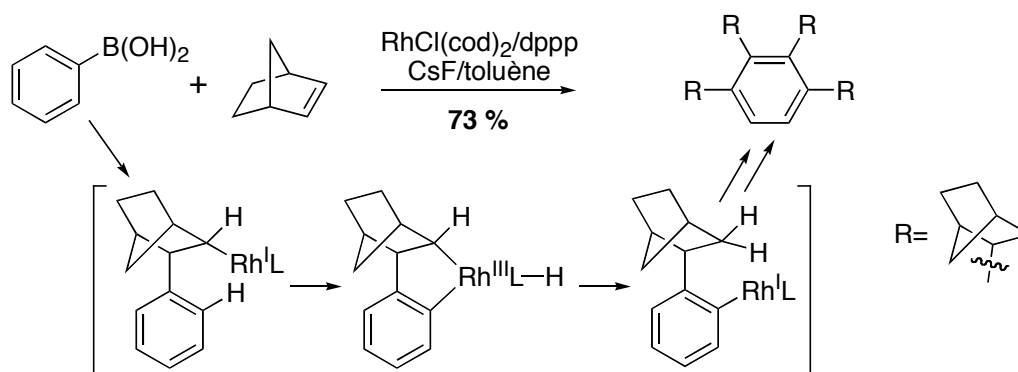


Schéma 115. Exemple de migration 1,4 du rhodium

Très récemment, Hayashi et Isawa *et coll.* ont décrit l'isomérisation des alcools 1-arylpropargyliques catalysée par le rhodium.^{208, 209} Ils s'accordent tous deux sur le même schéma mécanistique (Schéma 116): après l'échange [Rh]OH/alcool propargylique, l'espèce intermédiaire **A** est formée par β -élimination. Ce processus est poursuivi d'une hydrohodation donnant **B** : la migration 1,4 du rhodium entre le vinyle et le phényle est alors observée. L'aryl-rhodium intermédiaire **C** est l'espèce déterminante ($k_H / k_D=2,8$) ; une addition 1,4 suivie d'une hydrolyse va permettre de générer les benzylocyclopentanones finales

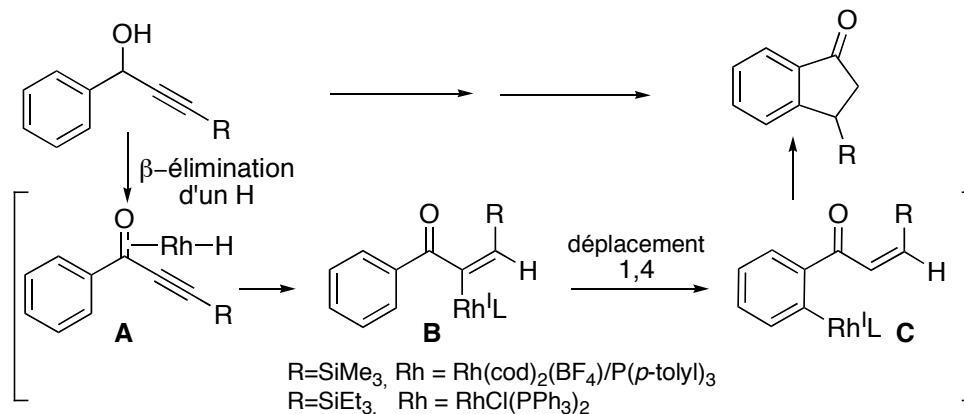


Schéma 116. Isomérisation des 1-arylpropargyliques par le rhodium

Quelques exemples sont également présents dans la littérature concernant le cas du platine. En effet, Sharp *et coll.* décrivent la migration 1,4 du platine sur un système dibenz[*a,c*]anthracène.²¹⁰ L'ajout 10 mol % de PEt_3 améliore la conversion (Schéma 117).

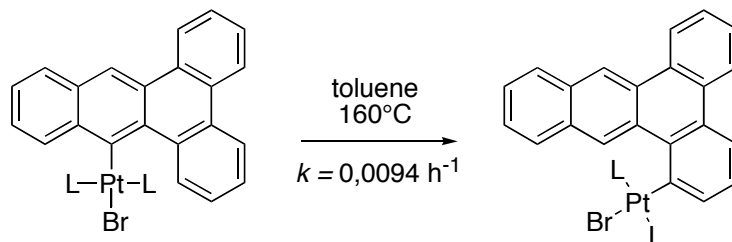


Schéma 117. Migration 1,4 par le platine

Différentes hypothèses mécanistiques ont été proposées (Schéma 118). Des expériences dans des solvants marqués au deutérium n'ont pas montré d'incorporation de ce dernier. Les auteurs ont ainsi pu écarter l'hypothèse de l'attaque électrophile par addition/élimination de HBr sur l'intermédiaire de rhodium. Le choix entre l'addition oxydante par activation CH et la métathèse de liaison σ n'est cependant pas clarifié (Schéma 118). La première étape, admise dans les deux processus, est une étape de substitution d'une phosphine ligand par une interaction CH agostique.

Nous reviendrons sur toutes ces considérations mécanistiques applicables au palladium dans le chapitre II. Etudes théoriques.

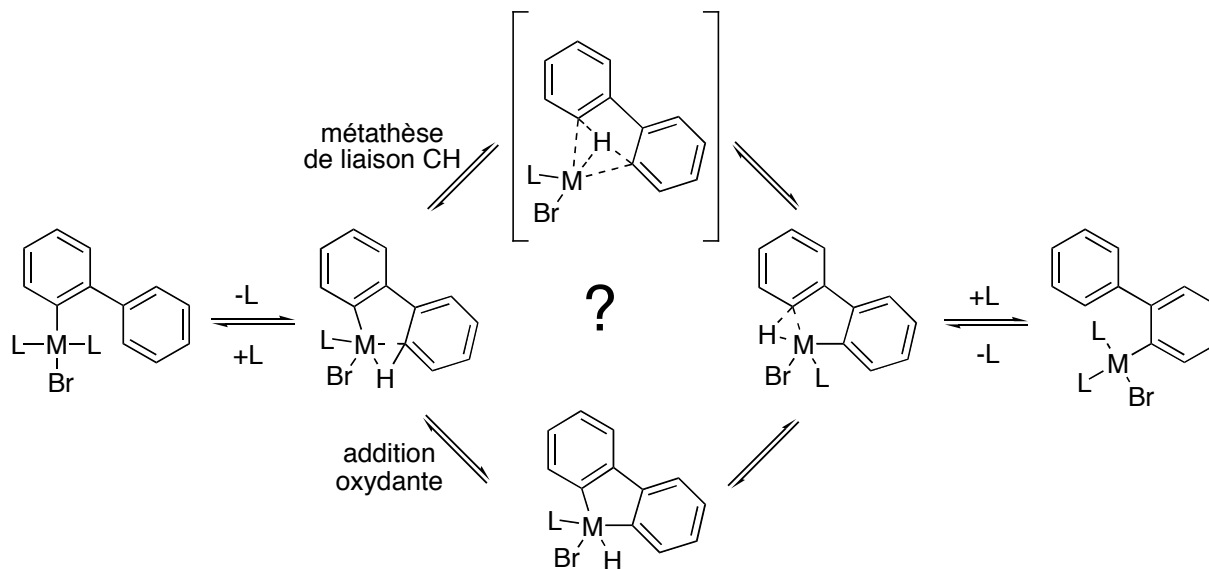


Schéma 118. Mécanismes possibles lors de la migration 1,4 du platine

I.1.1.2. Migration 1,4 du palladium

I.1.1.2.1. D'un carbone sp^2 (vinyle, aryle) vers un aryle

Au début des années 2000, d'importants travaux sur la migration du palladium ont été entrepris par l'équipe de Larock. Le prologue de ses recherches a été initié par une migration 1,4 du palladium d'une espèce de type 2-phényl-alcénylpalladium vers un intermédiaire

arylpalladium pour établir des squelettes alkyldène-9*H*-fluorène après élimination réductrice (Schéma 119).²¹¹

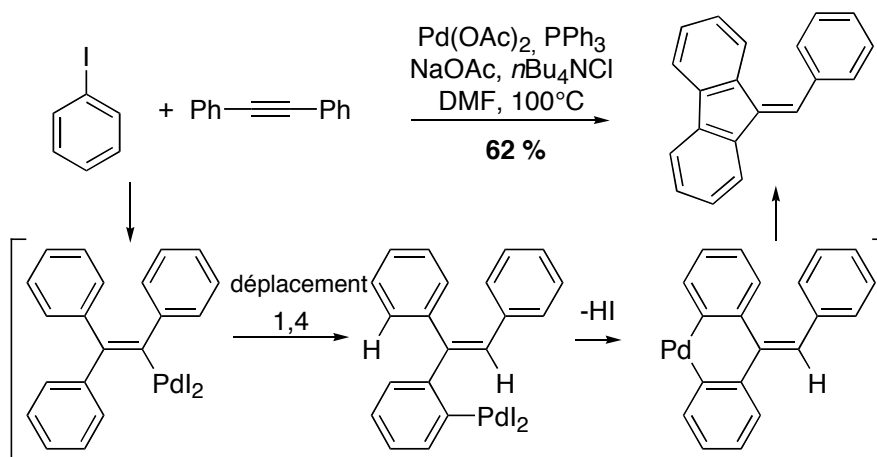


Schéma 119. Synthèse du 9*H*-fluorène par une catalyse au palladium

Une migration similaire, sur des *ortho*-biaryles, a été observée par Gallagher et par Larock *et coll.* au même moment.²¹²⁻²¹⁴ La réaction est favorisée par la présence d'arène électriquement déficients (Schéma 120). La régiosélectivité n'est malheureusement jamais en faveur du produit de migration. Les conditions améliorées par Larock, par rapport aux conditions classiques de Jeffery (TBAC, NaHCO₃),²¹⁵ ont permis d'avoir un meilleur rapport régiosélectif (1/1 avec 5% dppm, CsPiv) avec les mêmes substrats.²¹⁴

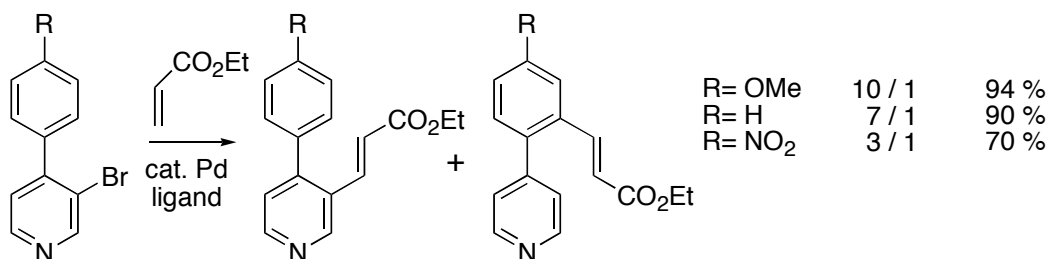


Schéma 120. Migration sur des biaryles par Gallagher

Le même auteur a perfectionné cette méthode afin d'obtenir des polycycles très contraints, en allongeant la séquence réactionnelle.^{216, 217} En effet, le déplacement 1,4 du palladium est directement suivi d'une activation CH aromatique.

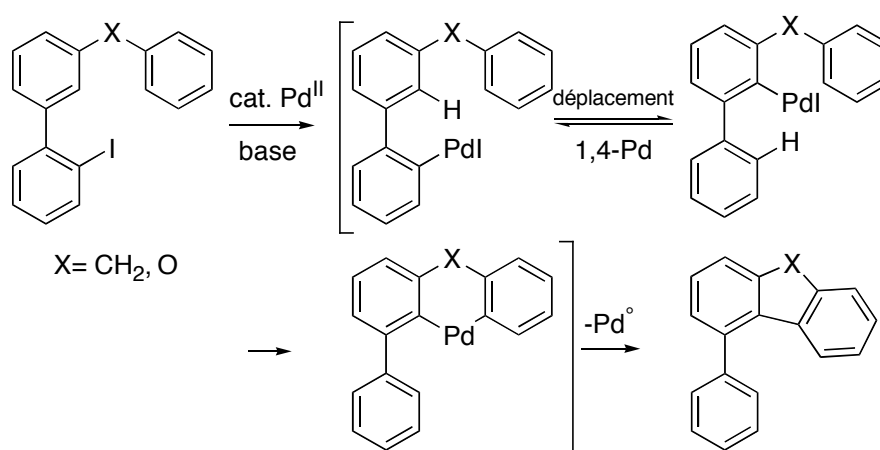


Schéma 121. Synthèse de polycycles par Larock et coll.

I.1.1.2.2. D'un carbone sp³ (alkyle) vers un aryle

Une migration d'un carbone sp³, encore plus atypique que la précédente, est reportée pour la première fois par Cámpora *et coll.*²¹⁸ Le passage de l'alkylpalladium vers l'arylpalladium est décrit par l'intermédiaire d'un palladacycle pentacoordiné (Schéma 122).

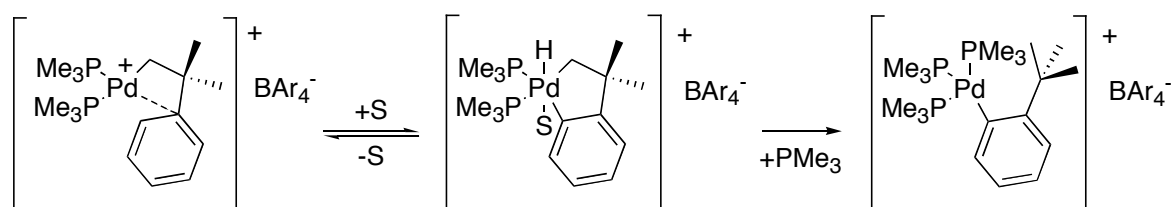


Schéma 122. Migration 1,4 de l'alkyle vers l'aryle d'après Campora

L'application de cette séquence réactionnelle a été appliquée à la synthèse de polycycles par Larock *et coll.* (Schéma 123).²¹³ Cet exemple nous intéresse plus particulièrement puisque la migration 1,4 de palladium entre une position alkylique et arylique, via un intermédiaire aryle palladium, est précédée d'une cyclocarbopalladation 6-*exo*-dig. La réaction en cascade a permis de former trois nouvelles liaisons C-C en une même opération avec un rendement de plus de 95 %.

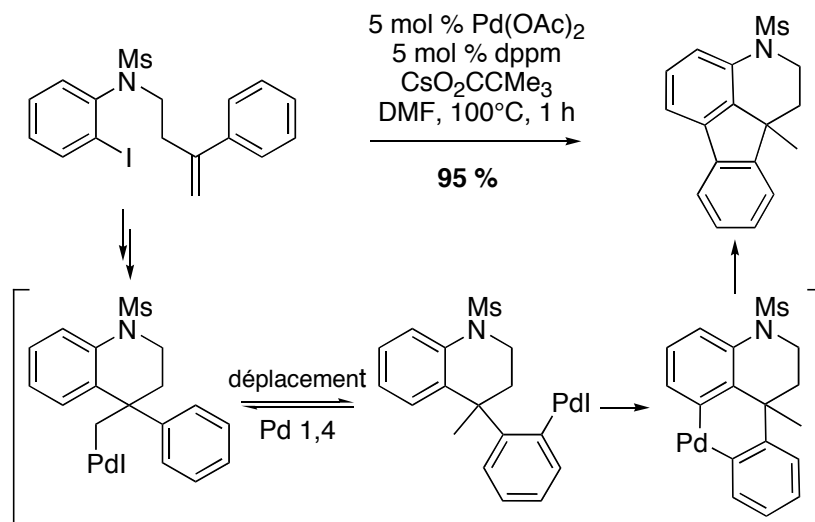


Schéma 123. Exemple proposé par Larock et coll.

La réaction inverse a même été observée avec l'activation CH alkylique par un arylpalladium (Schéma 124).²¹⁹ Le couplage de Suzuki-Miyaura entre le bromure d'aryle et l'acide boronique, tous deux encombrés, n'est pas constaté. L'activation CH du groupement *t*-butyle par l'arylpalladium apparaît en effet plus favorable que la transmétallation.

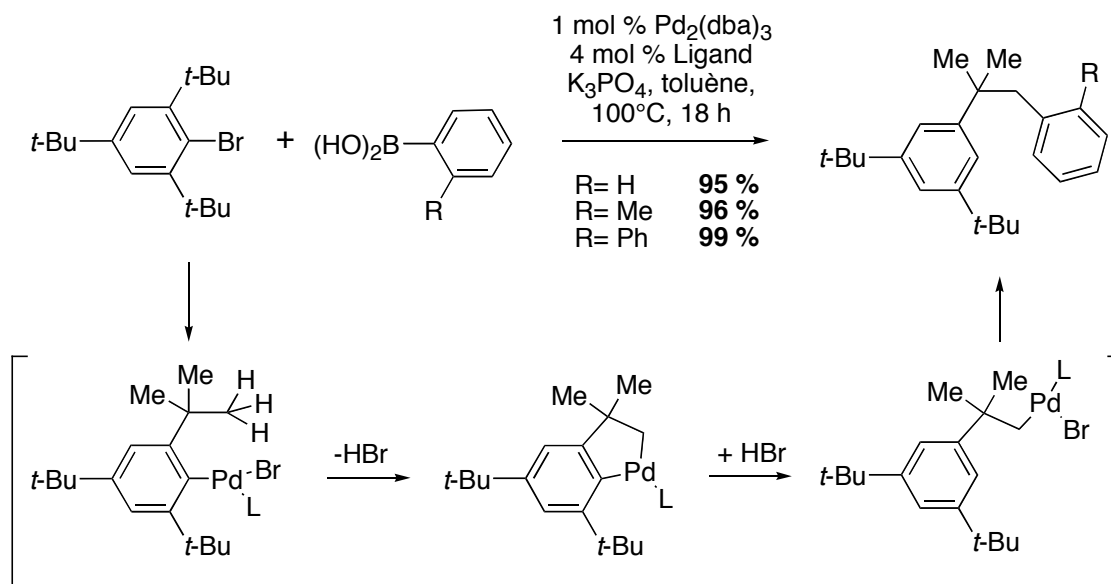


Schéma 124. Exemple proposé par Buchwald et coll.

I.1.1.3. Migration 1,5 et 1,6 du palladium

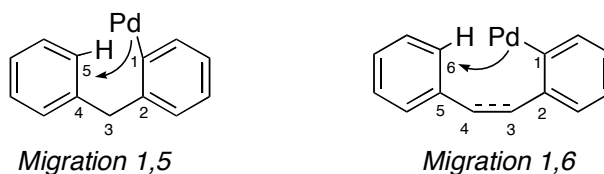


Figure 7. Vues d'une migration de palladium

Seules les migrations 1,4 du palladium ont été vraiment étudiées et caractérisées. Les calculs théoriques ont montré que de tels systèmes 1,5 et 1,6, avec des centres réactionnels rapprochés, ont de grandes chances de posséder toutes ces propriétés. À notre connaissance, aucune expérience n'a pour le moment confirmé les calculs théoriques, et c'est dans ce contexte que nous avons développé nos recherches.

I.1.2. Nos objectifs

Compte tenu du nombre limité d'études sur les réactions tandem incluant une migration du palladium et la réactivité particulièrement attractive et stratégique de l'activation CH, nous avons envisagé une séquence réactionnelle mêlant cyclocarbopalladation et migration de palladium. En effet, les résultats encourageants obtenus sur nos substrats originaux au cours de l'étude préliminaire de la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig, nous ont incité à orienter notre attention vers des substrats susceptibles d'être impliqués dans des activations CH. Deux cas de figures se présentent ainsi à nous au regard des substrats qu'il est possible d'obtenir par la

méthode de cyclocarbopalladation développée précédemment : la réaction tandem de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivie d'un déplacement 1,6 du palladium ainsi que la réaction tandem de cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig suivie d'un déplacement 1,5 du palladium.

I.1.2.1. 4-*exo*-dig et migration 1,6 du palladium

Les substrats utilisés au cours de la première partie du manuscrit, à savoir les diols γ -bromopropargyliques acycliques, peuvent aussi être de très bons modèles pour l'étude envisagée. La stéréochimie *cis* de la double liaison permet, en effet, de rapprocher le groupement phényle (et potentiellement une liaison CH aromatique) du vinyl-palladium, formé après la 4-*exo*-dig (Schéma 125). Le principal défi sera de trouver les conditions expérimentales favorisant la migration du palladium du vinyle vers l'aryle plutôt que de la transmétallation. L'arylpalladium ainsi formé pourra être le substrat idéal du couplage de Stille avec différents dérivés stannylés.

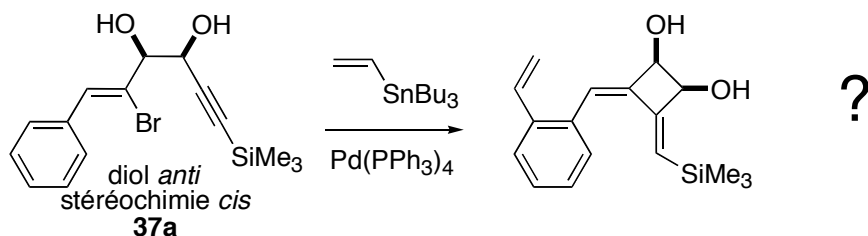


Schéma 125. Cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig et déplacement 1,6 du palladium

I.1.2.2. 5-*exo*-dig et migration 1,5 du palladium

Les études antérieures sur la cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig menées au sein du laboratoire soulignent une efficacité identique à la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig.²²⁰ Cela nous a incité à orienter notre attention vers des substrats analogues. Ceux-ci présentent une nouvelle disposition du brome sur la double liaison, et sa position benzylique fera du dérivé un candidat de choix pour la cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig. Le vinyl-palladium se trouvera à proximité de la liaison CH aromatique, et une migration 1,5 du palladium du vinyle vers l'aryle sera ainsi envisageable.

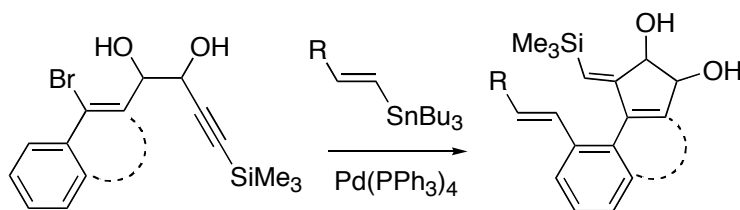


Schéma 126. Cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig et déplacement 1,5 du palladium

Les objectifs de cette étude consistent :

- à développer une nouvelle méthodologie basée sur l'activation CH par migration du palladium pour la formation de systèmes polycycliques,

- à en comprendre les limites à travers une étude d'optimisation des conditions réactionnelles,
- à évaluer l'influence de différents paramètres inhérents à la structure des substrats sur la réaction,
- à faire l'étude théorique du modèle réactionnel,
- à élargir les perspectives d'applications pour la synthèse de systèmes polycycliques plus complexes.

II. Premiers exemples de la séquence cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig / activation CH

II.1. Résultats expérimentaux

Compte-tenu des meilleurs résultats obtenus en général, à partir des diols *anti* X au cours de l'étude de la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig, nous avons décidé d'examiner, en premier lieu, la réactivité du diol libre **37a** de cette configuration *anti*.

Ce diol γ -bromopropargylique de configuration *cis* a été facilement préparé comme décrit dans la première partie du manuscrit, à partir du *trans*-cinnamaldéhyde (Schéma 52).

Différentes conditions réactionnelles ont été appliquées afin d'avoir une vue globale sur la potentialité de l'activation CH arylique par le vinylpalladium issu de la cyclocarbopalladation. Quatre produits sont potentiellement attendus aux vues des résultats précédents (Schéma 127) :

- Le produit d'addition du vinylétain sur le bromure vinylique par couplage de Stille,
- Le produit résultant d'une cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivie d'une transmétallation
- Le produit d'électrocyclisation à 6 électrons π ,
- Le produit obtenu par cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig, activation CH aromatique par migration 1,6 du palladium puis transmétallation.

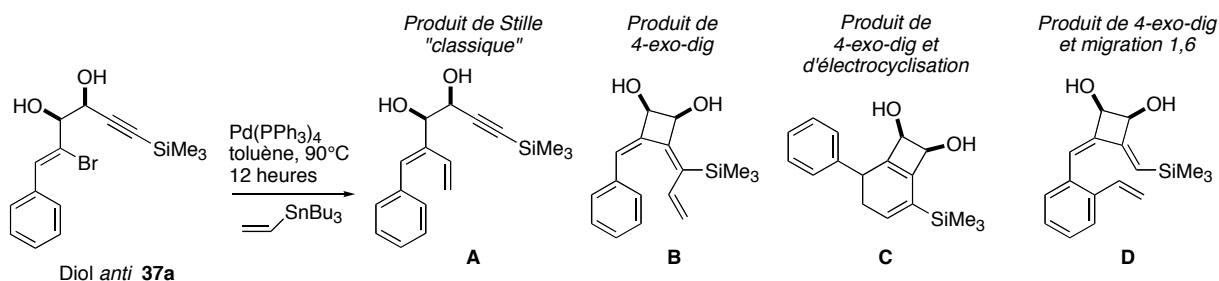
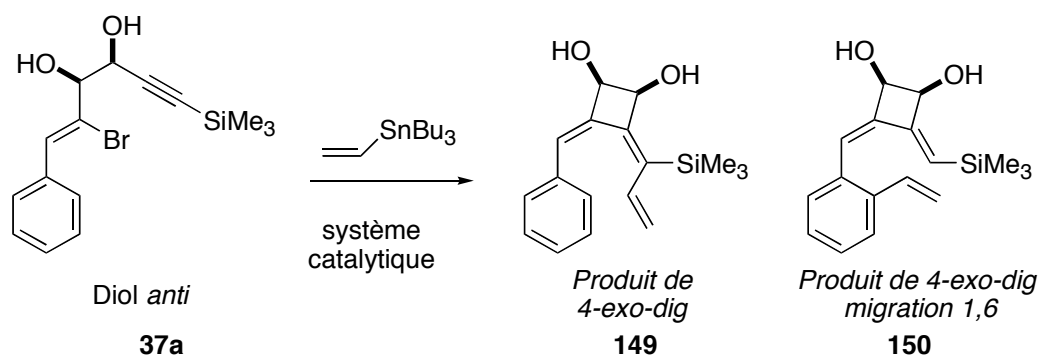


Schéma 127. Produits attendus en théorie

Placés dans les conditions classiques de la réaction de Stille, en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ et du (tributyl)vinylétain dans le benzène, le diol *anti* **37a** conduit à la formation exclusive du

produit **149** avec un rendement de 35 % (Tableau 22). Les spectres RMN du ¹H et du ¹³C indiquent clairement la disparition des signaux caractéristiques de la triple liaison et la présence du groupement vinyle sur le produit. Le produit A issu du couplage de Stille n'est donc pas constaté, de même que le produit D, issu de la probable électrocyclisation disrotatoire à 6 électrons π issu du produit de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig. Ceci est probablement dû à l'encombrement du groupement phényle. Les analyses supplémentaires de RMN 2D, COSY, NOESY et HMBC, n'ont pas permis d'attribuer, ni de discerner le proton vinylique au pied du groupement triméthylsilane. De plus, les signaux aromatiques n'indiquent aucune substitution vinylique et cinq hydrogènes sont présents.

Seul le produit de cyclocarbopalladation **149** est observé dans les conditions classiques. Dans un deuxième temps, de nouvelles conditions réactionnelles ont été testées pour essayer de déplacer l'équilibre vers le produit **150** attendu (Tableau 22).



entrées	catalyseur	ligands	irradiation	durée	solvant	rendement
1	Pd(PPh ₃) ₄	-	Δ , 85 °C	12 h	PhH	35 % (149)
2	Pd(PPh ₃) ₄	-	Δ , 85 °C	18 h	PhH	32 % (149)
3	Pd(PPh ₃) ₄	-	μW , 130°C	30 min	PhH	40 % (149)
4	Pd(PPh ₃) ₄	-	μW , 90°C	1 h	PhH	36 % (149)
5	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	μW , 130°C	30 min	PhH	aucune réaction
6	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	μW , 130°C	30 min	DMF	décomposition
7	Pd(OAc) ₂	P(<i>o</i> -tolyl) ₃	μW , 130°C	30 min	PhH	19 % (149)
8	Pd(OAc) ₂	PPh ₃ /NaOAc	Δ , 100 °C	1 h	DMF	décomposition
9	Pd(OAc) ₂	dppe/CsO ₂ CCMe 3	Δ , 100 °C	1 h	DMF	décomposition

Tableau 22. Recherche des meilleures conditions

En accord avec les conclusions précédemment établies sur l'optimisation des conditions réactionnelles pour la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig des diols propargyliques α -bromés,

quelques modifications ont été testées.¹³⁰ L'irradiation par micro-ondes diminue considérablement le temps de réaction (durée maximale de 30 min) mais ne favorise pas l'apparition du produit de migration, puisque seul **149** est formé (entrée 3).

Une source très stable de palladium (0) a été également utilisée (entrée 7). Il s'agit du catalyseur de Herrmann et Beller, préparé à partir de Pd(OAc)₂ et de P(*o*-tolyl)₃.²²¹ Ce palladacycle dimérique est stable thermiquement jusqu'à 250°C. La tri-*o*-tolylphosphine, phosphine encombrée, permet de former des espèces catalytiques particulièrement stables (Figure 8). Seul le produit de la cyclocarbopalladation **149** a été isolé avec un rendement très faible de 19 %.

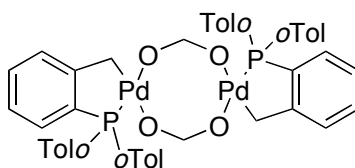


Figure 8. Catalyseur de Herrmann

Larock *et coll.* ont développé des conditions optimisées pour la migration 1,4 de leurs systèmes, à base de Pd(OAc)₂, une phosphine de type dppe et du pivalate de césium extrêmement soluble dans le DMF.²¹³ Appliquées à notre modèle, elles ne conduisent qu'à la décomposition du produit initial probablement dû à la désilylation de la triple liaison (entrée 9).

Cette étude souligne la difficulté à trouver des conditions communes et compatibles avec les deux séquences recherchées. Les conditions optimisées décrites dans la première partie ne semblent pas être en adéquation avec une possible migration 1,6 de palladium. De plus, l'utilisation d'autres systèmes catalytiques (différents catalyseurs et ligands) diminuent fortement la réactivité du substrat vis-à-vis de la première étape de cyclocarbopalladation.

Notons par ailleurs que les meilleures conditions réactionnelles, que nous retiendrons pour la suite de ces travaux, sont : 10 mol % de Pd(PPh₃)₄, 1,3 équiv. de réactif stannylé dans le benzène par irradiation sous micro-ondes.

III. Les premiers exemples de la cyclocarbopalladation 5-*exo-dig* / / activation CH / couplage de Stille

Etant donné que l'activation CH aromatique par migration 1,6 de palladium ne se fait pas sur le diol **37a** nous nous sommes interrogés sur la possibilité d'une migration de palladium 1,5 en modifiant les substrats de départ. Cette question a inspiré notre deuxième stratégie de synthèse.

III.1. Origine des substrats

Une des thématiques menées par Suffert *et coll.* a été l'optimisation de la méthodologie de

cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig sur des diols propargyliques γ -bromés cycliques (Schéma 128).²²⁰ Un important travail a permis de montrer que la cyclocarbopalladation est cinétiquement favorable et que la fonction diol propargylique ne gêne en rien sa réalisation. A partir des résultats obtenus sur les diols libres *syn* et *anti*, l'hypothèse d'une préorganisation du substrat dans l'état de transition grâce à une liaison hydrogène intramoléculaire a été avancée, cette dernière permettant ainsi l'accélération de la réaction de cyclocarbopalladation. Cependant, la stéréochimie et la protection du diol sous forme de dioxolane peuvent aussi influencer la réactivité de ces substrats soit vers la réaction tandem initiée par la cyclocarbopalladation soit vers le couplage de Stille. Enfin, une grande variété de dérivés stannylés peut être introduit par cette méthode sans pour autant interférer sur les rendements.

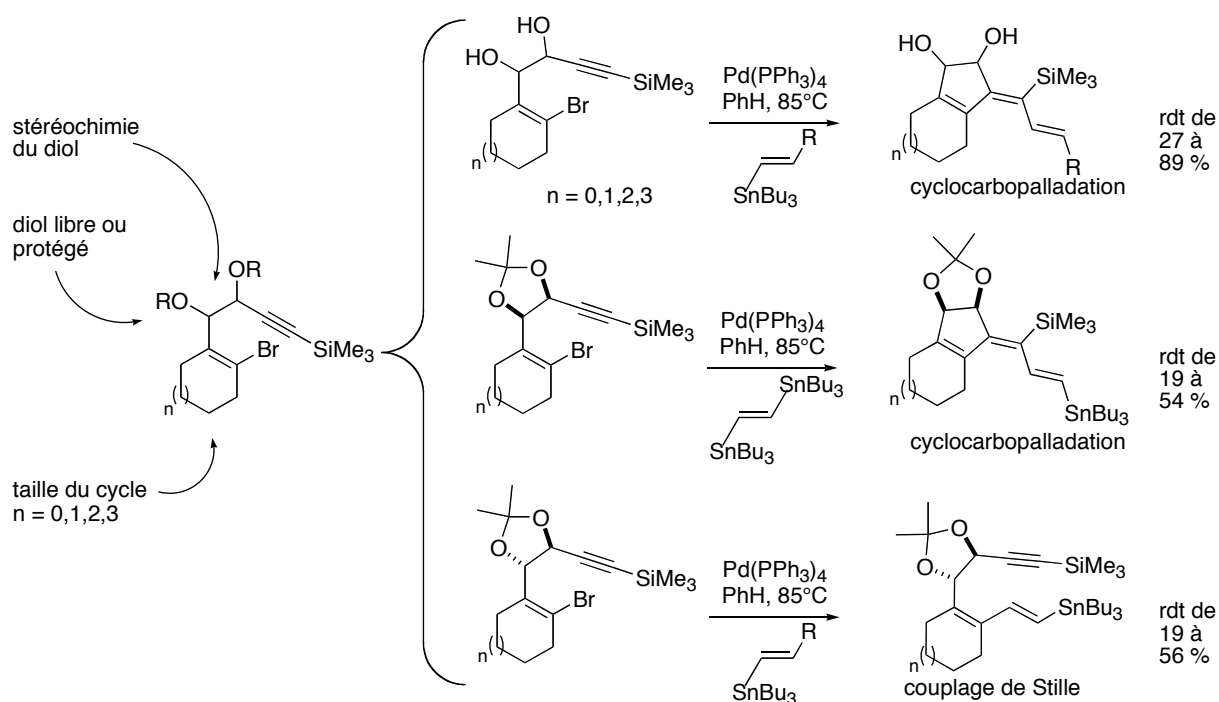
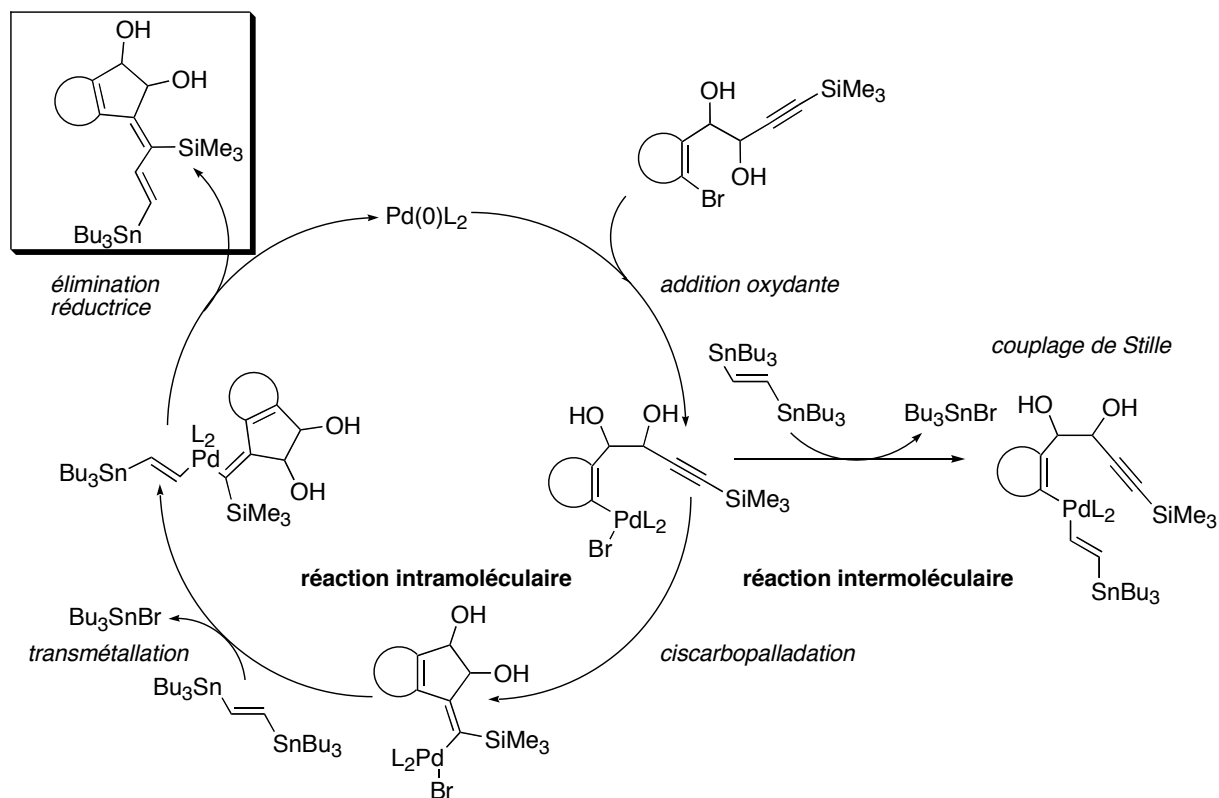


Schéma 128. Diversité dans la cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig

Cette étude a permis la synthèse d'un certain nombre de bicycles de taille variable (5-5, 6-5, 7-5, 8-5) par une réaction tandem de cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig suivie d'un couplage de Stille. Les structures obtenues ont l'avantage de présenter une fonction diénique exocyclique de stéréochimie définie, qui leur permettent d'être exploitées dans d'autres réactions ultérieures (Diels-Alder, clivages oxydants et autres réactions de couplage).

En ce qui concerne le mécanisme, la réaction débute par une étape d'addition oxydante du palladium (0) sur le bromure de vinyle pour donner l'intermédiaire de Pd(II) (Schéma 129). Dans les conditions optimisées, la réaction de cyclisation intramoléculaire de type Heck est alors favorisée par rapport à la transmétallation intermoléculaire pour des raisons entropiques et enthalpiques. Malgré tout, le produit thermodynamiquement le plus stable se formera, orienté par la réaction dont l'équilibre repose entre les espèces intermédiaires.

Schéma 129. Mécanisme de cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig

À partir de ces faits expérimentaux et études mécanistiques, nous nous sommes intéressés à la recherche de systèmes où le palladacycle(II) issu de la carbopalladation est à proximité d'un groupement aromatique afin qu'une activation CH puisse se faire. Les dérivés de la famille des acétophénones, benzosubérones... ont été sélectionnés pour cette étude, puisque les substrats de départ sont faciles d'accès. Une fois les premiers résultats expérimentaux obtenus, l'influence de certains paramètres sera évaluée comme l'ajout de différents cycles pour rigidifier la structure, la configuration du diol, et l'utilisation d'une large gamme de dérivés stannylés.

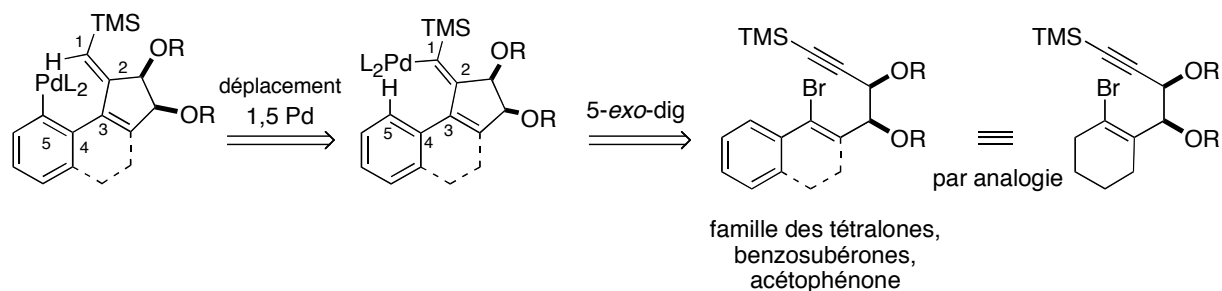


Schéma 130. Schéma rétrosynthétique proposé

III.2. Démarche expérimentale

III.2.1. Notre approche

Nous avons donc basé cette étude sur des substrats dont la fonction 1-(bromovinyl)-benzène est incluse ou non dans un cycle aliphatique de taille variable de 5 à 7 chaînons,

Chacun de ces substrats est mis en présence d'un réactif stannylé (1,3 éq.), de Pd(PPh₃)₄ (10 mol %) dans le benzène. La solution est ensuite dégazée à l'argon, pour éviter la sur-oxydation du catalyseur. La réaction est chauffée à 90-95°C ou bien irradiée par micro-ondes à 130°C. Le milieu réactionnel vire souvent au noir, ceci n'étant pas toujours un indice de fin de réaction. Cette coloration est moins prononcée en chauffant sous micro-ondes.

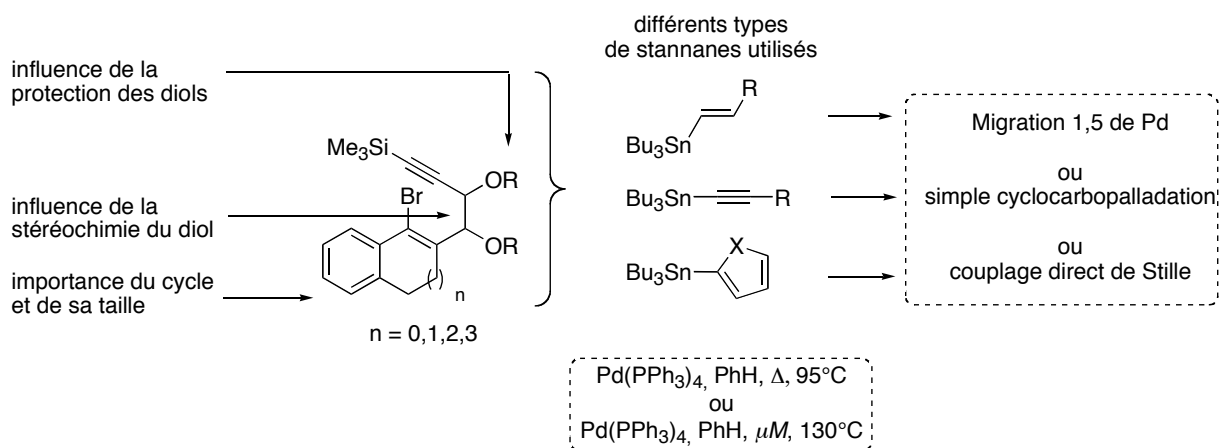
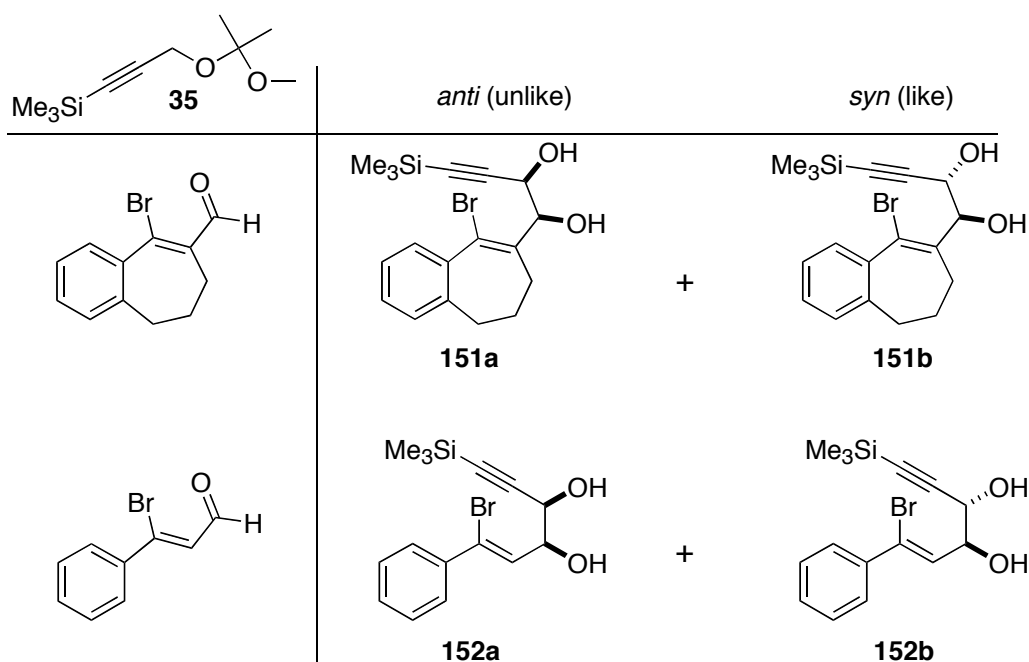


Schéma 131. Résumé de notre démarche expérimentale

III.2.2. Premiers résultats expérimentaux

Afin de réaliser cette étude, sur la migration 1,5 de palladium, nous nous sommes intéressés à deux substrats modèles, dérivés d'acétophénone et de benzosubérone. Les diols propargyliques β -bromés sont ainsi facilement préparés en grande quantité par analogie aux travaux ultérieurs du laboratoire.²²⁰ L'addition nucléophile 1,2 du lithien de l'alcool propargylique **35** doublement protégé, généré *in situ*, suivie de la déprotection des acétals intermédiaires (PPTS dans le MeOH), conduit à un mélange de diastéréoisomères *syn* et *anti* qui sont facilement séparables par chromatographie (Schéma 132).



conditions réactionnelles: a) **35**, *n*-Buli, THF, -78°C, b) PPTS, MeOH, t.a., c) chromatographie

Schéma 132. Synthèse des substrats de départ

Les diols **151a** et **151b** sont protégés sous forme de dioxolane **153** et **154** respectivement pour permettre de déterminer leur configuration relative par une expérience de NOESY (RMN 2D). Ainsi, les spectres indiquent sans ambiguïté les corrélations déterminantes de la stéréochimie (Schéma 133).

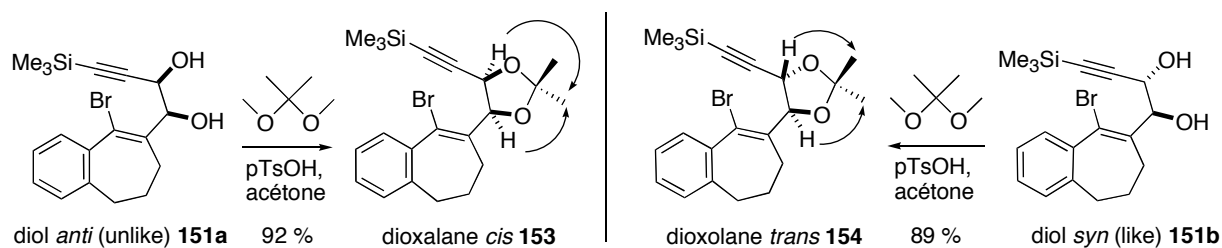


Schéma 133. Détermination de la stéréochimie relative des diols par NOESY

- Pour le dioxolane *cis* **153** issu du diol *anti*, les hydrogènes au pied des acétonides ne donnent qu'un seul effet NOE avec un seul des deux méthyles de l'acétone, ce qui montre que les deux protons sont bien en relation *cis*.
- En ce qui concerne le dioxolane *trans* **154** issu du diol *syn*, deux effets NOE distincts sont observés entre chaque hydrogène au pied de l'acétone et chacun des méthyles de l'acétone. Ceci montre bien que les deux protons sont bien en relation *trans*.

Compte tenu des meilleurs résultats obtenus en général, à partir des diols *anti* pour la cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig, nous avons décidé d'examiner, en premier lieu, la réactivité des diols libres **151a** et **152a** de configuration *anti*.

Placés dans les conditions classiques de la réaction de Stille sous irradiation thermique, en présence de Pd(PPh₃)₄ et dans un premier temps de tributylvinylstannane dans le benzène à

85°C, les diols de départ **151a** et **152a** se convertissent en de nouveaux produits bien plus polaires.

Dans le cas précis du diol **152a** nous assistons à la formation exclusive d'un produit unique **155** avec un rendement de 22 % (Schéma 134). Les spectres de RMN ¹H et du ¹³C indiquent clairement la disparition des signaux caractéristiques de la triple liaison et l'incorporation du groupement vinylique sur la structure finale. Nous pouvons ainsi en déduire, que la cyclocarbopalladation a bien eu lieu au profit du couplage direct de Stille. Le signal caractéristique en singulet du proton vinylique en α du SiMe₃ ne laisse aucun doute quant à la nature même du produit. Des analyses supplémentaires de RMN 2D, HMBC, et NOESY nous ont permis de mettre en évidence un système de type styrène caractéristique d'une migration 1,5 du palladium par activation CH aromatique. L'expérience HMBC montre une corrélation entre le proton au pied du triméthylsilane et les carbones adjacents.

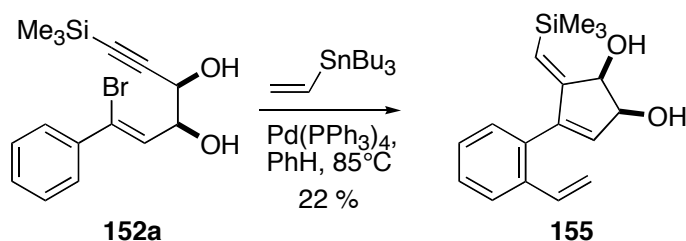


Schéma 134. Premier résultat avec le diol acyclique

Dans le cas du diol **151a** *anti* à 7 chaînons, une conversion totale de ce dernier est observée avec formation de deux nouveaux produits de polarité très proche. Le rendement total est de 70 % et les deux composés sont séparés par chromatographie (Schéma 135). Une CCM après seulement quelques heures montre la rapide conversion des deux produits isolés respectivement en mélange équimolaire initial.

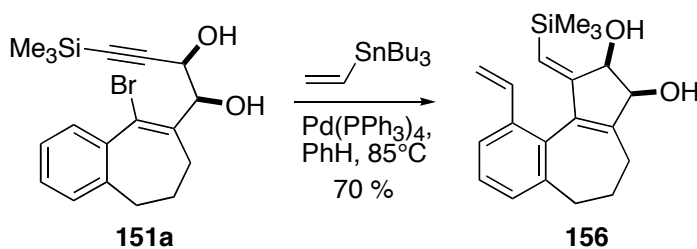
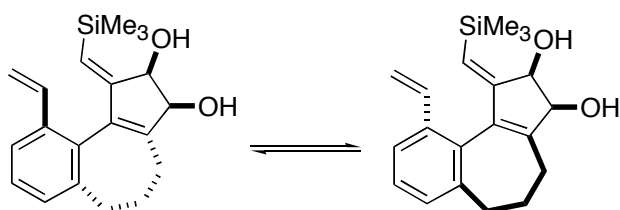
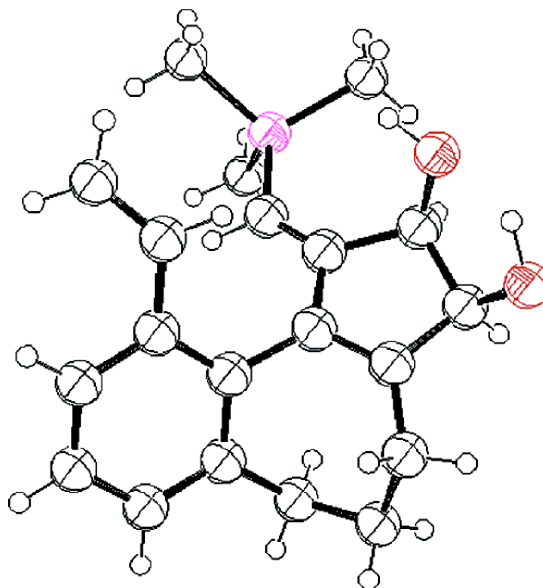


Schéma 135. Premier résultat avec diol cycle à 7

Les analyses complémentaires du mélange révèlent bien la disparition des signaux caractéristiques de la triple liaison ainsi que le couplage du vinyle stannane. Des disparités entre les deux produits sont observées en RMN du ¹H et ¹³C mais les masses sont en tout point identiques. Notons aussi que, dans les deux cas, les signaux styréniques sont à nouveau observés. Les deux produits isolés sont des atropoisomères qui se sont formés dans la réaction du fait de la rigidité conformationnelle empêchant le libre passage du résidu vinylique de l'avant du plan de la molécule vers l'arrière du plan (Schéma 148).

Schéma 136. Présence de deux atropoisomères **156**

Finalement, la structure a été identifiée par un cliché de diffraction aux rayons X (Figure 9) pour l'un des deux atropoisomères du produit **156** obtenu sous forme de cristaux.

Figure 9. Cliché de diffraction aux rayons X de **156**

Dans un deuxième temps, les diols **151a** et **152a** sont mis en présence du même vinyltributylstannane sous irradiation micro-ondes. Des résultats identiques sont observés avec la formation des mêmes produits. Le rendement de la réaction en présence du diol acyclique **151a** passe à 43 % (contre 22 %) avec un temps d'exposition réduit et donc une dégradation moindre.

Tous ces composés sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice, sans prendre de précautions particulières. Ils sont stables à température ambiante et l'équilibre des atropoisomères n'est pas déplacé. Une nouvelle analyse de ces composés par RMN ¹H après deux ans de stockage à -18°C n'indique aucun changement, ni dans la structure, ni dans le rapport atropoisomérique.

Grâce aux caractéristiques structurales mises en évidence par le cliché de diffraction aux rayons X, cette atropoisomérisation peut être expliquée. Malgré une grande liberté de mouvement du cycloheptane, la libre rotation autour de la liaison C_{sp}²-C_{sp}² benzylique est bloquée par la présence de groupement styrile juste devant le groupement triméthylsilyle.

Nous avons réussi à isoler le composé **156** dans un mélange d'atropoisomères totalement inséparables par le fait d'un équilibre d'échange très rapide avec un rendement tout à fait

honorable de 70 %. Bien que le produit final soit issu d'une séquence réactionnelle pallado-catalysée plus longue, la migration du métal de la position vinylique vers l'aromatique par activation CH paraît cinétiquement favorable à la classique transmétallation observée en fin de cyclocarbopalladation. Par contre, il est vrai que le composé **155** n'a été obtenu qu'avec 43 % de rendement et la réaction n'était pas totale. L'apport d'un cycle permet ainsi de rigidifier la structure et de favoriser cette séquence par rapport à un système beaucoup plus souple.

Dans les deux cas, l'ouverture du cyclopentène-1,2-diol n'est pas observée malgré les irradiations aux micro-ondes.

Il s'agit là des premiers exemples sans précédent dans la littérature. Nous avons ainsi obtenu en une seule opération multi-séquentielle des composés avec deux nouvelles liaisons C-C, dont les squelettes carbonés sont présents dans des produits naturels biologiquement actifs tels que (Schéma 137):

- Le Tintinnadiol, extrait d'un champignon de type *mycena tintinnabulum* présente, un cœur structural de type 6-7-5, qu'il est possible de synthétiser par la méthode envisagée.²²² Ce sphaeroane diterpène présente une activité cytotoxique envers des cellules de type HL60 et L210 de l'ordre du μM (respectivement 10 $\mu\text{g/ml}$ et 40 $\mu\text{g/ml}$). Les activités antibactériennes et antifongiques sont également présentes.
- L'Hamigeran C, extrait d'une éponge pociloscleride *Hamigera tarangaesis* est connu pour ses activités antivirales et inhibitrices des virus de l'herpès et de la polio.²²³

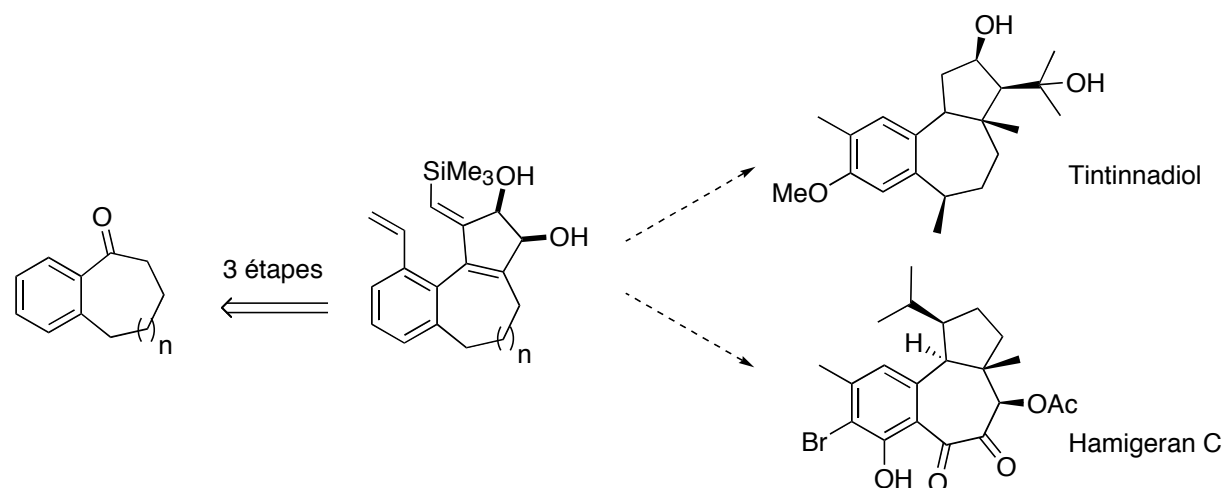


Schéma 137. Squelettes carbonés rencontrés dans des substances biologiques

En 2004, Lee *et coll.* décrivaient d'ailleurs une approche efficace de ce motif 2,7-cycloneodolabellane et de son application lors de la synthèse totale du (-)-presphaerène (Schéma 138).²²⁴ A partir de (R)-glycéraldéhyde, les auteurs de ces travaux ont réussi après 19 étapes à obtenir le produit souhaité. Les étapes clés reposent sur une alkylation intramoléculaire de type SN_2' d'un énolate d'ester suivie d'une acylation intramoléculaire de type Friedel-Craft.

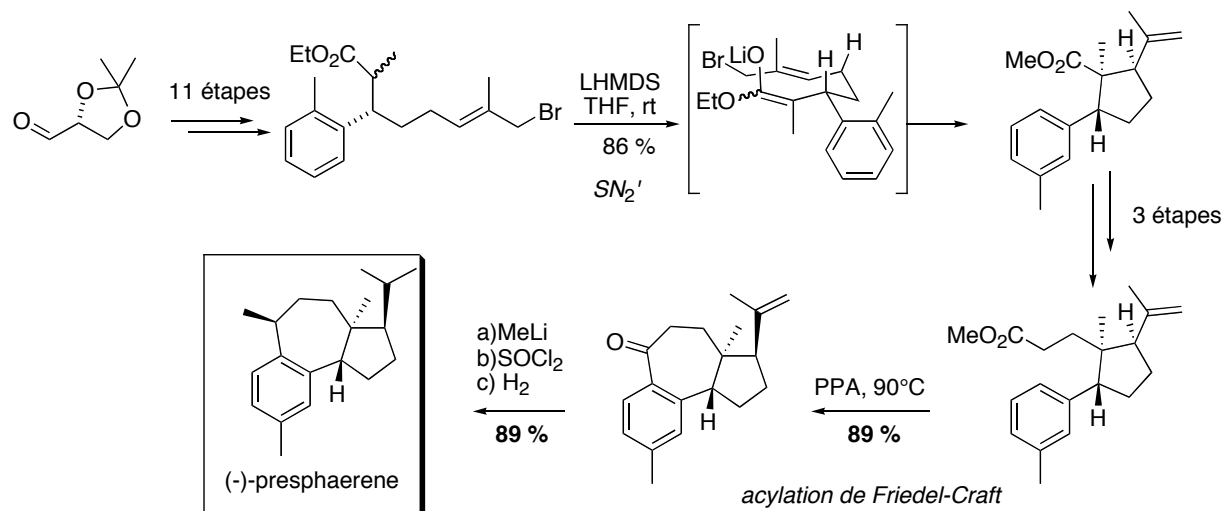


Schéma 138. Stratégie de synthèse du (-)-presphaerene

En complément, et pour montrer la difficulté de synthétiser des squelettes cyclopentenones à partir de dérivés *o*-alkynylstyrène, nous pouvons mentionner une étude utilisant la catalyse aux carbènes de Fisher.²²⁵ Les faibles rendements obtenus sont à prendre en considération, et montrent que le palladium peut être une alternative intéressante dans ce type de synthèse.

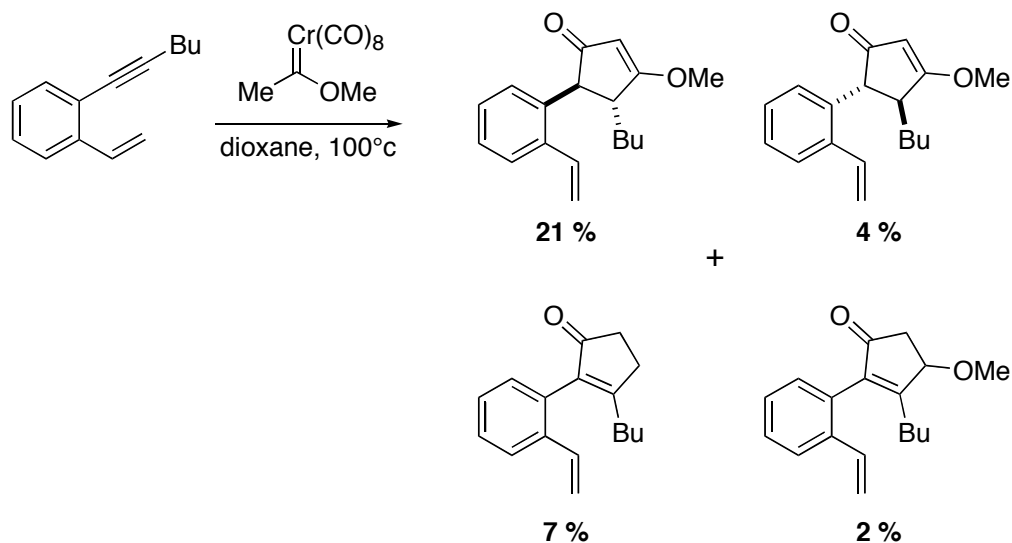


Schéma 139. Accès à des 1-styrylcyclopentenones

III.3. Notion d'atropoisomérisation

III.3.1. Les atropoisomères de la littérature

Le mot atropoisomérisation est formé à partir des mots grecs *tropein*, tourner et *meros*, partie. L'atropoisomérisation, ou chiralité axiale, est l'énantiomérisation liée à l'empêchement de la rotation autour d'une liaison simple.²²⁶ L'encombrement stérique des substituants autour de cette liaison est tel qu'à la température ordinaire la vitesse d'interconversion est suffisamment faible pour qu'on puisse séparer les deux énantiomères (Schéma 140). Okamoto a arbitrairement défini l'atropoisomérisation par des conditions d'existence des espèces énantiopures.²²⁷ Celles-ci

doivent avoir des temps de demi-vie d'au moins 1000 secondes, période considérée comme étant la plus petite possible pour isoler les composés. Les systèmes qui racémisent ont une barrière énergétique à franchir pour effectuer la rotation autour de la liaison biaryle, cela dépend de la température. Par exemple, le 1,1'-binaphtyle racémise à 160°C avec un temps de demi-vie de 0,5 seconde.²²⁸

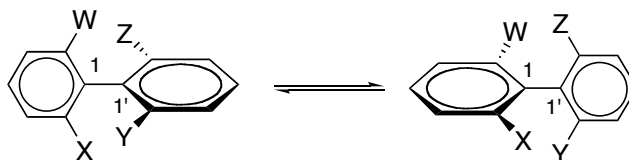


Schéma 140. Notion d'atropoisomères

L'atropoisomérisation est donc une propriété importante car elle introduit une unité stéréogène en l'absence d'atomes stéréogènes. Les systèmes atropoisomères se révèlent être d'une grande importance en synthèse asymétrique, en catalyse asymétrique ainsi que dans la chimie des produits naturels.

Le premier exemple d'isolement d'une molécule atropoisomère énantiomériquement pure fut reporté par les anglais Christie et Kenner en 1922.²²⁹ Les auteurs, grâce à une cristallisation diastérosélective, effectuent le dédoublement de l'acide 6,6'-dinitro-2,2'-dibenzoïque en ses deux énantiomères (Schéma 141).

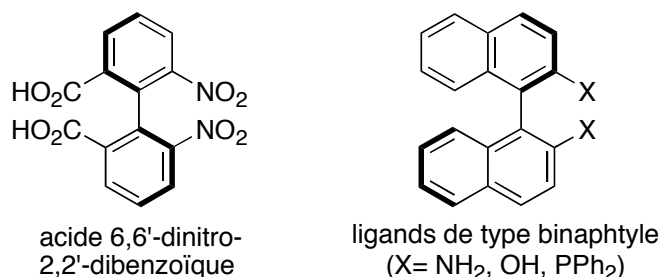


Schéma 141. Les premiers atropoisomères isolés

Depuis ce jour, l'atropoisomérisation a été observée dans un grand nombre d'entités chimiques. Les composés atropoisomères sont répertoriés en plusieurs classes, selon l'état d'hybridation des atomes qui constituent la liaison à rotation limitée. La plus commune est la famille sp^2-sp^2 . Cette classe de composés est exemplifiée par des biaryles tri- ou tétrasubstitués. Les plus célèbres représentants de cette famille sont les ligands à structure binaphtyle qui jouent un rôle majeur en synthèse asymétrique (Schéma 141).

III.3.2. Détermination structurale

À notre connaissance, en dehors des systèmes binaphtyles, très peu d'exemples d'atropoisomères ont été décrits dans la littérature. La particularité du système **156** obtenu réside dans la grande flexibilité du cycloheptène qui permet une rotation autour de la liaison C-C benzylique. En utilisant le champ de force MM2, la modélisation nous a permis de

constater que les deux atropoisomères ont un minimum d'énergie très proche n'excédant pas 3 kcal.mol⁻¹. L'énergie d'activation du passage d'une forme à l'autre est quand même relativement haute puisque les expériences de RMN ont montré qu'il fallait chauffer à plus de 126°C pour pouvoir simplifier le spectre du ¹H. À cette température, la dégradation du produit est majoritaire (Figure 10).

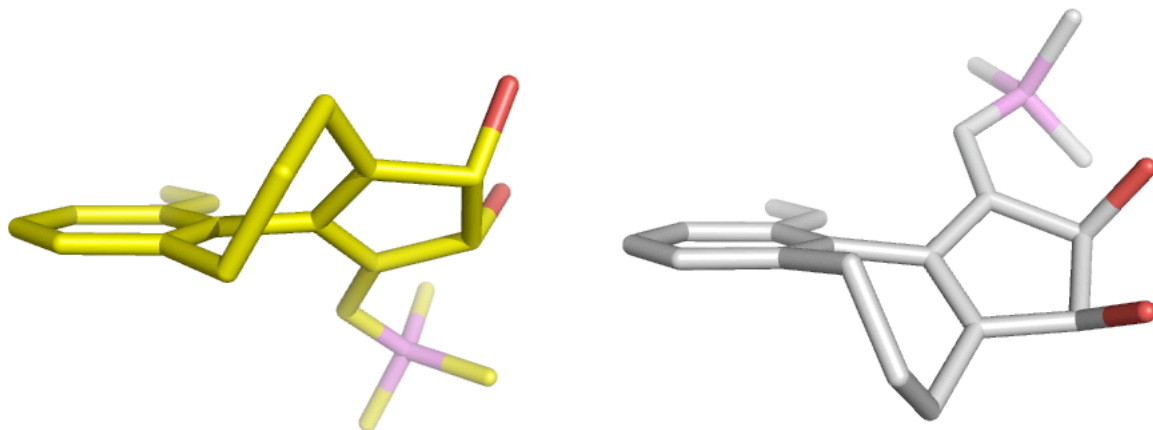


Schéma 142. Représentation en 3 D des deux atropoisomères **156** présents

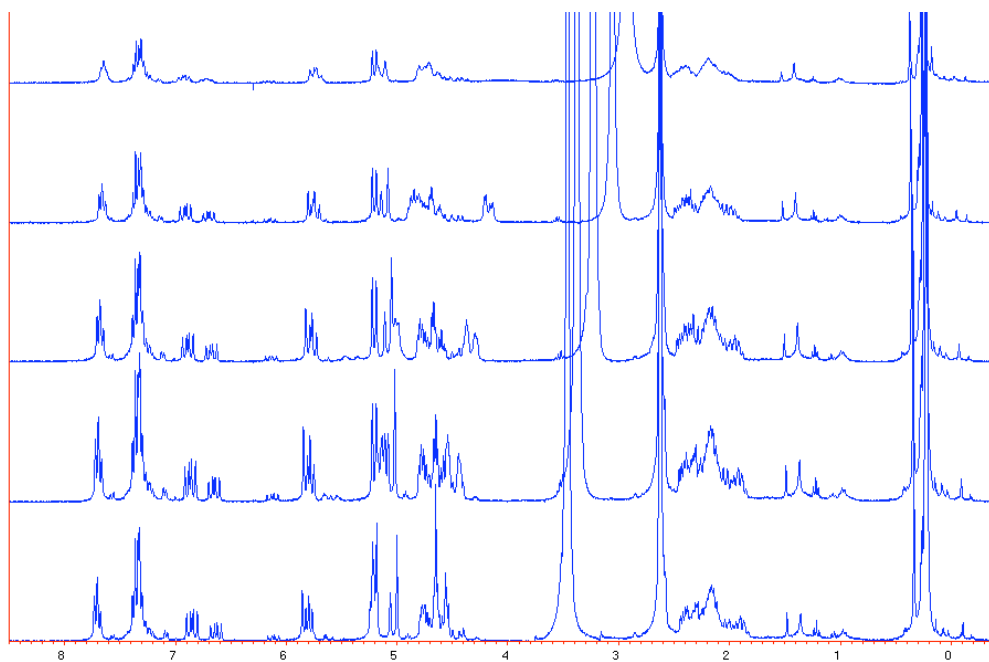


Figure 10. Spectre RMN du composé **156** en fonction de la température (de 50°C à 130°C de bas en haut)

III.4. Trois réaction en compétition

Ainsi placés dans les conditions de Stille, en présence de Pd(PPh₃)₄ et de vinyltributylétain dans le benzène, les substrats peuvent évoluer vers trois produits distincts:

- soit dans une réaction *intermoléculaire* de couplage de Stille classique (**A**)
- soit dans une réaction *intramoléculaire* de cyclocarbopalladation sur la triple liaison suivie

du couplage de Stille (**B**)

- soit dans une réaction *intramoléculaire* de cyclocarbopalladation sur la triple liaison suivie d'une activation CH aromatique par migration 1,5 de palladium, puis d'un couplage de Stille ©

Ces trois réactions sont bien entendu en compétition. L'espèce intermédiaire Pd(II) générée par l'addition oxydante, est retrouvée en début de séquence pour les trois processus (Schéma 143).

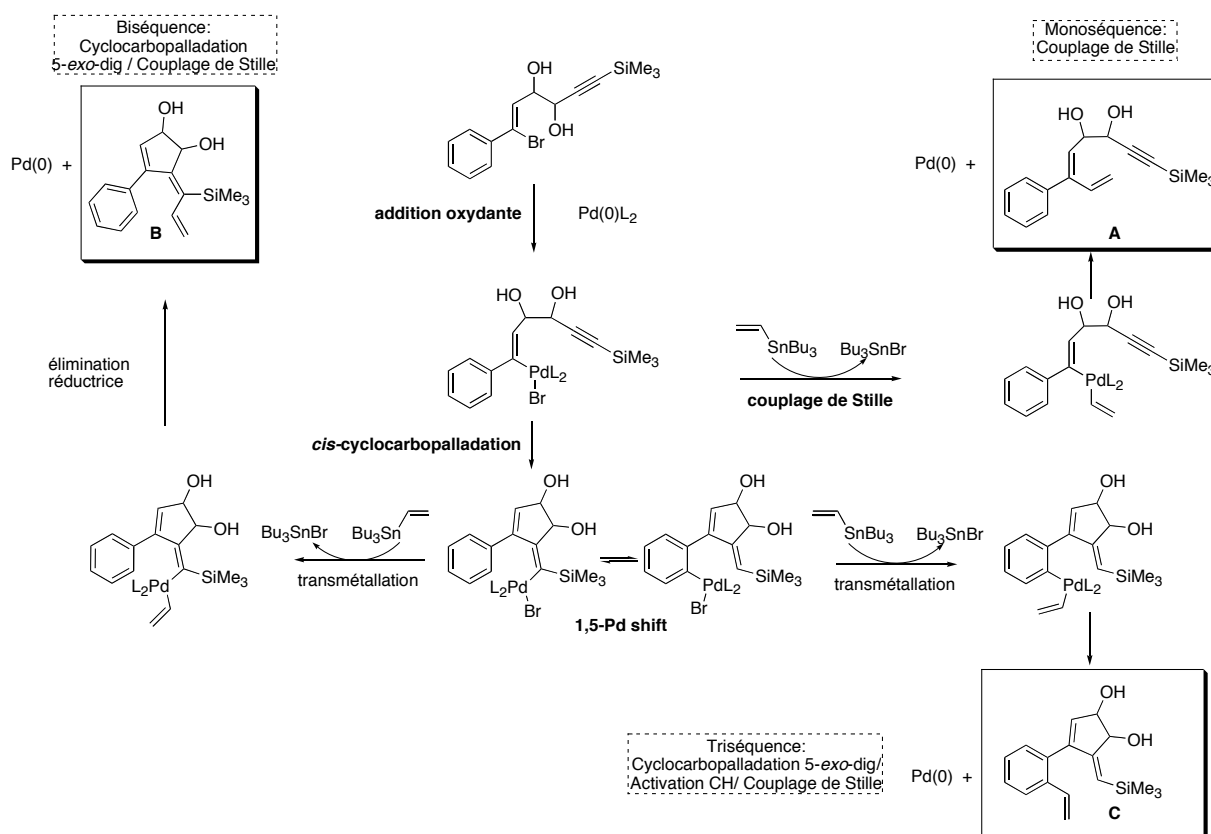


Schéma 143. Les trois mécanismes concurrents

En général, les réactions *intramoléculaires* sont favorisées par rapport aux réactions *intermoléculaires*, aussi bien pour des raisons entropiques qu'enthalpiques. Pour la migration 1,5 de Pd, le mécanisme n'est pas encore très bien défini. Les quelques articles envisageant ce processus suggèrent un passage par un intermédiaire réactionnel de type Pd (IV). Ces questions seront traitées dans le deuxième chapitre de cette partie.

Nos premiers objectifs ont donc été d'étudier dans quelle mesure les paramètres que sont la taille du cycle, la configuration diol, la diversité des dérivés stannylés peuvent influencer la géométrie de l'intermédiaire vinyle-palladium (II) produit après la cyclisation.

III.5. Influence des différents paramètres sur l'activation CH

III.5.1. Optimisation des conditions réactionnelles

Le choix d'un système catalytique s'avère difficile au moment de l'optimisation de la réaction. La quantité catalytique d'un agrégat de palladium (0) introduite est suffisante pour inculquer des changements structuraux et générer des nouvelles liaisons C-C. Malgré le nombre important d'études pour normaliser le mécanisme réactionnel, aucun système idéal n'existe. Les effets de la source de palladium, des ligands, du solvant ne peuvent être rationalisés, et n'expliquent pas les effets accélérateurs marqués observés par l'ajout de certains additifs.

C'est pourquoi chaque réaction réclame son propre système catalytique. Ce constat est vrai pour la plupart des métaux appliqués en synthèse organique. De nombreux « mélanges catalytiques » sont ainsi efficaces sur des transformations sophistiquées avec des stéréosélectivités et régiosélectivités importantes, mais sont totalement inefficaces sur des systèmes beaucoup plus simples. Les résultats apparaissent souvent imprévisibles aux vues de légères modifications de substrats ou de conditions réactionnelles.

Pour illustrer ce principe, les travaux de Buchwald *et coll.* sur un simple couplage de Suzuki-Miyaura, les a amenés à découvrir une réactivité d'activation CH par le palladium en modifiant simplement l'encombrement stérique en position *ortho* du bromure d'aryle (Schéma 144).²¹⁹

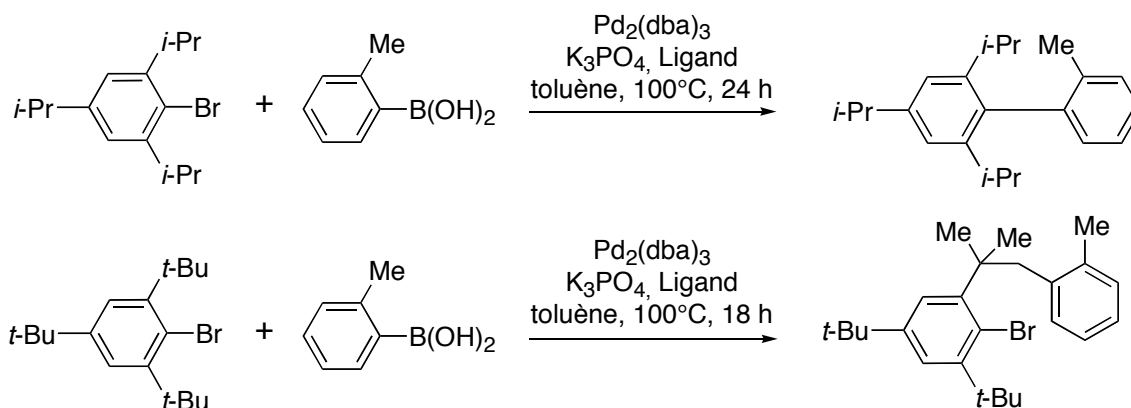


Schéma 144. Des conditions identiques et des substrats légèrement différents

Le mécanisme réactionnel des produits engendrés par cette nouvelle méthodologie, sera éclairci dans le deuxième chapitre. Les substrats **155-156** sont tous issus d'une cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig suivie d'une activation aromatique CH. Il n'en reste pas moins que le composé **155** acyclique n'a été obtenu qu'avec un rendement de 22 % sous irradiation thermique. Pour solutionner ce problème, nous avons mené une étape d'optimisation de la réaction en prenant compte des résultats antérieurs acquis au laboratoire.

L'un des paramètres importants à prendre en compte est la génération au préalable de l'espèce

catalytique. Différents facteurs, comme la concentration, le solvant, la température, les additifs, les ligands, les halogénures présents interagissent sur la nature du catalyseur. La forme Pd(0)L₂ est l'unique certitude. Cette espèce nucléophile, avec des sites de coordinations vacants, est très réactive et potentiellement très instable.

Trois étapes sont susceptibles d'être limitantes dans la réaction tandem observée :

- . l'étape d'addition oxydante de l'espèce catalytique sur le bromure benzylique
- . l'activation CH aromatique
- . la transmétallation de l'organostannane sur l'arylpalladium

En conséquence, la vitesse de la réaction sera essentiellement contrôlée par deux facteurs :

- la réactivité intrinsèque de l'espèce catalytique Pd(0)L₂, gouvernée par des facteurs électroniques,
- la concentration de l'espèce catalytique dans le milieu réactionnel, puisqu'il y a un équilibre avec un complexe majoritaire non réactif, contrôlé par des effets électroniques et stériques.

Dans notre cas précis, l'optimisation des conditions réactionnelles est centrée sur la cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig puisqu'il s'agit de la séquence initiale.

III.5.1.1. Influence des différents paramètres réactionnels et conclusions de travaux antérieurs

Nous avons choisi d'effectuer cette étude d'optimisation à partir du diol **151a** (modèle) en présence de vinyltributylstannane.

En quoi le solvant peut-il interférer sur la réaction ?

Les solvants polaires aprotiques comme le THF, DMF, MeCN, DMF n'ont donné aucun résultat significatif pour la réaction de cyclocarbopalladation. La décomposition est prédominante. L'activation CH postérieure sera ainsi probablement difficile, bien que tous les exemples rencontrés des migrations 1,4 de Pd aient lieu dans ces solvants.²³⁰

Le benzène et le toluène semblent offrir les meilleures conditions réactionnelles en produisant un certain équilibre entre les deux séquences.

En quoi le mode d'irradiation peut-il interférer sur la réaction ?

La température de chauffage doit être suffisante pour activer la réaction, sans être excessive pour éviter un maximum de dégradation. Les données antérieures montrent une barrière d'activation comprise entre 80°C et 100°C pour une durée de chauffage inférieure à 15 h.

L'irradiation aux micro-ondes est une très bonne alternative. La réaction est ainsi écourtée avec une décomposition thermique moindre. Le temps d'exposition est généralement inférieur à 30 min et c'est pourquoi les températures peuvent être comprises entre 120 et 130 °C. Le rapport formation du produit / décomposition est sensiblement amélioré.

En quoi la source de palladium est-elle importante ?

Deux sources de palladium formant l'espèce catalytique ont été utilisées :

- du palladium (0) comme le Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₄. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec ce dernier,
- du palladium (II) provenant de complexes PdX₂L₂ qui est réduit en présence d'organométalliques (RMgX...), d'hydrures, de nucléophiles (les organostannanes dans notre cas précis), de phosphines. Leur grande stabilité à l'air est un avantage certain, mais aucun résultat concluant n'est observé dans notre cas.

Le système catalytique Pd(OAc)₂, PPh₃ largement développé par Grigg et de Meijere *et coll.*, de très grande efficacité sur des cyclisations de Heck intramoléculaire est tout aussi inopérant pour la réaction tandem.^{231, 232} Quant à Larock *et coll.*, ils décrivent une migration 1,4 du palladium d'un aryle vers un aryle, en présence Pd(OAc)₂, de dppm et d'une base (CisPiv), mais cette méthode s'avère également inefficace sur nos produits de départ.²¹⁷

En quoi le ligand peut-il influencer la réaction ?

L'addition oxydante et l'activation CH aromatique nécessitent un métal particulièrement riche électroniquement afin de favoriser l'addition oxydante. A *contrario* l'étape de transmétallation réclame une espèce catalytique particulièrement pauvre en électron, favorisant ainsi une attaque nucléophile de l'organostannane sur l'arylpalladium.

La dissociation des ligands de l'espèce catalytique est tout aussi importante au moment de l'addition oxydante que lors de l'élimination réductrice. Des ligands de basicité élevée comme PPh₃ stabilisent fortement l'espèce Pd(0) mais sont difficiles à se décoordonner. L'inverse est vérifié avec des phosphines de faible basicité. Des ligands de basicité intermédiaire paraissent le meilleur compromis pour les requêtes électroniques de chacune des étapes (triphénylarsine, tri(*o*-tolyl)phosphine...).

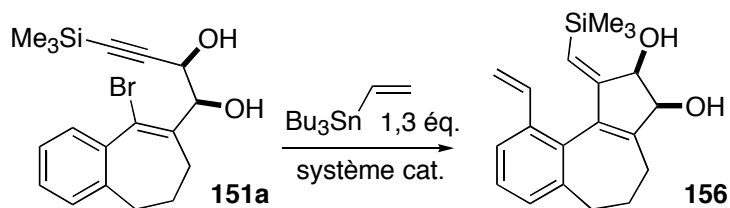
A nouveau, les tests effectués sur la réaction type n'ont pas permis d'optimiser les conditions d'obtention du produit d'activation aromatique CH, et seules quelques traces du produit souhaité ont été observées.

Les autres paramètres :

- *Les bases organiques* (NEt₃...) ou inorganiques (Na₂CO₃...) sont supposées entre autres minimiser la dégradation des organostannanes par des traces d'acides.
- *Le rôle des sels d'argent et de thallium* n'est pas complètement élucidé.^{113, 233} Ils permettent de piéger les halogénures libérés dans le milieu réactionnel. Le contre ion libéré peut agir sur la nature du processus catalytique : Ag₂CO₃ et AgOTf assurent un mécanisme cationique, AgOAc et TlOAc accélèrent l'étape d'addition oxydante (les ions acétates se substituent aux ions halogénures dans le complexe palladié, ils se dissocient plus facilement de ce nouveau complexe cationique palladié pour permettre la coordination de l'insaturation).

- Les conditions de Jeffery^{215, 234}: Jeffery a montré que l'utilisation des sels de tétrabutyl ammonium ($n\text{-Bu}_4\text{NCl}$, $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$, $n\text{-Bu}_4\text{NHSO}_4$) permettait d'accélérer de façon significative les réactions de Heck et de réaliser ces réactions dans des conditions plus douces (durée et température). Différentes conditions opératoires sont utilisées : $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, K_2CO_3 (Na_2CO_3 ou NaHCO_3), $n\text{-Bu}_4\text{NX}$, DMF (NMP ou DMSO).
- Les sels de cuivre : bien que l'emploi co-catalytique de Cu(I) soit répandu dans les couplages de Stille, son rôle exact n'est pas très clair. Lipshutz et Liebeskind suggèrent la possibilité d'une transmétallation Sn/Cu dans les solvants très polaires tels que NMP et en l'absence de ligands fortement donneurs.²³⁵⁻²³⁷ La transmétallation du complexe Pd(II) par l'espèce organocuvivre (I) résultante est alors accélérée. Selon Farina, son effet est de piéger les ligands libres fortement donneurs qui sont connus pour inhiber la transmétallation. En présence de PPh_3 , les sels de Cu(I) peuvent multiplier par 100 la vitesse de réaction par rapport à un couplage de Stille conduit en son absence. Cet effet est moins vrai en présence de ligands « mous » tels que AsPh_3 .

L'ajout d'additifs comme des bases organiques, des sels d'argents, de cuivres, des agents de transfert de phase n'ont pas été testés sur la réaction tandem, étant donné que les tentatives d'optimisation sur la réaction de cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig sur des systèmes plus simples se sont montrées très décevantes et inefficaces (Tableau 23).



Entrée	Catalyseur	Ligands	Solvant	Additifs	Conditions	Rendement
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	-	PhH (0,1 M)	-	Δ , 85°C, 18 h	70 %
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	-	CH_3CN (0,1 M)	-	Δ , 85°C, 18 h	12 %
3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	-	THF (0,1 M)	-	Δ , 85°C, 18 h	décomp.
4	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	-	PhH (0,1 M)	-	μW , 130°C, 30 min	65 %
5	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	-	PhH (0,5 M)	-	μW , 130°C, 30 min	72 %
6	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	PPh_3	PhH (0,1M)	K_2CO_3	Δ , 85°C, 18 h	décomp.
7	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{P}(o\text{-tolyl})$	DMF (0,05M)	NEt_3	Δ , 85°C, 18 h	décomp.
8	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	-	PhH (0,1M)	-	Δ , 85°C, 18 h	5 %

Tableau 23. Essais d'optimisation de la réaction du diol **151a**

Ces résultats révèlent la difficulté à trouver l'équilibre entre la cyclocarbopalladation et l'activation CH en modifiant les conditions réactionnelles. Certaines sont favorables à l'une, et ne le sont pas pour l'autre. Ainsi deux conditions favorables se démarquent :

10 mol % de Pd(PPh₃)₄, 1,3 équiv. de réactif stannylé dans le benzène à 85°C sous conditions thermiques ou bien à 130°C sous irradiation aux micro-ondes.

III.5.2. Effet de la taille du cycle

III.5.2.1. Synthèse des différents substrats

L'ajout d'un cycle à 7 chaînons au cours de l'étude préliminaire a montré qu'une certaine rigidité de la structure améliorerait la réactivité vis-à-vis de l'activation aromatique CH. C'est ainsi que nous avons étudié l'influence d'un cycle et de sa taille. Les diols acycliques et incluant un cycle de 5 à 8 chaînons ont été préparés selon le schéma rétrosynthétique suivant (Schéma 145).

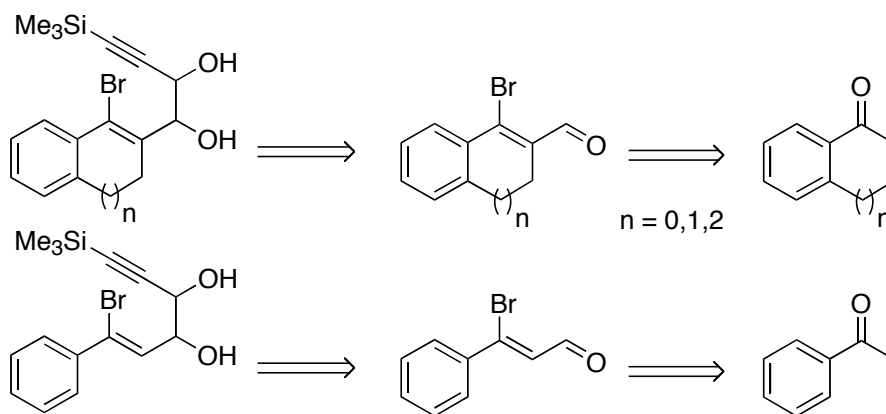


Schéma 145. Rétrosynthèse des substrats

La synthèse des différents substrats débute par des α -benzocétones commerciales, comme l'acétophénone, la tétralone ou la benzosubéronne. Celles-ci vont réagir avec le réactif de Vielsmeier-Haack, pour donner les aldéhydes- α,β -insaturés β -bromé correspondants.²³⁸⁻²⁴⁰ Une étude annexe a permis d'affiner les conditions réactionnelles. Différentes α et β -benzosubéronnes ont été testées en parallèles.

Synthèse des β -benzosubéronnes

La synthèse des β -benzosubéronnes **160-162** est effectuée à partir de diverses naphthalén-1-ones commerciales. Elles vont réagir lors d'une réaction de Wittig avec un ylure de triphénylphosphore, préparé *in situ* à partir de bromure de triphénylphosphonium en présence d'une base comme le dimsyle de sodium (NaH dans le DMSO).²⁴¹ La réaction conduit aux styrènes avec des rendements de 64 % à 87 % (schéma 4).²⁴² L'addition du nitrate de thalium trihydraté sur les composés **157-159** dans de l'éthanol à température ambiante conduit aux différentes benzosubéronnes substituées avec des rendements de 74 % à 100 %. Il est intéressant de remarquer que cette réaction est plus rapide dans l'éthanol, mais facilite aussi

l'apparition d'un produit secondaire : l'acétal qui peut facilement être hydrolysé en β -benzosubérone en milieu acide.

