



THÈSE

présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR STRASBOURG I

Discipline : Chimie Organique

par Catherine HULOT

**Réactions de cyclisation en cascade :
un nouvel accès à des structures polycycliques exotiques
[4.6.4.6]fenestradiènes *versus* cyclooctatriènes**

Soutenue publiquement le 5 décembre 2008 devant la commission d'examen :

Pr. Janick ARDISSON (Université Paris Descartes)	Rapporteur externe
Pr. Françoise COLOBERT (ECPM Strasbourg)	Rapporteur interne
Pr. Armin de MEIJERE (Georg-August-Universität Göttingen)	Rapporteur externe
Pr. Max MALACRIA (Université Paris VI)	Examineur externe
Dr. Gaëlle BLOND (Université Strasbourg I)	Membre invité
Dr. Jean SUFFERT (Université Strasbourg I)	Directeur de thèse

Laboratoire de Pharmacochimie de la Communication Cellulaire (UMR 7175, LC1)



THÈSE

présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR STRASBOURG I

Discipline : Chimie Organique

par Catherine HULOT

**Réactions de cyclisation en cascade :
un nouvel accès à des structures polycycliques exotiques
[4.6.4.6]fenestradiènes *versus* cyclooctatriènes**

Soutenue publiquement le 5 décembre 2008 devant la commission d'examen :

Pr. Janick ARDISSON (Université Paris Descartes)	Rapporteur externe
Pr. Françoise COLOBERT (ECPM Strasbourg)	Rapporteur interne
Pr. Armin de MEIJERE (Georg-August-Universität Göttingen)	Rapporteur externe
Pr. Max MALACRIA (Université Paris VI)	Examineur externe
Dr. Gaëlle BLOND (Université Strasbourg I)	Membre invité
Dr. Jean SUFFERT (Université Strasbourg I)	Directeur de thèse

Laboratoire de Pharmacochimie de la Communication Cellulaire (UMR 7175, LC1)

À Guillaume,
À mes parents,
À mon frère,
À ma sœur.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le Dr Jean Suffert de m'avoir accueillie dans son laboratoire pour ces trois années de thèse, et de m'avoir guidée tout au long de ce travail. Je le remercie de m'avoir confié un sujet aussi passionnant et captivant. Je le remercie également d'avoir été disponible pour la moindre question, et de m'avoir fait partager toutes ses connaissances et son expérience, toujours avec le sourire et un mot d'humour.

Je ne remercierai jamais assez le Dr Gaëlle Blond pour son soutien et sa confiance sans faille. En plus de ses précieux conseils du point de vue scientifique, qui ont permis de faire avancer ma thèse à grand pas, elle a toujours gardé sa bonne humeur, son dynamisme impressionnant et son enthousiasme communicatif. Que de fous rires ! Elle m'a appris à être efficace au quotidien. Un très très grand merci également pour son extrême disponibilité. Parmi les excellents souvenirs, un moment reste ainsi gravé dans ma mémoire : notre dernière répétition avant ma première communication orale à Palaiseau sur mes travaux de thèse.

Je tiens à remercier chacun des membres du jury, les Prs Janick Ardisson (Université Paris Descartes), Françoise Colobert (ECPM Strasbourg), Armin de Meijere (Université Georg-August Göttingen) et Max Malacria (Université Paris VI), de me faire bénéficier de leur expertise en acceptant de juger ce travail et de consacrer du temps à l'examen de ce manuscrit.

Je remercie également le Pr Peter Schreiner et Shadi Amiri (Université Justus-Liebig Giessen), pour leur collaboration fructueuse et très enrichissante concernant la partie théorique de ce manuscrit. Je les remercie de m'avoir permis de passer quelques jours très sympathiques dans leur équipe.

J'aimerais ensuite remercier les anciens du laboratoire, tout d'abord les Drs Bahaâ Salem et Christophe Bour pour avoir initié ces travaux de recherche. J'en profite pour remercier également Christophe pour son aide et les bons moments durant ma première année de thèse. J'ai également eu le plaisir de travailler aux côtés du Dr Carmen Maieranu, lors de ma deuxième année de thèse. Je tiens à la remercier vivement pour ses conseils et astuces scientifiques, tels que l'utilisation des colonnes de chromatographie, pour tous les moments très sympathiques et pour nos goûts musicaux communs. J'ai beaucoup apprécié sa chimie roumaine, avec le « brout » de réaction ! Je remercie également Régis, alias Réglisse, pour toutes nos discussions et tous nos nombreux délires durant ces années de thèse. Que ces quelques lignes leur expriment toute mon amitié. Merci également à Dimitry, Loïc, Paco, Enrique pour l'ambiance sympathique du laboratoire... Je remercie également les étudiants actuels du laboratoire, tout d'abord Aïcha, pour sa sympathie et ses nombreux cours d'allemand, quel dommage que nous n'ayons pas travaillé ensemble plus longtemps ! Merci également à Sophie, Mathieu, Thomas et en particulier Etienne qui a toujours trouvé le temps pour m'aider du point de vue informatique, de même que le Dr Nicolas Girard. Je tiens également à remercier les permanents du laboratoire, Angèle pour les discussions sympathiques et son aide, et le Dr André Mann pour sa disponibilité et ses conseils scientifiques.

Merci à Cyril, Pascale, Patrick et au Dr Bruno Didier, ainsi que toutes les autres personnes qui m'ont apporté une aide technique tout au long de ces années. Merci aux Drs Jean Peluso et Christian Muller pour leur contribution au niveau de la biologie. Merci également à Françoise et Marianne pour leur aide du point de vue administratif. Merci à tous les membres de l'UMR 7175 et de la faculté de pharmacie, en particulier à Pascal, Alexandre, Pascaline, Arthur, Ricardo, Phanélie et Clément, ainsi qu'aux personnes du laboratoire du Dr Wagner, notamment à Cynthia pour sa sympathie et pour la semaine passée ensemble à la SECO. Un grand merci au Dr Alexandre Specht pour ses conseils scientifiques et son aide, au Dr Karine Alarcon pour nos discussions, ainsi qu'aux autres membres du laboratoire du Pr Goeldner, en particulier Portia. Merci également au Dr Jean-Marc Weibel pour sa sympathie, et pour l'éthanolamine !

Je tiens à remercier aussi les Drs Viviane Van Dorsselaer et Franz Lorgé, ainsi que Véronique Rougean pour les moments forts sympathiques et très enrichissants passés à Sanofi-Aventis durant mon stage de maîtrise. Ce stage a été décisif dans mon envie de continuer dans la recherche. Merci à Franz pour la rigueur et l'organisation qu'il m'a inculquées.

Merci également aux amis : Maher alias Mac, mon meilleur ami, ancien trinôme de chimie du DEUG, qui m'a montré notamment comment on pouvait s'amuser en chimie, ainsi que sa petite famille Tatiana et Yannis ; Carole alias ma folle, mon amie depuis notre rencontre mémorable lors du premier jour du DEUG ; le Dr Aurélie Guenet et Mathieu l'autre fan du PSG bien malheureux ! pour nos supers soirées animées ; le Dr Ludivine Fetzer, pour son écoute et nos discussions de thésardes ; Cécile alias Cess, que de chemin parcouru depuis le CP ! et Fabrice ; Caro, pour tous nos délires ; Marion et Hervé alias Pinpon Pro, qu'ils reçoivent toute mon estime ; le Dr Djalil Coowar et le Dr Mazen Hanbali, pour leur aide lors de mon DEA. Pour finir, un petit clin d'œil à mon petit chat Molybdène !

Je souhaite remercier profondément mon père, ma mère, mon frère et sa copine Marine, et bien entendu ma soeurette, pour m'avoir soutenue et comprise tout au long de ce travail. Sans eux, rien de tout cela n'aurait été possible ! Je pense que le fait de cotoyer des spectromètres RMN Bruker dès mon plus jeune âge avec mon père m'a probablement poussée dans cette direction ! Ils m'ont encouragé tout au long de ma scolarité. Que cette thèse leur soit dédiée. Merci aussi à mes grands-parents, qui ont toujours eu confiance en moi, ainsi qu'à toute ma famille.

Je ne pourrais pas terminer sans remercier du fond du cœur Guillaume, pour son amour et sa présence dès la première année de DEUG. Merci tout simplement d'être à mes côtés. Je suis heureuse qu'on puisse vivre l'aventure de nos deux thèses ensemble, chacun dans son domaine. Un grand merci également pour son aide informatique durant cette rédaction, sans lui, le manuscrit ne serait pas ce qu'il est actuellement. Je ne compte plus les heures qu'il a passées à m'aider ! Que cette thèse lui soit dédiée. Je tiens également à remercier son père pour son soutien indéfectible, son frère, et je pense très fort à sa mère qui a toujours cru en nous et qui, je l'espère, est fière de nous de là-haut.

Abréviations et symboles

Å	angström	FDA	food and drug administration
Ac	acétyle	FT-IR	infrarouge à transformée de Fourier
AcOEt	acétate d'éthyle	g	gramme
AIBN	2,2-azobisisobutyronitrile	g.mol ⁻¹	gramme par mole
Ar	aryle	h	heure
arom	aromatique	hfacac	hexafluoroacétylacétonate
AsPh ₃	triphénylarsine	HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
BER	borohydrure exchange resine	HMPA	hexaméthylphosphoramide
BHT	3,5-di- <i>tert</i> -butyl-4-hydroxytoluène	HOMO	highest occupied molecular orbital
Bn	benzyle	HRMS	high resolution mass spectra
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle	HSQC	heteronuclear single quantum coherence
BSA	<i>N,O</i> -bis(triméthylsilyl)acétamide	Hünig	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
i-Bu	iso-butyle	Hz	hertz
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butyle	Im	imidazole
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle	IR	infrarouge
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyllithium	j	jour
<i>n</i> -Bu ₃ N	<i>n</i> -tributylamine	K _i	constante d'inhibition
<i>n</i> -BuNH ₂	<i>n</i> -butylamine	LDA	diisopropylamide de lithium
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -butanol	LHMDS	hexaméthylidisazidure de lithium
<i>t</i> -BuOK	<i>tert</i> -butanolate de potassium	LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
cat.	quantité catalytique	lutidine	2,6-diméthylpyridine
CCM	chromatographie sur couche mince	m	multiplet
CDCl ₃	chloroforme deutéré	M	mol.L ⁻¹
CHBr ₃	bromoforme	Me	méthyle
CH ₂ Cl ₂	dichlorométhane	Men	menthyle
CHCl ₃	chloroforme	MeOH	méthanol
CH ₃ CN	acétonitrile	mg	milligramme
cm	centimètre	MHz	mégahertz
COD	cyclooctadiène	min	minute
COSY	correlation spectroscopy	mL	millilitre
Cp	cyclopentadiényle	MM	masse molaire
Cp*	pentaméthylcyclopentadiényle	mmol	millimole
<i>m</i> -CPBA	acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque	mol	mole
Cy	cyclohexyle	MOM	méthoxyméthyle
Δ	chauffage	MW	microonde
δ	déplacement chimique	v	fréquence
d	doublet	NBD	2,5-norbornadiène
dba	dibenzylidèneacétone	NMO	<i>N</i> -oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène	NMP	<i>N</i> -méthylpyrrolidone
dd	doublet dédoublé	NOESY	nuclear overhauser enhancement spectroscopy
DIBALH	hydrure de diisobutylaluminium	PCC	chlorochromate de pyridinium
DMAP	4-diméthylaminopyridine	Pd	catalyseur palladé
DME	1,2-diméthoxyéthane	Pd/C	palladium sur charbon
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide	Ph	phényle
DMI	1,3-diméthylimidazolidinone	PhCN	benzonitrile
DMP	3,5-diméthyl-1-pyrazolyle	PhH	benzène
DMSO	diméthylsulfoxyde	PKC	protéine kinase C
DNBS	2,4-dinitrobenzènesulfonyle	PPh ₃	triphénylphosphine
dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane	ppm	partie par million
dt	doublet détriplé	PPTS	<i>para</i> -toluène sulfonate de pyridium
DTBB	4,4'-di- <i>tert</i> -butylbiphényle	i-Pr	iso-propyle
<i>E</i>	entgegen (<i>trans</i>)	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -propyle
eda	éthylènediamine	i-Pr ₂ NH	diisopropylamine
EDTA	éthylènediaminetétraacétate	Pv	pivaloyle, triméthylacétyle
éq.	équivalent	Py	pyridyle
ESI-TOF	électron spray ionisation-time of fly	q	quadruplet
Et	éthyle	quin	quintuplet
Et ₃ N	triéthylamine	R	rendement
Et ₂ O	diéthyléther		
EtOH	éthanol		
eV	électronvolt		

RCM	ring closing metathesis
R _f	rétenion frontale
RMN	résonance magnétique nucléaire
RX	rayons X
s	singulet
s l	singulet large
SM	spectre de masse
t	triplet
ta	température ambiante
TBAF	fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle (= TBS)
td	triplet dédoublé
TEA	triéthylamine
TES	triéthylsilyle
Tf	trifluorométhanesulfonyle, triflate
TFE	trifluoroéthanol
T _{fus}	point de fusion
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle
TMM	triméthylèneméthane
TMS	triméthylsilyle
TMSCl	chlorure de triméthylsilane
Ts	<i>para</i> -toluènesulfonyle, tosyle
<i>p</i> -TsOH	acide <i>para</i> -toluène sulfonique
Z	zusammen (<i>cis</i>)

Introduction générale.....	1
-----------------------------------	----------

Chapitre I. Considérations bibliographiques

1. CYCLOOCTANOÏDES : PRODUITS NATURELS ET STRATEGIES DE SYNTHÈSE	5
1.1. GENERALITES	5
1.1.1. <i>Produits naturels</i>	5
1.1.1.1. Sesquiterpénoïdes.....	5
1.1.1.2. Diterpénoïdes	6
1.1.1.3. Sesteterpénoïdes	7
1.1.1.4. Triterpénoïdes	7
1.1.1.5. Lignanes et pigments	8
1.1.2. <i>Contraintes dans les cycles à 8 chaînons</i>	8
1.2. STRATEGIES GENERALES DE SYNTHÈSE DE CYCLES A 8 CHAINONS	9
1.2.1. <i>Cyclisations</i>	9
1.2.1.1. Cyclisation cationique et catalysée par des acides de Lewis.....	9
1.2.1.2. Cyclisation anionique.....	10
1.2.1.3. Cyclisation radicalaire	11
1.2.1.4. Cyclisation catalysée par des métaux	12
1.2.1.4.1. Ruthénium : métathèse	12
1.2.1.4.2. Palladium	12
1.2.1.4.3. Chrome	13
1.2.1.4.4. Cobalt	14
1.2.1.4.5. Zirconium	14
1.2.1.4.6. Or.....	15
1.2.1.5. Cyclisations variées	15
1.2.1.5.1. Couplage de carbonyles	15
1.2.1.5.1.1. Les réactions d'annélation.....	15
1.2.1.5.1.2. Le couplage de Mc Murry	16
1.2.1.5.2. Couplage phénolique oxydant.....	16
1.2.1.5.3. Migration [1,2] d'ylures d'oxonium	17
1.2.1.5.4. Electrocyclisation à 8 électrons π	17
1.2.2. <i>Cycloadditions</i>	17
1.2.2.1. Cycloadditions [2+2]	17
1.2.2.2. Cycloadditions [4+2]	18
1.2.2.3. Cycloadditions [4+3]	18
1.2.2.4. Cycloadditions [4+4]	18
1.2.2.5. Cycloadditions [4+2+2]	19
1.2.2.6. Cycloadditions [2+2+2+2].....	19
1.2.2.7. Cycloadditions d'ordre plus élevé.....	20
1.2.2.8. Cycloadditions à 3 composants.....	20
1.2.3. <i>Fragmentations, extensions et contractions de cycles</i>	21
1.2.3.1. Fragmentations de cycles	21
1.2.3.1.1. Fragmentation de bicyclo[5.1.0]octane.....	21
1.2.3.1.2. Fragmentation de bicyclo[4.2.0]octane.....	22
1.2.3.1.3. Fragmentation d'un bicyclo[3.3.0]octane	22
1.2.3.1.4. Fragmentation d'un bicyclo[3.3.1]nonane	22
1.2.3.1.5. Fragmentation d'un bicyclo[4.2.1]nonane	23
1.2.3.1.6. Fragmentation de systèmes tricycliques.....	23
1.2.3.2. Extensions de cycles	23

1.2.3.2.1. Extension à un atome d'un cycle à 7 chaînons.....	24
1.2.3.2.2. Extension à deux atomes d'un cycle à 6 chaînons.....	24
1.2.3.2.3. Extension à trois atomes d'un cycle à 5 chaînons	25
1.2.3.2.4. Extension à quatre atomes d'un cycle à 4 chaînons	25
1.2.3.3. Contractions de cycles	25
2. TRAVAUX ANTERIEURS DU LABORATOIRE	26
2.1. REACTION EN CASCADE : REACTION DE CYCLOCARBOPALLADATION 4- <i>EXO</i> -DIG/COUPLAGE DE STILLE	26
2.1.1. <i>Optimisation des conditions réactionnelles</i>	27
2.1.2. <i>Influence des paramètres structuraux des diols de départ</i>	27
2.1.3. <i>Variations des dérivés stannylés</i>	29
2.2. EXTENSION A LA REACTION TANDEM CYCLOCARBOPALLADATION/STILLE/ELECTROCYCLISATION 8 π	30
3. OBJECTIFS DE CETTE THESE ET CHOIX DES SUBSTRATS	32

Chapitre II. Premiers résultats de la cascade réactionnelle semi-hydrogénation/ 8π

1. CONSIDERATIONS BIBLIOGRAPHIQUES	41
1.1. SEMI-HYDROGENATION D'ALCYNES.....	41
1.1.1. <i>Généralités</i>	41
1.1.2. <i>Méthodes générales</i>	41
1.1.2.1. L'hydrogénation catalytique hétérogène	42
1.1.2.1.1. Catalyse hétérogène avec du palladium	42
1.1.2.1.2. Catalyse hétérogène avec du nickel.....	42
1.1.2.2. L'hydrogénation catalytique homogène	43
1.1.2.3. Les méthodes chimiques non catalytiques	43
1.1.2.3.1. Métaux dissous	43
1.1.2.3.2. Hydrométallation et combinaison avec un halogénure de métal de transition	44
1.1.2.3.3. Réduction par un diimide	45
1.2. REACTIONS ELECTROCYCLIQUES	45
1.2.1. <i>Théorie</i>	45
1.2.2. <i>Electrocyclisations en synthèse</i>	48
1.2.2.1. Synthèse de 1,3,5-cyclooctatriènes par électrocyclisation 8π	48
1.2.2.2. Cascade réactionnelle d'électrocyclisations 8π - 6π	50
1.2.2.2.1. Equilibre entre cyclooctatriène et bicyclo[4.2.0]octadiène.....	50
1.2.2.2.2. Utilisation de cette cascade 8π - 6π en synthèse.....	52
2. PREMIERS RESULTATS DE LA CASCADE REACTIONNELLE SEMI-HYDROGENATION/8π	57
2.1. ETUDES PRELIMINAIRES	57
2.1.1. <i>Synthèse des substrats et résultats sur des composés modèles</i>	57
2.1.1.1. Synthèse des substrats.....	57
2.1.1.2. Etude de la semi-hydrogénation sur des composés modèles	58
2.1.2. <i>Synthèse des triénynes</i>	59
2.1.2.1. Conditions classiques de Sonogashira	60
2.1.2.2. Sonogashira au micro-ondes	61
2.1.2.3. Réaction alcynylzinc de Negishi	62
2.1.3. <i>Synthèse de cyclooctatriènes par semi-hydrogénation de triénynes</i>	63
2.1.3.1. Semi-hydrogénation tentée avec le catalyseur de Lindlar	63
2.1.3.2. Autres semi-hydrogénations testées	63

2.1.3.3.	Désilylation du composé modèle et semi-hydrogénation	64
2.2.	NOUVELLE APPROCHE : SYNTHÈSE DE NOUVEAUX SUBSTRATS PAR CYCLOCARBOPALLADATION 4-EXO-DIG ..	65
2.2.1.	<i>Etudes préliminaires</i>	65
2.2.2.	<i>Extension de la méthode pour la synthèse de triénynes</i>	67
2.2.2.1.	Synthèse des alcynes vrais.....	67
2.2.2.2.	Synthèse des triénynes.....	68
2.2.2.2.1.	Couplage de Sonogashira à partir de l'alcyne vrai	68
2.2.2.2.2.	Couplage de Sonogashira à partir de l'alcyne silylé	69
2.3.	PREMIERS RESULTATS DE LA SEMI-HYDROGENATION DES TRIENYNES : DECOUVERTE D'UNE NOUVELLE CASCADE REACTIONNELLE	71
3.	CONCLUSION	73

Chapitre III. Synthèse de [4.6.4.6]fenestradiènes et de [4.6.4.6]fenestrènes

1.	CONSIDERATIONS BIBLIOGRAPHIQUES	87
1.1.	GENERALITES SUR LES FENESTRANES	87
1.1.1.	<i>Nomenclature</i>	87
1.1.1.1.	Attribution du nom fenestrane.....	87
1.1.1.2.	Désignation de la stéréochimie.....	88
1.1.1.2.1.	Nomenclature selon Agosta	89
1.1.1.2.2.	Nomenclature selon Keese	89
1.1.1.2.3.	Comparaison de ces deux nomenclatures	90
1.1.2.	<i>Produits naturels</i>	90
1.2.	INTÉRÊT THÉORIQUE DES FENESTRANES	91
1.2.1.	<i>Carbone tétracoordiné plan par approche « électronique »</i>	92
1.2.2.	<i>Carbone tétracoordiné plan par approche « mécanique »</i>	92
1.2.2.1.	Généralités.....	92
1.2.2.2.	Application aux fenestrans	93
1.3.	SYNTHÈSES DE FENESTRANES.....	95
1.3.1.	<i>Réactions d'aldolisation</i>	96
1.3.2.	<i>Contractions de cycles</i>	97
1.3.3.	<i>Insertions de carbène</i>	97
1.3.4.	<i>Cyclodéshydratations</i>	98
1.3.5.	<i>Cycloadditions</i>	99
1.3.5.1.	Cycloadditions photochimiques.....	99
1.3.5.1.1.	Photocycloadditions [2+2].....	99
1.3.5.1.2.	Photocycloadditions arène-oléfine	100
1.3.5.2.	Cycloadditions tandem [4+2]/[3+2] de nitroalcènes.....	101
1.3.6.	<i>Réactions catalysées par des métaux</i>	101
1.3.6.1.	Réactions catalysées par du palladium	101
1.3.6.1.1.	Désoxygénation réductrice	101
1.3.6.1.2.	Carbonylation/cyclisation.....	102
1.3.6.2.	Réactions catalysées par du cobalt	102
1.3.7.	<i>Autres synthèses et transformation de fenestrans</i>	103
1.3.7.1.	Autres fenestrans synthétisés	103
1.3.7.2.	Manipulation de la structure des fenestrans	103
2.	SYNTHÈSE DE [4.6.4.6]FENESTRADIÈNES	105

2.1.	OPTIMISATION DES CONDITIONS REACTIONNELLES DE LA SEMI-HYDROGENATION	105
2.1.1.	<i>Tests de semi-hydrogénation sur un composé modèle</i>	105
2.1.1.1.	Synthèse de la molécule modèle.....	105
2.1.1.2.	Tests de semi-hydrogénation sur la molécule modèle	105
2.1.2.	<i>Tests de semi-hydrogénation sur le triényne</i>	106
2.1.3.	<i>Tests de semi-hydrogénation à nouveau sur le composé modèle</i>	107
2.1.4.	<i>Tests de semi-hydrogénation à nouveau sur le triényne</i>	109
2.1.5.	<i>Tests de semi-hydrogénation à nouveau sur le composé modèle</i>	109
2.1.5.1.	Semi-hydrogénations catalysées par différents métaux	109
2.1.5.2.	Semi-hydrogénation avec des catalyseurs supportés sur une résine BER	110
2.1.6.	<i>Tests de semi-hydrogénation à nouveau sur le triényne</i>	111
2.1.6.1.	Semi-hydrogénation avec le catalyseur Ni ₂ B-BER	111
2.1.6.2.	Nouvelles hypothèses	112
2.1.6.2.1.	Synthèse des triénynes en diminuant la présence de cuivre.....	112
2.1.6.2.2.	Résultats de la semi-hydrogénation d'un triényne traité avec un complexant du cuivre ..	113
2.2.	SYNTHESE DE [4.6.4.6]FENESTRADIENES	116
2.2.1.	<i>Synthèse de triénynes</i>	116
2.2.2.	<i>Synthèse de [4.6.4.6]fenestradiènes</i>	118
2.2.3.	<i>Etudes préliminaires de l'influence de la protection du diol sur la synthèse de [4.6.4.6]fenestradiènes</i>	119
3.	ETUDE DE LA REACTIVITE DES [4.6.4.6]FENESTRADIENES : SYNTHESE DE [4.6.4.6]FENESTRENES ET DE CYCLOOCTATRIENES.....	121
3.1.	SYNTHESE DE [4.6.4.6]FENESTRENES	121
3.1.1.	<i>Premiers résultats expérimentaux</i>	121
3.1.2.	<i>Confirmation de la structure</i>	122
3.1.3.	<i>Mécanisme postulé et optimisation des conditions réactionnelles</i>	124
3.1.4.	<i>Synthèse de [4.6.4.6]fenestrènes</i>	127
3.1.5.	<i>Synthèse de [4.6.4.6]fenestrènes analogues : résultats préliminaires</i>	128
3.2.	SYNTHESE DE CYCLOOCTATRIENES	130
3.2.1.	<i>Premiers résultats expérimentaux</i>	130
3.2.2.	<i>Confirmation de la structure</i>	131
3.2.3.	<i>Synthèse directe de cyclooctatriènes 6-4-8</i>	131
3.2.4.	<i>Mécanisme postulé</i>	132
4.	CONCLUSION	133

Chapitre IV. Synthèse de cyclooctatriènes

1.	SYNTHESE DE CYCLOOCTATRIENES FUSIONNES 7-4-8.....	145
1.1.	SYNTHESE DES SUBSTRATS.....	145
1.2.	SYNTHESE DES CYCLOOCTATRIENES FUSIONNES 7-4-8	148
1.2.1.	<i>Premiers résultats expérimentaux</i>	148
1.2.2.	<i>Confirmation de la structure</i>	149
1.2.3.	<i>Mécanisme postulé</i>	150
1.2.4.	<i>Synthèse de cyclooctatriènes</i>	150
1.3.	INTERET DE CES CYCLOOCTATRIENES FUSIONNES 7-4-8	152

2. SYNTHÈSE DE CYCLOOCTATRIÈNES FUSIONNÉS 4-8	153
2.1. ESSAIS DE SYNTHÈSE A PARTIR DE DIOLS ACYCLIQUES (R = H)	153
2.2. SYNTHÈSE A PARTIR DE DIOLS ACYCLIQUES (R = PH)	155
2.2.1. <i>Synthèse des substrats</i>	155
2.2.2. <i>Synthèse des cyclooctatriènes fusionnés 4-8</i>	158
2.2.2.1. Premiers résultats expérimentaux	158
2.2.2.2. Confirmation de la structure	159
2.2.2.3. Mécanisme postulé	160
2.2.2.4. Synthèse de cyclooctatriènes	161
2.2.3. <i>Intérêt de ces cyclooctatriènes fusionnés 4-8</i>	161
3. ETUDES PRELIMINAIRES DE LA SYNTHÈSE DE CYCLOOCTATRIÈNES FUSIONNÉS 5-4-8 OU DE [4.5.4.6]FENESTRADIÈNES	163
3.1. SYNTHÈSE DES SUBSTRATS	163
3.2. SYNTHÈSES PRELIMINAIRES	164
4. CONCLUSION	167

Chapitre V. Etude théorique: fenestradiène *versus* cyclooctatriène

1. METHODES ET MODELES ETUDIES	173
2. ETUDE STRUCTURALE ET CONFORMATIONNELLE	174
3. ETUDE DES ETATS DE TRANSITION LORS DES ELECTROCYCLISATIONS 8II ET 6II .	180
3.1. ELECTROCYCLISATION 8II : ETUDE DES ETATS DE TRANSITION TS ¹	180
3.1.1. <i>Structure et aromaticité des états de transition TS¹</i>	181
3.1.2. <i>Orbitales moléculaires des états de transition TS¹</i>	182
3.2. ELECTROCYCLISATION 6II : ETUDE DES ETATS DE TRANSITION TS ²	184
3.2.1. <i>Structure et aromaticité des états de transition TS²</i>	184
3.2.2. <i>Orbitales moléculaires des états de transition TS²</i>	185
4. EXPLICATION DE LA DIFFERENCE DE REACTIVITE	186
4.1. CAS DES COMPOSES COMPORTANT LE CYCLE A 6 CHAINONS	186
4.2. CAS DES COMPOSES COMPORTANT LE CYCLE A 7 CHAINONS	188
4.3. COMPARAISON AVEC LES RESULTATS DE BAHAA SALEM	189
4.4. SYNTHÈSE DE FENESTRADIÈNES VERSUS CYCLOOCTATRIÈNES	190
5. CONCLUSION	192
Conclusion générale et perspectives	193
Partie expérimentale	195
Publications et communications	283

Introduction générale

Le début ne laisse pas présager la fin.

Hérodote,
Extrait de « Histoires »

Bien que de nombreux produits naturels possédant un cycle à 8 chaînons aient été découverts avant 1960, ce n'est qu'au début des années 80 qu'ils ont suscité un intérêt significatif en synthèse organique. En effet, en dépit du fait qu'il existe plusieurs approches pour la synthèse de petits cycles (4-6) et de grands cycles (10-16), celles-ci ne sont souvent pas applicables dans le cas des cycles moyens (7-9). Leur synthèse a longtemps posé problème en raison de facteurs entropiques et enthalpiques défavorables.¹ Néanmoins, ces dernières années, de grands progrès ont été effectués dans la synthèse de cyclooctanoïdes, aussi bien dans la recherche de nouvelles méthodologies que dans l'application en synthèse totale de produits naturels. L'élaboration de ces molécules complexes à partir de produits de départ simples en un minimum d'étapes constitue un véritable enjeu pour la chimie organique. Cet intérêt grandissant est dû à leurs activités biologiques intéressantes, et notamment à l'émergence, entre autres, du taxol en tant que médicament utilisé contre le cancer.²

D'autre part, il est à noter que la simplification de la structure de certaines molécules naturelles bioactives peut conduire à des analogues présentant des activités biologiques identiques ou même supérieures. Un exemple significatif est celui présenté par l'équipe de Wender (Figure 1).³ Ils ont synthétisé le picolog, analogue de la bryostatine, un anticancéreux potentiel. Cet analogue simplifié possède une activité biologique supérieure pour un coût moindre (3000 \$/g contre 2,3 millions \$/g) du fait de sa synthèse en 19 étapes au lieu de 70.

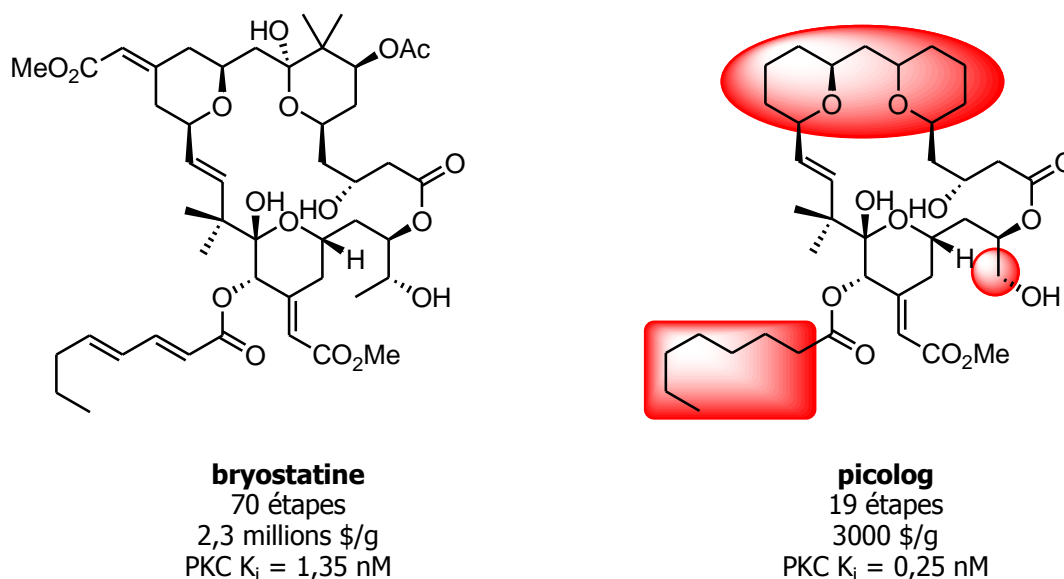


Figure 1. Bryostatine versus picolog

L'objectif de cette thèse est donc de mettre au point des nouvelles méthodes de synthèse de polycycles comportant un cycle à 8 chaînons. Tout l'intérêt du travail réside dans la mise en place de nouvelles méthodologies permettant l'accès à des cyclooctanoïdes originaux, à structure simplifiée comparée à celle des produits naturels.

Dans un premier chapitre bibliographique sera tout d'abord présenté l'intérêt des composés comportant un squelette de type cyclooctanoïde. Après une analyse structurale et conformationnelle, différentes stratégies de synthèse seront exposées. Un bref rappel des travaux antérieurs du laboratoire permettra ensuite de cerner les objectifs de la thèse et le choix des substrats synthétisés. Le deuxième, le troisième et le quatrième chapitre traiteront des résultats expérimentaux obtenus. Les réactivités observées seront expliquées par des calculs théoriques dans le cinquième chapitre, avant de terminer par une conclusion et les perspectives de ces travaux. Pour faciliter la lecture du manuscrit, toutes les molécules synthétisées durant cette thèse sont présentées sur des feuilles A3 après la partie expérimentale.

Références Introduction générale

1. Illuminati, G.; Mandolini, L., "Ring closure reactions of bifunctional chain molecules". *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95-102.
2. Oberlies, N. H.; Kroll, D. J., "Camptothecin and Taxol: Historic Achievements in Natural Products Research". *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 129-135.
3. Wender, P. A.; Baryza, J. L.; Bennett, C. E.; Bi, F. C.; Brenner, S. E.; Clarke, M. O.; Horan, J. C.; Kan, C.; Lacote, E.; Lippa, B.; Nell, P. G.; Turner, T. M., "The Practical Synthesis of a Novel and Highly Potent Analogue of Bryostatin". *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13648-13649.

Chapitre I

Considérations bibliographiques

L'homme naît avec des sens et des facultés ; mais il n'apporte avec lui en naissant aucune idée : son cerveau est une table rase qui n'a reçu aucune impression, mais qui est préparée pour en recevoir.

Antoine-Laurent de Lavoisier,
Extrait de « Réflexions sur l'instruction publique »

1. Cyclooctanoïdes : produits naturels et stratégies de synthèse

1.1. Généralités

1.1.1. Produits naturels

Les cycles à 8 atomes de carbone se retrouvent dans la structure carbonée de plus d'une centaine de produits naturels, en particulier les terpénoïdes. Ces derniers ont été isolés à partir de plantes terrestres, de champignons, d'organismes marins et d'insectes.¹⁻⁵ Certaines de leurs structures sont récurrentes, comptant parmi les plus connues la famille des taxanes et des ophiobolanes (Figure I.1). Il est à noter que le cycle à 8 atomes de carbone est souvent associé à un autre cycle de plus petite taille. Les cyclooctanoïdes sont également isolés dans d'autres familles de composés, tels que les lignanes et les pigments.

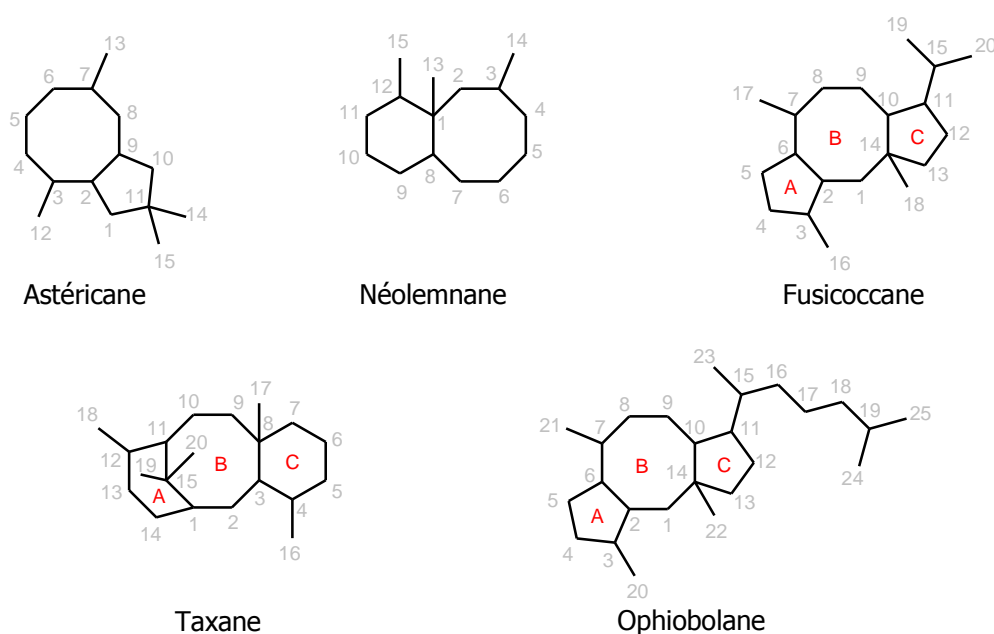


Figure I.1. Quelques cyclooctanoïdes parmi les plus courants

La description de quelques composés naturels permet d'illustrer la grande diversité de ces systèmes cyclooctanoïdes. Les références concernant les différentes synthèses totales de ces produits naturels sont données dans trois revues concernant le sujet.⁶⁻⁸

1.1.1.1. Sesquiterpénoïdes

Les sesquiterpénoïdes sont des terpènes avec une structure centrale possédant 15 atomes de carbone, fréquemment isolés d'organismes marins. Le plus souvent, ils sont caractérisés par un bicyclic 8-5, tel que le (+)-dactylo⁹ ou l'(+)-astéricanolide¹⁰ (Figure I.2). Le (+)-dactylo a été isolé en 1978 par Schmitz du lièvre de mer *Aplysia dactylomela*, un mollusque marin gastéropode trouvé dans les océans tropicaux, et l'(+)-astéricanolide en 1985 par San Feliciano de la plante *Asteriscus aquaticus* provenant de la région méditerranéenne. Les composés comportant un cycle à 8 chaînons

associé à un cycle à 6 chaînons, comme l'acétate de néolemnanyle, sont moins abondants (Figure I.2).¹¹ Celui-ci a été isolé en 1981 par Fenical du corail *Lemnalia africana* du Pacifique.

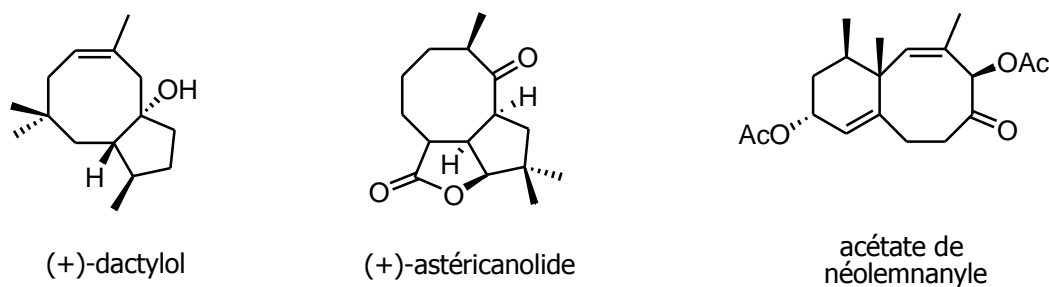


Figure I.2. Quelques sesquiterpénoïdes

1.1.1.2. Diterpénoïdes

Les diterpénoïdes, terpènes possédant 20 atomes de carbone, font partie du groupe de cyclooctanoïdes le plus diversifié. La plupart appartiennent à la famille des fusicocanes, caractérisée par un système tricyclique fusionné 5-8-5, tel que l'(+)-époxydictymène (Figure I.3).¹² Ce composé a été isolé en 1983 par Enoki de l'algue brune commune *Dictyota dichotoma*. La famille la plus importante demeure celle des taxanes, avec leur système unique tricyclique 6-8-6, en raison de leurs activités biologiques très intéressantes. Exemple le plus connu, le taxol est un puissant antimitotique (Figure I.3).¹³

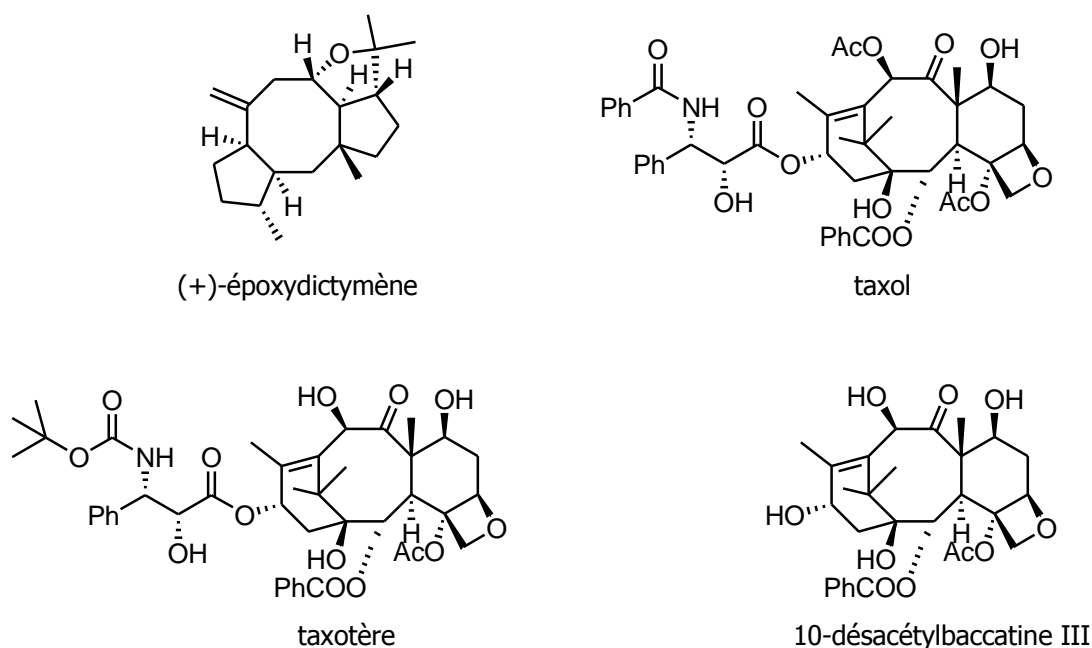


Figure I.3. Quelques diterpénoïdes

Dans le cadre d'un programme de recherche de nouveaux anticancéreux par criblage systématique d'extraits de plantes, cette molécule a été isolée en 1971 par Wani et Wall des extraits de l'écorce de l'if du Pacifique *Taxus brevifolia*.¹⁴ Le taxol est une marque déposée par la société Bristol-Myers Squibb et son nom générique est Paclitaxel. Depuis 1992, il est utilisé dans le traitement du cancer

des ovaires, du sein, certains cancers du poumon et d'autres variétés de cancers, devenant ainsi l'anticancéreux le plus vendu au monde aujourd'hui. D'autre part, la collaboration entre Rhône-Poulenc Santé et l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette a permis la découverte du taxotère, dont le nom générique est le Docétaxel (Figure I.3).¹⁵ Potier et son équipe l'ont préparé par hémisynthèse à partir de la 10-désacétylbaccatine III, extraite des aiguilles de l'if européen *Taxus baccata* (Figure I.3). La 10-désacétylbaccatine III est plus abondante que le taxol, les aiguilles de l'if repoussant une fois récoltées. Cela permet d'éviter l'abattage des arbres comme c'est le cas pour le taxol, lors de la récolte de l'écorce. Le taxotère est en outre plus actif que le taxol, et a été approuvé par la FDA en 1996.

1.1.1.3. Sesteterpénoïdes

Les sesteterpénoïdes, avec 25 atomes de carbone dans la structure centrale, sont caractérisés par un système tricyclique fusionné 5-8-5. Ils comprennent, entre autres, les ophiobolines, isolées à partir de 1957¹⁶ et la famille du céroplastol, représentés ci-dessous par l'(+)-ophioboline C¹⁷ et le céroplastol II¹⁸ (Figure I.4). L'(+)-ophioboline C, phytotoxique et cytotoxique sur certaines lignées cellulaires anticancéreuses, a été isolée en 1966 par Nozoe du champignon *Bipolaris zizaniae*. Le céroplastol II a été isolé en 1969 par Rios à partir de la cire d'insectes.

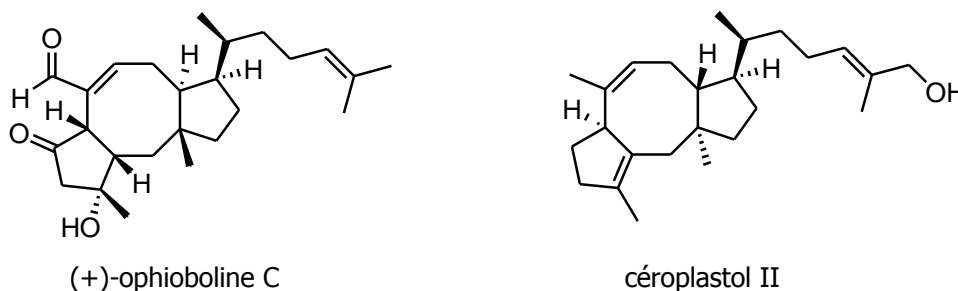


Figure I.4. Quelques sesteterpénoïdes

1.1.1.4. Triterpénoïdes

La micrandilactone A¹⁹ et l'henridilactone A²⁰ (Figure I.5) ont été isolées récemment par l'équipe de Sun, en 2003 et 2004 respectivement, de plantes médicinales chinoises utilisées dans la médecine traditionnelle pour le traitement des lombagos et autres traumatismes.

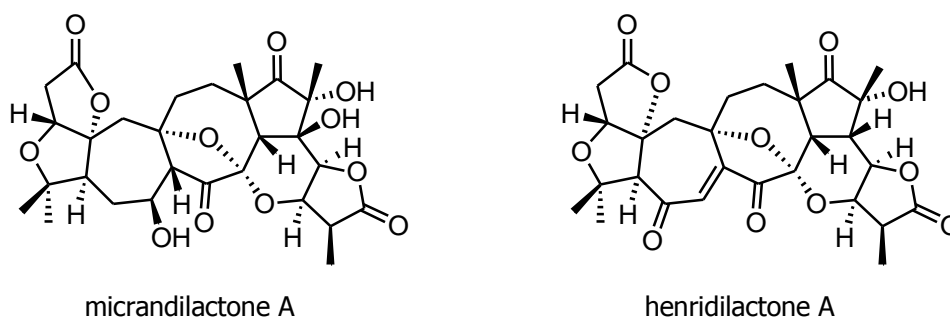


Figure I.5. Quelques triterpénoïdes

La micrandilactone A et l'henridilactone A ont été isolées des plantes *Schisandra micrantha* et *Schisandra henryi* var. *yunnanensis*. Ces molécules originales font partie de la famille des nortriterpénoïdes, terpènes avec 30 atomes de carbone.

1.1.1.5. Lignanes et pigments

Les lignanes sont des composés phénoliques anti-oxydants et potentiellement anticancéreux, rencontrés dans des végétaux supérieurs et dans certains fluides (bile, sérum, urine, etc...) chez l'homme et chez d'autres animaux. Les lignanes et pigments ont la plupart du temps la même caractéristique structurale de type dibenzocyclooctadiène. Dans cette famille de cyclooctanoïdes sont inclus la (-)-stéganone²¹ et l'(+)-isoschizandrine²² (Figure I.6). La (-)-stéganone a été isolée en 1973 par Kupchan d'un petit arbre de la savane africaine, *Steganotaenia araliace*, et possède une activité significative antileucémique et contre le carcinome humain du nasopharynx. L'(+)-isoschizandrine a été isolée en 1991 par Ikeya du fruit de *Schizandra chinensis*, une vigne rampante du nord de la Chine utilisée dans la médecine traditionnelle chinoise comme antitussif et tonique, et présente une activité antiulcéreuse.

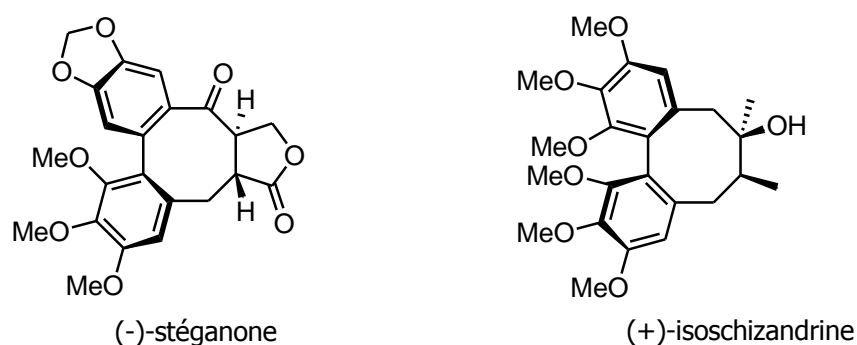


Figure I.6. Cyclooctanoïdes issus de lignanes

1.1.2. Contraintes dans les cycles à 8 chaînons

De nombreuses études théoriques ont porté sur les molécules comportant un cycle à 8 chaînons, notamment afin de comprendre les difficultés rencontrées lors de leurs synthèses.²³⁻²⁶ Ces problèmes sont dû aux tensions de cycles et aux différentes conformations adoptées par le cyclooctanoïde.

Les tensions de cycles proviennent d'une combinaison de plusieurs facteurs : la *tension de Pitzer*, qui résulte de la position éclipsée des liaisons issues de carbones contigus, la *tension de Baeyer*, soit la déformation des angles de liaisons dans le cycle, et les *interactions transannulaires*, autrement dit les interactions répulsives entre les atomes proches les uns des autres à travers le cycle. En 1967, Hendrickson a décrit et classifié les dix conformations préférentielles pour le cyclooctane (Figure I.7).^{27, 28} Les trois conformations majoritaires sont le bateau-chaise, la couronne et le bateau-bateau, la plus favorable étant généralement le bateau-chaise. En effet, cette conformation, moins tendue, permet de minimiser les interactions transannulaires. Le cyclooctane existe ainsi dans une conformation bateau-chaise à plus de 94%, les 6% restant étant dans une conformation de type

couronne. Les travaux d'Allinger ont permis de confirmer l'étude de Hendrickson et de conclure que les tensions les plus importantes dans un cycle à 8 chaînons sont dues à la tension de Pitzer et aux interactions transannulaires.²⁹

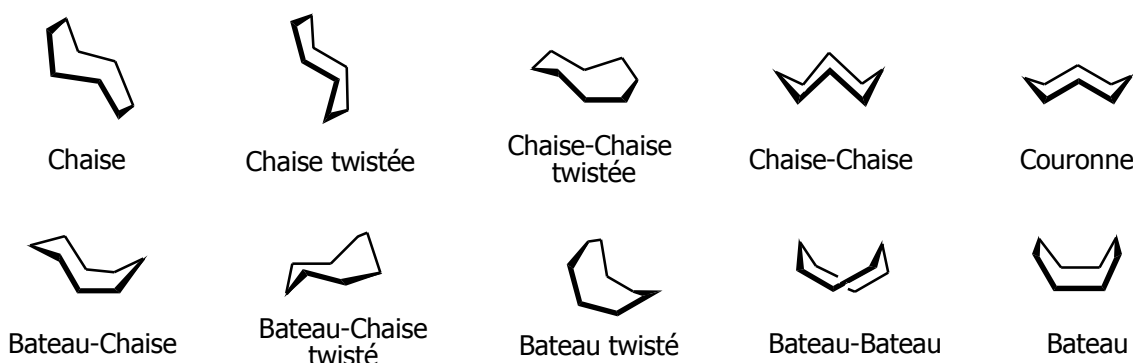


Figure I.7. Conformations du cyclooctane

Une manière de limiter efficacement les répulsions stériques transannulaires est d'instaurer une contrainte conformationnelle, en introduisant par exemple un hétéroatome (O, N, S) ou un carbone sp^2 (C=O, C=C). Dans de tels composés, l'hétéroatome ou le carbone sp^2 se placera préférentiellement dans les positions situées au milieu de la conformation. De tels composés oxygénés, azotés et insaturés ont été très étudiés, notamment en raison de leur grande stabilité et de leur présence dans de nombreux produits naturels.¹⁻⁵

1.2. Stratégies générales de synthèse de cycles à 8 chaînons

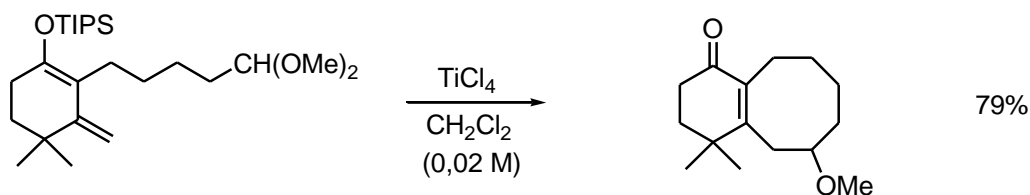
Les revues clés de Mehta,⁶ Petasis,⁷ et Yet⁸ font le bilan des voies de synthèse pour les cycles à 8 atomes de carbone. Ces stratégies synthétiques seront classées en trois parties : (1) cyclisations, (2) cycloadditions, (3) fragmentations, extensions et contractions de cycle, chacune regroupant quelques exemples significatifs.

1.2.1. Cyclisations

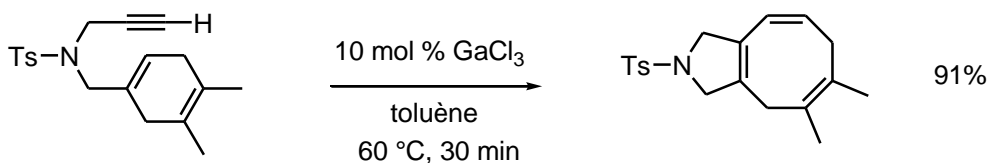
Les réactions de cyclisation dans le but d'obtenir des cycles à 8 chaînons peuvent se faire de façon cationique, anionique, radicalaire ou catalysée par des métaux. Cette dernière méthodologie connaît une utilisation croissante en raison de ses avantages en termes de réactivité et de stéréosélectivité.

1.2.1.1. Cyclisation cationique et catalysée par des acides de Lewis

En 1992, Kuwajima a rapporté la synthèse d'un cycle à 8 atomes de carbone par cyclisation intramoléculaire catalysée par l'acide de Lewis $TiCl_4$, à partir d'un éther d'énol silylé et d'un aldéhyde protégé sous la forme d'un acétal de diméthyle (Schéma I.1).³⁰ Des exemples de même type ont été réalisés avec $TiCl_4$, $SnCl_4$ ou Me_2AlOTf pour la synthèse du squelette taxoïde.³¹⁻³³

Schéma I.1. Cyclisation catalysée par TiCl_4

Récemment, le groupe de recherche de Chung a développé la synthèse de cyclooctatriènes par cyclisation intramoléculaire de diénynes catalysée par du GaCl_3 (Schéma I.2).³⁴ Après cycloisomérisation entre l'alcyne et l'oléfine cyclique, puis libération du gallium, un cyclobutène très tendu est obtenu. L'ouverture de cet intermédiaire clé conduit au cyclooctatriène attendu.

Schéma I.2. Cyclisation catalysée par GaCl_3

1.2.1.2. Cyclisation anionique

La réaction d'aldolisation a été employée avec succès pour la synthèse de cycle à 8 chaînons. Par exemple, Brown et ses collaborateurs ont réalisé une addition intramoléculaire d'un énolate de lactone sur un aldéhyde aryle, dans le cadre de la synthèse totale de la (-)-stéganone (Schéma I.3).³⁵ Les cycles A et B de la structure toxoïde ont ainsi également pu être construits grâce à une aldolisation classique par Romero.³⁶

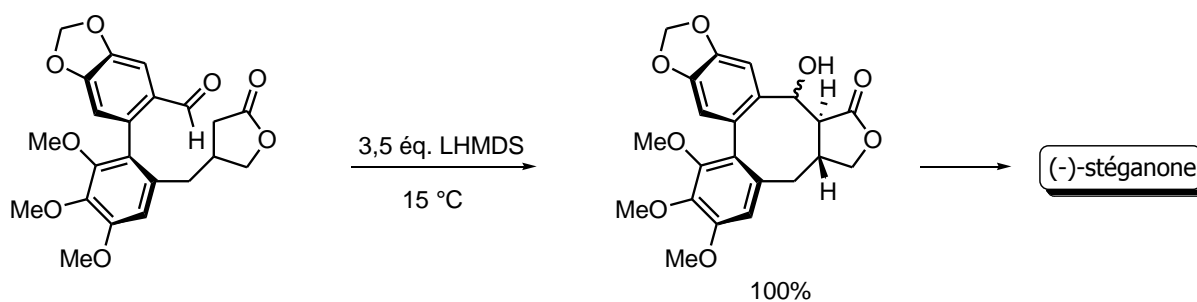


Schéma I.3. Aldolisation

L'équipe de Rodriguez a développé une réaction d'alkylation de la cyclopentanone dicarboxylée par un composé allylique diiodé en position 1,4, en présence de DBU (Schéma I.4).

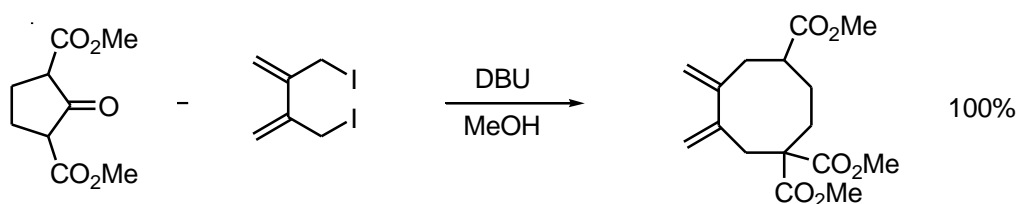


Schéma I.4. Cyclisation anionique rapportée par Rodriguez

Le bicyclic formé est clivé *in situ* par réaction de rétro-Dieckmann avec du MeOH, conduisant aux produits cyclisés attendus avec d'excellents rendements.³⁷ Une synthèse du même type, portant sur la bis-alkylation de carbanions stabilisés par un groupe sulfonyle, a été réalisée par Lansbury en 1990.³⁸

1.2.1.3. Cyclisation radicalaire

Plusieurs synthèses radicalaires de cycles à 8 chaînons font intervenir le couple Bu₃SnH/AIBN.³⁹⁻⁴¹ Ceci est bien illustré par les travaux de Pattenden sur la formation des cycles B et C des taxanes (Schéma I.5).⁴² La réaction d'un ényne avec Bu₃SnH/AIBN entraîne une réaction tandem radicalaire : une macrocyclisation 12-*endo*-dig suivie d'une transannellation.

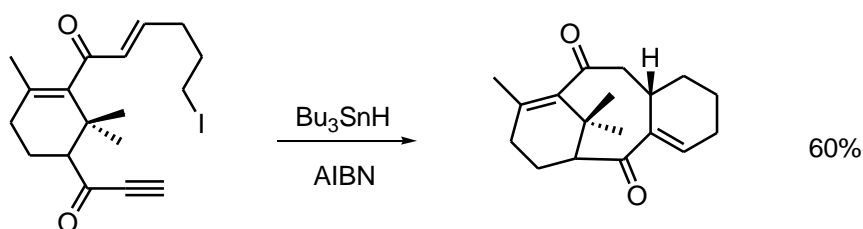


Schéma I.5. Construction du squelette taxoïde par voie radicalaire

Un autre moyen de cyclisation radicalaire passe par la formation d'un diyl triméthylèneméthane (TMM). A titre d'exemple, on peut citer les travaux de Little, dont la stratégie consiste en un transfert d'atome d'hydrogène du diyl initialement formé, puis d'une cyclisation aboutissant au cycle attendu (Schéma I.6).⁴³

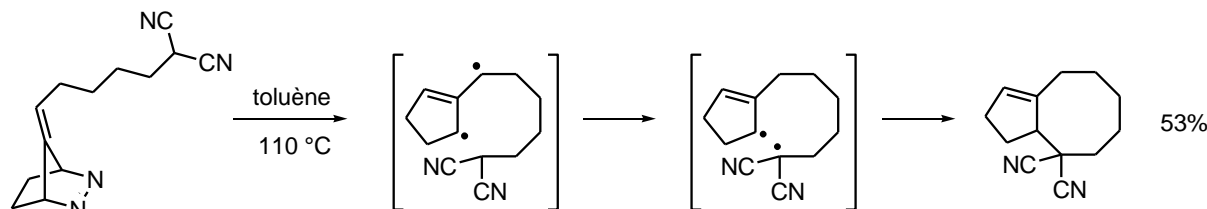


Schéma I.6. Chimie des diyls

Un des premiers exemples concernant la synthèse de cyclooctanoïdes en employant du samarium, initiateur de radicaux, a été présenté par Molander et ses collaborateurs. Ils ont montré qu'une simple cétooléfine peut cycliser de façon à donner un cycle à 8 atomes de carbone via une cyclisation 8-*endo* dans un milieu SmI₂/HMPA.⁴⁴⁻⁴⁶ Ces cyclisations au samarium ont été utilisées par le même groupe de recherche en vue de l'étape clé de la synthèse totale de l'(+)-isoschizandrine (Schéma I.7).⁴⁷

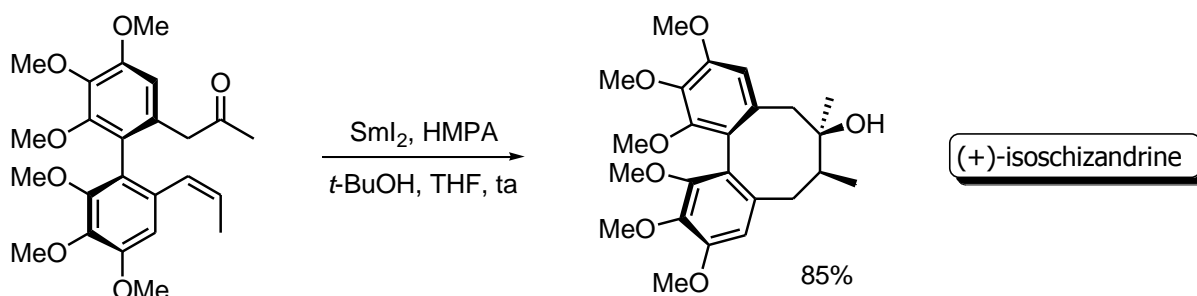


Schéma I.7. Etape clé de la synthèse de l'(+)-isoschizandrine par Molander

1.2.1.4. Cyclisation catalysée par des métaux

1.2.1.4.1. Ruthénium : métathèse

La RCM (Ring Closing Metathesis) a permis une grande avancée dans la synthèse de cycles de différentes tailles. La compatibilité des catalyseurs au ruthénium de Grubbs (et des complexes au molybdène de Schrock) avec de nombreuses fonctions sensibles telles que les acétals, les esters, les éthers silylés et les amides rend cette méthodologie facilement applicable et très complète.⁸ En 1995, Grubbs a utilisé un catalyseur au ruthénium de type carbène pour ses travaux initiaux sur la synthèse de cycles à 8 chaînons (Schéma I.8).⁴⁸ Il a constaté qu'une contrainte conformationnelle tel que l'introduction d'un cycle supplémentaire augmente la faisabilité de la métathèse avec de meilleurs rendements. Depuis, d'autres études ont été menées, concernant notamment l'effet des substituants sur la vitesse et l'efficacité de la formation d'un cycle à 8 atomes de carbone par RCM.⁴⁹ Des revues intéressantes présentent les meilleurs résultats dans ce domaine.^{50, 51}

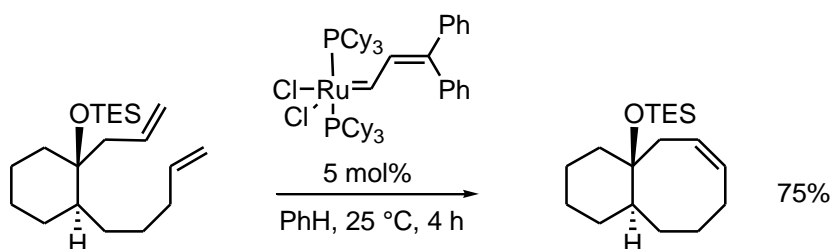


Schéma I.8. Premier exemple de RCM pour la synthèse de cyclooctanoïdes

En 2000, l'équipe de Paquette a présenté une synthèse totale expéditive de l'(+)-astéricanolide, en utilisant une RCM pour fermer le cycle à 8 chaînons (Schéma I.9).⁵² Peu après, l'équipe de Krafft a aussi rapporté une synthèse totale de cette molécule avec une étape clé de RCM.⁵³

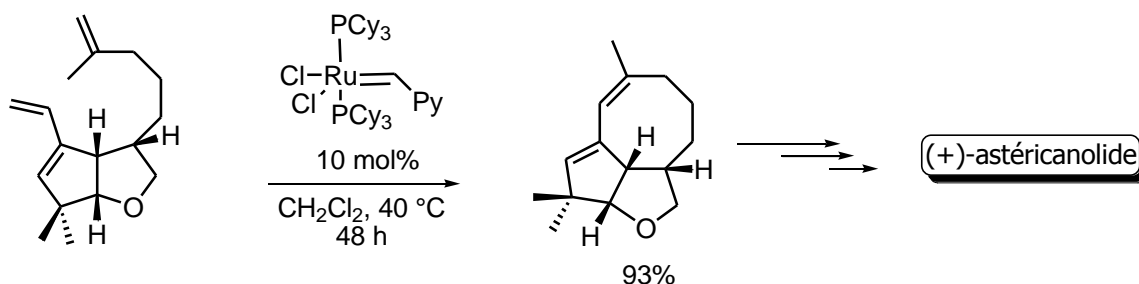


Schéma I.9. RCM dans la synthèse totale de l'(+)-astéricanolide de Paquette

1.2.1.4.2. Palladium

Les réactions catalysées par le palladium sont apparues comme étant parmi les plus importantes méthodes de synthèse de chassis moléculaires variés. Néanmoins, il n'existe que peu d'exemples de l'utilisation du palladium pour synthétiser des cycles à 8 atomes de carbone.

A titre d'exemple, on peut citer Trost et sa réaction de cyclisation d'une époxysulfone en présence de Pd(OAc)₂ et d'un ligand phosphite bidentate (Schéma I.10).⁵⁴

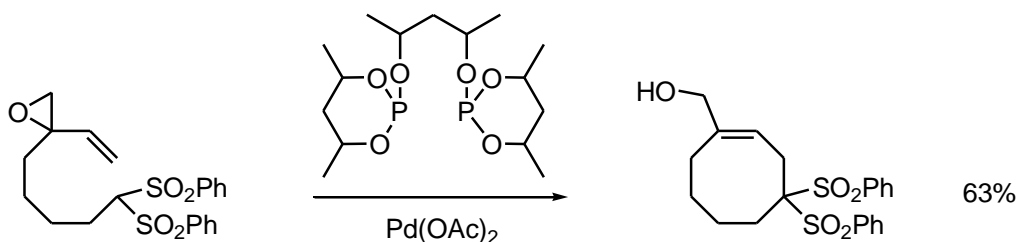


Schéma I.10. Cyclisation d'une époxysulfone catalysée par le palladium

Lors de la synthèse totale du taxol, Danishefsky a utilisé une réaction de Heck intramoléculaire entre un triflate de vinyle et un alcène pour réaliser la fermeture du cycle à 8 chaînons (Schéma I.11).⁵⁵ Très récemment, le groupe de recherche de Nakada a utilisé le même principe pour réaliser la synthèse du squelette des taxanes 6-8-6, en remplaçant le triflate de vinyle par un iodure de vinyle et l'allyle par une méthylcétone, effectuant ainsi une α -alkénylation intramoléculaire d'une méthylcétone, catalysée par du palladium.⁵⁶

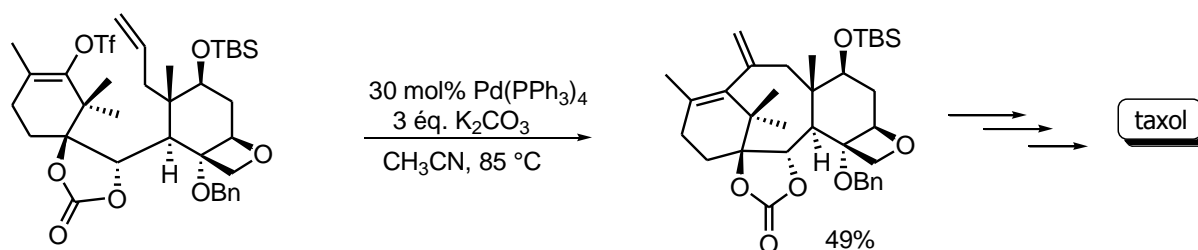


Schéma I.11. Etape clé de la synthèse du taxol par Danishefsky

1.2.1.4.3. Chrome

La réaction de Nozaki-Hiyama permet la formation d'une liaison C-C catalysée par le chrome, à partir de dérivés halogénés et d'aldéhydes. L'équipe de Nakada a récemment utilisé cette réaction pour former un cycle à 8 chaînons, en utilisant un phosphate allylique à la place du dérivé halogéné (Schéma I.12).⁵⁷

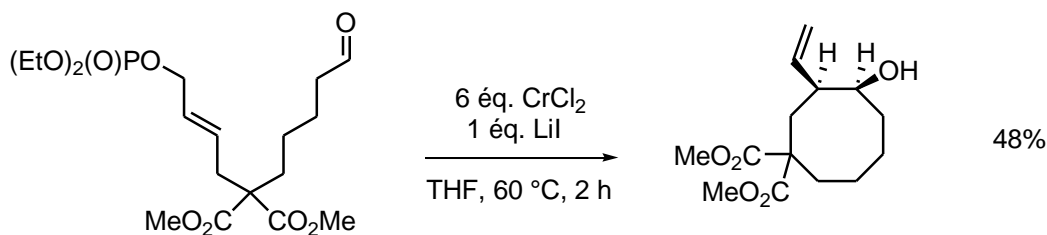
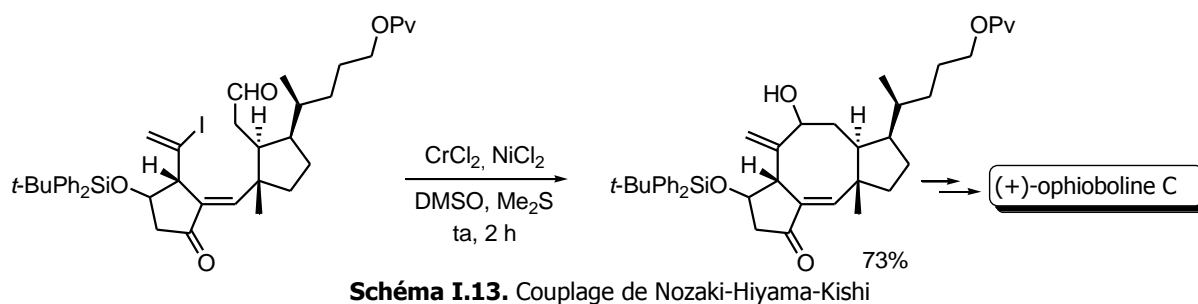


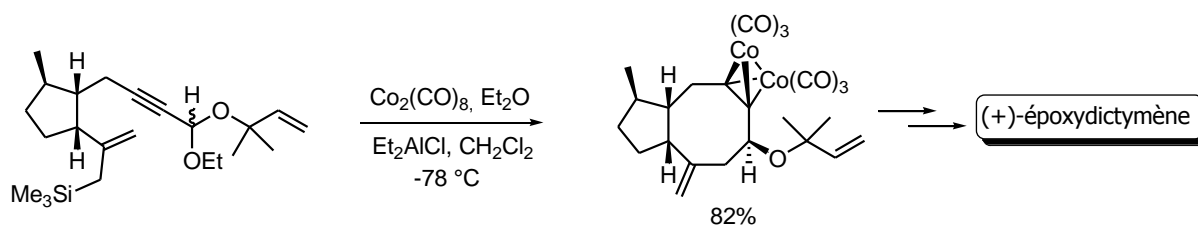
Schéma I.12. Réaction de Nozaki-Hiyama avec un phosphate allylique

L'utilisation du système chrome/nickel pour la formation de liaisons C-C a été découverte simultanément par trois différents groupes de recherche au milieu des années 1980, d'où son nom de réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi. Lors de la synthèse totale de l'(+)-ophioboline C en 1989, Kishi a réalisé la formation du système tricyclique en effectuant cette réaction de façon intramoléculaire (Schéma I.13).⁵⁸ Un large excès de chlorure de chrome contenant 0,5% en masse de chlorure de nickel dans un mélange DMSO/Me₂S a conduit au couplage attendu.

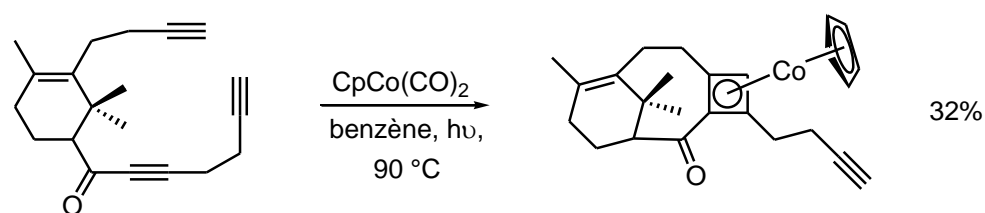


1.2.1.4.4. Cobalt

Les complexes de dicobalt hexacarbonyle, en tant que complexes pour la protection d'alcynes, ont été utilisés notamment par le groupe de Schreiber (Schéma I.14).⁵⁹ Le traitement d'un diényne avec du $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ a permis d'obtenir un cycle à 8 chaînons fusionné avec un cluster de cobalt, par cyclisation du cluster organométallique initialement formé.



Malacria a également rapporté une cycloaddition intramoléculaire [2+2] d'un énetriyne catalysée par le cobalt, conduisant à la formation d'un nouveau complexe de cobalt incorporant les cycles A et B du squelette des taxanes (Schéma I.15).⁶⁰ Récemment, son équipe a effectué une cascade de réactions similaires incluant un complexe de cobalt, aboutissant cette fois-ci à la formation des cycles A, B et C de la structure taxoïde.⁶¹



1.2.1.4.5. Zirconium

Il existe relativement peu d'exemples concernant la formation de cycles à 8 atomes de carbone à l'aide d'une cyclisation catalysée par le zirconium. On peut néanmoins citer Takahashi, qui a synthétisé des cyclooctanoïdes en faisant réagir des tétraènes avec le réactif de Negishi (Cp_2ZrBu_2) (Schéma I.16).⁶² Les cyclooctadiènes complexés au zirconium ont ensuite été hydrolysés pour obtenir les molécules attendues.

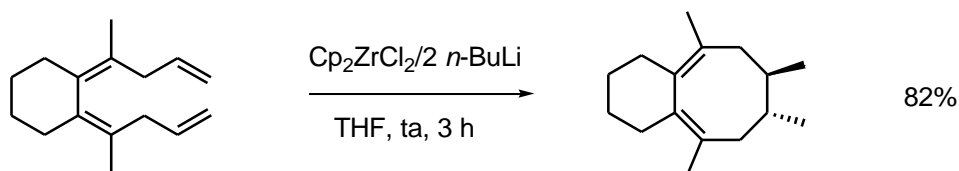


Schéma I.16. Réactivité des complexes du zirconium

1.2.1.4.6. Or

De même que pour le zirconium, peu de cyclooctanoïdes ont été construits par catalyse à l'or. Celui-ci a quand même permis à l'équipe d'Echavarren de synthétiser des indoloazocines, par réaction intramoléculaire entre un indole et un alcyne (Schéma I.17).^{63, 64}

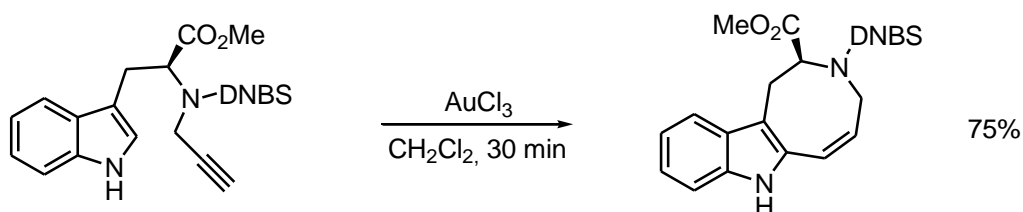


Schéma I.17. Synthèse d'hétérocycle catalysée par de l'or

1.2.1.5. Cyclisations variées

1.2.1.5.1. Couplage de carbonyles

1.2.1.5.1.1. Les réactions d'annélation

Les réactions d'annélation consistent en une condensation de deux unités acycliques pour former deux liaisons en une seule réaction. C'est un moyen très efficace pour créer des molécules cycliques. Les annélations conduisant à des cycles à 8 chaînons sont un véritable défi pour le chimiste.

Molander et son équipe sont parvenus à relever ce défi dès leurs études initiales (Schéma I.18).⁴⁴ Dans la première étape de leur réaction, SnF_2 réagit avec le dérivé silylé pour conduire à un allylstannane. Celui-ci s'additionne ensuite sur le composé dicarbonylé pour générer un produit dont le réarrangement donne le composé cyclique attendu.

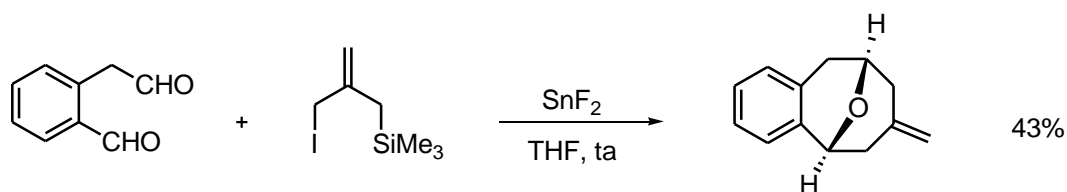


Schéma I.18. Annélation selon Molander

Le groupe de Takeda a également obtenu de bons résultats en développant une nouvelle stratégie d'annélation [6+2] impliquant un β -alcénoyl acylsilane et un dérivé de type vinylolithium (Schéma I.19).⁶⁵

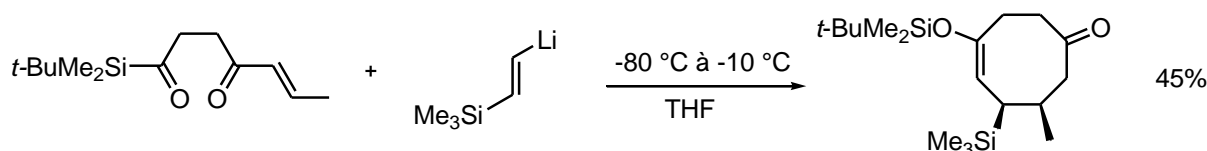


Schéma I.19. Annélation selon Takeda

1.2.1.5.1.2. Le couplage de Mc Murry

La réaction de couplage de Mc Murry est une méthode de synthèse de cycles à 8 chaînons par cyclisation de deux aldéhydes induite par du titane (III). Elle a été utilisée en temps qu'étape clé dans la synthèse de plusieurs produits naturels. Elle a ainsi permis à l'équipe de Kato et Takeshita, en 1988, de synthétiser le cycle à 8 chaînons dans le cadre de la synthèse totale du céroplastol II (Schéma I.20).⁶⁶ Six ans plus tard, c'est au tour de Nicolaou de l'employer pour fermer le cycle B du squelette taxane, et ainsi aboutir à une des premières synthèses totales du taxol.⁶⁷

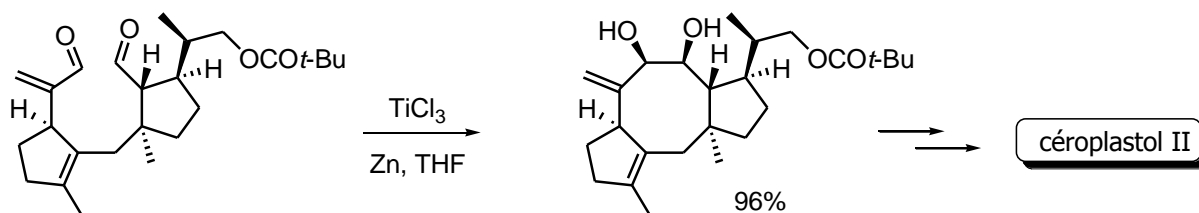


Schéma I.20. Couplage de Mc Murry comme étape clé d'une synthèse totale

1.2.1.5.2. Couplage phénolique oxydant

Les couplages phénoliques oxydants ont été souvent utilisés pour la synthèse de lignanes. Les réactifs les plus courants sont les composés à base de vanadium, tel que VOF₃ par exemple, employé dans la synthèse de la (-)-stéganone par Kende (Schéma I.21).⁶⁸

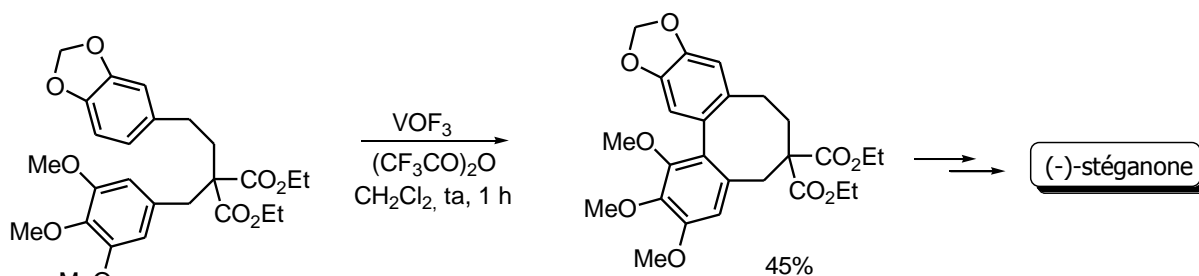


Schéma I.21. Synthèse de la (-)-stéganone par couplage oxydant

Un des inconvénients de ces réactions est le faible rendement en raison de l'obtention d'un mélange de produits. Un moyen pour remédier à ce problème, selon Waldvogel, est d'utiliser du pentachlorure de molybdène, sans ajout additionnel d'acide de Lewis (Schéma I.22).⁶⁹

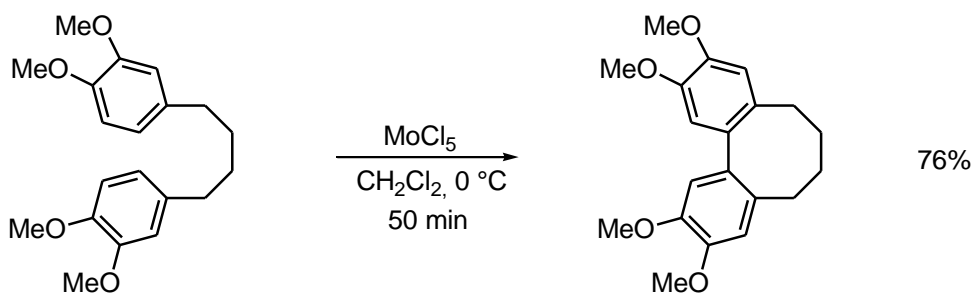


Schéma I.22. Couplage oxydant au molybdène

1.2.1.5.3. Migration [1,2] d'ylures d'oxonium

West et son équipe ont récemment rapporté la synthèse de cyclooctanoïdes par migration [1,2] d'un ylure d'oxonium, formé à partir d'une diazocétone et d'un catalyseur au cuivre (Schéma I.23).⁷⁰

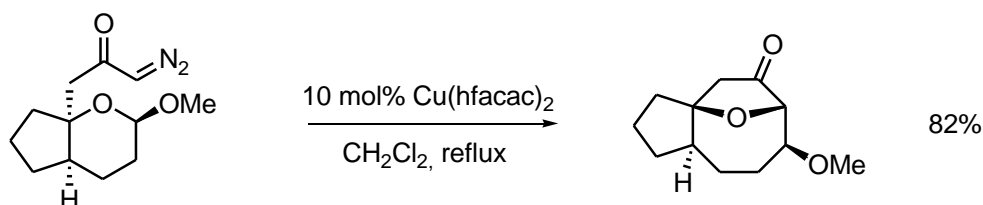


Schéma I.23. Migration [1,2] d'un ylure d'oxonium selon West

1.2.1.5.4. Electrocyclisation à 8 électrons π

D'après la littérature, peu de cyclooctanoïdes sont formés par électrocyclisation à 8 électrons π . Quelques exemples seulement peuvent être cités. Cette partie fera l'objet d'une étude dans le chapitre II.

1.2.2. Cycloadditions

Les cycloadditions sont sans conteste une méthode très importante pour la synthèse rapide et efficace de cycles à 8 chaîons. Il en existe une grande variété.

1.2.2.1. Cycloadditions [2+2]

Il existe peu de cycloadditions [2+2] conduisant directement à la formation d'un cycle à 8 chaîons. En effet, la plupart du temps, cette stratégie doit être suivie d'une fragmentation pour aboutir au cycle attendu. A titre d'exemple, on peut cependant citer les travaux de Winkler concernant la cycloaddition [2+2] de dioxolénones (Schéma I.24).⁷¹

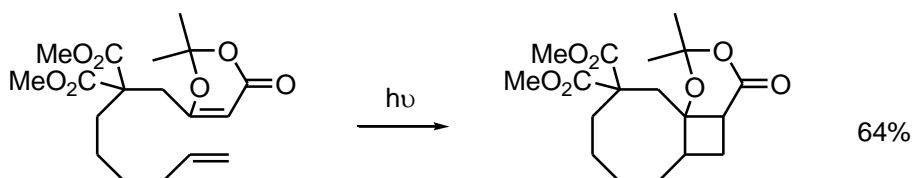


Schéma I.24. Formation directe de cyclooctanoïde par cycloaddition [2+2]

1.2.2.2. Cycloadditions [4+2]

Les réactions de Diels-Alder, ou cycloadditions [4+2], ont trouvé des applications intéressantes en particulier pour la formation du système tricyclique des taxanes. Les précurseurs dans ce domaine sont les équipes de Sakan, Shea et Jenkins, qui ont réalisé cette cycloaddition dans des conditions thermiques ou catalysée par un acide de Lewis (Schéma I.25).⁷²⁻⁷⁴

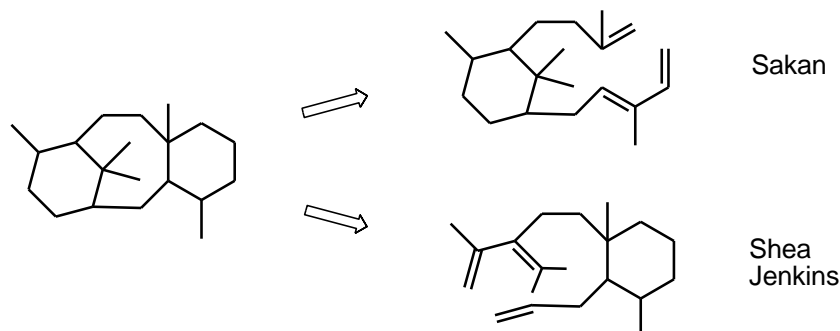


Schéma I.25. Diels-Alder pour la formation des cycles taxoïdes

1.2.2.3. Cycloadditions [4+3]

Les cycloadditions [4+3] intramoléculaires de cations cyclopentényles ont notamment été illustrées par Harmata et la synthèse totale du (+)-dactyloïl (Schéma I.26).^{75, 76} Les étapes successives sont réalisées sans purification : chloration, hétérolyse de l'énol en cation oxyallylique puis cycloaddition et désilylation.

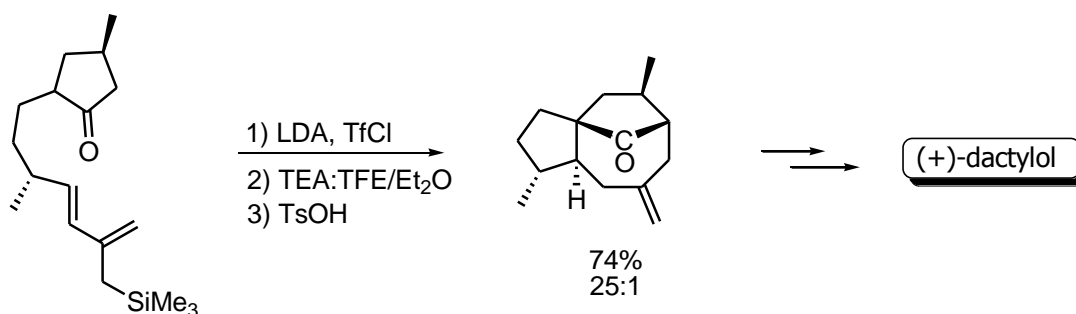
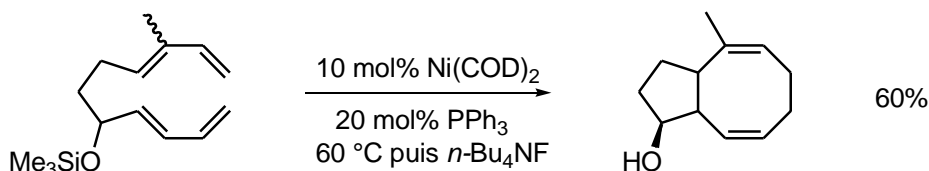


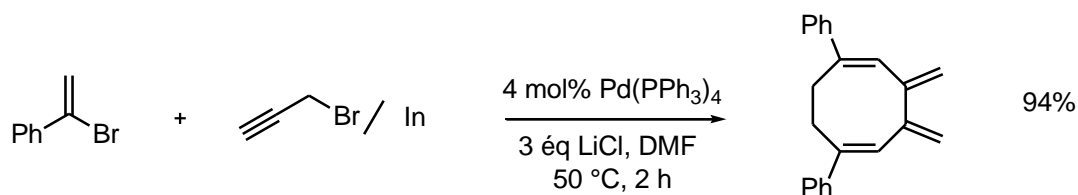
Schéma I.26. Cycloaddition [4+3] selon Harmata

1.2.2.4. Cycloadditions [4+4]

Après leurs travaux initiaux concernant la formation en deux étapes d'un cycle à 8 chaînons, à partir d'un tétraène, par cycloaddition [2+2] entre deux alcènes puis thermolyse,⁷⁷ l'équipe de Wender a employé ultérieurement une cycloaddition [4+4] catalysée par du nickel pour former le bicyclic 5-8, donnant accès à un squelette analogue à celui des ophiobolines (Schéma I.27).⁷⁸ Dans une publication de référence, Sieburth a regroupé différents exemples de cycloadditions [4+4] et leurs applications dans la synthèse de produits naturels.⁷⁹

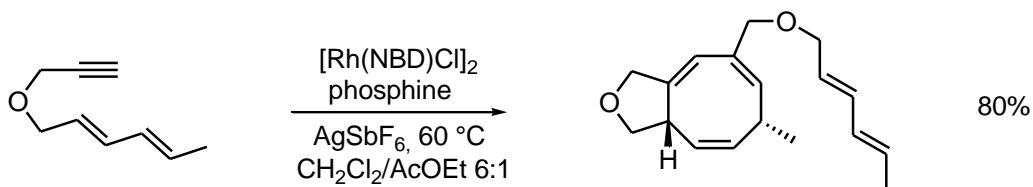
**Schéma I.27.** Cycloaddition [4+4] intramoléculaire

Lee et ses collaborateurs ont récemment rapporté une réaction tandem comprenant un couplage catalysé par du palladium et une cycloaddition [4+4], conduisant à des cycles à 8 chaînons à partir d'arènes α -bromovinyls et de bromures propargyliques (Schéma I.28).^{80, 81}

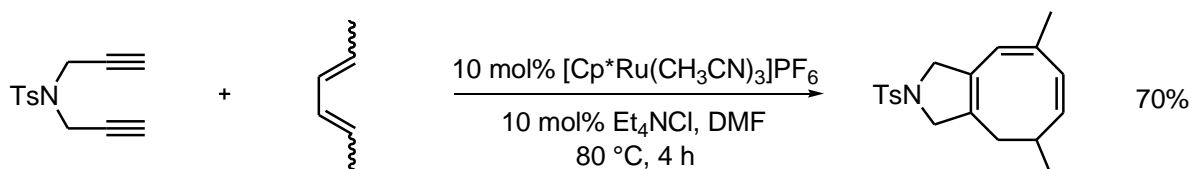
**Schéma I.28.** Couplage puis cycloaddition [4+4] catalysés par le palladium

1.2.2.5. Cycloadditions [4+2+2]

Les cycloadditions [4+2+2] peuvent avoir lieu par exemple entre un diényne et un alcyne, tel que l'a montré Gilbertson,^{82, 83} un ényne et un diène, comme l'a rapporté Evans⁸⁴⁻⁸⁷ ou un diyne et un diène, selon les équipes de Lee et de Saâ.^{88, 89} On peut ainsi citer les travaux de Gilbertson, et sa cycloaddition [4+2+2] catalysée par du rhodium, conduisant à un dimère à partir d'un diényne et de l'alcyne de ce diényne (Schéma I.29).^{82, 83}

**Schéma I.29.** Formation d'un dimère par cycloaddition [4+2+2]

La cycloaddition [4+2+2] entre un diyne et un diène, catalysée par du ruthénium, a permis au groupe de Saâ d'obtenir des 1,3,5-cyclooctatriènes (Schéma I.30).⁸⁹

**Schéma I.30.** Cycloaddition [4+2+2] entre un diyne et un diène, catalysée par du ruthénium

1.2.2.6. Cycloadditions [2+2+2+2]

Un des premiers exemples de cycloadditions [2+2+2+2] consiste en la formation de cyclooctatétraène par tétramérisation d'acétylène à l'aide d'un catalyseur au nickel, par Reppe.⁹⁰ Plus

récemment, Wender a présenté une autre version de cette synthèse, à partir de diynes (Schéma I.31).⁹¹

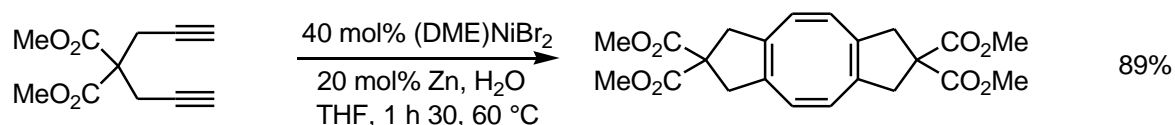


Schéma I.31. Cycloaddition [2+2+2+2] de diynes par Wender

1.2.2.7. Cycloadditions d'ordre plus élevé

Les cycloadditions [6+2] ont fait l'objet d'une revue par Rigby.⁹² L'équipe de Radhakrishnan a également montré une cycloaddition [6+3] de diméthylfulvènes avec du 3-oxidopyrylium de bétaine généré à partir de l'acétate de pyranulose (Schéma I.32).⁹³

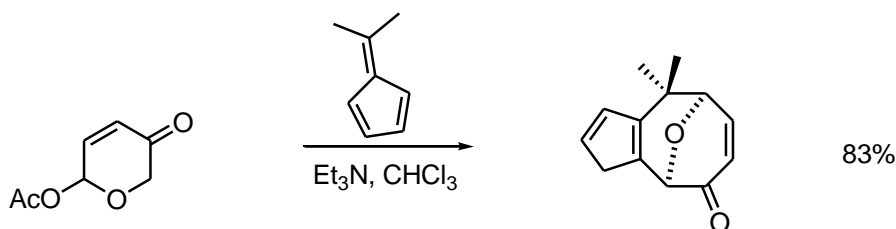


Schéma I.32. Cycloaddition [6+3]

1.2.2.8. Cycloadditions à 3 composants

Une revue de Murakami sur les cycloadditions à 3 composants fait le bilan des avancées dans ce domaine.⁹⁴ A titre d'exemple, on peut citer les travaux du groupe de recherche de Wender, qui a réalisé la première cycloaddition [5+2+1] avec un catalyseur à base de rhodium, à partir d'un vinylcyclopropane et d'un alcyne sous atmosphère de CO (Schéma I.33).⁹⁵

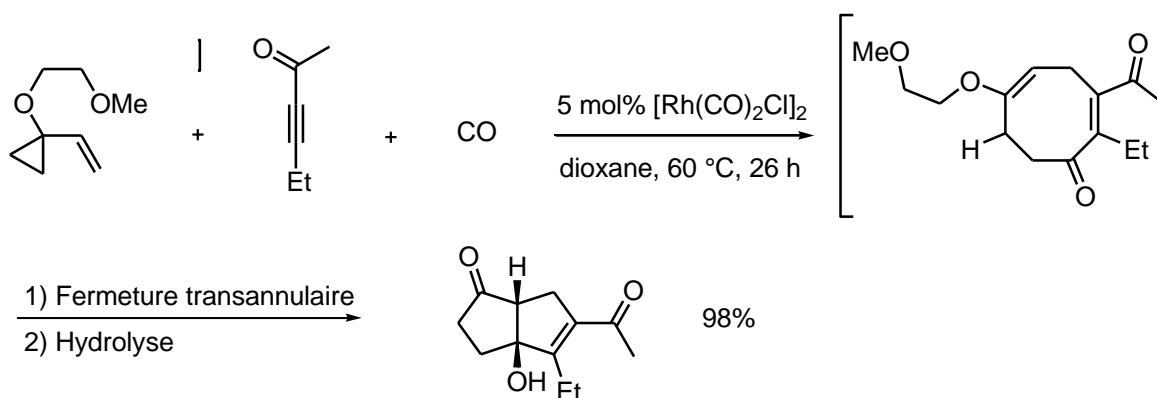


Schéma I.33. Cycloaddition [5+2+1] à trois composants

Ces travaux ont récemment été développés pour la synthèse de cycloocténone selon le même principe, mais avec deux composants au lieu de trois, le vinylcyclopropane et l'alcyne étant remplacés par un ène-vinylcyclopropane.⁹⁶ L'équipe de Shair a également rapporté la synthèse de

cycloocténones par cycloaddition [5+2+1], mais à partir d'un seul composant comportant à des endroits stratégiques une partie vinylcyclopropane et un aldéhyde.⁹⁷

1.2.3. Fragmentations, extensions et contractions de cycles

1.2.3.1. Fragmentations de cycles

Dans un système bicyclique, le clivage d'une liaison faisant un pont entre deux atomes dans un cycle à 8 chaînons est un bon moyen pour obtenir un cyclooctanoïde.⁷ Plusieurs types de fragmentations peuvent être envisagés (Schéma I.34). Ils concernent la rupture de liaisons C¹C⁵, C¹C⁶ et C¹C⁷.

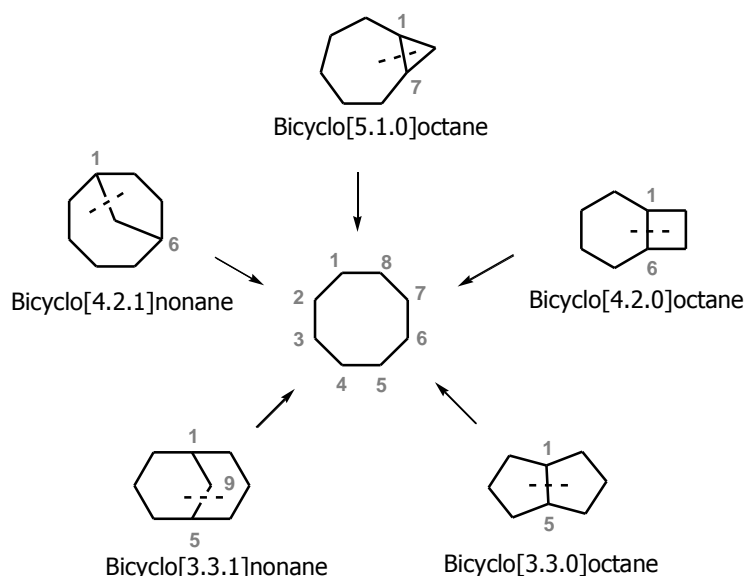


Schéma I.34. Types de fragmentations possibles

1.2.3.1.1. Fragmentation de bicyclo[5.1.0]octane

La fragmentation d'un halocyclopropane par solvolysé a permis par exemple à Wenkert d'obtenir une cycloocténone avec un rendement élevé (Schéma I.35).⁹⁸ Un principe similaire a également été utilisé par Paquette lors de sa synthèse totale du (+)-dactylo.⁹⁹

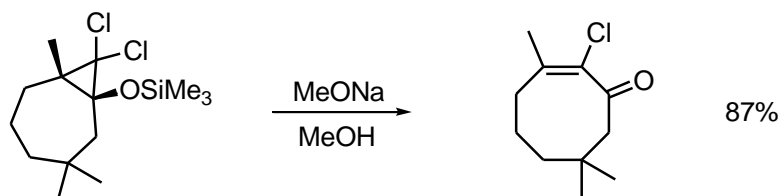


Schéma I.35. Clivage du cyclopropane dihalogéné

1.2.3.1.2. Fragmentation de bicyclo[4.2.0]octane

Kakisawa a rapporté le clivage d'un cyclobutane par un acide de Lewis pour former un système tricyclique contenant un cycle à 8 chaînons (Schéma I.36).¹⁰⁰ Dans la même étude, son équipe a montré que l'utilisation de Me₃SiOTf est tout aussi efficace pour cette réaction.

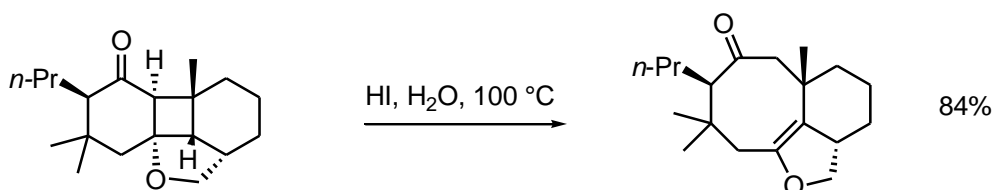


Schéma I.36. Clivage du cyclobutane

1.2.3.1.3. Fragmentation d'un bicyclo[3.3.0]octane

Le clivage oxydant d'une double liaison fusionnée à deux cycles peut également permettre la synthèse de cyclooctanoïdes. Mehta a effectué de cette façon un clivage oxydant de tétraquinanes en utilisant le mélange RuO₂/NaIO₄, pour obtenir des dérivés de type fusicocanes et ophiobolanes (Schéma I.37).¹⁰¹ Quelques années après, ce même groupe a aussi présenté la synthèse de cycles à 8 chaînons à partir de triquinanes.¹⁰²

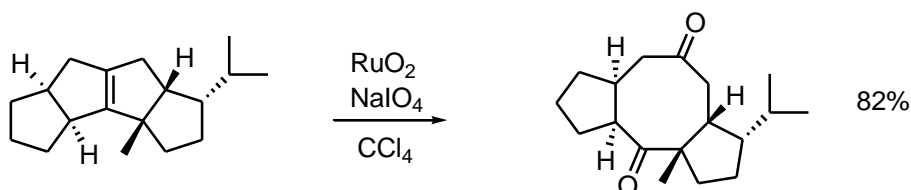


Schéma I.37. Clivage oxydant

1.2.3.1.4. Fragmentation d'un bicyclo[3.3.1]nonane

Les clivages de liaisons C⁹C¹ ou C⁹C⁵ sont facilement réalisables sur des bicyclo[3.3.1]nonanes portant un carbonyle en C⁹ et un groupe partant en position β de ce pont. Cette réaction, connue sous le nom de la fragmentation de Wharton, a permis à Dutta de synthétiser des cyclooctanoïdes avec d'excellents rendements (Schéma I.38).¹⁰³ Des exemples semblables ont été rapportés précédemment par Storck et ses collaborateurs.¹⁰⁴

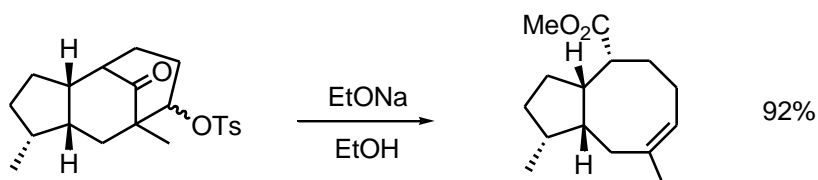


Schéma I.38. Fragmentation de Wharton

1.2.3.1.5. Fragmentation d'un bicyclo[4.2.1]nonane

Les fragmentations de ce type ont rarement été utilisées. On peut néanmoins citer le clivage basique d'un cétoester réalisé par Carruthers et son équipe (Schéma I.39).¹⁰⁵ Ce type de fragmentation a également été utilisé dans le cadre d'une synthèse totale du (+)-dactyloïl par Feldman.¹⁰⁶

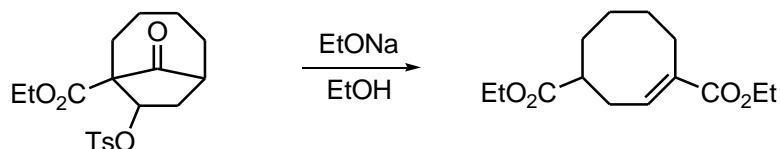


Schéma I.39. Clivage du cétoester

1.2.3.1.6. Fragmentation de systèmes tricycliques

Un bel exemple de fragmentation d'un système tricyclique a été présenté en 1999 par Snapper (Schéma I.40).^{107, 108} La thermolyse du composé suivie d'une réaction de Cope lui a permis d'obtenir un cycle à 8 chaînons fusionné avec deux autres cycles à 5 chaînons, avec d'excellents rendements.

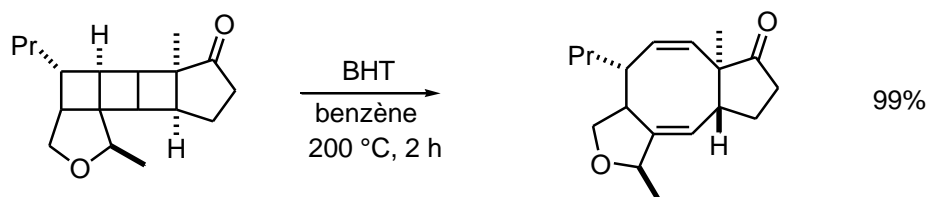


Schéma I.40. Fragmentation par thermolyse puis réaction de Cope

1.2.3.2. Extensions de cycles

Les extensions de cycles sont également des méthodes efficaces pour la synthèse de cyclooctanoïdes, et sont réalisables de plusieurs façons (Schéma I.41).⁷ L'une des méthodes la plus étudiée concerne les réarrangements sigmatropiques.

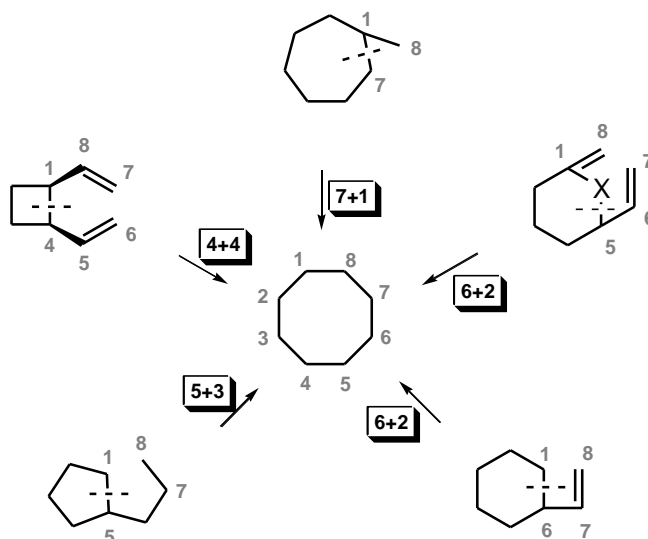


Schéma I.41. Extensions de cycles

1.2.3.2.1. Extension à un atome d'un cycle à 7 chaînons

A titre d'exemple, on peut citer l'équipe d'Uemura, qui a développé un exemple d'extension d'un cycle à 7 atomes de carbone par addition de phénylséénométhyllithium, suivie d'une oxydation avec *m*-CPBA et d'un réarrangement (Schéma I.42).¹⁰⁹ Les deux étapes ont été réalisées avec un très bon rendement. Krief et ses collaborateurs ont également présenté une extension de cycle selon un principe comparable, en utilisant du TIOEt à la place du *m*-CPBA.¹¹⁰

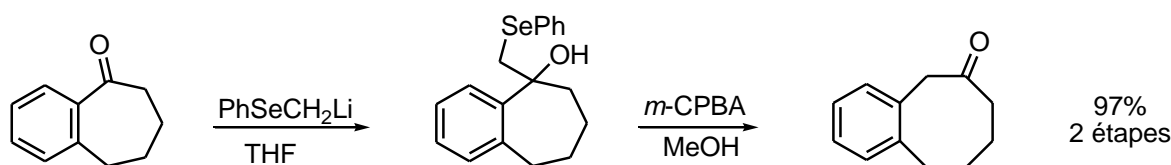


Schéma I.42. Extension d'un cycle à 7 chaînons

1.2.3.2.2. Extension à deux atomes d'un cycle à 6 chaînons

Les extensions les plus connues d'un cycle à 6 chaînons comportent les transpositions [3,3]-sigmatropiques. Les principaux avantages de ces réactions souvent utilisées sont la prédictibilité de la stéréochimie des molécules générées et l'obtention de structures complexes en une seule étape. Dans ses travaux sur la synthèse totale de l'(+)-époxydictymène, Paquette a ainsi utilisé un réarrangement de Claisen pour parvenir au cycle à 8 chaînons (Schéma I.43).¹¹¹ Une oléfin de Tebbe, suivie du réarrangement de Claisen et directement d'une réduction du carbonyle, puis d'une protection de l'alcool obtenu lui a permis d'obtenir le système tricyclique avec un très bon rendement de 88% sur les 3 étapes.

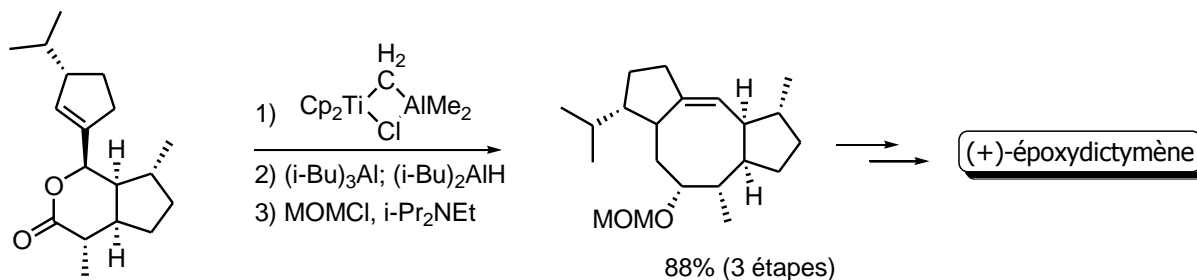


Schéma I.43. Transformations comportant un réarrangement de Claisen

La même équipe a également réalisé une oxy-Cope anionique dans ses études sur l'élaboration de la structure centrale de sesteterpénoïdes telle que le céroplastol-II (Schéma I.44).¹¹²

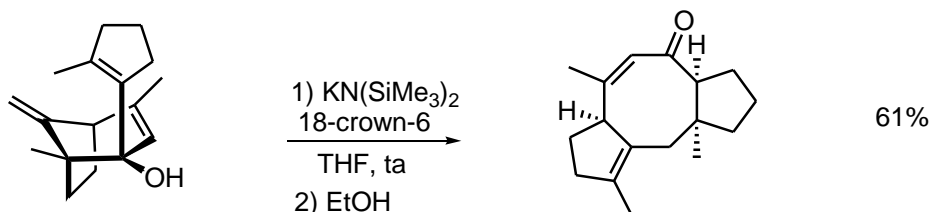


Schéma I.44. Oxy-Cope anionique

1.2.3.2.3. Extension à trois atomes d'un cycle à 5 chaînons

D'après les travaux de Sakai, il est possible de générer *in situ* un bicyclo[3.3.0]octane, lequel subit un clivage de type rétroaldol pour former le cyclooctanoïde attendu (Schéma I.45).¹¹³ L'équipe de Dowd, en remplaçant la cétone méthylée par un halogène, a réalisé une réaction semblable dans des conditions radicalaires avec $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$.¹¹⁴

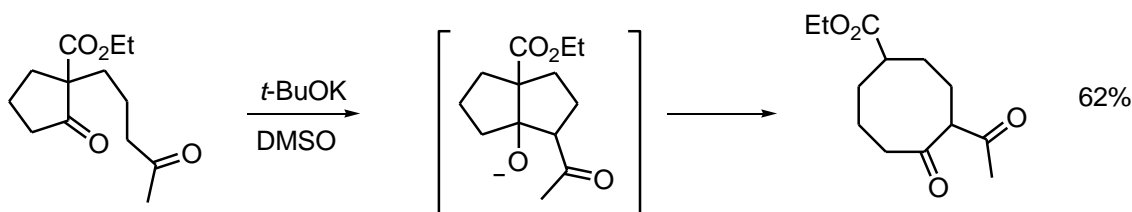


Schéma I.45. Extension du bicyclo[3.3.0]octane généré *in situ*

1.2.3.2.4. Extension à quatre atomes d'un cycle à 4 chaînons

La transposition [3,3]-sigmatropique de cyclobutanes divinyliques en cyclooctadiènes est un réarrangement très efficace utilisé de nombreuses fois. Citons par exemple les travaux de Jommi, qui emploie une réaction de Cope pour former le cycle à 8 chaînons désiré (Schéma I.46).¹¹⁵ Quelques années plus tard, Snapper a également réalisé une transposition de Cope sur des substrats similaires.¹¹⁶

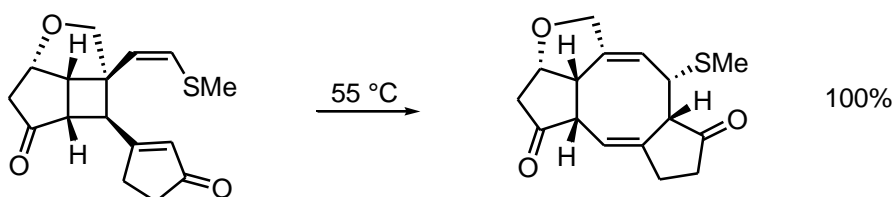


Schéma I.46. Réaction de Cope à partir d'un cycle à 4 chaînons

1.2.3.3. Contractions de cycles

Les contractions de grands cycles sont des méthodes moins utilisées que celles précédemment citées. Plusieurs groupes ont étudié ces contractions, dont voici deux exemples significatifs. Tout d'abord, on peut mentionner les travaux de Sauers, qui a rapporté une réaction photochimique de Norrish de type II sur la cyclodécane (Schéma I.47).¹¹⁷ Le couplage radicalaire a permis la formation du bicyclo 8-4.

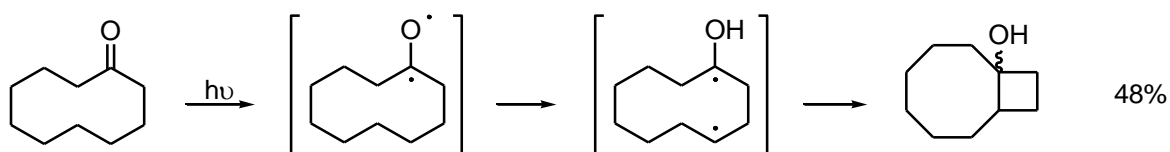


Schéma I.47. Contraction d'un cycle à 10 atomes de carbone

Il est également intéressant d'évoquer la contraction d'un cycle à 12 atomes réalisée par le groupe de Funk, basée sur un réarrangement de Claisen-Ireland (Schéma I.48).¹¹⁸

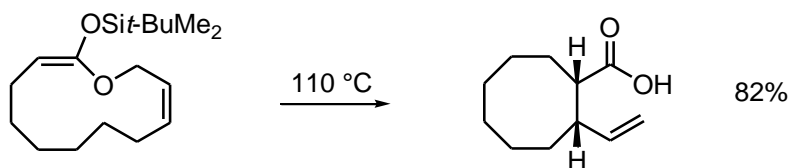


Schéma I.48. Contraction d'un cycle à 12 atomes

2. Travaux antérieurs du laboratoire

2.1. Réaction en cascade : réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/couplage de Stille

Depuis plusieurs années, notre équipe s'intéresse à la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig dans le but d'élaborer des molécules complexes en partant de produits de départ relativement simples. L'étude de cette cyclisation de type Heck intramoléculaire, suivie d'un couplage de Stille avec des vinyloxy ou alcynes stannanes, a fait l'objet des thèses de Bahaâ Salem (2003)¹¹⁹⁻¹²² et de Christophe Bour (2006).^{123, 124} Il est intéressant de présenter un résumé de leurs résultats, portant sur les facteurs régissant la cyclocarbopalladation ainsi que sur les différentes cascades réactionnelles possibles.¹²⁵

La nomenclature *syn* et *anti* des produits de départ, les composés de type **A**, est utilisée pour décrire la configuration relative des substituants attachés à des centres chiraux adjacents sur une chaîne carbonée en zig-zag. Une fois ces diols synthétisés, l'étendue et les limites de cette réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig ont été étudiées. Deux mécanismes réactionnels possibles ont été envisagés (Schéma I.49) :

- la voie **1** qui favorise le couplage direct de Stille pour donner les composés de type **B**,
- la voie **2** qui favorise la séquence réactionnelle cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivie d'un couplage de Stille pour obtenir les composés de type **C**.