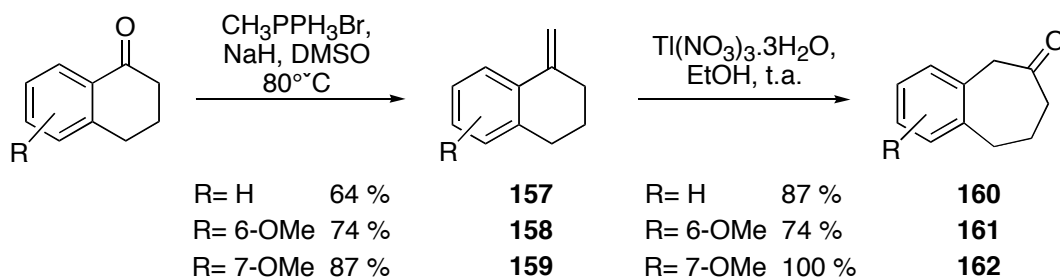


Schéma 146. Synthèse des β -benzosubérones

Réactivité des benzosubérones vis-à-vis du réactif de Vilsmeier-Hack

Les différentes β -benzosubérones **160-162** mises en présence du réactif de Vilsmeier-Hack, préparées *in situ* à partir du DMF et de PBr_3 , donnent les aldéhydes α,β -insaturé β -bromé **163-171** avec des rendements de 20 à 35% en faisant varier les solvants (entrées 1 à 3).^{243, 244} En optimisant cette réaction, le meilleur résultat est obtenu avec la β -benzosubérone non substituée par un groupement méthoxy (qui est moins riche en électrons), puisqu'en présence du réactif de Vilsmeier généré par POBr_3 , le rendement est de 35% (Tableau 24, entrée 1). D'autres essais ont été réalisés en effectuant cette réaction sous micro-ondes mais les rendements n'ont pas pu être optimisés.

Entrée	Substrat	Conditions opératoires	t (h)	Produits	Rdt
1		2,5 eq POBr_3 , 3eq DMF CH_2Cl_2 reflux	1 h		35%
2		3,9 eq PBr_3 , 4,8eq DMF CH_2Cl_2 reflux	2 h		25%
3		3 eq PBr_3 , 3eq DMF CH_2Cl_2 reflux	3 h		20%
4		3,9 eq PBr_3 , 4,7eq DMF CH_2Cl_2 reflux	1 h 30 min		63%

Tableau 24. Vilsmeier-Hack sur des benzosubérones

La faible réactivité β -benzosubérones est à comparer avec le rendement à 63 % obtenu dans le cas de la α -benzosubérones. Le β -aldéhyde- α -bromé **166** a servi pour l'optimisation de cette

réaction. Une fois les conditions réactionnelles déterminées, la synthèse des aldéhydes **166** à **169** a été ainsi réalisée (Schéma 147).

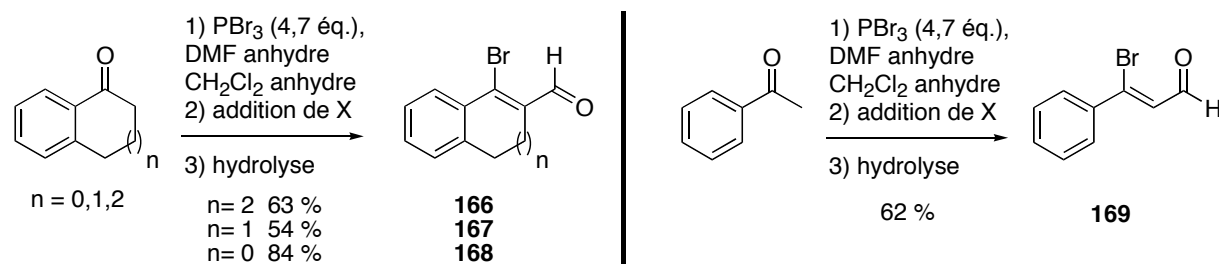
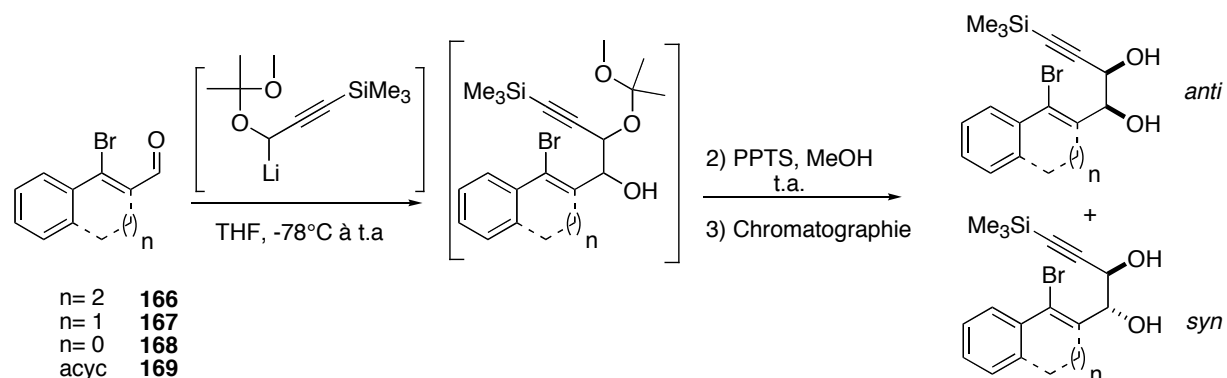


Schéma 147. Préparation des aldéhydes β-bromé-α,β-insaturés

Pour la suite, l'introduction de la triple liaison se fait par addition nucléophile du lithien correspondant de l'alcool propargylique diprotégé. L'addition du lithien, préparé *in situ* à partir de l'alcyne **35** en présence de *n*-BuLi sur les aldéhydes **166-169** à -78°C, conduit au mélange des deux alcools diastéréoisomères. En traitant directement le brut réactionnel, par hydrolyse en présence de PPTS, à température ambiante dans le MeOH, les diols libres sont obtenus sous forme de mélange de diastéréoisomères *syn* et *anti* après purification par chromatographie sur colonne de silice.



Entrée	Diol libre	Numéro (anti/syn)	Rapport (anti/syn)	Rdt global
1	acyclique	152a/152b	6/4	55 %
2	n=0	-	-	-
3	n=1	170a/170b	5/3	74 %
4	n=2	151a/151b	7/3	84 %

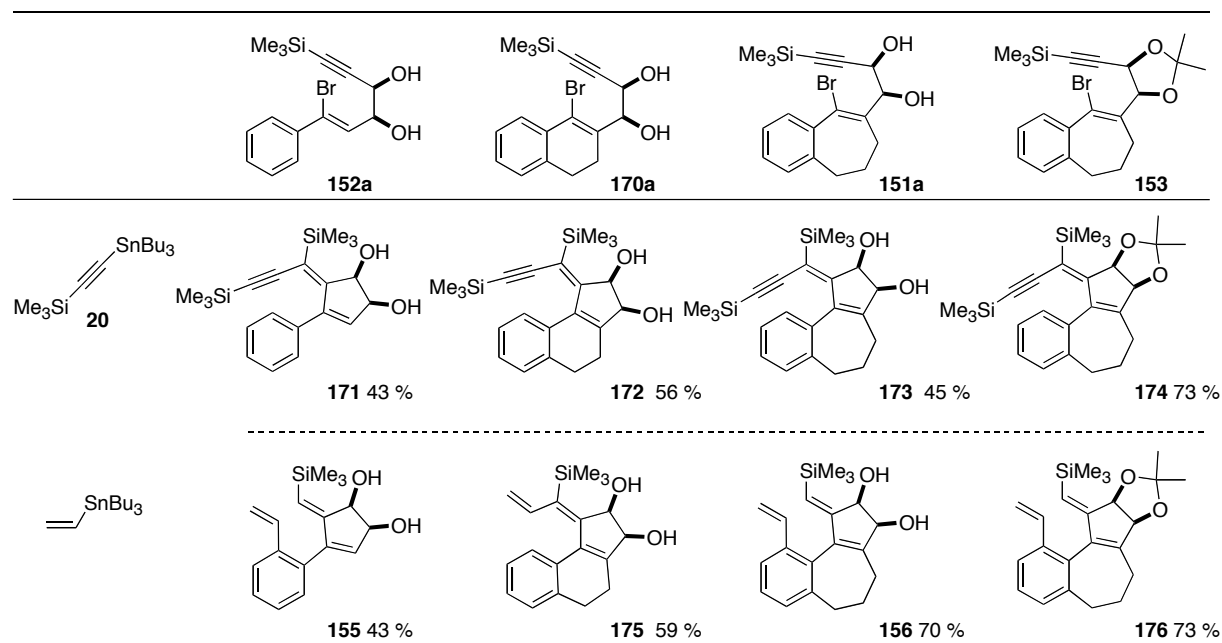
Tableau 25. Préparation des substrats de taille variable

Il est à noter la difficulté de l'addition nucléophile dans un milieu très basique sur le substrat **168** dérivé de l'indénone, qui est instable dans ces conditions (entrée 2, Tableau 25).

La stéréochimie des diols a été ensuite déterminée par des expériences de NOESY sur les acétonides correspondants, préparés comme précédemment (III.2.2) à l'aide d'un large excès de 2,2-diméthoxypropane et d'une quantité catalytique de *p*-TsOH.

III.5.2.2. Etudes des diols *anti* libres ou protégés

Les différents diols sont placés dans les conditions optimisées en présence de Pd(PPh₃)₄ (10 mol %), du réactif stannylé (1,3 équiv.) dans le benzène, soit dans les conditions thermiques classiques ou bien sous irradiation micro-ondes. Pour cette étude, nous avons examiné exclusivement les diols de configuration *anti* et le dioxolane *cis*.



conditions réactionnelles: Pd(PPh₃)₄ (10 mol %), réactif stannylé (1,3 équiv.), PhH, 90°C

Tableau 26. Influence de la taille du cycle

Nous pouvons ainsi constater les différences de réactivités des diols *anti* en présence des deux types de dérivés stannylés.

Le premier constat de cette étude révèle que pour tous les composés **151a**, **152a**, **153** et **170a** testés, la cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig est efficace, il n'y a pas de produit secondaire issu d'un simple couplage de Stille. La réaction intramoléculaire de cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig est davantage favorisée par des facteurs entropiques par rapport à la réaction intermoléculaire de couplage direct de Stille.

Dans les conditions identiques, l'utilisation du vinyltributylstannane permet d'accéder aux produits de la réaction tandem, comme nous l'avons vu avec les premiers résultats expérimentaux. La flexibilité du substrat se révèle prépondérante dans ce cas précis, puisque les composés **151a** et **153** à 7 chaînons et **152a** acycliques conduisent exclusivement aux produits d'activation CH avec des rendements tout à fait satisfaisants de 43 % à 73 %. Par contre en rigidifiant le substrat par un cycle à 6 chaînons, la séquence réactionnelle ne va pas jusqu'au produit souhaité, pour ne former que le produit **175** de cyclocarbopalladation/couplage de Stille avec près de 59 % de rendement.

Les résultats ne tendent pas tous pour autant vers le produit de la réaction tandem cyclocarbopalladation/activation aromatique CH. En effet, en présence d'un alcyne stannane,

les différents diols conduisent exclusivement vers le produit issu de la réaction tandem cyclocarbopalladation/couplage de Stille. Le substrat semble jouer un rôle déterminant dans la réactivité. Par la suite une étude sur l'influence du dérivé stannylé a d'ailleurs été réalisée.

Un cliché de diffraction de RX effectué sur la structure tricyclique **172**, issue de la réaction entre le diol **170a** et l'alcyne stannane, confirme les analyses RMN (Figure 11). Les monocristaux ainsi cristallisés ne correspondent qu'à une seule forme du mélange d'atropoisomères. La triple liaison se situe exactement au-dessus du cycle aromatique, bloquant ainsi l'équilibre.

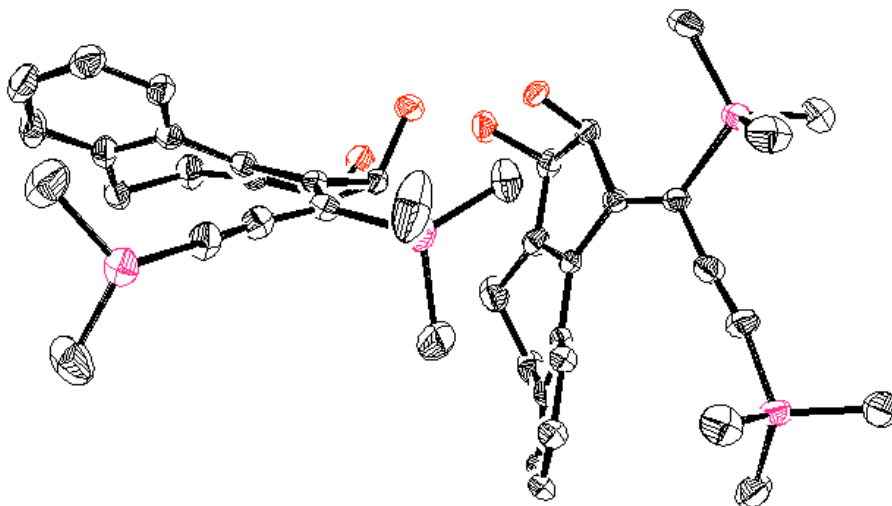


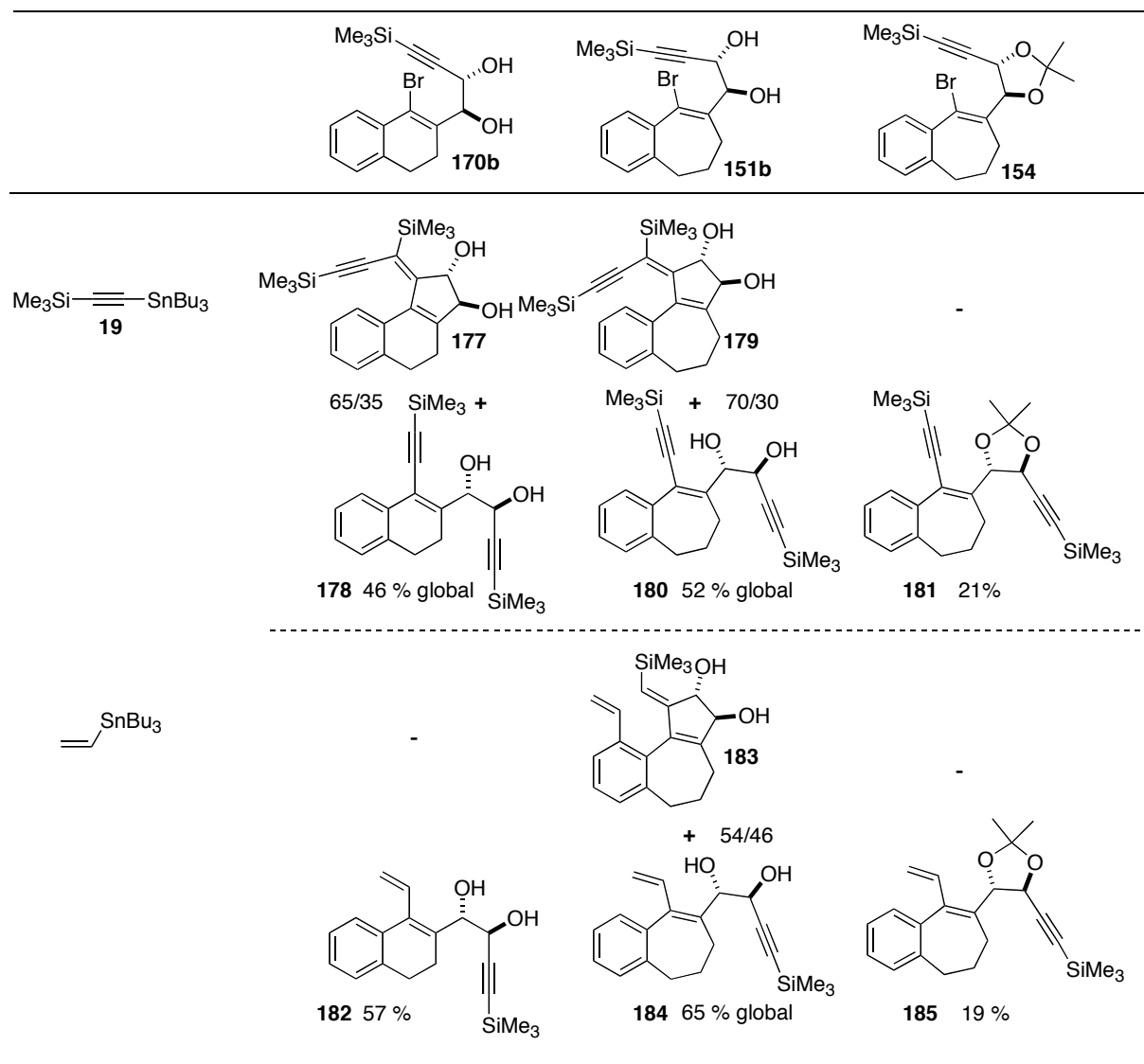
Figure 11. Cliché de diffraction de RX de la structure **172**

En général, le diol **151a** incluant un cycle à 7 chaînons conduit à de meilleurs résultats par rapport à ses analogues à 5 et 6 chaînons, lorsque l'activation CH est effective. Rappelons que le cycle à 5 chaînons est trop tendu pour une cyclisation intramoléculaire. En effet, le cycle à 7 chaînons peut s'adapter plus facilement aux contraintes géométriques et ainsi rapprocher les centres réactionnels les uns des autres.

Ainsi, selon le réactif stannylé utilisé, l'activation aromatique CH par migration 1,5 de palladium peut ou non avoir lieu. Elle n'est pas possible en présence d'un cycle trop tendu ou d'un alcyne stannane. En conclusion, la taille du cycle portant la fonction bromure de vinyle influence de manière importante le cours de la réaction. Nous avons néanmoins obtenu des structures tricycliques originales hautement fonctionnalisées avec des rendements tout à fait corrects. De plus, cette séquence de cyclocarbopalladation et d'activation CH aromatique peut être appliquée à grande échelle, en multipliant les quantités par 10. Par exemple le diol **151a** (1g), en présence du vinyltributylstannane, donne le composé **156** attendu avec un rendement de 69 %.

III.5.3. Effet des diols *syn* et de leur protection

Les diols **151b**, **170b** et dioxolane **154** de configuration *syn* ont quant à eux également été testés afin d'examiner l'impact de la stéréochimie du diol sur l'efficacité de la séquence réactionnelle nouvellement mise en évidence. Les conditions réactionnelles sont identiques à celles utilisées dans l'étude précédente. Comme on pouvait s'y attendre, les résultats sont moins réguliers. Le Tableau 27 résume les résultats obtenus :



conditions réactionnelles: Pd(PPh₃)₄ (10 mol %), réactif stannylé (1,3 équiv.), PhH, 90°C

Tableau 27. Influence de la stéréochimie du diol

Dans ce cas, il est important de noter que le couplage de Stille est en compétition directe avec la réaction tandem pour les substrats **171b** et **151b** avec l'alcyne stannique **19**. L'activation aromatique CH est par contre réalisée lors de l'utilisation du dio **151b**. Aussi, selon la nature électronique et stérique du réactif stannylé, le couplage de Stille est plus ou moins important. Dans les cas où la cyclocarbopalladation a lieu, l'activation aromatique CH est directement réalisée en présence du vinylstannane pour donner le complexe **183**. La première étape de la séquence réactionnelle est ainsi limitante.

III.5.4. Effet stéréochimique et de protection

La différence de réactivité des diols *anti* et *syn* pourrait être expliquée par la présence ou non d'une liaison hydrogène stabilisante (Schéma 148). Comparées aux diols de configuration *anti*, les réactions sont moins propres et conduisent à des rendements corrects mais toujours un peu plus faibles. Les régiosélectivités sont moyennes, les réactions ne tendent souvent pas toutes vers le produit d'activation CH. Nous supposons ici que la stéréochimie du diol agit surtout au niveau de l'étape de cyclocarbopalladation (et non pas sur l'étape suivante). Une liaison hydrogène intramoléculaire au niveau de la fonction diol de configuration *anti* préorganise une disposition géométrique favorable à la cyclocarbopalladation sur l'alcyne. En effet, la triple liaison se trouve à proximité du centre palladié (issu de l'addition oxydante). C'est pourquoi la cyclocarbopalladation intramoléculaire est énergétiquement favorable. Elle sera ainsi plus rapide que la transmétallation de l'intermédiaire alcénylpalladium (II) avec le dérivé stannylé, conduisant au composé de couplage direct de Stille.

Bien évidemment une telle liaison hydrogène est tout aussi envisageable avec le diol de configuration *syn*. Mais elle conduit le substrat à faire une rotation autour de la liaison CHOH-CHOH, éloignant ainsi la triple liaison du centre organopalladié. Ainsi, l'avantage supplémentaire apporté par la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire dans les diols *anti* au détriment des diols *syn* explique leur différence de réactivité. Les produits de ces derniers sont beaucoup moins prévisibles, avec une cyclocarbopalladation défavorisée et un couplage de Stille direct.

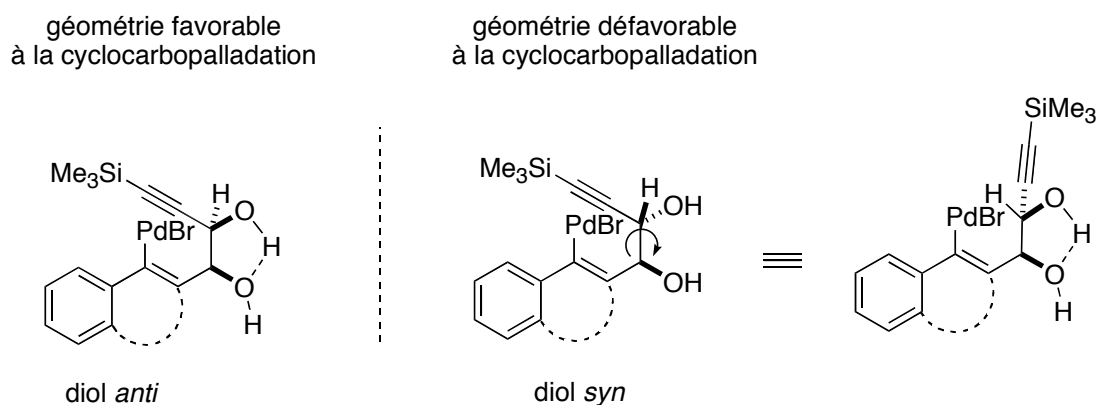


Schéma 148. Intervention de la liaison hydrogène intramoléculaire dans les diols *syn* et *anti*

Cette hypothèse de liaison hydrogène stabilisante est renforcée par les résultats obtenus du substrat **153** à 7 chaînons protégé sous forme d'acétonide. Cette rigidification du système mime l'état cyclique induit par la liaison hydrogène (Schéma 148). Dans les mêmes conditions réactionnelles que celles des diols libres, le produit d'activation aromatique CH **176** est observé avec un rendement de 73 % en partant de l'acétonide *cis* (provenant du diol **171a**). Le taux de conversion est tout à fait similaire à celui observé avec le diol libre (Tableau 26).

Pour l'acétonide *trans*, seules quelques traces du produit de couplage Stille sont observées

mais la réaction est beaucoup moins propre (**185**, Tableau 27). L'activation aromatique CH ne peut pas s'effectuer puisque la cyclocarbopalladation n'est pas le processus principal. Comme précédemment, la configuration *trans* éloigne la triple liaison du centre palladié issu de l'addition oxydante.

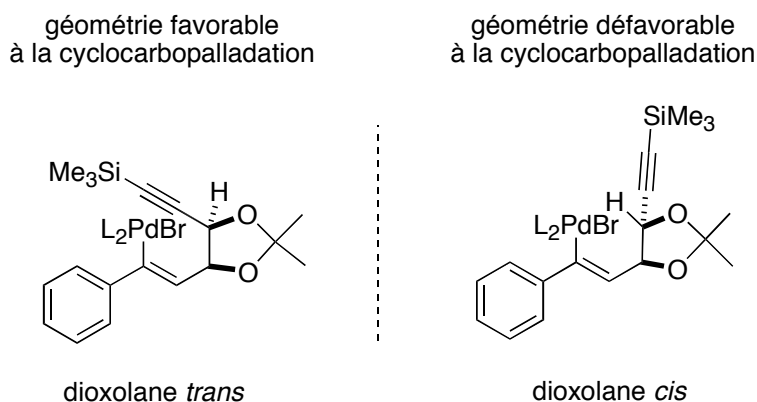


Schéma 149. Dualité de réactivité des dioxolanes

Finale­ment, l'hypothèse d'un effet de la liaison hydrogène intramoléculaire sur l'étape de cyclocarbopalladation s'avère vérifiée grâce à l'étude réalisée sur les substrats protégés sous forme d'acétonide. Dans le cas des diols libres *syn*, le produit de cyclocarbopalladation est quand même présent malgré une orientation défavorable du rotamère qui éloigne la triple liaison de l'espèce organopalladiée (**177**, **179**, Tableau 27). Cette rotation n'est plus possible avec les acétonides **181-185** ce qui induit cette différence de réactivité (Tableau 27).

III.5.5. Influence des dérivés stannylés

Le vinyltributylstannane a été utilisé au cours des premiers essais expérimentaux, il permet l'activation aromatique CH. En effet, c'est le dérivé stannylé le plus simple qui présente le minimum d'encombrement stérique et d'effets électroniques.

Mais, l'utilisation d'alcyne stannane **19** a permis de constater que cette migration 1,5 de palladium n'était pas systématique, et qu'elle dépendait aussi du substrat stannylé présent. Une collection rapide des différentes catégories de stannanes a été synthétisée et mise en réaction avec le diol **151a** à sept chaîons où les résultats d'activation sont les plus marquants.

III.5.5.1. Alcynes stannanes

Les alcynes **11**, **19-24** utilisés pour cette étude ont été décrits dans la première partie du manuscrit.

III.5.5.1.1. Résultats obtenus

Une fois les alcynes stannanes synthétisés, ils sont mis en présence du diol *anti* **151a** à sept chaîons dans les conditions précédemment utilisées. Les réactions sont menées jusqu'à la disparition totale du diol **151a** initial.

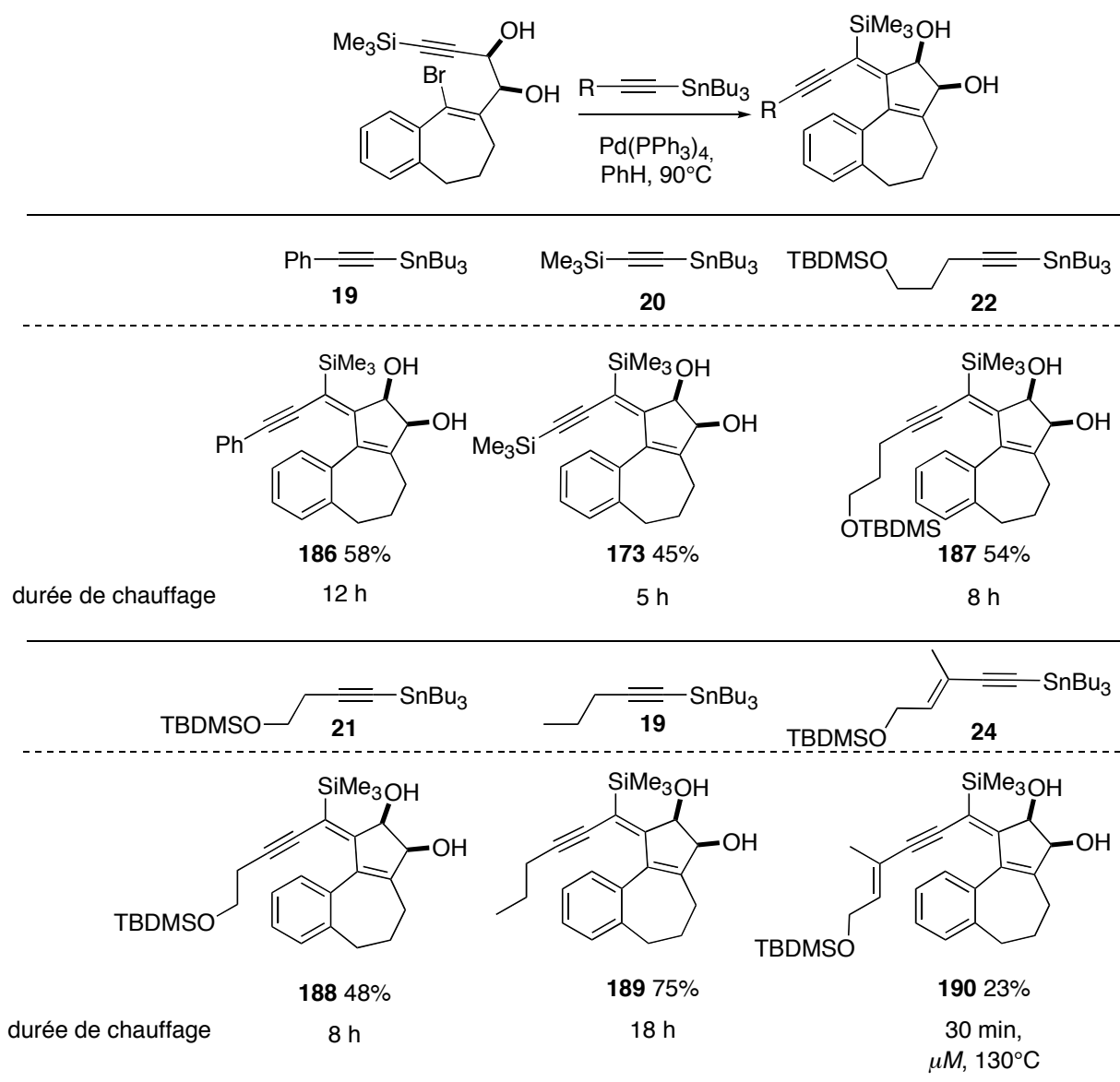


Tableau 28. Réactivité en présence d'alcynes stannanes

Comme pour **186**, les réactions sont très propres et donnent exclusivement des produits difficilement séparables concernant l'équilibre des atropoisomères formés (Schéma 150)..

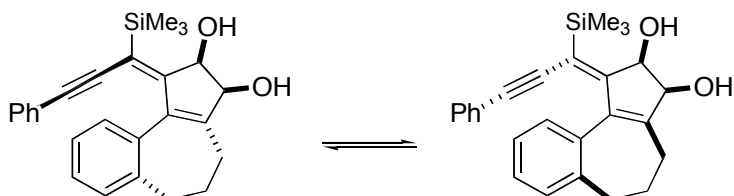


Schéma 150. Les atropoisomères en équilibre

Tous les dérivés formés sont issus de la simple cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig, et aucun produit d'activation aromatique CH n'est isolé (Tableau 28). Les rendements sont comparables voire meilleurs que ceux décrits dans le Tableau 26, comme c'est le cas avec le stannane **11** pour former **189** avec 75 % de rendement. Les temps de chauffage sont également moins longs. Les dérivés stannylés électroniquement plus riches que le

vinyltributylstannane sont également plus réactifs. La forte instabilité de l'ényne stannylé **24** nous a poussés à employer une irradiation par micro-ondes afin de raccourcir considérablement le temps d'exposition et ainsi diminuer la dégradation des produits obtenus finalement avec 23 % de rendement. De plus, cette cyclisation est compatible avec un grand nombre de fonctions introduites par les dérivés stannylés, puisqu'ils n'altèrent en rien les rendements.

Cette séquence réactionnelle semble bien être substrat-dépendante. En effet, tous les alcynes stannanes employés tendent à former uniquement le produit de cyclocarbopalladation/couplage de Stille. Dans ce cas précis, la séquence réactionnelle est arrêtée et ne peut aller jusqu'à l'activation CH. Pourquoi une telle différence ? Lors de la séquence réactionnelle, la transmétallation sur le vinyl-palladium intermédiaire est plus rapide que la migration aromatique 1,5 en présence de ces alcynes stannanes. Selon le principe de Curtin-Hammett, les énergies d'activation pour l'obtention des intermédiaires réactionnels en compétition régissent le cours de la réaction.²⁰ C'est pourquoi nous nous sommes interrogés sur les effets électroniques et stériques qui entrent en jeu lors de la migration de palladium. Les alcynes électroniquement plus riches en électrons favorisent-ils plus rapidement la transmétallation que les vinylstannane ? c'est à ces questions que nous allons essayer de répondre dans l'étude mécanistique de la réaction.

Cette substrat-dépendance, unique en son genre, doit à présent être vérifiée par l'introduction de différents dérivés stannylés vinyliques qui prolongent la séquence réactionnelle jusqu'à l'activation aromatique CH.

III.5.5.2. Vinyles stannanes

III.5.5.2.1. Synthèse des substrats

Compte tenu du coût élevé des dérivés vinyliques stannylés, nous avons choisi de préparer tous les précurseurs par des méthodes simples et permettant d'accéder aux produits en grande quantité.

Par échange métal-métal

Le vinyltributylstannane **191** peut être facilement préparé en grande quantité (50 g) en ajoutant au Grignard, formé *in situ* à partir du bromure vinylique, du chlorure de tributylstannane (Schéma 151).^{245, 246}

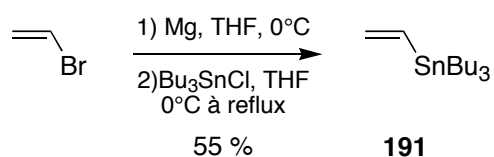


Schéma 151. Synthèse du vinyltributylstannane

Par hydrostannylation

Deux réactifs ont été préparés par cette méthode : le *trans*-1,2-bis(tributylstannyl)éthylène

193 et le *trans*-phényl-(tributylstannyl)éthylène **194**.

Selon la méthode de Seitz et coll, à partir d'acétylène, l'éthynyl-tributylstannane peut être facilement préparé.²⁴⁷

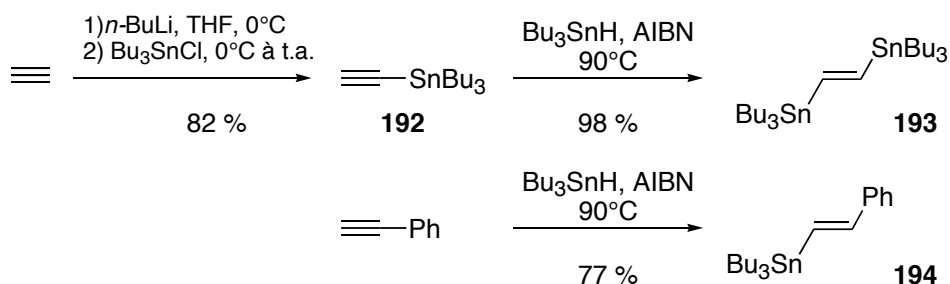


Schéma 152. Hydrostannylation des alcynes

Après addition de *n*-Buli à une solution saturée en acétylène dans le THF, refroidie à 0°C, le lithien correspondant est mis en réaction avec du chlorure de tributylétain pour donner le tributylstannylacétylène **192**. Les composés **193** et **194**, sont ensuite obtenus par hydrostannylation des alcynes vrais par de l'hydrure de tributylétain, chauffé à 90°C, en présence d'une quantité catalytique de AIBN et en absence de solvant.^{248, 249}

L'hydrostannylation de la *N*-Boc-propargylamine est réalisée sous catalyse au palladium (Schéma 153).²⁵⁰ Ces conditions ne sont pas favorables à une bonne régiosélectivité, et les deux vinylstannanes **195** et **196** sont isolés séparément avec un rendement global de 62%.

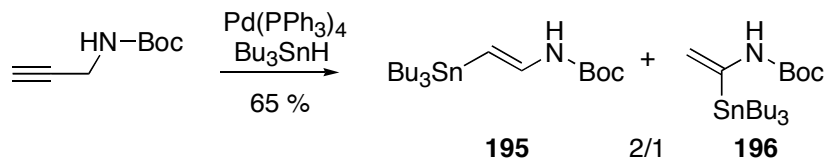


Schéma 153. Hydrostannylation de propargylamine

Par stannylcupration

Les vinyltributylstannanes **197-199**, sont quant à eux préparés par une méthode d'hydrostannylation par hydrocupration développée par Lipschutz et coll (Schéma 154).²⁵¹ L'espèce réactive est un cuprate organostannique d'ordre supérieur $\text{Bu}_3\text{SnCu}(\text{Bu})(\text{CN})\text{Li}_2$. Le piégeage de l'intermédiaire organocuvreux par ajout d'une source de protons ($\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_3$) conduit aux produits trialkylstannylés correspondants, avec un transfert exclusif du groupement Bu_3Sn .²⁵²⁻²⁵⁴

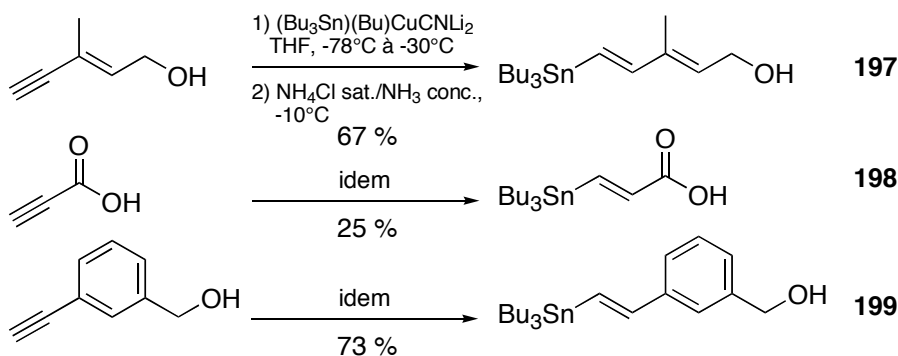


Schéma 154. Stannylcupration

III.5.5.2. Résultats obtenus

Le diol **151a** à sept chaîons est mis en présence des différents vinyltributylstannane afin d'examiner l'impact de cette diversité sur l'efficacité de la réaction tandem de cyclocarbopalladation/activation aromatique CH. Cette démarche de rationalisation va permettre de clarifier cette substrat-dépendance. Toutes les expériences sont effectuées dans les mêmes conditions que précédemment. Le Tableau 29 résume les résultats obtenus. Les hypothèses suggérées lors des résultats préliminaires se sont avérées exactes puisque tous les produits formés sont issus de l'activation aromatique CH par migration 1,5 du palladium.

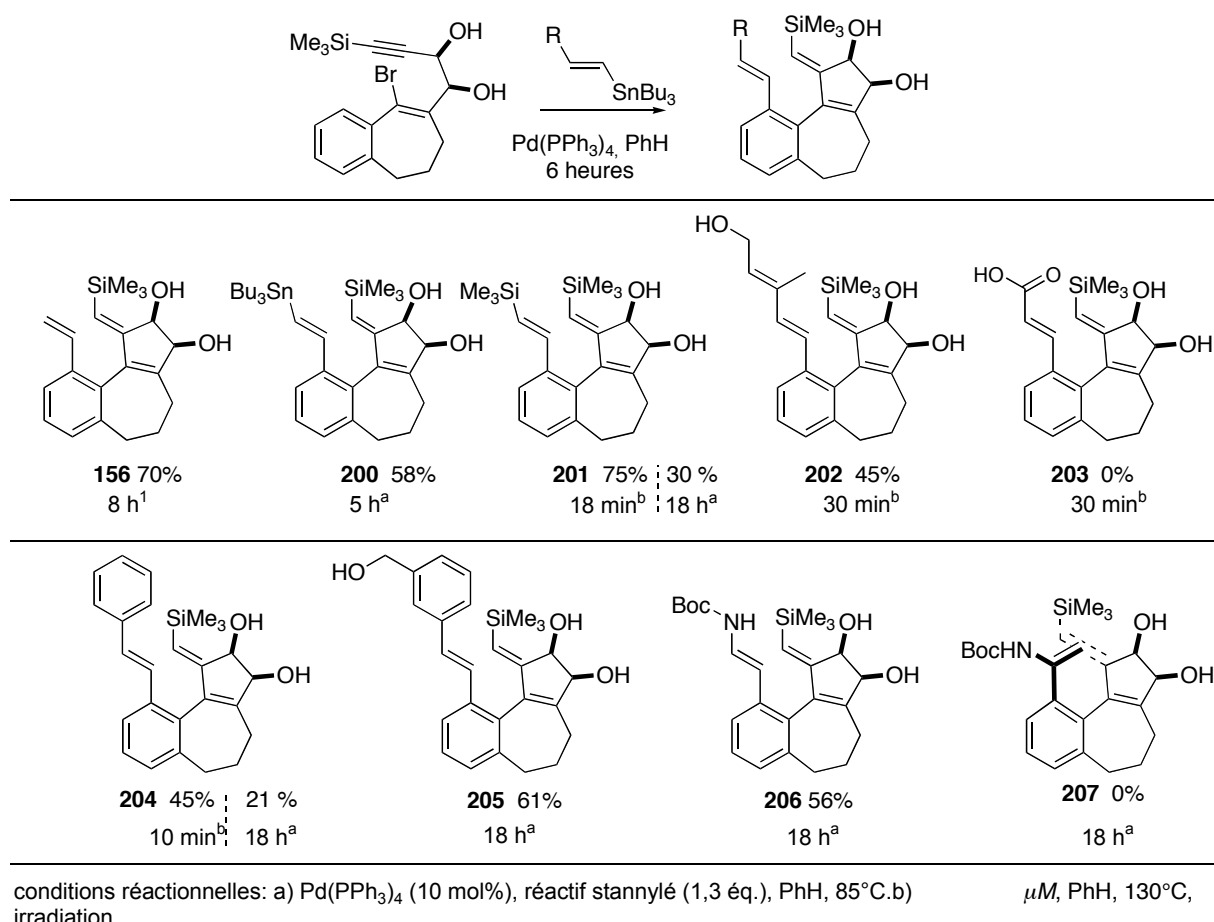


Tableau 29. Résultats en présence de différents vinylstannanes

Nous pouvons rapidement constater que l'activation CH est la réaction prépondérante. Les rendements sont globalement acceptables malgré l'introduction de fonctions très différentes sur les dérivés stannylés. Des amines secondaires (**206**), des aromatiques (**204**), des alcools libres (**205**), des diènes (**202**) sont compatibles avec une telle migration pour des rendements allant jusqu'à 75% (**201**). L'irradiation sous micro-ondes permet également de doubler les rendements : de 21% pour le composé **204** dans les conditions thermiques contre 45%.

Notons également que tous ces produits issus de la migration de palladium sont tous sous la forme d'un équilibre d'atropoisomères inséparables.

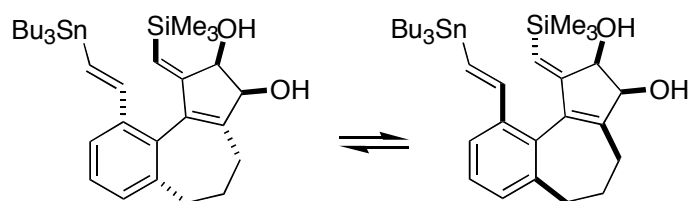


Schéma 155. Équilibre d'atropoisomère

III.5.5.3. Avec d'autres dérivés stannylés

Le diol **151a** à sept chaînons est mis en présence d'autres dérivés stannylés. Les premiers tests ont été effectués sur différents allylstannanes (Tableau 30).

	mélange complexe d'isomères		aucune réaction	
208 52 % 20 h ^a				
				aucune réaction
209 53 % 20min, μW , Pd(II) ^c	210 48 % 54 h ^a	211 53 % ^c , 10 % 30 min ^b , 24 h ^a	212 trace >10 % 30 min ^b	

conditions réactionnelles: a) Pd(PPh₃)₄ (10 mol%), réactif stannylé (1,3 éq.), PhH, 90°C.
b) irradiation μM , PhH, 130°C, c) Pd(II): [*trans*-dichlorobis(tri-*o*-tolylphosphine)]palladium

Tableau 30. Résultats avec d'autres stannanes

Le produit **208** est isolé sous forme de deux atropoisomères avec 52% de rendement après 20 heures de chauffage. Cela démontre que l'activation aromatique CH est efficace même avec l'introduction d'un carbone sp³. Les résultats sont moins concluants lorsque les allylstannanes sont diversement substitués puisqu'un grand nombre de sous-produits sont formés ou qu'aucune réaction n'a lieu. La même réactivité est observée pour les stannanes hétérocycliques avec des rendements qui peuvent être améliorés par irradiation sous micro-ondes (**211** avec 53 %). Notons également que dans le cas de **209** il est nécessaire d'employer une source de palladium (II). Difficilement introduit lors d'un simple couplage de Stille, le cyanostannane électroniquement très riche n'a été observé qu'à l'état de traces (< 5 %, **212**).

Nous pouvons ainsi remarquer que généralement l'activation CH a lieu en présence de carbone sp^2 et sp^3 .

III.5.6. Séquences réactionnelles substrats dépendantes

Les différentes études entreprises pour essayer de rationaliser les résultats préliminaires obtenus ont été riches d'enseignement. L'élément primordial qui se dégage le plus est la totale substrat-dépendance de la réaction tandem. Les dérivés stannylés influencent totalement le cours de la réaction, qui dirige les formations des nouveaux produits (Schéma 156):

- Les alcynes stannanes conduisent au produit de cyclocarbopalladation
- Les vinyles et hétéroaromatiques stannanes conduisent au produit d'activation CH aromatique, par migration de palladium 1,5.

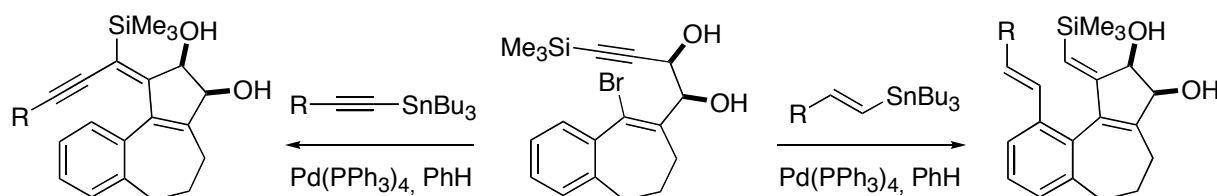


Schéma 156. Substrat dépendance de la réaction

Afin de déterminer les facteurs stériques et électroniques à l'origine de cette dépendance, il est nécessaire d'approfondir le mécanisme réactionnel de la migration. Peut-être faut-il aussi considérer la géométrie des partenaires ainsi que les angles d'attaques des nucléophiles lors de la transmétallation.

D'après les travaux antérieurs sur les migrations de palladium d'aryle vers aryle, seuls deux mécanismes sont postulés.²⁵⁵⁻²⁵⁸ Nous pouvons très logiquement appliquer ces hypothèses à nos substrats (Schéma 157).

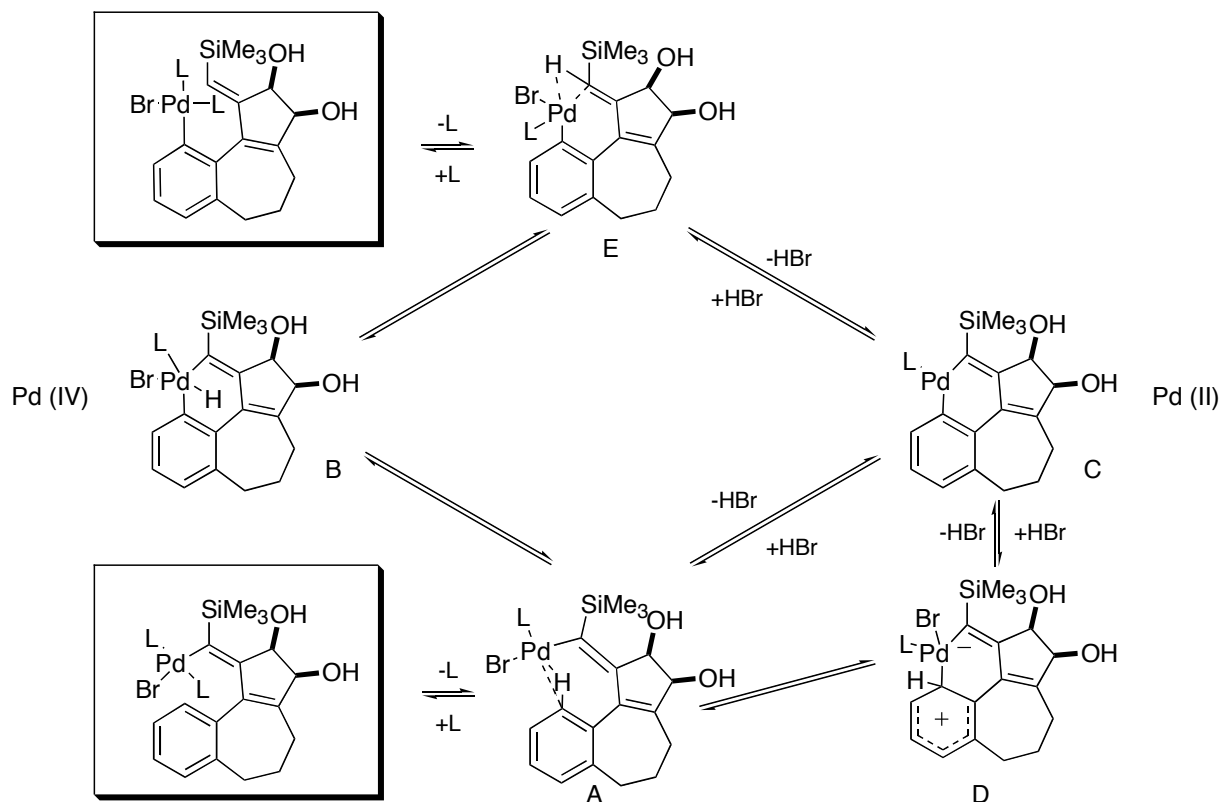


Schéma 157. Mécanisme proposé de la migration 1,5 de palladium

Le vinylpalladium issu de la cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig se trouve à proximité de la liaison CH aromatique (en dessous ou au-dessus du plan). La littérature s'accorde sur un point, la substitution d'un ligand phosphine par une interaction agostique CH pourrait conduire l'intermédiaire précurseur A. Des voies divergentes sont envisagées pour décrire cette migration 1,5 de palladium :

- L'addition oxydante C-H pour former un palladacycle B avec un Pd(IV) comme espèce réactive,
- Une attaque électrophile aromatique sur le vinylpalladium et ainsi générer un intermédiaire chargé D,
- La déprotonation de la liaison agostique CH aromatique rendue acide. L'addition/élimination de HBr sur l'intermédiaire C devrait être alors perçue.

Ces trois voies conduisent toutes à l'arylpalladium E, lui-même en équilibre avec la forme portant deux ligands. La substrat-dépendance de la réaction est probablement dirigée par cet équilibre.

Pour comprendre le mécanisme de la réaction tandem, la stratégie adoptée a été de marquer les substrats initiaux. L'avantage de cette méthode réside dans le suivi et le devenir du deutérium aromatique par visualisation directe en RMN du deutérium. A contrario suivre l'incorporation du deutérium provenant d'un solvant deutéré n'est pas chose facile ; puisque la réaction préliminaire de cyclocarbopalladation est particulièrement ralentie dans un solvant polaire.

III.6. Études mécanistiques

L'objectif de ce marquage au deutérium est de déterminer si le mécanisme de la migration 1,5 du palladium passe par un Pd(IV) ou un Pd(II). Pour se faire, la préparation du diol **151a** à sept chaînons (offrant les meilleurs résultats) marqué par un deutérium en position 3-aromatique a été réalisée.

III.6.1. Synthèse des substrats deutérés

III.6.1.1. La benzosubérone deutérée

Différentes stratégies ont été employées pour marquer la benzosubérone initiale. Il n'est pas possible d'activer cette position aromatique par simple échange métal-deutérium malgré la présence d'un groupement orthodirecteur censé orienter le lithium vers la position souhaitée (Schéma 158). La présence de protons benzyliques plus acides est la principale difficulté, puisque l'incorporation du deutérium se fait exclusivement sur cette position avec un taux de conversion de 80 % (**214**). L'utilisation du *t*-Buli, plus basique et moins nucléophile n'a pas permis d'incorporer le deutérium en position aromatique. Il en est de même avec un large excès de *n*-BuLi.

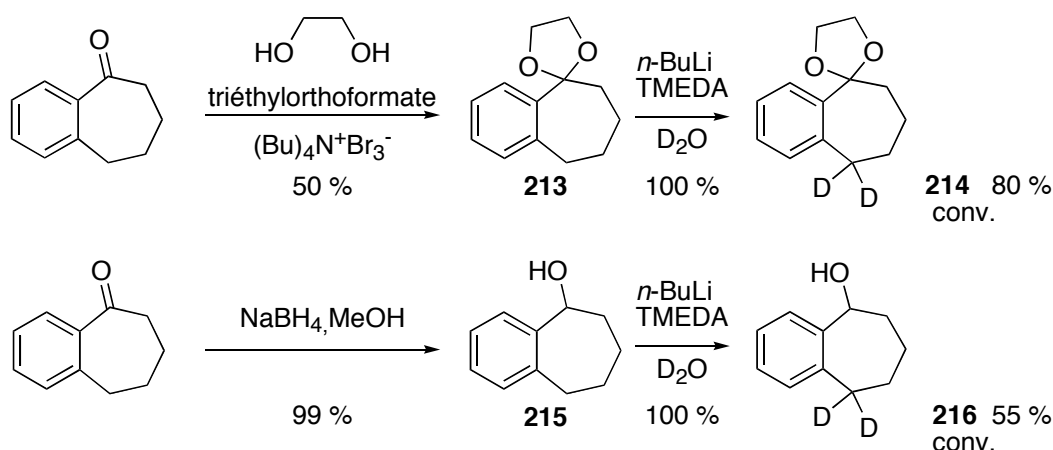


Schéma 158. Incorporation benzylique du deutérium

Heyss *et coll.* ont développé une autre technique pour incorporer des tritiums et des deutériums. Les complexes d'iridium vont promouvoir l'introduction du deutérium sur la position *ortho* d'arènes par rapport à un groupement carbonyle directeur (Schéma 159).²⁵⁹⁻²⁶¹ Ainsi, il est possible, en présence du catalyseur de Crabtree, de D₂O et du deutérium gaz (D₂), d'incorporer sélectivement ce dernier sur des benzosubérone **217** avec un rendement de 100% (92% de conversion H/D en RMN).^{262, 263}

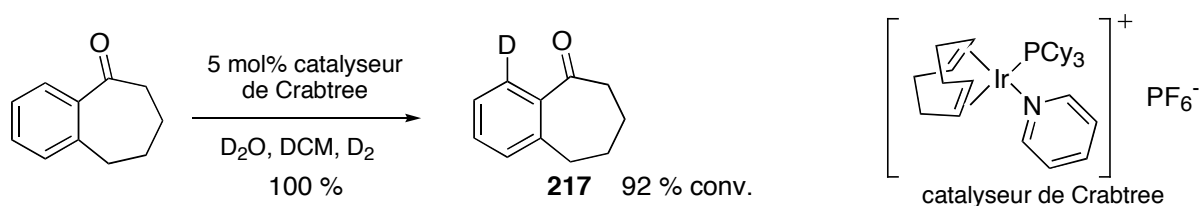


Schéma 159. Incorporation de deutérium avec un complexe d'iridium

Les auteurs proposent un mécanisme pour cette activation CH *ortho*-dirigée du complexe métallique (Schéma 160). Cette stratégie est la seule, à notre connaissance, permettant l'introduction du deutérium sur cette position. Le métallacycle à 5 chaînons avec un oxygène ou un azote $-sp^2$ est l'élément déterminant pour une bonne incorporation.

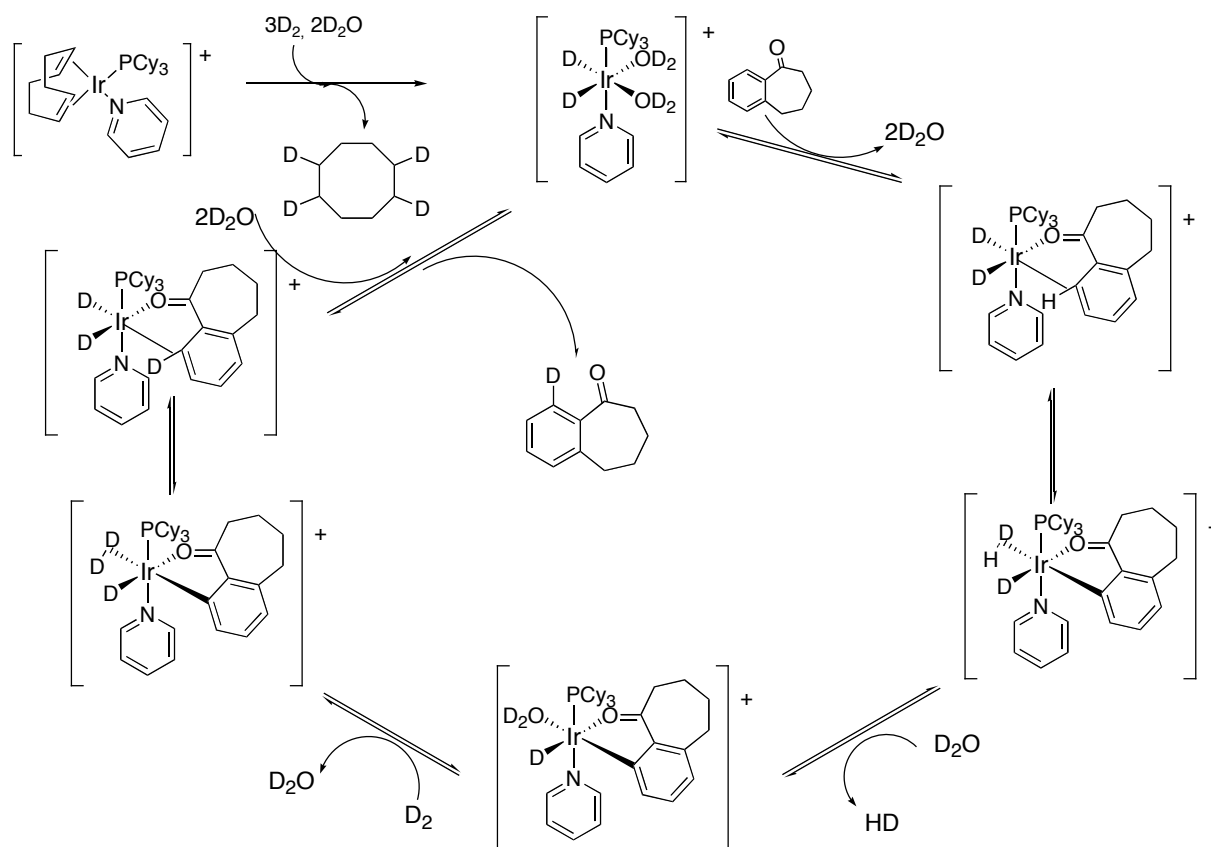


Schéma 160. Mécanisme de deutération

Une fois l' α -benzosubérone marquée, le diol **220**-deutéié est préparé en utilisant exactement la voie de synthèse précédemment employée (Schéma 161).

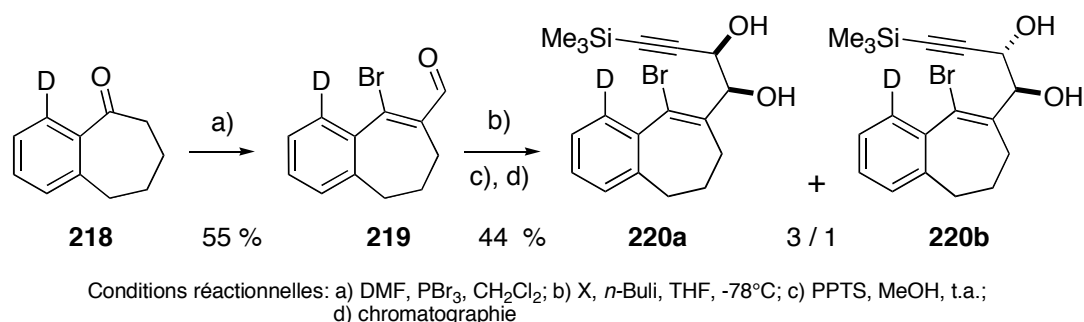


Schéma 161. Synthèse des diols deutérés

Les rendements obtenus au cours des réactions de Vilsmeier Hack et de l'addition nucléophile sont légèrement inférieurs à ceux obtenus sur les produits non marqués. Ce phénomène est souvent appelé « effet isotopique », lié aux modifications stéréoélectroniques du substrat.

III.6.2. Résultats expérimentaux des dérivés marqués

Le diol **220a** deutéré est alors placé en présence des dérivés stannylés **18**, **19**, **191** dans des conditions réactionnelles similaires à celles utilisées en présence de son analogue hydrogéné **156**. En présence d'alcynes stannanes, les composés **221** et **222** sont ainsi obtenus avec des rendements légèrement inférieurs au bout de 8 h de chauffage à 90°C (Schéma 162). Les analyses par RMN D ne montrent aucun déplacement de cet atome et son incorporation est toujours de 92 %. En d'autres termes, le deutérium est bel et bien aromatique.

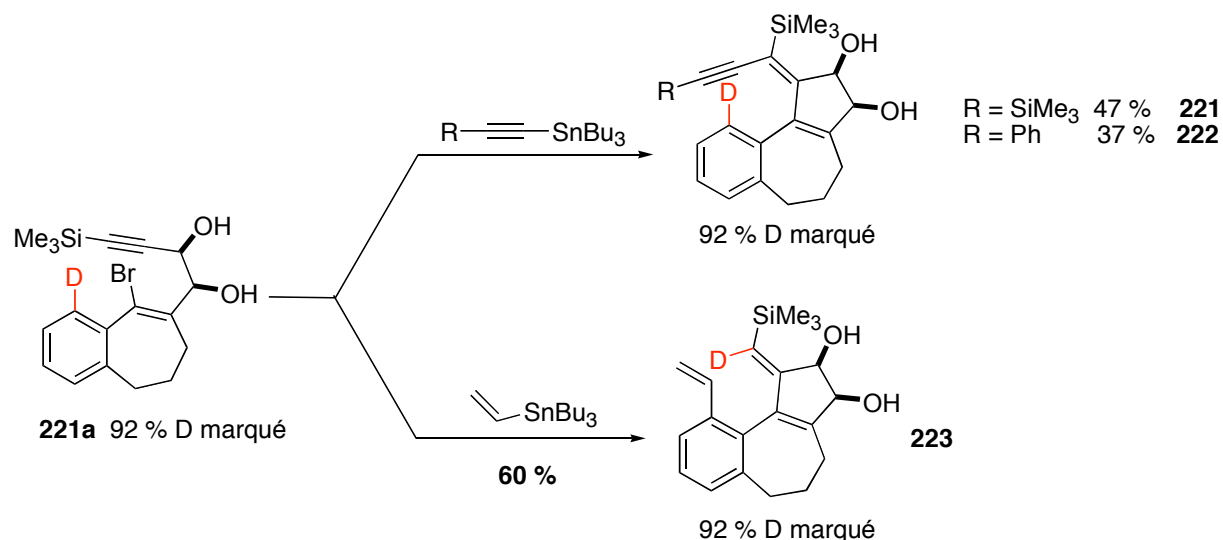


Schéma 162. Réaction tandem avec les produits deutérés

Par analogie à l'étude effectuée, le diol deutéré **220a** est alors mis en présence du vinyltributylstannane **193**. Le composé **223** est obtenu avec un rendement de 51 % après 8 h de chauffage et présente le deutérium sur la position vinylique du substrat avec un taux d'incorporation supérieur à 90 % (H/D 92 %). Ceci a été confirmé par la RMN D où le signal du noyau est présent à 4,12 ppm alors qu'elle révèle une absence totale de signaux aromatiques (Figure 12).

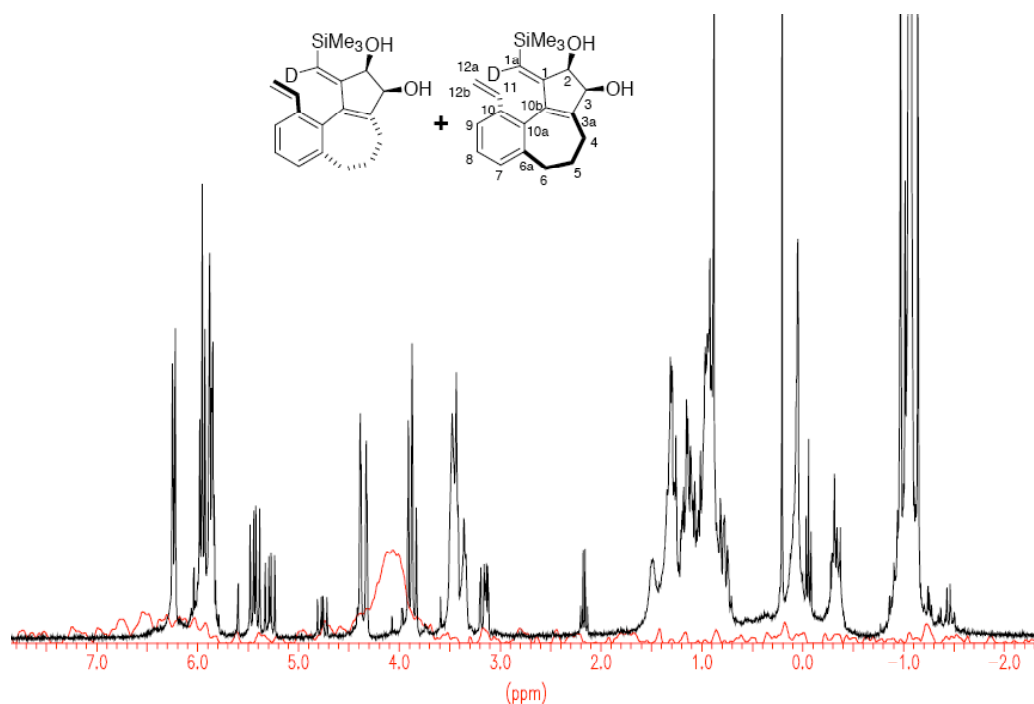


Figure 12. Déplacement chimique du deutérium 223

Cette incorporation spécifique du deutérium en position vinylique de la molécule finale nous montre clairement que le mécanisme de la migration 1,5 de palladium par activation CH n'est pas dépendante d'une addition/élimination de HBr. Le pourcentage d'incorporation du deutérium ne varie pas au cours de la réaction. L'attaque électrophile aromatique est donc à exclure. Ainsi, avec la migration totale de l'atome marqué, nous privilégions à présent l'hypothèse de l'addition oxydante CH qui passe par un intermédiaire réactionnel de type palladium IV ou palladium II. Parmi toutes les études décrites dans la littérature, aucune preuve du passage par un Pd(IV) n'a été prouvée, il s'agit là d'un résultat sans précédent. Les convictions obtenues au cours de l'étude d'optimisation de la réaction tandem sont vérifiées par cette méthode de marquage.

Cependant, les éclaircissements apportés sur le mécanisme réactionnel n'expliquent pas la substrat-dépendance de la réaction vis-à-vis des différents stannanes introduits. La simple démarche expérimentale de modifier les substrats initiaux va difficilement permettre de résoudre cette question. Une étude plus fondamentale sur les effets électroniques et stériques de ce palladacycle (IV) intermédiaire a donc été entreprise.

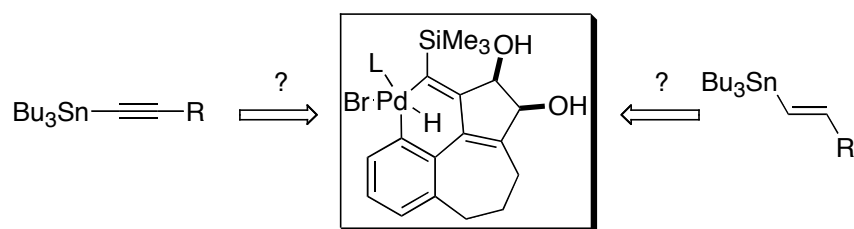


Schéma 163. Le palladium (IV) influencé par les substrats

Nous avons donc sollicité l'équipe du Pr. A. Dedieu et le Dr. A. Mota spécialisés dans la modélisation des processus organométalliques (LC3, UMR 7177) afin d'évaluer les niveaux d'énergie de chaque intermédiaire réactionnel.

Chapitre II. Études théoriques

Dans ce chapitre, la validité du mécanisme de l'activation CH aromatique, au travers de calculs quantiques par la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), et plus particulièrement la nature de l'échange Pd/H seront être appréciés

I. La problématique posée : existence d'un palladium (IV)

I.1. Utilisation des outils de modélisation

La réaction tandem du diol **151a**, en présence de vinyltributylstannane, catalysée par le Pd(PPh₃)₄ permet d'obtenir exclusivement le produit de la substitution vinylique en position aromatique et non sur la double liaison exocyclique (Schéma 157). Le déplacement du palladium de la position vinylique vers la position arylique en est la principale cause. Des études similaires sur les déplacements 1,4 d'espèces ont déjà été décrites, et nous avons ainsi proposé un mécanisme réactionnel similaire à ceux exposés dans la littérature passant par un Pd(IV).^{212-214, 216, 264, 265}

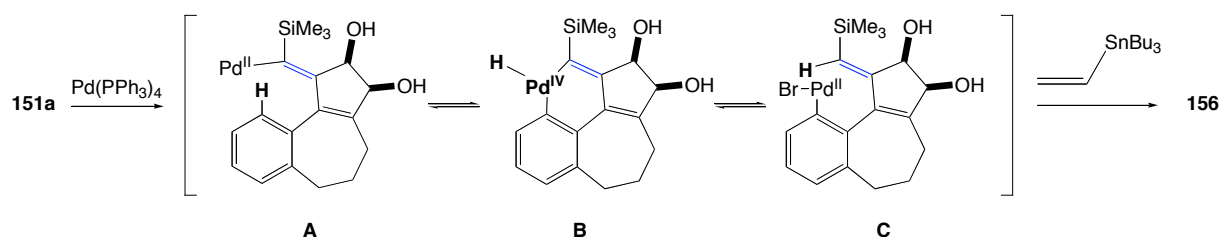


Schéma 164. Mécanisme supposé avec passage par un palladium IV

Après la réaction de cyclocarbopalladation, une espèce intermédiaire de type alcénylpalladium **A** est générée. Dans un deuxième temps, l'addition oxydante de la liaison aromatique CH sur le palladium permet d'obtenir l'espèce transitoire clef, l'hydrure de phenylvinylpalladium(IV) **B**, qui subit directement une élimination réductrice, menant ainsi à l'arylpalladium(II) **C**. Formellement un échange hydrogène/palladium est réalisé.²⁶⁶⁻²⁶⁸ Le couplage intermoléculaire de Stille a lieu en fin de cycle réactionnel et la substrat-dépendance des dérivés stannylés est observée expérimentalement.

En raison de sa polyvalence et de son importance en synthèse organique, la réaction de Heck a été le sujet d'un grand nombre d'études mécanistiques aussi bien expérimentales que théoriques. Les études théoriques qui ont été réalisées jusqu'à présent ont suscité de nombreuses interrogations : quelle est la nature des espèces intermédiaires actives dans la réaction (cationique, anionique ou neutre) ?²⁶⁹ Le mécanisme implique-t-il un couple Pd(0) /Pd(II) ou Pd(II)/Pd(IV) ?²⁷⁰ Quelle est la nature de la sphère de coordination autour du

métal?²⁷¹ Le nombre de ligands phosphines impliquées, la régiosélectivité, l'énantiosélectivité ?²⁷² Toutes ces études ont été uniquement réservées à des processus intermoléculaires. Seul Ziegler a étudié une réaction tandem de cyclisation de polyène en version intramoléculaire.²⁷³

Dans ce chapitre, la validité du mécanisme de l'activation CH aromatique, au travers de calculs de DFT, et plus particulièrement la nature de l'échange Pd/H sera étudiée. La modélisation du mécanisme de cyclocarbopalladation (réaction de Heck intramoléculaire) a été dans un premier temps effectuée. Une attention particulière a été portée sur la sphère de coordination du vinylpalladium **B** formé. Puis, différents modèles de migration du palladium ont été testés :

- Un intermédiaire réactionnel passant par un palladium (IV)
- Un processus en une seule étape, dans lequel le transfert direct de l'hydrogène du phényle vers le vinyle aurait lieu. Ceci implique des complexes de palladium (II), plutôt que des palladium (IV) énergétiquement moins favorables, à toutes les étapes de la séquence réactionnelle (Schéma 112).

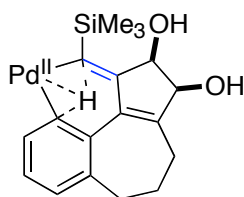


Schéma 165. Processus direct de transfert d'hydrogène

I.2. Simplification du modèle étudié

Les différents calculs de mécanique quantique ont été effectués en DFT avec la fonctionnelle B3LYP à l'aide du logiciel Gaussian03. Le système **1*** est été choisi pour mener au mieux cette étude :

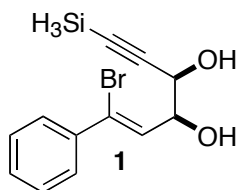


Schéma 166. Simplification du modèle

- les cycles à 7 du composé initial a été enlevé puisque sa grande flexibilité conformationnelle n'a aucun effet significatif sur les énergies calculées,
- le groupement SiMe₃ a été modélisé par SiH₃, et les PPh₃ par PH₃, pour faciliter les puissances de calculs.

* : la numérotation de cette partie est indépendante des parties précédentes

I.3. Résultats de la simulation

I.3.1. L'étape de cyclocarbopalladation

La première étape de la cyclocarbopalladation, à savoir l'étape d'addition oxydante du bromure benzylique (**1**) n'a pas été traitée en détail, puisque des études antérieures en font mention (théorique et expérimental).²⁷⁴ L'addition oxydante de **1** sur le Pd(PPh₃)₄ permet d'obtenir le complexe de *cis*-Pd(II) (Ph₃)₂(Br)(vinyl) **2b** et libérer deux triphénylphosphines par un processus exothermique de -12.8 kcal.mol⁻¹. Les ΔH et ΔG associés ont des valeurs respectives de -13.6 kcal.mol⁻¹ et -17.9 kcal.mol⁻¹.

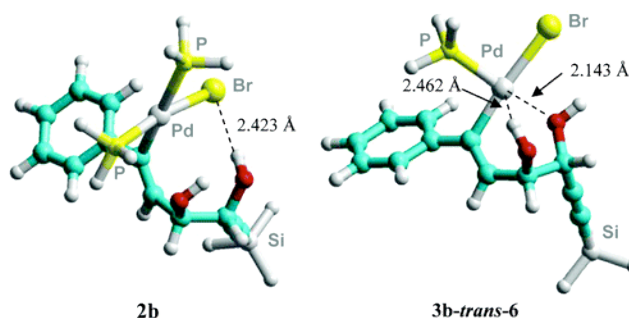


Figure 13. Structures optimisées pour les intermédiaires **2b** et **3b-trans-6**

Mais il ne s'agit pas de l'espèce intermédiaire la plus stable. En effet deux types de structures du produit de l'addition oxydante peuvent être envisagés : des châssis moléculaires tétra- ou pentacoordinés. Le choix le plus intuitif repose sur une espèce tétracoordonnée comportant le vinyle, le brome, et deux phosphines autour du palladium (**2**). Mais il est tout à fait envisageable d'imaginer un intermédiaire dans lequel une phosphine additionnelle est dissociée, et la triple liaison ou même l'atome d'oxygène est coordonnée au palladium.^{275, 276}

Les structures correspondantes sont représentées sur la Figure 14.

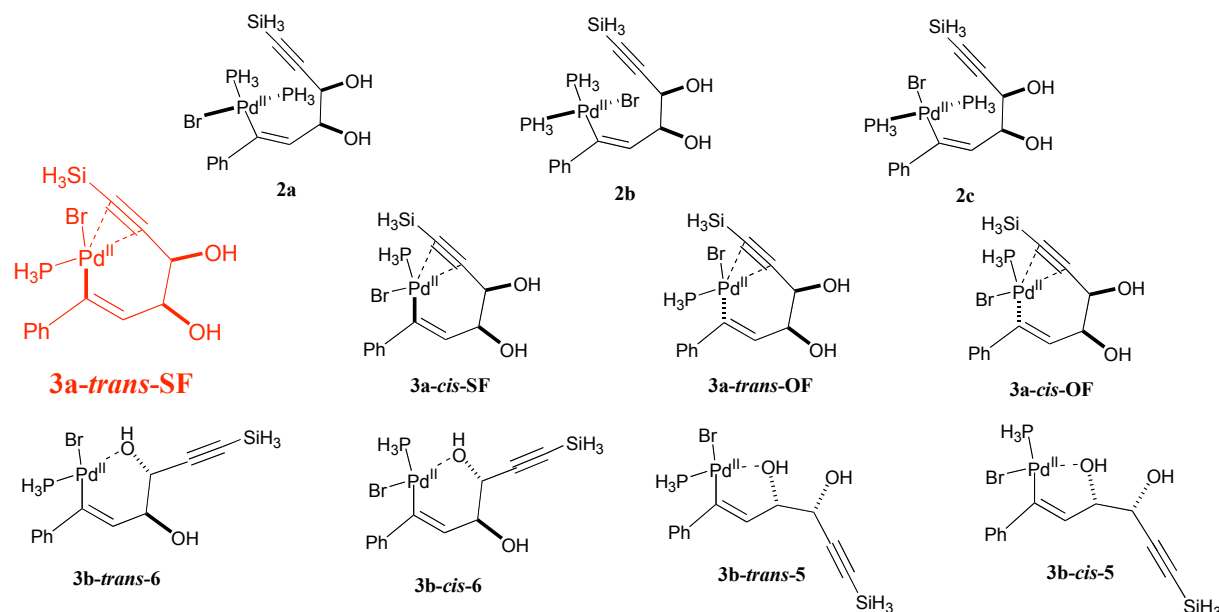


Figure 14. Représentations schématiques des structures **2** et **3**

2a et **2b** sont des rotamères au niveau des biphosphines, où les deux ligands se retrouvent en *cis* mais avec un positionnement du brome différent. Dans **2c**, les deux ligands phosphines sont en *trans*. Au niveau des complexes monophosphinés, la triple liaison **3a** ou le groupement hydroxy **3b** sont coordonnés au métal. En outre, il y a quatre stéréoisomères possibles pour chacun d'eux. Dans **3a**, l'atome de Br peut être en *cis* ou en *trans* par rapport à la triple liaison; l'atome de palladium peut également être orienté du même côté (SF) ou à l'opposé (OF) des groupements hydroxyles. Dans **3b**, l'atome de Br peut être encore *cis* ou *trans* par rapport à l'alcyne, et la coordination des hydroxyles conduit à des palladacycles à 5 ou 6 chaînons en fonction de l'alcool engagé. Les valeurs obtenues révèlent que la dissociation d'une phosphine de l'isomère **2** est énergétiquement défavorable, mais facilitée d'un point de vue entropique. Pour les monophosphines, les isomères sont plus stables ou équivalents aux isomères biphosphines (valeur DG), et la structure **3b-trans** paraît la plus adéquat (valeur des ΔG). Précisons cependant que les effets entropiques sont exagérés dans une phase gazeuse, qui a été utilisée pour les calculs, par rapport à un milieu solvaté. De plus, toutes les tentatives d'optimisation des intermédiaires biphosphines pentacoordinés, dans lesquels la triple liaison et la deuxième phosphine sont liés à l'atome de palladium, ont menés invariablement aux complexes **3a** tétracoordinés avec une phosphine ligand.

La cyclocarbopalladation ne peut avoir lieu que si la triple liaison et la liaison Pd-C sont en *cis* l'une par rapport à l'autre. Les isomères **3b** sont donc à exclure puisqu'ils éloignent la triple liaison de l'atome de palladium. Pour compléter, il s'avère que l'étape d'échange Pd/H qui suit la cyclisation intramoléculaire ne peut passer par des intermédiaires biphosphines, et l'attention s'est tournée exclusivement vers l'isomère **3a** monophosphine.

Par la suite, un effort important de modélisation a été réalisé pour cette étape d'insertion de la triple liaison sur les quatre isomères proposés **3a**. Les structures correspondantes des intermédiaires et des états de transitions sont montrées dans la Figure 15 (y compris quelques distances significatives). Pour chaque nouvel intermédiaire **4** formé, le quatrième site de coordination du palladium (II) est occupé par une interaction Pd-benzyle, très forte : 2.433 Å de distance entre l'atome de Pd et le C benzylique pour le complexe **4-cis-SF**. Cette interaction implique clairement le système π du phényle, puisque l'atome de palladium se trouve au-dessus du carbone-*ortho*, perpendiculaire au plan de l'aromatique.

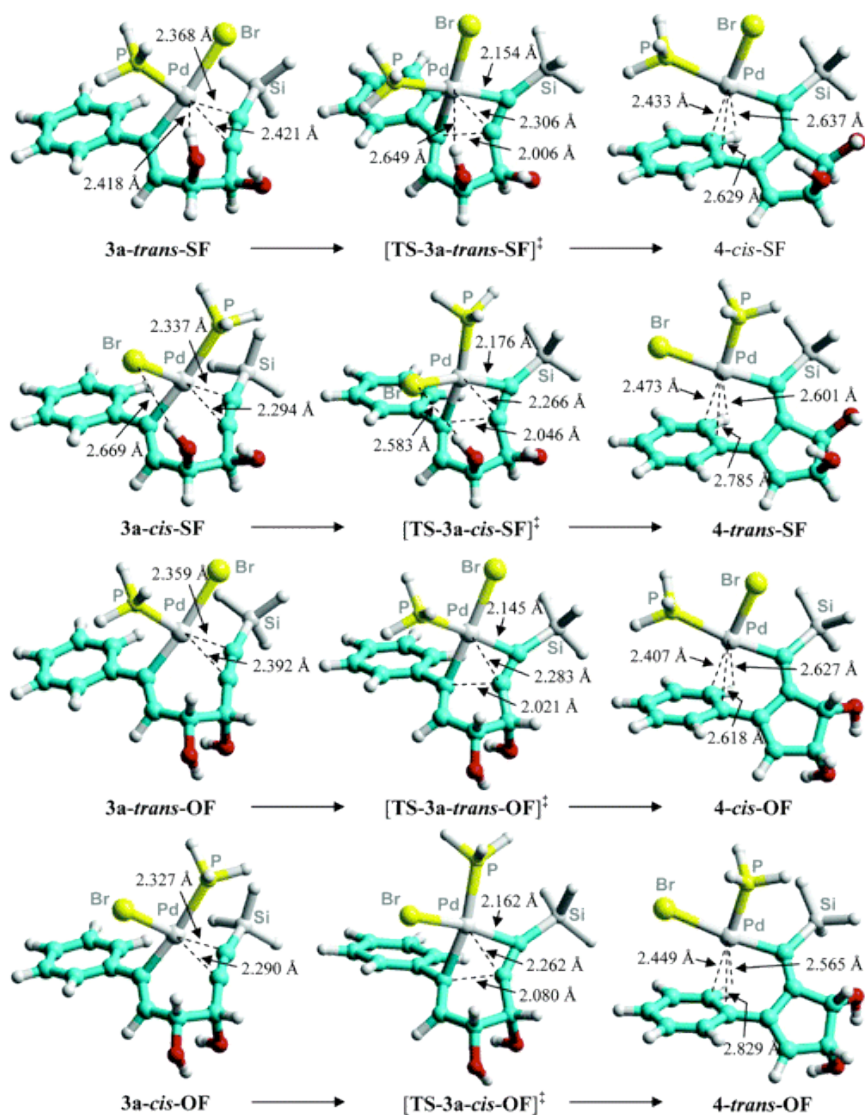
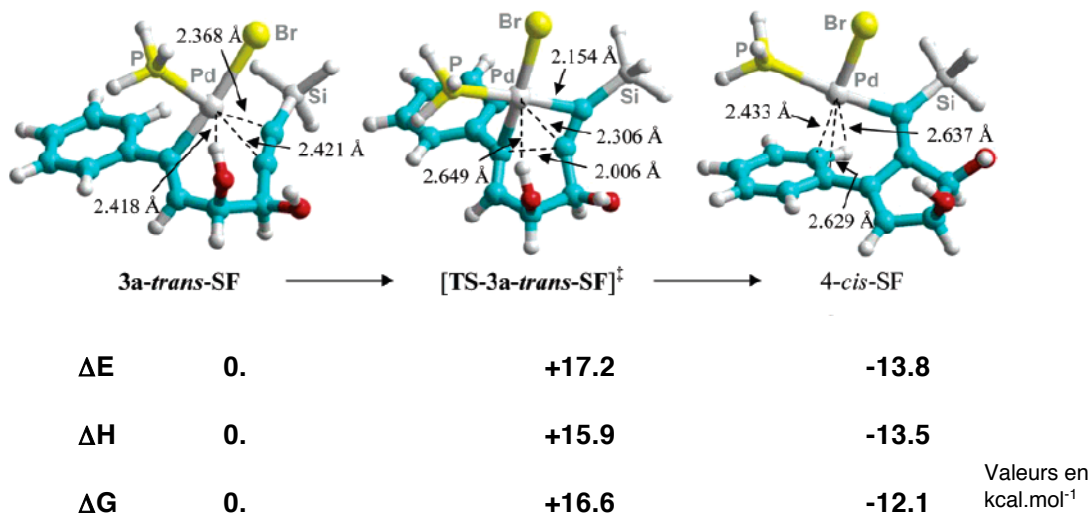


Figure 15. Structures optimisées des intermédiaires réactionnels de la cyclocarbopalladation

Au niveau des états de transition (TS) à 6 chaînons de configuration demi-chaîse, la distance interatomique des deux carbones qui formeront la nouvelle liaison C-C du cycle à cinq chaînons se situe entre 2,00 et 2,10 Å en fonction de l'isomère considéré. La barrière d'énergie pour cette réaction est de moins de 20 kcal.mol⁻¹ et ce processus est donc exothermique (Figure 15). La barrière d'énergie est la plus favorable pour les isomères **3a-cis-Sf** et **3a-trans-SF**, puisque par rapport aux isomères **3a-cis-OF** et **3a-trans-OF**, les énergies relatives de transitions sont beaucoup plus basses en énergie de 4 kcal.mol⁻¹ et les intermédiaires sont ainsi plus stables.

Figure 16 représente le profil énergétique du passage de **3a-trans-SF** vers **4a-cis-SF** lors de l'étape de cyclocarbopalladation.

L'étape de cyclocarbopalladationFigure 16. Profil énergétique un passage de *3a-trans-SF* vers *4a-cis-SF***I.3.2. L'étape clef : l'activation aromatique CH**

La réaction tandem étudiée jusqu'à présent conduit au couplage d'un groupement vinylique (par transmétallation du tributylvinylstannane) sur le phényle par assistance du palladium. Cela nécessite obligatoirement la relocalisation du métal entre le vinyle interne formé après la cyclocarbopalladation et le phényle. Deux mécanismes possibles sont proposés pour conduire une telle migration :

un processus en deux étapes qui commence par l'oxydation du groupement phényle par le vinylpalladium pour former un hydriphénylvinyl Pd(IV) intermédiaire **5**. Elle se termine par l'élimination réductrice C-H pour former l'arylpalladium (II) **6**.

un processus en une étape où l'état d'oxydation du palladium est maintenu à + 2. Ce cas particulier pourrait être considéré comme une réaction de métathèse d'une liaison sigma CH avec le liaison C-Pd ou un déplacement 1,5 concomitant de l'hydrogène et du palladium.

I.3.2.1. Hypothèse d'un intermédiaire Pd IV

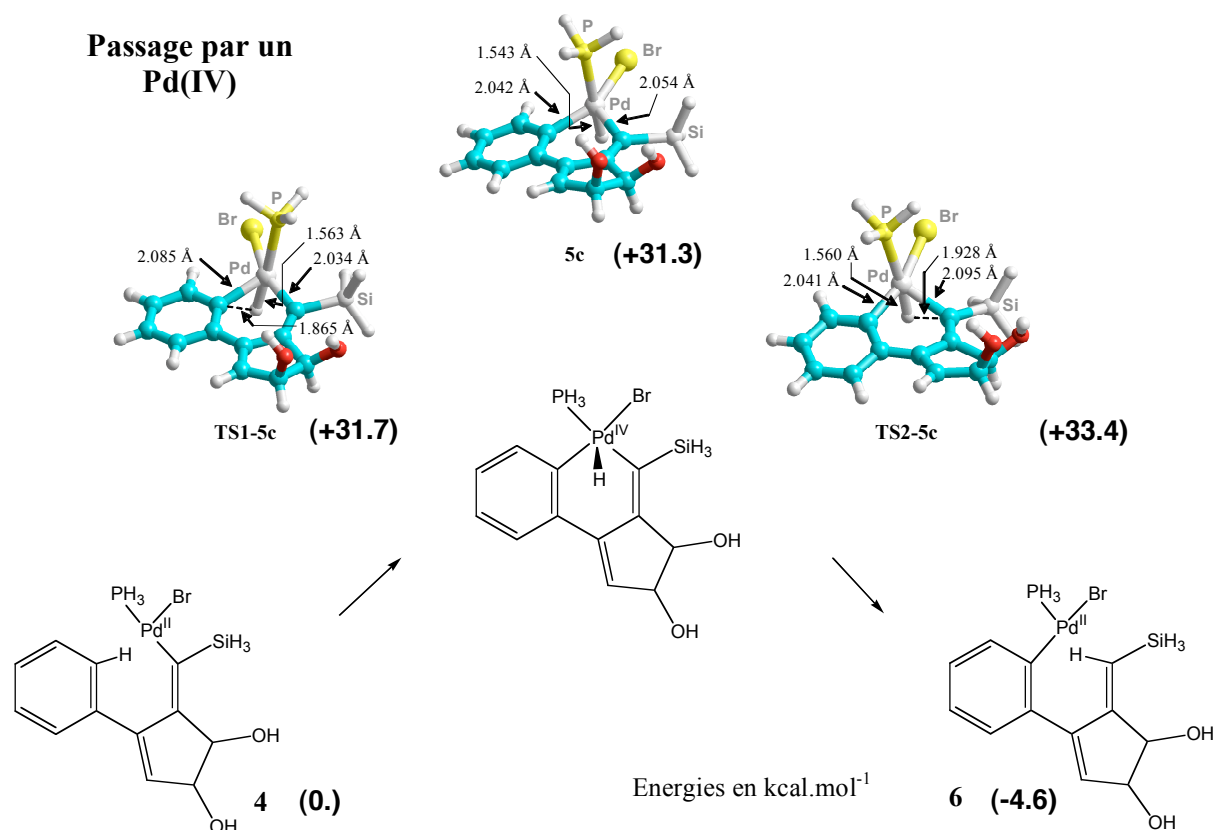


Schéma 167. Passage par un Pd (IV)

Pour l'intermédiaire du palladium (IV) que nécessite le mécanisme en deux étapes, le métal est coordonné simultanément avec les deux atomes de carbone, pour former une structure à 6 chaînons **5** (Schéma 167). De tous les isomères possibles, seules six structures sont suffisamment viables ; et deux types de géométrie autour du palladium peuvent être adoptés: une pyramide carrée ou bien une bipyramide trigonale. Ils sont cependant haut en énergie avec plus de 30 kcal.mol⁻¹, et doivent être défavorisés. Les états de transition de l'addition oxydante de **4** à **5**, **TS1-5** et de l'élimination réductrice de **5** à **6**, **TS2-5** devront être encore plus haut en énergie. La structure de palladium (IV) la plus stable a été obtenue avec **5c** qui a la plus basse énergie calculée (+31,1 kcal.mol⁻¹). Cette valeur est à comparer avec les résultats propres à la voie d'activation passant exclusivement par un Pd (II).

I.3.2.2. Hypothèse d'un échange Pd/H

Passage par un Pd(II)

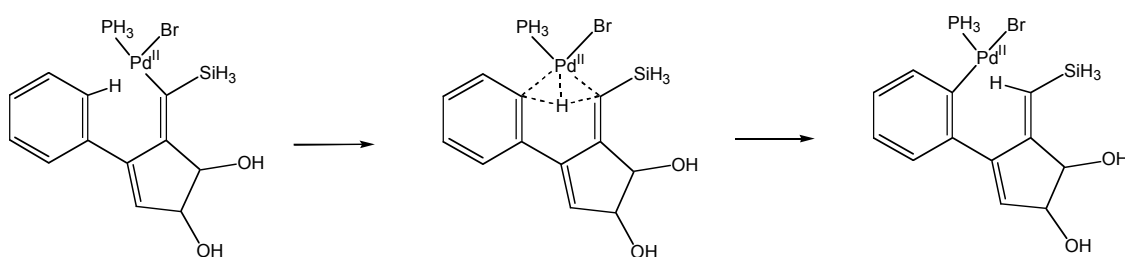
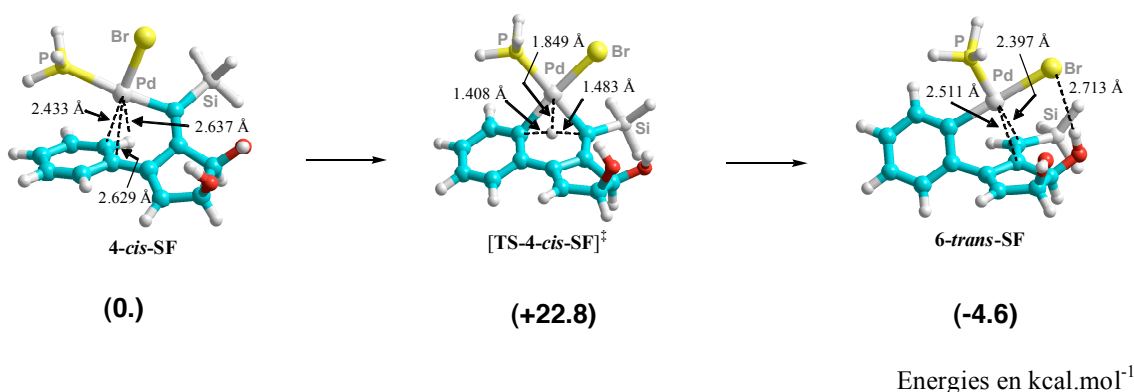


Schéma 168. Passage par un palladium (II)

Tous les processus sont exothermiques, les barrières d'énergies sont relativement basses et les états d'énergies sont compris entre 18 et 24 kcal.mol⁻¹. Ainsi, les valeurs sont bien inférieures à celles qui sont retrouvées dans le passage par un Pd(IV).

Les états de transition **TS-4** adoptent tous une géométrie apparentée à celle correspondant aux intermédiaires de Pd(IV) (comparer schéma 158-59), avec une structure à 6 chaînons adoptant une configuration demi-chaise. Les deux distances Pd...C sont tout à fait semblables à la gamme des liaisons Pd-C typiques : 2.159 et 2.191 Å pour Pd...C_{vinyle} et Pd...C_{phényle}. En revanche la grande différence de l'état de transition se retrouve au niveau de l'atome d'hydrogène qui est transféré. Il n'est plus au dessus du plan de PdBrPC₂, mais il se trouve dans le même axe que le plan C_{phényl}PdC_{vinyl} à égale distance des deux carbones. L'angle dièdre de la liaison avec le plan C_{phényl}PdC_{vinyl} n'est que de 23° et une distance de 1,408 et 1,483 Å sépare respectivement l'hydrogène des carbones arylique et vinylique.

Ainsi, bien que ce procédé de transfert corresponde formellement à un processus de métathèse d'une liaison σ d'un C-phényl-H avec la liaison Pd-C_{vinyl}, il est préférable de considérer ce mécanisme comme un transfert de proton entre les deux atomes de carbones vinyliques et aromatiques chargés négativement.

I.4. Le processus dans son ensemble

Le Schéma 169 récapitule le processus général qui commence à partir des isomères **3 a** qui, nous l'avons vu, sont beaucoup plus favorables que les autres isomères. Le zéro d'énergie correspond au ΔG initial de **3 a-trans-SF**.

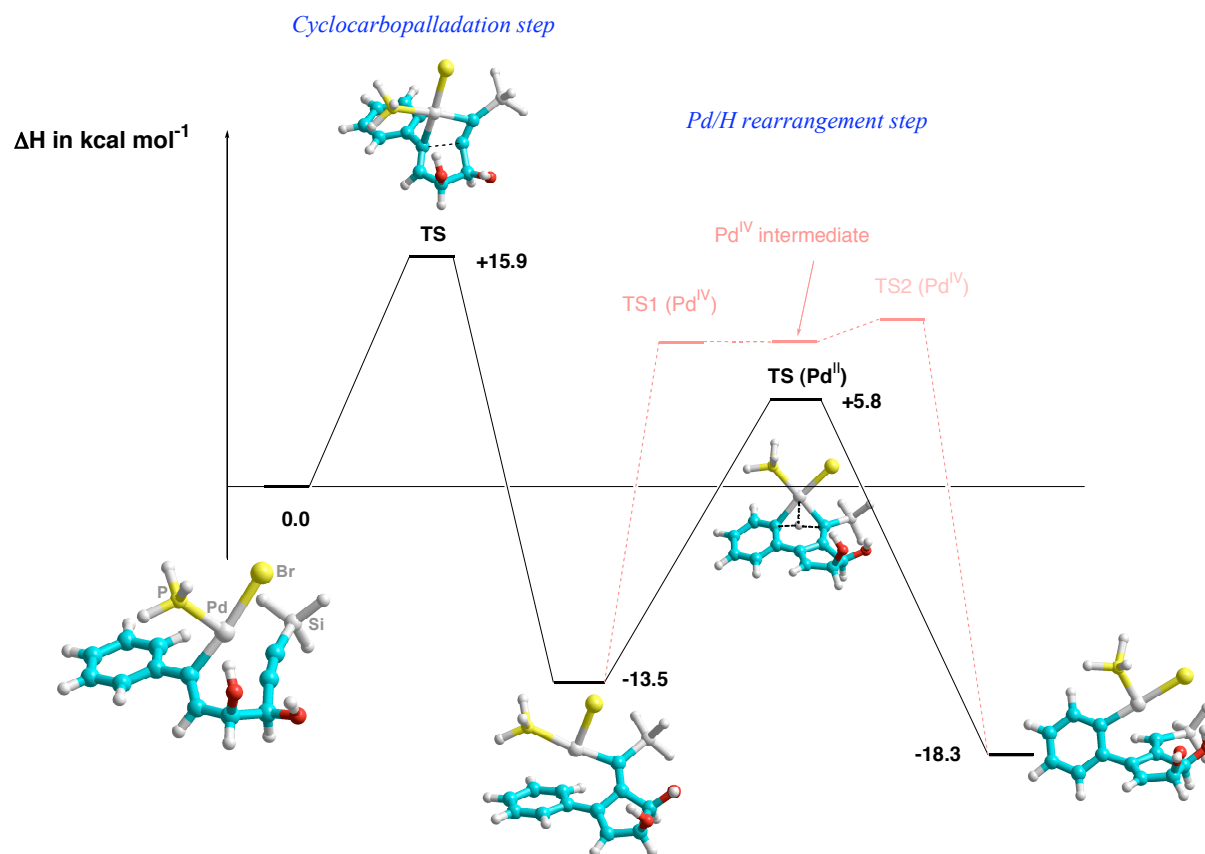


Schéma 169. Profil d'énergies général à partir des isomères **3a**.

Les états de transition de l'étape de cyclocarbopalladation sont intrinsèquement plus hauts en énergie que les états de transition rencontrés au moment de l'échange Pd/H (Schéma 169). Ces deux étapes sont cependant facilement réalisables (et prouvées par les expériences) puisque leur barrière d'énergie est de l'ordre de 20 kcal.mol⁻¹ (ou moins). Notons tout de même que la barrière d'énergie est plus grande dans le réarrangement Pd/H que dans la cyclocarbopalladation. Ces deux étapes sont exothermiques ainsi que le processus global (près 20 kcal.mol⁻¹).

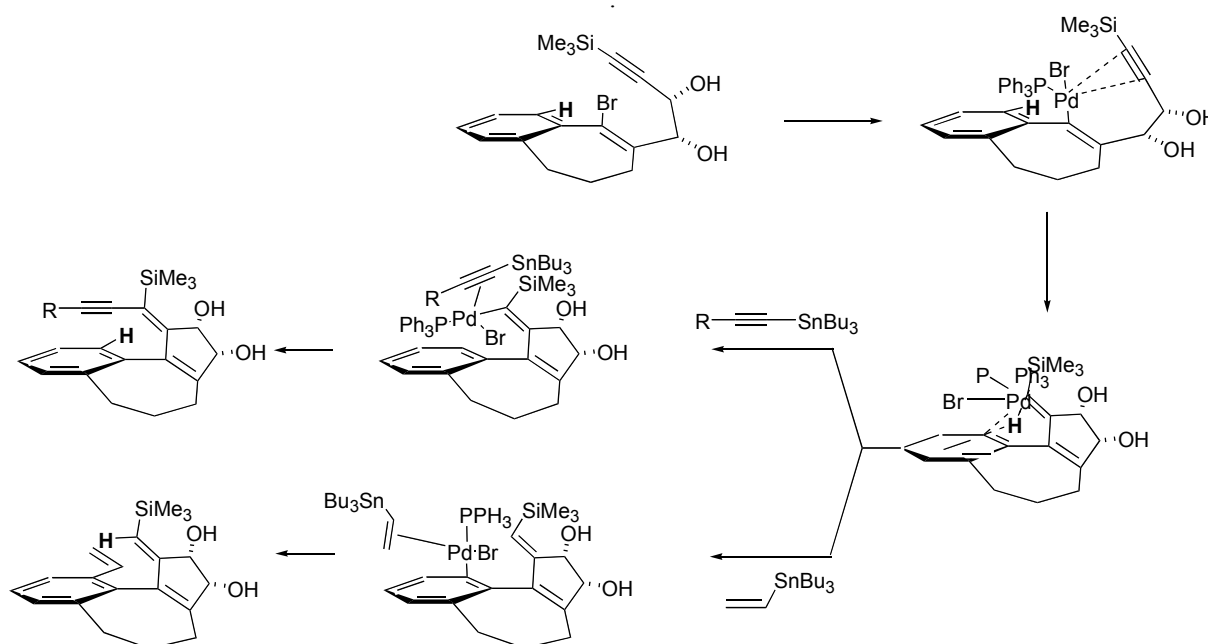
Bien que les profils d'énergie soient tout à fait semblables entre les quatre isomères étudiés **3a-cis,trans-SF,OF** (puisque'ils diffèrent seulement de quelques kcal.mol⁻¹); le processus global sera cinétiquement favorable pour les isomères **3a-trans-sf** et **3a-cis-sf**, la barrière d'activation étant plus importante au moment de la première étape pour les autres intermédiaires. Pour ces deux isomères, les états de transition correspondant aux étapes de cyclocarbopalladation et de migration 1,5 du palladium sont les plus bas. Ainsi, en regardant

les valeurs des énergies relatives de ces deux voies mécanistiques, *nous pouvons conclure que le processus direct du réarrangement Pd/H, ne modifiant pas l'état d'oxydation du Pd(II), est largement favorisé par rapport au mécanisme en deux étapes passant par un Pd(IV).*

Les calculs théoriques sur l'étape suivante de couplage de Stille n'ont pas permis de trouver de différences majeures entre l'insertion d'un vinylstannane et d'un alcyne stannane au niveau du vinylpalladium **4** et de l'arylpalladium **5**. L'étude sur la substrat-dépendance est beaucoup plus difficile à mettre en place car différentes géométries des complexes et des isomères doivent être envisagées. L'influence de l'angle d'attaque de l'organostannane sur le palladium pourrait être également pris en compte. De même, de nouveaux résultats expérimentaux ont montré, que la présence dans le milieu réactionnel des deux organostannanes conduisait exclusivement au produit **186** issu du couplage de l'alcyne stannane après 20 min d'exposition aux micro-ondes. Des facteurs cinétiques semblent également entrer en jeu et cette étude est actuellement en cours.

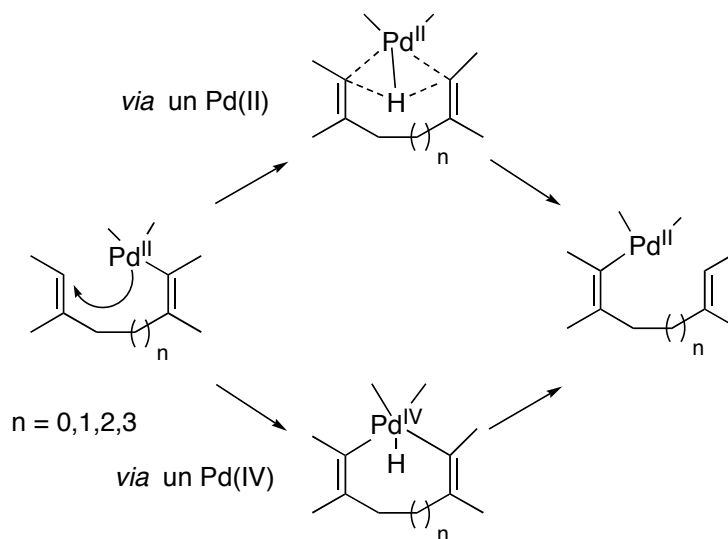
II. Conclusion et perspectives

Dans cette deuxième partie, le choix des substrats de départ ont permis d'élargir les perspectives de la cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig à l'activation aromatique CH par migration 1,5 du palladium sans précédent dans la littérature. Nous avons ainsi développé une nouvelle méthodologie efficace pour l'accès à des systèmes polycycliques et polyaromatiques de type 5-7-5 et 5-6-5, au départ de substrats aisément préparés. L'intérêt porté à cette réaction, a été accentué par la découverte de sa substrat-dépendance en fonction des dérivés stannylés présents.



L'étude théorique a permis de mieux appréhender le mécanisme réactionnel de la réaction tandem de cyclocarbopalladation et d'activation CH passant par un palladium (II). Le nombre

limité d'exemples sur la migration du palladium entre des aryles ou des vinyles constituent un défi intéressant, qui est renforcé par les résultats obtenus *in silico* sur des migrations 1,4 ; 1,5 ; 1,6 et 1,7 du palladium.²⁷⁷



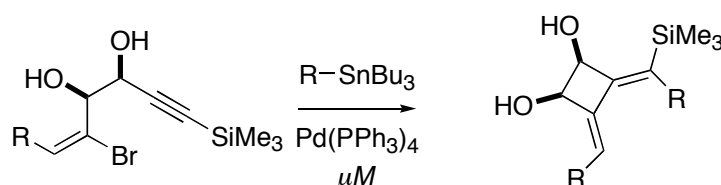
Ces travaux ont fait l'objet de deux publications : dans *Organic Letters* et le *Journal of American Chemical Society*.^{278, 279}

Conclusion Générale

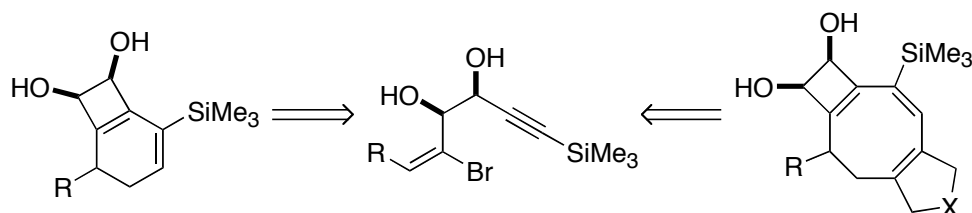
Le développement de méthodologies permettant d'augmenter la complexité moléculaire est l'un des enjeux majeurs de ces dernières années. Parmi elles, les transformations séquentielles monotopes métallocatalysées sont capables d'induire des changements structuraux importants. Les réactions palladocatalysées en font partie puisque leurs efficacités et leurs attractivités en terme d'économie d'atomes sont reconnues. Mais leur étendue n'a pas été complètement explorée et c'est dans cette thématique générale que s'est inscrit l'objectif de ce travail.

Ces travaux de thèse nous ont permis de mettre en évidence et de développer deux méthodologies expéditives basées sur des cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig ou 5-*exo*-dig, terminées par un couplage de Stille ou bien d'une activation aromatique CH, pour la synthèse de composés polycycliques complexes. Ces méthodologies ont été appliquées à des substrats originaux facile à mettre en œuvre, qui présentent une fonction diol propargylique ainsi qu'une fonction bromure de vinyle cyclique ou acyclique.

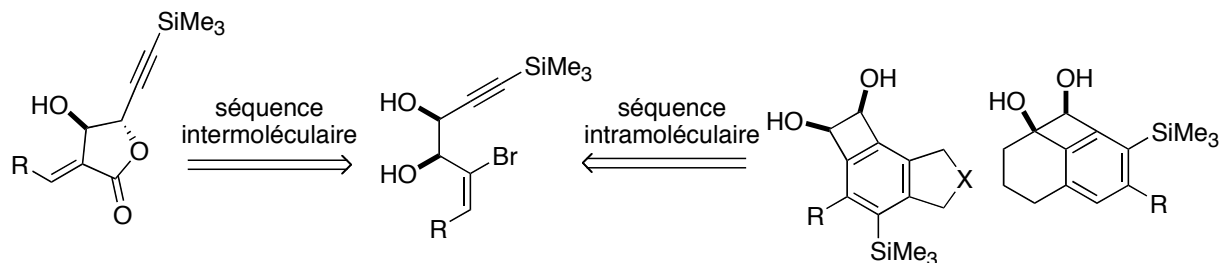
Dans une première étude, nous avons examiné la réaction tandem de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/couplage de Stille appliquée à des diols γ -bromopropargyliques acycliques. Nous nous sommes particulièrement intéressés à déterminer les conditions réactionnelles compatibles avec une irradiation aux micro-ondes. Nous avons ainsi synthétisé par cette méthode rapide et efficace différents bisalkylidène-cyclobutane-diols.



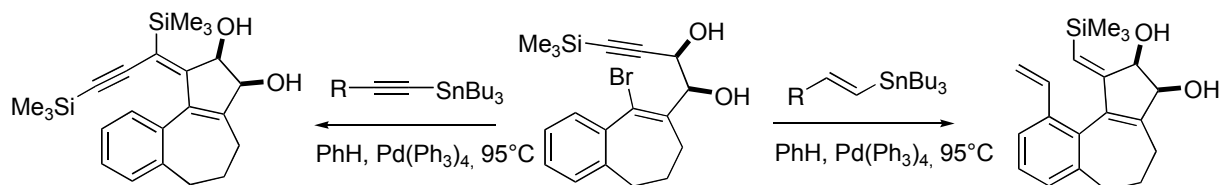
Selon le diène stannylé utilisé, une électrocyclisation à 6 ou 8 électrons π peut avoir lieu en créant un nouveau cycle à 6 ou 8 chaînons. La séquence réactionnelle est prolongée et la réaction offre un accès simple à de nouveaux composés bicycliques en une seule opération.



À partir de ces résultats, nous avons élargi le potentiel de cette réaction tandem en modifiant ou bien en allongeant la réaction de terminaison. Après avoir tenté des couplages intermoléculaires, comme des carbonylations ou des réactions péricycliques, nous avons appliqué une approche intramoléculaire sur des substrats originaux pour obtenir des systèmes aromatiques polysubstitués. Deux voies d'accès ont ainsi été développées.



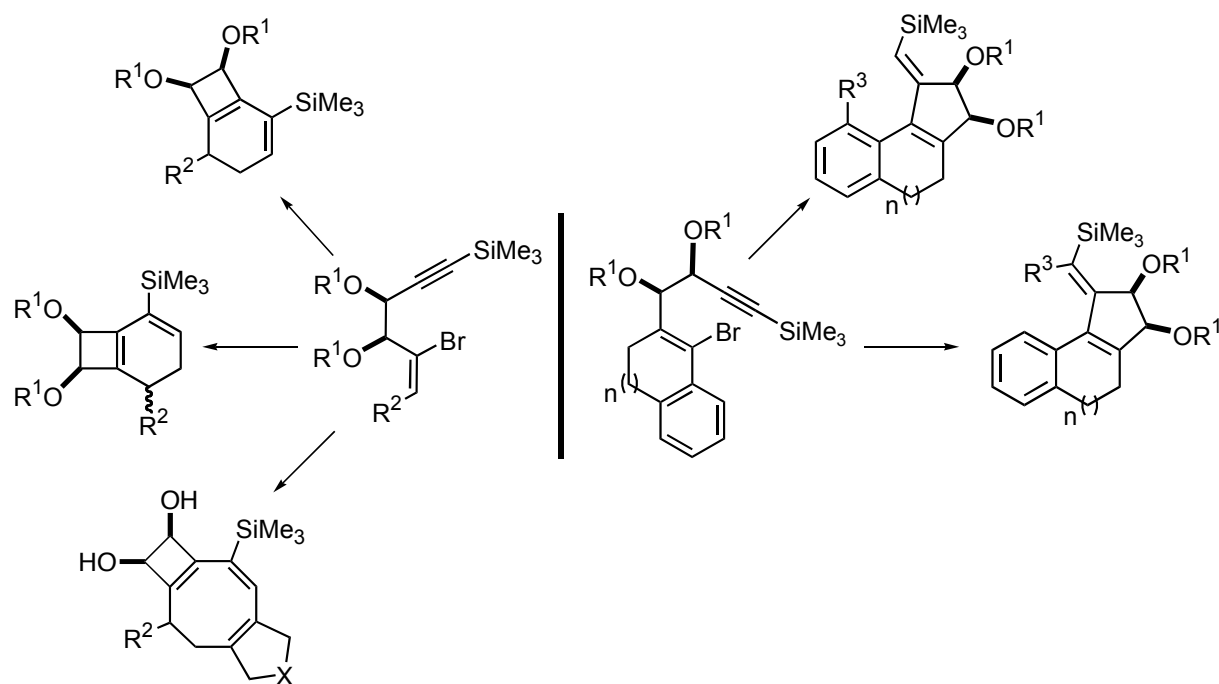
Dans une deuxième partie, à partir de ces résultats encourageants, nous avons envisagé la possibilité d'une réaction tandem de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivie d'une activation aromatique CH et terminée par un couplage de Stille. Celle-ci n'a pas conduit au résultat escompté, néanmoins la séquence de cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig/activation aromatique CH par migration 1,5 du palladium/couplage de Stille a été validé par les résultats expérimentaux. Au départ des diols β -bromo-propargyliques aromatiques, les produits de substitution aromatique sont obtenus lorsque des vinylstannanes sont utilisés. Dans un deuxième temps, un effort considérable a été entrepris afin d'évaluer l'influence de la taille du cycle, de la stéréochimie de diol, de sa protection sur cette nouvelle réaction tandem.



Nous avons également démontré la substrat-dépendance de cette réaction. En effet, en fonction des dérivés stannylés présents, on peut différencier les produits finaux : la substitution sur l'aromatique n'est observée qu'en présence de substrats type $C\ sp^2$ - $\text{Sn}(\text{Bu})_3$ et $C\ sp^3$ - $\text{Sn}(\text{Bu})_3$.

Cette étude a été complétée par des calculs de modélisation moléculaire des espèces organométalliques. Elle a permis de comprendre le mécanisme réactionnel de la migration 1,5 de palladium par activation CH aromatique. Le palladacycle ainsi formé, accompagne l'hydrogène activé au travers de sa sphère de coordination de la position aromatique vers la position vinylique. Cette idée a été confirmée par l'expérience de marquage au deutérium du diol de départ où le transfert isotopique est totale.

Pour conclure, nous avons démontré l'attractivité de la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo-dig* et 5-*exo-dig* réalisée à partir d'alcool bromopropargylique. L'efficacité de cette méthode a été par la suite étendue à d'autres cascades réactionnelles. Elle permet ainsi en une seule étape de former plusieurs liaisons carbone-carbone avec une tolérance à d'autres groupements réactionnels. L'extension à l'activation CH aromatique, économe en termes d'atomes est un exemple d'extension.



Références bibliographiques

1. Negishi, E.-i.; Editor, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Volume 1*. **2002**.
2. Negishi, E.-i.; Editor, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Volume 2*. **2002**.
3. Heck, R. F.; Nolley Jr, J. P., Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.
4. Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A., Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
5. Tietze, L. F.; Beifuss, U., Sequential transformations in organic chemistry: a synthetic strategy with a future. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 131-163.
6. Cornforth, J. W., The trouble with synthesis. *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 157-70.
7. Browning, R. G. New methods for transition metal-mediated and transition metal-catalyzed organic synthesis. **2003**.
8. Koerner Von Gustorf, E. A.; Grevels, F.-W.; Fischler, I.; Editors, *The Organic Chemistry of Iron, Vol. 2*. **1981**.
9. Yorimitsu, H.; Oshima, K., New synthetic reactions catalyzed by cobalt complexes. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 441-449.
10. Wu, Y.-T.; Kurahashi, T.; De Meijere, A., Some recent applications of Fischer carbene-metal complexes in organic synthesis. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5900-5911.
11. Wessjohann, L. A.; Scheid, G., Recent advances in chromium(II)- and chromium(III)-mediated organic synthesis. *Synthesis* **1999**, 1-36.
12. Zhang, Z., Nickel(0) catalysts in organic synthesis. *Synlett* **2005**, 877-878.
13. Deng, W.; Liu, L.; Guo, Q.-X., Recent progress in copper-catalyzed cross-coupling reactions. *Youji Huaxue* **2004**, *24*, 150-165.
14. Ley, S. V.; Thomas, A. W., Modern synthetic methods for copper-mediated C(aryl)-O, C(aryl)-N, and C(aryl)-S bond formation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400-5449.
15. Trost, B. M.; Frederiksen, M. U.; Rudd, M. T., Ruthenium-catalyzed reactions - a treasure trove of atom-economic transformations. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6630-6666.
16. Murahashi, S.-I., *Ruthenium in Organic Synthesis*. **2004**.
17. Wender, P. A.; Gamber, G. G.; Williams, T. J., Rhodium(I)-catalyzed [5+2], [6+2], and [5+2+1] cycloadditions: new reactions for organic synthesis. *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions* **2005**, 263-299.
18. Robinson, J. E., Rhodium(I)-catalyzed [4+2] and [4+2+2] carbocyclizations. *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions* **2005**, 241-262.
19. Larock, R. C., Palladium-catalyzed annulation of alkynes. *Topics in Organometallic Chemistry* **2005**, *14*, 147-182.
20. Curtin, D. Y., Stereochemical control of organic reactions. Differences in the behavior of diastereomers. I. Ethane derivatives. The cis effect. *Rec. Chem. Prog* **1954**, *15*, 111-128.
21. Fauvarque, J. F.; Pfluger, F.; Troupel, M., Kinetics of oxidative addition of zerovalent palladium to aromatic iodides. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *208*, 419-27.

22. Amatore, C.; Jutand, A.; Khalil, F.; M'Barki, M. A.; Mottier, L., Rates and mechanisms of oxidative addition to zerovalent palladium complexes generated in situ from mixtures of Pd(0)(dba)₂ and triphenylphosphine. *Organometallics* **1993**, *12*, 3168-3178.
23. Negishi, E.; Knochel, P.; Jones, P., *Organozinc Reagents*. In Oxford University Press, New York, (1999): pp 213-243.
24. Miyaura, N.; Suzuki, A., Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
25. Diederich, F.; Stang, P. J.; Editors, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*. **1998**.
26. Kumada, M.; Tamao, K.; Sumitani, K., Phosphine-nickel complex catalyzed cross-coupling of Grignard reagents with aryl and alkenyl halides: 1,2-dibutylbenzene. *Organic Syntheses* **1978**, *58*, 127-33.
27. Hartwig, J. F., Synthesis, structure, and reactivity of a palladium hydrazonato complex: a new type of reductive elimination reaction to form C-N bonds and catalytic arylation of benzophenone hydrazone. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2090-2093.
28. Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L., Rational Development of Practical Catalysts for Aromatic Carbon-Nitrogen Bond Formation. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805-818.
29. Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V., The Heck reaction as a sharpening stone of palladium catalysis. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066.
30. Cabri, W.; Candiani, I., Recent Developments and New Perspectives in the Heck Reaction. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2-7.
31. Scott, W. J.; Crisp, G. T.; Stille, J. K., Palladium-catalyzed coupling of vinyl triflates with organostannanes. A short synthesis of pleraplysillin-1. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4630-2.
32. Crisp, G. T., Variations on a theme—recent developments on the mechanism of the Heck reaction and their implications for synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 427-436.
33. Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T., Catalytic asymmetric arylation of 2, 3-dihydrofuran with aryl triflates. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1417-1419.
34. Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M., On the role of silver salts in asymmetric Heck-type reaction. A greatly improved catalytic asymmetric synthesis of cis-decalin derivatives. *Chem. Lett.* **1990**, 1953-1954.
35. Larock, R. C.; Babu, S., Synthesis of nitrogen heterocycles via palladium-catalyzed intramolecular cyclization. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5291-4.
36. Baldwin, J. E., Rules for ring closure. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, *18*, 734-736.
37. de Meijere, A.; Bräse, S., Palladium in action: domino coupling and allylic substitution reactions for the efficient construction of complex organic molecules. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 88-110.
38. Overman, L. E.; Renaldo, A. F., Mechanism of the palladium dichloride catalyzed cope rearrangement of acyclic dienes. A substituent effect study. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3945-3949.
39. Bräse, S., Synthesis of Bis (enolnonaflates) and their 4-exo-trig-Cyclizations by Intramolecular Heck Reactions. *Synlett* **1999**, 1654, 1656.
40. Grigg, R.; Stevenson, P.; Worakun, T., Regiospecific formation of 1,3-dienes by the

palladium-catalyzed intra- and intermolecular coupling of vinyl halides. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2049-54.

41. Moreno-Manas, M.; Pleixats, R.; Roglans, A., Ethyl N-(diphenylmethylene)glycinate as anionic glycine equivalent. Transition metal mediated preparation of bicyclic and tricyclic α,α -disubstituted α -amino acids and derivatives. *Liebigs Annalen* **1995**, 1807-14.

42. O'Connor, B.; Zhang, Y.; Negishi, E.; Luo, F. T.; Cheng, J. W., Metal promoted cyclizations. 20. Palladium catalyzed cyclization of alkenyl and aryl halides containing α,β -unsaturated carbonyl groups via intramolecular carbopalladation. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3903-6.

43. Zhang, Y.; O'Connor, B.; Negishi, E., Metal-promoted cyclization. 21. Palladium-catalyzed procedures for [3+ 2] annulation via intramolecular alkenylpalladation and arylpalladation. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5588-5590.

44. Toyota, M.; Nishikawa, Y.; Fukumoto, K., An expeditious and efficient formal synthesis of (+)-aphidicolin. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6495-8.

45. Ripa, L.; Hallberg, A., Intramolecular Enantioselective Palladium-Catalyzed Heck Arylation of Cyclic Enamides. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 595-602.

46. Meyer, F. E.; Ang, K. H.; Steinig, A. G.; de Meijere, A., Sequential Heck and Diels-Alder reactions: facile construction of bicyclic systems in a single synthetic operation. *Synlett* **1994**, 191-3.

47. Ang, K. H.; Braese, S.; Steinig, A. G.; Meyer, F. E.; Llebaria, A.; Voigt, K.; de Meijere, A., Versatile synthesis of bicyclo[4.3.0]nonenes and bicyclo[4.4.0]decenes by a domino Heck-Diels-Alder reaction. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11503-11528.

48. Odle, R.; Blevins, B.; Ratcliff, M.; Hegedus, L. S., Conversion of 2-halo-N-allylanilines to indoles via palladium(0) oxidative addition-insertion reactions. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2709-10.

49. Tietze, L. F.; Grote, T., Synthesis of (+)-N2-(benzenesulfonyl)-CPI, the protected A-unit of the antitumor antibiotic CC-1065, by two metal-initiated cyclizations. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 192-196.

50. Matsuura, T.; Overman, L. E.; Poon, D. J., Catalytic Asymmetric Synthesis of Either Enantiomer of the Calabar Alkaloids Physostigmine and Physovenine. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6500-6503.

51. Black, D. S. C.; Keller, P. A.; Kumar, N., Palladium-catalysed intramolecular cyclisation of 7-halo-N-allyl-indoles. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7601-7608.

52. Lebsack, A. D.; Link, J. T.; Overman, L. E.; Stearns, B. A., Enantioselective Total Synthesis of Quadrigemine C and Psycholeine. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9008-9009.

53. Rasolonjanahary, R.; Sevenet, T.; Gueritte Voegelein, F.; Kordon, C., Psycholeine, a natural alkaloid extracted from *Psychotria oleoides*, acts as a weak antagonist of somatostatin. *Eur J Pharmacol* **1995**, *285*, 19-23.

54. Farina, V.; Krishnan, B., Large rate accelerations in the stille reaction with tri-2-furylphosphine and triphenylarsine as palladium ligands: mechanistic and synthetic implications. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585-9595.

55. Lemaire-Audoire, S.; Savignac, M.; Dupuis, C.; Genet, J. P., Intramolecular Heck-type Reactions in Aqueous Medium. Dramatic Change in Regioselectivity. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2003-2006.

56. Owczarczyk, Z.; Lamaty, F.; Vawter, E. J.; Negishi, E., Apparent endo-mode cyclic

- carbopalladation with inversion of alkene configuration via exo-mode cyclization-cyclopropanation rearrangement. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10091-2.
57. Gaudin, J. M., Intramolecular Heck reaction with substrates possessing an allylic alcohol moiety. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6113-16.
58. Negishi, E.; Haring, L. S.; Owczarczyk, Z.; Mohamud, M. M.; Ay, M., Cyclic cascade carbopalladation reactions as a route to benzene and fulvene derivatives. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3253-6.
59. Kondo, K.; Sodeoka, M.; Mori, M.; Shibasaki, M., Asymmetric Heck Reaction: Catalytic Asymmetric Syntheses of Bicyclic Enones, Dienones and the Key Intermediate for Vernolepin. *Synthesis* **1993**, *1993*, 920-930.
60. Hong, C. Y.; Kado, N.; Overman, L. E., Asymmetric synthesis of either enantiomer of opium alkaloids and morphinans. Total synthesis of (-)- and (+)-dihydrocodeinone and (-)- and (+)-morphine. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11028-9.
61. Rawal, V. H.; Michoud, C.; Monestel, R., General strategy for the stereocontrolled synthesis of Strychnos alkaloids: a concise synthesis of (+)-dehydrotubifoline. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3030-1.
62. Rawal, V. H.; Michoud, C., An unexpected Heck reaction. Inversion of olefin geometry facilitated by the apparent intramolecular carbamate chelation of the s-palladium intermediate. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5583-4.
63. Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D., Palladium-catalyzed cross-coupling reactions in total synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489.
64. Jin, J.; Weinreb, S. M., Enantioselective Total Syntheses of the 5,11-Methanomorphanthridine Amaryllidaceae Alkaloids (-)-Pancracine and (-)-Coccinine. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2050-2051.
65. Jin, J.; Weinreb, S. M., Application of a stereospecific intramolecular allenylsilane imino ene reaction to enantioselective total synthesis of the 5,11-methanomorphanthridine class of Amaryllidaceae alkaloids. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5773-5784.
66. Tietze, L. F.; Schirok, H., Highly efficient synthesis of cephalotaxine by two palladium-catalyzed cyclizations. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1124-1125.
67. Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A., Total synthesis of baccatin III and taxol. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843-2859.
68. Sundberg, R. J.; Cherney, R. J., Synthesis of analogs of Iboga alkaloids. Investigation of electrophilic, palladium-catalyzed and radical cyclizations for preparation of 5, 6-homoiboga derivatives. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6028-6037.
69. Ma, S.; Negishi, E., Palladium-Catalyzed Cyclization of ω -Haloallenes. A New General Route to Common, Medium, and Large Ring Compounds via Cyclic Carbopalladation. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6345-6357.
70. Kucera, D. J.; O'Connor, S. J.; Overman, L. E., Total synthesis of (+)-scopadulcic acid A. An illustration of the utility of palladium catalyzed polyene cyclizations. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5304-6.
71. Grigg, R.; Brown, S.; Sridharan, V.; Uttley, M. D., Intermolecular Heck-Diels-Alder cascade processes of alkylallenes. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3247-3250.
72. Zhang, Y.; Wu, G. Z.; Agnel, G.; Negishi, E. I., One-step construction of fused tricyclic and tetracyclic structures from acyclic precursors via cyclic carbopalladation. *J. Am.*

Chem. Soc. **1990**, *112*, 8590-2.

73. Grigg, R.; Loganathan, V.; Sridharan, V.; Stevenson, P.; Sukirthalingam, S.; Worakun, T., Palladium catalyzed tandem cyclization-anion capture processes. Part 2. Cyclization onto alkynes or allenes with hydride capture. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11479-11502.

74. Wang, R. T.; Chou, F. L.; Luo, F. T., Stereoselective cyclization of (2-bromophenyl)- and (2-iodophenyl) alkynes catalyzed by palladium (0) complexes. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4846-4849.

75. Luo, F.; Wang, R., Conversion of 2-iodoaniline into (Z)-3-methylene-2, 3-dihydroindole derivatives. *Heterocycles* **1991**, *32*, 2365-2372.

76. Luo, F.; Wang, R., Stereoselective synthesis of (Z)-2, 3-dihydro-3-(arylmethylene) benzofurans via the palladium catalyzed insertion and cross coupling reaction of 1-iodo-2-(2-propynyloxy) benzene and arylzinc chloride. *Heterocycles* **1990**, *31*, 2181-2186.

77. Negishi, E.; Liu, F.; Diederich, F.; Stang, P. J., Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. In Wiley-VCH, New York, (1998): 1998.

78. Grigg, R.; Sridharan, V.; Wang, J.; Xu, J., N-prop-2-ynylmaleimide. Application to sequential one-pot Rh(I)-catalysed [2+2+2]-alkyne cyclotrimerisation-imine cycloaddition. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8967-8976.

79. Grigg, R.; Sandano, J. M.; Santhakumar, V.; Sridharan, V.; Thangavelanthum, R.; Thornton-Pett, M.; Wilson, D., Palladium-catalyzed tandem cyclization-anion capture processes. Part 3. Organoboron anion transfer agents. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11803-11826.

80. Nuss, J. M.; Rennels, R. A.; Levine, B. H., Transition-metal-catalyzed strategies for the synthesis of neocarzinostatin chromophore and analogs: intramolecular delivery of palladium controls construction of the biologically relevant dienediyne core. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6991-6992.

81. Burns, B.; Grigg, R.; Ratananukul, P.; Sridharan, V.; Stevenson, P.; Sukirthalingam, S.; Worakun, T., Regiospecific palladium-catalyzed tandem cyclization-anion capture processes. Stereospecific group transfer from organotin reagents. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5565-8.

82. Nakatsu, Y.; Kotake, Y.; Ohta, S., Tributyltin-induced cell death is mediated by calpain in PC12 cells. *Neurotoxicology* **2006**, *27*, 587-93.

83. Gennari, A.; Bol, M.; Seinen, W.; Penninks, A.; Pieters, R., Organotin-induced apoptosis occurs in small CD4(+)CD8(+) thymocytes and is accompanied by an increase in RNA synthesis. *Toxicology* **2002**, *175*, 191-200.

84. Stille, J. K., Palladium-catalyzed coupling reactions of organic electrophiles with organic tin compounds. *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504-19.

85. Scott, W. J.; Stille, J. K., Palladium-catalyzed coupling of vinyl triflates with organostannanes. Synthetic and mechanistic studies. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033-40.

86. Farina, V.; Roth, G. P., Recent advances in the Stille reaction. *Advances in Metal-Organic Chemistry* **1996**, *5*, 1-53.

87. Azarian, D.; Dua, S. S.; Eaborn, C.; Walton, D. R. M., Reactions of organic halides with R_3MMR_3 compounds (M = silicon, germanium, tin) in the presence of tetrakis(triarylphosphine)palladium. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *117*, C55-C57.

88. Kosugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T., Alkylation, arylation, and vinylation of acyl chlorides by means of organotin compounds in the presence of catalytic amounts of

- tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0). *Chem. Lett.* **1977**, 1423-4.
89. Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T., Reactions of allyltin compounds. III. Allylation of aromatic halides with allyltributyltin in the presence of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0). *Chem. Lett.* **1977**, 301-2.
90. Milstein, D.; Stille, J. K., A general, selective, and facile method for ketone synthesis from acid chlorides and organotin compounds catalyzed by palladium. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636-8.
91. Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J., The Stille reaction. *Organic Reactions* **1997**, *50*, 1-652.
92. Nicolaou, K. C.; Piscopio, A. D.; Bertinato, P.; Chakraborty, T. K.; Minowa, N.; Koide, K., Total synthesis of rapamycin. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 318-33.
93. Shair, M. D.; Yoon, T. Y.; Mosny, K. K.; Chou, T. C.; Danishefsky, S. J., The Total Synthesis of Dynemicin A Leading to Development of a Fully Contained Bioreductively Activated Eneidyne Prodrug. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9509-9525.
94. Kosugi, M.; Fugami, K., A historical note of the Stille reaction. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 50-53.
95. Urata, H.; Tanaka, M.; Fuchikami, T., Oxidative addition reaction of 1,3-dialkyl-5-fluoro-6-iodouracils with low-valent transition metal complexes. *Chem. Lett.* **1987**, 751-4.
96. Casado, A. L.; Espinet, P., On the Configuration Resulting from Oxidative Addition of RX to Pd(PPh₃)₄ and the Mechanism of the cis-to-trans Isomerization of [PdRX(PPh₃)₂] Complexes (R = Aryl, X = Halide). *Organometallics* **1998**, *17*, 954-959.
97. Casado, A. L.; Espinet, P.; Gallego, A. M., Mechanism of the Stille Reaction. 2. Couplings of Aryl Triflates with Vinyltributyltin. Observation of Intermediates. A More Comprehensive Scheme. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11771-11782.
98. Casado, A. L.; Espinet, P., Mechanism of the Stille Reaction. 1. The Transmetalation Step. Coupling of R₁I and R₂SnBu₃ Catalyzed by trans-[PdR₁IL₂] (R₁ = C₆Cl₂F₃; R₂ = Vinyl, 4-Methoxyphenyl; L = AsPh₃). *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978-8985.
99. Casado, A. L.; Espinet, P.; Gallego, A. M.; Martinez-Ilarduya, J. M., Snapshots of a Stille reaction. *Chem. Commun.* **2001**, 339-340.
100. Herrmann, W. A., N-heterocyclic carbenes. Part 31. N-heterocyclic carbenes: A new concept in organometallic catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290-1309.
101. Herrmann, W. A.; Kocher, C., Essays on organometallic chemistry. 9. N-Heterocyclic carbenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2162-2187.
102. Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L. S., On the Nature of the "Copper Effect" in the Stille Cross-Coupling. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905-11.
103. Casado, A. L.; Espinet, P., Quantitative Evaluation of the Factors Contributing to the "Copper Effect" in the Stille Reaction. *Organometallics* **2003**, *22*, 1305-1309.
104. Abelman, M. M.; Ardecky, R. J.; Nutt, R. F. Preparation of methionine sulfone and S-substituted cysteine sulfone derivatives as inhibitors of thrombin or Factor Xa. 95-US4954 9528420, 19950418., **1995**.
105. Takasu, K.; Ueno, M.; Ihara, M., Facile and Stereoselective Access to Nonracemic Tricyclic Cyclobutanes by Asymmetric Intramolecular Michael-Aldol Reaction: Thermodynamic Equilibrium and Activation by Iodonium Ion. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4667-4672.

106. Ihara, M.; Ohnishi, M.; Takano, M.; Makita, K.; Taniguchi, N.; Fukumoto, K., Novel construction of polycyclic systems fused to cyclobutane by tandem intramolecular Michael-aldol reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4408-4410.
107. Lo, P. C. K.; Snapper, M. L., Intramolecular [2 + 2]- Photocycloaddition/Thermal Fragmentation Approach toward 5-8-5 Ring Systems. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2819-2821.
108. Blaauw, R. H.; Briere, J.-F.; de Jong, R.; Benningshof, J. C. J.; van Ginkel, A. E.; Rutjes, F. P. J. T.; Fraanje, J.; Goubitz, K.; Schenk, H.; Hiemstra, H., Intramolecular [2+2] photocycloadditions as an approach towards the bicyclo[2.1.1]hexane substructure of solanoelepin A. *Chem. Commun.* **2000**, 1463-1464.
109. Nagaoka, H.; Shimano, M.; Yamada, Y., Total synthesis of (+-)-gibberellic acid. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 971-4.
110. Lorthiois, E.; Marek, I.; Normant, J. F., Intramolecular carbolithiation of silylated enynes. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6693-6694.
111. Bogen, S.; Fensterbank, L.; Malacria, M., Unprecedented Radical Cyclizations Cascade Leading to Bicyclo[3.1.1]Heptanes. Toward a New Generation of Radical Cascades. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5037-5038.
112. Piers, E.; Boehringer, E. M.; Yee, J. G. K., Novel synthesis of functionalised cyclobutane derivatives via intramolecular conjugate addition of alkenyltrimethylstannane functions to alpha, beta-alkynic esters mediated by copper (I) chlorid. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8642-8643.
113. Grigg, R.; Loganathan, V.; Santhakumar, V.; Sridharan, V.; Teasdale, A., Suppression of alkene isomerization in products from intramolecular Heck reactions by addition of thallium(I) salts. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 687-90.
114. Ichikawa, M.; Takahashi, M.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C., Total Synthesis of (-)-Incarvilline, (+)-Incarvine C, and (-)-Incarvillateine. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16553-16558.
115. Tan, J.-J.; Tan, C.-H.; Wang, Y.-Q.; Jiang, S.-H.; Zhu, D.-Y., Lindleyanin and bergapten-8-yl sulfate from *Pleurospermum lindleyanum*. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 117-121.
116. Adams, D. R.; Bhatnagar, S. P.; Cookson, R. C.; Tuddenham, R. M., Simple synthesis of the atlantones, ocimenones, tagetones, and filifolone from isoprene. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3197-200.
117. Warrenner, R. N., A personal perspective on norbornenes, cyclobutenes, and other ring-strained dienophiles in organic synthesis. *Advances in Strain in Organic Chemistry* **1997**, *6*, 97-138.
118. Finnegan, D.; Seigal, B. A.; Snapper, M. L., Preparation of Aliphatic Ketones through a Ruthenium-Catalyzed Tandem Cross-Metathesis/Allylic Alcohol Isomerization. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2603-2606.
119. Wu, Z.; Wheeler, D. R.; Grubbs, R. H., Living ring-opening metathesis polymerization of cyclobutene: the thermodynamic effect of a reversibly binding ligand. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 146-151.
120. Chen, X.-T.; Gutteridge, C. E.; Bhattacharya, S. K.; Zhou, B.; Pettus, T. R. R.; Hascall, T.; Danishefsky, S. J., A convergent route for the total synthesis of the eleuthesides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 185-187.
121. Crimmins, M. T.; DeLoach, J. A., Intramolecular photocycloadditions-cyclobutane fragmentation: total synthesis of (+-)-pentalenene, (+-)-pentalenic acid, and (+-)-

- deoxypentalenic acid. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 800-6.
122. Miller, R. D.; Theis, W.; Heilig, G.; Kirchmeyer, S., The generation and rearrangement of 2-(diazooacetyl)cyclobutanones: the formation of 5-spirocyclopropyl-2(5H)-furanones. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1453-63.
123. Smith, A. B., III; Sulikowski, G. A.; Fujimoto, K., Total synthesis of natural (-)-echinosporin. Determination of the absolute configuration. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8039-41.
124. Hansson, T.; Wickberg, B., A short enantiospecific route to isodaucane sesquiterpenes from limonene. On the absolute configuration of (+)-aphanamol I and II. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5370-6.
125. Snapper, M. L.; Tallarico, J. A.; Randall, M. L., Regio- and Stereoselective Ring-Opening Cross-Metathesis. Rapid Entry into Functionalized Bicyclo[6.3.0] Ring Systems. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1478-1479.
126. Illuminati, G.; Mandolini, L., Ring closure reactions of bifunctional chain molecules. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95-102.
127. Cremer, D.; Gauss, J., Theoretical determination of molecular structure and conformation. 20. Reevaluation of the strain energies of cyclopropane and cyclobutane carbon-carbon and carbon-hydrogen bond energies, 1, 3 interactions, and. sigma.-aromaticity. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7467-7477.
128. Suffert, J.; Salem, B.; Klotz, P., Cascade Cyclization: Carbopalladative Cyclization Followed by Electrocyclic Closure as a Route to Complex Polycycles. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12107-12108.
129. Bailey, W. F.; Ovaska, T. V., Cyclization of acetylenic alkyllithiums. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3080-3090.
130. Salem, B.; Klotz, P.; Suffert, J., Cascade cyclization via a 4-exo-dig-cyclocarbopalladation for an easy access to new polycyclic structures. *Synthesis* **2004**, 298-307.
131. Grigg, R.; Loganathan, V.; Sukirthalingam, S.; Sridharan, V., The effect of thallium(I) salts on palladium catalysed tandem cyclization-anion capture processes. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6573-6.
132. Magdzinski, L.; Fraser-Reid, B., Some aspects of the alkylation of epoxides of 1,6-anhydropyranoses. *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 2819-25.
133. Rao, A. V. R.; Reddy, E. R.; Sharma, G. V. M.; Yadagiri, P.; Yadav, J. S., A stereoselective synthesis of coriolic acid and dimorphecolic acid. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 465-8.
134. Smithers, R. H., 1-Bromo-2-methoxyvinyl lithium: a useful bromoacetaldehyde anion equivalent from 1,1-dibromo-2-methoxyethene. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2095-7.
135. Bowman, W. R.; Bridge, C. F.; Brookes, P.; Cloonan, M. O.; Leach, D. C., Cascade radical synthesis of heteroarenes via iminyl radicals. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 58-68.
136. Angle, S. R.; Belanger, D. S., Stereoselective Synthesis of 3-Hydroxyproline Benzyl Esters from N-Protected α -Aminoaldehydes and Benzyl Diazoacetate. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4361-4368.
137. Maerkl, G., Triphenylphosphinehaloacetylmethylenes. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 3003-7.
138. Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G., Application of commercial

- microwave ovens to organic synthesis. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945-8.
139. Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J., The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279-82.
140. Loupy, A., *Microwaves in Organic Synthesis.* **2002**.
141. Xu, Y.; Guo, Q.-X., Syntheses of heterocyclic compounds under microwave irradiation. *Heterocycles* **2004**, *63*, 903-974.
142. Dzierba, C. D.; Combs, A. P., Microwave-assisted chemistry as a tool for drug discovery. *Annu. Rep. Med. Chem.* **2002**, *37*, 247-256.
143. Stone-Elander, S.; Elander, N., Microwave applications in radiolabelling with short-lived positron-emitting radionuclides. *Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals* **2002**, *45*, 715-746.
144. Larhed, M.; Moberg, C.; Hallberg, A., Microwave-Accelerated Homogeneous Catalysis in Organic Chemistry. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 717-727.
145. Langa, F.; De La Cruz, P.; De La Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Diez-Barra, E., Microwave irradiation: more than just a method for accelerating reactions. *Contemporary Organic Synthesis* **1997**, *4*, 373-386.
146. Gabriel, C.; Gabriel, S.; Grant, E. H.; Grant, E. H.; Halstead, B. S. J.; Mingos, D. M. P., Dielectric parameters relevant to microwave dielectric heating. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 213-224.
147. Kappe, C. O., Synthetic methods. Controlled microwave heating in modern organic synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250-6284.
148. Kuhnert, N., Microwave-assisted reactions in organic synthesis - are there any nonthermal microwave effects? *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1863-1866.
149. Lewis, D. A.; Summers, J. D.; Ward, T. C.; McGrath, J. E., Accelerated imidization reactions using microwave radiation. *Journal of polymer science. Part A. Polymer chemistry* **1992**, *30*, 1647-1653.
150. Chen, J. J.; Deshpande, S. V., Rapid synthesis of alpha-ketoamides using microwave irradiation-simultaneous cooling method. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8873-8876.
151. Deshayes, S.; Liagre, M.; Loupy, A.; Luche, J. L.; Petit, A., Microwave Activation in Phase Transfer Catalysis. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10851-10870.
152. Fukui, K., The Role of Frontier Orbitals in Chemical Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 801-809.
153. Woodward, R. B.; Hoffmann, R., Selection Rules for Sigmatropic Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2511-2513.
154. de Meijere, A.; Schelper, M.; Knoke, M.; Yucel, B.; Sunnemann, H. W.; Scheurich, R. P.; Arve, L., Palladium-catalyzed cross-coupling reactions and electrocyclizations-efficient combinations for new cascade reactions. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 249-255.
155. Braese, S.; Wertal, H.; Frank, D.; Vidovic, D.; de Meijere, A., Intramolecular Heck couplings and cycloisomerizations of bromodienes and enynes with 1',1'-disubstituted methylenecyclopropane terminators: Efficient syntheses of [3]dendralenes. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4167-4178.
156. Brase, S.; De Meijere, A., Palladium-catalyzed coupling of organyl halides to alkenes - the Heck reaction. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* **1998**, 99-166.
157. Schelper, M.; De Meijere, A., Facile construction of spirocyclopropanated bi-, tri- and

- tetracyclic skeletons by novel cascades involving intra- and intermolecular Heck reactions of 2-bromo-1,6-enynes and bicyclopropylidene. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 582-592.
158. Bour, C.; Blond, G.; Salem, B.; Suffert, J., 4-exo-dig and 5-exo-dig Cyclocarbopalladations: an expeditious solution toward molecular complexity? *Tetrahedron* **2006**, 62, 10567-10581.
159. Namyslo, J. C.; Kaufmann, D. E., The application of cyclobutane derivatives in organic synthesis. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1485-537.
160. Travis, B. R.; Narayan, R. S.; Borhan, B., Osmium Tetroxide-Promoted Catalytic Oxidative Cleavage of Olefins: An Organometallic Ozonolysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3824-3825.
161. Goundry, W. R. F.; Baldwin, J. E.; Lee, V., Total synthesis of cytotoxic sponge alkaloids hachijodines F and G. *Tetrahedron* **2003**, 59, 1719-1729.
162. Mehta, G.; Singh, V., Progress in the construction of cyclooctanoid systems: new approaches and applications to natural product syntheses. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 881-930.
163. Wender, P. A.; Croatt, M. P.; Witulski, B., New reactions and step economy: the total synthesis of (+)-salsolene oxide based on the type II transition metal-catalyzed intramolecular [4+4] cycloaddition. *Tetrahedron* **2006**, 62, 7505-7511.
164. Harmata, M.; Schreiner, P. R., Intramolecular 4 + 3 Cycloadditions. A Theoretical Analysis of Simple Diastereoselectivity in Reactions of Alkoxyallylic Cations and Furans. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3663-3665.
165. Gilbertson, S. R.; DeBoef, B., Rhodium Catalyzed [4 + 2 + 2] Cycloaddition and Alkyne Insertion: A New Route to Eight-Membered Rings. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8784-8785.
166. Paquette, L. A.; Tae, J.; Arrington, M. P.; Sadoun, A. H., Enantioselective Double Michael Addition/Cyclization with an Oxygen-Centered Nucleophile as the First Step in a Concise Synthesis of Natural (+)-Asteriscanolide. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2742-2748.
167. Salem, B.; Suffert, J., A 4-exo-dig cyclocarbopalladation/ 8π electrocyclization cascade: Expeditious access to the tricyclic core structures of the ophiobolins and aleurodiscal. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2826-2830.
168. Lautens, M.; Smith, N. D.; Ostrovsky, D., Palladium-Catalyzed Hydrostannation-Cyclization of 1,6-Diynes. Generation of 1,2-Dialkylidenecyclopentanes with a Tributylstannane Moiety. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8970-8971.
169. Greau, S.; Radetich, B.; RajanBabu, T. V., First Demonstration of Helical Chirality in 1,4-Disubstituted-1,3-Dienes: R-SnR' Mediated Cyclization of 1,6-Diynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8579-8580.
170. Padwa, A.; Nimmesgern, H.; Wong, G. S. K., Synthesis of the pyrrolidine ring system by radical cyclization. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5620-5627.
171. Canovese, L.; Visentin, F.; Chessa, G.; Uguagliati, P.; Santo, C.; Dolmella, A., Insertion of Substituted Alkynes into the Pd-C Bond of Methyl and Vinyl Palladium(II) Complexes Bearing Pyridylthioethers as Ancillary Ligands. The Influence of Ligand Substituents at Pyridine and Sulfur on the Rate of Insertion. *Organometallics* **2005**, 24, 3297-3308.
172. Spencer, J.; Pfeffer, M., The fate of the stereogenic center linked to palladium upon reaction with an alkyne. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 419-26.
173. Spencer, J.; Pfeffer, M.; DeCian, A.; Fischer, J., Palladium-Mediated Intramolecular

- Formation of a C-S Bond: Application to the Selective Syntheses of Six- and Seven-Membered Sulfur-Containing Heterocycles. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1005-12.
174. Carvalho, M. F. N. N.; Galvao, A. M.; Pombeiro, A. J. L.; Cermak, J.; Sabata, S.; Vojtisek, P.; Podlaha, J., Activation of a coordinated alkyne by electron transfer. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *598*, 318-328.
175. Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J., The Potential of Palladacycles: More Than Just Precatalysts. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527-2571.
176. Gemal, A. L.; Luche, J. L., Lanthanoids in organic synthesis. 6. Reduction of α -enones by sodium borohydride in the presence of lanthanoid chlorides: synthetic and mechanistic aspects. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454-5459.
177. Yu, H.; Richey, R. N.; Carson, M. W.; Coghlan, M. J., Cyclocarbopalladation of Alkynes: A Stereoselective Method for Preparing Dibenzoxapine Containing Tetrasubstituted Exocyclic Alkenes. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1685-1688.
178. Hojo, M.; Murakami, C.; Nakamura, S.; Hosomi, A., Allenylmethylsilane derivative as a synthetic equivalent of 1,2,3-butatriene: synthesis and reactions of di-exo-methylenecyclobutanes and -cyclobutenes. *Chem. Lett.* **1998**, 331-332.
179. Piers, E.; Lu, Y. F., Stereochemistry of thermal ring opening of substituted 7-(ethoxycarbonyl)bicyclo[4.2.0]oct-1(6)-enes and related substances. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2267-8.
180. Dolbier, W. R., Jr.; Burkholder, C. R., The [2 + 2] and [2 + 4] cycloadditions of fluorinated allenes. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2381-6.
181. Blomquist, A. T.; Meinwald, Y. C., Cyclobutane diolefins. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3619-22.
182. Zhang, Y.; Negishi, E., Metal-promoted cyclization. 25. Palladium-catalyzed cascade carbometalation of alkynes and alkenes as an efficient route to cyclic and polycyclic structures. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3454-3456.
183. Sugihara, T.; Coperet, C.; Owczarczyk, Z.; Harring, L. S.; Negishi, E., Deferred Carbonylative Esterification in the Pd-Catalyzed Cyclic Carbometalation-Carbonylation Cascade. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7923-7924.
184. Saito, S.; Yamamoto, Y., Recent Advances in the Transition-Metal-Catalyzed Regioselective Approaches to Polysubstituted Benzene Derivatives. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2901-2915.
185. Gandon, V.; Aubert, C.; Malacria, M., Recent progress in cobalt-mediated [2 + 2 + 2] cycloaddition reactions. *Chem. Commun.* **2006**, 2209-17.
186. Aubert, C.; Buisine, O.; Petit, M.; Slowinski, F.; Malacria, M., Cobalt-mediated cyclotrimerization and cycloisomerization reactions. Synthetic applications. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1463-1470.
187. Petit, M.; Chouraqui, G.; Phansavath, P.; Aubert, C.; Malacria, M., New Efficient Construction of the ABC Core of the Taxoids via a Sequence of Consecutive Cobalt(I)-Mediated [2 + 2 + 2] and [4 + 2] Cyclizations. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1027-1029.
188. de Meijere, A.; von Zezschwitz, P.; Brase, S., The virtue of palladium-catalyzed domino reactions - diverse oligocyclizations of acyclic 2-bromoynes and 2-bromoenediynes. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 413-22.
189. Grigg, R.; Rasul, R.; Savic, V., Palladium catalyzed triscyclization-anion capture queuing cascades. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1825-1828.

190. Trost, B. M.; Shi, Y., Palladium-catalyzed cyclizations of polyenynes. A palladium zipper. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9421-38.
191. Overman, L. E.; Ricca, D. J.; Tran, V. D., First total synthesis of scopadulcic acid B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2042-2044.
192. Albrecht, K.; Reiser, O.; Weber, M.; De Meijere, A., Domino-Heck coupling of aryl halides and dicyclopentadiene: a simple access to polycyclic arene-annulated cyclopentadienes as ligands for metal complexes. *Synlett* **1992**, 521-3.
193. Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F., Formation and stability of spiro-compounds. I. Spiro-compounds from cyclohexane. *J. Chem. Soc.* **1915**, *107*, 1080-1106.
194. Denis, R. C.; Gravel, D., New access to fused vinylcyclopropanes by radical cyclization. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35.
195. Trost, B. M., Atom Economy—A Challenge for Organic Synthesis: Homogeneous Catalysis Leads the Way. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259-281.
196. Compain, P., Le pari de la simplicité: Le simple et le complexe en synthèse organique. *L'Actualité chimique* **2003**, 129-134.
197. Shepherd, R. G.; White, A. C., 2-Bromo-3-methoxycyclohex-2-enone, a new reagent for the α -arylation of lactams. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999)* **1987**, 2153-5.
198. von Zezschwitz, P.; Petry, F.; de Meijere, A., A one-pot sequence of Stille and Heck couplings: synthesis of various 1,3,5-hexatrienes and their subsequent 6p-electrocyclizations. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4035-4046.
199. Dauben, W. G.; Michno, D. M., Direct oxidation of tertiary allylic alcohols. A simple and effective method for alkylative carbonyl transposition. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 682-685.
200. Oppolzer, W., Regio- and stereoselective syntheses of cyclic natural products by intramolecular cycloaddition- and ene-reactions. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1181-201.
201. Bour, C.; Suffert, J., 4-Exo-dig cyclocarbopalladation: a straightforward synthesis of cyclobutanediols from acyclic γ -bromopropargylic diols under microwave irradiation conditions. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1390-1395.
202. Bour, C.; Blond, G.; Salem, B.; Suffert, J., 4-exo-dig and 5-exo-dig Cyclocarbopalladations: an expeditious solution toward molecular complexity? *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10567-10581.
203. Campo Marino, A.; Larock Richard, C., Novel 1,4-palladium migration in organopalladium intermediates derived from o-iodobiaryls. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14326-7.
204. Trost, B. M., The atom economy--a search for synthetic efficiency. *Science* **1991**, *254*, 1471-7.
205. Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B., Activation of C-H bonds by metal complexes. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879-2932.
206. Arndtsen, B. A.; Bergman, R. G.; Mobley, T. A.; Peterson, T. H., Selective Intermolecular Carbon-Hydrogen Bond Activation by Synthetic Metal Complexes in Homogeneous Solution. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 154-62.
207. Miura, T.; Sasaki, T.; Nakazawa, H.; Murakami, M., Ketone Synthesis by Intramolecular Acylation of Organorhodium(I) with Ester. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1390-1391.

208. Shintani, R.; Okamoto, K.; Hayashi, T., Rhodium-Catalyzed Isomerization of α -Arylpropargyl Alcohols to Indanones: Involvement of an Unexpected Reaction Cascade. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2872-2873.
209. Yamabe, H.; Mizuno, A.; Kusama, H.; Iwasawa, N., Rh(I)-Catalyzed Cyclization of 1-Arylprop-2-yn-1-ol Derivatives Utilizing Rhodium 1,4-Migration. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3248-3249.
210. Singh, A.; Sharp, P. R., Pt and Pd 1, 4-Shifts at the Edge of Dibenz [a, c] anthracene. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5998-5999.
211. Tian, Q.; Larock, R. C., Synthesis of 9-Alkylidene-9H-fluorenes by a Novel Palladium-Catalyzed Rearrangement. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3329-3332.
212. Karig, G.; Moon, M.-T.; Thasana, N.; Gallagher, T., C-H Activation and Palladium Migration within Biaryls under Heck Reaction Conditions. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3115-3118.
213. Huang, Q.; Campo, M. A.; Yao, T.; Tian, Q.; Larock, R. C., Synthesis of Fused Polycycles by 1,4-Palladium Migration Chemistry. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8251-8257.
214. Campo, M. A.; Larock, R. C., Novel 1,4-Palladium Migration in Organopalladium Intermediates Derived from *o*-Iodobiaryls. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14326-14327.
215. Jeffery, T., Palladium-catalysed vinylation of organic halides under solid-liquid phase transfer conditions. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, *19*, 1287-1289.
216. Campo, M. A.; Huang, Q.; Yao, T.; Tian, Q.; Larock, R. C., 1,4-Palladium Migration via C-H Activation, Followed by Arylation: Synthesis of Fused Polycycles. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11506-11507.
217. Zhao, J.; Larock Richard, C., Synthesis of substituted carbazoles by a vinylic to aryl palladium migration involving domino C-H activation processes. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 701-4.
218. Campora, J.; Lopez, J. A.; Palma, P.; Valerga, P.; Spillner, E.; Carmona, E., Cleavage of palladium metallacycles by acids: a probe for the study of the cyclometalation reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 147-151.
219. Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L., Catalysts for Suzuki-Miyaura Coupling Processes: Scope and Studies of the Effect of Ligand Structure. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685-4696.
220. Salem, B.; Delort, E.; Klotz, P.; Suffert, J., Cyclocarbopalladation: 5-Exo-dig Cyclization versus Direct Stille Cross-Coupling Reaction. The Influence of the α,β -Propargylic Substitution. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2307-2310.
221. Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Oefele, K.; Reisinger, C.-P.; Priermeier, T.; Beller, M.; Fischer, H., Coordination chemistry and mechanisms of metal-catalyzed C-C coupling reactions. Part 5. Palladacycles as structurally defined catalysts for the Heck olefination of chloro- and bromoarenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1844-7.
222. Engler, M.; Anke, T.; Sterner, O., Tintinnadiol, a sphaeroane diterpene from fruiting bodies of *Mycena tintinnabulum*. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 2591-2593.
223. Wellington, K. D.; Cambie, R. C.; Rutledge, P. S.; Bergquist, P. R., Chemistry of sponges. 19. Novel bioactive metabolites from *Hamigera tarangaensis*. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 79-85.
224. Lee, J.; Hong, J., First Synthesis and Structural Elucidation of (-)-Presphaerene. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6433-6440.
225. Jackson, T. J.; Herndon, J. W., Annulation selectivity in the coupling of Fischer carbene complexes with *o*-alkynylbiphenyl and *o*-alkynylstyrene derivatives. *Tetrahedron*

2001, 57, 3859-3868.

226. Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N., *Stereochemistry of Organic Compounds*. **1994**.

227. Oki, M., Recent advances in atropisomerism. *Topics in Stereochemistry* **1983**, 14, 1-81.

228. Wilson, K. R.; Pincock, R. E., Thermally induced resolution of racemic 1,1'-binaphthyl in the solid state. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1474-8.

229. Christie, G. H.; Kenner, J. H., The molecular configuration of polynuclear aromatic compounds. Part 1. The resolution of 6: 6-dinitro- and 4: 6: 4: 6-tetranitrodiphenic acids into optically active components. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1922**, 121, 614-620.

230. Zhao, J.; Larock Richard, C., Synthesis of substituted carbazoles, indoles, and dibenzofurans by vinylic to aryl palladium migration. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5340-8.

231. Grigg, R.; Stevenson, P.; Worakun, T., Palladium catalyzed intra- and intermolecular coupling of vinyl halides. Regiospecific formation of 1,3-dienes. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 971-2.

232. Meyer, F. E.; Parsons, P. J.; De Meijere, A., Palladium-catalyzed polycyclization of dienyne: surprisingly facile formation of tetracyclic systems containing a three-membered ring. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6487-8.

233. Ripa, L.; Hallberg, A., Controlled Double-Bond Migration in Palladium-Catalyzed Intramolecular Arylation of Enamidines. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7147-7155.

234. Jeffery, T., On the Efficiency of Tetraalkylammonium Salts in Heck Type Reactions. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10113-10130.

235. Behling, J. R.; Babiak, K. A.; Ng, J. S.; Campbell, A. L.; Moretti, R.; Koerner, M.; Lipshutz, B. H., In situ cuprate formation via transmetalation between vinylstannanes and higher order cyanocuprates. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2641-2643.

236. Liebeskind, L. S.; Fengl, R. W., 3-Stannylcyclobutenediones as nucleophilic cyclobutenedione equivalents. Synthesis of substituted cyclobutenediones and cyclobutenedione monoacetals and the beneficial effect of catalytic copper iodide on the Stille reaction. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5359-5364.

237. Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L. S., On the Nature of the "Copper Effect" in the Stille Cross-Coupling. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5905-5911.

238. Arnold, Z.; Holy, A., Synthetic reactions of dimethylformamide. XIII. b-Bromoacrylaldehydes. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1961**, 26, 3059-73.

239. Knobloch, K.; Keller, M.; Eberbach, W., The synthesis of annulated azepin-3-one derivatives from 1,3,4-pentatrienyl nitrones by a heterocyclization-rearrangement sequence. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3313-3332.

240. Gilchrist, T. L.; Healy, M. A. M., Preparation of 1-substituted-3,4-dihydronaphthalene-2-carboxaldehyde N,N-dimethylhydrazones by palladium(0) coupling, and their electrocyclic ring closure. *Tetrahedron* **1993**, 49, 2543-56.

241. Liu, Y.; Mellin, C.; Bjoerk, L.; Svensson, B.; Csoeregh, I.; Helander, A.; Kenne, L.; Anden, N. E.; Hacksell, U., (R)- and (S)-5,6,7,8-Tetrahydro-1-hydroxy-N,N-dipropyl-9H-benzocyclohepten-8-ylamine. Stereoselective interactions with 5-HT_{1A}-receptors in the brain. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 2311-18.

242. Danheiser, R. L.; Helgason, A. L., Total Synthesis of the Phenalenone Diterpene Salvilenone. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9471-9.

243. Ruck-Braun, K.; Martin, T.; Mikulas, M., Synthesis of five-membered nitrogen heterocycles from iron-substituted enals: novel insight into the h⁵-cyclopentadienyl(dicarbonyl)iron residue as a versatile functional group. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1028-1037.
244. Selvi, S.; Perumal, P. T., Vilsmeier cyclization of 2-amino phenoxyacetic acid. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2199-2202.
245. Flatt, A. K.; Dirk, S. M.; Henderson, J. C.; Shen, D. E.; Su, J.; Reed, M. A.; Tour, J. M., Synthesis and testing of new end-functionalized oligomers for molecular electronics. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8555-8570.
246. Seyferth, D.; Stone, F. G. A., Vinyl derivatives of the metals. I. Synthesis of vinyltin compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 515-17.
247. Bottaro, J. C.; Hanson, R. N.; Seitz, D. E., Simple and direct synthesis of trans-1,2-bis(tributylstannyl)ethylene. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5221-2.
248. Prinz, P.; Lansky, A.; Haumann, T.; Boese, R.; Noltemeyer, M.; Knieriem, B.; de Meijere, A., Palladium-catalyzed sixfold alkenylation of hexabromobenzene: an interesting case of self-organization. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1289-1292.
249. Kikukawa, K.; Umekawa, H.; Wada, F.; Matsuda, T., Regioselective hydrostannylation of terminal acetylenes under transition metal catalysis. *Chem. Lett.* **1988**, 881-4.
250. Raepfel, S.; Toussaint, D.; Suffert, J., Towards a new type of aromatic diynes activation. Synthesis of a novel bicyclic enediyne. *Synlett* **1998**, 537-539.
251. Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E. L.; Dimock, S. H.; Reuter, D. C., Transmetalation reactions of higher order cyanocuprates: direct formation of trialkyltin cuprates from tin hydrides which bypasses organolithium intermediates. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2065-8.
252. Betzer, J. F.; Lallemand, J. Y.; Pancrazi, A., Stille coupling reactions in the preparation of substituted trienic systems. *Synthesis* **1998**, 522-536.
253. Betzer, J.-F.; Delalogue, F.; Muller, B.; Pancrazi, A.; Prunet, J., Radical Hydrostannylation, Pd(0)-Catalyzed Hydrostannylation, and Stannylcupration of Propargyls and Enynols: Regio- and Stereoselectivities. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7768-7780.
254. Betzer, J.-F.; Ardisson, J.; Lallemand, J.-Y.; Pancrazi, A., An efficient method in stannylcupration of a methyl substituted enyne or alkyne by kinetic control using methanol. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2279-2282.
255. Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K., Catalytic Direct Arylation with Aryl Chlorides, Bromides, and Iodides: Intramolecular Studies Leading to New Intermolecular Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581-590.
256. Garcia-Cuadrado, D.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M., Proton Abstraction Mechanism for the Palladium-Catalyzed Intramolecular Arylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066-1067.
257. Masselot, D.; Charmant, J. P. H.; Gallagher, T., Intercepting Palladacycles Derived by C-H Insertion. A Mechanism-Driven Entry to Heterocyclic Tetraphenylenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 694-695.
258. Davies, D. L.; Donald, S. M. A.; Macgregor, S. A., Computational Study of the Mechanism of Cyclometalation by Palladium Acetate. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13754-13755.
259. Shu, A. Y. L.; Chen, W.; Heys, J. R., Organoiridium catalyzed hydrogen isotope exchange: ligand effects on catalyst activity and regioselectivity. *J. Organomet. Chem.* **1996**,

524, 87-93.

260. Heys, J. R.; Shu, A. Y. L.; Senderoff, S. G.; Phillips, N. M., Deuterium exchange labeling of substituted aromatics using $[\text{IrH}_2(\text{Me}_2\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2]\text{BF}_4$. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1993**, *33*, 431-8.
261. Sim, M. M.; Kondo, H.; Wong, C. H., Synthesis of dibenzyl glycosyl phosphites using dibenzyl N,N-diethylphosphoramidite as phosphitylating reagent: an effective route to glycosyl phosphates, nucleotides, and glycosides. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2260-7.
262. Crabtree, R. H.; Parnell, C. P., Arene and cyclohexadienyl complexes as intermediates in the selective catalytic dehydrogenation of cyclohexenes to arenes. *Organometallics* **1985**, *4*, 519-23.
263. Ellames, G. J.; Gibson, J. S.; Herbert, J. M.; McNeill, A. H., The scope and limitations of deuteration mediated by Crabtree's catalyst. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9487-9497.
264. Zhao, J.; Larock, R. C., Synthesis of substituted carbazoles by a vinylic to aryl palladium migration involving domino C-H activation processes. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 701-704.
265. Wang, L.; Pan, Y.; Jiang, X.; Hu, H., Palladium catalyzed reaction of *a*-(chloromethyl)naphthalene with olefins. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 725-727.
266. Motti, E.; Rossetti, M.; Bocelli, G.; Catellani, M., Palladium catalyzed multicomponent reactions in ordered sequence: new syntheses of *o,o'*-dialkyl-substituted diarylacetylenes and diarylalkylidenehexahydromethanofluorenes. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3741-3749.
267. Catellani, M.; Frignani, F.; Rangoni, A., A complex catalytic cycle leading to a regioselective synthesis of *o,o'*-disubstituted vinylarenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 119-122.
268. Catellani, M., Selective organometallic syntheses from molecular pools. *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 63-68.
269. Albert, K.; Gisdakis, P.; Roesch, N., On C-C Coupling by Carbene-Stabilized Palladium Catalysts: A Density Functional Study of the Heck Reaction. *Organometallics* **1998**, *17*, 1608-1616.
270. Sundermann, A.; Uzan, O.; Martin, J. M. L., Computational study of a new Heck reaction mechanism catalyzed by palladium(II/IV) species. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1703-1711.
271. Cundari, T. R.; Deng, J.; Zhao, Y., ONIOM study of the active species in Pd-phosphine catalyzed coupling reactions. *Teochem* **2003**, *632*, 121-129.
272. von Schenck, H.; Kermack, B.; Svensson, M., Electronic and Steric Ligand Effects on the Activity and Regiochemistry in the Heck Reaction. *Organometallics* **2002**, *21*, 2248-2253.
273. Balcells, D.; Maseras, F.; Keay, B. A.; Ziegler, T., Polyene Cyclization by a Double Intramolecular Heck Reaction. A DFT Study. *Organometallics* **2004**, *23*, 2784-2796.
274. Senn, H. M.; Ziegler, T., Oxidative Addition of Aryl Halides to Palladium(0) Complexes: A Density-Functional Study Including Solvation. *Organometallics* **2004**, *23*, 2980-2988.
275. Stambuli, J. P.; Incarvito, C. D.; Buehl, M.; Hartwig, J. F., Synthesis, Structure, Theoretical Studies, and Ligand Exchange Reactions of Monomeric, T-Shaped Arylpalladium(II) Halide Complexes with an Additional, Weak Agostic Interaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1184-1194.
276. Stambuli, J. P.; Buehl, M.; Hartwig, J. F., Synthesis, Characterization, and Reactivity of Monomeric, Arylpalladium Halide Complexes with a Hindered Phosphine as the Only

Dative Ligand. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9346-9347.

277. Mota, A. J.; Dedieu, A., Intramolecular 1,n Palladium Migrations in Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. Palladium(II) versus Palladium(IV) Mechanisms: A Theoretical Study. *Organometallics* **2006**, *25*, 3130-3142.

278. Bour, C.; Suffert, J., Cyclocarbopalladation: sequential cyclization and C-H activation/Stille cross-coupling in the Pd-5-exo-dig reaction. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 653-656.

279. Mota Antonio, J.; Dedieu, A.; Bour, C.; Suffert, J., Cyclocarbopalladation involving an unusual 1,5-palladium vinyl to aryl shift as termination step: theoretical study of the mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7171-82.

Partie expérimentale

Généralités

I. Les réactifs et solvant

Les réactifs et les solvants utilisés ont tous été achetés chez les principaux fournisseurs suivants : Acros, Aldrich, Avocado, Fluka, Lancaster et Sigma,

Les catalyseurs les plus couramment utilisés, comme le bis(triphénylphosphine)dichloropalladium(II), le bis(acétonitrile)dichloropalladium(II) et le tétrakis(triphénylphosphine) ont tous été préparés à partir du dichloropalladium(II) et de la triphénylphosphine selon les modes opératoires indiqués en fin de préambule,

Les bases lithiées ont toutes été dosées par la *N*-pivaloyl-*o*-toluidine, selon la méthode décrite par Suffert. (*J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 509-510)

Les solvants anhydres ont tous été distillés sous argon

- L'acétonitrile a été distillé sur de l'hydrure de calcium
- Le benzène a été distillé sur de l'hydrure de calcium
- Le dichlorométhane a été distillé sur de l'hydrure de calcium
- Le *N,N*-diméthylformamide a été distillé sur de l'hydrure de calcium puis conservé sur tamis moléculaire 4 Å
- La diisopropylamine a été distillée sur de l'hydroxyde de potassium
- L'éther diéthylique a été distillé sur du sodium
- Le méthanol a été distillé sur du magnésium
- Le tétrahydrofurane a été distillé sur du sodium en présence de benzophénone
- La triéthylamine a été distillée sur de l'hydroxyde potassium
- Le toluène a été distillé sur de l'hydroxyde potassium

II. Données physiques et généralités sur les techniques d'analyses

Points de fusion

Les points de fusion (P_f) sont déterminés à l'aide d'un appareil Gallekamp, sans correction.

Spectrométrie Infrarouge

Les spectres d'absorption infrarouge (IR) ont été enregistrés à l'aide de deux spectromètre à transformé de Fourier : le Perkin Elmer 1600 FT-IR et le Thermo Nicolet 380 FTIR. Les échantillons ont été examinés directement ou sur pastille de césium. Le nombre d'ondes sont exprimés en cm^{-1} .

Résonance Magnétique Nucléaire

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été enregistrés sur des appareils Brüker DPX 200 MHz et DPX 300 MHz, [200 et 300 MHz (^1H), 50 et 75 MHz (^{13}C)], à transformée de Fourier, à température ambiante.

Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport à la référence secondaire, dont le déplacement chimique est connu (cf Gottlich et coll. : *J.Org.Chem.* **1997**, 62, 7512) :

- chloroforme deutéré (CDCl_3) : RMN ^1H : s, 7,27 ppm ; RMN ^{13}C : 77,00 ppm
- benzène deutéré (C_6D_6) : RMN ^1H : s, 7,16 ppm ; RMN ^{13}C : 128,00 ppm

Les attributions des signaux ont été effectués :

- Par des expériences complémentaires de
 - RMN 1D (DEPT 135) : les carbones sont assignés tels que : += CH ou CH_3 , -= CH_2 , $\text{C}_{\text{quat}} = \text{C}$
 - RMN 2D :
 - Corrélations ^1H - ^1H : COSY (couplage scalaire 3J), NOESY (couplage spatial)
 - Corrélations ^1H - ^{13}C : HSQC (couplage 2J), HMBC (couplage scalaire 3J , 4J voir 5J).
 - Par comparaison avec des molécules analogues
- Par calcul de déplacements chimiques à l'aide des tables d'incrémentations
- Par simulation et modélisation des spectres ^1H et ^{13}C grâce au logiciel ACD Labs 6,0

La description des spectres dans la partie expérimentale se fera de la façon suivante :

- **RMN ^1H** (champ MHz, solvant) : δ (ppm) déplacement chimique (multiplicité, valeur de l'intégration, valeur de la constante de couplage, attribution).
- **RMN ^{13}C** (champ MHz, solvant) : δ (ppm) déplacement chimique, (attribution).

Pour la multiplicité, les abréviations suivantes ont été utilisées : s (singulet), se (singulet élargi), d (doublet), de (doublet élargi), dd (doublet dédoublé), t (triplet), te (triplet élargi), q (quadruplet), quint (quintuplet), m (multiplet)

En ce qui concerne les spectres RMN ^1H et ^{13}C des composés organostannylés : pour les grandes constantes de couplages (250-450 Hz) de Sn - ^1H et Sn - ^{13}C , le signal central est associé aux deux paires satellites correspondantes, que sont les isotopes ^{117}Sn et ^{119}Sn . Deux constantes de couplage sont donc reportées, Pour les petites constantes Sn - ^1H et Sn - ^{13}C (<100 Hz), seulement une constante de couplage est observé.

Spectrométrie de Masse

Les spectres de masse (SM) à impact électronique (IE) ont été effectués par le service de Spectrométrie de Masse de l'Institut de Chimie de Strasbourg et les spectres d'ionisation par électrospray (ES) ont été réalisés à l'aide d'un appareil Mariner ESI-TOF (Applied Bio-System / Perkin Elmer).

La description des spectres dans la partie expérimentale se fera de la façon suivante : SM (type d'ionisation, potentiel) calc. (formule brute+Na)⁺ ; masse trouvée.

Microanalyse

L'analyse élémentaire des composés a été effectuée au Service de Micro-Analyses de l'Institut de Chimie de Strasbourg.

III. Chromatographie

Les chromatographies analytiques sur couches minces ont été effectuées sur plaques de silice Merck 0,25 (Kieselgel 60 F₂₅₄, 40-60 µm, 230-400 mesh ASTM). La révélation des plaques a été effectuée par irradiation ultraviolette à 254 nm, puis immersion dans un révélateur (acide phosphomolybdique, anisaldéhyde, cérium, ninhydrine, permanganate de potassium, vanilline). Le rapport frontal d'élution (Rf) est indiqué, suivi de la nature de l'éluant : Rf : valeur (éluant).

Les chromatographies quantitatives ont été réalisées sur colonne de silice Merck (Kieselgel 60 F₂₅₄, 40-60 µm, 230-400 ASTM), sous faible pression d'air comprimé (2 à 4 bar). Pour la purification de produits sensibles aux traces d'acidité (cf les dérivés stannylés et autres acétals), la silice est préalablement neutralisée par traitement par une solution de triéthylamine (5%) dans l'éther.

IV. Nomenclature

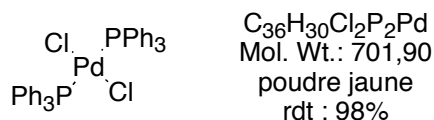
La nomenclature des composés a été attribuée grâce au logiciel NameiPro (ACD/ Name version 5,5,5,5) selon les règles établies par l'IUPAC.

V. Modes opératoires

Toutes les réactions sensibles à l'air ambiant et à l'eau sont effectuées sous atmosphère d'argon ou d'azote ; avec des solvants secs en utilisant les techniques de cannulation standard. La verrerie correspondante est séchée soit dans un dessiccateur pendant quelques heures, soit au décapeur thermique en maintenant le vide.

Les distillations au four à boule (Kugelrohr) sont faites avec un appareil BUCHI GKR 51.

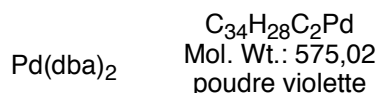
Bis(triphénylphosphine)dichloropalladium(II)



Dans un monocol de 250 mL sec et sous argon, muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre, sont placés PdCl₂ (2g ; 11,3 mmol, 1 éq.) et NaCl (1,32 g ; 22,6 mmol; 2 éq.) dans 70 mL de DMF fraîchement distillé et 56 mL de méthanol, Après 12 h d'agitation à température ambiante, la solution rouge foncée est filtrée sur coton et versée dans une solution de PPh₃ (6,66 g ; 25,4 mmol; 2,25 éq.) finement broyé dans 310 mL d'éthanol à 99 %. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h, Le précipité jaune obtenu est lavé avec de l'eau (3x150 mL) et de l'éthanol (3x150 mL). Après séchage sous vide, 7,8g (11,1 mmol) de Pd(PPh₃)₂Cl₂, sous forme de poudre jaune vif, est obtenu. Il peut être stocké à température ambiante.

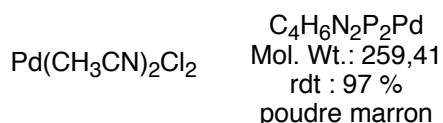
Aspect : poudre jaune vif

Bis(dibenzylidène acétone)palladium



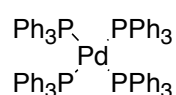
À une solution de dba (4,92 g ; 21 mmol) et de NaOAc (3,94 g ; 48 mmol) dans MeOH (150 mL), portée à 50°C, est ajouté Na₂PdCl₄ (1,76 g ; 6 mmol). L'agitation est maintenue à 40°C, pendant 4h, Un précipité violet se forme, La solution est alors refroidie. Le précipité est filtré, lavé successivement avec de l'eau et un peu d'acétone, puis est séché sous vide. Une poudre violette foncée est ainsi obtenue, Elle est conservée sous argon et à température ambiante.

Bis(acétonitrile)dichloropalladium(II)



Dans un monocol de 250 mL sec muni d'un réfrigérant, sont placés 2 g (11,28 mmoles, 1 éq.) de PdCl₂ dans de l'acétonitrile (50 mL). Le mélange est porté à reflux (90°C), Après 24 heures d'agitation, le brut réactionnel est filtré pour éliminer les parties insolubles restantes, est versé dans de l'hexane (200mL) afin de précipiter le Pd(CH₃CN)₂Cl₂. La solution est filtrée et le précipité est séché sur pompe à palette. Sont ainsi obtenus 2,84 g (10,95 mmoles, 97%) d'une poudre marron correspondant au bis(acétonitrile)dichloropalladium(II) pouvant être conservé à température ambiante.

Tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0)



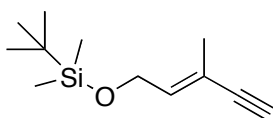
$\text{C}_{72}\text{H}_{60}\text{P}_4\text{Pd}$
Mol. Wt.: 1155,56
cristaux jaunes
rdt : 97 %

Dans un tricol de 250 mL sec et sous argon, muni d'un réfrigérant et d'un thermomètre, sont placés PdCl_2 (1,5 g ; 8,46 mmol) et PPh_3 (11,1 g, 42,30 mmol, 5 éq.) dans 170 mL de DMF anhydre. Le mélange est chauffé à 140°C et l'agitation est maintenue pendant 30 min, Les solides se dissolvent et la solution noircit. Puis, on refroidit le milieu réactionnel à 120°C. À cette température, est additionnée lentement à la seringue l'hydrazine monohydraté (1,7 mL ; 34,88 mmol, 4 éq.), produisant un fort dégagement d'azote et la précipitation du complexe palladié. Une fois revenu à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré et lavé avec du méthanol (3 x 30 mL) et de l'éther (4 x 30 mL) sous atmosphère d'argon. Un séchage sous vide à l'abri de la lumière pendant 5 heures du précipité ainsi obtenu, donne 9,49 g (8,21 mmol, 97 %) de paillettes jaunes correspondant au tétrakis(triphénylphosphine) palladium(0) et qui doit être conservé sous argon à -20°C.