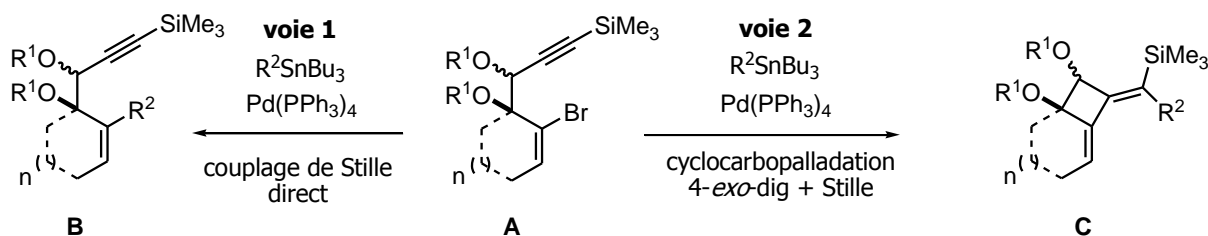


Schéma I.49. Deux types de réactions possibles

2.1.1. Optimisation des conditions réactionnelles

D'après les règles de Baldwin,¹²⁶ la réaction de cyclisation 4-*exo*-dig est défavorisée. Les équipes de Bailey, Malacria et Piers ont cependant mis en évidence les premiers exemples relatant cette cyclisation, par cyclisation nucléophile intramoléculaire d'organolithiens, par voie radicalaire, ou catalysée par un métal de transition.¹²⁷⁻¹²⁹ L'utilisation d'un métal de transition tel que le palladium permet également de rendre cette réaction défavorable possible. Afin de privilégier la voie **2**, différentes conditions réactionnelles ont été testées.

Différents *catalyseurs au palladium*, *différentes bases organiques* et *inorganiques* ainsi que les *ligands phosphines* ont été utilisés.¹²⁰ Seule de la décomposition des substrats de départ est observée lorsque ces catalyseurs (II) sont 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 ces conditions, le produit **B** issu du couplage direct de Stille est néanmoins exclusivement formé. L'apport d'additifs tels que le sel de Et₄NCl, les sels d'argents¹³⁰ ou de Et₃N¹³¹ conduit également à ce composé alors que des bases comme K₂CO₃ ou Na₂CO₃ entraînent une dégradation du produit de départ. Quand du Pd(PPh₃)₄ est employé, seul le produit **C** provenant de la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivie d'un couplage de Stille est formé. Il est intéressant de noter 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 système bicyclique attendu.

D'autre part, différents *solvants* ont été testés : le THF, le DMF, le NMP et le CH₃CN. Ces solvants polaires aprotiques accélèrent la dégradation du diol **A** de départ. Le benzène s'avère être le meilleur solvant pour cette réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig. Le toluène permet également de réaliser cette séquence réactionnelle, mais avec de moins bons rendements.

Lors des premières études menées par Bahaâ Salem, la réaction était réalisée en chauffant thermiquement à 90 °C pendant plusieurs heures. L'optimisation de la température par Christophe Bour, par utilisation de l'irradiation micro-ondes à 130 °C pendant seulement 20 min, a permis d'améliorer largement les rendements et de diminuer la dégradation des composés.¹²⁴

Cette étude a ainsi permis d'obtenir les conditions réactionnelles optimisées : 10 mol% de Pd(PPh₃)₄, 1,3 équivalents de réactif stannylé dans le benzène à 130 °C pendant 20 min sous irradiation micro-ondes.

2.1.2. Influence des paramètres structuraux des diols de départ

Une deuxième étude a ensuite été effectuée afin de déterminer l'influence des paramètres structuraux des produits initiaux sur la séquence réactionnelle cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/couplage de Stille (Figure I.8).¹²⁵

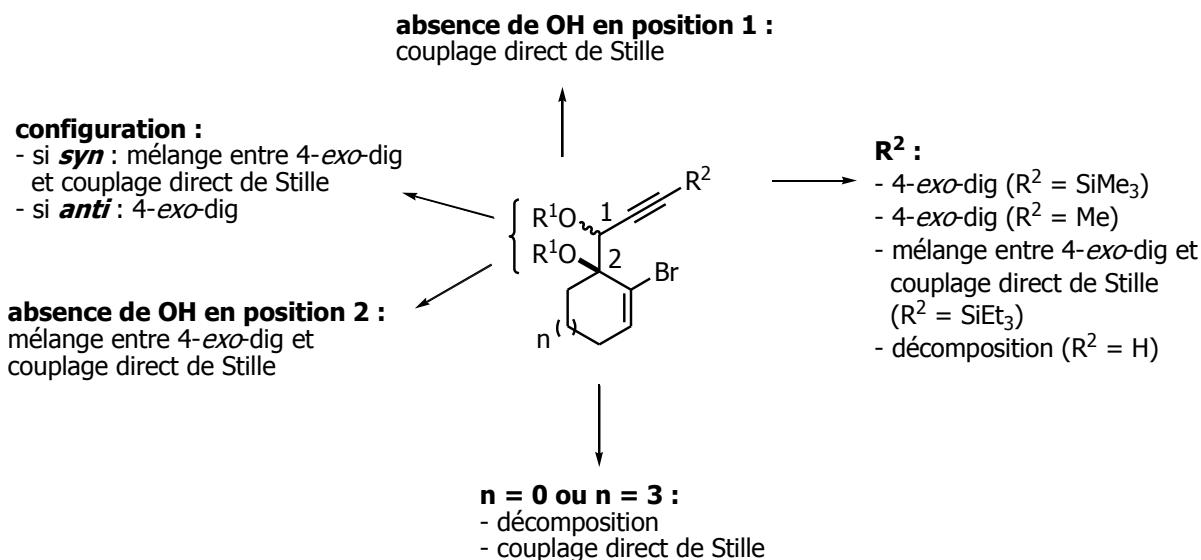


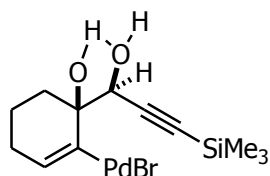
Figure I.8. Influence des paramètres structuraux sur la cyclocarbopalladation

Lors de l'étude de la *taille du cycle* du produit de départ, les meilleurs résultats ont été obtenus en présence des diols de départ à 6 et 7 chaînons, qui entraînent exclusivement la cyclocarbopalladation suivie du couplage de Stille.

La fonction *diol* est également nécessaire pour obtenir uniquement le système bicyclique désiré **C**. En effet, il a été constaté que l'alcool propargylique en position 1 est essentiel à la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig. En revanche, l'absence de l'alcool homopropargylique en position 2 conduit à un mélange des produits **B** et **C**.

La *configuration relative* des diols *syn* et *anti* est également très importante pour l'orientation de la triple liaison à proximité ou non du bromure vinylique (Figure I.9). 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 conformation donnée. Dans le cas du diol *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. La protection du diol *anti* sous la forme d'un dioxolane confirme cette hypothèse : les rendements sont nettement améliorés.

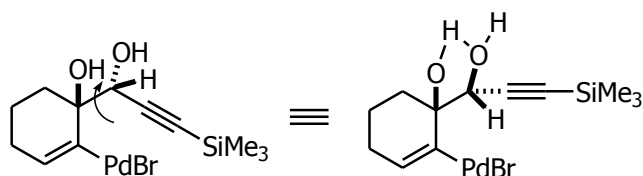
géométrie favorable
à la cyclocarbopalladation



diol *anti*

liaison hydrogène
intramoléculaire

géométrie défavorable
à la cyclocarbopalladation



diol *syn*

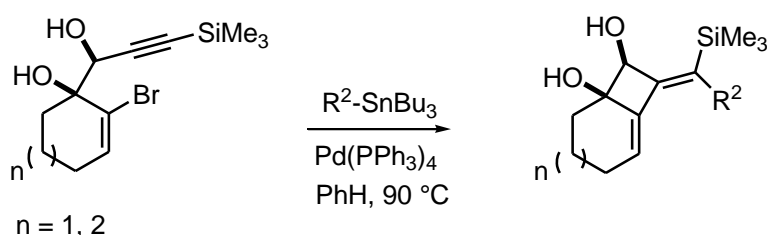
Figure I.9. Influence de la liaison intramoléculaire sur le cours de la réaction

Une variation de la *substitution de la triple liaison* a également été réalisée. Lorsque la position terminale est substituée par un méthyle, le produit désiré **C** est également obtenu. Le triéthylsilyle, plus encombré et plus électrodonneur que les autres substituants, conduit à des résultats plus hétérogènes : le couplage de Stille intervient davantage. L'alcyne vrai correspondant ne semble pas efficace puisque seulement de la décomposition du mélange est observée. Finalement, il apparaît que la substitution de la triple liaison avec un groupement triméthylsilyle est un bon compromis aussi bien d'un point de vue électronique que stérique. Dans ce manuscrit sera également rapportée l'étude de la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig en présence d'autres substituants.

Pour conclure, la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig est très efficace en présence du diol **A** de configuration *anti* dont la triple liaison est protégée par un groupement triméthylsilyle.

2.1.3. Variations des dérivés stannylés

La cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig terminée par le couplage de Stille a été effectuée en présence de différents dérivés stannylés. Selon les premières études de Bahaâ Salem, la réaction est tout aussi efficace et exclusive en présence d'alcynes, d'hétéroaromatiques et d'allyles stannanes (Tableau I.1).^{119, 120, 122}



Stannane utilisé			
Produit obtenu (n = 1, 2)			
n = 1 69%	n = 1 84%	n = 1 56%	n = 1 35%
n = 2 61%	n = 2 70%	n = 2 71%	n = 2 62%

Tableau I.1. Premiers résultats de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig (Thèse Bahaâ Salem)

En présence d'un vinylstannane, une séquence de cyclocarbopalladation/couplage de Stille/électrocyclisation disrotatoire à 6 électrons π a été observée, conduisant à des composés tricycliques originaux. Dans la littérature, la combinaison de la cyclocarbopalladation et de l'électrocyclisation à 6 électrons π a été très étudiée par de Meijere et ses collaborateurs, notamment

dans le but de développer de nouvelles méthodologies de synthèse de systèmes stéroïdiens en une seule étape.¹³²

Les travaux de Christophe Bour portaient ensuite sur la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig réalisée avec succès à partir de diols propargyliques γ -bromés acycliques (Schéma I.50).¹²⁴

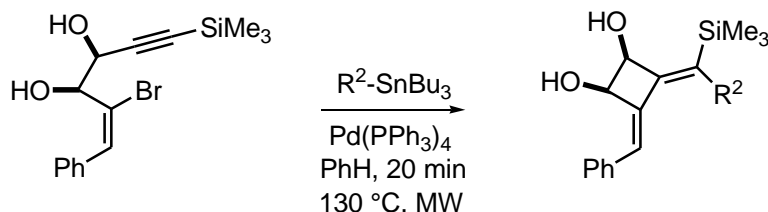


Schéma I.50. Travaux de Christophe Bour

2.2. Extension à la réaction tandem cyclocarbopalladation/Stille/électrocyclisation 8π

Une nouvelle séquence réactionnelle permettant l'accès à des molécules polycycliques encore plus complexes a ensuite été envisagée. Il s'agit de la réaction en cascade cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/couplage Stille/électrocyclisation conrotatoire à 8 électrons π . La réaction a été réalisée à partir de différents diols de départ et diènes stannylés (Tableau I.2).¹²¹ Ceux-ci ont été synthétisés par la méthode de Lautens, par 1,6-hydrostannylation de diynes.¹³³ Dans tous les cas, l'électrocyclisation à 8 électrons π a bien eu lieu, et différents composés ont été obtenus. En effet, en fonction de la taille du cycle du diol de départ, des réarrangements peuvent avoir lieu après l'électrocyclisation, en raison d'une tension de cycle plus ou moins grande. Les rendements sont modestes, mais compensés par la haute complexité moléculaire générée en une seule étape.

Il est intéressant de constater que, bien que le cycle à 5 chaînons ne conduise en général qu'au produit issu de couplage de Stille, dans ce cas il subit la séquence réactionnelle complète cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/couplage de Stille/électrocyclisation à 8 électrons π (Schéma I.51). Dans le premier cas, le couplage de Stille direct est beaucoup plus favorable car il permet la formation du produit ouvert, évitant ainsi les tensions de cycle d'un système bicyclique 5-4. Dans le deuxième cas, le couplage de Stille direct pourrait être ralenti par le diène stannylé relativement encombrant, et la cascade réactionnelle attendue conduisant au cyclooctatriène peut donc avoir lieu.

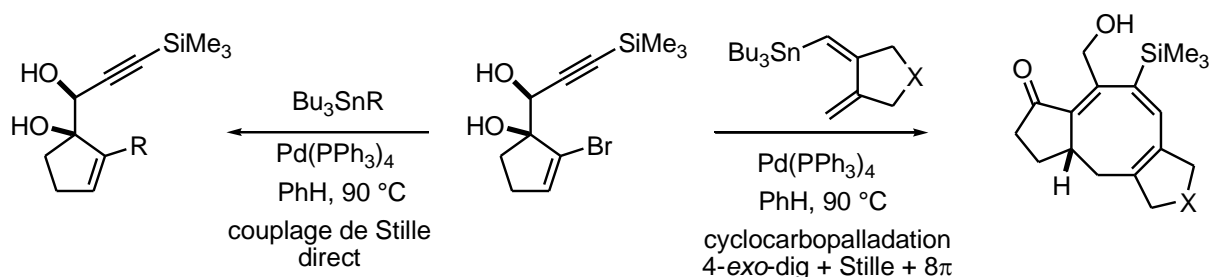
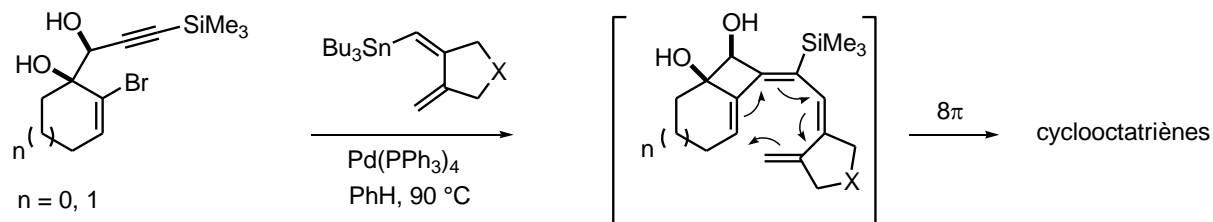
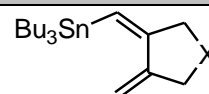
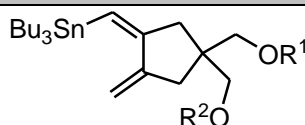
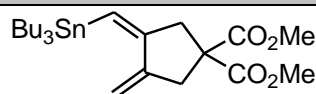
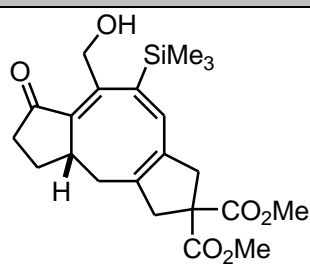


Schéma I.51. Réactivité différente du diol comportant le cycle à cinq chaînons, selon le dérivé stannylé utilisé

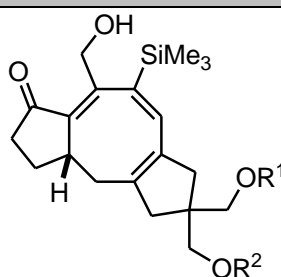
Christophe Bour a également étudié cette réaction tandem à partir de diols propargyliques γ -bromés acycliques, avec des résultats tout aussi satisfaisants.¹²⁵ A la suite de nos travaux, l'équipe d'Anderson a récemment utilisé une méthodologie similaire pour synthétiser des molécules analogues.¹³⁴

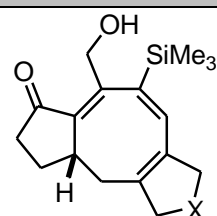

Stannane utilisé

Produit obtenu (n = 0, 1)

n = 0



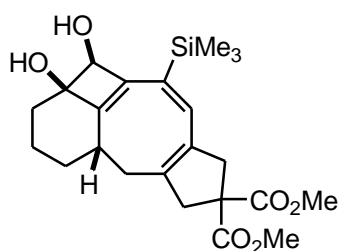
20%


 $R^1, R^2 = H$ 10%

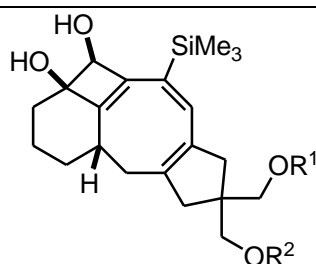
 $R^1, R^2 = C(CH_3)_2$ 16%

 $X = NTs$ 16%

 $X = O$ 24%

n = 1

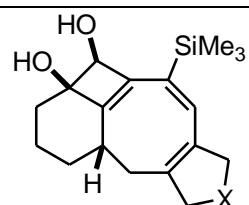


26%


 $R^1, R^2 = H$ ratio 59 :41 61%

 $R^1, R^2 = C(CH_3)_2$ ratio 59 :41

15%


 $X = NTs$ ratio 48:52

56%

 $X = O$ ratio 100:0 11%

Tableau I.2. Cascade 4-*exo*-dig/couplage de Stille/électrocyclisation à 8 électrons π (Thèse Bahaâ Salem)

3. Objectifs de cette thèse et choix des substrats

Comme énoncé précédemment, le faible nombre de publications concernant l'utilisation de l'électrocyclisation à 8 électrons π pour la synthèse de cyclooctanoïdes rend ce défi intéressant à relever.

Nous nous sommes donc intéressés à la cascade cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/couplage de Stille/électrocyclisation à 8 électrons π , et avons pu démontrer qu'il s'agissait d'une méthode efficace pour accéder à des cyclooctanoïdes complexes à partir de substrats simples. Une nouvelle étude a été initiée afin d'obtenir les cyclooctatriènes par une nouvelle méthodologie, tout d'abord afin d'apporter d'autres fonctionnalisations mais également afin d'améliorer les rendements modestes de la réaction en cascade initiale.

Ces cyclooctatriènes pourraient être synthétisés par électrocyclisation à 8 électrons π conrotatoire de tétraènes, eux-même obtenus par semi-hydrogénation de triénynes (Schéma I.52). Ces triénynes pourraient être préparés en deux étapes. Tout d'abord, l'étape clé cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/couplage de Stille à partir des diols de départ permettrait d'aboutir à un diényne. Celui-ci réagirait ensuite selon un couplage de Sonogashira avec un iodure de vinyle pour conduire aux triénynes désirés. Les réactions sont envisagées sur des diols de départ comportant un cycle à 6 et à 7 chaînons, ainsi que sur des diols acycliques.

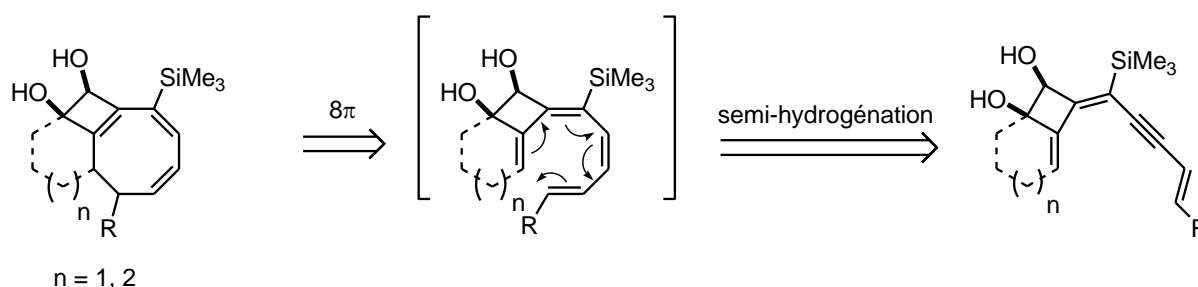


Schéma I.52. Rétrosynthèse

Dans le deuxième chapitre seront tout d'abord présentés des considérations bibliographiques concernant la semi-hydrogénation d'alcynes et les réactions électrocycliques. Les résultats concernant la semi-hydrogénation des triénynes comportant un cycle à 6 chaînons seront ensuite exposés.

Références Chapitre I

1. Faulkner, D. J., "Marine natural products: metabolites of marine algae and herbivorous marine molluscs". *Nat. Prod. Reports* **1984**, *1*, 251-280.
2. Faulkner, D. J., "Marine natural products: metabolites of marine invertebrates". *Nat. Prod. Reports* **1984**, *1*, 551-598.
3. Faulkner, D. J., "Marine natural products". *Nat. Prod. Reports* **1986**, *3*, 1-33.
4. Faulkner, D. J., "Marine natural products". *Nat. Prod. Reports* **1987**, *4*, 539-576.
5. Faulkner, D. J., "Marine natural products". *Nat. Prod. Reports* **1988**, *5*, 613-663.
6. 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.
7. Petasis, N. A.; Patane, M. A., "The synthesis of carbocyclic eight-membered rings". *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5757-5821.
8. Yet, L., "Metal-Mediated Synthesis of Medium-Sized Rings". *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963-3008.
9. Schmitz, F. J.; Hollenbrek, K. H.; Vanderah, D. J., "Marine natural products: dactyol, a new sesquiterpene alcohol from a sea hare". *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2719-2722.
10. San Feliciano, A.; Barrero, A. F.; Medarde, M.; Miguel del Corral, J. M.; Aramburu, A.; Perales, A.; Fayos, J., "Asteriscanolide. A sesquiterpene lactone with a new natural skeleton". *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2369-2372.
11. Izac, R. R.; Fenical, W.; Tagle, B.; Clardy, J., "Neolemnane and eremophilane sesquiterpenoids from the pacific soft coral *Lemnalia africana*". *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2569-2573.
12. Enoki, N.; Furusaki, A.; Suehiro, K.; Ishida, R.; Matsumoto, T., "Epoxydictymene, a new diterpene from the brown alga". *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4341-4342.
13. Oberlies, N. H.; Kroll, D. J., "Camptothecin and Taxol: Historic Achievements in Natural Products Research". *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 129-135.
14. Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T., "Plant antitumor agents. VI. Isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*". *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327.
15. Guenard, D.; Gueritte-Voegelein, F.; Potier, P., "Taxol and taxotere: discovery, chemistry, and structure-activity relationships". *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 160-167.
16. Au, T. K.; Chick, W. S. H.; Leung, P. C., "The biology of ophiobolins". *Life Sciences* **2000**, *67*, 733-742.
17. Nozoe, S.; Hirai, K.; Tsuda, K., "The structure of zizannin-A and -B, C₂₅-terpenoids isolated from *Helminthosporium zizaniae*". *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 2211-2216.
18. Ríos, T.; Quijano, L., "The structure of ceroplastol II a sesterterpene alcohol isolated from insects wax". *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 1317-1318.
19. Li, R. T.; Zhao, Q. S.; Li, S. H.; Han, Q. B.; Sun, H. D.; Lu, Y.; Zhang, L. L.; Zheng, Q. T., "Micrandilactone A: A Novel Triterpene from *Schisandra micrantha*". *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1023-1026.
20. Li, R.; Shen, Y.; Xiang, W.; Sun, H. D., "Four Novel Nortriterpenoids Isolated from *Schisandra henryi* var. *yunnanensis*". *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 807-811.

21. Kupchan, S. M.; Britton, R. W.; Ziegler, M. F.; Gilmore, C. J.; Restivo, R. J.; Bryan, R. F., "Tumor inhibitors. Steganacin and steganangin, novel antileukemic lignan lactones from *Steganotaenia araliacea*". *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1335-1336.
22. Ikeya, Y.; Taguchi, H.; Mitsunashi, H.; Takeda, S.; Kase, Y.; Aburada, M., "A lignan from *Schizandra chinensis*". *Phytochemistry* **1988**, *27*, 569-573.
23. Dunitz, J. D.; Waser, J., "Geometric constraints in six- and eight-membered rings". *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5645-5650.
24. Illuminati, G.; Mandolini, L., "Ring closure reactions of bifunctional chain molecules". *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95-102.
25. Mehta, G.; Sen, S.; Pallavi, K., "Understanding the self-assembling process in crystalline cyclooctitols: an insight into the conformational flexibility of medium-sized rings". *CrystEngComm* **2008**, *10*, 534-540.
26. Pérez, J.; Nolsoe, K.; Kessler, M.; Garcia, L.; Pérez, E.; Serrano, J. L., "Bayesian methods for the conformational classification of eight-membered rings". *Acta Cryst.* **2005**, *B61*, 585-594.
27. Hendrickson, J. B., "Molecular geometry. V. Evaluation of functions and conformations of medium rings". *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7036-7043.
28. Hendrickson, J. B., "Molecular geometry. VII. Modes of interconversion in the medium rings". *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7047-7061.
29. Allinger, N. L.; Tribble, M. T.; Miller, M. A.; Wertz, D. H., "Conformational analysis. Improved force field for the calculation of the structures and energies of hydrocarbons". *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1637-1648.
30. Kataoka, Y.; Nakamura, Y.; Morihira, K.; Arai, H.; Horiguchi, Y.; Kuwajima, I., "Lewis acid-mediated intramolecular cyclization of the dienol silyl ether or enol silyl ether and the acetal for medium-sized ring formation". *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6979-6982.
31. Hara, R.; Furukawa, T.; Horiguchi, Y.; Kuwajima, I., "Total Synthesis of Taxusin". *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9186-9187.
32. Horiguchi, Y.; Furukawa, T.; Kuwajima, I., "A highly efficient eight-membered-ring cyclization for construction of the taxane carbon framework". *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8277-8279.
33. Seto, M.; Morihira, K.; Horiguchi, Y.; Kuwajima, I., "An Efficient Approach toward Taxane Analogs: Atrop- and Diastereoselective Eight-Membered B Ring Cyclizations for Synthesis of Aromatic C-Ring Taxinine Derivatives". *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3165-3174.
34. Kim, S. M.; Lee, S. I.; Chung, Y. K., "GaCl₃-Catalyzed Formation of Eight-Membered Rings from Enynes Bearing a Cyclic Olefin". *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5425-5427.
35. Brown, E.; Dhal, R.; Robin, J.-P., "A new total synthesis of (±) steganone". *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 733-736.
36. Romero, M. A.; Franco, R. P.; Cruz-Almanza, R.; Padilla, F., "Synthesis of the tricyclo[9.3.1.0^{3,8}]pentadecane (ABC) ring system of taxane diterpenes". *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3255-3258.
37. Lavoisier-Gallo, T.; Charonnet, E.; Rodriguez, J., "A New Facile Anionic Domino Ring Expansion of Cyclopentanones by Two and Three Carbons for the Flexible Preparation of Functionalized Seven- and Eight-Membered Rings". *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 900-902.
38. Lansbury, P. T.; Spagnuolo, C. J.; Zhi, B.; Grimm, E. L., "Symmetry-enhanced remote dicarbanion annulations for latent cycloalkenones: Applications to alkaloids and terpenes". *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3965-3968.

39. Hitchcock, S. A.; Pattenden, G., "A tandem radical macrocyclisation - radical transannulation strategy to the taxane ring system". *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4843-4846.
40. Pattenden, G.; J. Smithies, A.; Tapolczay, D.; Walter, D. S., "Cascade radical mediated macrocyclisation-transannulation reactions leading to ring-fused bicycles". *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, *1*, 7-19.
41. Ghosh, K.; Ghosh, A. K.; Ghatak, U. R., "Highly regioselective 8-endo-aryl radical cyclisation: a new synthetic route to decahydrodibenzo-[a,d]- and -[a,e]-cyclooctenols". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 629-630.
42. Houldsworth, S. J.; Pattenden, G.; Pryde, D. C.; Thomson, N. M., "Studies towards the taxane ring system via a cascade macrocyclisation-transannulation strategy". *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, *8*, 1091-1094.
43. Billera, C. F.; Little, R. D., "Hydrogen Atom Transfer Reactions to Trimethylenemethane Diyls. A New Reactivity Pattern Leading to Bicyclic Ring Systems". *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5487-5488.
44. Molander, G. A., "Diverse Methods for Medium Ring Synthesis". *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 603-609.
45. Molander, G. A.; Harris, C. R., "Sequencing Reactions with Samarium(II) Iodide". *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307-338.
46. Molander, G. A.; McKie, J. A., "Synthesis of Substituted Cyclooctanols by a Samarium(II) Iodide Promoted 8-Endo Radical Cyclization Process". *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3186-3192.
47. Molander, G. A.; George, K. M.; Monovich, L. G., "Total Synthesis of (+)-Isoschizandrin Utilizing a Samarium(II) Iodide-Promoted 8-Endo Ketyl-Olefin Cyclization". *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9533-9540.
48. Miller, S. J.; Kim, S.-H.; Chen, Z.-R.; Grubbs, R. H., "Catalytic Ring-Closing Metathesis of Dienes: Application to the Synthesis of Eight-Membered Rings". *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2108-2109.
49. Mitchell, L.; Parkinson, J. A.; Percy, J. M.; Singh, K., "Selected Substituent Effects on the Rate and Efficiency of Formation of an Eight-Membered Ring by RCM". *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2389-2395.
50. Maier, M. E., "Synthesis of Medium-Sized Rings by the Ring-Closing Metathesis Reaction". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2073-2077.
51. Michaut, A.; Rodriguez, J., "Selective Construction of Carbocyclic Eight-Membered Rings by Ring-Closing Metathesis of Acyclic Precursors". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5740-5750.
52. 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.
53. Krafft, M. E.; Cheung, Y. Y.; Abboud, K. A., "Total Synthesis of Asteriscanolide". *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7443-7448.
54. Trost, B. M.; Vos, B. A.; Brzezowski, C. M.; Martina, D. P., "On palladium catalyzed cyclizations to medium sized carbocycles". *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 717-720.
55. 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.; Coburn, C. A.; Di Grandi, M. J., "Total Synthesis of Baccatin III and Taxol". *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843-2859.
56. Utsugi, M.; Kamada, Y.; Nakada, M., "Synthetic studies on the taxane skeleton: effective construction of eight-membered carbocyclic ring by palladium-catalyzed intramolecular α -alkenylation of a methyl ketone". *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4754-4757.
57. Iwamoto, M.; Miyano, M.; Utsugi, M.; Kawada, H.; Nakada, M., "Synthetic studies on the seven- and eight-membered rings by the intramolecular Nozaki-Hiyama reaction of the allylic phosphates". *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8653-8657.

58. Rowley, M.; Tsukamoto, M.; Kishi, Y., "Total synthesis of (+)-ophiobolin C". *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2735-2737.
59. Jamison, T. F.; Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L., "Tandem Use of Cobalt-Mediated Reactions to Synthesize (+)-Epoxydictymene, a Diterpene Containing a Trans-Fused 5-5 Ring System". *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4353-4363.
60. Phansavath, P.; Aubert, C.; Malacria, M., "The [4+2], [2+2] strategy for the construction of the AB taxane ring system". *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1561-1564.
61. 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.
62. Takahashi, T.; Kitora, M.; Kasai, K.; Suzuki, N.; Nakajima, K., "Novel Syntheses of Eight-Membered-Five-Membered Fused-Ring Compounds from Zirconacyclopentadienes". *Organometallics* **1994**, *13*, 4183-4185.
63. Ferrer, C.; Amijs, C. H. M.; Echavarren, A. M., "Intra- and Intermolecular Reactions of Indoles with Alkynes Catalyzed by Gold". *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1358-1373.
64. Ferrer, C.; Echavarren, A. M., "Gold-Catalyzed Intramolecular Reaction of Indoles with Alkynes: Facile Formation of Eight-Membered Rings and an Unexpected Allenylation". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1105-1109.
65. Takeda, K.; Haraguchi, H.; Okamoto, Y., "A New Strategy for Construction of Eight-Membered Carbocycles by Brook Rearrangement Mediated [6+2] Annulation". *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3705-3707.
66. Kato, N.; Kataoka, H.; Ohbuchi, S.; Tanaka, S.; Takeshita, H., "Total synthesis of albolin acid and ceroplastol II, 5-8-5-membered tricyclic insect sesterterpenoids, via a lactol-regulated silyloxy-Cope rearrangement". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 354-356.
67. Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J., "Total synthesis of taxol". *Nature* **1994**, *367*, 630-634.
68. Kende, A. S.; Liebeskind, L. S., "Total synthesis of (+)-steganacin". *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 267-268.
69. Kramer, B.; Averhoff, A.; Waldvogel, S. R., "Highly Selective Formation of Eight-Membered-Ring Systems by Oxidative Cyclization with Molybdenum Pentachloride - An Environmentally Friendly and Inexpensive Access to 2,2'-Cyclolignans". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2981-2982.
70. Marmsater, F. P.; Murphy, G. K.; West, F. G., "Cyclooctanoid Ring Systems from Mixed Acetals via Heteroatom-Assisted [1,2]-Shift of Oxonium Ylides". *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14724-14725.
71. Winkler, J. D.; Hey, J. P.; Hannon, F. J.; Williard, P. G., "Intramolecular Photocycloaddition on Dioxolenones: An Efficient Method for the Synthesis of Medium-sized Rings". *Heterocycles* **1987**, *25*, 55-60.
72. Brown, P. A.; Jenkins, P. R.; Fawcett, J.; Russell, D. R., "A stereocontrolled route to the tricyclo[9.3.1.0^{3,8}]pentadecane ring system of taxane". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 253-255.
73. Sakan, K.; Craven, B. M., "Synthetic studies on the taxane diterpenes. Utility of the intramolecular Diels-Alder reaction for a single-step, stereocontrolled synthesis of a taxane model system". *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3732-3734.
74. Shea, K. J.; Davis, P. D., "The Tricyclo[9.3.1.0^{3,8}]pentadecane System - A Short Synthesis of a C-Aromatic Taxane Skeleton". *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, *22*, 419-420.
75. Harmata, M., "Exploration of Fundamental and Synthetic Aspects of the Intramolecular [4+3] Cycloaddition Reaction". *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 595-605.

76. Harmata, M.; Rashatasakhon, P., "Intramolecular [4+3] Cycloadditions. Aspects of Stereocontrol in the Synthesis of Cyclooctanoids. A Synthesis of (+)-Dactylol". *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2913-2915.
77. Wender, P. A.; Correia, C. R. D., "Intramolecular photoinduced diene-diene cycloadditions: a selective method for the synthesis of complex eight-membered rings and polyquinanes". *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2523-2525.
78. Wender, P. A.; Nuss, M. J.; Smith, D. B.; Suarez-Sobrinio, A.; Vagberg, J.; Decosta, D.; Bordner, J., "Transition Metal Catalyzed Cycloadditions: An Intramolecular [4+4] Cycloaddition Strategy for the Efficient Synthesis of Dicyclopenta[*a,d*]cyclooctene 5-8-5 Ring Systems". *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4908-4909.
79. Sieburth, S. M.; Cunard, N. T., "The [4+4] cycloaddition and its strategic application in natural product synthesis". *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6251-6282.
80. Lee, P. H.; Lee, K., "Intermolecular Tandem Pd-Catalyzed Cross-Coupling/[4+4] and [4+2] Cycloadditions: A One-Pot, Five-Component Assembly of Bicyclo[6.4.0]dodecanes". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3253-3256.
81. Lee, P. H.; Lee, K.; Kang, Y., "In Situ Generation of Vinyl Allenes and Its Applications to One-Pot Assembly of Cyclohexene, Cyclooctadiene, 3,7-Nonadienone, and Bicyclo[6.4.0]dodecene Derivatives with Palladium-Catalyzed Multicomponent Reactions". *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1139-1146.
82. DeBoef, B.; Counts, W. R.; Gilbertson, S. R., "Rhodium-Catalyzed Synthesis of Eight-Membered Rings". *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 799-804.
83. 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.
84. Baik, M. H.; Baum, E. W.; Burland, M. C.; Evans, P. A., "Diastereoselective Intermolecular Rhodium-Catalyzed [4+2+2] Carbocyclization Reactions: Computational and Experimental Evidence for the Intermediacy of an Alternative Metallacycle Intermediate". *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1602-1603.
85. Evans, P. A.; Baum, E. W., "Diastereoselective Intramolecular Temporary Silicon-Tethered Rhodium-Catalyzed [4+2+2] Cycloisomerization Reactions: Regiospecific Incorporation of Substituted 1,3-Butadienes". *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11150-11151.
86. Evans, P. A.; Baum, E. W.; Fazal, A. N.; Pink, M., "Diastereoselective metal-catalyzed [4+2+2] carbocyclization reactions utilizing a rhodium N-heterocyclic carbene (NHC) complex: the first example of a rhodium NHC-catalyzed [m+n+o] carbocyclization". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2005**, 63-65.
87. Evans, P. A.; Robinson, J. E.; Baum, E. W.; Fazal, A. N., "Intermolecular Transition Metal-Catalyzed [4+2+2] Cycloaddition Reactions: A New Approach to the Construction of Eight-Membered Rings". *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8782-8783.
88. Lee, S. I.; Park, S. Y.; Chung, Y. K., "Rhodium-Catalyzed [4+2+2] Cycloaddition Reaction of Two Enynes or Diynes with One Diene to Give Eight-Membered Ring Compounds". *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2531-2539.
89. Varela, J. A.; Castedo, L.; Saa, C., "'Formal' Ruthenium-Catalyzed [4+2+2] Cycloaddition of 1,6-Diynes to 1,3-Dienes: Formation of Cyclooctatrienes vs Vinylcyclohexadienes". *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2841-2844.
90. Reppe, W.; Schlichting, O.; Klager, K.; Toepel, T., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, *560*, 1-92.
91. Wender, P. A.; Christy, J. P., "Nickel(0)-Catalyzed [2+2+2+2] Cycloadditions of Terminal Diynes for the Synthesis of Substituted Cyclooctatetraenes". *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13402-13403.
92. Rigby, J. H., "Chromium(0)-promoted higher-order cycloaddition reactions in organic synthesis". *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4521-4538.

93. Radhakrishnan, K. V.; Syam Krishnan, K.; Bhadbhade, M. M.; Bhosekar, G. V., "[6+3] Cycloaddition of fulvenes with 3-oxidopyrylium betaine: a novel methodology for the synthesis of fused cyclooctanoid natural products". *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4785-4788.
94. Murakami, M., "New Catalyzed Three-Component Cycloadditions for the Synthesis of Eight-Membered Carbocycles". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 718-720.
95. Wender, P. A.; Gamber, G. G.; Hubbard, R. D.; Zhang, L., "Three-Component Cycloadditions: The First Transition Metal-Catalyzed [5+2+1] Cycloaddition Reactions". *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2876-2877.
96. Wang, Y.; Wang, J.; Su, J.; Huang, F.; Jiao, L.; Liang, Y.; Yang, D.; Zhang, S.; Wender, P. A.; Yu, Z. X., "A Computationally Designed Rh(I)-Catalyzed Two-Component [5+2+1] Cycloaddition of Ene-vinylcyclopropanes and CO for the Synthesis of Cyclooctenones". *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10060-10061.
97. Aloise, A. D.; Layton, M. E.; Shair, M. D., "Synthesis of Cyclooctenones Using Intramolecular Hydroacylation". *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12610-12611.
98. Wenkert, E.; Arrhenius, T. S.; Bookser, B.; Guo, M.; Mancini, P., "Synthesis of α -(halomethyl)cycloalkanones". *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1185-1193.
99. Paquette, L. A.; Ham, W. H., "Total synthesis of the marine sesquiterpenes dactylol and africanol. De novo construction of a cyclooctanoid natural product from cycloheptane precursors". *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3025-3036.
100. Kojima, T.; Inouye, Y.; Kakisawa, H., "Effective Cleavage of 7-Alkoxytricyclo[6.4.0.0^{2,7}]dodecan-3-one System". *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1985**, *58*, 1738-1740.
101. Mehta, G.; Krishnamurthy, N., "A route, via tetraquinane, to the 5-8-5 carbocyclic nucleus of fusicoccins and ophiobolins". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1319 - 1321.
102. Mehta, G.; Murty, A. N., "Synthetic studies toward the novel tetracyclic diterpene longipenol. Construction of the ABD tricyclic framework". *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3568-3572.
103. Das, T. K.; Dutta, P. C., "Synthetic Studies on Ophiobolins. Synthesis of 1 β (H) -3,7 α ,11 β -Trimethyl-*cis*-Bicyclo [6.3.0] Undecan-4-One". *Synth. Comm.* **1976**, *6*, 253 - 259.
104. Stork, G.; Landesman, H. K., "A new ring enlargement sequence." *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5129-5130.
105. Carruthers, W.; Qureshi, M. I., "Bridge fission in the bicyclo[4.2.1]nonan-9-one series". *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 51-52.
106. Feldman, K. S.; Wu, M. J.; Rotella, D. P., "Application of an intramolecular tropone-alkene photocyclization to the total synthesis of (+)-dactylol". *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6457-6458.
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. Randall, M. L.; Lo, P. C. K.; Bonitatebus, P. J.; Snapper, M. L., "[2+2] Photocycloaddition/Thermal Retrocycloaddition. A New Entry into Functionalized 5-8-5 Ring Systems". *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4534-4535.
109. Uemura, S.; Ohe, K.; Sugita, N., "Oxidative conversion of β -hydroxyselenides to epoxides and ketones with *meta*-chloroperbenzoic acid". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 111-112.
110. Krief, A.; Laboureur, J. L., "Ring expansion of cyclenones: an unusual regioselectivity". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 702-704.

111. Paquette, L. A.; Sun, L.-Q.; Friedrich, D.; Savage, P. B., "Highly enantioselective total synthesis of natural epoxydictymene. An alkoxy-directed cyclization route to highly strained *trans*-oxabicyclo[3.3.0]octanes". *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 195-198.
112. Paquette, L. A.; Liang, S.; Galatsis, P., "Expedient Construction of the Dicyclopenta[*a,d*]cyclooctene Core of Ceroplastin Di- and Sesterterpenes". *Synlett* **1990**, 663-665.
113. Xie, Z.-F.; Suemune, H.; Sakai, K., "Synthetic approach to medium-sized cycloalkanones. A one-pot three-carbon ring expansion of carbocyclic β -keto esters". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 612-613.
114. Dowd, P.; Choi, S. C., "Free radical ring expansion by three and four carbons". *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6548-6549.
115. Jommi, G.; Orsini, F.; Resmini, M.; Sisti, M., "A stereoconvergent approach to dicyclopenta[*a,d*]cyclooctane terpenoids via a very mild cope reaction". *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6969-6972.
116. 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.
117. Sauers, R. R.; Huang, S.-Y.; Laboratories, W.-R., "Analysis of norrish type II reactions by molecular mechanics methodology: Cyclodecanone". *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5709-5712.
118. Abelman, M. M.; Funk, R. L.; Munger, J. D., "Alicyclic Claisen rearrangement. A general carbocycle synthesis based on four-atom-ring contractions of lactones". *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4030-4032.
119. Salem, B.; Klotz, P.; Suffert, J., "Cyclocarbopalladation: Formation of Bicyclic 1,2-Cyclobutanediols through a Rare 4-*exo*-dig Cyclization". *Org. Lett.* **2003**, *5*, 845-848.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. Blond, G.; Bour, C.; Salem, B.; Suffert, J., "A New Pd-Catalyzed Cascade Reaction for the Synthesis of Strained Aromatic Polycycles". *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1075-1078.
124. 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**, *2006*, 1390-1395.
125. 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.
126. Baldwin, J. E., "Rules for ring closure". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734-736.
127. Bailey, W. F.; Ovaska, T. V., "Cyclization of acetylenic alkylolithiums". *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3080-3090.
128. 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.

129. Piers, E.; Boehringer, E. M.; Yee, J. G. K., "Novel Synthesis of Functionalized Cyclobutane Derivatives via Intramolecular Conjugate Addition of Alkenyltrimethylstannane Functions to α,β -Alkynic Esters Mediated by Copper(I) Chloride". *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8642-8643.
130. Grigg, R.; Loganathan, V.; Sukirthalingam, S.; Sridharan, V., "The effect of thallium (I) salts on palladium catalysed tandem cyclisation-anion capture processes". *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6573-6576.
131. Bräse, S., "Synthesis of Bis(enolnonaflates) and their 4-*exo*-trig cyclizations by intramolecular Heck reactions". *Synlett* **1999**, 1654-1656.
132. de Meijere, A.; von Zezschwitz, P.; Bräse, S., "The Virtue of Palladium-Catalyzed Domino Reactions - Diverse Oligocyclizations of Acyclic 2-Bromoenynes and 2-Bromoenediynes". *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 413-422.
133. 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.
134. Kan, S. B. J.; Anderson, E. A., "A Cascade Palladium-Mediated Cross-Coupling/Electrocyclization Approach to the Construction of Fused Bi- and Tricyclic Rings". *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2323-2326.

Chapitre II

Premiers résultats de la cascade réactionnelle semi-hydrogénation/ 8π

*En essayant continuellement, on finit par réussir.
Donc : plus ça rate, plus on a de chance que ça marche.*

Jacques Rouxel,
Devises Shadock

1. Considérations bibliographiques

1.1. Semi-hydrogénation d'alcynes

1.1.1. Généralités

Les réactions de semi-hydrogénation d'alcynes en alcènes jouent un rôle important aussi bien dans la recherche fondamentale qu'en industrie. Cette réaction est en effet fréquemment utilisée en synthèse organique lors de la synthèse totale de produits naturels, tels que des phéromones.¹ A titre d'exemple, en milieu industriel, le 2-méthylbut-3-én-2-ol est produit à l'échelle de la tonne par semi-hydrogénation de 2-méthylbut-3-yn-2-ol (Schéma II.1). L'oléfine obtenue est principalement utilisée comme intermédiaire de synthèse de médicaments, des vitamines A et E, de parfums et pour des pièges à scarabées.²

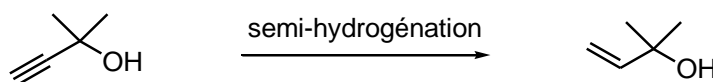


Schéma II.1. Formation du 2-méthyl-but-3-én-2-ol à partir de 2-méthyl-but-3-yn-2-ol

La semi-hydrogénation d'alcynes est aussi employée lors de la production industrielle d'oléfines utilisées en pétrochimie et dans la chimie des polymères. Lors de la synthèse de l'éthylène par vapocraquage, de 0,5 à 3% d'impuretés comme l'acétylène sont toujours obtenues. La semi-hydrogénation de cet alcyne, ou hydrosulfuration, permet ainsi d'obtenir l'oléfine attendue avec un rendement et une pureté supérieurs.³

1.1.2. Méthodes générales

La semi-hydrogénation d'alcynes se fait généralement en utilisant comme source d'hydrogène du dihydrogène moléculaire ou un composé donneur d'hydrogène. Les donneurs d'hydrogène peuvent être des hydrocarbures (cyclohexène), des alcools (propanol), des amines (piperidine), des acides (acide formique), des sels (formate de triéthylammonium).⁴ La semi-hydrogénation de triples liaisons comporte plusieurs inconvénients. L'oligomérisation, la surhydrogénation, l'isomérisation de l'alcène *Z* en alcène *E*, et le déplacement de la double liaison peuvent survenir et doivent être évités. La stéréochimie doit également être contrôlée pour aboutir sélectivement à l'oléfine *E* ou *Z* souhaitée. Il existe aussi des problèmes de reproductibilité, de complexité de synthèse pour certains catalyseurs et d'application limitée à quelques substrats. De nombreux groupes de recherche se sont penchés sur la question et plusieurs méthodes générales ont été développées. Elles peuvent être classées en trois parties : (1) l'hydrogénation catalytique hétérogène, (2) l'hydrogénation catalytique homogène, (3) les méthodes chimiques non catalytiques.

1.1.2.1. L'hydrogénation catalytique hétérogène

L'hydrogénation catalytique hétérogène est actuellement la méthode la plus fréquemment utilisée.⁴ La semi-hydrogénation de l'alcyne est réalisée avec du dihydrogène adsorbé puis dissocié par un catalyseur métallique, la plupart du temps du palladium ou du nickel.

1.1.2.1.1. Catalyse hétérogène avec du palladium

Le catalyseur de Lindlar⁵ est probablement le plus employé pour la semi-hydrogénation *cis*-sélective en catalyse hétérogène. Il s'agit d'un catalyseur à base de palladium sur CaCO_3 ou BaSO_4 empoisonné avec $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ ou PbSO_4 , et utilisé en présence de H_2 et de quinoléine. Cette dernière sert à inhiber les interactions entre la surface du palladium et l'alcène formé, de façon à empêcher sa surhydrogénation.⁶ Un des effets secondaires de la quinoléine est qu'elle inhibe également les interactions entre l'alcyne et la surface du catalyseur, d'où une vitesse de réaction moins élevée. Plusieurs études sur le Lindlar ont été menées depuis sa découverte en 1952, notamment sur l'effet de l'acétate de plomb dans sa préparation,⁶ sur l'ajout de différents métaux pour doper la sélectivité,⁷ et sur l'encrage à un polymère de type poly(éthylène glycol) (PEG) pour permettre de le recycler.⁸ A titre d'exemple, il a été utilisé lors d'une étape clé de semi-hydrogénation dans la synthèse d'un analogue de l' $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamine D_3 par Okamura⁹ et de la civétone et de l'ambrettolide par Fürstner.^{10, 11} Un des problèmes le plus fréquemment rencontré avec ce catalyseur est le manque de reproductibilité.

D'autres catalyseurs pour la catalyse hétérogène à base de palladium supporté ont aussi été développés. Citons en exemple le palladium sur charbon en présence de formate de trialkylammonium,¹² le palladium sur graphite,¹³ sur montmorillonite,^{14, 15} en colloïde stabilisé par un surfactant,¹⁶ sur pierre ponce¹⁷ et sur polymères.^{18, 19} D'après la revue de Molnár, la formation sélective d'alcènes peut également être augmentée par l'incorporation d'un deuxième métal dans le catalyseur, tel que du cuivre ou de l'argent.²⁰ L'addition de bases azotées comme la quinoléine ou l'éthylènediamine, et l'ajout de CO en industrie³ permettent également d'accroître cette sélectivité. Des études ont aussi récemment montré le rôle des carbones et des hydrogènes à la surface du palladium lors de la semi-hydrogénation.^{21, 22}

1.1.2.1.2. Catalyse hétérogène avec du nickel

Le catalyseur à base de nickel²³ initialement utilisé en 1939 pour la semi-hydrogénation d'alcyne est le nickel de Raney,²⁴ mais il nécessite l'arrêt de la réduction quand un équivalent de dihydrogène est absorbé, pour empêcher la surhydrogénation.

D'autres catalyseurs à base de nickel ont donc été étudiés. Lors de leurs travaux sur l'hydrolyse du borohydrure de sodium par différents métaux pour la formation de dihydrogène dans les années 60-70,²⁵⁻³⁰ Brown et son équipe ont mis en place le nickel P-1³¹ puis le nickel P-2.^{32, 33} Il s'agit d'une suspension noire de Ni_2B formée *in situ* avant la semi-hydrogénation, par traitement d'une solution

éthanolique d'acétate de nickel par du borohydrure de sodium. Le substrat est ensuite hydrogéné en présence d'éthylènediamine pour empoisonner le catalyseur et ainsi empêcher la surhydrogénation. Le nickel P-1 est moins pratique car il est préparé dans de l'eau, ce qui nécessite des traitements avant utilisation. L'inconvénient de ces catalyseurs est leur sensibilité et leur désactivation très rapide à l'air. Malgré cela, le nickel P-2 a été couramment employé en synthèse organique,^{34, 35} par exemple lors de la synthèse totale de la (+)-crocacine A par Rizzacasa.³⁶ Une version du nickel P-2 supporté sur une résine a également été rapportée par Yoon,^{37, 38} puis étendue au palladium.³⁹

Des catalyseurs de nickel à base de NaH-RONa-Ni(OAc)₂ nommés Nic^{40, 41} ou dispersés sur du graphite⁴² ont aussi été préparés. Yus a récemment présenté une nouvelle méthode basée sur la formation *in situ* de nanoparticules de Ni⁰ et de dihydrogène par un système NiCl₂-Li-ROH-DTBB.^{43, 44} Le NiCl₂ est la source de nanoparticules de Ni⁰, le lithium en poudre permet la réduction du Ni^{II} en Ni⁰ ainsi que la formation de H₂ par réaction avec l'alcool ROH, et le 4,4'-di-*tert*-butylbiphényle (DTBB) permet le transfert d'électron du Li au Ni^{II}.

1.1.2.2. L'hydrogénation catalytique homogène

Seulement quelques catalyseurs homogènes ont été rapportés pour la semi-hydrogénation d'alcyne. Ils peuvent être à base de palladium, comme les complexes d'Elsevier liés à un ligand bidentate azoté ou à un carbène N-hétérocyclique,^{45, 46} et comme les complexes de Trost.⁴⁷ Des complexes de chrome arénetricarbonyles,^{48, 49} de pentacyanocobaltate,⁵⁰ de carboxylate de rhodium,⁵¹ d'hydruure de cuivre,⁵² de titane dicyclopentadiényldicarbonyles,⁵³ ainsi que des complexes de ruthénium⁵⁴ et de fer⁵⁵ ont été décrits.

Lors de l'hydrogénation catalytique homogène, le dihydrogène peut tout d'abord être activé par le métal, qui réagit ensuite avec le substrat et transfère l'hydrogène au substrat.⁵⁶ Le métal peut aussi complexer d'abord le substrat avant d'activer le dihydrogène. Il est également possible que l'activation du substrat et du dihydrogène se fasse séparément sur deux métaux, la rencontre de ces deux complexes permettant le transfert de l'hydrogène au substrat. Les métaux peuvent activer le dihydrogène selon trois mécanismes, par clivage hétérolytique, homolytique ou par transfert d'électrons.

1.1.2.3. Les méthodes chimiques non catalytiques

1.1.2.3.1. Métaux dissous

Les alcyne peuvent être réduits en alcènes *E* par du sodium dissous dans de l'ammoniac liquide,⁵⁷ et en alcènes *Z* par du zinc. Cette dernière réaction ne nécessite pas l'apport de dihydrogène, et le mécanisme est totalement différent des hydrogénations hétérogènes et homogènes. Après adsorption de l'alcyne sur la surface du zinc, deux transferts d'électrons ont lieu du zinc vers le même côté de l'alcyne, conduisant à un intermédiaire organozincique avec les substituants en position *cis*. La

désorption de cet intermédiaire de la surface métallique suivie d'une hydrolyse avec rétention de la double liaison permet d'obtenir l'alcène Z.

Les premiers travaux de Morris en 1972 ont montré que du zinc en poudre dans un mélange eau/propan-1-ol à reflux pouvait réduire un alcyne en alcène Z.^{59, 60} Plusieurs études d'activation de zinc ont ensuite été menées. L'équipe de Näf a ainsi utilisé du cyanure de potassium, pour pouvoir effectuer la réduction à température ambiante dans du propanol aqueux.⁶¹ Brandsma a activé le zinc par du 1,2-dibromoéthane dans de l'éthanol et du dibromocuprate de lithium LiCuBr_2 , formé à partir de CuBr et LiBr dans du THF à 50 °C.^{62, 63} Cette méthode a été utilisée récemment par Coleman et par Mulzer en synthèse totale.^{64, 65} Boland a activé le zinc par traitement avec $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ et AgNO_3 , conduisant au catalyseur communément noté $\text{Zn}(\text{Cu}/\text{Ag})$.⁶⁶ Il a été employé par exemple par les équipes d'Alami et de West.⁶⁷⁻⁶⁹

Le zinc de Rieke est un zinc très réactif préparé par réduction de ZnCl_2 par du potassium dans le THF.⁷⁰ Son utilisation dans la semi-hydrogénation d'alcyne conduit majoritairement aux alcènes Z,⁷¹ mais cette méthode est peu reproductible et peu exploitée du fait de sa grande sensibilité. Cependant, il est intéressant de noter que Kaufman et ses collaborateurs ont constaté récemment qu'un changement de la source de protons (HCl au lieu de AcOH) permettait dans le cas du phénylpropionate d'éthyle d'inverser la sélectivité.⁷²

Le grand inconvénient de ces hydrogénations au zinc reste la grande quantité de métal employée. En effet, en raison de l'inefficacité fréquente de ces réactions et pour apporter suffisamment d'électrons pour la réduction, une quantité stoechiométrique de métal doit être utilisée. La séparation des produits de la solution aqueuse de sels métalliques est de plus souvent laborieuse.

1.1.2.3.2. Hydrométallation et combinaison avec un halogénure de métal de transition

L'hydrométallation avec un composé à base d'aluminium ou de bore permet la semi-hydrogénation de triples liaisons. L'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H) réagit ainsi avec les alcyne pour donner un produit d'hydroaluminiumation *cis*, un traitement acide permettant d'isoler l'alcène Z correspondant.^{73, 74} L'hydroboration, en utilisant des composés, comme par exemple le dicyclohexylborane (*c*-Hex)₂BH, suit le même principe.⁷⁵

Sato a également développé une hydromagnésation catalysée par un halogénure de métal de transition Cp_2TiCl_2 , conduisant à la formation d'alcènes Z.⁷⁶ L'intermédiaire *i*-BuTiCp₂ formé à partir de Cp_2TiCl_2 et de 2 équivalents de *i*-BuMgBr, subit une β -élimination d'un hydrogène donnant de l'isobutène et un autre intermédiaire : Cp_2TiH . Ce dernier s'additionne sur la triple liaison pour donner le produit d'hydrotitanation *cis*. La transmétallation du vinyl avec le magnésium par réaction avec l'*i*-BuMgBr permet de régénérer l'*i*-BuTiCp₂ et de conduire au produit d'hydromagnésation *cis*, hydrolysé ensuite en alcène Z. Cette réaction a notamment été utilisée par de Meijere en 2003.⁷⁷

L'hydroalumination catalysée par un halogénure de métal de transition a aussi été développée par Ashby à la fin des années 70, selon le même principe que la réaction de Sato, avec l'utilisation de LiAlH_4 en présence d'un halogénure de métal tel que FeCl_2 ou NiCl_2 ⁷⁸ et de bis(dialkylamino)alane $\text{HAl}(\text{NR}_2)_2$ en présence de Cp_2TiCl_2 .^{79, 80} Récemment, Campagne a rapporté une hydroalumination d'alcynes avec LiAlH_4 et Cp_2TiCl_2 .⁸¹

Des travaux sur le samarium ont également été développés par Inanaga et Yamaguchi.⁸²

1.1.2.3.3. Réduction par un diimide

Corey a décrit en 1961 la réduction d'alcynes en alcènes *Z* avec un diimide.^{4, 83} La réaction entre la triple liaison et le diazène $\text{HN}=\text{NH}$ passe par un état de transition cyclique à 6 atomes, et conduit à la perte de N_2 et à la formation de l'alcène *cis*.

1.2. Réactions électrocycliques

1.2.1. Théorie

En 1965, Woodward et Hoffmann ont rationalisé et prédit la stéréochimie des réactions péricycliques grâce au concept de « théorie des orbitales moléculaires ». Leur étude de la symétrie des orbitales moléculaires, de leurs recouvrements, leurs interactions, les liaisons et la structure des fonctions d'ondes est connue sous le nom de « règles de Woodward-Hoffmann ».^{84, 85} Leurs travaux portaient sur les réactions électrocycliques,⁸⁶ les cycloadditions,^{87, 88} ainsi que les réactions sigmatropiques.^{89, 90} Seules les réactions électrocycliques seront traitées dans ce paragraphe.

Selon Woodward et Hoffmann, une réaction électrocyclique est définie par la formation d'une liaison simple entre les deux extrémités d'un système linéaire contenant k électrons π , et le processus inverse (Schéma II.2). Leurs calculs sont basés sur la méthode de Hückel : les orbitales moléculaires π d'ordre impaire d'un système polyénique conjugué sont symétriques (S) et les orbitales moléculaires π d'ordre paire sont antisymétriques (A) par rapport à un plan médian.

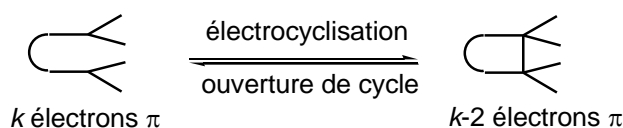


Schéma II.2. Réaction électrocyclique

Dans un système ouvert contenant $4n$ électrons π , comme le *cis,cis*-1,3,5,7-octatétraène, les HOMO des deux lobes terminaux sont antisymétriques (Schéma II.3). Une interaction liante entre ces deux lobes implique un recouvrement de par et d'autre du plan moyen. C'est une relation antarafaciale : le processus est conrotatoire. L'état de transition est caractérisé par un axe de symétrie. Ziegenbein a observé que cette électrocyclisation avait lieu rapidement à température ambiante,⁹¹ et Goldfarb et Landquist ont mesuré l'énergie d'activation, qui est de 17 kcal/mol.⁹²

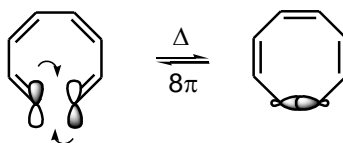


Schéma II.3. Processus conrotatoire thermique dans un système à $4n$ électrons π

Dans un système ouvert contenant $4n+2$ électrons π , comme le *cis*-3-hexatriène, les lobes terminaux sont symétriques et se recouvrent dans le même demi-espace (Schéma II.4). C'est une relation suprafaciale : le processus est disrotatoire. L'état de transition est caractérisé cette fois-ci par un plan de symétrie. L'énergie d'activation de cette électrocyclisation est de 26 kcal/mol.⁹³

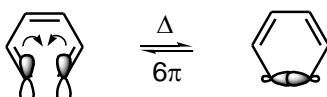


Schéma II.4. Processus disrotatoire thermique dans un système à $4n+2$ électrons π

Cette relation est inversée dans le cas de la promotion d'un électron à l'état excité. Un système subissant une électrocyclisation disrotatoire thermique à l'état fondamental suivra alors un processus conrotatoire lors d'une excitation photochimique, et vice versa. Le tableau II.1 permet de récapituler ces données.

	Nombre d'électrons π du système ouvert	
	$4n$	$4n+2$
Réaction Δ	HOMO A conrotatoire	HOMO S disrotatoire
Réaction $h\nu$	HOMO S disrotatoire	HOMO A conrotatoire

Tableau II.1. Récapitulatif

Lors de ce processus, les orbitales moléculaires du produit de départ sont transformées en celles du produit final de façon concertée, en préservant le caractère liant des orbitales moléculaires occupées à tout moment de la réaction. Le recouvrement optimal des orbitales π du système linéaire se traduit par une diminution de l'énergie d'activation de la réaction et une accélération du processus.

En 1965, Longuet-Higgins et Abrahamson ont confirmé la théorie de Woodward et Hoffmann par un diagramme de corrélation d'orbitales.⁹⁴ Fukui a également complété ces travaux avec l'étude des orbitales frontières, particulièrement le rôle de l'interaction HOMO-LUMO pour prédire la réaction la plus favorable.⁹⁵ Zimmerman a utilisé le concept de l'(anti)aromaticité Möbius-Hückel de l'état de transition.⁹⁶⁻⁹⁸ Dans cette approche, les réactions avec un état de transition aromatique sont favorisées alors que celles avec un état de transition antiaromatique sont dites interdites. Les systèmes polyéniques peuvent être classés selon le système de Hückel ou de Möbius. Lorsque les deux lobes terminaux du système polyénique se recouvrent selon une relation suprafaciale, il n'y a pas

de formation d'un « nœud » (Schéma II.4). Ceci crée un cycle de Hückel (0 ou nombre pair de nœuds). Par contre, lorsque les deux lobes terminaux du polyène se recouvrent selon une relation antarafaciale, il y a formation d'un nœud (Schéma II.3). Ceci crée un cycle de Möbius (nombre impair de nœuds). L'état de transition lors d'une électrocyclisation 8π d'un tétraène est donc de type Möbius.⁹⁹ Les systèmes de Hückel sont aromatiques pour $4n+2$ électrons π et antiaromatiques pour $4n$ électrons π . Les systèmes de Möbius sont aromatiques pour $4n$ électrons π , et antiaromatiques pour $4n+2$ électrons π .

Il est important de préciser que les électrocyclisations ne dépendent pas du solvant utilisé lors de la réaction. Les effets polaires de solvation sont négligeables. Ainsi, l'électrocyclisation 8π de tétraène en cyclooctatriène dans 5 solvants différents et l'électrocyclisation 6π de triène en cyclohexadiène dans 15 solvants différents n'a pas montré d'accélération des réactions.^{100, 101} Ce sont donc bien les aspects orbitaux qui régissent l'approche et la réactivité des substrats.

Les règles de Woodward-Hoffmann prédisent les modes conrotatoires ou disrotatoires lors d'une réaction électrocyclique, mais ne prédisent en rien la torquosélectivité de la réaction. Chaque électrocyclisation peut avoir lieu selon deux modes conrotatoires (Schéma II.5) ou bien deux modes disrotatoires (Schéma II.6). La torquosélectivité est la préférence pour l'un de ces modes.

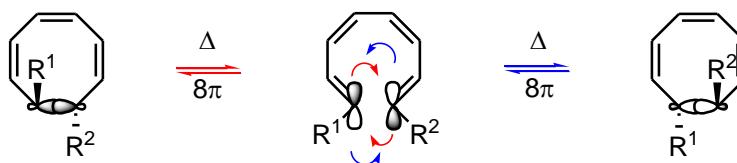


Schéma II.5. Torquosélectivité lors de l'électrocyclisation conrotatoire 8π

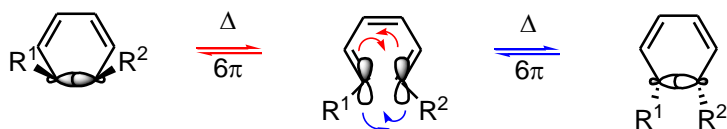


Schéma II.6. Torquosélectivité lors de l'électrocyclisation disrotatoire 6π

Cette théorie a été développée par Houk au milieu des années 80, initialement pour les ouvertures de cycle conrotatoires à 4 électrons π .¹⁰² Elle a ensuite été étendue à d'autres réactions telles que les électrocyclisations à 6 et à 8 électrons π . Houk a ainsi démontré qu'à l'inverse des ouvertures 4π de cyclobutènes substitués, les effets stériques des substituants dirigent la stéréosélectivité des électrocyclisations 6π et 8π de triènes et tétraènes substitués.^{103, 104} En effet, les états de transition avec les substituants vers l'extérieur sont préférés à ceux avec les substituants vers l'intérieur, quelque soit la nature électronique du substituant. Plus récemment, l'équipe de Cossio a confirmé avec une autre méthode computationnelle cet effet stérique ainsi que l'état de transition de l'électrocyclisation 8π .⁹⁹ Comme l'avait précédemment énoncé Houk, celui-ci est de type Möbius et de conformation hélicoïdale.¹⁰⁵

1.2.2. Electrocyclisations en synthèse

1.2.2.1. Synthèse de 1,3,5-cyclooctatriènes par électrocyclisation 8π

Okamura a synthétisé un analogue de $9\alpha,19$ -méthano- $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamine D₃ par semi-hydrogénation d'un triényne avec le catalyseur de Lindlar (Schéma II.7). Le tétraène formé subit une électrocyclisation 8π rapide et stéréosélective, conduisant à un nouveau squelette stéroïde incorporant un cyclooctatriène.⁹

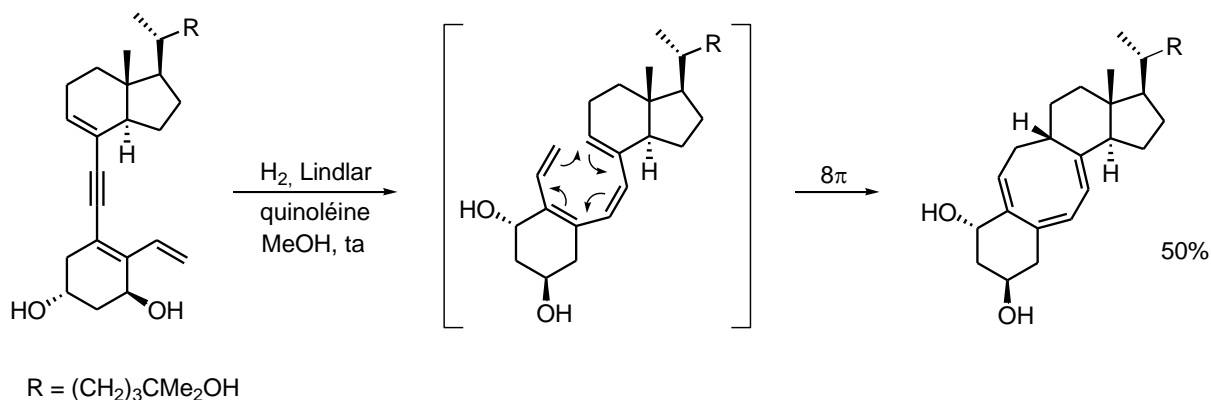


Schéma II.7. Cascade H₂/8 π d'Okamura

Deux équipes de recherche ont montré qu'il est également possible de synthétiser des cyclooctatriènes par migration [1,5] ou [1,7] d'hydrogène suivie d'une électrocyclisation 8π . Ma a ainsi synthétisé des cyclooctatriènes variés par migration [1,5] d'hydrogène sur un composé possédant un allène et deux alcènes, puis électrocyclisation 8π du tétraène formé (Schéma II.8a).¹⁰⁶ Ce mécanisme a depuis été confirmé par des calculs théoriques.¹⁰⁷ Flynn a décrit la synthèse d'un cyclooctatriène par la réaction tandem migration [1,7] d'hydrogène/électrocyclisation 8π (Schéma II.8b).¹⁰⁸

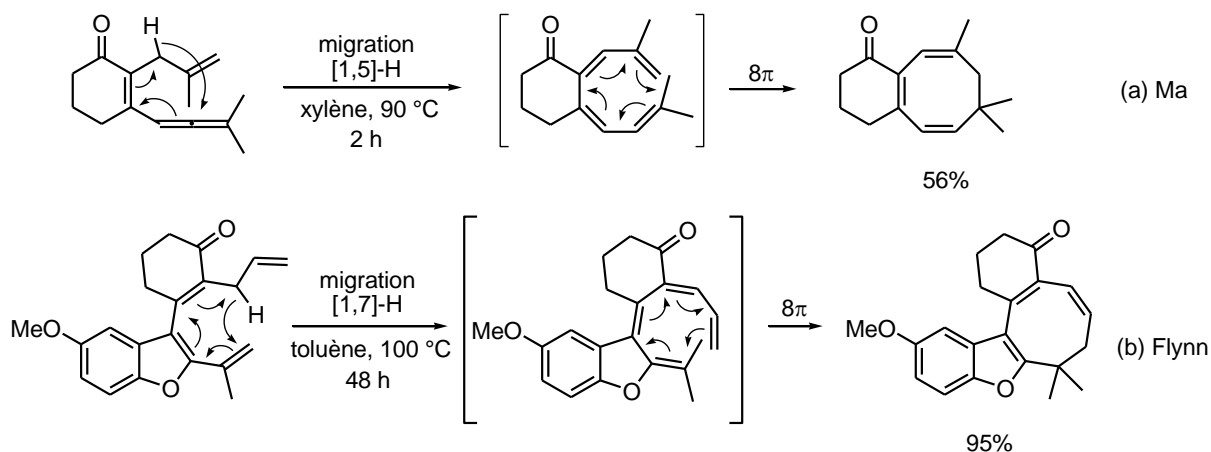
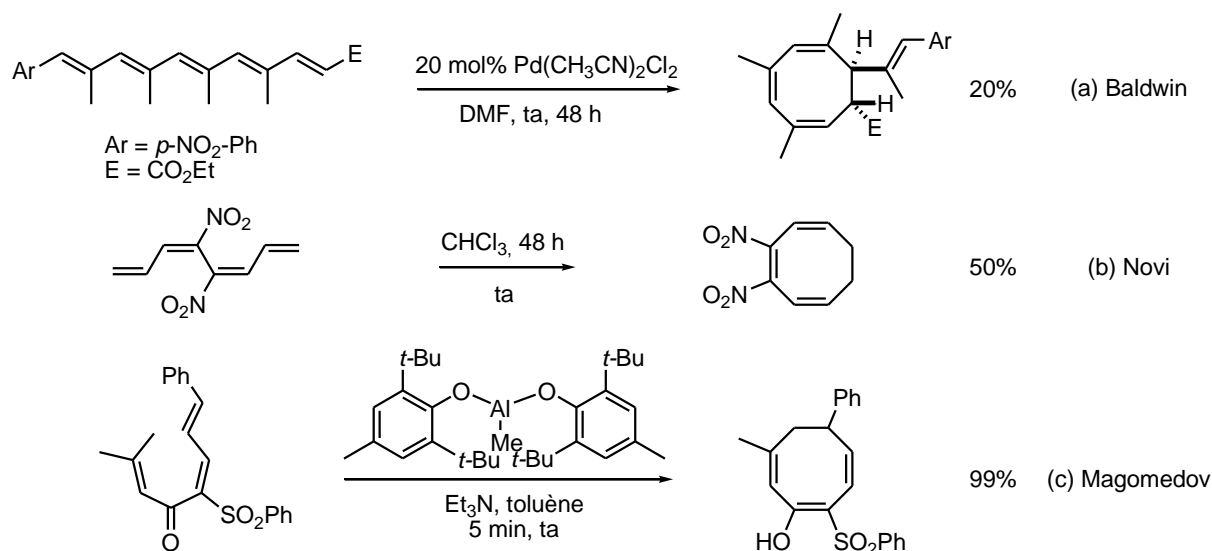
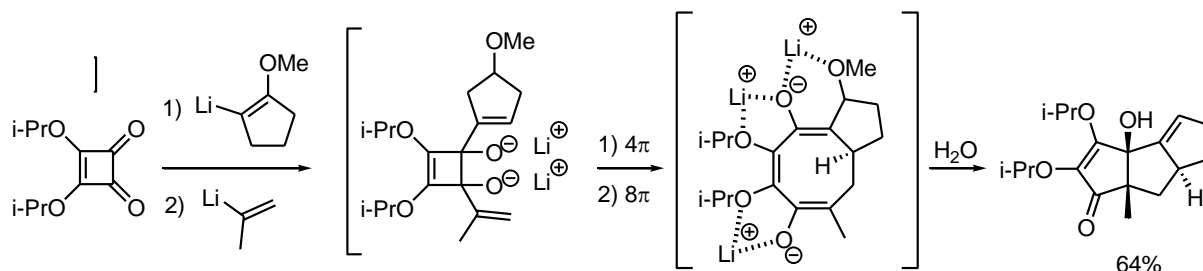


Schéma II.8. Migration [1,5] ou [1,7] d'hydrogène suivie d'une électrocyclisation 8π (a) et (b)

D'autres exemples sporadiques de cyclooctatriènes isolés au cours de travaux divers ont été rapportés par les groupes de Baldwin (Schéma II.9a),¹⁰⁹ de Novi (Schéma II.9b),¹¹⁰ et de Magomedov (Schéma II.9c).^{111, 112}

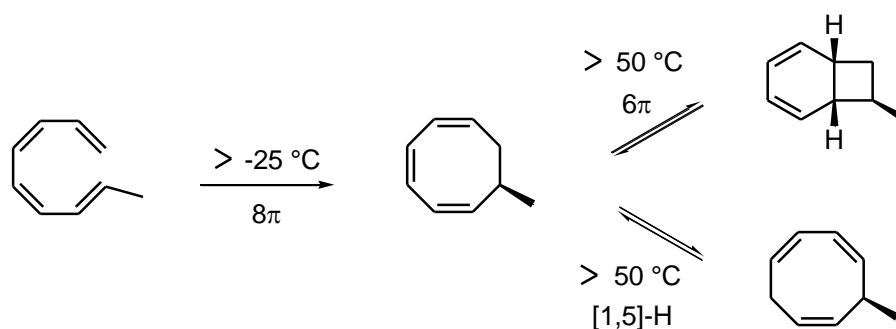

Schéma II.9. Cyclooctatriènes isolés lors de différents travaux (a, b et c)

Lors de ses travaux sur les esters squarates, Paquette a employé une stratégie de synthèse comprenant un cyclooctatriène intermédiaire formé par électrocyclisation 8π d'un tétraène (Schéma II.10).¹¹³⁻¹²²


Schéma II.10. Cyclooctatriène intermédiaire dans la synthèse des esters squarates de Paquette

Nous étudierons un peu plus loin dans ce chapitre l'utilisation des électrocyclisations 8π et 6π en synthèse par le groupe de Nicolaou.¹²³

Le seul véritable cyclooctatriène issu d'un produit naturel est le 7-méthylcycloocta-1,3,5-triène (Schéma II.11).^{124, 125}


Schéma II.11. Cyclooctatriène naturel

Seules des traces de ce composé ont été isolées par Boland de l'algue brune *Cutleria multifida*, qui contient de nombreuses phéromones. Boland a confirmé par synthèse totale son hypothèse : ce composé provient d'une électrocyclisation conrotatoire 8π d'un (1,3Z,5Z,7E)-nonatétrène, qui a une durée de vie de quelques minutes à température ambiante. A des températures supérieures à 50 °C, ce cyclooctatriène obtenu subit une électrocyclisation disrotatoire 6π pour former un bicyclo[4.2.0]octadiène. A cette température, une migration [1,5] d'hydrogène peut également avoir lieu. Les deux tautomères obtenus ont aussi été trouvés dans *Cutleria multifida*.

C'est pour ces raisons qu'il n'existe quasiment pas de cyclooctatriènes naturels. La possibilité de cet équilibre cyclooctatriène/bicyclo[4.2.0]octadiène par électrocyclisation 6π est ainsi une limitation à la synthèse de cyclooctatriènes stables.

1.2.2.2. Cascade réactionnelle d'électrocyclisations 8π - 6π

1.2.2.2.1. Equilibre entre cyclooctatriène et bicyclo[4.2.0]octadiène

L'électrocyclisation à 8 électrons π d'un octatétrène en cyclooctatriène a une faible barrière d'activation et a lieu normalement à température ambiante, voire à une température plus basse. Comme évoqué précédemment, dans la plupart des cas, cette réaction est suivie d'une électrocyclisation à 6 électrons π , conduisant à un bicyclo[4.2.0]octadiène. Cet équilibre cyclooctatriène /bicyclo[4.2.0]octadiène a été rapporté pour la première fois en 1952 par Cope et ses collaborateurs.¹²⁶ En 1967, l'équipe de Marvell et celle de Huisgen ont rapporté l'étude de la cyclisation de plusieurs tétraènes.^{127, 128} Ils ont pu constater qu'il existe un équilibre entre le cyclooctatriène et le bicyclo[4.2.0]octadiène selon la température et la stéréochimie du tétraène (Schéma II.12).

Lorsque le tétraène est *trans,cis,cis,trans*, il se transforme quantitativement en 30 h à -10 °C par électrocyclisation à 8 électrons π en cyclooctatriène (Schéma II.12a). Une électrocyclisation à 6 électrons π ultérieure de celui-ci en bicyclic est réalisée à 20 °C pendant 8 h. Lorsque le tétraène est *cis,cis,cis,cis*, il se réarrange à 65 °C en 14 h (Schéma II.12b). Dans ce cas, seul le composé bicyclic est isolé. A 9 °C pendant 155 h, un mélange de cyclooctatriène (90%) et de bicyclic (10%) est obtenu à partir du tétraène *cis,cis,cis,trans* (Schéma II.12c). En augmentant la température jusqu'à 40 °C, ce rapport est inversé à 15:85. Ceci explique la difficulté de synthétiser des cyclooctanoïdes par électrocyclisation 8π . Lors de ces travaux, Marvell et Huisgen ont constaté que ces électrocyclisations thermiques à 8 électrons π et à 6 électrons π étaient bien respectivement conrotatoire et disrotatoire, prouvant pour la première fois de façon expérimentale les règles de Woodward-Hoffmann.

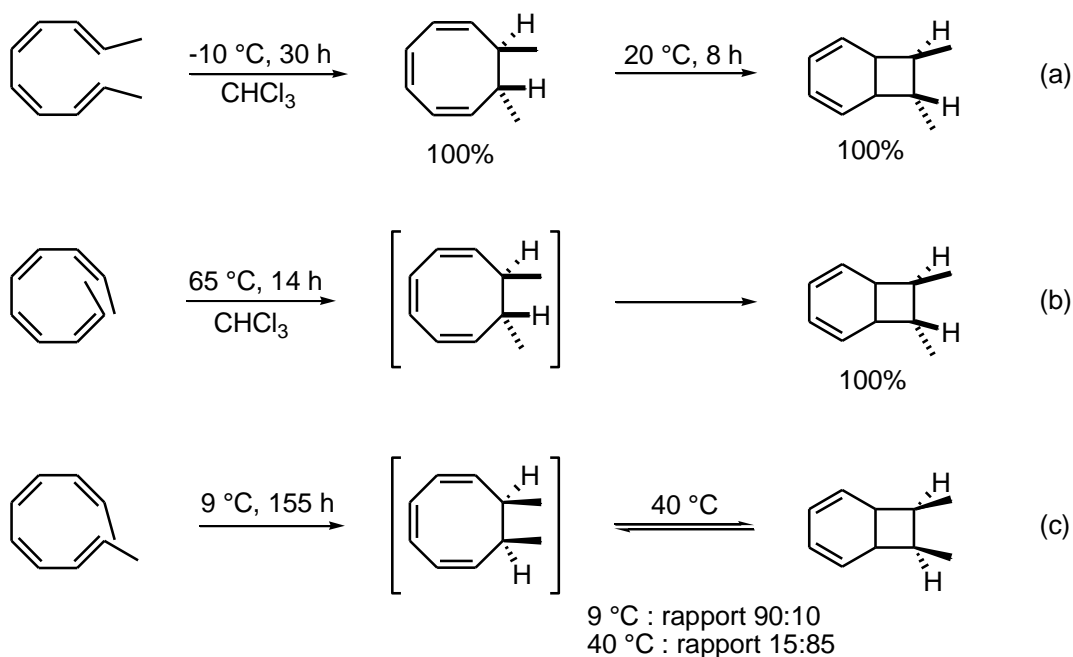


Schéma II.12. Equilibre selon la température entre tétraènes, cyclooctatriènes et bicyclo[4.2.0]octadiènes

L'équilibre entre cyclooctatriène et bicyclo[4.2.0]octadiène a également été étudié avec l'effet de cycles fusionnés et de substituants sur la liaison saturée du cyclooctatriène. Huisgen a ainsi rapporté que certains substituants augmentaient l'équilibre en faveur du triène.¹²⁹⁻¹³¹ D'autre part, l'équilibre entre un cyclooctatriène, fusionné à un cycle à 4 ou à 6 atomes de carbone sur la liaison saturée, et le bicyclooctadiène est dirigé vers le triène à 45 °C ou 35 °C, respectivement (Schéma II.13 a et c).¹³²⁻¹³⁴ A l'inverse, l'équilibre entre un cyclooctatriène fusionné à un cycle à 5 atomes de carbone et le bicyclooctadiène est dirigé vers le diène à 35 °C (Schéma II.13b).¹³³

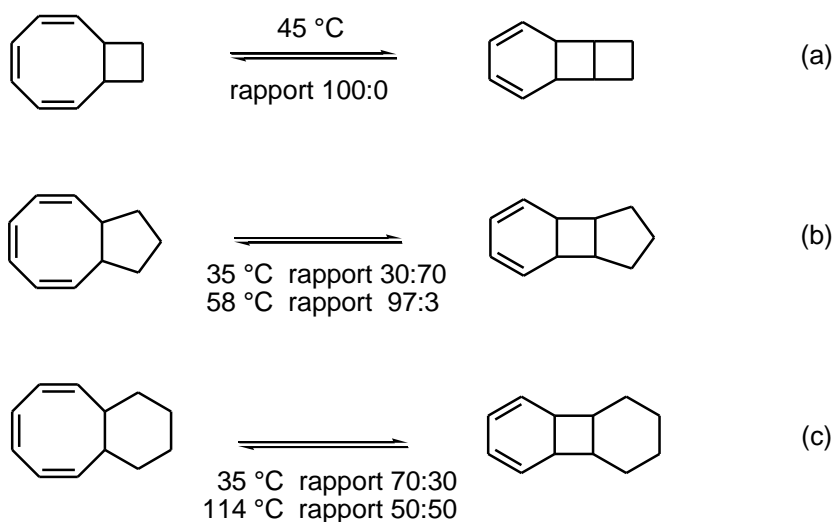


Schéma II.13. Equilibre entre cyclooctatriène et bicyclo[4.2.0]octadiène, selon la taille du cycle fusionné

Dans leurs travaux sur la synthèse d'un dérivé de 1,3,5-cyclooctatriène, le groupe de Paquette a exploité cet équilibre, dirigé dans leur cas vers le cyclooctatriène (Schéma II.14).¹³⁵

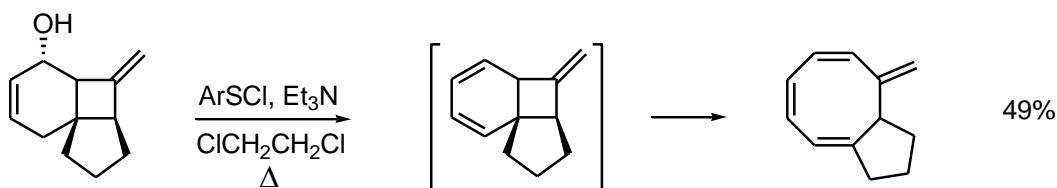


Schéma II.14. Equilibre dirigé vers le dérivé de 1,3,5-cyclooctatriène selon Paquette

1.2.2.2.2. Utilisation de cette cascade 8π - 6π en synthèse

Bien que la réaction d'électrocyclisation 6π soit une limitation à la synthèse de cyclooctatriènes stables, elle a néanmoins été utilisée avec succès par plusieurs équipes de recherche dans certaines synthèses totales. L'utilisation de réactions en cascade pour construire des molécules complexes avec une grande efficacité est en effet une stratégie très captivante en synthèse organique.^{136, 137} Certaines cascades peuvent être inspirées par la nature.¹³⁸

Un exemple très connu de séquences réactionnelles biomimétiques est celui de la famille des acides endiandriques. Ces composés ont été isolés de la plante australienne *Endiandra introrsa* par Black au milieu des années 80.¹³⁹⁻¹⁴⁴ Curieusement, ils ont été isolés sous la forme de racémates possédant 8 stéréocentres, ce qui est très atypique pour des produits naturels étant donné que des enzymes qui engendrent une chiralité sont souvent impliquées dans leur synthèse. Pour expliquer ce phénomène, Black a suggéré que la biosynthèse de ces molécules devait avoir lieu spontanément, sans l'assistance d'enzymes, à partir de précurseurs achiraux, par une cascade d'électrocyclisations 8π - 6π aboutissant aux acides endiandriques E-G, suivie d'une réaction de Diels-Alder pour aboutir aux acides endiandriques A-C.

Cette cascade biomimétique a été confirmée par la synthèse totale réalisée par Nicolaou et son équipe (Schémas II.15 et II.16).^{123, 145-148} La semi-hydrogénation de deux polyénynes différents avec un catalyseur de Lindlar, suivie de deux électrocyclisations successives 8π - 6π leur a permis d'obtenir les esters méthyliques des acides endiandriques D-G. Un chauffage à 100 °C dans le toluène entraîne ensuite une réaction de Diels-Alder conduisant à l'ester méthylique de l'acide endiandrique A avec 30% de rendement, dans le cas du tétraènediène initial (Schéma II.15).

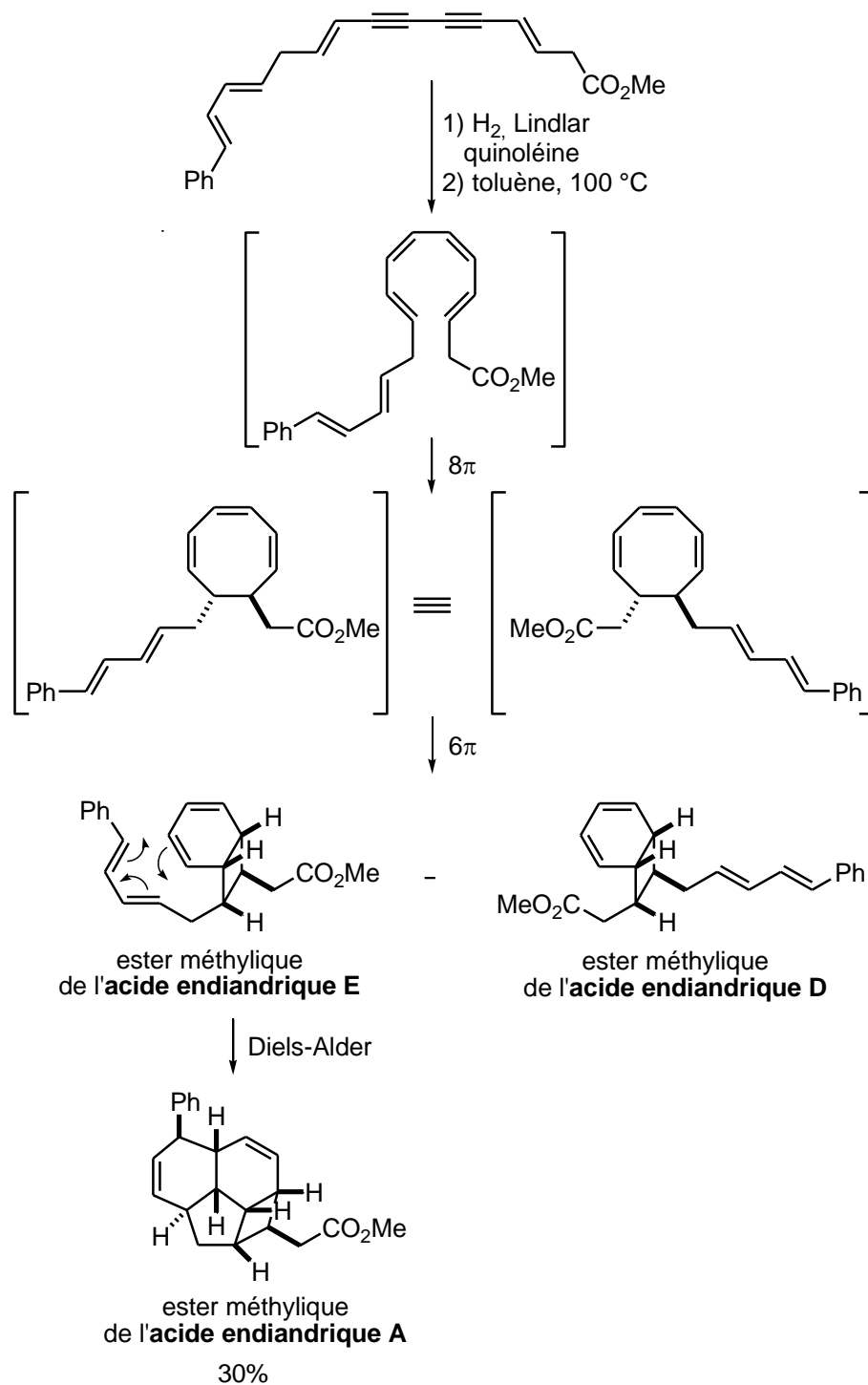


Schéma II.15. Synthèse totale des esters méthyliques des acides endiandriques naturels A , D et E,

Dans le cadre de cette synthèse, l'ester méthylique de l'acide endiandrique D « manquant », qui n'avait pas encore été isolé dans la nature à cette époque, a été établi comme un membre de cette famille. Ce composé ne peut pas subir une réaction de Diels-Alder du fait de sa stéréochimie.

En partant du pentaènediène, les esters méthyliques des acides endiandriques B et C sont obtenus avec 28% de rendement pour un rapport 4,5 :1 (Schéma II.16). Si la haute température est exclue du protocole, il est possible d'isoler les intermédiaires D-G.

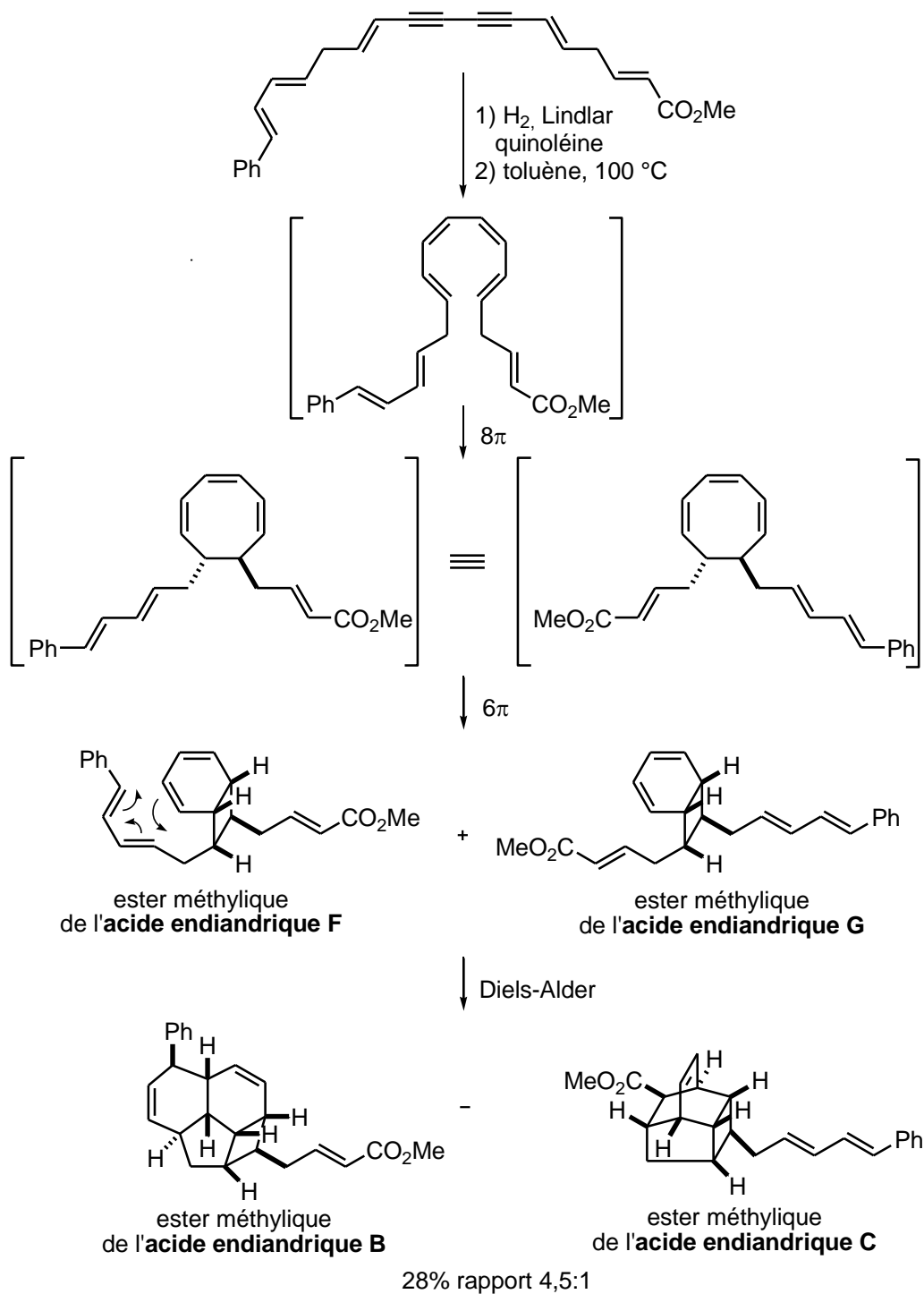


Schéma II.16. Synthèse totale des esters méthyliques des acides endiandriques naturels B, C, F et G

SNF4435C et SNF4435D sont deux produits naturels récemment isolés d'un bouillon de culture de *Streptomyces spectabilis* par l'équipe de Takahashi (Schéma II.17).¹⁴⁹⁻¹⁵¹ Ces composés sont intéressants aussi bien au niveau de leur activité biologique, en tant qu'agents immunosuppresseurs et inverseurs de la résistance multidrogués dans les cellules cancéreuses, qu'au niveau de leur biosynthèse. Celle-ci ressemble en effet à la biosynthèse des acides endiandriques : une électrocyclisation conrotatoire 8π d'un précurseur commun suivie d'une électrocyclisation disrotatoire 6π des cyclooctatriènes formés conduit aux SNF4435C et SNF4435D (Schéma II.17).

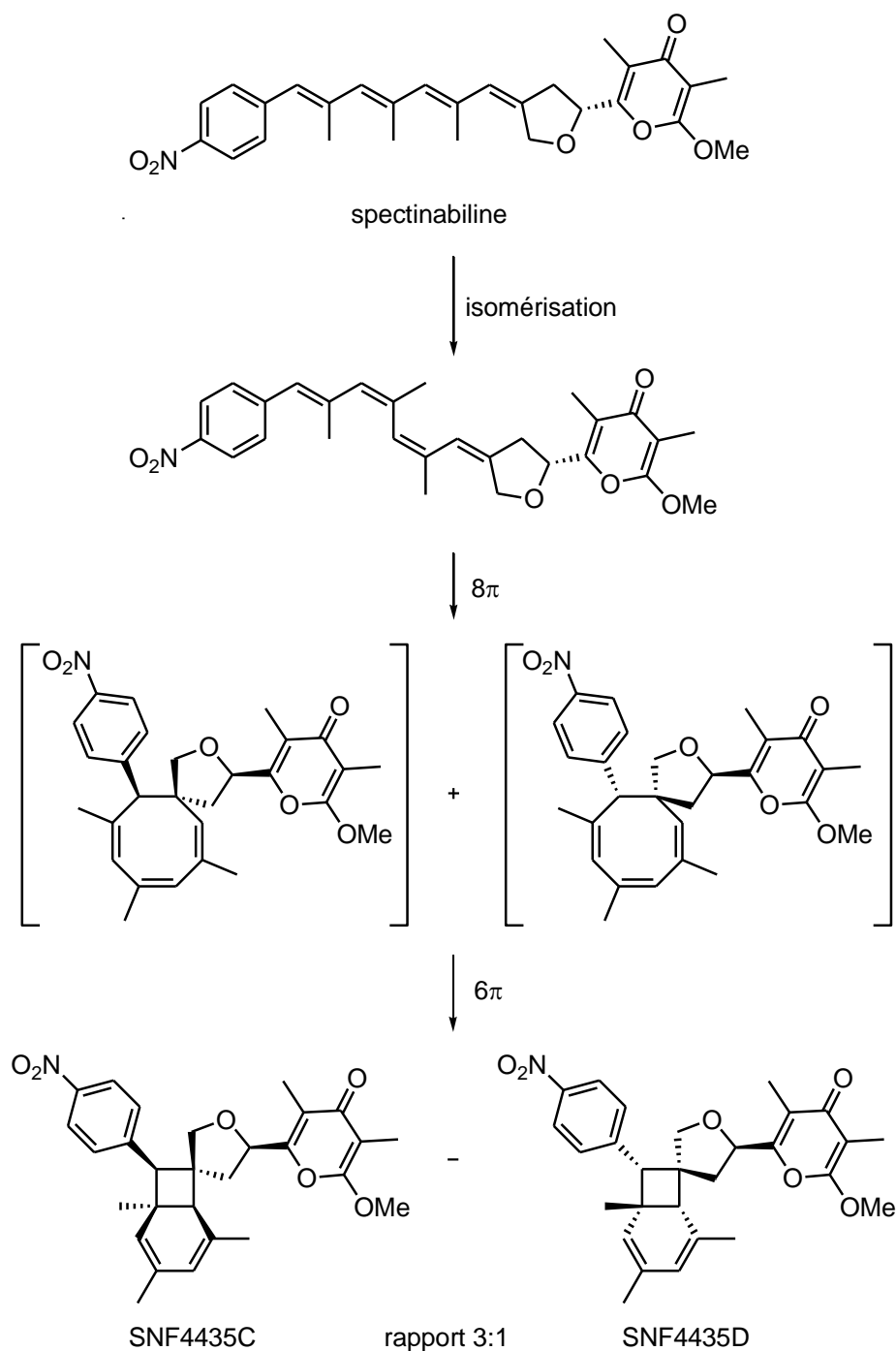


Schéma II.17. Biosynthèse des composés SNF4435C et SNF4435D

Ces deux composés ont été isolés dans un mélange 3:1, qui correspond à la diastéréosélectivité lors de l'électrocyclisation 8π . L'électrocyclisation 6π est par contre totalement diastéréosélective, il y a une totale torquosélectivité. En effet, les deux autres diastéréoisomères n'ont jamais été isolés dans la nature ni au cours de travaux synthétiques. Les équipes de Parker,^{152, 153} Trauner^{154, 155} et Baldwin¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ ont étudié avec succès la synthèse du précurseur par différentes stratégies ainsi que la cascade réactionnelle qui en découle, la plupart du temps à température ambiante.

Une cascade réactionnelle analogue est celle de la synthèse de pyrones complexes tels que les ocellapyrones A et B, isolées récemment du mollusque *Placobranchus ocellatus* par Manzo (Schéma II.18).¹⁵⁹

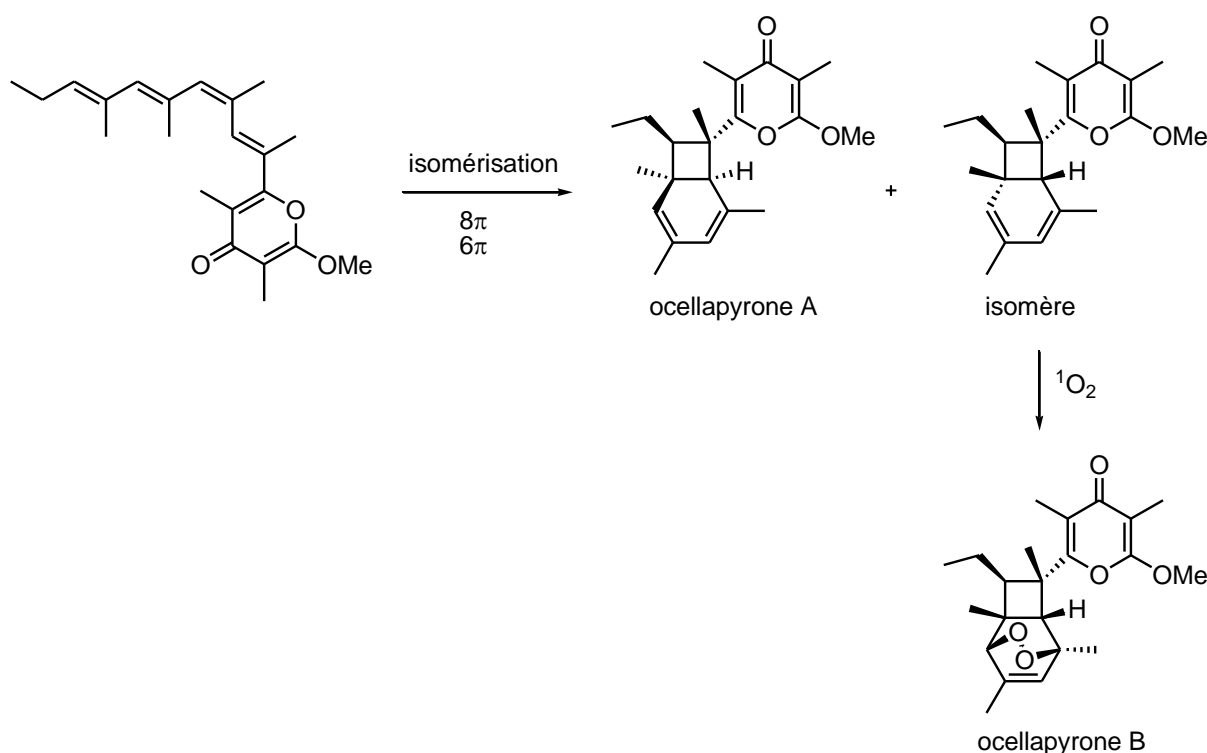


Schéma II.18. Cascade réactionnelle pour la synthèse des ocellapyrones A et B

Une isomérisation d'un polyène suivie d'électrocyclisations 8π - 6π conduisent à l'occellapyrone A et son isomère. Il est très intéressant de constater que ce dernier réagit à l'air selon une réaction de Diels-Alder entre le cyclohexadiène et l'oxygène singulet, pour donner la partie endopéroxyde de l'occellapyrone B. Les équipes de Baldwin¹⁶⁰ et Trauner¹⁶¹ se sont intéressés à leur synthèse totale.

Une stratégie similaire de cascades 8π - 6π a également été utilisée pour la synthèse d'élysiapyrones A et B,¹⁶²⁻¹⁶⁴ de coprinolone,¹⁶⁵ pour l'étude de la stabilité thermique de la vitamine A,¹⁶⁶ et pour la synthèse de bicyclo[4.2.0]octadiènes fonctionnalisés¹⁶⁷ et de bicyclo[4.2.0]octénone.¹⁶⁸

2. Premiers résultats de la cascade réactionnelle semi-hydrogénation/ 8π

2.1. Etudes préliminaires

2.1.1. Synthèse des substrats et résultats sur des composés modèles

2.1.1.1. Synthèse des substrats

L'alcool propargylique commercial est doublement protégé en deux étapes : tout d'abord sous forme d'acétal, conduisant au composé **1**, puis sur la position acétylénique terminale, conduisant à l'alcool propargylique diprotégé **2** (Schéma II.19). Il peut être préparé en grande quantité.

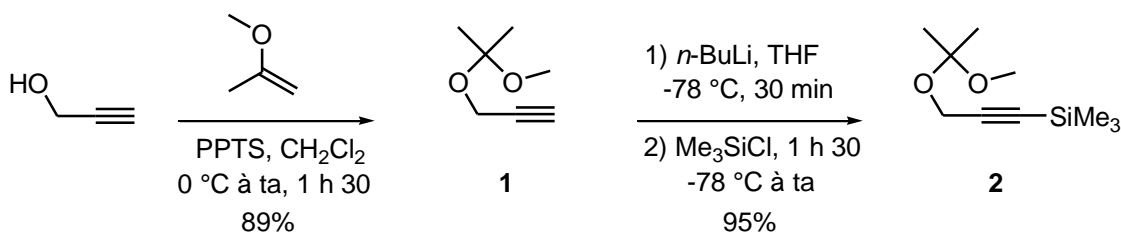


Schéma II.19. Préparation de l'alcool propargylique **2** doublement protégé

La 2-bromocyclohex-2-én-1-one **3** est facilement accessible par une séquence « one-pot » de dibromation puis débromation à partir de la cyclohex-2-én-1-one commerciale, selon un mode opératoire décrit dans la littérature (Schéma II.20).¹⁶⁹

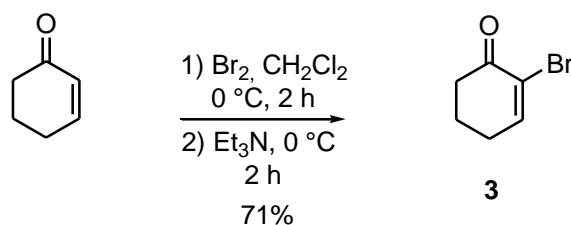


Schéma II.20. Préparation de la 2-bromocyclohex-2-én-1-one **3**

L'addition de la solution de 2-bromocyclohex-2-én-1-one **3** à la solution du lithien formé *in situ* à partir de l'alcool propargylique diprotégé **2** dans le THF à -78 °C conduit à un mélange des deux alcools diastéréoisomères (Schéma II.21).¹⁷⁰ Ces acétals intermédiaires ne sont pas isolés mais directement déprotégés en présence de PPTS dans le MeOH à température ambiante, conduisant au mélange de diastéréoisomères *anti* **4a** et *syn* **4b** séparés par chromatographie.

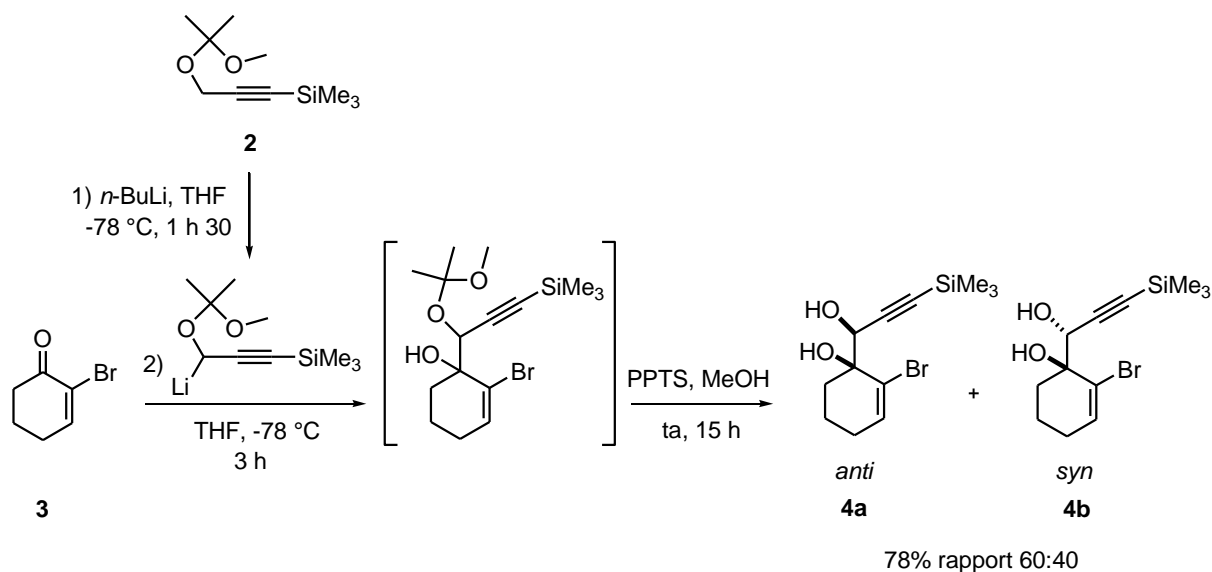


Schéma II.21. Synthèse des substrats de départ

Afin de déterminer la stéréochimie relative de ces substrats, les diols **4a** et **4b** sont protégés sous forme d'acétonides **5** et **6**, en présence d'un large excès de 2,2-diméthoxypropane et d'une quantité catalytique de *p*-TsOH (Schéma II.22). En bloquant la géométrie du diol, les expériences de RMN 2D de type NOESY du dioxolane *cis* **5** ont montré l'existence d'une corrélation entre le proton propargylique et les deux protons β adjacents du cycle.

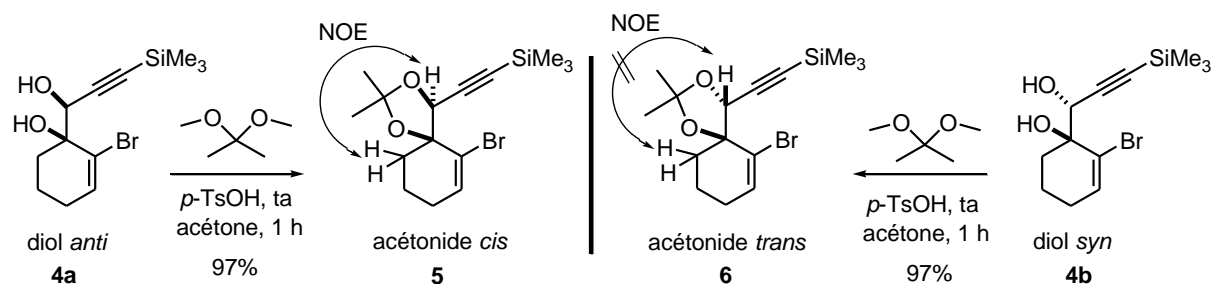


Schéma II.22. Détermination des configurations relatives des diols par effet NOE

2.1.1.2. Etude de la semi-hydrogénation sur des composés modèles

La semi-hydrogénation est d'abord tentée sur des composés modèles **7** et **9**, facilement accessibles par réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivie du couplage de Stille du diol libre **4a** ou du composé protégé **5** avec le tributyl(phénylacétylène)stannane, commercial (Schémas II.23 et II.24).

La semi-hydrogénation du composé modèle **7** avec le catalyseur classique de Lindlar⁵ n'aboutit pas aux résultats escomptés. En effet, la triple liaison n'est pas réduite et le cyclobutane s'est ouvert, conduisant à la formation du composé **8** (Schéma II.23).

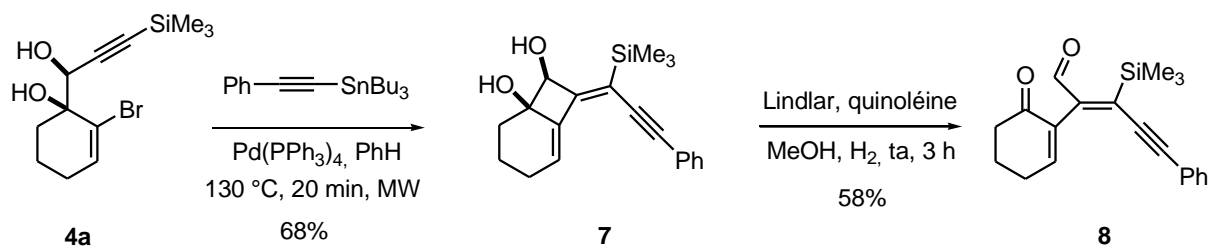


Schéma II.23. Synthèse et semi-hydrogénation du composé modèle non protégé **7**

Comme énoncé dans le chapitre I, la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig est plus efficace à partir de l'acétonide **5** qu'à partir du diol **4a**. Le rendement est en effet amélioré, en passant de 68% à 99%. (Schéma II.24). La semi-hydrogénation du composé **9** en présence du catalyseur de Lindlar permet ensuite d'obtenir le composé attendu **10**. Cette semi-hydrogénation est réalisée deux fois avec succès, avec des rendements similaires (62% et 64%). Cette méthode est donc choisie pour l'hydrogénation des triénynes afin d'obtenir les cyclooctatriènes attendus.

Le triène **10** est également chauffé par irradiation micro-ondes de façon à obtenir le composé tricyclique **11** par électrocyclisation disrotatoire à 6 électrons π .

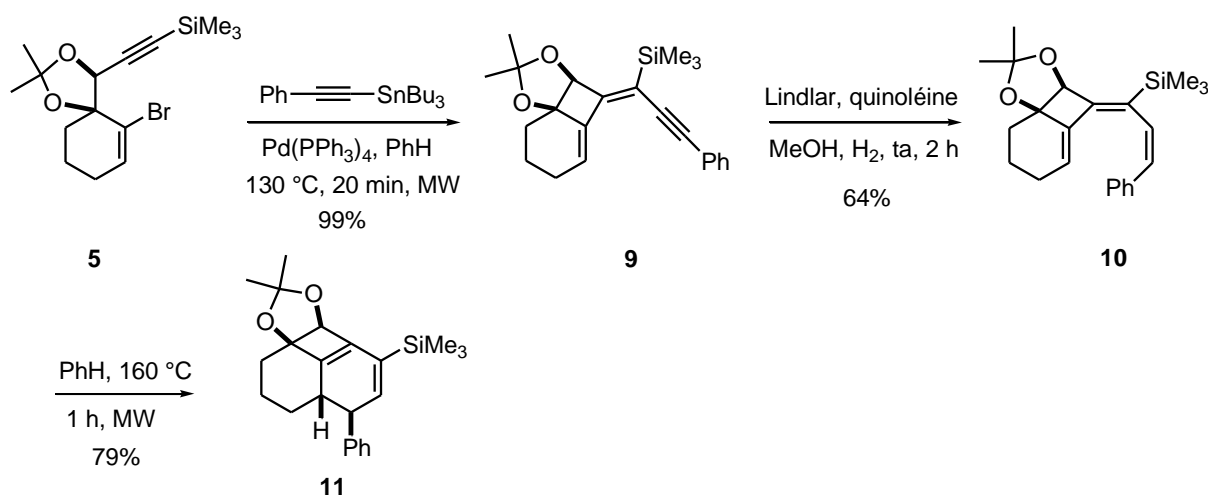
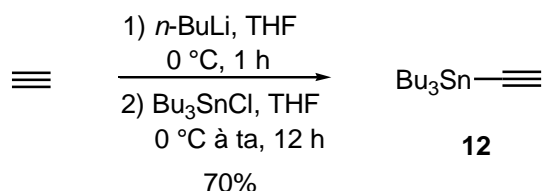


Schéma II.24. Synthèse et semi-hydrogénation du composé modèle protégé **9**

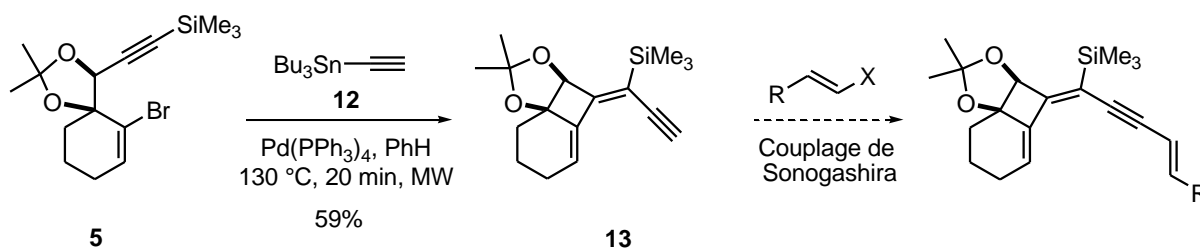
2.1.2. Synthèse des triénynes

Il est envisagé de synthétiser les triénynes en deux étapes à partir du composé **5** (Schéma II.26).

L'acétylènestannane **12** est tout d'abord préparé par substitution nucléophile du chlorure de tributylstannane par de l'acétylène lithié, formé par addition de *n*-BuLi à une solution saturée en acétylène dans le THF à 0 °C (Schéma II.25).¹⁷¹

**Schéma II.25.** Synthèse de l'acétylènestannane **12**

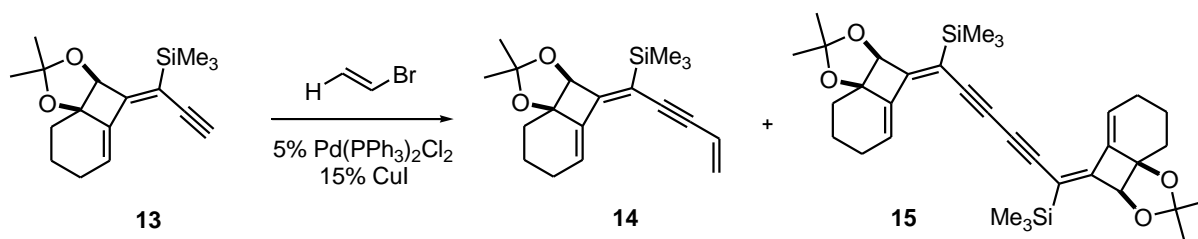
La réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivie du couplage de Stille avec cet acétylènestannane **12** permet d'obtenir le diényne **13** (Schéma II.26). Ce synthon peut ensuite être mis en réaction avec différents halogénures de vinyles pour conduire aux triénynes attendus par couplage de Sonogashira.