Aspect : paillettes jaune vif

Partie expérimentale de la 1^{ère} Partie

6. *Tert*-buty(diméthyl){[(2*E*)-3-méthylpent-2-en-4-ynyl]oxy}silane



C₁₂H₂₂O_{Si}
Mol. Wt.: 210,39
huile jaune
rdt : 85 %

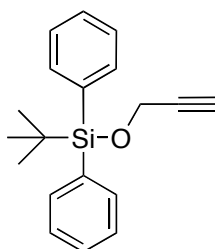
Dans un bicol de 500 mL, sec et sous argon, l'alcool *trans*-3-méthyl-2-penten-4-yn-1-ol (10 g, 104,0 mmol, 1 éq.) est placé dans 180 mL de DMF anhydre en présence d'imidazole (16,57 g, 249,6 mmol, 2,4 éq.). Du chlorure de *tert*-Butyldiméthylsilane (23,51g, 156 mmol, 1,5 éq.) en solution dans 20 mL de DMF est alors additionné au goutte-à-goutte. Après 3h d'agitation à 0°C, la solution est versée dans de l'eau (100 mL) et extraite à l'éther (3 x 200 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau (2 x 100 mL) puis à la saumure (75 mL), séchées sur Na₂SO₄ en présence de charbon actif, filtrées sur célite et concentrées. Une chromatographie sur colonne de silice (Et₂O/Hept 20/80) donne le composé **6** (18,59 g, 85%).

Rf : 0,70 (Et₂O/Hept 10/90)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,97 (t, 1H, ³J = 6,0 Hz, H vinylique); 4,22 (d, 2H, ³J = 6,0 Hz, CH₂O); 2,76 (s, 1H, ≡CH); 1,77 (s, 3H, CH₃); 0,89 (s, 9H, *t*Butyl); 0,06 (s, 6H, SiMe₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 138,55 (CH vinylique); 117,88 (C_{quat} vinylique); 86,16 (≡C_{quat}); 74,83 (≡CH); 59,94 (CH₂O); 26,86 (3 x CH₃); 18,4 (CH₃); 17,49 (C_{quat}); 5,63 (SiMe₂).

5. *Tert*-butyl(diphényl)(prop-2-ynyloxy)silane



C₁₉H₂₂O_{Si}
Mol. Wt.: 294,46
solide jaune
rdt : 95 %

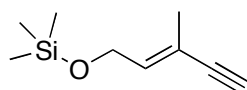
Le composé **5** est préparé selon le même mode opératoire que celui du composé **6** : à partir de l'alcool propargylique (1,4 g, 25 mmol, 1 éq.) ; d'imidazole (3,74g, 55 mmol, 2,2 éq.); du chlorure de *tert*-butyl-diphénylsilane (7,15 g, 27,5 mmol, 1,1 éq.) dans 25 mL de CH₂Cl₂. Après une chromatographie sur gel de silice (Et₂O/Hept 5/95) nous obtenons 3,99 g (95%) d'un solide jaune.

Rf : 0,90 (Et₂O/Hept 10/90)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, 4H, *J*_{ortho} = 7,2 Hz, H_{arom}); 7,22-7,12 (m, 6H, H_{arom}); 4,52 (d, 2H, ⁴J = 2,3 Hz, CH₂O); 2,79 (s, 1H, ⁴J = 2,3 Hz, ≡CH); 0,13 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 136,13 (2 x C_{quat}); 135,54 (4 x CH_{arom}); 128,9 (2 x CH_{arom}); 127,61 (4 x CH_{arom}); 79,98 (≡C_{quat}); 74,27 (≡CH); 54,76 (CH₂O); 26,70 (3 x CH₃); 19,20 (C_{quat}).

4. Triméthyl{[(2E)-3-methylpent-2-en-4-ynyl]oxy}silane



C₉H₁₆OSi
Mol. Wt.: 168,31
huile jaune
rdt : 95 %

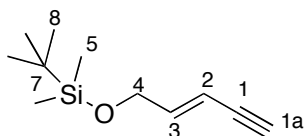
Le composé **4** est préparé selon le même mode opératoire que celui du composé **6** : à partir de l'alcool *trans*-3-methyl-2-penten-4-yn-1-ol (28 g, 208 mmol, 1 éq.) ; de triéthylamine (42 g, 311 mmol, 2 éq.) ; de triméthylsilane (33,8 g, 311 mmol, 1,5 éq.) dans 250 mL de CH₂Cl₂. Après distillation du brut réactionnel (61°C, 100 mbar), 15,7 g de **4** (95 %) d'une huile jaune sont récupérés.

Rf : 0,7 (Et₂O/Hept 10/90)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,08 (t, 1H, ³J = 6,3 Hz, H vinylique); 4,20 (d, 2H, ³J = 6,4 Hz, CH₂O); 2,79 (s, 1H, ≡CH); 1,80 (s, 3H, CH₃); 0,13 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 138,21 (CH vinylique); 117,72 (C_{quat} vinylique); 86,13 (≡C_{quat}); 74,75 (≡CH); 60,26 (CH₂O); 19,2 (CH₃); 1,59 (SiMe₃).

7. Tert-butyl(diméthyl)[(2E)-pent-2-en-4-ynyl]oxy}silane



C₁₁H₂₀OSi
Mol. Wt.: 196,36
liquide incolore
rdt : 74 %

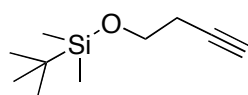
Dans un bicol de 50 mL, sec et sous argon, l'alcool **10** (300 mg, 3,65 mmol, 1 éq.) est placé dans 15 mL de CH₂Cl₂ anhydre en présence de triéthylamine (923 mg, 4,74 mmol, 1,3 éq.). Du chlorure de triméthylamine (715 g, 4,7 mmol, 2,5 éq.) en solution dans 5 mL de DMF est alors additionné au goutte-à-goutte. Après 3h d'agitation à température ambiante, la solution est versée dans de l'eau (20 mL) et extraite à l'éther (3 x 30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau (2 x 10 mL) puis à la saumure (20 mL), séchées sur Na₂SO₄ en présence de charbon actif, filtrées sur célite et concentrées. Une chromatographie sur colonne de silice (Et₂O /Hept 20/80) donne le composé **7** (530 g, 74%).

Rf : 0,65 (Et₂O/Hept 10/90)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,18 (td, 1H, ³J_{H-3,H-4} = 5,6 Hz, ³J_{H-3,H-2} = 16,4 Hz, H-3); 5,58 (dd, 1H, ⁴J = 2,1 Hz, ³J_{H-2,H-3} = 16,2 Hz, H-2); 4,07 (d, 2H, ³J_{H-4,H-3} = 5,6 Hz, H-4); 2,93 (d, 1H, ⁴J = 1,8 Hz, 1 H, H-1a); 0,87 (s, 9H, 3 x CH₃); 0,12 (s, 6H, SiMe₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 138,60 (C-3); 110,3 (C-2); 81,9 (≡C_{quat}); 78,22 (C-1a); 62,09 (C-4); 26,65 (3 x C-8); 18,02 (C_{quat}); 5,23 (SiMe₂).

8. Tert-butyl(diméthyl)(but-3-ynyloxy)silane



C₁₀H₂₀OSi
Mol. Wt.: 184,35
huile incolore
rdt : 86 %

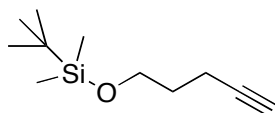
Le composé **8** est préparé selon le même mode opératoire que celui du composé **6** : à partir du but-3-yn-1-ol (1 g, 14,3 mmol, 1 éq.) ; d'imidazole (2,3 g, 34,2 mmol, 2,4 éq.) ; de TBDMSCl (3,22 g, 21,39 mmol, 1,5 éq.) dans 10 mL de DMF. Une chromatographie sur colonne de silice (Et₂O/Hept 30/70) donne le composé **8** (2,5 g, 86%).

Rf : 0,80 (Et₂O/Hept 30/70)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,74 (t, 2H, ³J = 5,5 Hz, CH₂O); 2,25 (td, 2H, ³J = 5,5 Hz, ⁴J = 2,1 Hz, CH₂ propargylique); 1,90 (s, 1H, ⁴J = 2,1 Hz, ≡CH); 0,83 (s, 9H, *t*-Butyl); 0,05 (s, 6H, SiMe₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 84,26 (≡C_{quat}); 70,45 (≡CH); 62,35 (CH₂O); 30,45 (CH₂); 25,86 (3 x CH₃); 18,32 (C_{quat}); -2,90 (SiMe₂).

9. *Tert*-butyl(dimethyl)(pent-4-ynyloxy)silane



C₁₁H₂₂OSi
Mol. Wt.: 198,38
liquide incolore
rdt : 85 %

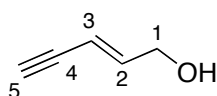
Le composé **9** est préparé selon le même mode opératoire que celui du composé **6** : à partir de l'alcool penten-4-yn-1-ol (1 g, 11,9 mmol, 1 éq.) ; d'imidazole (1,94 g, 28,53 mmol, 2,4 éq.) ; de TBDMSCl (2,68 g, 17,83 mmol, 1,5 éq.) dans 10 mL de DMF. Une chromatographie sur colonne de silice (Et₂O/Hept 30/70) donne le composé **9** (2,1 g, 85%).

Rf : 0,80 (Et₂O/Hept 30/70)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,68 (t, 2H, ³J = 6,5 Hz, CH₂O); 2,25 (td, 2H, ³J = 7,0 Hz, ⁴J = 2,25 Hz, CH₂ propargylique); 1,90 (s, 1H, ⁴J = 2,25 Hz, ≡CH); 1,70 (quint, 2H, CH₂); 0,87 (s, 9H, *t*-Butyl); 0,03 (s, 9H, SiMe₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 84,20 (≡C_{quat}); 70,25 (≡CH); 62,47 (CH₂O); 31,40 (CH₂); 25,93 (3 x CH₃); 18,33 (C_{quat}); 15,0 (CH₂); -3,72 (SiMe₂).

10. (2*E*)-pent-2-en-4-yn-1-ol



C₅H₆O
Mol. Wt.: 82,10
huile jaune
rdt : 44 %

Dans un tricol de 500 mL, sec et sous argon, muni d'un condenseur à ammoniac, est placé de l'amidure de sodium (19,5 g, 0,5 mol, 4,6 éq.) dans 300 mL d'ammoniaque liquide à -78°C. De l'acétylène est ensuite bullé dans le mélange réactionnel jusqu'à ce que celui-ci soit d'une teinte grise (6h). L'épichlorhydrine est alors ajoutée (10 g, 0,018 mol, 1 éq.) et le mélange est laissé sous agitation vigoureuse pendant 3 jours à -40°C. La solution prend alors une couleur

rouge et on observe la formation d'un solide. La réaction est arrêtée par addition de NH_4Cl (30 g) avec précaution, L'ammoniaque est évaporé en laissant monter la température à température ambiante et le résidu est extrait par 200 mL d' Et_2O et 200 mL d' H_2O . La phase aqueuse est extraite par 2 x 100 mL d' Et_2O ; les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO_4 et concentrées. Le produit brut est distillé au Kugelrohr (50°C- 2mbar) pour donner 3,13 g (44%) de **10**, d'une huile jaune qui est conservé à froid.

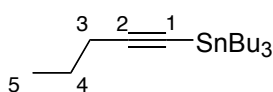
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,19 (td, 1H, $^3J_{\text{H-2,H-1}} = 4,7$ Hz, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 16,4$ Hz, H-2); 5,60 (dd, 1H, $^4J_{\text{H-5,H-3}} = 1,8$ Hz, $^3J_{\text{H-3,H-2}} = 15,8$ Hz, H-3); 4,15 (s, 1H, H-1) ; 2,96 (d, 1H, $^4J_{\text{H-5,H-3}} = 1,8$ Hz, H-5).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 143,9 (C-2); 109,8 (C-3); 81,8 (C-5); 78,1 (C-4); 62,43 (C-1).

Mode opératoire général pour la stannylation des alcynes par métallation au lithium

Dans un tricol de 100 mL, sec et sous argon, muni de deux ampoules à addition, est placé l'alcyne (5 mmol, 1 éq.) dans 10 mL de THF anhydre à -78°C, Le *n*-BuLi (5,05 mmol, 1,1 éq.) est alors ajouté au goutte-à-goutte et le milieu réactionnel est alors agité pendant 30 min à -78°C pour que le lithien se forme. Le chlorure de tributylstannane (5,1 mmol, 1,2 éq.) est ensuite additionné au goutte-à-goutte puis le milieu réactionnel est remonté à température ambiante et agité pendant 12 heures. Après disparition totale du produit de départ, 20 mL d'eau distillée sont alors adjouté. La phase organique est extraite avec de l'éther (3 x 50 mL), puis est lavée avec 20 mL d'eau distillée, 30 mL de saumure, puis séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée. Une distillation au four à boule (sous 5 à 0,1 mmHg en fonction des substrats) fournit l'alcyne stannane correspondant,

11. Tributyl(pent-1-ynyl)stannane

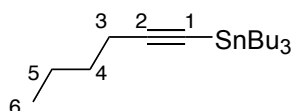


$\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{Sn}$
Mol. Wt.: 357,16
huile incolore
rdt : 88 % (1,57g)

Point d'ébullition: 185°C (0,1 mmHg)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,20 (t, 2H, $^3J = 6,8$ Hz, H-3); 1,57-1,47 (m, 8H, H-4 + $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3)_3$); 1,35-1,28 (m, 9H, H-5, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3)_3$); 0,99-0,86 (m, 15H, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3)_3$ + $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3)_3$),

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 107,44 (C-2); 80,86 (C-1); 28,85 ($^3J_{\text{C,Sn}} = 25,2$ Hz, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3)_3$); 26,93 ($^2J_{\text{C,Sn}} = 65,5$ Hz, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3)_3$); 21,95 (C-3); 21,09 (C-4); 13,60 (C-5); 13,20 ($\text{Sn}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3)_3$); 10,80 ($J_{\text{C,Sn}} = 366$ Hz, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3)_3$).

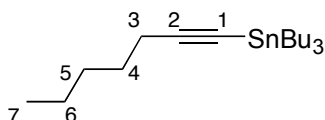
12. Tributyl(hex-1-ynyl)stannane

$C_{18}H_{36}Sn$
Mol. Wt.: 371,19
huile incolore
rdt : 89 % (1,65g)

Point d'ébullition: 232°C (1 mmHg)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,24 (t, 2H, $^3J = 6,8$ Hz, H-3); 1,59-1,50 (m, 10H, H-4 + H-5 + $Sn(CH_2-CH_2-CH_2-CH_3)_3$); 1,40-1,28 (m, 9H, H-6, $Sn(CH_2-CH_2-CH_2-CH_3)_3$); 0,98-0,88 (m, 15H, $Sn(CH_2-CH_2-CH_2-CH_3)_3$ + $Sn(CH_2-CH_2-CH_2-CH_3)_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 107,38 (C-2); 80,79 (C-1); 28,84 ($^3J_{C,Sn} = 25,1$ Hz, $Sn(CH_2-CH_2-CH_2-CH_3)_3$); 26,87 ($^2J_{C,Sn} = 64,2$ Hz, $Sn(CH_2-CH_2-CH_2-CH_3)_3$); 21,91 (C-3); 21,09 (C-4); 20,51 (C-5); 13,58 (C-6); 13,12 ($Sn(CH_2-CH_2-CH_2-CH_3)_3$); 10,99 ($J_{C,Sn} = 368$ Hz, $Sn(CH_2-CH_2-CH_2-CH_3)_3$).

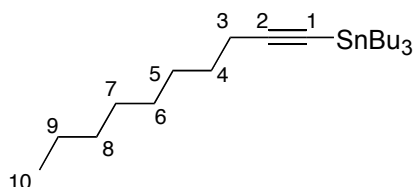
13. Tributyl(hept-1-ynyl)stannane

$C_{19}H_{38}Sn$
Mol. Wt.: 385,22
huile incolore
rdt : 83 % (1,59g)

Point d'ébullition: 241°C (1 mmHg)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,57 (t, 2H, $^3J = 6,8$ Hz, H-3); 1,65-1,46 (m, 12H, H-4 + H-5 + H-6 + $Sn(CH_2-CH_2-CH_2-CH_3)_3$); 1,46-1,30 (m, 9H, H-7, $Sn(CH_2-CH_2-CH_2-CH_3)_3$); 0,98-0,88 (m, 15H, $Sn(CH_2-CH_2-CH_2-CH_3)_3$ + $Sn(CH_2-CH_2-CH_2-CH_3)_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 106,98 (C-2); 82,23 (C-1); 28,52 ($^3J_{C,Sn} = 24,1$ Hz, $Sn(CH_2-CH_2-CH_2-CH_3)_3$); 26,99 ($^2J_{C,Sn} = 60,1$ Hz, $Sn(CH_2-CH_2-CH_2-CH_3)_3$); 24,21 (C-3); 22,12 (C-4); 21,99 (C-5); 20,75 (C-6); 13,58 (C-7); 13,55 ($J_{C,Sn} = 66,0$ Hz, $Sn(CH_2-CH_2-CH_2-CH_3)_3$); 10,99 ($J_{C,Sn} = 361$ Hz, $Sn(CH_2-CH_2-CH_2-CH_3)_3$).

14. Tributyl(dec-1-ynyl)stannane

$C_{22}H_{44}Sn$
Mol. Wt.: 427,29
huile incolore
rdt : 77 % (1,64 g)

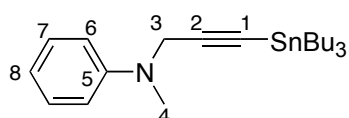
Point d'ébullition: 233°C (0,5 mmHg)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,64 (t, 2H, $^3J = 6,8$ Hz, H-3); 1,65-1,46 (m, 18H, H-4 + H-5, H-6, H-7, H-8, H-9 + $Sn(CH_2-CH_2-CH_2-CH_3)_3$); 1,45-1,29 (m, 9H, H-10, $Sn(CH_2-CH_2-CH_2-CH_3)_3$); 1,01-0,79 (m, 15H, $Sn(CH_2-CH_2-CH_2-CH_3)_3$ + $Sn(CH_2-CH_2-CH_2-CH_3)_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 105,21 (C-2); 81,15 (C-1); 28,66 ($^3J_{C,Sn} = 26$ Hz, $Sn(CH_2-CH_2-CH_2-CH_3)_3$); 26,31 ($^2J_{C,Sn} = 60,1$ Hz, $Sn(CH_2-CH_2-CH_2-CH_3)_3$); 27,11 (C-3); 24,12 (C-4);

23,98 (C-5); 22,22 (C-6); 20,85 (C-7); 20,45 (C-8); 20,21 (C-9); 13,64 (C-10); 13,88 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 10,78 ($J_{C,Sn} = 317$ Hz, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

15. *N*-methyl-*N*-[3-(tributylstannyl)prop-2-ynyl]aniline



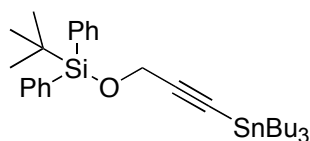
C₂₂H₃₇NSn
Mol. Wt.: 434,25
huile jaune
rdt : 85 % (1,84 g)

Point d'ébullition: 248°C (1 mmHg)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (d, 1H, $J_{ortho} = 7,2$ Hz, H-6); 7,34 (d, 1H, $J_{ortho} = 7,3$ Hz, H-6); 6,96-6,86 (m, 3H, H-7 + H-8); 4,08 (s, 2H, H-3); 3,04 (s, 3H, H-4); 1,64-1,49 (m, 6H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 1,44-1,29 (m, 6H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 0,95-0,72 (m, 15H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃ + Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ, 148,87 (C-5); 129,00 (C-7); 118,20 (C-8); 114,14 (C-6); 79,24 (C-1); 71,96 (C-2); 42,31 (C-4); 38,44 (C-3); 28,12 ($^3J_{C,Sn} = 30$ Hz, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 25,91 ($^2J_{C,Sn} = 65,1$ Hz, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 13,88 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 11,01 ($^1J_{C,Sn} = 320$ Hz, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

16. *Tert*-butyl(diphenyl){3-(tributylstannyl)prop-2-ynyl}oxy}silane

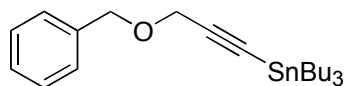


C₃₁H₄₈OSiSn
Mol. Wt.: 583,51
huile jaune
rdt : 85 %

Point d'ébullition: 205°C (0,1 mmHg)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, 4H, $J_{ortho} = 7,2$ Hz, H_{arom}); 7,22-7,08 (m, 6H, H_{arom}); 4,42 (s, 2H, CH₂O); 1,66-1,52 (m, 6H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 1,44-1,32 (m, 6H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 1,02-0,42 (m, 15H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 0,13 (s, 9H, SiMe₃).

17. [3-(benzyloxy)prop-1-ynyl](tributyl)stannane

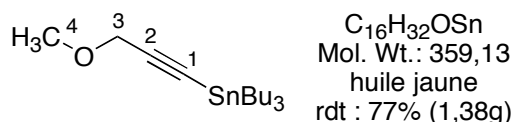


C₂₂H₃₆OSn
Mol. Wt.: 435,23
huile jaune
rdt : 69 %

Point d'ébullition: 162°C (0,1 mmHg)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,20 (m, 5H, H_{arom}); 4,62 (s, 2H, CH₂); 4,18 (s, 2H, CH₂); 1,62-1,46 (m, 6H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 1,40-1,32 (m, 6H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 1,01-0,82 (m, 15H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃ + Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

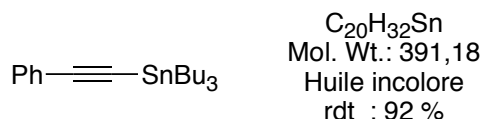
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 132,5 (C_{quat}); 123,7 (CH_{arom}); 123,3 (CH_{arom}); 123,1 (CH_{arom}); 74,9 (C_{quat}); 69,8 (C_{quat}); 66,8 (CH₂); 52,3 (CH₂); 29,1 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 26,6 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 13,9 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 10,3 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

18. Tributyl(3-methoxyprop-1-ynyl)stannane

Point d'ébullition: 188°C (1 mmHg)

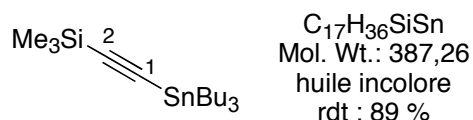
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4,09 (s, 2H, H-3); 3,37 (s, 3H, H-4); 1,59-1,45 (m, 6H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 1,43-1,32 (m, 6H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 0,99-0,78 (m, 15H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃ + Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 83,12 (C-1); 75,01 (C-2); 48,21 (C-4); 42,31 (C-3); 29,12 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 25,75 (²J_{C,Sn} = 80 Hz, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 13,88 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 10,25 (¹J_{C,Sn} = 301 Hz, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

19. Tributyl(phényléthynyl)stannane

Point d'ébullition: 218°C (1 mmHg)

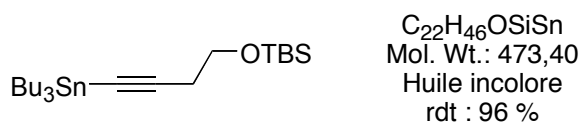
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,57-7,06 (m, 5, H_{arom}); 1,48-1,42 (m, 6H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 1,35-1,30 (m, 6H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 0,98-0,75 (m, 6H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

20. Tributyl-(triméthylsilyl)éthynylstannane

Point d'ébullition: 125°C (0,5 mmHg)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,59-1,45 (q, 6H, J = 8,4 Hz, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 1,43-1,32 (m, 6H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 1,02 (t, 9H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 0,91 (m, 6H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); -1,13 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 95,21 (C-2); 86,20 (C-1); 28,50 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 27,05 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 13,88 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 11,27 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 0,43 (SiMe₃).

21. Tert-butyl(diméthyl){[4-(tributylstannyl)but-3-ynyl]oxy}silane

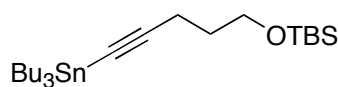
Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé X ; à partir du 3-butyn-1-ol protégé **8** (1 g, 5,04 mmol, 1 éq.), du *n*-BuLi (3,5 mL, 5,04 mmol, 1 éq.) et du Bu₃SnCl (1,64 mL, 6,05 mmol, 1,2 éq.) dans 10 mL de THF anhydre. Après distillation (175°C, 0,1 mmHg), nous obtenons le composé X, (2,3 g, 96 %) sous forme d'huile jaune.

Point d'ébullition: 135°C (0,1 mmHg)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,73 (t, 2H, *J* = 6,9 Hz); 2,47 (t, 2H, *J* = 6,9 Hz); 1,60-1,54 (m, 6H); 1,37-1,30 (m, 7H); 0,98-0,91 (m, 18H); 0,07 (s, 6H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 107,40 ; 80,89; 62,92; 28,80; 25,93; 18,93; 13,60; 10,60; -5,10.

22. Tert-butyl(dimethyl){[5-(tributylstannyl)pent-4-ynyl]oxy}silane



C₂₃H₄₈OSiSn
Mol. Wt.: 487,42
Huile incolore
rdt : 95 %

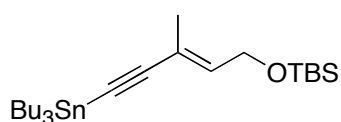
Point d'ébullition: 135°C (0,1 mmHg)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,71 (t, 2H, ³*J* = 6,9 Hz); 2,33 (t, 2H, ³*J* = 6,9 Hz); 1,63 (q, 2H, ³*J* = 6,9 Hz); 1,60-1,50 (m, 6H); 1,41-1,27 (m, 12H); 0,98-0,91 (m, 18H); 0,06 (s, 6H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 106,48; 81,08; 62,47; 31,18; 28,80; 25,93; 18,93; 13,60; 10,60; -5,14.

IR (FTIR, film): ν = 3315; 2360; 2151; 1521; 1463; 1376; 1254; 1106; 1072; 836; 776; 667 cm⁻¹.

23. Tert-butyl(dimethyl){[(*E*)-3-methyl-5-(tributylstannyl)pent-2-en-4-ynyl]oxy}silane



C₂₄H₄₈OSiSn
Mol. Wt.: 499,43
huile incolore
quantitatif

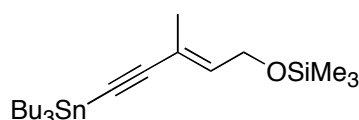
Dans un tricol de 100 mL, sec et sous argon, muni d'ampoules à addition, on place le magnésium (601 mg, 24,74 mmol, 1 éq.) dans du 10 mL THF. Quelques gouttes d'une solution de bromure d'éthyle (2,10 mL, 26,64 mmol, 1,4 éq.) ainsi qu'un cristal d'iode sont ajoutés et le mélange est chauffé jusqu'à obtention d'un dégagement gazeux. L'addition sous agitation du bromure d'éthyle est alors amorcée. La suspension est laissée sous agitation pendant 1 h puis la solution d'alcyne **6** (4g, 19,03 mmol, 1 éq.) dans 20 mL de THF anhydre est additionnée au goutte-goutte. Le mélange réactionnel est chauffé à 40°C pendant 1 h. Après avoir l'avoir à nouveau descendu à température ambiante, le chlorure de tributylstannane (6,7 mL, 27,74 mmol, 1,3 éq.) est alors additionné, puis chauffé à 40°C et agité pendant 12 h. De l'eau distillée est ajoutée, la phase organique est extraite avec de l'Et₂O (3 x 30 mL) puis lavée avec 40 mL d'eau distillée, 20 mL de saumure, puis séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. Une distillation (150°C, 1 mmHg) fournit un liquide incolore (11,9 g, 100 %)

conservé à -20 °C.

Point d'ébullition: 150°C (0,1 mmHg)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,94 (t, 1H, ³J = 6,5 Hz, H vinylique); 4,25 (d, 2H, ³J = 6,5 Hz, CH₂O); 1,80 (s, 3H, CH₃); 1,66-1,55 (m, 6H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 1,42-1,31 (m, 6H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 1,04-0,86 (m, 15H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 0,92 (s, 9H, *t*Butyl); 0,08 (s, 6H, SiMe₂).

24. Trimethyl}{[(*E*)-3-methyl-5-(tributylstannyl)pent-2-en-4-ynyl]oxy}silane



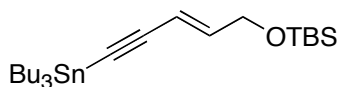
C₂₁H₄₂SiSn
Mol. Wt.: 441,35
huile jaune
rdt : 82 %

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **23** ; à partir de **4** (5 g, 32,29 mmol, 1 éq.), de Mg (1,04g, 42,77 mmol, 1,3 éq.) de bromure d'éthyle (5,01 g, 46,06 mmol, 1,4 éq.) et de Bu₃SnCl (12,85 g, 39,48 mmol, 1,2 éq.) dans 50 mL de THF anhydre. Après distillation (190°C, 1 mmHg), nous obtenons le composé **24**, (12 g, 82 %) sous forme d'huile jaune.

Point d'ébullition: 150°C (0,1 mmHg)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,93 (t, 1H, ³J = 6,4 Hz, H vinylique); 4,19 (d, 2H, ³J = 6,3 Hz, CH₂O); 1,80 (s, 3H, CH₃); 1,57-1,48 (m, 6H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 1,42-1,29 (m, 6H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 1,03-0,82 (m, 15H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 0,13 (s, 6H, SiMe₃).

25. Tert-butyl(dimethyl){[(*E*)-3-methyl-5-(tributylstannyl)pent-2-en-4-ynyl]oxy}silane



C₂₃H₄₆OSiSn
Mol. Wt.: 485,41
huile jaune
rdt : 89 %

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **23** ; à partir de **7** (500 g, 2,54 mmol, 1 éq.), de Mg (80 mg, 3,36 mmol, 1,3 éq.) de bromure d'éthyle (386 mg, 3,55 mmol, 1,4 éq.) et de Bu₃SnCl (992 mg, 3,04 mmol, 1,2 éq.) dans 10 mL de THF anhydre. Après distillation (145°C, 1 mmHg), nous obtenons le composé **25**, (1,01 g, 89 %) sous forme d'huile jaune.

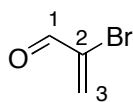
Point d'ébullition: 145°C (1 mmHg)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,21 (dt, 1H, ³J = 15,2 Hz, ³J = 4,4 Hz, CH-CH₂); 5,81 (dd, 1H, ³J = 15,2 Hz, ⁵J = 2,2 Hz, CH-C≡); 4,24(d, 2H, ³J = 4,4 Hz, CH₂); 2,93 (d, 1H, ⁴J = 1,8 Hz, 1 H, H-1a); 0,87 (s, 9H, 3 x CH₃); 0,12 (s, 6H, SiMe₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 147,27 (CH vinylique); 106,70 (CH vinylique); 108,57 (C

alcyne); 93,67 (C alcyne); 63,11 (CH₂O); 29,05 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 27,19 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 26,06 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 18,49 (C_{quat}); 13,85 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 11,26 (*t*-Butyl); -5,19 (SiMe₂).

26. 2-bromo-propenal



C₃H₃BrO
Mol. Wt.: 134,96
huile brune
rdt : 36 %

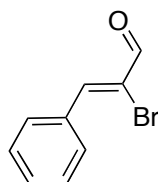
Dans un monocol, muni d'une ampoule à addition, du bibrome (16 g, 0,10 mol, 1 éq.) est ajouté au goutte-à-goutte pendant 2 h à une suspension d'acroléine (5,8 g, 0,11 mol, 1,1 éq.) dans 40 mL d'eau distillé agitée mécaniquement à 0°C. L'agitation est maintenue à 0°C pendant 1h. La triéthylamine est alors ajoutée au goutte-à-goutte à 0°C, un précipité brunâtre se forme avec dégagement de HBr. L'agitation est maintenue pendant 1h à température ambiante puis le milieu réactionnel est dilué dans 400 mL de CH₂Cl₂. On ajoute alors 160 mL de HCl (10 %) puis 160 mL d'eau. La phase organique est extraite avec du pentane (3 x 50 mL) puis concentré pour isoler l' α -bromoacroléine **26** (5,14 g, 36 %) qui sera utilisé tel quel.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.88 (d, 1H, ³J = 2 Hz, H-3), 6.89 (d, 1H, ³J = 2 Hz, H-3), 9.24 (s, 1H, H-1).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 132.5 (C-2), 136.6 (C-3), 187.7 (C-1).

IR (FITR, film): ν 1699, 1599, 1202, 943, 915 cm⁻¹.

27a. (2Z)-2-bromo-3-phenylacrylaldehyde



C₉H₇BrO
Mol. Wt.: 211,06
solide beige
rdt = 41 %

Dans un bicol de 250 mL sec et sous argon, muni d'une ampoule à addition, est placé l'aldéhyde cinnamique (8 mL, 63,52 mmol, 1 éq.) dans 25 mL de CH₂Cl₂ à 0°C. L'addition au goutte-à-goutte du dibrome (3,24 mL, 63,52 mmol, 1 éq.) dans 40 mL de CH₂Cl₂ est alors effectuée. L'agitation est maintenue à 0°C pendant 1h. La triéthylamine est alors ajoutée au goutte-à-goutte à 0°C, un précipité brunâtre se forme avec dégagement de HBr. L'agitation est maintenue pendant 1h à température ambiante puis le milieu réactionnel est dilué dans 400 mL de CH₂Cl₂. On ajoute alors 160 mL de HCl (10 %) puis 160 mL d'eau. La phase organique est extraite dans AcOEt (2 x 100 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NH₄Cl (75 mL), de la saumure (75 mL), puis séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur célite et concentrées. L'huile brune obtenue est alors purifiée sur colonne de silice (Et₂O/Hept 3/97→10/90) pour séparer les deux stéréoisomères **27a cis** (6 g, 43 %) et **27b trans** (5,38g, 41 %) avec un rendement global de 84 % et un rapport *cis/trans* 1/1.

L'isomère *cis* très instable (isomérisable) est stocké à -20°C et utilisé rapidement dans la réaction suivante.

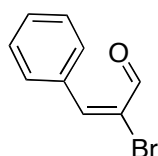
Rf: 0,45 (Et₂O/Hept 10/90)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,54 (s, 1H, CHO); 8,28 (s, 1H, H benzylique); 7,48-7,42 (m, 3H, H_{arom}); 7,37-7,35 (m, 2H, H_{arom}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 184,67 (CHO); 150,88 (C benzylique); 133,82 (C_{quat}); 130,77 (1 x CH_{arom}); 130,11 (2 x CH_{arom}); 129,34 (2 x CH_{arom}); 126,74 (C_{quat}).

SM (ESI, ionisation positive 90 eV): calc. pour (C₉H₇OBrNa)⁺: 234,05, trouvé 234,12.

27b. (2E)-2-bromo-3-phenylacrylaldehyde



C₉H₇BrO
Mol. Wt.: 211,06
solide beige
rdt = 43 %

Rf: 0,45 (Et₂O/Hept 10/90)

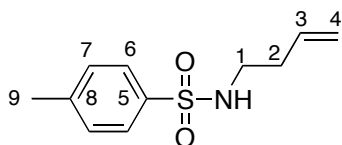
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,36 (s, 1H, CHO); 8,03 (d, 2H, *J*_{ortho} = 6,8 Hz, H_{arom}); 7,91 (s, 1H, H benzylique); 7,53-7,49 (m, 3H, H_{arom}),

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 187,24 (CHO); 149,25 (C benzylique); 133,82 (C_{quat}); 131,72 (1 x CH_{arom}); 131,09 (2 x CH_{arom}); 130,34 (C_{quat}); 128,91 (2 x CH_{arom}); 124,4 (C_{quat})

SM (ESI, ionisation positive 90 eV): calc. pour (C₉H₇OBrNa)⁺: 234,05, trouvé 234,11,

La stéréochimie de ces acrylaldehydes a été déterminée par **NOESY**, avec une corrélation observée entre le proton aldéhydique et le proton benzylique.

28. N-but-3-enyl-4-methylbenzenesulfonamide



C₁₁H₁₅NNaO₂S
Mol. Wt.: 248,30
poudre blanche
rdt : 75 %

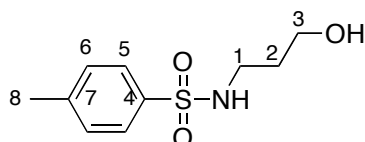
À une solution de tosylamine (5g, 29,2 mmol, 1 éq.) dans 50 mL d'acétone, en présence de K₂CO₃ (4,61 g, 32,12 mmol, 1,1 éq.) est ajoutée au goutte-à-goutte le 4-bromo-butadiène (4,73 g, 35 mmol, 1,2 éq.). L'agitation est maintenue pendant 72 h à reflux jusqu'à disparition complète du produit de départ. Le milieu réactionnel est neutralisé avec 50 mL d'une solution de NH₄Cl (sat.). La phase organique est extraite avec de l'éther (3 x 50 mL), puis est séchée sur Na₂SO₄, filtrée, et concentrée. Après purification sur colonne de gel de silice (AcOEt/Heptane 20/80) 4,98g (75 %) composé **28** sont obtenus sous forme d'une poudre blanche.

Rf: 0,25 (Et₂O/Hept 10/90)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (d, 2H, $J_{ortho} = 8,2$ Hz, H-6); 7,29 (d, 2H, $J_{ortho} = 8,2$ Hz, H-7); 5,63 (m, 1H, H-3); 5,05 (d, 1H, $J_{gem} = 2,2$ Hz, H-4a); 5,00 (d, 1H $^3J = 10$ Hz, H-4b); 4,85 (se, 1H, NH); 3,00 (dd, 2H, $^3J = 12,9$ Hz, $^3J = 6,7$ Hz, H-1); 2,41 (s, 3H, H-9); 2,19 (dd, 2H, $^3J = 12,9$ Hz, $^3J = 6,7$ Hz, H-2).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 143,31 (C-5); 136,82 (C-8); 134,12 (C-3); 129,61 (C-6); 127,01 (C-7); 117,86 (C-4); 42,05 (C-1); 21,41 (C-3); 33,35 (C-2).

29. N-(3-hydroxypropyl)-4-methylbenzensulfonamide



C₁₀H₁₅NO₃S
Mol. Wt.: 229,30
cristaux jaunes
rdt : 97 %

A solution de 3-amino-1-propanol (10,2 mL, 0,13 mmol, 1 éq.) et de Et₃N (36 mL, 0,26 mmol, 2 éq.) dans 20 mL de CHCl₃ est ajouté à 0°C, une solution du chlorure de 4-methylbenzenesulfonamide (27,3 mL, 0,14 mmol, 1,05 éq.) dans 10 mL de CHCl₃, L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 12 heures puis le milieu réactionnel est neutralisé avec NaCO₃ (sat.) puis extrait avec de l'AcOEt (100 mL), La phase organique est lavée avec une solution d'acide formique 5% (50 mL), d'eau distillée (20 mL), et de la saumure (20 mL) puis séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée, Après purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt) 29,67 g du composé **29** sont obtenus sous forme cristaux jaunes.

Rf: 0,35 (AcOEt)

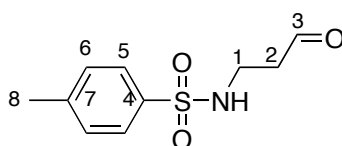
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (d, 2H, $J_{ortho} = 8,1$ Hz, H-6); 7,30 (d, 2H, $J_{ortho} = 8,1$ Hz, H-5); 5,26 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz, NH); 3,70-3,73 (m, 2H, H-3); 3,04-3,10 (m, 2H, H-1); 2,41 (s, 3 H, H-8); 2,16 (se, 1 H, OH); 1,67-1,73 (m, 2H, H-2).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 143,5 (C-4); 136,8 (C-7); 129,8 (C-5); 127,1 (C-6); 60,6 (C-3); 41,0 (C-1); 31,5 (C-2); 21,6 (C-8).

IR (FITR, film): ν 3498 (OH), 3123 (NH), 1665 cm⁻¹

SM (*m/z*) (CI) 247 ([M+NH₄]⁺, 100%), 230 ([M+H]⁺, 14), 189 (26), 108 (6), 76 (43).

30. 4-methyl-N-(3-oxopropyl)benzensulfonamide



C₁₀H₁₃NO₃S
Mol. Wt.: 227,28
huile jaune

Méthode A: par ozonolyse

Dans un bicol de 250 mL, sec et sous argon, l'oléfine **28** (3 g, 13,31 mmol, 1éq.) est solubilisée dans un mélange CH₂Cl₂/MeOH (53 mL/13 mL). Un flux continu d'ozone est placé, à -78°C, jusqu'à obtention de l'ozonide intermédiaire (coloration bleu). Le milieu

réactionnel est alors neutralisé par l'ajout de PPh₃ (3,8 g, 14,64 mmol, 1,1 éq.) et agité pendant 12 heures à température ambiante. L'excès de PPh₃ est oxydé en le reprenant dans l'éther (30 mL) et d'eau (15 mL) par l'ajout goutte-à-goutte d'H₂O₂. La phase organique est alors extraite, puis lavée avec de l'eau distillé, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. Après purification sur colonne de silice (éluant : AcOEt/Heptane 70/30) 710 mg (23%) d'aldéhyde **30** sont récupérés.

Méthode B: par oxydation

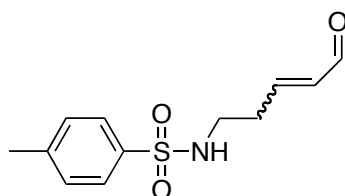
Dans un bicol de 250 mL, sec et sous argon, l'alcool **29** (1 g, 4,36 mmol, 1 éq.) est mis en présence du périodinane de Dess-Martin (2,83 g, 6,54 mmol, 1,5 éq.) à 0°C dans 25 mL de CH₂Cl₂. Après 5 h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré sur silice (SiO₂). Le filtrat est ensuite lavé à l'AcOEt (100 mL) puis concentré. Après purification sur colonne de silice (éluant : AcOEt/Heptane 7/3), 881 mg (89%) d'aldéhyde **30** sont récupérés.

Rf: 0,25 (AcOEt/Heptane 7/3)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,77 (s, 1H, H-3); 7,78 (d, 2H, *J*_{ortho} = 8,1 Hz, H-6); 7,32 (d, 2H, *J*_{ortho} = 8,1 Hz, H-5); 3,19 (q, 2H, ³*J* = 6,1 Hz, H-1); 2,72 (t, 2H, ³*J* = 5,7 Hz, H-2); 2,41 (s, 3 H, H-8).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 201,16 (C-3); 144,05 (C-4); 137,28 (C-7); 130,24 (C-5); 127,46 (C-6); 60,6 (C-3); 44,07 (C-1); 37,27 (C-2); 21,95 (C-8).

31. 4-methyl-*N*-[(3*E*)-5-oxopent-3-enyl]benzenesulfonamide



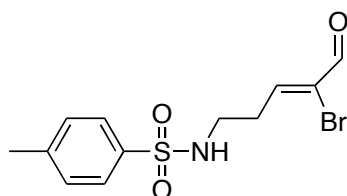
C₁₂H₁₅NO₃S
Mol. Wt.: 253,32
huile jaune
rdt : 64 %

Dans un bicol de 50 mL, sec et sous argon, l'aldéhyde **30** (700 mg, 3,06 mmol, 1 éq.) est mis en présence de l'ylure stabilisé, (triphénylphosphoranylidène)acétaldéhyde (1,48 g, 4,60 mmol, 1,5 éq.) dans 15 mL de PhH. Le milieu réactionnel est agité à 50°C pendant 12 h jusqu'à disparition totale du produit de départ, puis il est concentré. Après purification sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt/Heptane 30/70), 492 mg (64%) du mélange d'isomère (1/1) de l'aldéhyde- α,β -insaturé **31** sont récupérés.

Rf: 0,50 (AcOEt/Heptane 30/70)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 9,43 (d, 1H, *J*_{CH,CHO} = 7,6 Hz, CHO); 7,73 (d, 2H, *J*_{ortho} = 8,2 Hz, H_{arom}); 7,31 (d, 2H, *J*_{ortho} = 8,2 Hz, H_{arom}); 6,67 (dt, 1H, *J*_{trans} = 15,9 Hz, ³*J*_{CH,CH2} = 6,8 Hz, CH vinylique); 6,04 (dd, 1H, *J*_{trans} = 15,9 Hz, *J*_{CH,CHO} = 7,4 Hz, CH vinylique); 4,48 (se, 1H, NH); 3,15 (q, 2H, ³*J* = 6,6 Hz, CH₂-NH); 2,50 (quint, 2H, ³*J* = 6,6 Hz, CH₂); 2,42 (s, 3 H, CH₃).

33. *N*-[(3*E*)-4-bromo-5-oxopent-3-enyl]-4-methylbenzenesulfonamide



C₁₂H₁₄BrNO₃S
Mol. Wt.: 332,21
huile jaune
rdt : 78%

Dans un bicol de 50 mL, sec et sous argon, l'aldéhyde **30** (700 mg, 3,06 mmol, 1 éq.) est mis en présence de l'ylure stabilisé **32** (1,76 g, 4,60 mmol, 1,5 éq.) dans 15 mL de PhH. Le milieu réactionnel est agité à 45°C pendant 12 h jusqu'à disparition totale du produit de départ, puis il est concentré. Après purification sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt/Heptane 20/80), 1,19 g (78%) de l'aldéhyde- α,β -insaturé **33** sont récupérés. La stéréochimie *cis* est confirmée par NOESY.

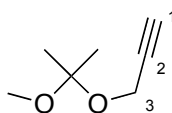
Rf: 0,18 (AcOEt/Heptane 20/80)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 9,11 (s, 1H, CHO); 7,76 (d, 2H, $J_{ortho} = 8,3$ Hz, H_{arom}); 7,32 (d, 2H, $J_{ortho} = 8,3$ Hz, H_{arom}); 7,18 (t, 1H, $^3J = 6,9$ Hz, CH vinylique); 5,62 (t, 1H, $^3J = 6,6$ Hz, NH); 3,15 (q, 2H, $^3J = 6,6$ Hz, CH₂-NH); 2,50 (q, 2H, $^3J = 6,6$ Hz, CH₂); 2,43 (s, 3 H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 186,51 (CO); 151,99 (CH vinylique); 144,31 (C-Br); 137,00 (C-SO₂); 130,66 (C_{quat}); 130,35 (CH_{arom}); 127,48 (CH_{arom}); 41,29 (CH₂-N); 32,80 (CH₃); 21,97 (CH₂).

SM (ESI, ionisation positive 70 eV): calc. pour (C₁₂H₁₄O₃Br)⁺: 332,21, trouvé 332,20.

34. 3-(1-methoxy-1-methylethoxy)prop-1-yne



C₇H₁₂O₂
Mol. Wt.: 128,17
liquide incolore
rdt : 89%

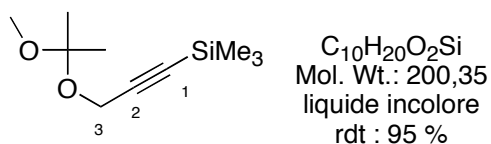
Dans un bicol de 500 mL, sec et sous argon, muni d'une ampoule à addition est placée une solution d'alcool propargylique (40 g, 714 mmol, 1 éq.) dans 150 mL CH₂Cl₂ en présence d'une quantité catalytique de PPTS, À 0°C est ajouté au goutte-à-goutte le 2-méthoxypropène (62 g, 856 mmol, 1,2 éq.). La réaction est exothermique, L'agitation est maintenue pendant 1h30 à température ambiante. Puis le milieu réactionnel est alors neutralisé avec 75 mL de saumure, la phase organique extraite est lavée avec 75 mL d'eau distillée, séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis concentrée. Une distillation (39°C à 15 mmHg) fournit l'alcool protégé **34** (79g, 89%) sous forme d'un liquide incolore.

Rf: 0,33 (Et₂O/Hexane 10/90)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4,09 (d, 2H, $^4J_{H-1,H-3} = 2,5$ Hz, CH₂O); 3,21 (s, 3H, CH₃O); 2,38 (t, 1H, $^4J_{H-1,H-3} = 2,5$ Hz, H-1) ; 1,36 (s, 6H, 2 x CH₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 100,70 (OCO); 80,67 (C-2); 73,04 (C-1); 48,77 (C-3); 48,57 (OCH₃); 24,14 (2 x CH₃).

35. [3-1(1-methoxy)prop-1-ynyl](trimethyl)silane



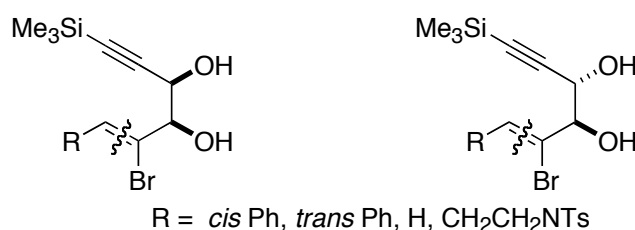
Dans un bicol de 1L, sec et sous argon, muni d'une ampoule à addition, est placée une solution de 3-(1-methoxy-1-methylethoxy)prop-1-yne **34** (50 g ; 390 mmol ; 1 éq.) dans 250 mL de THF anhydre, et refroidie à $-78^{\circ}C$. Le *n*-BuLi (266 mL ; 409 mmol ; 1,05 éq. ; 1,54 M dans l'hexane) y est ajouté au goutte-à-goutte. L'agitation est maintenue pendant 30 min à $-78^{\circ}C$. Toujours à $-78^{\circ}C$, TMSCl (54 mL ; 425 mmol ; 1,09 éq.) est additionné et l'agitation est maintenue pendant 30 min, puis pendant 1h à t,a (suivi de la réaction sur CCM, révélateur : $KMnO_4$). Le milieu réactionnel est alors versé dans 200 M d'une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ puis extrait à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées à la saumure, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis concentrées. Une distillation ($75^{\circ}C$ - $80^{\circ}C$ 0,1 mmHg) fournit un liquide incolore **35** (74g ; 371 mmol).

Rf: 0,43 (10/90 Et_2O /Hexane)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,93 (s, 2H, H-3); 3,04 (s, 3H, CH_3O); 1,19 (s, 6H, 2 x CH_3); 0,00 (s, 9H, $SiMe_3$).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ 102,62 (OCO); 93,35 (C-2); 73,04 (C-1); 49,62 (C-3); 48,69 (OCH_3); 24,25 (2 x CH_3); -0,29 ($SiMe_3$).

Mode opératoire général pour la préparation des diols propargyliques à partir des α -bromoaldéhydes

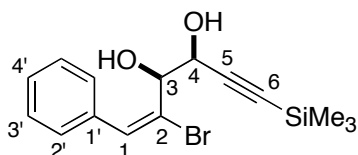


Pour R= *trans*-Ph

À une solution de [3-(1-methoxy)prop-1-ynyl](trimethyl)silane **35** (2,55 g, 12,6 mmol, 1,3 éq.) diluée dans 10 mL de THF sec, placée sous argon et refroidie à $-78^{\circ}C$, sont ajoutés au goutte-à-goutte le *n*-BuLi (8,36 mL, 1,38 éq., 1,54 M dans l'hexane). La solution est agitée pendant 30 min à $-78^{\circ}C$. Une solution de α -bromoaldéhydes **27b** (2 g, 9,5 mmol, 1 éq.) dilué dans 15 mL de THF est alors ajoutée au goutte-à-goutte. La réaction est suivie par CCM ($AcOEt$ /Heptane : 20/80). L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 30 min. Le mélange réactionnel dilué dans l' Et_2O est traité par une solution aqueuse de $NaHCO_3$ (30 mL). La phase organique est extraite dans l' Et_2O (3 x 30 mL), les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau (2 x 10 mL), à la saumure (15 mL), et séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées. La déprotection du l'hémiacétal est directement réalisée.

Le brut réactionnel est directement traité par une quantité catalytique de PPTS, dans 60 mL MeOH à température ambiante pendant 1 h. L'extraction dans Et₂O et les traitements aqueux usuels conduisent, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant AcOEt/Heptane, 5/95→20/80) à 1,63 g du diol **36a** *anti* et 1,06 g du diol **36b** *syn* (rdt global : 84%, rapport *anti/syn* : 5/3).

36a. (1E,3S,4S)-2-bromo-1-phenyl-6-(trimethylsilyl)hex-1-en-5-yne-3,4-diol



C₁₅H₁₉BrO₂Si
Mol. Wt.: 339,30
solide brun
rdt : 51 %

Rf: 0,10 (AcOEt/Heptane 5/95)

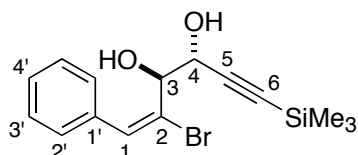
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,34 (m, 6H, H_{arom} + H-1); 4,62 (se, 2H, H-3, H-4); 1,52 (se, 2H, OH); 0,19 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 137,32 (C-2); 135,86 (C-1'); 129,12 (C-3') 128,94 (C-2'); 128,43 (C-4'); 127,45 (C-1); 102,71 (C-5); 93,26 (C-6); 73,44 (C-3); 66,69 (C-4); -0,51 (SiMe₃).

IR (FITR, film): ν = 3602, 3382 (br), 3026, 2812, 2105, 1905, 1596, 1421, 1405, 1320, 1149, 1109, 985, 854, 734, 629 cm⁻¹.

SM (ESI, ionisation positive 180 eV): calc. pour (C₁₅H₁₉O₂SiNa)⁺: 361,02, trouvé 361,06.

36b. (1E,3S,4R)-2-bromo-1-phenyl-6-(trimethylsilyl)hex-1-en-5-yne-3,4-diol



C₁₅H₁₉BrO₂Si
Mol. Wt.: 339,30
solide brun
rdt : 33 %

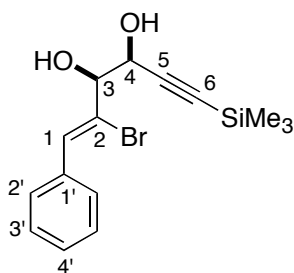
Rf: 0,05 (AcOEt/Heptane, 5/95)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,44-7,33 (m, 6H, H_{arom} + H-1); 4,71 (d, système AB, 1H, ³J = 8,5 Hz, H-3); 4,65 (d, système AB, 1H, ³J = 8,5 Hz, H-4); 1,79 (se, 2H, OH); 0,18 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 137,19 (C-2); 135,02 (C-1'); 128,23 (C-3') 127,91 (C-2'); 127,61 (C-4'); 127,60 (C-1); 103,23 (C-5); 91,99 (C-6); 71,30 (C-3); 65,02 (C-4); -0,11 (SiMe₃).

IR (FITR, film): ν = 3620, 3379 (br), 3021, 2789, 2099, 1902, 1593, 1420, 1320, 1149, 1109, 925, 821, 751, 629 cm⁻¹.

SM (ESI, ionisation positive 180 eV): calc. pour (C₁₅H₁₉O₂SiBrNa)⁺: 361,02, trouvé 361,06.

37a. (1Z,3S,4S)-2-bromo-1-phenyl-6-(trimethylsilyl)hex-1-en-5-yne-3,4-diol

$C_{15}H_{19}BrO_2Si$
Mol. Wt.: 339,30
solide beige
rdt : 44 %

Eluant pour chromatographie : AcOEt/Heptane, 5/95

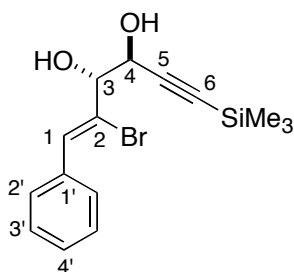
Rf: 0,15 (AcOEt/Heptane, 10/90)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (d, 2H, $J_{ortho} = 7,7$ Hz, H-3'); 7,32-7,40 (m, 3H, H-2', H-4'); 4,85 (t, 1H, $^3J = 5,0$ Hz, H-3); 4,50 (t, 1H, $^3J = 5,0$ Hz, H-4); 3,32 (se, 1H, OH); 3,13 (se, 1H, OH); 0,18 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 138,25 (C-2); 134,32 (C-1'); 131,22 (C-1); 128,95 (C-3'); 128,89 (C-2'); 127,99 (C-4'); 102,21 (C-5); 89,21 (C-6); 76,24 (C-3); 71,02 (C-4); -0,05 (SiMe₃).

IR (FITR, film): $\nu = 3623, 3387, 2953, 2173, 1381, 1250, 1173, 1060, 986, 842, 794$ cm⁻¹,

SM (ESI, ionisation positive 180 eV): calc. pour (C₁₅H₁₉O₂SiBrNa)⁺: 361,02, trouvé 361,05.

37b. (1Z,3S,4R)-2-bromo-1-phenyl-6-(trimethylsilyl)hex-1-en-5-yne-3,4-diol

$C_{15}H_{19}BrO_2Si$
Mol. Wt.: 339,30
solide beige
rdt : 30 %

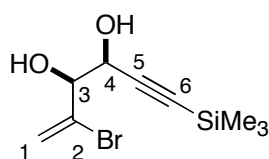
Eluant pour chromatographie : AcOEt/Heptane 5/95

Rf: 0,10 (AcOEt/Heptane, 10/90)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, 2H, $J_{ortho} = 7,7$ Hz, H-3'); 7,39-7,28 (m, 4H, H-2', H-4', H-1); 4,65 (t, 1H, $^3J = 6,3$ Hz, H-3); 4,52 (t, 1H, $^3J = 6,3$ Hz, H-4); 0,22 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 138,25 (C-2); 134,21 (C-1'); 131,18 (C-1); 128,88 (C-3'); 128,85 (C-2'); 127,96 (C-4'); 102,31 (C-5); 88,01 (C-6); 74,25 (C-3); 70,14 (C-4); 0,04 (SiMe₃).

SM (ESI, ionisation positive 180 eV): calc. pour (C₁₅H₁₉O₂SiBrNa)⁺: 361,02, trouvé 361,06.

38a. (3*S*,4*S*)-2-bromo-6-(trimethylsilyl)hex-1-en-5-yne-3,4-diol

C₉H₁₅BrO₂Si
Mol. Wt.: 263,20
huile jaune
rdt : 15 %

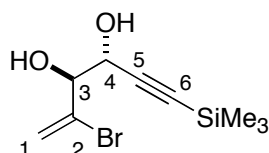
Eluant pour chromatographie : AcOEt/Heptane 20/80

Rf: 0,25 (AcOEt/Heptane 20/80)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,10 (s, 1H, CH vinylique); 5,73 (s, 1H, H-1); 4,66 (d, 1H, ³J = 4,4 Hz, H-1'); 4,24 (d, 1H, ³J = 4,4 Hz, H-4); 0,16 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 127,31 (C-2); 116,31 (C-1); 98,09 (C-5); 90,34 (C-6); 63,54 (C-3); 62,29 (C-4); -3,28 (SiMe₃).

SM (ESI, ionisation positive 90 eV): calc. pour (C₉H₁₅O₂SiBrNa)⁺: 284,99, trouvé 285,05.

38b. (3*S*,4*R*)-2-bromo-6-(trimethylsilyl)hex-1-en-5-yne-3,4-diol

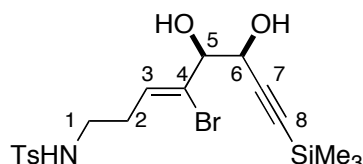
C₉H₁₅BrO₂Si
Mol. Wt.: 263,20
huile jaune
rdt : 30 %

Eluant pour chromatographie : AcOEt/Heptane 20/80

Rf: 0,30 (AcOEt/Heptane 20/80)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,09 (d, 1H, *J*_{gem} = 2,0 Hz, H-1); 5,71 (d, 1H, *J*_{gem} = 2,0 Hz, H-1'); 4,61 (d, 1H, ³J = 7,1 Hz, H-3); 4,49 (d, 1H, ³J = 7,1 Hz, H-4); 0,19 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 127,26 (C-2); 116,45 (C-1); 98,21 (C-5); 90,27 (C-6); 63,48 (C-3); 62,20 (C-4); -3,31 (SiMe₃).

39a N-[(3*Z*,5*S*,6*S*)-4-bromo-5,6-dihydroxy-8-(trimethylsilyl)oct-3-en-7-ynyl]-4-methylbenzenesulfonamide

C₁₈H₂₆BrNO₄SSi
Mol. Wt.: 460,46
huile jaune
rdt : 19 %

Eluant pour chromatographie : AcOEt/Heptane 30/70

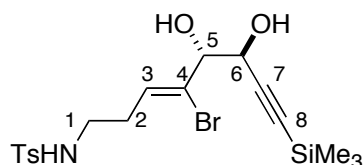
Rf: 0,25 (AcOEt/Heptane 40/60)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (d, 2H, *J*_{ortho} = 8,3 Hz, H_{arom}); 7,31 (d, 2H, *J*_{ortho} = 8,3 Hz, H_{arom}); 6,13 (t, 1H, ³J = 6,8 Hz, H-3); 4,91 (t, 1H, ³J = 6,1 Hz, H-5); 4,58 (t, 1H, ³J = 6,1 Hz, H-6); 4,20 (se, 2H, OH); 3,07 (dt, 2H, *J* = 6,1 Hz, *J* = 4,0 Hz, H-2); 2,76 (dd, 2H, *J* = 8,0 Hz, *J* = 6,1 Hz, H-1); 2,43 (s, 3H, CH₃); 0,17 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 143,54 (C-4); 136,77 (C_{quat}); 129,76 (2 x CH_{arom}); 128,54 (C-3); 127,87 (C_{quat}); 127,08 (2 x CH_{arom}); 101,88 (C-7); 92,87 (C-8); 78,08 (C-5); 65,07 (C-6); 41,47 (CH₃); 31,07 (C-2); 21,21 (C-1); -0,24 (SiMe₃).

SM (ESI, ionisation positive 90 eV): calc. pour (C₁₈H₂₆NO₂SSiBrNa)⁺: 482,04, trouvé 482,12.

39b. N-[(3Z,5S,6S)-4-bromo-5,6-dihydroxy-8-(trimethylsilyl)oct-3-en-7-ynyl]-4-methylbenzenesulfonamide



C₁₈H₂₆BrNO₄SSi
Mol. Wt.: 460,46
huile jaune
rdt : 37 %

Eluant pour chromatographie : AcOEt/Heptane 30/70

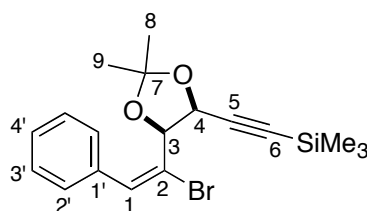
Rf: 0,20 (AcOEt/Heptane 40/60)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (d, 2H, *J*_{ortho} = 8,1 Hz, H_{arom}); 7,30 (d, 2H, *J*_{ortho} = 8,3 Hz, H_{arom}); 6,12 (t, 1H, ³*J* = 6,2 Hz, H-3); 5,00 (t, 1H, ³*J* = 6,2 Hz, H-5); 4,66 (t, 1H, ³*J* = 6,2 Hz, H-6); 3,80 (se, 2H, OH); 3,01 (dt, 2H, *J* = 6,2 Hz, *J* = 4,0 Hz, H-2); 2,74 (dd, 2H, *J* = 8,0 Hz, *J* = 6,2 Hz, H-1); 2,44 (s, 3H, CH₃); 0,19 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 143,52 (C-4); 136,74 (C_{quat}); 129,73 (2 x CH_{arom}); 128,66 (C-3); 127,82 (C_{quat}); 127,11 (2 x CH_{arom}); 102,98 (C-7); 93,17 (C-8); 79,25 (C-5); 68,12 (C-6); 41,42 (CH₃); 31,12 (C-2); 21,25 (C-1); -0,19 (SiMe₃).

SM (ESI, ionisation positive 90 eV): calc. pour (C₁₈H₂₆NO₂SSiBrNa)⁺: 482,04, trouvé 482,09.

40. {(4S,5S)-5-[(E)-1-bromo-2-phenylvinyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl}ethynyl)trimethylsilane



C₁₈H₂₃BrO₂Si
Mol. Wt.: 379,36
solide blanc
rdt : 89 %

À une solution de diol *anti* **36a** (200 mg, 0,59 mmol, 1 éq.) dans 5 mL d'acétone est ajouté le 2,2-diméthoxypropane (2 mL, large excès) et une quantité catalytique de *p*-TsOH. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 10 h. Le milieu réactionnel est alors traité avec 10 mL de NaHCO₃ (sat.). Après extraction dans Et₂O (3 x 25 mL), les phases organiques recueillies sont lavées avec 25 mL d'eau distillée et de saumure, séchées sur MgSO₄ puis évaporées à sec. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (Et₂O / Hept 5/95) pour donner 200 mg (89 %) de l'acétonide **40** *cis*.

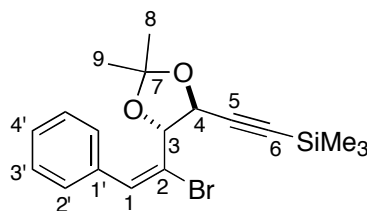
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,18 (m, 6H, H_{arom}); 5,31 (d, 1H, *J*_{trans} = 17,1 Hz, H-1); 5,12 (système AB, d, 1H, ³*J* = 5,8 Hz, H-3); 5,06 (système AB, d, 1H, ³*J* = 5,8 Hz, H-4); 1,73

(s, 3H, CH₃); 1,58 (s, 3H, CH₃); 0,22 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃) δ 136,00 (C-4'); 128,44 (C-2); 128,38 (C-3'); 127,84 (C-2'); 126,66 (C-1'); 110,99 (C-1); 103,05 (C-7) 98,97 (C-5); 94,91 (C-6); 76,06 (C-3); 69,77 (C-4); 25,96 (C-9); 24,85 (C-8); -0,49 (SiMe₃).

SM (ESI, ion positif 130 eV) calc. pour (C₁₈H₂₃BrO₂SiNa)⁺ 402,35; trouvé 402,28.

41. { (4*R*,5*S*)-5-[(*E*)-1-bromo-2-phenylvinyl]-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl} ethynyl(triméthylsilane)



C₁₈H₂₃BrO₂Si
Mol. Wt.: 379,36
solide blanc
rdt : 84 %

À une solution de diol *syn* **36b** (200 mg, 0,59 mmol, 1 éq.) dans 5 mL d'acétone est ajouté le 2,2 diméthoxypropane (2 mL, large excès) et une quantité catalytique de *p*-TsOH. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 10 h, Après les traitements aqueux usuels (voir protocole **40**), le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (Et₂O / Hept 5/95) pour donner 187 mg (84 %) de l'acétonide **41** *trans*.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,43-7,34 (m, 6H, H_{arom}); 5,31 (d, 1H, *J*_{trans} = 17,1 Hz, H-1); 5,02 (d, système AB, 1H, ³*J* = 7,4 Hz, H-3); 4,86 (système AB, d, 1H, ³*J* = 7,4 Hz, H-4); 1,58 (s, 3H, CH₃); 1,50 (s, 3H, CH₃); 0,25 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃) δ 139,34 (C-4'); 134,97 (C-2); 128,47 (C-3'); 128,38 (C-2'); 128,16; 124,45 (C-1'); 111,29 (C-1); 105,28 (C-7); 100,58 (C-5); 93,45 (C-6); 78,71 (C-3); 69,80 (C-4); 26,67 (C-9); 25,52 (C-8); -0,35 (SiMe₃).

SM (ESI, ion positif 110 eV) calc. (C₁₈H₂₃BrO₂SiNa)⁺ 402,35; trouvé 402,31.

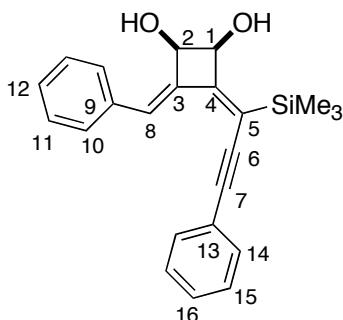
Les acétonides **40** et **41** sont analysés par une expérience NOESY, pour la détermination de la configuration des diols dont ils sont respectivement issus.

Mode opératoire général pour la cyclocarbopalladation 4-exo-dig sur les diols γ-bromopropargylic acyclique

Dans un tube de 5 mL (fournit par la société Biotage), sec et sous argon, sont placés les substrats (1 éq.) en solution dans PhH (0,3 à 0,5 M), les dérivés stannylés (1,3 éq.) et Pd(PPh₃)₄ (10 mmol %). Le mélange réactionnel est dégazé avec de l'argon pendant 20 min puis scellé avec une bague en téflon. Le tube est irradié sous micro-onde avec un maximum 300 W en début de réaction jusqu'à atteindre 130°C puis la température est maintenue. Entre chaque instant d'irradiation (5 min) la réaction est suivie par CCM. Une fois la réaction terminée, le milieu est refroidi à température ambiante dilué dans de l'éther, traité avec du

charbon actif, filtré sur celite puis concentré à sec. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (traité avec NEt_3 (5 % dans éther) dans certains cas) (éluant : Et_2O /Heptane : voir en détail la descriptions des produits) pour donner les produits issu de la cyclocarbopalladation.

42. (1S,2R,3Z,4Z)-3-benzylidene-4-(3-phenyl-1-(trimethylsilyl)prop-2-ynylidene)cyclobutane-1,2-diol



$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$
Mol. Wt.: 360,52
poudre jaune
rdt : 85 %

Durée de réaction: 20 min

Eluant de chromatographie: 20/80 (Et_2O /Hept)

Rf: 0,36 (Et_2O /Hept 30/70)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,81 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, ArH); 7,63 (d, 2H, $J = 7,1$ Hz, ArH); 7,48 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz, ArH); 7,45 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz, ArH); 7,38-7,31 (m, 6H, ArH, H-8); 4,99 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz, H-2); 4,81 (t, 1H, $J = 6$ Hz, H-3); 3,74 (br s, 1H, OH); 3,61 (br s, 1H, OH); 0,32 (s, 9H, SiMe_3).

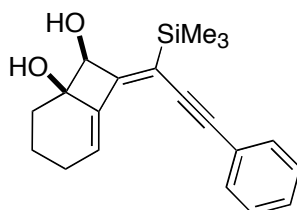
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 158,8 (C-4); 142,8 (C-3); 135,8 (C-13); 131,2 (C-9); 129,7 (C-11); 129,5 (C-15); 128,6 (C-14), 128,5 (C-16); 128,3 (C-8); 128,1 (C-10); 124,2 (C-12); 121,0 (C-5); 103,4 (C-6); 91,9 (C-7); 72,4 (C-1); 71,3 (C-2); -1,0 (SiMe_3).

Les signaux sont assignés grâce aux expériences **COSY**, **HSQC**, **HMBC**, **NOESY**.

IR (FTR, film): $\nu = 3400$ (br), 2118, 1646, 1485, 1249, 1047, 976, 844, 756 cm^{-1} .

HRMS (ESI, ionisation positive 180 eV): calc. pour $(\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{SiNa})^+$: 383,1441, trouvé 383,1502.

43. (1R,7Z,8S)-7-[3-phenyl-1-(trimethylsilyl)prop-2-ynylidene]bicyclo[4,2,0]oct-5-ene-1,8-diol



$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$
Mol. Wt.: 324,49
solide jaune
rdt : 95 %

Durée de réaction: 20 min

Eluant de chromatographie: 10/80 (Et₂O/Hept)

Tfus: 98°C

Rf: 0,43 (Et₂O/Hept : 30/70)

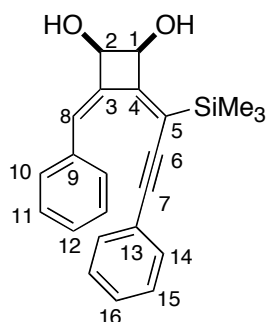
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,20 (m, 5H); 6,45 (te, 1H, ³J = 6,5 Hz, CH vinylique); 4,44 (d, 1H, ³J = 9,5 Hz, CHO); 3,11 (d, 1H, ³J = 9,5 Hz, OH); 2,57-2,42 (m, 1H, CH₂); 2,38-2,12 (m, 2H, CH₂); 2,07-1,78 (m, 3H, CH₂ + OH); 1,50-1,32 (m, 1H, CH₂); 0,34 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 162,95 (C_{quat}); 139,40 (C_{quat}); 131,32 (+); 128,28 (+); 127,7 (+); 126,93 (+); 124,36 (C_{quat}); 118,23 (C_{quat}); 98,31 (C≡); 90,86 (C≡); 76,11 (CHO); 75,17 (COH); 30,86 (CH₂); 25,90 (CH₂); 18,11 (CH₂); -0,92 (SiMe₃).

IR (FTR, film): ν = 3382 (br), 3030, 2946, 2856, 2174, 1942, 1871, 1723, 1648, 1596, 1486, 1439, 1338, 1250, 1194, 1149, 1100, 998, 843, 784, 762, 691, 629 cm⁻¹.

HRMS (ESI, ionisation positive 180 eV): calc. pour (C₂₀H₂₄O₂SiNa)⁺: 347,1443, trouvé 347,1442.

44. (1S,2R,3E,4Z)-3-benzylidene-4-(3-phenyl-1-(trimethylsilyl)prop-2-ynylidene)cyclobutane-1,2-diol



C₂₃H₂₄O₂Si
Mol. Wt.: 360,52
poudre jaune
rdt : 71 %

Durée de réaction: 20 min

Eluant de chromatographie: 20/80 (Et₂O/Hept)

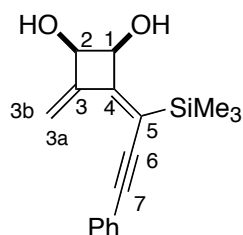
Rf: 0,51 (Et₂O/Hept : 30/70)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (d, 2H, *J*_{ortho} = 7,4 Hz, ArH); 7,51-7,47 (m, 4 H, ArH); 7,40-7,35 (m, 4H, ArH); 6,95 (s, 1H, H-8); 4,82 (dd, 1H, ³J = 4,5 Hz, *J*_{CH, OH} = 7,3 Hz, H-2); 4,55 (dd, 1H, ³J = 5,5 Hz, *J*_{CH, OH} = 5,5 Hz, H-1); 2,68 (d, 1H, *J*_{OH, CH} = 6,8 Hz, OH); 2,49 (d, 1H, *J*_{OH, CH} = 7,6 Hz, OH); 0,13 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 158,2 (C-4); 145,1 (C-3); 135,6 (C-13); 130,9 (C-9); 130,5 (C-11); 129,8 (C-15); 129,2 (C-14); 128,5 (C-10); 128,2 (C-10); 125,1 (C-12); 122,0 (C-5); 119,3 (C-8); 103,8 (C-6); 89,8 (C-7); 73,4 (C-1); 72,9 (C-2); -1,0 (SiMe₃).

HRMS (ESI, ionisation positive 180 eV): calc. pour (C₂₃H₂₄O₂SiNa)⁺: 383,1441, trouvé 383,1495.

45. (1S,2R,4Z)-3-methylene-1-[3-phenyl-1-(trimethylsilyl)prop-2-ynylidene]cyclobutane-1,2-diol



$C_{17}H_{20}O_2Si$
Mol. Wt.: 284,43
huile incolore
rdt : 80 %

Durée de réaction: 20 min

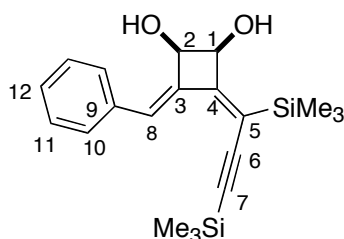
Eluant de chromatographie: 20/80 (Et₂O/Hept)

Rf: 0,51 (Et₂O/Hept : 30/70)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, 2H, J_{ortho} = 7,4 Hz, ArH); 7,40-7,35 (m, 3H, ArH); 5,60 (d, 1H, J_{gem} = 2,3 Hz, H-3b); 5,20 (d, 1H, J_{gem} = 2,3 Hz, H-3a); 4,89 (d, 1H, 3J = 5,5 Hz, H-2); 4,62 (d, 1H, 3J = 5,5 Hz, H-1); 2,68 (se, 2H, 2 x OH); 0,16 (s, 9H, SiMe₃).

MS (ESI, ionisation positive 110 eV): calc. pour (C₁₄H₂₀O₂SiNa)⁺: 307,11, trouvé 307,10.

47. (1S,2R,3Z,4Z)-3-benzylidene-4-[1,3-bis(trimethylsilyl)prop-2-ynylidene]cyclobutane-1,2-diol



$C_{20}H_{28}O_2Si_2$
Mol. Wt.: 356,61
poudre jaune
rdt : 80%

Durée de réaction: 20 min

Eluant de chromatographie: 20/80 (Et₂O/Hept)

Rf: 0,30 (Et₂O/Hept : 30/70)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, 1H, J = 1,5 Hz, ArH); 7,57 (d, 2H, J_{ortho} = 6,8 Hz, ArH); 7,35-7,29 (m, 3H, ArH, H-8); 4,89 (te, 1H, 3J = 6,2 Hz, H-2); 4,68 (t, 1H, 3J = 6,2 Hz, H-1); 4,40 (se, 1H, OH); 4,22 (se, 1H, OH); 0,24 (s, 9H, SiMe₃); 0,22 (s, 9H, SiMe₃).

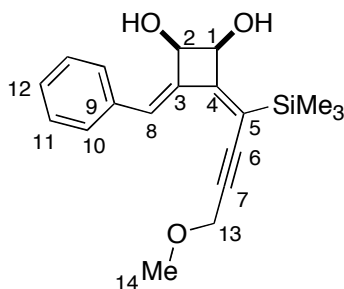
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 160,1 (C-4); 142,6 (C-3); 135,8 (C-9); 129,9 (C-10); 129,5 (C-12), 128,3 (C-8); 121,3 (C-5); 109,4 (C-6); 106,9 (C-7); 72,3 (C-1); 71,3 (C-2); 0,1 (SiMe₃); -1,0 (SiMe₃).

Les signaux sont assignés grâce aux expériences **COSY, HSQC, HMBC, NOESY**.

HRMS (ESI, ionisation positive 180 eV): calculé pour (C₂₀H₂₈O₂Si₂Na)⁺: 379,1526, trouvé 379,1519.

IR (FITR, film): ν 3410 (br), 2116, 1639, 1487, 1245, 1045, 975, 842, 752 cm⁻¹.

48. (1*S*,2*R*,3*Z*,4*Z*)-3-benzylidene-4-[4-methoxy-1-(trimethylsilyl)but-2-ynylidene]cyclo butane-1,2-diol



C₁₉H₂₄O₃Si
Mol. Wt.: 328,48
huile jaune
rdt : 84 %

Durée de réaction: 20 min

Eluant de chromatographie: 20/80 (Et₂O/Hept)

Rf: 0,39 (Et₂O/Hept : 30/70)

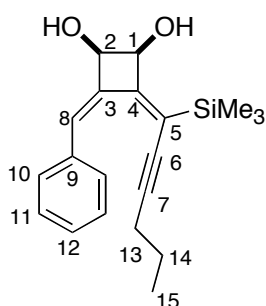
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (s, 1H, H-12); 7,57 (d, 2H, *J*_{ortho} = 7,5 Hz, H-11); 7,33-7,26 (m, 3H, H-10, H-8); 4,87 (d, 1H, *J*_{H-1,H-2} = 6,5 Hz, H-2); 4,68 (d, 1H, *J*_{H-2,H-1} = 6,5 Hz, H-1); 4,40 (s, 2H, H-13); 3,43 (s, 3H, OMe); 0,21 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 159,5 (C-4); 142,1 (C-3); 135,8 (C-9); 129,5 (C-11); 129,3 (C-12); 128,7 (C-10); 128,4 (C-8); 120,5 (C-5); 98,8 (C-6); 88,1 (C-7); 72,0 (C-2); 71,1 (C-1); 61,0 (C-13); 57,6 (OMe); -1,0 (SiMe₃).

Les signaux sont assignés grâce aux expériences **COSY**, **HMBC**, **HSQC**.

SM (ESI, ionisation positive 180 eV): calculé pour (C₁₉H₂₄O₃SiNa)⁺: 351,56 trouvé 351,56.

49. (1*S*,2*R*,3*E*,4*Z*)-3-benzylidene-4-[1-(trimethylsilyl)hex-2-ynylidene]cyclobutane-1,2-diol



C₂₀H₂₆O₂Si
Mol. Wt.: 326,50
huile jaune
77 %

Durée de réaction: 20 min

Eluant de chromatographie: 20/80 (Et₂O/Hept)

Rf: 0,43 (Et₂O/Hept : 30/70)

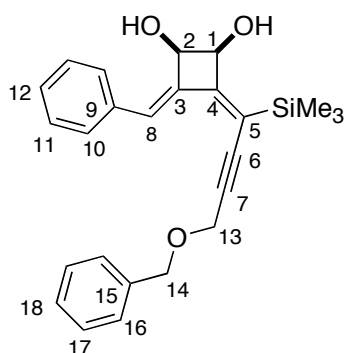
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (d, 2H, *J*_{ortho} = 7,8 Hz, ArH); 7,38-7,28 (m, 3H, ArH); 6,81 (s, 1H, H-8); 4,70 (d, 1H, ³*J*_{H-2,H-1} = 4,6 Hz, H-2); 4,33 (d, 1H, *J* = ³*J*_{H-1,H-2} = 406 Hz, H-1); 2,44 (t, 2H, ³*J* = 6,8 Hz, H-13); 1,67 (q, 2H, ³*J* = 7,2 Hz, H-14); 1,05 (t, 3H, ³*J* = 7,2 Hz, H-15); 0,14 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 136,66 (C_{quat}); 135,29 (C_{quat}); 136,0 (C-9); 132,77 (C_{quat}); 130,21 (CH_{arom}); 128,64 (CH_{arom}); 128,02 (CH_{arom}); 115,31 (C-8); 102,1 (C-6); 92,73 (C-7); 73,52 (C-1); 66,56 (C-2); 26,77 (C-13); 17,36 (C-14); 13,57 (C-15); -0,15 (SiMe₃).

Les signaux sont assignés grâce aux expériences **COSY**, **HMBC**, **HSQC**.

HRMS (ESI, ionisation positive 180 eV): calculé pour (C₂₀H₂₆O₂SiNa)⁺: 349,1600 trouvé 349,1632.

50. (1S,2R,3Z,4Z)-3-benzylidene-4-[4-benzyloxy-1-(trimethylsilyl)but-2-ynylidene] cyclobutane-1,2-diol



C₂₅H₂₈O₃Si
Mol. Wt.: 404,57
huile jaune
rdt : 72 %

Durée de réaction: 20 min

Eluant de chromatographie: 20/80 (Et₂O/Hept)

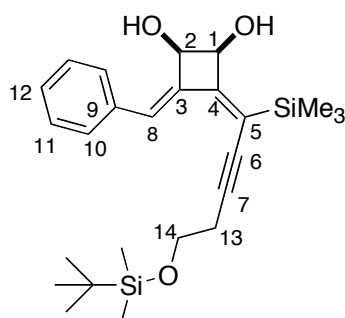
Rf: 0,45 (Et₂O/Hept : 30/70)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,56-7,34 (m, 11H, ArH, H-8); 5,31 (se, 2H, H-2, H-1); 4,53 (s, 2H, H-14); 4,49 (s, 2H, H-13); 0,39 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 158,8 (C-4); 149,0 (C-3); 142,3 (C_{quat}); 135,7 (C_{quat}); 130,9 (+); 129,2 (+); 128,5 (+); 128,1 (+); 127,3 (+); 120,8 (C_{quat}); 118,1 (C-8); 99,3 (C-6); 85,7 (C-7); 72,0 (C-2); 71,1 (C-1); 43,7 (C-14); 38,7 (C-13); -1,2 (SiMe₃).

SM (ESI, ionisation positive 180 eV): calculé pour (C₂₅H₂₈O₃SiNa)⁺: 427,17, trouvé 427,18.

51. (1S,2R,3Z,4Z)-3-benzylidene-4-[5-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}1-(trimethylsilyl)pent-2-ynylidene]cyclobutane-1,2-diol



C₂₅H₃₈O₃Si₂
Mol. Wt.: 442,74
poudre jaune
rdt : 85 %

Durée de réaction: 20 min

Eluant de chromatographie: 20/80 → 30/70 (Et₂O/Hept)

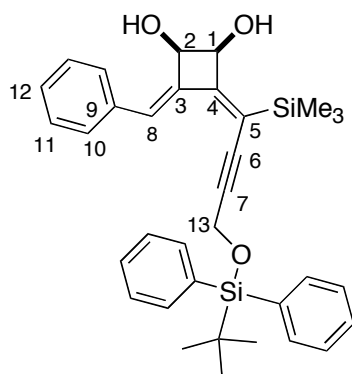
Rf: 0,29 (Et₂O/Hept : 30/70)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (s, 1H, ArH); 7,57 (d, 2H, *J*_{ortho} = 7,2 Hz, ArH); 7,33-7,26 (m, 3H, ArH, H-8); 4,84 (se, 2H, H-2, OH); 4,66 (se, 2H, H-1, OH); 3,82 (t, 2H, *J*_{H-14,H-13} = 7,6 Hz, H-14); 2,74 (t, 2H, *J*_{H-13,H-14} = 7,6 Hz, H-13); 0,90 (s, 9H, Si-*t*Bu); 0,19 (s, 9H, SiMe₃); 0,08 (s, 6H, SiMe₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 158,1 (C-4); 142,8 (C-3); 135,9 (C-9); 129,5 (CH); 128,6 (CH); 128,4(CH); 128,0 (C-5); 122,0 (C-8); 101,4 (C-6); 83,7 (C-7); 72,2 (C-1); 71,1 (C-2); 62,2 (C-14); 25,8 (*t*Bu); 24,8 (C-13); 18,2 (C_{quat}); -1,1 (SiMe₃); -5,3 (SiMe₂).

SM (ESI, ionisation positive 180 eV): calculé pour (C₂₅H₃₈O₃Si₂Na)⁺: 475,22, trouvé 475,18.

52. (1*S*,2*R*,3*Z*,4*Z*)-3-benzylidene-4-[4-[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-1-(trimethylsilyl)but-2-ynylidene]cyclobutane-1,2-diol



C₃₄H₄₀O₃Si₂
Mol. Wt.: 552,85
poudre jaune
rdt : 80 %

Durée de réaction: 20 min

Eluant de chromatographie: 20/80 → 30/70 (Et₂O/Hept)

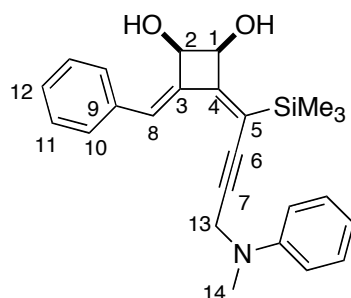
Rf: 0,33 (Et₂O/Hept : 30/70)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,61-7,30 (m, 16H, ArH, H-8); 4,86-4,81 (se, 2H, H-1, H-2); 4,62 (s, 2H, H-13); 0,91 (s, 9H, Si-*t*Bu); 0,31 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 151,6 (C_{quat}); 144,5 (C_{quat}); 138,2 (C_{quat}); 137,8 (C_{quat}); 136,7 (+); 136,5 (+); 136,1 (+); 135,6 (+); 135,5 (+); 134,7 (+); 134,6 (+); 133,5 (+); 129,7 (+); 129,6 (+); 129,4 (+); 128,5 (+); 128,4 (+); 128,1 (C_{quat}); 127,6 (+); 127,4 (C_{quat}); 104,2 (C-6); 86,2 (C-7); 73,5 (C-2); 72,9 (C-1); 63,8 (C-13); 19,2 (C_{quat}); -0,9 (SiMe₃).

HRMS (ESI, ionisation positive 180 eV): calculé pour (C₃₄H₄₀O₃SiNa)⁺: 575,2516, trouvé 575,3208.

53. (1*S*,2*R*,3*Z*,4*Z*)-3-benzylidene-4-[4-[methyl(phenyl)amino]-1-(trimethylsilyl)but-2-ynylidene]cyclobutane-1,2-diol



$C_{25}H_{29}NO_2Si$
Mol. Wt.: 403,59
poudre jaune
rdt : 79 %

Durée de réaction: 20 min

Eluant de chromatographie: 30/70 (Et₂O/Hept)

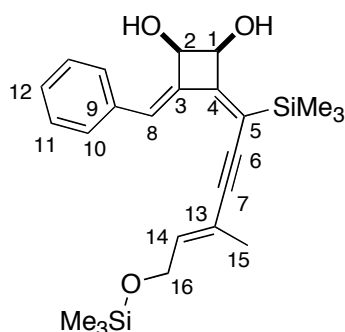
Rf: 0,18 (Et₂O/Hept : 30/70)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,56-7,11 (m, 11H, ArH, H-8); 5,11 (d, 1H, $J_{H-1,H-2}$ = 6,8 Hz, H-2); 4,86 (d, 1H, $J_{H-1,H-2}$ = 6,8 Hz, H-1); 3,89 (s, 2H, H-13); 3,05 (s, 3H, H-14); 0,22 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 151,6 (C-4); 148,9; (C-3); 147,0 (C_{quat}); 139,5 (C_{quat}) 138,9 (+); 137,8 (+); 128,7 (+); 128,4 (+); 127,5 (+); 127,3 (+); 127,0 (C_{quat}); 117,3 (C-8); 95,1 (C-6); 88,6 (C-7); 72,2 (C-1); 69,8 (C-2); 51,0 (C-13); 38,9 (C-14); -1,3, (SiMe₃).

SM (ESI, ionisation positive 180 eV): calculé pour (C₂₅H₂₉O₂SiNa)⁺: 403,19 trouvé 403,22.

54. (1S,2R,3Z,4Z)-3-benzylidene-4-[(4E)-6-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-(trimethylsilyl)hex-4-en-2-ynylidene]cyclobutane-1,2-diol



$C_{24}H_{34}O_3Si_2$
Mol. Wt.: 426,70
poudre jaune
rdt : 77 %

Durée de réaction: 20 min

Eluant de chromatographie: 20/80 (Et₂O/Hept)

Rf: 0,36 (Et₂O/Hept : 30/70)

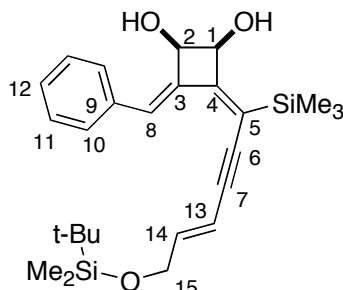
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (s, 1H, H-8); 7,59 (d, 2H, J_{ortho} = 7,8 Hz, ArH); 7,38-7,19 (m, 3H, ArH); 5,98 (t, 1H, $J_{H-14,H-16}$ = 6,3 Hz, H-14); 4,93 (dd, 1H, 3J = 7,8 Hz, $J_{H-1,H-2}$ = 6,8 Hz, H-1); 4,77 (dd, 1H, 3J = 7,1, $J_{H-1,H-2}$ = 6,8 Hz, H-2); 4,28 (d, 2H, $J_{H-16,H-14}$ = 6,3, H-16); 3,35 (d, 1H, $^3J_{H-1,OH}$ = 7,1, OH); 3,23 (d, 1H, $^3J_{H-1,OH}$ = 7,1, OH); 1,92 (s, 3H, H-15); 0,27 (s, 9H, O-SiMe₃); 0,15 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 158,0 (C_{quat}); 142,5 (C_{quat}); 141,5 (C-14); 134,8 (+); 129,3 (C_{quat}); 128,6 (+); 128,3 (C_{quat}); 128,1 (+); 121,5 (C-8), 109,8 (C_{quat}), 102,0 (C≡); 92,1 (C≡);

73,2 (C-1); 72,6 (C-2); 65,5 (C-16); 17,7 (C-15); 0,2 (O-SiMe₃); -1,3 (SiMe₃).

SM (ESI, ionisation positive 180 eV): calculé pour (C₂₄H₃₄O₃SiNa)⁺: 449,19 trouvé 449,23.

55. (1S,2R,3Z,4Z)-3-benzylidene-4-[(4E)-6- $\{$ [*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy $\}$ -1-(trimethylsilyl)hex-4-en-2-ynylidene]cyclobutane-1,2-diol



C₂₆H₃₈O₃Si₂
Mol. Wt.: 454,75
huile jaune
rdt : 75 %

Durée de réaction: 20 min

Eluant de chromatographie: 20/80 (Et₂O/Hept)

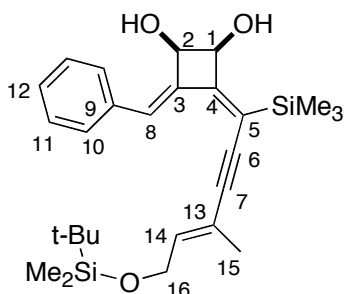
Rf: 0,40 (Et₂O/Hept : 30/70)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (s, 1H, H-8); 7,60 (d, 2H, $J_{ortho} = 7,8$ Hz, ArH); 7,35-7,29 (m, 3H, ArH); 6,21 (dt, 1H, $J_{H-14,H-13 trans} = 15,0$ Hz, $J_{H-14,H-15} = 4,4$ Hz, H-14); 6,06 (d, 1H, $J_{H-14,H-13 trans} = 15,0$ Hz, H-13); 4,91 (t, 1H, $^3J = 5,9$ Hz, H-1); 4,72 (t, 1H, $^3J = 7,1$ Hz, $^3J = 5,9$ Hz, H-2); 4,30 (d, 2H, $J_{H-15,H-14} = 4,4$, H-15); 4,05 (br s, 1H, OH); 3,88 (br s, 1H, OH); 0,94 (s, 9H, O-Si-*t*-but); 0,24 (s, 9H, SiMe₃); 0,15 (s, 6H, O-SiMe₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 158,5 (C_{quat}); 142,7 (C_{quat}); 141,6 (C-14); 135,9 (C-8); 129,4 (C_{quat}); 128,7 (C-8); 128,2 (C_{quat}); 121,5 (+), 109,9 (C_{quat}), 102,0 (C \equiv); 92,1 (C \equiv); 72,2 (C-1); 71,2 (C-2); 63,2 (C-15); 25,9 (*t*-Butyl); -1,1 (O-SiMe₂); -5,3 (SiMe₃).

SM (ESI, ionisation positive 180 eV): calculé pour (C₂₃H₃₈O₃Si₂Na)⁺: 477,23 trouvé 477,22.

56. (1S,2R,3Z,4Z)-3-benzylidene-4-[(4E)-6- $\{$ [*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy $\}$ -5-methyl-1-(trimethylsilyl)hex-4-en-2-ynylidene]cyclobutane-1,2-diol



C₂₇H₄₀O₃Si₂
Mol. Wt.: 468,78
huile jaune
rdt : 71 %

Durée de réaction: 20 min

Eluant de chromatographie: 20/80 (Et₂O/Hept)

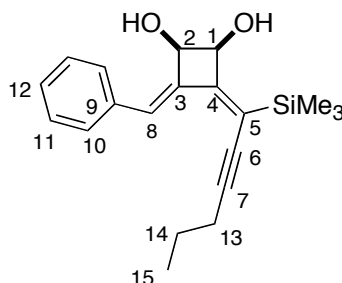
Rf: 0,41 (Et₂O/Hept : 30/70)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (s, 1H, H-8); 7,58 (d, 2H, $J_{ortho} = 7,8$ Hz, ArH); 7,39-7,20 (m, 3H, ArH); 6,01 (d, $J = 6,2$ Hz, H-14); 4,98 (dd, 1H, $^3J = 6,8$ Hz, $^3J = 7,3$ Hz, H-1); 4,72 ($^3J = 6,8$ Hz, $^3J = 7,3$ Hz, H-2); 4,19 (d, 2H, $J_{H-15,H-14} = 6,2$, H-15); 3,60 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz, OH); 3,46 (d s, 1H, d, $J = 7,3$ Hz OH); 1,93 (s, 3H, CH₃); 0,96 (s, 9H, O-Si-*t*-Butyl); 0,23 (s, 9H, SiMe₃); 0,12 (s, 6H, O-SiMe₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 158,4 (C_{quat}); 142,2 (C_{quat}); 141,2 (C-14); 137,0 (+); 136,0 (+); 129,2 (C_{quat}); 128,7 (+); 128,3 (C_{quat}); 119,7 (+), 106,3 (C_{quat}), 102,0 (C≡); 89,1 (C≡); 72,0 (C-1); 71,1 (C-2); 60,2 (C-15); 26,8 (*t*-Butyl); 18,3 (C_{quat}); -1,8 (O-SiMe₂); -4,8 (SiMe₃).

SM (ESI, ionisation positive 180 eV): calculé pour (C₂₃H₃₈O₃Si₂Na)⁺: 477,23 trouvé 477,22.

57. (1S,2R,3Z,4Z)-3-benzylidene-4-[1-(trimethylsilyl)hex-2-ynylidene]cyclobutane-1,2-diol



C₂₀H₂₆O₂Si
Mol. Wt.: 326,50
huile jaune
rdt : 86 %

Durée de réaction: 20 min

Eluant de chromatographie: 20/80 (Et₂O/Hept)

Rf: 0,30 (Et₂O/Hept : 30/70)

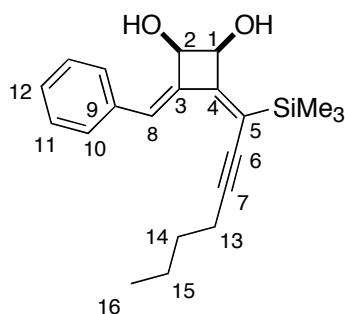
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (s, 1H, ArH); 7,58 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz ArH); 7,35-7,25 (m, 3H, ArH, H-8); 4,90 (t, 1H, $J = 5,9$ Hz, H-2); 4,72 (t, 1H, $J = 5,9$ Hz, H-1); 3,89 (br s, 1H, OH); 3,69 (br s, 1H, OH); 2,50 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz, H-13); 1,65 (q, 2H, $J = 7,2$, Hz, H-14); 1,05 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, H-15), 0,23 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 157,7 (C-4); 142,8 (C-3); 136,0 (C-9); 129,3 (C-12); 128,6 (C-12); 128,5 (C-11); 128,3 (C-8); 122,6 (C-5); 105,4 (C-6); 82,7 (C-7); 72,2 (C-1); 71,1 (C-2); 22,5 (C-13); 18,6 (C-14); 13,7 (C-15); -1,0 (SiMe₃).

Les signaux sont assignés grâce aux expériences **COSY**, **HMBC**.

HRMS (ESI, ionisation positive 180 eV): calculé pour (C₂₀H₂₆O₂SiNa)⁺: 349,1600 trouvé 349,1595.

58. (1S,2R,3Z,4Z)-7-benzylidene-3,3-dimethyl-2,4-dioxabicyclo[3,2,0]hept-6-ylidene]hex-2-ynyl}-2-trimethylsilane



$C_{21}H_{28}O_2Si$
Mol. Wt.: 340,53
hule jaune
rdt : 85%

Durée de réaction: 20 min

Eluant de chromatographie: 20/80 (Et₂O/Hept)

Rf: 0,32 (Et₂O/Hept : 30/70)

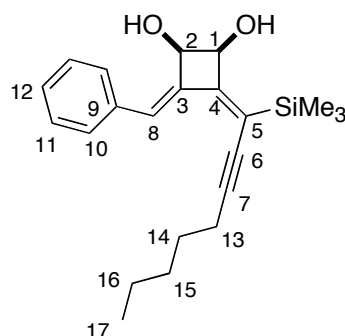
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (s, 1H, ArH); 7,58 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz ArH); 7,36-7,26 (m, 3H, ArH, H-8); 4,92 (t, 1H, $J = 5,3$ Hz, H-2); 4,74 (t, 1H, $J = 6,2$ Hz, H-1); 3,62 (br s, 1H, $J = 6,2$ Hz, OH); 3,44 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, OH); 2,53 (t, 2H, $J_{H-13,H-14} = 6,8$ Hz, H-13); 1,64-1,27 (m, 4H, H-14, H-15); 1,05 (t, 3H, $J_{H-15,H-16} = 7,2$ Hz, H-16), 0,24 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 157,6 (C-4); 142,7 (C-3); 136,0 (C-9); 129,3 (C-10); 128,8 (C-11); 128,6 (C-12), 128,3 (C-8); 122,7 (C-5); 105,6 (C-6); 82,6 (C-7); 72,1 (C-1); 71,1 (C-2); 31,1 (C-13); 22,1 (C-14); 20,1 (C-15); 13,6 (C-16); -1,1 (SiMe₃).

Les signaux sont assignés grâce aux expériences **COSY**, **HMBC**.

HRMS (ESI, ionisation positive 180 eV): calculé pour (C₂₁H₂₈O₂SiNa)⁺: 363,1756 trouvé 363,1760.

59. (1S,2R,3Z,4Z)-3-benzylidene-4-[1-(trimethylsilyl)oct-2-ynylidene]cyclobutane-1,2-diol



$C_{22}H_{30}O_2Si$
Mol. Wt.: 354,56
huile incolore
rdt : 80 %

Durée de réaction: 20 min

Eluant de chromatographie: 20/80 (Et₂O/Hept)

Rf: 0,39 (Et₂O/Hept : 30/70)

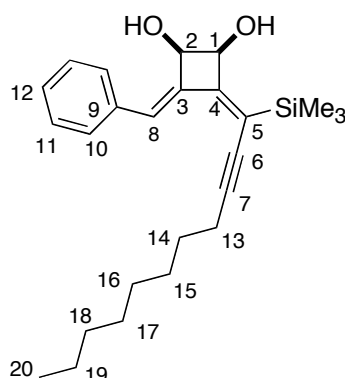
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (s, 1H, ArH); 7,56 (d, 2H, $J_{ortho} = 6,8$ Hz, ArH); 7,33-7,24 (m, 3H, ArH, H-8); 4,85 (br m, 1H, $J_{H-1,H-2} = 5,2$ Hz, H-2); 4,68 (br m, 1H, $J_{H1,H-2} = 7,2$ Hz, H-1); 2,51 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz, CH₂); 1,68-1,58 (m, 2H, CH₂, H-14); 1,46-1,27 (m, 10H, 5 x CH₂); 0,94 (t, 3H, $J_{H-16,H-17} = 7,2$ Hz, CH₃, H-7); 0,19 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 157,6 (C-4); 142,8 (C-3); 136,0 (C-9); 129,3 (C-10); 128,6 (C-12); 128,3 (C-8); 128,0; 122,7 (C-5); 105,7 (C-6); 82,6 (C-7); 72,2 (C-1); 71,1 (C-2); 31,2 (C-13); 22,2 (C-14); 20,4 (C-15); 13,9 (C-16); 13,6 (C-17); -1,1 (SiMe₃).

Les signaux sont assignés grâce aux expériences **COSY**, **HMBC**.

HRMS (ESI, ionisation positive 180 eV): calculé pour (C₂₅H₃₆O₂SiNa)⁺: 419,2382 trouvé 419,2377.

60. (1S,2R,3Z,4Z)-3-benzylidene-4-[1-(trimethylsilyl)undec-2-ynylidene]cyclobutane-1,2-diol



C₂₅H₃₆O₂Si
Mol. Wt.: 396,64
huile jaune
rdt : 80 %

Durée de réaction: 20 min

Eluant de chromatographie: 20/80 (Et₂O/Hept)

Rf: 0,40 (Et₂O/Hept : 30/70)

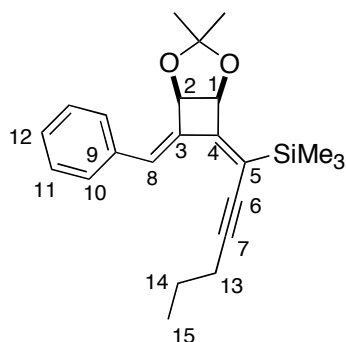
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (s, 1H, ArH); 7,59 (d, 2H, *J*_{ortho} = 7,1Hz, ArH); 7,35-7,25 (m, 3H, ArH, H-8); 4,92 (t, 1H, *J*_{H-1,H-2} = 7,2 Hz, H-2); 4,73 (t, 1H, *J*_{H-1,H-2} = 7,2 Hz, H-1); 3,63 (d, 1H, *J* = 6,2 Hz, OH); 3,45 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz, OH); 2,52 (t, 2H, *J*_{H-13,H-14} = 6,8 Hz, CH₂, H-13); 1,68-1,58 (m, 2H, CH₂); 1,48-1,27 (m, 10H, 5 x CH₂); 0,93 (t, 3H, *J*_{H-20,H-19} = 7,2 Hz, CH₃, H-20); 0,24 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 157,6 (C-4); 143,0 (C-3); 136,0 (C-9); 129,4 (C-10); 128,5 (C-12); 128,2 (C-8); 127,9; 122,5 (C-5); 105,6 (C-6); 82,7 (C-7); 72,2 (C-1); 71,2 (C-2); 31,8 (C-13); 29,0 (CH₂); 29,0 (CH₂); 22,6 (CH₂); 20,4 (CH₂); 17,3 (C-18); 14,1 (C-19); 13,6 (C-20); -1,1 (SiMe₃).

Les signaux sont assignés grâce aux expériences **COSY**, **HMBC**, **HSQC**.

HRMS (ESI, ionisation positive 180 eV): calculé pour (C₂₅H₃₆O₂SiNa)⁺: 419,2382 trouvé 419,2377.

61. {(1Z)-1-[(1R,5S,7Z)]-3-benzylidene-4-[1-(trimethylsilyl)hex-2-ynylidene]cyclobutane-1,2-diol



$C_{23}H_{30}O_2Si$
Mol. Wt.: 366,57
huile jaune
rdt : 79 %

Durée de réaction: 20 min

Eluant de chromatographie: 20/80 (AcOEt/Hept)

Rf: 0,75 (AcOEt /Hept : 30/70)

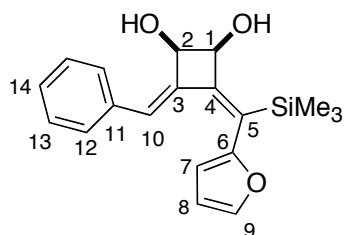
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 (t, 2H, $J_{ortho} = 8,8$, H_{arom}); 7,34-7,24 (m, 3H, H_{arom} , H-8); 5,24 (système AB, d, 1H, $^3J = 5,4$ Hz, C-2); 5,17 (système AB, d, 1H, $^3J = 5,4$ Hz, C-1); 2,49 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz, CH_2 , H-13); 1,65 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_2 , H-14); 1,49 (s, 3H, CH_3); 1,45 (s, 3H, CH_3); 1,05 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_3 , H-15), 0,25 (s, 9H, $SiMe_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157,6 (C-4); 142,3 (C-3); 135,9 (C-9); 129,2 (C-10); 129,0 (C-11); 128,6 (C-12), 128,5 (C-8); 122,6 (C-5); 105,2 (C_{quat}); 92,2 (C-6); 82,9 (C-7); 73,1 (C-1); 71,8 (C-2); 26,15 (CH_3); 25,85 (CH_3); 22,6 (C-13); 18,6 (C-14); 13,7 (C-15); -1,2 ($SiMe_3$).

Les signaux sont assignés grâce aux expériences **COSY**, **HMBC**.

SM (ESI, ionisation positive 110 eV): calculé pour $(C_{23}H_{30}O_2SiNa)^+$: 389,56 trouvé 349,58.

62. (1S,2R,3Z,4Z)-3-benzylidene-4-[2-furyl(trimethylsilyl)methylene]cyclobutane-1,2-diol



$C_{19}H_{22}O_3Si$
Mol. Wt.: 326,46
huile brune
rdt : 63 %

Durée de réaction: 20 min

Eluant de chromatographie: 20/80 (AcOEt/Hept)

Rf: 0,40 (AcOEt /Hept : 30/70)

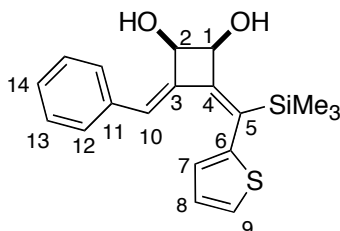
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz, H-12); 7,44 (s, 1H, H-14); 7,33-7,24 (m, 3H, ArH, H-10); 6,48 (se, 1H, H-9); 6,46 (t, 1H, $J_{H-8,H-9} = 3,2$ Hz, $J_{H-8,H-7} = 3,2$ Hz, H-8); 6,24 (d, 1H, $J_{H-7,H-8} = 3,2$ Hz, H-7); 4,93 (d, 1H, $J_{H-1,H-2} = 5,6$ Hz, H-2); 4,82 (d, 1H, $J_{H-1,H-2} = 5,6$ Hz, H-1); 3,29 (se, 2H, OH), 0,24 (s, 9H, $SiMe_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 154,3 (C-4); 153,9 (C-3); 141,5 (C-9); 140,9 (C-6); 135,9 (C-11); 130,8 (C-12); 129,3 (C-13); 129,2 (C-14); 128,6 (C-10); 128,1 (C-5); 111,3 (C-8); 107,9

(C-7); 71,8 (C-1); 70,5 (C-2); -0,3 (SiMe₃).

SM (ESI, ionisation positive 180 eV): calculé pour (C₁₉H₂₂O₃SiNa)⁺: 349,12 trouvé 349,13.

63. (1S,2R,3Z,4Z)-3-benzylidene-4-[thien-2-yl(trimethylsilyl)methylene]cyclobutane-1,2-diol



C₁₉H₂₂O₃Si
Mol. Wt.: 326,46
huile jaune
rdt : 46 %

Durée de réaction: 20 min

Eluant de chromatographie: 20/80 (AcOEt/Hept)

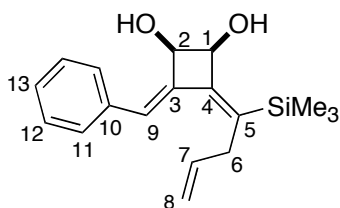
Rf: 0,31 (AcOEt /Hept : 30/70)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,49-7,21 (m, 6H, *ArH*, H-10); 7,05 (dd, 1H, *J*_{H-8,H-9} = 3,1 Hz, *J*_{H-8,H-7} = 1,5 Hz, H-8); 6,66 (d, 1H, *J*_{H-8,H-9} = 3,1 Hz, H-9); 5,98 (d, 1H, *J*_{H-7,H-8} = 1,5 Hz, H-7); 4,95 (d, 1H, *J*_{H-2,H-1} = 5,3 Hz, H-2); 4,84 (d, 1H, *J*_{H-1,H-2} = 6,5 Hz, H-1); 2,90 (br s, 2H, *OH*), 0,21 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 155,2 (C-4); 153,5 (C-3); 141,0 (C-9); 140,9 (C-6); 135,8 (C-11); 130,2 (C-12); 129,1 (C-13); 129,0 (C-14); 127,9 (C-10); 127,6 (C-5); 110,9 (C-8); 107,5 (C-7); 71,6 (C-1); 70,1 (C-2); -0,2 (SiMe₃).

SM (ESI, ionisation positive 180 eV): calculé pour (C₁₉H₂₂O₂SSiNa)⁺: 365,10 trouvé 365,12.

64. (1S,2R,3Z,4Z)-3-benzylidene-4-[1-(trimethylsilyl)but-3-enylidene]cyclobutane-1,2-diol



C₁₈H₂₄O₂Si
Mol. Wt.: 300,47
huile jaune
rdt : 63 %

Durée de réaction: 20 min

Eluant de chromatographie: 20/80 (Et₂O/Hept)

Rf: 0,30 (Et₂O/Hept : 30/70)

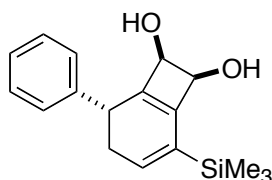
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (d, 2H, *J*_{ortho} = 7,6 Hz, *ArH*); 7,38-7,25 (m, 3H, *ArH*); 6,75 (s, 1H, H-9); 5,97-5,78 (m, 1H, H-7); 5,15-5,05 (m, 2H, H-8); 4,87 (t ap, 1H, ³*J* = 7,3 Hz, H-2); 4,73 (t ap, 1H, ³*J* = 6,8 Hz, H-1); 3,17 (d, 2H, ³*J* = 5,6 Hz, H-6); 2,97 (d, 1H, *J* = 6,6 Hz, *OH*); 2,72 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz, *OH*); 0,22 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 151,9 (C-4); 142,3 (C-3); 141,1 (C-11); 136,2 (C-13); 135,3

(C-12); 130,5 (C-10); 128,8 (C-9); 128,6 (C-5); 127,9 (C-7); 115,7 (C-8); 71,5 (C-1); 70,4 (C-2); 36,4 (C-6); -0,6 (SiMe₃),

HRMS (ESI, ionisation positive 180 eV): calculé pour (C₁₈H₂₄O₂SiNa)⁺: 323,1438, trouvé 323,1421.

65. (7R,8S)-5-phenyl-2-(trimethylsilyl)bicyclo[4,2,0]octa-1(6),2-diene-7,8-diol



C₁₇H₂₂O₂Si
Mol. Wt.: 286,44
huile jaune
rdt : 49 %

Durée de réaction: 20 min

Eluant de chromatographie: 30/70 (Et₂O/Hept)

Rf: 0,36 (Et₂O/Hept : 30/70)

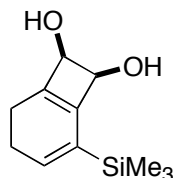
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,21 (m, 3H, CH_{arom}); 7,17-7,12 (m, 2H, CH_{arom}); 6,10 (t, 1H, ³J = 4,9 Hz, CH vinylique); 4,85 (d, 1H, ³J = 3,0 Hz, CH-OH); 4,73 (d, 1H, ³J = 3,0 Hz, CH-OH); 3,70 (dd, 1H, ³J_{trans} = 11,0 Hz, ³J_{cis} = 5,0 Hz, CH-Ph); 2,94-2,45 (m, 4H, CH₂, 2 x OH); 0,18 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 149,82 (C_{quat}); 147,2 (C_{quat}); 137,8 (C_{quat}); 132,1 (CH_{arom}); 128,6 (CH_{arom}); 127,3 (CH_{arom}); 126,6 (C_{quat}); 122,3 (CH vinylique); 73,6 (CHOH); 73,0 (CHOH); 36,2 (CH); 35,4 (CH₂); -1,5 (SiMe₃).

IR (FITR, film): ν = 3410 (br), 2924, 2845, 1652, 1490, 1448, 1250, 1107, 1062, 893, 749 cm⁻¹.

SM (ESI, positive ion 180 eV): calc. pour (C₁₇H₂₂O₂SiNa)⁺: 309,1287, trouvé 309,1253.

67. (7R,8S)-2-(trimethylsilyl)bicyclo[4,2,0]octa-1(6),2-diene-7,8-diol



C₁₁H₁₈O₂Si
Mol. Wt.: 210,34
huile jaune
rdt : 44%

Le composé **67** est obtenu, en utilisant les conditions générales décrites pour la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig sous micro-ondes.

Durée de réaction: 20 min

Eluant de chromatographie: 30/70 (Et₂O/Hept)

Rf: 0,28 (Et₂O/Hept : 30/70)

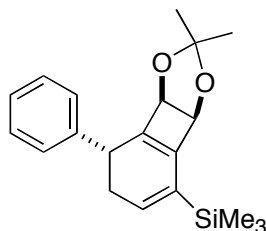
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,06 (t, 1H, ³J = 4,9 Hz, CH vinylique); 4,69 (d, 1H, ³J = 4,4

Hz, CH-OH); 4,28 (d, 1H, $^3J = 4,4$ Hz, CH-OH); 2,25-1,98 (m, 6H, 2x CH₂, 2x OH); 0,18 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 148,8 (C_{quat}); 146,2 (C_{quat}); 138,4 (CH); 132,2 (C_{quat}); 74,4 (CHOH); 73,6 (CHOH); 24,2 (CH₂); 19,4 (CH₂); -1,5 (SiMe₃).

SM (ESI, positive ion 180 eV): calc. pour (C₁₁H₁₈O₂SiNa)⁺: 233,09 trouvé 233,13.

68 [(3*aS*,7*bR*)-2,2-diméthyl-7-phenyl-3*a*,6,7,7*b*-tétrahydrobenzo[3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4-yl](triméthyl)silane



C₂₀H₂₆O₂Si
Mol. Wt.: 326,50
solide jaune
rdt : 91 %

Durée de réaction: 20 min

Eluant de chromatographie: 5/95→40/60 (Et₂O/Hept)

Rf: 0,38 (Et₂O/Hept : 40/60)

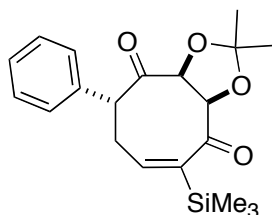
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,20 (m, 5H, ArH); 6,16 (t, 1H, $^3J = 4,4$ Hz, =CH); 5,36 (d, 1H, $^3J = 3,0$ Hz, CH-O); 5,26 (d, 1H, $^3J = 3,0$ Hz, CH-O); 3,74 (t, 1H, $^3J = 12,0$ Hz, CH-Ph); 2,84-2,67 (m, 1H, CH_{2a}); 2,54-2,37 (m, 1H, CH_{2b}); 1,53 (s, 3H, CH₃); 1,43 (s, 3H, CH₃); 0,19 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 149,6 (C_{quat}); 146,8 (C_{quat}); 142,7 (C_{quat}); 138,1 (CH); 132,3 (C_{quat}); 128,6 (CH_{arom}); 127,5 (2 x CH_{arom}); 126,5 (2 x CH_{arom}); 115,2 (CH); 81,7 (CHOH); 81,4 (CHOH); 37,4 (C_{quat}); 33,7 (CH₂); 29,4 (CH₃); 28,9 (CH₃); -1,5 (SiMe₃).

SM (ESI, ionisation positive 180 eV): calculé pour (C₂₀H₂₆O₂SiNa)⁺: 346,1600 trouvé 346,1595.

COSY, NOESY, HMBC.

69 (3*aS*,5*R*,9*aR*)-2,2-diméthyl-5-phenyl-8-(triméthylsilyl)-3*a*,5,6,9*a*-tétrahydrocycloocta[*d*][1,3]dioxole-4,9dione



C₂₀H₂₆O₄Si
Mol. Wt.: 358,50
poudre blanche
rdt : 12 %

Dans un bicol de 25 mL, sont mis en solution le composé **68** (100 mg, 0,3 mmol, 1 éq.), RuO₂.xH₂O (0,816 mg, 6,1 μmol, 2 mol%), NaHCO₃ (10 mg, 1,2 mmol, 1,2 éq.) et l'oxone (73 mg, 1,2 mmol, 1,2 éq.) dans un milieu biphasique d'H₂O/CCl₄/MeCN (2,6 mL, 1,6 mL,

1,6 mL respectivement). Le milieu hétérogène est agitée à température ambiante pendant 48 h jusqu'à disparition totale du produit de départ, Le milieu est alors hydrolysé avec 10 mL d'eau distillée. La phase organique est extraite à l'AcOEt (3 x 20 mL), lavée à l'eau, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. Après chromatographie sur colonne de silice (5/95 Et₂O/Hexane), la dicétone **69** (12 mg, 12%) est obtenu sous forme d'un solide blanc.

Rf: 0,38 (20/80 AcOEt/Hexane)

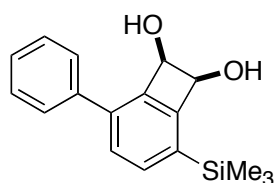
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,26 (m, 5 H, H_{arom}); 5,40 (d, 1H, ³J = 5,6 Hz, ³J = 3,3 Hz, H vinylique); 4,89 (d, 1H, ³J = 7,2 Hz, CHO); 4,72 (d, 1H, ³J = 7,5 Hz, CHO); 4,42 (dd, 1H, J = 12,5 Hz, J = 3,8 Hz, CH-Ph); 3,11 (ddd, 1H, J = 17,7 Hz, J = 12,5 Hz, J = 5,7, CH₂); 2,63 (dt, 1H, J = 17,7 Hz, J = 7,8 Hz, CH₂); 1,85 (s, 3H, CH₃); 1,41 (s, 3H, CH₃); 0,16 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 198,5 (CO); 191,31 (CO); 148,66 (CH); 137,66 (C_{quat}); 132,22 (C_{quat}); 128,23 (2 x CH_{arom}); 126,98 (2 x CH_{arom}); 126,74 (CH_{arom}); 82,07 (CHO); 75,98 (CHO); 55,62 (C_{quat}); 35,56 (CH₂); 28,03 (CH₃); 26,77 (CH₃); -1,97 (SiMe₃).

IR (FTIR, film) : ν = (br) 3700, 3650, 2957, 1727, 1693, 1601, 1495, 1495, 1376, 1251, 1223, 1157, 1090, 1035, 861, 698 cm⁻¹.

HRMS (ESI, ionisation positive 110 eV): calculé pour (C₂₀H₂₆O₄SiNa)⁺: 381,1498 trouvé 381,1122.

70. (7S,8R)-2-phenyl-5-(trimethylsilyl)bicyclo[trimethylsilyl]bicyclo [4,2,0]octa-1,3,5-triene-7,8-diol



C₁₇H₂₀O₂Si
Mol. Wt.: 284,43
huile incolore
rdt : 70 %

Le composé **68** (20 mg, 0,06 mmol, 1 éq.) est mis en solution dans 1 mL de DMF en présence d'OsO₄ (7,16 μL, 6,10⁻⁷ mol, 0,01 éq., 2,5 % dans l'eau). L'oxone (147 mg, 0,24 mmol, 4 éq.) et NaHCO₃ (20 mg, 0,24 mmol, 4 éq.) sont ajoutés par portion et le milieu réactionnel est agité pendant 96 h au cours desquels sont ajoutés régulièrement 3 x 20 μL d'OsO₄. Le milieu réactionnel est par la suite neutralisé avec 50 mg de Na₂SO₃ et agité pendant une heure supplémentaire, 10 mL d'AcOEt sont ajouté et lavé avec 1 N de HCl pour dissoudre les sels et déprotéger le dioxolane. La phase aqueuse est reprise avec l'AcOEt (3 x 20 mL), puis les phases organiques sont lavées à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le brut est chromatographié sur colonne de silice (Et₂O/Hept : 30/70) pour donner 17 mg du produit **70** (rdt = 70 %).

Rf: 0,31 (40/60 AcOEt/Hexane)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, 2H, 2 x H_{arom}, J_{ortho} = 7,6 Hz); 7,60 (s, 1H, H_{arom}); 7,59 (s, 1H, H_{arom}); (m, 3H, 3 x H_{arom}); 5,40 (d, 1H, ³J = 3,4 Hz, CHOH); 5,31 (d, 1H, ³J = 3,4 Hz,

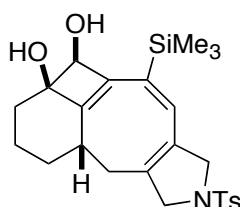
CHOH); 0,35 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 153,66 (C_{quat}); 143,53 (C_{quat}); 137,79 (C_{quat}); 136,98 (C_{quat}); 136,35 (C_{quat}); 136,23 (CH_{arom}); 130,15 (2 x CH_{arom}); 128,92 (CH_{arom}); 127,47 (2 x CH_{arom}); 126,74 (CH_{arom}); 74,07 (CHOH); 73,83 (CHOH); -0,97 (SiMe₃).

IR (FTIR, film) : ν = (br) 3291, 2924, 2851, 1728, 1446, 1303, 1249, 1109, 914, 840, 756, 695 cm⁻¹.

HRMS (ESI, ionisation positive 110 eV): calculé pour (C₁₇H₂₀O₂SiNa)⁺: 307,1130 trouvé 307,1610.

71. (7S,10aS,12S)-2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-5-(trimethylsilyl)-1,2,3,8,9,10,10a,11-octa hydro-7H-6,7-methanobenzo[4,5]cycloocta[1,2-c]pyrrole-7,12-diol



C₂₅H₃₃NO₄SSi
Mol. Wt.: 471,68
huile jaune
rdt : 37 %

Le composé **71** est obtenu, en utilisant les conditions générales décrites pour la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig sous micro-ondes à partir du diol anti **36a**.

Eluant pour chromatographie: 10/90 (AcOEt/Hexane) pour isoler séparément **71** et **72** avec un rendement global de 60 %.

Rf: 0,4 (20/80 AcOEt/Hexane)

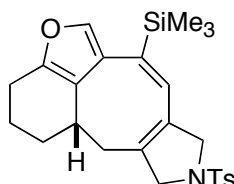
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, 2H, 2 x H_{arom}, *J*_{ortho} = 8,1Hz); 7,33 (d, 2H, 2 x H_{arom}, *J*_{ortho} = 8,1 Hz); 5,87 (s, 1H, CH vinylique); 4,49 (s, 1H, CHOH); 4,31-3,93 (m, 4H, 2 x CH₂N); 2,92-2,71 (m, 1H, CH de jonction de cycle); 2,65-2,36 (m, 2H), 2,44 (s, 3H, CH₃); 2,43 (s, 5H, CH₂ + 2 x OH); 2,11-1,56 (m, 6H, CH₂); 0,20 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 154,39 (C_{quat}); 143,43 (C_{quat}); 139,99 (C_{quat}); 139,10 (C_{quat}); 138,65 (C_{quat}); 135,65 (C_{quat}); 134,30 (C_{quat}); 130,95 (CH vinylique); 129,78 (2 x CH_{arom}); 127,46 (2 x CH_{arom}); 79,49 (CHOH); 75,36 (COH); 58,41 et 57,51 (2 x CH₂N); 36,59 (-); 36,51 (CH de jonction de cycle); 34,59 (-); 30,72 (-); 22,27 (-); 21,50 (CH₃); -0,51 (SiMe₃).

IR (FTIR, film) : ν = 3386, 2928, 2855, 1445, 1342, 1250, 1224, 1102, 1058, 1006, 913, 841, 734, 667, 598, 548 cm⁻¹.

HRMS (ESI, ionisation positive 135 eV): calculé pour (C₂₅H₃₃O₄SSiNa)⁺: 494,1797 trouvé 454,1497.

72. (11aS)-9-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-6-(triethylsilyl)-1,2,3,8,9,10,11,11a-octa hydro[1]benzofuro [3',4':5,6,7] cycloocta[1,2-c]pyrrole



$C_{25}H_{31}NO_3SSi$
Mol. Wt.: 453,67
huile jaune
rdt : 23 %

Durée de chauffage: 9 h

Eluant pour chromatographie: 10/90 (AcOEt/Hexane)

Rf: 0,48 (20/80 AcOEt/Hexane)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, 2H, 2 x H_{arom}, $J_{ortho} = 8,3$ Hz); 7,29 (d, 2H, 2 x H_{arom}, $J_{ortho} = 8,1$ Hz); 7,04 (s, 1H, CH-O du furanyle); 5,99 (s, 1H, CH vinylique); 4,30-3,88 (m, 4H, 2 x CH₂N); 2,92-2,71 (m, 1H, CH de jonction de cycle); 2,65-2,36 (m, 5H); 2,44 (s, 3H, CH₃); 2,31-1,57 (m, 6H, CH₂); 0,12 (s, 9H, SiMe₃).

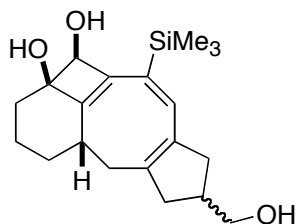
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 149,48 (C_{quat}); 143,31 (C_{quat}); 141,76 (e_{quat}); 139,16 (C_{quat}); 136,47 (CH-O furanyle); 134,24 (C_{quat}); 131,78 (C_{quat}); 131,17 (CH vinylique); 129,82 (2 x CH_{arom}); 127,33 (2 x CH_{arom}); 124,63 (C_{quat}); 120,15 (C_{quat}); 60,04 et 58,68 (2 x CH₂N); 33,65 (-); 29,95 (CH de jonction de cycle); 22,97 (-); 21,49 (CH₃); 19,92 (-); -1,27 (SiMe₃).

IR (FTIR, film) : ν = 3446, 2931, 2854, 144, 1345, 1163, 1101, 910, 839, 734, 666 cm⁻¹.

HRMS (ESI, ionisation positive 135 eV): calculé pour (C₂₅H₃₂O₃SSiNa)⁺: 452,1872 trouvé 454,1879.

COSY, HSQC, HMBC, NOESY

73. (7R,12S)-2-(hydroxymethyl)-5-(trimethylsilyl)-1,2,3,8,9,10,10a,11-octa-hydro-7H-6,7-methanobenzo[a]cyclopenta[d][8]annulene-7,12-diol



$C_{20}H_{30}O_3Si$
Mol. Wt.: 346,54
huile jaune
rdt : 41 %

Le composé **73** est obtenu, en utilisant les conditions générales décrites pour la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig sous micro-ondes.

Temps de réaction : 38 min

Eluant de chromatographie: 5/95→40/60 (AcOEt/Hept) pour isoler les deux diastéréoisomères séparément

Rf: 0,30 pour **73a** et 0,35 **73b** (AcOEt/Hept: 40/60)

Pour 73a :

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 6,05 (s, 1 H, CH vinylique); 4,52 (s, 1 H, CH-OH); 3,56 (d, 2 H, $^3J = 6,4$ Hz, CH₂-OH); 2,57-2,44 (m, 12 H, 4 x CH₂, CH, 3 x OH); 2,31-1,64 (m, 4 H, 2 x

CH₂); 0,21 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 154,2 (C_{quat}); 144,3 (C_{quat}); 140,5 (C_{quat}); 136,7 (C_{quat}); 135,6 (C_{quat}); 134,9 (CH vinylique); 133,1 (C_{quat}); 79,6 (COH); 75,5 (CHOH); 67,10 (CH₂OH); 41,3 (CH₂); 38,6 (CH₂); 36,8 (CH₂); 34,8 (CH jonction de cycle); 33,4 (CH); 26,7 (CH₂); 22,4 (CH₂); -0,29 (SiMe₃).

HRMS (ESI, positive ion 180 eV): calc. pour (C₂₀H₃₀O₃SiNa)⁺: 369,1862, pour 369,2182.

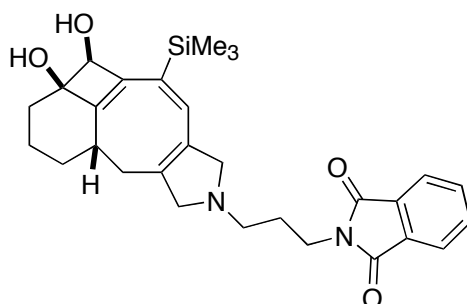
Pour 73b :

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 6,04 (s, 1 H, CH vinylique); 4,39 (s, 1 H, CH-OH); 3,54 (d, 1 H, ³J = 4,9 Hz, CH₂-OH); 2,76 (br s, 3 H, 3 x OH); 2,69-1,58 (m, 14 H); 0,23 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 154,3 (C_{quat}); 144,2 (C_{quat}); 139,6 (C_{quat}); 136,3 (C_{quat}); 135,6 (C_{quat}); 134,8 (CH vinylique); 133,1 (C_{quat}); 80,7 (COH); 75,9 (CHOH); 67,3 (CH₂OH); 41,2 (CH₂); 39,8 (CH₂); 38,4 (CH₂); 36,8 (CH₂); 34,9 (CH jonction de cycle); 33,5 (CH); 26,7 (CH₂); 22,4 (CH₂); -0,3 (SiMe₃).

HRMS (ESI, positive ion 180 eV): calc. pour (C₂₀H₃₀O₃SiNa)⁺: 369,1862, pour 369,1934.

74. 2-{3-[(7S,10aS,12S)-7,12-dihydroxy-10a-methyl-5-(trimethylsilyl) -1,3,7,8,9,10,10a,11-octahydro-2H-6,7-methanobenzo[4,5]cycloocto[1,2-c]pyrrol-9(1H)-yl]propyl} -1H-isoindole-1,3(2H)-dione



C₂₉H₃₆N₂O₄Si
Mol. Wt.: 504,69
poudre jaune
rdt : 34 %

Le composé **74** est obtenu, en utilisant les conditions générales décrites pour la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig sous micro-ondes.

Temps de réaction : 32 min

Eluant de chromatographie: 20/80 → 80/20 (AcOEt/Hept) pour isoler le diol **74** (34%) et le furane **75** (24%) séparément (rendement global 58 %).

Rf: 0,30 (AcOEt/Hept 40/60)

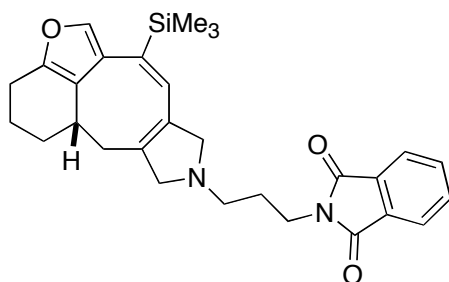
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,86-7,83 (m, 2H, ArH); 7,73-7,71 (m, 2H, ArH); 5,96 (s, 1H, CH vinylique); 4,48 (s, 1H, CH-OH); 3,81-3,72 (t ap, 2H, ³J = 7,2 Hz, N-CH₂); 3,64-3,43 (m, 4H, CH₂); 2,74 (m, 3H); 2,53-2,46 (m, 1H); 2,04-1,83 (m, 10H); 1,63 (m, 1H); 0,21 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 188,0 (CO); 143,4 (C_{quat}); 139,1 (C_{quat}); 135,6 (C_{quat}); 134,3 (CH_{arom}); 133,9 (C_{quat}); 131,0 (C_{quat}); 123,2 (C_{quat}); 79,5 (COH); 75,1 (CHOH); 65,8 (CH₂-N);

64,5 (CH₂-N); 53,4 (CH₂); 35,9 (CH₂); 34,7 (CH₂); 30,3 (CH jonction de cycle); 29,7 (CH₂); 29,4 (CH₂); 27,0 (CH₂); 22,3 (CH₂); -0,5 (SiMe₃).

SM (ESI, positive ion 180 eV): calc. pour (C₂₉H₃₆N₂O₄SiNa)⁺: 527,23, trouvé 527,22.

75. 2-{3-[(11a*S*)-11a-méthyl-6-(triméthylsilyl)-2,3,8,10,11,11a-hexahydro [1]benzofuro[3',4':5,6,7]cycloocto [1,2-*c*]pyrrol-9(1*H*)-yl]propyl}-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione



C₂₉H₃₄N₂O₃Si
Mol. Wt.: 486,68
poudre jaune
rdt : 24 %

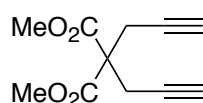
Rf: 0,05 (AcOEt/Hept 40/60)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,82-7,80 (m, 2H, Ar*H*), 7,72-7,68 (m, 2H, Ar*H*); 7,05 (s, 1H, furyl-*H*); 6,05 (s, 1H, CH vinylique); 3,81-3,72 (t ap, 4H, ³*J* = 7,2 Hz, 2 x N-CH₂); 3,51-3,43 (m, 2H); 2,83-2,70 (m, 2H); 2,60-2,54 (m, 4H); 2,48-2,38 (m, 1H); 2,21-2,17 (m, 1H); 2,04-1,83 (m, 4H); 1,82 (m, 1H); 0,11 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 188,1 (CO); 149,1 (C_{quat}); 136,5 (CH furyl); 135,6 (C_{quat}); 135,4 (C_{quat}); 134,2 (CH₂); 133,9 (C_{quat}); 132,1 (CH_{arom}); 125,2 (C_{quat}); 123,2 (C_{quat}); 120,7 (C_{quat}); 65,7 (CH₂-N); 64,5 (CH₂-N); 53,4 (CH₂); 36,0 (CH₂); 34,8 (CH₂); 30,3 (CH jonction de cycle); 29,7 (CH₂); 29,3 (CH₂); 23,0 (CH₂); 19,3 (CH₂); -1,2 (SiMe₃).

SM (ESI, positive ion 180 eV): calc. pour (C₂₉H₃₄N₂O₃SiNa)⁺: 509,22, trouvé 509,22.

76. Diméthyl diprop-2-ynylmalonate



C₁₁H₁₂O₄
Mol. Wt.: 208,21
cristaux blancs
rdt : 94 %

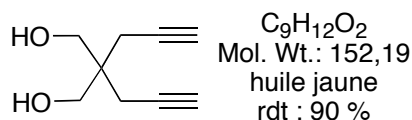
Dans un bicol de 1L, sec et sous argon, est placée une suspension de NaH (8 g, 200 mmol, 1,6 éq., 60% dans une huile) dans 200 mL de THF anhydre. Une solution du diméthylmalonate (20 g, 125 mmol, 1 éq.) dans 150 mL de THF anhydre est alors ajoutée par portions à 0°C. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 1,5 h à température ambiante. Le bromure propargylique (27 mL, 300 mL, 2,4 éq., 80% dans le toluène) est ajouté au goutte-à-goutte rapide, Le milieu est alors chauffé au reflux du THF pendant 16 h, puis hydrolysé par 50 mL d'une solution saturée en NH₄Cl. La phase organique est extraite avec de l'éther, Les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure, séchées, filtrées puis concentrées. Après chromatographie sur colonne de silice (éluant: 50/50 Et₂O/Hexane), le composé **76** (24,6 g, 94%) est obtenu sous forme de cristaux beiges.

Rf: 0,51 (80/20 Et₂O/Hexane)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,76 (s, 6H, 2 x OMe); 2,99 (se, 4H, 2 x CH₂ propargylique); 2,04 (t, 2H, ⁴J = 2,6 Hz, 2 x ≡CH).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 169,12 (2 x CO); 78,24 (2 x C≡) ; 71,85 (2 x ≡CH); 56,43 (C_{quat}); 52,96 (2 x OMe); 22,63 (2 x CH₂ propargylique).

77. 2,2-diprop-2-ynylpropane-1,3-diol



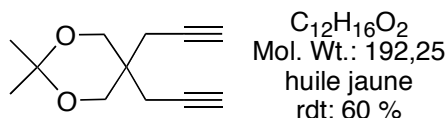
À une solution de LAH (1,53 g, 0,041 mol, 2,5 éq.) dans 25 mL d'éther anhydre, est ajoutée, via une canule, la solution du composé **76** (2,5 g, 0,016 mol, 1 éq.) dans 25 mL de CH₂Cl₂ à 0°C. La forte agitation est maintenue à 0°C pendant 1 h. Le milieu est dilué avec 10 mL de CH₂Cl₂ puis est hydrolysé par une addition au goutte-à-goutte d'une solution aqueuse saturée de Na₂SO₄, jusqu'à ce que le milieu devienne blanc laiteux. Le solide est alors filtré et bien rincé avec CH₂Cl₂. Après évaporation du filtrat, le produit obtenu (2,1 g, 90%) sous forme d'une huile jaune qui est utilisée sans purification pour la suite.

Rf: 0,49 (80/20 Et₂O/Hexane)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,75 (s, 4H, 2 x CH₂OH); 2,38 (se, 4H, 2 x CH₂ propargylique); 2,31 (se, 2H, 2 x OH); 2,05 (t, 2H, ⁴J = 2,8 Hz, 2 x ≡CH).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 80,20 (C_{quat}); 71,15 (2 x ≡CH); 66,46 (2 x CH₂OH); 42,00 (C_{quat}); 21,69 (2 x CH₂).

78. 2,2-dimethyl-5,5-diprop-2-ynyl-1,3-dioxane-diol



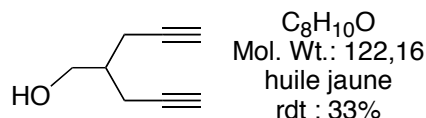
A une solution du composé **77** (2,0 g, 0,013 mol, 1 éq.) dans 15 mL d'acétone, est ajouté le 2,2-diméthoxypropane (20 mL, large excès) et du APTS (278 mg, cat.), L'agitation est maintenue pendant 2h à reflux, Le milieu est alors concentré en partie, La phase organique est extraite dans de l'AcOEt, lavée avec une solution saturée de NaHCO₃, séchée sur Na₂SO₄ puis concentrée, Après chromatographie sur colonne de silice (10/90 Et₂O/Hexane), le composé **78** (1,49 g, 60%) est isolé sous forme d'une huile jaune,

Rf: 0,57 (80/20 Et₂O/Hexane)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,76 (s, 4H, 2 x CH₂O); 2,42 (se, 4H, 2 x CH₂ propargylique); 2,03 (te, 2H, 2 x ≡CH); 1,41 (s, 6H, 2 x CH₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 98,15 (OCO); 79,69 (2 x C≡); 71,33 (2 x ≡CH); 65,79 (2 CH₂O); 34,99 (C_{quat}); 23,67 (2 x CH₃); 22,59 (2 x CH₂ propargylique).

79. 2-prop-2-ynylpent-4-yn-1-ol

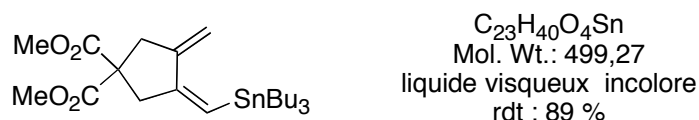


Dans un bicol de 250 mL muni d'un condenseur à reflux, sont placés **76** (4,38 g, 21,1 mmol, 1 éq.) et du LiCl (2,31 g, 54,4 mmol, 2,4 éq.) dans 100 mL de DMSO et 0,4 mL d'H₂O. Le milieu réactionnel est agité et chauffé au reflux du DMSO pendant 35 min, Une coloration noire et un dégagement de CO₂ est observé. Le mélange est refroidi à température ambiante puis est versé dans 100 mL d'H₂O + 20 mL d'H₂SO₄ 1M. Le milieu est extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 150 mL), puis les phases organiques sont lavées avec de la saumure (100 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur célite, puis concentré, L'huile brune résultante n'est pas purifiée et est directement introduite dans la réduction de l'ester. À une solution de LiAlH₄ (345 mg, 915 mmol) dans 10 mL de CH₂Cl₂ est ajoutée, via la canule, la solution du brut réactionnel dans 10 mL de CH₂Cl₂ à 0°C. La forte agitation est maintenue à 0°C pendant 1 h, Le milieu est dilué avec 10 mL de CH₂Cl₂ puis est hydrolysé par une addition au goutte-à-goutte d'une solution aqueuse saturée de Na₂SO₄, jusqu'à ce que le milieu devienne blanc laiteux. Après les traitements usuels, le brut réactionnel est chromatographié sur colonne de silice (éluant 10/90 AcOEt/Hexane) pour donner le composé **79** (850 mg, 33%) sous forme d'une huile jaune.

Rf: 0,50 (50/50 Et₂O/Hexane)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 3,74 (d, 2 H, CH₂OH, ³J = 6,5 Hz); 2,40 (dd, 2 H, CH₂, ⁴J = 2,7 Hz, ³J = 6,4 Hz); 2,08-1,93 (te, 3H, 2 x ≡CH, CH-CH₂OH); 1,65 (se, OH).

80. Dimethyl-(4Z)-3-methylene-4-[(tributylstannyl)methylene]cyclopentane-1,1-dicarboxylate



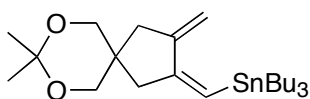
A une solution du composé **76** (5 g, 0,024 mol, 1 éq.) en présence du catalyseur de Pearlman, Pd(OH)₂/C (840 mg, 0,006 mol, 5 mol%, 20 % en masse) dans 240 mL de THF anhydre, est ajouté le Bu₃SnH (9g soit 8,5 mL, 0,031 mol, 1,3 éq.) à l'aide d'un pousse seringue sur 7h. L'agitation est maintenue pendant 4h à température ambiante. La suspension noire est alors filtrée sur célite, qui est rincée avec de l'éther. Le filtrat est concentré puis rapidement chromatographie (éluant 20/80 Et₂O/hexane) sur colonne de silice préalablement traitée à la triéthylamine (5% dans l'éther) pour donner le composé **80** (10,6 g, 89%) sous forme d'un liquide visqueux.

Rf: 0,39 (20/80 Et₂O/Hexane)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 5,83 (s, 1H, $J_{Sn-H} = 47,8$ Hz, CH-Sn); 5,29 (s, 1H, CH vinylique); 4,88 (s, 1H, CH vinylique); 3,72 (s, 6H, 2 x OMe); 3,11 (s, 2H, CH₂ allylique); 3,06 (s, 2H, CH₂ allylique); 1,61-1,19 (m, 6 x CH₂); 1,09-0,73 (m, 3 x CH₂, 2 x CH₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 172,19 (2 x CO); 153,37 (C_{quat}); 146,97 (C_{quat}); 122,99 (CH); 106,93 (CH₂); 57,43 (C_{quat}); 53,10 (2 x OMe); 45,61 (CH₂); 42,35 (CH₂); 29,59 (CH₂); 27,64 (CH₂); 14,05 (CH₃); 10,70 (CH₂).

81. tributyl[(Z)-(8,8-dimethyl-3-methylene-7,9-dioxaspiro[4,5]dec-2-ylidene)methyl]stannane



C₂₄H₄₄O₂Sn
Mol. Wt.: 483,31
huile incolore
rdt : 65 %

Ce composé est préparé selon le protocole décrit pour le composé **80** : à partir de **78** (1 g, 5 mmol, 1 éq.), de Pd(OH)₂/C (183 mg, 0,26 mmol, 0,05 éq.) et de Bu₃SnH (1,8 mL, 7 mmol, 1,3 éq.) dans 54 mL de THF anhydre. L'addition de Bu₃SnH dure 6h puis l'agitation est maintenue pendant une nuit.

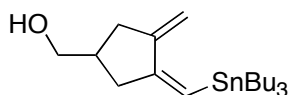
Eluant pour chromatographie: 5/95 (AcOEt/Hexane).

Rf : 0,58 (30/70 AcOEt/Heptane)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 5,79 (s, 1H, CH-Sn, $J_{Sn-H} = 53,0$ Hz, CH-Sn); 5,20 (s, 1H, CH vinylique); 4,85 (s, 1H, CH vinylique); 3,63 (s, 4H, 2 x CH₂O); 2,49 et 2,43 (2 s, 4H, 2 x CH₂ allylique); 1,61-1,15 (m, 12H, 6 x CH₂); 1,04-0,80 (m, 15H, 3 x CH₂, 3 x CH₃).

RMN ¹³C (50 MHz, C₆D₆) δ 156,3 (C_{quat}); 149,2 (C_{quat}); 122,0 (CH); 106,9 (CH₂); 97,0 (C_{quat}); 68,2 (2 x CH₂O); 45,6 (CH₂ allylique); 41,8 (CH₂ allylique); 38,3 (C_{quat}); 29,8 (CH₂); 27,8 (CH₂); 24,5 (CH₃); 23,8 (CH₃); 14,1 (CH₃); 10,9 (CH₂).

82. {(4Z)-3-methylene-4-[(tributylstannyl)methylene] cyclopentyl} methanol



C₂₀H₃₈OSn
Mol. Wt.: 413,23
huile jaune
rdt : 65 %

Ce composé est préparé selon le protocole décrit pour le composé **82** à partir du composé **80** (600 mg, 4,9 mmol, 1 éq.), de Pd(OH)₂/C (184 mg, 0,2 mmol, 0,05 éq.) et de Bu₃SnH (1,7 mL, 6,4 mmol, 1,3 éq.) dans 210 mL de THF anhydre. L'addition de Bu₃SnH se fait sur 7h puis l'agitation est maintenue pendant une nuit.

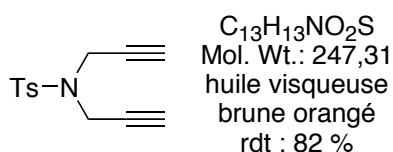
Eluant pour chromatographie: 30/70 (Et₂O/Hexane).

Rf: 0,25 (40/60 Et₂O/Hexane)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 5,77 (s, 1H, $J_{Sn-H} = 26,0$ Hz, CH-Sn); 5,18 (se, 1H, CH vinylique); 4,85 (se, 1H, CH vinylique); 3,54 (t, 2H, $J_{ortho} = 6,27$ Hz, CH₂OH); 2,71-2,58 (td, 2H, $J_{gem} = 6,63$ Hz, $^3J = 16,2$ Hz, CH₂ allylique); 2,37-2,16 (m, 3H, CH₂ allylique + CH); 1,55-1,24 (m, 6 x CH₂); 0,96-0,86 (m, 3 x CH₂, 3 x CH₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 154,8 (C_{quat}); 147,6 (C_{quat}); 119,02 (CH); 103,88 (CH); 64,53 (CH₂O); 39,4 (CH₂ allylique); 36,9 (CH₂ allylique); 35,7 (CH); 27,3 (CH₂); 25,45 (CH₂); 11,9 (+); 8,5 (CH₂).

83. 4-methyl-*N,N*-diprop-2-ynylbenzenesulfonamide

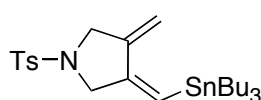


À une solution de tosylamine (10,0 g, 0,058 mol, 1 éq.) en présence de K₂CO₃ (16,6 g, 0,12 mol, 2,1 éq.) dans 120 mL d'acétone, est ajouté au goutte-à-goutte le bromure propargylique (14,94 g, 0,126 mol, 2,2 éq., 80% dans le toluène). L'agitation est maintenue pendant 36 h à reflux, Le milieu est en partie concentré puis neutralisé par 150 mL d'une solution saturée de NH₄Cl. La phase organique est extraite dans le CH₂Cl₂. Après les traitements usuels, le brut réactionnel est chromatographié sur colonne de silice (éluant : 10/90 AcOEt/Hexane) pour donner le composé **83** (11,7 g, 82%) sous forme d'une huile visqueuse brune orangée.

Rf: 0,45 (50/50 Et₂O/Hexane)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, 2H_{arom}, $J_{ortho} = 8,3$ Hz); 7,30 (d, 2H_{arom}, $J_{ortho} = 8,3$ Hz); 4,16 (s, 4H, 2 x CH₂N); 2,43 (s, 3H, CH₃ tosylyle); 2,15 (se, 2H, 2 x ≡CH).

84. (4*E*)-3-methylene-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-4-[(tributylstannyl)methylene] pyrrolidine



C₂₅H₄₁NO₂SSn
Mol. Wt.: 538,37
huile orange
rdt : 81 %

Ce composé est préparé selon le protocole décrit pour le composé **84** à partir du composé **80** (5 g, 20 mmol, 1 éq.), de Pd(OH)₂/C (710 mg, 1 mmol, 0,05 éq.) et de Bu₃SnH (7,0 mL, 26 mmol, 1,3 éq.) dans 200 mL de THF anhydre. L'addition de Bu₃SnH dure 4h puis l'agitation est maintenue pendant une nuit.

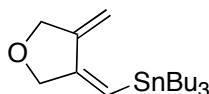
Eluant pour chromatographie: 20/80 (AcOEt/Hexane).

Rf: 0,55 (70/30 Et₂O/Hexane)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (d, 2H, $J_{ortho} = 8,3$ Hz, H_{arom}); 7,31 (d, 2H, $J_{ortho} = 8,3$ Hz, H_{arom}); 5,86 (s, 1H, CH-Sn); 5,21 (se, 1H, CH vinylique); 4,88 (se, 1H, CH vinylique); 3,96 (se, 4H, 2 x CH₂N); 2,40 (s, 3H, CH₃ tosylyle); 1,49-1,15 (m, 6 x CH₂); 0,99-0,75 (m, 3 x CH₂, 3

x CH₃).

85. tributyl[(E)-(4-methylenedihydrofuran-3(2H)-ylidene)methyl]stannane



C₁₈H₃₄OSn
Mol. Wt.: 385,17
huile incolore
rdt : 71 %

Ce composé **85** est préparé selon le protocole décrit pour le composé **85** à partir de l'éther dipropargylique commercial (2 g, 21,3 mmol, 1 éq.), de Pd(OH)₂/C (750 mg, 1,1 mmol, 0,05 éq.) et de Bu₃SnH (7,2 mL, 27,6 mmol, 1,3 éq.) dans 210 mL de THF anhydre. L'addition de Bu₃SnH se fait sur 4h puis l'agitation est maintenue pendant une nuit.

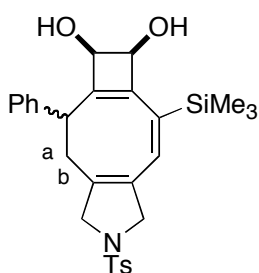
Eluant pour chromatographie: 5/95 (Et₂O/Hexane)

Rf: 0,45 (40/60 Et₂O/Hexane)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 5,89 (s, 1H, CH-Sn, J_{Sn-H} = 51,0 Hz, CH-Sn); 5,29 (te, 1H, CH vinylique); 4,94 (te, 1H, CH vinylique); 4,55-4,49 (m, 4H, 2 x CH₂O); 1,74-1,20 (m, 6 x CH₂); 1,16-0,77 (m, 3 x CH₂, 3 x CH₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 152,61 (C_{quat}); 146,19 (C_{quat}); 119,41 (CH); 103,34 (CH); 75,65 (CH₂O); 73,72 (CH₂O); 29,06 (CH₂); 27,23 (CH₂); 13,63 (+); 10,11(CH₂).

86 (6R,7S)-2[(4-methylphenyl)sulfonyl]-5-phenyl-8-(trimethylsilyl)-2,3,4,5,6,7octahydro-1H-cyclobuta [5,6]cycloocta[1,2-c]pyrrole-6,7-diol



C₂₈H₃₃NO₄SSi
Mol. Wt.: 507,72
huile jaune
rdt : 27 %

Le composé **86** est obtenu, en utilisant les conditions générales décrites pour la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig sous micro-ondes.

Temps de réaction : 38 min

Eluant de chromatographie: 5/95→40/40 (Et₂O/Hept) pour isoler les deux diastéréoisomères séparément

Rf: 0,30 pour **86a** et 0,35 **86b** (AcOEt/Hept: 40/60)

Pour 86a

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, 2H, J_{ortho} = 8,1 Hz, ArH); 7,40-7,17 (m, 7H, ArH); 6,00 (s, 1 H, CH vinylique); 4,53 (d, 1H, ³J = 6,2 Hz, CH-OH); 4,47 (d, 1H, ³J = 5,3 Hz, CH-

OH); 4,15 (s, 2H, CH_2-N); 4,05-4,00 (brs, 2H, 2 x OH); 3,63-3,50 (br s, 2 H, CH_2-N); 2,58 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, CH_a); 2,45 (s, 3H, Ar- CH_3); 2,34 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, CH_b); 1,66 (s, 1H, CH-Ar); 0,21 (s, 9H, $SiMe_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149,0 (CH); 147,5 (C_{quat}); 143,7 (C_{quat}); 143,4 (C_{quat}); 142,7 (C_{quat}); 136,6 (C_{quat}); 133,1 (CH_{arom}); 129,7 (C_{quat}); 129,0 (C_{quat}); 128,9 (CH_{arom}); 127,8 (CH_{arom}); 127,5 (CH_{arom}); 127,2 (CH_{arom}); 125,3 (C_{quat}); 73,0 (CHOH); 71,9 (CHOH); 58,4 (CH_2); 57,1 (CH-Ph); 44,0 (CH_2); 33,4 (CH_2); 26,8 (CH_3); -0,59 ($SiMe_3$).

HRMS (ESI, positive ion 180 eV): calc. pour $(C_{28}H_{33}NO_4Si_2Na)^+$: 507,19, trouvé 507,19.

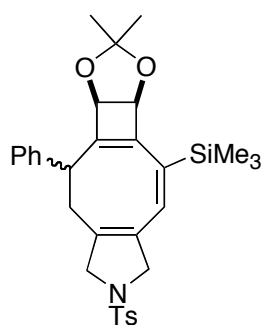
Pour 86b

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76-7,71 (m, 2H, ArH); 7,40-7,23 (m, 7H, ArH); 6,02 (s, 1H, CH vinylique); 4,71 (br s, 1H, OH); 4,30-4,15 (m, 3H, CH_2-N , CH-OH); 4,05-4,00 (d, 2H, $^3J = 7,1$ Hz); 3,52-3,47 (m, 2 H, CH_2-N); 2,43 (s, 3H, Ar- CH_3); 1,62 (s, 1H, CH-Ar); 0,26 ($SiMe_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 148,9(C_{quat}); 147,4 (C_{quat}); 143,4 (C_{quat}); 142,9 (C_{quat}); 142,7; 135,6 (C_{quat}); 133,1 (C_{quat}); 130,1 (CH_{arom}); 129,7 (C_{quat}); 128,8 (C_{quat}); 127,6 (CH_{arom}); 127,5 (CH_{arom}); 127,2 (CH_{arom}); 125,3 (C_{quat}); 73,1 (CHOH); 71,9 (CHOH); 58,4 (CH_2); 57,1 (CH-Ph); 44,0 (CH_2); 33,4 (CH_2); 26,8 (CH_3); -0,7 (s, 9H, $SiMe_3$).

SM (ESI, positive ion 180 eV): calc. pour $(C_{28}H_{33}NO_4Si_2Na)^+$: 507,19, trouvé 507,21.

87. [(3*aR*,10*bS*)-2,2-diméthyl-7-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-4-phényl-10-(triméthylsilyl)-4,5,6,7,10*b*-hexahydro-3*aH*-[1,3]dioxolo[3',4']cyclobuta[1',2':5,6]cycloocta[1,2-*c*] pyrrole



$C_{31}H_{37}NO_4SSi$
Mol. Wt.: 547,78
huile jaune
rdt : 62 %

Le composé **87** est obtenu, en utilisant les conditions générales décrites pour la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig sous micro-ondes,

Temps de réaction : 30 min

Eluant de chromatographie: AcOEt/Hept (20/80→40/60) pour isoler le mélange de diastéréoisomères,

Rf: 0,33 (AcOEt/Hept: 40/60)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (d, 2H, $J_{ortho} = 8,1$ Hz, ArH); 7,67-7,20 (m, 5H, ArH); 7,07 (m, 2H, ArH); 6,04 (s, 1H, CH vinylique); 5,18 (d, 1H, $^3J = 3,4$ Hz, CH-O); 4,65 (d, 1H,

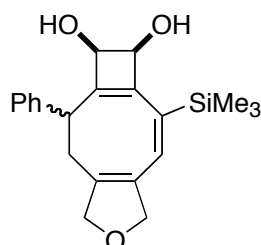
$^3J = 3,4$ Hz, $CH-O$); 4,30-4,06 (m, 4H, 2 x CH_2-N); 3,47 (dd, 1H, $^3J = 8,7, 3,1$ Hz, $CH-Ar$); 2,58-2,49 (m, 2H, CH_2); 2,43 (s, 3H, $Ar-CH_3$); 1,27 (se, 6H, 2 x CH_3), 0,25 (s, 9H, $SiMe_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 150,8 (C_{quat}); 147,1 (C_{quat}); 143,4 (C_{quat}); 141,2 (C_{quat}); 140,1 (C_{quat}); 132,9 (CH_{arom}); 131,0 (C_{quat}); 129,8 (C_{quat}); 129,7 (CH_{arom}); 128,8 (CH_{arom}); 128,4 (CH_{arom}); 128,3 (CH_{arom}); 127,4 (CH_{arom}); 127,0 (CH_{arom}); 114,8 (CH vinylique); 81,5 (CHO); 78,2 (CHO); 58,0 (CH_2N); 57,2 (CH_2N); 41,2 (C_{quat}); 32,9 (CHPh); 29,2 (CH_3); 28,3 (CH_3); 21,4 (CH_2); -0,7 ($SiMe_3$).

IR (FTR, film) : $\nu = 3386, 2928, 1445, 1342, 1250, 1224, 1102, 1058, 1006, 913, 841, 734, 667, 598, 548$ cm^{-1} .

SM (ESI, positive ion 180 eV): calc. pour $(C_{31}H_{37}NO_4SiNa)^+$: 570,21, trouvé 570,20.

88. (6*R*,7*S*)-5-phenyl-8-(trimethylsilyl)-1,3,4,5,6,7-hexahydrocyclobuta[5,6]cycloocta[1,2-*c*]furan-6,7-diol



$C_{21}H_{26}O_3Si$
Mol. Wt.: 354,51
huile jaune
rdt : 62 %

Le composé **88** est obtenu, en utilisant les conditions générales décrites pour la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig sous micro-ondes.

Temps de réaction : 30 min

Eluant de chromatographie: 5/95→20/80 (AcOEt/Hept) pour isoler le mélange de deux diastéréoisomères

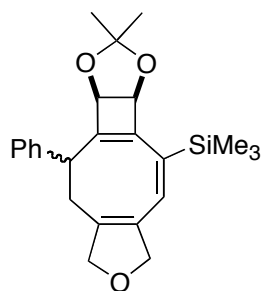
Rf: 0,33 pour **88a** et 0,30 **88b** (AcOEt/Hept: 30/70)

RMN 1H du mélange (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,24 (m, 5H, H_{arom}); 6,13 (s, 1 H, CH vinylique); 4,62 (se, 1H, $CH-OH$); 4,57 (se, 1H, $CH-OH$); 4,54-4,49 (m, 2H, OH); 4,13 (s, 2H, CH_2-O); 3,63 (se, 2 H, CH_2-O); 2,61 (d, 1H, $^3J = 7,1$ Hz, $CH-Ar$); 2,49 (m, 1H, CH_2); 2,38 (d, 1H, $^3J = 7,2$ Hz, CH_2); 0,30 (s, 9 $SiMe_3$).

RMN ^{13}C du mélange (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149,3 (C_{quat}); 148,0 (C_{quat}); 143,12 (C_{quat}); 139,71 (C_{quat}); 138,21 (C_{quat}); 134,22 (CH_{arom}); 131,07 (CH_{arom}); 128,85 (CH_{arom}); 127,88 (C_{quat}); 127,15 (CH vinylique); 79,25 (CH_2O); 78,05 (CH_2O); 73,04 (CHOH); 71,95 (CHOH); 41,16 (CH-Ar); 32,03 (CH_2); -0,52 ($SiMe_3$).

SM (ESI, ionisation positive 135 eV): calculé pour $(C_{21}H_{26}O_3SiNa)^+$: 377,50 trouvé 377,59.

89. [(3*aR*,10*bS*)-2,2-diméthyl-10-phenyl-3*a*,6,8,9,10,10*b*-hexahydrofuro[1',2':3,4]cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxo-4-yl](triméthyl)silane



$C_{24}H_{30}O_3Si$
Mol. Wt.: 394,58
huile jaune
rdt : 55 %

Le composé **89** est obtenu, en utilisant les conditions générales décrites pour la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig sous micro-ondes.

Temps de réaction : 20 min

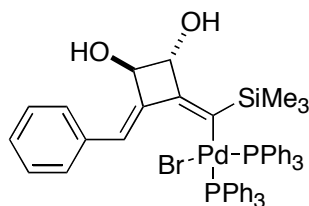
Eluant de chromatographie: 10/90 (AcOEt/Hept) pour isoler le mélange de deux diastéréoisomères

Rf: 0,13 pour **89a** et 0,14 **89b** (AcOEt/Hept: 10/90)

RMN ¹H du mélange (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,25 (m, 5H, H_{arom}); 6,09 (s, 1 H, CH vinylique); 4,65 (d, 1H, $^3J = 5,5$ Hz, CH-O); 4,59 (d, 1H, $^3J = 5,5$ Hz, CH-O); 4,09 (s, 2H, CH_2 -O); 3,61 (se, 2 H, CH_2 -O); 2,61 (d, 1H, $^3J = 7,1$ Hz, CH-Ar); 2,49 (m, 1H, CH_2); 2,38 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, CH_2); 1,53 (s, 3H, CH_3); 1,49 (s, 3H, CH_3); 0,26 (s, 9H, $SiMe_3$).

RMN ¹³C du mélange (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149,5 (C_{quat}); 147,9 (C_{quat}); 144,25 (C_{quat}); 139,70 (C_{quat}); 138,65 (C_{quat}); 135,12 (CH_{arom}); 129,95 (CH_{arom}); 128,75 (CH_{arom}); 128,52 (C_{quat}); 126,08 (CH vinylique); 79,12 (CH_2 O); 78,03 (CH_2 O); 77,08 (CHO); 72,65 (CHO); 45,12 (C_{quat}); 41,12 (CH-Ar); 32,13 (CH_2); 22,12 (CH_3); 22,06 (CH_3); -0,47 ($SiMe_3$).

90. [E-[(2Z,3S,4S)-2-benzylidene-3,4-dihydroxycyclobutylidene] (trimethylsilyl)methyl](bromo) bis(triphenylphosphino)palladate



$C_{51}H_{49}BrO_2P_2PdSi$
Mol. Wt.: 970,29
solide jaune
rdt : 67 %

Dans un tube de 5 mL (fournit par la société Biotage), sec et sous argon, sont placés le diol **36b** (100 mg, 0,295 mmol, 1,1 éq.) et $Pd(PPh_3)_4$ en quantité stoechiométrique (309 mg, 0,268 mmol, 1éq.) en solution dans PhH (3 mL). Le mélange réactionnel est dégazé avec de l'argon pendant 20 min puis scellé avec une bague en téflon. Le tube est irradié sous micro-onde avec une puissance initiale de 300 W en présence d'un flux d'air continu contraignant la réaction à ne pas dépasser 90°C. L'intensité maximale de 150 W est atteinte après 10 min et l'agitation est maintenue pendant 20 min. Une fois la réaction terminée, le milieu réactionnel est refroidi lentement à 0°C, pour que le composé précipite. La suspension est alors placée en centrifugeuse (5 min, 8 rtm) et les culots sont alors séchés à 40°C (0,1 mbar). Une poudre

jaune est alors isolée (160 mg, 67 %) correspondant au vinylpalladium **90**.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,73-7,69 (m, 5H, H_{arom}); 7,45-7,18 (m, 30 H, H_{arom}); 6,86 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz), 3,64 (se, 1H, CHOH); 3,72 (se, 1H, CHOH); -10,0 (s, 9H, SiMe₃).

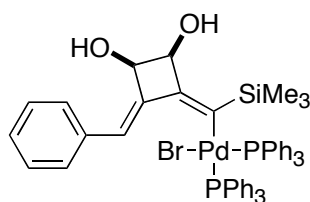
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 152,70 (se); 130,72 (se); 128,58 (se); 128,32 (se); 127,51 (se); 127,00 (se); 118,72; 81,5 (CHOH); 77, 86 (CHOH); 2,21 (SiMe₃).

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃) δ 23,18 (*J*_{P-Pd} = 397 Hz); 22,77 (*J*_{P-Pd} = 393 Hz)

SM (ESI, ionisation positive 135 eV): calculé pour (C₅₁H₄₉O₂P₂PdSi)⁺: 889,20 trouvé 889,32 (100 %), 891,31 (60%), 888,32 (30%), 890,30 (26%), 892,32 (18%), 893,32 (15%).

Microanalyse	C%	H%
Calculée:	63,13	5,09
Trouvée:	63,23	5,17

91. (E)-[(2Z,3R,4S)-2-benzylidene-3,4-dihydroxycyclobutylidene] (trimethylsilyl)methyl](bromo) bis(triphenylphosphino)palladate



C₅₁H₄₉BrO₂P₂PdSi
Mol. Wt.: 970,29
solide jaune
rdt : 71 %

Dans un tube de 5 mL (fourni par la société Biotage), sec et sous argon, sont placés le diol **36a** (100 mg, 0,295 mmol, 1,1 éq.) en solution dans PhH (3 mL), et Pd(PPh₃)₄ en quantité stoechiométrique (309 mg, 0,268 mmol, 1 éq.). Les conditions réactionnelles sont identiques à celles qui sont utilisées pour **90**, Après un lavage, une poudre jaune est alors isolée (160 mg, 71 %) correspondant au vinylpalladium **91**.

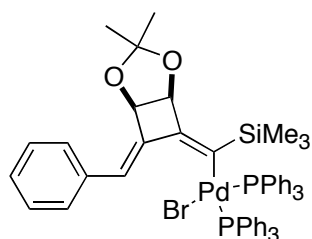
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,72-7,64 (m, 5H, H_{arom}); 7,43-7,12 (m, 30 H, H_{arom}); 6,84 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz); 3,98 (se, 1H, CHOH); 3,55 (se, 1H, CHOH); -8,21 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃) δ 30,24 (*J*_{P-Pd} = 397 Hz); 19,53 (*J*_{P-Pd} = 393 Hz)

SM (ESI, ionisation positive 135 eV): calculé pour (C₅₁H₄₉O₂P₂PdSi)⁺: 889,20 trouvé 889,37 (100 %), 891,36 (60%), 888,38 (30%), 890,37 (26%), 892,37 (18%), 893,37 (15%).

Microanalyse	C%	H%
Calculée:	63,13	5,09
Trouvée:	63,25	5,14

92. (E)-[(1R,5S,7Z)-7-benzylidene-3,3-dimethyl-2,4-dioxabicyclo[3,2,0]hept-6-ylidene](trimethylsilyl)methyl](bromo)bis (triphenyl phosphino)palladate



$C_{54}H_{53}BrO_2P_2PdSi$
Exact Mass: 1008,15
solide vert-jaune
rdt : 19 %

Dans un tube de 5 mL, sec et sous argon, sont placés le dioxolane **40** (100 mg, 0,263 mmol, 1,1 éq.) en solution dans PhH (3 mL), et $Pd(PPh_3)_4$ en quantité stoechiométrique (277 mg, 0,239 mmol, 1 éq.). Les conditions réactionnelles sont identiques à celles qui sont utilisées pour **90**, Après un lavage, une poudre jaune est alors isolée (45 mg, 19 %) et correspond au vinylpalladium **92**.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74-7,67 (m, 10H, H_{arom}); 7,39-7,27 (m, 25 H, H_{arom}); 6,97 (t, 3H, $J = 7,8$ Hz); 4,28 (d, 1H, $^3J = 5,6$ Hz, CHO); 3,92 (d, 1H, $^3J = 5,6$ Hz, CHOH); 1,56 (s, 3H, CH_3); 1,23 (s, 3H, CH_3); 0,07 (s, 9H, $SiMe_3$).

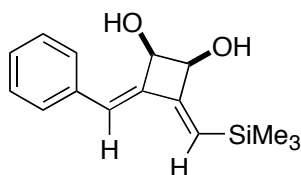
^{31}P NMR (81 MHz, $CDCl_3$) δ 22,65; 22,36.

SM (ESI, ionisation positive 135 eV): calculé pour $(C_{54}H_{53}O_2P_2PdSi)^+$: 929,23 trouvé 929,24 (100 %), 931,26 (60%), 928,25 (30%), 930,31 (26%), 927,2 (18%).

Microanalyse	C%	H%
Calculée:	64,19	5,29
Trouvée:	64,25	5,35

NOESY, COSY

93. (1S,2R,3Z,4Z)-3-benzylidene-4-[(trimethylsilyl)methylene]cyclobutane-1,2-diol



$C_{15}H_{20}O_2Si$
Mol. Wt.: 260,40
poudre blanche
rdt : 68 %

Dans un tube de 500 μL sont placés le complexe de palladium **91** (20 mg, 22 μmol , 1 éq.), de l'éther couronne (8-6) (9 mg, 73,9 μmol , 3,35 éq.) dans 196 μL d'eau de THF et 4 μL d'eau. Puis est ajoutée au goutte-à-goutte une solution de KF (4 mg, 66 μmol , 3 éq.) dans 200 μL d'eau et le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure à température ambiante, puis 30 min à reflux du THF jusqu'à disparition totale du produit de départ. Le milieu réactionnel est ensuite dilué dans 2 mL d'eau distillée et la phase organique est extraite avec de l'éther (3 x 3 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées avec de la saumure, puis séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est purifié directement par HPLC quantitative (colonne C-18, gradient 25/75 à 100/0 MeOH/ H_2O) pour obtenir 4 mg (68 %) d'une poudre

blanche **93** (après lyophilisation).

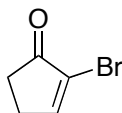
Rf : 0,30 (20/80 Et₂O/Hexane)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, 2H, *J*_{ortho} = 7,47 Hz, H_{arom}); 7,59-7,34 (m, 3H, H_{arom}); 6,74 (s, 1H, H vinylique); 6,12 (s, 1H, H vinylique); 4,98 (se, 1H, CHOH); 4,79 (se, 1H, CHOH); 3,5 (2H, 2 x OH); 0,21 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 135,2 (C_{quat}); 132,39 (C_{quat}); 130,72 (C_{quat}); 128,58 (CH_{arom}); 128,32 (CH_{arom}); 127,51 (CH_{arom}); 127,00 (CH vinylique); 118,72 (CH vinylique); 82,5 (CHOH); 78,25 (CHOH); 2,21 (SiMe₃).

HRMS (ESI, ion positif 130 eV) calc. (C₁₅H₂₀BrO₂Si)⁺ 283,11; trouvé 283,09.

94. 2-bromocyclopent-2-en-1-one



C₅H₅BrO
Mol. Wt.: 161,00
poudre brune
rdt : 52 %

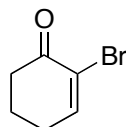
À une solution de cyclopentenone (6,5 g, 0,08 mol, 1 éq.) dans 160 mL de CH₂Cl₂, refroidie à 0°C, est ajouté au goutte-à-goutte du dibrome (4,3 g, 0,083 mol, 1,05 éq.) dilué dans 10 mL de CH₂Cl₂. L'agitation est maintenue à 0°C pendant 3h. La triéthylamine est ajoutée au goutte-à-goutte à 0°C, un précipité brunâtre se forme avec dégagement de HBr. L'agitation est maintenue pendant 2h à 0°C. On ajoute alors 2 x 30 mL de HCl (3%). La phase organique est extraite dans AcOEt (2 x 50 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NH₄Cl (50 mL), de l'eau distillée (50 mL), de la saumure (50 mL), puis séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur célite et concentrées. L'huile brune obtenue est dissoute dans 20 mL d'AcOEt, puis de l'hexane est ajouté jusqu'à ce que la solution se trouble. La recristallisation est amorcée à froid. 6,69 g (52%) de composé **94** sont isolés de solide brunâtre, après filtration.

Rf : 0,25 (30/70 Et₂O/Hexane)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (t, 1H, ³J = 2,9 Hz, CH vinylique); 2,78-2,64 (m, 2H, CH₂); 2,58-2,46 (m, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 201,66 (CO); 161,77 (CH vinylique); 126,15 (CBr); 32,34 (CH₂); 27,94 (CH₂).

95. 2-bromocyclohex-2-en-1-one



C₆H₇BrO
Mol. Wt.: 175,02
cristaux blancs
rdt : 66 %

Le composé **95** est préparé selon le même procédé utilisé pour le composé **94** : à partir de la cyclohexenone (10 mL, 0,098 mol, 1éq.), de Br₂ (5,75 mL, 0,103 mol, 1,05 éq.), de

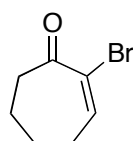
triéthylamine (23 mL, 0,165 mmol, 1,67 éq.) dans 125 mL de CH₂Cl₂ anhydre, 11,3 g (66%) du produit **94** sont obtenus après filtration.

Rf : 0,31 (50/50 Et₂O/Hexane)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (t, 1H, ³J = 4,4 Hz, CH vinylique); 2,70-2,58 (m, 2H); 2,51-2,40 (m, 2H); 2,22-2,01 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 191,23 (CO); 151,14 (CH vinylique); 123,85 (CBr); 38,30 (CH₂); 28,32 (CH₂); 22,64 (CH₂).

96. 2-bromocyclohex-2-en-1-one



C₇H₉BrO
Mol. Wt.: 189,05
Liquide brun
rdt: 70 %

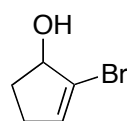
A une solution de 2-bromocyclohept-2-ene-1-ol (5 g, 26,1 mmol, 1 éq.) dans 50 mL de CH₂Cl₂ anhydre, est ajouté le PCC (14,1 g, 65,4 mmol, 2,5 éq.), L'agitation est maintenue pendant 7 h, à température ambiante. Le milieu réactionnel est dilué dans 25 mL d'Et₂O, puis filtré sur célite, Le résidu noir filtré est trituré avec de l'éther plusieurs fois. La phase étherée est traitée avec du charbon actif, puis filtrée sur célite, Après évaporation des solvants, le composé **96** (3,4 g, 70%) est isolé sous forme d'un liquide brun.

Rf : 0,46 (50/50 Et₂O/Heptane)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (t, 1H, ³J = 6,4 Hz, CH vinylique); 2,82-2,63 (m, 2H); 2,56-2,34 (m, 2H); 2,01-1,70 (m, 4H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 196,16 (CO); 147,90 (CH vinylique); 126,76 (CBr); 41,30 (CH₂); 29,24 (CH₂); 24,64 (CH₂); 21,06 (CH₂).

97. 2-bromocyclopent-2-énol



C₅H₇BrO
Mol. Wt.: 163,01
huile incolore
rdt : 71 %

À une solution de la bromocyclopentenone **94** (2 g, 12,42 mmol, 1 éq.) en présence de CeCl₃·7H₂O (4,63 g, 12,42 mmol, 1 éq.) dans 25 mL de MeOH, est ajouté par petites portions le NaBH₄ (0,47 g, 12,42 mmol, 1 éq.). Le milieu devient blanc laiteux puis brun. L'agitation est maintenue pendant 15 min à température ambiante. Le milieu est alors hydrolysé avec 10 mL d'eau distillée. La phase organique est extraite dans l'AcOEt, lavée à l'eau, séchée sur Na₂S₂O₄, filtrée et concentrée. Après chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Heptane 20/80), l'alcool allylique **97** (1,4 g, 71%) est obtenu sous forme d'une huile incolore.

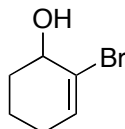
Rf : 0,42 (AcOEt/Heptane 30/70)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 5,86 (se, 1H, CH allylique); 4,62 (se, 1H, CHOH); 3,33 (se,

1H, OH); 2,45-1,14 (m, 4H, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 132,52 (CH); 125,41 (C_{quat}); 79,43 (CHOH); 32,42 (CH₂); 30,03 (CH₂).

98. 2-bromocyclohex-2-énol



C₆H₉BrO
Mol. Wt.: 177,04
Liquide jaune
rdt : 79 %

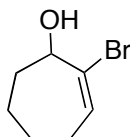
À une solution de la bromocyclohexénone **95** (1 g, 5,7 mmol, 1éq.) en présence de CeCl₃·7H₂O (0,85 g, 5,7 mmol, 1éq.) dans 15 mL de MeOH, est ajouté par petites portions le NaBH₄ (0,215 g, 5,7 mmol, 1éq.). Le milieu devient blanc laiteux puis brun. L'agitation est maintenue pendant 15 min, à température ambiante. Le milieu est alors hydrolysé avec 10 mL d'eau distillée. La phase organique est extraite dans l'AcOEt, lavée à l'eau, séchée sur Na₂SO₄, puis filtrée et concentrée. Après chromatographie sur colonne de silice (5/95 Et₂O/Hexane), l'alcool allylique **98** (7,9 g, 79%) est obtenu sous forme d'un liquide jaune.

Rf : 0,39 (50/50 Et₂O/Hexane)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 6,19 (t, 1H, ³J = 3,8 Hz); 4,20 (se, 1H, CHOH); 2,32 (se, 1H, OH); 2,17-1,58 (m, 3 x CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 132,43 (CH); 125,63 (C_{quat}); 69,67 (CHOH) ; 31,93 (CH₂); 27,67 (CH₂); 17,46 (CH₂).

99. 2-bromocyclohex-2-énol



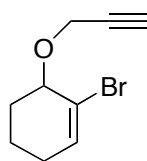
C₇H₁₁BrO
Mol. Wt.: 191,07
Liquide jaune
rdt : 70 %

Le composé **99** est obtenu en suivant le protocole appliqué à **97** : à partir de la bromocyclohepténone X (0,5 g, 2,6 mmol, 1éq.), CeCl₃·7H₂O (0,38 g, 2,6 mmol, 1éq.) et de NaBH₄ (0,098 g, 5,7 mmol, 1éq.) dans 10 mL. Après chromatographie sur colonne de silice (5/95 Et₂O/Heptane), l'alcool allylique **99** (3,4 g, 70%) est obtenu sous forme d'un liquide jaune.

Rf : 0,37 (50/50 Et₂O/Hexane)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 6,19 (t, 1H, ³J = 8,1 Hz, CH vinylique); 4,65 (dd, 1H, ³J = 5,0 Hz, ³J = 11,3 Hz, CHOH); 2,54 (d, ³J = 5,0 Hz, OH); 2,34-2,15 (m, 1H, CH₂); 1,91-1,55 (m, 5H, CH₂); 1,50-1,21 (m, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 132,05 (CH vinylique); 130,0 (C_{quat}); 68,74 (CHOH); 36,58 (CH₂); 28,91 (CH₂); 26,82 (CH₂); 23,91 (CH₂).