**Schéma II.26.** Préparation du synthon **13** en vue de la synthèse des triénynes

2.1.2.1. Conditions classiques de Sonogashira

La réaction de Sonogashira permet de coupler un alcyne vrai, probablement rendu nucléophile par l'addition de sel de cuivre, à un composé portant un substituant électrophile de type halogénure ou triflate. Depuis les travaux de Stephens et Castro¹⁷² en 1963 sur la synthèse de diarylalcynes par l'emploi d'iodures aromatiques, d'alcynes et de sels de cuivre, les nombreux travaux effectués notamment par Sonogashira,¹⁷³ Cacchi¹⁷⁴ et Linstumelle¹⁷⁵ ont permis la généralisation de cette réaction de couplage avec l'utilisation de complexes de palladium. Ces auteurs ont en effet réussi à mettre au point des conditions de couplage très douces, avec une tolérance vis-à-vis de fonctions chimiques variées et une quantité catalytique de complexes de palladium et de sels de cuivre. Alami¹⁷⁶ et Santelli¹⁷⁷ ont également contribué à l'essor de cette réaction, utilisée avec succès en synthèse totale. A titre d'exemples, on peut citer son emploi lors de la synthèse de la structure centrale du Kijanolide par Roush,¹⁷⁸ et lors de la synthèse totale de la dihydroxéruline par Rossi.¹⁷⁹

Les conditions classiques pour la réaction de Sonogashira sont donc tout d'abord utilisées pour la synthèse du triényne **14**, à partir du diényne **13** et du bromure de vinyle commercial (Tableau II.2).



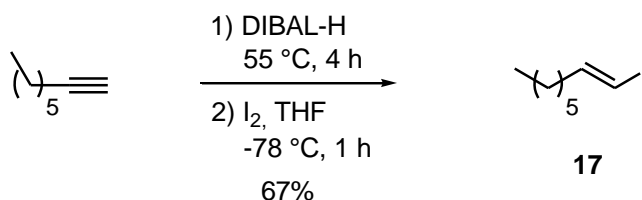
Entrées	Base	Solvant	Conditions	Homocouplage	
				14	15
1	i-Pr ₂ NH	THF	0 °C, ta, 1 h	42%	37%
2	i-Pr ₂ NH	THF	0 °C, ta, 2 h	64%	10%
3	i-Pr ₂ NH	THF	0 °C, ta, 1 h 30	48%	9%
4	Et ₃ N	THF	0 °C, ta, 1 h 10	52%	traces
5	Hünig	THF	0 °C, ta, 45 min	55%	19%
6	i-Pr ₂ NH	PhH	0 °C, ta, 45 min	60%	7%

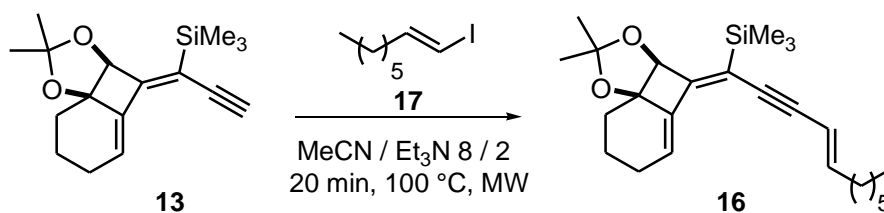
Tableau II.2. Optimisation du couplage de Sonogashira

Le premier essai est effectué sans dégazage avec 1,1 équivalents d'alkyne **13** et un équivalent de bromure de vinyle (Tableau II.2, entrée 1). Les autres essais sont effectués, avec dégazage, en présence d'un équivalent d'alkyne **13** et de 4 équivalents de bromure de vinyle (entrées 2 à 6). Malgré les changements de base (entrées 4 et 5) ou de solvant (entrée 6), les rendements restent peu élevés, et on constate toujours la présence du composé **15** issu de l'homocouplage.

2.1.2.2. Sonogashira au micro-ondes

La réaction de Sonogashira est ensuite réalisée sous irradiation micro-ondes, avec les conditions développées par l'équipe de Bourguignon, au sein de notre UMR (Tableau II.3, entrée 1). Le bromure de vinyle, dont la température d'ébullition est de 16 °C, est remplacé par l'iodure de vinyle **17**, moins volatil et donc facile à manipuler. Cet iodure de vinyle **17** est synthétisé par hydroalumination avec du DIBAL-H de l'oct-1-yne puis iodation avec I₂, selon la méthode développée par Zweifel (Schéma II.27).¹⁸⁰⁻¹⁸³

Schéma II.27. Synthèse de l'iodure de vinyle **17**



Entrées	Eq de 13	Eq de 17	Eq de CuI	Catalyseur	Rendement
1	2	1	0,1	10% Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	87%
2	1,2	1	0,1	10% Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	69%
3	1,1	1,5	0,15	5% Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	70%
4	1	1,1	0,15	5% Pd(PPh ₃) ₄	68%

Tableau II.3. Optimisation du couplage de Sonogashira sous irradiation micro-ondes

Le premier essai de couplage de Sonogashira sous irradiation micro-ondes est très concluant, avec 87% de rendement (Tableau II.3, entrée 1), mais l'utilisation de 2 équivalents d'alcyne vrai **13** est un inconvénient. Il est donc nécessaire de revisiter ces conditions réactionnelles initiales : les essais suivants sont un peu moins efficaces, avec des rendements similaires (entrées 2 à 4). Lorsqu'un complexe de Pd^{II} tel que Pd(PPh₃)₂Cl₂ est utilisé (entrées 2 et 3), une réduction doit avoir lieu pour obtenir l'espèce catalytiquement active Pd⁰(PPh₃)₂. Celle-ci se fait grâce à la présence de l'excès d'alcyne, de l'amine et de l'iodure de cuivre.¹⁷³ Ce mécanisme nécessite donc l'utilisation d'un léger excès (quantité deux fois équimolaire par rapport au catalyseur) de l'alcyne vrai pour générer Pd(PPh₃)₂. Par contre, lorsque du Pd(PPh₃)₄ est utilisé, il s'instaure un équilibre en solution permettant l'obtention de l'espèce catalytiquement active Pd(PPh₃)₂. Un seul équivalent d'alcyne peut donc être utilisé (entrée 4), condition plus satisfaisante dans le cas de notre synthèse.

2.1.2.3. Réaction alcynylzinc de Negishi

D'après les travaux de Negishi, des halogénures vinyliques peuvent réaliser un couplage pallado-catalysé avec des alcynylzincs avec des résultats très satisfaisants.^{184, 185} D'après l'auteur, cette réaction serait plus efficace que le couplage de Sonogashira, qui, malgré son utilisation fréquente, possède quelques inconvénients. En effet, la réaction de Sonogashira est très dépendante des conditions utilisées et la réaction secondaire d'homocouplage est souvent observée. La réaction alcynylzinc de Negishi est donc envisagée (Schéma II.28).

Le dérivé bromé zincique est généré *in situ* par traitement de l'alcyne vrai **13** avec du LDA et du ZnBr₂. L'ajout de Pd(PPh₃)₄ et de l'iodure de vinyle **17** conduit à la molécule attendue **16** avec un rendement semblable à celui obtenu lors de la réaction de Sonogashira sous irradiation micro-ondes. Lorsque du *n*-BuLi est utilisé au lieu du LDA, le rendement chute à 52%. La réaction à partir du bromure de vinyle commercial ne donne aucun résultat, seul du produit de départ **13** est isolé au bout de 24 h.

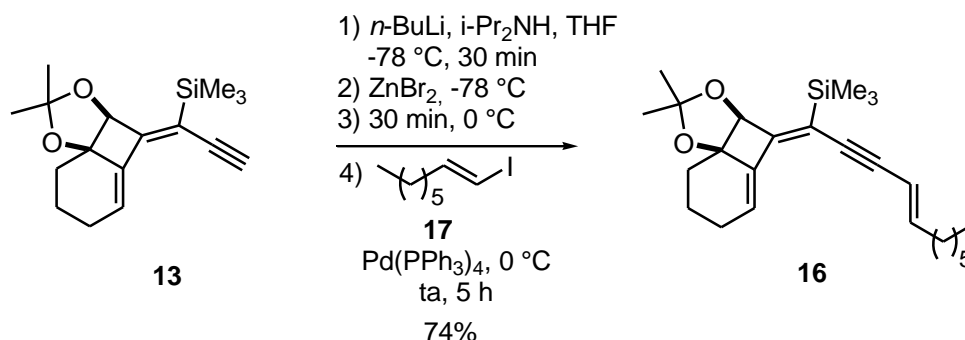


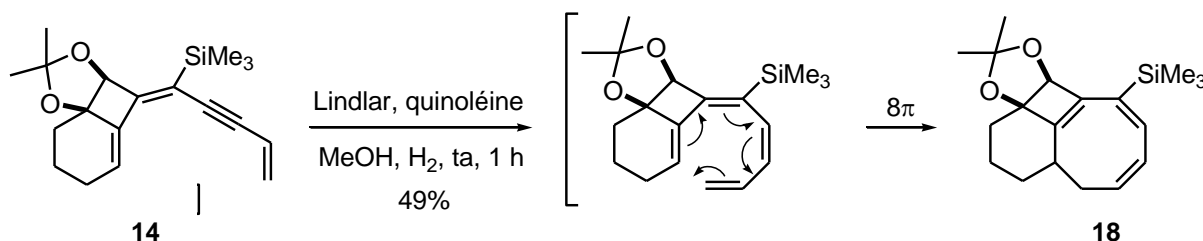
Schéma II.28. Réaction alcynylzinc de Negishi

Entre ces deux méthodes, il est cependant préférable de choisir le couplage de Sonogashira sous irradiation micro-ondes, plus facile à mettre en œuvre et permettant d'obtenir plus rapidement les triénynes désirés. Nous rapporterons l'utilisation du composé **16** dans le chapitre III, page 115.

2.1.3. Synthèse de cyclooctatriènes par semi-hydrogénation de triénynes

2.1.3.1. Semi-hydrogénation tentée avec le catalyseur de Lindlar

La semi-hydrogénation du triényne **14**, en utilisant le catalyseur de Lindlar dans les conditions efficaces pour le composé modèle **9**, suivie d'une électrocyclisation conrotatoire à 8 électrons π du tétraène obtenu, permet d'obtenir le cyclooctatriène souhaité **18** (Schéma II.29). Cette réaction n'est malheureusement pas reproductible : le cyclooctatriène **18** n'est obtenu qu'une seule fois.

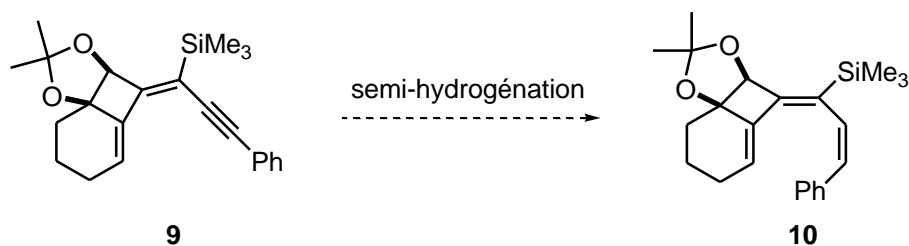
Schéma II.29. Réduction du triényne **14** avec le catalyseur de Lindlar et électrocyclisation 8π

La réduction du composé modèle **9** (Schéma II.24) est alors tentée à nouveau à plusieurs reprises avec d'autres sources de catalyseurs de Lindlar, mais aucune n'est efficace. D'autres types de semi-hydrogénation doivent être envisagés.

2.1.3.2. Autres semi-hydrogénations testées

Différentes réductions sont tentées sur le composé modèle **9** (Tableau II.4). Une hydroalumination^{73, 74} (Tableau II.4, entrée 1), une catalyse au nickel avec le nickel P-2 de Brown³² (entrée 2), une catalyse au zinc selon Brandsma⁶² (entrée 3), ainsi qu'une catalyse au palladium¹⁸⁶ (entrée 4) sont réalisées. Aucune de ces réductions ne s'avère satisfaisante : la triple liaison n'est

jamais réduite. De plus, lors de la catalyse au palladium, il y a désilylation de la molécule, et dans le cas de l'hydroaluminatation, le dioxolane s'est ouvert.



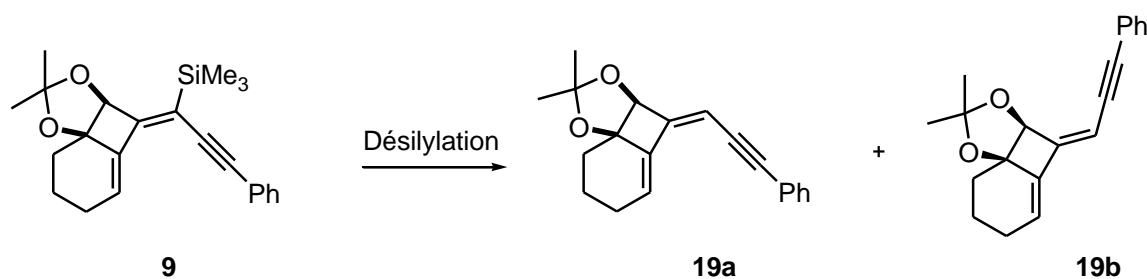
Entrées	Catalyseur	Conditions	Rendement
1	DIBAL-H	CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 72 h	/
2	Nickel P-2	EtOH, eda, H ₂ , ta	/
3	Zn/LiBr/CuBr	BrCH ₂ CH ₂ Br, EtOH, THF, 80 °C	/
4	Pd(OAc) ₂	NaOMe, PPh ₃ , THF, ta	/

Tableau II.4. Différentes réductions tentées sur le composé modèle **9**

Le groupement triméthylsilyle pourrait empêcher la réduction de l'alkyne à cause de son encombrement et de ses effets électroniques. Une désilylation du triényne est donc envisagée.

2.1.3.3. Désilylation du composé modèle et semi-hydrogénation

Différentes méthodes de désilylation sont effectuées sur le composé modèle **9** (Tableau II.5), mais un problème d'isomérisation est rencontré (entrées 1 et 2).

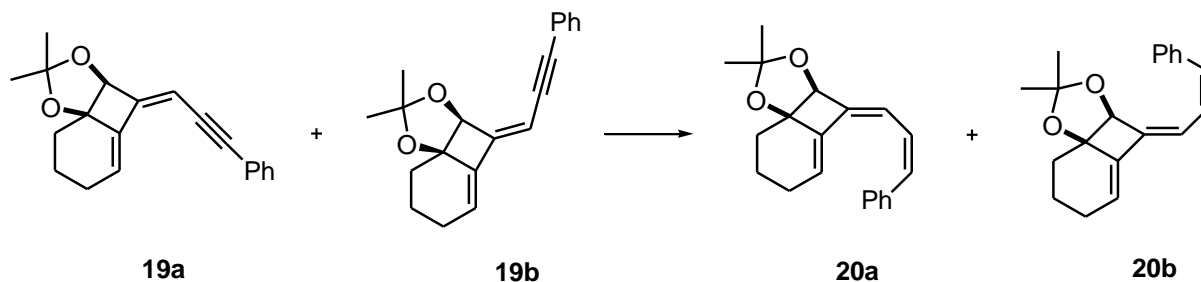


Entrées	Conditions	Composés obtenus	Rendement
1	TBAF, THF, -20 °C, 2 min	19a/19b (ratio 82:18 ou 84 :16)	65-85%
2	TBAF/AcOH, THF, 70 °C, 15 h	19a/19b (ratio 70 :30)	95%
3	TBAF, THF, -78 °C, 3 h	9	/
4	NaOMe, MeOH, ta, 24 h ; 70 °C, 48 h	9	/

Tableau II.5. Essais de désilylation du composé modèle **9**

En effet, le composé **19a** attendu est bien obtenu, mais le composé **19b** est également formé. Ces isomères, de même R_f , ne sont donc pas séparables par chromatographie sur gel de silice. L'utilisation de TBAF à -78 °C pendant 3 h ou de NaOMe dans le MeOH¹⁸⁷ ne conduit pas à la réaction souhaitée, le seul produit isolé étant le composé **9** (entrées 3 et 4).

Deux semi-hydrogénations sont quand même tentées sur le mélange d'isomères **19a/19b** (Tableau II.6).



Entrées	Catalyseur	Conditions	Rendement
1	Zn/LiBr/CuBr	BrCH ₂ CH ₂ Br, EtOH, THF, 80 °C	/
2	Nickel P-2	EtOH, eda, H ₂ , ta	95%

Tableau II.6. Semi-hydrogénations à partir du mélange d'isomères **19a/19b**

La catalyse au zinc selon Bransma⁶² (Tableau II.6, entrée 1) s'avère inefficace. En effet, un mélange complexe de produits, non séparables par chromatographie sur gel de silice, est obtenu. La catalyse au nickel P-2 selon Brown³² (entrée 2) permet par contre d'obtenir les produits réduits attendus **20a/20b** avec un rendement global de 95%, dans le même rapport que celui des produits de départ **19a/19b**.

Ceci a permis de vérifier l'hypothèse selon laquelle le groupement triméthylsilyle empêche la semi-hydrogénation. Il semble donc nécessaire de remplacer ce groupement par une fonction adéquate.

2.2. Nouvelle approche : synthèse de nouveaux substrats par cyclocarbopalladation 4-exo-dig

2.2.1. Etudes préliminaires

Le groupement triméthylsilyle est donc remplacé par trois autres substituants : un alcool de type CH₂OH, un méthyle, et un ester de méthyle (Schéma II.30).

Pour ce faire, le composé **5** est tout d'abord désilylé pour donner le composé **21**. La métallation de cet alcyne vrai par du *n*-BuLi, suivi de l'addition d'un électrophile (le paraformaldéhyde, l'iodure de méthyle en présence de HMPA ou le chloroacétate de méthyle),¹⁸⁸ conduisent respectivement aux composés attendus **22**, **23** et **24**, avec de bons rendements de 87, 74 et 96%.

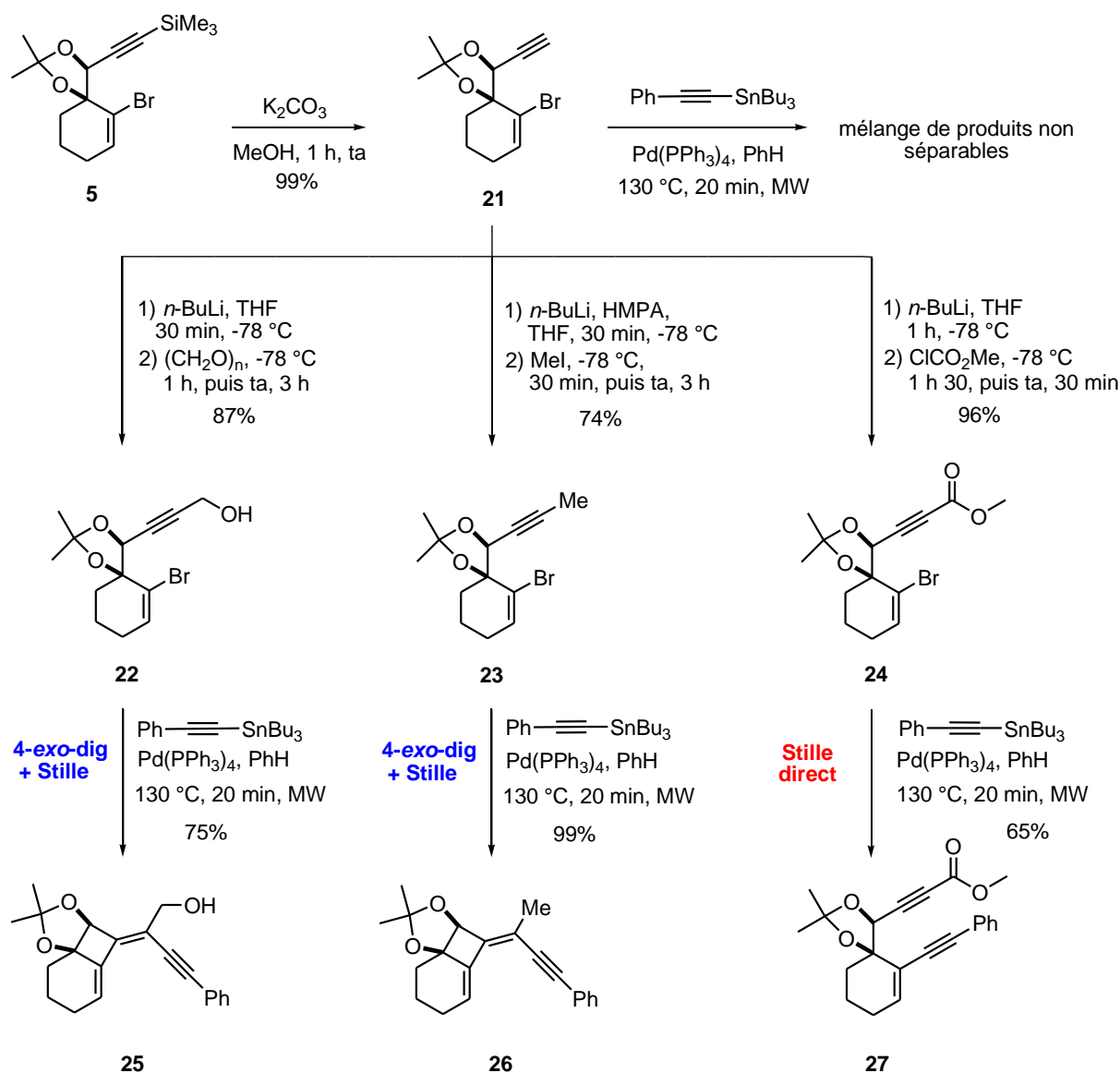


Schéma II.30. Obtention de nouveaux substrats

Le but est ensuite de synthétiser des molécules analogues au composé modèle **9** précédemment étudié. Les composés **21**, **22**, **23** et **24** sont chauffés sous irradiation micro-ondes en présence de tributyl(phénylacétylène)stannane et de $Pd(PPh_3)_4$, dans les conditions optimisées pour la cyclocarbopalladation 4-*exo-dig*. Seuls les composés **25** et **26** sont issus d'une réaction de type 4-*exo-dig* suivie du couplage de Stille. Ils sont obtenus avec de très bons rendements, respectivement de 75% et de 99%. Il est intéressant de constater que le composé **24** n'a pas la même réactivité. En présence du groupement électroattracteur $-CO_2Me$, le couplage de Stille est favorisé et le composé **27** isolé avec 65% de rendement. Il n'y a pas de traces de composé correspondant à une réaction de cyclisation 4-*exo-dig* dans ce cas. D'autre part, la réaction sur l'alcyne vrai **21** n'est pas satisfaisante: un mélange de produits non séparables est obtenu, probablement dû à de la polymérisation de l'alcyne **21** et à sa décomposition.

La semi-hydrogénation du composé **25** avec du nickel P-2 est ensuite effectuée avec succès (Schéma II.31). Le triène **28** est obtenu avec un rendement de 57%, avec 13% de produit de départ restant. Le groupement $-\text{CH}_2\text{OH}$ n'empêchant donc pas la semi-hydrogénation comme le groupement triméthylsilyle, il est choisi pour la synthèse des triénynes.

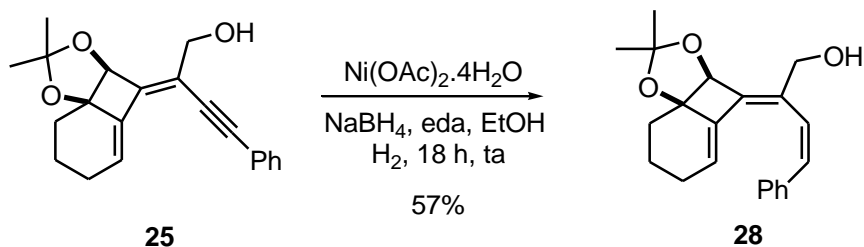


Schéma II.31. Semi-hydrogénation du nouveau diényne **25**

2.2.2. Extension de la méthode pour la synthèse de triénynes

2.2.2.1. Synthèse des alcynes vrais

Les composés **25** et **26** ayant été obtenus avec de très bons rendements lors de la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivie du couplage de Stille, il devient intéressant de synthétiser avec la même méthode différents alcynes vrais permettant d'aboutir aux triénynes souhaités.

La réaction du composé **22** avec le tributylacétylénestannane **12** est donc tout d'abord réalisée pour synthétiser le diényne **29**, mais celui-ci n'est obtenu qu'avec un très faible rendement (Schéma II.32). Il est nécessaire d'effectuer la réaction avec le tributylacétylénestannane silylé **30** pour former le diényne **31** avec un excellent rendement, une désilylation conduisant ensuite au produit **29** désiré.

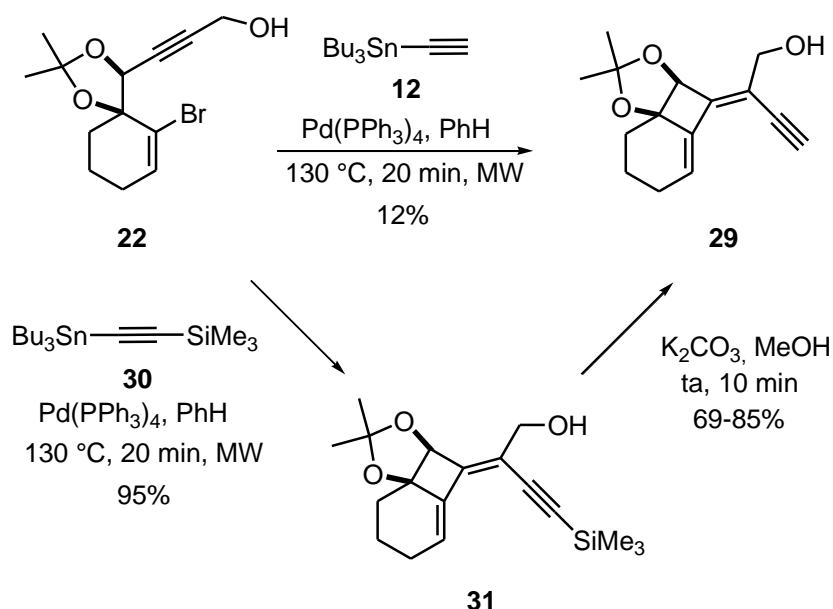


Schéma II.32. Synthèse de l'alcyne vrai **29**

Pour cela, le tributylacétylène stannane silylé **30** est préparé par substitution nucléophile du chlorure de tributylstannane par l'acétylène silylé commercial lithié à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans le THF (Schéma II.33).¹⁸⁹

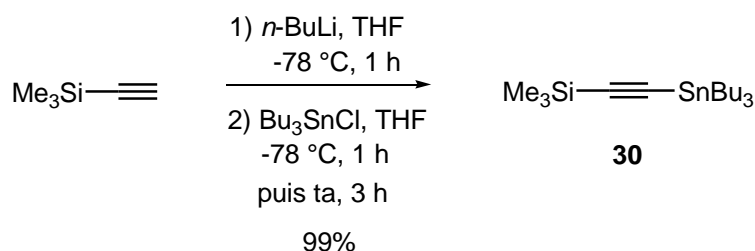


Schéma II.33. Préparation du tributylacétylène stannane silylé **30**

La réaction du composé **23** avec le tributylacétylène stannane **12** permet d'obtenir le diényne **32** avec un rendement plus élevé que dans le cas précédent (Schéma II.34).

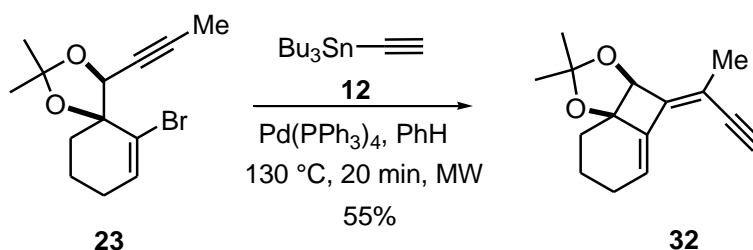


Schéma II.34. Synthèse de l'alcyne vrai **32**

L'inconvénient du composé **23** réside dans le fait qu'il n'est malheureusement pas très stable et se dégrade rapidement. Il est donc préférable de travailler avec le composé **22**.

2.2.2.2. Synthèse des triénynes

2.2.2.2.1. Couplage de Sonogashira à partir de l'alcyne vrai

Les conditions développées précédemment pour la réaction de Sonogashira (Tableau II.3) sont utilisées pour synthétiser le triényne **33** à partir de l'alcyne vrai **29** et de l'iodure de vinyle **34** (Schéma II.35).

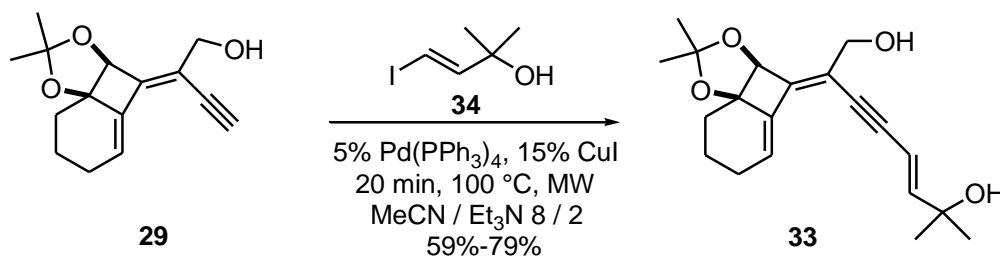


Schéma II.35. Sonogashira à partir de l'alcyne vrai **29**

Les rendements variables, de 59% à 79%, peuvent être expliqués par la polymérisation de cet alcyne **29**. En effet, il se dégrade rapidement à température ambiante, sous la forme d'un film

insoluble. Même en effectuant le couplage de Sonogashira immédiatement après la purification de l'alcyne vrai, il polymérise.

L'iodure de vinyle **34** est synthétisé selon un mode opératoire rapporté dans la littérature.^{190, 191} L'hydrostannylation du 2-méthylbut-3-yn-2-ol commercial, catalysée par du palladium, permet d'obtenir le vinylstannane **35** (Schéma II.36). Celui-ci conduit, par addition de diiode, à l'iodure de vinyle souhaité **34**.

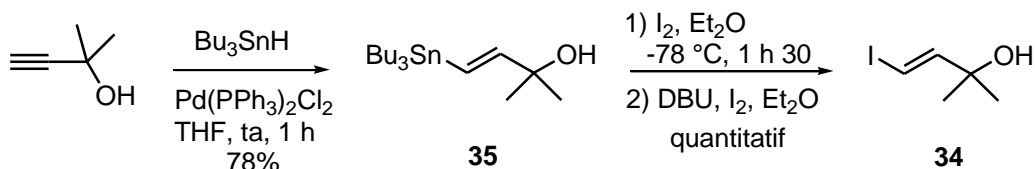


Schéma II.36. Synthèse de l'iodure de vinyle **34**

2.2.2.2.2. Couplage de Sonogashira à partir de l'alcyne silylé

Une nouvelle méthode est donc envisagée : effectuer la réaction de Sonogashira directement à partir de l'alcyne silylé **31** (Schéma II.37).

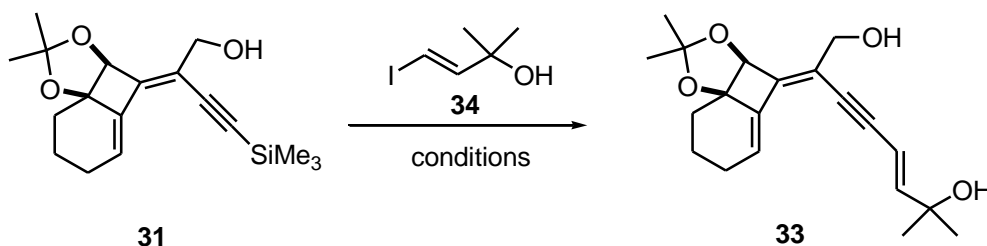
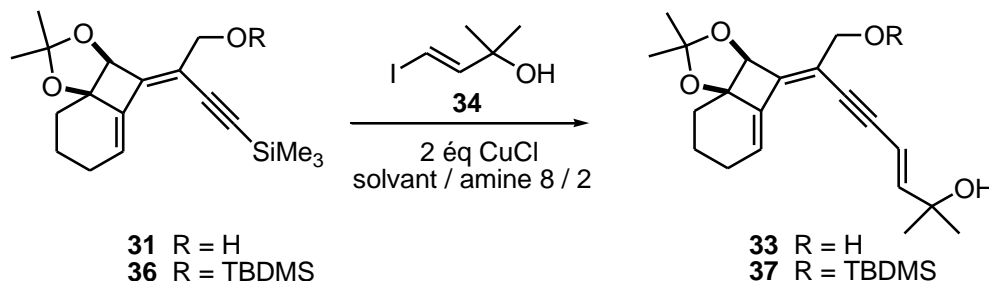


Schéma II.37. Sonogashira à partir de l'alcyne silylé **31**

Plusieurs travaux de ce type ont été rapportés dans la littérature. Hiyama a ainsi montré quelques exemples de couplage d'alcynes silylés avec des bromures de vinyloxy, en présence d'un dimère de chlorure d'allylpalladium et de tris(diéthylamino)sulfonium difluorotriméthylsilicate (TASF) dans le THF.¹⁹² Pale a développé le couplage d'alcynes silylés avec des triflates de vinyloxy en présence de TBAF et de quantité catalytique d'AgI et de Pd(PPh₃)₄.¹⁹³ Le couplage de Sonogashira à partir d'alcynes silylés a été employé dans les synthèses totales du (*S*)-virol C et du (*S*)-1-déhydroxyvirol A par Fiandanese,¹⁹⁴ et d'un analogue de l'acide pseudorubrénolique A par Rickards.¹⁹⁵ Cette réaction a également été utilisée par Spivey sur phase solide lors de la macrocyclisation d'un peptide, formant un cycle à 65 chaînons.¹⁹⁶

En 2001, Marshall a rapporté la synthèse efficace d'énynes par couplage d'alcynes silylés possédant un alcool protégé en β de la triple liaison, avec différents iodures de vinyloxy, en présence de 2 équivalents de CuCl, de *n*-Bu₃N, sans palladium, en utilisant le DMI (1,3-diméthylimidazolidinone) comme solvant.^{197, 198} Les réactions ont été effectuées en chauffant à 120 °C pendant 3 à 19 h, pour des rendements proches de 90%. Il nous a semblé intéressant d'utiliser ces conditions pour la synthèse des triénynes.

Les conditions réactionnelles sont optimisées à partir des alcynes silylés **31** et **36** (Tableau II.7), pour être dans des conditions similaires à celles de Marshall. Ce composé **36** est synthétisé à partir du composé **31** par silylation de l'alcool avec TBDMSCl et de l'imidazole, dans le CH₂Cl₂ à température ambiante pendant 1 h 30, avec un rendement de 93%.



Entrées	Alcyne silylé	Base	R-I (éq)	Solvant	Conditions	Rendement
1	31	<i>n</i> -Bu ₃ N	3	DMI	100 °C, 1 h ; 150 °C, 20 min, MW	Peu de 33 formé, et dégradation
2	31	<i>n</i> -BuNH ₂	3	DMI	100 °C, 40 min ; 150 °C, 10 min, MW	Plus de 33 formé, mais dégradation
3	31	<i>n</i> -BuNH ₂	3	DMI	100 °C, 20 min, MW, sans dégazage	60% 33
4	31	<i>n</i> -BuNH ₂	3	DMI	100 °C, 20 min, MW, dégazage	65% 33
5	36	<i>n</i> -BuNH ₂	3	DMI	100 °C, 10 min, MW, dégazage	40% 37 (+ 15% produit désilylé)
6	36	<i>n</i> -BuNH ₂	3	DMI	100 °C, 25 min, MW, dégazage	55% 37
7	31	<i>n</i> -BuNH ₂	1,3	DMI	100 °C, 20 min, MW, dégazage	49% 33
8	31	<i>n</i> -BuNH ₂	3	MeCN	100 °C, 20 min, MW, dégazage	47% 33
9	31	<i>n</i> -BuNH ₂	3	MeCN	100 °C, 10 min, MW, dégazage	42% 33
10	31	Et ₃ N	3	MeCN	ta, 1 h	62% 33 (+ 16% 31)
11	31	Et ₃ N	1,2	MeCN	ta, 4 h 45	84% 33
12	31	Et ₃ N	1,2	MeCN	ta, 13 h	81% 33

Tableau II.7. Optimisation du couplage de Sonogashira à partir des alcynes **31** et **36**

Le premier essai de couplage de Sonogashira est effectué à partir de l'alcyne **31** en adaptant les conditions des travaux de Marshall (Tableau II.7, entrée 1), en remplaçant le chauffage thermique par une irradiation micro-ondes afin de diminuer le temps de réaction et donc la dégradation. Ce premier essai s'avère inefficace. En effet, peu de triényne attendu s'est formé, et beaucoup de dégradation est constatée. En remplaçant la tributylamine par la *n*-butylamine, le triényne est formé en plus grande quantité, mais il y a encore beaucoup de dégradation (entrée 2). Dans ces deux cas, le temps de réaction et la température sont élevés, car il restait encore de l'alcyne vrai intermédiaire **29**, d'après la CCM.

En effectuant la réaction à plus basse température et moins longtemps, le triényne est obtenu avec 60% de rendement (entrée 3). En dégazant le milieu réactionnel pendant 20 min avant l'irradiation micro-ondes, le rendement est légèrement amélioré (entrée 4).

L'utilisation de l'alcyne **36**, dont la fonction alcool est protégée comme dans la publication de Marshall, n'amène pas d'amélioration (entrées 5 et 6).

En changeant le nombre d'équivalents d'iodure de vinyle **34**, le solvant ou le temps de réaction, à partir de l'alcyne **31** (entrées 7 à 9), le triényne désiré est isolé avec des rendements inférieurs à 50%.

En remplaçant la *n*-butylamine par la triéthylamine, pour être dans les conditions MeCN/Et₃N 8/2 développées précédemment (Tableau II.3), et en effectuant la réaction à température ambiante, pour éviter la dégradation des triénynes, le composé attendu **33** est obtenu avec 62% de rendement. Il reste 16% de produit de départ **31**, non visible en CCM, car de même R_f que l'iodure de vinyle **34** (entrée 10).

En augmentant le temps de réaction de 1 h à 4 h 45, et en diminuant le nombre d'équivalents d'iodure de vinyle **34**, le rendement est amélioré jusqu'à 84% (entrée 11). Le fait de laisser la réaction agiter pendant 13 h n'entraîne pas de dégradation du triényne, isolé avec un rendement similaire (entrée 12).

Ces nouvelles conditions de couplage de Sonogashira sont très intéressantes pour la synthèse de triénynes. En effet, la réaction est effectuée à température ambiante, ce qui permet d'éviter la dégradation de ces molécules, sensibles aux hautes températures. De plus, l'acétonitrile est un solvant usuel et moins coûteux que le DMI.

2.3. Premiers résultats de la semi-hydrogénation des triénynes : découverte d'une nouvelle cascade réactionnelle

Le but de notre étude était initialement de synthétiser des cyclooctatriènes, mais lors de la semi-hydrogénation du triényne **33**, une nouvelle molécule originale **38** est obtenue (Schéma II.38), de façon quantitative d'après la RMN ¹H du brut réactionnel, et avec 62% de rendement après la chromatographie. Il s'agit d'un composé tétracyclique hautement tendu, nommé

[4.6.4.6]fenestradiène. C'est une molécule de la famille des fenestranes. La réaction est réalisée deux fois avec succès. La structure de ce composé **38** est confirmée par RMN 1D et 2D (^1H , ^{13}C , COSY, NOESY, ROESY, HSQC, HMBC), par spectrométrie de masse et par infrarouge.

La formation de cette nouvelle structure insolite est la conséquence d'une série de réactions en cascade, basées sur trois transformations consécutives à partir du triényne **33** : tout d'abord une semi-hydrogénation de l'alcyne en utilisant le catalyseur nickel P-2 à température ambiante, conduisant à un tétraène, lequel subit une électrocyclisation conrotatoire à 8 électrons π . Finalement, ce cyclooctatriène obtenu conduit au [4.6.4.6]fenestradiène **38**, par une électrocyclisation disrotatoire à 6 électrons π .

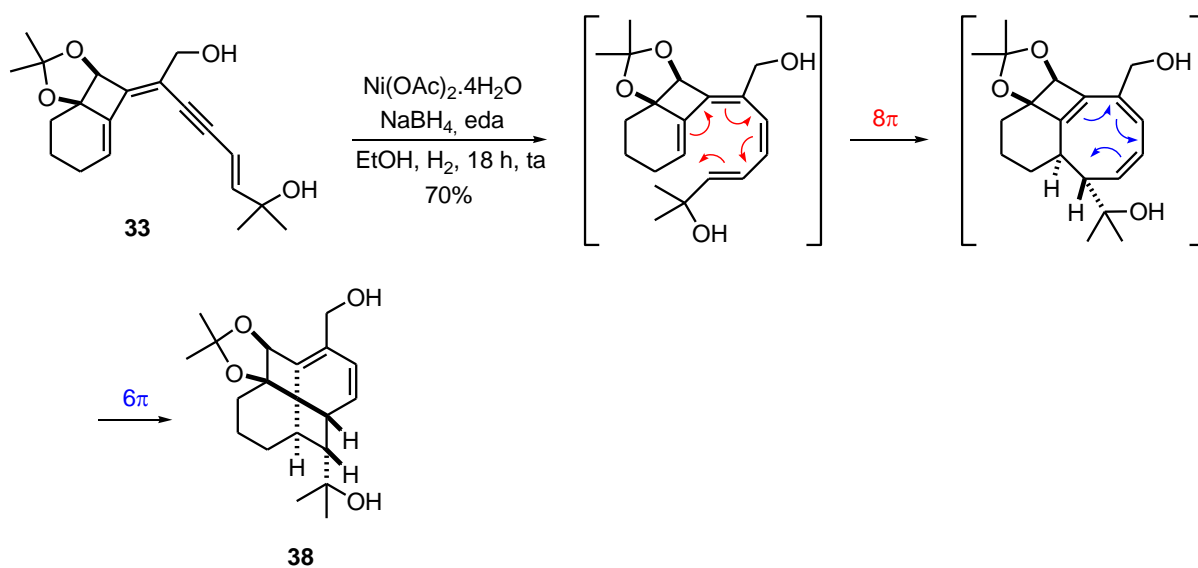


Schéma II.38. Synthèse du premier [4.6.4.6]fenestradiène **38**

Un deuxième exemple de [4.6.4.6]fenestradiène **40** est obtenu par semi-hydrogénation du triényne **39**, de façon quantitative d'après la RMN ^1H du brut réactionnel (Schéma II.39). Malheureusement, ce composé s'est dégradé lors de la chromatographie. Il est à noter que les réactions d'optimisation du couplage de Sonogashira (Tableau II.7) étant réalisées en même temps que les synthèses de fenestranes, le triényne **39** est synthétisé dans des conditions non optimales.

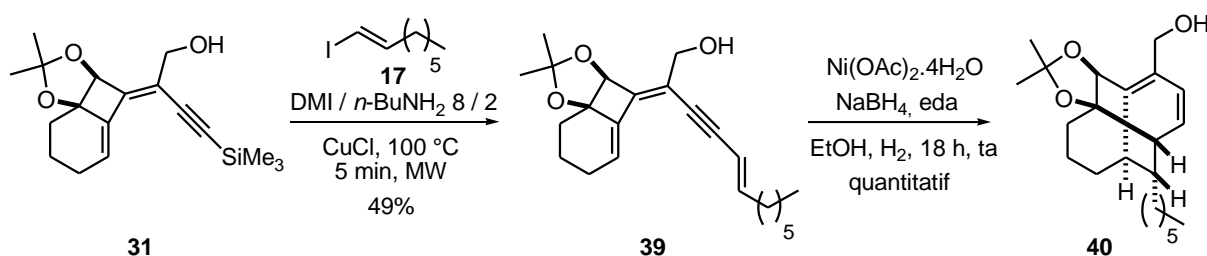


Schéma II.39. Synthèse du triényne **39** et du deuxième [4.6.4.6]fenestradiène **40**

Il est intéressant de constater que la stéréochimie de l'hydrogène en fusion de cycle est inverse dans le cas des cyclooctatriènes synthétisés par Bahaâ Salem (Schéma II.40). L'électrocyclisation 8π a donc lieu avec une torquosélectivité opposée.

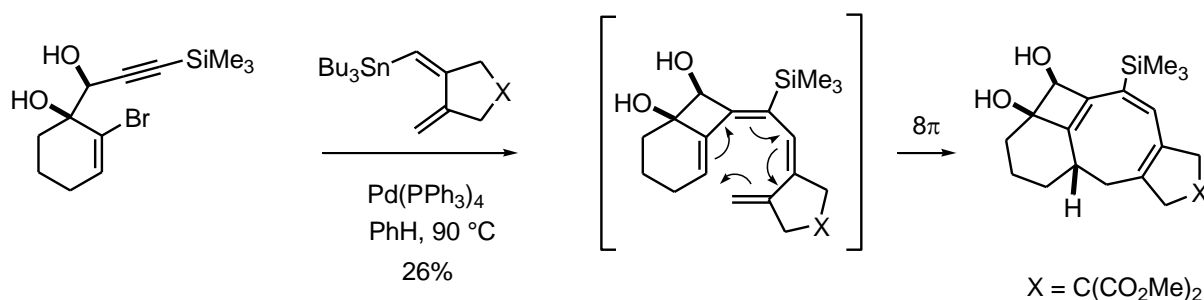


Schéma II.40. Cyclooctatriène synthétisé par Bahaâ Salem

3. Conclusion

Les premiers résultats de l'optimisation de la cascade réactionnelle semi-hydrogénation/électrocyclisation à 8 électrons π ont été décrits. Il a ainsi été constaté que les cyclooctatriènes attendus ne sont à priori pas obtenus. En effet, une électrocyclisation à 6 électrons π supplémentaire a lieu, conduisant aux deux premiers exemples de [4.6.4.6]fenestradiènes, composés originaux de la famille des fenestranes.

Le chapitre III fera tout d'abord l'objet d'une étude bibliographique des fenestranes. Cette étude sera suivie de la synthèse de [4.6.4.6]fenestradiènes ainsi que de leur réactivité.

Références Chapitre II

1. Henrick, C. A., "The synthesis of insect sex pheromones". *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1845-1889.
2. SIDS, "2-methyl-3-buten-2-ol". *Unep chemicals publications* <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/115184.pdf> **1995**.
3. Lopez, N.; Bridier, B.; Perez-Ramirez, J., "Discriminating Reasons for Selectivity Enhancement of CO in Alkyne Hydrogenation on Palladium". *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 9346-9350.
4. Johnstone, R. A. W.; Wilby, A. H.; Entwistle, I. D., "Heterogeneous catalytic transfer hydrogenation and its relation to other methods for reduction of organic compounds". *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 129-170.
5. Lindlar, H., "Ein neuer Katalysator für selektive Hydrierungen". *Helv. Chim. Acta.* **1952**, *35*, 446-450.
6. Ulan, J. G.; Kuo, E.; Maier, W. F.; Rai, R. S.; Thomas, G., "Effect of lead acetate in the preparation of the Lindlar catalyst". *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3126-3132.
7. Rajaram, J.; Narula, A. P. S.; Chawla, H. P. S.; Dev, S., "Semihydrogenation of acetylenes : Modified lindlar catalyst". *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2315-2322.
8. Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C.; Chandrashekar, G.; Shyamsunder, T., "Pd/CaCO₃ in liquid poly(ethylene glycol) (PEG): an easy and efficient recycle system for partial reduction of alkynes to *cis*-olefins under a hydrogen atmosphere". *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2421-2423.
9. Hayashi, R.; Fernandez, S.; Okamura, W. H., "An 8π Electron Electrocyclization Leading to a 9,19-Methano-Bridged Analogue of $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D₃". *Org. Lett.* **2002**, *4*, 851-854.
10. Furstner, A.; Davies, P. W., "Alkyne metathesis". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2005**, 2307-2320.
11. Fürstner, A.; Seidel, G., "Ring closing alkyne metathesis: stereoselective synthesis of civetone". *J. Organomet. Chem.* **2000**, *606*, 75-78.
12. Cortese, N. A.; Heck, R. F., "Palladium-catalyzed reductions of α,β -unsaturated carbonyl compounds, conjugated dienes, and acetylenes with trialkylammonium formates". *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3985-3987.
13. Savoia, D.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A.; Verardo, G., "Active metals from potassium-graphite. Palladium-graphite as catalyst in the hydrogenation of nitro-compounds, alkenes, and alkynes". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 540-541.
14. Sharma, G. V. M.; Choudary, B. M.; Sarma, M. R.; Rao, K. K., "Stereoselective hydrogenation of alkynes, enynes and dienes by interlamellar montmorillonite-diphenylphosphinepalladium(II) complex". *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2997-2998.
15. Kumar, K. R.; Choudary, B. M.; Jamil, Z.; Thyagarajan, G., "Syntheses of new interlamellar functionalized montmorillonite palladium(II) catalysts: the first example of a truly heterogeneous anchored catalyst". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 130-131.
16. Bönemann, H.; Brijoux, W.; Siepen, K.; Hormes, J.; Franke, R.; Pollmann, J.; Rothe, J., "Surfactant stabilized palladium colloids as precursors for *cis*-selective alkyne-hydrogenation catalysts". *Appl. Organomet. Chem.* **1997**, *11*, 783-796.
17. Gruttadauria, M.; Noto, R.; Deganello, G.; Liotta, L. F., "Efficient semihydrogenation of the C-C triple bond using palladium on pumice as catalyst". *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2857-2858.

18. Nishio, R.; Sugiura, M.; Kobayashi, S., "Semi-hydrogenation of alkynes using phosphinated polymer incarcerated (PI) palladium catalysts". *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 992-995.
19. Sajiki, H.; Mori, S.; Ohkubo, T.; Ikawa, T.; Kume, A.; Maegawa, T.; Monguchi, Y., "Partial Hydrogenation of Alkynes to *cis*-Olefins by Using a Novel Pd⁰-Polyethyleneimine Catalyst". *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5109-5111.
20. Molnár, Á.; Sárkány, A.; Varga, M., "Hydrogenation of carbon-carbon multiple bonds: chemo-, regio- and stereo-selectivity". *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, *173*, 185-221.
21. Teschner, D.; Borsodi, J.; Wootsch, A.; Révay, Z.; Hävecker, M.; Knop-Gericke, A.; Jackson, S. D.; Schlögl, R., "The Roles of Subsurface Carbon and Hydrogen in Palladium-Catalyzed Alkyne Hydrogenation". *Nature* **2008**, *320* 86-89.
22. Teschner, D.; Vass, E.; Hävecker, M.; Zafeiratos, S.; Schnörch, P.; Sauer, H.; Knop-Gericke, A.; Schlögl, R.; Chamam, M.; Wootsch, A.; Canning, A. S.; Gamman, J. J.; Jackson, S. D.; McGregor, J.; Gladden, L. F., "Alkyne hydrogenation over Pd catalysts: A new paradigm". *J. Catal.* **2006**, *242*, 26-37.
23. Nyholm, R. S., "The Stereochemistry and Valence States of Nickel". *Chem. Rev.* **1953**, *53*, 263-308.
24. Campbell, K. N.; O'Connor, M. J., "The Hydrogenation of Substituted Acetylenes with Raney Nickel". *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2897-2900.
25. Brown, C. A.; Brown, H. C., "The Reaction of Sodium Borohydride with Nickel Acetate in Aqueous Solution-A Convenient Synthesis of an Active Nickel Hydrogenation Catalyst of Low Isomerizing Tendency". *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1003-1005.
26. Brown, H. C.; Brown, C. A., "New, Highly Active Metal Catalysts for the Hydrolysis of Borohydride". *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1493-1494.
27. Brown, H. C.; Brown, C. A., "A New Convenient Technique for the Hydrogenation of Unsaturated Compounds". *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1495-1495.
28. Brown, H. C.; Brown, C. A., "A Simple Preparation of Highly Active Platinum Metal Catalysts for Catalytic Hydrogenation". *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1494-1495.
29. Brown, H. C.; Brown, C. A., "The Reaction of Sodium Borohydride with Nickel Acetate in Ethanol Solution-A Highly Selective Nickel Hydrogenation Catalyst". *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1005-1006.
30. Schlesinger, H. I.; Brown, H. C.; Finholt, A. E.; Gilbreath, J. R.; Hoekstra, H. R.; Hyde, E. K., "Sodium Borohydride, Its Hydrolysis and its Use as a Reducing Agent and in the Generation of Hydrogen". *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 215-219.
31. Brown, C. A., "Catalytic hydrogenation. V. Reaction of sodium borohydride with aqueous nickel salts. P-1 nickel boride, a convenient, highly active nickel hydrogenation catalyst". *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1900-1904.
32. Brown, C. A.; Ahuja, V. K., "P-2 nickel catalyst with ethylenediamine, a novel system for highly stereospecific reduction of alkynes to *cis*-olefins". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 553 - 554.
33. Brown, C. A.; Ahuja, V. K., "Catalytic hydrogenation. VI. Reaction of sodium borohydride with nickel salts in ethanol solution. P-2 Nickel, a highly convenient, new, selective hydrogenation catalyst with great sensitivity to substrate structure". *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2226-2230.
34. Jeffery, T.; Gueugnot, S.; Linstrumelle, G., "An efficient route to skipped diynes and triynes, (*Z,Z*) dienes and (*Z,Z,Z*) trienes". *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5757-5760.

35. Prestat, G.; Baylon, C.; Heck, M. P.; Grasa, G. A.; Nolan, S. P.; Mioskowski, C., "New Strategy for the Construction of a Monotetrahydrofuran Ring in Annonaceous Acetogenin Based on a Ruthenium Ring-Closing Metathesis: Application to the Synthesis of Solamin". *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5770-5773.
36. Feutrill, J. T.; Rizzacasa, M. A., "Total Synthesis of (+)-Crocacin A". *Aust. J. Chem* **2003**, *56*, 783-785.
37. Choi, J.; Yoon, N. M., "An excellent nickel boride catalyst for the *cis*-selective semihydrogenation of acetylenes". *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1057-1060.
38. Oppolzer, W.; Bochet, C. G., "Asymmetric synthesis of the spirocyclic core of the cylindricine-type alkaloids". *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4761-4770.
39. Yoon, N. M.; Park, K. B.; Lee, H. J.; Choi, J., "The semihydrogenation of acetylenes over Pd catalyst on BER in the presence of CsI". *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8527-8528.
40. Brunet, J. J.; Gallois, P.; Caubere, P., "Activation of reducing agents. Sodium hydride containing complex reducing agents. 12. New convenient, highly active, and selective nickel hydrogenation catalysts". *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1937-1945.
41. Gallois, P.; Brunet, J. J.; Caubere, P., "Activation of reducing agents. Sodium hydride containing complex reducing agents. 13. Selective heterogeneous hydrogenation of polyfunctional substrates over Nic". *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1946-1950.
42. Savoia, D.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A., "Active metals from potassium-graphite. Air-oxidized nickel-graphite as a new selective hydrogenation catalyst". *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5344-5348.
43. Alonso, F.; Osante, I.; Yus, M., "Highly selective hydrogenation of multiple carbon-carbon bonds promoted by nickel(0) nanoparticles". *Tetrahedron* **2007**, *63*, 93-102.
44. Alonso, F.; Osante, I.; Yus, M., "Highly Stereoselective Semihydrogenation of Alkynes Promoted by Nickel(0) Nanoparticles". *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 305-308.
45. van Laren, M. W.; Elsevier, C. J., "Selective Homogeneous Palladium(0)-Catalyzed Hydrogenation of Alkynes to (*Z*)-Alkenes". *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3715-3717.
46. Sprengers, J. W.; Wassenaar, J.; Clement, N. D.; J. Cavell, K.; Elsevier, C. J., "Palladium-(N-Heterocyclic Carbene) Hydrogenation Catalysts". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2026-2029.
47. Trost, B. M.; Braslau, R., "A convenient chemoselective semihydrogenation of acetylenes using homogeneous catalysis". *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4657-4660.
48. Sodeoka, M.; Shibasaki, M., "Additions and Corrections - New Functions of (Arene)tricarbonylchromium(0) Complexes as Hydrogenation Catalysts: Stereospecific Semihydrogenation of Alkynes and Highly Chemoselective Hydrogenation of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds". *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3246-3246.
49. Sodeoka, M.; Shibasaki, M., "New functions of (arene)tricarbonylchromium(0) complexes as hydrogenation catalysts: stereospecific semihydrogenation of alkynes and highly chemoselective hydrogenation of α,β -unsaturated carbonyl compounds". *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1147-1149.
50. Funabiki, T.; Yamazaki, Y.; Tarama, K., "Hydrogenolysis of unsaturated alcohols; hydrocyanation and hydrogenation of acetylenes catalysed by pentacyanocobaltate(II)". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 63-65.
51. Crabtree, R. H., "High selectivity in the homogeneous hydrogenation of 1-alkynes to 1-alkenes by rhodium(I) carboxylato-complexes". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 647-748.

52. Daeuble, J. F.; McGettigan, C.; Stryker, J. M., "Selective reduction of alkynes to *cis*-alkenes by hydrometallation using $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuH}]_6$ ". *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2397-2400.
53. Demerseman, B.; Dixneuf, P. H., "Hydrogenation of alkynes with water and a titanium(II) complex". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 665-666.
54. Shvo, Y.; Goldberg, I.; Czerkie, D.; Reshef, D.; Stein, Z., "New Ruthenium Complexes in the Catalytic Hydrogenation of Alkynes. Study of Structure and Mechanism". *Organometallics* **1997**, *16*, 133-138.
55. Burk, M. J.; Gerlach, A.; Semmeril, D., "An Immobilized Homogeneous Catalyst for Efficient and Selective Hydrogenation of Functionalized Aldehydes, Alkenes, and Alkynes". *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8933-8939.
56. Harmon, R. E.; Gupta, S. K.; Brown, D. J., "Hydrogenation of organic compounds using homogeneous catalysts". *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 21-52.
57. Campbell, K. N.; Campbell, B. K., "The Addition of Hydrogen to Multiple Carbon-Carbon Bonds". *Chem. Rev.* **1942**, *31*, 77-175.
58. Greenlee, K. W.; Fernelius, W. C., "The Hydrogenation of Disubstituted Acetylenes". *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2505-2505.
59. Morris, S. G.; Herb, S. F.; Magidman, P.; Luddy, F. E., "Reduction with zinc of triple bonds to *cis* double bonds in long chain conjugated fatty acids". *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1972**, *49*, 92-94.
60. Morris, S. G.; Magidman, P.; Herb, S. F., "Hydrogenation of triple bonds to double bonds in conjugated methyl octadecadiynoate and methyl santalbate". *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1972**, *49*, 505-507.
61. Näf, F.; Decorzant, R.; Thommen, W.; Willhalm, B.; Ohloff, G., "The Four Isomeric 1,3,5-Undecatrienes. Synthesis and configurational assignment". *Helv. Chim. Acta.* **1975**, *58*, 1016-1037.
62. Aerssens, M. H. P. J.; Brandsma, L., "Regio- and stereo-specific reduction of conjugated and non-conjugated triple bonds by activated zinc powder". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 735-736.
63. Aerssens, M. H. P. J.; van der Heiden, R.; Heus, M.; Brandsma, L., "A Quick Procedure for the Partial Reduction of Triple Bonds". *Synth. Comm.* **1990**, *20*, 3421 - 3425.
64. Coleman, R.; Garg, R., "Stereocontrolled Synthesis of the Diene and Triene Macrolactones of Oximidines I and II: Organometallic Coupling versus Standard Macrolactonization". *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3487-3490.
65. Mulzer, J.; Berger, M., "Total Synthesis of the Boron-Containing Ion Carrier Antibiotic Macrodiolide Tartrolon B". *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 891-898.
66. Boland, W.; Schroer, N.; Sieler, C.; Feigel, M., "Sterospecific Syntheses and Spectroscopic Properties of Isomeric 2,4,6,8-Undecatetraenes. New Hydrocarbons from the Marine Brown Alga *Giffordia mitchellae*". *Helv. Chim. Acta.* **1987**, *70*, 1025-1040.
67. Benson, C. L.; West, F. G., "Highly Stereoselective 6π Electrocyclization of Bridged Bicyclic 1,3,5-Trienes". *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2545-2548.
68. Crousse, B.; Alami, M.; Linstumelle, G., "A stereocontrolled method for the synthesis of conjugated polyenes". *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4245-4248.
69. Crousse, B.; Alami, M.; Linstumelle, G., "Stereocontrolled synthesis of (*E,E,E*)-chlorotrienes: Efficient intermediates for the construction of all *E* conjugated polyenes". *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5297-5300.

70. Rieke, R. D.; Uhm, S. J., "Activated Metals. XI. An Improved Procedure for the Preparation of β -Hydroxy Esters Using Activated Zinc." *Synthesis* **1975**, 452-453.
71. Chou, W.-N.; Clark, D. L.; White, J. B., "The use of rieke zinc metal in the selective reduction of alkynes". *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 299-302.
72. Kaufman, D.; Johnson, E.; Mosher, M. D., "Zinc reduction of alkynes". *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5613-5615.
73. Wakamatsu, K.; Okuda, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H., "Palladium-catalyzed Ketone Synthesis from Acyl Chloride and Organoaluminum Reagents". *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1985**, *58*, 2425-2426
74. Gensler, W. J.; Bruno, J. J., "Synthesis of Unsaturated Fatty Acids. Positional Isomers of Linoleic Acid". *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1254-1259.
75. Denmark, S. E.; Herbert, B., "Synthesis of (-)-7-Epiaustraline and (-)-1-Epicastanospermine". *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2887-2896.
76. Sato, F.; Ishikawa, H.; Sato, M., "Cp₂TiCl₂-Catalyzed Grignard exchange reactions with acetylenes. A convenient method for preparation of *E*-alkenyl Grignard reagents". *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 85-88.
77. Knoke, M.; de Meijere, A., "A Versatile Access to 1-Cyclopropyl-2-aryl-1,3,5-hexatrienes - Domino Heck-Diels-Alder Reactions of 1,3-Dicyclopropyl-1,2-propadiene". *Synlett* **2003**, *2*, 195-198.
78. Ashby, E. C.; Lin, J. J., "Selective reduction of alkenes and alkynes by the reagent lithium aluminum hydride-transition-metal halide". *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2567-2572.
79. Ashby, E. C.; Noding, S. A., "Hydrometalation. 3. Hydroalumination of alkenes and dienes catalyzed by transition metal halides". *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4364-4371.
80. Ashby, E. C.; Noding, S. A., "Hydrometalation. 5. Hydroalumination of alkenes and alkynes with complex metal hydrides of aluminum in the presence of bis(cyclopentadienyl)dichlorotitanium". *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1035-1041.
81. Parenty, A.; Campagne, J.-M., "CP₂TiCl₂-catalyzed hydroalumination of internal alkynes: an access to (*Z*)-olefins". *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1231-1233.
82. Inanaga, J.; Yokoyama, Y.; Baba, Y.; Yamaguchi, M., "Selective reduction of alkynes by the reagent Sml₂ - Transition metal catalysts - proton donors". *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5559-5562.
83. Corey, E. J.; Mock, W. L.; Pasto, D. J., "Chemistry of diimide. Some new systems for the hydrogenation of multiple bonds". *Tetrahedron Lett.* **1961**, *2*, 347-352.
84. Woodward, R. B.; Hoffmann, R., "The Conservation of Orbital Symmetry". *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 781-853.
85. Hoffmann, R.; Woodward, R. B., "Conservation of orbital symmetry". *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 17-22.
86. Woodward, R. B.; Hoffmann, R., "Stereochemistry of Electrocyclic Reactions". *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395-397.
87. Hoffmann, R.; Woodward, R. B., "Orbital Symmetries and *endo-exo* Relationships in Concerted Cycloaddition Reactions". *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4388-4389.
88. Hoffmann, R.; Woodward, R. B., "Selection Rules for Concerted Cycloaddition Reactions". *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2046-2048.

89. Woodward, R. B.; Hoffmann, R., "Selection Rules for Sigmatropic Reactions". *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2511-2513.
90. Hoffmann, R.; Woodward, R. B., "Orbital Symmetries and Orientational Effects in a Sigmatropic Reaction". *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4389-4390.
91. Ziegenbein, W., "Versuche zur Herstellung von *cis,cis*- und *cis,trans*-Octatetraen-(1.3.5.7). Eine neue Synthese von Cyclooctatrien-(1.3.5)". *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 1427-1430.
92. Goldfarb, T. D.; Lindqvist, L., "Flash photolysis studies of 1,3,5-cyclooctatriene Reversible ring opening". *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4588-4592.
93. Sakai, S.; Takane, S. y., "Theoretical Studies of the Electrocyclic Reaction Mechanisms of Hexatriene to Cyclohexadiene". *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 2878-2882.
94. Longuet-Higgins, H. C.; Abrahamson, E. W., "The Electronic Mechanism of Electrocyclic Reactions". *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2045-2046.
95. Fukui, K., "Recognition of stereochemical paths by orbital interaction". *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 57-64.
96. Zimmerman, H. E., "Moebius-Hueckel concept in organic chemistry. Application of organic molecules and reactions". *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 272-280.
97. Sevin, A.; Dezarnaud-Dandine, C., "Liaisons chimiques". *DUNOD* **2006**.
98. De Proft, F.; Chattaraj, P. K.; Ayers, P. W.; Torrent-Sucarrat, M.; Elango, M.; Subramanian, V.; Giri, S.; Geerlings, P., "Initial Hardness Response and Hardness Profiles in the Study of Woodward-Hoffmann Rules for Electrocyclizations". *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 595-602.
99. Lecea, B.; Arrieta, A.; Cossio, F. P., "Substituent Effects in Eight-Electron Electrocyclic Reactions". *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1035-1041.
100. Huisgen, R.; Dahmen, A.; Huber, H., "Zur kinetik der conrotatorischen valenzisomerisierung von stereoisomeren decatetraenen". *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 1461-1464.
101. Desimoni, G.; Faita, G.; Guidetti, S.; Righetti, P. P., "Solvent Effect in Pericyclic Reactions. XI The Electrocyclic Reactions". *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1921-1924.
102. Rondan, N. G.; Houk, K. N., "Theory of stereoselection in conrotatory electrocyclic reactions of substituted cyclobutenes". *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2099-2111.
103. Evanseck, J. D.; Iv, B. E. T.; Spellmeyer, D. C.; Houk, K. N., "Transition Structures of Thermally Allowed Disrotatory Electrocyclizations. The Prediction of Stereoselective Substituent Effects in Six-Electron Pericyclic Reactions". *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7134-7141.
104. Thomas, B. E.; Evanseck, J. D.; Houk, K. N., "Electrocyclic reactions of 1-substituted 1,3,5,7-octatetraenes. An ab initio molecular orbital study of torquoselectivity in eight-electron electrocyclizations". *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4165-4169.
105. Thomas, B. E.; Evanseck, J. D.; Houk, K. N., "Transition structures of the electrocyclic reactions of *cis,cis,cis*-1,3,5-cyclooctatriene". *Isr. J. Chem.* **1993**, *33*, 287-293.
106. Ma, S.; Gu, Z., "Sequential Rearrangement of 1,2,4,7-Tetraenes Involving [1,5]-Hydrogen Migration and Electrocyclization: An Efficient Synthesis of Eight-Membered Cyclic Compounds". *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4942-4943.

107. Zhu, Y.; Guo, Y.; Zhang, L.; Daiqian Xie, "A computational investigation on the sequential rearrangement mechanism of 2-allyl-2,4,5-hexatrienaldehyde involving [1,5]-hydrogen migration and 8π -electrocyclization". *J. Comput. Chem.* **2007**, *28*, 2164-2169.
108. Kerr, D. J.; Willis, A. C.; L., F. B., "Multicomponent coupling approach to Frondosin B and a ring-expanded analogue". *Org. Lett.* **2004**, *6*, 457-460.
109. Brückner, S.; Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Claridge, T. D. W.; Odell, B., "Thermal and palladium catalyzed pericyclic rearrangements of a pentaene ester". *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2785-2788.
110. Dell'Erba, C.; Mugnoli, A.; Novi, M.; Pertici, M.; Petrillo, G.; Tavani, C., "Synthetic exploitation of the ring-opening of 3,4-dinitrothiophene, VIII. Access to 4,5-dinitro-1,3,5,7-octatetraene systems". *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 431-435.
111. Magomedov, N. A.; Ruggiero, P. L.; Tang, Y., "Remarkably Facile Hexatriene Electrocyclizations as a Route to Functionalized Cyclohexenones via Ring Expansion of Cyclobutenones". *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1624-1625.
112. Magomedov, N. A.; Ruggiero, P. L.; Tang, Y., "Chemoselective Cyclizations of Divinyl Ketones to Cyclohexenones Mediated by Lewis Acid and Base". *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3373-3375.
113. Morwick, T.; Doyon, J.; Paquette, L. A., "Acetylide anions exert complete control over aldolization during the direct conversion of squarate esters into polyquinanes". *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2369-2372.
114. Morwick, T. M.; Paquette, L. A., "Combined Addition of Alkenyl and Allenic Anions to Squarate Esters. Direct Competition between Six-Ring and Eight-Ring Electrocyclization of 1,2,4,6,8-Cumulenic Pentaenes". *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 627-635.
115. Paquette, L. A.; Doyon, J., "Full control of regioselectivity in linear and angular polyquinane construction from squarate esters by incorporation of a leaving group into a single vinyl anion reactant". *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6799-6800.
116. Paquette, L. A.; Doyon, J.; Lung Huang, K., "Sequenced reactions involving squarate esters. The first suggestion that helical equilibration within the advanced octatetraene intermediate is responsible for stereochemical control". *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3299-3302.
117. Paquette, L. A.; Hamme, A. T.; Kuo, L. H.; Doyon, J.; Kreuzholz, R., "Probe of the Stereochemically Determining Step in Squarate Ester Cascades. Proof that Helical Equilibration within the Octatetraene Intermediate Is Responsible and Definition of Steric Control Elements". *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1242-1253.
118. Paquette, L. A.; Liu, Z.; Ramsey, C.; Gallucci, J. C., "Competitive Stereochemical Control Operative during Conrotatory Electrocyclization of Helically Equilibrating Diquinanyl-Substituted 1,3,5,7-Octatetraenyl Bisenolates". *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8154-8161.
119. Paquette, L. A.; Lung Huang, K.; Doyon, J., "Reaction cascades based on squarate esters. 1,3-Dioxolane as a chaperone functional group for lithium ions". *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11625-11636.
120. Paquette, L. A.; Morwick, T., "The Squarate Ester-1,3,5,7-Octatetraene-Polyquinane Cascade: Reaction Efficiency Is Intimately Linked to the Locus of Substitution within the Vinyl Anion". *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1451-1452.
121. Paquette, L. A.; Morwick, T. M., "The Squarate Ester-Polyquinane Connection. An Analysis of the Capacity of Achiral Divinyl Adducts To Rearrange Spontaneously to Polycyclic Networks Housing Multiple Stereogenic Centers". *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1230-1241.

122. Paquette, L. A.; Tae, J., "Use of metalated enecarbamates in the squarate cascade. Direct access to highly functionalized 2,4-cyclooctadienones by intramolecular interception of the mesocyclic dienolates". *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3151-3154.
123. Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Snyder, S. A., "Tandem reactions, cascade sequences, and biomimetic strategies in total synthesis". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2003**, 551-564.
124. Pohnert, G.; Boland, W., "Pericyclic reactions in nature: Evidence for a spontaneous [1.7]-hydrogen shift and an 8π electrocyclic ring closure in the biosynthesis of olefinic hydrocarbons from marine brown algae (*Phaeophyceae*)". *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10235-10244.
125. Pohnert, G.; Boland, W., "The oxylipin chemistry of attraction and defense in brown algae and diatoms". *Nat. Prod. Reports* **2002**, *19*, 108-122.
126. Cope, A. C.; Haven, A. C.; Ramp, F. L.; Trumbull, E. R., "Cyclic Polyolefins. XXIII. Valence Tautomerism of 1,3,5-Cyclooctatriene and Bicyclo [4.2.0]octa-2,4-diene". *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4867-4871.
127. Huisgen, R.; Dahmen, A.; Huber, H., "Stereospecific conrotatory valence isomerization of octatetraenes to cycloocta-1,3,5-trienes". *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7130-7131.
128. Marvell, E. N.; Seubert, J., "Stereochemistry of formation of cyclooctatrienes via valence isomerization". *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3377-3378.
129. Fry, A. J., "CBS-QB3 computational examination of substituent effects on the interconversion of 1,3,5-cyclooctatriene and bicyclo[4.2.0]-2,4-octadiene". *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2101-2103.
130. Huisgen, R.; Boche, G.; Dahmen, A.; Hecht, W., "Substituenteneinflüsse auf das tautomeriegleichgewicht cycloocta-1.3.5-trien / bicyclo[4.2.0]octadien". *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 5215-5219.
131. Rahman, M. M.; Secor, B. A.; Morgan, K. M.; Shafer, P. R.; Lemal, D. M., "Valence isomerization equilibria of highly fluorinated cycloocta-1,3,5-trienes". *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5986-5990.
132. Cotton, F. A.; Deganello, G., "Cyclooctatriene-bicyclooctadiene equilibria. Effects of additional ring fusions and metal binding". *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2142-2143.
133. Cotton, F. A.; Deganello, G., "Effects of additional ring fusions and binding to metal atoms upon the cyclooctatriene-bicyclooctadiene equilibrium". *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 396-402.
134. Graham, C. R.; Scholes, G.; Brookhart, M., "Selective trapping of dienes by benzylideneacetoneiron tricarbonyl. Synthetic and mechanistic studies of the reactions of 1,3,5-cyclooctatriene and its derivatives with benzylideneacetoneiron tricarbonyl". *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1180-1188.
135. Wang, T. Z.; Paquette, L. A., "Photochemical route to a representative 1,8-annulated 7-methylene-1,3,5-cyclooctatriene". *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5232-5234.
136. Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G., "Cascade reactions in total synthesis". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134-7186.
137. Tietze, L. F., "Domino Reactions in Organic Synthesis". *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136.
138. Beaudry, C. M.; Malerich, J. P.; Trauner, D., "Biosynthetic and Biomimetic Electrocyclizations". *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4757-4778.
139. Bandaranayake, W. M.; Banfield, J. E.; Black, D. S. C., "Postulated electrocyclic reactions leading to endiandric acid and related natural products". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 902-903.

140. Bandaranayake, W. M.; Banfield, J. E.; Black, D. S. C., " Constituents of *Endiandra* species. II. (*E*)-4-(6'-Phenyltetracyclo[5,4,2,0^{3,13},0^{10,12}]-trideca-4',8'-dien-11'-yl)but-2-enoic acid from *Endiandra introrsa* (*Lauraceae*) ". *Aust. J. Chem* **1982**, *35*, 557-565.
141. Bandaranayake, W. M.; Banfield, J. E.; Black, D. S. C.; Fallon, G. D.; Gatehouse, B. M., "Constituents of *Endiandra* species. I. Endiandric acid, a novel carboxylic acid from *Endiandra introrsa* (*Lauraceae*), and a derived lactone". *Aust. J. Chem* **1981**, *34*, 1655-1667.
142. Bandaranayake, W. M.; Banfield, J. E.; Black, D. S. C.; Fallon, G. D.; Gatehouse, B. M., "Constituents of *Endiandra* species. III. 4-[(*E,E*)-5'-Phenylpenta-2',4'-dien-1'-yl]tetra-cyclo[5,4,0,0^{2,5},0^{3,9}]undec-10-ene-8-carboxylic acid from *Endiandra introrsa* (*Lauraceae*)". *Aust. J. Chem* **1982**, *35*, 567-579.
143. Banfield, J. E.; Black, D. S. C.; Fallon, G. D.; Gatehouse, B. M., "Constituents of *Endiandra* species. V. 2-[3',5'-Dioxo-4'-phenyl-10'-{(*E,E*)-5"-phenyl-penta-2",4"-dien-1"-yl}-2',4',6'-triazatetracyclo[5,4,2,0^{2,6},0^{8,11}]tridec12'-en-9'-yl]-acetic acid derived from *Endiandra introrsa* (*Lauraceae*)". *Aust. J. Chem* **1983**, *36*, 627 - 632
144. Banfield, J. E.; Black, D. S. C.; Johns, S. R.; Willing, R. I., "Constituents of *Endiandra* species. IV. Isolation of 2-(8'-[(*E,E*)-5'-phenylpenta-2',4"-dien-1"-yl]bicyclo[4,2,0]octa-2',4'-dien-7'-yl)acetic acid, a biogenetically predicted metabolite of *Endiandra introrsa* (*Lauraceae*) and its structure determination by means of 1D and 2D N.M.R. spectroscopy". *Aust. J. Chem* **1982**, *35*, 2247 - 2256
145. Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A.; Uenishi, J.; Zipkin, R. E., "The endiandric acid cascade. Electrocyclizations in organic synthesis. 2. Stepwise, stereocontrolled total synthesis of endiandric acids C-G". *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5557-5558.
146. Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A.; Zipkin, R. E., "The endiandric acid cascade. Electrocyclizations in organic synthesis. 4. Biomimetic approach to endiandric acids A-G. Total synthesis and thermal studies". *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5560-5562.
147. Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A.; Zipkin, R. E.; Uenishi, J., "The endiandric acid cascade. Electrocyclizations in organic synthesis. I. Stepwise, stereocontrolled total synthesis of endiandric acids A and B". *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5555-5557.
148. Nicolaou, K. C.; Zipkin, R. E.; Petasis, N. A., "The endiandric acid cascade. Electrocyclizations in organic synthesis. 3. "Biomimetic" approach to endiandric acids A-G. Synthesis of precursors". *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5558-5560.
149. Kurosawa, K.; Takahashi, K.; Fujise, N.; Yamashita, Y.; Washida, N.; Tsuda, E., "SNF4435C and D, Novel Immunosuppressants Produced by a Strain of *Streptomyces spectabilis*. III. Immunosuppressive Efficacy." *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 71-77.
150. Kurosawa, K.; Takahashi, K.; Tsuda, E., "SNF4435C and D, Novel Immunosuppressants Produced by a Strain of *Streptomyces spectabilis*. I. Taxonomy, Fermentation, Isolation and Biological Activities." *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 541-547.
151. Takahashi, K.; Tsuda, E.; Kurosawa, K., "SNF4435C and D, Novel Immunosuppressants Produced by a Strain of *Streptomyces spectabilis*. II. Structure Elucidation." *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 548-553.
152. Parker, K. A.; Lim, Y. H., ""*Endo*" and "*Exo*" Bicyclo[4.2.0]-octadiene Isomers from the Electrocyclization of Fully Substituted Tetraene Models for SNF4435C and D. Control of Stereochemistry by Choice of a Functionalized Substituent". *Org. Lett.* **2004**, *6*, 161-164.
153. Parker, K. A.; Lim, Y. H., "The Total Synthesis of (-)-SNF4435 C and (+)-SNF4435 D". *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15968-15969.

154. Beaudry, C. M.; Trauner, D., "Synthetic Studies toward SNF4435 C and SNF4435 D". *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2221-2224.
155. Beaudry, C. M.; Trauner, D., "Total Synthesis of (-)-SNF4435 C and (+)-SNF4435 D". *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4475-4477.
156. Jacobsen, M. F.; Moses, J. E.; Adlington, R. M.; Baldwin, J. E., "The Total Synthesis of Spectinabilin and Its Biomimetic Conversion to SNF4435C and SNF4435D". *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2473-2476.
157. Moses, J. E.; Baldwin, J. E.; Brückner, S.; Eade, S. J.; Adlington, R. M., "Biomimetic studies on polyenes". *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3670-3684.
158. Moses, J. E.; Baldwin, J. E.; Marquez, R.; Adlington, R. M.; Cowley, A. R., "Studies on the Biomimetic Synthesis of SNF4435 C and D". *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3731-3734.
159. Manzo, E.; Ciavatta, M. L.; Gavagnin, M.; Mollo, E.; Wahidulla, S.; Cimino, G., "New γ -pyrone propionates from the Indian Ocean sacoglossan *Placobranchus ocellatus*". *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 465-468.
160. Moses, J. E.; Adlington, R. M.; Rodriguez, R.; Eade, S. J.; Baldwin, J. E., "Biomimetic synthesis of (\pm)-9,10-deoxytridachione". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2005**, *13*, 1687-1689.
161. Miller, A. K.; Trauner, D., "Mining the Tetraene Manifold: Total Synthesis of Complex Prones from *Placobranchus ocellatus*." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4602-4606.
162. Barbarow, J. E.; Miller, A. K.; Trauner, D., "Biomimetic Synthesis of Elysiapyrones A and B". *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2901-2903.
163. Cueto, M.; D'Croz, L.; Mate, J. L.; San-Martin, A.; Darias, J., "Elysiapyrones from *Elysia diomedea*. Do Such Metabolites Evidence an Enzymatically Assisted Electrocyclization Cascade for the Biosynthesis of Their Bicyclo[4.2.0]octane Core?" *Org. Lett.* **2005**, *7*, 415-418.
164. Parker, K. A.; Wang, Z., "Cleavable Chiral Auxiliaries in 8 π (8 π , 6 π) Electrocyclizations". *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3553-3556.
165. Lawrence, A. L.; Wegner, H. A.; Jacobsen, M. F.; Adlington, R. M.; Baldwin, J. E., "Investigations towards the synthesis of (-)-coprinolone, via a thermal 8[π]-6[π] electrocyclization cascade of 1,5,7-trien-4-ones". *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8717-8720.
166. Vogt, P.; Schlageter, M.; Widmer, E., "Preparation of (9*Z*, 11*Z*) - Vitamin A". *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4115-4116.
167. Pineschi, M.; Del Moro, F.; Crotti, P.; Macchia, F., "Simple Synthetic Transformations of Highly Enantio-Enriched 4-Alkyl-2,5,7-cyclooctatrienols into Functionalized Bicyclo[4.2.0]octa-2,4-dienes and 2,6-Cyclooctadienones". *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 4614-4620.
168. Snider, B. B.; Harvey, T. C., "Conversion of a 2,5,7-Nonatrien-4-one to a Bicyclo[4.2.0]octenone by a Series of Electrocyclic Reactions". *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 504-506.
169. Kowalski, C. J.; Weber, A. E.; Fields, K. W., " α -Keto dianion precursors via conjugate additions to cyclic α -bromo enones". *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5088-5093.
170. 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.

171. 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*, 5221-5222.
172. Stephens, R. D.; Castro, C. E., "The Substitution of Aryl Iodides with Cuprous Acetylides. A Synthesis of Tolanes and Heterocyclics". *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313-3315.
173. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N., "A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines". *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.
174. Cacchi, S.; Morera, E.; Ortar, G., "Palladium-Catalyzed Reaction of Enol Triflates with 1-Alkynes. A New Route to Conjugated Enynes". *Synthesis* **1986**, 320-322.
175. Alami, M.; Ferri, F.; Linstrumelle, G., "An Efficient palladium-catalysed reaction of vinyl and aryl halides or triflates with terminal alkynes". *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6403-6406.
176. Alami, M.; Crousse, B.; Ferri, F., "Weakly ligated palladium complexes PdCl₂(RCN)₂ in piperidine: versatile catalysts for Sonogashira reaction of vinyl chlorides at room temperature". *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 114-123.
177. Feuerstein, M.; Chahen, L.; Doucet, H.; Santelli, M., "Efficient synthesis of enynes by tetrakisphosphine-palladium-catalysed reaction of vinyl bromides with terminal alkynes". *Tetrahedron* **2006**, *62*, 112-120.
178. Roush, W. R.; Brown, B. B., "Application of the steric directing group strategy to the stereoselective synthesis of the octahydronaphthalene substructure of kijanolide and tetronolide". *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2268-2278.
179. Rossi, R.; Bellina, F.; Catanese, A.; Mannina, L.; Valensin, D., "A New Stereocontrolled Synthesis of Dihydroxerulin, a Potent Noncytotoxic Inhibitor of the Biosynthesis of Cholesterol". *Tetrahedron* **2000**, *56*, 479-487.
180. Zweifel, G.; Whitney, C. C., "Novel method for the synthesis of isomerically pure vinyl halides from alkynes via the hydroalumination reaction". *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2753-2754.
181. Trost, B. M.; Rudd, M. T., "Chemoselectivity of the Ruthenium-Catalyzed Hydrative Diyne Cyclization: Total Synthesis of (+)-Cylindricine C, D, and E". *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4599-4602.
182. Ren, H.; Krasovskiy, A.; Knochel, P., "Stereoselective Preparation of Functionalized Acyclic Alkenylmagnesium Reagents Using *i*-PrMgCl.LiCl". *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4215-4217.
183. Barrett, A. G. M.; Bennett, A. J.; Menzer, S.; Smith, M. L.; White, A. J. P.; Williams, D. J., "Applications of Crotonyldiisopinocampheylboranes in Synthesis: Total Synthesis of Restrictinol". *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 162-171.
184. Negishi, E. i.; Qian, M.; Zeng, F.; Anastasia, L.; Babinski, D., "Highly Satisfactory Alkynylation of Alkenyl Halides via Pd-Catalyzed Cross-Coupling with Alkynylzincs and Its Critical Comparison with the Sonogashira Alkynylation". *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1597-1600.
185. Negishi, E.; Anastasia, L., "Palladium-Catalyzed Alkynylation". *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979-2018.
186. Wei, L.-L.; Wei, L.-M.; Pan, W.-B.; Leou, S.-P.; Wu, M.-J., "Selective reduction of alkynes catalyzed by palladium acetate with sodium methoxide as the hydride source". *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1979-1981.

187. Laurent, A.; Villalva-Servín, N. P.; Forgione, P.; Wilson, P. D.; Smil, D. V.; Fallis, A. G., "Part 1: Efficient strategies for the construction of variably substituted bicyclo[5.3.1]undecenones (AB taxane ring systems)". *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 215-226.
188. Hutzinger, M. W.; Oehlschlager, A. C., "Stereoselective Synthesis of 1,4-Dienes. Application to the Preparation of Insect Pheromones (3*Z*,6*Z*)-Dodeca-3,6-dien-1-ol and (4*E*,7*Z*)-Trideca-4,7-dienyl Acetate". *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4595-4601.
189. Logue, M. W.; Teng, K., "Palladium-catalyzed reactions of acyl chlorides with (1-alkynyl)tributylstannanes. A convenient synthesis for 1-alkynyl ketones". *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2549-2553.
190. Zhang, H. X.; Guibe, F.; Balavoine, G., "Palladium- and molybdenum-catalyzed hydrostannation of alkynes. A novel access to regio- and stereodefined vinylstannanes". *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857-1867.
191. Curran, D. P.; Chang, C. T., "Atom transfer cyclization reactions of α -iodo esters, ketones, and malonates: examples of selective 5-*exo*, 6-*endo*, 6-*exo*, and 7-*endo* ring closures". *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3140-3157.
192. Hatanaka, Y.; Hiyama, T., "Cross-coupling of organosilanes with organic halides mediated by a palladium catalyst and tris(diethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate". *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918-920.
193. Halbes, U.; Bertus, P.; Pale, P., "The first direct coupling of 1-trialkylsilyl-1-alkynes with vinyl triflates; a new access to enynes". *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8641-8644.
194. Fiandanese, V.; Bottalico, D.; Cardellicchio, C.; Marchese, G.; Punzi, A., "Stereoselective total synthesis of (*S*)-Virol C and (*S*)-1-dehydroxyvirol A". *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4551-4556.
195. Rickards, R. W.; Skropeta, D., "Electrocyclic processes in aromatic biosynthesis: a biomimetic study of pseudorubrenoic acid A". *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3793-3800.
196. Spivey, A. C.; McKendrick, J.; Srikanan, R.; Helm, B. A., "Solid-Phase Synthesis of an A-B Loop Mimetic of the C ϵ 3 Domain of Human IgE: Macrocyclization by Sonogashira Coupling". *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1843-1851.
197. Marshall, J. A.; Chobanian, H. R.; Yanik, M. M., "Coupling of AlkynylTMS Derivatives with Vinylic Iodides. An Efficient Route to 1,3-Enynes and Dienes". *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4107-4110.
198. Nishihara, Y.; Takemura, M.; Mori, A.; Osakada, K., "Reaction of alkynylsilanes with CuCl in polar solvents leading to alkynyl group transfer from Si to Cu". *J. Organomet. Chem.* **2001**, *620*, 282-286.

Chapitre III

Synthèse de [4.6.4.6]fenestradiènes et de [4.6.4.6]fenestrènes

*Une quête commence toujours par la chance du débutant.
Et s'achève toujours par l'épreuve du conquérant.*

Paulo Coelho,
Extrait de « L'Alchimiste »

1. Considérations bibliographiques

Dans l'étude bibliographique suivante seront exposés tout d'abord des généralités sur les fenestranes, puis leurs intérêts théoriques et synthétiques. En se basant notamment sur les revues clés de Venepalli et d'Agosta¹ et de Keese,^{2, 3} un bilan des connaissances actuelles concernant ces molécules originales sera présenté. Ces revues regroupent en particulier les considérations théoriques et les dernières avancées du point de vue synthétique dans ce domaine.

1.1. Généralités sur les fenestranes

1.1.1. Nomenclature

1.1.1.1. Attribution du nom fenestrane

En 1972, Georgian et Saltzman ont été les premiers à attribuer le nom *fenestrane*, à partir du mot latin *fenestra* signifiant fenêtre, au tétracyclo[3.3.1.0.^{3,9}0^{7,9}]nonane (Figure III.1).⁴



Figure III.1. Tétracyclo[3.3.1.0.^{3,9}0^{7,9}]nonane

Cette dénomination a ensuite été conventionnellement étendue aux [m.n.p.q]fenestranes (Figure III.2a) et aux [m.n.p]fenestranes (Figure III.2b) pour ces classes de molécules respectivement tétracycliques et tricycliques. Les fenestranes peuvent également être définis comme des spiroalcanes doublement pontés en α et α' . Avec cette nomenclature, le tétracyclo[3.3.1.0.^{3,9}0^{7,9}]nonane précédemment cité devient le [4.4.4.4]fenestrane. Le dérivé tricyclique analogue est appelé [4.4.4]fenestrane.

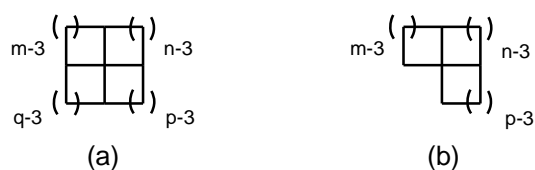


Figure III.2. [m.n.p.q]fenestranes (a) et [m.n.p]fenestranes (b)

D'autres noms peuvent également être utilisés pour ces molécules polycycliques. Par exemple, le [4.4.4.4]fenestrane peut être assimilé aux quatre carreaux d'une fenêtre (*windowpane*). En suivant le même principe, le dérivé tricyclique [4.4.4]fenestrane peut être considéré comme une fenêtre avec un carreau cassé (*broken windowpane*).⁵ Un composé tétracyclique insaturé peut également être appelé *tétrakinène* (Figure III.3a), et le [5.5.5.5]fenestrane est parfois nommé *staurane*, du mot grec $\sigma\tau\alpha\upsilon\rho\zeta$ signifiant croix (Figure III.3b).⁶



Figure III.3. Autres dénominations pour ces fenestrane : tétraquinène (a) et staurane (b)

D'autre part, un fenestrane insaturé est appelé *fenestrène* et un fenestrane possédant deux doubles liaisons dans la structure centrale est nommé *fenestradiène*. Keese a ainsi rapporté des exemples de [4.5.5.5]fenestrène (Figure III.4a)⁷ et de [5.5.5.5]fenestradiène (Figure III.4b).⁸

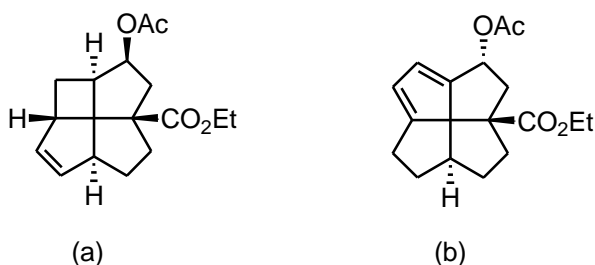


Figure III.4. Exemples de [4.5.5.5]fenestrène (a) et de [5.5.5.5]fenestradiène (b) selon Keese

1.1.1.2. Désignation de la stéréochimie

Dans les composés non symétriques, la configuration du carbone tétracoordiné central peut être assignée en utilisant les règles de Cahn-Ingold-Prelog, avec la convention *R/S*. Cependant, lorsque la molécule à nommer est symétrique, tel qu'un [5.5.5.5]fenestrane (Figure III.5), cette méthode n'est plus utilisée car elle devient trop ambiguë. La déduction de la stéréochimie du carbone quaternaire central demande alors beaucoup trop d'efforts.

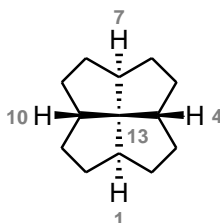


Figure III.5. [5.5.5.5]fenestrane avec la stéréochimie à définir

Ces problèmes peuvent être évités en indiquant la stéréochimie de ce carbone central avec les désignations *syn/anti* périplanaires. Ces désignations décrivent la relation entre les deux atomes terminaux d'un des angles dièdres incluant le carbone tétracoordiné central au centre de la liaison. D'après la nomenclature pour les cycloalcanes, ce [5.5.5.5]fenestrane devrait être nommé (1,13-*syn*,1 α ,4 β ,7 α ,10 β)tétracyclo[5.5.1.0.^{4,13}0^{10,13}]tridécane (Figure III.6).

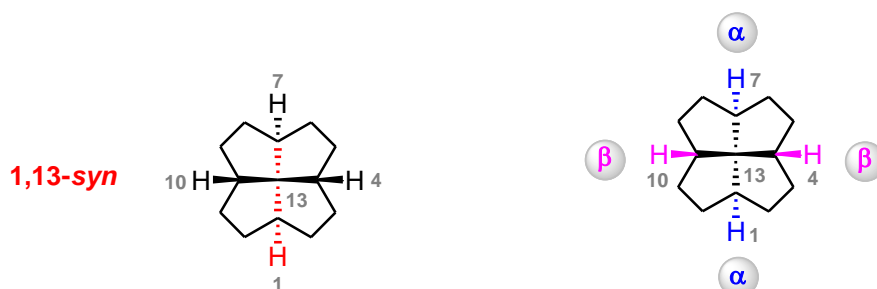


Figure III.6. Utilisation de la nomenclature des cycloalcanes

La relation *1,13-syn* indique que les atomes liés à C^1H^1 et $C^{13}H^7$ ont une relation *syn*-périplanaire si l'on considère l'angle dièdre $H^1C^1C^{13}C^7$. Il est également possible d'indiquer toutes les relations *syn* et *anti* périplanares. Ce [5.5.5.5]fenestrane peut donc également être décrit comme (*1,13-syn,4,13-syn,7,13-syn,10,13-syn*) ou (*all-syn*). Les configurations périphériques autour du cœur de la structure fenestrane sont notées dans le système standard α/β . Agosta et Keese ont proposé chacun une nomenclature permettant la désignation de la stéréochimie dans les fenestrans.¹

1.1.1.2.1. Nomenclature selon Agosta

Selon Agosta et ses collaborateurs, la nomenclature pour les cycloalcanes est trop encombrante. Ils ont donc jugé préférable d'en garder seulement les désignations α/β et *syn/anti*, et de les assembler avec le nom fenestrane. Il n'existe apparemment pas de convention spécifique pour numérotter les fenestrans. Agosta a donc décidé de garder la numérotation assignée avec la nomenclature des cycloalcanes. Le [5.5.5.5]fenestrane proposé devient (*1,13-syn,1 α ,4 β ,7 α ,10 β*)[5.5.5.5]fenestrane.

1.1.1.2.2. Nomenclature selon Keese

Keese a introduit une autre nomenclature pour la stéréochimie des fenestrans, montrant le fait que ceux-ci dérivent de sous-unités bicyclo[3.3.0]octanes. Sa nomenclature est similaire à la relation *syn/anti* périplanaire de la nomenclature des cycloalcanes. Dans ce cas, le préfixe ne désigne pas la stéréochimie relative des hydrogènes en tête de pont, mais la relation *syn/anti* périplanaire (dénommée par Keese *cis/trans*) entre une liaison C-C de l'intérieur du cycle et la liaison C-H périphérique. Le [5.5.5.5]fenestrane pourrait donc être décrit comme construit entièrement à partir de sous-unités *cis*-bicyclo[3.3.0]octanes, et serait donc nommé (*all-cis*)-[5.5.5.5]fenestrane (Figure III.7). On peut ainsi noter la correspondance entre cette dénomination (*all-cis*) et celle (*all-syn*) de la nomenclature des cycloalcanes.

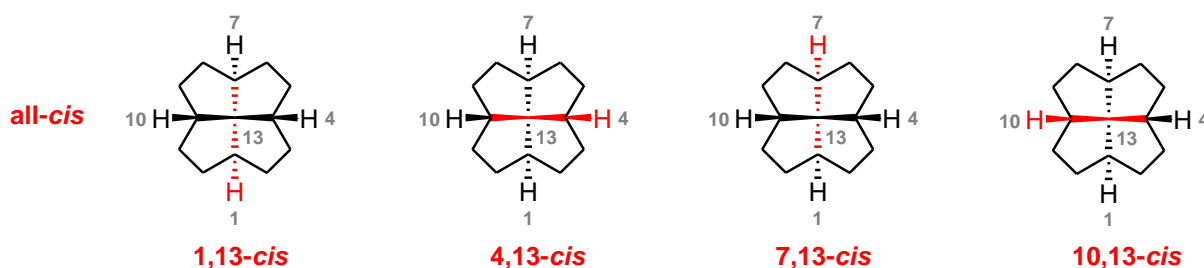


Figure III.7. Explications de la nomenclature selon Keese

1.1.1.2.3. Comparaison de ces deux nomenclatures

Pour illustrer les nomenclatures d'Agosta et de Keese par un autre exemple, un autre isomère du [5.5.5.5]fenestrane serait appelé (1,13-*syn*,1 α ,4 α ,7 α ,10 α)[5.5.5.5]fenestrane selon Agosta (Figure III.8a) et *cis,trans,cis,trans*-[5.5.5.5]fenestrane selon Keese, également écrit sous la forme *c,t,c,t*-[5.5.5.5]fenestrane (Figure III.8b).

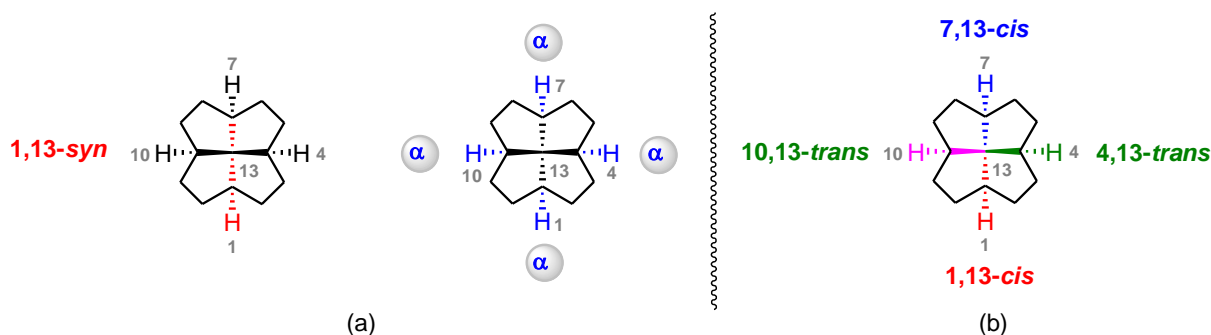


Figure III.8. Dénominations selon Agosta (a) et Keese (b)

A notre connaissance, la nomenclature de Keese est la plus employée dans la littérature et sera donc celle utilisée dans ce manuscrit.

1.1.2. Produits naturels

Il n'existe actuellement qu'un seul produit naturel comportant un squelette de type fenestrane intact, entièrement carboné. Il s'agit du laurén-1-ène, qui est un [5.5.5.7]fenestrène (Figure III.9a). Ce diterpène a été isolé en 1979 par l'équipe de Corbett de l'huile essentielle extraite des feuilles et des brindilles du conifère néo-zélandais *Dacrydium cupressinum*⁹ et en 1997 par le groupe de Weavers du conifère néo-zélandais *Podocarpus totara var waihoensis*.¹⁰ La structure de cette molécule a été obtenue par l'étude de la diffraction des rayons X du 2-bromolaurén-1-ène (Figure III.9b).¹¹ Les liaisons C¹C⁸, C⁴C⁸, C⁷C⁸ et C⁹C⁸ sont normales à longues (de 1,527 à 1,609 Å). De plus, il est intéressant de constater que les angles autour de ce carbone tétracoordiné C⁸ ne sont pas de 109° comme dans un carbone tétraédrique classique, mais sont de 117,9° [C¹C⁸C⁷] et de 118,9° [C⁴C⁸C⁹]. Weavers et ses collaborateurs ont également étudié les conformations du squelette laurénane.¹²

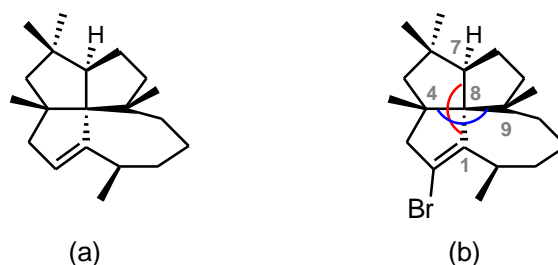


Figure III.9. Laurén-1-ène (a) et bromolaurén-1-ène (b)

En dépit du fait que le laurén-1-ène ne présente pas d'activité biologique, sa synthèse totale a représenté un vrai défi pour les chimistes organiciens, en raison de sa structure tétracyclique

singulière et surprenante. Moins de 10 ans après son isolement, 4 synthèses totales¹³ avaient déjà été rapportées par les groupes de Tsunoda,¹⁴ Crimmins,¹⁵ Paquette¹⁶ et Wender.¹⁷ Le laurén-1-ène illustre donc bien l'attrait des fenestranes pour les chimistes : un intérêt *théorique*, afin d'étudier le comportement du carbone central tétracoordiné non tétraédrique, ainsi qu'un intérêt *synthétique*, la synthèse de molécules tendues et originales étant un véritable challenge.

En 2006, une famille de sesquiterpénoïdes a été isolée par l'équipe de Gloer d'une culture du champignon *Penicillium griseofulvum*, extrait d'une branche morte de bois dur hawaïen (Figure III.10).^{18, 19}

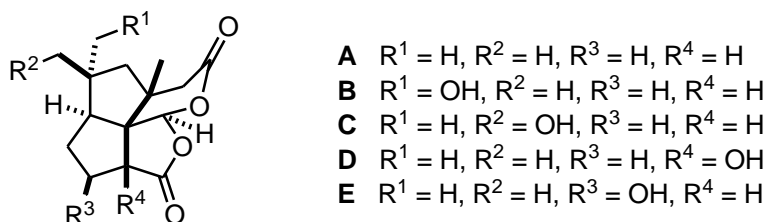


Figure III.10. Pénifulvines A-E

Il ne s'agit pas réellement de vrais fenestranes, étant donné que leur structure tétracyclique n'est pas entièrement carbonée, mais ils peuvent être considérés comme des dioxa[5.5.5.6]fenestranes. Ces nouveaux composés sont les pénifulvines A-E et présentent des activités insecticides et antifongiques intéressantes.

1.2. Intérêt théorique des fenestranes

En 1874, van't Hoff et Le Bel ont postulé un des concepts les plus importants en chimie organique : l'arrangement *tétraédrique* de l'atome de carbone.^{20, 21} Ces idées ont permis le développement d'autres concepts significatifs tel que la chiralité et la stéréoisomérie.

Un siècle après cette proposition de van't Hoff et LeBel, Hoffmann, Alder et Wilcox ont suggéré la possibilité de l'existence d'un carbone tétracoordiné *plan*.²² Si par exemple on considère le méthane plan, le carbone central est hybridé sp^2 , avec une paire d'électrons libre orthogonale au plan de la molécule (Schéma III.1). Dans ce cas, il y aurait donc seulement six électrons occupant les liaisons C-H, contrairement aux quatre paires d'électrons dans les liaisons C-H du méthane tétraédrique.

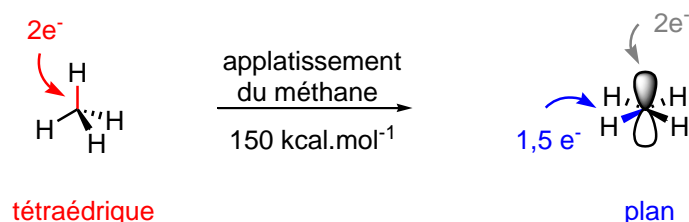


Schéma III.1. Passage du méthane tétraédrique au méthane plan

De nombreux travaux concernant la possibilité de concevoir des molécules contenant un carbone tétracoordiné plan ont été rapportés.² Pour y parvenir, il existe deux approches : l'approche « électronique » et l'approche « mécanique ».

1.2.1. Carbone tétracoordiné plan par approche « électronique »

Cette approche « électronique » implique des substituants choisis pour stabiliser préférentiellement une disposition plane des liaisons autour du carbone, plutôt que l'arrangement normal tétraédrique. Hoffmann et ses collaborateurs ont ainsi suggéré que pour stabiliser une molécule possédant un carbone tétracoordiné plan, il était nécessaire d'inclure la paire d'électrons libre dans une liaison en remplaçant un ou plusieurs atomes d'hydrogènes par un bon ligand σ -donneur/ π -accepteur, ou alors en incorporant la paire d'électrons libre dans un système délocalisé à $(4n + 2)$ électrons π .²² Leurs calculs théoriques proposaient la stabilisation du carbone plan par du silicium ou du bore, tout comme les équipes de Minyaev²³⁻²⁶ et de Zheng.²⁷ Schleyer et ses collaborateurs ont ensuite étendu ce concept à une variété de substituants électropositifs capables de stabiliser un tel carbone, notamment par l'utilisation de lithium et d'aluminium.²⁸⁻³⁰ Ceci a été confirmé plus tard par l'observation expérimentale de Boldyrev du carbone plan dans CAI_3Si (Figure III.11a).³¹

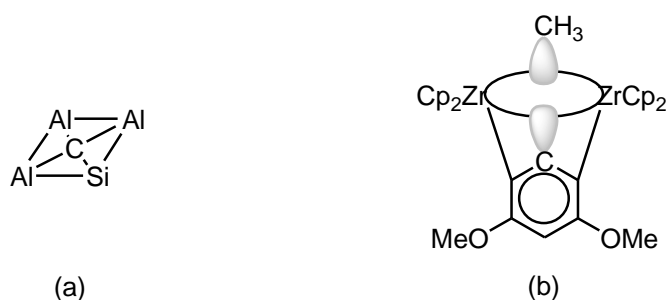


Figure III.11. Carbone plan de CAI_3Si selon Boldyrev (a) et carbone plan selon Buchwald (b)

Actuellement, la plupart des composés synthétiques comportant un carbone plan sont constitués de métaux de transition.^{27, 32} Les métallocènes tel que les titanocènes et zirconocènes sont particulièrement efficaces pour la synthèse de tels composés. Buchwald a ainsi rapporté un complexe à base de deux Cp_2Zr pontés par un méthyle, les deux métaux étant en interaction avec un carbone plan stabilisé par le système aromatique π (Figure III.11b).³³

1.2.2. Carbone tétracoordiné plan par approche « mécanique »

1.2.2.1. Généralités

Cette approche « mécanique » consiste à obtenir un carbone plan en contraignant les liaisons avec des liens appropriés, par incorporation dans une structure carbonée plus ou moins rigide. Dans ce cas, les forces stériques sont donc responsables de la formation de ce carbone plan dans ces molécules tendues.^{34, 35}

Différents systèmes incluant un carbone tétracoordiné déformé ont été étudiés de façon intensive. Certaines études théoriques incluent notamment les [1.1.1]propellanes (Figure III.12a), les [1.1.1]paddlans (Figure III.12b), les bowlans (Figure III.12c) et les alcaplans tel que l'octaplane selon les équipes de Radom et Dodziuk (Figure III.12d).³⁶⁻³⁸

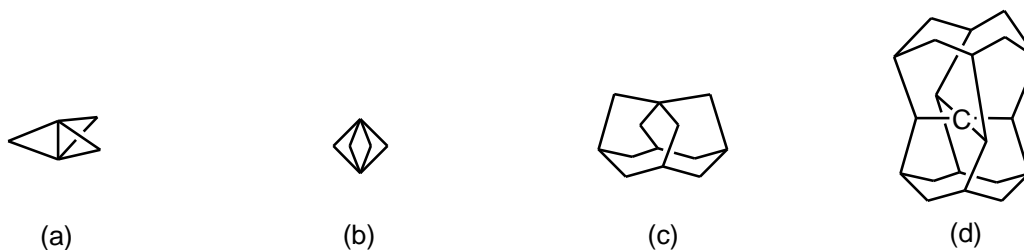


Figure III.12. [1.1.1]propellane (a), [1.1.1]paddlane (b), bowlane (c) et octaplane (d)

Le groupe de Prinzbach a également rapporté la synthèse d'un dérivé de pagodane (Figure III.13a).³⁹ Sa structure polycyclique contient plusieurs entités de type fenestrans. La déformation du carbone tétracoordiné dans les pyramidanes, ou [3.3.3]fenestrans, a également intéressé plusieurs groupes de recherche, qui ont effectué des calculs théoriques sur le sujet (Figure III.13b).⁴⁰⁻⁴² Enfin, de nombreuses études théoriques et expérimentales ont été menées sur les fenestrans. Dans ces composés, le carbone tétracoordiné central est dans un arrangement intermédiaire entre la forme plane et tétraédrique (Figure III.13c).^{1, 2, 43, 44}

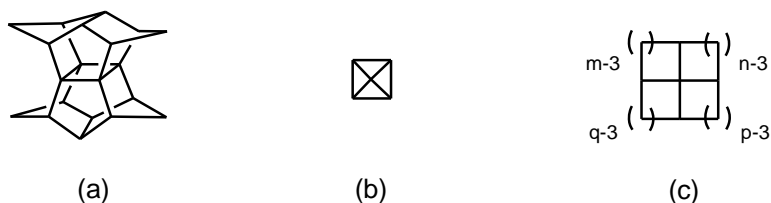


Figure III.13. Pagodane (a), pyramidane (b) et fenestrane (c)

1.2.2.2. Application aux fenestrans

Les distorsions des angles du carbone tétracoordiné central peuvent être décrites par l'ouverture des deux angles opposés (Schéma III.2a), par la compression (Schéma III.2b) ou le twist (Schéma III.2c).^{1, 2, 45, 46}

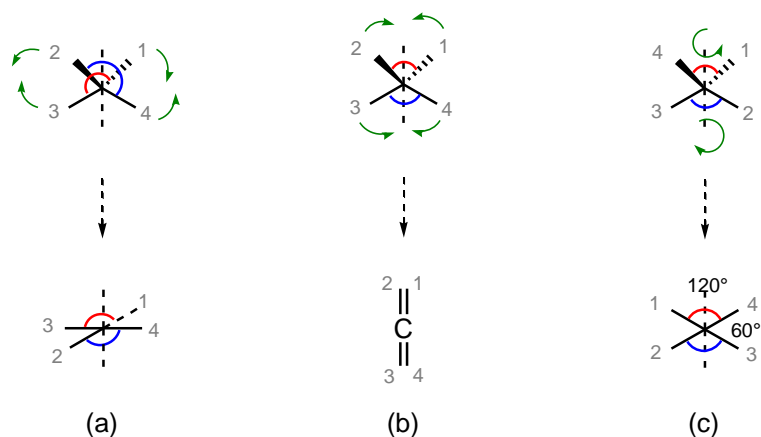


Schéma III.2. Ouverture des deux angles opposés (a), compression (b) et twist (c)

Dans le cas des fenestrans, les distorsions des angles de ce carbone sont principalement voire exclusivement dues à l'ouverture des deux angles opposés.

La déformation du carbone central tétracoordiné vers un état plan peut être augmentée par l'introduction de doubles liaisons en tête de pont, par la contraction d'au moins un des cycles, par l'inversion de la configuration d'un ou de plusieurs substituants en tête de pont (autrement dit l'introduction de sous-unités *trans*-bicyclo[3.3.0]octanes), par le remplacement des hydrogènes en tête de pont par d'autres substituants, et par la présence d'aromatiques fusionnés à chaque cycle du fenestrane.² Ces différentes modifications appliquées au *c,c,c,c*-[5.5.5.5]fenestrane permettent d'illustrer ces affirmations.

Dans le *c,c,c,c*-[5.5.5.5]fenestrane synthétisé par l'équipe de Keese, les angles opposés sont de 116,2° d'après l'analyse de la diffraction des électrons (Figure III.14a).⁴⁷ Le calcul des angles opposés lors de la présence d'une double liaison en tête de pont, menant au [5.5.5.5]fenestrène, montrerait une légère augmentation : ils sont calculés comme étant de 120° et de 116° (Figure III.14b). L'introduction de quatre doubles liaisons en tête de pont, menant à un [5.5.5.5]fenestrane-1,4,7,10-tétraène, augmenterait encore les angles opposés, calculés comme étant de 137° (Figure III.14c). Dans le système totalement insaturé, les angles opposés atteindraient 137,8° d'après calculs (Figure III.14d).

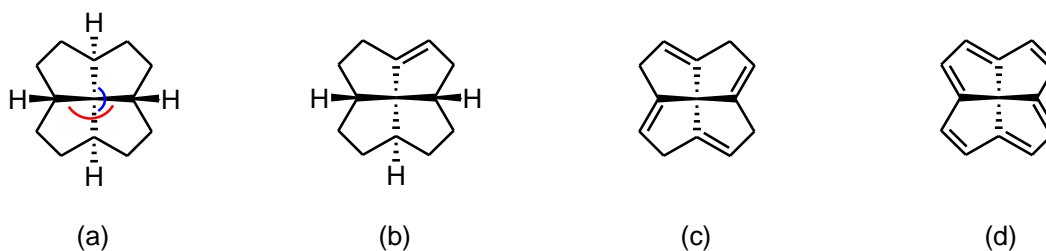


Figure III.14. *c,c,c,c*-[5.5.5.5]fenestrane (a), introduction d'une (b) ou de quatre (c) doubles liaisons en tête de pont et système totalement insaturé (d)

Le *c,c,c,c*-[4.5.4.5]fenestrane illustre l'impact de la contraction de deux cycles sur l'ouverture des angles opposés, calculés comme étant de 126° (Figure III.15a). Les travaux de Denmark sur les azafenestrans, des fenestrans avec un atome d'azote en tête de pont, ont également permis de confirmer l'influence de la contraction de cycle.^{1, 2, 48-50} L'inversion de la configuration d'un hydrogène en tête de pont, conduisant au *t,c,c,c*-[5.5.5.5]fenestrane, permettrait aussi une augmentation des angles opposés, calculés à 126° et 118° (Figure III.15b). Le remplacement des quatre hydrogènes en tête de pont par des méthyles aurait une plus petite influence, permettant en effet d'obtenir des angles opposés de 120° selon les calculs (Figure III.15c). Cette stratégie est basée sur la répulsion stérique : les substituants en tête de pont évitent l'arrangement éclipsé et ceci génère une perturbation.³ Cette stratégie a également été développée par Kuck dans ses travaux sur les benzofenestrans ou fenestrindanes. Il a également pu constater que la présence d'aromatiques fusionnés à un fenestrane augmente légèrement la déformation des angles opposés, qui sont de 118,6° d'après analyse de la structure RX (Figure III.15d).⁵¹

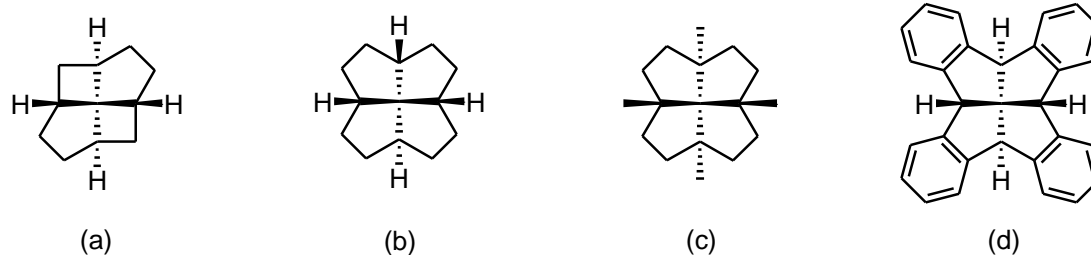


Figure III.15. Contraction de deux cycles (a), inversion de la configuration d'un hydrogène en tête de pont (b), introduction de méthyles en tête de pont (c), et benzofenestrane (d)

La combinaison de la contraction de cycle, de l'inversion de la configuration d'un hydrogène en tête de pont et de l'introduction d'une double liaison en tête de pont conduirait à une structure avec une grande déformation des angles opposés, calculés comme étant de 138° et de 131° (Figure III.16a). Un fenestrane possédant de tels angles déformés n'a cependant jamais été synthétisé. Les angles les plus élevés ont été observés dans un dérivé de (all-*cis*)-[4.4.4.5]fenestrane rapporté par Agosta (Figure III.16b).⁵² Dans cette structure, ils sont mesurés à $129,2^\circ$ et $128,3^\circ$. Ce composé est à l'heure actuelle le fenestrane synthétique comportant à la fois les plus petits cycles et le carbone tétracoordiné central le plus aplati.

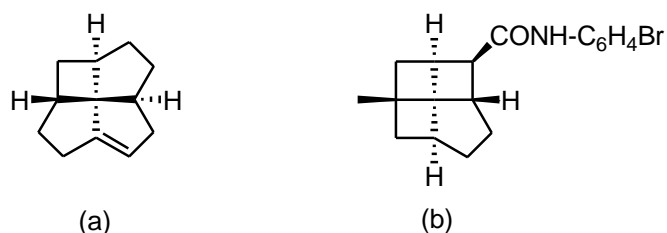


Figure III.16. Combinaison de différents paramètres (a) et molécule synthétisée par Agosta comprenant les angles opposés les plus déformés (b)

Aucun fenestrane avec les deux angles opposés supérieurs à 130° n'a été synthétisé à ce jour, ceci constitue donc un vrai défi pour le chimiste.

1.3. Synthèses de fenestranes

En plus de l'intérêt théorique des fenestranes évoqué précédemment, ces molécules tétracycliques présentent également d'autres intérêts, en raison de leurs applications potentielles. Leur structure unique et bien définie dans l'espace leur permettrait d'être utilisées comme scaffold dans le domaine pharmaceutique, pour la découverte de nouveaux médicaments. L'introduction de méthodes permettant l'accès à de nouveaux fenestranes est donc essentielle pour exploiter au mieux toutes ces propriétés potentielles. De nombreuses synthèses ont ainsi été rapportées dans la littérature, les équipes de recherche étant d'autant plus attirées par le défi de synthétiser ces molécules possédant une telle contrainte stérique.

Les premières synthèses de fenestranses utilisaient comme étape clé des réactions d'aldolisation, des contractions de cycles, des insertions de carbène, des cyclodéshydratations et des photocycloadditions [2+2]. Plus récemment, l'efficacité des réactions a été considérablement augmentée et le nombre d'étapes réduit grâce à l'utilisation de photocycloadditions intramoléculaires arène-oléfine ou de cycloadditions [4+2]/[3+2] de nitroalcènes, ainsi que de réactions en cascade catalysées par des métaux. Des synthèses conduisant à des azafenestranses et à des benzofenestranses ont ainsi pu être développées.^{1-3, 53}

1.3.1. Réactions d'aldolisation

Dans leur synthèse totale du laurén-1-ène en 1987, Tsunoda et ses collaborateurs ont utilisé comme étape clé une réaction d'aldolisation pour la construction du cycle à 7 atomes de carbone, obtenant ainsi la structure du fenestrane attendu (Schéma III.3).¹⁴ Un an plus tard, l'équipe de Paquette a utilisé une réaction similaire pour la synthèse totale du même composé.¹⁶

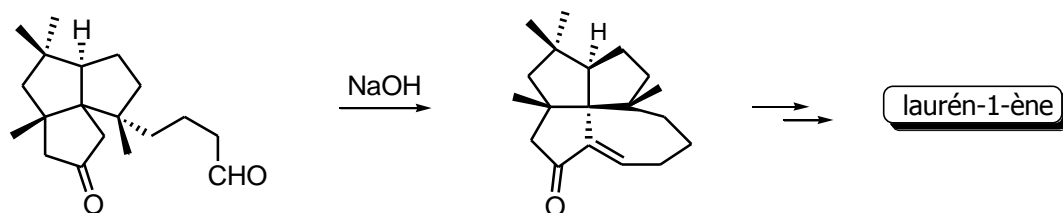


Schéma III.3. Etape clé de la synthèse totale du laurén-1-ène selon Tsunoda

Le groupe de Weiss et Cook ont utilisé une réaction découverte dans leur laboratoire, nommée réaction de Weiss (Schéma III.4).⁶ Il s'agit d'une réaction de condensation entre un composé α -dicarbonylé et deux équivalents d'ester β -cétoglutarique, conduisant à la formation d'un dérivé de bicyclo[3.3.0]octane. Une hydrolyse acide a permis d'obtenir par décarboxylation le dérivé dicétoadiacide, lequel a ensuite été cyclisé en [5.5.5]fenestratétraone attendu.

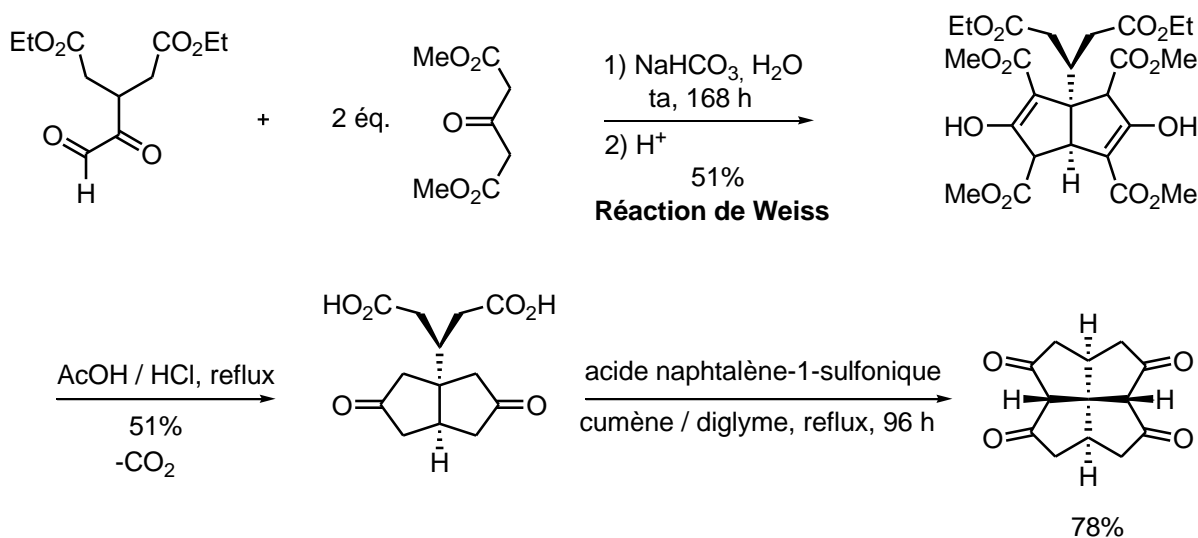


Schéma III.4. Synthèse d'un fenestratétraone selon Weiss

Ce composé a ultérieurement été utilisé par les auteurs lors de leur synthèse de [5.5.5.5]fenestratétraène, par réduction des quatre cétones en diols suivie de déshydratations.⁵⁴ L'aldolisation intramoléculaire catalysée en milieu acide d'un dérivé dicétodialdéhyde au lieu d'un dicétodiacyde a aussi été rapportée par l'équipe de Cook.^{55, 56}

1.3.2. Contractions de cycles

En 1988, Mehta et Rao ont construit un dérivé du squelette [5.5.5.7]fenestrane du laurén-1-ène par contraction du cycle à 8 atomes de carbone d'un système tricyclique 5-7-8 en deux cycles à 5 atomes de carbone (Schéma III.5).⁵⁷ Cette cyclisation a été réalisée en milieu acide formique. Une hydrolyse suivie d'une oxydation au PCC leur a permis d'obtenir le [5.5.5.7]fenestrane avec 25% de rendement sur ces trois étapes.

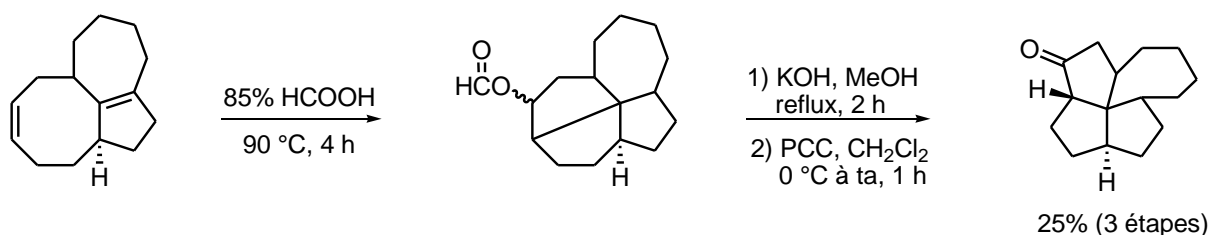


Schéma III.5. Formation du système [5.5.5.7]fenestrane par Mehta

Dauben et son équipe ont également réalisé une contraction de cycle efficace pour passer d'un dérivé de [4.5.5.5]fenestrane à un dérivé de [4.4.5.5]fenestrane, par un réarrangement photochimique de Wolff (Schéma III.6).^{58, 59} Le groupe d'Agosta a rapporté une contraction de cycle similaire d'un dérivé de [4.4.5.5]fenestrane à un dérivé de [4.4.4.5]fenestrane^{52, 60}, et a également employé cette méthode pour la synthèse de [4.4.4]fenestranses.^{5, 61}

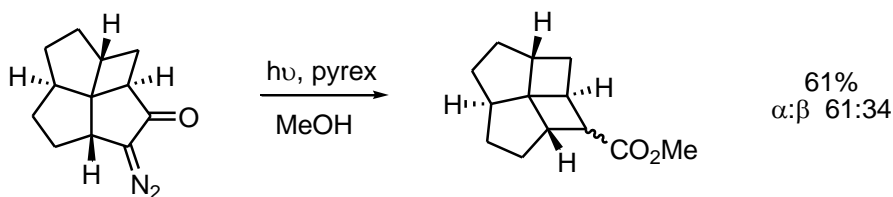


Schéma III.6. Contraction de cycle

1.3.3. Insertions de carbène

Des dérivés de [4.4.4.5]fenestranses et de [4.4.5.5]fenestranses ont été synthétisés par insertion de carbène par le groupe d'Agosta.^{52, 62, 63} Le traitement de la diazocétone par un dimère d'acétate de rhodium^{64, 65} leur a par exemple permis d'isoler le composé tétracyclique souhaité avec un rendement de 64% (Schéma III.7).⁵²

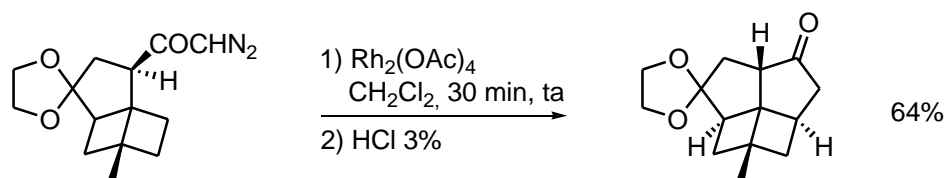


Schéma III.7. Insertion de carbène pour la synthèse d'un dérivé de [4.4.5.5]fenestrane

Keese et ses collaborateurs ont également employé une insertion de carbène pour leur synthèse d'un dérivé pentacyclique de type fenestrane lactone (Schéma III.8).⁶⁶ La photolyse du sel de potassium du dérivé de tosylhydrazone a conduit à un carbène, lequel s'est ensuite inséré dans la liaison tertiaire carbone-hydrogène la plus proche.

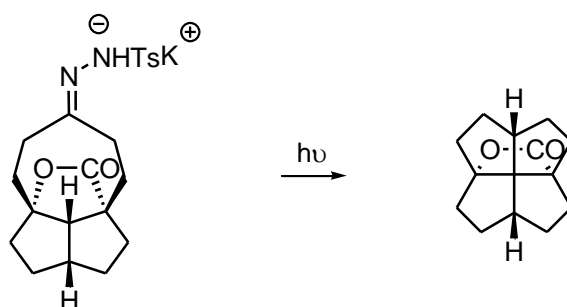


Schéma III.8. Insertion de carbène selon Keese

1.3.4. Cyclodéshydratations

Durant leurs travaux concernant la synthèse de molécules polycycliques à base d'indane, le groupe de Kuck s'est également intéressé à la synthèse de benzofenestrans ou fenestrindanes (Schéma III.9).^{53, 67}

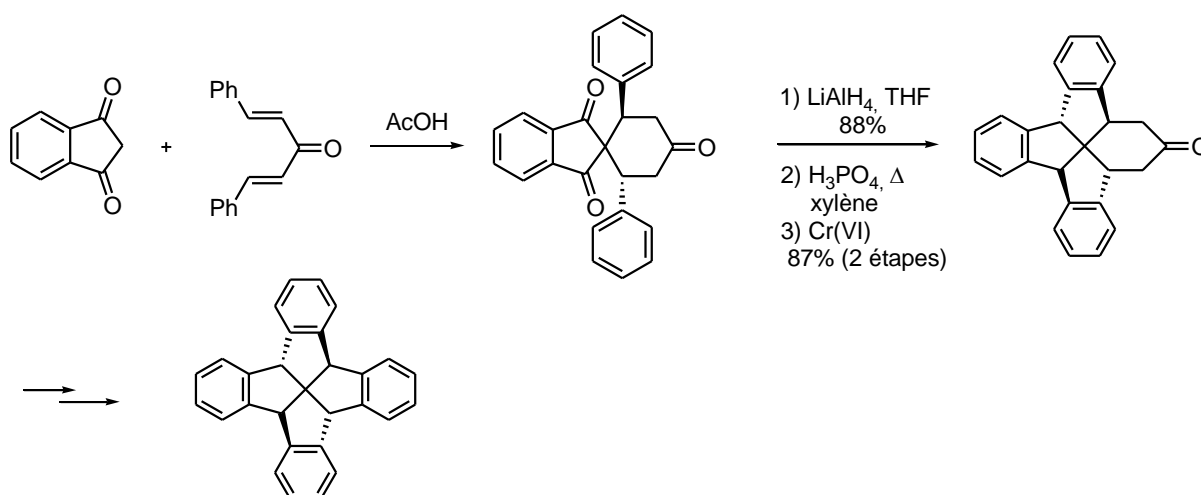


Schéma III.9. Synthèse de tétrabenzo-(all-*cis*)-[5.5.5.5]fenestrane

Seules les étapes clés de la synthèse du (all-*cis*)-[5.5.5.5]fenestrindane sont présentées ici.^{51, 68} La condensation de l'indanedione sur la dibenzalacétone leur a tout d'abord permis d'obtenir un premier composé spiranique. Une réduction des cétones en alcools suivie d'une double cyclodéshydratation a

conduit au tribenzo-(all-*cis*)-[5.5.5.6]fenestraneone. Quelques étapes supplémentaires de contraction de cycle et de benzoannélation leur ont finalement permis d'isoler le tétrabenz-(all-*cis*)-[5.5.5.5]fenestrane souhaité.

Une variété de benzofenestrans avec différents substituants en tête de pont,^{69, 70} de fenestrindanes fonctionnalisés sur les aromatiques⁷¹⁻⁷³ et de synthons pour la synthèse de fenestrindanes asymétriques⁷⁴ ont également été synthétisés par le même groupe. Des études sur les isomères *c,c,c,t*-[5.5.5.5]fenestrindanes et (all-*cis*)-[5.5.5.5]fenestrindanes ont aussi été menées,^{75, 76} ainsi que la synthèse de centropentaindanes^{77, 78} et de centrohexaindanes,⁷⁹⁻⁸² qui sont considérés comme des benzofenestrans portant respectivement une cinquième ou une sixième unité indane fusionnée au centre de la molécule.

1.3.5. Cycloadditions

1.3.5.1. Cycloadditions photochimiques

1.3.5.1.1. Photocycloadditions [2+2]

La cycloaddition photochimique [2+2] a été très employée dans les études initiales de synthèse de fenestranses.^{83, 84} Le premier exemple de ce type a été rapporté par Georgian et Saltzman en 1972 (Schéma III.10).⁴ La photocycloaddition [2+2] intramoléculaire entre une énone et un alcène de deux dérivés bicycliques 5-6 et 6-6 leur a permis d'obtenir un [4.5.5.6]fenestraneone ainsi qu'un [4.5.6.6]fenestraneone, avec respectivement 62% et 76% de rendement.

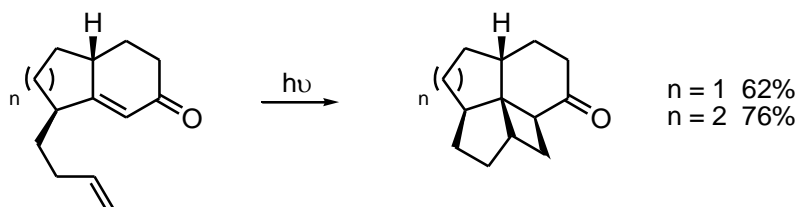


Schéma III.10. Premiers exemples de photocycloaddition [2+2] pour la synthèse de fenestranses selon Georgian et Saltzman

Dix ans plus tard, un [4.5.5.5]fenestraneone a été préparé selon le même principe par Dauben (Schéma III.11).⁵⁸ L'irradiation d'un bicyclic comportant une énone et un alcène a conduit au produit désiré avec 95% de rendement. Crimmins et ses collaborateurs ont également utilisé cette stratégie de photocycloaddition [2+2] intramoléculaire entre une énone bicyclique et un alcène, pour les synthèses totales du silphinène, qui est un [5.5.5]fenestrène, puis du laurén-1-ène.^{15, 85, 86}

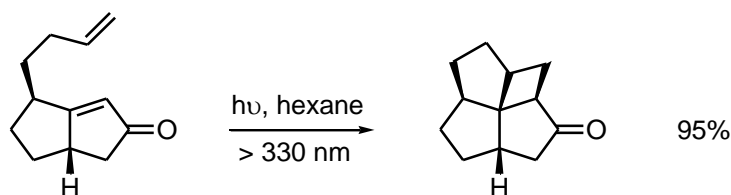


Schéma III.11. Photocycloaddition [2+2] pour la synthèse de fenestranses par Dauben

Keese a aussi rapporté la synthèse de fenestranes par une stratégie similaire,⁸⁷ ainsi que la synthèse d'un [4.5.5.5]fenestrénone par cycloaddition photochimique [2+2] intramoléculaire entre une énone bicyclique et un alcyne (Schéma III.12).⁷ Le (all-*cis*)-[4.5.5.5]fenestrénone a été isolé avec 57% de rendement (basé sur l'isomère *cis* du produit de départ), l'isomère *trans* du produit de départ n'a pas réagi.

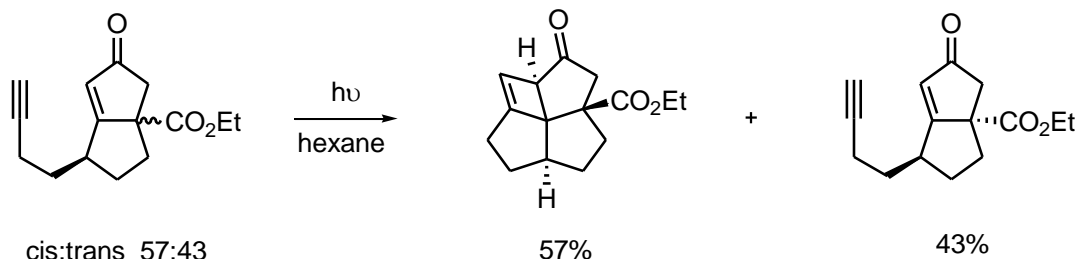


Schéma III.12. Photocycloaddition [2+2] entre une énone et un alcyne selon Keese

1.3.5.1.2. Photocycloadditions arène-oléfine

La synthèse totale remarquable de l' α -cédrene en 1981 par Wender et Howbert a attiré l'attention des chimistes sur la réaction de *mé*ta-photocycloaddition entre un arène et une oléfine.⁸⁸⁻⁹⁰ L'équipe de Wender a ensuite appliqué cette réaction suivie d'une cascade de réactions radicalaires pour la première synthèse de dérivés de *c,c,c,t*-[5.5.5.5]fenestranes (Schéma III.13).^{91, 92} La structure contenant le vinylcyclopropane est formée par cycloaddition 1,3 suivie d'une fermeture de cycle 2,6. La cascade de réactions radicalaires a ensuite conduit aux fenestranes désirés. Ce groupe a aussi employé cette stratégie dans leur synthèse totale du laurén-1-ène.¹⁷

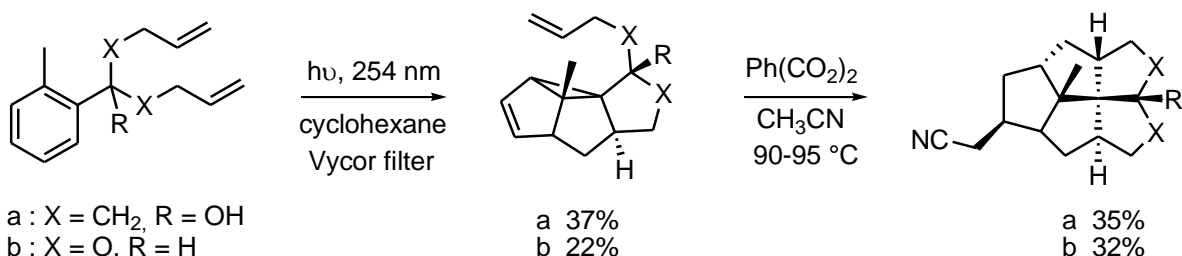


Schéma III.13. Synthèse d'un fenestrane par photocycloaddition arène-oléfine de Wender

Keese et ses collaborateurs ont également utilisé avec succès la photocycloaddition arène-oléfine.⁹³⁻⁹⁵ Ils ont ainsi rapporté la formation directe de dérivés de (all-*cis*)-[3.5.5.5]fenestrène contenant un pont vinyène supplémentaire, et de (all-*cis*)-[5.5.5.5]fenestrène, à partir d'un dérivé de buténylméthoxyindanol (Schéma III.14).⁹⁵ Le produit majoritaire était cependant un autre dérivé tétracyclique. Ils ont supposé que ce composé était obtenu par photocycloaddition [2+2] au lieu de [3+2] du buténylméthoxyindanol, conduisant à un *t,c,c,c*-[4.5.5.6]fenestradiène très tendu. Un système tricyclique 5-5-8 a ensuite été formé par ouverture de cycle, puis le dérivé tétracyclique a été isolé suite à une réaction photochimique additionnelle.

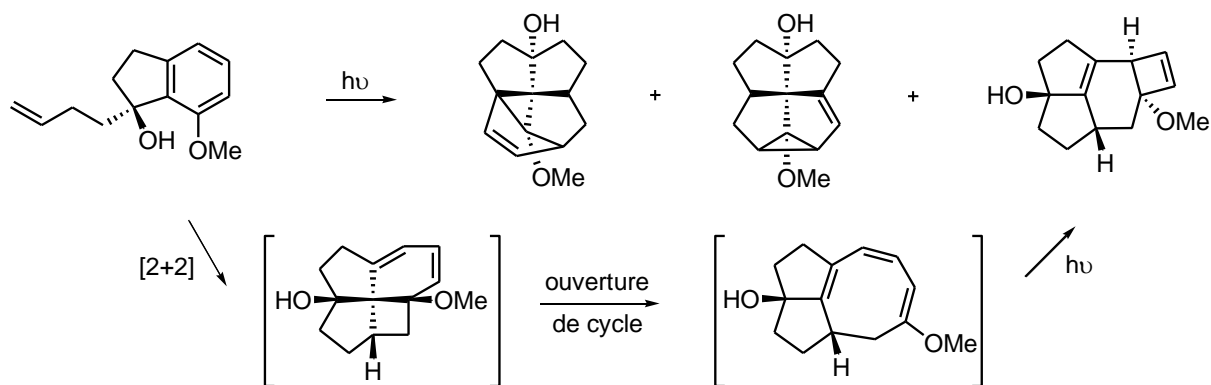
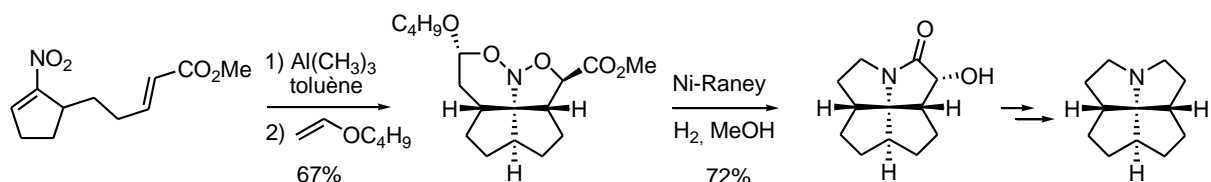


Schéma III.14. Photocycloaddition arène-oléfine par Keese

1.3.5.2. Cycloadditions tandem [4+2]/[3+2] de nitroalcènes

Denmark et son équipe ont rapporté récemment la synthèse de (all-*cis*)-[4.5.5.5]-1-azafenestrane et de (all-*cis*)-[5.5.5.5]-1-azafenestrane (Schéma III.15).⁴⁸⁻⁵⁰ Comme énoncé précédemment, ces travaux ont permis de confirmer l'influence de la contraction de cycle, les angles opposés étant plus élevés dans le [4.5.5.5]-1-azafenestrane (119,8° et 120,7°) que dans le [5.5.5.5]-1-azafenestrane (116,1° et 116,6°). La réaction clé est basée sur des cycloadditions tandem [4+2]/[3+2] d'un nitroalcène (Schéma III.15). Cette transformation permet l'obtention d'un nitrosoacétal, qui donne une pyrrolizidine après hydrogénation catalytique. Dans le cas présenté, le (all-*cis*)-[5.5.5.5]-1-azafenestrane est finalement obtenu après quelques réactions.⁴⁸


 Schéma III.15. Synthèse de (all-*cis*)-[5.5.5.5]-1-azafenestrane par Denmark

1.3.6. Réactions catalysées par des métaux

1.3.6.1. Réactions catalysées par du palladium

1.3.6.1.1. Désoxygénation réductrice

L'équipe de Keese a rapporté la synthèse de fenestranses par désoxygénation réductrice de dérivés de cétolactone catalysée par le palladium (Schéma III.16).^{96, 97}

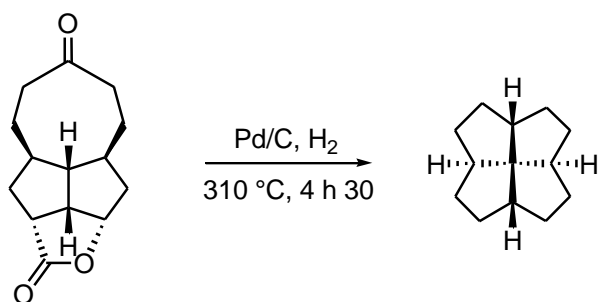


Schéma III.16. Désoxygénation réductrice de cétolactone catalysée par du palladium

1.3.6.1.2. Carbonylation/cyclisation

Le groupe de Keese a également synthétisé un dérivé de [5.5.5.5]fenestranone par une réaction en cascade de type carbonylation/cyclisation catalysée par du $\text{Pd}(\text{dba})_2$ à partir d'un 1,6-diène (Schéma III.17).⁹⁸ Ce procédé est également applicable à des 1,6-éynes.

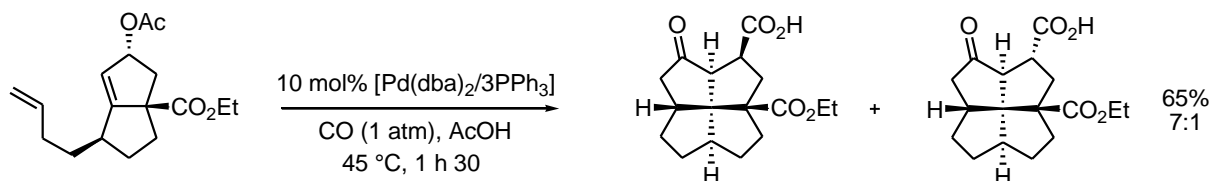


Schéma III.17. Carbonylation/cyclisation catalysée par du $\text{Pd}(\text{dba})_2$

1.3.6.2. Réactions catalysées par du cobalt

Une des réactions les plus efficaces pour la préparation de fenestrans est la réaction de Pauson-Khand, où des 1,6-éynes réagissent avec du $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ dans une séquence réactionnelle de cyclisation/carbonylation [2+2+1] pour donner des cyclopenténones.⁹⁹ Suite aux premiers résultats de Smit et ses collaborateurs,¹⁰⁰ qui ont synthétisé de cette manière des oxa-(all-*cis*)-[4.5.5.5]fenestrénones, les groupes de Keese et Chung ont rapporté d'autres synthèses innovantes. Keese et ses collaborateurs ont tout d'abord synthétisé un (all-*cis*)-[5.5.5.5]fenestrénone avec 64% de rendement, à partir d'un 1,6-éyne bicyclique par réaction de Pauson-Khand induite par du *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine (NMO) (Schéma III.18).¹⁰¹

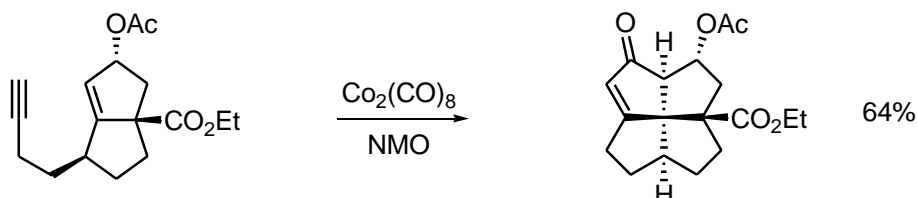


Schéma III.18. Réaction de Pauson-Khand à partir d'un 1,6-éyne bicyclique

Ils ont ensuite développé la synthèse de [5.5.5.5]fenestrènediones par une séquence de deux réactions de Pauson-Khand à partir d'un précurseur ènediène acyclique, d'où le nom de réaction tandem Pauson-Khand (Schéma III.19).^{102, 103}

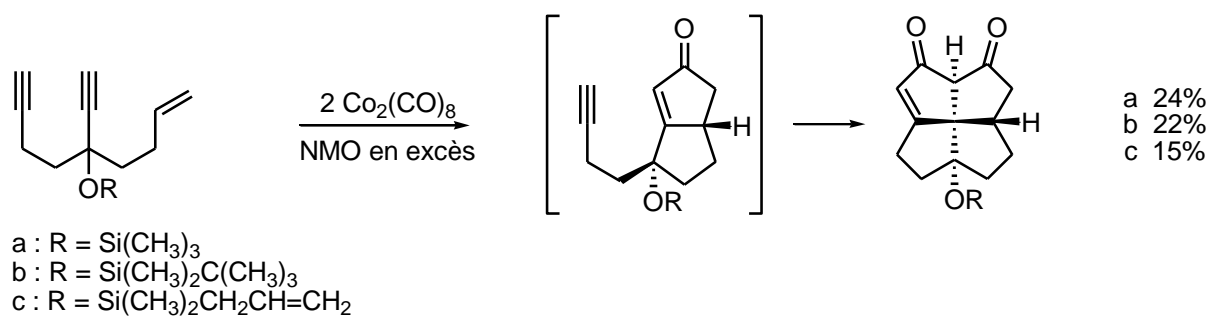


Schéma III.19. Réaction tandem Pauson-Khand

L'équipe de Chung a rapporté des travaux semblables à ceux de Keese, à partir de triynes acycliques¹⁰⁴ et de diènediynes acycliques¹⁰⁵, la seconde réaction étant la seule efficace pour la synthèse d'oxafenestrans. Ils ont récemment décrit une synthèse expéditive de [5.5.5]fenestrénediones en trois étapes « one pot » à partir de substrats très simples (Schéma III.20).¹⁰⁶ La première étape consiste en une réaction de Pauson-Khand, la deuxième en une alkylation allylique catalysée par du palladium, et la troisième en une autre réaction de Pauson-Khand.

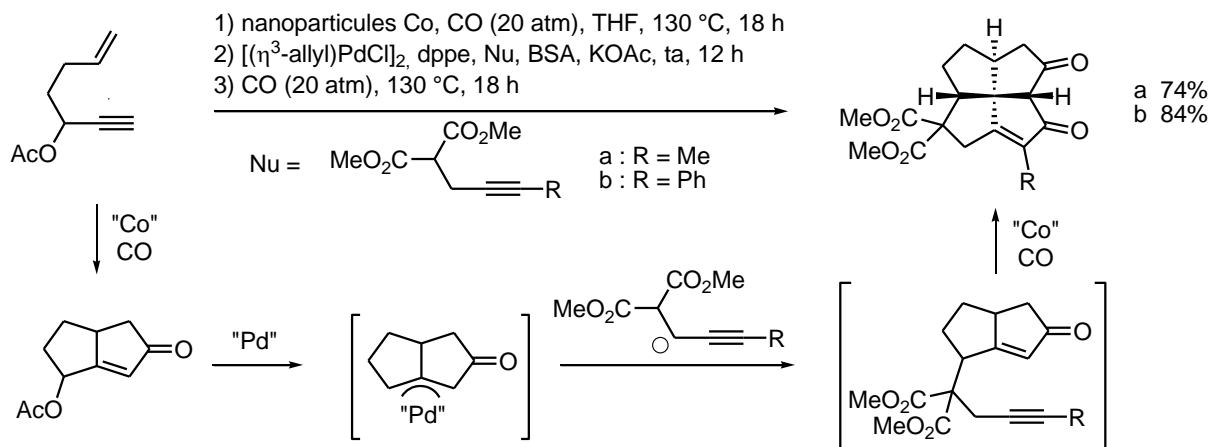


Schéma III.20. Synthèse en trois étapes « one pot » selon Chung

1.3.7. Autres synthèses et transformation de fenestrans

1.3.7.1. Autres fenestrans synthétisés

D'autres [m.n.p.q]fenestrans^{47, 107-114} et [m.n.p]fenestrans¹¹⁵⁻¹²⁰ synthétisés ne sont pas décrits dans ce manuscrit. Dans la littérature ont également été rapportés des essais de synthèse de fenestrans n'ayant pas abouti,^{121, 122} mais aussi un exemple de fenestrane formé involontairement au cours d'une réaction.¹²³

1.3.7.2. Manipulation de la structure des fenestrans

Comme énoncé précédemment, de nombreux travaux ont porté sur les manipulations de la structure des fenestrans pour accroître la déformation du carbone tétracoordiné. Les équipes de recherche s'intéressant à ce domaine se sont donc penchées sur la synthèse de fenestrans avec inversion de la configuration d'un atome en tête de pont, et ont pu constater la difficulté de réaliser de telles réactions.^{2, 3} A titre d'exemple, on peut citer les synthèses tentées par Keese et ses collaborateurs. Comme vu auparavant, le (all-*cis*)-[5.5.5]fenestrénone a été synthétisé efficacement par réaction de Pauson-Khand, à partir d'un 1,6-éthyne bicyclique comportant l'ester d'éthyle et la chaîne butynyle sur la même face (Schéma III.21).¹⁰¹ Ils ont alors tenté d'obtenir le *c,t,c,c*-[5.5.5]fenestrénone selon la même méthode. Lorsque la réaction a été effectuée à partir d'un 1,6-éthyne bicyclique comportant l'ester d'éthyle et la chaîne butynyle sur les faces opposées, aucune réaction n'a été observée (Schéma III.21).

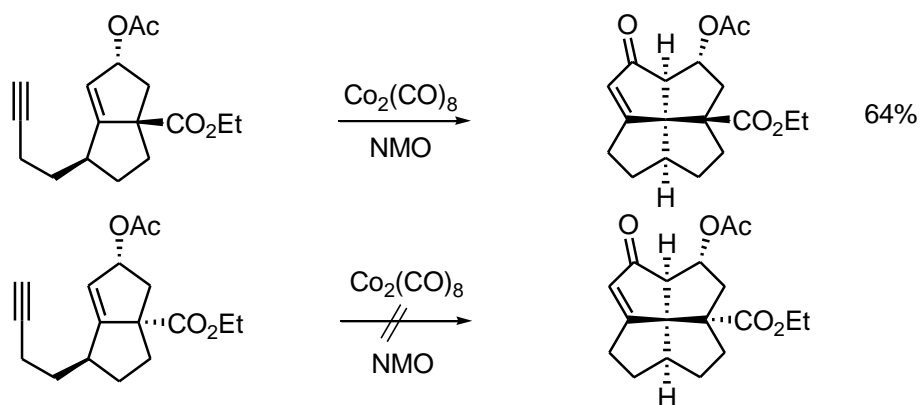


Schéma III.21. Difficulté de synthèse du [5.5.5]fenestrénone avec inversion de configuration de l'ester d'éthyle

Grieco a proposé une stratégie intéressante pour tenter de résoudre ces problèmes (Schéma III.22)¹²⁴, en utilisant un réarrangement de Claisen. Cette méthode a été reprise plus tard par Keese.¹²⁵

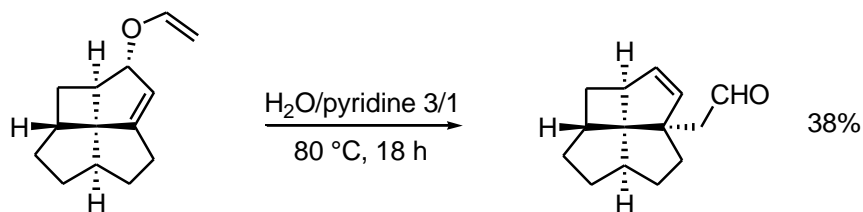


Schéma III.22. Claisen pour la formation d'un *c,t,c,c*-[4.5.5.5]fenestrène

L'introduction d'une ou plusieurs unités cyclopentadiènes dans un [5.5.5]fenestrane a également constitué un projet important, toujours dans le but d'augmenter les valeurs des angles opposés et donc la déformation du carbone tétra-coordonné. A notre connaissance, seule l'équipe de Keese a rapporté la synthèse d'un [5.5.5]fenestradiène, par traitement du [5.5.5]fenestrène avec du *N,N*-diméthylformamide diméthylacétate dans du xylène à reflux (Schéma III.23).⁸ Ils ont ensuite stabilisé ce diène formé par complexation avec du $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$ dans du THF.

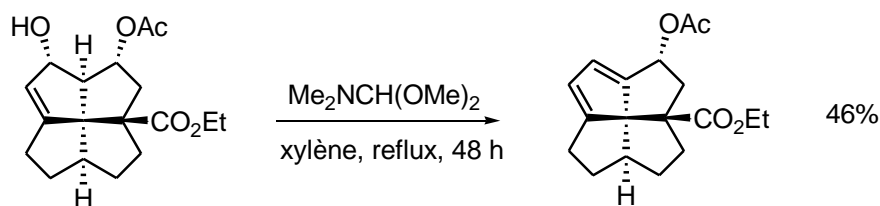


Schéma III.23. Synthèse d'un [5.5.5]fenestradiène

2. Synthèse de [4.6.4.6]fenestradiènes

2.1. Optimisation des conditions réactionnelles de la semi-hydrogénation

Lors des essais de synthèse d'autres exemples de [4.6.4.6]fenestradiènes par semi-hydrogénation, il a été constaté que la réaction est non reproductible : le catalyseur nickel P-2 est sensible et il se désactive rapidement.^{126, 127} Il est donc intéressant de tester différents catalyseurs au nickel, afin d'améliorer la robustesse de l'espèce active. Les réactions sont d'abord tentées sur un composé modèle.

2.1.1. Tests de semi-hydrogénation sur un composé modèle

2.1.1.1. Synthèse de la molécule modèle

Pour cela, la molécule modèle **41**, semblable à toute la partie du triényne **33** engagée dans la semi-hydrogénation, est synthétisée (Figure III.17).

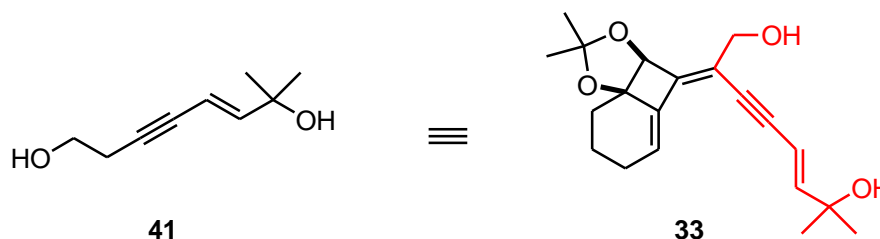


Figure III.17. Comparaison de la molécule modèle **41** et du triényne **33**

L'iodure de vinyle **34** synthétisé auparavant est engagé dans un couplage de Sonogashira avec le but-1-yn-4-ol pour donner l'ényne modèle **41** avec un rendement satisfaisant (Schéma III.24).

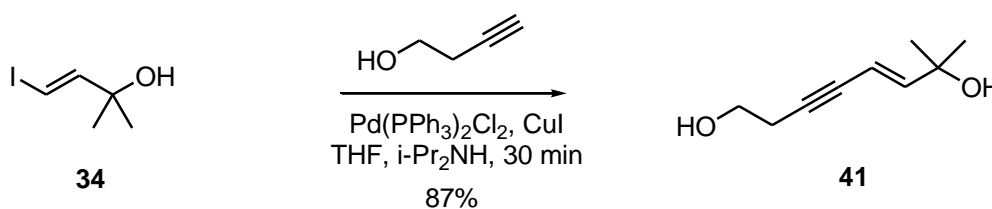
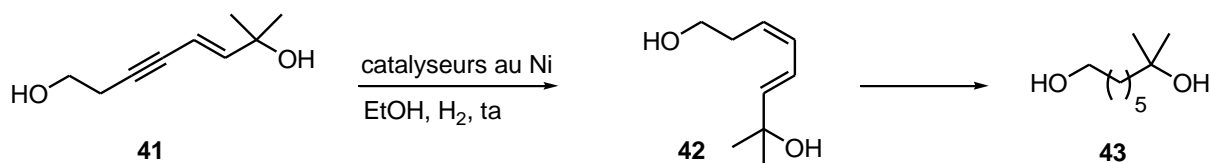


Schéma III.24. Synthèse de la molécule modèle **41**

2.1.1.2. Tests de semi-hydrogénation sur la molécule modèle

Des tests de semi-hydrogénation avec différents catalyseurs¹²⁸ au nickel sont ensuite effectués sur ce composé modèle **41** (Tableau III.1). Malheureusement, le diène **42** obtenu n'est pas stable lors de la purification par chromatographie, même en utilisant de la silice traitée avec 5% de Et₃N. Les rendements n'ont pas pu être calculés, et les résultats sont donc donnés en fonction de la RMN ¹H du brut réactionnel. Il est difficile de distinguer le diène **42** et l'alcane **43** en CCM. En effet, ils ont le même R_f, le diène **42** étant sous la forme d'une tache bleue (révélateur à l'anisaldéhyde), visible en

UV, tandis que l'alcane **43** apparaît telle une tache bleue violet (révélateur à l'anisaldéhyde), non visible en UV.



Entrées	Catalyseur (0,2 éq)	Hydruure	Poison (0,7 éq)	Résultats
1	Ni(OAc) ₂ .4H ₂ O	NaBH ₄ (0,2 éq)	eda	diène 42 (quant.)
2	Ni(OAc) ₂ .4H ₂ O	NaBH ₄ (0,2 éq)	/	alcane 43 (quant.)
3	Ni(OAc) ₂ .4H ₂ O	DIBAL-H (0,4 éq)	eda	ényne 41
4	Ni(OAc) ₂ .4H ₂ O	LiAlH ₄ (0,4 éq)	eda	ényne 41
5	NiBr ₂	NaBH ₄ (0,2 éq)	eda	diène 42 (quant.)
6	NiCl ₂	NaBH ₄ (0,2 éq)	eda	diène 42 (quant.)
7	Ni(Acac) ₂	NaBH ₄ (0,2 éq)	eda	diène 42 (quant.)

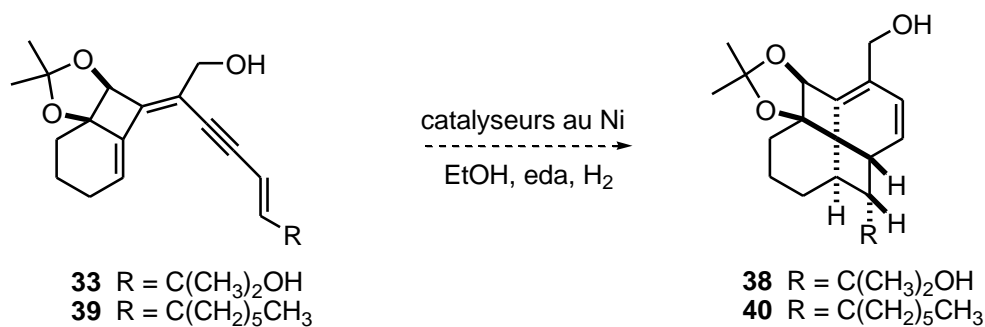
Tableau III.1. Essais de semi-hydrogénation sur la molécule modèle **41**

La première réaction tentée est la réaction témoin au P-2 Nickel (entrée 1). L'éthylènediamine (eda) est nécessaire pour empêcher la surhydrogénation (entrée 2), et joue le rôle de poison. Les catalyseurs formés sans NaBH₄ ne sont pas efficaces : la solution garde sa couleur initiale, et le produit de départ **41** est récupéré (entrées 3 et 4). L'espèce active supposée est donc bien le Ni₂B, sous la forme d'une suspension noire. Les catalyseurs formés à partir de NiBr₂, NiCl₂ et Ni(Acac)₂ (entrées 5 à 7) sont plus résistants à une brève exposition à l'air que celui formé à partir de Ni(OAc)₂.4H₂O. Le catalyseur formé à partir de Ni(Acac)₂ semble être le plus résistant.

2.1.2. Tests de semi-hydrogénation sur le triényne

Les résultats de ces tests de semi-hydrogénation sur la molécule modèle sont ensuite utilisés pour tenter de synthétiser à nouveau les [4.6.4.6]fenestradiènes **38** et **40** à partir des triénynes **33** et **39** (Tableau III.2).

Le premier essai de semi-hydrogénation est donc tenté en utilisant le catalyseur formé à partir de Ni(Acac)₂ (Tableau III.2, entrée 1). A notre grande surprise, le catalyseur se désactive au bout de 5 h. Seule une petite quantité de [4.6.4.6]fenestradiène **38** est formée. En utilisant les catalyseurs formés à partir de NiCl₂ et de Ni(OAc)₂.4H₂O, il y a également désactivation du catalyseur (entrées 2 et 3). Il est surprenant de constater que le nickel P-2 n'est plus du tout efficace (entrée 3). Toutes ces réactions sont réalisées deux fois.



Entrées	Triényne	Catalyseur	Conditions	Résultats
1	33	Ni(Acac) ₂ /NaBH ₄	eda, H ₂ , EtOH, ta	triényne 33 + traces de fenestradiène 38
2	33	NiCl ₂ /NaBH ₄	eda, H ₂ , EtOH, ta	triényne 33
3	33	Nickel P-2	eda, H ₂ , EtOH, ta	triényne 33
4	39	Nickel P-2	eda, H ₂ , EtOH, ta	triényne 39
5	33	Lindlar	AcOEt/EtOH 96 h	triényne 33
6	33	Zn/CuBr/LiBr	EtOH, THF	triényne 33

Tableau III.2. Tests de semi-hydrogénation sur les triénynes **33** et **39** en changeant le catalyseur

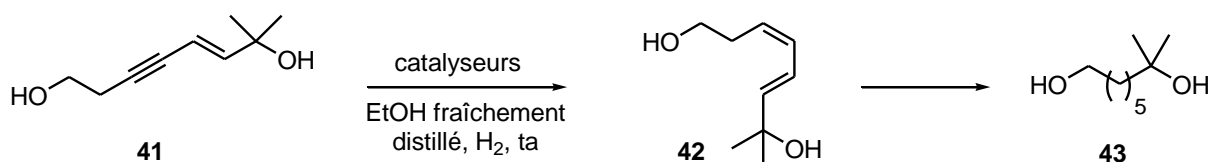
Le même problème de reproductibilité avec le nickel P-2 est constaté lors la semi-hydrogénation à partir du triényne **39** (entrée 4). La réaction est tentée deux fois mais ne permet pas d'isoler à nouveau le [4.6.4.6]fenestradiène **40** attendu.

D'autres semi-hydrogénations avec le catalyseur de Lindlar ou un catalyseur à base de Zn de Bransma sont alors tentées sur le triényne **33** mais n'apportent que des résultats négatifs (entrées 5 et 6).

2.1.3. Tests de semi-hydrogénation à nouveau sur le composé modèle

D'autres essais de semi-hydrogénation doivent donc être envisagés sur la molécule modèle **41** (Tableau III.3).

La semi-hydrogénation du composé modèle **41** est tout d'abord réalisée en essayant à nouveau le catalyseur nickel P-2, comme réaction témoin (entrée 1). Il est très surprenant de constater sa désactivation au bout de 15 min.



Entrées	Catalyseur (0,2 éq)	Hydruure (0,2 éq)	Poison (0,7 éq)	Résultats
1	Ni(OAc) ₂ .4H ₂ O (pot A)	NaBH ₄ (pot 1)	eda	ényne 41
2	CoCl ₂ .6H ₂ O	NaBH ₄	eda	ényne 41
3	RuCl ₃ .XH ₂ O	NaBH ₄	eda	ényne 41
4	PtO ₂	NaBH ₄	eda	alcane 43 (quant.)
5	PtO ₂	NaBH ₄	eda (2 éq)	12 min : diène 42 + alcane 43 20 min : alcane 43 (quant.)
6	Ni(OAc) ₂ .4H ₂ O (pot B)	NaBH ₄ (pot 1)	eda	diène 42 (quant.)
7	Ni(OAc) ₂ .4H ₂ O (pot A)	NaBH ₄ (pot 2)	eda	diène 42 (quant.) pas de désactivation du nickel P-2

Tableau III.3. Tests de semi-hydrogénation sur le modèle **41** en changeant le catalyseur

D'après les travaux de Brown,¹²⁹⁻¹³¹ le borohydrure de sodium permet de réduire d'autres métaux (M) que le nickel, de façon à obtenir des espèces actives sous la forme d'une poudre noire de M₂B. Celles-ci peuvent jouer un rôle dans des hydrogénations. Il est alors intéressant de tester d'autres catalyseurs à base de cobalt et de ruthénium, afin de former respectivement les espèces actives Co₂B et Ru₂B. Dans le cas de catalyseurs à base de platine, ils sont réduits en platine métallique par le borohydrure de sodium.

Les essais à base de cobalt et de ruthénium ne sont pas concluants (entrées 2 et 3). En effet, seul le produit de départ **41** est récupéré. Dans le cas du cobalt, il y a effectivement formation d'une suspension noire de Co₂B, mais ce catalyseur se désactive trop rapidement, au bout de 1 h 30, avant d'avoir pu hydrogéner l'ényne **41** (entrée 2). Dans le cas du ruthénium, aucune poudre noire de Ru₂B ne s'est formée (entrée 3).

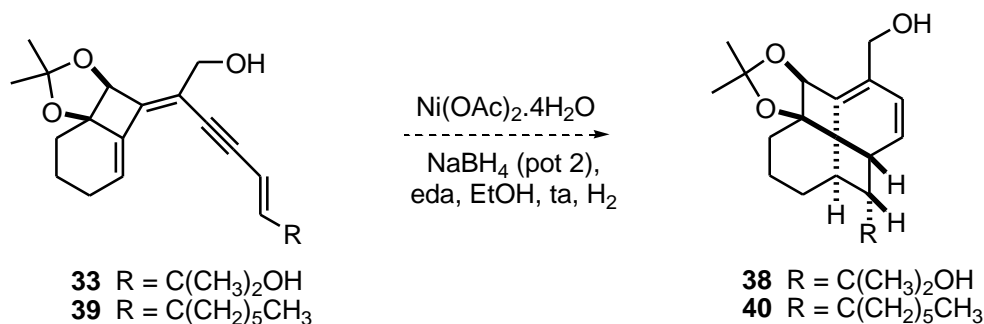
Par contre, dans le cas de catalyseurs à base de platine, l'hydrogénation est trop efficace. En effet, elle ne s'arrête pas au diène **42**, mais se poursuit jusqu'à l'obtention de l'alcane **43** (entrée 4). Même en empoisonnant le catalyseur avec plus d'eda, la surhydrogénation a lieu : au bout de 12 min, on peut encore voir la présence du diène **42**, mais au bout de 20 min, seul l'alcane **43** est présent (entrée 5).

Il est ensuite envisagé de changer la source de Ni(OAc)₂.4H₂O ou de NaBH₄ (entrées 6 et 7). On peut considérer les pots utilisés jusqu'à présent comme étant le pot A (Ni(OAc)₂.4H₂O) et le pot 1 (NaBH₄) (entrée 1). En utilisant un autre pot de nickel (pot B), le catalyseur formé se désactive au

bout de 1 h 15, mais malgré cela, la réaction a quand même le temps d'avoir lieu (entrée 6). Le diène **42** peut ainsi être obtenu. En remplaçant plutôt le pot de NaBH₄ (pot 2), le catalyseur formé ne se désactive pas, et la réaction est très efficace, avec l'obtention du diène **42** (entrée 7). Il est donc supposé que l'ancien pot de NaBH₄ (pot 1) n'est peut-être plus efficace.

2.1.4. Tests de semi-hydrogénation à nouveau sur le triényne

Il est alors envisagé d'effectuer la semi-hydrogénation des triénynes **33** et **39** avec le catalyseur nickel P-2 en utilisant cet autre pot de NaBH₄ (pot 2) (Tableau III.4).



Entrées	Triényne	Catalyseur (0,2 éq)	Hydruure (0,2 éq)	Poison (0,7 éq)	Résultats
1	33	Ni(OAc) ₂ ·4H ₂ O	NaBH ₄ (pot 2)	eda	triényne 33
2	33	Ni(OAc) ₂ ·4H ₂ O	NaBH ₄ (pot 2)	eda	triényne 33
3	39	Ni(OAc) ₂ ·4H ₂ O	NaBH ₄ (pot 2)	eda	triényne 39

Tableau III.4. Semi-hydrogénation avec le nickel P-2 en changeant de pot de NaBH₄

En utilisant le triényne **33**, le catalyseur se désactive au bout de 2 h 30 (entrée 1) et de 15 min (entrée 2) et ne permet pas d'obtenir le [4.6.4.6]fenestradiène **38**. En utilisant le triényne **39** dans le but d'obtenir le [4.6.4.6]fenestradiène **40** correspondant, le catalyseur reste noir pendant plus de 9 h, mais de façon inattendue la semi-hydrogénation n'a pas lieu (entrée 3). Seul le produit de départ **39** est récupéré.

2.1.5. Tests de semi-hydrogénation à nouveau sur le composé modèle

2.1.5.1. Semi-hydrogénations catalysées par différents métaux

Plusieurs réactions sont effectuées à partir du composé modèle **41** (Tableau III.5). Il est d'abord envisagé de faire une hydroalumination^{132, 133} sur la triple liaison du composé modèle **41** (Tableau III.5, entrée 1). Un traitement en milieu aqueux/MeOH permettrait d'obtenir le diène **42** attendu. Cette réaction ne conduit pas au produit escompté. Deux équivalents de DIBAL-H supplémentaires doivent être ajoutés en raison de la présence de deux alcools dans la molécule, et le sel obtenu pose des problèmes de solubilité.



Entrées	Conditions	Résultats
1	DIBAL-H (3 éq), hexane	ényne 41
2	i-BuMgBr, Cp ₂ TiCl ₂ , Et ₂ O, ta, 60 h	ényne 41 + traces de diène 42
3	i-BuMgBr, Cp ₂ TiCl ₂ , Et ₂ O/THF 3/2, ta, 48 h	ényne 41 + traces de diène 42
4	Pd(OAc) ₂ , NaOMe, PPh ₃ , THF, ta, 60 h	ényne 41
5	NiCl ₂ , DTBB, Li (poudre), THF, EtOH	ényne 41 + traces de diène 42

Tableau III.5. Nouvelles méthodes de semi-hydrogénation sur le composé modèle **41**

La réaction de Sato¹³⁴ est ensuite tentée (entrées 2 et 3), mais n'est pas efficace, le produit de départ **41** étant récupéré. On peut néanmoins observer la formation du diène **42** attendu en quantité infime (traces). Le même problème de solubilité que dans l'essai précédent est rencontré, et l'ajout de THF ne permet pas d'augmenter le rendement. D'après la littérature, cette réaction ne serait pas efficace dans le THF, d'où la nécessité d'effectuer la réaction dans l'éther.

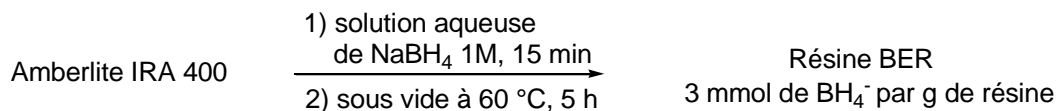
Une réduction catalysée par le palladium¹³⁵ ne permet pas d'obtenir le diène **42** désiré. Seul du produit de départ **41** est récupéré, et on peut constater la présence de dégradation (entrée 4).

Il est également intéressant de tenter une réduction de la triple liaison à l'aide de nanoparticules de Ni(0) selon la méthode décrite par Yus.^{136, 137} On peut constater la formation de diène **42** attendu au bout de quelques jours, mais il reste toujours du produit de départ **41**. La lenteur de la réaction ainsi que la difficulté de maniement du lithium en poudre nous ont poussé à trouver d'autres méthodes plus efficaces (entrée 5).

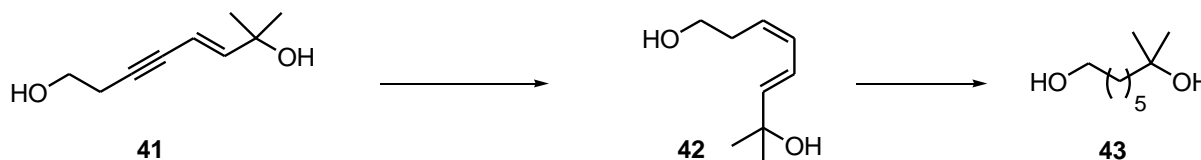
2.1.5.2. Semi-hydrogénation avec des catalyseurs supportés sur une résine BER

Comme énoncé dans le chapitre II, il est possible de faire une semi-hydrogénation d'un alcyne grâce à des catalyseurs à base de nickel ou de palladium supportés sur une résine Borohydride Exchange Resine (BER) : Ni₂B-BER et Pd-BER.^{138, 139} C'est le même principe que pour le catalyseur nickel P-2 : du Ni(OAc)₂·4H₂O est mis en présence d'ions borohydrures supportés sur la résine, et une poudre de catalyseur Ni₂-BER se forme. C'est le même processus pour l'obtention du catalyseur Pd-BER, avec l'utilisation de Pd(OAc)₂.

La résine BER est préparée de façon très simple (Schéma III.25) : de l'Amberlite IRA 400 échangeuse d'ions Cl⁻ est mélangée à une solution aqueuse de NaBH₄, et le mélange est agité pendant 15 min à l'air. Une filtration sous vide, suivie de 3 rinçages à l'eau, permet de récupérer la résine BER, laquelle est ensuite séchée sous vide, à 60 °C, pendant 5 h. D'après la publication de Yoon, il y a 3 mmol de BH₄⁻ par gramme de résine, et elle peut être utilisée pendant 6 semaines.

**Schéma III.25.** Préparation de la résine BER

Plusieurs essais sont effectués à partir du composé modèle **41** (tableau III.6).



Entrées	Catalyseur (0,1 éq)	BER	Additif	Conditions	Résultats
1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0,5 éq	CsI (0,3 éq)	EtOH, ta, 3 h 30	ényne 41 + diène 42 + alcane 43
2	$\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	1 éq	/	MeOH, 0-10 $^\circ\text{C}$, 3 h	alcane 43 (quant.)
3	$\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	1 éq	/	MeOH, 0 $^\circ\text{C}$, 3 h	ényne 41 + diène 42 + alcane 43
4	$\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	1 éq	eda (0,35 éq)	MeOH, 0 $^\circ\text{C}$ -ta, 3 jours	diène 42 + alcane 43
5	$\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	0,5 éq	eda (0,35 éq)	MeOH, ta, 20 h	diène 42 (quant.)

Tableau III.6. Essais de semi-hydrogénation avec catalyseurs supportés sur une résine BER

L'utilisation du Pd-BER dans les conditions de la littérature n'est pas très efficace (Tableau III.6, entrée 1). En effet, un mélange des trois produits, produit de départ **41**, alcène **42** et alcane **43**, est obtenu.

L'utilisation du Ni_2B -BER dans les conditions décrites dans la publication de Yoon entraîne par contre une surhydrogénation (entrée 2) : en effet, l'alcane **43** est obtenu. Même en maintenant la température à 0 $^\circ\text{C}$, l'alcane **43** est formé, en présence d'alcène **42** et de produit de départ **41** (entrée 3). Il est donc décidé de rajouter de l'éthylènediamine comme poison, pour éviter cette surhydrogénation (entrées 4 et 5). Après optimisation des conditions réactionnelles (entrées 4 et 5), il s'avère que le Ni_2B -BER en présence d'éthylènediamine est très efficace : en effet, seul l'alcène **42** attendu est obtenu (entrée 5).

2.1.6. Tests de semi-hydrogénation à nouveau sur le triényne

2.1.6.1. Semi-hydrogénation avec le catalyseur Ni_2B -BER

Nous avons effectué la semi-hydrogénation sur le triényne **33** avec le catalyseur Ni_2B -BER en présence d'éthylènediamine (Schéma III.26), selon les conditions développées précédemment

(tableau III.6, entrée 5). Malheureusement, le catalyseur se désactive au bout de 15 min, et seul du produit de départ **33** est récupéré.

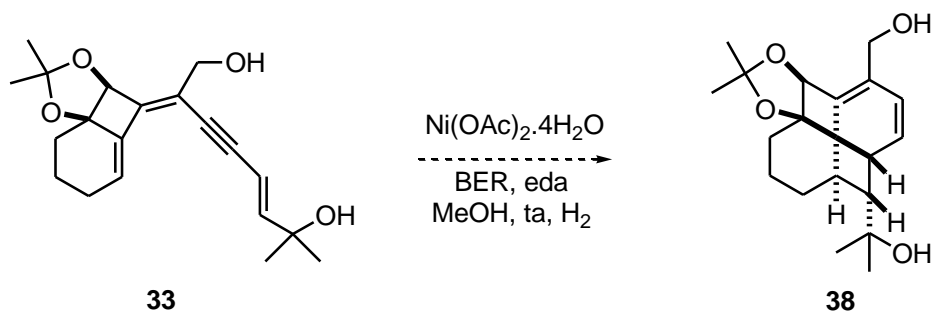


Schéma III.26. Semi-hydrogénation du triényne **33** avec Ni₂B-BER en présence d'éthylènediamine

2.1.6.2. Nouvelles hypothèses

2.1.6.2.1. Synthèse des triénynes en diminuant la présence de cuivre

Il est alors supposé que la réaction d'hydrogénation sur le triényne **33** ne se fait pas en raison de traces de cuivre dans le produit de départ, provenant de la réaction précédente de Sonogashira. En effet, le cuivre pourrait se complexer à l'alcyne et ainsi empêcher l'hydrogénation. On a alors comparé nos deux méthodes de synthèse de triénynes. Lors du couplage de Sonogashira effectué directement à partir de l'alcyne silylé **31** (Chapitre II, Schéma II.37), 2 équivalents de CuCl sont utilisés, alors que lors du couplage de Sonogashira à partir de l'alcyne vrai **29** (Chapitre II, schéma II.35), seulement 0,15 éq de CuI est utilisé.

Le triényne **33** est synthétisé selon cette méthode en deux étapes, dans le but de minimiser la quantité de cuivre utilisé (Schéma III.27).

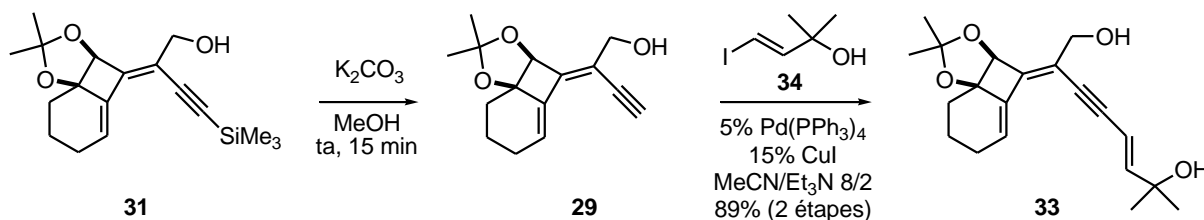


Schéma III.27. Désilylation puis réaction de Sonogashira sur l'alcyne vrai **29**

Pour éviter la polymérisation de l'alcyne vrai **29**, celui-ci n'est pas purifié après désilylation de l'alcyne **31**. Après l'extraction, il est nécessaire de ne pas évaporer à sec : l'idée est de rajouter directement l'acétonitrile utilisé dans le couplage de Sonogashira suivant, puis d'évaporer l'éther restant, sans évaporer l'acétonitrile. La réaction suivante doit ensuite immédiatement être lancée. On peut ainsi également constater que la formation du triényne **33** s'est effectuée sans irradiation micro-ondes, en 15 minutes à température ambiante, avec 89% de rendement en deux étapes.

Il est aussi envisagé de synthétiser le triényne **33** avec un couplage de Sonogashira sans cuivre. L'utilisation des conditions décrites par Li¹⁴⁰ en 2006 permet d'obtenir le triényne **33** à partir de

l'alcyne silylé **31** avec seulement 41% de rendement (Schéma III.28). Le remplacement du Pd(PPh₃)₂Cl₂ par du Pd(PPh₃)₄ n'améliore pas le rendement, avec 44%.

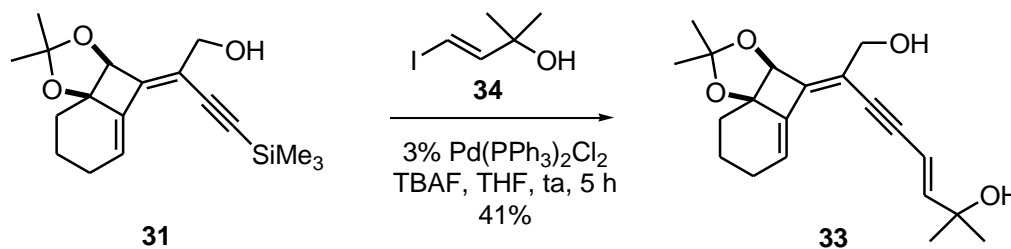


Schéma III.28. Couplage de Sonogashira sans cuivre à partir de l'alcyne silylé **31**

Il est donc décidé de synthétiser les triénynes par la méthode en deux étapes à partir de l'alcyne silylé **31**, les rendements étant très satisfaisants.

2.1.6.2.2. Résultats de la semi-hydrogénation d'un triényne traité avec un complexant du cuivre

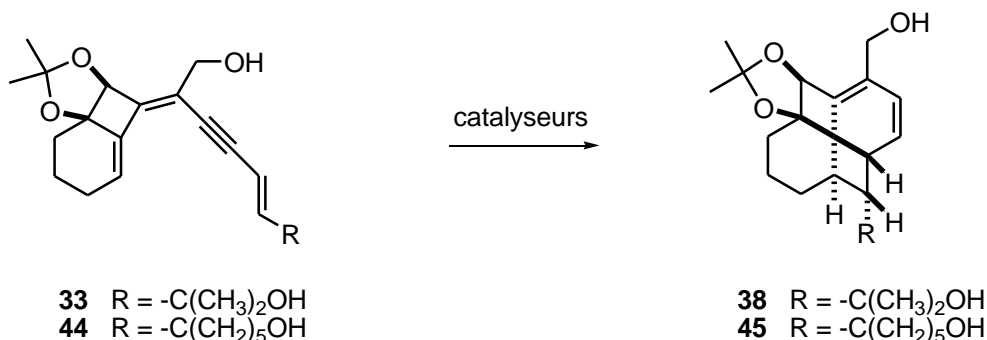
Les réactions de semi-hydrogénation sont optimisées à partir des deux triénynes **33** et **44** (Tableau III.7). La synthèse du triényne **44** sera décrite ultérieurement.

Comme énoncé auparavant, le catalyseur Ni₂B-BER est très efficace pour la semi-hydrogénation du composé modèle **41**. Il est alors utilisé pour l'hydrogénation du triényne **33**, synthétisé avec la méthode comprenant le minimum de cuivre, mais cela ne conduit pas à la formation du composé **38** (Tableau III.7, entrée 1). Seul du produit de départ est isolé.

Lorsque la réaction est effectuée avec le catalyseur nickel P-2, alors que les réactions précédentes utilisant ce catalyseur ne fonctionnaient plus du tout, on peut constater dans ce cas la formation de 36% de [4.6.4.6]fenestradiène attendu **38**, le reste étant du produit de départ **33**, d'après le spectre RMN ¹H du brut réactionnel (entrée 2).

L'augmentation de la température de 15 °C (température ambiante à cette époque) à 30 °C n'améliore pas le rendement (entrée 3).

Cette expérience déterminante semble confirmer notre hypothèse : il semble alors intéressant de traiter les triénynes synthétisés avec un *complexant du cuivre*, au moment de l'extraction. Les réactions d'hydrogénation du triényne **44** traité avec du NH₃ aqueux et du triényne **33** traité avec de l'éthylènediaminététraacétate de sodium (ETDA-Na₂) permettent ainsi d'obtenir respectivement 50% du [4.6.4.6.]fenestradiène **45** et 60% du [4.6.4.6.]fenestradiène **38** attendus (entrées 4 et 5). L'hydrogénation du triényne **33** traité avec de l'éthanolamine (10 éq/CuI) est encore plus efficace : en effet, le [4.6.4.6.]fenestradiène **38** désiré est obtenu avec 93% de rendement (entrée 6). Malheureusement, la réaction n'est toujours pas reproductible. En effet, lorsqu'elle est effectuée une seconde fois, le rendement en [4.6.4.6.]fenestradiène **38** chute à 15%, en raison de la sensibilité du nickel P-2 (entrée 7). Un rendement analogue en [4.6.4.6.]fenestradiène **45** est obtenu lors de la semi-hydrogénation du triényne **44** dans les mêmes conditions (entrée 8).



Entrées	T ^a	Traitement du triényne	Catalyseur	Eq. cat.	Conditions	H ₂ (atm)	Résultats % (F/T) ^b
1	33	/	Ni ₂ B-BER	0,1	MeOH, ta	1	0/100
2	33	/	Nickel P-2	0,2	EtOH, ta	1	36/64
3	33	/	Nickel P-2	0,2	EtOH, 30 °C	1	36/64
4	44	NH ₃ aqueux	Nickel P-2	0,2	EtOH, ta	1	50/50
5	33	ETDA-Na ₂	Nickel P-2	0,2	EtOH, ta	1	60/40
6	33	éthanolamine	Nickel P-2	0,2	EtOH, ta	1	93/7
7	33	éthanolamine	Nickel P-2	0,2	EtOH, ta	1	15/85
8	44	éthanolamine	Nickel P-2	0,2	EtOH, ta	1	15/85
9	33	éthanolamine	Lindlar	0,1	AcOEt/EtOH	5	0/100
10	33	éthanolamine	Lindlar	0,1	MeOH, ta	5	16/0
11	44	éthanolamine	Lindlar	0,1	MeOH, ta	5	20/100
12	33	éthanolamine	NiCl ₂ /Li/DTBB	1	EtOH, THF	/	0/100
13	44	éthanolamine	Ni(Acac) ₂ /NaBH ₄	0,2	EtOH, ta	1	0/100
14	33	éthanolamine	Ni(Acac) ₂ /NaBH ₄	0,2	EtOH, ta	1 ^c	0/100
15	33	éthanolamine ^d	Ni(Acac) ₂ /NaBH ₄	0,2	EtOH, ta	1	35/65
16	33	éthanolamine ^d	Ni(Acac) ₂ /NaBH ₄	0,2	EtOH, ta	1	40/60
17	33	éthanolamine ^d	Nickel P-2	0,2	EtOH, ta	5	0/100
18	33	éthanolamine ^d	Nickel P-2	1	EtOH, ta	1	88/0

Tableau III.7. Semi-hydrogénation des triénynes traités avec un complexant du cuivre

^a T = triényne. ^b (F/T) = (fenestradiène/triényne). ^c Barbotage de H₂. ^d agitation 2 h

L'utilisation du catalyseur de Lindlar (entrées 9 à 11) ou des nanoparticules de Ni(0) de Yus (entrée 12) ne sont pas non plus efficaces malgré le traitement du triényne à l'éthanolamine. Dans le meilleur des cas, seulement 20% de [4.6.4.6.]fenestradiène **45** est formé, en présence d'un mélange complexe de produits non identifiables. En utilisant le catalyseur formé à partir de Ni(Acac)₂/NaBH₄,

sensé être plus robuste (entrée 13), ou en faisant barboter directement le H₂ dans la solution (entrée 14), les résultats ne sont toujours pas satisfaisants.

Il est alors supposé que le traitement du triényne à l'éthanolamine ne se fait pas dans des conditions optimales. Lors de la synthèse du triényne, après l'ajout de l'éthanolamine, la solution est mise sous agitation pendant 2 h avant de faire l'extraction, au lieu d'extraire directement après l'ajout du complexant. La semi-hydrogénation du triényne **33** traité de cette manière conduit effectivement au [4.6.4.6.]fenestradiène **38** avec 35 à 40% de rendement (entrées 15 et 16).

Afin que la réaction soit totalement reproductible, il est nécessaire d'utiliser un équivalent de catalyseur nickel P-2 au lieu de 0,2 équivalents (entrée 18). De la même manière, les 0,7 équivalents d'eda sont augmentés à 3,5 équivalents. Le [4.6.4.6.]fenestradiène **38** est alors obtenu de façon reproductible avec 88% de rendement.

Ces conditions optimisées sont ensuite utilisées pour la semi-hydrogénation du triényne silylé **16**, traité avec de l'éthanolamine (Schéma III.29). Dans ce cas-là, la semi-hydrogénation n'est pas efficace, seul du produit de départ est récupéré. Cette réaction est tentée deux fois sans résultat. Ceci illustre bien l'importance du groupement CH₂OH pour la réduction de la triple liaison.

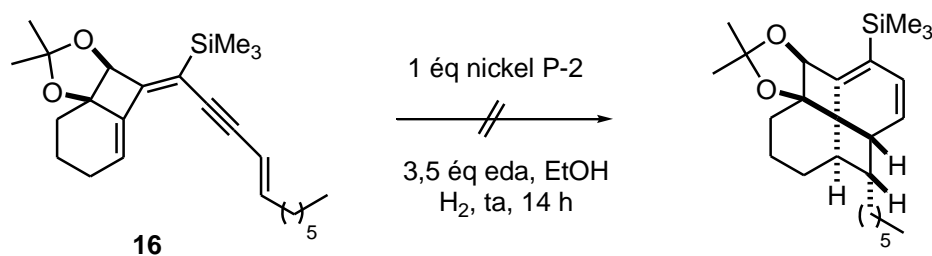


Schéma III.29. Semi-hydrogénation tentée à partir du triényne silylé **16**

Pour conclure, cette étude a permis d'obtenir les conditions réactionnelles optimisées pour la synthèse de [4.6.4.6]fenestradiènes. Trois critères sont essentiels :

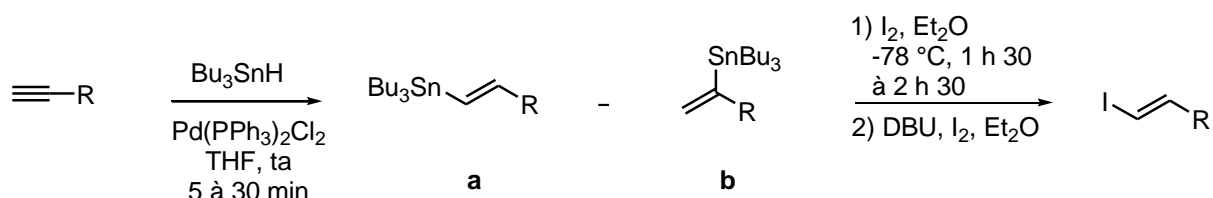
- (1) Le triényne doit posséder un groupement CH₂OH au lieu d'un groupement SiMe₃.
- (2) Le triényne doit être traité avec de l'éthanolamine et l'agitation du mélange doit durer au minimum 1 h pour que l'intégralité du cuivre résiduel soit complexée et donc éliminée.
- (3) Pour que la réaction soit reproductible, il faut utiliser 1 équivalent de catalyseur nickel P-2. Les conditions réactionnelles sont : Ni(OAc)₂.4H₂O (1 éq), NaBH₄ (1 éq) et eda (3,5 éq) dans de l'éthanol à température ambiante pendant une nuit.

2.2. Synthèse de [4.6.4.6]fenestradiènes

Cette séquence réactionnelle optimisée est étendue à la synthèse d'autres exemples de [4.6.4.6]fenestradiènes à partir de triénynes.

2.2.1. Synthèse de triénynes

Différents iodures de vinyles sont tout d'abord préparés selon le même mode opératoire que pour l'iodure de vinyle **34**, décrit dans le schéma II.36 (Tableau III.8, entrées 1 à 8). L'hydrostannylation de plusieurs alcynes vrais commerciaux, catalysée par du palladium, permet d'obtenir les différents vinylstannanes **a** souhaités. On peut constater, dans certains cas, la présence de l'isomère **b** non désiré, séparable par chromatographie. Les différents iodures de vinyle sont ensuite obtenus par addition de diode à une solution d'éther contenant le vinylstannane **a**.^{141, 142}



Entrées	R	Vinylstannane formé	Rendement	Iodure de vinyle formé	Rendement
1		46a	89%	47	97%
2		48a	96%	49	93%
3		50a	55%	51	89%
4	CH ₂ OH	Non isolé, engagé directement dans l'iodation	/	52	25% (2 étapes)
5	CH ₂ CH ₂ OH	53a/b	42% a + 30% b	54	76%
6	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	55a/b	58% a + 40% b	56	76%
7	CH ₂ NHBoc 57	58a/b	30% a + 57% b	59	83%
8	CH ₂ OTBDMS	60a	99%	61	99%

Tableau III.8. Synthèse des iodures de vinyles

Le (*E*)-2-iodobut-2-ène-1,4-diol monosilylé **61** est disponible au laboratoire (entrée 8). Il est à noter que, d'après les travaux de thèse de Dominique Toussaint (1996), la première étape de la

synthèse consiste en une hydrostannylation à partir de 1,4-butynediol, suivie d'une monosilylation du brut réactionnel (Schéma III.30).

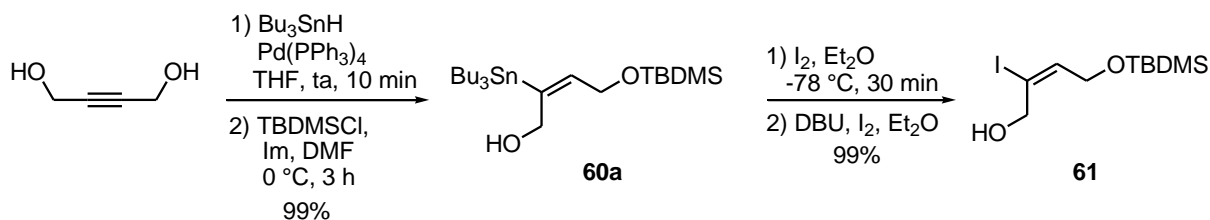
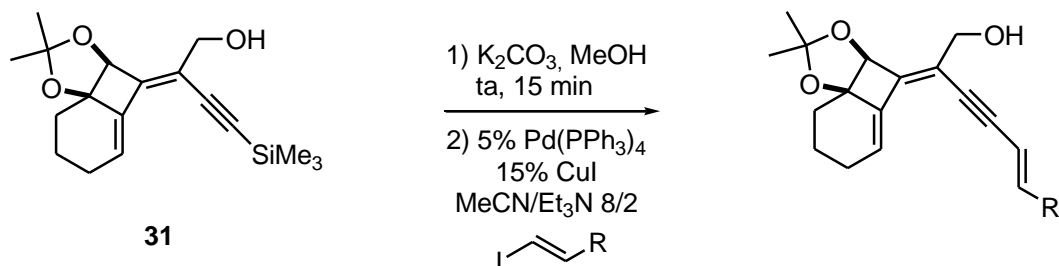


Schéma III.30. Synthèse du (*E*)-2-iodobut-2-ène-1,4-diol monosilylé **61**

On peut constater que ces iodures de vinyles peuvent être classés en 4 catégories : les iodures de vinyles comportant un groupement encombrant et un alcool (entrées 1 à 3), ceux avec une chaîne hydroxylée plus ou moins longue (entrées 4 à 6), celui avec un azote protégé (entrée 7) et celui avec un alcool protégé (entrée 8). La propargylamine **57** protégée par un groupement Boc (entrée 7) est synthétisée avec 91% de rendement à partir de propargylamine et de Boc₂O, à 0 °C en présence de Et₃N dans le CH₂Cl₂ pendant 1 h. Les triénynes sont ensuite synthétisés selon la méthode en deux étapes développée précédemment pour le triényne **33** (Schéma III.27), par désilylation de l'alcyne **31** puis couplage de Sonogashira avec les différents iodures de vinyles (Tableau III.9, entrées 1 à 9).



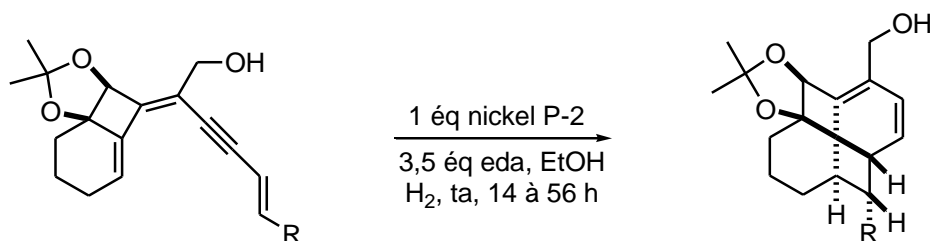
Entrées	R	Iodure de vinyle utilisé	Triényne formé	Rendement
1		47	62	77%
2		49	44	89%
3		51	63	76%
4	CH ₂ OH	52	64	69%
5	CH ₂ CH ₂ OH	54	65	74%
6	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	56	66	78%
7	CH ₂ NHBoc	59	67	86%
8	CH ₂ OTBDMS	61	68	61%
9	(CH ₂) ₅ CH ₃	17	39	77%

Tableau III.9. Synthèse des triénynes

Dès la fin de la réaction, de l'éthanolamine est ajoutée et la solution est mise sous agitation pendant au minimum 1 h avant de faire l'extraction. Les triénynes attendus sont ensuite obtenus avec des rendements très satisfaisants. Le triénynne **39** est synthétisé à partir de l'iodure de vinyle **17**, dont la synthèse a été décrite auparavant dans le schéma II.27 (entrée 9).

2.2.2. Synthèse de [4.6.4.6]fenestradiènes

Ces différents triénynes préparés sont ensuite placés dans les conditions réactionnelles optimisées de semi-hydrogénation pour obtenir les [4.6.4.6]fenestradiènes (Tableau III.10).



Entrées	R	Triénynne utilisé	Fenestradiène formé	Rendement
1		62	69	93%
2		44	45	86%
3		63	70	14 h : 43% 70 + 57% 63 34 h : 63% 70 + 30% 63
4	CH ₂ OH	64	71	Non déterminé
5	CH ₂ CH ₂ OH	65	72	Non déterminé
6	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	66	73	Non déterminé
7	CH ₂ NHBoc	67	74	Non déterminé
8	(CH ₂) ₅ CH ₃	39	40	90%
9		68	/	/

Tableau III.10. Synthèse des [4.6.4.6]fenestradiènes

Seul le [4.6.4.6]fenestradiène **38** synthétisé lors des études préliminaires est assez stable pour être purifié sur chromatographie. En raison de leur instabilité lors de la purification, même en utilisant

de la silice traitée avec 5% de Et₃N, les autres [4.6.4.6]fenestradiènes ne peuvent pas être purifiés. Les rendements sont donc donnés en fonction de la RMN ¹H du brut réactionnel.

On peut constater que les [4.6.4.6]fenestradiènes **69**, **45** et **70**, comportant des groupements encombrants et un alcool (entrées 1 à 3) sont obtenus avec des rendements très satisfaisants et une pureté très élevée sans purification. Le triényne **63** est plus difficile à hydrogéner que les autres (entrée 3). En effet, après 14 h de réaction, seulement 43% de [4.6.4.6]fenestradiène **70** attendu est formé. Le fait de relancer la réaction pendant 42 h sur le brut réactionnel permet la conversion du triényne **63** restant en [4.6.4.6]fenestradiène **70**, mais beaucoup d'impuretés sont observées. Un deuxième essai conduit à un mélange inséparable de [4.6.4.6]fenestradiène **70** contaminé avec 30% de triényne **63** restant, après 34 h de réaction. Dans ce cas, la réaction est cependant beaucoup plus propre. La semi-hydrogénation des triénynes **64**, **65**, **66** et **67** comportant une chaîne hydroxylée plus ou moins longue ou un azote protégé permet bien d'obtenir les [4.6.4.6]fenestradiènes désirés **71**, **72**, **73** et **74** (entrées 4 à 7), mais les rendements ne peuvent pas être déterminés du fait de la présence importante de produits secondaires non séparables et non identifiables. Le [4.6.4.6]fenestradiène **40** possédant une longue chaîne carbonée (entrée 8) est synthétisé avec un très bon rendement, et il comporte des traces d'impuretés non identifiées. La semi-hydrogénation du triényne **68** ne conduit pas au [4.6.4.6]fenestradiène attendu, seul du produit de départ est isolé (entrée 9).

2.2.3. Etudes préliminaires de l'influence de la protection du diol sur la synthèse de [4.6.4.6]fenestradiènes

L'étude de la protection du diol est également débutée, afin de voir son influence sur la formation de [4.6.4.6]fenestradiènes. Il est d'abord envisagé d'effectuer la réaction de semi-hydrogénation à partir du triényne avec le diol (Schéma III.31).

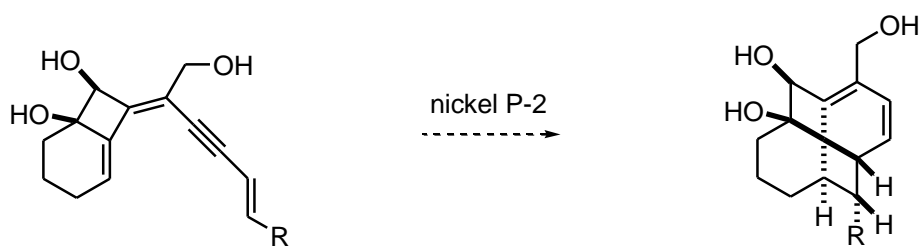


Schéma III.31. Hypothèse de formation d'un [4.6.4.6]fenestradiène avec le diol

Cette étude permettrait de voir s'il y a effectivement formation du [4.6.4.6]fenestradiène attendu, et si c'est le cas, s'il y a ouverture du cyclobutanediol. Malheureusement, la déprotection du dioxolane n'est efficace que dans des conditions THF/HCl conc. 1/1, ce qui est beaucoup trop drastique pour nos composés sensibles à l'acidité. Des acides moins forts tels que *p*-TsOH, AcOH ou PPTS sont inefficaces ou trop lents. Cette étude n'est donc pas poursuivie.

Il est ensuite envisagé d'effectuer la réaction de semi-hydrogénation à partir du triényne avec le diol protégé sous la forme d'un éther d'éthylène glycol (Schéma III.32). Il serait ainsi intéressant d'étudier l'influence de la flexibilité du cycle dioxygéné, plus flexible que le dioxolane, sur la formation de [4.6.4.6]fenestradiène.

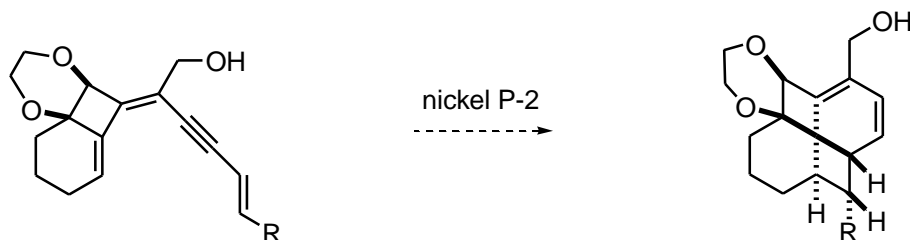
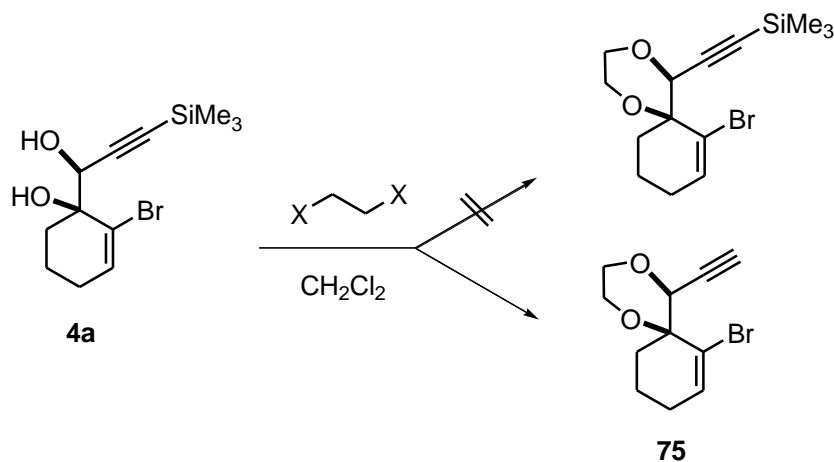


Schéma III.32. Hypothèse de formation d'un [4.6.4.6]fenestradiène avec le diol protégé sous la forme d'un éther d'éthylène glycol

La protection du diol **4a** par une double substitution nucléophile du 1,2-dichloroéthane est donc tout d'abord tentée en se basant sur des modes opératoires décrits dans la littérature (Tableau III.11).¹⁴³⁻¹⁴⁵ Lors de ces réactions, on peut constater que dans les conditions réactionnelles utilisées, le diol protégé attendu n'est pas obtenu, le produit formé étant le composé désilylé **75**. Ceci ne pose pas de problème, étant donné que ce composé est de toute façon souhaité dans l'étape suivante de désilylation.



Entrées	Agent de transfert de phase	X-CH ₂ -CH ₂ -X X =	NaOH aq.	Conditions	Rendement 75
1	0,21 éq. Bu ₄ NBr	Cl	35%	55 °C, 2 h 30	42%
2	0,21 éq. Bu ₄ NBr	Cl	35%	50 °C, 45 h	29%
3	0,15 éq. Bu ₄ NHSO ₄	Cl	50%	55 °C, 3 h	35%
4	0,15 éq. Bu ₄ NHSO ₄	Cl	50%	45 °C, 16 h	47%
5	0,15 éq. Bu ₄ NHSO ₄	Cl	50%	45 °C, 22 h	40%
6	0,1 éq. Bu ₄ NHSO ₄	Br	50%	ta, 5 jours	46%

Tableau III.11. Optimisation de la protection du diol **4a**

L'utilisation d'un agent de transfert de phase tel que Bu_4NBr avec 35% NaOH aqueux permet d'obtenir ce composé **75** avec un rendement modeste de 42% (entrée 1). Le fait d'augmenter le temps de réaction n'augmente pas le rendement, au contraire, il baisse à 29% (entrée 2).

Lorsque l'agent de transfert de phase employé est Bu_4NHSO_4 , avec 50% NaOH aqueux, les rendements en composé **75** varient entre 35 et 47%, selon la durée et la température de la réaction (entrées 3 à 5). La réaction effectuée à 55 °C pendant 3 h ne conduit au produit attendu **75** qu'avec 35% de rendement (entrée 3). Une amélioration est constatée lorsque la protection est réalisée à une température moins élevée mais pendant plus longtemps (entrée 4). Il faut cependant veiller à ne pas trop augmenter le temps de réaction (entrée 5).

Un résultat similaire est obtenu avec l'emploi de 1,2-dibromoéthane au lieu de 1,2-dichloroéthane à température ambiante pendant 5 jours (entrée 6). Dans tous les cas, la formation d'une mousse brune importante, difficilement soluble, est observée.

Bien que l'optimisation des conditions réactionnelles pour la protection du diol **4a** ne touche pas encore à sa fin, la réaction suivante de formation de l'alcool propargylique **76** est effectuée (Schéma III.33).

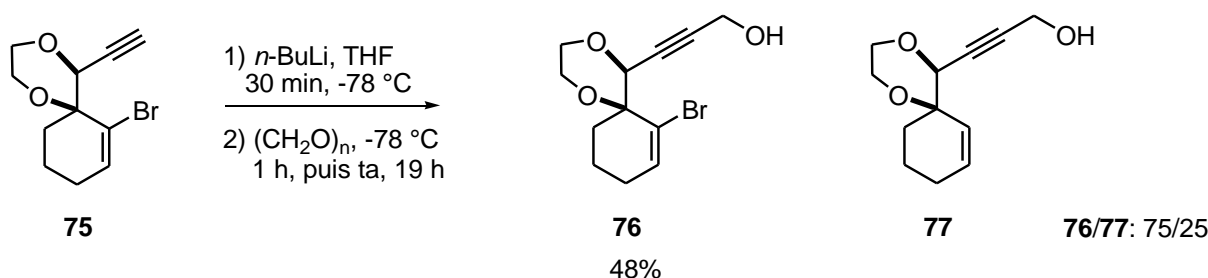


Schéma III.33. Formation d'un mélange inséparable d'alcool propargylique **76** et du composé débromé **77**

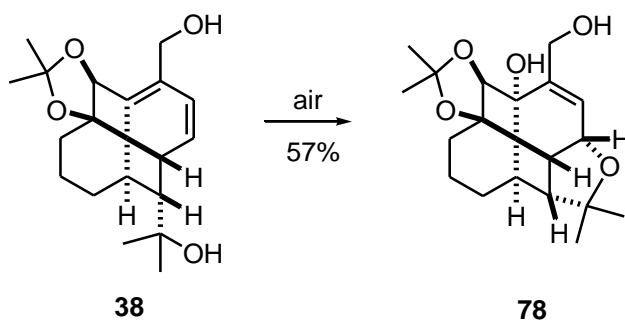
La métallation de l'alcyne vrai **75** suivie de l'addition sur le paraformaldéhyde conduit au produit attendu **76** avec 48% de rendement, mais il est contaminé par le composé débromé **77** inséparable, dans un ratio 75/25. Ces premiers résultats étant peu encourageants, ces travaux n'ont pas été développés et d'autres études ont été favorisées.

3. Etude de la réactivité des [4.6.4.6]fenestradiènes : synthèse de [4.6.4.6]fenestrènes et de cyclooctatriènes

3.1. Synthèse de [4.6.4.6]fenestrènes

3.1.1. Premiers résultats expérimentaux

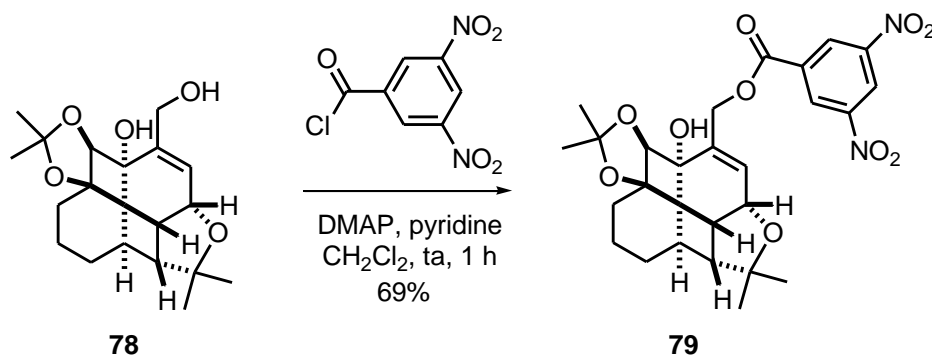
Le [4.6.4.6]fenestradiène **38** est initialement conservé sous air à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ dans le congélateur. Au bout de deux semaines, on peut constater qu'il a réagi avec le dioxygène de l'air pour donner un nouveau composé : le [4.6.4.6]fenestrène **78**, avec 57% de rendement (Schéma III.34). Il s'agit du rendement du produit isolé, le [4.6.4.6]fenestrène étant stable à la chromatographie sur silice traitée avec 5% de Et_3N .

Schéma III.34. Formation du premier [4.6.4.6]fenestrène **78**

Sa structure est élucidée suite à l'étude des spectres RMN 1D et 2D (^1H , ^{13}C , COSY, NOESY, HSQC et HMBC), du spectre de masse et IR.

3.1.2. Confirmation de la structure

Les cristallisations dans le but d'obtenir un cliché de diffraction de RX du [4.6.4.6]fenestrène **78** s'avèrent inefficaces. Les cristallisations à partir du dérivé *p*-nitrobenzoate ne donnent rien non plus.¹⁴⁶ Il faut synthétiser le dérivé 3,5-dinitrobenzoate **79**, ce groupement étant connu pour former des monocristaux (Schéma III.35).¹⁴⁷ Des monocristaux sont effectivement isolés à température ambiante dans un tube de cristallisation, par diffusion lente de *n*-hexane dans une solution de chlorobenzène contenant le composé **79**.

Schéma III.35. Synthèse du dérivé 3,5-dinitrobenzoate **79**

La structure des [4.6.4.6]fenestrènes est ainsi confirmée par un cliché de diffraction de RX du dérivé 3,5-dinitrobenzoate **79** (Figure III.18a).

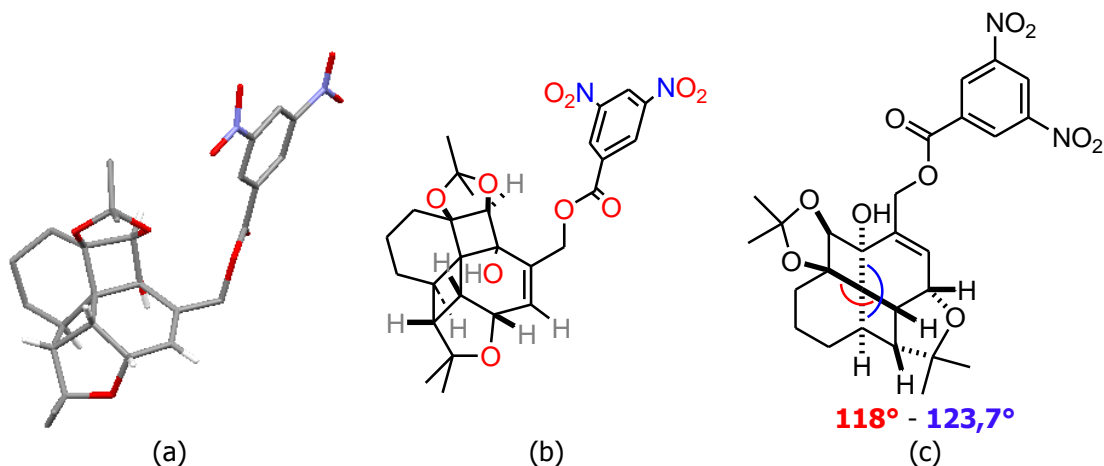


Figure III.18. Cliché de diffraction de RX (a), stéréochimie (b) et mesures des angles opposés (c)

La majorité des hydrogènes est omise par souci de clarté

La stéréochimie des carbones asymétriques est confirmée (Figure III.18b). Ce cliché de diffraction de RX du composé **79** permet aussi de confirmer la stéréochimie supposée du carbone tétracoordiné central (Figure III.18c). Notre famille de fenestranes peut donc être décrite selon la nomenclature de Keese : il s'agit des *c,c,c,c*-[4.6.4.6]fenestradiènes et des *c,c,c,c*-[4.6.4.6]fenestrènes. La déformation du carbone tétracoordiné central est due à l'ouverture des angles opposés, qui sont mesurés à 118° et 123,7° (Figure III.18c). Les deux cycles à quatre atomes de carbone entraînent une distorsion de la structure.

Ces deux cycles à 4 atomes de carbone sont disposés perpendiculairement l'un par rapport à l'autre (Figure III.19).

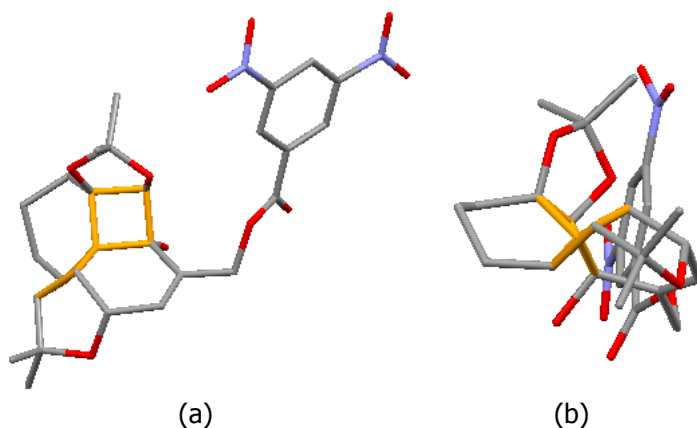


Figure III.19. Disposition des cycles à 4 atomes de carbone selon 2 vues différentes (a) et (b)

Les hydrogènes sont omis par souci de clarté

Il est également possible de voir la conformation des deux cycles à 6 atomes de carbone (Figure III.20a), représentés en vert et en violet. Le cyclohexane est sous forme d'enveloppe, 5 atomes de carbone étant dans le même plan (Figure III.20b). Le cyclohexène est quasi plan (Figure III.20c).

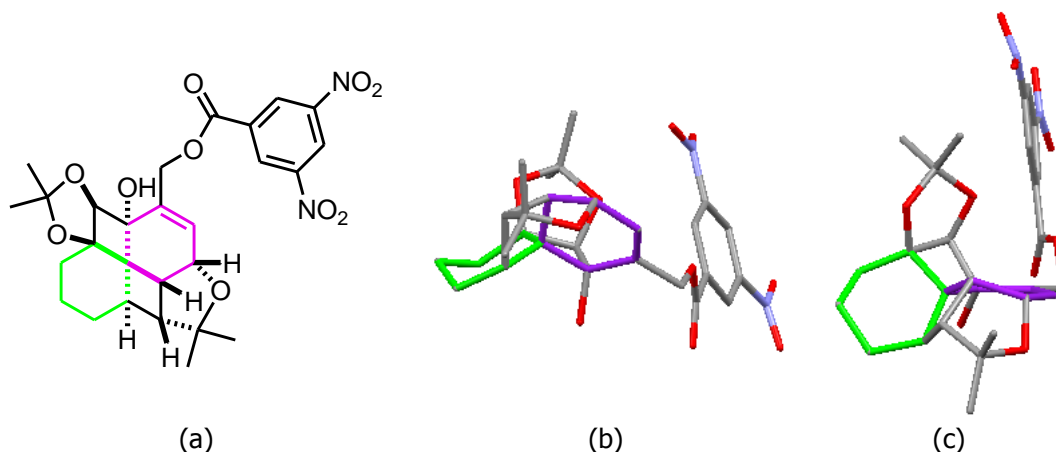


Figure III.20. Représentation de la conformation des deux cycles à 6 atomes de carbone (a) sous différents angles (b) et (c). Les hydrogènes sont omis par souci de clarté

3.1.3. Mécanisme postulé et optimisation des conditions réactionnelles

La formation du [4.6.4.6]fenestrène **78** peut être expliquée par l'oxydation spontanée du [4.6.4.6]fenestradiène **38** avec le dioxygène de l'air. Dans notre cas, comme la réaction est réalisée dans le noir, on peut en conclure qu'il y a eu intervention de l'oxygène triplet ($^3\text{O}_2$) et non de l'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$).¹⁴⁸⁻¹⁵¹

Bien que la réaction des oléfines avec $^1\text{O}_2$ soit rapide et très générale, la réaction avec $^3\text{O}_2$ est moins fréquente. Certains groupes de recherche ont cependant rapporté des réactions rapides entre $^3\text{O}_2$ et certaines oléfines (cétènes,¹⁵² biscétènes,¹⁵³ oléfines tendues¹⁵⁴ et éthers d'énoles¹⁵⁵) et des alcynes.¹⁵⁶ Dans le cas de la réaction entre $^3\text{O}_2$ et un diène, un endopéroxyde est souvent formé : c'est un composé de type dioxétane. Des exemples à partir de cyclobutadiène,^{157, 158} d'isoindeène,¹⁵⁹ d'hélianthrène,¹⁶⁰ de *o*-quinodiméthane¹⁶¹ et d'acétate d'ergostéryle¹⁶² ont ainsi été présentés. Plus récemment, les équipes de Snapper,¹⁴⁷ Brash¹⁶³ et Canfield¹⁶⁴ ont également décrit l'oxydation spontanée d'oléfines en époxydes.

D'après la littérature, plusieurs mécanismes sont envisageables : la voie zwitterionique (I) et la voie diradicalaire (II), cette dernière semblant la moins probable en raison de l'ouverture facile du cyclobutane en présence d'un radical en α (Schéma III.36). Par souci de simplification, la plupart des molécules dessinées sont schématisées et certains mécanismes sont omis.

Comme présenté sur le schéma III.36, les différentes voies réactionnelles sont liées entre elles et aboutiraient à deux principaux intermédiaires possibles : un *époxyde A* et un *endopéroxyde B*.

Dans le cas de l'*endopéroxyde B*, l'attaque de type $\text{S}_{\text{N}}2$ du diméthylcarbinol sur cet endopéroxyde entraînerait son ouverture, conduisant à un hydroperoxyde, lequel en réagissant avec une molécule de [4.6.4.6]fenestradiène **38** donnerait l'époxyde intermédiaire **A** et le [4.6.4.6]fenestrène **78** désiré.

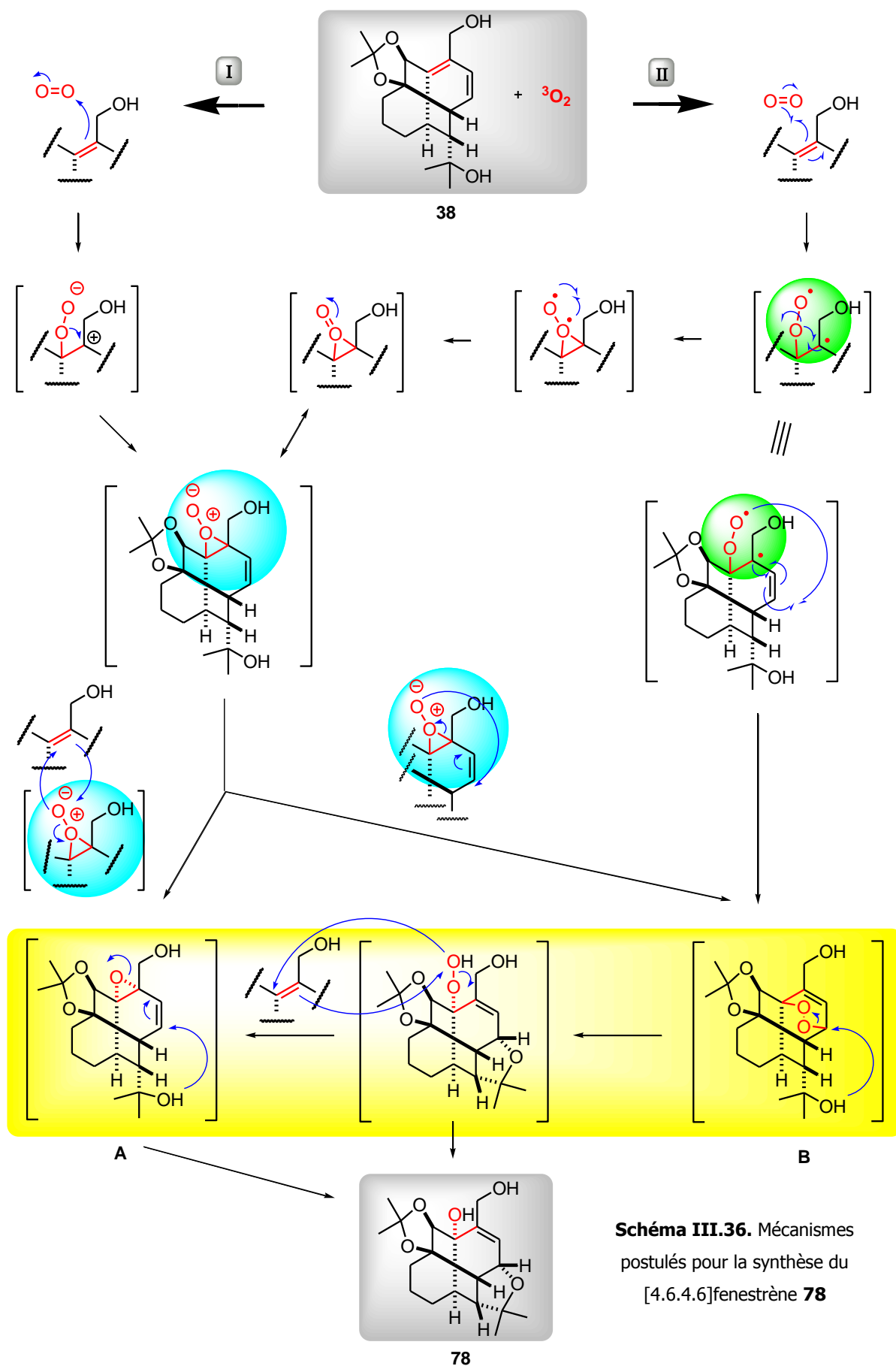
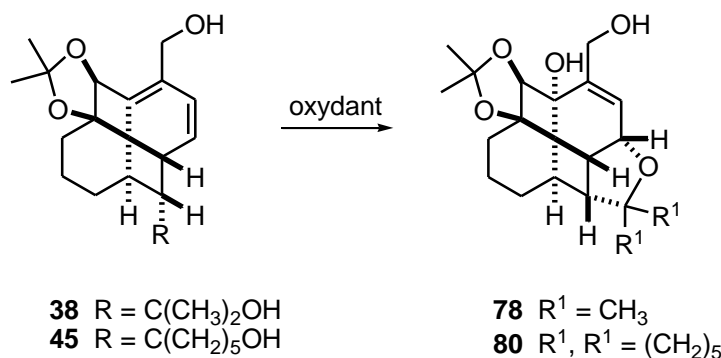


Schéma III.36. Mécanismes postulés pour la synthèse du [4.6.4.6]fenestrène **78**

Dans le cas de l'époxyde **A**, l'attaque de type SN2' du diméthylcarbinol sur la double liaison restante entraînerait sa migration puis l'ouverture de l'époxyde, conduisant au [4.6.4.6]fenestrène **78**. La stéréochimie observée durant ces transformations est complètement contrôlée par la forme des cycles fusionnés, et l'attaque intramoléculaire du diméthylcarbinol sur la double liaison ou sur l'endoperoxyde a lieu par la face la moins encombrée de la molécule.

Les conditions réactionnelles pour la formation de [4.6.4.6]fenestrènes sont optimisées à partir des [4.6.4.6]fenestradiènes **38** et **45** (Tableau III.12).



Entrées	Fenestradiène	Oxydant	Conditions	Fenestrène formé	Rendement
1	38	air	Sans solvant, 15 jours, -20 °C	78	57%
2	45	air	CDCl ₃ , ta, 17 h	80	6%
3	38	O ₂	Heptane/CHCl ₃ 1/1 2 h 30, ta	78	42%
4	38	O ₂	AcOEt, 1 h 10, ta	78	34%
5	38	<i>m</i> -CPBA	CH ₂ Cl ₂ , 1 h 15, -30 °C	78	55%
6	38	<i>m</i> -CPBA	CH ₂ Cl ₂ , 1 h, 0 °C	78	63%
7	45	<i>m</i> -CPBA	CH ₂ Cl ₂ , Na ₂ CO ₃ 1 h 15, 0 °C	80	50%
8	45	<i>m</i> -CPBA	CH ₂ Cl ₂ , sol. sat. NaHCO ₃ 20 min, 0 °C	80	68%

Tableau III.12. Optimisation des conditions réactionnelles pour la synthèse de [4.6.4.6]fenestrènes

L'entrée 1 montre la formation du premier [4.6.4.6]fenestrène **78** sous air avec 57% de rendement. Lors d'une tentative de purification du [4.6.4.6]fenestradiène **45**, celui-ci n'a pas été obtenu pur mais sous la forme d'un mélange de 74% de [4.6.4.6]fenestradiène **45** et de 26% de [4.6.4.6]fenestrène **80**. Ce mélange est placé dans du CDCl₃ sous air pendant 17 h à température ambiante, et le rapport passe à 68/32, autrement dit une conversion en [4.6.4.6]fenestrène **80** de 6% (entrée 2). Plusieurs essais sont ensuite réalisés, avec comme oxydant du dioxygène (bouteille d'O₂) ou du *m*-CPBA.¹⁶⁵ L'utilisation de O₂ dans différents solvants ne donne que des rendements modestes en [4.6.4.6]fenestrène **78** (entrées 3 et 4).

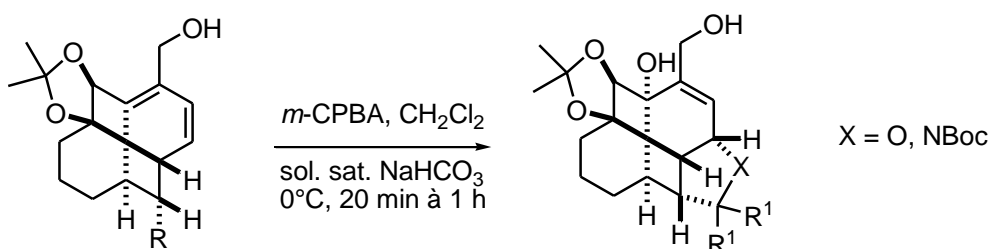
L'utilisation de *m*-CPBA à -30 °C est plus efficace et permet d'augmenter le rendement jusqu'à 55% (entrée 5). La réalisation de la réaction à 0 °C conduit avec succès au [4.6.4.6]fenestrène **78** avec un rendement de 63% (entrée 6).

Il est alors envisagé de rajouter une base pour neutraliser l'acide *mé*ta-chlorobenzoïque formé, nos molécules étant sensibles aux acides.¹⁶⁶ L'utilisation de Na₂CO₃ en poudre donne le produit attendu avec 50% de rendement (entrée 7), et la réaction biphasique avec ajout d'une solution saturée en NaHCO₃ conduit au [4.6.4.6]fenestrène **80** avec 68% de rendement (entrée 8).

3.1.4. Synthèse de [4.6.4.6]fenestrènes

Cette séquence réactionnelle optimisée est étendue à la synthèse d'autres exemples de [4.6.4.6]fenestrènes à partir de [4.6.4.6]fenestradiènes. Les rendements sont ceux des composés isolés, étant stables à la chromatographie sur silice traitée avec 5% de Et₃N.

Il est tout d'abord envisagé de synthétiser des [4.6.4.6]fenestrènes à partir de [4.6.4.6]fenestradiènes comportant différents groupements R et un alcool (Tableau III.13, entrées 1 à 3), puis d'étudier l'influence de la présence d'un azote au lieu de l'alcool pour la cyclisation finale (entrée 4).



Entrées	R	Fenestradiène	Fenestrène formé	Rendement
1		69	81 R ¹ , R ¹ = (CH ₂) ₄ , X = O	62%
2		70	82 R ¹ = <i>i</i> -Bu, X = O	67%
3	CH ₂ OH	71	83 R ¹ = H, X = O	35% (2 étapes)
4	CH ₂ NHBoc	74	84 R ¹ = H, X = NBoc	28% (2 étapes)

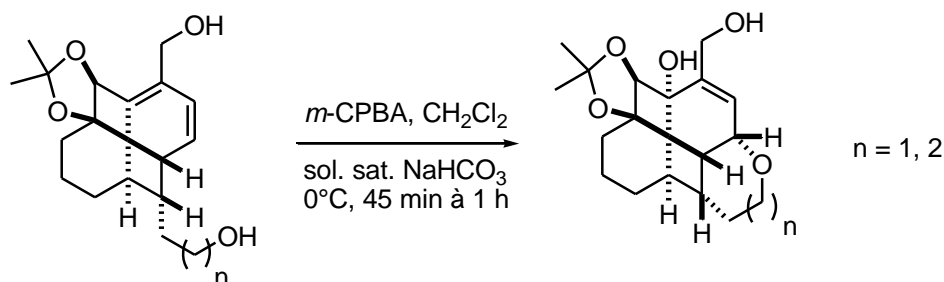
Tableau III.13. Synthèse des [4.6.4.6]fenestrènes

Les [4.6.4.6.]fenestrènes **81** et **82**, comportant un groupement R encombrant, sont synthétisés avec un rendement satisfaisant (entrées 1 et 2). Le [4.6.4.6.]fenestrène **83**, avec le groupement R le plus simple, est formé avec 35% de rendement en deux étapes (semi-hydrogénation/oxydation)

(entrée 3). Le [4.6.4.6]fenestrène **84**, avec l'azote protégé, est obtenu avec un rendement en deux étapes inférieur à 28% (entrée 4). Dans ce cas, d'autres composés non identifiables et non séparables sont aussi formés. On peut donc en conclure que la cyclisation est plus efficace en présence d'un alcool encombré.

3.1.5. Synthèse de [4.6.4.6]fenestrènes analogues : résultats préliminaires

La synthèse de [4.6.4.6]fenestrènes avec un cycle oxygéné à 6 ou à 7 chaînons au lieu du cycle oxygéné à 5 chaînons est aussi envisagée (Tableau III.14). Voici quelques résultats préliminaires.



Entrées	R	Fenestradiène	Fenestrène formé	Rendement
1	CH ₂ CH ₂ OH	72	^a	/
2	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	73	^b	/

Tableau III.14. Synthèse des [4.6.4.6]fenestrènes

^a Formation de deux autres composés ^b Formation d'un autre composé

Lors de la réaction d'oxydation du [4.6.4.6]fenestradiène **72**, au lieu d'obtenir le [4.6.4.6]fenestrène attendu, deux autres composés sont obtenus (entrée 1). D'après les premières analyses de RMN et de masse, il s'agirait des [4.6.4.6]fenestrènes **85** et **86** (Schéma III.37).

Le [4.6.4.6]fenestrène **85** serait obtenu par attaque de l'alcool directement sur l'époxyde (Schéma III.37b) au lieu de l'attaque sur la double liaison pour former le cycle à 6 chaînons (Schéma III.37a). Ceci peut être expliqué par le fait que la chaîne CH₂CH₂OH est suffisamment longue pour attaquer directement l'époxyde. La formation d'un cycle à 6 chaînons est moins favorable que celle d'un cycle à 5 chaînons comme dans les cas précédents.

Le [4.6.4.6]fenestrène **86** serait obtenu par attaque de l'acide *mé*ta-chlorobenzoïque formé au cours de la réaction sur la double liaison, suivie de l'ouverture de l'époxyde (Schéma III.37c).

Malgré la purification par chromatographie, ces composés sont impurs et en très petite quantité, les [4.6.4.6]fenestrènes **85** et **86** étant obtenus avec des rendements respectifs en deux étapes (semi-hydrogénation/oxydation) inférieurs à 25% et 16%. On peut constater la présence d'autres

produits non identifiables et difficilement séparables. Des expériences complémentaires devraient être menées pour confirmer l'obtention des [4.6.4.6]fenestrènes **85** et **86**.