101. 1-bromo-6-(prop-2-ynyloxy)cyclohexene

C₉H₁₁BrO
Mol. Wt.: 215,09
liquide jaune
rdt : 93 %

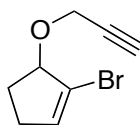
À une solution du composé **98** (3 g, 0,017 mol, 1éq.) dans 20 mL de CH₂Cl₂ est ajouté le bromure propargylique (6,5 g, 0,05 mol, 3,2 éq., 80% dans le toluène), *n*-Bu₄NHSO₄ (0,375 g, 0,001 mol, cat.) et NaOH (5 mL d'une solution aqueuse à 40%). L'agitation est maintenue pendant 3 jours à température ambiante. Le milieu est hydrolysé avec 150 mL d'eau et la phase organique est extraite dans l'éther. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées. Après chromatographie sur colonne de silice (éluant : 10/90 Et₂O/Hexane), le composé **101** (3,4g, 93%) est obtenu sous forme de liquide jaune.

Rf : 0,66 (40/60 Et₂O/Hexane)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 6,26 (q, 1H, ³J = 3,4 Hz, ³J = 4,5 Hz, CH vinylique); 4,31 (système ABX, 2H, J_{AX} = J_{BX} = 2,3 Hz, J_{AB} = 15,8 Hz, CH₂ propargylique); 4,08 (se, 1H, CHO); 2,45 (t, 1H, ³J = 2,6 Hz, ≡CH); 2,18-1,98 (m, 2H, CH₂); 1,85-1,57 (m, 4H, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 133,84 (CH); 122,23 (CBr) ; 101,88 (C≡) ; 91,32 (HC≡); 76,16 (CHO); 57,94 (CH₂O); 29,32 (CH₂); 27,72 (CH₂); 16,83 (CH₂).

IR (FTR, film): ν = 3293, 2944, 2861, 2830, 2112, 1642, 1444, 1350, 1328, 1256, 1162, 1082, 1066, 953, 747 cm⁻¹.

100. 1-bromo-5-(prop-2-ynyloxy)cyclopentane

C₈H₉BrO
Mol. Wt.: 201,06
huile jaune
rdt : 88 %

Le composé **100** est préparé selon le même procédé utilisé pour le composé **101** : à partir de bromocyclopentenone **97** (1,38 g, 8,47 mmol, 1éq.), de bromure propargylique (3,5 g, 27,4 mmol, 3,2 éq., 80% dans le toluène), *n*-Bu₄NHSO₄ (0,375 g, 0,1 mmol, cat.) et NaOH (10 mL d'une solution aqueuse à 40%) dans 10 mL de CH₂Cl₂. 1,51 g (88%) du produit **100** sont obtenus après chromatographie (Et₂O/Hexane 25/75).

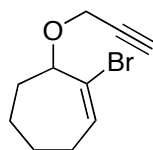
Rf : 0,55 (50/50 Et₂O/Hexane)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 6,06 (t, 1H, ³J = 7,0 Hz, CH vinylique); 4,56 (d, 1H, ³J = 6,9 Hz, CHO); 4,21 (de, 2H, ³J = 3,2 Hz, CH₂ propargylique); 2,46 (t, 1H, ³J = 3,2 Hz, ≡CH); 2,43-2,36 (m, 2H, CH₂); 2,30-2,17 (m, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 135,69 (CH); 121,43 (CBr); 85,33 (C≡); 79,71 (C≡); 74,17 (CHO); 56,28 (CH₂O); 30,32 (CH₂); 29,30 (CH₂).

IR (FTR, film): $\nu = 3295, 2939, 2853, 2115, 1616, 1443, 1352, 1312, 1264, 1160, 1073, 1035, 913, 823, 731, 631 \text{ cm}^{-1}$.

102. 1-bromo-7-(prop-2-ynyloxy)cycloheptane



$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrO}$
Mol. Wt.: 229,11
huile jaune
rdt : 89 %

Le composé **102** est préparé selon le même procédé utilisé pour le composé **101** : à partir de bromocycloheptenone **99** (804 mg, 4,2 mmol, 1 éq.), de bromure propargylique (1,7 g, 13,4 mmol, 3,2 éq., 80% dans le toluène), *n*-Bu₄NHSO₄ (0,375 g, 0,1 mmol, cat.) et NaOH (5 mL d'une solution aqueuse à 40%) dans 5 mL de CH₂Cl₂, 870 mg (89%) du produit **102** sont obtenus après chromatographie (Et₂O/Hexane 25/75).

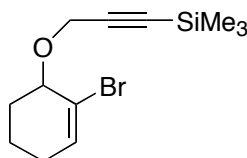
Rf : 0,40 (5/98 Et₂O/Hexane)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 6,47 (t, 1H, ³J = 6,6 Hz, CH vinylique); 4,42 (d, 1H, ³J = 7,1 Hz, CHO); 4,31 (dd, 2H, ⁴J = 2,3 Hz, ³J = 4,2 Hz, CH₂ propargylique); 2,47 (t, 1H, ⁴J = 2,3 Hz, ≡CH); 2,9-2,21 (m, 2H, CH₂); 2,14-1,94 (m, 3H, CH₂); 1,85-1,64 (m, 3H, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 137,70 (CH); 125,56 (CBr); 82,93 (C≡); 80,23 (C≡); 74,82 (CHO); 56,86 (CH₂O); 30,67 (CH₂); 28,83 (CH₂); 26,62 (CH₂); 25,89 (CH₂).

IR (FTR, film): $\nu = 3293, 2944, 2861, 2830, 2112, 1642, 1444, 1350, 1328, 1256, 1162, 1082, 1066, 953, 747 \text{ cm}^{-1}$.

104. {3-[(2-bromocyclohex-2-en-1-yl)oxy]prop-1-ynyl}(trimethyl)silane



$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{BrOSi}$
Mol. Wt.: 287,27
liquide jaune
rdt : 78 %

À une solution de composé **101** (300 mg, 1,31 mmol, 1 éq.) dans 5 mL de THF anhydre, refroidie à -78°C, est ajouté au goutte-à-goutte le *n*-BuLi (900 μL , 1,34 mmol, 1,05 éq., 1,53 M dans l'hexane). La solution est agitée pendant 1h à -78°C, puis le TMSCl (159 mg, 1,44 mmol, 1,1 éq.) est alors ajouté au goutte-à-goutte. L'agitation est maintenue pendant 1h à -78°C. Le milieu est versé dans une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (10 mL) et la phase organique est extraite dans l'AcOEt. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, lavées avec une solution saturée en NaHCO₃ (1 x 10 mL), filtrées puis concentrées. Le composé **104** (293 mg, 78%) est obtenu sous forme de liquide jaune qui est utilisé tel quel.

Rf : 0,65 (10/90 Et₂O/Hexane)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 6,25 (dd, 1H, ³J = 3,4 Hz, ³J = 4,6 Hz, CH vinylique); 4,30 (s, 2H, CH₂ propargylique); 4,08 (te, 1H, ³J = 3,0 Hz CHO); 2,23-1,88 (m, 3H); 1,85-1,51 (m,

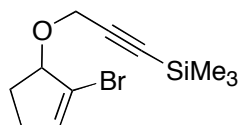
3H); 0,18 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 133,66 (CH); 122,15 (CBr) ; 101,80 (C≡); 91,16 (C≡); 76,05 (CHO); 57,84 (CH₂ propargylique); 29,25 (CH₂); 27,64 (CH₂); 16,74 (CH₂); -0,32 (SiMe₃).

IR (FITR, film): ν= 2956, 2162, 1440, 1349, 1248, 1083, 1066, 991, 844, 760, 697 cm⁻¹.

HRMS (ESI, ion positif 130 eV) calc. (C₁₂H₉BrOSi)⁺ 287,0467; trouvé 287,0491.

103. {3-[(2-bromocyclopent-2-en-1-yl)oxy]prop-1-ynyl}(trimethyl)silane



C₁₁H₁₇BrOSi
Mol. Wt.: 273,24
huile jaune
rdt : 93 %

Le composé **103** est préparé selon le même procédé utilisé pour le composé **104** : à partir de **100** (1,45 g, 7,2 mmol, 1 éq.), de *n*-BuLi (4,95 mL, 7,5 mmol, 1,05 éq., 1,53 M dans l'hexane) et de TMSCl (862 mg, 7,93 mmol, 1,1 éq.). Après les traitements usuels et une chromatographie sur gel de silice (10/90 Et₂O/Hexane) le composé **103** (1,83 mg, 93%) est obtenu sous forme de liquide jaune.

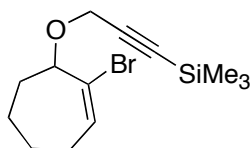
Rf : 0,60 (10/90 Et₂O/Hexane)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 6,06 (se, 1H, CH vinylique); 4,55 (te, 1H, ³J = 4,6 Hz CHO); 4,21 (s, 2H, CH₂ propargylique); 2,45-2,35 (m, 1H, CH₂); 2,29-2,19 (m, 2H, CH₂); 2,01-1,90 (m, 1H, CH₂); 0,14 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 135,76 (CH); 121,80 (CBr); 101,77 (C≡); 91,08 (C≡); 85,52 (CHO); 57,27 (CH₂ propargylique); 30,51 (CH₂); 29,54 (CH₂); -0,30 (SiMe₃).

IR (FITR, film): ν= 2958, 2852, 2358, 1618, 1349, 1249, 1077, 1077, 1036, 989, 837, 758, 699 cm⁻¹.

105. {3-[(2-bromocyclohept-2-en-1-yl)oxy]prop-1-ynyl}(trimethyl)silane



C₁₃H₂₁BrOSi
Mol. Wt.: 301,29
huile jaune
rdt : 95 %

Le composé **105** est préparé selon le même procédé utilisé pour le composé **104** : à partir de **102** (300 mg, 1,31 mmol, 1 éq.) de *n*-BuLi (0,9 mL, 1,37 mmol, 1,05 éq., 1,53 M dans l'hexane) et de TMSCl (156 mg, 1,44 mmol, 1,1 éq.). Après les traitements usuels et une chromatographie sur gel de silice (10/90 Et₂O/Hexane) le composé **105** (378 mg, 95%) est obtenu sous forme de liquide jaune.

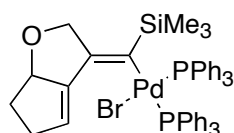
Rf : 0,65 (20/80 Et₂O/Hexane)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 6,39 (t, 1H, ³J = 7,2 Hz, CH vinylique); 4,36 (d, 1H, ³J = 6,1 Hz CHO); 4,25 (s, 2H, CH₂ propargylique); 2,31-2,19 (m, 1H, CH₂); 2,06-1,88 (m, 4H, CH₂);

1,79-1,63 (m, 3H, CH₂); 0,16 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 137,47 (CH); 125,93 (CBr); 102,15 (C≡); 91,77 (C≡); 82,85 (CHO); 57,72 (CH₂ propargylique); 30,59 (CH₂); 28,79 (CH₂); 26,59 (CH₂); 24,55 (CH₂); -0,22 (SiMe₃).

106. [(E)-5,6,7,7a-tetrahydro-2H-cyclopenta-3[b]furan-3(5H)-ylidene(trimethylsilyl)methyl][tris(triphenylphosphinio)]palladate



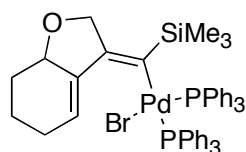
C₄₇H₄₇BrOP₂PdSi
Exact Mass: 902,11
poudre vert-jaune
rdt : 20%

Le composé **106** est préparé selon le même procédé utilisé pour le composé **90** : à partir **103** (50 mg, 0,181 mmol, 1,1 éq.), Pd(PPh₃)₄ (193 mg, 0,167 mmol, 1 éq.) dans 1 mL de PhH. Après un lavage, une poudre vert-jaune est alors isolée (30 mg, 20%) et correspond au vinylpalladium **106**. Ce produit est très instable en solution, c'est pourquoi nous avons obtenu uniquement les résultats de sa microanalyse ainsi que son spectre de masse.

SM (ESI, ionisation positive 135 eV): calculé pour (C₄₇H₄₇OP₂PdSi)⁺: 823,19 trouvé 823,19 (100 %), 824,16 (60%), 826,19 (30%), 827,19 (26%), 821,19 (18%).

Microanalyse	C%	H%
Calculée:	61,69	4,95
Trouvée:	61,71	4,99

107 [(E)-5,6,7,7a-tetrahydro-1-benzofuran-3-(2H)-ylidene(trimethylsilyl)methyl][tris(triphenylphosphinio)]palladate



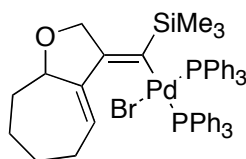
C₄₈H₄₉BrOP₂PdSi
Exact Mass: 916,12
solide jaune
77 %

Le composé **107** est préparé selon le même procédé utilisé pour le composé **90** : à partir de **104** (100 mg, 0,286 mmol, 1,1 éq.) et le Pd(PPh₃)₄ (300 mg, 0,260 mmol, 1 éq.). Après un lavage, une poudre jaune est alors isolée (201 mg, 71%) et correspond au vinylpalladium **107**. Ce produit est très instable en solution, c'est pourquoi nous avons obtenu uniquement les résultats de sa microanalyse ainsi que son spectre de masse.

SM (ESI, ionisation positive 135 eV): calculé pour (C₄₈H₄₉OP₂PdSi)⁺: 837,21 trouvé 837,42 (100 %), 839,21 (60%), 836,25 (30%), 838,32 (26%), 837,21 (18%).

Microanalyse	C%	H%
Calculée:	62,78	5,38
Trouvée:	62,83	5,43

108. [(E)-5,6,8,8a-tetrahydro-2H-cyclohepta-[b]furan-3(5H)-ylidene (trimethylsilyl)methyl][tris(triphenylphosphinio)]palladate



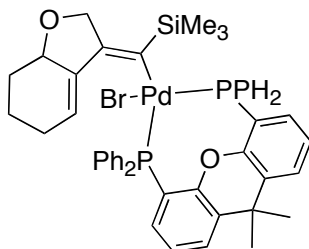
$C_{49}H_{51}BrOP_2PdSi$
Mol. Wt.: 932,29
solide jaune
rdt : 32 %

Le composé **108** est préparé selon le même procédé utilisé pour le composé **90** : à partir de **105** (59 mg, 0,179 mmol, 1,1 éq.) et le $Pd(PPh_3)_4$ (189 mg, 0,163 mmol, 1 éq.). Après un lavage, un solide est alors isolé (48 mg, 32%) et correspond au vinylpalladium **108**. Ce produit est très instable en solution, c'est pourquoi nous avons obtenu uniquement les résultats de sa microanalyse ainsi que son spectre de masse.

SM (ESI, ionisation positive 135 eV): calculé pour $(C_{49}H_{51}OP_2PdSi)^+$: 851,22 trouvé 851,25 (100 %), 852,49 (60%), 850,26 (30%), 851,68 (26%).

Microanalyse	C%	H%
Calculée:	63,13	5,51
Trouvée:	63,11	5,48

109. [(E)-5,6,8,8a-tetrahydro-2H-cyclohepta-[b]furan-3(5H)-ylidene (trimethylsilyl)methyl][xanphos]palladate

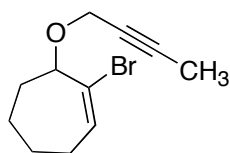


$C_{39}H_{43}BrO_2P_3PdSi$
Mol. Wt.: 851,09
solide brun
rdt : 21 %

Dans un tube pour micro-ondes de 2 mL, sec et sous argon, sont placés **109** (70 mg, 0,210 mmol, 1,1 éq.) en solution dans PhH (1,5 mL), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (80 mg, 0,190 mmol, 1 éq.) et du xanphos (38 mg, 0,190 mmol, 1 éq.). Les conditions réactionnelles sont identiques à celles qui sont utilisées pour **90**. Après un lavage, un solide brun est alors isolé (34 mg, 21%) et correspond au vinylpalladium **109**.

SM (ESI, ionisation positive 135 eV): calculé pour $(C_{39}H_{43}O_2P_3PdSi)^+$: 770,13 trouvé 770,15 (100 %), 772,12 (60%), 771,50 (30%), 773,12 (26%).

Microanalyse	C%	H%
Calculée:	55,04	5,09
Trouvée:	55,03	5,05

110. 1-bromo-7-(but-2-ynyloxy)cycloheptene

$C_{11}H_{15}BrO$
Mol. Wt.: 243,14
huile jaune
rdt : 81 %

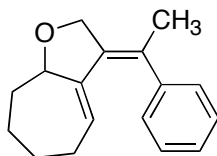
À une solution de composé **102** (110 mg, 0,61 mmol, 1 éq.) dans 5 mL de THF anhydre et 0,50 mL HMPA, refroidie à $-78^{\circ}C$, est ajouté au goutte à goutte le *n*-BuLi (0,42 mL, 0,916 mmol, 1,5 éq., 1,53 M dans l'hexane). La solution est agitée pendant 1h à $-78^{\circ}C$, puis le iodométhane (0,42 mL, 0,96 mmol, 1,6 éq.) est ajouté au goutte-à-goutte. L'agitation est maintenue pendant 1h à $-78^{\circ}C$. Le milieu est versé dans une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (5 mL) et la phase organique est extraite dans l'AcOEt (3 x 15 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 , lavées avec une solution saturée en $NaHCO_3$ (1 x 10 mL), filtrées puis concentrées. Le composé **110** (118 mg, 81%) est obtenu sous forme de liquide jaune après purification sur colonne de silice (Et₂O/Hept 10/90).

Rf : 0,65 (10/90 Et₂O/Hexane) identique au produit de départ

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 6,41 (dd, 1H, ³J = 14,2 Hz, ³J = 6,4 Hz, CH vinylique); 4,36 (t, 1H, ³J = 7,0 Hz, CHO); 4,29-4,19 (m, 2H, CH₂ propargylique); 2,42 (t, 1H, ³J = 2,4 Hz, CH₂); 2,32-2,20 (m, 1H, CH₂); 2,05-1,84 (m, 2H, CH₂); 1,83 (s, 3H, CH₃) 1,79-1,63 (m, 4H, CH₂).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 136,94 (CH vinylique); 125,57 (CBr); 99,21 (C≡); 82,46 (C≡); 82,22 (CHO); 57,01 (CH₂ propargylique); 30,19 (CH₂); 28,35 (CH₂); 26,17 (CH₂); 24,26 (CH₂); 3,71 (CH₃).

SM (ESI, ion positif 130 eV) calc. (C₁₁H₁₅BrONa)⁺ 265,0204; trouvé 265,0209.

111. (3E)-3-(1-phenylethylidene)-3,5,6,7,8,8a-hexahydro-2H-cyclohepta[b]furan

$C_{17}H_{20}O$
Mol. Wt.: 240,34
poudre blanche
rdt : 62 %

Dans un tube de 5 mL, sec et sous argon, sont placés l'éther propargylique **110** (20mg, 0,08 mmol, 1 éq.), l'acide phénylboronique (13mg, 0,10 mmol, 1,2 éq.), le Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 8 μmol, 10 mmol %) et K₂CO₃ (26 mg, 0,24 mmol, 3éq.) dans un mélange toluène/eau (0,07 mL / 0,130 mL). Le mélange réactionnel est dégazé avec de l'argon pendant 20 min puis scellé avec une bague en téflon. Le tube est irradié sous micro-onde avec un maximum 300 W en début de réaction jusqu'à atteindre 100°C en 20 seconde puis la température est maintenue 5 min. Une fois la réaction terminée, le milieu est refroidi à température ambiante dilué dans l'Et₂O, traité avec du charbon actif, filtré sur célite puis concentré à sec. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : Et₂O/Heptane : 30/70) pour

donner 13 mg (62%) de **111** produit sous forme d'une poudre blanche.

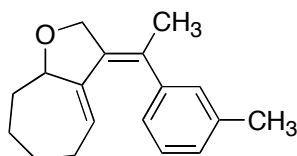
Rf : 0,20 (Et₂O/Hexane 30/70)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (t, 2H, *J*_{ortho} = 7,1 Hz, H_{arom}); 7,27-7,22 (m, 1H, H_{arom}); 7,17 (d, 2H, *J*_{ortho} = 7,1 Hz, H_{arom}); 5,15 (t, 1H, ³*J* = 6,9 Hz, CH vinylique); 4,66 (d, 1H, *J* = 12,2 Hz, CH₂O); 4,55 (d, 1H, ³*J* = 9,5 Hz, CHO); 4,45 (d, 1H, *J* = 12,2 Hz, CH₂O); 2,03-1,75 (m, 6H, 3 x CH₂) 1,91 (s, 3H, CH₃); 1,59-1,45 (m, 2H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 146,61 (C_{quat}); 141,18 (C_{quat}); 139,80 (C_{quat}); 138,28 (C_{quat}); 129,19 (2 x CH_{arom}); 128,12 (2 x CH_{arom}); 127,10 (CH_{arom}); 124,25 (CH vinylique); 84,22 (CH₂O); 71,44 (CHO); 33,89 (CH₂); 28,85 (CH₂); 27,47 (CH₂); 26,52 (CH₂); 23,68 (CH₃).

SM (ESI, ion positif 130 eV) calc. (C₁₇H₂₀ONa)⁺ 263,14; trouvé 263,15.

112. (3E)-3-[1-(3-methylphenyl)ethylidene]-3,5,6,7,8,8a-hexahydro-2H-cyclohepta[*b*]furan



C₁₈H₂₂O
Mol. Wt.: 254,37
solide blanc
rdt : 38 %

Le composé **112** est préparé selon le protocole utilisé pour **111** : à partir de l'éther propargylique **110** (30 mg, 0,12 mmol, 1 éq.), l'acide 3-méthylphénylboronique (21 mg, 0,15 mmol, 1,2 éq.), le Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0,01 mmol, 10 mmol %) et K₂CO₃ (39 mg, 0,37 mmol, 1,2 éq.) dans un mélange toluène/eau (1 mL / 0,2 mL). Le produit **110** (12 mg, 38%) est isolé après purification sur colonne de silice (Et₂O/Hept 10/90).

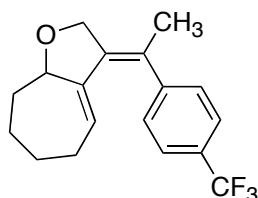
Rf : 0,50 (Et₂O/Hept 30/70)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,23 (m, 2H, H_{arom}); 7,15-7,01 (m, 2H, H_{arom}); 5,24 (t, 1H, ³*J* = 6,3 Hz, CH vinylique); 4,72 (d, 1H, *J* = 12,1 Hz, CH₂O); 4,61 (d, 1H, ³*J* = 9,2 Hz, CHO); 4,50 (d, 1H, *J* = 12,2 Hz, CH₂O); 2,39 (s, 3H, CH₃); 2,08-1,77 (m, 4H, 2 x CH₂); 1,96 (s, 3H, CH₃); 1,71-1,53 (m, 4H, 2 x CH₂).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 147,12 (C_{quat}); 142,65 (C_{quat}); 142,75 (C_{quat}); 133,39 (C_{quat}); 128,29 (CH_{arom}); 127,45 (CH_{arom}); 127,20 (CH_{arom}); 126,50 (CH_{arom}); 121,10 (CH vinylique); 83,10 (CH₂O); 71,55 (CHO); 37,23 (CH₃); 33,71 (CH₂); 28,59 (CH₂); 27,32 (CH₂); 26,39 (CH₂); 24,15 (CH₃).

SM (ESI, ion positif 90 eV) calc. (C₁₈H₂₂ONa)⁺ 277,36; trouvé 277,30.

113. (3E)-3-{1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethylidene}-3,5,6,7,8,8a-hexahydro-2H-cyclohepta[*b*]furan



C₁₈H₁₉F₃O
Mol. Wt.: 308,34
solide brun
rdt : 45 %

Le composé **113** est préparé selon le protocole utilisé pour **111** : à partir de l'éther propargylique **110** (50 mg, 0,20 mmol, 1 éq.), l'acide 4-trifluorophénylboronique (78 mg, 0,40 mmol, 2 éq.), le Pd(PPh₃)₄ (12 mg, 0,01 mmol, 10 mmol %) et K₂CO₃ (85 mg, 0,60 mmol, 3 éq.) dans un mélange toluène/eau (0,5 mL / 0,1 mL). Le produit **113** (29 mg, 45 %) est isolé après purification sur colonne de silice (Et₂O/Hept 10/90).

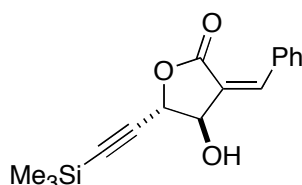
Rf : 0,60 (AcOEt/Hexane 30/70)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (d, 2H, *J*_{ortho} = 8,3 Hz, H_{arom}); 7,31 (d, 2H, *J*_{ortho} = 8,3 Hz, H_{arom}); 5,14 (t, 1H, ³*J* = 5,9 Hz, CH vinylique); 4,66 (d, 1H, *J* = 12,4 Hz, CH₂O); 4,56 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz, CHO); 4,45 (d, 1H, *J* = 12,4 Hz, CH₂O); 2,03-1,84 (m, 4H, 2 x CH₂); 1,92 (s, 3H, CH₃); 1,60-1,41 (m, 4H, 2 x CH₂).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 147,28 (C_{quat}); 142,77 (C_{quat}); 142,76 (C_{quat}); 133,41 (C_{quat}); 128,29 (2 x CH_{arom}); 126,62 (C_{quat}); 125,77 (2 x CH_{arom}); 125,11 (CH vinylique); 124,11 (CF₃); 84,14 (CH₂O); 71,30 (CHO); 33,75 (CH₂); 28,80 (CH₂); 27,37 (CH₂); 26,44 (CH₂); 23,38 (CH₃).

SM (IE, ion positif 130 eV) calc. (C₁₈H₁₉OF₃)⁺ 308,13; trouvé 308,2 (100%) [(M⁺)].

114. (3E,4R,5S)-3-benzylidene-4-hydroxy-5-[(trimethylsilyl)ethynyl] dihydrofuran-2(3H)-one



C₁₆H₁₈O₃Si
Mol. Wt.: 286,40
huile jaune
rdt : 25 %

Le composé **114** est obtenu, en utilisant les conditions générales décrites pour la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig sous micro-ondes, en présence de Mo(CO)₈ (79 mg, 0,295 mmol, 1 éq.) dans le milieu réactionnel.

Eluant de chromatographie: 20/80 → 50/50 (Et₂O/Hept)

Rf: 0,50 (40/60 Et₂O/Hexane)

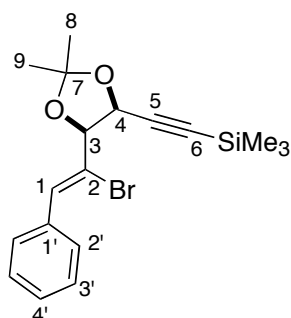
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, 2H, H_{arom}, *J*_{ortho} = 7,1 Hz); 7,49-7,26 (m, 4 H, H_{arom} + H benzylique); 5,14 (se, 2H, CHOH); 2,89 (se, 1H, OH); 0,13 (9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 170,67 (CO); 144,48 (CH benzylique); 133,11 (C_{quat}); 131,55 (2 x CH_{arom}); 129,16 (2 x CH_{arom}); 128,35 (CH_{arom}); 124,92 (C_{quat}); 98,98 (C≡); 94,70 (≡C); 76,13 (CHO); 73,07 (CHOH); -0,48 (SiMe₃).

IR (FTIR, film) : ν 3900, 3800, 3721, (br) 3421, 3064, 2960, 2926, 2361, 2181, 1763, 1741, 1641, 1599, 1251, 1180, 1036, 950, 848, 762, 696 cm^{-1}

SM (ESI, ionisation positive 135 eV): calculé pour $(\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{SiNa})^+$: 309,09 trouvé 309,14.

115. { (4*S*,5*S*)-5-[(*Z*)-1-bromo-2-phenylvinyl]-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl} ethynyl)triméthylsilane



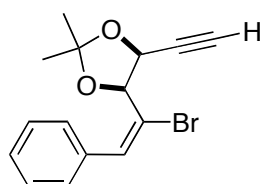
$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrO}_2\text{Si}$
Mol. Wt.: 379,36
solide blanc
rdt : 78 %

Le composé **115** est obtenu suivant le protocole utilisé pour **40** : à partir de **37a** (200 mg, 0,59 mmol, 1 éq.), de 2,2 diméthoxypropane (2 mL, large excès) et une quantité catalytique de *p*-TsOH dans 5 mL d'acétone. Après purification sur gel de silice (Et_2O / Hept 5/95) 177 mg (78%) de l'acétonide **115** sont isolés.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,36-7,22 (m, 5H, H_{arom}); 5,45 (s, 1H, H-1); 5,14 (d, 1H, $^3J = 5,8$ Hz, H-3); 5,08 (d, 1H, $^3J = 5,8$ Hz, H-4); 1,52 (s, 3H, CH_3); 1,48 (s, 3H, CH_3); 0,15 (s, 9H, SiMe_3).

RMN ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) δ 135,72 (C-4'); 134,52 (C-2); 129,52 (C-3'); 127,24 (C-2'); 126,50 (C-1'); 118,21 (C-1); 103,12 (C-7) 98,82 (C-5); 94,20 (C-6); 76,89 (C-3); 69,77 (C-4); 25,32 (C-9); 25,12 (C-8); -0,49 (SiMe_3).

116. (4*S*,5*S*)-4-[(*E*)-1-bromo-2-phenylvinyl]-5-ethynyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane



$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$
Mol. Wt.: 307,18
poudre blanche
rdt : 99 %

À une solution du composé **40** (270 mg, 0,71 mmol, 1 éq.) dans 5 mL de MeOH sont ajoutés K_2CO_3 (98 mg, 0,711 mmol, 1 éq.). L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 1 h. Le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution saturée de NH_4Cl . Après les traitements aqueux usuels, le brut réactionnel est chromatographié sur colonne de silice (éluant Et_2O /Hept 20/80) pour donner le composé **116** (218 mg, 99%).

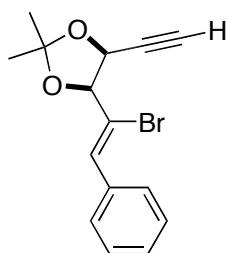
Rf : 0,20 (Et_2O /Hept 5/95)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,46-7,40 (se, 5H, H_{arom} + CH benzylique); 5,03 (s, 1 H, $^3J = 5,0$ Hz, CHO); 4,86 (dd, 1H, $^3J = 5,0$ Hz, $^3J = 2,4$ Hz, CHO); 2,65 (d, 1H, $^3J = 2,4$ Hz, $\equiv\text{CH}$);

1,59 (s, 3H, CH₃); 1,51 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 139,64 (CH benzylique); 134,96 (CBr); 128,48 (2 x CH_{arom}); 128,25 (2 x CH_{arom}); 124,00 (CH_{arom}); 111,57 (OCO); 79,62(C≡); 78,53 (HC≡); 76,03 (CHO); 69,43 (CHO); 26,56 (CH₃); 26,52 (CH₃).

117. (4S,5S)-4-[(Z)-1-bromo-2-phenylvinyl]-5-ethynyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane



C₁₅H₁₅BrO₂
Mol. Wt.: 307,18
poudre blanche
rdt : 86 %

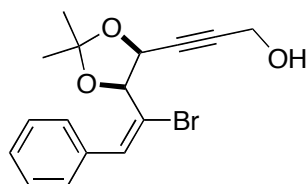
Le composé **117** est obtenu suivant le protocole utilisé pour **116** : à partir de **115** (270 mg, 0,71 mmol, 1 éq.), et K₂CO₃ (98 mg, 0,711 mmol, 1 éq.) dans 5 mL de MeOH. Après purification sur gel de silice (Et₂O/Hept 5/95) 187 mg (86%) de l'acétonide **117** sont isolés.

Rf : 0,33 (Et₂O/Hept 5/95)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,38 (se, 5H, H_{arom} + CH benzylique); 4,75 (s, 1 H, ³J = 5,5 Hz, CHO); 4,62 (dd, 1H, ³J = 5,5 Hz, ³J = 3,2 Hz, CHO); 2,65 (d, 1H, ³J = 3,2 Hz, ≡CH); 1,55 (s, 3H, CH₃); 1,45 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 136,63 (CH benzylique); 135,75 (CBr); 128,52 (2 x CH_{arom}); 128,39 (2 x CH_{arom}); 126,06 (CH_{arom}); 111,15 (OCO); 77,67(C≡); 76,57 (HC≡); 75,74 (CHO); 69,33 (CHO); 25,99 (CH₃); 24,88 (CH₃).

118. 3-[(4S,5S)-5-[(E)-1-bromo-2-phenylvinyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ynyl]prop-2-yn-1-ol



C₁₆H₁₇BrO₃
Mol. Wt.: 337,21
huile incolore
rdt : 81 %

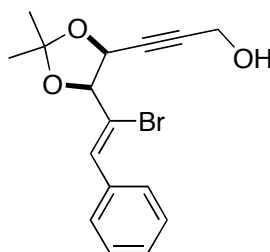
À une solution du composé **116** (200 mg, 0,683 mmol, 1 éq.) dans 8 mL de THF anhydre, refroidie à -78°C, est ajouté au goutte-à-goutte le *n*-BuLi (0,55 mL, 0,685 mmol, 1,05 éq., dans 1,24 M). L'agitation est maintenue à -78°C, pendant 1h, Puis (CHO)_n (30 mg, 0,979 mmol, 1,5 éq.) est introduit en une fois. Et l'agitation est maintenue pendant 1h à -78°C puis pendant 3h à température ambiante. On ajoute 5 mL d'une solution aqueuse de NaHCO₃ et la phase organique est extraite dans l'éther. Après les traitements aqueux usuels, le brut réactionnel est chromatographié sur gel de silice (éluant Et₂O/Heptane 20/80) pour donner le composé **118** (180 mg, 81%) sous forme d'une huile incolore.

Rf : 0,25 (Et₂O/Hept 30/70)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,35 (m, 4H, H_{arom} + CH benzylique); 7,17 (d, 2H, ³J = 7,3 Hz, H_{arom}); 5,09 (se, 2H, CHO); 4,35 (s, 2H, CH₂O); 2,60 (s, 1H, OH); 1,68 (s, 3H, CH₃); 1,32 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 139,65 (CH benzylique); 134,94 (CBr); 128,47 (2 x CH_{arom}); 128,23 (2 x CH_{arom}); 128,18 (CH_{arom}); 123,97 (C_{arom}); 111,55 (OCO); 78,50 (C≡); 77,25 (HC≡); 76,03 (CHO); 69,41 (CHO); 62,45 (CH₂O); 25,89 (CH₃); 25,79 (CH₃).

119. 3-{(4*S*,5*S*)-5-[(*Z*)-1-bromo-2-phenylvinyl]-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-ynyl}prop-2-yn-1-ol



C₁₆H₁₇BrO₃
Mol. Wt.: 337,21
huile incolore
rdt : 54%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **118** : à partir de l'acétone **117** (200 mg, 0,683 mmol, 1 éq.), *n*-BuLi (0,55 mL, 0,685 mmol, 1,05 éq., dans 1,24 M), et de (CHO)_n (30 mg, 0,979 mmol, 1,5 éq.) dans 10 mL de THF anhydre. Nous obtenons ainsi le composé **119** (120 mg, 54%) sous forme d'huile incolore.

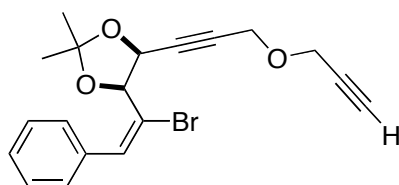
Eluant pour chromatographie : 20/80 Et₂O/hexane

Rf : 0,32 (Et₂O/Hept 30/70)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,34 (m, 4H, H_{arom} + CH benzylique); 7,25 (d, 2H, ³J = 7,1 Hz, H_{arom}); 5,13 (s, 2H, CHO); 4,32 (s, 2H, CH₂O); 2,05 (se, 1H, 1 x OH); 1,69 (s, 3H, CH₃); 1,32 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 139,58 (CH benzylique); 134,91 (CBr); 128,47 (2 x CH_{arom}); 128,25 (CH_{arom}); 128,10 (2 x CH_{arom}); 123,97 (C_{arom}); 111,58 (OCO); 79,20 (C≡); 78,21 (HC≡); 74,12 (CHO); 68,99 (CHO); 62,84 (CH₂O); 26,40 (CH₃); 25,99 (CH₃).

120. (4*S*,5*S*)-4-[(*E*)-1-bromo-2-phenylvinyl]-2,2-diméthyl-5-[3-(prop-2-ynyloxy)prop-1-ynyl]-1,3-dioxolane



C₁₉H₁₉BrO₃
Mol. Wt.: 375,26
huile jaune
rdt : 70 %

À une solution du composé **118** (180 mg, 0,53 mmol, 1 éq.); dans 3 mL de CH₂Cl₂ sont ajoutés le bromure propargylique (0,154 mL, 1,70 mmol, 3,2 éq., 80 % dans le toluène), *n*-Bu₄NHSO₄ (11mg, 0,05 mmol, 0,1 éq. cat.) et 1 mL d'une solution de soude à 50% (dans

l'eau) dans 3 mL de CH₂Cl₂. L'agitation est maintenue à température ambiante, pendant 3h. Après les traitements aqueux usuels, le brut réactionnel est chromatographié sur le gel de silice (éluant : 20/80 Et₂O/hexane) pour donner **120** (140 mg, 70%) sous forme d'une huile jaune.

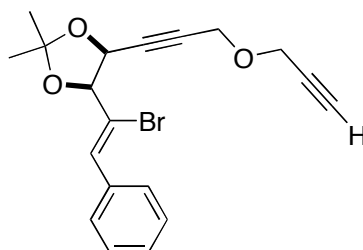
Rf : 0,67 (Et₂O/Hept 40/60)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,30 (m, 4H, H_{arom} + CH benzylique); 7,16 (d, 2H, ³J = 6,9 Hz, H_{arom}); 5,09 (d, système AB, 1H, ³J = 7,6 Hz, CHO); 5,06 (d, système AB, 1H, ³J = 7,6 Hz, CHO); 4,35 (s, 2H, CH₂O); 4,29 (d, 2H, ⁴J = 2,3 Hz, CH₂O); 2,39 (d, 1H, ⁴J = 2,3 Hz, ≡CH); 1,67 (s, 3H, CH₃); 1,30 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 136,83 (CH benzylique); 135,90 (CBr); 128,72 (2 x CH_{arom}); 128,56 (2 x CH_{arom}); 128,18 (CH_{arom}); 126,51 (C_{arom}); 111,22 (OCO); 84,61 (C≡); 81,04 (C≡); 79,13 (C≡); 75,87 (HC≡); 75,21 (CHO); 69,74 (CHO); 57,64 (CH₂O); 56,95 (CH₂O); 26,22 (CH₃); 25,11 (CH₃).

SM (ESI, ion positif 90 eV) calc. (C₁₉H₁₉O₃Na)⁺ 398,25; trouvé 398,27.

121. (4S,5S)-4-[(Z)-1-bromo-2-phenylvinyl]-2,2-diméthyl-5-[3-(prop-2-ynyloxy)prop-1-ynyl]-1,3-dioxolane



C₁₉H₁₉BrO₃
Mol. Wt.: 375,26
huile jaune
rdt : 82 %

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **120** : à partir de l'acétonide **119** (120 mg, 0,320 mmol, 1 éq.), du bromure propargylique (0,154 mL, 1,02 mmol, 3,2 éq., 80 % dans le toluène), de *n*-Bu₄NHSO₄ (11 mg, 0,03 mmol, 0,1 éq. cat.) et 1 mL d'une solution de soude à 50% (dans l'eau) dans 3 mL CH₂Cl₂. Nous obtenons ainsi le composé **121** (98 mg, 82%) sous forme d'une huile jaune.

Eluant pour chromatographie : 20/80 Et₂O/hexane

Rf : 0,55 (Et₂O/Hept 40/60)

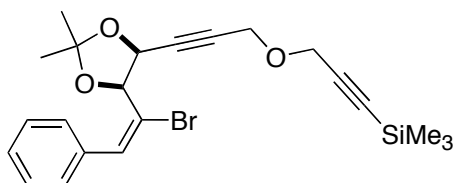
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,28 (m, 4H, H_{arom} + CH benzylique); 7,12 (d, 2H, ³J = 6,0 Hz, H_{arom}); 5,12 (d, système AB, 1H, ³J = 7,4 Hz, CHO); 5,04 (d, système AB, 1H, ³J = 7,4 Hz, CHO); 4,32 (s, 2H, CH₂O); 4,28 (d, 2H, ⁴J = 2,2 Hz, CH₂O); 2,39 (d, 1H, ⁴J = 2,2 Hz, ≡CH); 1,59 (s, 3H, CH₃); 1,32 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 136,71 (CH benzylique); 135,82 (CBr); 128,82 (2 x CH_{arom}); 128,58 (2 x CH_{arom}); 128,20 (CH_{arom}); 126,51 (C_{arom}); 111,22 (OCO); 84,61 (C≡); 81,04 (C≡); 79,16 (C≡); 76,21 (HC≡); 75,19 (CHO); 69,75 (CHO); 57,62 (CH₂O); 56,95 (CH₂O); 26,23

(CH₃); 24,99 (CH₃).

IR (FITR, film): $\nu = 3286, 2986, 2940, 2861, 2118, 1633, 1447, 1378, 1255, 1211, 1164, 1122, 990, 965, 901, 806, 710, 669 \text{ cm}^{-1}$.

122. {3-[(3-((4*S*,5*S*)-5-[(*Z*)-1-bromo-2-phenylvinyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-ynyl)oxy]prop-1-ynyl}(trimethyl) silane



C₂₂H₂₇BrO₃Si
Mol. Wt.: 447,44
huile brune
rdt : 71 %

À une solution du composé **120** (120 mg, 0,320 mmol, 1 éq.) dans 7 mL de THF anhydre, refroidie à -78°C, est ajouté au goutte-à-goutte le *n*-BuLi (0,22 mL, 0,33 mmol, 1,05 éq.). L'agitation est maintenue à -78°C, pendant 1 h. On introduit le TMSCl (38 mg, 0,35 mmol, 1,1 éq.) au goutte-à-goutte à -78°C. L'agitation est maintenue pendant 2 h à cette même température, 5 mL d'une solution saturée de NaHCO₃ sont ajoutés et la phase organique est extraite dans l'éther. Après les traitements usuels, le brut réactionnel est chromatographié sur colonne de silice (éluant : 20/80 Et₂O/Hept) pour donner le composé **122** (101 mg, 71%) sous forme d'une huile brune.

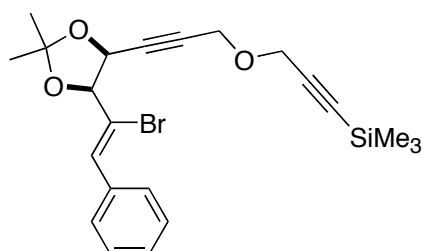
Rf : 0,67 (Et₂O/Hept 40/60)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,35 (m, 4H, H_{arom} + CH benzylique); 7,19 (d, 2H, ³J = 7,6 Hz, H_{arom}); 5,11 (d, système AB, 1H, ³J = 7,4 Hz, CHO); 5,09 (d, système AB, 1H, ³J = 7,4 Hz, CHO); 4,36 (s, 2H, CH₂O); 4,30 (s, 2H, CH₂O); 1,69 (s, 3H, CH₃); 1,33 (s, 3H, CH₃); 0,16 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 137,01 (CH benzylique); 136,25 (CBr); 128,96 (2 x H_{arom}); 128,78 (CH_{arom}); 128,37 (CH_{arom}); 126,74 (C_{arom}); 111,47 (OCO); 101,04 (C≡); 92,43 (C≡); 84,94 (C≡); 81,17 (C≡); 76,18 (CHO); 70,01 (CHO); 57,64 (CH₂O); 56,95 (CH₂O); 25,47 (CH₃); 25,36 (CH₃); 0,18 (SiMe₃).

IR (FITR, film): $\nu = 2957, 2925, 2852, 2079, 1623, 1493, 1380, 1250, 1161, 1000, 921, 877, 843, 754, 700 \text{ cm}^{-1}$.

123. {3-[(3-((4*S*,5*S*)-5-[(*E*)-1-bromo-2-phenylvinyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-ynyl)oxy]prop-1-ynyl}(trimethyl) silane



C₂₂H₂₇BrO₃Si
Mol. Wt.: 447,44
huile brune
rdt : 42 %

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **122** : à partir de l'acétonide **121** (120 mg, 0,320 mmol, 1 éq.), de *n*-BuLi (0,22 mL, 0,33 mmol, 1,05 éq.), TMSCl (38 mg, 0,35 mmol, 1,1 éq.) dans 5 mL de THF anhydre. Nous obtenons ainsi le composé **123** (60 mg, 42 %) sous forme d'une huile brune.

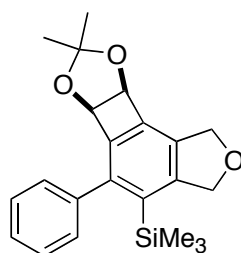
Eluant pour chromatographie : 20/80 (Et₂O/Hept)

Rf : 0,45 (Et₂O/Hept 20/80)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,32 (m, 4H, H_{arom} + CH benzylique); 7,15 (d, 2H, ³J = 7,2 Hz, H_{arom}); 5,18 (d, 1H, ³J = 7,2 Hz, CHO); 5,11 (d, 1H, ³J = 7,2 Hz, CHO); 4,31 (s, 2H, CH₂O); 4,25 (s, 2H, CH₂O); 1,67 (s, 3H, CH₃); 1,35 (s, 3H, CH₃); 0,25 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 139,42 (CH benzylique); 136,75 (CBr); 128,72 (2 x CH_{arom}); 128,65 (CH_{arom}); 128,29 (CH_{arom}); 126,95 (C_{arom}); 111,98 (OCO); 100,98 (C≡); 92,62 (C≡); 84,21 (C≡); 81,25 (C≡); 76,18 (CO); 71,03 (CHO); 57,68 (CH₂O); 56,63 (CH₂O); 27,32 (CH₃); 26,49 (CH₃); 0,12 (SiMe₃).

124. [(5*bR*, 8*aS*)-7,7-dimethyl-5-phenyl-1,35*b*,8*a*-tetrahydro[1,3]dioxolo[3,4]cyclobutan[1,2-*e*][2]benzofuran-4-yl](trimethylsilane)



C₂₂H₂₆O₃Si
Mol. Wt.: 366,53
huile jaune
rdt : 65

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire générale de cyclocabopalladation 4-*exo*-dig : à partir de l'acétonique **122** (20 mg, 0,05 mmol, 1 éq.), de Pd(PPh₃)₄ (7 mg, 0,005mmol, 0,1 éq.) dans 2 mL de PhH et 200 μL de *i*Pr₂NH. Nous obtenons ainsi le composé **124** (12 mg, 65%) d'une huile jaune.

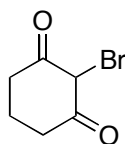
Rf : 0,32 (Et₂O/Hept 20/80)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,32 (m, 3H, H_{arom}); 7,25 (d, 2H, ³J = 7,8 Hz, H_{arom}); 5,27 (s, 1H, ³J = 6,3 Hz, CHO); 5,15-5,03 (m, 3H, CHO + CH₂O); 4,72 (s, 2H, ³J = 17,3 Hz CH₂O); 1,51 (s, 3H, CH₃); 1,41 (s, 3H, CH₃); 0,33 (SiMe₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 149,50 (C_{quat}); 146,75 (C_{quat}); 140,46 (C_{quat}); 139,70 (C_{quat}); 139,62 (C_{quat}); 135,17 (CH_{arom}); 134,01 (2 x CH_{arom}); 133,07 (C_{quat}); 132,25 (2 x CH_{arom}); 130,98 (C_{quat}); 114,25 (OCO); 83,26 (CO); 81,20 (CHO); 74,20 (CH₂O); 70,45 (CH₂O); 28,97 (CH₃); 28,19 (CH₃); 0,97 (SiMe₃).

IR (FTR, film): ν = 3372, 2944, 2850, 1618, 1435, 1379, 1305, 1256, 1199, 1147, 1095, 1062 cm⁻¹.

COSY, HSQC, HMBC, NOESY

125. 2-Bromo-1,3-cyclohexanedione

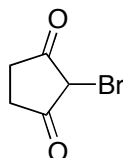
$C_6H_7BrO_2$
Mol. Wt.: 191,02
poudre beige
rdt : 82 %

Dans un bicol de 250 mL, la cyclohexane-1,3-dione (11,2 g, 0,1 mol, 1 éq.) et l'acide hydrobromique (15 mL, 0,1 mol, 1 éq.) sont solubilisés dans 50 mL d'eau distillée. Une solution de bromate de potassium (5,7 g, 0,033 mol, 0,3 éq.) dans 50 mL d'eau à 40°C, est ajouté au goutte-à-goutte. Une fois l'addition terminée, le précipité du milieu réactionnel est filtré sur Buchner, lavé à l'eau (3 x 50 mL), puis concentré pendant 3h (12 mbar, 50°C). Nous obtenons ce composé **125** (15,79g, 82%) sous forme d'une poudre beige.

Tfus : 85°C

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 5,54 (se, 1H, CH-Br); 2,60 (t, 4H, ³J = 6,7 Hz, CH₂); 2,01 (q, 2 H, ³J = 12 Hz, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 193,52 (2 x CO); 97,03 (CBr); 30,92 (2 x CH₂), 26,02 (CH₂).

126. 2-Bromo-1,3-cyclopentadione

$C_5H_5BrO_2$
Mol. Wt.: 177,00
poudre brune
rdt : 68 %

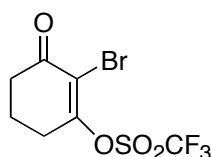
Le composé **126** est préparé selon le même procédé utilisé pour le composé **125**: à partir de cyclopentane-1,3-dione (2 g, 20 mmol, 1 éq.), de bromate de potassium (1,14 g, 6,6 mmol, 0,3 éq.), et d'acide hydrobromique (3 mL, 20 mmol, 1 éq.) dans 20 mL d'eau. 2,4 g (68%) du produit **126** sont obtenus après filtration. Le produit est très instable et est stocké à -20°C.

Tfus : 96°C

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 5,54 (se, 1H, CH-Br); 2,60 (t, 4H, ³J = 6,7 Hz, CH₂); 2,01 (q, 2 H, ³J = 12 Hz, CH₂).

RMN ¹³C (72 MHz, CDCl₃) δ 192,15 (2 x CO); 95,72 (CBr); 31,16 (2 x CH₂).

IR (FTR, film): ν = 2829, 2711, 2543, 2363, 1918, 1797, 1688, 1581, 1343, 1231, 1166, 1002, 939, 820, 658, 632 cm⁻¹.

127. 2-bromo-3-oxocyclohex-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate

$C_7H_6BrF_3O_4S$
Mol. Wt.: 323,08
huile brune
rdt : 61 %

Dans un tricol de 250 mL, sec et sous argon, la bromocyclohexanedione **125** (3,82 g, 20

mmol, 1,1 éq.) est ajoutée très lentement à 0°C, à une suspension de NaH (760 mg, 19 mmol, 1,05 éq., à 60% dans l'huile) dans 80 mL de diméthoxyéthane. Après 20 min d'agitation, le milieu réactionnel est remonté à température ambiante et agité pendant 2 h. Puis l'anhydride triflique (5,2 g, 18,4 mmol, 1 éq.) est ajouté au goutte-à-goutte à -78°C pendant 2 h. L'addition terminée, le milieu réactionnel est agité pendant 20 min en température ambiante puis est concentré. Le brut est alors extrait avec 100 mL de CH₂Cl₂ et la phase organique est lavée avec de la saumure et séchée sur MgSO₄, puis concentré. Le produit **127** est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂) pour donner 3,98 g (61%) d'une huile visqueuse, qui est stockée à -20°C.

Rf : 0,63 (CHCl₃)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 2,96 (t, 2H, ³J = 6,2 Hz, CH₂ allylique); 2,68 (t, 2H, ³J = 6,2 Hz, CH₂); 2,01 (q, 2 H, ³J = 6,3 Hz, CH₂),

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 190,53 (CO); 164,22 (CBr); 120,67 (t, J_{C,F} = 317,3 Hz, CF₃); 117,84 (C vinylique); 37,07 (CH₂); 30,76 (CH₂); 20,70 (CH₂).

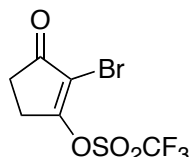
SM (EI): *m/z* (%): 324/322 (79/79) [M]⁺, 174/172 (11/11) [M-CF₃SO₃H]⁺, 69 (100) [CF₃]⁺.

Microanalyse

Calculé C 26,02 H 1,87

Trouvé C 25,89 H 1,77,

128. 2-bromo-3-oxocyclopent-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate



C₆H₄BrF₃O₄S
Mol. Wt.: 309,06
huile brune
rdt : 55 %

Ce composé **128** est obtenu selon le protocole décrit pour le composé **127** : à partir de la bromopentadione **126** (764 mg, 4 mmol, 1,1 éq.), de NaH (152 mg, 3,8 mmol, 1,5 éq., à 60 % dans l'huile), d'anhydride triflique (1,02 g, 3,68 mmol, 1 éq.) dans 20 mL de DME. Après purification sur colonne de silice (éluant : CH₂Cl₂), 625 mg **128** (55%) sont obtenus et stockés à -20°C.

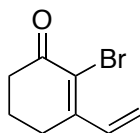
Rf : 0,30 (20/80 AcOEt/Hept)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 3,09 (td, 2H, ³J = 6,6 Hz, J_{gem} = 3,6 Hz, CH₂ allylique); 2,86 (t, 2H, ³J = 6,6 Hz, J_{gem} = 3,6 Hz, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 193,01 (CO); 162,44 (CBr); 121,21 (t, J_{C,F} = 317 Hz, CF₃); 114,34 (C vinylique); 34,29 (CH₂); 28,39 (CH₂).

SM (EI): *m/z* (%): 310/309 (79/79) [M]⁺, 160/158 (11/11) [M-CF₃SO₃H]⁺, 69 (100) [CF₃]⁺.

129. 2-bromo-3-ethenyl-2-cyclohexen-1-one



C₈H₉BrO
Mol. Wt.: 201,06
solide beige
rdt : 91 %

Dans un bicol de 250 mL sec et sous argon, sont placés l'alcényltriflate **127** (1,96 g, 6,06 mmol, 1 éq.), le vinyltributylstannane **192** (2,3g, 7,26 mmol, 1,2 éq.), la triphénylphosphine (222 mg, 0,84 mmol, 0,1 éq.), et le Pd(OAc)₂ (96 mg, 0,42 mmol, 5 mol %) dans 100 mL de THF anhydre. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 22 h, puis est concentré. Le brut réactionnel est directement purifié sur gel de silice (éluant AcOEt/Hept 40/60), pour isoler 1,11 g (91%) du produit **129**. Ce produit polymérise rapidement à température ambiante et est stocké -20°C.

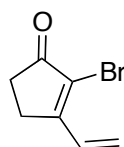
Rf : 0,30 (AcOEt / Hep : 40/60)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,14 (dd, 1H, ³J_{cis} = 10,2 Hz, ³J_{trans} = 17,6 Hz, CH vinylique); 5,79 (d, 1H, ³J_{trans} = 17,6 Hz, CH₂ vinylique); 5,63 (d, 1H, ³J_{cis} = 10,2 Hz, CH₂ vinylique); 2,67-2,59 (m, 4H, 2 x CH₂); 2,04 (q, ³J = 6,3 Hz, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 191,78 (CO); 153,12 (CBr); 136,9 (CH); 124,25 (C_{quat}); 123,8 (CH₂); 38,1 (CH₂); 27,34 (CH₂); 21,4 (CH₂).

SM (ESI, ion positif 130 eV) calc. (C₈H₉BrONa)⁺ 224,05; trouvé 224,03.

130. 2-bromo-3-ethenyl- 2-cyclopenten-1-one



C₇H₇BrO
Mol. Wt.: 187,03
solide beige
rdt : 50%

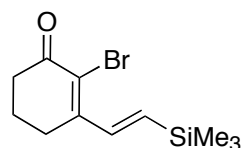
Ce composé **130** est obtenu selon le protocole décrit pour le composé **129** : l'alcényltriflate **128** (0,9 g, 2,92 mmol, 1 éq.), le vinyltributylstannane **191** (1,09 g, 306 mmol, 1,05 éq.), la triphénylphosphine (90 mg, 0,29 mmol, 0,1 éq.), et le Pd(OAc)₂ (45 mg, 0,29 mmol, 5 mol %) dans 45 mL de THF anhydre. Le brut réactionnel est directement purifié sur gel de silice (éluant AcOEt/Hept 10/90), pour isoler 260 mg (50%) du produit **130**.

Rf : 0,30 (AcOEt / Hep : 40/60)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 6,98 (dd, 1H, ³J_{cis} = 10,4 Hz, ³J_{trans} = 17,4 Hz, CH vinylique); 5,91 (d, 1H, ³J_{trans} = 17,4 Hz, CH₂ vinylique); 5,69 (d, 1H, ³J_{cis} = 10,4 Hz, CH₂ vinylique); 2,79 (t, 2H, ³J_{trans} = 4,8 Hz, CH₂); 2,57 (t, 2H, ³J_{trans} = 4,8 Hz, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 201,63 (CO); 166,09 (CBr); 131,81 (CH); 124,76 (CH₂); 124,18 (C_{quat}); 32,71 (CH₂); 26,76 (CH₂).

131. 2-bromo-3-[(E)-2-(trimethylsilyl)vinyl]cyclohexen-2-en-1-one



C₁₁H₁₇BrOSi
Mol. Wt.: 273,24
solide brun
77 %

Ce composé est obtenu selon le protocole décrit pour le composé **129** : à partir de la l'alcényltriflate **127** (200 mg, 0,62 mmol, 1 éq.), du dérivé stannylé (289 mg, 0,74, 1,1 éq.), de triphénylphosphine (30 mg, 0,06 mmol, 0,1 éq.) et de Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,04 mmol, 5 mol%) dans 20 mL de DME, agités pendant 18h. Après purification sur colonne de silice (AcOEt / Hep : 20/80), 130 mg (77%) de **131** sont obtenus.

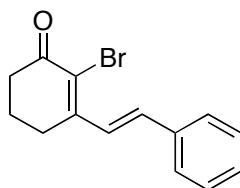
Rf : 0,50 (AcOEt / Hep : 40/60)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (d, 1H, ³J_{trans} = 16,8 Hz, CH vinylique); 6,56 (d, 1H, ³J_{trans} = 19,1 Hz, CH₂ vinylique); 2,55 (m, 4H, 2 x CH₂); 2,04 (quint, ³J = 6,4 Hz, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 192,51 (CO); 153,70 (CBr); 143,51 (CH) ; 143,43 (CH); 124,91 (C_{quat}); 38,71 (CH₂); 28,33 (CH₂); 22,05 (CH₂); -1,15 (SiMe₃).

SM (ESI, ion positif 130 eV) calc. (C₁₁H₁₇BrOSiNa)⁺ 296,23; trouvé 296,15.

132. 2-bromo-3-[(E)-2-phenylvinyl]cyclohex-2-en-1-one



C₁₄H₁₃BrO
Mol. Wt.: 277,16
solide jaune
rdt : 51 %

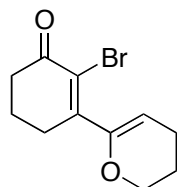
Ce composé est obtenu selon le protocole décrit pour le composé **129** : à partir de la l'alcényltriflate **127** (200 mg, 0,62 mmol, 1 éq.), du dérivé stannylé **194** (292 mg, 0,74 mmol, 1,1 éq.), de triphénylphosphine (30 mg, 0,06 mmol, 0,1 éq.) et de Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,04 mmol, 5 mol %) dans 20 mL de DME, et agités pendant 18h. Après purification sur colonne de silice (AcOEt / Hep : 20/80), 88 mg (51%) de **132** sont obtenus.

Rf : 0,42 (AcOEt / Hep : 40/60)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (d, 1H, ³J_{trans} = 16,3 Hz, CH vinylique); 7,52-7,68 (m, 2H, H_{arom}); 7,46-7,38 (m, 3H, H_{arom}); 7,14 (d, 1H, ³J_{trans} = 16,3 Hz, CH₂ vinylique); 2,81 (d, 2H, ³J = 6,0 Hz, CH₂); 2,70 (d, 2H, ³J = 6,2 Hz, CH₂); 2,14 (m, ³J = 6,4 Hz, CH₂),

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 190,53 (CO); 153,70 (CBr); 149,49 (C_{quat}); 135,25 (C_{quat}); 131,52 (CH vinylique) ; 143,43 (CH vinylique); 129,03 (2 x CH_{arom}); 127,63 (2 x CH_{arom}); 127,10 (CH_{arom}); 38,69 (CH₂); 30,90 (CH₂); 22,59 (CH₂).

133. 2-bromo-3-(3,4-dihydro-2H-pyran-6-yl)cyclohex-2-en-1-one



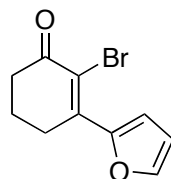
$C_{11}H_{13}BrO_2$
Mol. Wt.: 257,12
solide brun
rdt : 72 %

Ce composé est obtenu selon le protocole décrit pour le composé **129** : à partir de la l'alcényltriflate **127** (100 mg, 0,30 mmol, 1 éq.), du 3,4-dihydropyran-tributylstannane (133 mg, 0,37 mmol, 1,2 éq.), de triphénylphosphine (15 mg, 0,03 mmol, 0,1 éq.) et de $Pd(OAc)_2$ (5 mg, 0,02 mmol, 5 mol%) dans 20 mL de DME et agités pendant 18h. Après purification sur colonne de silice (AcOEt / Hep : 10/90), 57 mg (72%) de **133** sont obtenus et stockés à -20°C.

Rf : 0,65 (AcOEt / Hep : 40/60)

RMN ¹H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 5,23 (t, 1H, $J_{ortho} = 4,5$ Hz, CH vinylique); 4,06 (t, 2H, $J = 5,3$ Hz, CH_2O); 2,63-2,57 (m, 4H, CH_2 pyrane); 2,19-2,14 (t, 2H, CH_2); 2,03-1,97 (t, 2H, $^3J = 6,5$ Hz, CH_2); 1,86 (quint, 2H, $^3J = 6,5$ Hz, CH_2).

134. 2-bromo-3-(2-furyl)cyclohex-2-en-1-one



$C_{10}H_9BrO_2$
Mol. Wt.: 241,08
huile brune
rdt : 55 %

Ce composé est obtenu selon le protocole décrit pour le composé **129** : à partir de la l'alcényltriflate **127** (100 mg, 0,30 mmol, 1 éq.), du 2-furyltributylstannane (130 mg, 0,35, 1,1 éq.), de triphénylphosphine (15 mg, 0,03 mmol, 0,1 éq.) et de $Pd(OAc)_2$ (5 mg, 0,02 mmol, 5 mol%) dans 20 mL de DME, agités pendant 18h. Après purification sur colonne de silice (AcOEt / Hep : 30/70), 40 mg (55%) de **134** sont obtenus et stockés à -20°C.

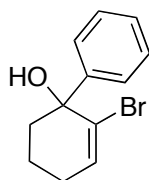
Rf : 0,30 (AcOEt / Hep : 40/60)

RMN ¹H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (d, 2H, $J_{ortho} = 3,7$ Hz, OCH furyle); 7,63 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz, CH furyle); 6,61 (dd, 1H, $J_{ortho} = 3,7$ Hz, $J = 1,7$ Hz, CH furyle); 3,01 (t, 2H, $^3J = 6,1$ Hz, CH_2); 2,67 (t, 2H, $^3J = 6,5$ Hz, CH_2); 2,11 (quint, 2H, $^3J = 6,5$ Hz, CH_2).

RMN ¹³C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 191,24 (CO); 152,31 (CBr) 151,02 (C_{quat}); 145,97 (C_{quat}); 144,83 (OCH furyle); 118,19 (CH furyle); 112,59 (CH furyle); 37,88 (CH_2); 29,56 (CH_2); 21,7 (CH_2).

SM (ESI, ion positif 130 eV) calc. $(C_{10}H_9BrO_2Na)^+$ 262,97; trouvé 262,85.

136. 2-bromo-1-phenylcyclohex-2-en-1-ol



$C_{12}H_{13}BrO$
Mol. Wt.: 253,14
cristaux bruns
rdt : 75 %

Dans un bicol, sec et sous argon, est ajouté au goutte-à-goutte le phényllithium (21,75 mL, 44 mol, 20% WT dans l'éther, 1,1 éq.) à une solution de bromo-cyclohexenone **95** (7 g, 40 mol, 1 éq.) dans 50 mL d'Et₂O à -78°C. Une fois l'addition terminée, la suspension est remontée à température ambiante et agitée pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est neutralisé avec 50 mL d'eau distillée (additionné au goutte-à-goutte). La phase organique est extraite avec de l'Et₂O (3 x 50 mL); puis elles sont réunies, lavées avec de la saumure (2 x 20 mL); séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est recristallisé dans l'hexane, et 7,59 g (75%) de cristaux bruns **136** sont obtenus.

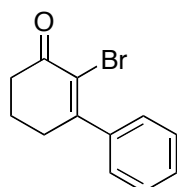
Rf : 0,25 (AcOEt / Hep : 40/60)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (d, 2H, $J_{ortho} = 7,9$ Hz, H_{arom}); 7,41-7,28 (m, 3H, H_{arom}); 6,47 (t, 1H, $^3J = 4,1$ Hz, CH vinylique); 2,63 (s, 1H, OH); 2,28-2,05 (m, 4H, 2 x CH₂); 1,61-1,55 (m, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 168,08 (C_{quat}); 145,52 (C-Br); 135,80 (CH vinylique); 128,98 (C_{arom}); 128,10 (2 x CH_{arom}); 127,38 (CH_{arom}); 125,87 (2 x CH_{arom}); 40,63 (CH₂ allylique); 28,03 (CH₂); 18,74 (CH₂).

SM (ESI, ion positif 130 eV) calc. (C₁₂H₁₃BrONa)⁺ 275,00; trouvé 274,98.

137. 2-bromo-3-(phenyl)cyclohex-2-en-1-one



$C_{12}H_{11}BrO$
Mol. Wt.: 251,12
poudre beige
rdt : 82 %

À une solution d'alcool **136** (2,53 g, 10 mol, 1 éq.) dilué dans 40 mL de CH₂Cl₂, est ajouté le pyridinium chlorochromate (PCC, 4,30 g, 20 mol, 1 éq.) en une fois. La solution noircit et le milieu réactionnel est agité vigoureusement pendant 24 h. La suspension est alors triturée avec de l'Et₂O et filtrée sur célite. La phase organique est concentrée et purifiée par chromatographie Flash (éluant : AcOEt/Hept 20/80) pour obtenir 2,05 g (82%) d'une poudre beige.

Rf : 0,32 (AcOEt / Hep : 20/80)

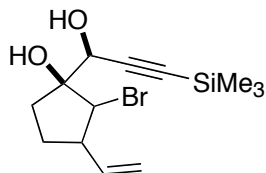
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,31 (m, 5H); 2,76 (t, 2H, $^3J = 5,9$ Hz, CH₂); 2,76 (t, 2H, $^3J = 6,6$ Hz, CH₂); 2,13 (t, 2H, $^3J = 6,2$ Hz, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 191,28 (CO); 160,61 (C-Br); 140,52 (C_{quat}); 128,57 (CH_{arom}); 128,09 (2 x CH_{arom}); 126,61 (2 x CH_{arom}); 122,13 (C_{quat}); 37,50 (CH₂ allylique); 34,81 (CH₂);

22,05 (CH₂).

SM (ESI, ion positif 130 eV) calc. (C₁₂H₁₁BrONa)⁺ 272,99; trouvé 273,11.

138a (1S)-2-bromo-1-[(1S)-1-hydroxy-3-(trimethylsilyl)prop-2-ynyl]-3-vinylcyclopenten-2-en-1-ol



C₁₃H₂₁BrO₂Si
Mol. Wt.: 317,29
poudre brune
rdt : 36 %

Le composé **138** est préparé selon le protocole décrit pour le diol **36a** : à partir de **35** (3,64 mg, 1,8 mmol, 1,3 éq.), de *n*-BuLi (1,27 mL, 1,92 mmol, 1,38 éq., 1,51 M dans l'hexane) et de **130** (260 mg, 1,40 mmol, 1 éq.) dissout dans 10 mL de THF. Le mélange de deux diastéréoisomères est chromatographié sur gel de silice (Et₂O/Hept, 5/95→50/50), pour donner les diols **138a anti** (114 mg, 36%) et **138b syn** (98 mg, 31%), avec un rendement global de 67 %.

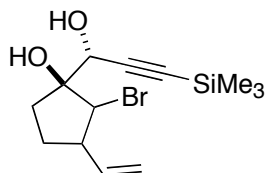
R_f = 0,32 (Et₂O/Hept, 40/60)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 6,06 (se, 1H, CH vinylique); 4,55 (d, 1H, *J*_{CH,OH} = 7,8 Hz, CHOH); 4,21 (se, 2H, CH vinylique); 2,98 (d, 1H, *J*_{CH,OH} = 7,8 Hz, OH); 2,47-2,37 (m, 1H, CH₂); 2,29-2,17 (m, 2H, CH₂); 2,01-1,94 (m, 1H, CH₂); 0,14 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃) δ 138,27 (C-Br); 122,32 (CH vinylique); 118,33 (C_{quat}); 102,28 (CH₂ vinylique); 91,59 (C≡); 86,06 (≡C); 77,08 (COH); 57,80 (CHOH); 31,03 (CH₂); 30,06 (CH₂); 0,22 (SiMe₃).

SM (ESI, positive ion 90 eV): calc. pour (C₁₃H₂₁BrO₂SiNa)⁺ 340,28, trouvé 340,52.

138a (1S)-2-bromo-1-[(1R)-1-hydroxy-3-(trimethylsilyl)prop-2-ynyl]-3-vinylcyclopenten-2-en-1-ol



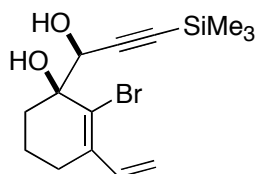
C₁₃H₂₁BrO₂Si
Mol. Wt.: 317,29
poudre brune
rdt : 31 %

R_f = 0,26 (Et₂O/Hept, 40/60)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 6,02 (se, 1H, CH vinylique); 4,55 (se, 1H, CHOH); 4,18 (se, 2H, CH vinylique); 2,52 (se, 1H, OH); 2,54-2,32 (m, 1H, CH₂); 2,29-2,06 (m, 2H, CH₂); 2,01-1,94 (m, 1H, CH₂); 0,19 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃) δ 138,58 (C-Br); 125,02 (CH vinylique); 118,45 (C_{quat}); 102,22 (CH₂ vinylique); 91,68 (C≡); 87,02 (≡C); 77,00 (COH); 62,86 (CHOH); 31,03 (CH₂); 30,86 (CH₂); 0,17 (SiMe₃).

139a (1S)-2-bromo-1-[(1S)-1-hydroxy-3-(trimethylsilyl)prop-2-ynyl]-3-vinylcyclohex-2-en-1-ol



C₁₄H₂₁BrO₂Si
Mol. Wt.: 329,3048
poudre blanche
rdt : 41 %

Le composé **139** est préparé selon le protocole décrit pour le diol **36a** : à partir de **35** (1,25 g, 6,25 mmol, 1,4 éq.), de *n*-BuLi (4,12 mL, 6,30 mmol, 1,41 éq., 1,53 M dans l'hexane) et de **127** (900 mg, 4,47 mmol, 1 éq.) dissout dans 25 mL de THF. Le mélange de deux diastéréoisomères est chromatographié sur gel de silice (Et₂O/Hept, 5/95→50/50), pour donner les diols **139a anti** (730 mg, 41%) et **139b syn** (280 mg, 27%), dans les proportions 3/2 avec un rendement global de 68 %.

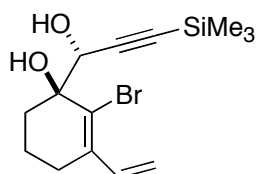
Rf = 0,39 (Et₂O/Hept, 50/50)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 6,91 (dd, 1H, *J*_{cis} = 11,2 Hz, *J*_{trans} = 17,2 Hz, CH vinylique); 5,41 (d, 1H, *J*_{trans} = 17,2 Hz, CH₂ vinylique); 5,29 (d, 1H, *J*_{cis} = 11,2 Hz, CH₂ vinylique); 4,71 (d, 1H, *J*_{CH,OH} = 6 Hz, CHOH); 2,59 (s, 1H, OH); 2,49 (td, 1H, ³*J* = 16,8 Hz, *J*_{gem} = 3,2 Hz, CH₂); 2,2 (d, 1H, *J*_{CH,OH} = 6 Hz, OH); 2,17-2,01 (m, 3H, CH₂); 1,90-1,71 (m, 3H, CH₂); 0,18 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz.; CDCl₃) δ 139,13 (C-Br); 136,99 (CH vinylique); 127,79 (C_{quat}); 118,06 (CH₂ vinylique); 102,71 (C≡); 92,64 (≡C); 75,34 (COH); 69,42 (CHOH); 32,86 (CH₂); 27,81 (CH₂); 17,94 (CH₂); -0,27(SiMe₃).

SM (ESI, positive ion 90 eV): calc. pour (C₁₄H₂₁BrO₂SiNa)⁺ 351,04, trouvé 351,05.

139b. (1S)-2-bromo-1-[(1R)-1-hydroxy-3-(trimethylsilyl)prop-2-ynyl]-3-vinylcyclohex-2-en-1-ol



C₁₄H₂₁BrO₂Si
Mol. Wt.: 329,3048
poudre blanche
rdt : 27 %

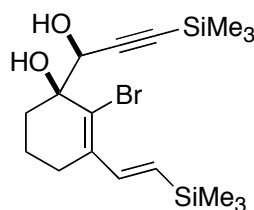
Rf = 0,33 (Et₂O/Hept, 50/50)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 6,93 (dd, 1H, *J*_{cis} = 10,9 Hz, *J*_{trans} = 18,4 Hz, CH vinylique); 5,40 (d, 1H, *J*_{trans} = 18,4 Hz, CH₂ vinylique); 5,28 (d, 1H, *J*_{cis} = 10,9 Hz, CH₂ vinylique); 4,70 (se, 1H, CHOH); 2,61 (s, 1H, OH); 2,41 (td, 1H, ³*J* = 16,3 Hz, *J*_{gem} = 2,8 Hz, CH₂); 2,28-2,05 (m, 4H, CH₂); 1,90-1,63 (m, 2H, CH₂); 0,17 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz.; CDCl₃) δ 139,16 (C-Br); 137,01 (CH vinylique); 127,82 (C_{quat}); 118,08 (CH₂ vinylique); 102,69 (C≡); 92,68 (≡C); 75,46 (COH); 69,57 (CHOH); 32,89 (CH₂); 27,82 (CH₂); 17,93 (CH₂); -0,25(SiMe₃).

SM (ESI, positive ion 90 eV): calc. pour (C₁₄H₂₁BrO₂SiNa)⁺ 351,03, trouvé 349,99.

140a. (1S)-2-bromo-1-[(1S)-1-hydroxy-3-(trimethylsilyl)prop-2-ynyl]-3-[(E)-2-(trimethylsilyl)vinyl]cyclohex-2-en-1-ol



C₁₇H₂₉BrO₂Si₂
Mol. Wt.: 401,49
huile jaune
rdt : 41 %

Le composé **140a** est préparé selon le protocole décrit pour le diol **36a** : à partir de **35** (195 mg, 0,713 mmol, 1,1 équ.), de *n*-BuLi (0,535 mL, 0,85 mmol, 1,2 équ., 1,6 M dans l'hexane) et de **127** (172 mg, 0,856 mmol, 1,2 équ.) dissout dans 5 mL de THF. Le mélange de deux diastéréoisomères est chromatographié sur gel de silice (Et₂O/Hept, 5/95→50/50), pour donner les diols **140a anti** (91 mg, 41%) et **140b syn** (48 mg, 19%), dans les proportions 2/1 avec un rendement global de 60 %.

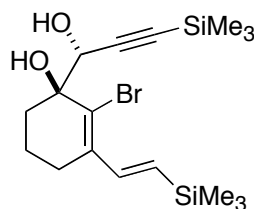
Rf = 0,50 (*anti*) (Et₂O/Hept 20/80)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,11 (d, 1H, *J*_{trans} = 19,2 Hz, CH vinylique); 6,15 (d, 1H, *J*_{trans} = 19,2 Hz, CH₂ vinylique); 4,75 (d, 1H, *J*_{CH,OH} = 4,75 Hz, CHOH); 2,63 (s, 1H, OH); 2,49 (dt, 1H, ³*J* = 16,7 Hz, *J*_{gem} = 4,4 Hz, CH₂); 2,25 (d, 1H, *J*_{CH,OH} = 6,7 Hz, OH); 2,19-2,05 (m, 2H, CH₂); 1,90-1,71 (m, 2H, CH₂); 0,18 (s, 9H, SiMe₃); 0,12 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz,; CDCl₃) δ 143,84 (CH vinylique); 140,15 (C-Br); 135,35 (C_{quat}); 128,86 (CH vinylique); 103,24 (C≡); 93,04 (≡C); 76,11 (COH); 70,03 (CHOH); 33,43 (CH₂); 28,80 (CH₂); 18,54 (CH₂); 0,21 (SiMe₃); -0,96 (SiMe₃).

SM (ESI, positive ion 90 eV): calc. pour (C₁₇H₂₉BrO₂Si₂Na)⁺ 423,08, trouvé 423,00.

140b. (1R)-2-bromo-1-[(1S)-1-hydroxy-3-(trimethylsilyl)prop-2-ynyl]-3-[(E)-2-(trimethylsilyl)vinyl]cyclohex-2-en-1-ol



C₁₇H₂₉BrO₂Si₂
Mol. Wt.: 401,49
huile jaune
rdt : 19 %

Rf = 0,30 (*syn*) (Et₂O/Hept, 20/80)

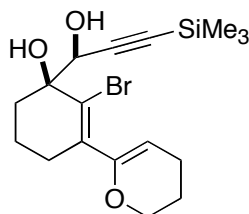
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,09 (d, 1H, *J*_{trans} = 19,1 Hz, CH vinylique); 6,15 (d, 1H, *J*_{trans} = 19,0 Hz, CH₂ vinylique); 4,88 (se, 1H, CHO); 2,66 (s, 1H, OH); 2,51 (dt, 1H, ³*J* = 16,6 Hz, *J*_{gem} = 3,7 Hz, CH₂); 2,27-1,89 (m, 3H, CH₂ dont 1 OH); 1,76-1,61 (m, 2H, CH₂); 0,12 (s, 9H, SiMe₃); 0,09 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz,; CDCl₃) δ 143,81 (CH vinylique); 140,13 (C-Br); 135,29 (C_{quat}); 128,26

(CH vinylique); 103,26 (C≡); 93,10 (≡C); 78,10 (CO); 72,13 (CHOH); 33,44 (CH₂); 28,75 (CH₂); 18,53 (CH₂); 0,17 (SiMe₃); -2,3 (SiMe₃).

SM (ESI, positive ion 90 eV): calc. pour (C₁₇H₂₉BrO₂Si₂Na)⁺ 423,08, trouvé 423,12.

141a. (1R)-2-bromo-3-(3,4-hydro-2H-pyran-6-yl)-1-[(1S)-1-hydroxy-3-(trimethylsilyl)prop-2-ynyl]cyclohex-2-en-1-ol



C₁₇H₂₅BrO₃Si
Mol. Wt.: 385,37
huile jaune
rdt : 32 %

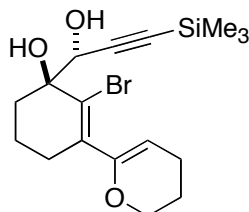
Le composé **141a** est préparé selon le protocole décrit pour le diol **36a** : à partir de **35** (94 mg, 0,468 mmol, 1,2 éq.), de *n*-BuLi (0,306 mL, 0,85 mmol, 1,2 éq., 1,53 M dans l'hexane) et de **133** (100 mg, 0,39 mmol, 1,0 éq.) dissout dans 5 mL de THF. Le mélange de deux diastéréoisomères est chromatographié sur gel de silice (Et₂O/Hept, 20/80→50/50), pour donner les diols **141a anti** (48 mg, 32%) et **141b syn** (42 mg, 28%), avec un rendement global de 50 %.

Rf = 0,35 (*anti*) (Et₂O/Hept 30/70)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 5,42 (t, 1H, *J*_{ortho} = 4,8 Hz, CH vinylique); 4,22 (se, 1H, CHOH); 4,12 (t, 2H, *J* = 5,4 Hz, CH₂O); 2,56-2,48 (m, 4H, CH₂ pyrane); 2,19-2,01 (t, 2H, CH₂); 1,99-1,92 (t, 2H, ³*J* = 6,2 Hz, CH₂); 1,80-1,75 (m, 2H, CH₂); 0,28 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 153,36 (CH vinylique); 135,97 (C_{quat}); 124,14 (C_{quat}); 120,73 (C_{quat}); 107,26 (C≡); 101,10 (≡C); 82,10 (CO); 70,65 (CHOH); 66,92 (CH₂O); 33,80 (CH₂); 27,60 (CH₂); 26,23 (CH₂); 23,12 (CH₂); 18,53 (CH₂); -0,10 (SiMe₃).

141b. (1R)-2-bromo-1-[(1R)-1-hydroxy-3-(trimethylsilyl)prop-2-ynyl]-3-[(E)-2-(trimethylsilyl)vinyl]cyclohex-2-en-1-ol



C₁₇H₂₅BrO₃Si
Mol. Wt.: 385,37
huile jaune
rdt : 28 %

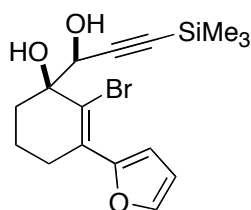
Rf = 0,30 (*anti*) (Et₂O/Hept 30/70)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 5,38 (t, 1H, *J*_{ortho} = 4,7 Hz, CH vinylique); 4,35 (se, 1H, CHOH); 4,10 (t, 2H, *J* = 5,0 Hz, CH₂O); 2,57-2,48 (m, 4H, CH₂ pyrane); 2,19-1,92 (t, 6H, CH₂); 0,28 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 153,42 (CH vinylique); 135,98 (C_{quat}); 123,14 (C_{quat}); 120,45 (C_{quat}); 105,02 (C≡); 98,52 (≡C); 82,01 (CO); 70,65 (CHOH); 65,21 (CH₂O); 33,78 (CH₂);

27,60 (CH₂); 26,22 (CH₂); 23,12 (CH₂); 18,45 (CH₂); -0,19 (SiMe₃).

142a. (1R)-2-bromo-3-(2-furyl)-1-[(1S)-1-hydroxy-3-(trimethylsilyl)prop-2-ynyl]cyclohex-2-en-1-ol



C₁₆H₂₁BrO₃Si
Mol. Wt.: 369,33
huile jaune
rdt : 42 %

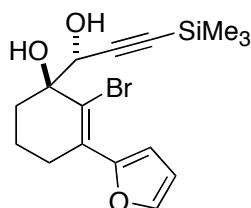
Le composé **141a** est préparé selon le protocole décrit pour le diol **36a** : à partir de **35** (233 mg, 1,16 mmol, 1,4 éq.), de *n*-BuLi (0,903 mL, 1,17 mmol, 1,41 éq., 1,53 M dans l'hexane) et de **134** (200 mg, 0,84 mmol, 1,0 éq.) dissout dans 5 mL de THF. Le mélange de deux diastéréoisomères est chromatographié sur gel de silice (Et₂O/Hept, 20/80→50/50), pour donner les diols **142a anti** (130 mg, 42%) et **142b syn** (102 mg, 33%), avec un rendement global de 65 %.

Rf = 0,43 (*anti*) (Et₂O/Hept 30/70)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, 2H, *J*_{ortho} = 3,2 Hz, OCH furyle); 7,62 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz, CH furyle); 6,62 (dd, 1H, *J*_{ortho} = 3,2 Hz, *J* = 2,1 Hz, CH furyle); 4,33 (s, H, CHOH); 2,98 (t, 2H, ³*J* = 5,8 Hz, CH₂); 2,65-2,58 (m, 2H, CH₂); 2,11-1,99 (m, 2H, CH₂), 0,12 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 161,25 (C_{quat}); 155,20 (C_{quat}); 143,53 (C_{quat}); 121,87 (C_{quat}); 118,43 (OCH furyle); 114,90 (CH furyle); 113,43 (CH furyle); 103,23; 96,53; 82,85 (COH); 73,71 (CHOH); 33,64 (CH₂); 27,53 (CH₂); 21,3 (CH₂), -0,10 (SiMe₃).

142b. (1R)-2-bromo-3-(2-furyl)-1-[(1R)-1-hydroxy-3-(trimethylsilyl)prop-2-ynyl]cyclohex-2-en-1-ol



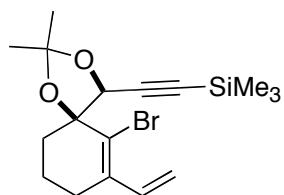
C₁₆H₂₁BrO₃Si
Mol. Wt.: 369,33
huile jaune
rdt : 33 %

Rf = 0,38 (*anti*) (Et₂O/Hept 30/70)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (7,62 (m, 2H, CH furyle); 6,62 (m, 1H, CH furyle); 4,45 (s, H, CHOH); 2,85 (t, 2H, ³*J* = 5,8 Hz, CH₂); 2,65-2,58 (m, 2H, CH₂); 2,11-2,00 (m, 2H, CH₂), 0,19 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 159,99 (C_{quat}); 155,20 (C_{quat}); 143,46 (C_{quat}); 121,81 (C_{quat}); 118,20 (OCH furyle); 114,56 (CH furyle); 113,83 (CH furyle); 103,23; 96,60; 82,85 (COH); 73,65 (CHOH); 33,64 (CH₂); 27,53 (CH₂); 21,3 (CH₂), -0,16 (SiMe₃).

144. {[4*S*,5*S*]-6-bromo-2,2-dimethyl-7-vinyl-1,3-dioxaspiro[4,5]dec-6-en-4]ethynyl} (trimethyl)silane



C₁₇H₂₅BrO₂Si
Mol. Wt.: 369,37
solide blanc
rdt : 98 %

A une solution de diol *anti* **139a** (50 mg, 1,51 mmol, 1 \AA q.) dans 5 mL d'acétone est ajouté le 2,2 diméthoxypropane (2 mL, large excès) et une quantité catalytique de *p*-TsOH. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 1h. Le milieu réactionnel est alors traité avec 5 mL de NaHCO₃ (sat). Après extraction dans Et₂O (3 x 25 mL), les phases organiques recueillies sont lavées avec 25 mL d'eau distillée et de saumure, séchées sur MgSO₄ puis évaporées à sec. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hept) pour donner 55 mg (98%) de l'acétonide **144** *anti*.

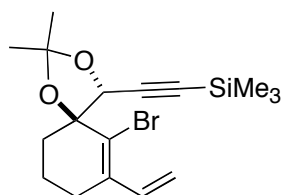
Rf = 0,70 (AcOEt/Hept, 20/80)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,93 (dd, 1H, J_{cis} = 11,1 Hz, J_{trans} = 17,1 Hz, CH vinylique); 5,33 (d, 1H, J_{trans} = 17,1 Hz, CH₂ vinylique); 5,23 (d, 1H, J_{cis} = 11,2 Hz, CH₂ vinylique); 4,70 (d, 1H, CHO); 2,26 (t, 2H, 3J = 7,0 Hz, CH₂); 2,15-1,96 (m, 4H, CH₂); 1,69 (s, 3H, CH₃); 1,38 (s, 3H, CH₃); 0,09 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃) δ 137,75 (CH vinylique); 136,61 (CBr); 127,28 (C_{quat}); 116,76 (CH₂ vinylique); 110,62 (C_{quat}); 99,75 (C \equiv); 94,64 (\equiv C); 85,20 (COH); 72,26 (CHOH); 38,77 (CH₂); 26,86 (CH₂); 26,20 (CH₃); 26,01 (CH₃); 19,25 (CH₂); -0,49 (SiMe₃).

SM (ESI, ion positif 130 eV) calc. (C₁₇H₂₅BrO₂SiNa)⁺ 391,0705; trouvé 391,0703.

145. {[4*R*,5*S*]-6-bromo-2,2-dimethyl-7-vinyl-1,3-dioxaspiro[4,5]dec-6-en-4]ethynyl} (trimethyl)silane



C₁₇H₂₅BrO₂Si
Mol. Wt.: 369,37
solide blanc
rdt : 92 %

Le mode opératoire pour le composé **144** est indentique au précédent, préparé à partir du diol *syn* **145**

Rf = 0,65 (AcOEt/Hept, 20/80)

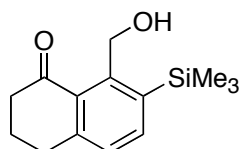
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,89 (dd, 1H, J_{cis} = 11,2 Hz, J_{trans} = 17,1 Hz, CH vinylique); 5,31 (d, 1H, J_{trans} = 17,1 Hz, CH₂ vinylique); 5,23 (d, 1H, J_{cis} = 11,2 Hz, CH₂ vinylique); 4,78 (d, 1H, CHOH); 2,18 (t, 2H, 3J = 7,0 Hz, CH₂); 2,18-1,86 (m, 4H, CH₂); 1,82 (s, 3H, CH₃); 1,42 (s, 3H, CH₃); 0,11 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃) δ 137,95 (CH vinylique); 136,55 (CBr); 127,32 (C_{quat}); 116,58 (CH₂ vinylique); 109,20 (OCO); 98,76 (C≡); 93,70 (≡C); 84,60 (COH); 72,58 (CHOH); 38,79 (CH₂); 26,86 (CH₂); 26,05 (CH₃); 26,01 (CH₃); 19,18 (CH₂); -0,49 (SiMe₃).

SM (ESI, ion positif 130 eV) calc. (C₁₇H₂₅BrO₂SiNa)⁺ 391,0705, trouvé 391,0710.

Les acétonides **144** et **145** sont analysés par une expérience NOESY, pour la détermination de la configuration des diols dont ils sont respectivement issus.

146. 8-(hydroxyméthyl)-7-(triméthylsilyl)-3,4-dihydronaphtalène-1(2H)-one



C₁₄H₂₀O₂Si
Mol. Wt.: 248,39
solide blanc
rdt : 64 %

Le composé **146** est obtenu à partir des diols **139a** ou **139b**, en utilisant les conditions générales décrites pour la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig sous micro-ondes, en substituant le stannane par 200 μL de Et₃N.