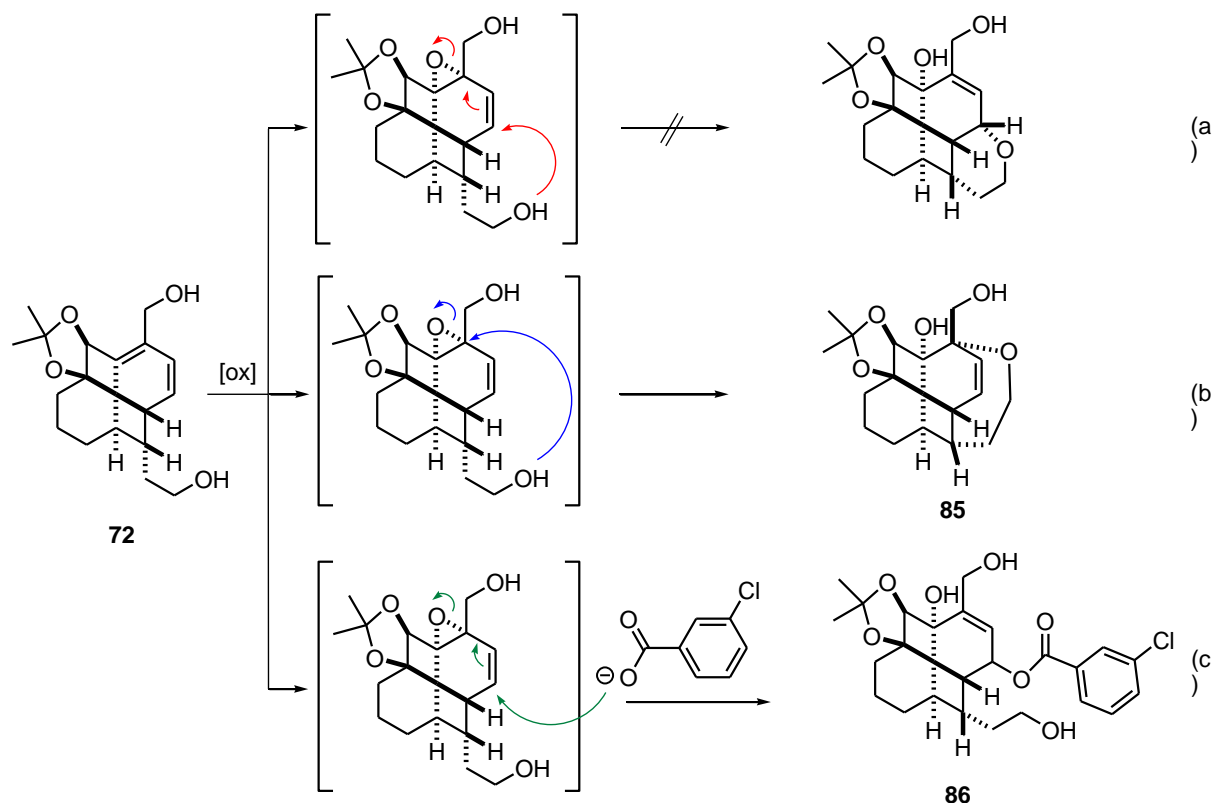


Schéma III.37. [4.6.4.6]fenestrène attendu non obtenu (a), formation des [4.6.4.6]fenestrènes **85** et **86** (b,c)

De la même manière, lors de la réaction d'oxydation du [4.6.4.6]fenestradiène **73**, au lieu d'obtenir le [4.6.4.6]fenestrène souhaité, un composé du même type est aussi obtenu (entrée 2). Il s'agirait du [4.6.4.6]fenestrène **87** (Schéma III.38).

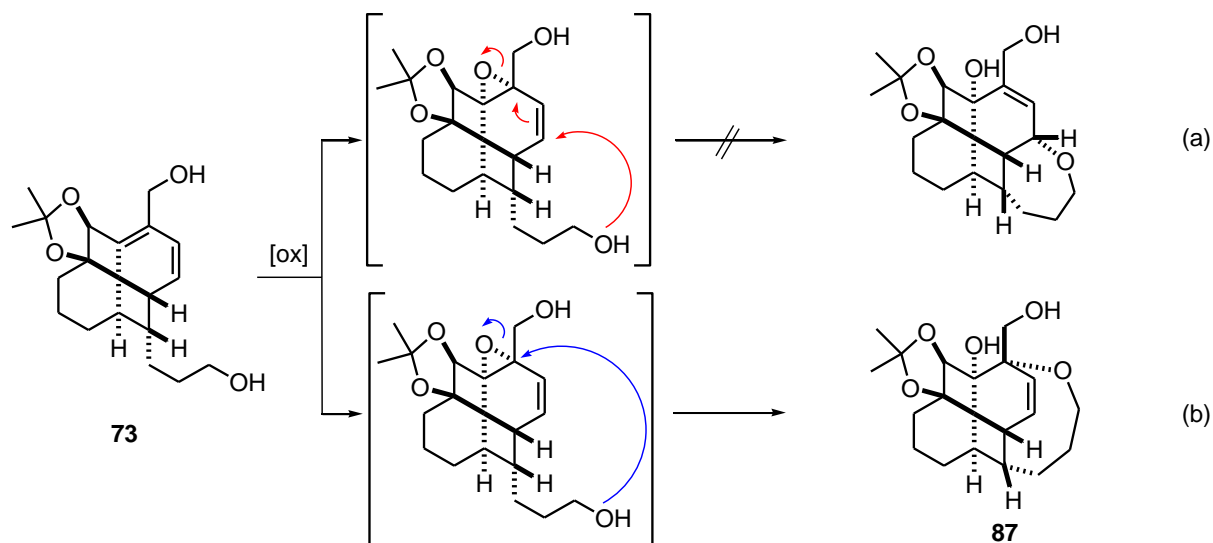


Schéma III.38. [4.6.4.6]fenestrène attendu non obtenu (a) et formation du [4.6.4.6]fenestrène **87** (b)

Comme énoncé précédemment, le [4.6.4.6]fenestrène **87** serait obtenu par attaque de l'alcool directement sur l'époxyde (Schéma III.38b) au lieu de l'attaque sur la double liaison pour former le

cycle à 7 chaînons (Schéma III.38a). Malgré la purification par chromatographie, ce composé est impur et en très faible quantité, étant formé avec un rendement en deux étapes (semi-hydrogénation/oxydation) inférieur à 33%. D'autres produits non identifiables et difficilement séparables sont également formés. Des expériences supplémentaires devraient être effectuées pour confirmer la structure de ce [4.6.4.6]fenestrène **87**.

3.2. Synthèse de cyclooctatriènes

3.2.1. Premiers résultats expérimentaux

Lors de l'étude de la réactivité des [4.6.4.6]fenestradiènes, il a été constaté que le [4.6.4.6]fenestradiène **38** est totalement converti en cyclooctatriène **88**, après 30 min sous irradiation micro-ondes dans le benzène (Schéma III.39). Aucune dégradation n'est observée. Cette réaction est reproduite deux fois avec succès. Ce nouveau système tricyclique 6-4-8 est stable à la chromatographie sur silice traitée avec 5% de Et₃N, et est isolé avec 63% de rendement. Sa structure est élucidée suite à l'étude des spectres RMN 1D et 2D (¹H, ¹³C, COSY, NOESY, HSQC et HMBC), du spectre de masse et IR. On peut constater que la stéréochimie de l'hydrogène et du diméthylcarbinol (en rouge) est inversée dans le produit **88** si on la compare à celle observée dans le [4.6.4.6]fenestradiène **38** (en bleu).

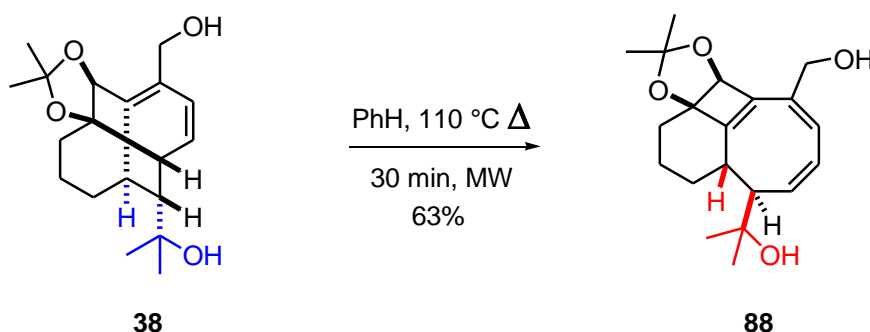


Schéma III.39. Synthèse du cyclooctatriène **88** par chauffage du [4.6.4.6]fenestradiène **38**

La même réaction est effectuée à partir du [4.6.4.6]fenestradiène **74**, et le cyclooctatriène **89** attendu est bien obtenu (Schéma III.40). D'après la RMN ¹H du brut réactionnel, la conversion est totale. Le cyclooctatriène est isolé avec 47% de rendement après purification.

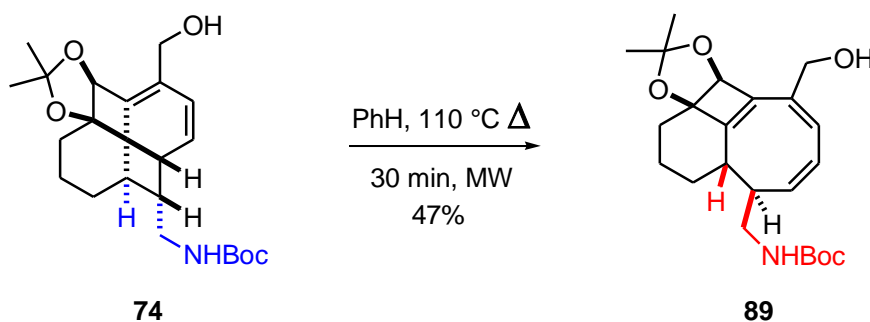


Schéma III.40. Synthèse du cyclooctatriène **89** par chauffage du [4.6.4.6]fenestradiène **74**

3.2.2. Confirmation de la structure

La structure du cyclooctatriène **88** est confirmée par un cliché de diffraction de RX (Figure III.21a). Des monocristaux sont obtenus à température ambiante dans un tube de cristallisation, par diffusion lente de *n*-hexane dans une solution de chloroforme contenant le composé **88**.

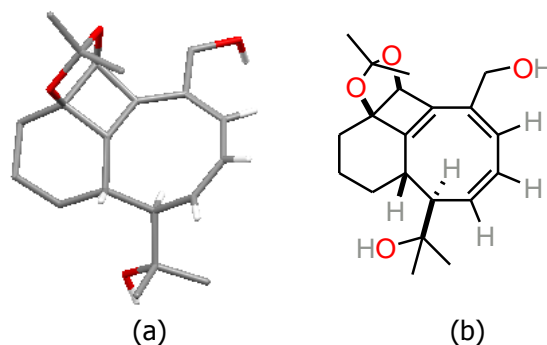


Figure III.21a. Cliché de diffraction de RX (a) et stéréochimie (b)

La majorité des hydrogènes est omise par souci de clarté

La stéréochimie des carbones asymétriques est ainsi confirmée (Figure III.21b). Ce cliché de diffraction de RX du cyclooctatriène **88** permet de confirmer la stéréochimie, supposée inversée par rapport au [4.6.4.6]fenestradiène **38**, de l'hydrogène et du diméthylcarbinol (Figure III.21b).

Il est également possible de voir la conformation des cycles à 6 et à 8 atomes de carbone (Figure III.22a), représentés en vert et en violet. Le cyclohexane est dans la conformation chaise (Figure III.22b). Le cyclooctatriène est dans une conformation bateau twisté qui, d'après les études d'Anet et d'Yavari, correspond à sa conformation la plus stable (Figure III.22c).¹⁶⁷

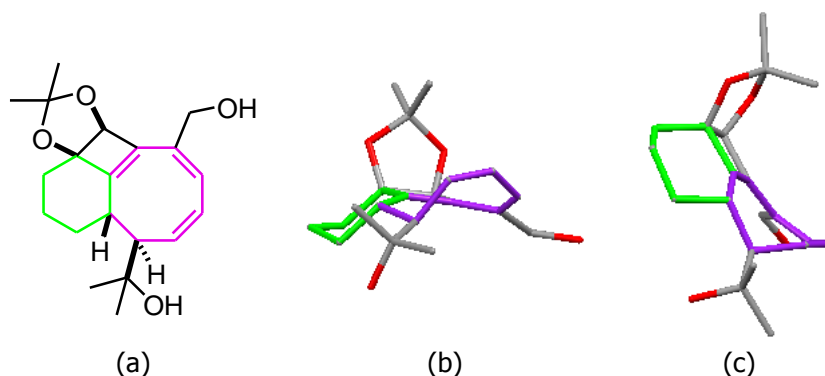


Figure III.22. Représentation de la conformation des cycles à 6 et à 8 atomes de carbone (a) sous différents angles (b) et (c). Les hydrogènes sont omis par souci de clarté

3.2.3. Synthèse directe de cyclooctatriènes 6-4-8

Suite à ces résultats, il devient intéressant d'étudier la réaction de semi-hydrogénation du triényne **33** à plus haute température, pour vérifier si le cyclooctatriène **88** peut également être obtenu. Cette réaction est effectuée en appliquant les conditions optimisées, mais à 70 °C au lieu de la température ambiante (Schéma III.41). Au bout de 7 h de réaction, une CCM permet de constater qu'il ne reste

plus de triényne **33**, et qu'il y a formation du [4.6.4.6]fenestradiène **38** et du cyclooctatriène **88**. Après 23 h de réaction, tout le [4.6.4.6]fenestradiène **38** est converti en cyclooctatriène **88**, isolé avec 43% de rendement après purification.

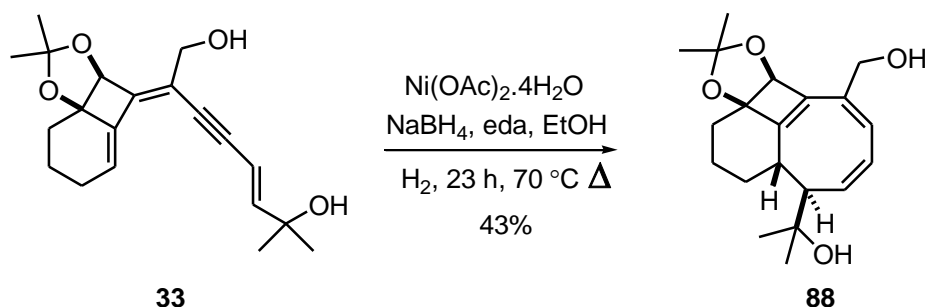


Schéma III.41. Semi-hydrogénation à haute température du triényne **33**

3.2.4. Mécanisme postulé

Grâce à ces expériences, un mécanisme peut être postulé. Prenons en exemple l'étude à partir du triényne **33**. Deux états de transition hélicoïdaux de l'électrocyclisation conrotatoire à 8 électrons π du tétraène sont possibles (Schéma III.42).

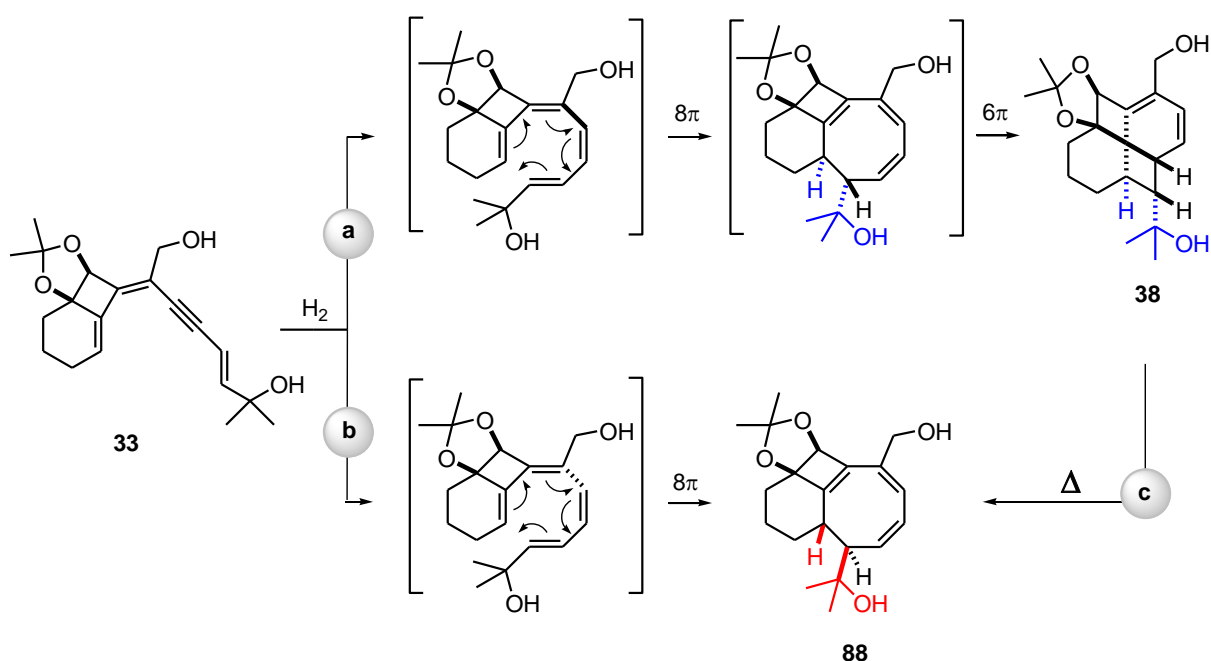


Schéma III.42. Semi-hydrogénation du triényne (a et b) et passage du [4.6.4.6]fenestradiène **38** au cyclooctatriène **88** (c)

Lorsque la partie diénoïque acyclique est située au dessus du système bicyclique 6-4 dans l'état de transition hélicoïdal, cela conduit à un cyclooctatriène qui subit immédiatement une électrocyclisation disrotatoire à 6 électrons π pour conduire au [4.6.4.6]fenestradiène **38** (Schéma III.42a).

Lorsque la partie diénoïque acyclique est située en dessous du système bicyclique 6-4 dans l'état de transition hélicoïdal (Schéma III.42b), cela conduit au cyclooctatriène stable **88**.

A haute température, le [4.6.4.6]fenestradiène **38** réagit selon une « rétro-6 π /rétro-8 π /8 π » pour donner le cyclooctatriène stable **88** (Schéma III.42c). Une explication détaillée de ces mécanismes sera donnée dans le chapitre V.

4. Conclusion

De nombreuses études théoriques et synthétiques ont été menées depuis les années 70 sur les fenestranes, en raison de leur structure tétracyclique insolite et de leur carbone tétracoordiné central non tétraédrique. C'est pourquoi, lorsque le premier [4.6.4.6]fenestradiène a été synthétisé par une cascade réactionnelle spontanée à partir de triénynes, l'étude de ces fenestranes nous a semblé un challenge intéressant à relever.

Nous nous sommes alors attardés sur l'optimisation des conditions réactionnelles pour la semi-hydrogénation des triénynes. Une fois ces conditions optimisées, celles-ci ont été employées pour la synthèse de différents [4.6.4.6]fenestradiènes (Schéma III.43).

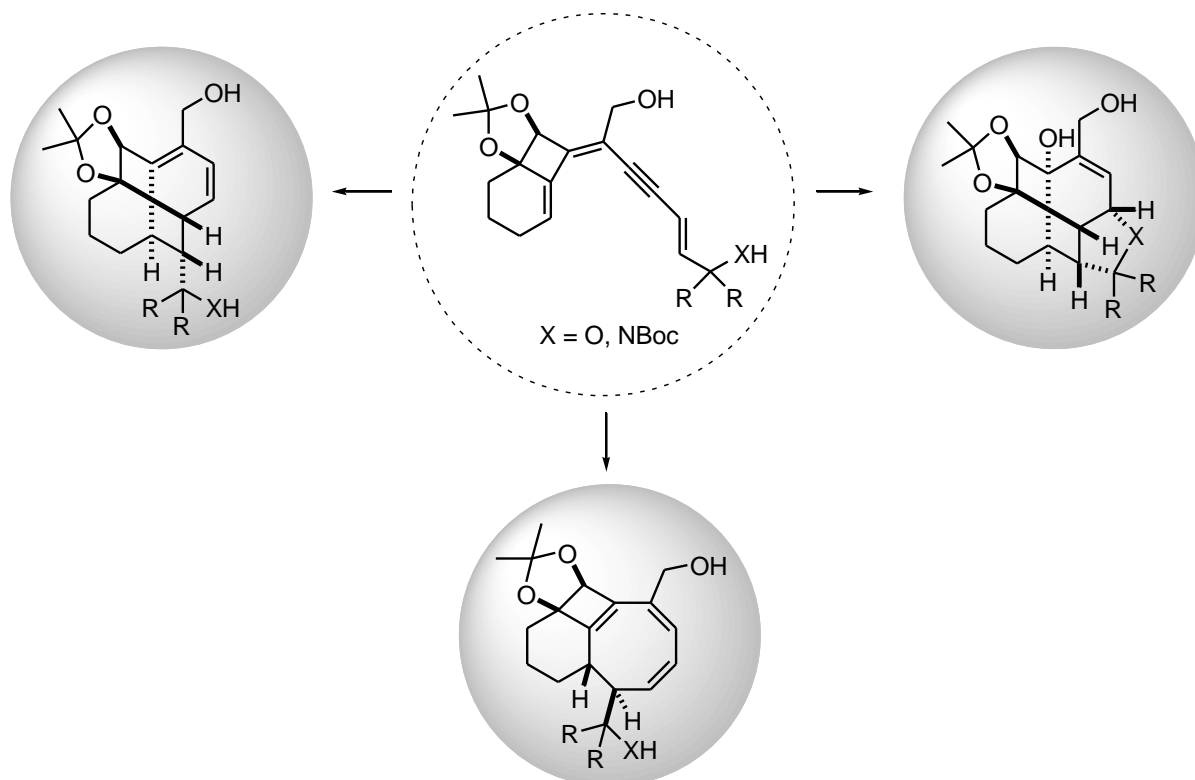


Schéma III.43. Récapitulatif des composés synthétisés

L'étude de la réactivité de ces nouvelles molécules originales a conduit à deux autres types de composés : les [4.6.4.6]fenestrènes et les cyclooctatriènes fusionnés 6-4-8 (Schéma III.43). Ils ont été formés respectivement par réaction avec le dioxygène de l'air ou par chauffage des [4.6.4.6]fenestradiènes.

Pour conclure, l'intérêt de cette méthode réside dans l'élaboration de molécules complexes et tendues en une voire deux étapes à partir de substrats relativement simples. Une partie de ces

travaux a fait l'objet d'une publication dans le *Journal of the American Chemical Society*,¹⁶⁸ qui a été sélectionnée dans *Chemical & Engineering News* (**2008**, 86, 13).

Le chapitre IV sera consacré à l'étude de la semi-hydrogénation de triénynes acycliques ou comportant un cycle à 7 atomes de carbone. Une étude préliminaire concernant les composés comportant un cycle à 5 chaînons sera également présentée.

Références Chapitre III

1. Venepalli, B. R.; Agosta, W. C., "Fenestranes and the flattening of tetrahedral carbon". *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 399-410.
2. Keese, R., "Carbon Flatland: Planar Tetracoordinate Carbon and Fenestranes". *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4787-4808.
3. Thommen, M.; Keese, R., "Fenestranes in Recent Synthetic Developments". *Synlett* **1997**, *3*, 231-240.
4. Georgian, V.; Saltzman, M., "Syntheses directed toward saturated "flat" carbon". *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4315-4317.
5. Wolff, S.; Agosta, W. C., "Preparation of derivatives of tricyclo[4.2.0.0^{1,4}]octane, broken window compounds". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 118-120.
6. Mitschka, R.; Cook, J. M.; Weiss, U., "Synthesis of a tetraketone of the tetracyclo[5.5.1.0^{4,13}.0^{10,13}]tridecane ("staurane") series". *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3973-3974.
7. Gerber, P.; Keese, R., "A [4.5.5.5]Fenestrene via intramolecular enone-alkyne photocycloaddition". *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3987-3988.
8. Wang, J.; Guidetti-Grept, R.; Keese, R.; Stoeckli-Evans, H., "Topospecific Reactions of a [5.5.5.5]Fenestradiene with [Fe₂(CO)₉]"'. *Helv. Chim. Acta.* **1997**, *80*, 1169-1175.
9. Corbett, R. E.; Lauren, D. R.; Weavers, R. T., "The structure of laurenene, a new diterpene from the essential oil of *Dacrydium cupressinum*. Part 1". *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1774 - 1790.
10. Clarke, D. B.; Hinkley, S. F. R.; Weavers, R. T., "Waihoensene. A new laurenene-related diterpene from *Podocarpus totara* var *waihoensis*". *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4297-4300.
11. Corbett, R. E.; Couldwell, C. M.; Lauren, D. R.; Weavers, R. T., "The structure of laurenene, a new diterpene from the essential oil of *Dacrydium cupressinum*. Part 2. Crystal structure". *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1791 - 1794.
12. Weavers, R. T., "Laurenanes: Fenestranes with a Twist". *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6453-6461.
13. Mehta, G.; Srikrishna, A., "Synthesis of Polyquinane Natural Products: An Update". *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 671-720.
14. Tsunoda, T.; Amaike, M.; Tambunan, U. S. F.; Fujise, Y.; Itô, S.; Kodama, M., "Total synthesis of (±)-lauren-1-ene, the unique fenestrane diterpene". *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2537-2540.
15. Crimmins, M. T.; Gould, L. D., "Intramolecular photocycloaddition-cyclobutane fragmentation: total synthesis of (+)-laurenene". *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6199-6200.
16. Paquette, L. A.; Okazaki, M. E.; Caille, J. C., "A formal total synthesis of (+)-laurenene". *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 477-481.
17. Wender, P. A.; Von Geldern, T. W.; Levine, B. H., "Synthetic studies on arene-olefin cycloadditions. 10. A concise, stereocontrolled total synthesis of (+)-laurenene". *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4858-4860.
18. Shim, S. H.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T., "Penifulvins B-E and a Silphinene Analogue: Sesquiterpenoids from a Fungicolous Isolate of *Penicillium griseofulvum*". *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1601-1605.
19. Shim, S. H.; Swenson, D. C.; Gloer, J. B.; Dowd, P. F.; Wicklow, D. T., "Penifulvin A: A Sesquiterpenoid-Derived Metabolite Containing a Novel Dioxo[5.5.5.6]fenestrane Ring System from a Fungicolous Isolate of *Penicillium griseofulvum*". *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1225-1228.
20. LeBel, J. A., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, *22*, 337.

21. van't Hoff, J. H., *Arch. Neerl. Sci. Exactes Nat.* **1874**, 445-454.
22. Hoffmann, R.; Alder, R. W.; Wilcox, C. F., "Planar tetracoordinate carbon". *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4992-4993.
23. Gribanova, T. N.; Minyaev, R. M.; Minkin, V. I., "Theoretical design of planar systems with hypercoordinate p elements of the second period in a nonmetallic environment". *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, *78*, 750-768.
24. Minyaev, R. M.; Gribanova, T. N., "Stabilization of nonclassical types of valence bond orientation at the carbon atom in organoboron compounds". *Russ. Chem. Bull.* **2000**, *49*, 783-793.
25. Minyaev, R. M.; Gribanova, T. N.; Minkin, V. I.; Starikov, A. G.; Hoffmann, R., "Planar and Pyramidal Tetracoordinate Carbon in Organoboron Compounds". *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6693-6704.
26. Minyaev, R. M.; Minkin, V. I., "Nonclassical carbon: From theory to experiment". *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, *78*, 732-749.
27. Pei, Y.; Zeng, X. C., "Probing the Planar Tetra-, Penta-, and Hexacoordinate Carbon in Carbon-Boron Mixed Clusters". *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2580-2592.
28. Collins, J. B.; Dill, J. D.; Jemmis, E. D.; Apeloig, Y.; Schleyer, P. v. R.; Seeger, R.; Pople, J. A., "Stabilization of planar tetracoordinate carbon". *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5419-5427.
29. Merino, G.; Mendez-Rojas, M. A.; Beltran, H. I.; Corminboeuf, C.; Heine, T.; Vela, A., "Theoretical Analysis of the Smallest Carbon Cluster Containing a Planar Tetracoordinate Carbon". *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16160-16169.
30. Pei, Y.; An, W.; Ito, K.; Schleyer, P. v. R.; Zeng, X. C., "Planar Pentacoordinate Carbon in CaI^{5+} : A Global Minimum". *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10394-10400.
31. Wang, L. S.; Boldyrev, A. I.; Li, X.; Simons, J., "Experimental Observation of Pentaatomic Tetracoordinate Planar Carbon-Containing Molecules". *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7681-7687.
32. Siebert, W.; Gunale, A., "Compounds containing a planar-tetracoordinate carbon atom as analogues of planar methane". *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 367 - 371.
33. Buchwald, S. L.; Lucas, E. A.; Davis, W. M., "A bimetallic zirconium complex containing an in-plane bridging aromatic ring". *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 397-398.
34. Gund, P.; Gund, T. M., "How many rings can share a quaternary atom?" *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4458-4465.
35. Liebman, J. F.; Greenberg, A., "A survey of strained organic molecules". *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 311-365.
36. Dodziuk, H.; Leszczynski, J.; Nowinski, K. S., "The Quest for a Planar and Pyramidal Carbon Atom. 3. Can a Tetrahedrally Coordinated Carbon Form a Nearly Linear C-C-C Bond Angle?" *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6860-6863.
37. McGrath, M. P.; Radom, L., "Alkapanes: a class of neutral hydrocarbons containing a potentially planar tetracoordinate carbon". *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3320-3321.
38. McGrath, M. P.; Radom, L.; Schaefer, H. F., "Bowlane: towards planar tetracoordinate carbon". *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4847-4850.
39. Fessner, W. D.; Sedelmeier, G.; Spurr, P. R.; Rihs, G.; Prinzbach, H., "'Pagodane': the efficient synthesis of a novel, versatile molecular framework". *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4626-4642.
40. Kenny, J. P.; Krueger, K. M.; Rienstra-Kiracofe, J. C.; Schaefer, H. F., " C_5H_4 : Pyramidane and Its Low-Lying Isomers". *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 7745-7750.

41. Lewars, E., "Pyramidane: an ab initio study of the C₅H₄ potential energy surface". *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1998**, *423*, 173-188.
42. Lewars, E., "Pyramidane 2. Further computational studies: potential energy surface, basicity and acidity, electron-withdrawing and electron-donating power, ionization energy and electron affinity, heat of formation and strain energy, and NMR chemical shifts". *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2000**, *507*, 165-184.
43. Schulman, J. M.; Sabio, M. L.; Disch, R. L., "Structure and energetics of [4.4.4.4]fenestrane". *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 743-744.
44. Würthwein, E.-U.; Chandrasekhar, J.; Jenmis, E. D.; von Ragué Schleyer, P., "The [4.4.4.4]Fenestranses and [2.2.2.2]paddlane. Prospects for the realization of planar tetracoordinate carbon?" *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 843-846.
45. Luef, W.; Keese, R., "Angular Distortions at Tetracoordinate Carbon Planoid Distortions in α,α' -Bridged Spiro[4.4]nonanes and [5.5.5.5]Fenestranses". *Helv. Chim. Acta.* **1987**, *70*, 543-553.
46. Luef, W.; Keese, R., "Angular distortions at tetracoordinate carbon: planoid distortions in small spiroalkanes". *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1992**, *257*, 353-368.
47. Brunvoll, J.; Guidetti-Grept, R.; Hargittai, I.; Keese, R., "Synthesis and Electron-Diffraction Structure of all-*cis*-[5.5.5.5]Fenestrane". *Helv. Chim. Acta.* **1993**, *76*, 2838-2846.
48. Denmark, S. E.; Kramps, L. A.; Montgomery, J. I., "Synthesis of *cis,cis,cis,cis*-[5.5.5.5]-1-Azafenestrane". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4122-4125.
49. Denmark, S. E.; Montgomery, J. I., "Synthesis of *cis,cis,cis,cis*-[5.5.5.4]-1-Azafenestrane with Discovery of an Unexpected Dyotropic Rearrangement". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3732-3736.
50. Denmark, S. E.; Montgomery, J. I.; Kramps, L. A., "Synthesis, X-ray Crystallography, and Computational Analysis of 1-Azafenestranses". *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11620-11630.
51. Kuck, D.; Boegge, H., "Benzoannelated centropolyquinanes. 2. (all-*cis*)-Tetrabenzotetracyclo[5.5.1.0^{4,13}.0^{10,13}]tridecane, "fenestrindan"". *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8107-8109.
52. Rao, V. B.; George, C. F.; Wolff, S.; Agosta, W. C., "Synthetic and structural studies in the [4.4.4.5]fenestrane series". *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5732-5739.
53. Kuck, D., "Three-Dimensional Hydrocarbon Cores Based on Multiply Fused Cyclopentane and Indane Units: Centropolyindanes". *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4885-4925.
54. Deshpande, M. N.; Jawdosiuk, M.; Kubiak, G.; Venkatachalam, M.; Weiss, U.; Cook, J. M., "General approach for the synthesis of polyquinenes. 2. Synthesis of tetracyclo[5.5.1.0^{4,13}.0^{10,13}]tridecane-2,5,8,11-tetraene". *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4786-4788.
55. Fu, X.; Kubiak, G.; Zhang, W.; Han, W.; Gupta, A. K.; Cook, J. M., "General approach for the synthesis of polyquinenes via the Weiss reaction XV. Synthesis of the [5.5.5.5]fenestrane system via the aldol approach and studies directed toward the [5.5.6.6]fenestranses". *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1511-1524.
56. Kubiak, O.; Fu, X.; Gupta, A. K.; Cook, J. M., "General approach for the synthesis of polyquinenes via the weiss reaction XIII. Aldol approach to fenestranses". *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4285-4288.
57. Mehta, G.; Rao, K. S., "Transannulation route to the [5.5.5.7]-fenestrane ring system of laurenene". *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 425-427.
58. Dauben, W. G.; Walker, D. M., "Synthesis of [4.5.5.5]fenestrane and a [4.4.5.5]fenestrane derivative". *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 711-714.
59. Wiberg, K. B.; Furtek, B. L.; Olli, L. K., "Formation of bicyclo[2.2.0]hexane derivatives by the ring contraction of bicyclo[3.2.0]heptanones". *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7675-7679.

60. Wolff, S.; Venepalli, B. R.; George, C. F.; Agosta, W. C., "Some thermal and photochemical reactions of [4.4.4.5]fenestranses". *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6785-6790.
61. Wolff, S.; Agosta, W. C., "Short synthesis of tricyclo[4.2.0.0^{1,4}]octanes". *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4821-4825.
62. Rao, V. B.; Wolff, S.; Agosta, W. C., "Synthesis of methyl 1-methyltetracyclo[4.3.1.0^{3,10}.0^{8,10}]decane-7-carboxylate, a derivative of [4.4.4.5]fenestrane". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 293-294.
63. Rao, V. B.; Wolff, S.; Agosta, W. C., "Synthesis of [4.4.5.5]fenestrane". *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1549-1553.
64. Anciaux, A. J.; Hubert, A. J.; Noels, A. F.; Petiniot, N.; Teyssie, P., "Transition-metal-catalyzed reactions of diazo compounds. 1. Cyclopropanation of double bonds". *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 695-702.
65. Ye, T.; McKervey, M. A., "Organic Synthesis with α -Diazo Carbonyl Compounds". *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091-1160.
66. Pfenninger, A.; Roesle, A.; Keese, R., "Planarisierung von tetrakoordiniertem Kohlenstoffatom. Synthese des überbrückten all-*cis*-[5.5.5.5]Fenestrans 13-Oxapentacyclo[5.5.2.1^{1,7}0^{4,15}0^{10,15}]pentadecan-14-on". *Helv. Chim. Acta.* **1985**, *68*, 493-507.
67. Kuck, D., "By Cyclodehydration to Centropolyindanes: Development of a Novel Class of Indane Hydrocarbons with Three-dimensional Molecular Frameworks Using a Classical Synthetic Tool". *Synlett* **1996**, *10*, 949-965.
68. Kuck, D., "Benzoannellated Centropolyquinanes, 15. Benzoannellated Fenestranses with [5.5.5], [5.5.5.6], and [5.5.5.5] Frameworks: The Route from 1,3-Indandione to Fenestrindan". *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 409-425.
69. Fusco, C.; Fiorentino, M.; Dinoi, A.; Curci, R.; Krause, R. A.; Kuck, D., "Oxyfunctionalization of Non-Natural Targets by Dioxiranes. 2. Selective Bridgehead Dihydroxylation of Fenestrindane". *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8681-8684.
70. Kuck, D.; Schuster, A.; Krause, R. A., "Benzoannellated centropolyquinanes. Part IX. Synthesis and conformational behavior of fenestrindans (tetrabenzo[5.5.5.5]fenestranses) with four bridgehead substituents". *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3472-3475.
71. Seifert, M.; Kuck, D., "Naphtho-annellated [5.6.5]- and [6.5.5.5]fenestranses". *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13167-13180.
72. Tellenbröcker, J.; Kuck, D., "Extending the Chemistry of [5.5.5.5]Fenestranses - Eightfold Peripheral Functionalization of Fenestrindanes". *Eu. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 1483-1489.
73. Zhou, L.; Cao, X.-P.; Neumannb, B.; Stammlerb, H.-G.; Kuck, D., "Multiple Stille Cross-Coupling Reactions with Tribenzotriquinacenes and Fenestrindanes - En Route to Extended Convex/Concave and Saddle-Shaped Carbon Frameworks". *Synlett* **2005**, 2771-2775
74. Ramachary, D. B.; Anebouselvy, K.; Chowdari, N. S.; Barbas, C. F., "Direct Organocatalytic Asymmetric Heterodominic Reactions: The Knoevenagel/Diels-Alder/Epimerization Sequence for the Highly Diastereoselective Synthesis of Symmetrical and Nonsymmetrical Synthons of Benzoannellated Centropolyquinanes". *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5838-5849.
75. Bredenkötter, B.; Barth, D.; Kuck, D.; Kuck, D., "Synthesis and base-induced epimerization of *cis,cis,cis,trans*-tribenzo[5.5.5.6]fenestranses". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 847-848.
76. Bredenkötter, B.; Flörke, U.; Kuck, D., "Benzoannellated *cis,cis,cis,trans*-[5.5.5.6]Fenestranses: Syntheses, Base Lability, and Flattened Molecular Structure of Strained Epimers of the all-*cis* Series". *Chem. Eur. J* **2001**, *7*, 3387-3400.
77. Kuck, D.; Schuster, A.; Gestmann, D., "Centropentaindan: synthesis and some bridgehead transformations of a novel regular centropolyindan". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 609-610.

78. Kuck, D.; Schuster, A.; Gestmann, D.; Posteher, F.; Pritzkow, H., "Centropentaindan, a Fenestrane Bearing Five Mutually Fused Indan Units: Syntheses, Molecular Structure, and Bridgehead Substitution". *Chem. Eur. J* **1996**, *2*, 58-67.
79. Harig, M.; Kuck, D., "The First Centrohexasindane Bearing Twelve Functional Groups at Its Outer Molecular Periphery and Related Lower Veratrole-Derived Centropolyindanes". *Eu. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 1647-1655.
80. Kuck, D., "Centrohexasicyclic or K5 Molecules: Development of a Growing Family of Topologically Nonplanar Organic Compounds". *Liebigs Ann.* **1997**, *1997*, 1043-1057.
81. Kuck, D.; Schuster, A.; Paisdor, B.; Gestmann, D., "Benzoannelated centropolyquinanes. Part 21. Centrohexasindane: three complementary syntheses of the highest member of the centropolyindane family". *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 721 - 732.
82. Tellenbröcker, J.; Barth, D.; Neumann, B.; Stamm, H.-G.; Kuck, D., "Methoxy-substituted centrohexasindanes through the fenestrane route". *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 570-571.
83. Crimmins, M. T., "Synthetic applications of intramolecular enone-olefin photocycloadditions". *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1453-1473.
84. De Keukeleire, D.; He, S. L., "Photochemical strategies for the construction of polycyclic molecules". *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 359-380.
85. Crimmins, M. T.; Mascarella, S. W., "Intramolecular photocycloaddition-cyclobutane fragmentation: total synthesis of (+)-silphinene". *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3435-3438.
86. Crimmins, M. T.; Mascarella, S. W.; Bredon, L. D., "Intramolecular photocycloadditions: synthesis of sterically congested substituted [4.5.5.5] Fenestrans. Models for the total synthesis of laurenene and silphinene". *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 997-1000.
87. Keese, R., "Two Stereoisomeric [4.5.5.5]Fenestrans Formed by Intramolecular [2+2] Cycloaddition". *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 344-345.
88. Chappell, D.; Russell, A. T., "From α -cedrene to crinipellin B and onward: 25 years of the alkene-arene *meta*-photocycloaddition reaction in natural product synthesis". *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4409 - 4430.
89. Cornelisse, J., "The *meta* photocycloaddition of arenes to alkenes". *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 615-669.
90. McCullough, J. J., "Photoadditions of aromatic compounds". *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 811-860.
91. Wender, P. A.; deLong, M. A.; Wireko, F. C., "Novel Oxidative Rearrangement Product of the First *trans,cis,cis,cis*-[5.5.5.5]Fenestrane Derivative". *Acta Cryst. C* **1997**, *53*, 954-956.
92. Wender, P. A.; Dore, T. M.; deLong, M. A., "An arene-alkene photocycloaddition-radical cyclization cascade: The first syntheses of *cis,cis,cis,trans*-[5.5.5.5]-fenestrans". *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7687-7690.
93. Mani, J.; Cho, J.-H.; Astik, R. R.; Stamm, E.; Bigler, P.; Meyer, V.; Keese, R., "Photoreaction of (*RS,SR*)-3-Phenyl-6-hepten-2-ol. Benzene-Olefin Cycloadditions as a Synthetic Route to [5.5.5.5] Fenestrans. Part III". *Helv. Chim. Acta.* **1984**, *67*, 1930-1941.
94. Mani, J.; Keese, R., "Synthesis of 2,3-dimethyltetra-cyclo[5.5.1.0^{4,13}.0^{10,13}]trideca-2,5-dien-9-one, a new derivative of all-*cis*-[5.5.5.5]fenestrane". *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5697-5701.
95. Mani, J.; Schüttel, S.; Zhang, C.; Bigler, P.; Müller, C.; Keese, R., "Direct Formation of a Substituted [5.5.5.5]Fenestrane by Intramolecular Arene-Olefin Photocycloaddition". *Helv. Chim. Acta.* **1989**, *72*, 487-495.
96. Luyten, M.; Keese, R., "Planarisation of Tetracoordinate Carbon Atom. A Further Route of (all-*cis*-)[5.5.5.5]Fenestrane". *Helv. Chim. Acta.* **1984**, *67*, 2242-2245.

97. Luyten, M.; Keese, R., "Planoid distortions in bridged spirocompounds : Formation of (all-*cis*)-[5.5.5.5]fenestrane in the attempted synthesis of the (*cis,cis,cis,trans*)-isomer". *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1687-1691.
98. Keese, R.; Guidetti-Grept, R.; Herzog, B., "Synthesis of [5.5.5.5]fenestranses by Pd-catalyzed carbonylation-cyclisation". *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1207-1210.
99. Park, K. H.; Chung, Y. K., "The Pauson-Khand-Type Reaction Catalyzed by Transition Metal Nanoparticles". *Synlett* **2005**, *4*, 545-559.
100. Smit, W. A.; Buhanjuk, S. M.; Simonyan, S. O.; Shashkov, A. S.; Struchkov, Y. T.; Yanovsky, A. I.; Caple, R.; Gybin, A. S.; Anderson, L. G.; Whiteford, J. A., "An efficient protocol for the synthesis of fenestrane derivatives". *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2105-2108.
101. Thommen, M.; Gerber, P.; Keese, R., "Synthesis of a [5.5.5.5]fenestrane via Pauson-Khand reaction". *Chimia* **1991**, *45*, 21-24.
102. Thommen, M.; Veretenov, A. L.; Guidetti-Grept, R.; Keese, R., "The Tandem Pauson-Khand Reaction". *Helv. Chim. Acta.* **1996**, *79*, 461-476.
103. van der Waals, A.; Keese, R., "Synthesis of a [5.5.5.5]fenestredione via tandem Pauson-Khand tetracyclisation". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 570-571.
104. Son, S. U.; Yoon, Y. A.; Choi, D. S.; Park, J. K.; Kim, B. M.; Chung, Y. K., "Dicobalt Octacarbonyl Catalyzed Carbonylated Cycloaddition of Triynes to Functionalized Tetracycles". *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1065-1067.
105. Kim, D. H.; Son, S. U.; Chung, Y. K.; Lee, S.-G., "Catalytic one-pot synthesis of [5.5.5.6]fenestrane systems via a dicobalt octacarbonyl-catalyzed tandem cycloaddition of dienediynes". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2002**, 56-57.
106. Son, S. U.; Park, K. H.; Chung, Y. K., "Sequential Actions of Cobalt Nanoparticles and Palladium(II) Catalysts: Three-Step One-Pot Synthesis of Fenestranses from an Enyne and an Alkyne Diester". *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6838-6839.
107. Adam, W.; Kliem, U.; Peters, E.-M.; Peters, K.; von Schnering, H. G., "Preparative vis-laser photochemistry. Qinghaosu-type 1,2,4-Trioxanes by molecular oxygen trapping of paterno-büchi triplet 1,4-diradicals derived from the bicyclic enol lactones Delta1,6- and Delta 1,10-2-oxabicyclo[4.4.0]decen-2-one and *p*-benzoquinone". *Journal für Praktische Chemie* **1988**, *330*, 391-405.
108. Ding, B.; Keese, R.; Stoeckli-Evans, H., "First Synthesis and Structure of a Tetraazasilafenestrane ". *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 375-376.
109. Guidetti-Grept, R.; Herzog, B.; Debrunner, B.; Siljegovic, V.; Keese, R.; Frey, H.-M.; Hauser, A.; König, O.; Lüthi, S.; Birrer, J.; Nyffeler, D.; Förtsch, M.; Bürgi, H.-B., "A [5.5.5.5]Fenestrane Derivative". *Acta Cryst. C* **1995**, *51*, 495-497.
110. Hirschi, D.; Luef, W.; Gerber, P.; Keese, R., "Synthesis and Structure of [4.5.5.5]Fenestranses (= tetracyclo[5.4.1.0^{4,12}.0^{9,12}]dodecanes)". *Helv. Chim. Acta.* **1992**, *75*, 1897-1908.
111. Luyten, M.; Keese, R., "All-*cis*-[5.5.5.5]fenestrane". *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 390-391.
112. Stapersma, J.; Rood, I. D. C.; Klumpp, G. W., "5-Tetracyclo[3.3.0.0^{2,4}.0^{3,6}]oct-7-enyl carbene; an attempted synthesis of a [4.4.4.4]fenestrane derivative : Properties of deltacyclenyldiene and barbaralyldiene". *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3051-3058.
113. Thommen, M.; Keese, R.; Förtsch, M., "A *cis,trans,cis,trans*-[4.5.5.5]Fenestrane Derivative". *Acta Cryst. C* **1996**, *52*, 2051-2053.
114. Venugopal, D.; Agosta, W. C., "Cation, carbene, and radical centers in a [4.4.4.5]Fenestrane". *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6757-6762.

115. Brinker, U. H.; Schrievers, T.; Xu, L., "Carbene rearrangements. Part 36. Intramolecular reactions of diazocyclobutanes. Synthesis of trans-tricyclo[5.1.0.0^{1,3}]octane [[3.5.4]fenestrane]". *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8609-8611.
116. 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*, 800-806.
117. Kakiuchi, K.; Ue, M.; Tsukahara, H.; Shimizu, T.; Miyao, T.; Tobe, Y.; Odaira, Y.; Yasuda, M.; Shima, K., "Novel rearrangement of 5,6-disubstituted bicyclo[4.2.0]octan-2-ones with aluminum chloride. Application to total synthesis of (+)-5-oxosilphiperfol-6-ene and (+)-silphiperfol-6-ene". *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3707-3712.
118. Kakiuchi, K.; Ue, M.; Wakaki, I.; Tobe, Y.; Odaira, Y.; Yasuda, M.; Shima, K., "Acid-catalyzed rearrangements of [4.3.2]- and [3.3.3]propellanes, tricyclo[4.3.2.0^{1,5}]undecanes, and tricyclo[6.3.0.0^{1,5}]undecanes". *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 281-287.
119. Rao, Y. K.; Nagarajan, M., "Formal total synthesis of (+)-silphinene via radical cyclization". *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5678-5683.
120. Tzvetkov, N. T.; Arndt, T.; Mattay, J., "Synthesis of angularly fused cyclopentanoids and analogous tricycles via photoinduced ketyl radical/radical anion fragmentation-cyclization reactions". *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10497-10510.
121. Deshpande, M. N.; Wehrli, S.; Jawdosiuik, M.; Guy, J. T.; Bennett, D. W.; Cook, J. M.; Depp, M. R.; Weiss, U., "Formation of the tetracyclo[5.4.2.0^{2,6}.0^{2,9}]tridecane ring system by a novel transannular aldolization reaction". *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2436-2444.
122. Hoeve, W. T.; Wynberg, H., "Synthetic approaches to planar carbon". *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2925-2930.
123. Thornton, P. D.; Burnell, D. J., "A Pauson-Khand and Ring-Expansion Approach to the Aquariene Ring System". *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3195-3198.
124. Grieco, P. A.; Brandes, E. B.; McCann, S.; Clark, J. D., "Water as a solvent for the Claisen rearrangement: practical implications for synthetic organic chemistry". *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5849-5851.
125. Wang, J.; Thommen, M.; Keese, R., "A Substituted *cis,trans,cis,cis*-[4.5.5.5]Fenestrene". *Acta Cryst. C* **1996**, *52*, 2311-2313.
126. Brown, C. A.; Ahuja, V. K., "P-2 nickel catalyst with ethylenediamine, a novel system for highly stereospecific reduction of alkynes to *cis*-olefins". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 553 - 554.
127. Brown, C. A.; Ahuja, V. K., "Catalytic hydrogenation. VI. Reaction of sodium borohydride with nickel salts in ethanol solution. P-2 Nickel, a highly convenient, new, selective hydrogenation catalyst with great sensitivity to substrate structure". *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2226-2230.
128. Brown, C. A., "Catalytic hydrogenation. V. Reaction of sodium borohydride with aqueous nickel salts. P-1 nickel boride, a convenient, highly active nickel hydrogenation catalyst". *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1900-1904.
129. Brown, H. C.; Brown, C. A., "New, Highly Active Metal Catalysts for the Hydrolysis of Borohydride". *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1493-1494.
130. Brown, H. C.; Brown, C. A., "A New Convenient Technique for the Hydrogenation of Unsaturated Compounds". *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1495-1495.
131. Brown, H. C.; Brown, C. A., "A Simple Preparation of Highly Active Platinum Metal Catalysts for Catalytic Hydrogenation". *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1494-1495.

132. Gensler, W. J.; Bruno, J. J., "Synthesis of Unsaturated Fatty Acids. Positional Isomers of Linoleic Acid". *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1254-1259.
133. Wakamatsu, K.; Okuda, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H., "Palladium-catalyzed Ketone Synthesis from Acyl Chloride and Organoaluminum Reagents". *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1985**, *58*, 2425-2426
134. Sato, F.; Ishikawa, H.; Sato, M., "Cp₂TiCl₂-Catalyzed Grignard exchange reactions with acetylenes. A convenient method for preparation of *E*-alkenyl Grignard reagents". *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 85-88.
135. Wei, L.-L.; Wei, L.-M.; Pan, W.-B.; Leou, S.-P.; Wu, M.-J., "Selective reduction of alkynes catalyzed by palladium acetate with sodium methoxide as the hydride source". *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1979-1981.
136. Alonso, F.; Osante, I.; Yus, M., "Highly Stereoselective Semihydrogenation of Alkynes Promoted by Nickel(0) Nanoparticles". *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 305-308.
137. Alonso, F.; Osante, I.; Yus, M., "Highly selective hydrogenation of multiple carbon-carbon bonds promoted by nickel(0) nanoparticles". *Tetrahedron* **2007**, *63*, 93-102.
138. Choi, J.; Yoon, N. M., "An excellent nickel boride catalyst for the *cis*-selective semihydrogenation of acetylenes". *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1057-1060.
139. Yoon, N. M.; Park, K. B.; Lee, H. J.; Choi, J., "The semihydrogenation of acetylenes over Pd catalyst on BER in the presence of CsI". *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8527-8528.
140. Liang, Y.; Xie, Y. X.; Li, J. H., "Modified Palladium-Catalyzed Sonogashira Cross-Coupling Reactions under Copper-, Amine-, and Solvent-Free Conditions". *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 379-381.
141. Capperucci, A.; Degl'Innocenti, A.; Dondoli, P.; Nocentini, T.; Reginato, G.; Ricci, A., "Acetylenic silyl ketone as polysynthetic equivalent of useful building blocks in organic synthesis". *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6267-6276.
142. Lai, M. T.; Li, D.; Oh, E.; Liu, H. W., "Inactivation of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase by a metabolite of hypoglycin: characterization of the major turnover product and evidence suggesting an alternative flavin modification pathway". *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1619-1628.
143. Geoffroy, P.; Carre, M.-C.; Caubere, P.; Ianelli, S.; Nardelli, M., "A Simple Synthesis of a New Family of Polycyclic Oxygen Containing Heterocycles". *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 65-69.
144. Ratcliffe, A. J.; Fraser-Reid, B., "Oxidative hydrolysis of conformationally restrained pent-4-enyl glycosides: formation of N-acetyl- α -D-glucopyranosylamines". *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 1805 - 1810.
145. Voll, R. J.; Fronczek, F. R.; Vargas, D.; Younathan, E. S., "Synthesis and X-ray crystal and solution structures of 2,5-anhydro-3,4-O-(1,2-ethanediyl)-mannitol: a locked 4T3 furanose conformer". *Carbohydr. Res.* **1992**, *230*, 213-222.
146. Molander, G. A.; Cormier, E. P., "Ketyl-Allene Cyclizations Promoted by Samarium(II) Iodide". *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2622-2626.
147. Bader, S. J.; Snapper, M. L., "Intramolecular [2+2] Photocycloaddition/Thermal Fragmentation: Formally "Allowed" and "Forbidden" Pathways toward 5-8-5 Ring Systems". *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1201-1205.
148. Balci, M., "Bicyclic endoperoxides and synthetic applications". *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 91-108.
149. Frimer, A. A., "The reaction of singlet oxygen with olefins: the question of mechanism". *Chem. Rev.* **1979**, *79*, 359-387.
150. Kearns, D. R., "Physical and chemical properties of singlet molecular oxygen". *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 395-427.

151. Sevin, F.; McKee, M. L., "Reactions of 1,3-Cyclohexadiene with Singlet Oxygen. A Theoretical Study". *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4591-4600.
152. Turro, N. J.; Chow, M.-F.; Ito, Y., "Autoxidation of ketenes. Diradicaloid and zwitterionic mechanisms of reactions of triplet molecular oxygen and ketenes". *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5580-5582.
153. Zhao, D. C.; Allen, A. D.; Tidwell, T. T., "Preparation and reactivity of persistent and stable silyl-substituted bisketenes". *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10097-10103.
154. Bartlett, P. D.; Banavali, R., "Spontaneous oxygenation of cyclic olefins. Effects of strain". *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6043-6050.
155. Meijer, E. W.; Wynberg, H., "1,2-dioxetanes as chemiluminescent intermediates in the triplet oxygen oxygenation of olefins". *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 785-788.
156. Turro, N. J.; Ramamurthy, V.; Liu, K.-C.; Krebs, A.; Kemper, R., "Reaction of strained acetylenes with molecular oxygen. A novel chemiluminescent reaction, evidence for a dioxetene, and a mechanism for thermal generation of singlet oxygen". *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6758-6761.
157. Krebs, A.; Kemper, R.; Kimling, H.; Klaska, K.-H.; Klaska, R., "Isolierbare Cyclobutadiene, III Reaktion eines durch sterische Effekte stabilisierten Cyclobutadiens mit Sauerstoff". *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, *1979*, 473-483.
158. Krebs, A.; Schmalstieg, H.; Jarchow, O.; Klaska, K.-H., "Isolierbare cyclobutadiene, IV. - Reaktionen von singulett- und triplett-sauerstoff mit einem isolierbaren cyclobutadien. Eine dioxetan-dioxetanumlagerung". *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3171-3174.
159. Johansson, E.; Skramstad, J., "Air oxidation of an isoindene: formation of isobenzofuran and acetone". *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3752-3754.
160. Seip, M.; Brauer, H. D., "Endoperoxide formation of helianthrene with triplet molecular oxygen. A spin-forbidden reaction". *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4486-4490.
161. Chou, C.-H.; Trahanovsky, W. S., "Reaction of Furan-Based o-Quinodimethanes with Triplet Oxygen. Formation of Cyclic Peroxides,1". *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5449-5451.
162. Barton, D. H. R.; Haynes, R. K.; Leclerc, G.; Magnus, P. D.; Menzies, I. D., "New reactions of triplet oxygen which avoid the spin barrier". *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 2055-2065.
163. Schneider, C.; Boeglin, W. E.; Yin, H.; Porter, N. A.; Brash, A. R., "Intermolecular Peroxyl Radical Reactions during Autoxidation of Hydroxy and Hydroperoxy Arachidonic Acids Generate a Novel Series of Epoxidized Products". *Chem. Res. Toxicol.* **2008**, *21*, 895-903.
164. Wijeratne, E. M. K.; Liu, M. X.; Kantipudi, N. B.; Brochini, C. B.; Gunatilaka, A. A. L.; Canfield, L. M., "Synthesis and preliminary biological evaluation of β -carotene and retinoic acid oxidation products". *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7875-7879.
165. Schwartz, N. N.; Blumbergs, J. H., "Epoxidations with *m*-Chloroperbenzoic Acid". *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1976-1979.
166. Leyhane, A. J.; Snapper, M. L., "Functionalized Oxepines via Fragmentation of Highly Strained Epoxides". *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5183-5186.
167. Anet, F. A. L.; Yavari, I., "The conformations of 1,3,5- and 1,3,6-cyclooctatriene". *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4221-4224.
168. Hulot, C.; Blond, G.; Suffert, J., "Synthesis of [4.6.4.6]Fenestradienes and [4.6.4.6]Fenestrenes Based on an 8π - 6π -Cyclization-Oxidation Cascade". *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5046-5047.

Chapitre IV

Synthèse de cyclooctatriènes

La science consiste à passer d'un étonnement à un autre.

Aristote

1. Synthèse de cyclooctatriènes fusionnés 7-4-8

1.1. Synthèse des substrats

La synthèse des substrats comportant un cycle à 7 chaînons est plus longue que celle des substrats avec un cycle à 6 chaînons (Schéma IV.1).¹ Le dibromocarbène, formé *in situ* à partir de *t*-BuOK et de CHBr₃ dans le pentane, réagit quantitativement, à température ambiante, avec le cyclohexène commercial pour donner le système bicyclique **90** comportant un *gem*-dibromocyclopropane.² En présence de AgNO₃, de NaOAc et d'acide acétique concentré, ce *gem*-dibromocyclopropane se réarrange avec extension de cycle pour donner l'acétate de 2-bromocyclohept-2-ényle correspondant **91** avec un excellent rendement.² La déprotection de l'acétate est effectuée en présence de LiOH dans un mélange THF/H₂O 1/1, et conduit à l'alcool allylique **92**. L'oxydation de ce composé par du PCC à température ambiante permet finalement d'obtenir la 2-bromocyclohept-2-én-1-one **93**.

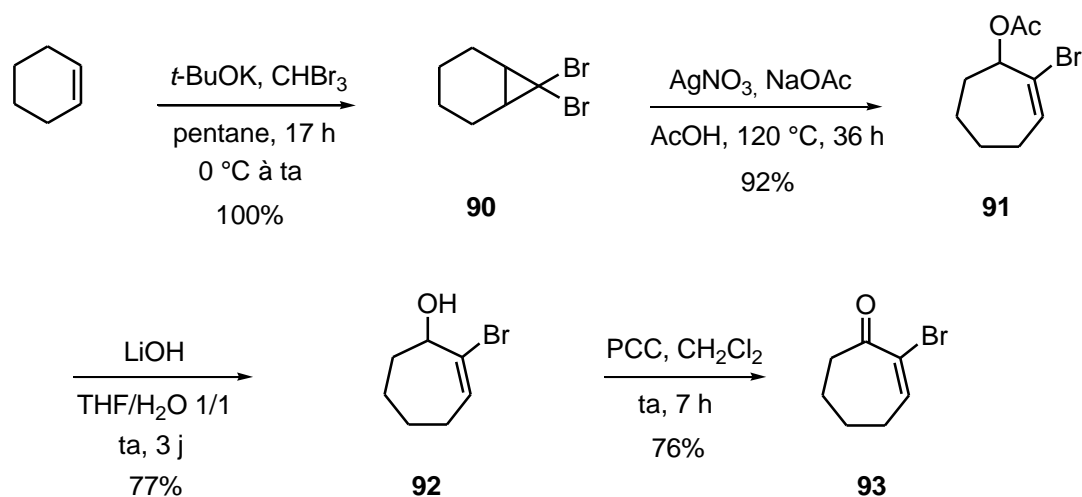


Schéma IV.1. Préparation de la 2-bromocyclohept-2-én-1-one **93**

Les diols sont ensuite synthétisés selon le même mode opératoire que pour les diols comportant un cycle à 6 atomes de carbone. L'addition de la solution de 2-bromocyclohept-2-én-1-one **93** à la solution du lithien formé *in situ* à partir de l'alcool propargylique diprotégé **2** dans le THF à -78 °C conduit à un mélange des deux alcools diastéréoisomères (Schéma IV.2). Ces acétals intermédiaires ne sont pas isolés mais directement déprotégés en présence de PPTS dans le MeOH, conduisant au mélange de diastéréoisomères *anti* **94a** et *syn* **94b** séparés par chromatographie.

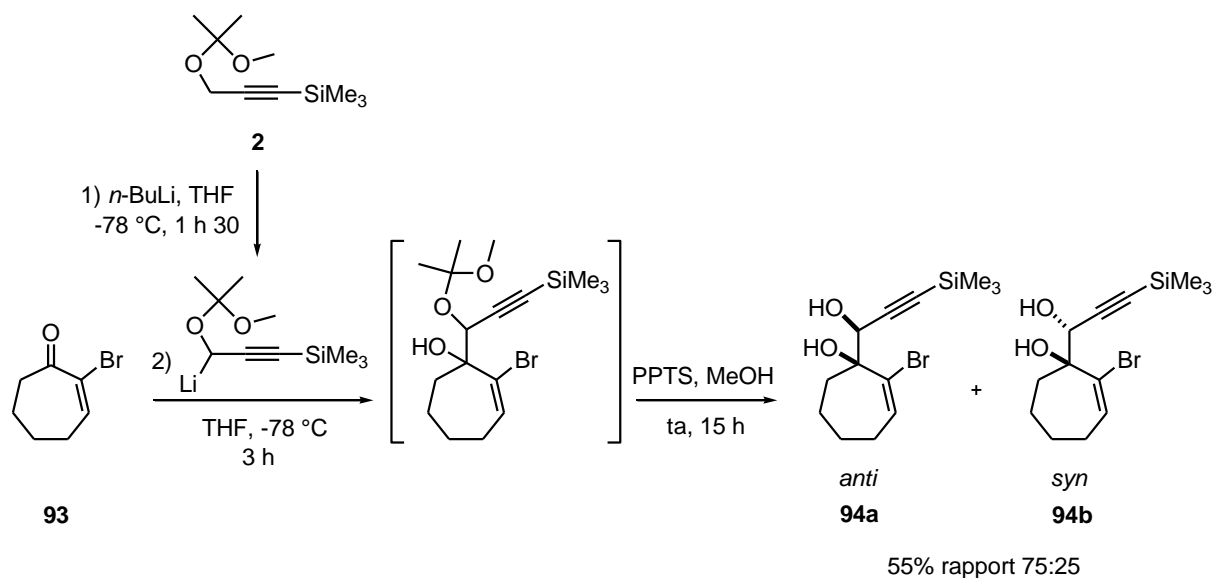
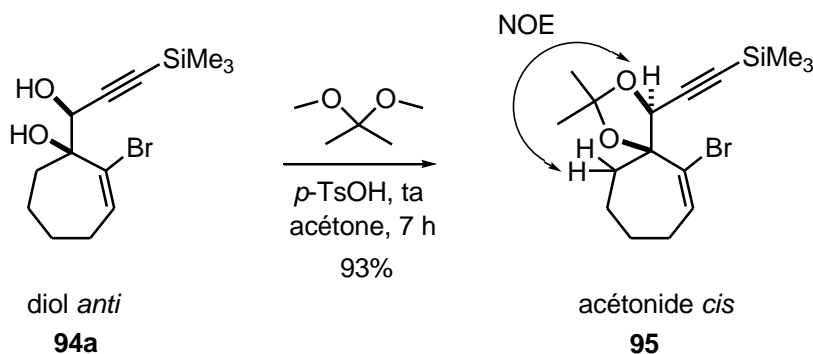
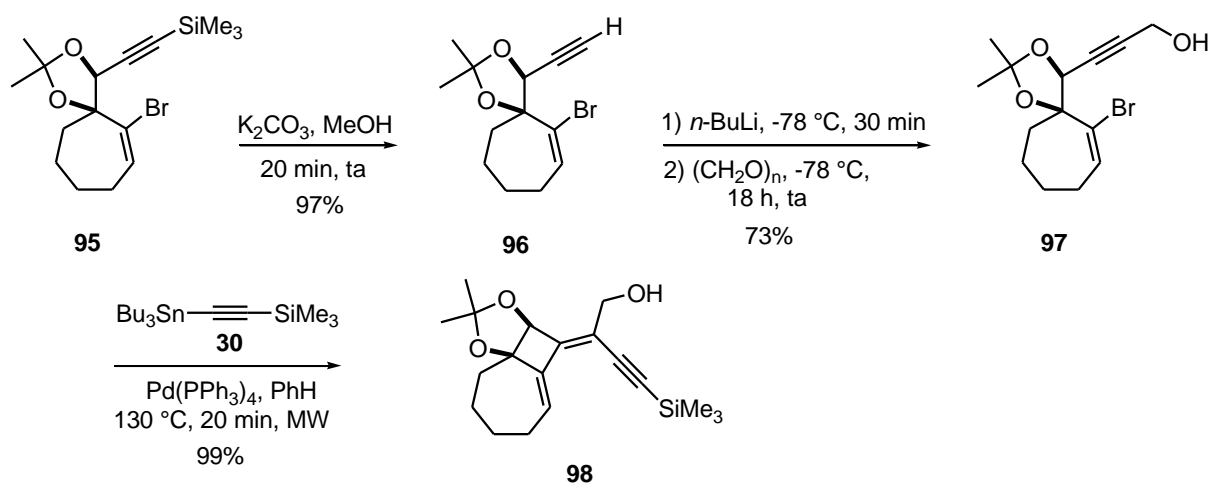


Schéma IV.2. Synthèse des substrats de départ

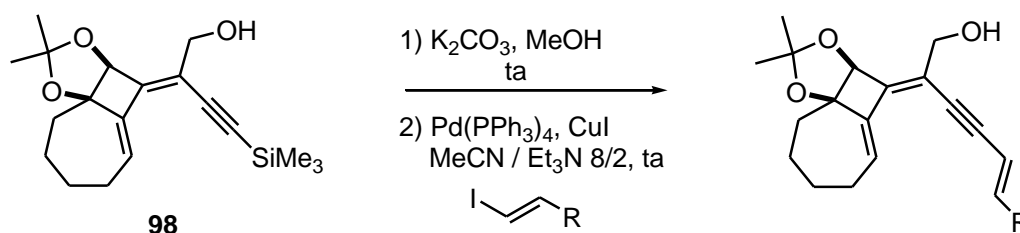
Comme effectué précédemment pour les composés avec le cycle à 6 chaînons, la stéréochimie relative des substrats est confirmée par une expérience NOESY du dioxolane *cis* **95**, qui montre l'existence d'une corrélation entre le proton propargylique et les deux protons β adjacents du cycle (Schéma IV.3).

Schéma IV.3. Détermination de la configuration relative du dioxolane *cis* **95** par effet NOE

La désilylation du composé **95** conduit ensuite au composé **96**, lequel est ensuite métallé de façon à réagir avec le paraformaldéhyde pour donner l'alcool propargylique **97** (Schéma IV.4). La réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivie du couplage de Stille avec l'acétylène stannane silylé **30** permet d'obtenir le composé **98** sous la forme d'un système bicyclique 7-4, avec un excellent rendement.

Schéma IV.4. Synthèse de l'alcyne silylé **98**

Les triénynes sont ensuite synthétisés selon la méthode en deux étapes développée dans le chapitre précédent, par désilylation de l'alcyne **98** puis couplage de Sonogashira avec les différents iodures de vinyles (Tableau IV.1).



Entrées	R	Iodure de vinyle utilisé	Triényne formé	Rendement
1		34	100	81%
2		47	101	86%
3		49	102	85%
4		51	103	81%
5	CH ₂ OH	52	104	32-37%
6	(CH ₂) ₅ CH ₃	17	105	84%
7	CH ₂ CH ₂ Ph	99	106	79%

Tableau IV.1. Synthèse des triénynes

Dès la fin de la réaction, de l'éthanolamine est ajoutée et la solution est mise sous agitation pendant au minimum 1 h avant de faire l'extraction. Les triénynes désirés sont obtenus avec des

rendements très satisfaisants, sauf dans le cas du triényne **104** avec le groupement CH₂OH (entrée 5). En effet, malgré plusieurs tentatives, le rendement de la formation de ce triényne varie toujours entre 32 et 37%. Le triényne **106** est synthétisé à partir de l'iodure de vinyle **99** (entrée 7), préparé par hydroalumination avec du DIBAL-H du 1-(but-3-ynyl)benzène commercial, puis iodation avec I₂ selon la méthode développée par Zweifel (Schéma IV.5).^{3,4}

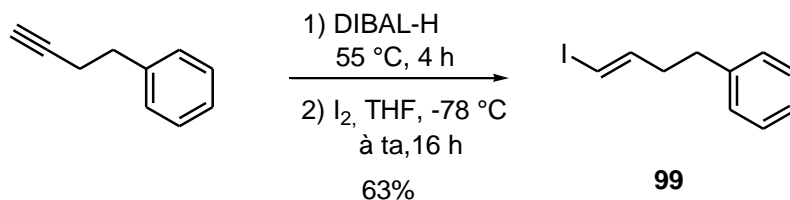


Schéma IV.5. Préparation de l'iodure de vinyle **99**

1.2. Synthèse des cyclooctatriènes fusionnés 7-4-8

1.2.1. Premiers résultats expérimentaux

Lorsque le triényne **100** est soumis aux conditions réactionnelles de semi-hydrogénation, cette fois le cyclooctatriène **107** est formé, et non le [4.6.4.7]fenestradiène (Schéma IV.6). Ce polycycle fusionné 7-4-8 est isolé avec 77% de rendement, stable à la chromatographie sur silice traitée avec 5% de Et₃N. Sa structure est élucidée suite à l'analyse des spectres RMN 1D et 2D (¹H, ¹³C, COSY, NOESY, HSQC et HMBC), du spectre de masse et IR.

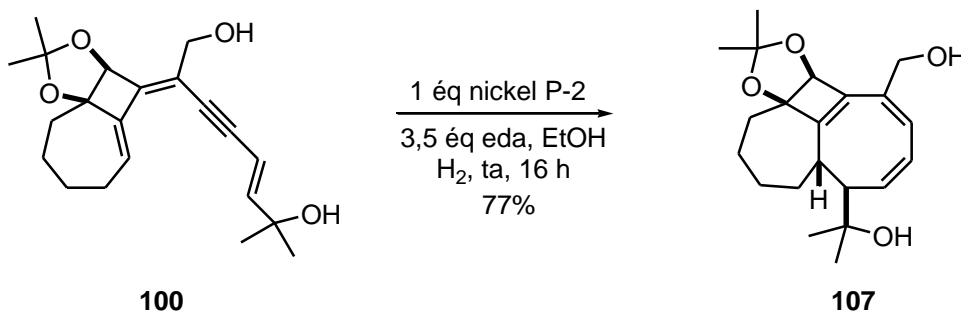


Schéma IV.6. Formation du système polycyclique **107**

On peut ainsi constater que la stéréochimie de l'hydrogène et du diméthylcarbinol (en rouge) dans le nouveau composé **107** est la même que celle observée dans le cyclooctatriène **88**, et inversée par rapport à celle du [4.6.4.6]fenestradiène **38** (Figure IV.1).

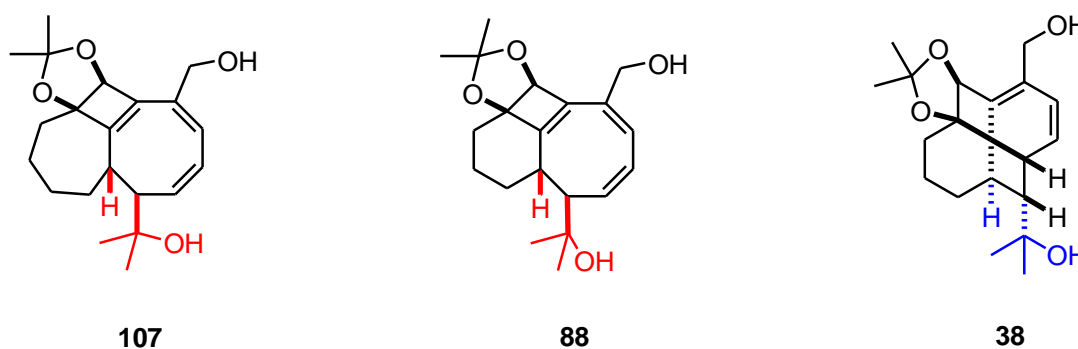


Figure IV.1. Stéréochimie de l'hydrogène et du diméthylcarbinol

Dans ce cas, contrairement à la synthèse des [4.6.4.6]fenestradiènes, l'électrocyclisation ultérieure à 6 électrons π n'a pas lieu. Le cyclooctatriène **107** est très stable. Même en chauffant ce composé thermiquement à 55 °C pendant 1 h 30, ou sous irradiation micro-ondes pendant 15 min à 110 °C, le [4.6.4.7.]fenestradiène n'est pas obtenu (Schéma IV.7).

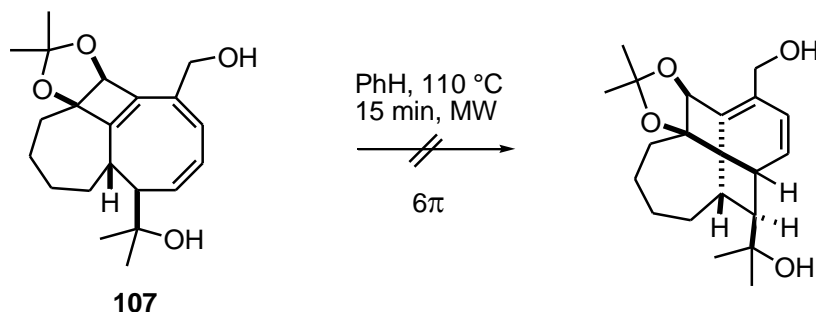


Schéma IV.7. Chauffage du composé **107** dans le but d'obtenir un [4.6.4.7]fenestradiène

1.2.2. Confirmation de la structure

Des monocristaux sont obtenus à température ambiante par diffusion et évaporation lente de *n*-heptane dans une solution de benzène contenant le composé **107**, ce qui permet de confirmer la structure par un cliché de diffraction de RX (Figure IV.2a).

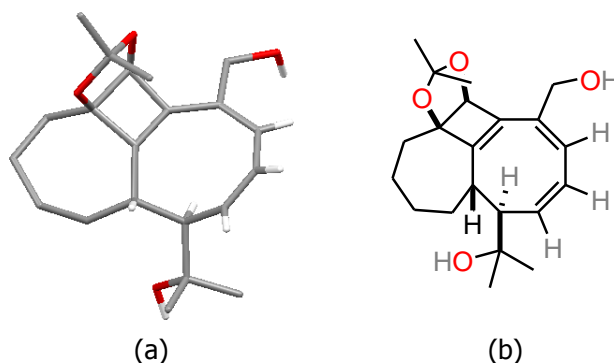


Figure IV.2. Cliché de diffraction de RX (a) et stéréochimie (b)

La majorité des hydrogènes est omise par souci de clarté

La stéréochimie des carbones asymétriques est confirmée (Figure IV.2b). Ce cliché de diffraction de RX du cyclooctatriène **107** permet ainsi de confirmer la stéréochimie de l'hydrogène et du diméthylcarbinol, similaire à celle du cyclooctatriène **88** et inversée par rapport à celle du [4.6.4.6]fenestradiène **38** (Figure IV.2b).

Il est également possible de voir la conformation des cycles à 7 et à 8 atomes de carbone (Figure IV.3a), représentés en vert et en violet. Le cycloheptane est dans une conformation chaise légèrement twistée (Figure IV.3b). Le cyclooctatriène est dans une conformation bateau twisté (Figure IV.3c).

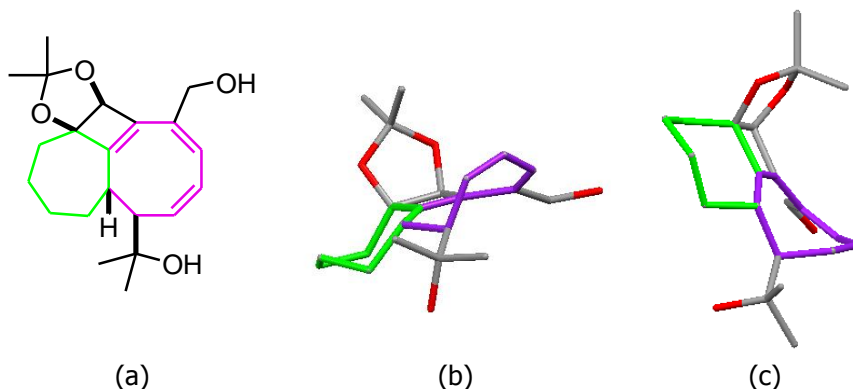


Figure IV.3. Représentation de la conformation des cycles à 7 et à 8 atomes de carbone (a) sous différents angles (b) et (c). Les hydrogènes sont omis par souci de clarté

1.2.3. Mécanisme postulé

Un mécanisme peut être postulé (Schéma IV.8).

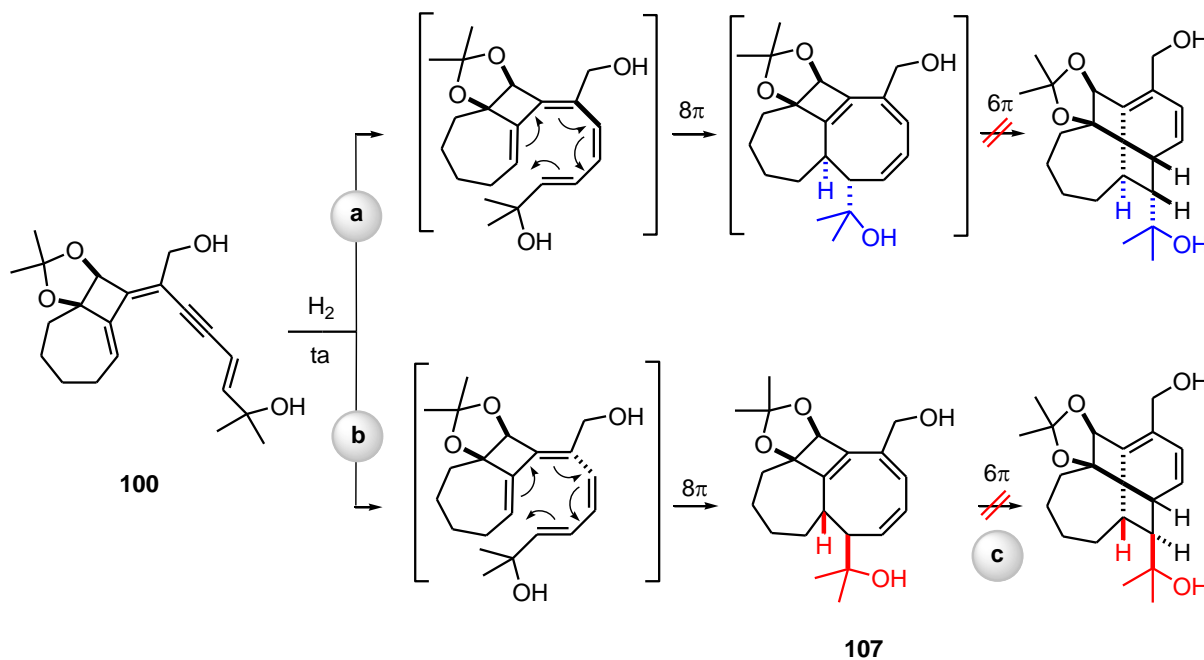
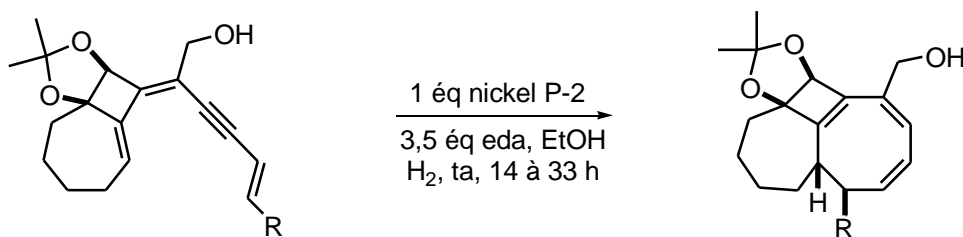


Schéma IV.8. Mécanisme postulé conduisant au cyclooctatriène **107**

Deux états de transition hélicoïdaux lors de l'électrocyclisation conrotatoire à 8 électrons π du tétraène sont envisageables, avec la partie diénique acyclique située au dessus (Schéma IV.8a) ou en dessous (Schéma IV.8b) du système bicyclique 7-4. Le cyclooctatriène stable **107** ne subit pas d'électrocyclisation 6 π conduisant au [4.6.4.7]fenestradiène (Schéma IV.8c). Une explication détaillée de ces mécanismes sera donnée dans le chapitre V.

1.2.4. Synthèse de cyclooctatriènes

Les différents triénynes préparés sont placés dans les conditions réactionnelles optimisées de semi-hydrogénation, pour obtenir finalement les cyclooctatriènes souhaités (Tableau IV.2).



Entrées	R	Triényne utilisé	Cyclooctatriène formé	Rendement
1		101	108a/108b	81%
2		102	109	81%
3		103	110	88%
4	CH ₂ OH	104	111	59%
5	(CH ₂) ₅ CH ₃	105	112	63%
6	CH ₂ CH ₂ Ph	106	113	76%

Tableau IV.2. Synthèse des cyclooctatriènes

Lors de la semi-hydrogénation du triényne **101** (entrée 1), deux composés sont isolés : 27% du composé **108a** et 54% du diastéréoisomère **108b** (Schéma IV.9).

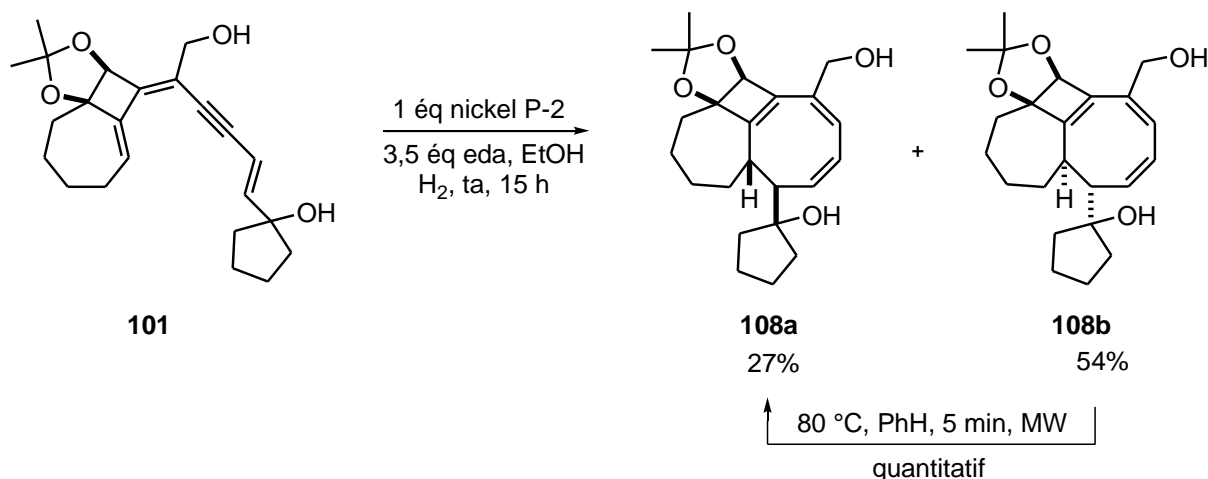


Schéma IV.9. Formation des deux isomères

Dans ce cas, il y a passage par les deux états de transition hélicoïdaux lors de l'électrocyclisation conrotatoire à 8 électrons π du tétraène. Le composé **108b** se réarrange rapidement à température ambiante pour donner le composé **108a**, par une cascade « rétro- $8\pi/8\pi$ ». Quand le composé **108b** est chauffé sous irradiation micro-ondes à 80 °C pendant 5 min dans du benzène, ce produit se réarrange totalement pour donner le composé **108a** attendu, avec un rendement final de 81%.

Dans le cas de l'hydrogénation des autres triénynes (entrées 2 à 6), seul les cyclooctatriènes attendus sont isolés.

1.3. Intérêt de ces cyclooctatriènes fusionnés 7-4-8

D'après une étude de la littérature, il n'existe qu'une seule classe de produits naturels comportant des cycles à 7 et à 8 chaînons fusionnés. Ces composés présentent un squelette de type schisanartane (Figure IV.4a).⁵ Il s'agit des micrandilactones A (Figure IV.4b) et D-G,^{5, 6} des lancifodilactones B-E et G,^{7, 8} des henridilactones A-D,⁹ ainsi que des rubriflorins A-J,^{10, 11} isolées récemment par l'équipe de Sun à partir de quatre espèces de *Schisandra* : *S. micrantha*, *S. lancifolia*, *S. henryi* var. *yunnanensis* et *S. rubriflora*. Comme évoqué dans le chapitre I, cette plante est utilisée dans la médecine traditionnelle chinoise pour le traitement des lombagos et autres traumatismes. Il est également à souligner que la lancifodilactone G et les rubriflorins A-C ont montré une activité anti-HIV.

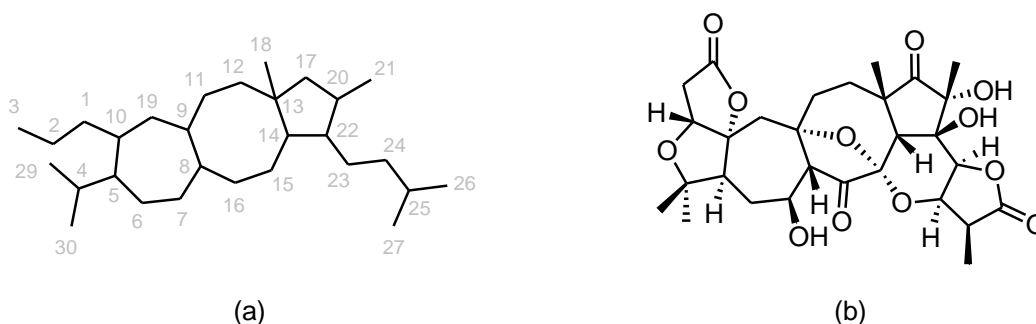


Figure IV.4. Squelette de type schisanartane (a) et micrandilactone A (b)

A notre connaissance, il n'existe que peu d'exemples de synthèses de cycles à 7 et à 8 chaînons fusionnés. A titre d'exemples, de tels composés ont notamment été préparés par réaction de Claisen, par cyclisation radicalaire ou de Prins, mais aussi via une réaction avec des carbènes de Fischer ou une double réaction de Wittig.

Dans leurs travaux en vue de la synthèse totale de la micrandilactone A, Chen et ses collaborateurs ont ainsi rapporté cette année la synthèse du système bicyclique fusionné 7-8 par un réarrangement de Claisen, suivie d'une oxydation de l'alcool formé (Schéma IV.10).¹²

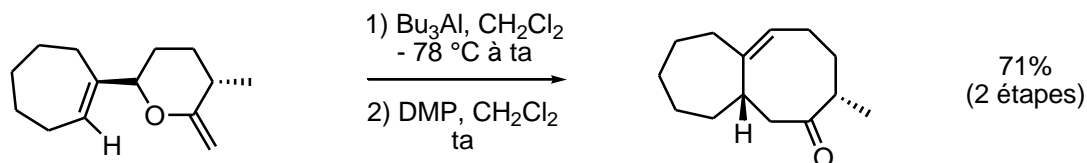


Schéma IV.10. Synthèse du système bicyclique fusionné 7-8 selon Chen

Le groupe de Dowd a montré la synthèse d'un composé bicyclique du même type par extension de cycle radicalaire d'un bicyclic 4-8, dans des conditions $\text{AIBN}/\text{Bu}_3\text{SnH}$ (Schéma IV.11).^{13, 14} Plus récemment, l'équipe de Banerjee a également présenté une cyclisation de type radicalaire pour la synthèse de cycles à 7 et à 8 chaînons fusionnés.¹⁵

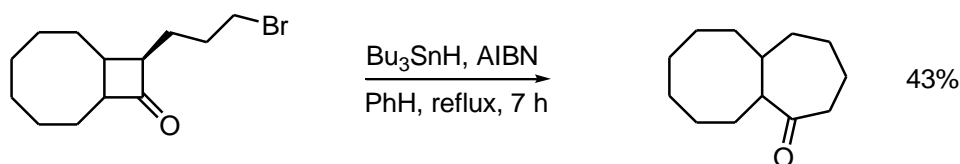


Schéma IV.11. Extension de cycle radicalaire par Dowd

Cho et ses collaborateurs ont opté pour une cyclisation de type Prins pour leur synthèse d'oxabicycles en présence de TMSOTf à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Schéma IV.12).¹⁶ Dans cette synthèse, un intermédiaire cyclique de type oxonium est généré, qui subit ensuite la réaction clé de cyclisation. L'équipe de Barluenga a également synthétisé des oxabicycles, en utilisant des complexes de carbènes de Fischer.¹⁷

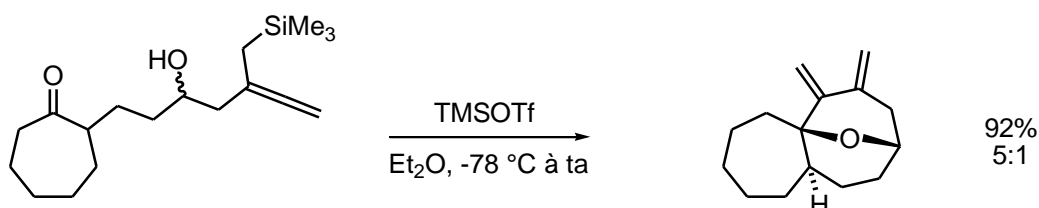


Schéma IV.12. Méthode de synthèse d'oxabicycles selon Cho

En 1966, le groupe de Breslow a envisagé la synthèse d'un cyclooctatétracycloheptatriène par une double réaction de Wittig, avec un rendement modeste (Schéma IV.13).¹⁸

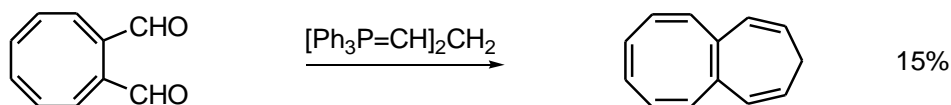


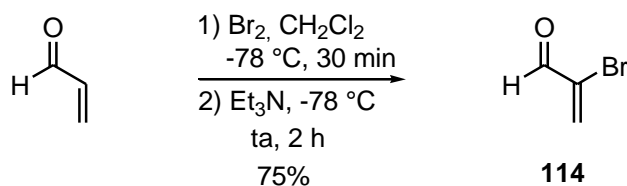
Schéma IV.13. Synthèse d'un cyclooctatétracycloheptatriène par Breslow

Le petit nombre de synthèses de ces molécules bicycliques décrites dans la littérature met en valeur l'intérêt de notre méthode, qui permet d'obtenir de tels systèmes hautement fonctionnalisés, avec de bons rendements.

2. Synthèse de cyclooctatriènes fusionnés 4-8

2.1. Essais de synthèse à partir de diols acycliques ($R = H$)

Le 2-bromoacryaldéhyde **114** est synthétisé en suivant un mode opératoire décrit récemment par l'équipe de Nicolaou, par une réaction « one pot » de dibromation puis débromation à partir de l'acroléine commerciale (Schéma IV.14).¹⁹

Schéma IV.14. Préparation du 2-bromoacryaldéhyde **114**

Ce produit est très sensible et doit être utilisé rapidement après sa préparation pour avoir de meilleurs résultats.

Les diols *anti* **115a** et *syn* **115b** sont préparés selon le mode opératoire précédemment décrit pour les autres diols *anti* et *syn*. L'addition de la solution de 2-bromoacryaldéhyde **114** dans du THF à la solution du lithien formé *in situ* à partir de l'alcool propargylique diprotégé **2** à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans le THF conduit à un mélange des deux alcools diastéréoisomères (Schéma IV.15). Ces acétals intermédiaires sont directement déprotégés en présence de PPTS dans le MeOH, pour aboutir au mélange de diastéréoisomères *anti* **115a** et *syn* **115b** séparables par chromatographie.

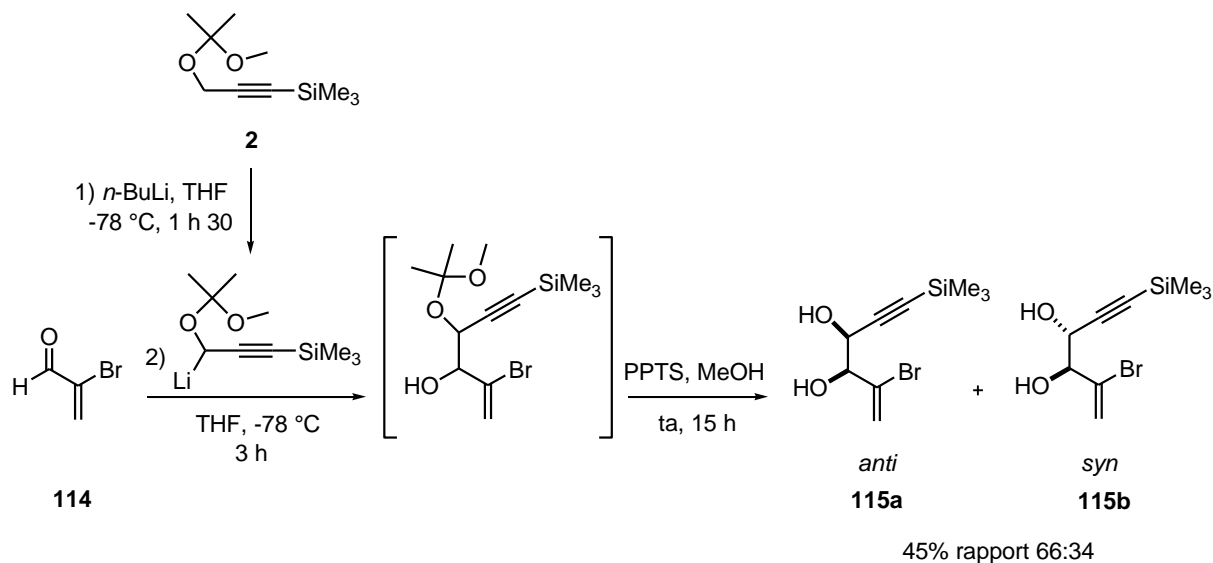


Schéma IV.15. Synthèse des substrats de départ

La configuration relative des diols *anti* **115a** et *syn* **115b** est déterminée par des expériences NOESY sur les dérivés **116** et **117** protégés respectivement sous la forme des dioxolanes *cis* et *trans* (Schéma IV.16).

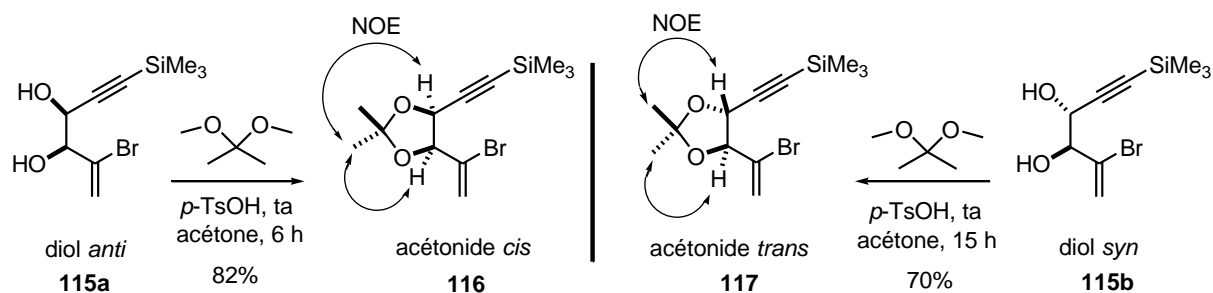


Schéma IV.16. Détermination des configurations relatives des diols par effet NOE

Dans le cas de l'acétone *cis* **116**, l'effet NOE révèle une corrélation entre chaque hydrogène au pied du dioxolane avec un seul méthyle du dioxolane : les deux hydrogènes sont bien en relation *cis*. En revanche, pour l'acétone *trans* **117**, l'effet NOE est différent : chaque hydrogène au pied du dioxolane a une corrélation avec un méthyle différent du dioxolane. Ces deux signaux s'expliquent par une stéréochimie *trans* des hydrogènes.

Le composé **118** est ensuite obtenu par désilylation du composé **116**, puis une métallation suivie de l'ajout de paraformaldéhyde permet d'obtenir l'alcool propargylique **119** (Schéma IV.17). La réaction suivante n'est malheureusement pas efficace : le composé **120** issu de la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivie du couplage de Stille avec l'acétylène-stannane silylé **30** est obtenu avec 24% de rendement, en présence d'un mélange de composés non identifiables. La réaction effectuée à partir des diols **115a** et **116** conduit également à des résultats similaires.

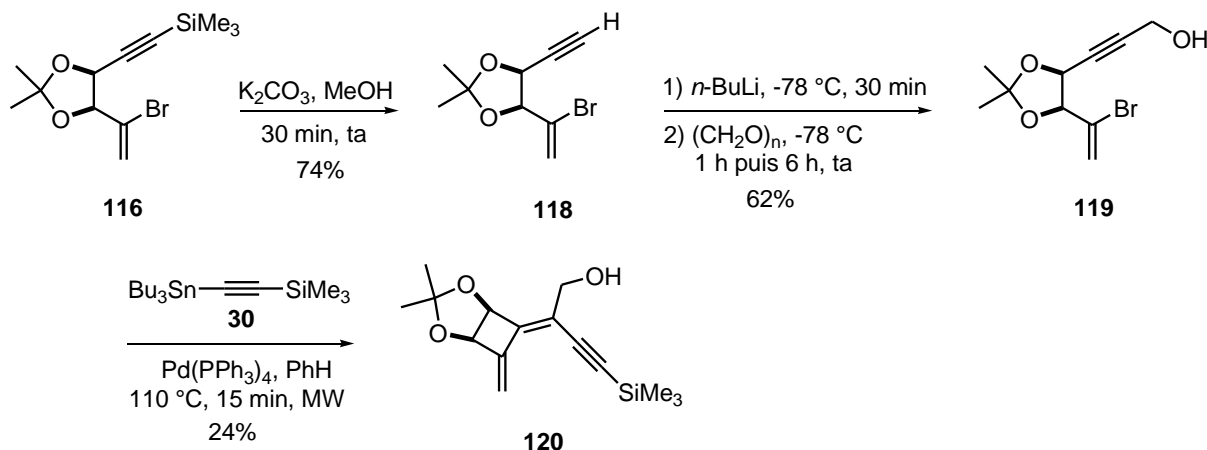


Schéma IV.17. Synthèse du composé **119** puis cyclisation 4-*exo*-dig suivie de couplage de Stille

De façon prévisible, l'utilisation du composé **117** conduit bien au composé **121** issu du couplage de Stille direct avec l'acétylène-stannane silylé **30** (Schéma IV.18).

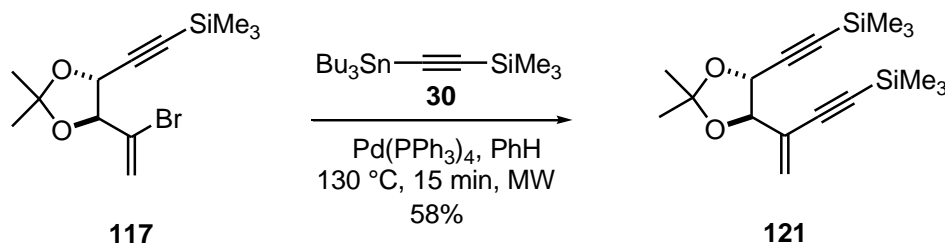


Schéma IV.18. Couplage de Stille direct à partir du composé **117**

Ces résultats non attendus nous ont contraints à envisager d'autres substrats acycliques, et nous avons opté pour le *trans* cinnamaldéhyde au lieu de l'acroléine comme produit de départ.

2.2. Synthèse à partir de diols acycliques ($R = Ph$)

2.2.1. Synthèse des substrats

Les modes opératoires évoqués auparavant sont utilisés pour ces substrats. L'addition électrophile de dibrome sur le *trans* cinnamaldéhyde commercial, suivie de l'élimination d'acide bromohydrique après l'ajout d'une base conduit aux stéréoisomères α -bromés cinnamiques **122a** et **122b** avec un rendement de 84% (Schéma IV.19).^{20, 21} L'addition rapide de Et₃N entraîne la formation du produit cinétique (*E*) **122a**. Ces conditions réactionnelles permettent ainsi de ne pas former uniquement le produit thermodynamique (*Z*) **122b**, le rapport entre les formes *E* et *Z* étant de 1/1. Après séparation

par chromatographie, le composé (*E*) **122a** est rapidement engagé dans la réaction suivante, car il s'isomérisé en quelques heures vers le produit thermodynamique (*Z*) **122b**.

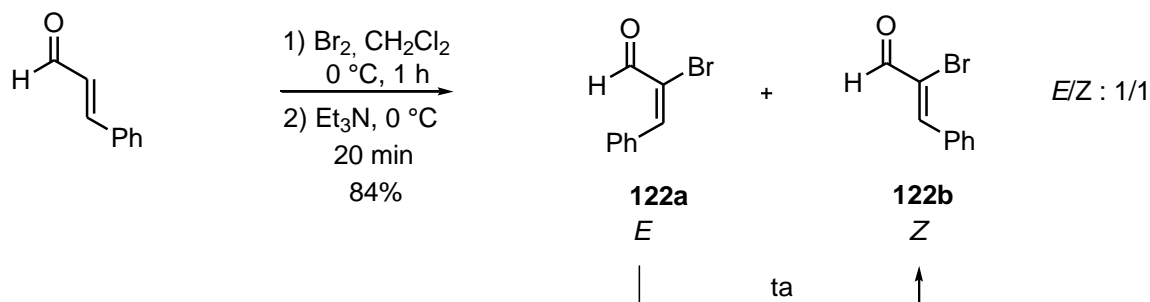


Schéma IV.19. Préparation des stéréoisomères α -bromés cinnamiques **122a** et **122b**

L'addition de la solution du composé α -bromé cinnamique **122a** à la solution du lithien formé *in situ* à partir de l'alcool propargylique diprotégé **2** dans le THF à -78°C conduit à un mélange des deux alcools diastéréoisomères (Schéma IV.20). Ces acétals intermédiaires sont directement déprotégés en présence de PPTS dans le MeOH. Le mélange de diastéréoisomères *anti* **123a** et *syn* **123b** obtenus est séparé par chromatographie.

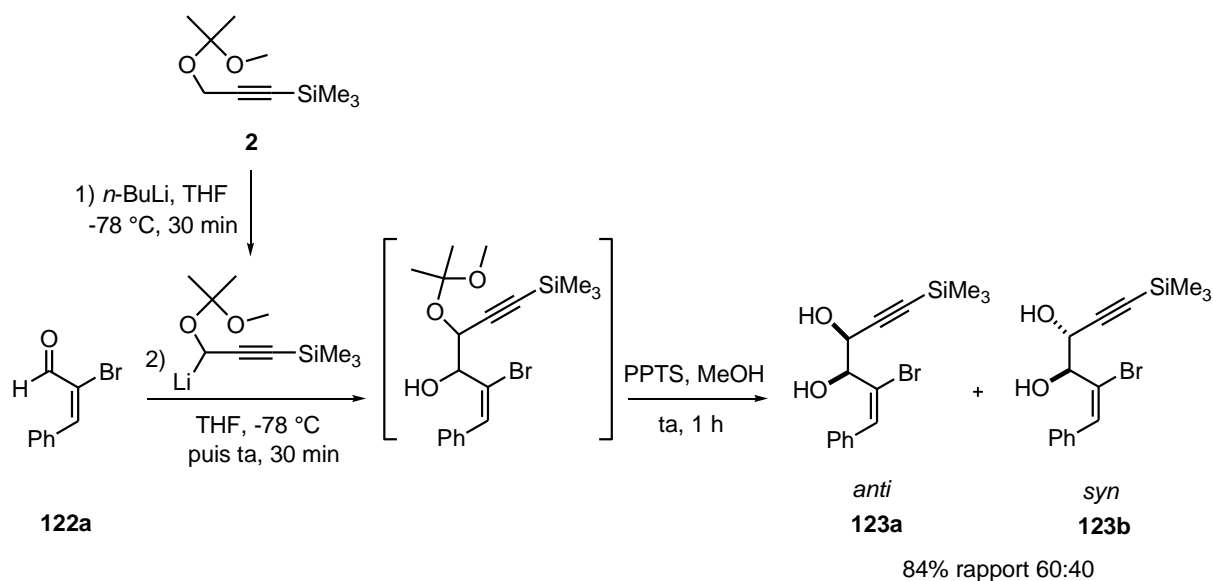


Schéma IV.20. Synthèse des substrats de départ

La configuration relative du diol *anti* **123a** est également confirmée par une expérience NOESY sur le dérivé **124** protégé sous la forme du dioxolane *cis* (Schéma IV.21). L'effet NOE révèle bien une corrélation entre chaque hydrogène au pied du dioxolane avec un seul méthyle du dioxolane.

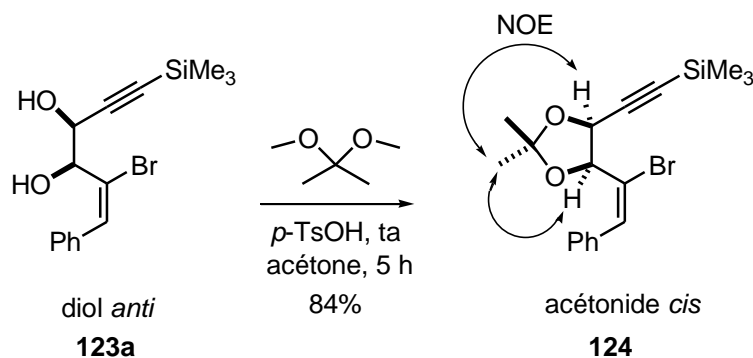


Schéma IV.21. Détermination de la configuration relative de l'acétonide **124** par effet NOE

La désilylation du composé **124** conduit à l'alcyne vrai **125**, lequel est ensuite métallé afin de réagir avec le paraformaldéhyde pour obtenir l'alcool propargylique **126** (Schéma IV.22). Ce composé est engagé dans la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivie du couplage de Stille avec l'acétylène stannane silylé **30**, pour former le composé **127** attendu.

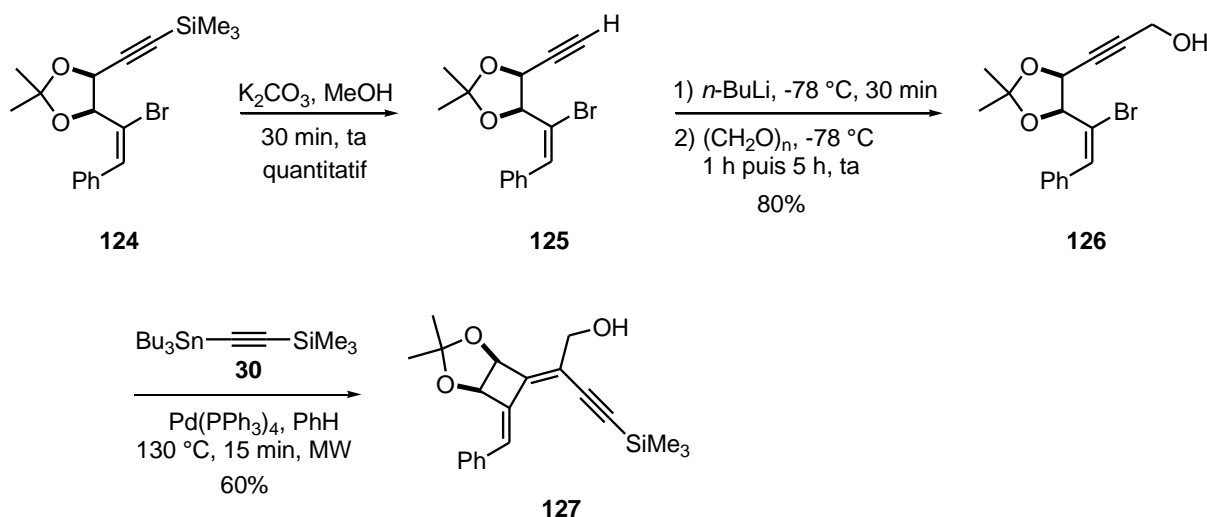
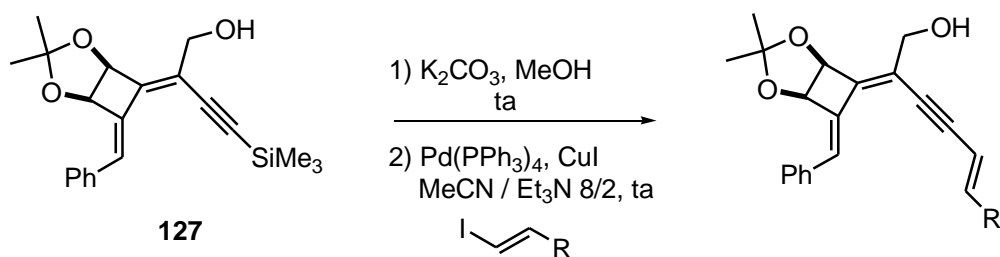


Schéma IV.22. Synthèse du diényne **127** attendu

Les triénynes sont synthétisés selon la méthode en deux étapes développée dans le chapitre antérieur, par désilylation de l'alcyne **127** puis couplage de Sonogashira avec les différents iodures de vinyles (Tableau IV.3).



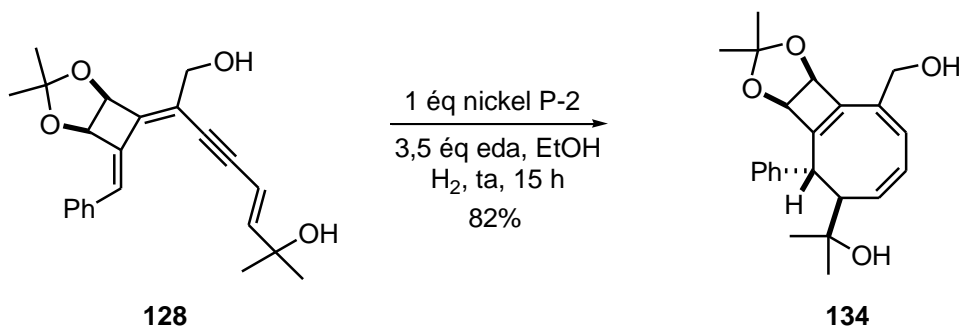
Entrées	R	Iodure de vinyle utilisé	Triényne formé	Rendement
1		34	128	79%
2		47	129	76%
3		49	130	74%
4		51	131	70%
5	$(CH_2)_5CH_3$	17	132	77%
6	CH_2CH_2Ph	99	133	78%

Tableau IV.3. Synthèse des triénynes

2.2.2. Synthèse des cyclooctatriènes fusionnés 4-8

2.2.2.1. Premiers résultats expérimentaux

La semi-hydrogénation du triényne acyclique **128** est effectuée et, comme dans le cas du triényne comportant un cycle à 7 chaînons, le cyclooctatriène **134** est formé avec 82% de rendement (Schéma IV.23). Ce polycycle fusionné 4-8 est stable à la chromatographie sur silice traitée avec 5% de Et_3N , mais est isolé avec des traces d'impuretés inséparables, même par recristallisation. Sa structure est déterminée grâce à l'étude des spectres RMN 1D et 2D (1H , ^{13}C , COSY, NOESY, HSQC et HMBC), du spectre de masse et IR.

Schéma IV.23. Formation du système polycyclique **134**

La stéréochimie de l'hydrogène et du diméthylcarbinol (en rouge) dans le nouveau cyclooctatriène **134** est la même que celle observée dans les cyclooctatriènes **107** et **88**, et inversée par rapport à celle du [4.6.4]fenestradiène **38** (Figure IV.5).

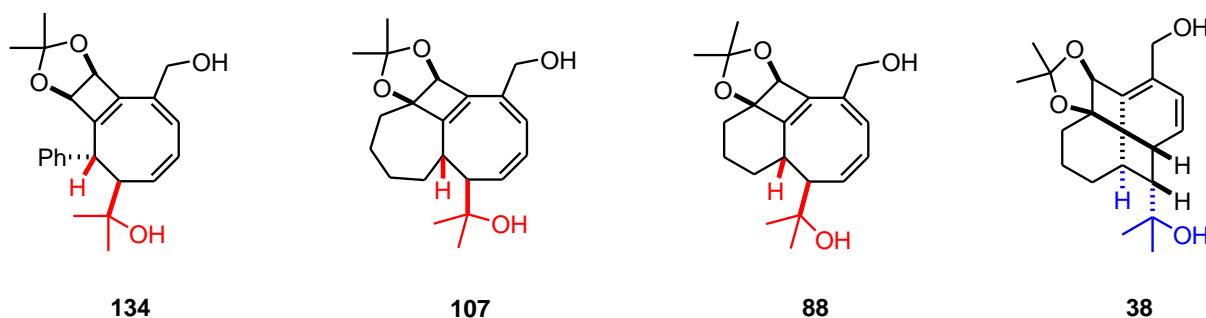


Figure IV.5. Stéréochimie de l'hydrogène et du diméthylcarbinol

Dans ce cas, comme dans la synthèse des cyclooctatriènes 7-4-8, l'électrocyclisation ultérieure à 6 électrons π n'a pas lieu. Le cyclooctatriène **134** est aussi très stable. Le chauffage à 130 °C pendant 15 min sous irradiation micro-ondes ne permet pas d'obtenir le [4.6.4]fenestradiène (Schéma IV.24).

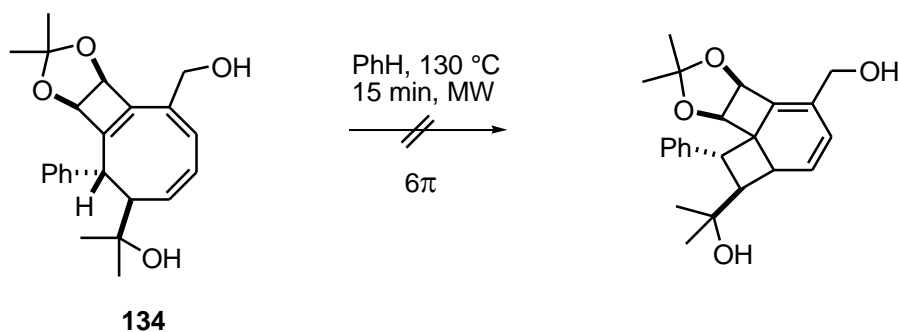


Schéma IV.24. Chauffage du composé **134** dans le but d'obtenir un [4.6.4]fenestradiène

2.2.2.2. Confirmation de la structure

Des monocristaux sont obtenus à température ambiante dans un tube de cristallisation par diffusion et évaporation lente de *n*-heptane dans une solution de chlorobenzène contenant le composé **134**. Ceci permet de confirmer la structure supposée par un cliché de diffraction de RX (Figure IV.6).

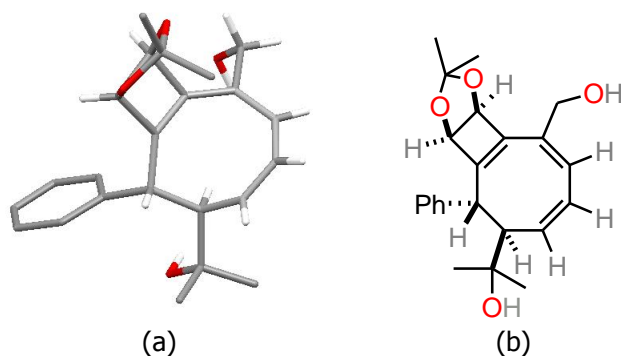


Figure IV.6. Cliché de diffraction de RX (a) et stéréochimie (b)

La majorité des hydrogènes est omise par souci de clarté

Ce cliché de diffraction de RX du cyclooctatriène **134** permet ainsi de vérifier la stéréochimie supposée de l'hydrogène et du diméthylcarbinol, similaire à celle des cyclooctatriènes **88** et **107** et inversée par rapport à celle du [4.6.4]fenestradiène **38** (Figure IV.6b). Le cyclooctatriène, représenté en violet, est dans une conformation de type bateau twisté (Figure IV.7a et b).

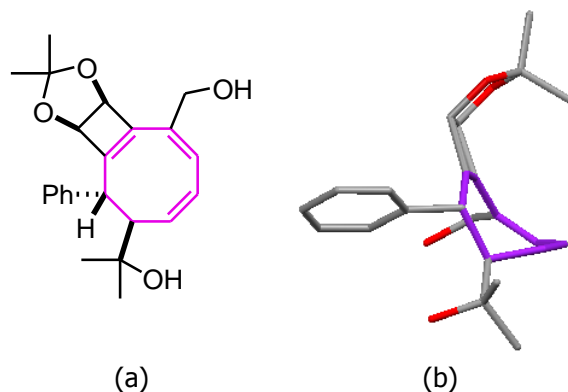


Figure IV.7. Représentation de la conformation du cyclooctatriène (a) et (b)
Les hydrogènes sont omis par souci de clarté

2.2.2.3. Mécanisme postulé

Un mécanisme peut être postulé (Schéma IV.25). Il y aurait passage par un seul état de transition hélicoïdal lors de l'électrocyclisation conrotatoire 8π du tétraène.