À partir du diol **139a** *anti* (rdt : 70%), et à partir du diol **139b** *syn* (rdt : 64%)

Temps de réaction : 20 min

Eluent de chromatographie: 30/70 (AcOEt/Hept)

Rf: 0,21 (AcOEt/Hept: 30/70)

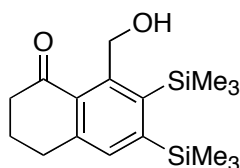
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (d, 1H, *J*_{ortho} = 7,6 Hz, H_{arom}); 7,20 (d, 1H, *J*_{ortho} = 7,6 Hz, H_{arom}); 4,72 (d, 1H, *J*_{CH,OH} = 7,6 Hz, CH₂OH); 4,58 (d, 1H, *J*_{OH,CH} = 7,6 Hz, OH); 2,91 (t, 2H, ³*J* = 6,1 Hz, CH₂ benzylique); 2,72 (d, 2H, ³*J* = 6,5 Hz, CH₂ en α carbonyle) 2,09 (quint, 2H, ³*J* = 6,4 Hz, CH₂); 0,40 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 200,00 (CO); 162,13 (C_{quat}); 147,32 (C_{quat}); 140,08 (C_{quat}); 139,41 (CH_{arom}); 132,57 (C_{quat}); 128,11 (CH_{arom}); 63,38 (CH₂OH); 49,74 (CH_{benzylique}); 40,85 (CH₂-CO); 31,09 (CH₂); 0,69 (SiMe₃).

IR (CHCl₃): ν = 3727, 3378, 2924, 2853, 2359, 2341, 2094, 1670, 1456, 1248, 1077, 840, 668 cm⁻¹.

SM (ESI, positive ion 90 eV): calc. pour (C₁₄H₂₀O₂SiNa)⁺ 271,11, trouvé 271,10.

147. 8-(hydroxyméthyl)-7-(diméthylsilyl)-3,4-dihydronaphtalène-1(2H)-one



C₁₇H₂₈O₂Si₂
Mol. Wt.: 320,57
poudre blanche
rdt : 62 %

Le composé **147** est obtenu à partir du diol **140a**, en utilisant les conditions générales décrites pour la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig sous micro-ondes, en substituant le stannane par 200

μL de Et_3N .

Temps de réaction : 20 min

Eluant de chromatographie: 15/85 (AcOEt/Hept)

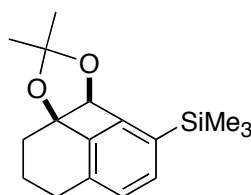
Rf: 0,58 (AcOEt/Hept: 30/70)

RMN ^1H du mélange (300 MHz, CDCl_3) δ 7,20 (s, 1 H, H_{arom}); 4,56 (d, 1H, $J_{\text{CH,OH}} = 7,2$ Hz, CH_2OH); 4,02 (d, 1H, $J_{\text{OH,CH}} = 7,2$ Hz, OH); 2,78 (t, 2H, $^3J = 6,3$ Hz, CH_2 benzylique); 2,68 (d, 2H, $^3J = 6,2$ Hz, CH_2 carbonyle) 2,04 (quint, 2H, $^3J = 6,3$ Hz, CH_2); 0,40 (s, 9H, SiMe_3); 0,38 (s, 9H, SiMe_3).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 201,62 (CO); 150,84 (C_{quat}); 147,02 (C_{quat}); 146,47 (C_{quat}); 132,99 (C_{quat}); 131,87 (C_{quat}); 130,64 (CH_{arom}); 64,41 (CH_2OH); 40,77 (CH_2); 30,83 (CH_2); 22,88 (CH_2); 3,10 (SiMe_3), 2,04 (SiMe_3).

SM (ESI, positive ion 130 eV): calc. pour $(\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{SiNa})^+$ 343,15, trouvé 343,10.

148. [(6b*S*,9a*R*)-8,8-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*,6*bH*-naphto[1',8':2,3,4]cyclobutan[1,2-*d*][1,3]dioxol-6-yl](trimethyl)silane



$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$
Mol. Wt.: 288,46
poudre blanche
rdt : 66 %

Le composé **149** est obtenu à partir l'acétonide **144**, en utilisant les conditions générales décrites pour la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig sous micro-ondes, en présence de 200 μL diPr_2NH (78%).

Temps de réaction : 20 min

Eluant de chromatographie: 5/95 (AcOEt/Hept)

Rf: 0,80 (AcOEt/Hept: 30/70)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (d, 1H, $J_{\text{ortho}} = 7,5$ Hz, H_{arom}); 7,03 (d, 1 H, $J_{\text{ortho}} = 7,5$ Hz, H_{arom}); 5,25 (s, 1H, CHO); 2,95 (dd, 1H, $^3J = 6,4$ Hz, $^3J = 17,3$ Hz, CH_2); 2,49-1,95 (m, 5H, CH_2); 1,53 (s, CH_3); 1,38 (s, CH_3); 0,30 (s, 9H, SiMe_3).

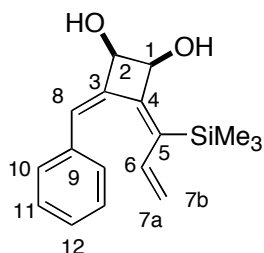
RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 153,77 (C_{quat}); 147,52 (C_{quat}); 136,52 (CH_{arom}); 135,67 (C_{quat}); 134,40 (C_{quat}); 127,07 (CH_{arom}); 114,24 (OCO); 87,82 (CO); 85,92 (CHO); 29,38 (CH_3); 29,11 (CH_3); 28,26 (CH_2); 25,49 (CH_2); 22,14 (CH_2); -0,91 (SiMe_3).

IR (FTIR, film) : $\nu = 3427, 2954, 2866, 1731, 1593, 1456, 1377, 1252, 1210, 1154, 1081, 908, 843, 756, 734, 692$ cm^{-1} .

NOESY, HSQC, HMBC, NOESY.

Partie expérimentale 2^{ème} Partie

149 (1*S*,2*R*,3*E*,4*Z*)-3-benzylidene-4-[1-(trimethylsilyl)prop-2-enylidene]cyclobutane-1,2-diol



C₁₇H₂₂O₂Si
Mol. Wt.: 286,44
poudre jaune
rdt : 40 %

Le composé **149** est obtenu à partir du diols **36a** en utilisant les conditions générales décrites pour la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig sous micro-ondes.

Durée de réaction: 40 min

Eluant de chromatographie: 20/80 (AcOEt/Hept)

Rf: 0,50 (AcOEt/Hept: 50/50)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,24 (m, 5H, CH_{arom}); 6,88 (s, 1H, H-8); 6,72 (dd, 1H, *J*_{H-6,H-7a} = 11,6 Hz, *J*_{H-6,H-7b} = 17,4 Hz, H-6); 5,38 (d, 1H, *J*_{H-7b,H-6} = 17,4 Hz, H-7b); 5,19 (d, 1H, *J*_{H-7a,H-6} = 11,3 Hz, H-7a); 4,81 (d, 1H, *J*_{H-2,H-1} = 3,4 Hz, H-2); 4,62 (d, 1H, *J*_{H-1,H-2} = 3,4 Hz, H-1); 2,31 (se, 2H, 2 x OH); 0,15 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 149,79 (C_{quat}); 140,08 (C_{quat}); 135,45 (C_{quat}); 132,94 (C-8); 132,19 (C_{quat}); 130,38 (C-11); 129,61 (C-12); 128,27 (C-11); 127,37 (C-6); 115,37 (C-7); 73,57 (C-2); 66,61 (C-1); -0,15 (SiMe₃).

HRMS (ESI, ionisation positive 110 eV): calculé pour (C₁₇H₂₂O₂SiNa)⁺: 309,1287 trouvé 309,1287.

Mode opératoire général pour la cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig et activation aromatique CH des diols δ-bromopropargyliques

Méthode A : condition thermique

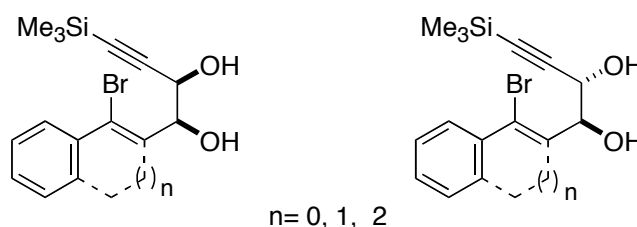
Dans un bicol de 25 mL, sec et sous argon, muni d'un condenseur à reflux, sont placés les diols δ-bromopropargyliques (1 éq.), les dérivés stannylés (1,3 éq.) et le Pd(PPh₃)₄ (10 mmol %) en solution dans le PhH (0,03 à 0,05 M). Le mélange réactionnel est dégazé avec de l'argon pendant 20 min puis chauffé à 95 °C sous argon. La réaction est suivie sur CCM. Une fois la réaction terminée, le milieu est refroidi à température ambiante dilué dans du diéthyléther, traité avec du charbon actif, filtré sur célite puis concentré à sec. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (traité avec NEt₃ 5% dans l'éther dans certains cas) (éluant : Et₂O/Heptane voir en détail la descriptions des produits) pour donner les produit *syn* ou *anti* issus de la cyclocarbopalladation ou le produit dérivant de l'activation CH (après cyclocarbopalladation) ou le produit du couplage direct de Stille.

Méthode B : irradiation sous micro-onde

Dans un tube de 5 mL (fourni par la société Biotage), sec et sous argon, sont placés les diols δ -bromopropargyliques (1 éq.) les dérivés stannylés (1,3 éq.) et le Pd(PPh₃)₄ (10 mmol %), en solution dans le PhH (0,3 à 0,5 M). Le mélange réactionnel est dégazé avec de l'argon pendant 20 min puis scellé avec une bague en téflon. Le tube est irradié sous micro-onde avec un maximum 300 W en début de réaction jusqu'à atteindre 130°C puis la température est maintenue. Entre chaque instant d'irradiation (5 min) la réaction est suivie par CCM. Une fois la réaction terminée, le milieu est refroidi à température ambiante dilué dans du diéthyléther, traité avec du charbon actif, filtré sur célite puis concentré à sec. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (traité avec NEt₃ 5% dans l'éther) dans certains cas) (éluant : Et₂O/Heptane voir en détail la description des produits) pour donner les produit issu de la cyclocarbopalladation ou le produit dérivant de l'activation CH (après cyclocarbopalladation) ou le produit issu du couplage direct de Stille.

Les analyses des composés stannylés par HRMS n'a pas été possible en raison de la rapide décomposition des produits. De plus, les microanalyses ont été inexploitable en raison de la contamination de ces huiles très visqueuses par des traces de solvants, Cependant, les autres analyses sont cohérentes avec les structures proposées.

Mode opératoire général pour la préparation des diols à partir des β -bromoaldéhydes

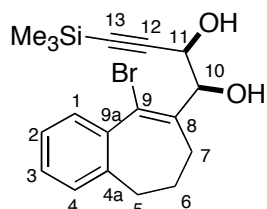
**Pour n = 2**

À une solution de [3-1(1-méthoxy)prop-1-ynyl](triméthyl)silane **35** (1,196 g, 5,97 mmol, 1,5 éq.) diluée dans 10 mL de THF sec, placée sous argon et refroidie à -78°C, sont ajoutés au goutte-à-goutte le *n*-BuLi (4,17 mL, 1,5 éq., 1,43 M dans l'hexane). La solution est agitée pendant 30 min à -78°C, Le lithien ainsi formé est canulé à -78°C dans la solution de 9-bromo-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulene-8-carbaldehyde **166** (1 g, 3,98 mmol, 1 éq.) dilué dans 15 mL de THF. La réaction est suivie par CCM (Et₂O/Hexane : 20/80). L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 30 min. Le mélange réactionnel dilué dans l'Et₂O est traité par une solution aqueuse de NaHCO₃ (20 mL). La phase organique est extraite dans l'Et₂O (3 x 20 mL), les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau (2 x 20 mL) puis de la saumure (20 mL), et séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées. La déprotection du diol est directement réalisée.

Le brut réactionnel est traité par une quantité catalytique de PPTS, dans 60 mL MeOH à

température ambiante pendant 1 h. L'extraction dans Et₂O et les traitements habituels conduisent, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant gradient AcOEt/CH₂Cl₂/Hept, 15:30:55) à 710 mg (1,89 mmol) du diol **151a** *anti* et 320 mg (0,84 mmol) de diol **152b** *syn* (rdt global : 84%, rapport *anti/syn* : 7/3).

151a (1R,2S)-1-(9-bromo-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-8-yl)-4-trimethylsilanyl-but-3-yne-1,2-diol



C₁₈H₂₃BrO₂Si
Mol. Wt.: 379,36
solide jaune
rdt : 58 %

Rf: 0,39 (AcOEt/DCM/Hex: 15:30:55)

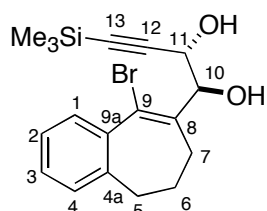
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, 1H, *J*_{ortho} = 7,8 Hz, H-1); 7,34-7,16 (m, 3H, H-2, H-3 et H-4); 5,10 (t, 1H, ³*J*_{H-10,H-11} = 4,8 Hz, H-10); 4,66 (t, 1H, ³*J*_{H-10,H-11} = 4,6 Hz, H-11); 2,78-2,63 (m, 4H, CH₂); 2,31-1,98 (m, 4H, CH₂); 0,16 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 140,90 (C-9); 140,31 (C-1); 130,24 (C_{quat}); 129,44 (CH_{arom}); 128,98 (CH_{arom}); 128,85 (CH_{arom}); 126,73 (C_{quat}); 119,54 (C_{quat}); 103,82 (C-12); 92,75 (C-13); 77,32 (C-11); 65,50 (C-10); 35,71 (CH₂); 32,55 (CH₂); 26,49 (CH₂); 0,37 (SiMe₃).

IR (FITR, film): ν = 3731, (br) 3344, 3047, 2941, 2845, 1619, 1451, 1415, 1265, 1251, 1045, 892, 846, 746 cm⁻¹.

HRMS (ESI, positive ion 180 eV): calc. pour (C₁₈H₂₃BrO₂SiNa)⁺ 401,0548, trouvé 401,0560.

151b (1R,2R)-1-(9-bromo-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-8-yl)-4-trimethylsilanyl-but-3-yne-1,2-diol



C₁₈H₂₃BrO₂Si
Mol. Wt.: 379,36
solide jaune
rdt : 28 %

Rf: 0,31 (AcOEt/DCM/Hex 15/30/55)

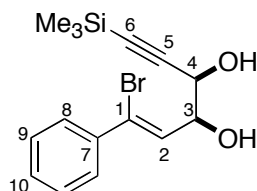
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, 1H, *J*_{ortho} = 7,8 Hz, H-1); 7,32-7,15 (m, 3H, H-2, H-3 et H-4); 5,13 (d, 1H, ³*J*_{H-10,H-11} = 8,3 Hz, H-10); 4,66 (d 1H, ³*J*_{H-10,H-11} = 8,3 Hz, H-11); 2,82-2,72 (m, 2H, CH₂); 2,64-2,56 (m, 2H, CH₂); 2,22-2,09 (m, 3H, CH₂ + OH); 1,10 (se, 1H, OH); 0,16 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 140,01 (C-9); 139,91 (C-1); 138,36 (CH_{arom}); 129,44 (C_{quat}); 129,44 (CH_{arom}); 128,45 (CH_{arom}); 126,16 (C_{quat}); 120,81 (C_{quat}); 102,33 (C-12); 92,22 (C-13); 78,04 (C-11); 65,32 (C-10); 34,94 (CH₂); 31,28 (CH₂); 25,34 (CH₂); -0,27 (SiMe₃).

IR (FTR, film): ν = (br) 3416, 2958, 2899, 2859, 2179, 1690, 1658, 1642, 1479, 1450, 1416, 1275, 1251, 1055, 898, 749 cm^{-1} .

HRMS (ESI, positive ion 180 eV): calc. pour $(\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrO}_2\text{SiNa})^+$ 401,0548, trouvé 401,0556.

152a (1Z,3R,4R)-1-bromo-1-phenyl-6-(trimethylsilyl)-hex-1-ene-5-yne-3,4-diol



$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrO}_2\text{Si}$
Mol. Wt.: 339,2997
huile jaune
rdt : 33%

Ce composé est obtenu selon le protocole décrit pour le composé **151** : à partir de (2Z)-3-bromo-3-phenylacrylaldehyde (1g, 4,8 mmol, 1 éq.), du composé **35** (1,24 g, 6,21 mmol 1,3 éq.), de *n*-BuLi (4 mL, 0,621 mmol, 1,4 éq., 1,57 M dans l'hexane), dans 20 mL de THF. Les deux diastéréoisomères sont séparés par chromatographie (AcOEt / Hept : 20 / 80) pour donner 531 mg de diol *anti* **152a** et 354 mg de diol *syn* **152b**, avec un rendement global de 55 % dans des proportions *anti/syn* 6/4.

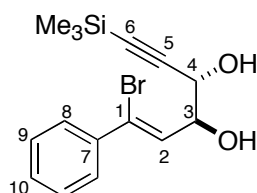
Rf: 0,32 (Et₂O/Hept: 50/50)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, 2H, $J_{ortho} = 7,2$ Hz, H-8); 7,38-7,34 (m, 3H, H-9, H-10); 6,36 (d, 1H, $^3J_{H-2,H-3} = 7,8$ Hz, H-2); 5,09 (dd, 1H, $^3J_{H-2,H-3} = 7,8$ Hz, $^3J_{H-3,H-4} = 3,6$ Hz, H-3); 4,58 (d, 1H, $^3J_{H-3,H-4} = 3,6$ Hz, H-4); 2,58 (se, 2H, OH); 0,20 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 168,21 (C-1); 130,69 (C-7); 130,53 (CH_{arom}); 129,04 (2 x CH_{arom}); 128,64 (2 x CH_{arom}); 127,72 (C-7); 103,43 (C-5); 92,28 (C-6); 74,58 (C-3); 65,29 (C-4); -0,21 (SiMe₃).

HRMS (ESI, positive ion 180 eV): calc. pour $(\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrO}_2\text{SiNa})^+$ 361.0235, trouvé 361.0241.

152b (1Z,3R,4R)-1-bromo-1-phenyl-6-(trimethylsilyl)-hex-1-ene-5-yne-3,4-diol



$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrO}_2\text{Si}$
Mol. Wt.: 339,2997
huile jaune
rdt : 33%

Rf: 0,28 (Et₂O/Hept 50/50)

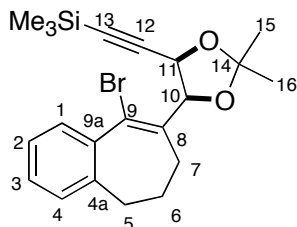
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, 2H, $J_{ortho} = 7,2$ Hz, H-8); 7,44-7,28 (m, 3H, H-9, H-10); 6,30 (d, 1H, $^3J_{H-2,H-3} = 7,8$ Hz, H-2); 4,77 (dd, 1H, $^3J_{H-2,H-3} = 7,8$ Hz, $^3J_{H-3,H-4} = 3,2$ Hz, H-3); 4,40 (d, 1H, $^3J_{H-3,H-4} = 3,2$ Hz, H-4); 3,20 (se, 2H, 2 x OH); 0,19 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 167,95 (C-1); 131,4 (C-7); 129,23 (CH_{arom}); 128,33 (2 x CH_{arom}); 127,75 (2 x CH_{arom}); 126,62 (C-7); 103,93 (C-5); 91,28 (C-6); 76,30 (C-3); 66,68 (C-4).

4); -0,22 (SiMe₃).

HRMS (ESI, positive ion 180 eV): calc. pour (C₁₅H₁₉BrO₂SiNa)⁺ 362,0235 trouvé 361,0218.

153 **{[(4*R*,5*S*)-5-(9-bromo-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-8-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethynyl}(trimethyl)silane**



C₂₁H₂₇BrO₂Si
Mol. Wt.: 419,43
poudre blanche
rdt : 92 %

À une solution du diol de configuration **151a anti** (200 mg, 0,52 mmol, 1 éq.) dans 10 mL d'acétone, est ajouté un large excès de 2,2-diméthoxypropane (270 mg, 2,6 mmol, 5 éq.) et un de *p*-TsOH est quantité catalytique (10 mg, 0,05 mmol, 10%). L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel est alors traité avec 10 mL de NaHCO₃ (sat.). Après extraction dans l'Et₂O (3 x 10 mL), les phases organiques recueillies sont lavées avec 10 mL d'eau distillée et 10 mL de saumure, séchées sur Na₂SO₄ puis évaporées à sec. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (Et₂O/Heptane 10/90) pour donner 200 mg (92%) de l'acétonide **153 cis**.

Rf: 0,25 (Et₂O/Heptane 10/90)

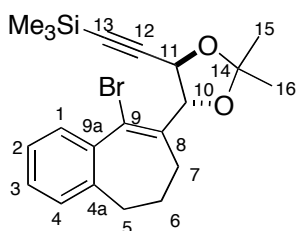
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, 1H, *J*_{ortho} = 7,4 Hz, H-1); 7,28-7,10 (m, 3H, H-2, H-3 et H-4); 5,25 (t, 1H, ³*J*_{H-10,H-11} = 7,0 Hz, H-10); 4,82 (t, 1H, ³*J*_{H-10,H-11} = 7,0 Hz, H-11); 2,67-2,45 (m, 4H, CH₂); 2,31-1,98 (m, 2H, CH₂); 1,56 (s, 3H, CH₃); 1,37 (s, 3H, CH₃); 0,10 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 140,82 (C-9); 140,45 (C-1); 130,12 (C_{quat}); 129,42 (CH_{arom}); 128,58 (CH_{arom}); 128,10 (CH_{arom}); 126,58 (C_{quat}); 119,52 (C-14); 105,40 (C-12); 94,79 (C-13); 79,23 (C-11); 67,70 (C-10); 35,50 (CH₂); 32,43 (CH₂); 27,06 (CH₃); 26,42 (CH₂); 25,45 (CH₃); 0,37 (SiMe₃).

IR (FITR, film): ν = 3810, 3310, 3042, 2935, 2842, 1440, 1425, 1289, 1296, 1069, 845, 820, 720 cm⁻¹.

HRMS (ESI, positive ion 180 eV): calc. pour (C₂₁H₂₇BrO₂SiNa)⁺ 441,0861, trouvé 401,0840.

154. **{[(4*R*,5*R*)-5-(9-bromo-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-8-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethynyl}(trimethyl)silane**



C₂₁H₂₇BrO₂Si
Mol. Wt.: 419,43
poudre blanche
rdt : 89 %

Ce composé est obtenu selon le protocole décrit pour le composé **151b** (dans les mêmes proportions).

Eluant pour chromatographie : (Et₂O/Heptane : 10/90)

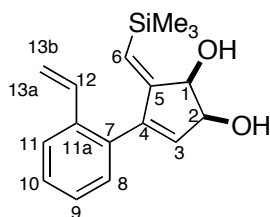
Rf: 0,20 (Et₂O/Heptane : 10/90)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, 1H, $J_{ortho} = 7,5$ Hz, H-1); 7,28-7,12 (m, 3H, H-2, H-3 et H-4); 5,22 (t, 1H, $^3J_{H-10,H-11} = 7,3$ Hz, H-10); 4,85 (t, 1H, $^3J_{H-10,H-11} = 7,3$ Hz, H-11); 2,89-2,50 (m, 4H, CH₂); 2,40-1,210 (m, 2H, CH₂); 1,70 (s, 3H, CH₃); 1,42 (s, 3H, CH₃); 0,15 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 140,79 (C-9); 140,42 (C-1); 130,09 (C_{quat}); 129,43 (CH_{arom}); 128,60 (CH_{arom}); 128,52 (CH_{arom}); 126,20 (C_{quat}); 119,40 (C-14); 105,90 (C-12); 94,85 (C-13); 79,51 (C-11); 72,25 (C-10); 35,40 (CH₂); 32,42 (CH₂); 29,32 (CH₃); 28,87 (CH₂); 25,45 (CH₃); 0,30 (SiMe₃).

HRMS (ESI, positive ion 180 eV): calc. pour (C₂₁H₂₇BrO₂SiNa)⁺ 441,0861, trouvé 401,0880.

155. (1R,2S,5Z)-5[(trimethylsilyl)methylene]-4-(2-vinylphenyl)cyclopent-3-ene-1,2-diol



C₁₇H₂₂O₂Si
Mol. Wt.: 286,44
solide jaune
rdt : 43 %

- Irradiation sous micro-ondes

Durée de réaction: 20 min à 130°C

Eluant de chromatographie: (Et₂O/Hept 50/50)

Rf = 0,30 (AcOEt/Hex: 3/7)

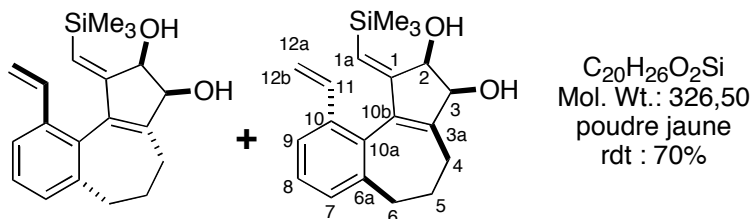
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (d, 1H, $J_{ortho} = 7,14$ Hz, H-11); 7,37-7,28 (m, 2H, H_{arom}); 7,17-7,11 (m, 1H, H_{arom}); 6,64 (dd, 1H, $J_{H-12,H-13a} = 11$ Hz, $J_{H-11,H-13b} = 17$ Hz, H-12); 6,10 (d, 1H, $J_{H-13a,H-12} = 17$ Hz, H-13b); 5,67 (d, 1H, $J_{H-13b,H-12} = 17$ Hz; H-13a); 5,34 (s, 1H, H-6); 5,19 (d, 1H, $J_{H-3,H-2} = 11$ Hz, H-3); 4,79 (m, 2H, H-2 + H-1); 3,05 (se, 1H, OH); 2,54 (se, 1H, OH); 0,16 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 159,67 (C_{quat}); 138,55 (C_{quat}); 136,31 (C_{quat}); 133,54 (C_{quat}); 129,65 (CH_{arom}); 128,10 (CH_{arom}); 127,91 (C_{quat}); 127,48 (CH_{arom}); 127,26 (CH_{arom}); 126,45 (CH); 125,08 (CH); 114,63 (C-6); 73,42 (C-1); 71,23 (C-2); -0,27 (SiMe₃).

HRMS (ESI, positive ion 180 eV): calc. pour (C₁₇H₂₂O₂SiNa)⁺: 309,1287, trouvé 349,1294.

COSY, NOESY, HMBC, HSQC.

156. (1Z,2R,3S)-10-ethenyl-1-[(trimethylsilyl)methylidene]-1,2,3,4,5,6-Heptahydro-benzo[e]azulène-2,3-diol



- Irradiation thermique

Durée de réaction: 8 heures

Eluant de chromatographie: 30/70 (Et₂O/Hept)

Rf: 0,33 et 0,35 (Et₂O/Hept : 30/70) pour les deux atropoisomères

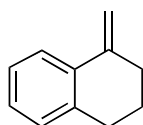
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, 1H, $J_{ortho} = 7,53$ Hz, H-9); 7,27 (t, 1H, $J_{ortho} = 7,53$ Hz, H_{arom}); 7,19 (d, 1H, $J_{ortho} = 7,17$ Hz, H_{arom}); 6,72 (dd, 1H, $J_{H-11,H-12a} = 11$ Hz, $J_{H-11,H-12b} = 17$ Hz, maj, H-11 d'un atropoisomère); 6,58 (dd, 1H, $J_{H-11,H-12a} = 11$ Hz, $J_{H-11,H-12b} = 17$ Hz, min, H-11 de l'autre atropoisomère); 5,64 (d, 1H, $J_{H-11,H-12b} = 17$ Hz, H-12b); 5,29 (s, 1H, min, H-1a d'un atropoisomère); 5,20 (s, 1H, maj, H-1a de l'autre atropoisomère); 5,11 (d, 1H, $J_{H-11,H-12a} = 11$ Hz, H-12a); 4,83-4,63 (m, 2H, H-2 et H-3); 2,78 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, CH₂); 2,58-1,98 (m, 7H incluant 2 x OH); 0,17 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 158,89 (C_{quat}); 156,36 (C_{quat}); 150,41 (C_{quat}); 149,76 (C_{quat}); 141,77 (C_{quat}); 141,38 (C_{quat}); 141,23 (C_{quat}); 136,54 (C-11 d'un atropoisomère); 136,35 (C-11 de l'autre atropoisomère); 132,48 (C_{quat}); 132,27 (C_{quat}); 128,37 (C_{arom}); 127,74 (C_{arom}); 123,44 (maj, C-9 d'un atropoisomère); 123,05 (min, C-9 de l'autre atropoisomère); 113,52 (maj, C-1a d'un atropoisomère); 113,13 (min, C-1a d'un atropoisomère); 76,07 (min, C-2 d'un atropoisomère); 74,74 (maj, C-2 de l'autre atropoisomère); 71,42 (min, C-3 d'un atropoisomère); 71,20 (maj, C-3 de l'autre atropoisomère); 33,52 (CH₂); 33,15 (CH₂); 32,39 (CH₂); 32,21 (CH₂); 23,91 (CH₂); 22,15 (CH₂); 0,62 (SiMe₃).

HRMS (ESI, ionisation positive 180 eV): calc pour (C₂₀H₃₆O₂SiNa)⁺: 349,1600, trouvé 349,1600.

Mode opératoire pour la préparation des styrènes cycliques à partir des tétralones

157. 1-méthylène-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-méthyl



$C_{11}H_{12}$
Mol. Wt.: 144,21
solide beige
rdt : 64%

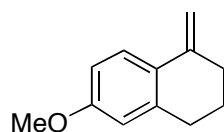
Dans un tricol de 250 mL sec et sous argon, est introduit le bromure de méthyl triphénylphosphonium (32,43 g, 92,65 mol, 1,6 éq.) dans 70 mL de THF anhydre à 0°C. Le *n*-BuLi (62 mL, 86,85 mmol, 1,5 éq., 1,4 M dans l'hexane) est alors ajouté au goutte-à-goutte, pour faire apparaître une suspension jaune. Une solution de tétralone (8,46 g, 57,90 mmol, 1 éq.) dans 50 mL de THF est alors additionnée au goutte-à-goutte, puis la réaction est agitée à température ambiante pendant 18 h, jusqu'à disparition totale des produits de départ. Le milieu réactionnel est alors versé dans 200 mL de KH₂PO₄ (0,05 M) et la phase organique est extraite avec de l'Et₂O (3 x 150 mL), puis elles sont réunies et lavées à l'eau (100 mL) et la saumure (100 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Après chromatographie sur colonne de silice (éluant Et₂O/Hept 10/90), 5,34 g (64%) de **157** sont récupérés.

Rf = 0,65 (Et₂O/Hept, 20/80)

Pt eb : 110°C (16 Torr)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, 1H, *J*_{ortho} = 7,2 Hz, H_{arom}); 7,25-7,14 (m, 3H, H_{arom}); 5,54 (s, 1H, CH styryl); 5,01 (s, 1H, CH styryl); 2,91 (t, 2H, ³*J* = 6,2 Hz, CH₂); 2,61 (t, 2H, ³*J* = 6,2 Hz, CH₂); 1,93 (q, 2H, ³*J* = 6,2 Hz, CH₂).

158. 6-methoxy-1-methylene-1,2,3,4-tetrahydronaphtalenemethyl



C₁₂H₁₄O
Mol. Wt.: 174,24
poudre beige
rdt : 74 %

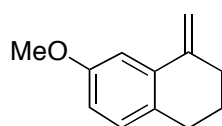
Rf = 0,35 (Et₂O/Hept, 40/60)

Bp : 116°C (16 Torr)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (d, 1H, *J*_{ortho} = 2,8 Hz, H_{arom}); 7,14 (d, 1H, *J*_{ortho} = 8,4 Hz, H_{arom}); 6,74 (dd, 1H, *J*_{ortho} = 2,8 Hz, *J*_{ortho} = 8,4 Hz, H_{arom}); 5,47 (s, 1H, CH styryle); 4,97 (s, 1H, CH styryle); 3,83 (s, 3H, OMe); 2,80 (t, 2H, ³*J* = 6,6 Hz, CH₂); 2,54 (t, 2H, ³*J* = 6,6 Hz, CH₂); 1,87 (q, 2H, ³*J* = 6,6 Hz, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃) δ 157,09 (COMe); 143,74 (C_{quat} benzylique); 135,81 (C_{quat}); 125,98 (C_{quat}); 125,78 (CH_{arom}); 116,38 (CH_{arom}); 108,30 (CH_{arom}); 107,96 (CH_{arom}); 54,86 (OMe); 32,86 (CH₂); 23,60 (CH₂); 23,26 (CH₂).

159. 7-methoxy-1-methylene-1,2,3,4-tetrahydronaphtalenemethyl



C₁₂H₁₄O
Mol. Wt.: 174,24
poudre blanche
rdt : 87 %

Rf = 0,65 (Et₂O/Hept, 20/80)

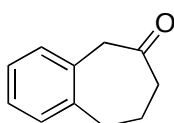
Bp : 110°C (16 Torr)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (d, 1H, *J*_{ortho} = 2,8 Hz, H_{arom}); 7,22 (d, 1H, *J*_{ortho} = 7,8 Hz,

H_{arom}); 6,99 (dd, 1H, $J_{ortho} = 2,8$ Hz, $J_{ortho} = 7,8$ Hz, H_{arom}); 5,39 (s, 1H, CH styryl); 5,20 (s, 1H, CH styryl); 3,79 (s, 3H, OMe); 2,85 (t, 2H, $^3J = 6,6$ Hz, CH₂); 2,52 (t, 2 H, $^3J = 6,6$ Hz, CH₂); 1,89 (q, 2H, $^3J = 6,6$ Hz, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃) δ 158,10 (COMe); 145,74 (C_{quat} benzylique); 135,78 (C_{quat}); 125,92 (C_{quat}); 125,99 (CH_{arom}); 116,89 (CH_{arom}); 108,30 (CH_{arom}); 107,96 (CH_{arom}); 54,82 (OMe); 32,78 (CH₂); 23,59 (CH₂); 23,25 (CH₂).

160. β-benzosuberone



C₁₁H₁₂O
Mol. Wt.: 160,21
liquide jaune
rdt : 87 %

Dans un bicol de 50 mL, sec et sous argon, du nitrate de thalium (1,85 g, 4,16 mmol, 1,5 éq.) est solubilisé dans 5 mL de méthanol. Sont ajoutés le styrène **157** (0,5 g, 3,47 mmol, 1 éq.) dilué dans 5 mL de méthanol très rapidement. La réaction est instantanée et après 5 min, 15 mL de CHCl₃ y sont ajoutés. Le précipité est alors filtré, et la phase organique est lavée avec du NaHCO₃, puis concentrée. Le brut réactionnel est alors repris dans 5 mL de THF en présence de 1,5 mL d'HCl 1N pendant 45 min. La phase organique est alors extraite avec de l'éther (3 x 20 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. Après purification sur gel de silice (AcOEt/Hept 20/80) 487 mg (87%) de la β-subérone **160** est obtenue sous forme d'une huile jaune.

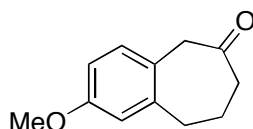
mp : 174-176°C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,21-7,16 (m, 4H, H_{arom}); 3,73 (s, 2H, CH₂ benzylique); 2,96 (t, 2H, $^3J = 6,3$ Hz, CH₂ benzylique); 2,57 (t, 2H, $^3J = 6,3$ Hz, CH₂); 2,02 (q, 2H, $^3J = 6,3$ Hz, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 208,90 (CO); 140,51 (C_{quat}); 133,61 (C_{quat}); 129,60 (CH_{arom}); 129,24 (CH_{arom}); 127,59 (CH_{arom}); 127,14 (CH_{arom}); 50,04 (CH₂CO); 43,56 (CH₂); 32,85 (CH₂); 26,11 (CH₂).

IR (FTIR, film): ν = 1710 cm⁻¹.

161. 4-methoxy-β-benzosuberone



C₁₂H₁₄O₂
Mol. Wt.: 190,24
liquide jaune
rdt : 74 %

Le composé **161** est isolé suivant le protocole utilisé pour **160** : à partir du nitrate de thalium (1,85 g, 4,16 mmol, 1,5 éq.), du styrène **158** (0,6 g, 3,47 mmol, 1 éq.) dilué dans 10 mL de méthanol. Après purification sur gel de silice (AcOEt/Hept 20/80) 488 mg (74 %) de la

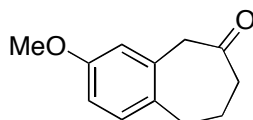
subéronone **161** (74 %) est obtenue sous forme d'une huile jaune.

Mp : 183°C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,12 (d, 1H, $J_{ortho} = 7,2$ Hz, H_{arom}); 6,8-6,75 (m, 2H, H_{arom}); 3,82 (s, 3H, OMe); 3,71 (s, 2H, CH₂ benzylique); 3,02 (t, 2H, $^3J = 6,3$ Hz, CH₂ benzylique); 2,53 (t, 2H, $^3J = 6,3$ Hz, CH₂); 1,93 (q, 2H, $^3J = 6,3$ Hz, CH₂).

IR (FTIR, film): ν = 1712 cm⁻¹.

162. 3-methoxy-β-benzosuberone



C₁₂H₁₄O₂
Mol. Wt.: 190,24
liquide jaune
rdt : 100%

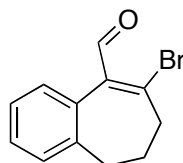
Le composé **162** est isolé suivant le protocole utilisé pour **160** : à partir du nitrate de thalium (1,85 g, 4,16 mmol, 1,5 éq.), du styrène **159** (0,6 g, 3,47 mmol, 1 éq.) dilué dans 10 mL de méthanol. Après purification sur colonne de gel de silice (AcOEt/Hept 20/80) 660 mg (100%) de la subéronone **162** est obtenue sous forme d'une huile jaune.

Mp : 182-185°C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,06 (d, 1H, $J_{ortho} = 7,5$ Hz, H_{arom}); 6,74-6,72 (m, 3H, H_{arom}); 3,78 (s, 3H, OMe); 3,69 (s, 2H, CH₂ benzylique); 2,89 (t, 2H, $^3J = 6,5$ Hz, CH₂ benzylique); 2,56 (t, 2H, $^3J = 6,5$ Hz, CH₂); 1,96 (q, 2H, $^3J = 6,6$ Hz, CH₂).

IR (FTIR, film): ν = 1708 cm⁻¹.

163. 8-bromo-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulene-9-carbaldéhyde



C₁₂H₁₁BrO
Mol. Wt.: 251,12
huile visqueuse jaune
rdt : 35 %

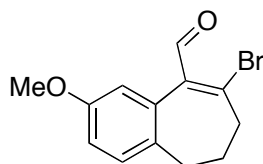
Le composé **163** est isolé en suivant le protocole utilisé pour **166** : à partir de la β-benzosuberone (0,5 g, 3,1 mmol, 1 éq.), de POBr₃ (2,23 g, 7,8 mmol, 2,5 éq.) et de DMF (0,91 mL, 9,3 mmol, 3 éq.) dans 10 mL de CH₂Cl₂. Après purification sur colonne de silice (Et₂O/Hept, 10/30), on obtient 280 mg de **163** (35%), d'une huile jaune à conserver en solution étherée à -20°C.

Rf: 0,55 (AcOEt/Hex : 20/80)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 10,28 (s, 1H, CHO); 7,35-7,16 (m, 4H, H_{arom}); 2,74 (t, 2H, $^3J = 6,8$ Hz, CH₂); 2,64 (t, 2H, $^3J = 6,8$ Hz, CH₂); 2,28 (quint, 2H, $^3J = 6,8$ Hz, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 187,45 (CHO); 149,95 (C-Br); 141,83 (C_{quat}); 129,30 (CH_{arom}); 128,48 (CH_{arom}); 127,99 (C_{quat}); 127,88 (CH_{arom}); 127,23 (C_{quat}); 127,01 (CH_{arom}); 37,13 (CH₂); 31,47 (CH₂); 25,53 (CH₂).

164. 8-bromo-2-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulene-9-carbaldéhyde



C₁₃H₁₃BrO₂
Mol. Wt.: 281,15
huile jaune
rdt : 25 %

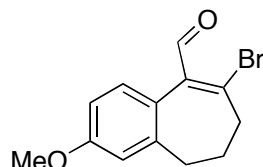
Le composé **164** est isolé en suivant le protocole utilisé pour **166** : à partir de la β-benzosubérone **161** (2 g, 10,5 mmol, 1 éq.), de PBr₃ (3,8 mL, 41 mmol, 3,9 éq.) et de DMF (4 mL, 50,4 mmol, 4,8 éq.) dans 25 mL de CH₂Cl₂. Après purification sur colonne de silice (Et₂O/Hept, 10/30), on obtient 700 mg de **164** (25%) d'une huile jaune qui est conservée en solution étherée à -20°C.

Rf: 0,60 (Et₂O/Hept : 30/70)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 10,22 (s, 1H, CHO); 7,10 (d, 1H, *J*_{ortho} = 8,0 Hz, H_{arom}); 6,84-6,79 (m, 2H, H_{arom}); 3,78 (s, 3H, OMe); 2,66 (t, 2H, ³*J* = 7,0 Hz, CH₂); 2,49 (t, 2H, ³*J* = 7,0 Hz, CH₂); 2,27 (quint, 2H, ³*J* = 7,0 Hz, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 187,30 (CHO); 157,62 (C-Br); 150,93 (C_{quat}); 142,21 (C_{quat}); 135,60 (C_{quat}); 131,75 (CH_{arom}); 119,82 (C_{quat}); 113,25 (CH_{arom}); 106,48 (CH_{arom}); 56,17 (OMe); 37,18 (CH₂); 31,52 (CH₂); 25,52 (CH₂).

165. 8-bromo-3-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulene-9-carbaldéhyde



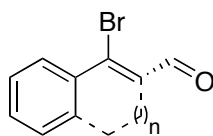
C₁₃H₁₃BrO₂
Mol. Wt.: 281,15
liquide jaunâtre
rdt : 20 %

Le composé **165** est isolé en suivant le protocole utilisé pour **166** : à partir de la β-benzosubérone **162** (0,5 g, 2,6 mmol, 1 éq.), de PBr₃ (0,741 mL, 7,8 mmol, 3 éq.) et de DMF (0,6 mL, 7,8 mmol, 3 éq.) dans 10 mL de CH₂Cl₂. Après purification sur colonne de silice (Et₂O/Hept, 10/30), on obtient 300 mg de **165** (20%), d'un liquide jaunâtre conservé en solution étherée à -20°C.

Rf: 0,55 (Et₂O/Hept : 30/70)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 10,23 (s, 1H, CHO); 7,23 (d, 1H, *J*_{ortho} = 8,1 Hz, H_{arom}); 6,87 (d, 1H, *J*_{ortho} = 6,1 Hz, H_{arom}); 6,82 (d, 1H, *J*_{ortho} = 6,1 Hz, H_{arom}); 3,81 (s, 3H, OMe); 2,70-2,67 (m, 4H, CH₂); 2,26 (quint, 2H, ³*J* = 6,6 Hz, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 187,35 (CHO); 157,82 (C-Br); 149,95 (C_{quat}); 141,83 (C_{quat}); 134,20 (C_{quat}); 125,45 (C_{quat}); 123,37 (CH_{arom}); 113,29 (CH_{arom}); 113,21 (CH_{arom}); 56,21 (OMe); 37,138 (CH₂); 32,38 (CH₂); 25,53 (CH₂).

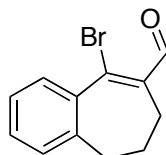
Mode opératoire général pour la préparation des β -bromoaldéhydes

$n = 0, 1, 2$

Pour $n = 2$

Dans un bicol de 250ml sec et sous argon ; du PBr_3 (9,9 mL, 109 mmol, 3,9 éq.) est dilué dans 30 mL de CH_2Cl_2 anhydre à 0°C , Du DMF (12,6 mL, 132 mmol, 4,7 éq.) est rajouté goutte-à-goutte à 0°C et la solution est agitée pendant 1 heure à température ambiante jusqu'à obtention d'une émulsion verdâtre. Puis l' α -benzosubérone (4,5 g, 28 mmol, 1éq.) dilué dans 30 ml de CH_2Cl_2 sont additionnés goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 h30 à reflux.

Le milieu réactionnel est ensuite refroidi et versé par petites portions dans de l'eau distillée glacée en ajoutant régulièrement une solution de NaHCO_3 saturée et du NaHCO_3 en poudre pour maintenir le pH à 7-8. L'extraction est réalisée avec 3 x 300 mL d'acétate d'éthyle, puis lavée avec solution de NaCl . Les phases organiques sont recueillies, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées. Après purification sur colonne de silice ($\text{Et}_2\text{O}/\text{Hept}$, 20/80), on obtient 4,49 g de **166** (63%), d'une huile jaune odorante à conserver en solution étherée à -20°C .

166. 5-bromo-8,9-dihydro-7H-benzocloheptène-6-carbaldéhyde

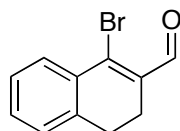
$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrO}$
Mol. Wt.: 251,1191
huile jaune
rdt : 63 %

Rf: 0,31 ($\text{Et}_2\text{O}/\text{Hex}$, 20/80)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 10,21 (s, 1H, CHO); 7,69 (d, 1H, $J_{ortho} = 1,5$ Hz, H_{arom}); 7,65-7,30 (m, 2H, H_{arom}); 7,22 (d, 1H, $J_{ortho} = 6,78$ Hz, H_{arom}); 2,59 (t, 2H, $^3J = 7,17$ Hz, CH_2 benzylique); 2,22 (t, 2H, $J = 7,17$ Hz, CH_2 allylique); 2,16-2,07 (m, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 192,39 (CHO); 140,78 (C_{quat} benzylique); 139,50 (C_{quat} vinylique); 138,86 (C_{quat}); 130,88 (CH_{arom}); 130,07 (CH_{arom}); 129,26 (CH_{arom}); 128,20 (C_{quat}); 127,10 (CH_{arom}); 34,24 (CH_2 benzylique); 32,29 (CH_2 allylique); 24,05 (CH_2).

167. 1-bromo-3,4-dihydronaphtalène-2-carbaldéhyde



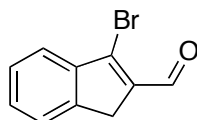
C₁₁H₉BrO
Mol. Wt.: 237,09
huile jaune
rdt : 54 %

Rf: 0,45 (Et₂O/Hex : 20/80)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 10,15 (s, 1H, CHO); 7,78 (d, 1H, *J*_{ortho} = 9 Hz, H_{arom}); 7,29-7,19 (m, 2H, H_{arom}); 7,08 (d, 1H, *J*_{ortho} = 7,7 Hz, H_{arom}); 2,70 (t, 2H, ³*J* = 8,3 Hz, CH₂ benzylique); 2,51 (t, 2H, ³*J* = 8,3 Hz, CH₂ allylique).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 193,30 (CHO); 139,43 (C vinylique); 139,31 (C vinylique); 134,90 (C_{quat}); 133,35 (CH_{arom}); 131,80 (CH_{arom}); 129,12 (CH_{arom}); 128,04 (C_{quat}); 127,57 (CH_{arom}); 27,57 (CH₂ benzylique); 24,05 (CH₂).

168. 3-bromo-1H-indène-2-carbaldéhyde



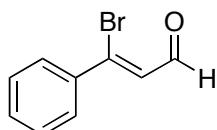
C₁₀H₇BrO
Mol. Wt.: 223,07
poudre brune
rdt : 84 %

Rf: 0,35 (Et₂O/Hex : 20/80)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 10,15 (s, 1H, CHO); 7,71 (d, 1H, *J*_{ortho} = 3,6 Hz, H_{arom}); 7,56-7,45 (m, 3H, H_{arom}); 3,68 (s, 2H, CH₂ benzylique).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 195,12 (CHO); 145,21 (C vinylique); 140,05 (C vinylique); 133,78 (C_{quat}); 132,98 (CH_{arom}); 131,70 (CH_{arom}); 129,55 (CH_{arom}); 128,60 (C_{quat}); 127,57 (CH_{arom}); 35,52 (CH₂ benzylique).

169. (Z)-3-bromo-3-phenylacrylaldehyde



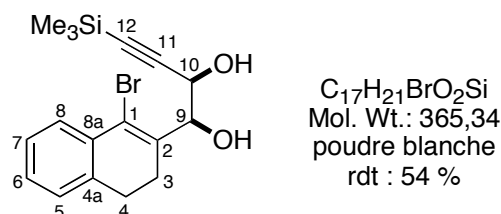
C₉H₇BrO
Mol. Wt.: 211,06
huile jaune
rdt : 62 %

Rf: 0,45 (Et₂O/Hex : 20/80)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 10,85 (d, 1H, ³*J* = 8,1 Hz, CHO); 7,65 (d, 2H, *J*_{ortho} = 6,6 Hz, H_{arom}); 7,56-7,45 (m, 3H, H_{arom}); 7,05 (s, 1H, ³*J* = 8,1 Hz, =CH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 193,30 (CHO); 144,20 (C-Br); 136,77 (C_{quat}); 131,14 (2 x CH_{arom}); 128,25 (2 x CH_{arom}); 127,45 (CH_{arom}); 127,35 (=CH).

170a. (1R,2R)-1-(1-bromo-3,4-dihydronaphthalen-2-yl)-4-(trimethylsilyl)-but-3-yne-1,2-diol



Ce composé est obtenu selon le protocole décrit pour le composé **151a** : à partir de 1-bromo-3,4-dihydronaphthalene-2-carbaldéhyde **167** (1g, 4,2 mmol, 1 éq.), du composé **35** (1,18 g, 5,9 mmol, 1,4 éq.), de *n*-BuLi (3,25 mL, 0,63 mmol, 1,5 éq.), 1,57 M dans l'hexane), dans 25 mL de THF. Les deux diastéréoisomères sont séparés par chromatographie pour donner 789 mg de diol *anti* **170a** et 388 mg de diol *syn* **170b**, avec un rendement global de 74% dans des proportions *anti/syn* 5/3.

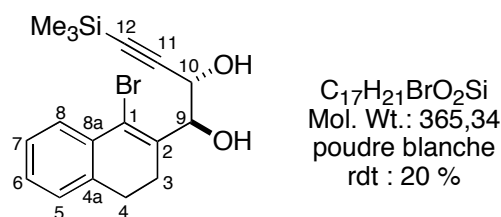
Rf: 0,35 (Et₂O/Hept: 50/50)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (d, 1H, $J_{ortho} = 7,5$ Hz, H-8); 7,28-7,11 (m, 3H, H-5, H-6 et H-7); 5,09 (dd, 1H, $^3J_{H-9,H-10} = 4,5$ Hz, $J_{H,OH} = 7$ Hz, H-9); 4,65 (dd, 1H, $^3J_{H-9,H-10} = 4,5$ Hz, $J_{H,OH} = 8,1$ Hz, H-10); 2,89-2,71 (m, 3H, CH₂, OH); 2,51-2,11 (m, 3H, CH₂, OH); 0,18 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 137,60 (C-1); 136,79 (C_{quat}); 132,51 (C_{quat}); 128,26 (CH_{arom}); 129,93 (CH_{arom}); 126,83 (CH_{arom}); 126,68 (CH_{arom}); 120,81 (C_{quat}); 102,33 (C-11); 93,52 (C-12); 76,34 (C-9); 64,53 (C-10); 27,97 (CH₂); 24,88 (CH₂); -0,28 (SiMe₃).

HRMS (ESI, positive ion 180 eV): calc. pour (C₁₇H₂₁BrO₂SiNa)⁺ 387,0392, trouvé 387,0352.

170b. (1R,2S)-1-(1-bromo-3,4-dihydronaphthalen-2-yl)-4-(trimethylsilyl)-but-3-yn-1,2-diol



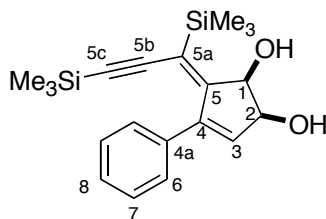
Rf: 0,40 (Et₂O/Hept: 50/50)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (d, 1H, $J_{ortho} = 7,0$ Hz, H-8); 7,30-7,10 (m, 3H, H-5, H-6 et H-7); 5,09 (dd, 1H, $^3J_{H-9,H-10} = 6,6$ Hz, $J_{H,OH} = 3,18$ Hz, H-9); 4,65 (t, 1H, $^3J_{H-9,H-10} = 6,2$ Hz, H-10); 2,89-2,78 (m, 3H, CH₂, OH); 2,57-2,30 (m, 3H, CH₂, OH); 0,12 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 137,23 (C-1); 136,74 (C_{quat}); 133,67 (C_{quat}); 128,20 (CH_{arom}); 127,44 (CH_{arom}); 126,82 (CH_{arom}); 126,62 (CH_{arom}); 121,51 (C_{quat}); 102,33 (C-11); 92,12 (C-12); 77,51 (C-9); 64,08 (C-10); 27,88 (CH₂); 24,89 (CH₂); -0,39 (SiMe₃).

HRMS (ESI, positive ion 180 eV): calc. pour (C₁₇H₂₁BrO₂SiNa)⁺ 387,0392, trouvé 387,0378.

171. (1R,2S,5Z)-5-[1,3-bis(trimethylsilyl)prop-2-ynylidene]-4-phenylcyclopent-3-ene-1,2-diol



$C_{20}H_{28}O_2Si_2$
Mol. Wt.: 356,61
solide jaune
rdt : 43 %

- Irradiation sous micro-ondes

Durée de réaction: 20 min à 130°C

Eluant de chromatographie: (50/50 Et₂O/Hept)

Rf = 0,33 (AcOEt/Hex: 3/7)

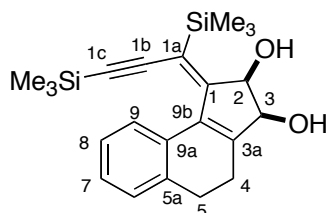
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,24 (m, 5H, H_{arom}); 6,17 (d, 1H, $J_{H-3,H-2} = 1,8$ Hz, H-3); 4,79 (d, 1H, $J_{H-1,H-2} = 5,3$ Hz; H-1); 4,74 (dd, 1H, $J_{H-1,H-2} = 5,3$ Hz, $J_{H-3,H-2} = 1,8$ Hz, H-2); 2,20 (se, 2 x OH); 0,35 (s, 9H, SiMe₃); 0,12 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 139,18 (C-3); 132,07 (C_{quat}); 128,67 (CH_{arom}); 128,44 (C_{quat}); 128,20 (C_{quat}); 128,05 (CH_{arom}); 127,92 (C_{quat}); 127,48 (CH_{arom}); 97,74 (C-5b); 87,45 (C-5c); 74,09 (C-1); 73,54 (C-2); 0,14 (SiMe₃); -0,23 (SiMe₃).

SM (ESI, positive ion 180 eV): calc. pour (C₂₀H₂₈O₂Si₂Na)⁺: 379,1526, trouvé 379,1498.

COSY, NOESY, HMBC, HSQC

172. (1Z,2R,3S)-1-[1,4-bis(trimethylsilyl)but-2-ynylidene]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-cyclopenta[a]naphthalene-1,2-diol



$C_{22}H_{30}O_2Si_2$
Mol. Wt.: 382,64
cristaux blancs
rdt : 56 %

- Irradiation thermique

Durée de réaction: 22 heures

Eluant de chromatographie: 30/70 (Et₂O/Hept)

Rf= 0,25 (60/40 Et₂O/Hept)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (m, 1H, H-9); 7,33-7,28 (m, 2H, H-8,H-9); 7,17 (m, 1H, H-7); 4,80 (se, 1H, H-2); 4,70 (se, 1H, H-3); 2,97-2,76 (m, 2H, CH₂); 2,53-2,49 (m, 4H, CH₂ - 2 x OH); 0,36 (s, 9H, SiMe₃); 0,08 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 159,20 (C-9b); 152,58 (C-3a); 142,78 (C-9a); 140,52 (C-1); 134,58 (C-1a); 130,06 (CH_{arom}); 128,10 (CH_{arom}); 127,15 (CH_{arom}); 124,92 (CH_{arom}); 117,16 (C-

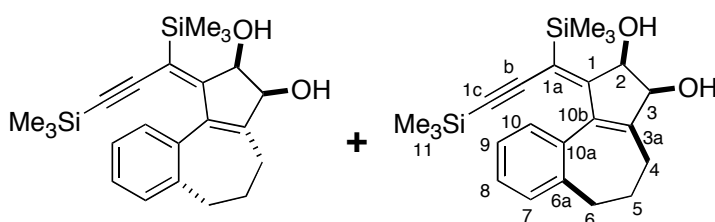
5a); 107,62 (C-1b); 104,28 (C-1c); 75,52 (C-2); 71,21 (C-3); 32,98 (C-5); 23,47 (C-4); 0,11 (SiMe₃); 0,05 (SiMe₃).

IR (FITR, film): $\nu = 3310$ (br), 2954, 2839, 2110, 1555, 1442, 1298, 1160, 934, 843, 783, 625 cm⁻¹.

SM (ESI, ionisation positive 120 eV): calc pour (C₂₃H₃₂O₂Si₂Na)⁺ 405,17, trouvé 405,17.

COSY, NOESY, HMBC, HSQC et structure aux rayons X

173. (1Z,2R,3S)-1-[1,3-bis(trimethylsilyl)prop-2-ynylidene]-1,2,3,4,5,6-heptahydrobenzo[e]azulene-2,3-diol



C₂₃H₃₂O₂Si₂
Mol. Wt.: 396,67
solide jaune
rdt : 45 %

- Irradiation thermique

Durée de réaction: 5 heures

Eluant de chromatographie: 30/70 (Et₂O/Hept)

Rf= 0,30 et 0,40 (60/40 Et₂O/Hept) pour les deux atropoisomères

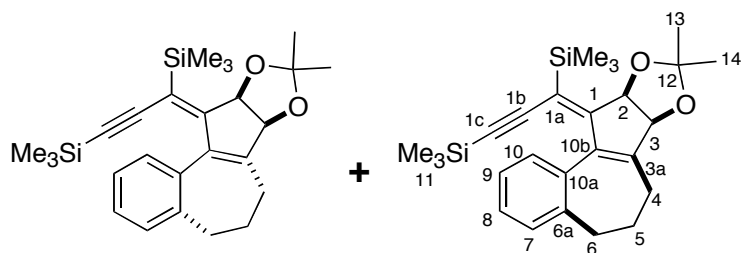
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,28 (m, 1H, H_{arom}); 7,20-7,12 (m, 3H, H_{arom}); 4,78-4,65 (m, 2H, H-2 et H-3); 2,67 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, CH₂); 2,60 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz, CH₂); 2,47-2,34 (m, 1H, CH₂); 2,20-2,01 (m, 4H, 2CH₂ + 2 x OH); 0,31 (s, 9H, H-11); 0,17 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 159,14 (C_{quat}); 152,62 (C_{quat}); 141,77 (C_{quat}); 140,67 (C_{quat}); 134,63 (C_{quat}); 130,13 (C_{arom}); 128,14 (C_{arom}); 127,19 (C_{arom}); 124,96 (C_{arom}); 117,02 (C_{quat}); 107,83 (C_{alkyne}); 105,51 (C_{alkyne}); 75,66 (C-2); 73,56 (C-3); 33,08 (CH₂); 32,15 (CH₂); 23,69 (CH₂); 0,11 (C-11); 0,05 (SiMe₃).

IR (FITR, film): $\nu = 3309$ (br), 2956, 2845, 2105, 1555, 1446, 1317, 1248, 1160, 1111, 934, 843, 760, 635 cm⁻¹.

SM (ESI, ionisation positive 120 eV): calc pour (C₂₃H₃₂O₂Si₂Na)⁺ 419,18, trouvé 419,14.

174. [(1Z)-1-[7bS,10aR]-9,9-dimethyl-6,6-7b,10a-tetrahydrobenzo[4,5]azuleno[1,2-d][1,3]dioxo-11(5H)-ylidene]-3-(trimethylsilyl)prop-2-ynyl(trimethyl)silane



$C_{26}H_{36}O_2Si_2$
Mol. Wt.: 436,73
poudre blanche
rdt : 73 %

- Irradiation thermique

Durée de réaction: 8 heures

Eluant de chromatographie: 10/90 (Et₂O/Hept)

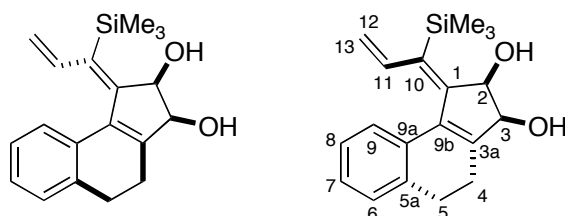
Rf= 0,25 et 0,30 (20/80 Et₂O/Hept) pour les deux atropoisomères

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29-7,24 (m, 1H, H_{arom}); 7,18-7,13 (m, 3H, H_{arom}); 4,77-4,64 (m, 2H, H-2 et H-3); 2,65 (d, 1H, ³J = 8,5 Hz, CH₂); 2,58 (m, 2H, CH₂); 2,45-2,39 (m, 1H, CH₂); 2,20-2,01 (m, 4H, CH₂ + 2 x OH); 1,59 (s, 3H, CH₃); 1,52 (s, 3H, CH₃); 0,29 (s, 9H, H-11); 0,15 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 159,12 (C_{quat}); 152,63 (C_{quat}); 142,52 (C_{quat}); 140,65 (C_{quat}); 134,58 (C_{quat}); 130,15 (C_{arom}); 127,98 (C_{arom}); 127,20 (C_{arom}); 125,99 (C_{arom}); 119,56 (C_{quat}); 107,92 (C_{quat}); 105,33 (C-1b); 99,21 (C-1c); 79,56 (C-2); 76,96 (C-3); 33,21 (CH₂); 32,12 (CH₂); 23,52 (CH₂); 0,13 (C-11); -0,01 (SiMe₃).

SM (ESI, ionisation positive 120 eV): calc pour (C₂₆H₃₆O₂Si₂Na)⁺ 459,21, trouvé 459,26.

175. (1Z,2R,3S)-1-[1-(trimethylsilyl)prop-2-enylidene]-2,3,4,5-tetrahydro-1[H]cyclopenta[e]naphthalene-2,3-diol



$C_{19}H_{24}O_2Si$
Mol. Wt.: 312,48
huile brune
rdt : 59%

- Irradiation sous micro-ondes

Durée de réaction: 20 min à 120°C, puis 30 min à 130°C

Eluant de chromatographie: (50/50 Et₂O/Hept)

Rf: 0,40 (Et₂O/Hex : 70/30)

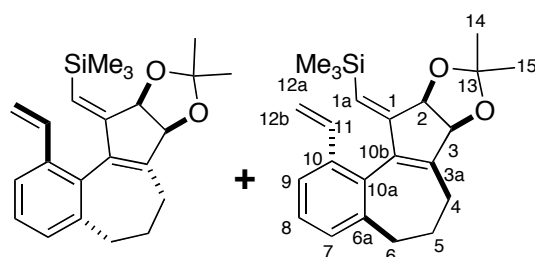
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, 1H, *J*_{ortho} = 7,1 Hz, H-9); 7,27-7,08 (m, 3H, H_{arom}); 6,85 (dd, 1H, *J*_{H-11,H-12} = 11 Hz, *J*_{H-11,H-13} = 17 Hz, maj, H-11 d'un atropoisomère); 6,42 (dd, 1H, *J*_{H-11,H-12} = 11 Hz, *J*_{H-11,H-13} = 17 Hz, min, H-11 de l'autre); 5,64 (dd, 1H, *J*_{H-11,H-13} = 1 Hz, *J*_{H-11,H-12} = 17 Hz, H-12); 5,11 (dd, 1H, *J*_{H-13,H-12} = 1 Hz, *J*_{H-11,H-12} = 11 Hz, H-13); 4,81-4,66 (m, 2H, H-2 + H-3); 2,80-2,39 (m, 6H, CH₂ 2 x OH); 0,32 (s, 9H, SiMe₃ d'un atropoisomère); 0,19 (s, 9H, SiMe₃ de l'autre atropoisomère).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 159,25 (C_{quat}); 155,36 (C_{quat}); 150,75 (C_{quat}); 148,72 (C_{quat});

141,72 (C_{quat}); 141,00 (C_{quat}); 139,95 (C_{quat}); 136,21 (C-11 d'un atropoisomère); 136,18 (C-11 de l'autre atropoisomère); 132,48 (C_{quat}); 131,95 (C_{quat}); 128,25 (CH_{arom}); 127,74 (CH_{arom}); 126,95 (CH_{arom}); 125,44 (CH_{arom}); 123,05 (CH_{arom}); 75,97 (min, C-2 d'un atropoisomère); 74,65 (maj, C-2 de l'autre atropoisomère); 71,36 (min, C-3 d'un atropoisomère); 71,16 (maj, C-3 de l'autre atropoisomère); 33,82 (CH₂); 32,49 (CH₂); 32,11 (CH₂); 23,89 (CH₂); 22,15 (CH₂); -0,22 (SiMe₃); -0,32 (SiMe₃).

SM (ESI, positive ion 180 eV): calc. pour (C₁₉H₂₄O₂SiNa)⁺: 335,1443, trouvé 335,2106.

176. {(Z)-[7bS,10aR]-9,9-dimethyl-1-vinyl-6,6-7b,10a-tetrahydrobenzo [4,5]azuleno[1,2-d][1,3]dioxo-11(5H)-ylidene)methyl}(trimethyl)silane



C₂₃H₃₀O₂Si
Mol. Wt.: 366,57
poudre blanche
rdt : 73%

• Irradiation thermique

Durée de réaction: 8 heures

Eluant de chromatographie: 10/90 (Et₂O/Hept)

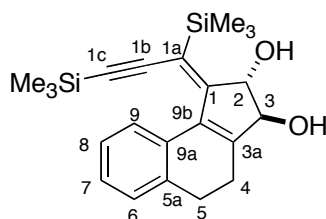
Rf: 0,45 et 0,47 (Et₂O/Hept : 20/80) pour les deux atropoisomères

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, 1H, *J*_{ortho} = 7,6 Hz, H-9); 7,25 (t, 1H, *J*_{ortho} = 7,6 Hz, H_{arom}); 7,18 (d, 1H, *J*_{ortho} = 7,17 Hz, H_{arom}); 6,78 (dd, 1H, *J*_{H-11,H-12a} = 11 Hz, *J*_{H-11,H-12b} = 15,5 Hz, maj, H-11 d'un atropoisomère); 6,45 (dd, 1H, *J*_{H-11,H-12a} = 11 Hz, *J*_{H-11,H-12b} = 15,5 Hz, min, H-11 de l'autre atropoisomère); 5,58 (d, 1H, *J*_{H-11,H-12b} = 15,5 Hz, H-12b); 5,25 (s, 1H, min, H-1a d'un atropoisomère); 5,20 (s, 1H, maj, H-1a de l'autre atropoisomère); 5,10 (d, 1H, *J*_{H-11,H-12a} = 11 Hz, H-11); 4,95-4,73 (m, 2H, H-2 et H-3); 2,76 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz, CH₂); 2,58-1,98 (m, 5H, CH₂); 1,59 (s, 3H, CH₃); 1,46 (s, 3H, CH₃); 0,19 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 157,80 (C_{quat}); 156,43 (C_{quat}); 151,45 (C_{quat}); 149,65 (C_{quat}); 141,77 (C_{quat}); 141,25 (C_{quat}); 141,18 (C_{quat}); 136,74 (C-11 d'un atropoisomère); 136,65 (C-11 de l'autre atropoisomère); 132,48 (C_{quat}); 132,24 (C_{quat}); 129,17 (C_{arom}); 127,52 (C_{arom}); 123,43 (maj, C-9 d'un atropoisomère); 123,54 (min, C-9 de l'autre atropoisomère); 113,50 (maj, C-1a d'un atropoisomère); 112,12 (min, C-1a d'un atropoisomère); 105,24 (C-13); 79,80 (min, C-2 d'un atropoisomère); 79,24 (maj, C-2 de l'autre atropoisomère); 74,52 (min, C-3 d'un atropoisomère); 75,20 (maj, C-3 de l'autre atropoisomère); 33,51 (CH₂); 33,25 (CH₂); 32,37 (CH₂); 32,21 (CH₂); 23,90 (CH₂); 22,56 (CH₃); 22,42 (CH₃); 2,10 (CH₂); 0,62 (SiMe₃).

SM (ESI, ionisation positive 180 eV): calc pour (C₂₃H₃₀O₂SiNa)⁺: 389,19, trouvé 389,16.

177. (1Z,2R,3S)-1-[1,4-bis(trimethylsilyl)but-2-ynylidene]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-cyclopenta[a]naphthalene-1,2-diol



$C_{22}H_{30}O_2Si_2$
Mol. Wt.: 382,64
solide bruns
rdt : 29%

- Irradiation thermique

Durée de réaction: 16 heures

Eluant de chromatographie: 30/70 (Et₂O/Hept)

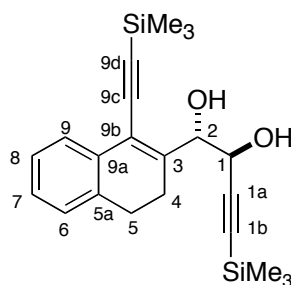
Rf= 0,30 (40/60 AcOEt/Hept)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (d, 1H, J_{ortho} = 7,8 Hz, H-9); 7,33-7,14 (m, 3H, H-8,H-9,H-7); 4,95 (d, 1H, 3J = 13,2 Hz, H-2); 4,70 (d, 1H, 3J = 13,2 Hz, H-3); 2,95-2,74 (m, 2H, CH₂); 2,48-2,42 (m, 4H, CH₂ + 2 x OH); 0,28 (s, 9H, SiMe₃); 0,08 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 159,18 (C-9b); 152,56 (C-3a); 142,72 (C-9a); 140,50 (C-1); 134,58 (C-1a); 130,05 (CH_{arom}); 128,09 (CH_{arom}); 127,18 (CH_{arom}); 124,91 (CH_{arom}); 117,16 (C-5a); 106,25 (C-1b); 105,01 (C-1c); 77,48 (C-2); 73,20 (C-3); 32,65 (C-5); 23,40 (C-4); 0,12 (SiMe₃); -0,18 (SiMe₃).

HRMS (ESI, positive ion 180 eV): calc. pour (C₂₂H₃₀O₂Si₂Na)⁺: 405,1682, trouvé 405,1675.

178. (1R,2R)-4-(trimethylsilyl)-1-{1-trimethylsilyl}ethynyl]-3,4-dihydronaphthalen-2-yl}but-3-yne-1,2-diol



$C_{22}H_{30}O_2Si_2$
Mol. Wt.: 382,64
huile jaune
rdt : 16 %

- Irradiation thermique

Durée de réaction: 16 heures

Eluant de chromatographie: 30/70 (Et₂O/Hept)

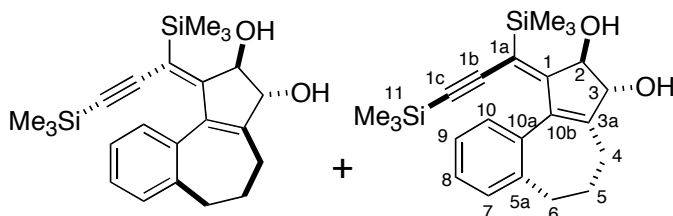
Rf : 0,40 (40/60 AcOEt/Hept)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (d, 1H, J_{ortho} = 7,2 Hz, H-9); 7,28-7,23 (m, 3H, H-8,H-7, H-6); 4,52 (d, 1H, 3J = 9,5 Hz, H-2); 4,15 (d, 1H, 3J = 9,5 Hz, H-1); 2,60-2,52 (m, 2H, CH₂); 2,42-2,36 (m, 4H, CH₂ + 2 x OH); 0,25 (s, 9H, SiMe₃); 0,17 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 138,91 (C-3); 136,37 (C-9a); 132,52 (C-5a); 127,97 (C-9);

126,16 (C-7); 125,13 (C-6); 124,97 (C-8); 117,16 (C-5a); 106,25 (C-alcyne); 104,01 (C-alcyne); 97,19 (C-alcyne); 85,04 (C-alcyne); 78,59 (C-2); 72,19 (C-3); 29,55 (C-5); 26,84 (C-4); 0,12 (SiMe₃); -1,21 (SiMe₃).

179. (1Z,2S,3S)-1-[1,3-bis(trimethylsilyl)prop-2-ynylidene]-1,2,3,4,5,6-heptahydrobenzo[e]azulene-2,3-diol



C₂₃H₃₂O₂Si₂
Mol. Wt.: 396,67
huile jaune
rdt : 36 %

- Irradiation thermique

Durée de réaction: 12 heures

Eluant de chromatographie: 20/80 (Et₂O/Hept)

Rf= 0,33 et 0,38 (60/40 Et₂O/Hept) pour les deux atropoisomères

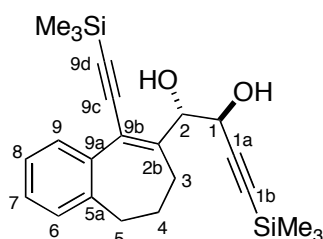
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,25 (m, 1H, H_{arom}); 7,19-7,2 (m, 3H, H_{arom}); 4,88-4,77 (m, 2H, H-2 et H-3); 2,63 (d, 1H, ³J = 8,2 Hz, CH₂); 2,55 (t, 2H, J = 6,2 Hz, CH₂); 2,35-2,33 (m, 2H, CH₂); 2,20-2,01 (m, 4H, CH₂ + 2 x OH); 0,22 (s, 9H, SiMe₃); 0,09 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 159,14 (C_{quat}); 152,65 (C_{quat}); 141,56 (C_{quat}); 139,65 (C_{quat}); 133,25 (C_{quat}); 130,26 (CH_{arom}); 128,14 (CH_{arom}); 127,99 (CH_{arom}); 125,01 (CH_{arom}); 117,10 (C_{quat}); 107,83 (C-1b); 105,51 (C-1c); 75,66 (C-2); 73,56 (C-3); 33,12 (CH₂); 32,18 (CH₂); 23,65 (CH₂); 0,18 (C-11); 0,07 (SiMe₃).

IR (FITR, film): ν = 3299 (br), 2948, 2823, 2088, 1523, 1456, 1312, 1233, 1160, 1111, 760, 635 cm⁻¹.

SM (ESI, ionisation positive 120 eV): calc pour (C₂₃H₃₂O₂Si₂Na)⁺ 419,18, trouvé 419,23.

180. (1R,2R)-4-(trimethylsilyl)-1-{9-[trimethylsilyl]ethynyl}-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-8-yl}but-3-yne-1,2-diol



C₂₃H₃₂O₂Si₂
Mol. Wt.: 396,67
huile jaune
rdt : 16 %

- Irradiation thermique

Durée de réaction: 12 heures

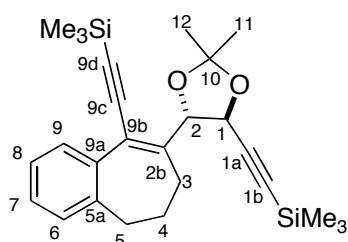
Eluant de chromatographie: 20/80 (Et₂O/Hept)

Rf= 0,45 (60/40 Et₂O/Hept)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (d, 1H, $J_{ortho} = 7,1$ Hz, H-9); 7,30-7,23 (m, 3H, H-8, H-7, H-6); 4,48 (d, 1H, $^3J = 9,1$ Hz, H-2); 4,12 (d, 1H, $^3J = 9,1$ Hz, H-1); 2,58 (d, 2H, $^3J = 8,2$ Hz, CH₂); 2,48 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz, CH₂); 2,20-2,01 (m, 4H, CH₂ + 2 OH); 0,25 (s, 9H, SiMe₃); 0,17 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 138,81 (C-2b); 136,28 (C-9a); 132,69 (C-9b); 128,36 (C-9); 126,18 (C-7); 125,88 (C-8); 124,39 (C-6); 124,19 (C-5a); 104,21 (C-alcyne); 102,31 (C-alcyne); 97,02 (C-alcyne); 85,85 (C-alcyne); 76,77 (C-1); 72,59 (C-2); 29,55 (C-5); 28,25 (C-3); 26,84 (C-4); 0,18 (SiMe₃); -0,98 (SiMe₃).

181. [((4*R*,5*R*)-2,2-diméthyl-5-((triméthylsilyl)éthynyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulén-8-yl)-1,3-dioxolan-4-yl)éthynyl] (triméthylsilane)



C₂₆H₃₆O₂Si₂
Mol. Wt.: 436,73
huile jaune
rdt : 21 %

- Irradiation thermique

Durée de réaction: 12 heures

Eluant de chromatographie: 20/80 (Et₂O/Hept)

Rf : 0,55 (60/40 Et₂O/Hept)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (m, 1H, H-9); 7,25-7,14 (m, 3H, H-8, H-9, H-7); 4,45 (d, 1H, $^3J = 13,1$ Hz, H-2); 4,35 (d, 1H, $^3J = 13,1$ Hz, H-3); 2,60-2,41 (m, 4H, CH₂); 2,20-2,06 (m, 2H, CH₂); 1,62 (s, 3H, CH₃); 1,55 (s, 3H, CH₃); 0,26 (s, 9H, SiMe₃); 0,09 (s, 9H, SiMe₃).

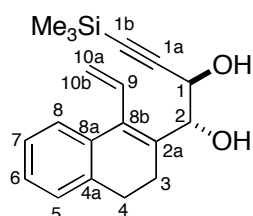
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 138,90 (C-3); 136,35 (C-9a); 132,49 (C-5a); 127,95 (C-9); 126,15 (C-7); 124,86 (C-8); 124,16 (C-6); 116,15 (C-1a); 106,90 (C-12); 106,25 (C-alcyne); 104,01 (C-alcyne); 97,19 (C-alcyne); 85,04 (C-alcyne); 78,59 (C-2); 72,19 (C-1); 38,25 (C-10); 29,45 (C-5); 29,42 (C-3); 28,53 (C-11); 26,84 (C-4); 0,06 (SiMe₃); -1,26 (SiMe₃).

IR (FITR, film): ν = 3800, 2948, 2825, 2112, 1515, 1459, 1306, 1224, 1158, 1109, 760, 635 cm⁻¹.

SM (ESI, ionisation positive 120 eV): calc. pour (C₂₆H₃₆O₂Si₂Na)⁺ 459,72, trouvé 459,50.

HSQC, COSY

182. (1*R*,2*R*)-4-(triméthylsilyl)-1-(1-vinyl-dihydro-3,4-dihydronaphtalén-2-yl)but-3-yne-1,2-diol



C₁₉H₂₄O₂Si
Mol. Wt.: 312,48
huile jaune
rdt : 57 %

- Irradiation thermique

Durée de réaction: 12 heures

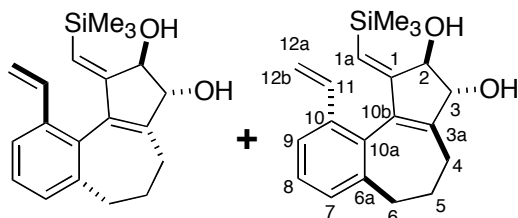
Eluant de chromatographie: 30/70 (Et₂O/Hept)

Rf: 0,47 (Et₂O/Hept : 30/70)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,20 (m, 4H, H_{arom}); 6,78 (dd, 1H, $J_{H-9,H-10a} = 10,5$ Hz, $J_{H-9,H-10b} = 17,1$ Hz, H-9); 5,32 (d, 1H, $J_{H-10a,H-9} = 10,5$ Hz, H-10a); 5,09 (d, 1H, $J_{H-10a,H-9} = 17,0$ Hz); 4,78 (de, 1H, $^3J = 6,6$ Hz, H-2); 4,70 (d, 1H, $^3J = 6,6$ Hz, H-1); 2,68-2,55 (m, 2H, CH₂); 2,22-2,10 (m, 4 H incluant 2x OH); 0,17 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 140,98 (C-2a); 138,03 (C-8b); 137,12 (C-8a); 137,00 (C-4a); 133,20 (C-9); 129,22 (CH_{arom}); 128,78 (CH_{arom}); 127,43 (CH_{arom}); 125,22 (CH_{arom}); 120,01 (C-10); 104,45 (C-1a); 89,99 (C-1b); 72,13 (C-2); 61,82 (C-1); 34,80 (C-3); 32,50 (C-4); -0,16 (SiMe₃).

183. (1Z,2R,3R)-10-ethenyl-1-[(trimethylsilyl)methylidene]-1,2,3,4,5,6-heptahydro-benzo[e]azulène-2,3-diol



C₂₀H₂₆O₂Si
Mol. Wt.: 326,50
poudre jaune
rdt : 35 %

- Irradiation thermique

Durée de réaction: 8 heures

Eluant de chromatographie: 30/70 (Et₂O/Hept)

Rf: 0,40 et 0,42 (Et₂O/Hept : 30/70) pour les deux atropoisomères

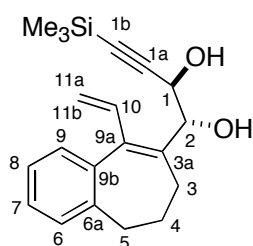
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, 1H, $J_{ortho} = 7,2$ Hz, H-9); 7,34 (t, 1H, $J_{ortho} = 7,2$ Hz, H_{arom}); 7,20 (d, 1H, $J_{ortho} = 7,3$ Hz, H_{arom}); 6,68 (dd, 1H, $J_{H-11,H-12a} = 11,5$ Hz, $J_{H-11,H-12b} = 17$ Hz, maj, H-11 d'un atropoisomère); 6,62 (dd, 1H, $J_{H-11,H-12a} = 11,5$ Hz, $J_{H-11,H-12b} = 17$ Hz, min, H-11 de l'autre atropoisomère); 5,58 (d, 1H, $J_{H-11,H-12b} = 17$ Hz, H-12b); 5,25 (s, 1H, min, H-1a d'un atropoisomère); 5,23 (s, 1H, maj, H-1a de l'autre atropoisomère); 5,09 (d, 1H, $J_{H-11,H-12a} = 11,5$ Hz); 4,90-4,85 (m, 2H, H-2 et H-3); 2,83-2,75 (m, 1H, CH₂); 2,58-1,98 (m, 7H incluant 2x OH); 0,19 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 158,82 (C_{quat}); 156,34 (C_{quat}); 151,39 (C_{quat}); 149,69 (C_{quat}); 141,75 (C_{quat}); 141,34 (C_{quat}); 141,20 (C_{quat}); 136,54 (C-11 d'un atropoisomère); 136,42 (C-11

de l'autre atropoisomère); 132,46 (C_{quat}); 132,24 (C_{quat}); 128,37 (C_{arom}); 127,74 (C_{arom}); 123,38 (min, C-9 d'un atropoisomère); 123,15 (maj, C-9 de l'autre atropoisomère); 113,52 (min, C-1a d'un atropoisomère); 113,06 (maj, C-1a d'un atropoisomère); 79,85 (min, C-2 d'un atropoisomère); 76,66 (maj, C-2 de l'autre atropoisomère); 73,41 (min, C-3 d'un atropoisomère); 73,18 (maj, C-3 de l'autre atropoisomère); 33,48 (CH₂); 33,16 (CH₂); 32,34 (CH₂); 32,21 (CH₂); 23,89 (CH₂); 22,06 (CH₂); 0,62 (SiMe₃).

HRMS (ESI, ionisation positive 180 eV): calc pour (C₂₀H₃₆O₂SiNa)⁺: 349,1600, trouvé 349,1605.

184. (1*S*,2*S*)-4-(trimethylsilyl)-1-(9-vinyl-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-8-yl)but-3-yne-1,2-diol



C₂₀H₂₆O₂Si
Mol. Wt.: 326,50
huile jaune
rdt : 30%

- Irradiation thermique

Durée de réaction: 8 heures

Eluant de chromatographie: 30/70 (Et₂O/Hept)

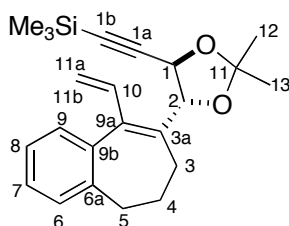
Rf: 0,50 (Et₂O/Hept 30/70)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,22 (m, 4H, H_{arom}); 6,82 (dd, 1H, *J*_{H-10,H-11a} = 11,2 Hz, *J*_{H-10,H-11b} = 17,3 Hz, H-10); 5,33 (d, 1H, *J*_{H-11a,H-11} = 11,2 Hz, H-11a); 5,17 (d, 1H, *J*_{H-11a,H-10} = 17,3 Hz); 4,90 (d, 1H, ³*J* = 8,5 Hz, H-2); 4,82 (d, 1H, ³*J* = 8,5 Hz, H-1); 2,70-2,53 (m, 2H, CH₂); 2,35-2,02 (m, 6 H, CH₂ + 2 x OH); 0,21 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 141,47 (C-3a); 138,57 (C-9b); 137,56 (C-9a); 137,32 (C-6a); 133,45 (C-10); 129,65 (CH_{arom}); 128,62 (CH_{arom}); 127,65 (CH_{arom}); 125,78 (CH_{arom}); 119,69 (C-11); 105,64 (C-1a); 90,52 (C-1b); 72,20 (C-2); 61,95 (C-1); 35,99 (C-5); 31,80 (C-3); 26,25 (C-4); 0,01 (SiMe₃).

IR (FITR, film): ν = 3650, 2944, 2817, 2098, 1524, 1250, 1224, 1158, 1109, 762, 645 cm⁻¹.

185. [((4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-(9-vinyl-dihydro-5*H*-benzo[7] annulen-8-yl)-1,3-dioxolan-4-yl)ethynyl}(trimethyl)silane



C₂₃H₃₀O₂Si
Mol. Wt.: 366,57
poudre jaune
rdt : 19 %

- Irradiation thermique

Durée de réaction: 12 heures

Eluant de chromatographie: 10/90 (Et₂O/Hept)

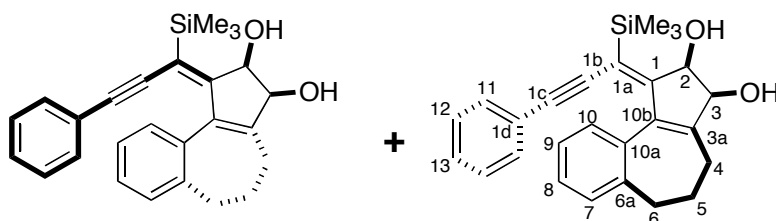
Rf: 0,75 (Et₂O/Hept : 30/70)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,19 (m, 4H, H_{arom}); 6,65 (dd, 1H, $J_{H-10,H-11a} = 11,3$ Hz, $J_{H-10,H-11b} = 17$ Hz, H-10); 5,29 (d, 1H, $J_{H-11a,H-11} = 11,3$ Hz, H-11a); 5,21 (d, 1H, $J_{H-11a,H-10} = 17$ Hz); 5,01 (d, 1H, $^3J = 8,5$ Hz, H-2); 4,92 (d, 1H, $^3J = 8,5$ Hz, H-1); 2,70-2,53 (m, 2H, CH₂); 2,38-2,10 (m, 4H, 2 x CH₂); 1,70 (s, 3H, CH₃); 1,65 (s, 3H, CH₃); 0,19 (s, 9H, SiMe₃),

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 141,42 (C-3a); 138,45 (C-9b); 137,22 (C-9a); 137,20 (C-6a); 133,49 (C-10); 128,85 (CH_{arom}); 128,58 (CH_{arom}); 127,45 (CH_{arom}); 125,60 (CH_{arom}); 110,58 (C-11); 106,45 (C-1a); 91,22 (C-1b); 74,2 (C-2); 63,24 (C-1); 35,98 (C-5); 31,78 (C-3); 26,65 (C-4); -0,05 (SiMe₃).

SM (ESI, ionisation positive 110 eV): calc pour (C₂₃H₃₀O₂SiNa)⁺ 389,19, trouvé 389,17.

186. (1Z,2R,3S)-1-[3-phenyl-1-(trimethylsilyl)prop-2-ynylidene]-1,2,3,4,5,6-heptahydrobenzo[e]azulene-2,3-diol



C₂₆H₂₈O₂Si
Mol. Wt.: 400,58
solide jaune
rdt : 58%

- Irradiation thermique

Durée de réaction: 12 heures

Eluant de chromatographie: 30/70 (Et₂O/Hept)

Rf : 0,30 et 0,35 (60/40 Et₂O/Hept) pour les deux atropoisomères

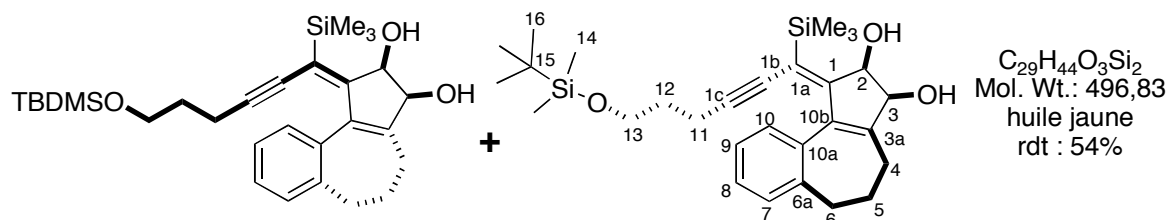
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,08 (m, 8H); 6,66-6,61 (m, 1H, H-10); 4,86-4,72 (m, 2H, H-2 et H-3); 2,79 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, CH₂); 2,69-2,15 (m, 7H, incluant OH); 0,40 (s, 9H, maj, SiMe₃ d'un atropoisomère); 0,12 (s, 9H, min, SiMe₃ de l'autre atropoisomère).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 157,99 (C_{quat}); 152,87 (C_{quat}); 141,72 (C_{quat}); 141,35 (C_{quat}); 140,90 (C_{quat}); 136,52 (C_{quat}); 134,76 (C_{quat}); 131,23 (C_{arom}); 131,13 (C_{arom}); 129,90 (C_{arom}); 129,06 (C_{arom}); 128,38 (C_{arom}); 128,24 (C_{arom}); 127,88 (C_{arom}); 127,79 (C_{arom}); 127,67 (C_{arom}); 127,29 (C_{arom}); 127,17 (C_{arom}); 126,04 (C_{arom}); 125,24 (C_{arom}); 124,14 (C_{arom}); 116,57 (C_{quat}); 102,76 (C-1c); 91,33 (C-1b); 76,37 (C-2); 73,54 (C-3); 33,12 (CH₂); 32,92 (CH₂); 32,30 (CH₂); 32,09 (CH₂); 28,18 (CH₂); 26,77 (CH₂); 23,73 (CH₂); 17,03 (CH₂); 0,39 (SiMe₃); 0,32 (SiMe₃).