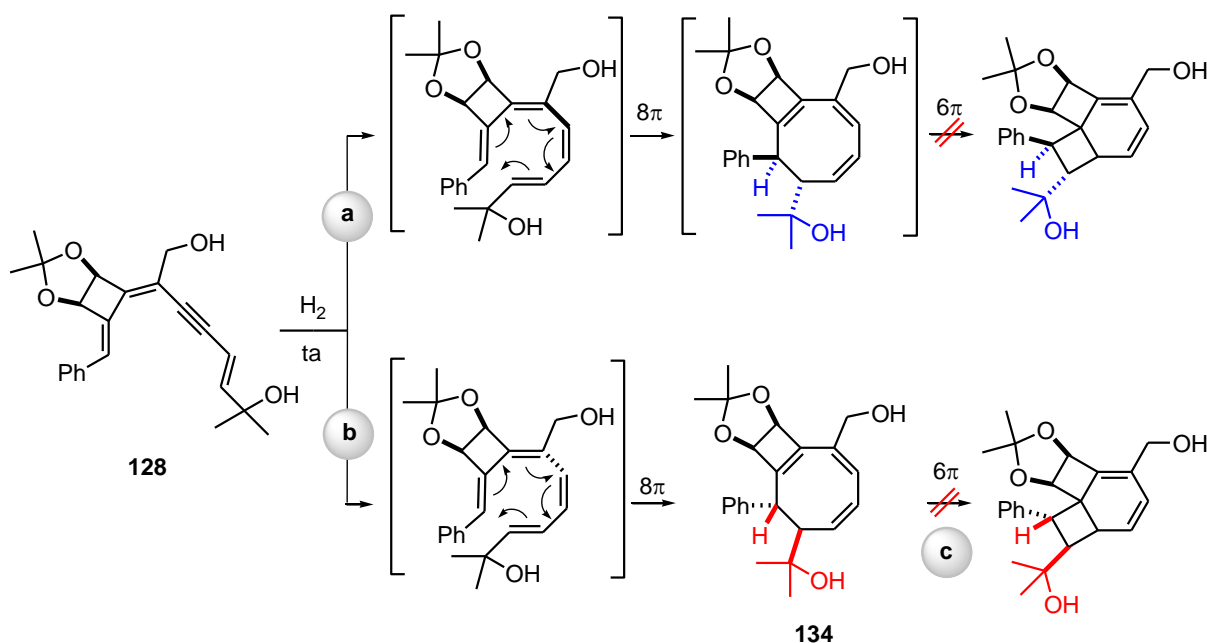


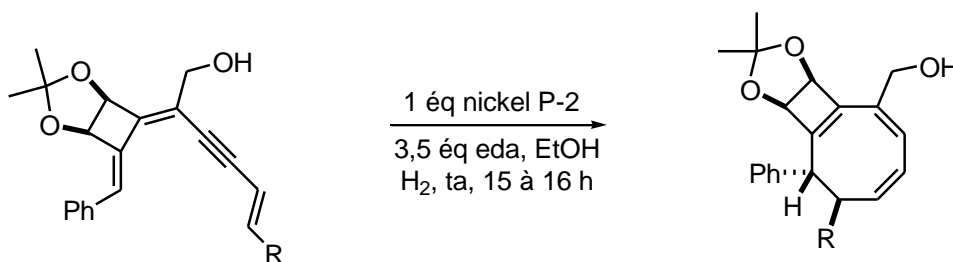
Schéma IV.25. Voie conduisant au cyclooctatriène **134** (b)

L'état de transition hélicoïdal avec la partie diénique acyclique située au dessus du cyclobutane n'est pas observé (Schéma IV.25a). Il n'y a donc pas formation du cyclooctatriène qui subirait une électrocyclisation 6π pour conduire à un [4.6.4]fenestradiène. L'état de transition hélicoïdal considéré est celui avec la partie diénique acyclique située en dessous du cyclobutane (Schéma IV.25b). Cela

conduit au cyclooctatriène stable **134**, qui ne subit pas d'électrocyclisation 6π conduisant au [4.6.4]fenestradiène, même en chauffant (Schéma IV.25c).

2.2.2.4. Synthèse de cyclooctatriènes

La semi-hydrogénation des différents triénynes préparés conduit finalement aux autres cyclooctatriènes souhaités (Tableau IV.4). Ces cyclooctatriènes sont également isolés en présence de traces d'impuretés inséparables, malgré plusieurs tentatives de purification par chromatographie ou par recristallisation.



Entrées	R	Triényne utilisé	Cyclooctatriène formé	Rendement ^a
1		129	135	73%
2		130	136	63%
3		131	137	64%
4	(CH ₂) ₅ CH ₃	132	138	58%
5	CH ₂ CH ₂ Ph	133	139	79%

Tableau IV.4. Synthèse des cyclooctatriènes. ^a Les rendements sont inférieurs à ceux indiqués en raison d'impuretés inséparables

2.2.3. Intérêt de ces cyclooctatriènes fusionnés 4-8

Après étude de la littérature, il s'avère que la synthèse des systèmes bicycliques fusionnés 4-8 est plus souvent rapportée que celle des molécules comportant des cycles à 7 et à 8 chaînons fusionnés. Ces composés ont été préparés par cycloaddition [2+2], et des synthèses par contraction de cycle ou par cyclisation de diazocétone ont également été décrites. Le plus souvent, les composés bicycliques formés servent d'intermédiaires pour la synthèse de cycles moyens ou d'autres composés plus complexes. Les dérivés de cyclobutane sont en effet souvent utilisés en synthèse organique, car le cyclobutane peut être facilement clivé en raison de sa tension de cycle.²²

A titre d'exemples, plusieurs équipes ont rapporté la synthèse de molécules comportant des cycles à 4 et à 8 chaînons fusionnés par photocycloaddition [2+2] entre le cyclooctène et l'anhydride maléique (Schéma IV.26a),²³ par cycloaddition [2+2] entre un alcène et un allène (Schéma IV.26b),²⁴ entre un alcène et un cétène (Schéma IV.26c),²⁶⁻³² entre un éther d'énol et un diester α,β -insaturé (Schéma IV.26d),³³ et finalement entre un éther d'énol silylé et un ester α,β -insaturé (Schéma IV.26e).³⁴⁻³⁶

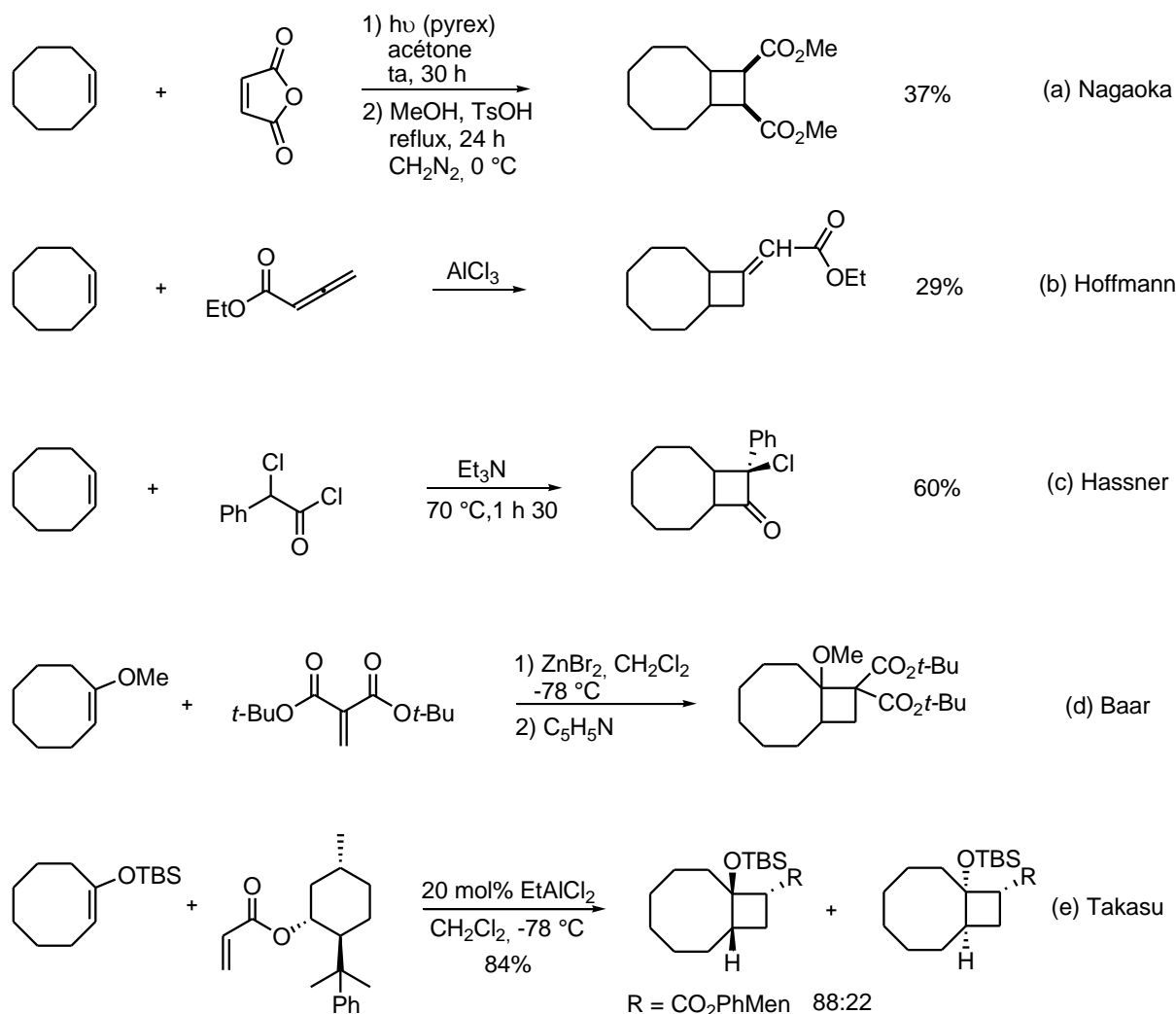


Schéma IV.26. Synthèse de molécules comportant des cycles à 4 et à 8 chaînons fusionnés

Scheffer et ses collaborateurs ont également rapporté la synthèse de tels composés par contraction de cycle, grâce à une réaction photochimique de Norrish de type II (Schéma IV.27).³⁷

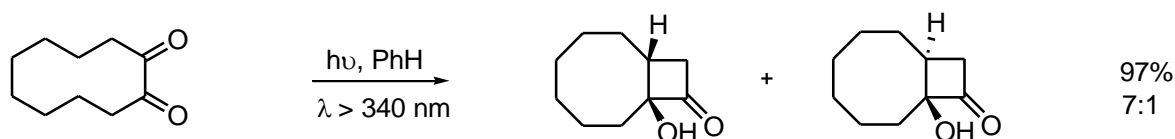


Schéma IV.27. Synthèse par contraction de cycle

Une cyclisation de diazocétone catalysée par du TiCl_4 a aussi été présentée par le groupe de Muthusamy (Schéma IV.28).³⁸

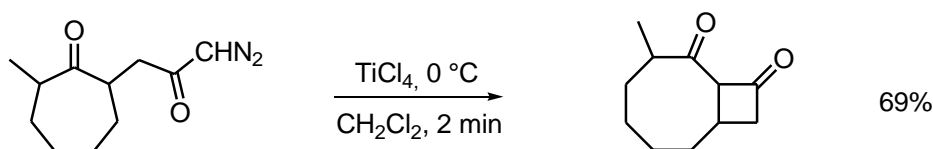


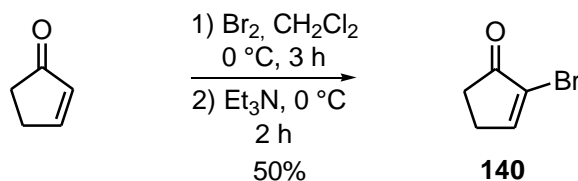
Schéma IV.28. Synthèse par cyclisation de diazocétone

3. Etudes préliminaires de la synthèse de cyclooctatriènes fusionnés 5-4-8 ou de [4.5.4.6]fenestradiènes

Il est intéressant d'étudier si dans le cas de composés comportant un cycle à 5 chaînons, la cascade réactionnelle s'arrête aux cyclooctatriènes, comme dans le cas des composés acycliques et ceux comportant un cycle à 7 chaînons, ou si elle continue jusqu'aux [4.5.4.6]fenestradiènes, comme dans le cas des composés avec un cycle à 6 chaînons. Des études préliminaires seront présentées ci-dessous.

3.1. Synthèse des substrats

La 2-bromocyclopent-2-én-1-one **140** est synthétisée en suivant le même mode opératoire que pour la synthèse de la 2-bromocyclohex-2-én-1-one **3** (Schéma II.20), par une séquence « one-pot » de dibromation puis débromation à partir de la cyclopent-2-én-1-one commerciale (Schéma IV.29).

Schéma IV.29. Préparation de la 2-bromocyclopent-2-én-1-one **140**

Les diols *anti* **141a** et *syn* **141b** (Schéma IV.30) sont synthétisés selon le mode opératoire précédemment décrit pour les diols *anti* **4a** et *syn* **4b** (Schéma II.21).

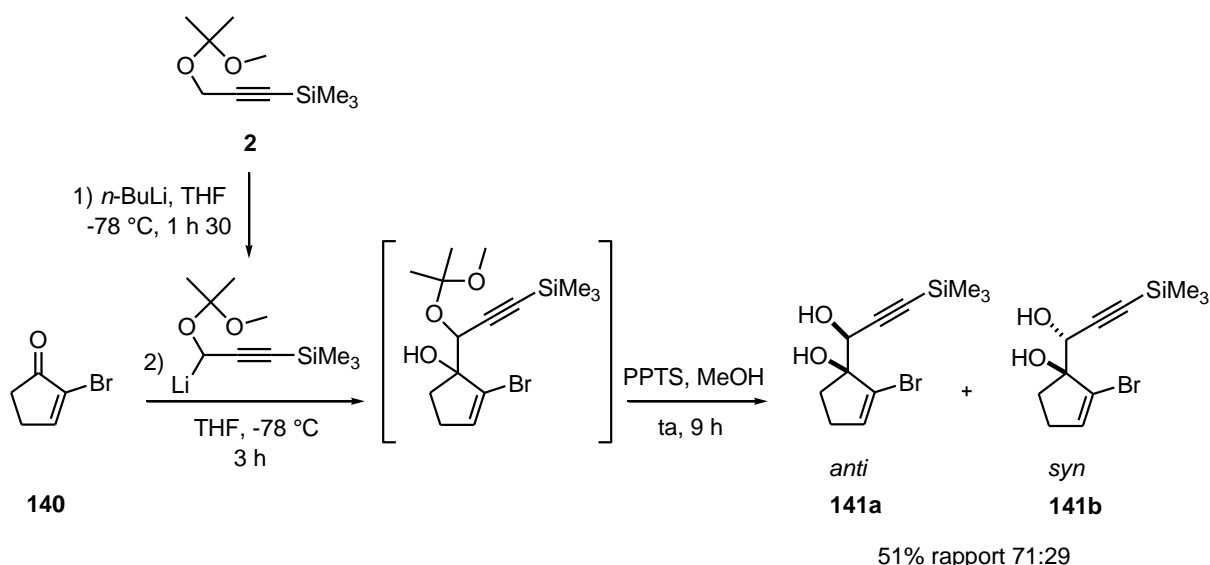


Schéma IV.30. Synthèse des substrats de départ

L'addition de la solution de 2-bromocyclopent-2-én-1-one **140** dans du THF à la solution du lithien formé *in situ* à partir de l'alcool propargylique diprotégé **2** dans le THF à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ conduit à un mélange des deux alcools diastéréoisomères (Schéma IV.30). Ces acétals intermédiaires ne sont pas isolés mais directement déprotégés en présence de PPTS dans le MeOH, conduisant au mélange de diastéréoisomères *anti* **141a** et *syn* **141b** séparés par chromatographie.

La configuration relative du diol *anti* **141a** est déterminée par une expérience NOESY sur le dérivé **142** protégé sous la forme du dioxolane *cis* (Schéma IV.31). Le spectre indique une corrélation entre le proton propargylique et les deux protons β adjacents du cycle.

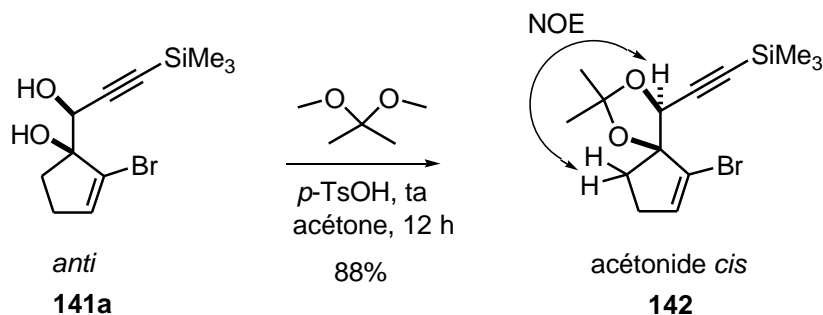


Schéma IV.31. Détermination des configurations relatives des diols par effet NOE

3.2. Synthèses préliminaires

La méthode développée précédemment, basée sur la cascade réactionnelle semi-hydrogénation/ $8\pi/6\pi$ à partir de triénynes, ne peut pas être appliquée ici (Schéma IV.32).

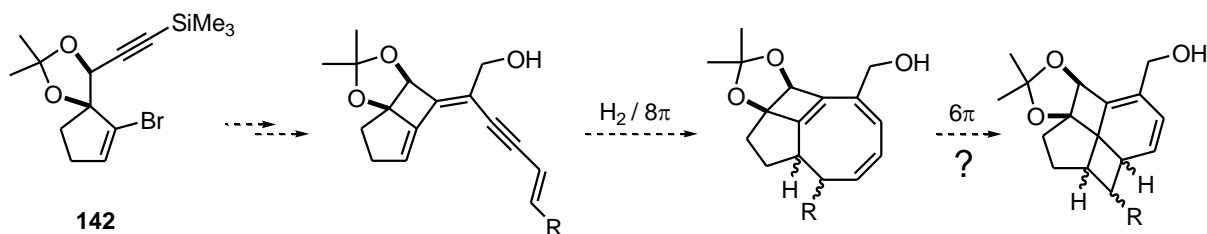
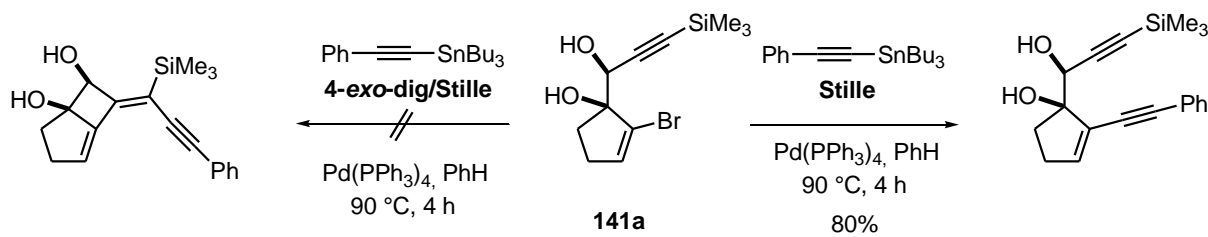


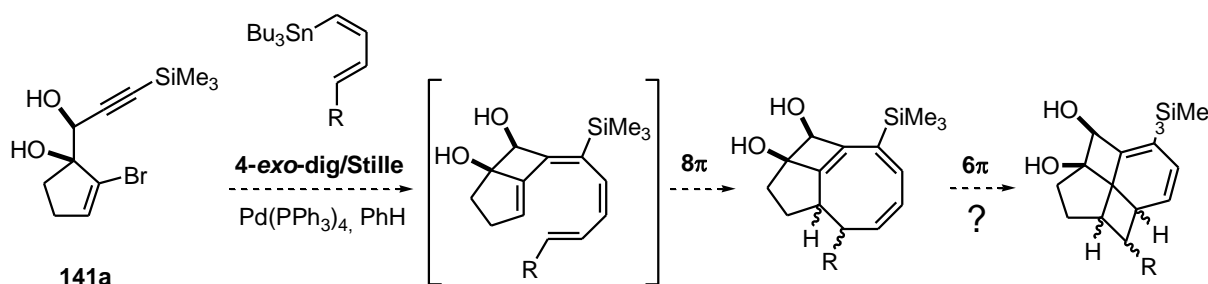
Schéma IV.32. Méthode de synthèse non envisageable

En effet, il n'est pas possible de synthétiser le triényne par la méthode précédemment utilisée. Comme énoncé dans le chapitre I, lors de ses travaux de thèse effectués au laboratoire, Bahaâ Salem a démontré qu'à partir du diol **141a** avec le cycle à 5 atomes de carbone, le composé issu du couplage de Stille direct était totalement favorisé par rapport au bicycle [3.2.0] issu de la cascade réactionnelle cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivie du couplage de Stille (Schéma IV.33). Le bicycle [3.2.0] désiré n'a pas non plus été obtenu en partant de l'acétone **142**.

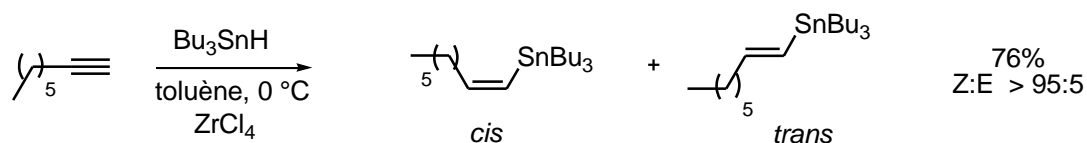


Comme également décrit dans le chapitre I, bien que le cycle à 5 chaînons ne conduise en général qu'au produit issu du couplage de Stille, dans le cas de l'utilisation d'un diène stannylé, il subit la séquence réactionnelle complète cyclocarbopalladation 4-*exo-dig*/couplage de Stille/électrocyclisation à 8 électrons π .

Une méthode similaire est donc envisagée pour la synthèse de cyclooctatriènes 5-4-8 ou de [4.5.4.6]fenestradiènes (Schéma IV.34).



La synthèse du diène stannylé est alors entreprise. D'après les travaux de Yamamoto, l'hydrostannylation d'alcynes catalysée par un acide de Lewis tel que $ZrCl_4$ conduit aux vinylstannanes *cis* de façon régio- et stéréosélective (Schéma IV.35).³⁹ Cette méthode nous paraît la plus indiquée pour parvenir aux diènes stannylés attendus.



La première stratégie de synthèse mise en place consiste tout d'abord en un couplage de Sonogashira entre l'acétylène silylé commercial et l'iodure de vinyle **34**, conduisant de façon quantitative à l'ényne silylé **143** (Schéma IV.36). La désilylation de ce composé permet ensuite d'obtenir l'ényne **144**, volatil, avec 87% de rendement.

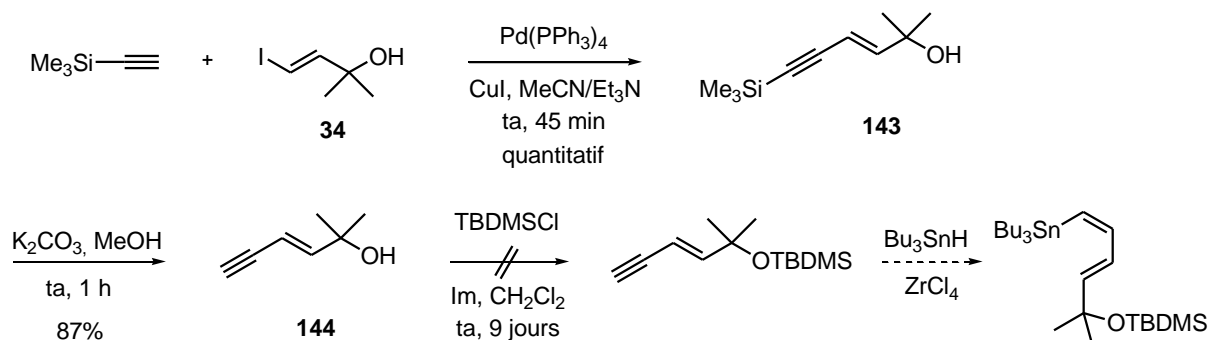


Schéma IV.36. Première tentative de synthèse du diène stannylé

D'après la publication de Yamamoto, lorsqu'un alcool est présent sur la molécule à hydrostannyler, la réaction avec $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{ZrCl}_4$ n'est pas efficace en raison de la coordination du ZrCl_4 à l'alcool. Lorsque cet alcool est protégé sous la forme d'un OTBDMS, l'hydrostannylation est réalisée avec un rendement élevé. Il est donc envisagé de protéger cet alcool sous la forme d'un OTBDMS. Malheureusement, la silylation ne donne pas le composé attendu, un mélange complexe de produits non identifiables étant obtenu.

Dans un même temps, un autre exemple, l'ényne **145**, est synthétisé par un couplage de Stille entre l'acétylène stannane **12** et l'iodure de vinyloxy **51** (Schéma IV.37). Le rendement n'étant que de 43% avec ce couplage de Stille, le couplage de Sonogashira initialement étudié est donc préférable pour synthétiser l'ényne. L'hydrostannylation de cet ényne **145** comportant un alcool non protégé est quand même tentée. Conformément aux résultats de Yamamoto, cette réaction n'est pas satisfaisante, un mélange de nombreux produits étant formé.

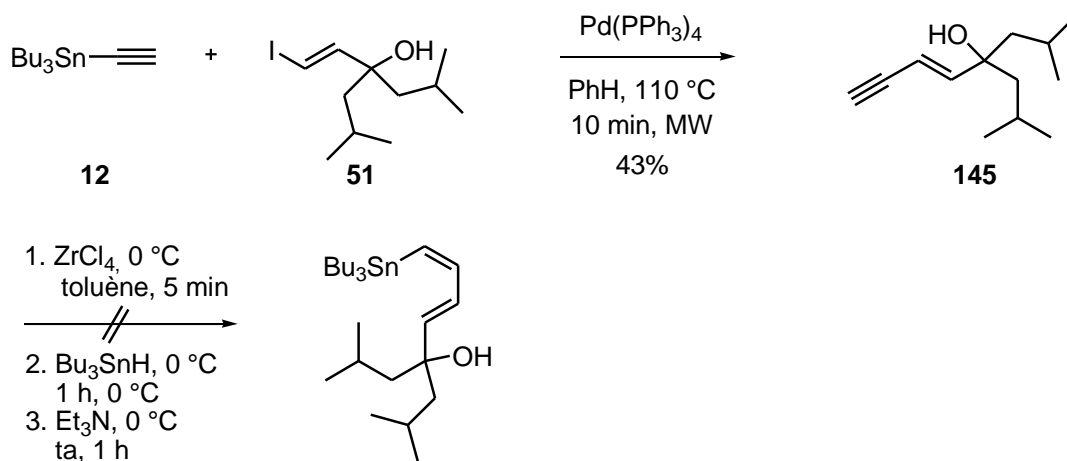


Schéma IV.37. Couplage de Stille puis tentative d'hydrostannylation

En raison de la volatilité de l'ényne **144**, il est ensuite envisagé de protéger directement l'alcool à partir de l'ényne silylé **143**, en vue d'une désilylation sélective du SiMe_3 suivie de l'hydrostannylation (Schéma IV.38).

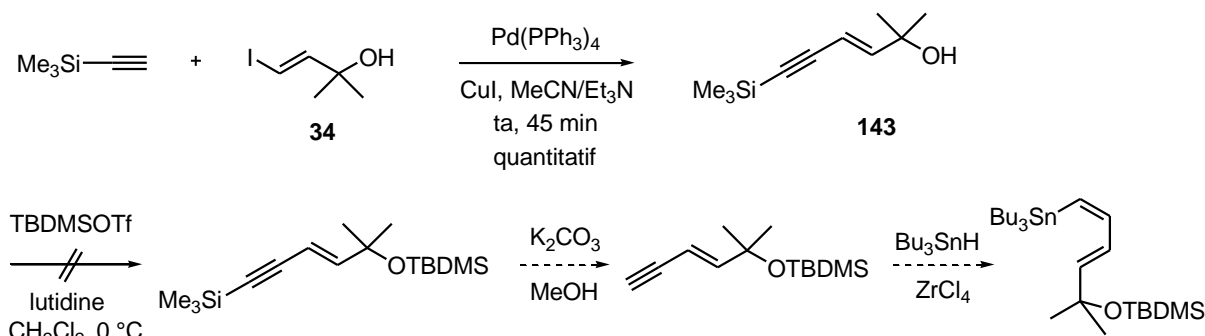


Schéma IV.38. Autre tentative de synthèse du diène stannylé

Malheureusement, malgré les conditions décrites par Corey pour la silylation d'alcools tertiaires,⁴⁰ la protection de l'ényne **143** par du TBDMSOTf et de la lutidine n'est pas efficace. En effet, l'ényne **143** s'est immédiatement dégradé dans les conditions réactionnelles utilisées, et un mélange de plusieurs produits est observé.

En raison de la sensibilité de nos énynes aux conditions réactionnelles de silylation, il est alors envisagé de protéger directement l'alcool à partir de l'iodure de vinyle **34**, en vue d'un couplage de Sonogashira et d'une désilylation suivis par l'hydrostannylation (Schéma IV.39). La silylation de l'iodure de vinyle **34** dans des conditions TBDMSOTf, DMAP, imidazole n'est pas non plus concluante. Après quelques jours à température ambiante et 30 h à 65 °C, le produit de départ **34** est toujours présent et largement majoritaire. Un résultat similaire est observé lors de l'utilisation des conditions réactionnelles de Corey avec du TBDMSOTf et de la lutidine.

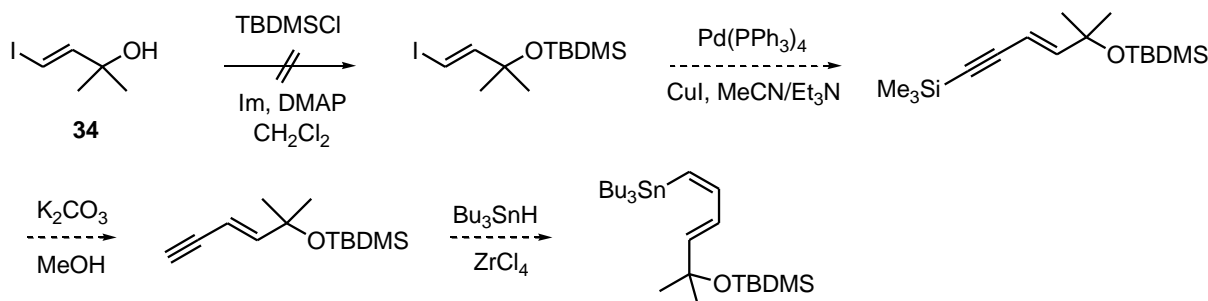


Schéma IV.39. Autre tentative de synthèse du diène stannylé

Par manque de temps, cette étude préliminaire de la synthèse de [4.5.4.6]fenestradiènes n'a pas pu être développée.

4. Conclusion

Une nouvelle méthodologie de synthèse de cyclooctanoïdes originaux à partir de substrats relativement simples a été mise en place (Schéma IV.40). En effet, la semi-hydrogénation de triénynes acycliques ou comportant un cycle à 7 chaînons a conduit à des cyclooctatriènes et non pas à des fenestradiènes, comme dans le cas de triénynes comportant un cycle à 6 chaînons.

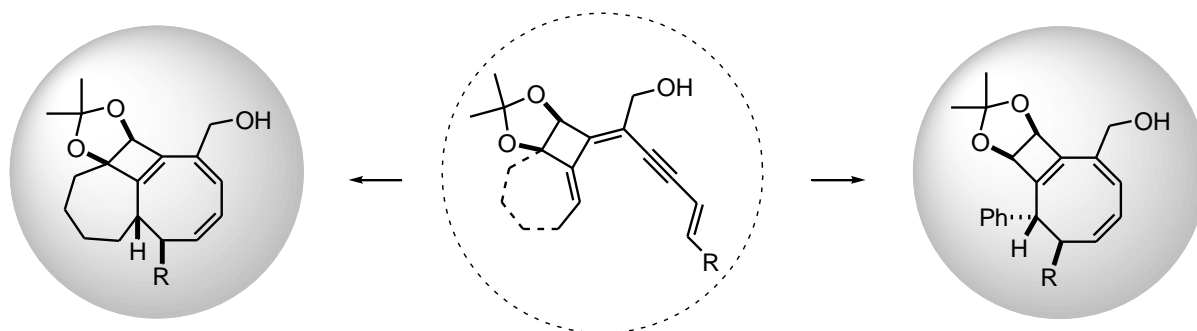


Schéma IV.40. Récapitulatif des nouveaux composés synthétisés

Le chapitre V sera consacré à l'étude de cette différence de réactivité. La torquosélectivité observée des différents tétraènes sera expliquée par des calculs théoriques.

Références Chapitre IV

1. 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.
2. Sandler, S. R., "Reactions of *gem*-dihalocyclopropanes with electrophilic reagents. Formation of allyl derivatives and (or) dienes". *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3876-3881.
3. Spino, C.; Gund, V. G.; Nadeau, C., "A Chiral Cyclohexanone Linked to Polystyrene for Solid-Phase Synthesis of Chiral α -Carbonyls". *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 345-352.
4. Zweifel, G.; Whitney, C. C., "Novel method for the synthesis of isomerically pure vinyl halides from alkynes via the hydroalumination reaction". *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2753-2754.
5. Li, R.-T.; Xiao, W.-L.; Shen, Y.-H.; Zhao, Q.-S.; Sun, H.-D., "Structure Characterization and Possible Biogenesis of Three New Families of Nortriterpenoids: Schisanartane, Schiartane, and 18-Norschiartane". *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2989-2996.
6. Li, R. T.; Zhao, Q. S.; Li, S. H.; Han, Q. B.; Sun, H. D.; Lu, Y.; Zhang, L. L.; Zheng, Q. T., "Micrandilactone A: A Novel Triterpene from *Schisandra micrantha*". *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1023-1026.
7. Li, R. T.; Xiang, W.; Li, S. H.; Lin, Z. W.; Sun, H. D., "Lancifodilactones B-E, New Nortriterpenes from *Schisandra lancifolia*". *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 94-97.
8. Xiao, W. L.; Zhu, H. J.; Shen, Y. H.; Li, R. T.; Li, S. H.; Sun, H. D.; Zheng, Y. T.; Wang, R. R.; Lu, Y.; Wang, C.; Zheng, Q. T., "Lancifodilactone G: A Unique Nortriterpenoid Isolated from *Schisandra lancifolia* and Its Anti-HIV Activity". *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2145-2148.
9. Li, R.; Shen, Y.; Xiang, W.; Sun, H. D., "Four Novel Nortriterpenoids Isolated from *Schisandra henryi* var. *yunnanensis*". *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 807-811.
10. Xiao, W. L.; Li, X. L.; Wang, R. R.; Yang, L. M.; Li, L. M.; Huang, S. X.; Pu, J. X.; Zheng, Y. T.; Li, R. T.; Sun, H. D., "Triterpenoids from *Schisandra rubriflora*". *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1056-1059.
11. Xiao, W.-L.; Pu, J.-X.; Wang, R.-R.; Yang, L.-M.; Li, X.-L.; Li, S.-H.; Li, R.-T.; Huang, S.-X.; Zheng, Y.-T.; Sun, H.-D., "Isolation and Structure Elucidation of Nortriterpenoids from *Schisandra rubriflora*". *Helv. Chim. Acta.* **2007**, *90*, 1505-1513.
12. Zhang, Y. D.; Ren, W. W.; Lan, Y.; Xiao, Q.; Wang, K.; Xu, J.; Chen, J. H.; Yang, Z., "Stereoselective Construction of an Unprecedented 7-8 Fused Ring System in Micrandilactone A by [3,3]-Sigmatropic Rearrangement". *Org. Lett.* **2008**, *10*, 665-668.
13. Dowd, P.; Zhang, W., "Free radical ring expansion of fused cyclobutanones: a new ring expansion annulation stratagem". *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9875-9876.
14. Dowd, P.; Zhang, W., "Free-radical ring expansion of fused cyclobutanones: stereospecific construction of 5,7-, 6,7-, 7,7-, 8,7-, and 5,8-*cis*-fused bicyclic systems". *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7163-7171.
15. Maiti, S.; Drew, M. G. B.; Mukhopadhyay, R.; Achari, B.; Banerjee, A. K., "Convenient Formation of Six- to Nine-Membered Carbocyclic Rings by 2-Pyridyl Radical Cyclization: A Generalized Synthesis of Pyridine-Fused Linear Tricyclic Systems". *Synthesis* **2005**, 3067-3078.
16. Kang, H. J.; Kim, S. H.; Pae, A. N.; Koh, H. Y.; Chang, M. H.; Choi, K. i.; Han, S.-Y.; Cho, Y. S., "Diastereoselective Synthesis of Seven- and Eight-Membered Oxabicycles via Prins-Type Cyclization". *Synlett* **2004**, 2545-2548.
17. Barluenga, J.; Dieguez, A.; Rodriguez, F.; Florez, J.; Fananas, F. J., "One-Pot Enantioselective Formation of Eight-Membered Rings from Alkenyl Fischer Carbene Complexes and Ketone Enolates". *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9056-9057.

18. Breslow, R.; Horspool, W.; Sugiyama, H.; Vitale, W., "Octalene Derivatives". *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3677-3678.
19. Nicolaou, K. C.; Brenzovich, W. E.; Bulger, P. G.; Francis, T. M., "Synthesis of *iso*-epoxy-amphidinolide N and *des*-epoxy-caribenolide I structures. Initial forays". *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2119-2157.
20. 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**, *2006*, 1390-1395.
21. Gilley, C. B.; Buller, M. J.; Kobayashi, Y., "New Entry to Convertible Isocyanides for the Ugi Reaction and Its Application to the Stereocontrolled Formal Total Synthesis of the Proteasome Inhibitor Omuralide". *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3631-3634.
22. Namyslo, J. C.; Kaufmann, D. E., "The Application of Cyclobutane Derivatives in Organic Synthesis". *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1485-1538.
23. Shinohara, I.; Nagaoka, H., "Samarium(II)-induced ring-expansion reaction of 1,2-cyclobutanedicarboxylates to produce cyclopentanones". *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1495-1498.
24. Hoffmann, H. M. R.; Ismail, Z. M.; Weber, A., "Synthesis of cyclobutylideneacetic esters via aluminum chloride promoted [2+2] cycloadditions of ethyl 2,3-butadienoate to olefins". *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1953-1956.
25. Jendralla, H.; Laumen, K., "Reaktionen von *trans*-Cycloocten und von 7-Methoxy-1,3-dioxa-5*E*-cycloocten mit Allenen und mit Chlorsulfonylisocyanat. Bildung der ersten *trans*-anellierten Methylcyclobutane. Reaktion von Allen als En-Komponente". *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 2136-2164.
26. Becker, K. B.; Hohermuth, M. K.; Rihs, G., "[2+2]-Cycloadditions to Strained Bridgehead Olefins. II. Diphenylketene". *Helv. Chim. Acta.* **1982**, *65*, 235-242.
27. Chaumeil, H.; Le Drian, C., "Preparation of α,α -Dibromocyclobutanones from Olefins: A simple procedure for the regioselective functionalization of olefins". *Helv. Chim. Acta.* **1996**, *79*, 1075-1084.
28. Deprés, J.-P.; Navarro, B.; Greene, A. E., "A new two-carbon olefin homologation procedure that leads to α -chloroenones. An efficient synthesis of muscone". *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2989-2998.
29. Hassner, A.; Naidorf-Meir, S.; Dillon, J., "Synthetic methods. 31. α -Substituted cyclobutanones as protecting groups for carboxylic acids". *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4954-4957.
30. Jackson, D. A.; Rey, M.; Dreiding, A. S., "2-Vinylcyclobutanones by Cycloaddition of Vinylketenes to Simple Olefins". *Helv. Chim. Acta.* **1983**, *66*, 2330-2341.
31. Jendralla, H., "The influence of endocyclic oxygen atoms on the cycloaddition reactivity of *trans*-cyclooctene". *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1359-1363.
32. Jendralla, H., "Synthese von 10-funktionalisierten *trans*-Bicyclo[6.3.0]undecanen". *Synthesis* **1983**, 111-113.
33. Baar, M. R.; Ballesteros, P.; Roberts, B. W., "Interception of [2+2] cycloadducts in the zinc bromide mediated reaction of di-*tert*-butyl methylenemalonate with simple enol ethers". *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2083-2086.
34. Takasu, K.; Nagao, S.; Ihara, M., "Synthesis of medium-sized cyclic γ -haloketones by radical mediated ring-opening reaction of Lewis acid catalyzed [2+2]-cycloaddition products". *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1005-1008.
35. Takasu, K.; Nagao, S.; Ueno, M.; Ihara, M., "An auxiliary induced asymmetric synthesis of functionalized cyclobutanes by means of catalytic [2+2]-cycloaddition reaction". *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2071-2078.

36. Takasu, K.; Ueno, M.; Inanaga, K.; Ihara, M., "Catalytic [2+2]-Cycloaddition Reactions of Silyl Enol Ethers. A Convenient and Stereoselective Method for Cyclobutane Ring Formation". *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 517-521.
37. Olovsson, G.; Scheffer, J. R.; Trotter, J.; Wu, C.-H., "Novel differences between the solid state and solution phase photochemistry of 1,2-cyclodecanedione". *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6549-6552.
38. Muthusamy, S.; Babu, S. A.; Gunanathan, C., "A simple and efficient regioselective synthesis of various bicyclo[n.m.o]alkanediones". *Synth. Comm.* **2001**, *31*, 1205 - 1211.
39. Asao, N.; Liu, J. X.; Sudoh, T.; Yamamoto, Y., "Lewis Acid-Catalyzed Hydrostannation of Acetylenes. Regio- and Stereoselective Trans-Addition of Tributyltin Hydride and Dibutyltin Dihydride". *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4568-4571.
40. Corey, E. J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D. H., "Studies with trialkylsilyltriflates: new syntheses and applications". *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455-3458.

Chapitre V

Etude théorique : fenestradiène *versus* cyclooctatriène

*Une confrontation permanente entre théorie et expérience
est une condition nécessaire à l'expression de la créativité.*

Pierre Joliot
Extrait de « La recherche passionnément »

Une étude théorique a été réalisée pour expliquer la différence de réactivité conduisant à la synthèse de fenestradiènes ou de cyclooctatriènes. Nous avons sollicité l'aide du Pr. Schreiner et de S. Amiri de l'Université Justus-Liebig de Giessen en Allemagne, spécialisés dans la modélisation de processus organiques, afin d'évaluer les niveaux d'énergie de chaque état de transition et de chaque intermédiaire réactionnel. Cette étude nous a permis de comprendre la formation des fenestradiènes ou des cyclooctatriènes.

1. Méthodes et modèles étudiés

Tous les calculs théoriques ont été effectués à l'aide du logiciel Gaussian03. Les optimisations *ab initio* et les calculs de fréquence ont été basés sur les rapports de Schreiner et Folkin, en utilisant la fonction hybride rB3PW91 avec le système standard Pople 6-31g(d,p) pour tous les minima locaux et globaux (NIMAG = 0) et les états de transition (NIMAG = 1). Les géométries ont été pleinement optimisées. Les états de transition ont été trouvés en utilisant le gradient minimizer TS, et les orbitales ont été déterminées par DFT (Density Functional Theory) et CASSCF (Complete-Active-Space Self-Consistent-Field). Les calculs de NICS(0) (Nucleus-Independent Chemical Shifts) ont été effectués avec GIAO-B3LYP/6-311G(d,p)//B3PW91/6-31g(d,p) sur les géométries optimisées.

Les calculs théoriques ont été réalisés sur chaque intermédiaire réactionnel et chaque état de transition de la cascade réactionnelle $8\pi-6\pi$ (Schéma V.1).

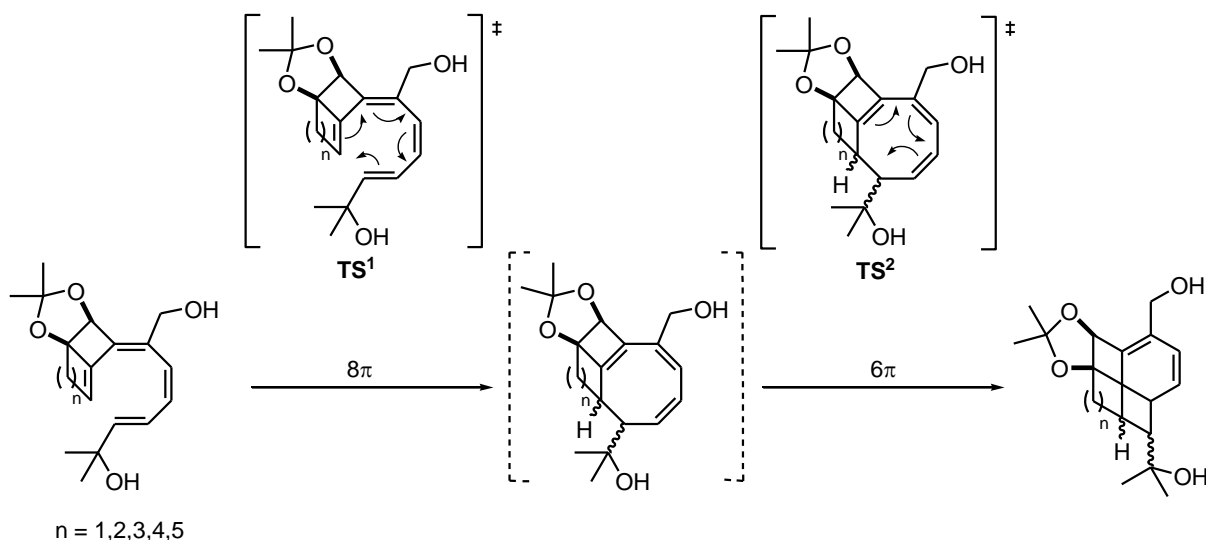


Schéma V.1. Modèles étudiés

Les modèles étudiés ont été modélisés à partir de tétraènes comportant un cycle allant de 4 à 8 chaînons, afin de comprendre la réactivité des composés préparés, mais aussi de prévoir la réactivité de composés non synthétisés à l'heure actuelle. Le groupe fonctionnel choisi pour tous les calculs est $-CMe_2OH$.

Une étude structurale et conformationnelle du [4.6.4.6]fenestradiène, du [4.6.4.6]fenestrène et des cyclooctatriènes fusionnés 6-4-8 et 7-4-8 est conduite afin de comparer les résultats calculés et

expérimentaux. Les états de transition lors des électrocyclisations 8π et 6π sont étudiés selon des données géométriques, selon un critère d'aromaticité et selon leurs orbitales moléculaires frontières. Ceci est suivi d'une étude des énergies des différents composés de la cascade réactionnelle, ce qui permet d'expliquer la différence de réactivité observée dans le cas des tétraènes avec un cycle à 6 ou à 7 atomes de carbone. Ces résultats peuvent être comparés à ceux obtenus par Bahaâ Salem. Une prédiction de la réactivité des tétraènes comportant un cycle allant de 4 à 8 chaînons est finalement présentée.

2. Etude structurale et conformationnelle

Les paramètres calculés (rB3PW91/6-31g(d,p)) pour la structure du [4.6.4.6]fenestrène **78** et des cyclooctatriènes **88** et **107** sont en accord avec les paramètres expérimentaux (Figure V.1).

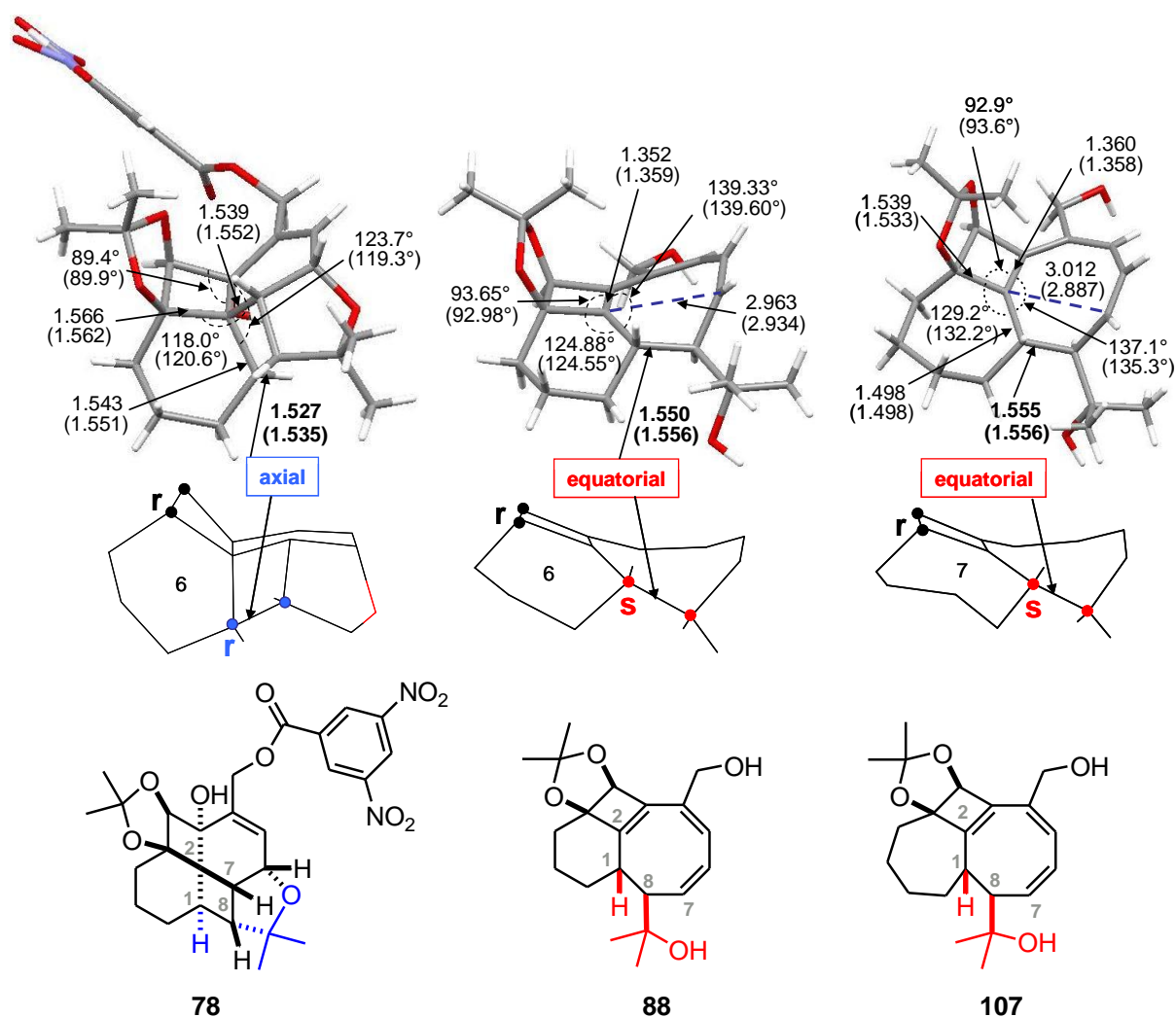


Figure V.1. Structures RX du [4.6.4.6]fenestrène **78** et des cyclooctatriènes **88** et **107** : comparaison des paramètres expérimentaux et calculés (rB3PW91/6-31g(d,p)). r, s équivalent à R^*, S^*

Les paramètres calculés sont indiqués entre parenthèses. La longueur des liaisons est en Å. Les structures RX simplifiées dessinées en dessous des RX mettent en valeur la différence de stéréochimie pour la nouvelle liaison C^1C^8 formée lors de l'électrocyclisation conrotatoire 8π . Il est à noter que les

composés isolés étant sous la forme d'un mélange racémique, la configuration absolue des carbones asymétriques ne peut pas être donnée. Pour éviter toute ambiguïté dans la stéréochimie, les lettres R^* et S^* sont utilisées pour les configurations relatives et non les lettres R et S .

Dans le [4.6.4.6]fenestrène **78**, on peut constater que les deux angles opposés du carbone central tétracoordiné sont expérimentalement de $118,0^\circ$ et de $123,7^\circ$, alors qu'ils sont calculés comme étant de $120,6^\circ$ et de $119,3^\circ$. Cette distorsion plus importante expérimentalement est due à l'environnement asymétrique, plus élevé dans une structure RX, où interviennent des effets de compacité, que dans une modélisation théorique.

En comparant les structures du [4.6.4.6]fenestrène **78** et des deux cyclooctatriènes **88** et **107**, on peut constater que, dans le cas du [4.6.4.6]fenestrène **78**, la liaison formée lors de l'électrocyclisation conrotatoire 8π se retrouve en position *axiale* (en bleu) par rapport au cycle aliphatique à 6 chaînons. Dans le cas des deux cyclooctatriènes **88** et **107**, cette liaison est en position *équatoriale* (en rouge) par rapport au cycle aliphatique. Les configurations relatives R^* et S^* peuvent être utilisées pour distinguer les orientations axiales et équatoriales de cette nouvelle liaison. Quand la nouvelle liaison formée est *axiale*, la configuration du carbone asymétrique en fusion de cycle (nommé C^1) est R^* (en bleu), alors que quand la nouvelle liaison est *équatoriale*, la configuration de ce carbone C^1 est S^* (en rouge).

Les conformations des cycles à 6 et à 7 chaînons ont été déterminées expérimentalement et théoriquement. Comme énoncé précédemment, d'après le cliché de diffraction des RX, le cycle aliphatique à 6 chaînons dans le [4.6.4.6]fenestrène **78** est sous forme d'*enveloppe* (*demi-chaise*). Dans le cyclohexane, la demi-chaise correspond à l'état de transition ($10,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$) de l'interconversion entre les conformères chaise et bateau twisté (Figure V.2). Cette forme enveloppe est difficilement isolable, ce qui rend notre [4.6.4.6]fenestrène encore plus intéressant.

D'après les clichés de diffraction des RX des cyclooctatriènes **88** et **107**, les cycles à 6 et à 7 chaînons sont respectivement en conformation *chaise* et *chaise* légèrement *twistée*. Ils correspondent aux conformères les plus stables pour le cyclohexane (Figure V.2) et le cycloheptane (Figure V.3).

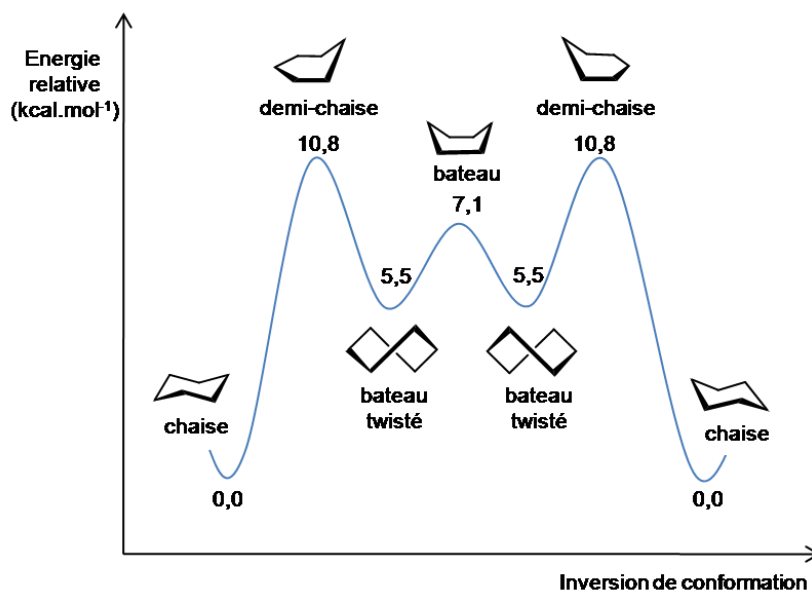


Figure V.2. Conformères du cyclohexane

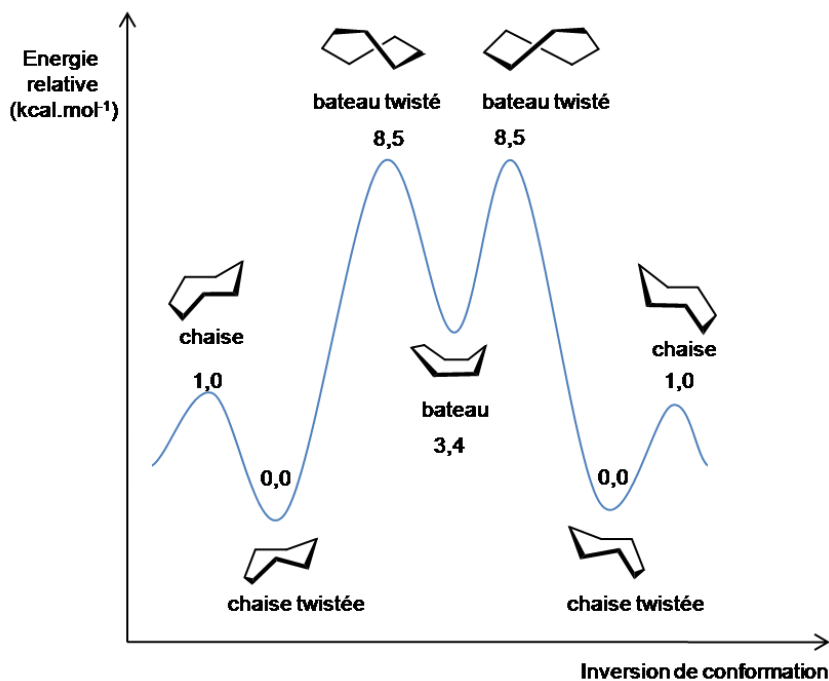


Figure V.3. Conformères du cycloheptane

Les résultats théoriques montrent les mêmes conformations que celles observées expérimentalement pour ces trois composés. Pour avoir une vision globale, les conformations des cycles à 6 et à 7 chaînons des cyclooctatriènes et fenestradiènes non obtenus expérimentalement ont aussi été déterminées. Ces résultats montrent que ces conformations sont très différentes : ces résultats vont être détaillés ci-dessous. Les structures sont simplifiées par souci de clarté.

Les conformations du cycle à 6 chaînons sont présentées en premier lieu. Prenons tout d'abord le cas où le carbone C¹ est de configuration relative R* après l'électrocyclisation conrotatoire 8 π (Schéma V.2). Le cycle à 6 chaînons est sous la forme d'une *chaise déformée*, pour le composé de type

cyclooctatriène. Après une électrocyclisation disrotatoire 6π , la conformation de ce cycle à 6 chaînons est *demi-chaise* (*enveloppe*), pour le composé de type fenestradiène isolé expérimentalement.

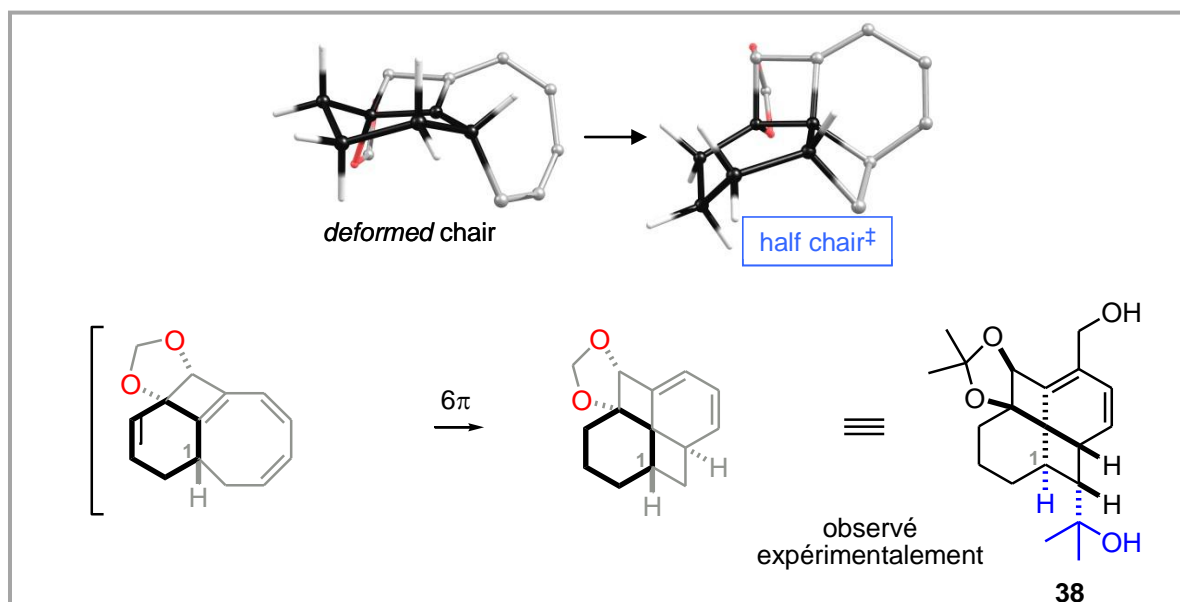


Schéma V.2. Conformations déterminées pour le cycle à 6 chaînons (C^1 de configuration R^*)

Prenons ensuite le cas où le carbone C^1 est de configuration relative S^* après l'électrocyclisation conrotatoire 8π (Schéma V.3). Le cycle à 6 chaînons est maintenant sous la forme d'une *chaise*, pour le composé de type cyclooctatriène. C'est la conformation la plus stable pour un cycle à 6 chaînons, et il s'agit bien du composé isolé expérimentalement. Après une électrocyclisation disrotatoire 6π , la conformation de ce cycle à 6 chaînons serait *bateau*, pour le composé de type fenestradiène. Cette conformation haute en énergie n'est pas envisageable, et effectivement le fenestradiène n'est pas isolé expérimentalement.

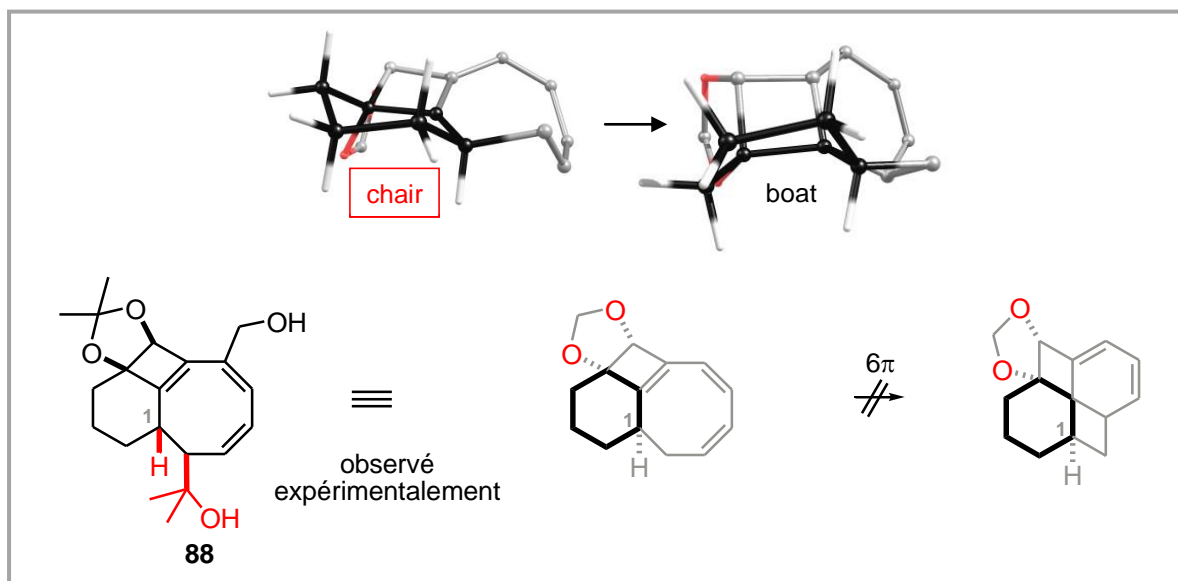


Schéma V.3. Conformations déterminées pour le cycle à 6 chaînons (C^1 de configuration S^*)

Les conformations du cycle à 7 chaînons sont étudiées. Analysons tout d'abord le cas où le carbone C^1 est de configuration relative R^* après l'électrocyclisation conrotatoire 8π (Schéma V.4). Le cycle à 7 chaînons serait sous la forme d'un *bateau*, pour le composé de type cyclooctatriène. Après une électrocyclisation disrotatoire 6π , la conformation de ce cycle à 7 chaînons serait *bateau twisté*, pour le composé de type fenestradiène. Ces deux conformations ne sont pas stables du fait de leur énergie élevée, et effectivement ni le cyclooctatriène ni le fenestradiène ne sont isolés expérimentalement.

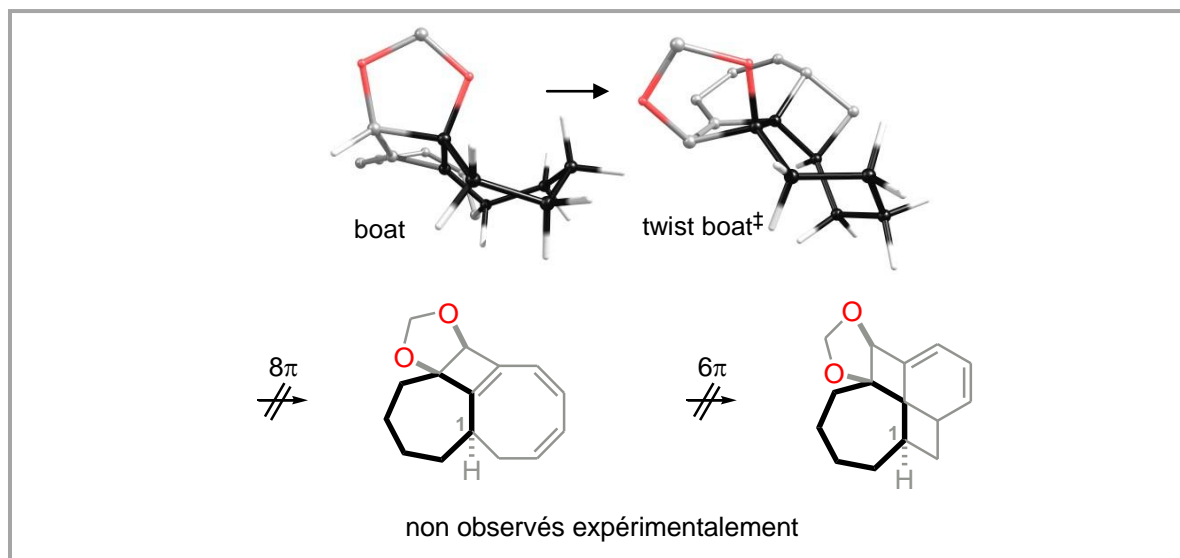


Schéma V.4. Conformations déterminées pour le cycle à 7 chaînons (C^1 de configuration R^*)

Prenons ensuite le cas où le carbone C^1 est de configuration relative S^* après l'électrocyclisation conrotatoire 8π (Schéma V.5).

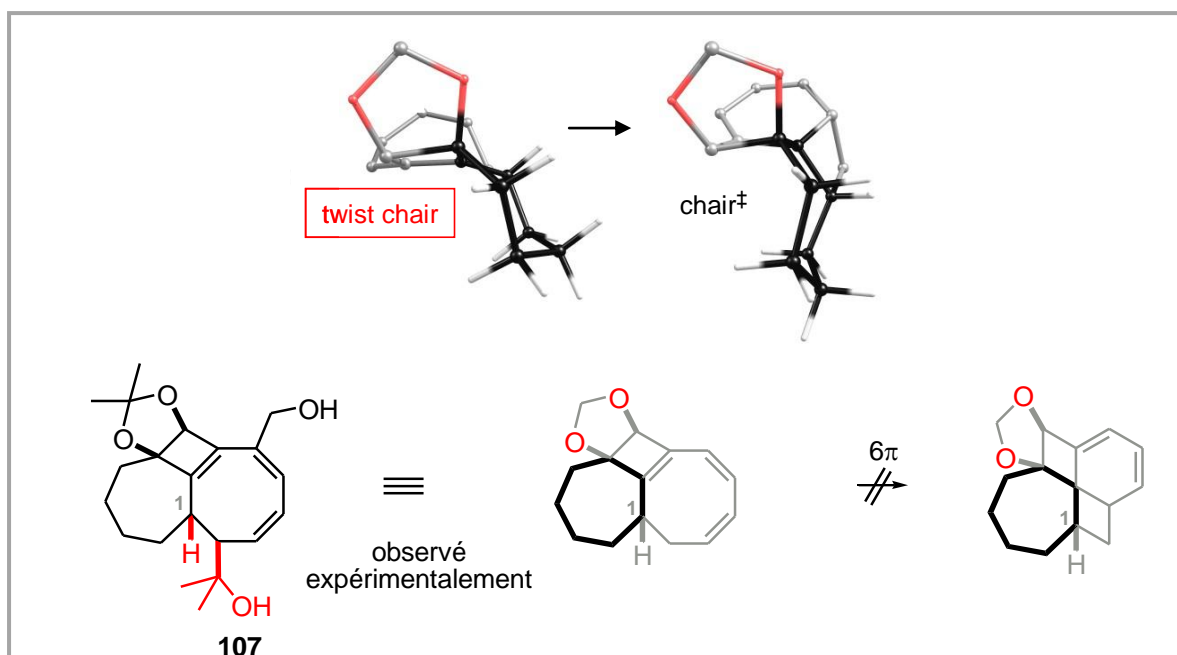


Schéma V.5. Conformations déterminées pour le cycle à 7 chaînons (C^1 de configuration S^*)

Le cycle à 7 chaînons est maintenant sous la forme d'une *chaise* légèrement *twistée*, pour le composé de type cyclooctatriène. C'est la conformation la plus stable pour un cycle à 7 chaînons, et il s'agit bien du composé isolé expérimentalement. Après une électrocyclisation disrotatoire 6π , la conformation de ce cycle à 7 chaînons serait *chaise* pour le composé de type fenestradiène. Cette conformation est plus haute en énergie que la conformation *chaise twistée* et n'est donc pas envisageable, et effectivement le fenestradiène n'est pas isolé expérimentalement.

Ces données expérimentales et calculées sont résumées dans le tableau V.1.

Cycle à X chaînons	Configuration relative du C ¹	Conformation cycle à X chaînons dans cyclooct.	Conformation cycle à X chaînons dans fenest.	Liaison formée C ¹ C ⁸
6	<i>R*</i>	chaise déformée	demi-chaise (obs)	ax
6	<i>S*</i>	chaise (obs)	bateau	éq
7	<i>R*</i>	bateau	bateau twisté	éq
7	<i>S*</i>	chaise twistée (obs)	chaise	éq

Tableau V.1. Analyses conformationnelles (rB3PW91/6-31g(d,p)) pour les cyclooctatriènes (cyclooct.) et fenestradiènes (fenest.) avec cycles à 6 et à 7 chaînons

Le même jeu de couleur pour les configurations relatives du C¹ *R** (en bleu) et *S** (en rouge) est utilisé par souci de clarté. Les conformations observées expérimentalement sont indiquées par « obs ».

D'après ce tableau, il semble que, lorsque les cyclooctatriènes sont formés avec C¹ en configuration relative *S**, les cycles à 6 et à 7 chaînons montrent les conformères les plus stables, respectivement *chaise* et *chaise* légèrement *twistée*. Lorsque les cyclooctatriènes sont formés avec C¹ en configuration relative *R**, les cycles à 6 et à 7 chaînons sont dans des conformations plus défavorables, respectivement *chaise déformée* et *bateau*, avec plus de contraintes stériques et de tensions de cycle. D'après les calculs, cette conformation *chaise déformée* est plus haute en énergie que la conformation *chaise* dans le cas du cycle à 6 chaînons.

De façon générale, on constate également que les conformations des cycles à 6 et à 7 chaînons deviennent moins stables une fois l'électrocyclisation 6π réalisée, conduisant aux fenestradiènes. Ceci confirme que les fenestradiènes sont beaucoup plus tendus que les cyclooctatriènes. Il est à noter que, selon le même principe que précédemment, lorsque les fenestradiènes sont formés avec C¹ en configuration relative *S**, les cycles à 6 et à 7 chaînons montrent des conformères plus stables que dans le cas de C¹ en configuration relative *R**. En effet, le conformère *bateau* est plus stable que le

conformère *demi-chaise*, dans le cas du cycle à 6 chaînons, et le conformère *chaise* est plus stable que le conformère *bateau twisté*, dans le cas du cycle à 7 chaînons (Figures V.2 et V.3).

Les conformations calculées sont en accord avec les observations expérimentales concernant l'orientation axiale (ax) ou équatoriale (éq), par rapport au cycle à 6 ou à 7 chaînons, de la liaison C¹C⁸ formée par électrocyclisation 8π (Tableau V.1). Comme énoncé précédemment, nous avons vu expérimentalement que, dans le cas du cycle à 6 chaînons, lorsque la configuration relative de C¹ est R*, cette liaison C¹C⁸ est orientée de façon axiale par rapport au cycle à 6 chaînons, alors que lorsque la configuration relative de C¹ est S*, cette liaison est équatoriale. Dans le cas du cycle à 7 chaînons, nous avons noté que lorsque la configuration relative de C¹ est S*, cette liaison C¹C⁸ est orientée de façon équatoriale par rapport au cycle à 7 chaînons. D'après les calculs réalisés, cette liaison est également équatoriale lorsque la configuration relative de C¹ est R*. Ceci est due à la flexibilité du cycle à 7 chaînons, les effets stériques sont moins importants et en conséquence cette liaison peut s'orienter équatorialement.

3. Etude des états de transition lors des électrocyclisations 8π et 6π

3.1. Electrocyclisation 8π : étude des états de transition TS¹

Les états de transition TS¹ de l'électrocyclisation conrotatoire 8π des tétraènes en cyclooctatriènes ont été étudiés d'un point de vue structural et selon un critère d'aromaticité (Schéma V.6). Les orbitales moléculaires frontières des TS¹ ont également été calculées.

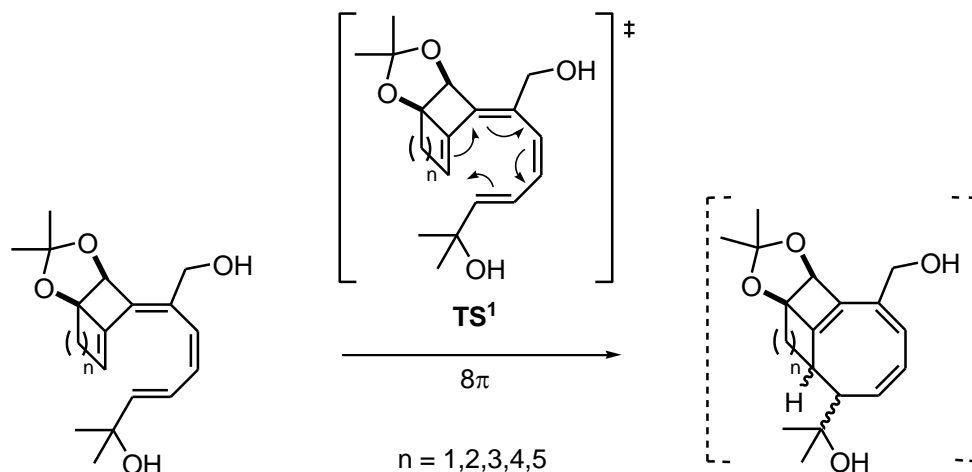


Schéma V.6. Etude des états de transition TS¹

3.1.1. Structure et aromaticité des états de transition TS¹

L'électrocyclisation conrotatoire 8π des tétraènes procède selon un état de transition hélicoïdal aromatique de type Möbius pour conduire aux cyclooctatriènes (Schéma V.7). Les états de transition TS¹ optimisés sont simplifiés par souci de clarté.

Comme énoncé dans les chapitres III et IV, dans l'état de transition, la partie diénique acyclique peut être orientée de deux façons, au dessus ou en dessous du système bicyclique, ce qui entraîne les différences de stéréochimie observées entre les deux cyclooctatriènes. Pour reprendre les termes précédemment décrits, si la partie diénique acyclique est orientée vers le dessus, comme c'est le cas pour le TS¹ comportant un cycle à 6 chaînons, la nouvelle liaison formée après l'électrocyclisation conrotatoire 8π va être dirigée de façon *axiale* par rapport au cycle à 6 chaînons, et la configuration du carbone asymétrique C¹ en fusion de cycle est *R**. Inversement, si la partie diénique acyclique est orientée vers le dessous, comme c'est le cas pour le TS¹ comportant un cycle à 7 chaînons, la nouvelle liaison formée après l'électrocyclisation conrotatoire 8π va être dirigée de façon *équatoriale* par rapport au cycle à 7 chaînons, et la configuration de C¹ est *S**.

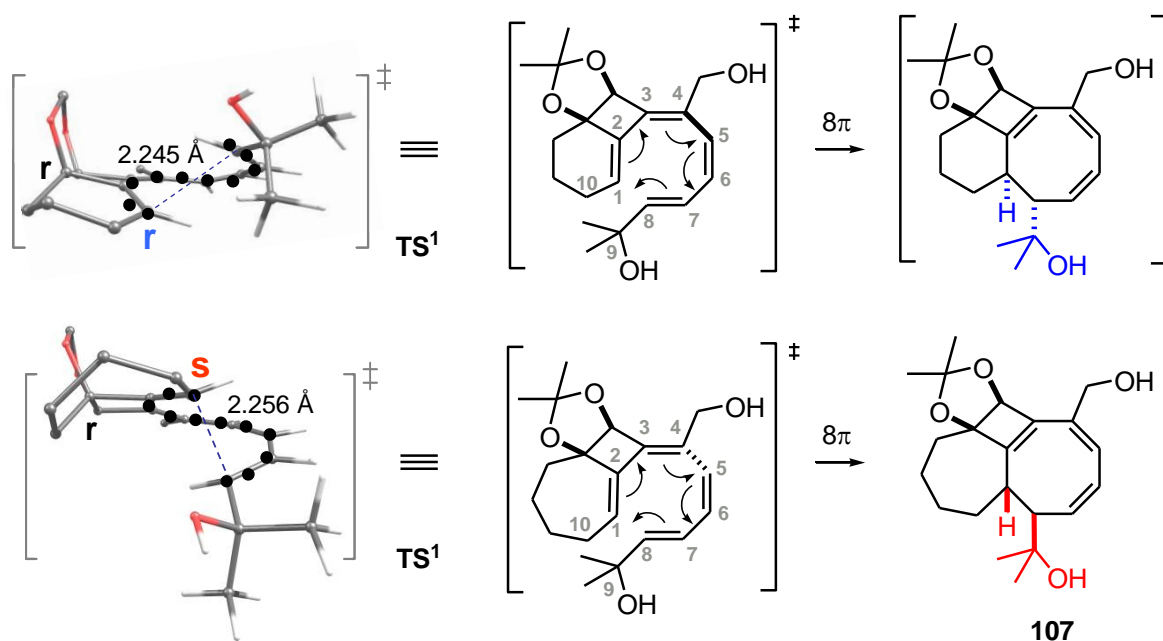


Schéma V.7. Etats de transition (rB3PW91/6-31g(d,p)) hélicoïdaux aromatique de type Möbius des tétraènes.
r,s équivalent à *R*,S**

Différentes données géométriques ont été calculées pour les états de transition TS¹ avec différentes tailles de cycle (Tableau V.2).

Cycle à X chaînons	(C ¹ C ⁸)	(C ² C ³)	\bar{r}	Δr_m	NICS(0)	\angle (C ¹ C ² C ³)	ϕ (C ¹⁰ C ¹ C ⁸ C ⁹)
4	2,191	1,386	1,399	0,010	-11,16	150,1	+60,8
5	2,258	1,395	1,397	0,009	-10,56	149,8	+35,7
6	2,245	1,402	1,398	0,007	-11,15	140,2	+9,7
7	2,256	1,403	1,400	0,004	-10,87	135,5	-0,4
8	2,220	1,404	1,401	0,002	-10,14	131,4	-14,3

Tableau V.2. Données géométriques calculées ((rB3PW91/6-31g(d,p)) et NICS(0) calculés (rb3lyp/6-311g(d,p)//rB3PW91/6-31g(d,p)) pour les états de transition TS¹ avec différentes tailles de cycle

Les états de transition TS¹ optimisés montrent que la nouvelle liaison C¹C⁸ va s'orienter de façon axiale (C¹ R*) par rapport au cycle aliphatique (4 à 6 chaînons), alors qu'elle va s'orienter de façon équatoriale (C¹ S*) par rapport au cycle aliphatique (7 à 8 chaînons). Les distances entre les carbones terminaux C¹ et C⁸ sont environ de 2,2 Å, tandis que celles entre les carbones C² et C³ sont environ de 1,4 Å. La moyenne des longueurs de liaison (\bar{r}) pour la chaîne délocalisée allant de C¹ à C⁸ est environ de 1,4 Å. La déviation maximum (Δr_m) par rapport à cette moyenne des longueurs de liaison (\bar{r}) est comprise entre 0,01 à 0,02 Å, et les valeurs de NICS(0) sont négatives, ce qui indique le caractère aromatique pour tous ces états de transition TS¹. En effet, par définition, un caractère aromatique est indiqué par une valeur de Δr_m inférieure à 0,06 Å et une valeur négative de NICS(0). A titre d'exemple, le NICS(0) du benzène est de -8,91 ppm. On peut ainsi constater que le changement de taille de cycle n'entraîne pas de variation de l'aromaticité des états de transition TS¹. Les angles entre les carbones C¹C²C³ montrent par contre des variations importantes selon la taille du cycle. Ils passent de 150,1° pour le TS¹ comportant un cycle à 4 chaînons à 131,4° pour celui comportant un cycle à 8 chaînons. Dans ces états de transition TS¹, les carbones terminaux C⁹ et C¹⁰ sont dans une conformation gauche l'un par rapport à l'autre, qui devient éclipsée lorsque la taille du cycle fusionné augmente. L'angle dièdre ϕ (C¹⁰C¹C⁸C⁹) évolue ainsi de +60,8° à -14,3°, en passant du cycle à 4 chaînons à celui à 8 chaînons. L'état de transition avec la conformation la plus éclipsée est celle correspondant au cycle à 7 atomes de carbone, avec ϕ (C¹⁰C¹C⁸C⁹) = -0,4°.

3.1.2. Orbitales moléculaires des états de transition TS¹

L'analyse des orbitales moléculaires frontières apporte plus d'informations sur la formation de la future liaison C¹C⁸ par électrocyclisation conrotatoire 8π dans les états de transition TS¹ (Figure V.4). Les orbitales moléculaires HOMO-1, HOMO et LUMO allant de C¹ à C⁸ sont représentées pour les TS¹ comportant un cycle à 6 et à 7 chaînons. Les états de transition TS¹ sont simplifiés par souci de clarté. La valeur du contour pour les orbitales moléculaires est de $\pm 0,05$ u.a. pour la HOMO du TS¹ avec un cycle à 7 chaînons, et de $\pm 0,06$ u.a. pour les autres orbitales.

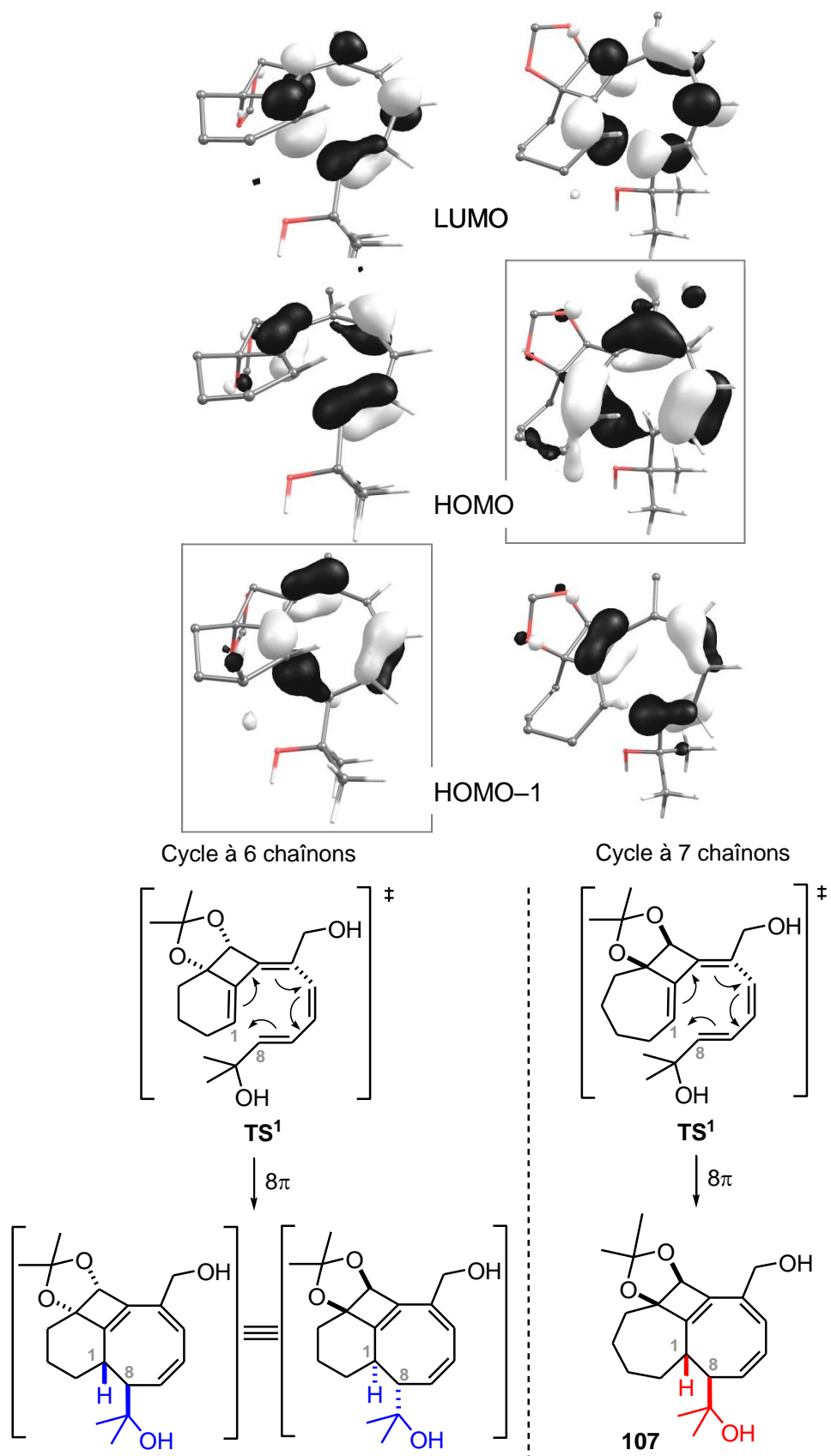


Figure V.4. Orbitales moléculaires frontières (rb3pw91/6-31g(d,p) pour les TS¹ avec un cycle à 6 et à 7 chaînons

Pour le TS¹ avec le cycle à 6 chaînons, la HOMO-1 est dégénérée en HOMO, et montre le caractère liant des orbitales moléculaires antisymétriques de C¹ et C⁸ de façon à former la nouvelle liaison. Pour le TS¹ avec le cycle à 7 chaînons, la HOMO montre également le caractère liant des orbitales moléculaires antisymétriques de C¹ et C⁸.

3.2. Electrocyclisation 6 π : étude des états de transition TS²

Les états de transition TS² de l'électrocyclisation disrotatoire 6 π des cyclooctatriènes intermédiaires en fenestradiènes ont été étudiés d'un point de vue structural et selon un critère d'aromaticité (Schéma V.8). Les orbitales moléculaires frontières des TS² ont également été déterminées. Les calculs ont été réalisés en considérant le carbone C¹ de configuration relative R*.

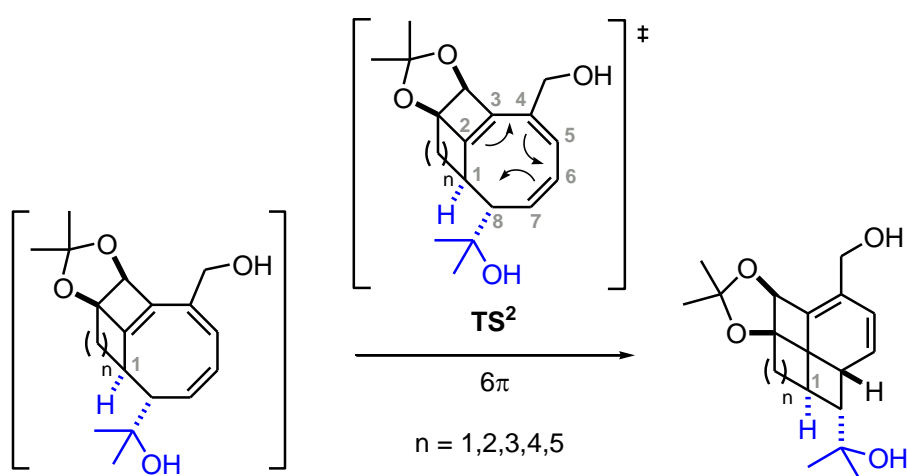


Schéma V.8. Etude des états de transition TS²

3.2.1. Structure et aromaticité des états de transition TS²

L'électrocyclisation disrotatoire 6 π du cyclooctatriène intermédiaire a lieu avec un état de transition aromatique de type Hückel pour conduire au [4.X.4.6]fenestradiène (Schéma V.8). Différentes données géométriques ont été calculées pour les états de transition TS² avec différentes tailles de cycle (Tableau V.3).

Cycle à X chaînons	(C ² C ⁷)	(C ² C ³)	r^-	Δr_m	NICS(0)(a)	NICS(0)(b)
4	2,254	1,393	1,401	0,009	-10,72	-8,88
5	2,185	1,408	1,402	-0,012	-11,06	-10,25
6	2,154	1,406	1,403	-0,015	-12,27	-11,33
7	2,093	1,434	1,400	-0,010	-11,58	-10,82
8	2,144	1,412	1,404	-0,014	-12,26	-11,37

Tableau V.3. Données géométriques calculées ((rB3PW91/6-31g(d,p)) et NICS(0) calculés (rb3lpy/6-311g(d,p)//rB3PW91/6-31g(d,p)) pour les états de transition TS² avec différentes tailles de cycle

Les distances entre les carbones terminaux C^2 et C^7 sont environ de 2,2 Å, tandis que celles entre les carbones C^2 et C^3 sont environ de 1,4 Å. La moyenne des longueurs de liaison (\bar{r}) pour la chaîne délocalisée allant de C^2 à C^7 est environ de 1,4 Å. La déviation maximum (Δr_m) par rapport à cette moyenne des longueurs de liaison (\bar{r}) est comprise entre -0,01 à 0,01 Å, et les valeurs de NICS(0) sont négatives, ce qui indique le caractère aromatique pour tous ces états de transition TS^2 . Pour NICS(0) (a), on considère le centre du cycle à 6 atomes de carbone allant de C^2 à C^7 , et pour NICS(0) (b), on considère le centre du cycle à 8 atomes de carbone allant de C^1 à C^8 . Le changement de taille de cycle n'entraîne pas de variation de l'aromaticité des états de transition TS^2 . Quand la taille du cycle fusionné augmente, l'état de transition devient instable et il est difficile de l'optimiser.

3.2.2. Orbitales moléculaires des états de transition TS^2

L'analyse des orbitales moléculaires frontières permet également d'étudier la formation de la future liaison C^2C^7 par électrocyclisation disrotatoire 6π du cyclooctatriène intermédiaire, conduisant au [4.6.4.6]fenestradiène **38** (Figure V.5).

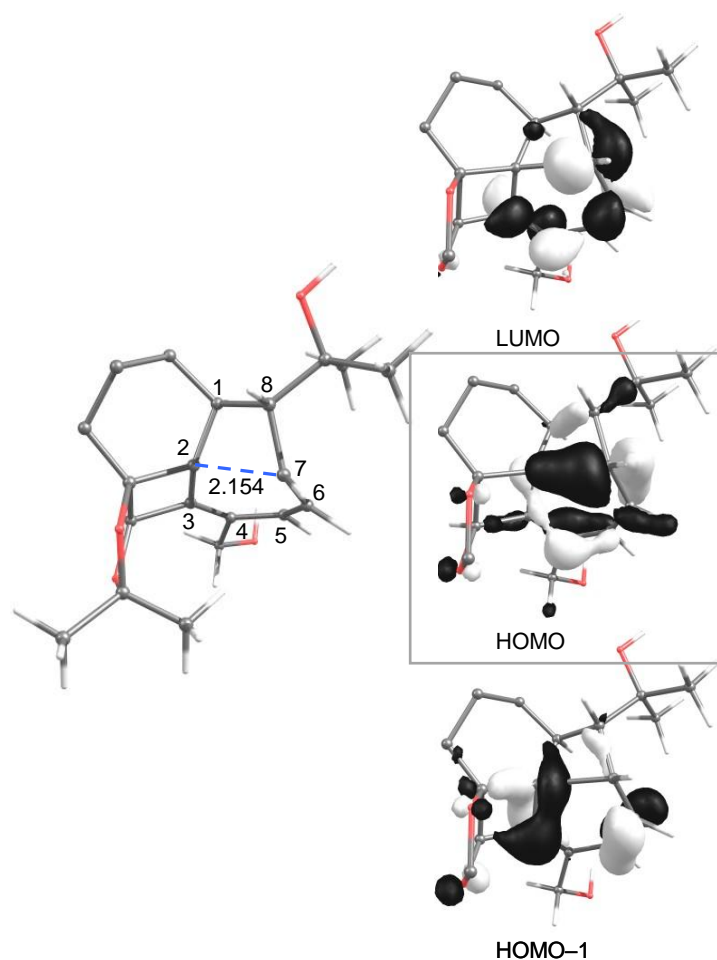


Figure V.5. Orbitales moléculaires frontières (rb3pw91/6-31g(d,p) pour le TS^2 avec un cycle à 6 chaînons

Les orbitales moléculaires HOMO-1, HOMO et LUMO allant de C¹ à C⁸ sont représentées pour le TS² comportant le cycle à 6 chaînons. Les états de transition TS² sont simplifiés par souci de clarté. La valeur du contour pour les orbitales moléculaires est de $\pm 0,06$ u.a. pour toutes les orbitales. La HOMO montre le caractère liant des orbitales moléculaires symétriques de C² et C⁷ de façon à former la nouvelle liaison.

4. Explication de la différence de réactivité

Les énergies des intermédiaires réactionnels, des états de transition et des produits finaux ont été calculées.

4.1. Cas des composés comportant le cycle à 6 chaînons

La différence d'énergie entre les deux états de transition TS¹ possibles de l'électrocyclisation 8π contrôle la réactivité observée (Schéma V.9). Lorsque la partie diénique acyclique est située au dessus du système bicyclique 6-4 dans l'état de transition hélicoïdal TS¹, cet état de transition TS¹ est moins élevé en énergie de $0,9 \text{ kcal.mol}^{-1}$ comparé à l'autre état de transition TS¹ possible, et cela conduit au cyclooctatriène B. Il s'agit de la voie 1 *cinétique*. Ce cyclooctatriène intermédiaire B subit immédiatement une électrocyclisation disrotatoire à 6 électrons π pour conduire au [4.6.4.6]fenestradiène C, qui correspond au [4.6.4.6]fenestradiène **38** isolé expérimentalement. Cette électrocyclisation 6π a lieu car le [4.6.4.6]fenestradiène formé C est plus stable que le cyclooctatriène B : il est moins élevée en énergie de $6,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Les angles opposés du carbone central tétracoordiné de ce [4.6.4.6]fenestradiène ont été calculés comme étant de $127,0^\circ$ et $121,8^\circ$. Lorsque la réaction de semi-hydrogénation du triényne est réalisée à température ambiante, c'est donc cette voie cinétique qui est réalisée.

Lorsque la partie diénique acyclique est située en dessous du système bicyclique 6-4 dans l'état de transition hélicoïdal TS¹, il s'agit de la voie 2 *thermodynamique* qui conduit au cyclooctatriène D. Celui-ci correspond au cyclooctatriène **88** isolé expérimentalement. Ce cyclooctatriène D ne subit pas d'électrocyclisation disrotatoire à 6 électrons π , car il est plus stable que le [4.6.4.6]fenestradiène E, étant moins élevé en énergie de $9,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Les angles opposés du carbone central tétracoordiné de ce [4.6.4.6]fenestradiène E seraient très déformés : $142,8^\circ$ et 123° . Lorsque la réaction de semi-hydrogénation est réalisée à plus haute température, le produit cinétique C et le produit thermodynamique D sont formés, mais au bout de 23 h de réaction, seul le produit thermodynamique D est effectivement isolé. Le fait d'augmenter la température permet donc d'atteindre l'état de transition TS¹ de plus haute énergie.

Selon le même principe, la conversion totale du [4.6.4.6]fenestradiène C en cyclooctatriène D sous irradiation micro-ondes correspond au passage du produit cinétique au produit thermodynamique. Le cyclooctatriène D est en effet moins élevé en énergie de $1,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ comparé au [4.6.4.6]fenestradiène C. Cette réaction se fait selon une cascade « rétro- 6π / rétro- 8π / 8π ».

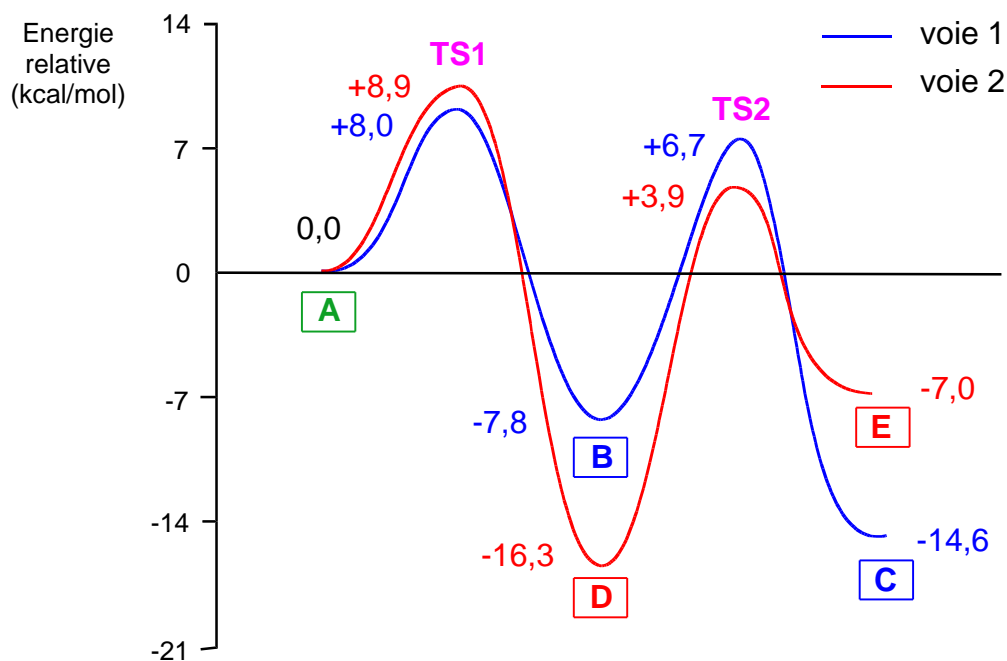
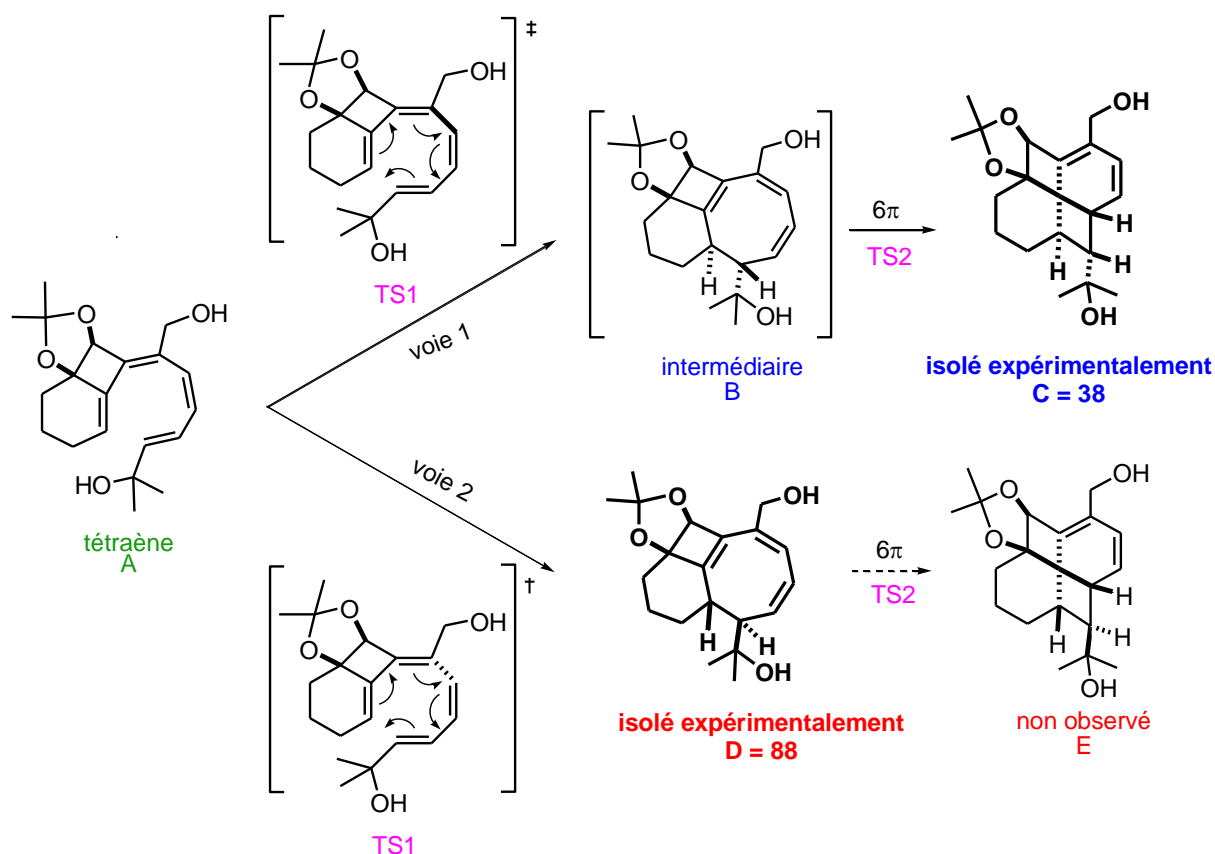


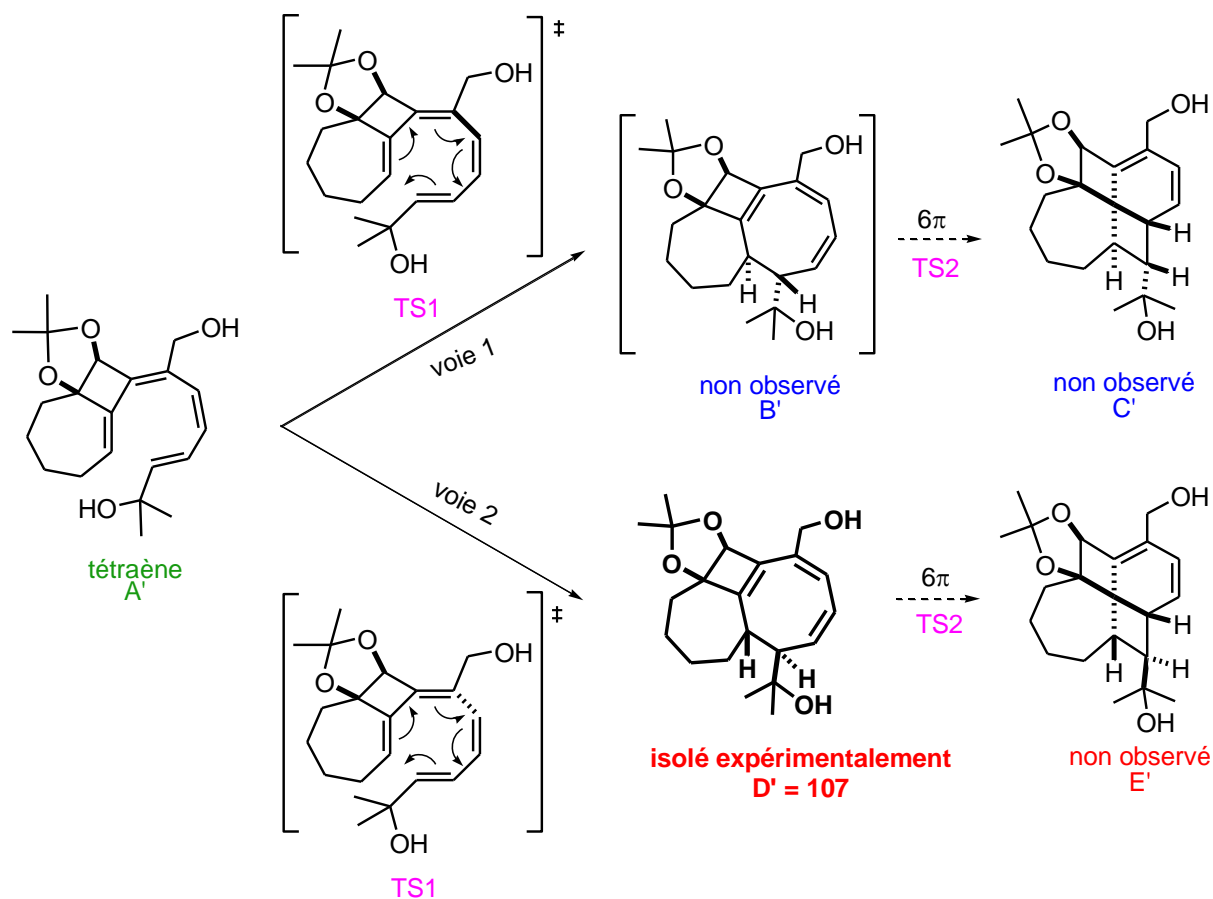
Schéma V.9. Energies calculées (cycle à 6 chaînons)

La différence d'énergie de $8,5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ entre les cyclooctatriènes B et D peut être expliquée par l'orientation *équatoriale* de la liaison C^1C^8 formée et la conformation *chaise* favorable du cycle à 6 chaînons dans le cas du cyclooctatriène D, comparé à l'orientation *axiale* de la liaison C^1C^8 et la conformation *chaise déformée* plus défavorable dans le cas du cyclooctatriène B (Tableau V.1).

4.2. Cas des composés comportant le cycle à 7 chaînons

Dans le cas des composés comportant le cycle à 7 chaînons, les deux états de transition possibles TS^1 lors de l'électrocyclisation 8π ont des énergies très différentes (Schéma V.10). Le cyclooctatriène D' , qui correspond au cyclooctatriène **107** isolé expérimentalement, est le composé le plus stable. Il s'agit dans ce cas à la fois du composé thermodynamique et cinétique.

Les angles opposés dans le [4.6.4.7]fenestradiène C' ont été calculés comme étant respectivement de $125,8^\circ$ et $120,8^\circ$, et ceux dans le [4.6.4.7]fenestradiène E' comme étant de $135,3^\circ$ et $123,5^\circ$. La différence d'énergie de $7,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ entre les cyclooctatriènes B' et D' peut être expliquée par la conformation *chaise twistée* favorable du cycle à 7 chaînons dans le cas du cyclooctatriène D' , comparé à la conformation *bateau* plus défavorable dans le cas du cyclooctatriène B' (Tableau V.1).



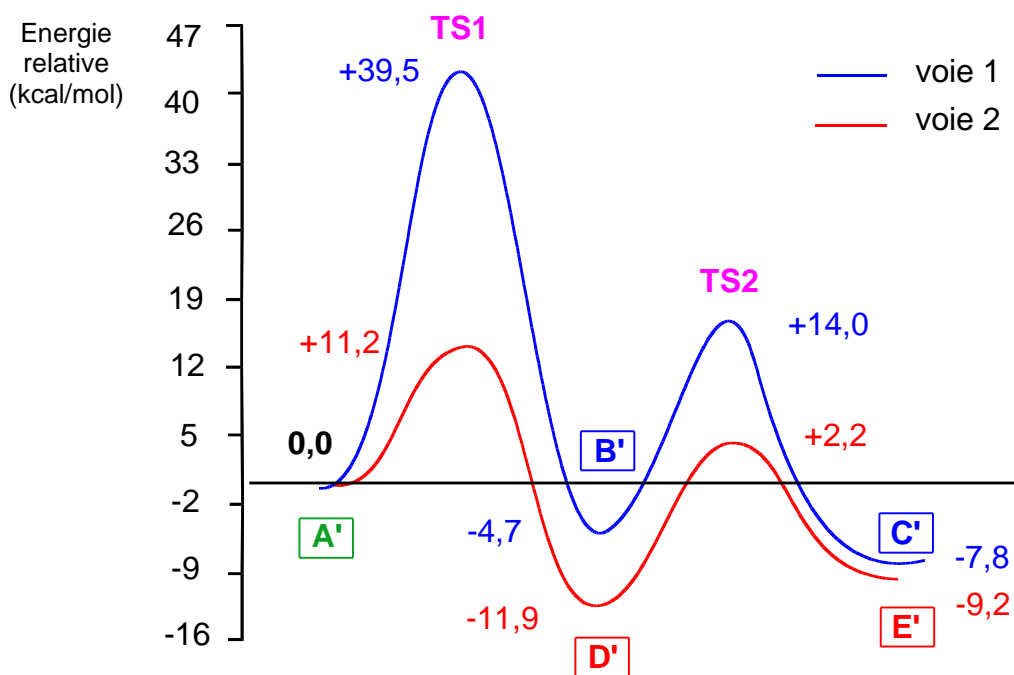


Schéma V.10. Energies calculées (cycle à 7 chaînons)

4.3. Comparaison avec les résultats de Bahaâ Salem

Des calculs concernant les cyclooctatriènes 6-4-8-5 synthétisés par Bahaâ Salem lors de sa thèse ont également été effectués (Schéma V.11).

Ces calculs montrent que le cyclooctatriène D'', composé obtenu expérimentalement, correspond bien au composé thermodynamique. Il s'agit du composé le plus stable en énergie. Le composé cinétique B'' n'a pas été observé expérimentalement.

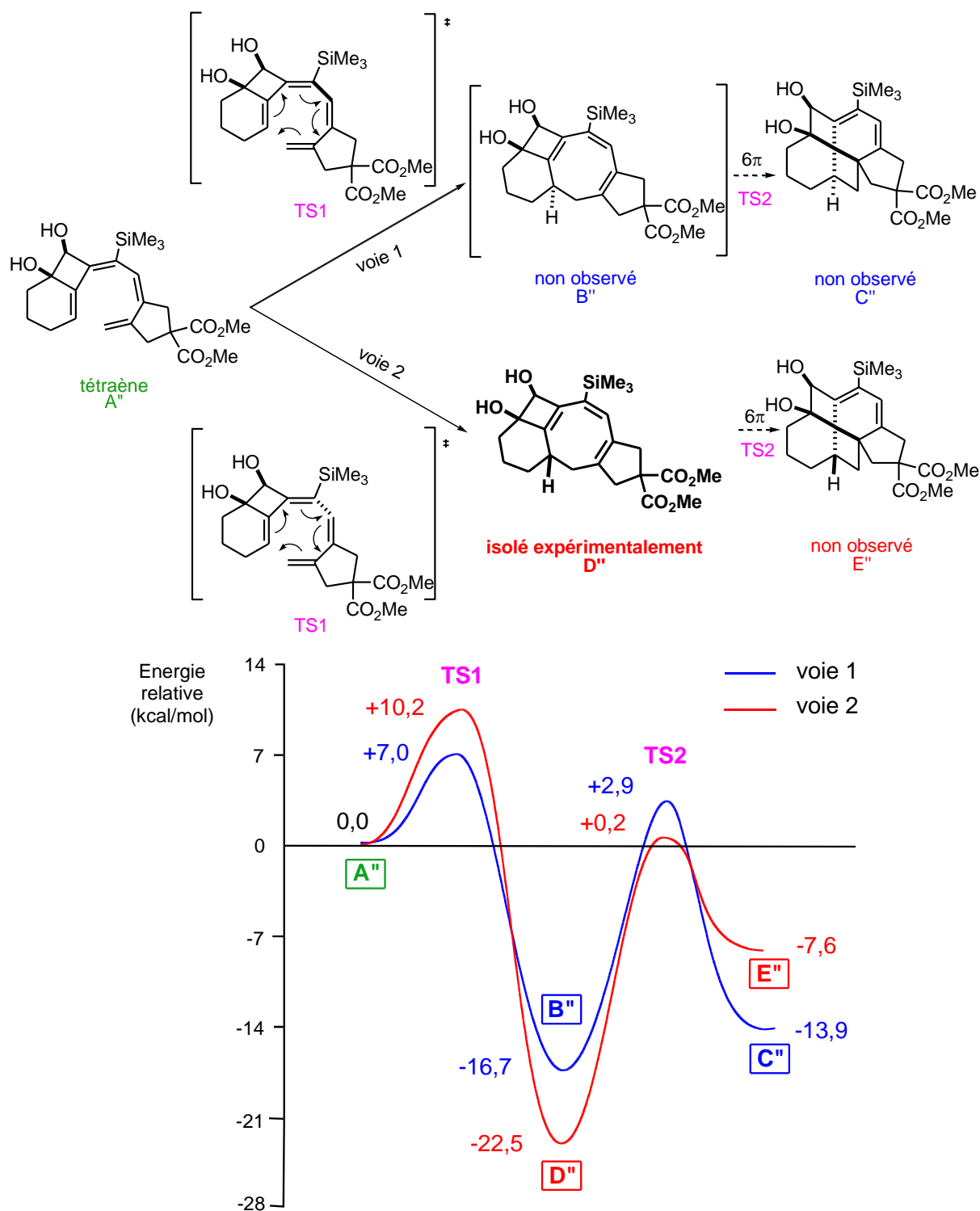
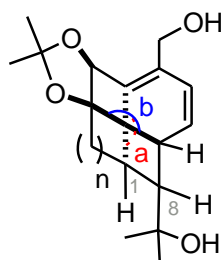


Schéma V.11. Energies calculées (Bahaâ Salem)

4.4. Synthèse de fenestradiènes versus cyclooctatriènes

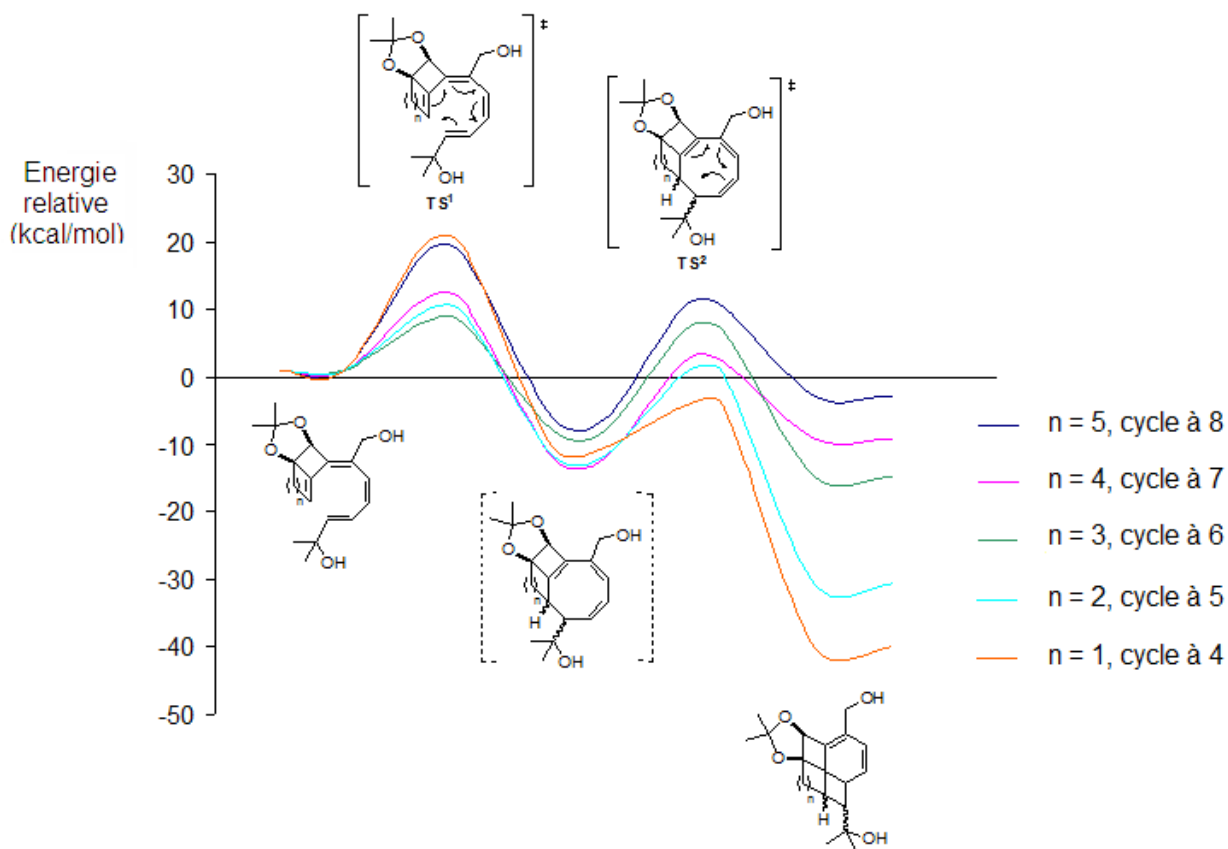
Une corrélation entre l'étude structurale et l'étude des énergies des composés permet de faire un bilan général concernant la synthèse de fenestradiènes et de cyclooctatriènes. La stabilité des fenestradiènes n'est pas uniquement fonction de la déformation des angles opposés du carbone tétracoordiné central (Tableau V.4).


 $n = 1-5$

Cycle à X chaînons	C ¹	<a	<b
4	R*	123,3	136,4
5	R*	123,6	129,5
6	R*	121,8	127,0
7	S*	123,5	135,3
8	S*	124,5	129,6

Tableau V.4. Angles opposés calculés dans les [4.X.4.6]fenestradiènes

La stabilité des fenestradiènes est fortement influencée par la configuration relative du carbone C¹, autrement dit la conformation axiale ou équatoriale de la nouvelle liaison formée C¹C⁸, et par la conformation du cycle aliphatique fusionné (Figure V.6).


Figure V.6. Energies des [4.X.4.6]fenestradiènes potentiels

Prenons en exemple le [4.4.4.6]fenestradiène comportant le cycle aliphatique à 4 chaînons (Figure V.6). Lorsque la configuration du C¹ est *S*^{*}, les contraintes dans la structure sont trop fortes et le composé n'a pas pu être pleinement optimisé. Lorsque la configuration du C¹ est *R*^{*}, le [4.4.4.6]fenestradiène calculé montre une stabilité de -44,3 kcal.mol⁻¹. Ce composé est considérablement plus stable que les cyclooctatriènes correspondants de conformation *R*^{*} (-11,2 kcal.mol⁻¹) et de configuration *S*^{*} (-28,3 kcal.mol⁻¹). Ce [4.4.4.6]fenestradiène est donc le produit thermodynamique de la cascade réactionnelle et pourrait être isolé.

Ces calculs ont été réalisés à partir des composés comportant un cycle aliphatique allant de 4 à 8 chaînons (Figure V.6). Ils ont montré que les fenestradiènes avec le C¹ de configuration relative *R*^{*} et un petit cycle aliphatique (4 à 6 chaînons) devraient être suffisamment stables cinétiquement ou thermodynamiquement pour pouvoir être isolés. Lorsque le cycle aliphatique comporte 7 à 8 chaînons, ce sont les cyclooctatriènes avec le C¹ de configuration relative *S*^{*} qui devraient être isolés.

5. Conclusion

Pour conclure, cette étude théorique permet de comprendre la réactivité observée lors de notre cascade réactionnelle, grâce à une étude structurale et conformationnelle, suivie d'une étude des états de transition. Elle permet également de prédire la réactivité de composés non synthétisés à l'heure actuelle.

Conclusion générale et perspectives

*Dans les sciences, le chemin est plus important que le but.
Les sciences n'ont pas de fin.*

Erwin Chargaff

Ces travaux de thèse nous ont permis de mettre en évidence et de développer deux nouvelles méthodologies pour la synthèse de molécules polycycliques complexes, de type fenestranes et cyclooctatriènes.

Dans une première étude, nous avons examiné la semi-hydrogénation des triénynes comportant un cycle à 6 chaînons. Une fois la réaction de semi-hydrogénation optimisée, une nouvelle cascade réactionnelle de semi-hydrogénation/ $8\pi/6\pi$ est réalisée. Cette réaction tandem permet d'aboutir à de nouvelles molécules polycycliques originales, les [4.6.4.6]fenestradiènes, qui font partie de la famille des fenestranes (Schéma 1).

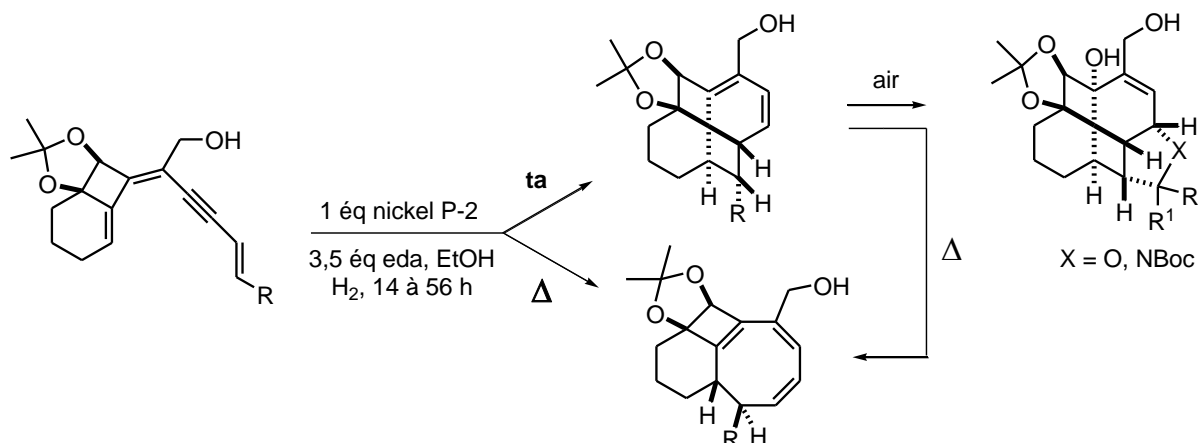


Schéma 1. Synthèse et réactivité des [4.6.4.6]fenestradiènes

Les fenestranes présentent un intérêt aussi bien théorique que synthétique, en raison de leur carbone tétracoordiné central non tétraédrique et de leur structure tétracyclique exotique. L'étude de la réactivité de ces nouvelles molécules originales conduit à deux autres types de composés : les [4.6.4.6]fenestrènes et les cyclooctatriènes fusionnés 6-4-8 (Schéma 1). Ils sont formés respectivement par réaction avec le dioxygène de l'air ou par chauffage des [4.6.4.6]fenestradiènes. La semi-hydrogénation de ces triénynes à 70 °C au lieu de la température ambiante conduit également directement aux cyclooctatriènes fusionnés 6-4-8.

La semi-hydrogénation des triénynes acycliques et des triénynes comportant un cycle à 7 chaînons permet d'obtenir des cyclooctatriènes, et non pas des fenestradiènes comme dans le cas de triénynes comportant un cycle à 6 chaînons (Schéma 2). Des calculs théoriques réalisés par le Pr Schreiner et Shadi Amiri (Université Justus-Liebig, Giessen) ont permis de comprendre cette différence de réactivité.

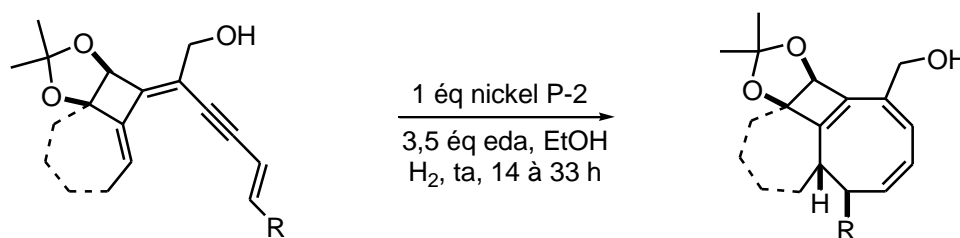


Schéma 2. Synthèse de cyclooctatriènes

Pour conclure, l'intérêt de ces nouvelles méthodes réside dans l'élaboration de molécules complexes et exotiques en une voire deux étapes à partir de substrats relativement simples (Schéma 3).

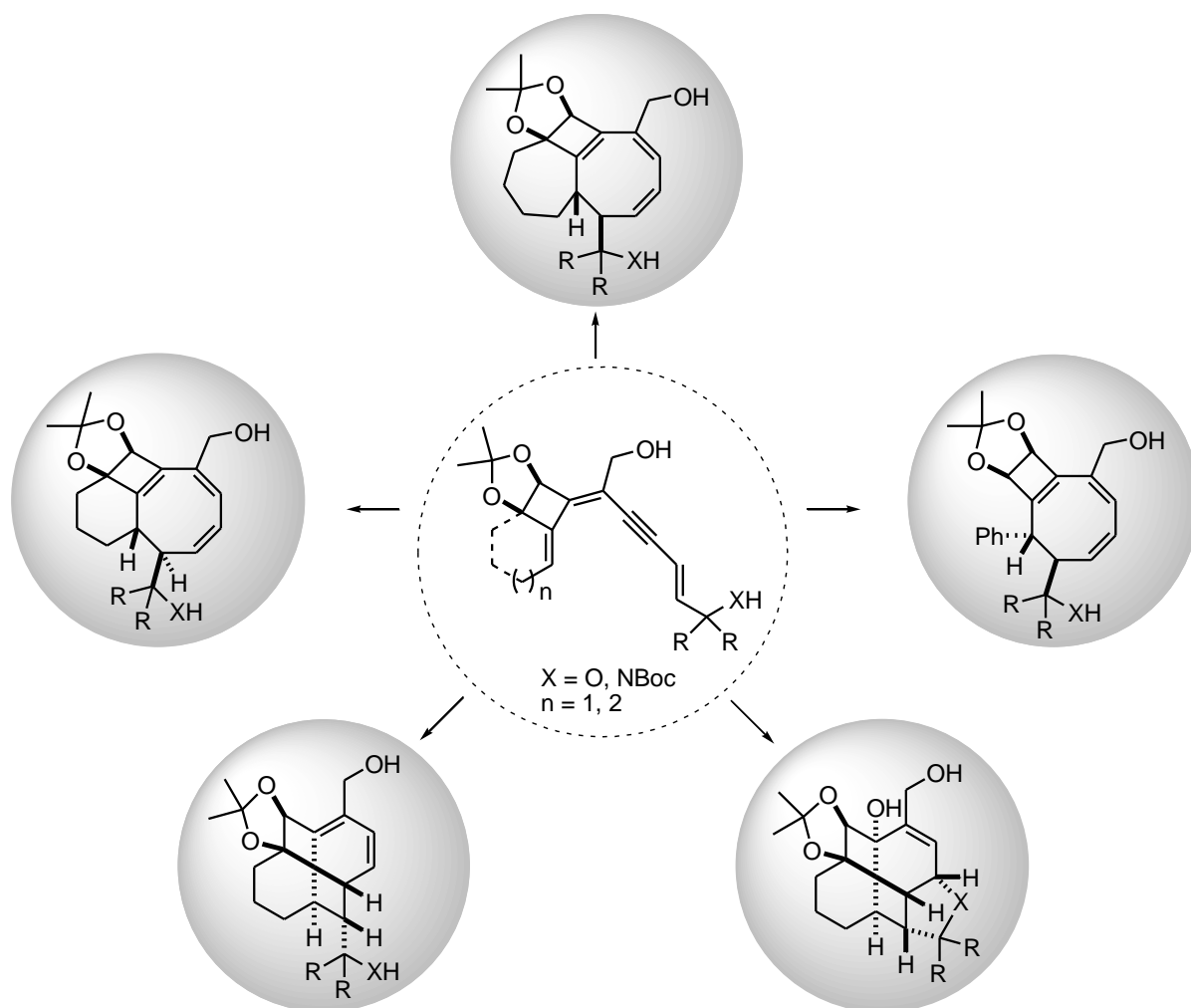


Schéma 3. Récapitulatif des composés synthétisés

Nous avons ainsi ouvert la voie à de multiples perspectives en synthèse. Il serait par exemple intéressant de continuer les travaux préliminaires de la synthèse de [4.6.4.6]fenestrènes analogues. L'étude de l'attaque nucléophile intermoléculaire au lieu d'intramoléculaire sur l'époxyde formé à partir du [4.6.4.6]fenestradiène serait également envisageable. De plus, les études préliminaires concernant les synthèses de composés comportant un cycle à 5 chaînons pourraient être poursuivies. Des tests biologiques sur ces nouveaux composés pourraient aussi être effectués.

Partie expérimentale

La science est le capitaine, et la pratique, ce sont les soldats.

Léonard de Vinci

Solvants et Réactifs

Les réactifs et les solvants utilisés ont été achetés auprès des principaux fournisseurs suivants : Acros, Aldrich, Avocado, Fluka, Lancaster et Sigma. Les bases lithiées ont été dosées selon la méthode décrite par Suffert, avec la *N*-pivaloyl-*o*-toluidine (*J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 509-510).

Les solvants anhydres ont été distillés sous argon, en présence de :

Desséchant	Solvant
sodium et benzophénone	tétrahydrofurane
hydrure de calcium	dichlorométhane, stabilisé à l'amylène
hydroxyde de potassium	diisopropylamine
hydroxyde de potassium	triéthylamine
sodium et benzophénone	éther diéthylique
hydrure de calcium	acétonitrile
sodium	éthanol
magnésium	méthanol
hydrure de calcium	<i>N,N</i> -diméthylformamide (conservé sur tamis moléculaire 4 Å)

Modes Opératoires

Toutes les réactions sensibles à l'air et à l'eau ont été effectuées sous atmosphère d'argon ou d'azote, avec des solvants anhydres en utilisant les techniques de cannulation standard. La verrerie a été séchée au décapeur thermique en maintenant le vide. Les irradiations microondes ont été réalisées avec un appareil BIOTAGE Smith Creator.

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. La numérotation des carbones des composés a été choisie arbitrairement de façon à simplifier l'analyse des spectres RMN.

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 (anisaldéhyde, ninhydrine ou permanganate de potassium). Le rapport frontal d'éluion (**Rf**) sera 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 mesh ASTM), sous faible pression d'air comprimé. Pour la purification de produits sensibles aux traces d'acidité (les dérivés stannylés et autres composés), la silice a été préalablement neutralisée par traitement avec une solution de triéthylamine (5%) dans l'éther.

Résonance Magnétique Nucléaire

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été enregistrés sur des appareils Bruker DPX 200 MHz et DPX 300 MHz, [200 et 300 MHz (¹H), 50 et 75 MHz (¹³C)], 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 (Gottlieb *et al.*, *J.Org.Chem.* **1997**, *62*, 7512) :

- chloroforme deutéré (CDCl₃) : RMN ¹H : s, 7,26 ppm ; RMN ¹³C : 77,16 ppm
- méthanol deutéré (CD₃OD) : RMN ¹H : s, 3,31 ppm ; RMN ¹³C : 49,00 ppm

Les attributions des signaux ont été effectuées, dans la mesure du possible, par :

- des expériences complémentaires de RMN 1D (DEPT 135) et de RMN 2D :
 - Corrélations ^1H - ^1H : COSY (couplage scalaire ^3J), NOESY (couplage spatial),
 - Corrélations ^1H - ^{13}C : HSQC (couplage ^1J), HMBC (couplage scalaire ^3J voire ^4J),
- comparaison avec des molécules analogues,
- 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 la constante de couplage, valeur de l'intégration, attribution).

RMN ^{13}C (champ MHz, solvant) δ (ppm) déplacement chimique (attribution).

Pour la multiplicité, les abréviations suivantes ont été utilisées : s (singulet), s l (singulet large), d (doublet), dd (doublet dédoublé), dt (doublet détriplé), t (triplet), td (triplet dédoublé), q (quadruplet), quint (quintuplet), m (multiplet). Pour les spectres RMN ^1H et ^{13}C des composés organostannylés, le signal central est associé aux deux paires satellites correspondantes des isotopes ^{117}Sn et ^{119}Sn . En général, une seule constante de couplage est observée.

Spectrométrie Infrarouge

Les spectres d'absorption infrarouge (**IR**) ont été enregistrés à l'aide de deux spectromètres à transformée de Fourier : le Perkin Elmer 1600 FT-IR et le Thermo Nicolet 380 FTIR. Les échantillons ont été examinés directement en film, parfois favorisé par ajout de solvant tel que CCl_4 ou CHCl_3 . Les nombres d'ondes sont exprimés en cm^{-1} .

Spectrométrie de Masse

Les spectres de masse (**SM**) ont été effectués par le service de spectrométrie de masse de l'IFR85 "Biomolécules et innovations thérapeutiques" d'Illkirch. Les spectres d'ionisation par électrospray (ESI) ont été réalisés à l'aide d'un appareil Mariner ESI-TOF (Applied Bio-System/Perkin Elmer), et les spectres de masse couplés à une chromatographie gazeuse (GCMS) ont été effectués avec un appareil Agilent 5975 (EI Quad, ion positif, 70 eV). Les spectres de masse à haute résolution (HRMS) ont été réalisés sur un appareil Bruker MicroTOF-Q (ESI Q-TOF, ion positif, solution de formiate de lithium dans de l'isopropanol, 10 mM). Pour les GCMS, la description des spectres dans la partie expérimentale se fera de la façon suivante : **SM** (GCMS, type d'ionisation, potentiel) : masse trouvée [M+]. Pour les ESI et les HRMS, la description des spectres se fera de la façon suivante : **SM** (ESI, type d'ionisation, potentiel) Calc. (formule brute+Na/Li) $^+$; masse trouvée. Certains composés n'ont pas de spectres de masse du fait de leur décomposition durant l'analyse.

Points de Fusion

Les points de fusion (**Tfus**) ont été déterminés à l'aide des appareils Gallekamp et Büchi B-540, sans correction.

Cliché de diffraction des Rayons X

Les clichés de diffraction des Rayons X (**RX**) ont été réalisés par le Service de Cristallographie de l'Institut de Chimie de Strasbourg. Les données cristallographiques des produits ont été déposées au Cambridge Crystallographic Data Centre. Elles peuvent être consultées gratuitement via www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html ou deposit@ccdc.cam.ac.uk.

Tétrakis(triphénylphosphine)palladium (0)

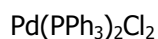
$\text{C}_{72}\text{H}_{60}\text{P}_4\text{Pd}$
 1155,58 g/mol
 Paillettes jaune vif
 95%

Préparation selon la méthode de Coulson : dans un ballon bicol de 500 mL, sec et sous argon, équipé d'un réfrigérant et d'un thermomètre, sont placés PdCl_2 (1,78 g ; 10 mmol ; 1 éq) et PPh_3 (13,1 g ; 50 mmol ; 5 éq) dans du DMF anhydre (200 mL). Le mélange de couleur orange est chauffé à 140 °C pendant 30 min, jusqu'à ce que les solides se dissolvent et que la solution noircisse. Le milieu réactionnel est alors refroidi à 120 °C. A cette température est additionnée lentement à la seringue de l'hydrazine monohydratée (2 mL ; 41 mmol ; 4,1 éq). Le milieu prend alors une coloration brune. En laissant revenir le milieu réactionnel à température ambiante, des cristaux de couleur jaune vif précipitent. Après 2 h 30 d'agitation, ceux-ci sont filtrés sous argon, lavés une fois avec du MeOH (100 mL), et deux fois avec de l' Et_2O (100 mL). Les solvants résiduels sont évaporés pendant toute une nuit, sous vide. 10,98 g (95%) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ sont ainsi obtenus, et conservés à -20°C sous argon.

Bis(benzonitrile)dichloropalladium (II)

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{Pd}$
 383,57 g/mol
 Solide orange
 88%

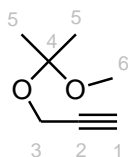
Dans un ballon monocol de 100 mL est placé PdCl_2 (2,0 g ; 11,28 mmol ; 1 éq) dans du PhCN (50 mL). Le mélange est chauffé à 90 °C pendant 16 h, de façon à bien dissoudre le PdCl_2 . La solution brune est ensuite filtrée à chaud pour éliminer d'éventuels résidus, puis du pentane est ajouté pour faire précipiter $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$. Le solide orange obtenu est filtré sous vide et rincé avec du pentane. Après séchage sous vide, 3,79 g (88%) de $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ sont obtenus, et conservés à température ambiante.

Bis(triphénylphosphine)dichloropalladium (II)

$\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{P}_2\text{Pd}$
 701,89 g/mol
 Solide jaune
 Quantitatif

Dans un ballon monocol de 250 mL, sec et sous argon, équipé d'une ampoule à addition, est placé $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ (3,79 g ; 9,88 mmol ; 1 éq) dans du CH_2Cl_2 (50 mL). A cette solution brune est additionnée goutte à goutte une solution de PPh_3 (5,70 g ; 21,74 mmol ; 2,2 éq) dans du CH_2Cl_2 (25 mL), à température ambiante. Après 4 h d'agitation, le précipité jaune formé est filtré sous vide, et rincé avec du pentane. Après séchage sous vide, 6,93 g de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ sont obtenus de façon quantitative, et conservés à température ambiante.

1	3-(1-méthoxy-1-méthyléthoxy)prop-1-yne
----------	---

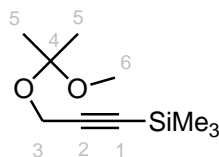


$C_7H_{12}O_2$
 MM = 128,17 g/mol
 Liquide incolore
 R = 89%

Dans un ballon bicol de 500 mL, sec et sous argon, muni d'une ampoule à addition, est placé l'alcool propargylique (40 g ; 714 mmol ; 1 éq) dans du CH_2Cl_2 (150 mL) en présence d'une quantité catalytique de PPTS (500 mg ; 2,3 mmol ; 0,003 éq). Le 2-méthoxypropène (62 g ; 856 mmol ; 1,2 éq) est additionné goutte à goutte, à 0 °C. La réaction est exothermique. Après 1 h 30 d'agitation à température ambiante, une solution aqueuse saturée de NaCl (200 mL) est ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (3 × 100 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée (2 × 100 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (100 mL), puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées. Une distillation (39 °C ; 15 mmHg) fournit 79 g (89%) d'un liquide incolore.

Rf = 0,33 (hexane/Et₂O 9/1). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4,09 (d, ⁴J = 2,5 Hz, 2H : H-3) ; 3,21 (s, 3H : H-6) ; 2,38 (t, ⁴J = 2,5 Hz, 1H : H-1) ; 1,36 (s, 6H : H-5). **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 100,7 (C-4) ; 80,7 (C-2) ; 73,0 (C-1) ; 48,8 (C-3) ; 48,6 (C-6) ; 24,1 (2C : C-5).

2	[3-(1-méthoxy-1-méthyléthoxy)prop-1-ynyl](triméthyl)silane
----------	---

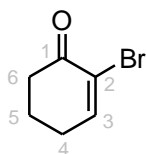


$C_{10}H_{20}O_2Si$
 MM = 200,35 g/mol
 Liquide incolore
 R = 95%

Dans un ballon bicol de 1L, sec et sous argon, muni d'une ampoule à addition, est placé le 3-(1-méthoxy-1-méthyléthoxy)prop-1-yne **1** (50 g ; 390 mmol ; 1éq) dans du THF anhydre (250 mL). Du *n*-BuLi (266 mL ; 409 mmol ; 1,05 éq ; 1,54 M dans l'hexane) est ajouté goutte à goutte, à -78 °C. Après 30 min d'agitation à -78 °C, du TMSCl fraîchement distillé (54 mL ; 425 mmol ; 1,09 éq) est ajouté. Après 30 min d'agitation à -78 °C et 1 h à température ambiante, une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (200 mL) est ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3 × 100 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée (2 × 100 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (100 mL), puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées. Une distillation (75-80 °C ; 0,1 mmHg) fournit 74 g (95%) d'un liquide incolore.

Rf = 0,43 (hexane/Et₂O 9/1). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3,93 (s, 2H : H-3) ; 3,04 (s, 3H : H-6) ; 1,19 (s, 6H : H-5) ; 0,00 (s, 9H : SiMe₃). **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 102,6 (C-2) ; 100,7 (C-4) ; 93,3 (C-1) ; 49,6 (C-3) ; 48,7 (C-6) ; 24,2 (2C : C-5) ; -0,3 (3C : SiMe₃).

3	2-bromocyclohex-2-én-1-one
----------	-----------------------------------

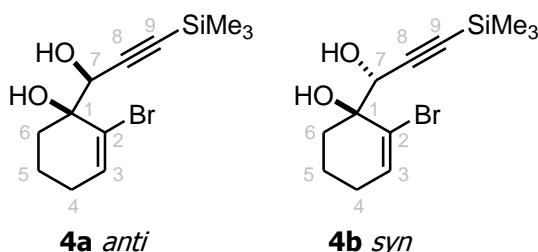


C_6H_7BrO
 MM = 175,03 g/mol
 Cristaux blancs nacrés
 R = 71%

Dans un ballon bicol de 2 L, sec et sous argon, muni d'une ampoule à addition, est placé de la cyclohex-2-én-1-one (40 mL ; 400 mmol ; 1 éq) dans du CH_2Cl_2 (500 mL). La solution jaune pâle est dégazée à l'argon. Du dibrome (22 mL ; 420 mmol ; 1,05 éq) est ajouté goutte à goutte, à 0 °C. La solution, devenue orange pâle, est agitée pendant 2 h, à 0 °C sous argon. De la triéthylamine (93 mL ; 668 mmol ; 1,7 éq) est alors ajoutée goutte à goutte, à 0 °C. Un précipité grisâtre se forme, et un dégagement de HBr est observé. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 h, à 0 °C, sous argon. Une solution de HCl 3% (200 mL) est alors ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (2 × 100 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau distillée (2 × 100 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (100 mL), puis séchées sur $MgSO_4$ et traitées au charbon actif, puis filtrées et évaporées. L'huile brune obtenue est dissoute à chaud dans de l'AcOEt, puis de l'heptane est ajouté jusqu'à l'apparition d'un trouble persistant. De l'AcOEt est alors à nouveau additionné. La solution est ensuite traitée au charbon actif, puis filtrée à chaud. La cristallisation est amorcée à froid. Après filtration, 49,63 g (71%) de cristaux blancs nacrés sont obtenus.

Rf = 0,22 (heptane/Et₂O 7/3). **RMN ¹H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,43 (t, ³J = 4,4 Hz, 1H : H-3) ; 2,70-2,58 (m, 2H : H-6) ; 2,51-2,40 (m, 2H : H-4) ; 2,22-2,01 (m, 2H : H-5). **RMN ¹³C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 191,2 (C-1) ; 151,1 (C-3) ; 123,8 (C-2) ; 38,3 (C-6) ; 28,3 (C-4) ; 22,6 (C-5).

4a	(1<i>S</i>*)-2-bromo-1-[(1<i>S</i>*)-1-hydroxy-3-(triméthylsilyl)prop-2-ynyl]cyclohex-2-én-1-ol
4b	(1<i>S</i>*)-2-bromo-1-[(1<i>R</i>*)-1-hydroxy-3-(triméthylsilyl)prop-2-ynyl]cyclohex-2-én-1-ol



$C_{12}H_{19}BrO_2Si$
 MM = 303,27 g/mol
 Solides jaunes
 R = 78%

Dans un ballon tricol de 1L, sec et sous argon, muni de deux ampoules à addition, est placé l'alcool propargylique diprotégé **2** (19,35 g ; 96,6 mmol ; 1,3 éq) dans du THF anhydre (80 mL). Du *n*-BuLi (68 mL ; 101 mmol ; 1,36 éq ; 1,48 M dans l'hexane) est ajouté goutte à goutte à -78 °C. La solution incolore devient jaune orange, et est agitée pendant 1 h 30 à -78 °C. Une solution de 2-bromocyclohex-2-én-1-one **3** (13 g ; 74,3 mmol ; 1 éq) dans du THF anhydre (25 mL) est alors additionnée goutte à goutte à -78 °C. Le mélange réactionnel est agité à -78 °C pendant 3 h. Une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ (80 mL) est alors ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3 × 100 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée (2 × 100 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (100 mL), puis séchées sur $MgSO_4$, traitées au charbon actif, filtrées et évaporées. L'huile orange obtenue est placée dans un ballon monocol de 250 mL, et est dissoute dans du MeOH (130 mL). Du PPTS (1,87 g ; 7,43 mmol ; 0,1 éq) est ajouté, et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 9 h. Une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ (200 mL) est alors ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 × 200 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée (2 × 200 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (200 mL), puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. L'huile brune obtenue (26 g) est purifiée en deux fois, par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'élution : heptane/Et₂O

9/1 à heptane/Et₂O 4/6). On récupère 10,59 g du composé **4a anti** (47%) et 7,02 g du composé **4b syn** (31%), sous la forme de solides jaunes. Le rapport *anti/syn* est donc de 60/40, et le rendement global est de 78%.

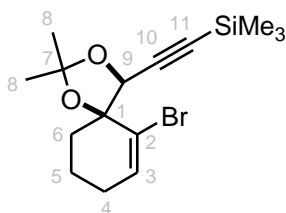
Composé 4a anti :

Rf = 0,37 (heptane/Et₂O 7/3). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,41 (dd, ³J = 4,6 Hz, ³J = 3,4 Hz, 1H : H-3) ; 4,64 (d, ³J = 6,4 Hz, 1H : H-7) ; 2,54 (s, 1H : OH) ; 2,34 (d, ³J = 6,4 Hz, 1H : OH) ; 2,27-1,94 (m, 4H : H-4 et H-6) ; 1,87-1,69 (m, 2H : H-5) ; 0,19 (s, 9H : SiMe₃). **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 136,8 (C-3) ; 125,7 (C-2) ; 102,6 (C-8) ; 92,6 (C-9) ; 74,1 (C-1) ; 68,8 (C-7) ; 32,4 (C-6) ; 28,1 (C-4) ; 18,1 (C-5) ; -0,3 (3C : SiMe₃). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3537, 3426, 2957, 2892, 2170, 1635, 1459, 1352, 1251, 1173, 1069, 985, 950, 846. **SM** (ESI, ion positif, 130 eV) Calc. (C₁₂H₁₉BrO₂SiNa)⁺ 325,0235 ; trouvé 325,0245.

Composé 4b syn :

Rf = 0,10 (heptane/Et₂O 7/3). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,38 (dd, ³J = 5,3 Hz, ³J = 3,1 Hz, 1H : H-3) ; 4,76 (d, ³J = 4,4 Hz, 1H : H-7) ; 2,57 (s, 1H : OH) ; 2,50 (d, ³J = 4,4 Hz, 1H : OH) ; 2,30-1,65 (m, 6H : H-4, H-5, H-6) ; 0,16 (s, 9H, SiMe₃). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 136,2 (C-3) ; 125,1 (C-2) ; 102,4 (C-8) ; 92,6 (C-9) ; 75,6 (C-1) ; 69,9 (C-7) ; 31,5 (C-6) ; 28,3 (C-4) ; 18,2 (C-5) ; -0,4 (3C : SiMe₃). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3387, 2953, 2173, 1381, 1250, 1173, 1060, 986, 842, 794. **SM** (ESI, ion positif, 130 eV) Calc. (C₁₂H₁₉BrO₂SiNa)⁺ 325,0235 ; trouvé 325,0231.

5	{[(4 <i>S</i> *,5 <i>S</i> *)-6-bromo-2,2-diméthyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-én-4-yl]éthynyl} (triméthyl)silane
---	---

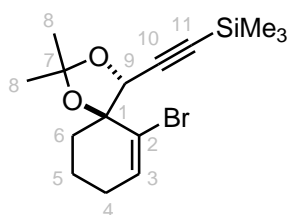


C₁₅H₂₃BrO₂Si
MM = 343,33 g/mol
Solide blanc
R = 97%

Dans un ballon monocol de 100 mL, est dissout le diol *anti* **4a** (1,0 g ; 3,30 mmol ; 1 éq) dans de l'acétone (25 mL). A cette solution jaune limpide sont ajoutés le 2,2-diméthoxypropane (10 mL ; 82,5 mmol ; 25 éq) et le *p*-TsOH (63 mg ; 0,33 mmol ; 0,1 éq). Après 1 h d'agitation à température ambiante, une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (25 mL) est ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3 × 25 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée (25 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (50 mL), puis séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées. L'huile jaune obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane/Et₂O 98/2). 1,10 g (97%) de solide blanc sont obtenus.

Rf = 0,19 (heptane/Et₂O 98/2). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,34 (t, ³J = 4,2 Hz, 1H : H-3) ; 4,69 (s, 1H : H-9) ; 2,22-1,93 (m, 4H : H-4 et H-6) ; 1,87-1,62 (m, 2H : H-5) ; 1,70 (s, 3H : H-8) ; 1,39 (s, 3H : H-8) ; 0,18 (s, 9H : SiMe₃). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 134,4 (C-3) ; 124,6 (C-2) ; 110,5 (C-7) ; 99,7 (C-10) ; 94,7 (C-11) ; 84,0 (C-1) ; 75,9 (C-9) ; 38,2 (C-6) ; 27,5 (C-4) ; 26,3 (2C : C-8) ; 19,7 (C-5) ; -0,5 (3C : SiMe₃). **RMN 2D** : NOESY. **IR** (CCl₄) ν (cm⁻¹) = 2957, 2888, 2173, 1631, 1449, 1374, 1250, 1208, 1102, 1067, 1026, 849, 793, 761. **T fus** = 91 °C.

6	{[(4 <i>R</i> *,5 <i>S</i> *)-6-bromo-2,2-diméthyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-én-4-yl]éthynyl} (triméthyl)silane
---	---



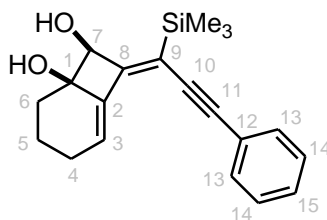
$C_{15}H_{23}BrO_2Si$
 MM = 343,33 g/mol
 Solide blanc
 R = 97%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **5** : à partir du diol *syn* **4b** (1,0 g ; 3,30 mmol ; 1 éq), de 2,2-diméthoxypropane (10 mL ; 82,5 mmol ; 25 éq) et de *p*-TsOH (63 mg ; 0,33 mmol ; 0,1 éq) dans de l'acétone (25 mL). Après 1 h de réaction, extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant hexane/Et₂O 9/1), 1,10 g (97%) de solide blanc sont obtenus.

Rf = 0,55 (hexane/Et₂O 95/5). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,48 (t, ³J = 4,1 Hz, 1H : H-3) ; 5,02 (s, 1H : H-9) ; 2,46-1,63 (m, 6H : H-4, H-5 et H-6) ; 1,50 (s, 6H : H-8) ; 0,19 (s, 9H : SiMe₃). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138,4 (C-3) ; 123,3 (C-2) ; 109,6 (C-7) ; 99,1 (C-10) ; 94,5 (C-11) ; 82,4 (C-1) ; 72,6 (C-9) ; 34,3 (C-6) ; 28,4 (C-4) ; 26,5 (2C : C-8) ; 19,4 (C-5) ; -0,35 (3C : SiMe₃). **RMN** **2D** : NOESY. **Tfus** = 85 °C.

7

(1*R,7*Z*,8*S**)-7-[3-phényl-1-(triméthylsilyl)prop-2-ynylidène]bicyclo[4.2.0]oct-5-ène-1,8-diol**



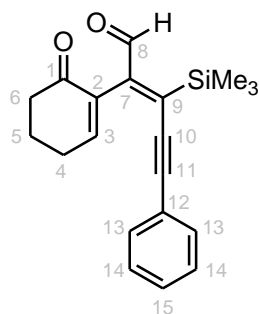
$C_{20}H_{24}O_2Si$
 MM = 324,49 g/mol
 Solide orange
 R = 68%

Dans un tube de 5 mL (fourni par la société Biotage) sont placés le composé **4a** (200 mg ; 0,66 mmol ; 1 éq), le tributyl(phénylacétylène)stannane (407 mg ; 1,04 mmol ; 1,5 éq) et le Pd(PPh₃)₄ (76 mg ; 0,07 mmol ; 0,1 éq), en solution dans le PhH (3,5 mL). Le mélange réactionnel est dégazé avec de l'argon pendant 20 min puis le tube est scellé avec une bague en téflon. Le tube est irradié sous micro-ondes pendant 20 min, avec un maximum de 300 W en début de réaction jusqu'à atteindre 130 °C puis la température est maintenue. Une fois la réaction terminée, le milieu est refroidi à température ambiante, dilué dans de l'Et₂O, traité avec du charbon actif, filtré sur célite puis concentré à sec. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane/Et₂O 75/25) pour donner 146 mg (68%) de produit attendu sous la forme d'un solide orange.

Rf = 0,20 (heptane/Et₂O 7/3). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,40-7,29 (m, 5H : H-13, H-14 et H-15) ; 6,44 (t, ³J = 4,1 Hz, 1H : H-3) ; 4,43 (d, ³J = 10,3 Hz, 1H : H-7) ; 3,06 (d, ³J = 10,3 Hz, 1H : OH) ; 2,27 (s, 1H : OH) ; 2,49-1,33 (m, 6H : H-4, H-5 et H-6) ; 0,3 (s, 9H : SiMe₃). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 163,0 (C-8) ; 139,4 (C-2) ; 131,3 (2C : C-13) ; 128,3 (2C : C-14) ; 127,7 (C-15) ; 126,9 (C-3) ; 124,4 (C-9) ; 118,2 (C-12) ; 98,3 (C-11) ; 90,9 (C-10) ; 76,1 (C-7) ; 75,2 (C-1) ; 30,9 (C-6) ; 25,9 (C-4) ; 18,1 (C-5) ; -0,9 (3C : SiMe₃). **IR** (FTIR, film) ν (cm⁻¹) = 3382, 3030, 2946, 2856, 2174, 1942, 1871, 1723, 1648, 1596, 1486, 1439, 1338, 1250, 1194, 1149, 1100, 998, 843, 784, 762, 691, 629. **HRMS** (ESI, ion positif 130 eV) Calc. (C₂₀H₂₄O₂SiNa)⁺ 347,1443 ; trouvé 347,1442. **Tfus** = 98 °C.

8

(2*Z*)-2-(6-oxocyclohex-1-én-1-yl)-5-phényl-3-(triméthylsilyl)pent-2-én-4-ynal



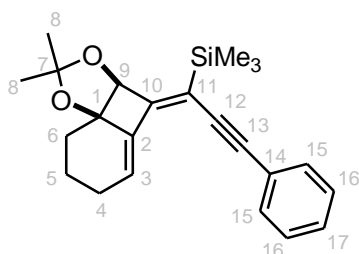
$C_{20}H_{22}O_2Si$
 MM = 322,47 g/mol
 Huile jaune
 R = 58%

A une solution du composé **7** (100 mg ; 0,31 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (120 mL) est ajouté le catalyseur de Lindlar (400 mg ; 4 éq en masse) et la quinoléine (0,12 mL ; 1,02 mmol ; 3,3 éq). Le milieu réactionnel est agité ensuite pendant 3 h sous H_2 (3,5 Bar) à température ambiante, puis filtré sur célite et concentré à sec. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane/ Et_2O 7/3) pour donner 58 mg (58%) d'un nouveau produit sous la forme d'une huile jaune.

Rf = 0,41 (heptane/ Et_2O 4/6). **RMN 1H** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 9,92 (s, 1H : H-8) ; 7,34 (s, 5H : H-13, H-14 et H-15) ; 6,74 (t, 3J = 4,2 Hz, 1H : H-3) ; 2,58-2,50 (m, 6H : H-4, H-5 et H-6) ; 0,43 (s, 9H : $SiMe_3$). **RMN ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 196,9 (C-1) ; 190,8 (C-8) ; 152,8 (C-7) ; 151,0 (C-3) ; 147,6 (C-9) ; 137,2 (C-2) ; 131,7 (2C : C-13) ; 129,4 (C-15) ; 128,7 (2C : C-14) ; 123,3 (C-12) ; 112,0 (C-11) ; 91,6 (C-10) ; 38,3 (C-6) ; 26,4 (C-4) ; 23,1 (C-5) ; 1,1 (3C : $SiMe_3$). **RMN 2D** : COSY, NOESY, HSQC, HMBC. **IR** (FTIR, film) ν (cm^{-1}) = 2925, 2361, 2176, 1674, 1518, 1353, 1251, 1221, 1035, 847, 760, 691. **SM** (APCI, ion positif) : 323,2 [MH^+].

9

{(1Z)-1-[(3aS*,8aR*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidène]-3-phénylprop-2-ynyl}(triméthyl)silane



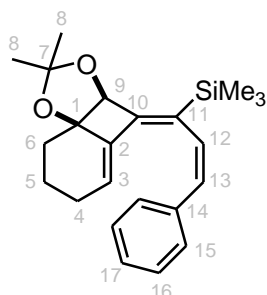
$C_{23}H_{28}O_2Si$
 MM = 364,55 g/mol
 Solide jaune
 R = 99%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **7** : à partir du composé **5** (300 mg ; 0,87 mmol ; 1 éq), du tributyl(phénylacétylène)stannane (540 mg ; 1,38 mmol ; 1,5 éq) et de $Pd(PPh_3)_4$ (101 mg ; 0,09 mmol ; 0,1 éq) dans du benzène (4,5 mL), sous irradiation micro-ondes pendant 20 min à 130 °C. Après chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane/ Et_2O 98/2), 316 mg (99%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide jaune.

Rf = 0,34 (heptane/ Et_2O 95/5). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,39-7,27 (m, 5H : H-15, H-16 et H-17) ; 6,46 (t, 3J = 3,8 Hz : H-3) ; 4,90 (s, 1H : H-9) ; 2,45-1,60 (m, 6H : H-4, H-5 et H-6) ; 1,53 (s, 3H : H-8) ; 1,44 (s, 3H : H-8) ; 0,31 (s, 9H : $SiMe_3$). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 161,3 (C-10) ; 140,8 (C-2) ; 131,5 (2C : C-15) ; 128,4 (2C : C-16) ; 127,9 (C-17) ; 126,0 (C-3) ; 124,5 (C-11) ; 119,1 (C-14) ; 114,1 (C-7) ; 99,1 (C-13) ; 91,0 (C-12) ; 86,2 (C-1) ; 83,2 (C-9) ; 29,6 (C-6) ; 29,3 (C-8) ; 28,7 (C-8) ; 26,0 (C-4) ; 19,3 (C-5) ; -1,0 (3C : $SiMe_3$). **RMN 2D** : COSY, NOESY, HSQC, HMBC. **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 2951, 1369, 1247, 1194, 1148, 1090, 1038, 1001, 880, 862, 842, 755, 690. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 364,2 [M^+]. **Tfus** = 66 °C.

10

{(1Z,2Z)-1-[(3aS*,8aR*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidène]-3-phénylprop-2-ényl}(triméthyl)silane



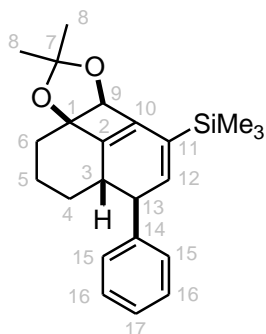
$C_{23}H_{30}O_2Si$
 MM = 366,57 g/mol
 Solide blanc
 R = 64%

A une solution du composé **9** (100 mg ; 0,27 mmol ; 1 équ) dans du MeOH (60 mL) est ajouté le catalyseur de Lindlar (400 mg ; 4 équ en masse) et la quinoléine (0,11 mL ; 0,87 mmol ; 3,3 équ). Le milieu réactionnel est agité ensuite pendant 2 h sous H_2 (4 Bar) à température ambiante, puis filtré sur célite et concentré à sec. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane/ Et_2O 97/3) pour donner 64 mg (64%) du produit attendu sous la forme d'un solide blanc.

Rf = 0,24 (heptane/ Et_2O 97/3). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,39-7,16 (m, 5H : H-15, H-16 et H-17) ; 6,34 (d, $^3J = 12,2$ Hz, 1H : H-13) ; 6,22 (d, $^3J = 12,2$ Hz, 1H : H-12) ; 5,83 (t, $^3J = 3,4$ Hz, 1H : H-3) ; 4,90 (s, 1H : H-9) ; 2,20-1,57 (m, 6H : H-4, H-5 et H-6) ; 1,55 (s, 3H : H-8) ; 1,44 (s, 3H : H-8) ; 0,08 (s, 9H : $SiMe_3$). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 152,0 (C-10) ; 140,0 (C-2) ; 138,4 (C-11) ; 137,9 (C-14) ; 131,3 (C-13) ; 128,8 (2C : C-16) ; 128,5 (C-17) ; 128,2 (2C : C-15) ; 127,0 (C-12) ; 124,4 (C-3) ; 114,0 (C-7) ; 85,9 (C-1) ; 83,2 (C-9) ; 29,9 (C-6) ; 29,2 (C-8) ; 28,6 (C-8) ; 25,7 (C-4) ; 19,0 (C-5) ; -0,5 (3C : $SiMe_3$). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 2933, 1493, 1447, 1378, 1368, 1246, 1194, 1148, 1076, 1039, 997, 863, 839, 807, 761, 694, 546. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 366,3 [$M^{+\cdot}$]. **Tfus** = 31 °C.

11

[6bS*,9aR*]-8,8-diméthyl-4-phényl-2,3,3a,6b-tétrahydro-1H,4H-naphtho[1',8':2,3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-6-yl(triméthyl)silane



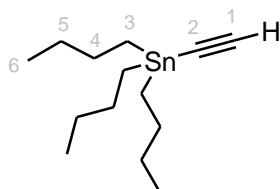
$C_{23}H_{30}O_2Si$
 MM = 366,57 g/mol
 Huile jaune
 R = 79%

Dans un tube de 2 mL (fourni par la société Biotage) est placé le composé **10** (33 mg ; 0,11 mmol ; 1 équ) dans du PhH (0,5 mL). Le mélange réactionnel est dégazé avec de l'argon pendant 20 min puis le tube est scellé avec une bague en téflon. Le tube est irradié sous micro-ondes pendant 1 h avec un maximum de 300 W en début de réaction jusqu'à atteindre 160 °C puis la température est maintenue. Une fois la réaction terminée, le milieu est refroidi à température ambiante, dilué dans de l' Et_2O , filtré sur célite puis concentré à sec. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane/ Et_2O 98/2) pour donner 26 mg (79%) de produit attendu sous la forme d'une huile jaune.

Rf = 0,51 (heptane/ Et_2O 9/1). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,40-7,24 (m, 5H : H-15, H-16 et H-17) ; 5,97 (d, $^3J = 4,5$ Hz, 1H : H-12) ; 4,95 (s, 1H : H-9) ; 3,34 (t, $^3J = 4,5$ Hz, 1H : H-13) ; 2,63 (m, 1H : H-3) ; 2,34-1,71 (m, 6H : H-4, H-5 et H-6) ; 1,60 (s, 3H : H-8) ; 1,52 (s, 3H : H-8) ; 0,22 (s, 9H : $SiMe_3$). **RMN ^{13}C** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 149,7 et 146,4 et 141,7 (C-2 et C-10 et C-11) ; 140,4 (C-12) ; 130,3 (C-14) ; 129,0 et 127,7 et 126,6 ($5C_{arom}$: C-15, C-16 et C-17) ; 115,4 (C-7) ; 87,0 (C-9) ; 86,4 (C-1) ; 48,4 (C-13) ; 38,3 (C-3) ; 35,3 (CH_2) ; 34,2 (CH_2) ; 29,9 (C-8) ; 28,9 (C-8) ;

23,6 (CH₂) ; -1,4 (3C : SiMe₃). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3853, 3676, 2923, 2850, 2361, 1734, 1541, 1491, 1456, 1376, 1366, 1249, 1206, 1156, 1053, 1023, 864, 837, 750, 699, 420. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 366,3 [M⁺].

12	Tributyl(éthynyl)stannane
-----------	----------------------------------

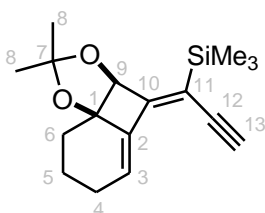


C₁₄H₂₈Sn
MM = 315,08 g/mol
Huile incolore
R = 70%

Dans un ballon tricol de 1L, sec et sous argon, muni de deux ampoules à addition, est placé du THF anhydre (350 mL). On y fait buller de l'acétylène, à 0 °C, pendant 30 min. Du *n*-BuLi (100 mL ; 153 mmol ; 1,3 éq ; 1,53 M dans l'hexane) est additionné goutte à goutte à 0 °C. Après 1 h d'agitation à 0 °C, toujours sous flux d'acétylène, le Bu₃SnCl (35,5 mL ; 118 mmol ; 1 éq) est ajouté goutte à goutte à 0 °C. Le flux d'acétylène est alors arrêté, et le mélange réactionnel est agité pendant 12 h à température ambiante, en atmosphère saturée en acétylène. De l'eau distillée (10 mL) est ensuite ajoutée. Le milieu réactionnel est concentré, puis repris dans de l'heptane (200 mL). Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'heptane (2x100 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée (150 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (50 mL), puis séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. On obtient une huile jaune. Une distillation (110 °C ; 0,1 mmHg) fournit 26,04 g (70%) d'une huile incolore.

Rf = 0,44 (hexane). **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2,20 (s, 1H : H-1) ; 1,57 (quint, J = 8,5 Hz, 6H : H-4) ; 1,34 (sext, ³J = 7,4 Hz, 6H : H-5) ; 1,01 (t, ³J = 8,5 Hz, 6H : H-3) ; 0,91 (t, ³J = 7,4 Hz, 9H : H-6). **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 96,8 (C-1) ; 88,9 (C-2) ; 28,8 (3C : C-5, ³J_{C-Sn} = 23,6 Hz) ; 27,0 (3C : C-4, ²J_{C-Sn} = 60,6 Hz) ; 13,6 (3C : C-6) ; 11,0 (3C : C-3, ¹J_{C-Sn} = 374 Hz). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3285, 2956, 2921, 2872, 2851, 2359, 2006, 1463, 1418, 1377, 1341, 1293, 1250, 1181, 1153, 1074, 1047, 1002, 960, 875, 660, 601, 512, 424.

13	{(1Z)-1-[(3aS*,8aR*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidène]prop-2-ynyl}(triméthyl)silane
-----------	--



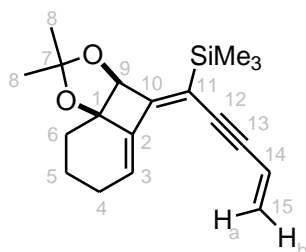
C₁₇H₂₄O₂Si
MM = 288,46 g/mol
Solide jaune
R = 59%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **7** : à partir du composé **5** (1,25 g ; 3,64 mmol ; 1 éq), de l'acétylénestannane **12** (1,72 g ; 5,46 mmol ; 1,5 éq) et de Pd(PPh₃)₄ (421 mg ; 0,36 mmol ; 0,1 éq) dans du benzène (15 mL), sous irradiation micro-ondes pendant 20 min à 130 °C. Après chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane/Et₂O 99/1), 620 mg (59%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide jaune.

Rf = 0,24 (heptane/Et₂O 97/3). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,45 (t, ³J = 3,8 Hz, 1H : H-3) ; 4,84 (s, 1H : H-9) ; 3,46 (s, 1H : H-13) ; 2,41-1,55 (m, 6H : H-4, H-5 et H-6) ; 1,49 (s, 3H : H-8) ; 1,42 (s, 3H : H-8) ; 0,25 (s, 9H : SiMe₃). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 163,5 (C-10) ; 140,4 (C-2) ; 126,5 (C-3) ; 117,9 (C-11) ; 114,1 (C-7) ; 86,2 (C-12) ; 84,6 (C-1) ; 83,1 (C-9) ; 29,8 (C-6) ; 29,2 (C-8) ; 28,6 (C-8) ; 25,8 (C-4) ; 19,2 (C-5) ; -1,3 (3C : SiMe₃). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3310, 2953, 1649, 1456, 1370, 1321, 1248, 1194, 1147, 1090, 1077, 1038, 998, 881, 862, 842, 808, 759, 697,

628, 452. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 288,2 [M+·]. **Tfus** = 46 °C.

14	{(1Z)-1-[(3aS*,8aR*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidène]pent-4-én-2-ynyl}(triméthyl)silane
-----------	---

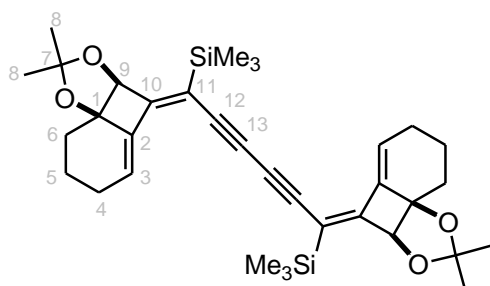


C₁₉H₂₆O₂Si
MM = 314,49 g/mol
Solide beige
R = 64%

Dans un ballon bicol de 25 mL, sec et sous argon, est placé le composé **13** (200 mg ; 0,69 mmol ; 1 éq) dans du THF anhydre (7 mL). A cette solution sont ajoutés du Pd(PPh₃)₂Cl₂ (25 mg ; 0,04 mmol ; 0,05 éq) et du CuI (20 mg ; 0,10 mmol ; 0,15 éq). La solution est dégazée par trois cycles de congélation / vide / décongélation dans l'azote liquide, et avoir laissé remonter à température ambiante, est ajouté le bromure de vinyle (2,77 mL ; 2,77 mmol ; 4 éq). La diisopropylamine (1,16 mL ; 8,23 mmol ; 12 éq) est ensuite additionnée à 0 °C, puis le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h, sous argon. Une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (7 mL) est ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3 x 10 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée (15 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (20 mL), puis séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. L'huile jaune obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane/Et₂O 96/4). 139 mg (64%) de solide beige sont obtenus, ainsi que 41 mg (10%) de produit **15** issu de l'homocouplage.

Rf = 0,14 (heptane/Et₂O 99/1). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,38 (t, ³J = 4,1 Hz, 1H : H-3) ; 6,02 (dd, ³J = 17,5 Hz, ³J = 10,9 Hz, 1H : H-14) ; 5,56 (dd, ³J = 17,5 Hz, ²J = 2,2 Hz, 1H : H-15a) ; 5,43 (dd, ³J = 10,9 Hz, ²J = 2,2 Hz, 1H : H-15b) ; 4,86 (s, 1H : H-9) ; 2,48-1,55 (m, 6H : H-4, H-5 et H-6) ; 1,50 (s, 3H : H-8) ; 1,42 (s, 3H : H-8) ; 0,25 (s, 9H : SiMe₃). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 161,5 (C-10) ; 140,7 (C-2) ; 125,9 (C-3) ; 125,7 (C-15) ; 119,0 (C-11) ; 118,1 (C-14) ; 114,1 (C-7) ; 97,8 (C-12) ; 91,4 (C-13) ; 86,1 (C-1) ; 83,1 (C-9) ; 29,5 (C-6) ; 29,2 (C-8) ; 28,7 (C-8) ; 25,9 (C-4) ; 19,1 (C-5) ; -1,1 (3C : SiMe₃). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 2936, 1650, 1455, 1379, 1369, 1248, 1193, 1147, 1076, 1039, 1005, 882, 863, 841, 802, 758, 697, 626, 527, 447. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 314,0 [M+·]. **Tfus** = 38 °C.

15	[(1Z,6Z)-1,6-bis[(3aS*,8aR*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidène]-6-(triméthylsilyl)hexa-2,4diynyl](triméthyl)silane
-----------	--



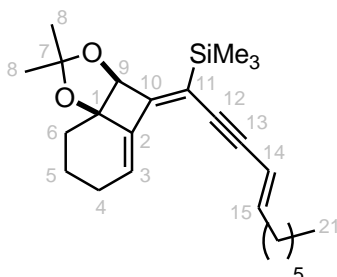
C₃₄H₄₆O₄Si₂
MM = 574,9 g/mol
Huile jaune

Ce composé est un produit secondaire issu d'une réaction d'homocouplage lors de la réaction de Sonogashira conduisant au composé **14**.

Rf = 0,57 (heptane/Et₂O 8/2). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,44 (m, 2H : H-3) ; 4,86 (s, 2H : H-9) ; 2,49-1,55 (m, 12H : H-4, H-5 et H-6) ; 1,49 (s, 6H : H-8) ; 1,42 (s, 6H : H-8) ; 0,26 (s, 18H : SiMe₃). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 164,5 (C-10) ; 140,5 (C-2) ; 126,8 (C-3) ; 118,3 (C-11) ; 114,2 (C-7) ; 86,5 (C-12) ; 86,2 (C-1) ; 84,1 (C-13) ; 83,2 (C-9) ; 29,5 (C-6) ; 29,2 (C-8) ; 28,7 (C-8) ; 25,9 (C-4) ; 19,2 (C-5) ; -1,1 (SiMe₃). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 2930, 1727, 1456, 1370, 1248, 1193, 1147, 1076, 1038, 998, 881, 841, 758, 698, 626. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 574,4 [M+·].

16

{(1*Z*,4*E*)-1-[(3*aS**,8*aR**)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3*aH*-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4(6*H*)-ylidène]undec-4-én-2-ynyl}(triméthyl)silane



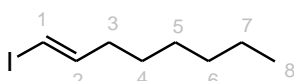
C₂₅H₃₈O₂Si
MM = 398,65 g/mol
Huile jaune
R = 68%

Dans un tube de 5 mL (fourni par la société Biotage) sont placés l'iodure de vinyle **17** (92 mg ; 0,38 mmol ; 1 éq), le Pd(PPh₃)₄ (20 mg ; 0,02 mmol ; 0,05 éq) et le CuI (10 mg ; 0,05 mmol ; 0,15 éq) en solution dans un mélange MeCN/Et₃N 8/2 (2,2 mL). Le mélange réactionnel est dégazé avec de l'argon pendant 20 min. Dans un ballon de 10 mL, sec et sous argon, est dissout l'alcyne **13** (100 mg ; 0,35 mmol, 1 éq) dans un mélange MeCN/Et₃N (2,2 mL). Cette solution est également dégazée pendant 20 min avec de l'argon, puis ajouté au mélange réactionnel. Le tube est scellé avec une bague en téflon, puis il est irradié sous micro-ondes pendant 20 min, à 100 °C. Une fois la réaction terminée, le milieu est refroidi à température ambiante, puis concentré à sec. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane/Et₂O 99/1) pour donner 95 mg (68%) de produit attendu sous la forme d'une huile jaune.

Rf = 0,40 (heptane/Et₂O 96/4). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,36 (t, ³J = 4,1 Hz, 1H : H-3) ; 6,08 (dt, ³J = 15,7 Hz, ³J = 7,2 Hz, 1H : H-15) ; 5,69 (dt, ³J = 15,7 Hz, ⁴J = 1,2 Hz, 1H : H-14) ; 4,86 (s, 1H : H-9) ; 2,45-1,55 (m, 8H : H-4, H-5, H-6 et H-16) ; 1,49 (s, 3H : H-8) ; 1,42 (s, 3H : H-8) ; 1,27 (m, 8H : H-17 à H-20) ; 0,88 (t, ³J = 6,54 Hz, 3H : H-21) ; 0,24 (s, 9H : SiMe₃). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 160,5 (C-10) ; 144,3 (C-15) ; 140,8 (C-2) ; 125,4 (C-3) ; 119,6 (C-11) ; 113,9 (C-7) ; 110,6 (C-14) ; 98,5 (C-12) ; 89,5 (C-13) ; 86,1 (C-1) ; 83,1 (C-9) ; 33,4 (C-16) ; 31,8 (C-19) ; 29,8 (C-18) ; 29,5 (C-6) ; 29,3 (C-8) ; 28,9 (C-17) ; 28,7 (C-8) ; 25,8 (C-4) ; 22,7 (C-20) ; 19,2 (C-5) ; 14,2 (C-21) ; -1,1 (3C : SiMe₃). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 2927, 2855, 1650, 1455, 1369, 1246, 1193, 1147, 1074, 1038, 1014, 950, 860, 839, 806, 757, 696, 627, 528.

17

(1*E*)-1-iodooct-1-ène



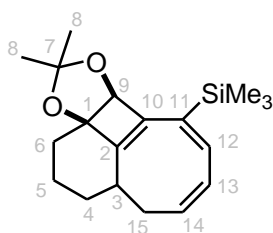
C₈H₁₅I
MM = 238,11 g/mol
Liquide incolore
R = 67%

Dans un tube sec et sous argon est placé le 1-octyne (1,34 mL ; 9,07 mmol ; 1 éq). Du DiBAL-H (9,1 mL ; 9,07 mmol ; 1,0M dans l'hexane, 1 éq) est ajouté goutte à goutte à 0 °C. Le tube est scellé, et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 min, puis chauffé à 55-60 °C pendant 4 h. Après avoir laissé revenir à température ambiante, le tube est descellé, et la mixture est transvasée dans un ballon monocol de 100 mL sec, et rincée avec de l'hexane. Après évaporation de

l'hexane, le liquide huileux jaune pâle obtenu est dilué dans du THF (7 mL), à 0 °C, sous argon. Une solution de I₂ (2,44 g ; 9,61 mmol ; 1,06 éq) dans du THF anhydre (3,5 mL) est ajouté à -78 °C, goutte à goutte. Après 1 h d'agitation à 0 °C, la solution brun foncé est transférée à 0 °C goutte à goutte dans un erlenmeyer contenant une solution de HCl 10% (30 mL) / pentane (9 mL). Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du pentane (4 x 50 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec une solution saturée de Na₂S₂O₃ (100 mL), une solution de NaOH 1M (100 mL), de l'eau distillée (100 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (100 mL), puis séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. L'huile jaune obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane). 1,44 g (67%) de liquide incolore sont obtenus.

Rf = 0,90 (pentane). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,51 (dt, ³J = 14,3 Hz, ³J = 6,7 Hz, 1H : H-2) ; 5,97 (d, ³J = 14,3 Hz, 1H : H-1) ; 2,05 (q, ³J = 6,7 Hz, 2H : H-3) ; 1,28 (m, 8H : H-4 à H-7) ; 0,88 (t, ³J = 6,5 Hz, 3H : H-8). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 147,0 (C-2) ; 74,4 (C-1) ; 36,2 (C-3) ; 31,7 (C-6) ; 28,8 (C-5) ; 28,5 (C-4) ; 22,7 (C-7) ; 14,2 (C-8). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 2955, 2924, 2854, 2360, 2341, 1606, 1457, 1377, 1201, 943, 914, 883, 743, 724, 660, 418. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 238,0 [M⁺].

18	[(3a<i>R</i>*,9b<i>S</i>*)-2,2-diméthyl-4,9b-dihydro-5<i>H</i>-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-<i>d</i>][1,3]dioxol-9-yl](triméthyl)silane
-----------	---

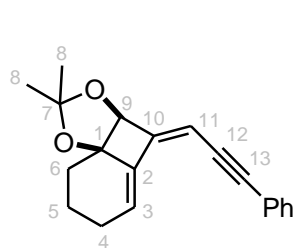
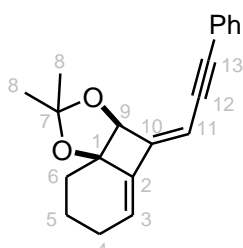


C₁₉H₂₈O₂Si
MM = 316,51 g/mol
Huile blanche
R = 49%

A une solution du composé **14** (75 mg ; 0,24 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (53 mL) est ajouté le catalyseur de Lindlar (300 mg ; 4 éq en masse) et la quinoléine (0,09 mL ; 0,79 mmol ; 3,3 éq). Le milieu réactionnel est agité ensuite pendant 1 h sous H₂ (4,5 Bar), puis filtré sur célite et concentré à sec. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et₃N (éluant heptane/Et₂O 99/1) pour donner 37 mg (49%) du produit attendu sous la forme d'une huile blanche.

Rf = 0,47 (heptane/Et₂O 9/1). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,46 (m, 1H : H-13) ; 6,33 (d, ³J = 7,59 Hz, 1H : H-12) ; 5,83 (m, 1H : H-14) ; 4,88 (s, 1H : H-9) ; 2,18-2,14 (m, 3H : H-3 et H-15) ; 1,80-1,69 (m ; 6H : H-4, H-5 et H-6) ; 1,52 (s, 3H : H-8) ; 1,43 (s, 3H : H-8) ; 0,14 (s, 9H : SiMe₃). **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 149,1 (C-2) ; 141,5 (C-10) ; 140,2 (C-14) ; 133,9 (C-11) ; 132,6 (C-13) ; 130,2 (C-13) ; 115,0 (C-7) ; 86,9 (C-9) ; 84,3 (C-1) ; 34,3 (C-15) ; 29,8 (CH₂) ; 29,6 (C-8) ; 29,3 (C-8) ; 26,1 (CH₂) ; 24,8 (CH₂) ; 18,7 (C-3) ; -0,8 (SiMe₃). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 2931, 2855, 1447, 1377, 1366, 1315, 1297, 1247, 1196, 1140, 1038, 974, 899, 861, 836, 756, 692, 625.

19a	(3a<i>S</i>*,4<i>E</i>,8a<i>R</i>*)-2,2-diméthyl-4-(3-phényl-2-propynylidène)-4,6,7,8-tétrahydro-3a<i>H</i>-benzo[2,3]cyclobuta[1,2-<i>d</i>][1,3]dioxole
19b	(3a<i>S</i>*,4<i>Z</i>,8a<i>R</i>*)-2,2-diméthyl-4-(3-phényl-2-propynylidène)-4,6,7,8-tétrahydro-3a<i>H</i>-benzo[2,3]cyclobuta[1,2-<i>d</i>][1,3]dioxole

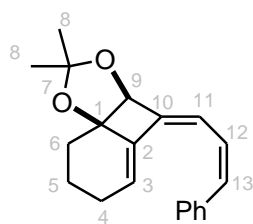
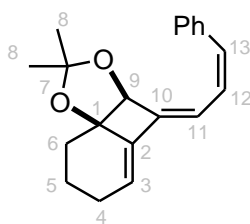
**19a****19b**

$C_{20}H_{20}O_2$
 MM = 292,37 g/mol
 Solide jaune
 R = 95%

Dans un ballon bicol de 25 mL, sec et sous argon, est placé le composé **9** (100 mg ; 0,27 mmol ; 1 éq) dans du THF anhydre (2,25 mL). A cette solution est ajoutée à 0 °C une solution de TBAF (1,65 mL ; 1,62 mmol ; 6 éq ; C = 1,0 M dans du THF) et d'acide acétique (0,09 mL ; 1,62 mmol ; 6 éq). Le mélange réactionnel est ensuite agité sous argon à température ambiante pendant 2 h, puis à reflux pendant 15 h. Une solution de buffer phosphaté (pH = 7, V = 8 mL) est ensuite ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3 x 20 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée (50 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (50 mL), puis séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. L'huile jaune obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane/Et₂O 96/4). 75 mg (95%) de composés **19a** et **19b** sont obtenus sous la forme d'un solide jaune, dans un rapport **19a/19b** 70/30. Ces deux isomères **19a** et **19b** ne sont pas séparables car ils ont le même R_f en CCM.

R_f = 0,21 (heptane/Et₂O 96/4). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,44-7,28 (m, 10H : Ph **19a** et **19b**) ; 6,39 (t, ³J = 4,08 Hz, 1H : H-3 **19a**) ; 5,99 (t, ³J = 3,72 Hz, 1H : H-3 **19b**) ; 5,89 (s, 1H : H-11 **19b**) ; 5,73 (s, 1H : H-11 **19a**) ; 4,99 (s, H-9 **19b**) ; 4,85 (s, H-9 **19a**) ; 2,51-1,61 (m, 12H : H-4, H-5 et H-6 **19a** et **19b**) ; 1,56 (s, 3H : H-8 **19a**) ; 1,55 (s, 3H : H-8 **19b**) ; 1,45 (s, 3H : H-8 **19b**) ; 1,44 (s, 3H : H-8 **19a**). **RMN** 2D : NOESY.

20a	(3aS*,4E,8aR*)-2,2-diméthyl-4-[(2Z)-3-phényl-2-propénylidène]-4,6,7,8-tétrahydro-3aH-benzo[2,3]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxole
20b	(3aS*,4Z,8aR*)-2,2-diméthyl-4-[(2Z)-3-phényl-2-propénylidène]-4,6,7,8-tétrahydro-3aH-benzo[2,3]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxole

**20a****20b**

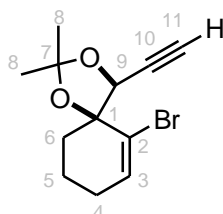
$C_{20}H_{22}O_2$
 MM = 294,40 g/mol
 Solide jaune
 R = 95%

A une solution de Ni(OAc)₂·4H₂O (17 mg ; 0,068 mmol ; 0,2 éq) dans de l'EtOH (1,5 mL) à température ambiante sous argon est ajoutée une solution de NaBH₄ (3 mg ; 0,068 mmol ; 0,2 éq) dans de l'EtOH (0,5 mL). La solution bleu-vert devient noire, et on observe un dégagement gazeux. Après 1 h d'agitation sous H₂, une solution du mélange de composés **19a** et **19b** (100 mg ; 0,34 mmol ; 1 éq) et d'éthylènediamine (16 µL ; 0,24 mmol ; 0,7 éq) dans de l'EtOH (4,5 mL) est ajoutée au mélange réactionnel. Après 15 h d'agitation sous H₂, la mixture est filtrée sur un petit patch de célite, rincée avec Et₂O, puis évaporée. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane/Et₂O 96/4), 95 mg (95%) de composés **20a** et **20b** sont isolés sous la forme d'un solide jaune. Ces deux isomères **20a** et **20b** ne sont pas séparables car ils ont le même R_f en CCM. Ils sont obtenus dans un rapport 82/18 correspondant au rapport initial de **19a/19b**.

R_f = 0,17 (heptane/Et₂O 96/4). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,38-7,18 (m, 10 H : Ph **20a** et **20b**) ; 6,75 (d, ³J = 9,4 Hz, 1H : H-13 **20b**) ; 6,65 (d, ³J = 10,6 Hz, 1H : H-13 **20a**) ; 6,59-6,41 (m, 4H : H-11 et H-12 **20a** et **20b**) ; 6,04 (t, ³J = 4,05 Hz, 1H : H-3 **20a**) ; 5,87 (t, ³J = 4,08 Hz, 1H : H-

3 **20b**) ; 5,0 (s, 1H : H-9 **20b**) ; 4,82 (s, 1H : H-9 **20a**) ; 2,75-1,38 (m, 24H : H-4, H-5, H-6 et H-8 **20a** et **20b**).

21	(4<i>S</i>*,5<i>S</i>*)-6-bromo-4-éthynyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-ène
-----------	--

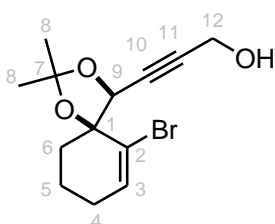


$C_{12}H_{15}BrO_2$
MM = 271,17 g/mol
Solide blanc
R = 99%

Dans un ballon monocol de 250 mL, sec et sous argon, est dissout le composé **5** (2,0 g ; 5,83 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (29 mL). Du K_2CO_3 (806 mg ; 5,83 mmol ; 1 éq) est ajouté. Après 1 h d'agitation à température ambiante, une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (30 mL) est ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 50 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée (50 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (50 mL), puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. L'huile jaune obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane/AcOEt 95/5). 1,57 g (99%) de solide blanc sont obtenus.

Rf = 0,21 (heptane/AcOEt 95/5). **RMN 1H** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,38 (t, 3J = 4,2 Hz, 1H : H-3) ; 4,72 (d, 4J = 2,5 Hz, 1H : H-9) ; 2,64 (d, 4J = 2,5 Hz, 1H : H-11) ; 2,16-1,79 (m, 6H : H-4, H-5 et H-6) ; 1,70 (s, 3H : H-8) ; 1,41 (s, 3H : H-8). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 135,1 (C-3) ; 124,2 (C-2) ; 110,6 (C-7) ; 83,7 (C-1) ; 78,2 (C-10) ; 77,4 (C-11) ; 75,4 (C-9) ; 38,3 (C-6) ; 27,5 (C-4) ; 26,3 (2C : C-8) ; 19,7 (C-5). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3287, 2985, 2939, 2864, 2360, 2078, 1456, 1376, 1259, 1210, 1167, 1124, 1068, 1021, 991, 946, 897, 875, 803, 750, 712, 520. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 270,0 et 272,0 [$M^{+\cdot}$]. **Tfus** = 64°C.

22	3-[(4<i>S</i>*,5<i>S</i>*)-6-bromo-2,2-diméthyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-én-4-yl]prop-2-yn-1-ol
-----------	--



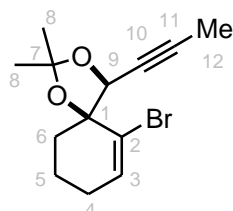
$C_{13}H_{17}BrO_3$
MM = 301,18 g/mol
Solide jaune
R = 87%

Dans un ballon bicol de 100 mL, sec et sous argon, est dissout le composé **21** (1,29 g ; 4,76 mmol ; 1 éq) dans du THF anhydre (40 mL). Du *n*-BuLi (3,0 mL ; 4,62 mmol ; 1,06 éq ; 1,54 M dans l'hexane) est ajouté goutte à goutte à -78 °C. Après 30 min d'agitation à -78 °C, le paraformaldéhyde (198 mg ; 6,6 mmol ; 1,5 éq) est additionné par petites portions. Après 1 h d'agitation à -78 °C et 3 h à température ambiante, une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ (20 mL) est ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3 x 50 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée (50 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (50 mL), puis séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées. L'huile jaune obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane/Et₂O 5/5). On recueille 1,247 g (87%) d'un solide jaune.

Rf = 0,14 (heptane/Et₂O 4/6). **RMN 1H** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,37 (t, 3J = 4,2 Hz, 1H : H-3) ; 4,73 (t, 5J = 1,5 Hz, 1H : H-9) ; 4,33 (dd, 3J = 6,1 Hz, 5J = 1,5 Hz, 2H : H-12) ; 2,15-1,59 (m, 7H : H-4, H-5, H-6 et OH) ; 1,68 (s, 3H : H-8) ; 1,40 (s, 3H : H-8). **RMN ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$) δ

(ppm) = 135,2 (C-3) ; 124,2 (C-2) ; 110,5 (C-7) ; 87,5 (C-10) ; 83,6 (C-1) ; 80,0 (C-11) ; 75,4 (C-9) ; 51,1 (C-12) ; 38,2 (C-6) ; 27,5 (C-4) ; 26,4 (C-8) ; 26,4 (C-8) ; 19,7 (C-5). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3420, 2938, 2863, 1634, 1455, 1378, 1253, 1211, 1164, 1123, 1065, 1023, 988, 965, 901, 802, 710, 521. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 300,1 et 302,1 [M+·]. **Tfus** = 45 °C.

23

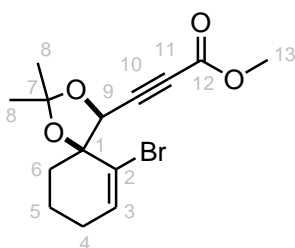
(4*S,5*S**)-6-bromo-2,2-diméthyl-4-prop-1-ynyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-ène**

C₁₃H₁₇BrO₂
MM = 285,18 g/mol
Huile jaune pâle
R = 74%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **22** : à partir de l'alcyne vrai **21** (750 mg ; 2,76 mmol ; 1 éq), de *n*-BuLi (2,34 mL ; 2,90 mmol ; 1,05 éq ; 1,24 M dans l'hexane), de l'HMPA (2,3 mL ; 10% v/v par rapport au THF), et d'iodométhane (0,19 mL ; 3,04 mmol ; 1,1 éq) dans du THF anhydre (23 mL). Après 1 h à -78 °C et 3 h à température ambiante, extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane/Et₂O 95/5), 585 mg (74%) de composé sont obtenus sous la forme d'une huile jaune pâle.

Rf = 0,17 (heptane/Et₂O 95/5). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,32 (t, ³J = 4,1 Hz, 1H : H-3) ; 4,65 (q, ⁵J = 2,2 Hz, 1H : H-9) ; 2,01-1,57 (m, 6H, H-4, H-5, H-6) ; 1,89 (s, 3H, H-12) ; 1,68 (s, 3H, H-8) ; 1,38 (s, 3H, H-8). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 134,7 (C-3) ; 124,7 (C-2) ; 110,0 (C-7) ; 85,7 (C-1) ; 83,4 (C-10) ; 75,9 (C-9) ; 73,3 (C-11) ; 38,3 (C-6) ; 27,6 (C-4) ; 26,5 (2C : C-8) ; 19,7 (C-5) ; 4,0 (C-12). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 2985, 2937, 2863, 2363, 1635, 1558, 1541, 1507, 1457, 1378, 1252, 1210, 1123, 1066, 1036, 988, 966, 902, 802, 710, 520, 419. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 284,1 et 286,1 [M+·].

24

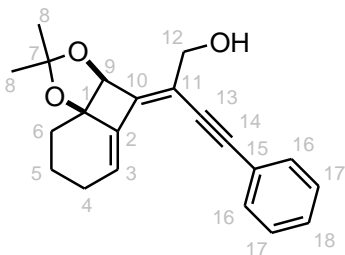
3-[(4*S,5*S**)-6-bromo-2,2-diméthyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-én-4-yl]prop-2-ynoate de méthyle**

C₁₄H₁₇BrO₄
MM = 329,19 g/mol
Solide blanc
R = 96%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **22** : à partir de l'alcyne vrai **21** (350 mg ; 1,29 mmol ; 1 éq), de *n*-BuLi (0,87 mL ; 1,35 mmol ; 1,05 éq ; 1,56 M dans l'hexane), et du chloroformate de méthyle (0,11 mL ; 1,45 mmol ; 1,09 éq) dans du THF anhydre (10 mL). Après 1 h 30 d'agitation à -78 °C et 30 min à température ambiante, extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane/Et₂O 8/2), 393 mg (96%) de composé sont obtenus sous la forme d'une huile jaune.

Rf = 0,20 (heptane/Et₂O 8/2). **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,40 (t, ³J = 4,2 Hz, 1H : H-3) ; 4,79 (s, 1H : H-9) ; 3,79 (s, 3H : H-13) ; 2,05-1,69 (m, 6H : H-4, H-5 et H-6) ; 1,69 (s, 3H : H-8) ; 1,41 (s, 3H : H-8). **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 153,5 (C-12) ; 135,9 (C-3) ; 123,3 (C-2) ; 111,7 (C-7) ; 84,1 (C-1) ; 81,8 (C-10) ; 79,9 (C-11) ; 74,9 (C-9) ; 53,0 (C-13) ; 38,2 (C-6) ; 27,4 (C-4) ; 26,6 (C-8) ; 26,5 (C-8) ; 19,8 (C-5). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 2988, 2940, 2248, 1717, 1632, 1435, 1380, 1248, 1211, 1191, 1155, 1125, 1068, 1041, 992, 945, 898, 876, 820, 751, 521. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 328,1 et 330,1 [M+·]. **Tfus** = 57 °C.

25

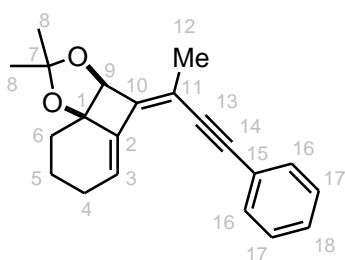
(2Z)-2-[(3aS*,8aR*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidène]-4-phénylbut-3-yn-1-ol

$C_{21}H_{22}O_3$
 MM = 322,41 g/mol
 Solide jaune orange
 R = 75%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **7** : à partir du composé **22** (100 mg ; 0,33 mmol ; 1 éq), du tributyl(phénylacétylène)stannane (205 mg ; 0,50 mmol ; 1,5 éq) et de $Pd(PPh_3)_4$ (38 mg ; 0,033 mmol ; 0,1 éq) dans du benzène (1,3 mL), sous irradiation micro-ondes pendant 20 min à 130 °C. Après chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane/ Et_2O 5/5), 80 mg (75%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide jaune orange.

Rf = 0,18 (heptane/ Et_2O 5/5). **RMN 1H** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,45-7,26 (m, 5H : H-16, H-17 et H-18) ; 6,32 (t, $^3J = 3,7$ Hz, 1H : H-3) ; 5,03 (s, 1H : H-9) ; 4,36 (s, 2H : H-12) ; 2,67-1,55 (m, 6H : H-4, H-5 et H-6) ; 1,54 (s, 3H : H-8) ; 1,43 (s, 3H : H-8). **RMN ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 149,5 (C-10) ; 137,7 (C-2) ; 131,6 (2C : C-16) ; 128,5 (C-18) ; 128,4 (2C : C-17) ; 125,9 (C-3) ; 123,1 (C-11) ; 117,2 (C-15) ; 114,5 (C-7) ; 96,5 (C-14) ; 86,9 (C-13) ; 86,6 (C-1) ; 81,5 (C-9) ; 63,1 (C-12) ; 29,4 (C-6) ; 28,8 (C-8) ; 28,3 (C-8) ; 25,8 (C-4) ; 19,0 (C-5). **RMN 2D** : COSY, NOESY, HSQC, HMBC. **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3438, 2986, 2935, 2866, 1658, 1631, 1490, 1442, 1380, 1370, 1319, 1254, 1235, 1193, 1147, 1114, 1091, 1038, 998, 957, 885, 864, 848, 820, 756, 690, 534. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 322,2 [$M+\cdot$]. **Tfus** = 67 °C.

26

(3aS*,4E,8aR*)-2,2-diméthyl-4-(1-méthyl-3-phénylprop-2-ynylidène)-4,6,7,8-tétrahydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxole

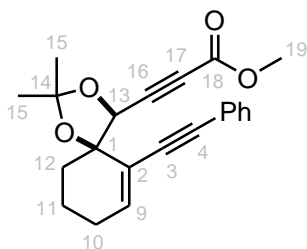
$C_{21}H_{22}O_2$
 MM = 306,43 g/mol
 Solide jaune
 R = 99%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **7** : à partir du composé **23** (100 mg ; 0,35 mmol ; 1 éq), du tributyl(phénylacétylène)stannane (215 mg ; 0,52 mmol ; 1,5 éq) et de $Pd(PPh_3)_4$ (40 mg ; 0,035 mmol ; 0,1 éq) dans du benzène (1,4 mL), sous irradiation micro-ondes pendant 20 min à 130 °C. Après chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane/ Et_2O 95/5), 106 mg (99%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide jaune.

Rf = 0,16 (heptane/ Et_2O 95/5). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,45-7,27 (m, 5H : H-16, H-17 et H-18) ; 6,25 (t, $^3J = 3,8$ Hz, 1H : H-3) ; 4,93 (s, 1H : H-9) ; 2,49-1,60 (m, 6H : H-4, H-5 et H-6) ; 2,01 (s, 3H : H-12) ; 1,55 (s, 3H : H-8) ; 1,46 (s, 3H : H-8). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 148,9 (C-10) ; 138,6 (C-2) ; 131,6 (2C : C-16) ; 128,4 (C-18) ; 128,3 (2C : C-17) ; 123,9 (C-3) ; 123,6 (C-15) ; 114,0 (C-7) ; 113,3 (C-11) ; 94,6 (C-14) ; 90,2 (C-13) ; 86,0 (C-1) ; 81,6 (C-9) ; 29,5 (C-6) ; 28,8 (C-8) ; 28,6 (C-8) ; 25,8 (C-4) ; 19,2 (C-5), 18,5 (C-12). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 2984, 2937, 1632, 1490, 1442, 1368, 1317, 1254, 1235, 1194, 1147, 1095, 1064, 1041, 998, 884, 864, 819, 755, 690, 534. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 306,2 [$M+\cdot$]. **Tfus** = 59 °C.

27

3-[(4*S,5*R**)-2,2-diméthyl-6-(phényléthynyl)-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-én-4-yl]prop-2-ynoate de méthyle**



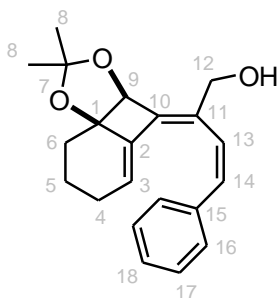
$C_{22}H_{22}O_4$
MM = 350,42 g/mol
Huile jaune
R = 65%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **7** : à partir du composé **24** (100 mg ; 0,30 mmol ; 1 éq), du tributyl(phénylacétylène)stannane (185 mg ; 0,45 mmol ; 1,5 éq) et de $Pd(PPh_3)_4$ (35 mg ; 0,03 mmol ; 0,1 éq) dans du benzène (1,2 mL), sous irradiation micro-ondes pendant 20 min à 130 °C. Après chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane/ Et_2O 8/2), 68 mg (65%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile jaune.

Rf = 0,14 (heptane/ Et_2O 8/2). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,48-7,32 (m, 5H : H-6, H-7 et H-8) ; 6,70 (te, 1H : H-9) ; 5,25 (s, 1H : H-13) ; 3,85 (s, 3H : H-19) ; 2,57-1,61 (m, 6H : H-10, H-11 et H-12) ; 1,50 (s, 3H : H-15) ; 1,46 (s, 3H : H-15). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 164,3 (C-18) ; 139,6 (C-2) ; 132,8 (C-9) ; 131,8 (2C : C-6) ; 128,7 (C-8) ; 128,5 (2C : C-7) ; 123,0 (C-5) ; 114,3 (C-14) ; 108,1 (C-4) ; 97,3 (C-3) ; 86,4(C-1) ; 85,1 (C-16) ; 83,2 (C-13) ; 52,5 (C-19) ; 29,3 (C-12) ; 28,9 (C-15) ; 28,1 (C-15) ; 26,6 (C-10) ; 19,0 (C-11). **RMN 2D** : COSY, NOESY, HSQC, HMBC. **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 2950, 2360, 2342, 1723, 1645, 1490, 1435, 1370, 1326, 1243, 1194, 1148, 1091, 1040, 999, 865, 757, 691. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 350,2 [M^+].

28

(2*Z*,3*Z*)-2-[(3*aS,8*aR**)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3*aH*-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4(6*H*)-ylidène]-4-phénylbut-3-én-1-ol**



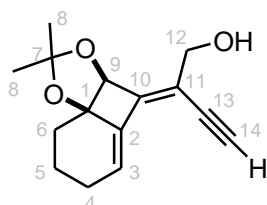
$C_{21}H_{24}O_3$
MM = 324,43 g/mol
Huile incolore
R = 57%

A une solution de $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (9 mg ; 0,037 mmol ; 0,2 éq) dans de l' $EtOH$ (1 mL) à température ambiante sous argon est ajoutée une solution de $NaBH_4$ (2 mg ; 0,037 mmol ; 0,2 éq) dans de l' $EtOH$ (0,5 mL). La solution bleu-vert devient noire, et on observe un dégagement gazeux. Après 1 h d'agitation sous H_2 , une solution du composé **25** (60 mg ; 0,186 mmol ; 1 éq) et d'éthylènediamine (10 μL ; 0,130 mmol ; 0,7 éq) dans de l' $EtOH$ (2,7 mL) est ajoutée au mélange réactionnel. En raison de l'instabilité du catalyseur P-2 Ni, cette réaction a du être relancée plusieurs fois : donc au total, 54 h d'agitation sous H_2 . La mixture est ensuite filtrée sur un petit patch de célite, rincée avec Et_2O , puis évaporée. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane/ Et_2O 7/3), 34 mg (57%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile incolore.

Rf = 0,43 (heptane/ Et_2O 4/6). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,28-7,20 (m, 5H : H-16, H-17 et H-18) ; 6,54 (d, $^3J = 12,2$ Hz, 1H : H-14) ; 6,23 (d, $^3J = 12,2$ Hz, 1H : H-13) ; 5,80 (t, $^3J = 4,1$ Hz, 1H : H-3) ; 5,01 (s, 1H : H-9) ; 4,21 (dd, $^2J = 14,0$ Hz, $^3J = 6,1$ Hz, 1H : H-12) ; 4,04 (dd, $^2J = 14,0$ Hz, $^3J = 6,1$ Hz, 1H : H-12) ; 2,54 (t, $^3J = 6,1$ Hz, 1H : OH) ; 2,34-1,58 (m, 6H : H-4, H-5 et H-6) ; 1,52 (s, 3H : H-8) ; 1,41 (s, 3H : H-8). **RMN ^{13}C** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 144,0 (C-10) ; 137,7 (C-2) ; 137,4 (C-11) ; 134,5 (C-15) ; 131,9 (C-13 ou C-14 ou C-18) ; 128,7 (2 C : C-16) ; 128,4 (2C : C-17) ;

127,7 (C-13 ou C-14 ou C-18) ; 127,0 (C-13 ou C-14 ou C-18) ; 125,4 (C-3) ; 114,7 (C-7) ; 86,4 (C-1) ; 81,6 (C-9) ; 62,1 (C-12) ; 29,7(C-6) ; 28,9 (C-8) ; 28,4 (C-8) ; 25,8 (C-4) ; 18,8 (C-5). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3485, 2985, 2934, 2865, 1493, 1449, 1379, 1369, 1321, 1254, 1235, 1193, 1147, 1113, 1091, 1076, 1039, 998, 920, 884, 865, 818, 780, 696, 527.

29 (2Z)-2-[(3aS*,8aR*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidène]but-3-yn-1-ol

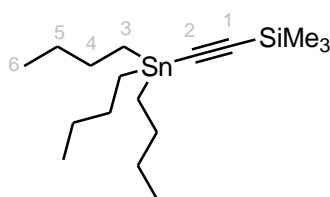


C₁₅H₁₈O₃
MM = 246,3 g/mol
Huile jaune visqueuse
R = 85%

A une solution du composé **31** (350 mg ; 1,10 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (5,5 mL) est ajouté du K₂CO₃ (152 mg ; 1,10 mmol ; 1 éq) à température ambiante sous argon. Après 10 min d'agitation, une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (5 mL) est ajoutée au mélange réactionnel. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 10 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée (20 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (20 mL), puis séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. L'huile jaune obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/Et₂O 6/4). On récupère 231 mg (85%) d'une huile jaune visqueuse.

Rf = 0,33 (pentane/Et₂O 6/4). **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,31 (t, ³J = 3,7 Hz, 1H : H-3) ; 4,98 (s, 1H : H-9) ; 4,28 (s, 2H : H-12) ; 3,30 (s, 1H : H-14) ; 2,45-1,52 (m, 6H : H-4, H-5 et H-6) ; 1,52 (s, 3H : H-8) ; 1,42 (s, 3H : H-8). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 151,2 (C-10) ; 137,3 (C-2) ; 126,5 (C-3) ; 115,8 (C-11) ; 114,8 (C-7) ; 86,8 (C-1) ; 84,2 (C-14) ; 81,5 (C-9) ; 81,0 (C-13) ; 63,2 (C-12) ; 29,5 (C-6) ; 28,9 (C-8) ; 28,4 (C-8) ; 25,8 (C-4) ; 19,1 (C-5). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3458, 2936, 2359, 2330, 2021, 1971, 1938, 1657, 1370, 1194, 1147, 1092, 1039, 999, 913, 862, 744, 669, 455.

30 Triméthyl[(tributylstannyl)éthynyl]silane



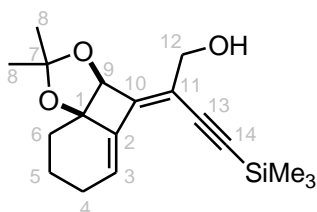
C₁₇H₃₆SiSn
MM = 387,25 g/mol
Huile incolore
R = 99%

Dans un ballon tricol de 250 mL, sec et sous argon, muni de deux ampoules à addition, est placé le triméthyl(éthynyl)silane (4,35 mL ; 30,54 mmol ; 1 éq) dans du THF anhydre (30 mL). Du *n*-BuLi (25,9 mL ; 32,07 mmol ; 1,05 éq ; 1,24 M dans l'hexane) est additionné goutte à goutte à -78 °C. Après 1 h d'agitation à -78 °C, est ajouté le Bu₃SnCl (9,94 mL ; 32,98 mmol ; 1 éq) goutte à goutte à -78 °C. Après 1 h d'agitation à -78 °C et 3 h à température ambiante, de l'eau distillée (30 mL) est ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3x50 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée (50 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (50 mL), puis séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. Une distillation (182 °C ; 0,5 mmHg) fournit 11,70 g (99%) d'une huile incolore.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1,55 (m, 6H : H-4) ; 1,34 (m, 6H : H-5) ; 0,94 (m, 15H : H-3 et H-6) ; -0,16 (s, 9H : SiMe₃). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 29,0 (3C : C-4) ; 27,1 (3C : C-5) ; 13,8 (3C : C-6) ; 11,3 (3C : C-3) ; 0,4 (3C : SiMe₃). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 2956, 2921, 2872, 2852,

2359, 2083, 1522, 1464, 1418, 1377, 1341, 1293, 1248, 1181, 1073, 1022, 960, 854, 840, 759, 694, 610, 512, 452.

31	(2Z)-2-[(3aS*,8aR*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidène]-4-(triméthylsilyl)but-3-yn-1-ol
-----------	--

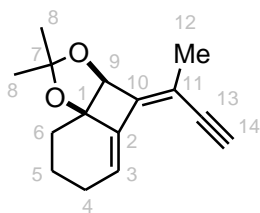


$C_{18}H_{26}O_3Si$
MM = 318,53 g/mol
Solide jaune
R = 95%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **7** : à partir du composé **22** (75 mg ; 0,25 mmol, 1 éq), du dérivé stannylé **30** (145 mg ; 0,37 mmol ; 1,5 éq) et de $Pd(PPh_3)_4$ (29 mg ; 0,025 mmol, 0,1 éq) dans du benzène (1 mL), sous irradiation micro-ondes pendant 20 min à 130 °C. Après chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane/Et₂O 7/3), 78 mg (95%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide jaune.

Rf = 0,16 (heptane/Et₂O 7/3). **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,26 (t, ³J = 3,7 Hz, 1H : H-3) ; 4,97 (s, 1H : H-9) ; 4,26 (d, ³J = 6,4 Hz, 2H : H-12) ; 2,50-1,60 (m, 6H : H-4, H-5 et H-6) ; 1,61 (se, OH) ; 1,52 (s, 3H : H-8) ; 1,42 (s, 3H : H-8) ; 0,20 (s, 9H : SiMe₃). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 150,3 (C-10) ; 137,5 (C-2) ; 126,0 (C-3) ; 117,1 (C-11) ; 114,6 (C-7) ; 102,4 (C-13 ou C-14) ; 102,1 (C-13 ou C-14) ; 86,7 (C-1) ; 81,5 (C-9) ; 63,0 (C-12) ; 29,4 (C-6) ; 28,8 (C-8) ; 28,3 (C-8) ; 25,8 (C-4) ; 19,0 (C-5) ; 0,0 (3C : SiMe₃). **RMN 2D** : COSY, NOESY, HSQC, HMBC. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3443, 2953, 2870, 2134, 1656, 1455, 1379, 1370, 1301, 1249, 1194, 1146, 1091, 1063, 1039, 999, 957, 915, 886, 840, 759, 698, 639, 530. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 318,1 [M+·]. **Tfus** = 59 °C.

32	(3aS*,4E,8aR*)-2,2-diméthyl-4-(1-méthylprop-2-ynylidène)-4,6,7,8-tétrahydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxole
-----------	---

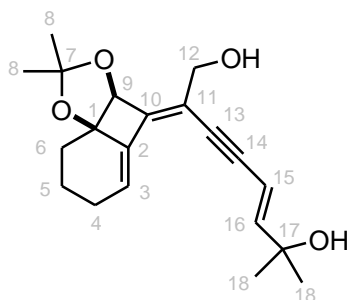


$C_{15}H_{18}O_2$
MM = 230,33 g/mol
Huile jaune
R = 55%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **7** : à partir du composé **23** (59 mg ; 0,17 mmol, 1 éq), du dérivé stannylé **12** (83 mg ; 0,26 mmol ; 1,5 éq) et de $Pd(PPh_3)_4$ (20 mg ; 0,017 mmol, 0,1 éq) dans du benzène (0,7 mL), sous irradiation micro-ondes pendant 20 min à 130 °C. Après chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane/Et₂O 98/2), 32 mg (55%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile jaune.

Rf = 0,27 (heptane/Et₂O 9/1). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5,91 (t, ³J = 4,1 Hz, 1H : H-3) ; 4,87 (s, 1H : H-9) ; 3,25 (s, 1H : H-14) ; 2,45-1,54 (m, 6H : H-4, H-5 et H-6) ; 1,93 (s, 3H : H-12) ; 1,52 (s, 3H : H-8) ; 1,43 (s, 3H : H-8). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3310, 2926, 2853, 2359, 2341, 1916, 1653, 1456, 1377, 1368, 1256, 1203, 1149, 1095, 1065, 1041, 998, 864, 818, 669, 600. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 230,2 [M+·].

33	(2Z,5E)-2-[(3aS*,8aR*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidène]-7-méthyl-oct-5-én-3-yne-1,7-diol
-----------	--



$C_{20}H_{26}O_4$
 MM = 330,46 g/mol
 Solide orange
 R = 89%

• **Mode opératoire en 1 étape, avec 2 équivalents de cuivre :**

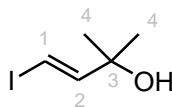
Dans un ballon bicol de 10 mL, sec et sous argon, est placé le composé **31** (75 mg ; 0,24 mmol ; 1 éq) dans MeCN dégazé (0,67 mL). L'iodure de vinyle **34** (61 mg ; 0,29 mmol ; 1,2 éq) est ajouté à température ambiante puis le mélange est dégazé à l'argon pendant 10 min. Après ajout du CuCl (48 mg ; 0,48 mmol ; 2 éq) et de Et₃N (0,17 mL, MeCN/Et₃N 8/2), la solution initialement jaune devient verte. Après agitation à température ambiante pendant 4 h 45, une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (5 mL) est ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3 x 10 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée (2 x 15 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (15 mL), puis séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% de Et₃N (éluant pentane/Et₂O 2/8) pour donner 66 mg (84%) de produit attendu sous la forme d'un solide jaune.

• **Mode opératoire en 2 étapes, avec 0,15 équivalents de cuivre :**

A une solution du composé **31** (176 mg ; 0,55 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (2,75 mL) est ajouté du K₂CO₃ (76 mg ; 0,55 mmol ; 1 éq), à température ambiante sous argon. Après 30 min d'agitation, une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (3 mL) est ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3 x 10 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée (2 x 15 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (15 mL), puis séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Afin d'éviter toute polymérisation de l'alkyne vrai obtenu, celui-ci ne doit en aucun cas être à sec. Pour ce faire, avant l'évaporation totale de l'Et₂O est rajouté du MeCN dégazé (5,5 mL). Une fois l'Et₂O résiduel évaporé, le produit en solution est immédiatement engagé dans la réaction de Sonogashira. Au mélange réactionnel est ajouté, sous argon et à température ambiante, l'iodure de vinyle **34** (140 mg ; 0,66 mmol ; 1,2 éq), le Pd(PPh₃)₄ (32 mg ; 0,028 mmol ; 0,05 éq), le CuI (16 mg ; 0,083 mmol ; 0,15 éq) et Et₃N (1,4 mL ; MeCN/Et₃N 8/2). La solution jaune opaque devient rouge limpide. Après 10 min d'agitation à température ambiante, de l'éthanolamine (50 µL ; 0,83 mmol ; 10 éq/CuI) est ajoutée. La solution rouge limpide devient peu à peu verte, avec apparition d'un précipité. Après 2 h d'agitation, une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (5 mL) est ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3 x 10 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée (2 x 15 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (15 mL), puis séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% de Et₃N (éluant pentane/AcOEt 6/4) pour donner 162 mg (89%) de produit attendu sous la forme d'un solide jaune.

Rf = 0,16 (pentane/AcOEt 6/4). **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,27 (d, ³J = 16,1 Hz, 1H : H-16) ; 6,25 (t, ³J = 3,7 Hz, 1H : H-3) ; 5,91 (d, ³J = 16,1 Hz, 1H : H-15) ; 4,99 (s, 1H : H-9), 4,28 (d, ³J = 5,4 Hz, 2H : H-12) ; 2,48-1,85 (m, 6H : H-4 à H-6) ; 1,66-1,34 (m, 2OH) ; 1,59 (s, 3H : CH₃) ; 1,52 (s, 3H : CH₃) ; 1,42 (s, 3H : CH₃) ; 1,34 (s, 3H : CH₃). **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 151,1 (C-16) ; 149,2 (C-10) ; 137,7 (C-2) ; 125,7 (C-3) ; 117,2 (C-11) ; 114,5 (C-7) ; 106,9 (C-15) ; 94,9 (C-13) ; 87,4 (C-14) ; 86,6 (C-1) ; 81,5 (C-9) ; 71,1 (C-17) ; 63,1 (C-12) ; 29,6 (2 C : C-18) ; 29,5 (C-6) ; 28,9 (C-8) ; 28,4 (C-8) ; 25,8 (C-4) ; 19,0 (C-5). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3412, 2977, 2937, 2870, 2360, 2341, 1381, 1195, 1146, 1089, 1037, 998, 958, 669, 419. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 330,2 [M+]. **Tfus** = 60 °C.

34 (3E)-4-iodo-2-méthylbut-3-én-2-ol

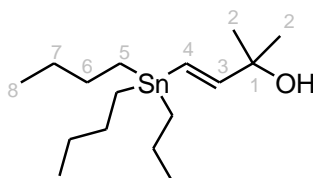


C_5H_9OI
 MM = 212,04 g/mol
 Huile jaune
 Quantitatif

Dans un ballon bicol de 2L sec et sous argon, adapté d'une ampoule à addition, est placé le composé **35** (27,69 g ; 73,80 mmol ; 1 éq) dans de l' Et_2O anhydre (370 mL). Une solution de I_2 (22,48 g ; 88,56 mmol ; 1,2 éq) dans de l' Et_2O anhydre (440 mL) est additionné à $-78\text{ }^\circ C$, sous argon, goutte à goutte. L'addition dure 2 h. Après 1 h 30 d'agitation à $-78\text{ }^\circ C$, le milieu réactionnel est laissé revenir à température ambiante. Il est ensuite versé dans une solution aqueuse saturée de $Na_2S_2O_3$ (300 mL). Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l' Et_2O (3 x 200 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec une solution saturée de $Na_2S_2O_3$ (300 mL), de l'eau distillée (2 x 300 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (300 mL), puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. L'huile jaune obtenue est diluée dans de l' Et_2O (200 mL). Du DBU (16,5 mL ; 110,70 mmol ; 1,5 éq) est ajouté goutte à goutte, à température ambiante. On observe la formation d'un solide blanc (sels d'étain complexés par le DBU). Quelques mL de solution d' I_2 à 0,1 M dans Et_2O sont ajoutés, jusqu'à obtenir une coloration brune (pour faire réagir tout le DBU en excès). Le milieu réactionnel est filtré sur célite, rincé avec Et_2O , et évaporé. L'huile jaune obtenue est purifiée en deux fois par chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/ Et_2O 8/2). 15,65 g (quantitatif) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile jaune.

Rf = 0,23 (heptane/ Et_2O 7/3). **RMN 1H** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,68 (d, 3J = 14,4 Hz, 1H : H-2) ; 6,34 (d, 3J = 14,4 Hz, 1H : H-1) ; 1,32 (s, 6H : H-4). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 152,9 (C-2) ; 75,0 (C-1) ; 73,7 (C-3) ; 29,1 (2C : C-4). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3354, 3067, 2973, 2929, 2359, 2342, 1603, 1459, 1363, 1288, 1220, 1200, 1144, 947, 905, 793, 680, 513, 432.

35 (3E)-2-méthyl-4-(tributylstannyl)but-3-én-2-ol



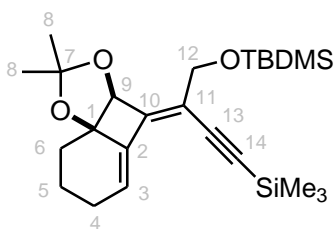
$C_{17}H_{36}OSn$
 MM = 375,18 g/mol
 Huile verdâtre
 R = 78%

Dans un ballon bicol de 1L sec et sous argon, adapté d'une ampoule à addition, est placé le 2-méthyl-3-butyn-2-ol (9,3 mL ; 95,10 mmol ; 1 éq) et le $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,335 g ; 1,90 mmol ; 0,02 éq) dans du THF anhydre (290 mL). A cette solution jaune opaque est additionné du Bu_3SnH (29,1 mL ; 104,61 mmol ; 1,1 éq) goutte à goutte à température ambiante. A la solution noire limpide obtenue est à nouveau ajouté du Bu_3SnH (2,6 mL ; 9,51 mmol ; 0,1 éq). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante sous argon pendant 1 h. Après évaporation du THF, le brut réactionnel est purifié en deux fois par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et_3N (éluant pentane/ Et_2O 9/1). 27,938 g (78%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile verte.

Rf = 0,44 (heptane/ Et_2O 7/3). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,11 (s, $J^{117}_{Sn-H} = J^{119}_{Sn-H} = 70,0$ Hz, 2H : H-3 et H-4) ; 1,56-0,86 (m, 34H : H-2, H-5 à H-8, OH). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 155,8 (C-3) ; 122,4 (C-4) ; 72,4 (C-1) ; 29,6 (C-2) ; 29,5 (C-2) ; 29,1 (3C : C-6) ; 27,3 (3C : C-7) ; 13,8 (3C : C-8) ; 9,5 (3C : C-5). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3354, 2956, 2924, 2871, 2853, 2332, 1743, 1601, 1523, 1463, 1417, 1375, 1292, 1201, 1149, 1072, 989, 961, 904, 874, 782, 667, 596, 506, 444, 418.

36

[(3Z)-3-((3aS*,8aR*)-7,8-dihydro-2,2-diméthyl-3aH-benzo[2,3]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidène)-4-[[[(1,1-diméthyléthyl)diméthylsilyl]oxy]-1-butynyl]triméthylsilane



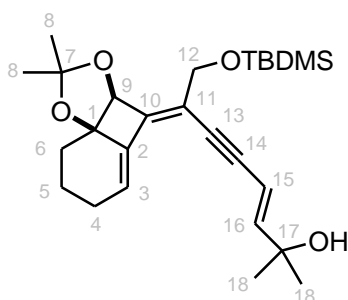
$C_{24}H_{40}O_3Si_2$
MM = 432,74 g/mol
Huile jaune pâle
R = 93%

Dans un ballon bicol de 25 mL sec et sous argon, est placé le composé **31** (200 mg ; 0,63 mmol ; 1 éq) dans du CH_2Cl_2 (4,2 mL). A cette solution sont ajoutés à température ambiante du TBDMSCl (147 mg ; 0,95 mmol ; 1,5 éq) et de l'imidazole (64 mg ; 0,95 mmol ; 1,5 éq). Il y a formation immédiate d'un précipité. Après 1 h 30 d'agitation, une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (5 mL) est ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée (2 x 15 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (15 mL), puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées. L'huile jaune obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/ Et_2O 9/1) pour donner 252 mg (93%) de produit attendu sous la forme d'une huile jaune pâle.

Rf = 0,64 (pentane/ Et_2O 9/1). **RMN 1H** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,28 (t, 3J = 3,4 Hz, 1H : H-3) ; 4,90 (s, 1H : H-9) ; 4,30 (d, 2J = 12,5 Hz, 1H : H-12) ; 4,21 (d, 2J = 12,5 Hz, 1H : H-12) ; 2,48-1,50 (m, 6H : H-4 à H-6) ; 1,48 (s, 3H : H-8) ; 1,40 (s, 3H : H-8) ; 0,91 (s, 9H : *t*-Bu du TBDMS) ; 0,18 (s, 9H : $SiMe_3$) ; 0,10 (s, 6H : 2Me du TBDMS). **RMN ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 150,1 (C-10) ; 138,2 (C-2) ; 126,0 (C-3) ; 117,5 (C-11) ; 114,1 (C-7) ; 86,4 (C-1) ; 81,6 (C-9) ; 62,2 (C-12) ; 29,5 (C-6) ; 28,8 (C-8) ; 28,5 (C-8) ; 26,1 (3C : 3Me du *t*-Bu du TBDMS) ; 25,9 (C-4) ; 19,2 (C-5) ; 18,6 (C_{quat} du *t*-Bu du TBDMS) ; 0,08 (3C : $SiMe_3$) ; -5,0 (2C : 2Me du TBDMS).

37

(3E,7Z)-7-((3aS*,8aR*)-7,8-dihydro-2,2-diméthyl-3aH-benzo[2,3]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidène)-8-[[[(1,1-diméthyléthyl)diméthylsilyl]oxy]-2-méthyl-3-octén-5-yn-2-ol



$C_{26}H_{40}O_4Si$
MM = 444,68 g/mol
Huile jaune
R = 55%

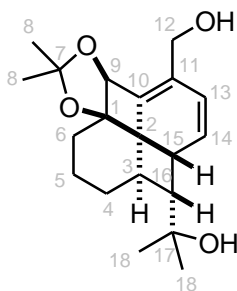
Dans un tube de 2 mL (fourni par la société Biotage) est placé le composé **36** (127 mg ; 0,29 mmol ; 1 éq) sous argon dans du DMI (0,84 mL). A cette solution sont ensuite ajoutés l'iodure de vinyle **34** (193 mg ; 0,91 mmol ; 3 éq) et *n*- $BuNH_2$ (0,22 mL : DMI/*n*- $BuNH_2$ 8/2) à température ambiante. Le mélange est dégazé sous argon pendant 10 minutes, puis du $CuCl$ (60 mg ; 0,61 mmol ; 2 éq) est ajouté. Le mélange est à nouveau dégazé pendant quelques minutes, puis le tube est scellé avec une bague en téflon. Le tube est irradié sous micro-ondes pendant 15 min, avec un maximum de 300 W en début de réaction jusqu'à atteindre 100 °C puis la température est maintenue. Une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (3 mL) est ensuite ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l' Et_2O (3 x 10 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée (2 x 15 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (15 mL), puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées. L'huile brune obtenue est purifiée par chromatographie

sur colonne de silice (éluant pentane/Et₂O 9/1) pour donner 72 mg (55%) de produit attendu sous la forme d'une huile jaune.

Rf = 0,13 (pentane/Et₂O 9/1). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,25 (t, ³J = 3,0 Hz, 1H : H-3) ; 6,22 (d, ³J = 15,8 Hz, 1H : H-16) ; 5,90 (d, ³J = 15,8 Hz, 1H : H-15) ; 4,92 (s, 1H : H-9) ; 4,33 (d, ²J = 12,6 Hz, 1H : H-12) ; 4,24 (d, ²J = 12,6 Hz, 1H : H-12) ; 2,45-1,54 (m, 7H : H-4 à H-6, OH) ; 1,47 (s, 3H : CH₃) ; 1,40 (s, 3H : CH₃) ; 1,33 (s, 6H : 2CH₃) ; 0,91 (s, 9H : *t*-Bu du TBDMS) ; 0,10 (s, 6H : 2Me du TBDMS). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 150,4 (C-16) ; 149,0 (C-10) ; 138,4 (C-2) ; 125,5 (C-3) ; 117,6 (C-11) ; 114,0 (C-7) ; 107,3 (C-15) ; 94,6 (C-13) ; 88,7 (C-14) ; 86,3 (C-1) ; 81,6 (C-9) ; 71,2 (C-17) ; 62,4 (C-12) ; 29,7 (2 C : C-18) ; 29,5 (C-6) ; 28,9 (C-8) ; 28,5 (C-8) ; 26,1 (3C : 3Me du *t*-Bu du TBDMS) ; 25,9 (C-4) ; 19,2 (C-5) ; 18,6 (C_{quat} du *t*-Bu du TBDMS) ; -5,0 (2C : 2Me du TBDMS). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3649, 3566, 3420, 2932, 2857, 1967, 1954, 1933, 1869, 1830, 1772, 1717, 1653, 1541, 1522, 1506, 1458, 1373, 1252, 1205, 1144, 1005, 959, 838, 779, 405. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 444,3 [M+·].

38

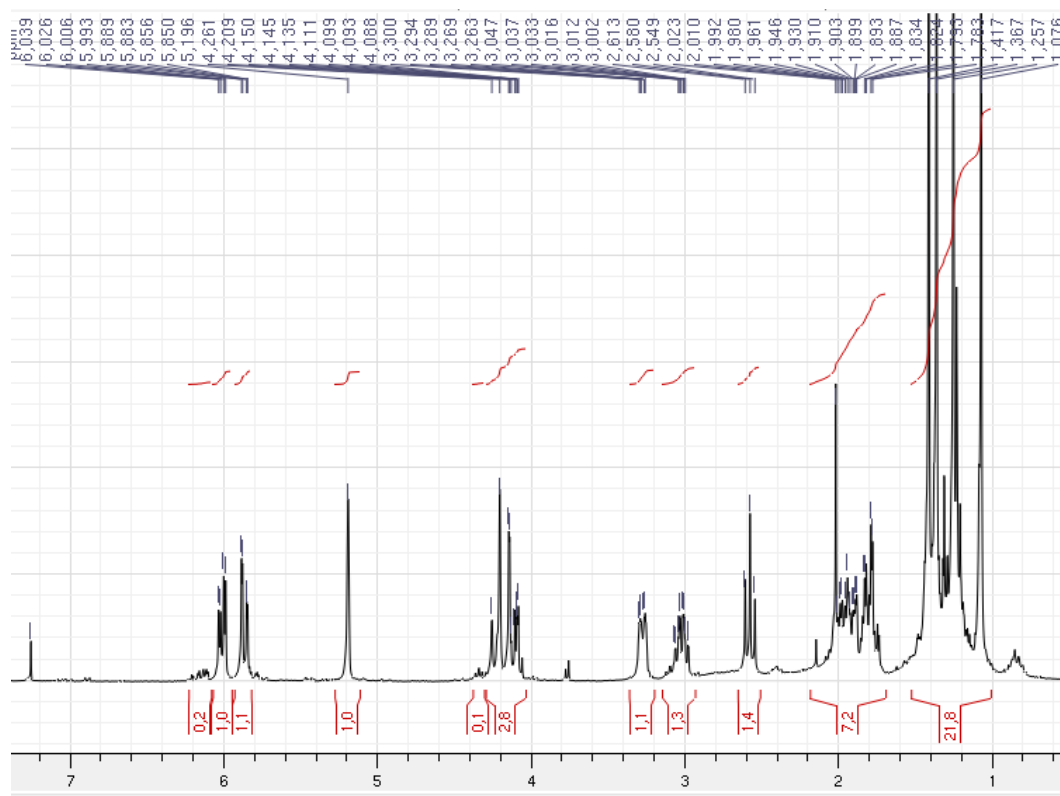
2-[(1*R,4*aR**,7*aS**,11*R**,12*R**)-8-(hydroxyméthyl)-6,6-diméthyl-1,2,3,4,7*a*,11-hexahydro-1,11-méthanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-12-yl]propan-2-ol**



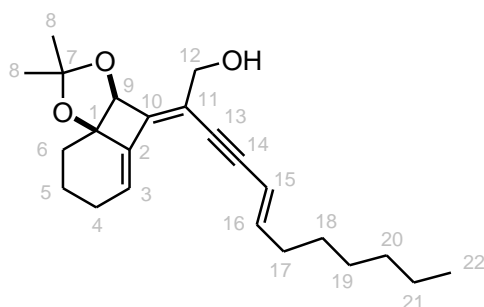
C₂₀H₂₈O₄
MM = 332,48 g/mol
Huile jaune
R = 88%

A une solution de Ni(OAc)₂·4H₂O (83 mg ; 0,33 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,83 mL) à température ambiante sous argon est ajoutée une solution de NaBH₄ (12 mg ; 0,33 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,27 mL). La solution bleu-vert devient noire, et on observe un dégagement gazeux. Après 1 h d'agitation sous H₂, une solution du triényne **33** (110 mg ; 0,33 mmol ; 1 éq) et d'éthylènediamine (80 μ L ; 1,16 mmol ; 3,5 éq) dans de l'EtOH (0,69 mL) est ajoutée au mélange réactionnel. Après 16 h d'agitation sous H₂, la solution est filtrée sur un patch de silice traitée avec 5% Et₃N, rincée avec de l'AcOEt, puis concentrée. 97 mg (88%) de produit sont ainsi obtenus sous la forme d'une huile jaune. Les analyses ont été effectuées sur le brut réactionnel.

Rf = 0,40 (heptane/Et₂O 1/9). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,02 (dd, ³J = 10,0 Hz, ³J = 3,8 Hz, 1H : H-14) ; 5,87 (dd, ³J = 10,0 Hz, ⁴J = 1,9 Hz, 1H : H-13) ; 5,20 (s, 1H : H-9) ; 4,24 (d, ²J = 15,0 Hz, 1H : H-12) ; 4,12 (d, ²J = 15,0 Hz, 1H : H-12) ; 3,28 (m, 1H : H-15) ; 3,03 (m, 1H : H-3) ; 2,58 (t, ³J = 9,0 Hz, 1H : H-16) ; 2,02-1,78 (m, 7H) ; 1,42 (s, 3H : H-8) ; 1,37 (s, 3H : H-8) ; 1,26 (s, 3H : H-18) ; 1,08 (s, 3H : H-18). **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 134,8 (C-10) ; 130,0 (C-11) ; 129,7 (C-14) ; 125,0 (C-13) ; 115,9 (C-7) ; 90,1 (C-1) ; 84,2 (C-9) ; 72,5 (C-17) ; 63,3 (C-12) ; 62,2 (C-16) ; 43,2 (C-2) ; 39,3 (C-3) ; 34,9 (C-15) ; 33,1 (CH₂) ; 30,9 (CH₂) ; 29,9 (C-8 ou C-18) ; 29,3 (C-8 ou C-18) ; 28,4 (C-8 ou C-18) ; 28,3 (C-8 ou C-18) ; 22,2 (CH₂). **RMN 2D** : COSY, NOESY, HSQC, HMBC. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3420, 2969, 2930, 2858, 2361, 2342, 1457, 1368, 1235, 1201, 1161, 1135, 1098, 1077, 1036, 1017, 850. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 332,2 [M+·].



39 (2*Z*,5*E*)-2-[(3*aS**,8*aR**)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3*aH*-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4(6*H*)-ylidène]dodec-5-én-3-yn-1-ol



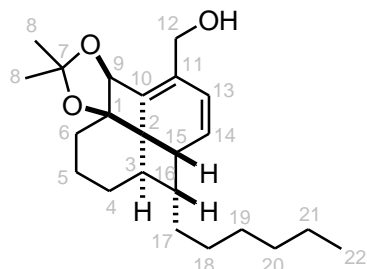
$C_{23}H_{32}O_3$
 MM = 356,51 g/mol
 Huile jaune
 R = 77%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **33** : tout d'abord à partir du composé **31** (150 mg ; 0,47 mmol ; 1 éq), de K_2CO_3 (65 mg ; 0,47 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (2,35 mL). Après 45 min d'agitation sous argon et extraction, l'alcyne vrai obtenu est mis à réagir avec le composé **17** (134 mg ; 0,56 mmol ; 1,2 éq), du $Pd(PPh_3)_4$ (27 mg ; 0,024 mmol ; 0,05 éq), du CuI (13 mg ; 0,07 mmol ; 0,15 éq), dans un mélange MeCN/ Et_3N 8/2 (5,9 mL), pendant 20 min sous argon à température ambiante. De l'éthanolamine (43 μ L ; 0,71 mmol ; 10 éq/CuI) est ajouté et le mélange réactionnel est alors agité pendant 2 h. Après chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% de Et_3N (éluant pentane/ Et_2O 8/2), 130 mg (77%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile jaune.

Rf = 0,15 (pentane/ Et_2O 8/2). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,23 (t, $^3J = 3,7$ Hz, 1H : H-3) ; 6,16 (dt, $^3J = 15,9$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, 1H : H-16) ; 5,64 (d, $^3J = 15,9$ Hz, 1H : H-15) ; 4,98 (s, 1H : H-9) ; 4,27 (s, 2H : H-12) ; 2,40 (m, 1H : H-17) ; 2,00 (m, 3H : 2H-4 et 1H-17) ; 1,87-1,61 (m, 4H : H-5 et H-6) ; 1,51 (s, 3H : H-8) ; 1,41 (s, 3H : H-8) ; 1,34 (m, 1H : H-18) ; 1,26 (m, 7H : 1H-18 à H-21) ; 0,88 (t, $^3J = 6,6$ Hz, 3H : H-22). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 148,7 (C-10) ; 146,0 (C-16) ; 137,8 (C-2) ; 125,4 (C-3) ; 117,5 (C-11) ; 114,5 (C-7) ; 109,6 (C-15) ; 96,0 (C-13) ; 86,6 (C-1) ; 85,3 (C-14) ; 81,6 (C-9) ; 63,3 (C-12) ; 33,4 (C-17) ; 31,8 (C-20) ; 29,5 (C-6) ; 28,9 (C-19) ; 28,8 (C-18) ;

28,4 (2C : C-8) ; 25,8 (C-4) ; 22,7 (C-21) ; 19,1 (C-5) ; 14,2 (C-22). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3447, 2928, 2856, 1456, 1369, 1302, 1233, 1193, 1147, 1089, 1065, 1036, 997, 952, 889, 844, 816, 528. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 356,3 [M+·].