IR (FITR, film): ν = 3372 (br), 3064, 3014, 2948, 2845, 2168, 1591, 1549, 1489, 1446, 1398, 1247, 1158, 1109, 1085, 1015, 844, 756, 691 cm⁻¹.

HRMS (ESI, ionisation positive 140 eV): calc pour $(C_{26}H_{28}O_2SiNa)^+$ 423,1756, trouvé 423,1753.

187. (1Z,2R,3S)-1-[6-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-1-(trimethylsilyl)hept-2-ynylidene]-1,2,3,4,5,6-Heptahydrobenzo[e]azulene-2,3-diol



- Irradiation thermique

Durée de réaction: 8 heures

Eluant de chromatographie: 30/70 (Et₂O/Hept) → 50/50 (Et₂O/Hept)

Rf : 0,20 et 0,25 (30/70 Et₂O/Hept) pour les deux atropoisomères

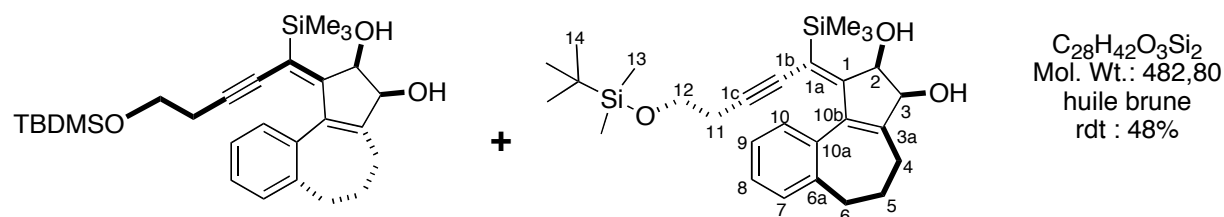
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30-7,14 (m, 4H, H_{arom}); 4,79-4,61 (m, 2H, H-2 et H-3); 3,75 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz, H-13 d'un atropoisomère); 3,35 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz de l'autre atropoisomère); 3,08 (t, 2H, *J* = 8,4 Hz, H-13 de l'autre atropoisomère); 2,75-2,52 (m, 3H); 2,38-2,09 (m, 6H incluant OH et H-11); 1,90-1,63 (m, 2H, H-12 pour les deux formes); 0,87 (s, 9H, H-15); 0,30 (s, 6H, H-14); 0,01 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 150,95 (C_{quat}); 140,65 (C_{quat}); 134,64 (C_{quat}); 129,40 (C_{arom}); 128,08 (C_{arom}); 126,97 (C_{arom}); 125,61 (C_{arom}); 99,22 (C-alkyne); 98,01 (C-alkyne); 75,72 (C-2); 73,46 (C-3); 61,68 (C-12); 33,01 (CH₂); 32,92 (CH₂); 32,30 (CH₂); 32,09 (CH₂); 25,96 (CH₃); 24,05 (CH₂); 23,56 (CH₂); 0,23 (C-14); -5,31 (SiMe₃).

IR (FITR, film): ν = 3402 (br), 3315, 2956, 2856, 2151, 1695, 1610, 1463, 1379, 1292, 1251, 1105, 1007, 959, 839, 758, 666 cm⁻¹.

HRMS (ESI, ionisation positive 140 eV): calc pour $(C_{29}H_{44}O_3Si_2Na)^+$ 519,2727, trouvé 519,2529.

188. (1Z,2R,3S)-1-[5-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-1-(trimethylsilyl)pent-2-ynylidene]-1,2,3,4,5,6-Heptahydrobenzo[e]azulene-2,3-diol



- Irradiation thermique

Durée de réaction: 8 heures

Eluant de chromatographie: 30/70 (Et₂O/Hept) → 50/50 (Et₂O/Hept)

Rf = 0,17 et 0,24 (30/70 Et₂O/Hept) pour les deux atropoisomères

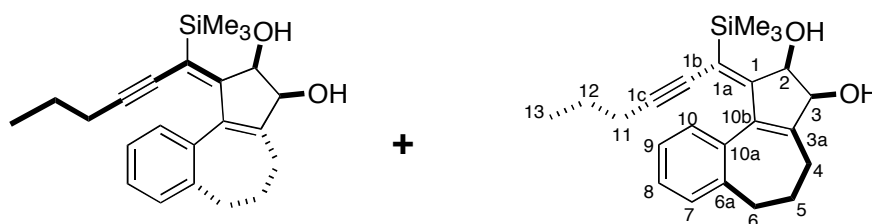
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,16 (m, 4H, H_{arom}); 4,79-4,64 (m, 2H, H-2 et H-3); 3,08 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz, H-12); 2,66-2,56 (m, 3H); 2,43-2,34 (m, 1H); 2,17-2,01 (m, 6H incluant 2 x OH et H-11); 0,85 (s, 9H, H-15); 0,30 (s, 6H, H-14); 0,01 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 151,95 (C_{quat}); 140,65 (C_{quat}); 134,84 (C_{quat}); 129,80 (C_{arom}); 128,08 (C_{arom}); 126,97 (C_{arom}); 124,61 (C_{arom}); 100,22 (C_{alkyne}); 100,01 (C_{alkyne}); 75,72 (C-2); 73,46 (C-3); 61,68 (C-12); 33,01 (CH₂); 32,92 (CH₂); 32,30 (CH₂); 32,09 (CH₂); 25,96 (C-20), 24,05 (CH₂); 23,56 (CH₂); 0,23 (C-13); -5,31 (SiMe₃),

IR (FITR, film): ν = 3402 (br), 3055, 2986, 2685, 2410, 2305, 1646, 1422, 1265, 1047, 895, 742 cm⁻¹.

HRMS (ESI, ionisation positive 140 eV): calc pour (C₂₈H₄₂O₃Si₂Na)⁺ 505,2570, trouvé 505,2476.

189. (1Z,2R,3S)-1-[1-(trimethylsilyl)Hept-2-ynylidene]-1,2,3,4,5,6-heptahydrobenzo[e]azulene-2,3-diol



C₂₃H₃₀O₂Si
Mol. Wt.: 366,57
huile brune
rdt : 75%

- Irradiation thermique

Durée de réaction: 18 heures

Eluant de chromatographie: 30/70 (Et₂O/Hept)

Rf = 0,25 et 0,30 (50/50 Et₂O/Hept) pour les deux atropoisomères

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,14 (m, 4H, H_{arom}); 5,07 (br, 1H, H-2 or H-3 d'un atropoisomère); 4,75-4,70 (m, 2H, H-2 et H-3); 3,08 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz, H-12); 3,02 (br m, 1 H, CH₂ d'un atropoisomère); 2,84 (br m, 1H, CH₂ de l'autre atropoisomère); 2,66-2,56 (m, 3H); 2,62-2,05 (m, 7H incluant 2x OH); 1,77 (t, 2H, *J*_{H-11,H-12} = 6,9 Hz, min, H-11 d'un atropoisomère); 1,62 (q ap, 2H, *J*_{H-11,H-12} = 7,2 Hz, maj, H-11 de l'autre atropoisomère); 1,45-1,26 (m, 2H, H-12); 1,04 (t, 3H, *J*_{H-12,H-13} = 7,1 Hz, min, H-13 d'un atropoisomère); 0,92 (t, 2H, *J*_{H-12,H-13} = 7,1 Hz, maj, H-13 de l'autre atropoisomère); 0,68 (t, 1H, *J* = 7,1 Hz); 0,30 (s, 9H, SiMe₃ d'un atropoisomère); -0,22 (s, 9H, SiMe₃ de l'autre atropoisomère).

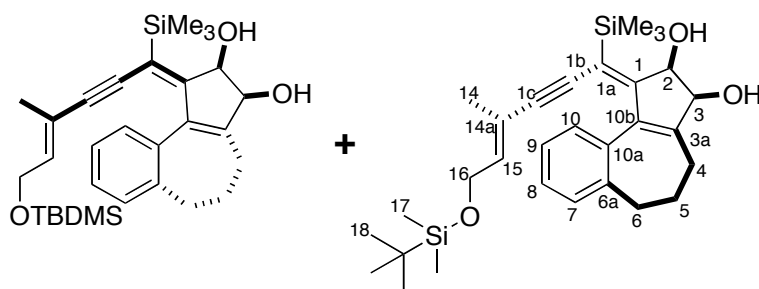
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 156,75 (C_{quat}); 151,63 (C_{quat}); 141,49 (C_{quat}); 141,37 (C_{quat}); 140,61 (C_{quat}); 136,81 (C_{quat}); 134,86 (C_{quat}); 131,09 (C_{arom}); 130,02 (C_{arom}); 128,97 (C_{arom}); 128,15 (C_{arom}); 127,99 (C_{arom}); 127,60 (C_{arom}); 126,75 (C_{arom}); 125,94 (C_{arom}); 124,58 (C_{arom}); 117,79 (C_{quat}); 103,97 (C_{alkyne}); 91 (C_{alkyne}); 75,01 (C-2); 73,45 (C-3); 33,04 (C-6); 32,10 (C-6); 28,14 (min, C-5); 26,75 (maj, C-5); 23,53 (C-4); 22,55 (C-4); 21,81 (C-11); 21,72 (C-11);

17,31 (C-12); 13,65 (C-13); 13,55 (C-13); 0,25 (SiMe₃ d'un atropoisomère); -0,46 (SiMe₃ de l'autre atropoisomère).

IR (FITR, film): $\nu = 3412$ (br), 2947, 2918, 1647, 1263, 1110, 965, 844, 762, 701cm⁻¹,

HRMS (ESI, ionisation positive 200eV): calc pour (C₂₃H₃₀O₂SiNa)⁺ 389,1913, trouvé 389,1904.

190. (1Z,2R,3S)-1-[(4^E)-6-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-methyl-1-(trimethylsilyl)Hept-4-en-2-ynylidene]-1,2,3,4,5,6-heptahydrobenzo[e]azulene-2,3-diol



C₃₀H₄₄O₃Si₂
Mol. Wt.: 508,84
huile jaune
rdt : 23%

- Irradiation sous micro-ondes

Durée de réaction: 3 x 10 min à 130°C

Eluant de chromatographie: (50/50 Et₂O/Hept)

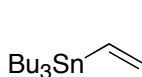
Rf : 0,22 et 0,29 (EtOAc/DCM/Hept 10/30/60) pour les deux atropoisomères

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,29-7,16 (d, 4H, H_{arom}); 5,17 (dt, 1H, $J_{H-15,H-16} = 6,3$ Hz, $J = 1,4$ Hz); 4,81-4,66 (m, 2H, H-2 et H-3); 4,29 (d, 2H, $J_{H-15,H-16} = 9,7$ Hz, min, H-16 d'un atropoisomère); 4,08 (d, $J_{H-15,H-16} = 9,7$ Hz, maj, H-16 de l'autre atropoisomère); 2,67-2,47 (m, 3H); 2,44-2,03 (m, 5H, incluant 2 x OH); 1,56 (s, 3H, H-14 d'un atropoisomère); 1,44 (s, 3H, H-16 de l'autre atropoisomère); 0,87 (s, 9H, H-18); 0,33 (s, 9H, SiMe₃); 0,04 (s, 9H, H-17).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 158,9 (C_{quat}); 157,48 (C_{quat}); 152,38 (C_{quat}); 141,65 (C_{quat}); 140,76 (C_{quat}); 140,26 (C_{quat}); 135,50 (C_{quat}); 134,78 (C_{quat}); 129,77 (CH); 129,00 (CH); 119,55 (CH); 119,07 (CH); 116,86 (CH); 105,33 (C-1b); 88,88 (C-1c); 75,75 (C-2); 73,60 (C-3); 59,99 (C-16); 33,10 (CH₂); 32,74 (CH₂); 32,27 (CH₂); 31,90 (CH₂); 31,42 (CH₂); 30,17 (CH₂); 29,68 (CH₂); 29,35 (CH₂); 25,99 (CH₂); 23,71 (CH₂); 22,67 (CH₂); 18,30 (CH₂); 16,91 (CH₂); 14,10 (CH₂); 0,32; -0,39; -5,16 (SiMe₃).

SM (ESI, ionisation positive 200 eV): calc pour (C₃₀H₄₄O₃Si₂Na)⁺ 531,27, trouvé 531,35.

191. Tributyl(vinyl)stannane



C₁₄H₃₀Sn
Mol. Wt.: 317,10
Liquide incolore
rdt: 55 %

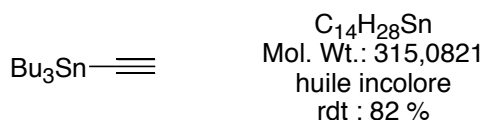
Dans un bicol de 500 mL, sec et sous argon, muni d'un réfrigérant à carboglace et d'une ampoule à addition, réfrigérée à la carboglace, contenant le bromure de vinyle (50g ; 467 mmol ; 1 éq.), est placé le magnésien (12g ; 493 mmol ; 1,06 éq.) dans 300 mL de THF anhydre. On y ajoute quelques cristaux de I₂, puis quelques gouttes de bromure de vinyle sans agiter. On chauffe légèrement jusqu'à observer une légère ébullition, tout en maintenant la température en dessous de 20°C. Le tricol est placé dans un bain de glace et le reste du bromure de vinyle est alors introduit au goutte-à-goutte. Le milieu devient grisâtre et l'on observe la dissolution progressive du magnésium. L'agitation est maintenue pendant 2h à température ambiante, Bu₃SnCl (88 g ; 630 mmol ; 1,3 éq.) dans 50 ml de THF anhydre est alors ajouté au goutte-à-goutte au milieu dilué dans 300 mL de THF anhydre. Le condenseur à carboglace est remplacé par un condenseur à reflux et le mélange est porté à reflux. L'agitation est maintenue pendant 21H. On laisse le milieu revenir à température ambiante, 50 mL de NH₄Cl (sat.) sont ajoutés avec précaution pour hydrolyse (très exothermique) du magnésien en excès. Les sels de magnésien sont alors filtrés et rincés plusieurs fois avec de l'éther. Le filtrat est lavé à l'eau distillée, la phase organique extraite dans Et₂O est séchée sur Na₂SO₄, filtrée. Une première distillation à pression atmosphérique permet d'évaporer les solvants. Une seconde distillation (90°C, 0,5 mmHg) fournit un liquide **191** incolore (74 g ; 232 mmol).

Rf: 0,75 (Et₂O/Hexane 20/80)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,48 (dd, 1H, *J*_{cis} = 14,3 Hz, *J*_{trans} = 20,7 Hz); 6,17 (dd, 1H, *J*_{cis} = 14,3 Hz, *J*_{trans} = 3,8 Hz); 5,68 (dd, 1H, *J*_{trans} = 20,7 Hz ; *J*_{gem} = 3,8 Hz) ; 1,70-1,21 (m, 12H); 1,09-0,75 (m, 15H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 152,96 (CH vinylique); 29,21 (³*J*_{C,Sn} = 20,1 Hz, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 27,34 (²*J*_{C,Sn} = 55,5 Hz, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 13,77 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 9,59 (m, 15H, ¹*J*_{C,Sn} = 319 Hz, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

192. Tri-*n*-butyl(éthynyl)stannane



Dans une tricol d'un litre sec muni d'une ampoule à addition, d'une garde à silica gel est fait buller, *via* un piège réfrigéré pour intercepter l'acétone contenu dans la bouteille d'acétylène, de l'acétylène dans du THF anhydre (400 mL, à 0°C pendant 1 h). A cette solution à 0°C et sous flux d'acétylène, est additionné le *n*-BuLi (110 mL, 169 mmol, 1,3 éq.). Après une heure d'agitation est ajouté goutte-à-goutte le chlorure de tri-*n*-butylétain (42,31 g, 130 mmol, 1 éq.). Le milieu est ensuite placé pendant 12 h sous atmosphère fermée d'acétylène et est laissé sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. De l'eau (100 mL) est alors ajoutée au brut réactionnel, puis est concentré et repris dans du *n*-Heptane (200 mL), lavé à l'eau (100 mL) puis à la saumure (30 mL), séché sur MgSO₄ anhydre, filtré sur célite puis évaporé à sec,

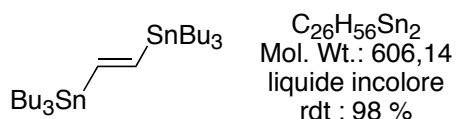
Une distillation (77-79°C, 0,2 mmHg) donne 33,59 g (82 %) d'une huile incolore correspondant à l'alcyne vrai **192**, qui est conservé à -20°C.

Rf: 0,80 (Hexane)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,2 (s, 1H, ≡CH); 1,43-1,63 (m, 6H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 1,29-1,43 (m, 6H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 0,89-0,94 (m, 15H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃),

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 96,80 (≡CH); 88,87 (≡C_{quat}); 28,81 (³J_{C,Sn} = 23,6 Hz, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 26,98 (²J_{C,Sn} = 60,6 Hz, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 13,63 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 10,99 (m, 15H, ¹J_{C,Sn} = 374 Hz, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

193. Trans-1,2-bis(tri-n-butylstannyl)éthylène



Dans un bicol de 250 ml sec, muni d'un réfrigérant et sous argon sont placés le tri-*n*-butylacétylène **192** (6,3 g, 20 mmol, 1 éq.), (8,72 g, 30 mmol, 1,5 éq) d'hydrure de tri-*n*-butylétain et d'AIBN (164 mg, 1 mmoles, 5 mol %). Le milieu est porté à 90°C et après une demi-heure d'agitation il ne reste plus de tri-*n*-butylacétylène (CCM, éluant: hexane, révélateur KMnO₄ à 1% d'eau). Une distillation (158-163°C, 0,075 mmHg) donne 11,88 g (98%) du produit désiré **193** sous forme d'un liquide incolore stable à température ambiante.

Rf = 0,80 (heptane)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,89 (s, 1H, CH vinylique, J_{Sn,H} = 109 Hz); 1,60-1,45 (m, 6H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 1,42-1,23 (m, 6H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 1,42-1,23 (m, 15H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 152,86 (CH vinylique); 29,21 (³J_{Sn,C} = 20 Hz, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 27,34 (²J_{Sn,C} = 52 Hz, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 13,77 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 9,59 (¹J_{Sn,C} = 321 Hz, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

194. (E)-1-Phenyl-(2-tributylstannyl)ethylene



Ce composé **194** est préparé selon le protocole utilisé pour **193** : à partir phenylacetylene (1,65 mL, 15,0 mmol, 1 éq.), de Bu₃SnH (4,00 mL, 15,0 mmol, 1 éq.) et de 2,2'-azobisisobutyronitrile (AIBN; 100 mg, 0,60 mmol, 0,04 éq.). Après purification sur colonne de gel de silice (éluant : hexane) ; 4,54 g (77%) de **194** sont isolés sous forme d'huile jaune.

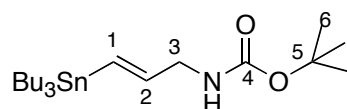
Rf : 0,90 (100% hexanes).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,53-7,31 (m, 5H, H_{arom}); 6,99 (s, 2H, H_{vinylique}); 1,71-1,65 (m,

6H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 1,50-1,43 (m, 6H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 1,12-0,99 (m, 15H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 146,0 (C_{quat}); 138,8 (C_{quat}); 129,4 (CH_{arom}); 128,4 (C_{quat}); 127,5 (CH_{arom}); 126,0 (CH_{arom}); 29,1 (³J_{Sn,C} = 30 Hz, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 27,3 (²J_{Sn,C} = 60 Hz, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 13,2 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 9,60 (¹J_{Sn,C} = 321 Hz, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

195. *Tert*-butyl-(2*E*)-3-(tributylstannyl)prop-2-enylcarbamate



C₂₀H₄₁NO₂Sn
Mol. Wt.: 446,26
huile incolore
rdt : 42 %

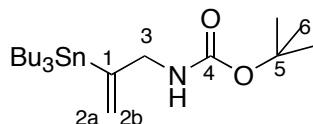
Dans un bicol sec de 25 mL, muni d'une ampoule à addition, sous argon, on place la *N*-Boc-propargylamine (100 mg, 0,64 mmol, 1 éq.) dans 8 mL de THF, Pd(PPh₃)₄ (37 mg, 0,03 mmol, 5 mol%) est ajouté, suivi de Bu₃SnH (240 mg, 0,77 mmol, 1,2 éq) en 1 h. Après la fin de l'addition, la solution est agitée 2 heures puis évaporée à sec. Le résidu est repris dans l'éther (25 mL) et décoloré au charbon actif, filtré sur célite et cocentré, 120 mg de **195** (42%) et 66 mg de **196** (23%) pour sont isolés après colonne sur gel de silice (AcOEt/Hept 3/97). Le rendement totale est de 65%.

Rf: 0,15 (AcOEt/Hept 3/97)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,07 (d, système AB, 1H, J_{H-1,H-2} = 16,9 Hz, H-1); 5,94 (dt, système AB, 1H, J_{H-2,H-1} = 16,9 Hz, J_{H-2,H-3} = 5,5 Hz, H-1); 4,57 (se, 1H, NH); 3,74 (se, 2H, H-3); 1,58-1,21 (m, 21 H); 0,83-0,83 (m, 15H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 157,76 (C-4); 144,22 (C-2); 129,08 (C-1); 79,21 (C-5); 45,99 (C-2); 29,04 (CH₂); 28,36 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 27,25 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 13,67 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 9,41 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

196. *Tert*-butyl-2-(tributylstannyl)prop-2-enylcarbamate

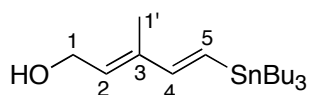


C₂₀H₄₁NO₂Sn
Mol. Wt.: 446,26
huile rdt
rdt : 23 %

Rf: 0,20 (AcOEt/Hept 3/97)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,78 (d, 1H, J_{gem} = 2 Hz, J_{H-3, ¹¹⁷Sn} = J_{H-3, ¹¹⁷Sn} = 128 Hz, H-2a); 5,23 (d, 1H, J_{gem} = 2 Hz, H-2b); 4,52 (se, 1H, NH); 3,89 (se, 2H, H-4); 1,58-1,26 (m, 21 H); 0,96-0,87 (m, 15H),

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 155,51 (C-4); 151,63 (C-2); 124,83 (C-1); 79,16 (C-5); 49,23 (C-2); 29,07 (CH₂); 28,04 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 27,33 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 13,66 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 9,35 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

197. (2E,4E)-3-méthyl-5-(tributylstannyl)penta-2,4-dien-1-ol

C₁₈H₃₆OSn
Mol. Wt.: 387,19
huile verdâtre
67 %

Dans un tricol de 250 mL sec, équipé d'une ampoule à addition et contenant 1,734 g (19,36 mmol, 2,1 éq.) de CuCN en solution dans du THF anhydre (50 mL) à -78°C le tout sous argon sont ajoutés 25 mL (38,72 mmol, 4,2 éq.) de *n*-BuLi (1,55 M dans l'hexane). La solution ramenée à -40°C est agitée pendant 15 min. Au mélange à -78°C sont ajoutés 11,27 g (38,72 mmol, 4,2 éq.) d'hydruure de tri-*n*-butylétain. La solution ramenée à -40°C est agitée pendant 15 min puis est refroidie à -78°C pour y ajouter 886,2 mg (9,219 mmol, 1 éq.) de (2^E)-3-méthylpent-2-en-4-yn-1-ol. Après addition, le brut réactionnel est laissé une heure sous agitation à -30°C. Une fois placé à -10°C, est additionné un mélange de NH₄Cl et d'ammoniac conc, (50 ml et 10 ml respectivement). Les phases organiques réunies après extraction à l'éther (2 x 50 ml) sont lavées à la saumure, traitées au charbon actif, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées sur célite puis évaporées à sec. Une chromatographie flash sur gel de silice, préalablement traité, (éluant: Et₂O/ hexane: 40/60) donne 2,396 g (6,188 mmol, 67%) d'une solution verdâtre correspondant à l'alcool **197** désiré.

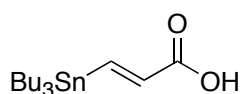
Rf: 0,26 (10/90 Et₂O/Hexane)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 6,57 (d, système AB, 1H, ³J_{AB} = 19,3 Hz); 6,25 (d, système AB, 1H, ³J_{AB} = 19,3 Hz); 5,65 (t, 1H, H-2, ³J_{1,2} = 7,0 Hz); 4,32 (te, 2H, H-1, ³J_{1,2} = 7,0Hz); 1,80 (s, 3H, CH₃); 1,58-1,46 (m, 6H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 1,44-1,26 (m, 6H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 0,96-0,86 (m, 15 H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 150,03 (C-5); 137,50 (C-3); 129,93 (C-4); 128,13 (C-2); 59,35 (C-1); 29,07 (³J_{C,Sn} = 20,8 Hz, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 27,28 (²J_{C,Sn} = 54,7 Hz, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 13,68 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 11,83 (C-1'); 9,43 (¹J_{C,Sn} = 336 Hz, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

IR (CHCl₃): ν = 3690 (F), 3053 (f), 3022 (f), 2927 (f, νC≡C), 2359 (f), 1602 (f), 1378 (f), 1222 cm⁻¹.

SM (IE, 70 eV): m/e (intensité relative) 386 (1) [M⁺]; 370 (1) [(M-OH)⁺]; 331 (100); 275 (51).

198. (2E)-3-(tributylstannyl)acrylic acid

C₁₅H₃₀O₂Sn
Mol. Wt.: 361,11
huile jaune
rdt : 25 %

Le composé **198** est préparé suivant le protocole utilisé pour **197** : à partir d'acide 2-propionique (6,14 g, 8,77 mmol, 1 éq.); de Bu₃SnH (10,85 mL, 40,35 mmol, 4,5 éq.); de *n*-BuLi (14,4 mL, 40,35 mmol, 4,5 éq., 1,57 M dans l'hexane); et de CuCN (1,8g, 20,17 mmol,

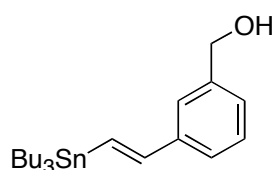
2,25 éq.), Après distillation au four à boule (180°C, 1,5 mmHg) ; 806 mg (25%) de **198** sont obtenus sous forme d'une huile jaune.

Bp: 180°C (1,5 mmHg)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,12 (d, système AB, 1H, ³J_{AB} = 18,4 Hz); 6,14 (d, système AB, 1H, ³J_{AB} = 18,4 Hz); 1,60-1,44 (m, 6H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 1,40-1,25 (m, 6H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 1,00-0,82 (m, 15 H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 149,45 (CH vinylique); 129,06 (CH vinylique); 29,45 (³J_{C,Sn} = 25 Hz, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 27,30 (²J_{C,Sn} = 66 Hz, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 13,70 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 9,39 (¹J_{C,Sn} = 350 Hz, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

199. Tributyl[(E)-2-[3-(hydroxymethyl)phenyl]vinyl]stannane



C₂₁H₃₆OSn
Mol. Wt.: 423,22
huile incolore
rdt : 73 %

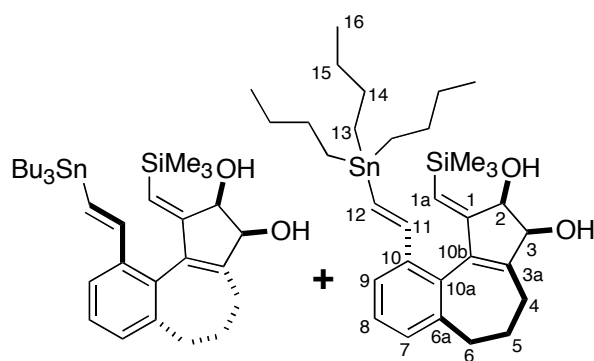
Le composé **199** est préparé suivant le protocole utilisé pour **197** : à partir du 3-éthynylbenzylalcool (1,15 g, 8,77 mmol, 1 éq.); de Bu₃SnH (10,85 mL, 40,35 mmol, 4,5 éq.); de *n*-BuLi (14,4 mL, 40,35 mmol, 4,5 éq., 1,57 M dans l'hexane); et de CuCN (1,8g, 20,17 mmol, 2,25 éq.). Après distillation au four à boule (220°C, 1,5 mmHg) ; 2,70 g (73%) de **199** sont obtenus sous forme d'une huile incolore.

Bp: 220°C (1,5 mmHg)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (d, 1H, J = 7,2 Hz, H_{arom}); 7,24-7,17 (m, 3H, H_{arom}); 6,56 (d, système AB, 1H, ³J_{AB} = 17,2 Hz, CH vinylique); 6,16 (d, système AB, 1H, ³J_{AB} = 17,2 Hz, CH vinylique); 4,80 (s, 2H, CH₂O); 1,60-1,44 (m, 6H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 1,42-1,20 (m, 6H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 0,99-0,84 (m, 15 H, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 149,45 (C_{vinylique}); 137,94 (C_{vinylique}); 129,39 (CH_{arom}); 129,06 (CH_{arom}); 128,07 (CH_{arom}); 126,95 (C_{quat}); 125,56 (CH_{arom}); 123,64 (C_{quat}); 62,92 (CH₂O); 29,02 (³J_{C,Sn} = 31 Hz, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 27,98 (²J_{C,Sn} = 59 Hz, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 13,80 (Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃); 9,98 (¹J_{C,Sn} = 327 Hz, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

200. (1Z,2R,3S)-10-[(E)-2-(tributylstannyl)vinyl]-1-[(trimethylsilyl)methylene]-1,2,3,4,5,6-Heptahydro-benzo[e]azulene-2,3-diol



$C_{32}H_{52}O_2SiSn$
Mol. Wt.: 615,55
huile brune
rdt : 58%

- Irradiation thermique

Durée de réaction: 5 heures

Eluant de chromatographie: 30/70 (Et₂O/Hept) sur gel de silice traitée

Rf= 0,30 et 0,40 (70/30 Et₂O/Hept) pour les deux atropoisomères

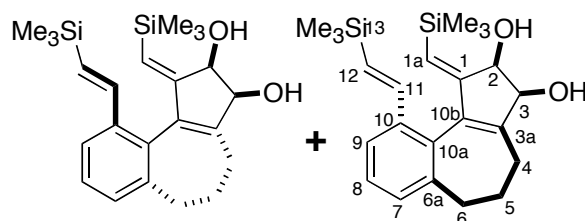
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, H-9); 7,28-7,20 (m, 3H_{arom}); 7,14 (d, *J* = 7,2 Hz); 6,84 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, *J*_{H-117Sn} ≈ *J*_{H-118Sn} = 47 Hz); 6,76 (s, 1H); 5,31 (s, 1H, min H1a d'un atropoisomère); 5,21 (s, 1H, maj, H1a de l'autre atropoisomère); 4,79-4,73 (br m, 2H, H-2 et H-3); 2,84 (br s, 1H, OH); 2,54-2,04 (m, 7H, incluant un OH et H-6, H-5, H-4); 1,61-0,79 (m, 29H, Bu₃Sn); 0,159 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 160,94 (C_{quat}); 159,69 (C_{quat}); 151,26 (C_{quat}); 149,99 (C_{quat}); 145,40; 142,01 (C_{quat} d'un atropoisomère); 141,72 (C_{quat} de l'autre atropoisomère); 137,29; 129,73; 129,44; 128,45; 128,10; 123,49; 123,28; 122,44; 76,49 (C-2 d'un atropoisomère); 75,11 (C-2 de l'autre atropoisomère); 72,06 (C-3 d'un atropoisomère); 71,03 (C-3 de l'autre atropoisomère); 33,90 (CH₂); 33,00 (CH₂); 32,80 (CH₂); 29,52 (CH₂ de Bu₃Sn-); 27,71 (CH₂ de Bu₃Sn-); 24,31 (CH₂); 22,56; 14,34 (CH₂ de Bu₃Sn-); 9,96 (CH₂ de Bu₃Sn-); 0,76 (SiMe₃).

IR (FITR, film): ν= 3383 (br), 3053, 2955, 2928, 2179, 1607, 1560, 1462, 1373, 1248, 1093, 984, 844, 763, 690 cm⁻¹,

HRMS (ESI, ionisation positive 135 eV): calc. pour (C₃₂H₅₂O₂SiSnNa)⁺ 639,2656, trouvé 639,2878.

201 (1*Z*,2*R*,3*S*)-1-[(trimethylsilyl)methylene]-10-[(*E*-2-(trimethylsilyl)vinyl)]-1,2,3,4,5,6-Heptahydro-benzo[*e*]azulene-2,3-diol



$C_{23}H_{34}O_2Si_2$
Mol. Wt.: 398,69
solide jaune
rdt : 30%

- Irradiation thermique

Durée de réaction: 18 heures

Eluant de chromatographie: 60/40 (Et₂O/Hept)

Rf=0,20 et 0,25 (60/40 Et₂O/Hept) pour les deux atropoisomères

RMN ¹H (300 MHz, benzene-*d*₆) δ 7,61 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, H-9); 7,30-7,15 (m, 2H, H-8 et H-7); 6,91 (d, système AB d'un atropoisomère, 1 H, *J*_{H-12,H-13} = 19,1 Hz, H-12); 6,76 (système AB de l'autre atropoisomère, d, 1H, *J*_{H-12,H-13} = 19,1 Hz, H-12); 6,40 (d, système AB d'un atropoisomère, 1H, *J*_{H-13,H-12} = 19,1 Hz, H-13); 6,39 (d, système AB de l'autre atropoisomère, 1H, *J*_{H-13,H-12} = 19,1 Hz, H-13); 5,26 (d, 1H, *J* = 2 Hz, H-1a d'un atropoisomère); 5,18 (s, 1H, H-1a de l'autre atropoisomère); 4,82-4,67 (2 x se, 2H, H-2 et H-3); 2,83 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz, CH₂); 2,55-1,91 (m, 8H, incluant 2 x OH); 0,16 (s, 9H, H-13); 0,10 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 160,94 (C_{quat}); 158,88 (C_{quat}); 151,05 (C_{quat}); 150,18 (C_{quat}); 144,01 (C-11); 142,56 (C_{quat}, d'un atropoisomère); 142,41 (C_{quat} de l'autre atropoisomère); 141,94; 137,73 (C_{quat}); 137,03 (C_{quat}); 133,63 (C_{quat}, maj); 133,53 (C_{quat}, min); 129,36 (C_{arom}); 129,29 (C_{arom}); 128,86 (C-12); 128,55 (C_{quat}); 124,19 (C-10); 122,95 (C-1a d'un atropoisomère); 121,99 (C-1a de l'autre atropoisomère); 76,40 (C-2); 75,26 (C-2); 72,43 (C-3); 72,07 (C-3); 34,32 (CH₂); 33,18 (CH₂); 33,02 (CH₂); 32,80 (CH₂); 24,90 (CH₂); 22,85 (CH₂); 1,04 (SiMe₃); -0,61 (SiMe₃).

IR (FITR, film): ν = 3412 (br), 3055, 2986, 2685, 2305, 1701, 1606, 1421, 1265, 1048, 896, 844, 749 cm⁻¹.

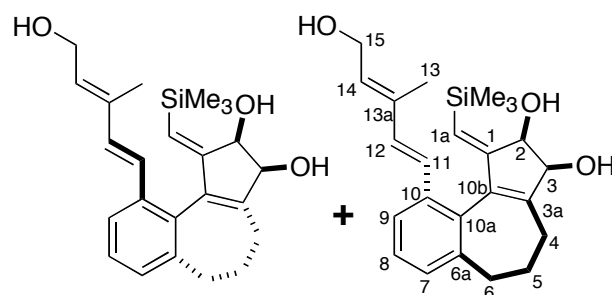
HRMS (ESI, ionisation positive 135 eV): calc pour (C₂₃H₃₄O₂Si₂Na)⁺ 401,1995, trouvé 401,1925.

- Irradiation sous micro-ondes

Durée de réaction: 5 min à 100°C (100 W), puis 5 min à 100°C (200 W), enfin 8 min à 120°C (220 W),

Rdt : 75%

202. (1Z,2R,3S)-10-[(1E,3E)-5-hydroxy-3-methylpenta-1,3-dienyl-1-[(trimethylsilyl)methylene]-1,2,3,4,5,6-Heptahydro-benzo[e]azulene-2,3-diol



C₂₄H₃₂O₃Si
Mol. Wt.: 396,59
huile brune
rdt : 45%

- Irradiation sous micro-ondes

Durée de réaction: 3 x 10 min à 130°C

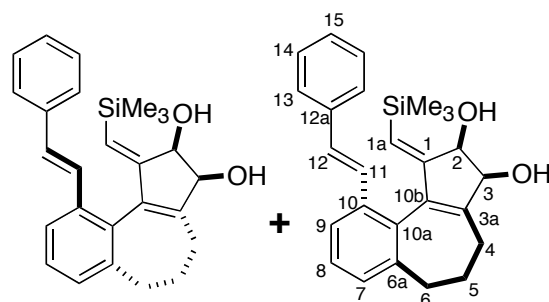
Eluant de chromatographie: (50/50 Et₂O/Hept)

Rf= 0,22 et 0,29 (10/30/60 EtOAc/DCM/Hept) pour les deux atropoisomères

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, H-9); 7,30-7,15 (m, 3H); 6,36 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz); 7,01 (d, 1 H, *J*_{H-12,H-11} = 14,8 Hz, H-11); 5,38 (d, 1H, *J*_{H-12,H-11} = 16,05 Hz, H-12); 5,78 (t, 1H, *J*_{H-14,H-15} = 6,7Hz, H-14); 5,29 (d, 1H, *J* = 1,6 Hz, H-1a d'un atropoisomère); 5,18 (s, 1H, H-1a de l'autre atropoisomère); 4,84-4,69 (m, 2H, H-2 et H-3); 4,34 (d, 2H, *J*_{H-14,H-15} = 6,7Hz, H-15); 2,41-1,91 (m, 8H, incluant OH); 1,83 (s, 3H, H-13 d'un atropoisomère); 1,81 (s, 3H, H-13 d'un atropoisomère); 0,14 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 159,81 (C_{quat}); 141,61 (C_{quat}); 136,34 (C_{quat}); 135,24 (C_{quat}); 132,53 (C_{quat}); 132,35 (CH); 130,49 (CH); 128,34 (CH); 128,09 (CH); 127,87 (CH); 126,92 (CH); 125,55 (CH); 125,06 (CH); 123,51 (CH); 122,50 (CH); 117,14 (CH); 114,73 (CH); 76,22 (C-2); 74,92 (C-2); 71,67 (C-3); 71,48 (C-3); 59,24 (C-15); 33,72 (CH₂); 32,77 (CH₂); 32,54 (CH₂); 32,54 (CH₂); 32,31 (CH₂); 26,44 (CH₂); 24,84 (CH₂); 24,21 (CH₂); 23,45 (CH₂); 22,72 (CH₂); 22,21 (CH₂); 14,15 (C-13); 12,63 (C-13); 0,18 (SiMe₃).

204. (1Z,2R,3S)-10-[(E)-2-phenylvinyl]-1-[(trimethylsilyl) methylene]-1,2,3,4,5,6-Heptahydro-benzo[e]azulene-2,3-diol



C₂₆H₃₀O₂Si
Mol. Wt.: 402,60
solide jaune
rdt : 45 %

• Irradiation thermique

Durée de réaction: 18 heures

Eluant de chromatographie: 60/40 (Et₂O/Hept)

Rf = 0,20 et 0,25 (10/30/60 AcOEt/DCM/Hept) pour les deux atropoisomères

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz, H-9); 7,47-7,16 (m, 9H); 6,95 (d, système AB, 1H, *J*_{H-12,H-11} = 15,9 Hz); 5,38 (d, 1H, *J* = 1,7 Hz, H-1a d'un atropoisomère); 5,26 (s, 1H, H-1a de l'autre atropoisomère); 4,90-4,67 (m, 2H, H-2 et H-3); 2,86 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz, CH₂); 2,59-2,01 (m, 8H, incluant OH); 0,05 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 159,63 (C_{quat}); 157,25 (C_{quat}); 150,69 (C_{quat}); 150,32 (C_{quat}); 142,07 (C_{quat}); 141,68; 141,10 (C_{quat}); 137,74 (C_{quat}); 137,03 (C_{quat}); 128,59 (CH); 128,59 (CH); 128,21 (CH); 128,12 (CH); 127,87 (CH); 127,44 (CH); 126,44 (CH); 123,76 (CH); 123,45; 122,94 (CH); 76,23 (C-2); 74,99 (C-2); 72,39 (C-3); 71,70 (C-3); 33,66 (CH₂); 33,18 (CH₂); 32,77 (CH₂); 32,54 (CH₂); 32,32 (CH₂); 24,13 (CH₂); 22,23 (CH₂); 0,07 (SiMe₃).

IR (FITR, film): ν = 3396 (br), 3059, 2949, 2861, 1703, 1599, 1495, 1451, 1406, 1248, 1105, 967, 843, 777, 739, 694 cm.

HRMS (ESI, ionisation positive 140 eV): calc. pour (C₂₆H₃₀O₂SiNa)⁺ 425,1913, trouvé

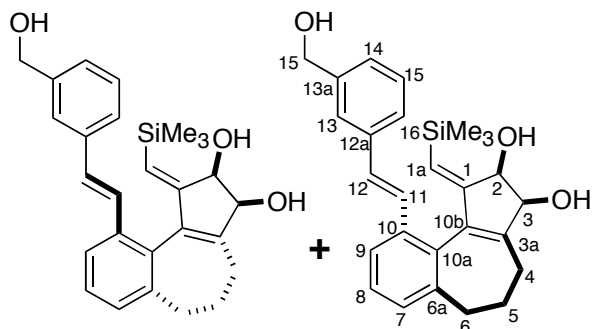
425,1227.

- Irradiation sous micro-ondes

Durée de réaction: 10 min à 130°C (300 W pendant 1min),

Rdt : 75%

205, (1Z,2R,3S)-10-{(E)-2-[3-hydroxymethyl]phenyl}vinyl}-1-[(trimethylsilyl)methylene]-1,2,3,4,5,6-Heptahydro-benzo[e]azulene-2,3-diol



C₂₇H₃₂O₃Si
Mol. Wt.: 432,63
huile jaune
rdt : 61%

- Irradiation thermique

Durée de réaction: 18 heures

Eluant de chromatographie: 30/70 → 70/30 (Et₂O/Hept)Rf = 0,28 et 0,35 (70/30 Et₂O/Hept) pour les deux atropoisomères.

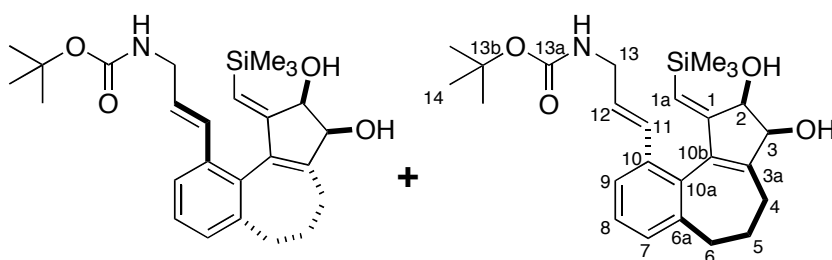
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz, H-9); 7,55 (d, 1H, *J* = 7 Hz); 7,43-7,24 (m, 7H, H_{arom} et H-12, H-13); 7,02 (Système AB, d, 1 H, *J* = 16,1 Hz); 5,43 (d, 1H, *J* = 2Hz, min, H-1a d'un atropoisomère); 5,33 (s, 1H, maj, H-1a de l'autre atropoisomère); 4,86-4,69 (m, 4H, H-2, H-3 et H-15); 2,63-2,04 (m, 8H, incluant OH); 0,14 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 156,75 (C_{quat}); 150,93 (C_{quat}); 150,36 (C_{quat}); 141,61 (C_{quat}); 141,09 (C_{quat}); 137,11 (C_{quat}); 136,57 (C_{quat}); 141,94; 136,52; 136,33 (C_{quat}); 135,34 (C_{quat}); 132,94 (C_{quat}); 131,42 (C_{arom}); 130,99 (C_{arom}); 130,49 (C_{arom}); 129,65 (C_{arom}); 128,55 (C_{arom}); 128,42 (C_{arom}); 128,074 (C_{arom}); 127,81 (C_{arom}); 127,81 (C_{arom}); 127,54 (C_{arom}); 127,32 (C_{arom}); 126,48 (C_{arom}); 125,90 (C_{arom}); 124,27 (C_{arom}); 123,58 (CH); 123,24 (CH); 122,49 (CH); 75,98 (min, C-2 d'un atropoisomère); 74,67 (maj, C-2 de l'autre atropoisomère); 71,60 (min, C-3 d'un atropoisomère); 71,05 (maj, C-3 de l'autre atropoisomère); 63,88 (maj, C-15 d'un atropoisomère); 63,42 (min, C-15 de l'autre atropoisomère); 36,61 (CH₂); 33,59 (CH₂); 33,50 (CH₂); 32,28 (CH₂); 24,66 (CH₂); 24,10 (CH₂); 22,27 (CH₂); 0,11 (SiMe₃).

IR (FITR, film): ν = 3357 (br), 3239, 3059, 2948, 2858, 2157, 1692, 1607, 1507, 1454, 1247, 1170, 1095, 864, 749, 691 cm⁻¹.

HRMS (ESI, ionisation positive 135 eV): calc. pour (C₂₇H₃₂O₃SiNa)⁺ 455,2018, trouvé 455,1959.

206. *tert*-Butyl(*E*)-2-{(1*Z*,2*R*,3*S*)-2,3-dihydroxy-1-[(trimethylsilyl)methylene]-1,2,3,4,5,6-heptahydrobenzo[*e*]azulène-10-yl}vinylcarbamate



$C_{26}H_{37}NO_4Si$
Mol. Wt.: 455,66
huile brune
rdt : 56%

- Irradiation thermique

Durée de réaction: 18 heures

Eluant de chromatographie: 30/70 → 50/30 (Et₂O/Hept)

Rf = 0,35 et 0,38 (50/50 Et₂O/Hept) pour les deux atropoisomères

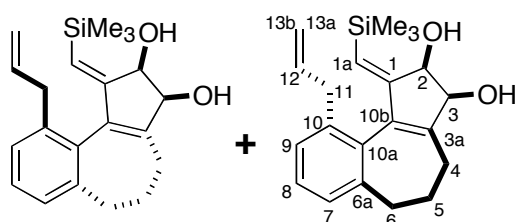
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,37 (m, 1H, H-9); 7,23-7,12 (m, 2H, H-8 et H-7); 6,57 (d, système AB, 1H, *J* = 15,9 Hz, maj, H-11 d'un atropoisomère); 6,36 (d, système AB, 1H, *J* = 15,6 Hz, min, H-11 de l'autre atropoisomère); 6,10-5,92 (m, 2H, H-12, deux atropoisomères); 5,23 (s, 1H, min, H-1a d'un atropoisomère); 5,13 (s, 1H, maj, H-1a de l'autre atropoisomère); 4,85-4,64 (m, 3H, H-2 et H-3); 3,81 (br s, 2H, H-13); 2,72-1,94 (m, 10H, incluant OH); 1,43 (s, 9H, H-13); 0,15 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 165,92 (C_{quat}); 159,31 (C_{quat}); 150,19 (C_{quat}); 141,47 (C-12); 131,41 (C_{arom}); 128,23 (C_{arom}); 128,07 (C_{arom}); 127,61 (C_{arom}); 125,99 (CH); 125,43 (CH); 125,15 (CH); 124,04 (CH); 123,72 (CH); 123,03 (CH); 122,20 (CH); 75,95 (min, C-2 d'un atropoisomère); 74,67 (maj, C-2 de l'autre atropoisomère); 71,38 (min, C-3 d'un atropoisomère); 71,07 (maj, C-3 de l'autre atropoisomère); 45,84 (CH₂); 42,50 (C-13); 33,45 (CH₂); 32,57 (CH₂); 32,34 (CH₂); 32,15 (CH₂); 28,32 (C-13); 23,90 (CH₂); 22,06 (CH₂); 0,19 (SiMe₃).

IR (FITR, film): ν = 3391 (br), 2157, 1651, 1393, 1366, 1259, 1170, 749 cm⁻¹.

HRRMN 1H (ESI, ionisation positive 150 eV): calc. pour (C₂₆H₃₇O₄SiNa)⁺ 478,2390, trouvé 478,2447.

208, (1*Z*,2*R*,3*S*)-10-allyl-1-[(trimethylsilyl)methylene]-1,2,3,4,5,6-heptahydrobenzo[*e*]azulène-2,3-diol (24)



$C_{21}H_{28}O_2Si$
Mol. Wt.: 340,53
solide jaune
rdt : 52%

- Irradiation thermique

Durée de réaction: 20 heures

Eluant de chromatographie: 30/70 (Et₂O/Hept)

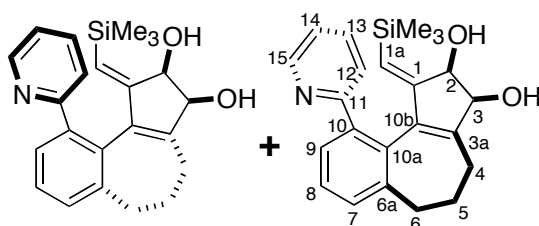
Rf : 0,15 et 0,20 (40/60 Et₂O/Hept) pour les deux atropoisomères

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,13 (m, 3H, H_{arom}); 5,91-5,72 (m, 1H, H-12); 5,29 (d, 1H, *J* = 1,7 Hz, min, H-1a d'un atropoisomère); 5,25 (s, 1H, maj, H-1a de l'autre atropoisomère); 5,64 (d, 1H, *J* = 17Hz), 5,03-4,95 (m, 2H, H-13a et H-13b), 4,78-4,63 (m, 2H, H-1 et H-2), 3,47-3,27 (m, 2H, H-11); 3,04 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz, CH₂); 2,62-1,95 (m, 7H incluant 2 x OH), 0,20 (s, 9H d'un atropoisomère); 0,19 (s, 9H de l'autre atropoisomère).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 159,20 (C_{quat}); 156,30 (C_{quat}); 141,49 (C_{quat}); 138,67 (C_{quat}); 138,14 (C_{quat}); 138,01 (C_{quat}); 137,51 (C_{quat}); 137,18 (C_{quat}); 135,08 (C_{quat}); 132,83 (C_{quat}); 128,08 (C_{arom}); 127,89 (C_{arom}); 127,79 (C_{arom}); 127,75 (C_{arom}); 127,04 (C_{arom}); 126,85 (C_{arom}); 121,85; 121,56; 116,11; 115,39; 75,99 (C-2, min); 74,65 (C-2, min); 71,64 (C-3, min), 69,42; 65,83; 38,09; 37,12; 33,61; 32,77; 32,42; 23,67; 22,03; 15,23; 13,57; 0,22 (SiMe₃).

HRRMN 1H (ESI, ionisation positive 180 eV): calc. pour (C₂₁H₂₈O₂SiNa)⁺: 363,1756, trouvé 363,1570.

209. (1*Z*,2*R*,3*S*)-10-pyridin-2-yl-1-[(triméthylsilyl)méthylène]-1,2,3,4,5,6-heptahydrobenzo[*e*]azulène-2,3-diol



C₂₃H₂₇NO₂Si
Mol. Wt.: 377,55
solide jaune
rdt : 53%

• Irradiation thermique

Les conditions réactionnelles sont identiques mais le [*trans*-dichlorobis(tri-*o*-tolylphosphine)]palladium^{II} est utilisé comme catalyseur,

Durée de réaction: 20 heures

Eluant de chromatographie: 50/50 (Et₂O/Hept)

Rf = 0,15 et 0,20 (50/50 Et₂O/Hept) pour les deux atropoisomères

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (d, 1H, *J*_{H-15,H-14} = 4,9Hz, H-15); 7,69-7,16 (m, 6H, H_{arom}); 7,00-6,85 (m, 2H, H-12 et H-11); 4,79-4,71 (br s, 1H, H-2); 4,77 (s, 1H, H-1a); 4,47 (br s, 1H, H-3); 3,25 (br s, 1H, OH); 2,65-2,07 (m, 7H, incluant 1x OH); -0,13 (s, 9H, SiMe₃).

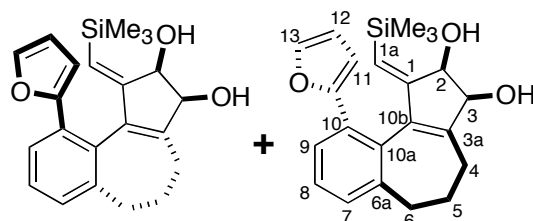
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 160,27 (C_{quat}); 154,99 (C_{quat}); 150,84 (C_{quat}); 149,02 (C-15); 142,23 (C_{quat}); 143,73 (C_{arom}); 142,23 (C_{quat}); 140,56 (C_{quat}); 139,33 (C_{quat}); 136,29 (maj, C-9); 135,46 (min, C-9); 129,60 (C_{quat}); 129,39 (C_{arom}); 128,60 (C_{arom}); 128,24 (C_{arom}); 127,85 (C_{arom}); 124,40 (C_{arom}); 123,50 (C_{arom}); 121,75 (C-14); 121,35 (C_{arom}); 120,60 (C-1a) (C_{arom}), 121,51 (C_{arom}); 76,30 (min, C-3); 75,57 (maj, C-3); 72,71 (maj, C-2); 71,99 (min, C-2); 32,99 (CH₂);

32,63 (CH₂); 26,79 (CH₂); 24,66 (CH₂); 22,33 (CH₂); 17,41 (CH₂); 0,06 (SiMe₃).

IR (FITR, film): $\nu = 3419$ (br), 2924, 2843, 1715, 1630, 1585, 1501, 1382, 1249, 1104, 1069, 775, 666 cm⁻¹.

RMN 1H (ESI, ionisation positive 120 eV): calc. pour (C₂₃H₂₇NO₂SiH)⁺ 378,1889, trouvé 378,1557.

210. (1Z,2R,3S)-10-(2-furyl)-1-[(trimethylsilyl)methylene]-1,2,3,4,5,6-heptahydrobenzo[e]azulène-2,3-diol



C₂₂H₂₆O₃Si
Mol. Wt.: 366,53
huile jaune
rdt : 48%

- Irradiation thermique

Durée de réaction: 5 heures

Eluant de chromatographie: 30/70 (Et₂O/Hept) → 50/50 (Et₂O/Hept)

Rf : 0,25 et 0,30 (50/50 Et₂O/Hept) pour les deux atropoisomères

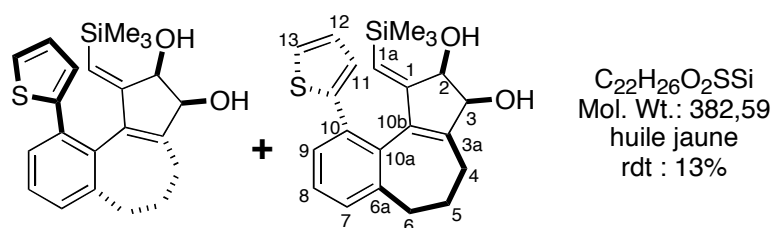
RMN 1H (200,13 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (dd, 1H, $J = 1,94$ Hz, $J = 0,72$ Hz, H-13); 7,39-7,37 (m, 1H, H₉); 7,25-7,20 (m, 4H, H_{arom} et H_{1a}); 6,41 (dd, 1H, $J = 3,18$ Hz, $J = 1,96$ Hz, H-12); 6,41 (dd, 1H, $J = 3,18$ Hz, $J = 0,72$ Hz, H-11); 4,76-4,61 (m, 2H, H-1 et H-2); 2,80 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, CH₂); 2,65-2,39 (m, 4H incluant 2 x OH); 2,30-2,05 (m, 4H); -0,31 (s, 9H).

RMN 13C (75 MHz, CDCl₃) δ 156,24 (C_{quat}); 154,28 (C_{quat}); 150,99 (C_{quat}); 141,23 (C_{quat}); 140,24 (C_{quat}); 140,14 (C_{quat}); 139,26 ; 133,56 (C_{quat}); 132,54 (C_{quat}); 131,19 (C_{quat}); 128,79 (C_{arom}); 128,67 (C_{arom}); 128,14 (C_{arom}); 127,67 (C_{arom}); 125,84 (C_{arom}); 125,64 (C_{arom}); 125,36 (C_{arom}); 125,17 (C_{arom}), 121,51 (C_{arom}); 75,66 (C-2); 71,32 (C-3); 33,39 (CH₂); 32,99 (CH₂); 32,64 (CH₂); 32,55 (CH₂); 25,13 (CH₂); -2,06 (SiMe₃).

IR (FITR, film): $\nu = 3735$, 3402 (br), 2950, 2858, 2685, 1653, 1558, 1541, 1457, 1325, 1247, 1107, 1088, 1016, 945, 889, 841, 764, 669 cm⁻¹.

HRMS (ESI, ionisation positive 180 eV): calc. pour (C₂₂H₂₆O₃SiNa)⁺: 389,1549, trouvé 389,1552.

211. (1Z,2R,3S)-10-thien-2-yl-1-[(trimethylsilyl)methylene]-1,2,3,4,5,6-heptahydrobenzo[e]azulène-2,3-diol



- Irradiation thermique

Durée de réaction: 24 heures

Eluant de chromatographie: 50/50 (Et₂O/Hept)

Rf : 0,30 et 0,35 (50/50 Et₂O/Hept) pour les deux atropoisomères

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,20 (m, 4H, H_{arom} et H-13); 7,00-6,85 (m, 2H, H-12 et H-11); 4,94 (s, 1H, H-1a); 4,73 (dd, 1H, $J_{H-2,H-3} = 14,2$ Hz, $J_{H-2,OH} = 6$ Hz, H-2); 4,56-4,53 (m, 1H, H-3); 3,25 (d, 1H, $J = 9,4$ Hz, CH₂); 2,60-2,20 (m, 7H, incluant 2 x OH); -0,03 (s, 9H, SiMe₃ d'un atropoisomère); -0,05 (s, 9H, SiMe₃ de l'autre atropoisomère).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 157,24 (C_{quat}); 154,21 (C_{quat}); 151,89 (C_{quat}); 143,73 (C_{quat}); 142,24 (C_{quat}); 140,61 (C_{quat}); 140,26 ; 133,74 (C_{quat}); 132,54 (C_{quat}); 132,19 (C_{quat}); 128,79 (CH_{arom}); 128,70 (CH_{arom}); 128,48 (C_{arom}); 127,88 (C_{arom}); 126,84 (C_{arom}); 126,49 (C_{arom}); 125,64 (C_{arom}); 125,36 (C_{arom}); 125,17 (C_{arom}), 121,51 (C_{arom}); 75,33 (C-2); 71,66 (C-3); 34,32 (CH₂); 33,18 (CH₂); 32,64 (CH₂); 32,55 (CH₂); 22,13 (CH₂); 0,06 (SiMe₃).

IR (FITR, film): ν = 3398 (br), 3056, 2935, 1762, 1708, 1441, 1267, 1105, 898, 847, 744, 472 cm⁻¹.

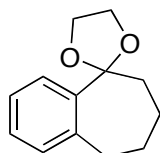
RMN 1H (ESI, ionisation positive 120 eV): calc. pour (C₂₂H₂₆O₂SSiNa)⁺ 405,1320, trouvé 405,1547.

- Irradiation sous micro-ondes

Durée de réaction: 3 x 10 min à 120°C (220 W pendant 2 min)

Rdt : 53%

213. 6,7,8,9-tetrahydrospiro[benzo[7]annulene-5,2'-[1,3]dioxolane]



$C_{13}H_{16}O_2$
Mol. Wt.: 204,26
poudre blanche
rdt : 50 %

Dans un bicol de 25 mL, sont placés la α-benzosubérone (1g, 6,24 mmol, 1éq.), le triéthylorthoformate (1,01g, 6,86 mmol, 1,1 éq.), le 1,2-éthane-diol (1,54g, 24,95 mmol, 4éq.), le tétrabutylammonium tribromide (300mg, 0,6 mmol, 0,1 éq.). Le milieu homogène est agité à température ambiante pendant 2 heures jusqu'à que la réaction n'évolue plus. Le milieu réactionnel jaune est hydrolysé avec 10 mL d'une solution de NaHCO₃ sat, puis extrait avec 2 x 25 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées.

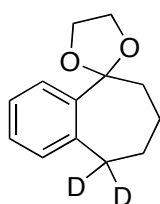
Après purification sur colonne de silice (éluant AcOEt/Hept 5/95) 630 mg de **213** sont obtenus sous forme d'une poudre blanche.

Rf = 0,60 (Et₂O/Hex: 30/70)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,57-7,54 (m, 1H, H_{arom}); 7,21-7,17 (m, 3H, H_{arom}); 4,05 (t, 2H, ³J = 7,0 Hz, CH₂OH); 3,87 (t, 2H, ³J = 7,0 Hz, CH₂OH); 2,99 (dd, 2H, ³J = 7,0 Hz, ³J = 4,0 Hz, CH₂); 2,21-2,19 (m, 2H, CH₂); 2,01-1,96 (m, 4H, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 142,2 (C_{quat}); 136,8 (C_{quat}); 130,0 (C_{quat}); 128,4 (CH_{arom}); 128,2 (CH_{arom}); 127,7 (CH_{arom}); 126,4 (CH_{arom}); 61,6 (CH₂-O); 59,8 (CH₂O); 32,5 (CH₂); 25,2 (CH₂); 22,9 (CH₂); 20,5 (CH₂).

214. 6,7,8,9-tetrahydrospiro[benzo[7]annulene-5,2'-[1,3]dioxolane]d₂



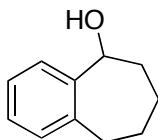
C₁₃H₁₄D₂O₂
Mol. Wt.: 206,28
poudre blanche
rdt : 100%
incorporation 80 %

Dans un bicol de 25 mL, sec et sous argon, sont placés l'acétal (100 mg; 0,49 mmol, 1 éq.), le TMEDA (150 mL, 1 mmol, 2 éq.) dans 10 mL d'éther anhydre à température ambiante. Est ajouté par la suite le *n*-BuLi (730 μL, 1 mmol, 2 éq., 1,36 M dans l'hexane) puis le milieu est chauffé à 40°C pendant 5 h. Le milieu réactionnel est alors refroidi à 0°C et hydrolysé avec 0,5 mL de MeOD et agité pendant 1 h. Les phases organiques sont extraites avec de l'éther (3 x 10 mL) puis sont réunies, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Après purification sur colonne de silice (éluant AcOEt/Hept 50/50) 100 mg (100 %) de **214** sont obtenus sous forme d'une poudre blanche. Les analyses RMN ¹H révèlent une incorporation du deutérium sur la position benzylique par 55 %.

Rf : 0,60 (Et₂O/Hept: 30/70)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,57-7,54 (m, 1H, H_{arom}); 7,21-7,17 (m, 3H, H_{arom}); 4,05 (t, 2H, ³J = 7,0 Hz, CH₂OH); 3,87 (t, 2H, ³J = 7,0 Hz, CH₂OH); 2,99 (dd, 0,45 H, ³J = 7,0 Hz, ³J = 4,0 Hz, CD₂); 2,21-2,19 (m, 2H, CH₂); 2,01-1,96 (m, 4H, CH₂).

215. 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-ol



C₁₁H₁₄O
Mol. Wt.: 162,23
poudre blanche
rdt : 99%

Dans un bicol de 500 mL sont placés l'α-benzosubérone (5g, 31 mmol, 1 éq.) dans 50 mL de MeOH et 0,1 mL d'H₂O, Le borohydrure de sodium (1,5 g, 40,5 mmol, 1,3 éq.) est ajouté par portion et le milieu est agité pendant 16 h à température ambiante, Puis il est dilué dans 200 mL d'eau et la phase organique est extraite avec de l'éther (3 x 100 mL), Les phases

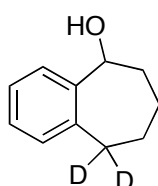
organiques sont réunies et séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées, Le produit **215** est récupéré sous forme d'un solide blanc (5g, 100%) qui sera utilisé tel quel.

Rf : 0,60 (Et₂O/Hex: 30/70)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,53 (dd, 1H, *J*_{ortho} = 7,8 Hz, ³*J* = 4,3 Hz, H_{arom}); 7,27-7,08 (m, 3H, H_{arom}); 4,93 (t, 1H, ³*J* = 5,5 Hz, CHOH); 2,95 (dd, 1 H, ³*J* = 5,5 Hz, ³*J* = 5,5 Hz, CH₂); 2,70 (dd, 1H, ³*J* = 7,5 Hz, ³*J* = 5,5 Hz, CH₂); 2,09-1,70 (m, 6H, CH₂); 1,56-1,45 (m, 1H, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 144,23 (C_{quat}); 140,74 (C_{quat}); 129,44 (CH_{arom}); 126,92 (CH_{arom}); 126,05 (CH_{arom}); 124,54 (CH_{arom}); 73,92 (CHOH); 36,52 (CH₂); 35,69 (CH₂); 27,75 (CH₂); 27,56 (CH₂).

216. 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-ol *d*₂



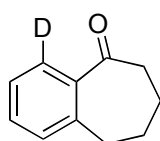
C₁₁H₁₂D₂O
Mol. Wt.: 164,24
poudre blanche
rdt : 100 %
incorporation D : 55%

Dans un bicol de 25 mL, sec et sous argon, sont placés l'alcool **215** (100 mg, 0,61 mmol, 1éq.), le TMEDA (183 mL, 1,22 mmol, 2éq.) dans 10 mL d'éther anhydre à -78°C. Est ajouté par la suite le *n*-BuLi (1,1 mL, 1,52 mmol, 2,5éq., 1,36 M dans l'hexane) puis le milieu est laissé revenir à température ambiante pendant 3 h. Le milieu réactionnel est alors hydrolysé avec 0,6 mL de D₂O puis extrait à l'éther. Les phases organiques sont réunies et séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées, Après purification sur colonne de silice (éluant AcOEt/Hept 5/95) 100 mg (100 %) de **216** sont obtenus sous forme d'une poudre blanche, Les analyses RMN ¹H révèlent une incorporation du deutérium sur la position benzylique par 95 %.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,52 (dd, 1H, *J*_{ortho} = 7,8 Hz, ³*J* = 4,3 Hz, H_{arom}); 7,27-7,08 (m, 3H, H_{arom}); 4,92 (t, 1H, ³*J* = 5,5 Hz, CHOH); 2,95 (dd, 0,05 H, ³*J* = 7,5 Hz, ³*J* = 5,5 Hz, CD₂); 2,70 (dd, 1H, ³*J* = 7,5 Hz, ³*J* = 5,5 Hz, CH₂); 2,09-1,69 (m, 6H, CH₂); 1,56-1,45 (m, 1H, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 144,22 (C_{quat}); 140,75 (C_{quat}); 129,44 (CH_{arom}); 126,90 (CH_{arom}); 126,05 (CH_{arom}); 124,53 (CH_{arom}); 73,92 (CHOH); 36,52 (CH₂); 35,69 (CH₂); 27,75 (CH₂); 27,56 (CH₂).

217. 4-deuterium-6,7,8,9 tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-one



C₁₁H₁₁DO
Mol. Wt.: 161,22
huile jaune
rdt : 100 %
incorp. D : 92 %

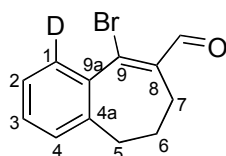
Dans un ballon de 50 mL, sec et sous argon, sont introduits l'α-benzosuberone (1 g, 6,24 mmol, 1éq.), le catalyseur de Crabtree [(cyclooctadiene)(pyridine)

(tricyclohexylphosphine)iridium(I)hexafluorophosphate] (251 mg, 0,31 mmol, 5 mol%) dans 30 mL de CH₂Cl₂ contenant 20 gouttes de D₂O, L'argon est évacué du milieu réactionnel et remplacé par le deutérium puis agité pendant 92 h à température ambiante, Le milieu est hydrolysé avec 30 mL d'une solution saturée de NaHCO₃, puis extrait avec 3 x 50 mL d'Et₂O. Les phases organiques sont recueillies, lavées avec de la saumure, séchées sur Na₂SO₄, et concentrées. Le composé **217** (1g, 100%) est obtenu sous forme d'huile jaune, Le pourcentage d'incorporation du deutérium est évalué par RMN ¹H (92 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, 0,08H, *J*_{ortho} = 11,3 Hz, D); 7,43 (t, 1H, *J*_{ortho} = 11 Hz, H_{arom}); 7,30 (d, 1H, *J*_{ortho} = 11 Hz, H_{arom}); 7,21 (d, 1H, *J*_{ortho} = 11 Hz, H_{arom}); 2,94 (t, 2H, ³*J* = 8,4 Hz, CH₂); 2,74 (t, 2H, ³*J* = 9,9 Hz, CH₂); 1,96-1,76 (m, 4H, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 206,21 (CHO); 141,27 (C_{quat}); 138,77 (C_{quat}); 132,16 (CH_{arom}); 129,65 (CH_{arom}); 126,52 (CH_{arom}); 40,85 (CH₂-CO); 32,52 (CH₂); 25,23 (CH₂); 20,91 (CH₂).

219. 9-bromo-1-deutero-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulene-8-carbaldehyde



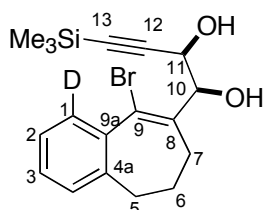
C₁₂H₁₀DBrO
Mol. Wt.: 252,13
huile jaune
rdt : 55 %

Le composé **219** est préparé en utilisant les mêmes conditions préparatoires utilisées avec le produit **166**, à partir de la benzosubérone deutérée **218** (1 g, 6,24 mmol, 1 éq.), de DMF ((2,8 mL, 39,3 mmol, 3,8 éq.) dans 18 mL de CH₂Cl₂ anhydre. Après chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Hept 20:80), nous obtenons ainsi le composé **219** (870 mL, 345 mmol, 55 %) sous forme d'une huile jaune, Le pourcentage d'incorporation du deutérium est évalué par RMN ¹H (92 %) ;

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,22 (s, 1H, CHO); 7,66 (d, 0,08H, *J*_{ortho} = 9 Hz, D₁); 7,35 (d, 1H, *J*_{ortho} = 9 Hz, H_{arom}); 7,25-7,22 (t, 1H, *J*_{ortho} = 11 Hz, H-3); 2,61 (t, 2H, ³*J* = 6,8 Hz, H-7); 2,24 (t, ³*J* = 8,76 Hz, H-5); 2,17 (q, 4H, *J* = 6,87 Hz, H-6).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 192,43 (CHO); 152,5 (C_{quat}); 140,32 (C_{quat}); 138,99 (C_{quat}); 138,37 (C_{quat}); 130,39 (CH_{arom}); 129,58 (CH_{arom}); 128,77 (CH_{arom}); 126,48 (CH_{arom}); 33,68 (CH₂); 31,79 (CH₂); 22,51 (CH₂).

220a. (1R,2S)-1-(1-deutero-9-bromo-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-8-yl)-4-trimethylsilanyl-but-3-yne-1,2-diol



C₁₈H₂₂DBrO₂Si
Mol. Wt.: 380,37
huile jaune
rdt : 28 %

Le composé **220** est préparé selon le protocole utilisé pour le diol **151**, à partir de **35** 3-[(1-

methoxy-1-methyl-ethoxy)-prop-1-ynyl]trimethylsilane (1,1 g, 5,97 mmol, 1,5 éq.), de *n*-BuLi (3,56 mL, 1,5 éq., 1,45 M dans l'hexane) et du carbaldéhyde deutéré **219** (870 mg, 3,45 mmol, 1 éq.) dissout dans 20 mL de THF. Le mélange de deux diastéréoisomères est chromatographié sur gel de silice (AcOEt/DCM/Hex, 5:40:55), pour donner les diols **220a** *anti* (330 mg, 0,66 mmol, 28%) et **220b** *syn* (107 mg, 28 mmol, 9%), dans les proportions 3/1 avec un rendement global de 44 %.

Rf : 0,20 (AcOEt/DCM/Hex: 5:40:55)

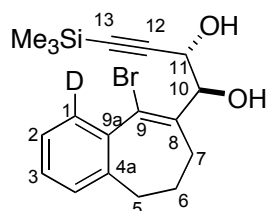
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (d, 0,1H, $J_{ortho} = 7,3$ Hz, D); 7,35-7,14 (m, 3H, H_{arom}); 5,17 (d, 1H, $J_{H-10,H-11} = 8$ Hz, H-10); 4,68 (d, 1H, $J_{H-10,H-11} = 8$ Hz, H-11); 3,09-2,58 (m, 4H); 2,32-1,90 (m, 4H incluant 2 x OH); 0,20 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 140,17 (C-9); 139,54 (C-9a, couplé au deutérium); 129,51 (C_{arom}); 128,23 (C_{arom}); 128,10 (C_{arom}); 125,89 (C_{arom}); 118,86 (C_{quat}); 103,12 (C-13); 92,05 (C-12); 76,62 (C-11); 64,82 (C-10); 34,98 (CH₂); 31,85 (CH₂); 25,73 (CH₂); -0,37 (SiMe₃).

IR (FITR, film): ν = 3394; 3059; 2927; 2857; 2177; 1616; 1452; 1408; 1339; 1250; 1094; 1052; 1014; 899; 845; 762; 685 cm⁻¹.

RMN **1H** (ESI, positive ion 90 eV): calc. pour (C₁₈H₂₂DBrO₂SiNa)⁺ 402,0610, trouvé 401,9705.

220b. (1R,2R)-1-(1-deutero-9-bromo-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulen-8-yl)-4-trimethylsilanyl-but-3-yne-1,2-diol



C₁₈H₂₂DBrO₂Si
Mol. Wt.: 380,37
huile jaune
rdt : 9 %

Rf = 0,25 (AcOEt/DCM/Hex: 5:40:55)

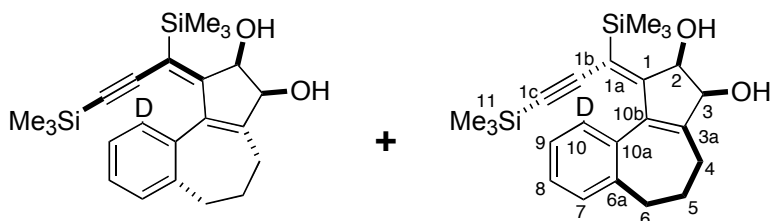
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (d, 0,1H, $J_{ortho} = 7,1$ Hz, D); 7,36-7,18 (m, 3H, H_{arom}); 5,12 (t ap, 1H, $J_{H-10,H-11} = 4,8$ Hz, H-10); 4,67 (t ap, 1H, $J_{H-10,H-11} = 4,8$ Hz, H-11); 2,71-2,58 (m, 4H, CH₂); 2,31-2,03 (m, 4H incluant 2x OH); 0,20 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 140,01 (C-9); 139,9 (C-9a); 129,44 (C_{arom}, coupling with deuterium); 128,45 (C_{arom}); 128,23 (C_{arom}); 126,16 (C_{arom}); 120,81 (C_{quat}); 103,12 (C-11); 92,04 (C-12); 78,04 (C-11); 65,32 (C-10); 34,94 (CH₂); 31,28; (CH₂); 25,34 (CH₂); -0,27 (SiMe₃).

IR (FITR, film): ν = 3402; 2949; 2182; 1698; 1635; 1556; 1454; 1388; 1264; 1059; 977; 851; 755; 683 cm⁻¹.

RMN **1H** (ESI, positive ion 90 eV): calc. pour (C₁₈H₂₂DBrO₂SiNa)⁺ 402,0610, trouvé 401,9697.

221. (1Z,2R,3S)-1-[1,3-bis(trimethylsilyl)prop-2-ynylidene]-10-deutero-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[e]azulene-2,3-diol



$C_{23}H_{31}DO_2Si_2$
Mol. Wt.: 397,68
huile brune
rdt : 47 %

Ce composé **221** a été obtenu selon le mode opératoire général de la cyclocarbopalladation 5-*exo-dig* / activation CH aromatique, à partir diol deutéré **220a** (20 mg, 0,053 mmol, 1 éq.), de $Pd(PPh_3)_4$ (7,5 mg, 0,1 éq.), de tributylstannanylethynylsilane **20** (30 mg, 0,079 mmol, 1,5 éq.) dans le benzène 5 mL. Le mélange d'atropoisomère **221** (10 mg, 47%) est obtenu après purification sur colonne de silice (Et₂O/Hex 30:70), L'incorporation de deutérium est également suivie par RMN ¹H (92 %).

- Irradiation thermique

Durée de réaction: 12 heures

Rf = 0,30 and 0,40 (60/40 Et₂O/Hex) pour les deux atropoisomères

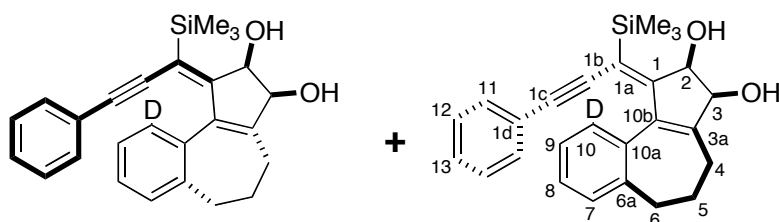
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,18 (m, 3H_{arom}); 4,70 (m, 1H, H-1); 4,59 (m, 1H, H-2); 2,65-2,63 (m, 2H, CH₂); 2,50-2,03 (m, 6H, incluant 2 x OH); 0,31 (s, 9H, H-11); 0,07 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 159,14 (C_{quat}); 156,90 (C_{quat}); 152,62 (C_{quat}); 151,99 (C_{quat}); 141,65 (C_{quat}); 141,43 (C_{quat}); 141,08 (C_{quat}); 137,71 (C_{quat}); 135,41 (C_{quat}); 132,79 (C_{quat}); 132,66 (C_{quat}); 130,66 (C_{arom}); 129,34 (C_{arom}); 128,83 (C_{arom}); 128,58 (C_{arom}); 128,29 (C_{arom}); 128,22; 128,11; 127,86; 127,43; 126,43; 123,44; 123,35; 122,96; 76,22 (C-2 d'un atropoisomère); 74,97 (C-2 de l'autre atropoisomère); 71,69 (C-3 d'un atropoisomère); 71,50 (C-3 de l'autre atropoisomère); 33,64 (CH₂); 32,97 (CH₂); 32,76 (CH₂); 32,51 (CH₂); 30,32; 29,69; 24,12 (CH₂); 22,21 (CH₂); 0,081 (C-11); 0,00 (SiMe₃).

HRMS (ESI, positive ion 120eV): calc. calculé (C₂₃H₃₁DO₂Si₂Na)⁺ 420,1870, trouvé 420,1813.

COSY, NOESY, HMBC, HSQC, RMN du Deutérium

222. (1Z,2R,3S)-1-[3-phenyl-1-(trimethylsilyl)prop-2-ynylidene]-10-deutero-1,2,3,4,5,6-Heptahydrobenzo[e]azulene-2,3-diol



$C_{26}H_{27}DO_2Si$
Mol. Wt.: 401,59
huile jaune
rdt : 37 %

- Irradiation thermique

Durée de réaction: 12 heures

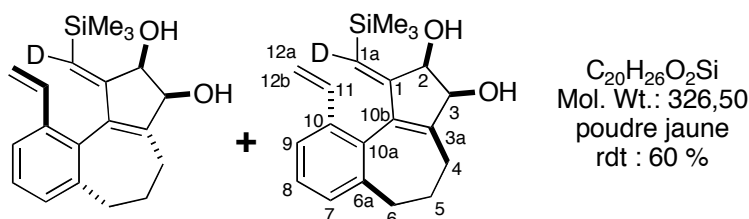
Eluant de chromatographie: 30/70 (Et₂O/Hept)

Rf : 0,30 et 0,35 (60/40 Et₂O/Hept) pour les deux atropoisomères

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,09 (m, 8H); 6,66-6,61 (m, 0,08H, H-10); 4,86-4,72 (m, 2H, H-2 et H-3); 2,79 (me, 1H, CH₂); 2,69-2,15 (m, 7H, 2 x CH₂ + OH); 0,40 (s, 9H, maj, SiMe₃ d'un atropoisomère); 0,13 (s, 9H, min, SiMe₃ de l'autre atropoisomère).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 157,98 (C_{quat}); 152,89 (C_{quat}); 141,69 (C_{quat}); 141,32 (C_{quat}); 140,20 (C_{quat}); 136,51 (C_{quat}); 134,76 (C_{quat}); 131,23 (C_{arom}); 131,06 (C_{arom}); 129,88 (C_{arom}); 129,10 (C_{arom}); 128,30 (C_{arom}); 128,21 (C_{arom}); 127,87 (C_{arom}); 127,79 (C_{arom}); 127,67 (C_{arom}); 127,29 (C_{arom}); 127,17 (C_{arom}); 126,04 (C_{arom}); 125,24 (C_{arom}); 124,14 (C_{arom}); 116,57 (C_{quat}); 102,76 (C-1c); 91,33 (C-1b); 76,37 (C-2); 73,54 (C-3); 33,12 (CH₂); 32,92 (CH₂); 32,32 (CH₂); 32,11 (CH₂); 28,19 (CH₂); 26,77 (CH₂); 23,73 (CH₂); 17,02 (CH₂); 0,32 (SiMe₃); 0,31 (SiMe₃).

223. (1Z,2R,3S)-1-[trimethylsilyl]methylene]-1a-deutero-10-vinyl-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[e]azulene-2,3-diol



Ce composé **223** a été obtenu selon le mode opératoire général de la cyclocarbopalladation 5-*exo-dig* / activation CH aromatique, à partir du diol deutéré **220a** (50 mg, 0,196 mmol, 1 éq.), de Pd(PPh₃)₄ (15 mg, 0,1 éq.), de tributylstannyléthylène **191** (62 mg, 1,5 éq.). Le mélange d'atropoisomère **223** (60 mg, 60%) est obtenu après purification sur colonne de silice (Et₂O/Hex 30:70), L'incorporation de deutérium est également suivie par RMN ¹H (92%).

- Irradiation thermique

Durée de réaction: 12 heures

Rf = 0,33 et 0,35 (Et₂O/Hex: 30/70) pour les deux atropoisomères,

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, 1H, *J*_{ortho} = 7,7 Hz, H-9); 7,28-7,14 (m, 2H, H-7 et H-8); 6,70 (dd, 1H, maj, *J*_{H-11,H-12a} = 10,9 Hz, *J*_{H-11,H-12b} = 17,4 Hz, H-11 d'un atropoisomère); 6,57 (dd, 1H, min, *J*_{H-11,H-12a} = 10,9 Hz, *J*_{H-11,H-12b} = 17,4 Hz, H-11 de l'autre atropoisomère); 5,63 (d, 1H, *J*_{H-11,H-12b} = 17,4Hz, H-12b); 5,20 (s, 0,1H, H-1a); 5,13 (2x d ap t, 1H, *J*_{H-11,H-12a} = 10,9 Hz, H-12a des deux atropoisomères); 4,83-4,63 (m, 2H, H-1 and H-2); 2,77 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz, CH₂); 2,53-2,06 (m, 7H, incluant OH); 0,15 (s, 9H, SiMe₃),

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 159,63 (C_{quat}); 157,25 (C_{quat}); 150,69 (C_{quat}); 150,32 (C_{quat});

142,17 (C_{quat}); 141,62; 140,90 (C_{quat}); 137,52 (C_{quat}); 137,03 (C_{quat}); 128,51 (CH); 128,59 (CH); 128,21 (CH); 127,99 (CH); 127,87 (CH); 127,44 (CH); 123,76 (CH); 123,45; 122,94 (CH); 76,23 (C-2); 74,99 (C-2); 72,41 (C-3); 71,58 (C-3); 33,66 (CH₂); 33,15 (CH₂); 32,69 (CH₂); 32,54 (CH₂); 32,32 (CH₂); 24,09 (CH₂); 22,23 (CH₂); 0,07 (SiMe₃),

IR (FITR, film): ν = 3410; 2945; 2927; 2845; 1703; 1410; 1249; 1096; 950; 843; 750 cm⁻¹,

HRMS (ESI, positive ion 160 eV): calculé for (C₂₀H₂₅DO₂SiNa)⁺: 350,1661, trouvé 349,1731.

COSY, NOESY, HMBC, HSQC, RMN du Deutérium

Publications et Communications

Publications

Bour, C.; Suffert, J., Cyclocarbopalladation: Sequential Cyclization and C-H Activation/Stille Cross-Coupling in the Pd-5-*Exo-Dig* Reaction, *Org. Lett.* **2005**, 7, 653-65.

Mota, A. J.; Dedieu, A.; **Bour, C.;** Suffert, J., Cyclocarbopalladation Involving an Unusual 1,5-Palladium Vinyl to Aryl Shift as Termination Step: Theoretical Study of the Mechanism, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7171-7182.

Bour, C.; Suffert, J., 4-*exo-dig* cyclocarbopalladation: a straightforward synthesis of cyclobutanediols from acyclic γ -bromopropargylic diols under microwave irradiation conditions, *Euro. J. Org. Chem.*, **2006**, 6, 1390-1395.

Bour, C.; Blond, G.; Salem, B.; Suffert, J., 4-*exo-dig* and 5-*exo-dig* Cyclocarbopalladations: an expeditious solution toward molecular complexity? *Tetrahedron*, **2006**, 62, 10567-10581.

Communications Orales et Poster

Bour. C., Cyclisation Intramoléculaire par cyclocarbopalladation-5-*exo-dig* et Migration d'hydrogène substrat-dépendant pour l'Elaboration de Squelettes Carbonés Tricycliques (Partie I), Sept. **2004**, Journée IFR 85, Strasbourg.

Bour. C., Cyclocarbopalladation-5-*exo-dig* et migration d'hydrogène substrat-dépendant, Fev. **2005**, Swiss Snow Symposium, Stechelberg

Bour. C., Cyclisation Intramoléculaire par cyclocarbopalladation-5-*exo-dig* et Migration d'hydrogène substrat-dépendant pour l'Elaboration de Squelettes Carbonés Tricycliques (Partie II), Mai. **2005**, Semaine d'études de Chimie Organique 42, Urrugne

Gaëlle Blond, Christophe Bour, Bahaâ Salem, Jean Suffert[#]. *A New Pd-Catalyzed Cascade Reaction to the Synthesis of Exotic Polycycles*, Juin **2006**, French American Chemical Society XI, Paris.

Membre du comité d'organisation de la SECO 43, Fréjus, Mai **2006**

Les réactions de catalyse au palladium appliquées en synthèse organique sont loin d'avoir été totalement explorées. L'utilisation de stratégies de cyclisation palladocatalysée pour élaborer de nouveaux squelettes carbonés polycycliques, et ceci de manière régiosélective et stéréosélective, s'est avérée très efficace par le passé. Les réactions de cyclisations intramoléculaires, qui conduisent à l'attaque de triples liaisons par ces espèces organopalladiées, sont d'une efficacité redoutable. Dans la majorité des cas, l'initialisation des réactions par cyclocarbopalladation de type de *5-exo-dig*, *6-exo-dig*, *7-exo-dig*, sont terminées par le couplage direct d'espèces organométalliques ou de nucléophiles. Au cours de cette étude, nous avons entrepris le développement de nouvelles méthodologies de cyclocarbopalladation en partant de substrats très simples. Les principales investigations ont été effectuées sur la réaction tandem de cyclocarbopalladation *4-exo-dig* et *5-exo-dig*. Nos travaux initiaux se sont focalisés sur la réaction tandem de cyclocarbopalladation *4-exo-dig* suivi d'un couplage de Stille pour obtenir des cyclobutanes polyfonctionnalisés retrouvés dans un grand nombre de substances biologiques. Les étendues de cette réaction et ses limites ont été ensuite entreprises avec succès. D'autres approches ont été considérées afin d'ajouter un élément à la séquence réactionnelle. Il est tout à fait possible de commencer par la cyclocarbopalladation *4-exo-dig* et de terminer par un couplage de Suzuki ou une réaction de Heck intramoléculaire. En parallèle, et aux vues des résultats antérieurs sur la cyclocarbopalladation *5-exo-dig*, nous avons combiné cette dernière avec une activation CH aromatique. Au départ des diols β -bromo-propargyliques aromatiques, des produits de substitution aromatique ont été obtenus. La migration 1,5 du palladium par activation CH explique de tels résultats sans précédent dans la littérature. Une recherche de ses limites et de ses étendues a permis de découvrir la substrat-dépendance de cette réaction. Cette étude a été complétée par des calculs de modélisation moléculaires des espèces organométalliques. Elle a permis de comprendre le mécanisme réactionnel de la migration 1,5 de palladium par activation CH aromatique.

Mots clés : cyclocarbopalladation, activation CH aromatique, migration 1,5 du palladium, irradiation sous micro-ondes.

The design and elaboration of complex molecules from simple starting material in the minimum of operations is today one of the most challenging goal in organic synthesis. The need of the discovery of new methodologies is necessary. Towards this end, the use of transition metal-catalyzed processes has become a powerful tool for the construction of sensitive and functionalized polycyclic molecules. In particular, the cyclocarbopalladation has emerged as a potentially general and versatile synthetic method for the preparation of complex polycyclic systems, in a one-pot operation. Palladium catalyzed multistep cascades are especially noteworthy in terms of atom economy, stereocontrol and overall efficiency. Moreover, it is used to form carbon-carbon bond that would be much more difficult even impossible to build with conventional organic reagent alone. The potential of the palladium catalyzed process has not yet been fully explored. In this context, we report herein our investigations in the study of an unprecedented cascade reaction involving a *4-exo-dig* and a *5-exo-dig* cyclocarbopalladation. Our initial studies recently focused on a rare *4-exo-dig* cyclocarbopalladation through a palladium catalysis using stannylated reagents as the terminating trapping species. The scope and limitations have been explored. Considering the results obtained with the *5-exo-dig* cyclocarbopalladation, our attention next focused on an aromatic CH activation processing. Starting from β -bromo-propargylic diols, new compounds with an aromatic substitution have been formed. The formation of these products resulted from a 1,5 palladium shift by CH activation. Scope and limitations have been also explored and we discovered that the regioselectivity of final vinylic stannane partner is totally dependent of the substrate. This studies has been completed by a theoretical part for understanding the mecanism of the reaction.

Keywords: cyclocarbopalladation, CH activation, 1,5 palladium shift, microwaves irradiation