40 [(1*R**,4*aR**,7*aS**,11*R**,12*R**)-12-hexyl-6,6-diméthyl-1,2,3,4,7*a*,11-hexahydro-1,11-méthanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-8-yl]méthanol

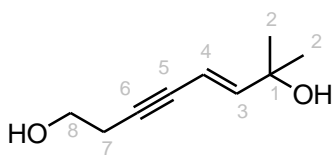


C₂₃H₃₄O₃
MM = 358,53 g/mol
Huile jaune
R = 90%

Le composé **40** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **38**, à partir d'une solution de Ni(OAc)₂·4H₂O (56 mg ; 0,22 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,55 mL), d'une solution de NaBH₄ (8 mg ; 0,22 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,18 mL), et d'une solution du triényne **39** (80 mg ; 0,22 mmol ; 1 éq) et d'éthylènediamine (0,05 mL ; 0,77 mmol ; 3,5 éq) dans de l'EtOH (0,46 mL). Après 15 h d'agitation sous H₂ et traitement, 71 mg (90%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile jaune. Les analyses ont été effectuées sur le brut réactionnel.

Rf = 0,24 (heptane/Et₂O 5/5). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5,81 (dd, ³J = 10,2 Hz, ⁴J = 1,5 Hz, 1H : H-13) ; 5,73 (dd, ³J = 10,2 Hz, ³J = 3,8 Hz, 1H : H-14) ; 5,15 (s, 1H : H-9) ; 4,21 (m, 2H : H-12) ; 3,22 (m, 1H : H-15) ; 2,88 (m, 1H : H-3) ; 2,43 (m, 3H : H-16 et CH₂) ; 2,14-1,48 (m, 8H) ; 1,43 (s, 3H : H-8) ; 1,40 (s, 3H : H-8) ; 1,25 (m, 7H) ; 0,87 (t, ³J = 6,4 Hz, 3H : H-22). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 134,2 (C-10) ; 130,1 (C-14) ; 129,7 (C-11) ; 123,8 (C-13) ; 115,6 (C-7) ; 89,8 (C-1) ; 84,1 (C-9) ; 63,5 (C-12) ; 51,1 (C-16) ; 45,8 (C-3) ; 43,3 (C-2) ; 34,8 (C-15) ; 33,2 (CH₂) ; 32,0 (CH₂) ; 31,3 (CH₂) ; 30,5 (CH₂) ; 29,9 (C-8) ; 29,6 (CH₂) ; 28,4 (C-8) ; 28,0 (CH₂) ; 22,7 (CH₂) ; 22,1 (CH₂) ; 14,2 (C-22). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3456, 2926, 2854, 2362, 1733, 1655, 1457, 1379, 1370, 1314, 1236, 1208, 1145, 1076, 1031, 878, 860, 814, 745. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 358,3 [M+·].

41 (5*E*)-7-méthyl-oct-5-én-3-yne-1,7-diol



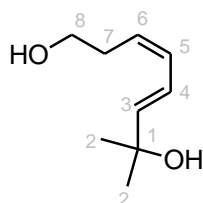
C₉H₁₄O₂
MM = 154,21g/mol
Solide brun clair
R = 87%

Dans un ballon bicol de 1L, sec et sous argon, est placé le 3-butyn-1-ol (1,78 mL ; 23,54 mmol ; 1,1 éq) dans du THF anhydre (185 mL). La solution est dégazée pendant 30 min à l'argon. Dans un ballon bicol pyriforme de 100 mL, sec et sous argon, sont placés le composé **34** (4,99 g ; 23,54 mmol ; 1,1 éq), le Pd(PPh₃)₂Cl₂ (751 mg ; 1,07 mmol ; 0,05 éq), et le CuI (611 mg ; 3,21 mmol ; 0,15 éq) dans du THF anhydre (30 mL). Cette solution est dégazée pendant 10 min à l'argon, puis est ajoutée, à 0 °C, à la solution contenant l'alcyne. Le mélange réactionnel est dégazé pendant 5 min à l'argon, à 0 °C. De l'*i*-Pr₂NH (36 mL ; 256,80 mmol ; 12 éq) est ensuite additionnée à 0 °C. Après 5 min d'agitation à 0 °C, et 25 min d'agitation à température ambiante, la solution initialement jaune est devenue brune. Une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (230 mL) est ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (6 x 100 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée (2 x 300 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (300 mL), puis séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. L'huile brune obtenue est purifiée par

chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/Et₂O 3/7). 2,857 g (87%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide brun clair.

Rf = 0,14 (heptane/Et₂O 3/7). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,22 (d, ³J = 15,9 Hz, 1H : H-3) ; 5,71 (dt, ³J = 15,9 Hz, ⁵J = 2,2 Hz, 1H : H-4) ; 3,76 (d, ³J = 6,0 Hz, 1H : H-8) ; 3,72 (d, ³J = 6,0 Hz, 1H : H-8) ; 2,59 (m, 2H : H-7) ; 1,73 (t, ³J = 6,0 Hz, 1H : OH) ; 1,43 (s, 1H : OH), 1,32 (s, 6H : H-2). **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 150,2 (C-3) ; 106,9 (C-4) ; 87,1 (C-6) ; 80,5 (C-5) ; 71,1 (C-1) ; 61,2 (C-8) ; 29,6 (2C : C-2) ; 23,9 (C-7). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3330, 2972, 2932, 1463, 1417, 1377, 1363, 1275, 1231, 1172, 1152, 1043, 959, 910, 848, 772, 575, 498, 418. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 136,1 [M+· (-H₂O)]. **Tfus** = 32 °C.

42	(3Z,5E)-7-méthyl-octa-3,5-diène-1,7-diol
-----------	---

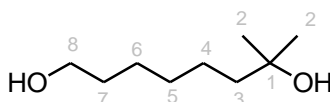


C₉H₁₆O₂
MM = 156,23 g/mol
Huile incolore
Quantitatif

A une solution de Ni(OAc)₂·4H₂O (16 mg ; 0,065 mmol ; 0,2 éq) dans de l'EtOH (0,81 mL) à température ambiante sous argon est ajoutée une solution de NaBH₄ (2,5 mg ; 0,065 mmol ; 0,2 éq) dans de l'EtOH (0,27 mL). La solution bleu-vert devient noire, et on observe un dégagement gazeux. Après 1 h d'agitation sous H₂, une solution du composé modèle **41** (50 mg ; 0,32 mmol ; 1 éq) et d'éthylènediamine (15 µL ; 0,22 mmol ; 0,7 éq) dans de l'EtOH (0,67 mL) est ajoutée au mélange réactionnel. Après 4 h d'agitation sous H₂, la mixture est filtrée sur un petit patch de célite, rincée avec Et₂O, puis évaporée. Le composé n'étant pas stable sur colonne, les analyses sont effectuées sur le brut réactionnel. La réaction est quantitative.

Rf = 0,15 (heptane/Et₂O 2/8). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,53 (dd, ³J = 15,3 Hz, ³J = 11,1 Hz, 1H : H-4) ; 6,13 (t, ³J = 11,1 Hz, 1H : H-5) ; 5,85 (d, ³J = 15,3 Hz, 1H : H-3) ; 5,44 (m, 1H : H-6) ; 3,69 (m, 2H : H-8), 2,49 (m, 2H : H-7) ; 1,32 (s, 6H : H-2). **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 142,3 (C-3) ; 131,0 (C-6) ; 127,4 (C-5) ; 121,6 (C-4) ; 71,0 (C-1) ; 62,2 (C-8) ; 31,3 (C-7) ; 29,9 (2C : C-2). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3750, 3690, 3587, 3332, 2966, 2927, 2361, 2342, 1647, 1559, 1458, 1406, 1375, 1231, 1152, 1046, 985, 951, 908, 669. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 156,0 [M+·].

43	7-méthyl-octane-1,7-diol
-----------	---------------------------------

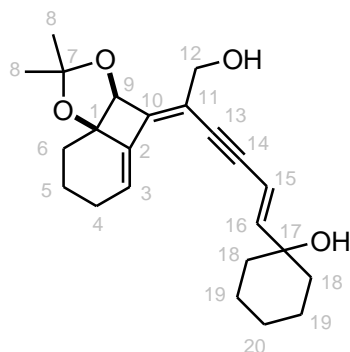


C₉H₂₀O₂
MM = 160,25 g/mol
Huile
Quantitatif

Ce composé est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **42**, mais l'éthylènediamine n'est pas utilisée. La réaction est effectuée à partir d'une solution de Ni(OAc)₂·4H₂O (16 mg ; 0,065 mmol ; 0,2 éq) dans de l'EtOH (0,81 mL), d'une solution de NaBH₄ (2,5 mg ; 0,065 mmol ; 0,2 éq) dans de l'EtOH (0,27 mL) et d'une solution du composé modèle **41** (50 mg ; 0,32 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,67 mL). Après 4 h 30 d'agitation sous H₂, la mixture est filtrée sur un petit patch de célite, rincée avec Et₂O, puis évaporée. Les analyses sont effectuées sur le brut réactionnel. La réaction est quantitative.

Rf = 0,15 (heptane/Et₂O 2/8). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3,65 (t, ³J = 6,5 Hz, 2H : H-8) ; 1,58-1,21 (m, 18H : H-2 à H-7, 2 OH). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3665, 3346, 2968, 2929, 2858, 1725, 1658, 1462, 1432, 1403, 1378, 1364, 1215, 1152, 1055, 971, 906, 671, 555.

44 1-{(1*E*,5*Z*)-5-[(3*aS**,8*aR**)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3*aH*-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4(6*H*)-ylidène]-6-hydroxyhex-1-én-3-ynyl}cyclohexanol

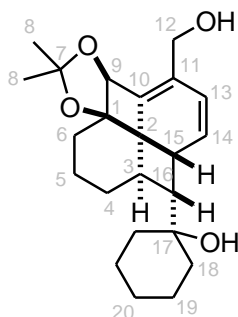


$C_{23}H_{30}O_4$
MM = 370,49 g/mol
Solide jaune
R = 89%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **33** : tout d'abord à partir du composé **31** (220 mg ; 0,69 mmol ; 1 éq), de K_2CO_3 (95 mg ; 0,69 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (3,45 mL). Après 10 min d'agitation sous argon et extraction, l'alcyne vrai obtenu est mis à réagir avec l'iodure de vinyle **49** (209 mg ; 0,83 mmol ; 1,2 éq), du $Pd(PPh_3)_4$ (40 mg ; 0,034 mmol ; 0,05 éq), du CuI (20 mg ; 0,10 mmol ; 0,15 éq), dans un mélange MeCN/ Et_3N 8/2 (8,6 mL), pendant 10 min sous argon à température ambiante. De l'éthanolamine (60 μ L ; 1,0 mmol ; 10 éq/CuI) est ajouté et le mélange réactionnel est alors agité pendant 2 h. Après extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% de Et_3N (éluant pentane/AcOEt 7/3), 227 mg (89%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide jaune.

Rf = 0,10 (pentane/AcOEt 7/3). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,27 (d, 3J = 16,1 Hz, 1H : H-16) ; 6,24 (t, 3J = 3,8 Hz, 1H : H-3) ; 5,95 (d, 3J = 16,1 Hz, 1H : H-15) ; 4,99 (s, 1H : H-9) ; 4,28 (s, 2H : H-12) ; 2,43-1,57 (m, 18H : 2OH, H-4 à H-6, H-18 à H-20) ; 1,52 (s, 3H : H-8) ; 1,42 (s, 3H : H-8). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 151,2 (C-16) ; 149,1 (C-10) ; 137,7 (C-2) ; 125,6 (C-3) ; 117,3 (C-11) ; 114,5 (C-7) ; 107,4 (C-15) ; 95,3 (C-13) ; 87,4 (C-14) ; 86,6 (C-1) ; 81,5 (C-9) ; 72,0 (C-17) ; 63,1 (C-12) ; 37,5 (2C : C-18) ; 29,5 (C-6) ; 28,9 (C-8) ; 28,4 (C-8) ; 25,8 (C-20) ; 25,4 (C-4) ; 21,9 (2C : C-19) ; 19,0 (C-5). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3395, 2933, 2858, 1450, 1370, 1301, 1255, 1193, 1148, 1090, 1036, 995, 957, 859. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 370,3 [M^+]. **Tfus** = 58 °C.

45 1-[(1*R**,4*aR**,7*aS**,11*R**,12*R**)-8-(hydroxyméthyl)-6,6-diméthyl-1,2,3,4,7*a*,11-hexahydro-1,11-méthanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-12-yl]cyclohexanol



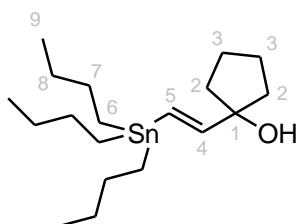
$C_{23}H_{32}O_4$
MM = 372,51 g/mol
Solide jaune
R = 86%

Le composé **45** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **38**, à partir d'une solution de $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (114 mg ; 0,46 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (1,15 mL), d'une solution de $NaBH_4$ (17 mg ; 0,46 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,37 mL), et d'une solution du triényne **44** (170 mg ; 0,46 mmol ; 1 éq) et d'éthylènediamine (0,11 mL ; 1,61 mmol ; 3,5 éq) dans de l'EtOH (0,96 mL). Après 15 h d'agitation sous H_2 et traitement, 147 mg (86%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide jaune. Les analyses ont été effectuées sur le brut réactionnel.

Rf = 0,41 (heptane/Et₂O 2/8). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,04 (dd, ³J = 10,0 Hz, ³J = 3,5 Hz, 1H : H-14) ; 5,86 (dd, ³J = 10,0 Hz, ⁴J = 1,9 Hz, 1H : H-13) ; 5,21 (s, 1H : H-9) ; 4,25 (d, ²J = 14,7 Hz, 1H : H-12) ; 4,13 (d, ²J = 14,7 Hz, 1H : H-12) ; 3,27 (m, 1H : H-15) ; 3,08 (m, 1H : H-3) ; 2,75 (se, OH) ; 2,68 (t, ³J = 9,7 Hz, 1H : H-16) ; 1,97-1,22 (m, 17H) ; 1,43 (s, 3H : H-8) ; 1,38 (s, 3H : H-8). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 134,8 (C-10) ; 130,0 (C-11) ; 129,8 (C-14) ; 124,8 (C-13) ; 115,8 (C-7) ; 90,1 (C-1) ; 84,2 (C-9) ; 73,3 (C-17) ; 63,2 (C-12) ; 60,9 (C-16) ; 43,5 (C-2) ; 38,7 (C-3) ; 37,5 (CH₂) ; 36,0 (CH₂) ; 34,5 (C-15) ; 33,1 (CH₂) ; 30,8 (CH₂) ; 29,8 (C-8) ; 28,4 (C-8) ; 25,8 (CH₂) ; 22,2 (CH₂) ; 21,9 (CH₂) ; 21,9 (CH₂). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3408, 2983, 2931, 2857, 2328, 2159, 2150, 1449, 1379, 1369, 1313, 1236, 1201, 1136, 1099, 1082, 1034, 994, 853, 555, 439, 419, 401. **SM** : décomposition du produit durant l'analyse. **Tfus** = 76 °C.

46a

1-[(E)-2-(tributylstannyl)vinyl]cyclopentanol



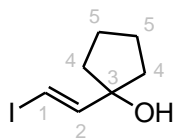
C₁₉H₃₈OSn
MM = 401,20 g/mol
Huile jaune
R = 89%

Le composé **46a** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **35**, à partir de 1-éthynylcyclopentanol (1 g ; 9,08 mmol ; 1 éq), de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (127 mg ; 0,18 mmol ; 0,02 éq), de Bu₃SnH (2,77 mL ; 9,99 mmol ; 1,1 éq) dans du THF anhydre (28 mL). Après 10 min de réaction à 0 °C, puis évaporation du THF, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et₃N (éluant pentane/Et₂O 95/5). 3,239 g (89%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile jaune.

Rf = 0,20 (pentane/Et₂O 95/5). **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,14 (s, J¹¹⁷_{Sn-H} = J¹¹⁹_{Sn-H} = 70,0 Hz, 2H : H-4 et H-5) ; 1,89-1,21 (m, 27H : H-2 à H-3, H-6 à H-8, OH) ; 0,88 (t, ³J = 7,3 Hz, 9H : H-9). **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 154,1 (C-4) ; 122,7 (C-5) ; 83,7 (C-1) ; 40,5 (2C : C-2) ; 29,2 (3C : C-7) ; 27,3 (3C : C-8) ; 24,0 (2C : C-3) ; 13,8 (3C : C-9) ; 9,54 (3C : C-6). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3649, 3346, 2955, 2923, 2871, 2852, 2360, 1600, 1457, 1418, 1376, 1340, 1291, 1185, 1071, 991, 960, 874, 768, 688, 662, 596, 505, 457, 418, 408.

47

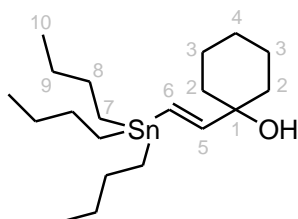
1-[(E)-2-iodovinyl]cyclopentanol



C₇H₁₁OI
MM = 238,08 g/mol
Huile jaune
R = 97%

Le composé **47** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **34**, à partir du dérivé stannylé **46a** (2,895 g ; 7,22 mmol ; 1 éq) dans de l'Et₂O anhydre (36 mL) et de I₂ (2,198 g ; 8,66 mmol ; 1,2 éq) dans de l'Et₂O anhydre (43 mL). Après extraction, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/Et₂O 9/1). 1,670 g (97%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile jaune.

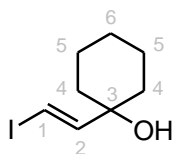
Rf = 0,27 (pentane/Et₂O 9/1). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,69 (d, ³J = 14,4 Hz, 1H : H-2) ; 6,36 (d, ³J = 14,4 Hz, 1H : H-1) ; 1,88-1,63 (m, 9H : H-4, H-5, OH). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 151,6 (C-2) ; 84,7 (C-1) ; 74,7 (C-3) ; 39,9 (2C : C-4) ; 23,4 (2C : C-5). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3354, 2960, 2872, 1606, 1435, 1377, 1288, 1222, 1079, 1029, 999, 952, 768, 603, 424, 421, 416, 413, 405, 401.

48a 1-((*E*)-2-(tributylstannyl)vinyl)cyclohexanol

$C_{20}H_{40}OSn$
 MM = 415,23 g/mol
 Huile incolore
 R = 96%

Le composé **48a** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **35**, à partir de 1-éthynylcyclohexanol (50 mg ; 0,40 mmol ; 1 éq), de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (6 mg ; 0,008 mmol ; 0,02 éq), de Bu_3SnH (0,30 mL ; 0,44 mmol ; 1,1 éq) dans du THF anhydre (1,21 mL). Après 30 min de réaction à 0 °C, puis évaporation du THF, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et_3N (éluant pentane/ Et_2O 95/5). 159 mg (96%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile incolore.

Rf = 0,20 (pentane/ Et_2O 95/5). **RMN 1H** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,13 (d, $^3J = 19,3$ Hz, 1H : H-5) ; 6,04 (d, $^3J = 19,3$ Hz, 1H : H-6) ; 1,64-1,14 (m, 35H : H-2 à H-4, H-7 à H-9) ; 0,85 (t, $^3J = 7,1$ Hz, 3H : H-10). **RMN ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 155,7 (C-5) ; 123,4 (C-6) ; 73,1 (C-1) ; 37,8 (2C : C-2) ; 29,2 (3C : C-8) ; 27,3 (3C : C-9) ; 25,7 (C-4) ; 22,2 (2C : C-3) ; 13,8 (3C : C-10) ; 9,6 (3C : C-7). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3370, 2954, 2925, 2851, 1597, 1463, 1376, 1341, 1292, 1252, 1172, 1071, 991, 959, 908, 864, 768, 677, 595, 503.

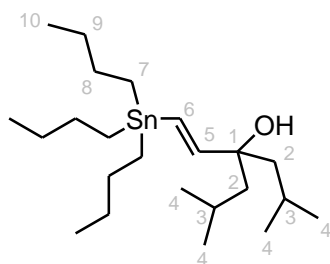
49 1-((*E*)-2-iodovinyl)cyclohexanol

$C_8H_{13}OI$
 MM = 252,10 g/mol
 Cristaux blancs
 R = 93%

Le composé **49** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **34**, à partir du dérivé stannylé **48a** (2,566 g ; 6,18 mmol ; 1 éq) dans de l' Et_2O anhydre (31 mL) et de I_2 (1,882 g ; 7,42 mmol ; 1,2 éq) dans de l' Et_2O anhydre (37 mL). Après extraction et réaction avec du DBU (1,38 mL ; 9,27 mmol ; 1,5 éq) et une solution d' I_2 à 0,1 M dans l' Et_2O , filtration sur célite et évaporation, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/ Et_2O 8/2). 1,447 g (93%) de produit sont obtenus sous la forme de cristaux blancs.

Rf = 0,35 (pentane/ Et_2O 8/2). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,68 (d, $^3J = 14,5$ Hz, 1H : H-2) ; 6,37 (d, $^3J = 14,5$ Hz, 1H : H-1) ; 1,64-1,55 (m, 11H : H-4 à H-6, OH). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 153,1 (C-2) ; 75,7 (C-1) ; 74,9 (C-3) ; 37,4 (2C : C-4) ; 25,3 (C-6) ; 21,8 (2C : C-5). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3362, 2930, 2853, 2028, 1721, 1604, 1448, 1378, 1350, 1297, 1257, 1173, 1136, 1076, 1057, 1035, 985, 950, 905, 853, 835, 777, 670, 590, 497. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 252,0 [M^{+}]. **Tfus** = 39 °C.

50a 4-[(*E*)-2-(tributylstannyl)vinyl]-2,6-diméthylheptan-4-ol

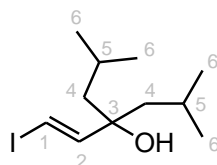


$C_{23}H_{48}OSn$
 MM = 459,41 g/mol
 Huile jaune
 R = 55%

Le composé **50a** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **35**, à partir de 4-éthynyl-2,6-diméthyl-4-heptanol (1,934 g ; 11,49 mmol ; 1 éq), de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (161 mg ; 0,23 mmol ; 0,02 éq), de Bu_3SnH (3,51 mL ; 12,64 mmol ; 1,1 éq) dans du THF anhydre (35 mL). Après 5 min de réaction à 0 °C, puis évaporation du THF, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et_3N (éluant pentane/ Et_2O 98/2). 2,903 g (55%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile jaune.

Rf = 0,19 (pentane/ Et_2O 98/2). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,09 (d, $^3J = 19,2$ Hz, $J^{117}_{Sn-H} = J^{119}_{Sn-H} = 72,2$ Hz, 1H : H-5) ; 5,95 (d, $^3J = 19,2$ Hz, $J^{117}_{Sn-H} = J^{119}_{Sn-H} = 66,9$ Hz, 1H : H-6) ; 1,75-1,26 (m, 25H : H-2, H-3, H-7 à H-9, OH) ; 0,93-0,86 (m, 21H : H-4, H-10). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 154,3 (C-5) ; 123,1 (C-6) ; 78,3 (C-1) ; 50,8 (2C : C-2) ; 29,3 (3C : C-8) ; 27,4 (3C : C-9) ; 25,0 (2C : C-3 ou C-4) ; 24,7 (2C : C-3 ou C-4) ; 24,1 (2C : C-3 ou C-4) ; 13,8 (3C : C-10) ; 9,6 (3C : C-7). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3497, 2953, 2923, 2870, 1602, 1464, 1418, 1376, 1365, 1340, 1292, 1192, 1670, 1071, 1022, 997, 960, 920, 864, 788, 685, 595, 505, 452.

51	4-[(E)-2-iodovinyl]-2,6-diméthylheptan-4-ol
-----------	--

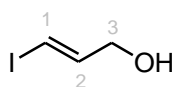


$C_{11}H_{21}OI$
 MM = 296,22 g/mol
 Huile jaune
 R = 89%

Le composé **51** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **34**, à partir du dérivé stannylé **50a** (2,681 g ; 5,84 mmol ; 1 éq) dans de l' Et_2O anhydre (29 mL) et de I_2 (1,779 g ; 7,01 mmol ; 1,2 éq) dans de l' Et_2O anhydre (35 mL). Après extraction, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/ Et_2O 95/5). 1,545 g (89%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile jaune.

Rf = 0,25 (pentane/ Et_2O 95/5). **RMN** 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,49 (d, $^3J = 14,4$ Hz, 1H : H-2) ; 6,26 (d, $^3J = 14,4$ Hz, 1H : H-1) ; 1,73 (m, 2H : H-5) ; 1,42 (d, $^3J = 6,1$ Hz, 4H : H-4) ; 1,34 (s, OH) ; 0,93 (d, $^3J = 6,4$ Hz, 6H : H-6) ; 0,91 (d, $^3J = 6,6$ Hz, 6H : H-6). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 151,9 (C-2) ; 79,8 (C-1) ; 74,3 (C-3) ; 50,7 (2C : C-4) ; 24,7 (4C : C-6) ; 23,9 (2C : C-5). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3485, 2953, 2924, 2868, 2327, 2135, 1966, 1607, 1467, 1385, 1366, 1295, 1182, 1140, 1025, 955, 921, 865, 800, 694, 637, 603, 526, 406.

52	(E)-3-iodoprop-2-én-1-ol
-----------	---------------------------------



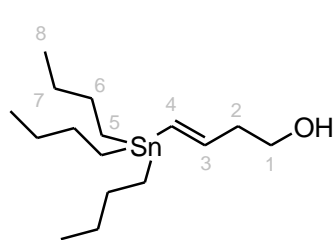
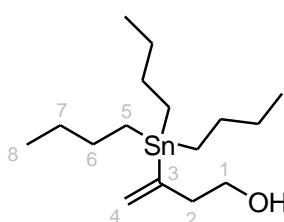
C_3H_5OI
 MM = 183,98 g/mol
 Huile jaune
 R = 25%

Dans un ballon bicol de 100 mL sec et sous argon, adapté d'une ampoule à addition, est placé l'alcool propargylique (5,2 mL ; 89,19 mmol ; 1 éq) et le $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (80 mg ; 0,1 mmol, 0,001 éq) dans du

THF anhydre (5 mL). A cette solution jaune opaque est additionné du Bu₃SnH (26 mL ; 93,6 mmol ; 1,05 éq) goutte à goutte à 0 °C. L'addition dure 30 min. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante sous argon pendant 4 h. A la solution obtenue est à nouveau ajouté du Bu₃SnH (2,8 mL ; 8,9 mmol ; 0,1 éq), à 0 °C. Le mélange réactionnel est alors agité à température ambiante sous argon pendant 1 h. Après évaporation du THF, le brut réactionnel est placé dans du CH₂Cl₂ (200 mL), dans un ballon bicol de 1L, sec et sous argon, adapté d'une ampoule à addition. A cette solution est ajouté du I₂ (22,7 g ; 89,19 mmol ; 1 éq) dans du CH₂Cl₂ (200 mL) goutte à goutte à 0°C. Après 18 h d'agitation à température ambiante, une solution aqueuse saturée de Na₂S₂O₃ (200 mL) est ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée (2 x 100 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (100 mL), puis séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/Et₂O 9/1), 4,10 g (25%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile jaune.

Rf = 0,29 (pentane/Et₂O 8/2). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,71 (dt, ³J = 14,4 Hz, ³J = 5,6 Hz, 1H : H-2) ; 6,40 (dt, ³J = 14,5 Hz, ⁴J = 1,6 Hz, 1H : H-1) ; 4,11 (td, ³J = 5,6 Hz, ⁴J = 1,6 Hz, 2H : H-3) ; 1,50 (t, ³J = 5,6 Hz, 1H : OH). **RMN** ¹³C (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 144,7 (C-2) ; 77,9 (C-1) ; 64,9 (C-3). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3314, 2917, 2862, 2358, 1607, 1419, 1359, 1280, 1237, 1172, 1074, 1010, 963, 929, 755, 663, 514, 461.

53a	(3E)-4-(tributylstannyl)-but-3-én-1-ol
53b	3-(tributylstannyl)-but-3-én-1-ol

**53a****53b**

C₁₆H₃₄OSn
 MM = 361,15 g/mol
 Huiles jaunes
53a R = 42%
53b R = 30%

Les composés **53a** et **53b** sont obtenus selon le même mode opératoire que pour le composé **35**, à partir de but-3-yn-1-ol (100 mg ; 1,43 mmol ; 1 éq), de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (20 mg ; 0,029 mmol ; 0,02 éq), de Bu₃SnH (0,42 mL ; 1,57 mmol ; 1,1 éq) dans du THF anhydre (2,8 mL). Après 10 min de réaction à 0 °C, puis évaporation du THF, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et₃N (éluant pentane/Et₂O 9/1). 214 mg (42%) de composé **53a** et 156 mg (30%) de composé **53b** sont isolés sous la forme d'huiles jaunes.

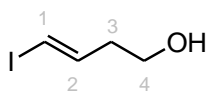
Composé 53a :

Rf = 0,17 (pentane/Et₂O 9/1). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,06 (d, ³J = 19,0 Hz, J¹¹⁷_{Sn-H} = J¹¹⁹_{Sn-H} = 73,7 Hz, 1H : H-4) ; 5,92 (dt, ³J = 19,0 Hz, ³J = 6,0 Hz, 1H : H-3) ; 3,67 (s l, 2H : H-1) ; 2,42 (m, 2H : H-2) ; 1,59-0,76 (m, 28H : H-5 à H-8, OH). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 145,0 (C-3) ; 132,1 (C-4) ; 61,6 (C-1) ; 41,3 (C-2) ; 29,1 (3C : C-6) ; 27,0 (3C : C-7) ; 13,9 (3C : C-8) ; 9,6 (3C : C-5). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3330, 2956, 2924, 2871, 2854, 2365, 1976, 1599, 1463, 1376, 1046, 990, 874, 668, 517.

Composé 53b :

Rf = 0,26 (pentane/Et₂O 9/1). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5,79 (d, ²J = 1,7 Hz, J¹¹⁷_{Sn-H} = J¹¹⁹_{Sn-H} = 132,5 Hz, 1H : H-4) ; 5,29 (d, ²J = 1,7 Hz, J¹¹⁷_{Sn-H} = J¹¹⁹_{Sn-H} = 61,1 Hz, 1H : H-4) ; 3,63 (m, 2H : H-1) ; 2,52 (t, ³J = 6,0 Hz, J_{Sn-H} = 42,0 Hz, J_{Sn-H} = 39,0 Hz, 2H : H-2) ; 1,59-0,87 (m, 28H : H-5 à H-8, OH). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 151,6 (C-3) ; 128,4 (C-4) ; 61,5 (C-1) ; 44,3 (C-2) ; 29,2 (3C : C-6) ; 27,5 (3C : C-7) ; 13,7 (3C : C-8) ; 9,7 (3C : C-5). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3336, 2955, 2924, 2871, 2854, 1968, 1954, 1729, 1463, 1419, 1377, 1339, 1288, 1183, 1126, 1072, 1047, 1019, 960, 916, 874, 744, 690, 664, 596, 506.

54	(3E)-4-iodo-but-3-én-1-ol
-----------	----------------------------------

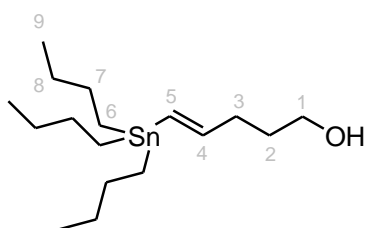
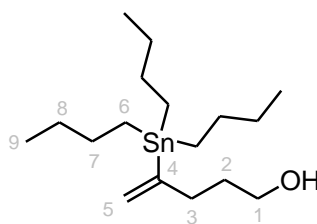


C_4H_7OI
 MM = 198,0 g/mol
 Huile jaune
 R = 76%

Le composé **54** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **34**, à partir du dérivé stannylé **53a** (100 mg ; 0,28 mmol ; 1 éq) dans de l' Et_2O anhydre (1,4 mL) et de I_2 (84 mg ; 0,33 mmol ; 1,2 éq) dans de l' Et_2O anhydre (1,7 mL). Après extraction, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/ Et_2O 9/1). 42 mg (76%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile jaune.

Rf = 0,08 (pentane/ Et_2O 9/1). **RMN 1H** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,55 (dt, $^3J = 14,4$ Hz, $^3J = 6,8$ Hz, 1H : H-2) ; 6,16 (d, $^3J = 14,4$ Hz, 1H : H-1) ; 3,68 (s l, 2H : H-4) ; 2,32 (q, $^3J = 6,8$ Hz, 2H : H-3) ; 1,47 (s l, 1H : OH). **RMN ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 142,8 (C-2) ; 77,4 (C-1) ; 61,1 (C-4) ; 39,3 (C-3). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3320, 3048, 2925, 2878, 1606, 1469, 1423, 1372, 1286, 1252, 1215, 1160, 1043, 1001, 942, 845, 661, 486. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 198,0 [M^+].

55a	(4E)-5-(tributylstannyl)-pent-4-én-1-ol
55b	4-(tributylstannyl)-pent-4-én-1-ol

**55a****55b**

$C_{17}H_{36}OSn$
 MM = 375,18 g/mol
 Huiles jaunes
55a R = 58%
55b R = 40%

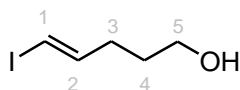
Les composés **55a** et **55b** sont obtenus selon le même mode opératoire que pour le composé **35**, à partir de pent-4-yn-1-ol (2,82 mL ; 29,72 mmol ; 1 éq), de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (414 mg ; 0,59 mmol ; 0,02 éq), de Bu_3SnH (9,1 mL ; 32,69 mmol ; 1,1 éq) dans du THF anhydre (90 mL). Après 15 min de réaction à 0 °C puis à ta, et évaporation du THF, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et_3N (éluant pentane/ Et_2O 9/1). 6,447 g (58%) de composé **55a** et 4,505 g (40%) de composé **55b** sont isolés sous la forme d'huiles jaunes.

Composé 55a :

Rf = 0,12 (pentane/ Et_2O 9/1). **RMN 1H** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5,95 (s, $J^{117}_{Sn-H} = J^{119}_{Sn-H} = 73,1$ Hz, 2H : H-4 et H-5) ; 3,66 (t, $^3J = 6,6$ Hz, 2H : H-1) ; 2,52 (q, $^3J = 6,6$ Hz, 2H : H-3) ; 1,72-0,82 (m, 30H : H-2, H-6 à H-9, OH). **RMN ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 148,8 (C-4) ; 128,4 (C-5) ; 62,7 (C-1) ; 34,3 (C-3) ; 32,1 (C-2) ; 29,3 (3C : C-7) ; 27,4 (3C : C-8) ; 13,8 (3C : C-9) ; 9,6 (3C : C-6). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3320, 2955, 2923, 2871, 2846, 1599, 1463, 1418, 1376, 1357, 1340, 1292, 1249, 1182, 1150, 1068, 1021, 988, 960, 914, 873, 864, 768, 745, 689, 663, 631, 595, 506, 452, 411. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 375,1 [M^+].

Composé 55b :

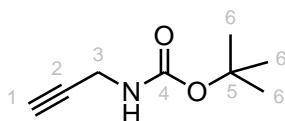
Rf = 0,17 (pentane/ Et_2O 9/1). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5,71 (s, $J_{Sn-H} = 141$ Hz, 1H : H-5) ; 5,14 (s, $J_{Sn-H} = 63$ Hz, 1H : H-5) ; 3,65 (t, $^3J = 6,0$ Hz, 2H : H-1) ; 2,32 (m, 2H : H-3) ; 1,72-0,82 (m, 30H : H-2, H-6 à H-9, OH). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 155,0 (C-4) ; 125,3 (C-5) ; 62,7 (C-1) ; 37,5 (C-3) ; 32,5 (C-2) ; 29,2 (3C : C-7) ; 27,5 (3C : C-8) ; 13,8 (3C : C-9) ; 9,7 (3C : C-6). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3317, 2955, 2923, 2871, 2853, 1598, 1457, 1418, 1376, 1340, 1292, 1249, 1182, 1148, 1069, 960, 913, 873, 768, 745, 688, 662, 594, 502, 451, 406.

56 **(4E)-5-iodopent-4-én-1-ol**

C₅H₉OI
 MM = 212,03 g/mol
 Huile incolore
 R = 76%

Le composé **56** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **34**, à partir du dérivé stannylé **55a** (1,40 g ; 3,73 mmol ; 1 éq) dans de l'Et₂O anhydre (19 mL) et de I₂ (1,136 g ; 4,48 mmol ; 1,2 éq) dans de l'Et₂O anhydre (22 mL). Après extraction, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/Et₂O 6/4). 601 mg (76%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile incolore.

Rf = 0,23 (pentane/Et₂O 6/4). **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,26 (dt, ³J = 14,3 Hz, ³J = 6,8 Hz, 1H : H-2) ; 6,04 (d, ³J = 14,3 Hz, 1H : H-1) ; 3,66 (t, ³J = 6,8 Hz, 2H : H-5) ; 2,16 (q, ³J = 6,8 Hz, 2H : H-3) ; 1,66 (quint, ³J = 6,8 Hz, 2H : H-4) ; 1,27 (m, 1H : OH). **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 145,8 (C-2) ; 75,2 (C-1) ; 61,9 (C-5) ; 32,4 (C-4) ; 31,2 (C-3). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3891, 3872, 3854, 3838, 3821, 3753, 3710, 3688, 3677, 3648, 3616, 3587, 3346, 2922, 2360, 2262, 2215, 2196, 2174, 2156, 2037, 2022, 2000, 1977, 1961, 1653, 1508, 1474, 1054, 945, 657, 518, 472, 461, 451, 424, 418, 407. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 212,0 [M+·].

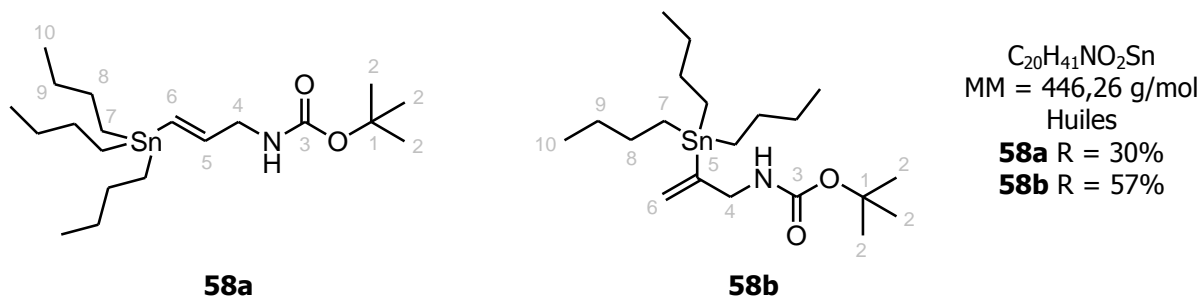
57 **N-(tert-butoxycarbonyl)propargylamine**

C₈H₁₃NO₂
 MM = 155,19 g/mol
 Solide blanc
 R = 91%

Dans un ballon bicol de 100 mL, sec et sous argon, est placée la propargylamine (2,0 g ; 36,31 mmol ; 1 éq) dans du CH₂Cl₂ anhydre (50 mL). Du Boc₂O (9,51 g ; 43,57 mmol ; 1,2 éq) puis de la Et₃N (5 mL) sont ensuite ajoutés à 0 °C. La solution est agitée pendant 5 min à 0 °C puis pendant 50 min à température ambiante. De l'eau distillée (50 mL) est ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3 × 50 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée (100 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (100 mL), puis séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées. L'huile jaune obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/Et₂O 98/2). 5,12 g (91%) de solide blanc sont obtenus.

Rf = 0,07 (pentane/Et₂O 98/2). **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4,69 (s l, 1H : NH) ; 3,91 (dd, ³J = 5,4 Hz, ⁴J = 2,6 Hz, 2H : H-3) ; 2,21 (t, ⁴J = 2,6 Hz, 1H : H-1) ; 1,45 (s, 9H : H-6). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155,4 (C-4) ; 80,2 (C-2) ; 71,3 (C-1) ; 30,5 (C-3) ; 28,4 (3C : C-6). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3305, 2979, 2932, 1695, 1514, 1454, 1392, 1367, 1328, 1278, 1250, 1165, 1050, 1030, 946, 906, 858, 782, 763, 672, 632. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 140,1 [M+· (- Me)]. **Tfus** = 45 °C.

58a **tert-butyl (E)-3-(tributylstannyl)allylcarbamate**
58b **tert-butyl 2-(tributylstannyl)allylcarbamate**



Les composés **58a** et **58b** sont obtenus selon le même mode opératoire que pour le composé **35**, à partir du composé **57** (2,0 g ; 12,89 mmol ; 1 éq), de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (181 mg ; 0,26 mmol ; 0,02 éq), de Bu_3SnH (4,0 mL ; 14,20 mmol ; 1,1 éq) dans du THF anhydre (39 mL). Après 10 min de réaction à 0 °C et évaporation du THF, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et_3N (éluant pentane/ Et_2O 99/1). 1,727 g (30%) de composé **58a** et 3,298 g (57%) de composé **58b** sont isolés sous la forme d'huiles.

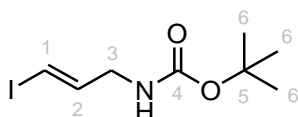
Composé 58a :

Rf = 0,29 (pentane/ Et_2O 98/2). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5,99 (m, 2H : H-5 et H-6) ; 4,65 (m, 1H : NH) ; 3,78 (s l, 2H : H-4) ; 1,73-0,89 (m, 36H : H-2, H-7 à H-10). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 155,7 (C-3) ; 151,8 (C-5) ; 125,0 (C-6) ; 79,3 (C-1) ; 49,4 (C-4) ; 29,2 (3C : C-8) ; 28,6 (3C : C-2) ; 27,5 (3C : C-9) ; 13,8 (3C : C-10) ; 9,5 (3C : C-7). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3350, 2956, 2924, 2871, 2853, 1697, 1603, 1504, 1456, 1390, 1376, 1365, 1340, 1273, 1248, 1169, 1071, 1049, 987, 961, 865, 776, 690, 664, 596, 505.

Composé 58b :

Rf = 0,39 (pentane/ Et_2O 98/2). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5,80 (s, $J_{Sn-H} = 122,9$ Hz, 1H : H-6) ; 5,22 (s, $J_{Sn-H} = 49,0$ Hz, 1H : H-6) ; 4,52 (s l, 1H : NH) ; 3,89 (s l, 2H : H-4) ; 1,61-0,89 (m, 36H : H-2, H-7 à H-10). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 155,9 (C-3) ; 144,4 (C-5) ; 129,2 (C-6) ; 79,4 (C-1) ; 46,1 (C-4) ; 29,2 (3C : C-8) ; 28,6 (3C : C-2) ; 27,4 (3C : C-9) ; 13,9 (3C : C-10) ; 9,5 (3C : C-7). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 2955, 2923, 2871, 2853, 1704, 1501, 1456, 1419, 1390, 1365, 1339, 1247, 1167, 1071, 1045, 1022, 958, 917, 864, 775, 664, 594, 500.

59	<i>tert</i>-butyl (<i>E</i>)-3-iodoallylcarbamate
-----------	--

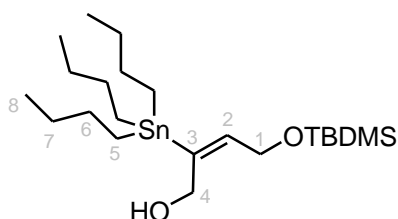


$C_8H_{14}NO_2I$
 MM = 283,11 g/mol
 Solide blanc beige
 R = 83%

Le composé **59** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **34**, à partir du dérivé stannylé **58a** (768 mg ; 1,72 mmol ; 1 éq) dans de l' Et_2O anhydre (8,6 mL) et de I_2 (524 mg ; 2,06 mmol ; 1,2 éq) dans de l' Et_2O anhydre (10,3 mL). Après extraction, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/ Et_2O 9/1). 404 mg (83%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide blanc beige.

Rf = 0,17 (pentane/ Et_2O 9/1). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,54 (dt, $^3J = 14,5$ Hz, $^3J = 5,9$ Hz, 1H : H-2) ; 6,27 (d, $^3J = 14,5$ Hz, 1H : H-1) ; 4,63 (m, 1H : NH) ; 3,70 (s l, 2H : H-3) ; 1,44 (s, 9H : H-6). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 155,6 (C-4) ; 142,6 (C-2) ; 79,7 (C-5) ; 77,7 (C-1) ; 44,8 (C-3) ; 28,5 (3C : C-6). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3339, 2977, 2929, 2158, 1690, 1608, 1518, 1453, 1428, 1391, 1366, 1332, 1280, 1249, 1167, 1052, 975, 947, 862, 781, 658. **Tfus** = 87 °C.

60a	(<i>E</i>)-4-(<i>tert</i>-butyldiméthylsilyloxy)-2-tributylstannylbut-2-én-1-ol
------------	--

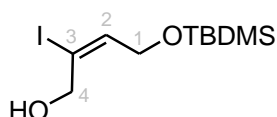


$C_{22}H_{48}O_2SiSn$
 MM = 491,41 g/mol
 Huile incolore
 R = 99%

Dans un bicol sec de 1 L muni d'une ampoule à addition, est placé le 1,4-butynediol (10,38 g ; 0,12 mol ; 1 éq) dans du THF sous argon. Du $Pd(PPh_3)_4$ (2,77 g ; 2,4 mmol ; 0,02 éq) est ajouté, suivi de Bu_3SnH (39 mL ; 0,144 mol ; 1,2 éq) goutte à goutte. Après 1 h d'addition, la solution est encore agitée pendant 10 min puis évaporée à sec. Le résidu est repris dans de l' Et_2O (150 mL) et décoloré au charbon actif. Après filtration sur célite et évaporation des solvants, le composé obtenu est dissout dans du DMF anhydre (80 mL) et placé dans un bicol sec de 250 mL muni d'une ampoule à addition. De l'imidazole (18 g ; 0,26 mol ; 2,2 éq) est ajouté sous argon, puis la solution est refroidie à 0 °C. Du TBDMSCl (19 g ; 0,126 mol ; 1,05 éq) dans du DMF (100 mL) est ajouté goutte à goutte. Après 3 h d'agitation à 0 °C, de l'eau distillée (300 mL) est ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l' Et_2O (4 x 200 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée (3 x 200 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (200 mL), puis séchées sur Na_2SO_4 en présence de charbon actif, filtrées et évaporées. Le brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant hexane/ Et_2O 9/1). 58,38 g (99%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile incolore.

Rf = 0,30 (hexane/ Et_2O 9/1). **RMN 1H** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5,72 (m, 1H : H-2) ; 4,34 (m, 2H : H-1) ; 4,23 (d, 3J = 5,4 Hz, 2H : H-4) ; 1,85 (t, 3J = 5,4 Hz, 1H : OH) ; 1,23-0,75 (m, 27H : H-5 à H-8) ; 0,91 (s, 9H : *t*-Bu du TBDMS) ; 0,06 (s, 6H : 2Me du TBDMS). **RMN ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 147,2 (C-3) ; 138,8 (C-2) ; 63,7 (C-1) ; 60,7 (C-4) ; 29,2 (3C : C-6) ; 27,4 (3C : C-7) ; 25,9 (3C : *t*-Bu du TBDMS) ; 19,2 (C_{quat} du TBDMS) ; 13,7 (3C : C-8) ; 10,0 (3C : C-5) ; -5,1 (2C : 2Me du TBDMS). **IR** (film) ν (cm^{-1}) = 3649, 3466, 2956, 2856, 1464, 1362, 1255, 1078.

61	(<i>E</i>)-4-(<i>tert</i>-butyldiméthylsilyloxy)-2-iodobut-2-én-1-ol
-----------	---

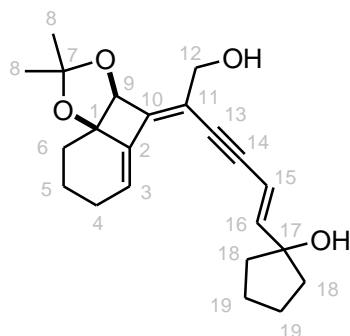


$C_{10}H_{21}SiO_2I$
 MM = 328,27 g/mol
 Huile incolore
 R = 99%

Le composé **61** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **34**, à partir du dérivé stannylé **60a** (25 g ; 50,87 mmol ; 1 éq) dans de l' Et_2O anhydre (250 mL) et de I_2 (15,5 g ; 61,08 mmol ; 1,2 éq) dans de l' Et_2O anhydre (300 mL). Après extraction, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant hexane/ Et_2O 7/3). 18,45 g (99%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile incolore.

Rf = 0,36 (hexane/ Et_2O 7/3). **RMN 1H** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,45 (t, 3J = 6,1 Hz, 1H : H-2) ; 4,28 (d, 3J = 6,7 Hz, 2H : H-4) ; 4,21 (d, 3J = 6,1 Hz, 2H : H-1) ; 2,53 (t, 3J = 6,7 Hz, 1H : OH) ; 0,91 (s, 9H : *t*-Bu du TBDMS) ; 0,09 (s, 6H : 2Me du TBDMS). **RMN ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 141,5 (C-2) ; 104,6 (C-3) ; 66,3 (C-4) ; 61,1 (C-1) ; 25,8 (3C : *t*-Bu du TBDMS) ; 18,2 (C_{quat} du TBDMS) ; -5,4 (2C : 2Me du TBDMS). **IR** (film) ν (cm^{-1}) = 3376, 2954, 2857, 1631, 1471, 1362, 1257, 1088, 1004, 838.

62	1-{(1<i>E</i>,5<i>Z</i>)-5-[(3<i>aS</i>*,8<i>aR</i>*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3<i>aH</i>-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-<i>d</i>][1,3]dioxol-4(6<i>H</i>)-ylidène]-6-hydroxyhex-1-én-3-ynyl}cyclopentanol
-----------	--

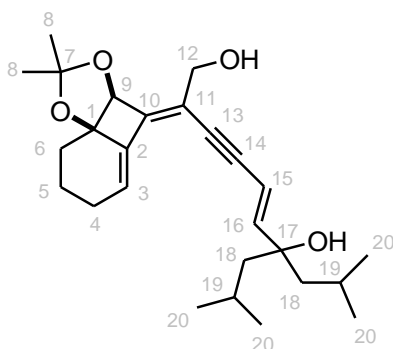


$C_{22}H_{28}O_4$
 MM = 356,50 g/mol
 Solide jaune
 R = 77%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **33** : tout d'abord à partir du composé **31** (250 mg ; 0,78 mmol ; 1 éq), de K_2CO_3 (108 mg ; 0,78 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (4,7 mL). Après 30 min d'agitation sous argon et extraction, l'alcyne vrai obtenu est mis à réagir avec l'iodure de vinyle **47** (223 mg ; 0,94 mmol ; 1,2 éq), du $Pd(PPh_3)_4$ (45 mg ; 0,04 mmol ; 0,05 éq), du CuI (22 mg ; 0,12 mmol ; 0,15 éq), dans un mélange MeCN/ Et_3N 8/2 (9,8 mL), pendant 25 min sous argon à température ambiante. De l'éthanolamine (0,07 mL ; 1,2 mmol ; 10 éq/CuI) est ajouté et le mélange réactionnel est alors agité pendant 1 h. Après extraction puis purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% de Et_3N (éluant pentane/AcOEt 7/3), 213 mg (77%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide jaune.

Rf = 0,10 (pentane/AcOEt 7/3). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,29 (d, $^3J = 15,9$ Hz, 1H : H-16), 6,24 (t, $^3J = 3,7$ Hz, 1H : H-3), 5,98 (d, $^3J = 15,9$ Hz, 1H : H-15), 4,99 (s, 1H : H-9), 4,28 (d, $^3J = 5,0$ Hz, 2H : H-12), 2,40-1,54 (m, 16H : 2OH, H-4 à H-6, H-18 et H-19) ; 1,51 (s, 3H : H-8), 1,41 (s, 3H : H-8). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 150,0 (C-16) ; 148,9 (C-10) ; 137,7 (C-2) ; 125,4 (C-3) ; 117,2 (C-11) ; 114,3 (C-7) ; 107,0 (C-15) ; 95,2 (C-13) ; 87,4 (C-14) ; 86,4 (C-1) ; 82,0 (C-17) ; 81,4 (C-9) ; 62,7 (C-12) ; 40,5 (2C : C-18) ; 29,3 (C-6) ; 28,7 (C-8) ; 28,3 (C-8) ; 25,7 (C-4) ; 23,8 (2C : C-19) ; 18,9 (C-5). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3402, 2941, 2871, 1657, 1435, 1380, 1370, 1303, 1255, 1193, 1147, 1119, 1090, 1063, 1036, 997, 957, 890, 860, 817, 529. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 356,2 [M^{+}]. **Tfus** = 56 °C.

63	(2Z,5E)-2-[(3aS*,8aR*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidène]-7-isobutyl-9-méthyldec-5-én-3-yne-1,7-diol
-----------	--



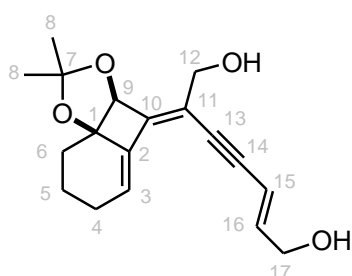
$C_{26}H_{38}O_4$
 MM = 414,64 g/mol
 Huile orange
 R = 76%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **33** : tout d'abord à partir du composé **31** (250 mg ; 0,78 mmol ; 1 éq), de K_2CO_3 (108 mg ; 0,78 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (4,7 mL). Après 30 min d'agitation sous argon et extraction, l'alcyne vrai obtenu est mis à réagir avec l'iodure de vinyle **51** (277 mg ; 0,94 mmol ; 1,2 éq), du $Pd(PPh_3)_4$ (45 mg ; 0,04 mmol ; 0,05 éq), du CuI (22 mg ; 0,12 mmol ; 0,15 éq), dans un mélange MeCN/ Et_3N 8/2 (9,8 mL), pendant 20 min sous argon à température ambiante. De l'éthanolamine (0,07 mL ; 1,2 mmol ; 10 éq/CuI) est ajouté et le mélange réactionnel est alors agité pendant 1 h. Après extraction puis purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% de Et_3N (éluant pentane/AcOEt 85/15), 247 mg (76%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile orange.

Rf = 0,16 (pentane/AcOEt 85/15). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,23 (t, $^3J = 3,8$ Hz, 1H : H-

3), 6,13 (d, $^3J = 15,9$ Hz, 1H : H-16), 5,92 (d, $^3J = 15,9$ Hz, 1H : H-15), 4,99 (s, 1H : H-9), 4,28 (d, $^3J = 5,3$ Hz, 2H : H-12), 2,39-1,95 (m, 6H : H-4 à H-6) ; 1,74 (m, 2H : H-19), 1,63 (m, OH), 1,52 (s, 3H : H-8), 1,45 (d, $^3J = 6,2$ Hz, 4H : H-18), 1,42 (s, 3H : H-8), 1,34 (s, OH), 0,93 (d, $^3J = 6,5$ Hz, 6H : H-20), 0,90 (d, $^3J = 6,8$ Hz, 6H : H-20). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 150,2 (C-16) ; 148,8 (C-10) ; 137,7 (C-2) ; 125,4 (C-3) ; 117,5 (C-11) ; 114,4 (C-7) ; 107,5 (C-15) ; 95,5 (C-13) ; 87,1 (C-14) ; 86,5 (C-1) ; 81,4 (C-9) ; 76,7 (C-17) ; 62,9 (C-12) ; 51,02 (C-18) ; 50,99 (C-18) ; 29,4 (C-6) ; 28,8 (C-8) ; 28,3 (C-8) ; 25,7 (C-4) ; 24,7 (2C : C-20) ; 24,6 (2C : C-20) ; 24,0 (2C : C-19) ; 19,0 (C-5). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) = 3444, 2951, 2868, 2358, 2165, 1655, 1458, 1381, 1369, 1301, 1254, 1233, 1192, 1146, 1089, 1063, 1037, 997, 962, 890, 862, 816, 527. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 414,3 $[\text{M}+\cdot]$.

64 (2*E*,6*Z*)-6-[(3*aS**,8*aR**)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3*aH*-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4(6*H*)-ylidène]hept-2-én-4-yne-1,7-diol

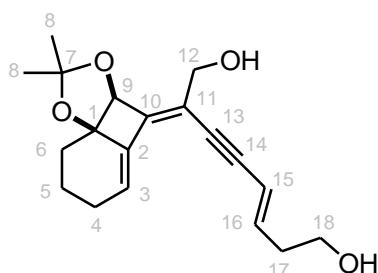


$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4$
MM = 302,40 g/mol
Solide jaune
R = 69%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **33** : tout d'abord à partir du composé **31** (250 mg ; 0,78 mmol ; 1 éq), de K_2CO_3 (108 mg ; 0,78 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (4,7 mL). Après 30 min d'agitation sous argon et extraction, l'alcyne vrai obtenu est mis à réagir avec l'iodure de vinyle **52** (173 mg ; 0,94 mmol ; 1,2 éq), du $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (45 mg ; 0,04 mmol ; 0,05 éq), du CuI (22 mg ; 0,12 mmol ; 0,15 éq), dans un mélange MeCN/ Et_3N 8/2 (9,8 mL), pendant 20 min sous argon à température ambiante. De l'éthanolamine (0,07 mL ; 1,2 mmol ; 10 éq/CuI) est ajouté et le mélange réactionnel est alors agité pendant 1 h. Après extraction puis purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% de Et_3N (éluant pentane/AcOEt 6/4), 164 mg (69%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide jaune.

Rf = 0,17 (pentane/AcOEt 6/4). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6,27 (dt, $^3J = 15,8$ Hz, $^3J = 5,0$ Hz, 1H : H-16) ; 6,24 (t, $^3J = 3,4$ Hz, 1H : H-3) ; 5,94 (d, $^3J = 15,8$ Hz, 1H : H-15) ; 4,99 (s, 1H : H-9) ; 4,25 (m, 4H : H-12 et H-17) ; 2,43-1,94 (m, 6H : H-4 à H-6) ; 1,63 (m, 2OH) ; 1,52 (s, 3H : H-8) ; 1,42 (s, 3H : H-8). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 149,3 (C-10) ; 142,7 (C-16) ; 137,6 (C-2) ; 125,8 (C-3) ; 117,1 (C-11) ; 114,5 (C-7) ; 110,0 (C-15) ; 94,8 (C-13) ; 87,5 (C-14) ; 86,5 (C-1) ; 81,4 (C-9) ; 62,7 (C-12 ou C-17) ; 62,7 (C-12 ou C-17) ; 29,4 (C-6) ; 28,7 (C-8) ; 28,3 (C-8) ; 25,7 (C-4) ; 18,9 (C-5). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) = 3381, 2937, 2359, 2340, 1370, 1193, 1147, 1090, 1037. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 302,2 $[\text{M}+\cdot]$. **Tfus** = 88 °C.

65 (3*E*,7*Z*)-7-[(3*aS**,8*aR**)-7,8-dihydro-2,2-diméthyl-3*aH*-benzo[2,3]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4(6*H*)-ylidène]-3-octén-5-yne-1,8-diol



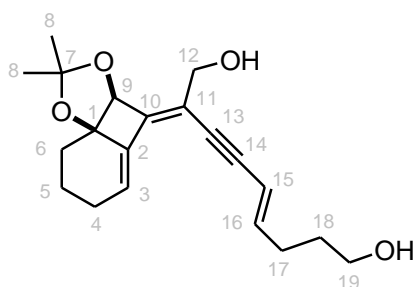
$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4$
MM = 316,39 g/mol
Solide jaune orange
R = 74%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **33** : tout d'abord à partir du composé **31** (200 mg ; 0,63 mmol ; 1 éq), de K_2CO_3 (87 mg ; 0,63 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (3,2 mL). Après 20 min d'agitation sous argon et extraction, l'alcyne vrai obtenu est mis à réagir avec l'iodeure de vinyle **54** (150 mg ; 0,76 mmol ; 1,2 éq), du $Pd(PPh_3)_4$ (36 mg ; 0,03 mmol ; 0,05 éq), du CuI (18 mg ; 0,095 mmol ; 0,15 éq), dans un mélange MeCN/ Et_3N 8/2 (7,9 mL), pendant 20 min sous argon à température ambiante. De l'éthanolamine (0,06 mL ; 0,95 mmol ; 10 éq/CuI) est ajouté et le mélange réactionnel est alors agité pendant 1 h. Après extraction puis purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% de Et_3N (éluant pentane/AcOEt 55/45), 148 mg (74%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide jaune orange.

Rf = 0,12 (pentane/AcOEt 6/4). **RMN 1H** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,28 (t, 3J = 3,7 Hz, 1H : H-3) ; 6,20 (dt, 3J = 15,6 Hz, 3J = 7,1 Hz, 1H : H-16) ; 5,82 (d, 3J = 15,6 Hz, 1H : H-15) ; 5,03 (s, 1H : H-9) ; 4,32 (d, 3J = 6,1 Hz, 2H : H-12) ; 3,75 (m, 2H : H-18) ; 2,44 (m, 2H : H-17) ; 2,51-1,62 (m, 8H : H-4 à H-6, 2OH) ; 1,60 (s, 3H : H-8) ; 1,46 (s, 3H : H-8). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 149,0 (C-10) ; 141,3 (C-16) ; 137,7 (C-2) ; 125,5 (C-3) ; 117,2 (C-11) ; 114,3 (C-7) ; 112,0 (C-15) ; 95,2 (C-13) ; 86,4 (C-1) ; 86,2 (C-14) ; 81,4 (C-9) ; 62,7 (C-12) ; 61,3 (C-18) ; 36,5 (C-17) ; 29,3 (C-6) ; 28,7 (C-8) ; 28,3 (C-8) ; 25,7 (C-4) ; 18,9 (C-5). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3749, 3734, 3713, 3641, 3629, 3620, 3588, 3567, 3391, 2938, 2359, 2336, 2166, 2037, 2025, 2017, 2000, 1976, 1960, 1648, 1457, 1419, 1370, 1302, 1255, 1234, 1193, 1148, 1120, 1089, 1038, 998, 955, 890, 862, 687, 669, 542. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 316,2 [M^{+}]. **Tfus** = 113 °C.

66

(2Z,5E)-2-[(3aS*,8aR*)-7,8-dihydro-2,2-diméthyl-3aH-benzo[2,3]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidène]-5-nonén-3-yne-1,9-diol



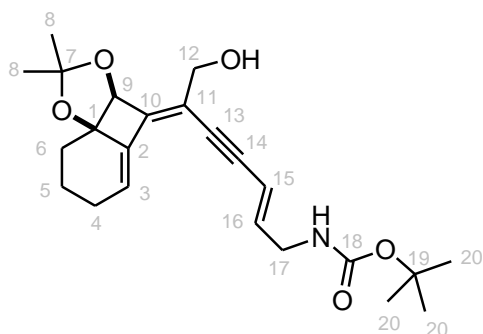
$C_{20}H_{26}O_4$
MM = 330,42 g/mol
Solide jaune orange
R = 78%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **33** : tout d'abord à partir du composé **31** (200 mg ; 0,63 mmol ; 1 éq), de K_2CO_3 (87 mg ; 0,63 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (3,2 mL). Après 20 min d'agitation sous argon et extraction, l'alcyne vrai obtenu est mis à réagir avec l'iodeure de vinyle **56** (161 mg ; 0,76 mmol ; 1,2 éq), du $Pd(PPh_3)_4$ (36 mg ; 0,03 mmol ; 0,05 éq), du CuI (18 mg ; 0,095 mmol ; 0,15 éq), dans un mélange MeCN/ Et_3N 8/2 (7,9 mL), pendant 20 min sous argon à température ambiante. De l'éthanolamine (0,06 mL ; 0,95 mmol ; 10 éq/CuI) est ajouté et le mélange réactionnel est alors agité pendant 1 h. Après extraction puis purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% de Et_3N (éluant pentane/AcOEt 6/4), 162 mg (78%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide jaune orange.

Rf = 0,13 (pentane/AcOEt 55/45). **RMN 1H** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,23 (t, 3J = 2,9 Hz, 1H : H-3) ; 6,17 (dt, 3J = 15,6 Hz, 3J = 6,8 Hz, 1H : H-16) ; 5,69 (d, 3J = 15,6 Hz, 1H : H-15) ; 4,99 (s, 1H : H-9) ; 4,27 (d, 3J = 5,6 Hz, 2H : H-12) ; 3,66 (t, 3J = 6,4 Hz, 2H : H-19) ; 2,38-1,57 (m, 12H : H-4 à H-6, H-17 et H-18, 2OH) ; 1,51 (s, 3H : H-8) ; 1,42 (s, 3H : H-8). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 148,7 (C-10) ; 144,7 (C-16) ; 137,7 (C-2) ; 125,4 (C-3) ; 117,3 (C-11) ; 114,3 (C-7) ; 110,1 (C-15) ; 95,5 (C-13) ; 86,4 (C-1) ; 85,8 (C-14) ; 81,4 (C-9) ; 62,8 (C-12) ; 61,8 (C-19) ; 31,5 (C-18) ; 29,5 (C-6 ou C-17) ; 29,4 (C-6 ou C-17) ; 28,7 (C-8) ; 28,3 (C-8) ; 25,7 (C-4) ; 18,9 (C-5). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3612, 3592, 3558, 3384, 2935, 2826, 2048, 2029, 2015, 2005, 1981, 1972, 1958, 1933, 1908, 1895, 1869, 1834, 1815, 1782, 1733, 1716, 1697, 1678, 1659, 1618, 1420, 1370, 1305, 1254, 1233, 1193, 1063, 1089, 1038, 998, 955, 889, 863. **Tfus** = 86 °C.

67

1,1-diméthylester d'acide [(2*E*,6*Z*)-6-[(3*aS,8*aR**)-7,8-dihydro-2,2-diméthyl-3*aH*-benzo[2,3]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4(6*H*)-ylidène]-7-hydroxy-2-heptén-4-ynyl] carbamique**



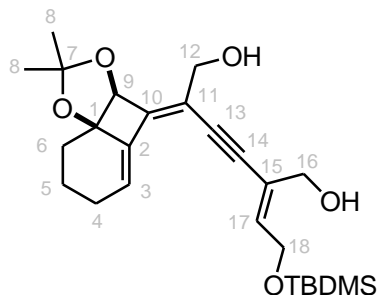
$C_{23}H_{31}NO_5$
MM = 401,50 g/mol
Solide orange
R = 86%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **33** : tout d'abord à partir du composé **31** (200 mg ; 0,63 mmol ; 1 éq), de K_2CO_3 (87 mg ; 0,63 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (3,2 mL). Après 20 min d'agitation sous argon et extraction, l'alcyne vrai obtenu est mis à réagir avec l'iodure de vinyle **59** (215 mg ; 0,76 mmol ; 1,2 éq), du $Pd(PPh_3)_4$ (36 mg ; 0,03 mmol ; 0,05 éq), du CuI (18 mg ; 0,095 mmol ; 0,15 éq), dans un mélange MeCN/ Et_3N 8/2 (7,9 mL), pendant 20 min sous argon à température ambiante. De l'éthanolamine (0,06 mL ; 0,95 mmol ; 10 éq/CuI) est ajouté et le mélange réactionnel est alors agité pendant 1 h. Après extraction puis purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% de Et_3N (éluant pentane/AcOEt 7/3), 217 mg (86%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide orange.

Rf = 0,21 (pentane/AcOEt 7/3). **RMN 1H** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,23 (t, $^3J = 3,7$ Hz, 1H : H-3) ; 6,12 (dt, $^3J = 15,9$ Hz, $^3J = 5,5$ Hz, 1H : H-16) ; 5,80 (d, $^3J = 15,9$ Hz, 1H : H-15) ; 4,99 (s, 1H : H-9) ; 4,60 (s l, 1H : NH) ; 4,27 (d, $^3J = 5,1$ Hz, 2H : H-12) ; 3,82 (t, $^3J = 5,5$ Hz, 2H : H-17) ; 2,38-1,60 (m, 7H : H-4 à H-6, OH) ; 1,52 (s, 3H : H-8) ; 1,45 (s, 9H : H-20) ; 1,42 (s, 3H : H-8). **RMN ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 155,7 (C-18) ; 149,3 (C-10) ; 140,3 (C-16) ; 137,7 (C-2) ; 125,5 (C-3) ; 117,1 (C-11) ; 114,3 (C-7) ; 110,8 (C-15) ; 94,4 (C-13) ; 87,4 (C-14) ; 86,4 (C-1) ; 81,4 (C-9) ; 79,6 (C-19) ; 62,6 (C-12) ; 42,3 (C-17) ; 29,3 (C-6) ; 28,7 (C-8) ; 28,3 (4C : C-8 et C-20) ; 25,6 (C-4) ; 18,9 (C-5). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3361, 2979, 2934, 2871, 2360, 2341, 1694, 1516, 1455, 1368, 1250, 1167, 1092, 1038, 998, 956, 862, 669. **Tfus** = 87 °C.

68

(2*Z*,5*Z*)-2-[(3*aS,8*aR**)-7,8-dihydro-2,2-diméthyl-3*aH*-benzo[2,3]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4(6*H*)-ylidène]-5-[2-[[1,1-diméthyléthyl]diméthylsilyl]oxy]éthylidène]-3-hexyne-1,6-diol**



$C_{25}H_{38}O_5Si$
MM = 446,65 g/mol
Huile jaune
R = 61%

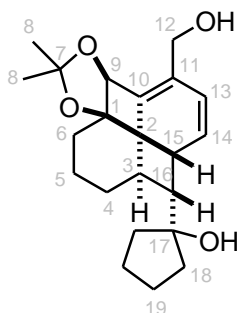
Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **33** : tout d'abord à partir du composé **31** (200 mg ; 0,63 mmol ; 1 éq), de K_2CO_3 (87 mg ; 0,63 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (3,2 mL). Après 15 min d'agitation sous argon et extraction, l'alcyne vrai obtenu est mis à réagir avec l'iodure de vinyle **61** (248 mg ; 0,76 mmol ; 1,2 éq), du $Pd(PPh_3)_4$ (36 mg ; 0,03 mmol ; 0,05 éq), du CuI (18 mg ; 0,095 mmol ; 0,15 éq), dans un mélange MeCN/ Et_3N 8/2 (7,9 mL), pendant 20 min sous argon à température ambiante. De l'éthanolamine (0,06 mL ; 0,95 mmol ; 10 éq/CuI) est ajouté et le

mélange réactionnel est alors agité pendant 1 h. Après extraction puis purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% de Et₃N (éluant pentane/AcOEt 6/4), 171 mg (61%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile jaune.

Rf = 0,22 (pentane/AcOEt 6/4). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,25 (t, ³J = 3,3 Hz, 1H : H-3) ; 6,06 (t, ³J = 6,0 Hz, 1H : H-17) ; 4,98 (s, 1H : H-9) ; 4,32 (d, ³J = 6,0 Hz, 2H : H-18) ; 4,27 (s, 2H : H-12 ou H-16) ; 4,20 (s, 2H : H-12 ou H-16) ; 2,78-1,55 (m, 8H : H-4 à H-6, 2OH) ; 1,51 (s, 3H : H-8) ; 1,42 (s, 3H : H-8) ; 0,90 (s, 9H : *t*-Bu du TBDMS) ; 0,08 (s, 6H : 2Me du TBDMS). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 149,5 (C-10) ; 138,4 (C-17) ; 137,8 (C-2) ; 126,1 (C-3 ou C-15) ; 124,7 (C-3 ou C-15) ; 117,0 (C-11) ; 114,4 (C-7) ; 96,2 (C-13) ; 87,4 (C-14) ; 86,4 (C-1) ; 81,4 (C-9) ; 62,3 (C-12) ; 60,4 (C-16 ou C-18) ; 59,7 (C-16 ou C-18) ; 29,4 (C-6) ; 28,8 (C-8) ; 28,3 (C-8) ; 25,9 (3C : *t*-Bu du TBDMS) ; 25,8 (C-4) ; 19,0 (C-5) ; 18,4 (C_{quat} du *t*-Bu du TBDMS) ; -5,1 (2C : 2Me du TBDMS). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3519, 3499, 3379, 2929, 2856, 2225, 2214, 2178, 2154, 2147, 1735, 1655, 1462, 1437, 1411, 1372, 1252, 1205, 1149, 1094, 1038, 1006, 837, 779.

69

1-[(1*R,4*aR**,7*aS**,11*R**,12*R**)-8-(hydroxyméthyl)-6,6-diméthyl-1,2,3,4,7*a*,11-hexahydro-1,11-méthanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-*d'*][1,3]dioxol-12-yl]cyclopentanol**



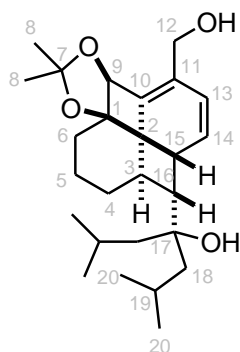
C₂₂H₃₀O₄
MM = 358,52 g/mol
Solide jaune
R = 93%

Le composé **69** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **38**, à partir d'une solution de Ni(OAc)₂·4H₂O (119 mg ; 0,48 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (1,20 mL), d'une solution de NaBH₄ (18 mg ; 0,48 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,39 mL), et d'une solution du triényne **62** (170 mg ; 0,48 mmol ; 1 éq) et d'éthylènediamine (0,11 mL ; 1,68 mmol ; 3,5 éq) dans de l'EtOH (1 mL). Après 16 h d'agitation sous H₂ et traitement, 159 mg (93%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide jaune. Les analyses ont été effectuées sur le brut réactionnel.

Rf = 0,53 (heptane/Et₂O 1/9). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5,94 (dd, ³J = 10,0 Hz, ³J = 4,1 Hz, 1H : H-14) ; 5,86 (dd, ³J = 10,0 Hz, ⁴J = 1,9 Hz, 1H : H-13) ; 5,19 (s, 1H : H-9) ; 4,24 (d, ²J = 15,9 Hz, 1H : H-12) ; 4,13 (d, ²J = 15,9 Hz, 1H : H-12) ; 3,29 (m, 1H : H-15) ; 3,02 (m, 1H : H-3) ; 2,87 (se, OH) ; 2,64 (t, ³J = 9,0 Hz, 1H : H-16) ; 2,03-1,24 (m, 15H) ; 1,42 (s, 3H : H-8) ; 1,37 (s, 3H : H-8). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 135,0 (C-10) ; 130,0 (C-14) ; 129,7 (C-11) ; 124,7 (C-13) ; 115,7 (C-7) ; 89,9 (C-1) ; 84,2 (C-9) ; 83,3 (C-17) ; 63,0 (C-12) ; 60,8 (C-16) ; 43,1 (C-2) ; 40,3 (CH₂) ; 40,1 (C-3) ; 38,8 (CH₂) ; 34,6 (C-15) ; 33,1 (CH₂) ; 30,7 (CH₂) ; 29,8 (C-8) ; 28,3 (C-8) ; 24,3 (CH₂) ; 24,2 (CH₂) ; 22,0 (CH₂). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3398, 2934, 2861, 2359, 2342, 2206, 2183, 2166, 2158, 2152, 1456, 1369, 1200, 1095, 995, 853, 669, 557. **SM** : décomposition du produit durant l'analyse. **Tfus** = 74 °C.

70

4-[(1*R,4*aR**,7*aS**,11*R**,12*R**)-8-(hydroxyméthyl)-6,6-diméthyl-1,2,3,4,7*a*,11-hexahydro-1,11-méthanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-*d'*][1,3]dioxol-12-yl]-2,6-diméthylheptan-4-ol**



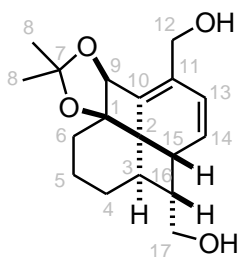
$C_{26}H_{40}O_4$
 MM = 416,66 g/mol
 Huile orange
 R = 63%

Le composé **70** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **38**, à partir d'une solution de $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (60 mg ; 0,24 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,60 mL), d'une solution de $NaBH_4$ (9 mg ; 0,24 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,19 mL), et d'une solution du triényne **63** (100 mg ; 0,24 mmol ; 1 éq) et d'éthylènediamine (0,06 mL ; 0,84 mmol ; 3,5 éq) dans de l'EtOH (0,50 mL). Après 34 h d'agitation sous H_2 et traitement, 90 mg de brut sont obtenus sous la forme d'une huile orange. D'après le spectre RMN 1H , le produit attendu **70** n'est pas pur, mais dans un mélange inséparable 70/30 avec le triényne de départ **63**. Le rendement est donc de 63%. Les analyses ont été effectuées sur le brut réactionnel.

Rf = 0,30 (heptane/Et₂O 5/5). **RMN 1H** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,06 (dd, $^3J = 9,9$ Hz, $^3J = 3,7$ Hz, 1H : H-14) ; 5,84 (dd, $^3J = 9,9$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz, 1H : H-13) ; 5,21 (s, 1H : H-9) ; 4,19 (m, 2H : H-12) ; 3,28 (m, 1H : H-15) ; 3,07 (m, 1H : H-3) ; 2,72 (t, $^3J = 9,3$ Hz, 1H : H-16) ; 2,39-1,22 (m, 20H) ; 0,97 (d, $^3J = 6,8$ Hz, 6H : H-20) ; 0,90 (d, $^3J = 6,8$ Hz, 6H : H-20). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 135,0 (C-10) ; 129,9 (C-11) ; 129,8 (C-14) ; 124,9 (C-13) ; 115,8 (C-7) ; 90,2 (C-1) ; 84,2 (C-9) ; 77,7 (C-17) ; 63,3 (C-12) ; 60,9 (C-16) ; 47,6 (C-18) ; 45,7 (C-18) ; 43,3 (C-2) ; 39,2 (C-3) ; 35,4 (C-15) ; 33,1 (CH_2) ; 31,4 (CH_2) ; 29,9 (C-8) ; 28,4 (C-8) ; 24,8 (2C : C-20) ; 24,6 (2C : C-20) ; 24,0 (2C : C-19) ; 22,3 (CH_2). **SM** : décomposition du produit durant l'analyse.

71

2-[(1R*,4aR*,7aS*,11R*,12R*)-8-(hydroxyméthyl)-6,6-diméthyl-1,2,3,4,7a,11-hexahydro-1,11-méthanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-12-yl]méthanol



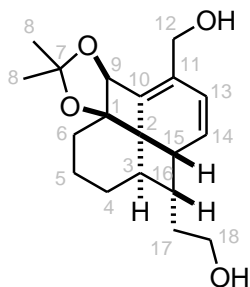
$C_{18}H_{24}O_4$
 MM = 304,42 g/mol
 Huile jaune
 Rendement non déterminé

Le composé **71** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **38**, à partir d'une solution de $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (82 mg ; 0,33 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,83 mL), d'une solution de $NaBH_4$ (12 mg ; 0,33 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,27 mL), et d'une solution du triényne **64** (100 mg ; 0,33 mmol ; 1 éq) et d'éthylènediamine (0,08 mL ; 1,16 mmol ; 3,5 éq) dans de l'EtOH (0,69 mL). Après 16 h d'agitation sous H_2 et traitement, 90 mg de produit (contaminé avec d'autres produits non identifiés) sont obtenus sous la forme d'une huile jaune. Le rendement n'a pas pu être déterminé. Les analyses ont été effectuées sur le brut réactionnel.

Rf = 0,26 (pentane/AcOEt 4/6). **RMN 1H** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5,81 (m, 2H : H-13, H-14) ; 5,17 (s, 1H : H-9) ; 4,24 (m, 2H : H-12) ; 3,70 (m, 2H : H-17) ; 3,35 (m, 1H : H-15) ; 3,06 (m, 1H : H-3) ; 2,64 (m, 1H : H-16) ; 2,43-1,43 (m, 8H) ; 1,42 (s, 3H : H-8) ; 1,39 (s, 3H : H-8). **RMN ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 134,8 (C-10) ; 129,7 (C-11) ; 128,0 (C-14) ; 124,2 (C-13) ; 115,9 (C-7) ; 90,0 (C-1) ; 84,2 (C-9) ; 63,4 (C-12 ou C-17) ; 63,2 (C-12 ou C-17) ; 51,1 (C-16) ; 43,6 (C-3) ; 43,3 (C-2) ; 33,6 (C-15) ; 32,9 (CH_2) ; 30,4 (CH_2) ; 29,8 (C-8) ; 28,3 (C-8) ; 21,9 (CH_2). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) =

3675, 3412, 2987, 2933, 2361, 2342, 1456, 1437, 1394, 1379, 1369, 1315, 1233, 1201, 1144, 1078, 1057, 1040, 1028, 856, 669. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 304,2 [M+·].

72	2-[(1<i>R</i>*,4<i>aR</i>*,7<i>aS</i>*,11<i>R</i>*,12<i>R</i>*)-8-(hydroxyméthyl)-6,6-diméthyl-1,2,3,4,7<i>a</i>,11-hexahydro-1,11-méthanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-<i>d</i>][1,3]dioxol-12-yl]éthanol
-----------	---

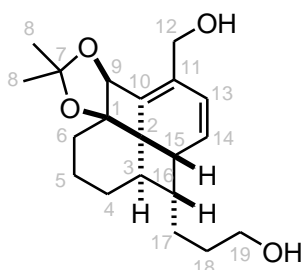


$C_{19}H_{26}O_4$
MM = 318,41 g/mol
Huile jaune
Rendement non déterminé

Le composé **72** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **38**, à partir d'une solution de $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (87 mg ; 0,35 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,88 mL), d'une solution de $NaBH_4$ (13 mg ; 0,35 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,28 mL), et d'une solution du triényne **65** (110 mg ; 0,35 mmol ; 1 éq) et d'éthylènediamine (0,08 mL ; 1,23 mmol ; 3,5 éq) dans de l'EtOH (0,73 mL). Après 16 h d'agitation sous H_2 et traitement, 108 mg de produit (contaminé avec d'autres produits non identifiés) sont obtenus sous la forme d'une huile jaune. Le rendement n'a pas pu être déterminé. Les analyses ont été effectuées sur le brut réactionnel.

Rf = 0,22 (heptane/Et₂O 1/9). **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5,84 (d, ³J = 10,6 Hz, 1H : H-13) ; 5,72 (dd, ³J = 10,6 Hz, ³J = 3,7 Hz, 1H : H-14) ; 5,15 (s, 1H : H-9) ; 4,23 (m, 2H : H-12) ; 3,60 (m, 2H : H-18) ; 3,26 (m, 1H : H-15) ; 2,90 (m, 1H : H-3) ; 2,51-1,47 (m, 11H : H-4 à H-6, H-16, H-17, 2OH) ; 1,42 (s, 3H : H-8) ; 1,39 (s, 3H : H-8). **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 134,5 (C-10) ; 131,0 (C-11) ; 129,5 (C-14) ; 124,2 (C-13) ; 115,6 (C-7) ; 89,7 (C-1) ; 84,0 (C-9) ; 63,2 (C-12 ou C-18) ; 61,3 (C-12 ou C-18) ; 47,2 (C-16) ; 45,6 (C-3) ; 43,4 (C-2) ; 34,7 (C-15) ; 34,3 (C-17) ; 33,0 (CH₂) ; 30,2 (CH₂) ; 29,8 (C-8) ; 28,3 (C-8) ; 21,9 (CH₂).

73	3-[(1<i>R</i>*,4<i>aR</i>*,7<i>aS</i>*,11<i>R</i>*,12<i>R</i>*)-8-(hydroxyméthyl)-6,6-diméthyl-1,2,3,4,7<i>a</i>,11-hexahydro-1,11-méthanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-<i>d</i>][1,3]dioxol-12-yl]propan-1-ol
-----------	---



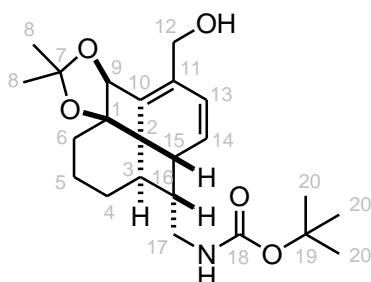
$C_{20}H_{28}O_4$
MM = 332,43 g/mol
Huile jaune
Rendement non déterminé

Le composé **73** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **38**, à partir d'une solution de $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (90 mg ; 0,36 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,90 mL), d'une solution de $NaBH_4$ (14 mg ; 0,36 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,29 mL), et d'une solution du triényne **66** (120 mg ; 0,36 mmol ; 1 éq) et d'éthylènediamine (0,09 mL ; 1,26 mmol ; 3,5 éq) dans de l'EtOH (0,75 mL). Après 16 h d'agitation sous H_2 et traitement, 117 mg de produit (contaminé avec d'autres produits non identifiés) sont obtenus sous la forme d'une huile jaune. Le rendement n'a pas pu être déterminé. Les analyses ont été effectuées sur le brut réactionnel.

Rf = 0,40 (pentane/AcOEt 4/6). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5,82 (d, ³J = 10,7 Hz, 1H : H-13) ; 5,72 (dd, ³J = 10,7 Hz, ³J = 3,8 Hz, 1H : H-14) ; 5,16 (s, 1H : H-9) ; 4,18 (m, 2H : H-12) ; 3,62 (m, 2H : H-19) ; 3,25 (m, 1H : H-15) ; 2,91 (m, 1H : H-3) ; 2,44-1,44 (m, 13H : H-4 à H-6, H-16, H-17 et H-18, 2OH) ; 1,42 (s, 3H : H-8) ; 1,39 (s, 3H : H-8). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 134,4 (C-10) ; 129,6 (C-14) ; 129,5 (C-11) ; 124,1 (C-13) ; 115,6 (C-7) ; 89,7 (C-1) ; 84,0 (C-9) ; 63,2 (C-12 ou C-19) ; 62,7 (C-12 ou C-19) ; 50,7 (C-16) ; 45,7 (C-3) ; 43,2 (C-2) ; 34,7 (C-15) ; 33,0 (C-18) ; 30,4 (C-17 ou CH₂) ; 30,2 (C-17 ou CH₂) ; 29,8 (C-8) ; 28,3 (C-8) ; 27,4 (CH₂) ; 21,9 (CH₂).

74

tert-butyl [(1*R,4*aR**,7*aS**,11*R**,12*R**)-8-(hydroxyméthyl)-6,6-diméthyl-1,2,3,4,7*a*,11-hexahydro-1,11-méthanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-*d'*][1,3]dioxol-12-yl]méthylcarbamate**



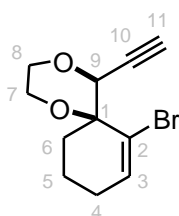
C₂₃H₃₃O₅N
MM = 403,51 g/mol
Solide jaune
Rendement non déterminé

Le composé **74** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **38**, à partir d'une solution de Ni(OAc)₂·4H₂O (118 mg ; 0,47 mmol ; 1 équ) dans de l'EtOH (1,18 mL), d'une solution de NaBH₄ (18 mg ; 0,47 mmol ; 1 équ) dans de l'EtOH (0,38 mL), et d'une solution du triényne **67** (190 mg ; 0,47 mmol ; 1 équ) et d'éthylènediamine (0,11 mL ; 1,65 mmol ; 3,5 équ) dans de l'EtOH (0,98 mL). Après 14 h d'agitation sous H₂ et traitement, 153 mg de produit (contaminé avec d'autres produits non identifiés) sont obtenus sous la forme d'un solide jaune. Le rendement n'a pas pu être déterminé. Les analyses ont été effectuées sur le brut réactionnel.

Rf = 0,40 (pentane/AcOEt 4/6). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5,82 (d, ³J = 10,7 Hz, 1H : H-13) ; 5,72 (dd, ³J = 10,7 Hz, ³J = 3,8 Hz, 1H : H-14) ; 5,16 (s, 1H : H-9) ; 4,18 (m, 2H : H-12) ; 3,62 (m, 2H : H-19) ; 3,25 (m, 1H : H-15) ; 2,91 (m, 1H : H-3) ; 2,44-1,44 (m, 13H : H-4 à H-6, H-16, H-17 et H-18, 2OH) ; 1,42 (s, 3H : H-8) ; 1,39 (s, 3H : H-8). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156,1 (C-18) ; 134,9 (C-10) ; 129,8 (C-11) ; 127,9 (C-14) ; 124,8 (C-13) ; 115,9 (C-7) ; 89,9 (C-1) ; 84,2 (C-9) ; 79,3 (C-19) ; 63,5 (C-12) ; puis trop d'impuretés pour déterminer les autres carbones.

75

(5*S,6*S**)-7-bromo-5-éthynyl-1,4-dioxaspiro[5.5]undec-7-ène**



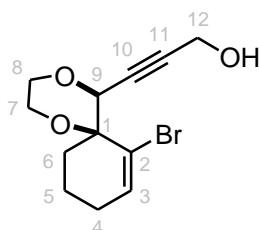
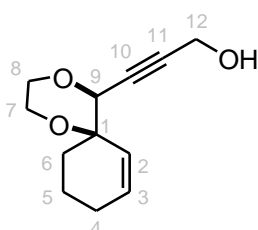
C₁₁H₁₃BrO₂
MM = 257,12 g/mol
Solide blanc
R = 47%

Dans un ballon bicol de 10 mL sec et sous argon, est placé le composé **4a** (100 mg ; 0,33 mmol ; 1 équ) dans du 1,2-dichloroéthane (1,3 mL). Du Bu₄NHSO₄ (17 mg ; 0,05 mmol ; 0,15 équ) et une solution aqueuse de NaOH 50% (1,3 mL) sont ajoutés à température ambiante, puis le mélange est chauffé à 45 °C pendant 16 h. De l'eau distillée (5 mL) est ensuite ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (20 mL), de l'eau distillée (2 x 20 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (20 mL), puis séchées sur Na₂SO₄, filtrées et

concentrées. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/Et₂O 9/1), 40 mg (47%) de produit sont isolés sous la forme d'un solide blanc.

Rf = 0,33 (heptane/Et₂O 8/2). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,44 (t, ³J = 3,8 Hz, 1H : H-3) ; 4,41 (m, 1H : H-7 ou H-8) ; 4,30 (d, ⁴J = 2,3 Hz, 1H : H-9) ; 4,07 (m, 1H : H-7 ou H-8) ; 3,71 (m, 2H : H-7 ou H-8) ; 2,56 (d, ⁴J = 2,3 Hz, 1H : H-11) ; 2,23-1,65 (m, 6H : H-4 à H-6). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 137,3 (C-3) ; 120,2 (C-2) ; 79,4 (C-1) ; 76,4 (C-11) ; 72,7 (C-10) ; 71,9 (C-9) ; 64,9 (C-8) ; 61,3 (C-7) ; 34,9 (C-6) ; 28,1 (C-4) ; 17,0 (C-5). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3286, 2939, 2360, 1449, 1324, 1273, 1109, 995, 962, 935, 904, 868, 811, 792, 708, 425. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 255,9 et 257,9 [M+[•]]. **T fus** = 100 °C.

76	3-[(5<i>S</i>*,6<i>S</i>*)-7-bromo-1,4-dioxaspiro[5.5]undec-7-én-5-yl]-2-propyn-1-ol
77	3-[(5<i>S</i>*,6<i>R</i>*)-1,4-dioxaspiro[5.5]undec-7-én-5-yl]-2-propyn-1-ol

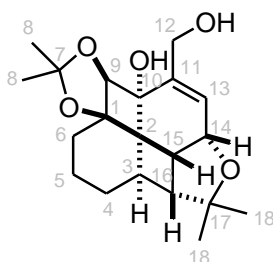
**76****77**

76 : C₁₂H₁₅BrO₃
MM = 287,15 g/mol
77 : C₁₂H₁₆O₃
MM = 208,25 g/mol
Huile blanche
R₇₆ = 48% (**76/77** : 75/25)

Les composés **76** et **77** sont obtenus selon le même mode opératoire que pour le composé **22**, à partir du composé **75** (130 mg ; 0,51 mmol ; 1 éq), de *n*-BuLi (0,38 mL ; 0,56 mmol ; 1,1 éq ; 1,45 M dans l'hexane), et de paraformaldéhyde (24 mg ; 0,77 mmol ; 1,5 éq) dans du THF anhydre (4,3 mL). Après 1 h d'agitation à -78 °C et 19 h à température ambiante, extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/AcOEt 7/3), 93 mg de produits **76** et **77** sont obtenus sous la forme d'une huile blanche. Ces deux composés ne sont pas séparables car ils ont le même Rf en CCM. Le composé **76** est obtenu avec 48% de rendement, et le ratio **76/77** est de 75/25.

Rf = 0,17 (pentane/AcOEt 7/3). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,43 (t, ³J = 3,8 Hz, 1H : H-3 **76**) ; 6,14 (d, ³J = 10,2 Hz, 1H : H-2 **77**) ; 6,06 (dt, ³J = 10,2 Hz, ³J = 3,4 Hz, 1H : H-3 **77**) ; 4,36-3,63 (m, 14H : H-7, H-8, H-9 et H-12 **76** et **77**) ; 2,38-1,62 (m, 14H : H-4 à H-6, OH **76** et **77**). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 137,1 (C-3 **76**) ; 133,8 (C-2 **77**) ; 124,9 (C-3 **77**) ; 120,8 (C-2 **76**) ; 86,7 (C-10 **76**) ; 85,8 (C-10 **77**) ; 81,4 (C-1 **77**) ; 81,2 (C-1 **76**) ; 73,0 (C-11 **77**) ; 72,9 (C-11 **76**) ; 71,8 (C-9 **77**) ; 71,2 (C-9 **76**) ; 65,3 (C-8 **77**) ; 64,1 (C-8 **76**) ; 61,1 (C-7 **76**) ; 60,2 (C-7 **77**) ; 51,1 (C-12 **76**) ; 50,9 (C-12 **77**) ; 34,1 (C-6 **76**) ; 30,9 (C-6 **77**) ; 27,9 (C-4 **76**) ; 25,6 (C-4 **77**) ; 17,7 (C-5 **77**) ; 17,2 (C-5 **76**).

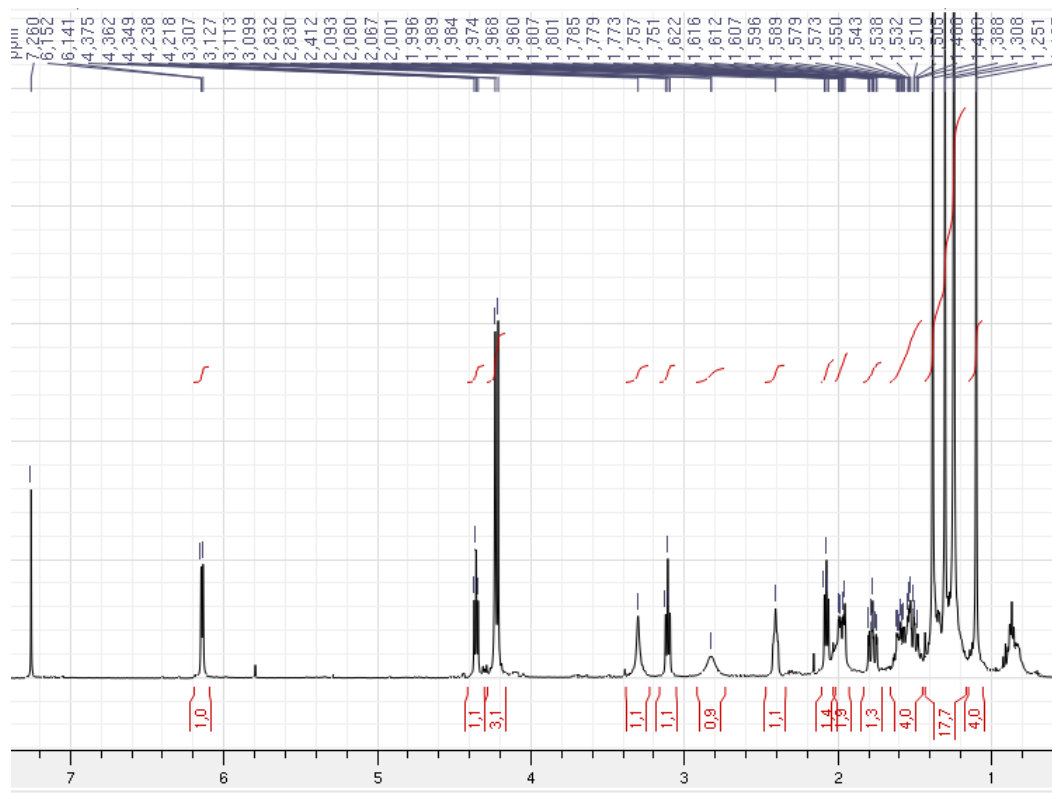
78	(3<i>aR</i>*,6<i>aR</i>*,6<i>bR</i>*,9<i>S</i>*,9<i>aR</i>*,10<i>R</i>*,10<i>aS</i>*)-11-(hydroxyméthyl)-2,2,7,7-tétraméthyl-octahydro-9,10-éthénofuro[3''',4''':3'',4'']cyclobuta[1'',2'':2',3']benzo[1',2':2,3]cyclobuta[1,2-<i>d</i>][1,3]dioxol-10-ol
-----------	--



C₂₀H₂₈O₅
MM = 348,48 g/mol
Solide blanc
R = 63%

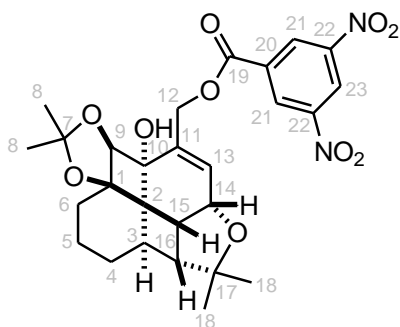
A une solution du fenestradiène **38** (50 mg ; 0,15 mmol ; 1 éq) dans du CH₂Cl₂ (6,5 mL) est ajouté du *m*-CPBA (43 mg ; 0,15 mmol ; 1 éq ; 60% dans l'eau) à 0°C. Après 1 h d'agitation à 0 °C, une solution aqueuse saturée de Na₂S₂O₃ (7 mL) est ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (20 mL), de l'eau distillée (2 x 20 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (20 mL), puis séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Après purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et₃N (éluant pentane/AcOEt 4/6), 33 mg (63%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide blanc.

Rf = 0,13 (heptane/Et₂O 1/9). **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,15 (d, ³J = 6,4 Hz, 1H : H-13) ; 4,36 (t, ³J = 6,4 Hz, 1H : H-14) ; 4,24 (s, 2H : H-12) ; 4,22 (s, 1H : H-9) ; 3,31 (se, OH) ; 3,11 (t, ³J = 6,4 Hz, 1H : H-15) ; 2,83 (se, OH) ; 2,41 (m, 1H : H-3) ; 2,08 (t, ³J = 6,4 Hz, 1H : H-16) ; 1,98 (m, 2H) ; 1,78 (m, 1H) ; 1,62-1,48 (m, 3H) ; 1,39 (s, 3H : H-8) ; 1,31 (s, 3H : H-8) ; 1,25 (s, 3H : H-18) ; 1,10 (s, 3H : H-18). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 141,8 (C-11) ; 126,1 (C-13) ; 113,7 (C-7) ; 86,8 (C-9) ; 83,3 (C-1 ou C-10) ; 80,7 (C-1 ou C-10) ; 69,8 (C-17) ; 69,0 (C-14) ; 63,8 (C-12) ; 48,9 (C-16) ; 39,7 (C-2) ; 38,3 (C-15) ; 34,3 (CH₂) ; 28,8 (C-3) ; 28,2 (CH₂) ; 27,2 (C-8) ; 26,5 (C-8) ; 25,0 (C-18) ; 21,7 (C-18) ; 18,5 (CH₂). **RMN 2D** : COSY, NOESY, HSQC, HMBC. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3752, 3386, 2930, 2856, 2363, 1727, 1655, 1455, 1371, 1268, 1088, 1203, 1142, 1047, 1015, 995, 912, 898, 870, 846, 805, 668, 526, 409. **HRMS** (ESI, ion positif) Calc. (C₂₀H₂₈O₅Li)⁺ 355,2091 ; trouvé 355,2074. **Tfus** = 64 °C.



79

3,5-dinitrobenzoate de (3aR*,6aR*,6bR*,9S*,9aR*,10R*,10aS*)-10-hydroxy-2,2,7,7-tétraméthyl-décahydro-9,10-éthénofuro[3''',4''':3'',4'']cyclobuta[1'',2'':2',3']benzo[1',2':2,3]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-11-yl]méthyle



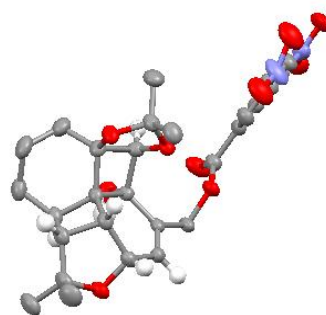
$C_{27}H_{30}N_2O_{10}$
 MM = 542,59 g/mol
 Solide blanc
 R = 69%

A une solution de fenestrène **78** (114 mg ; 0,33 mmol ; 1 éq) dans du CH_2Cl_2 (4,7 mL) sont ajoutés de la pyridine (0,05 mL ; 0,66 mmol ; 2 éq), de la DMAP (2,5 mg ; cat.) et du chlorure de 3,5-dinitrobenzoyle (99 mg ; 0,43 mmol ; 1,3 éq). Après 1 h d'agitation à température ambiante sous argon, de l'eau distillée (10 mL) est ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée (10 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL), puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées. Après purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et_3N (éluant pentane/ $AcOEt$ 8/2), 124 mg (69%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide blanc.

Rf = 0,12 (pentane/ $AcOEt$ 8/2). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 9,20 (s, 3H : H-21 et H-23) ; 6,31 (d, 3J = 6,6 Hz, 1H : H-13) ; 5,17 (d, 2J = 12,8 Hz, 1H : H-12) ; 4,98 (d, 2J = 12,8 Hz, 1H : H-12) ; 4,41 (t, 3J = 6,6 Hz, 1H : H-14) ; 4,18 (s, 1H : H-9) ; 3,21 (t, 3J = 6,6 Hz, 1H : H-15) ; 2,42 (s, OH) ; 2,32 (m, 1H : H-3) ; 2,14 (t, 3J = 6,6 Hz, 1H : H-16) ; 2,01 (m, 1H) ; 1,81-1,63 (m, 5H) ; 1,40 (s, 3H : H-8) ; 1,26 (s, 3H : H-8) ; 1,20 (s, 3H : H-18) ; 1,13 (s, 3H : H-18). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 162,6 (C-19) ; 148,7 (2C : C-22) ; 137,0 (C-11 ou C-20) ; 134,4 (C-11 ou C-20) ; 129,7 (3C : C-21 et C-23) ; 122,4 (C-13) ; 113,8 (C-7) ; 86,2 (C-9) ; 83,8 (C-1 ou C-10) ; 80,6 (C-1 ou C-10) ; 68,9 (C-17) ; 68,5 (C-14) ; 66,2 (C-12) ; 48,6 (C-16) ; 39,4 (C-2) ; 38,3 (C-15) ; 33,9 (CH_2) ; 28,9 (C-3) ; 28,0 (CH_2) ; 26,8 (C-8) ; 26,3 (C-8) ; 25,0 (C-18) ; 21,5 (C-18) ; 18,2 (CH_2). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3412, 3105, 2933, 2858, 2177, 2123, 1732, 1629, 1547, 1461, 1371, 1345, 1278, 1193, 1166, 1145, 1077, 1048, 1013, 996, 920, 869, 854, 806, 773, 730, 722, 528. **HRMS** (ESI, ion positif) Calc. ($C_{27}H_{30}N_2O_{10}Li$)⁺ 549,2055 ; trouvé 549,2048. **Tfus** = 134 °C.

RX : structure décrite par un cliché de diffraction de RX. Des monocristaux ont été obtenus à température ambiante dans un tube de cristallisation (hauteur = 15 cm, diamètre = 0,4 cm), par diffusion lente de *n*-hexane (0,19 mL) dans une solution de chlorobenzène (0,06 mL) contenant le composé **79** (7 mg). Données cristallographiques supplémentaires : CCDC 654647.

Formule	2 ($C_{27}H_{30}N_2O_{10}$). H_2O
Masse Moléculaire M_r	1103,08
Système cristallin	Triclinique
Groupe d'espace	P-1
a (Å)	8,8220(2)
b (Å)	11,8739(2)
c (Å)	25,7218(8)
α (deg)	85,304(2)
β (deg)	80,7470(10)
γ (deg)	85,0160(10)
V (Å ³)	2642,96(11)
Z	2
Couleur	incolore
Dimension du cristal (mm)	0,20*0,18*0,15
ρ_{calc} (g.cm ⁻³)	1,386
F000	1164
μ (mm ⁻¹)	0,107
Température (K)	173
Longueur d'onde (Å)	0,71073
Radiation	MoK α graphite

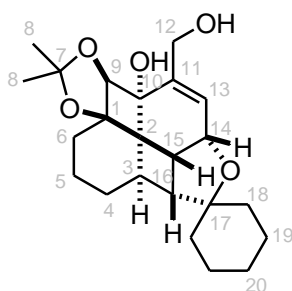


Majorité des hydrogènes non représentée par souci de clarté

	monochromatique
Diffractomètre	KappaCCD
Mode de scans	Scans phi et omega
Limites Hkl	9;11/-14;15/-33;32
Limites Theta (deg)	1,61/27,48
Nombre de données mesurées	12006
Nombre de données avec $I > 2\sigma(I)$	7501
R	0,0509
Rw	0,1224

80

(3aR*,6aR*,6bR*,9S*,9aR*,10R*,10aS*)-11-(hydroxyméthyl)-2,2-diméthyl octahydro-7-cyclohexyl-9,10-éthénofuro[3''',4''':3'',4'']cyclobuta[1'',2'':2',3'] benzo[1',2':2,3]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-10-ol



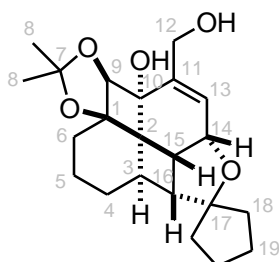
$C_{23}H_{32}O_5$
MM = 388,51 g/mol
Solide blanc
R = 68%

Le composé **80** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **78**, à partir du fenestradiène **45** (60 mg ; 0,16 mmol ; 1 éq) et de *m*-CPBA (32 mg ; 0,16 mmol ; 1 éq ; 86% dans l'eau), dans un mélange de CH_2Cl_2 (8 mL) et de solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ (4 mL). Après 20 min d'agitation à 0 °C, extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et_3N (éluant pentane/AcOEt 55/45), 42 mg (68%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide blanc.

Rf = 0,18 (pentane/AcOEt 55/45). **RMN 1H** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,16 (d, 3J = 6,6 Hz, 1H : H-13) ; 4,36 (t, 3J = 6,6 Hz, 1H : H-14) ; 4,23 (m, 3H : H-9 et H-12) ; 3,51 (s, OH) ; 3,11-2,98 (m, 2H : H-15 et OH) ; 2,42 (m, 1H : H-3) ; 2,27 (t, 3J = 6,6 Hz, 1H : H-16) ; 2,19 (se, 1H) ; 1,97 (m, 1H) ; 1,80-1,25 (m, 14H) ; 1,38 (s, 3H : H-8) ; 1,31 (s, 3H : H-8). **RMN ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 142,1 (C-11) ; 126,2 (C-13) ; 113,8 (C-7) ; 86,7 (C-9) ; 85,9 (C-1 ou C-10) ; 80,7 (C-1 ou C-10) ; 69,8 (C-17) ; 68,1 (C-14) ; 63,6 (C-12) ; 45,7 (C-16) ; 39,8 (C-2) ; 37,8 (C-15) ; 34,3 (CH_2) ; 33,5 (CH_2) ; 31,2 (CH_2) ; 28,4 (CH_2) ; 27,8 (C-3) ; 27,2 (C-8) ; 26,5 (C-8) ; 26,1 (CH_2) ; 24,1 (CH_2) ; 23,0 (CH_2) ; 18,6 (CH_2). **RMN 2D** : COSY, NOESY, HSQC, HMBC. **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3389, 2989, 2932, 2869, 2162, 1456, 1380, 1268, 1202, 1142, 1092, 1047, 995, 937, 914, 870, 805, 419, 407. **HRMS** (ESI, ion positif) Calc. ($C_{23}H_{32}O_5Li$)⁺ 395,2404 ; trouvé 395,2401. **Tfus** = 76 °C.

81

(3aR*,6aR*,6bR*,9S*,9aR*,10R*,10aS*)-11-(hydroxyméthyl)-2,2-diméthyl octahydro-7-cyclopentyl-9,10-éthénofuro[3''',4''':3'',4'']cyclobuta[1'',2'':2',3'] benzo[1',2':2,3]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-10-ol



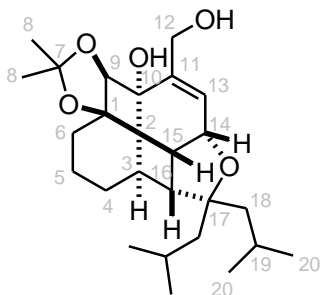
$C_{22}H_{30}O_5$
 MM = 374,52 g/mol
 Solide beige
 R = 62%

Le composé **81** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **78**, à partir du fenestradiène **69** (70 mg ; 0,19 mmol ; 1 éq) et de *m*-CPBA (39 mg ; 0,19 mmol ; 1 éq ; 86% dans l'eau), dans un mélange de CH_2Cl_2 (8,8 mL) et de solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ (4,4 mL). Après 30 min d'agitation à 0 °C, extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et_3N (éluant pentane/AcOEt 5/5), 44 mg (62%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide beige.

Rf = 0,15 (pentane/AcOEt 55/45). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,17 (d, 3J = 6,7 Hz, 1H : H-13) ; 4,21 (m, 4H : H-9, H-12 et H-14) ; 3,36 (s, OH) ; 3,05 (t, 3J = 6,7 Hz, 1H : H-15) ; 2,93 (m, OH) ; 2,36 (m, 1H : H-3) ; 2,13 (t, 3J = 6,7 Hz, 1H : H-16) ; 2,01-1,53 (m, 14H) ; 1,38 (s, 3H : H-8) ; 1,30 (s, 3H : H-8). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 142,5 (C-11) ; 126,1 (C-13) ; 113,8 (C-7) ; 94,9 (C-1 ou C-10) ; 86,8 (C-9) ; 80,7 (C-1 ou C-10) ; 70,0 (C-17) ; 69,4 (C-14) ; 63,7 (C-12) ; 48,2 (C-16) ; 39,9 (C-2) ; 38,4 (C-15) ; 36,6 (CH_2) ; 34,5 (CH_2) ; 32,4 (CH_2) ; 30,4 (C-3) ; 28,5 (CH_2) ; 27,3 (C-8) ; 26,5 (C-8) ; 24,8 (CH_2) ; 24,1 (CH_2) ; 18,5 (CH_2). **RMN** **2D** : COSY, NOESY, HSQC, HMBC. **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3820, 3676, 3405, 2931, 2858, 2136, 1668, 1455, 1371, 1265, 1203, 1083, 1140, 1047, 1030, 999, 908, 869, 804, 697, 550, 527. **HRMS** (ESI, ion positif) Calc. ($C_{22}H_{30}O_5Li$) $^+$ 381,2248 ; trouvé 381,2241. **Tfus** = 84 °C.

82

(3aR*,6aR*,6bR*,9S*,9aR*,10R*,10aS*)-11-(hydroxyméthyl)-7,7-diisobutyl-2,2-diméthyl-octahydro-9,10-éthénofuro[3''',4''':3'',4'']cyclobuta[1'',2'':2',3']benzo[1',2':2,3]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-10-ol



$C_{26}H_{40}O_5$
 MM = 432,66 g/mol
 Solide beige
 R = 67%

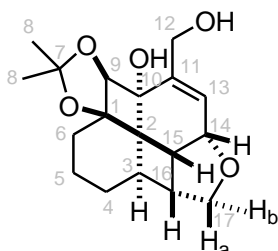
Le composé **82** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **78**, à partir du fenestradiène **70** (49 mg ; 0,12 mmol ; 1 éq) et de *m*-CPBA (24 mg ; 0,12 mmol ; 1 éq ; 86% dans l'eau), dans un mélange de CH_2Cl_2 (5,9 mL) et de solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ (3 mL). Après 30 min d'agitation à 0 °C, extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et_3N (éluant pentane/AcOEt 75/25), 36 mg (67%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide beige.

Rf = 0,17 (pentane/AcOEt 75/25). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,12 (d, 3J = 6,8 Hz, 1H : H-13) ; 4,23 (m, 4H : H-9, H-12 et H-14) ; 3,26 (s, OH) ; 3,14 (t, 3J = 6,8 Hz, 1H : H-15) ; 2,88 (m, OH) ; 2,47 (m, 1H : H-3) ; 2,11 (t, 3J = 6,8 Hz, 1H : H-16) ; 1,96-1,15 (m, 8H) ; 1,38 (s, 3H : H-8) ; 1,31 (s, 3H : H-8) ; 1,01 (d, 3J = 6,0 Hz, 2H : H-18) ; 0,92 (d, 3J = 6,0 Hz, 2H : H-18) ; 0,89 (d, 3J = 6,8 Hz, 6H : H-20) ; 0,83 (d, 3J = 6,4 Hz, 6H : H-20). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 141,9 (C-11) ; 126,8 (C-13) ; 113,7 (C-7) ; 89,0 (C-1 ou C-10) ; 86,9 (C-9) ; 80,9 (C-1 ou C-10) ; 69,9 (C-17) ; 67,3 (C-14) ; 64,1 (C-12) ; 49,8 (C-16) ; 40,9 (C-18) ; 40,3 (C-18) ; 39,6 (C-2) ; 38,7 (C-15) ; 34,7 (CH_2) ; 28,7 (C-3) ; 28,4 (CH_2) ; 27,6 (C-8 ou C-19 ou C-20) ; 26,7 (C-8 ou C-19 ou C-20) ; 25,2 (C-8 ou C-19 ou C-20) ; 25,1 (C-8 ou C-19 ou C-20) ; 24,7 (C-8 ou C-19 ou C-20) ; 24,5 (C-8 ou C-19 ou C-20)

C-20) ; 23,9 (C-8 ou C-19 ou C-20) ; 23,4 (C-8 ou C-19 ou C-20) ; 19,3 (CH₂). **RMN 2D** : COSY, NOESY, HSQC, HMBC. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3387, 2929, 2867, 2363, 2187, 2158, 1731, 1468, 1369, 1269, 1204, 1176, 1140, 1088, 1048, 1022, 1001, 909, 878, 839, 802, 669, 558, 523, 408. **HRMS** (ESI, ion positif) Calc. (C₂₆H₄₀O₅Li)⁺ 439,3030 ; trouvé 439,3037. **Tfus** = 132 °C.

83

(3aR*,6aR*,6bR*,9S*,9aR*,10R*,10aS*)-11-(hydroxyméthyl)-2,2-diméthyl octahydro-9,10-éthénofuro[3''',4''':3'',4'']cyclobuta[1'',2'':2',3']benzo[1',2':2,3]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-10-ol



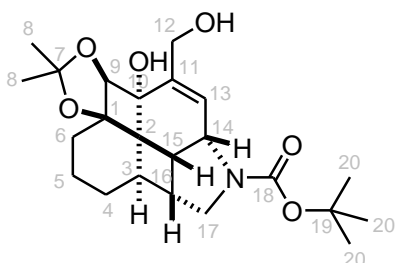
C₁₈H₂₄O₅
MM = 320,42 g/mol
Solide blanc
R = 35% (2 étapes)

Le composé **83** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **78**, à partir du fenestradiène **71** (70 mg ; soit 78% de 90 mg du produit brut **71**) et de *m*-CPBA (46 mg ; 86% dans l'eau), dans un mélange de CH₂Cl₂ (11,5 mL) et de solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (5,8 mL). Après 30 min d'agitation à 0 °C, extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et₃N (éluant pentane/AcOEt 5/5), 29 mg de produit sont obtenus sous la forme d'un solide blanc. Le rendement est de 35% sur 2 étapes (hydrogénation puis époxydation).

Rf = 0,10 (pentane/AcOEt 5/5). **RMN 1H** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,22 (d, ³J = 6,1 Hz, 1H : H-13) ; 4,26 (m, 2H : H-12) ; 4,21 (s, 1H : H-9) ; 4,14 (t, ³J = 6,6 Hz, 1H : H-14) ; 3,92 (d, ²J = 9,3 Hz, 1H : H-17a) ; 3,57 (dd, ²J = 9,3 Hz, ³J = 4,2 Hz, 1H : H-17b) ; 3,33 (se, OH) ; 3,12 (t, ³J = 6,6 Hz, 1H : H-15) ; 2,78 (se, OH) ; 2,43 (m, 1H : H-16) ; 2,36 (m, 1H : H-3) ; 2,04-1,53 (m, 6H) ; 1,38 (s, 3H : H-8) ; 1,32 (s, 3H : H-8). **RMN 13C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 143,0 (C-11) ; 125,7 (C-13) ; 113,9 (C-7) ; 86,9 (C-9) ; 80,6 (C-1 ou C-10) ; 74,2 (C-17) ; 72,1 (C-14) ; 70,2 (C-1 ou C-10) ; 63,8 (C-12) ; 41,5 (C-16) ; 40,5 (C-2) ; 38,7 (C-15) ; 34,8 (CH₂) ; 33,0 (C-3) ; 28,4 (CH₂) ; 27,5 (C-8) ; 26,7 (C-8) ; 18,8 (CH₂). **RMN 2D** : COSY, NOESY, HSQC, HMBC. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3853, 3383, 2927, 2853, 2197, 1730, 1454, 1370, 1260, 1202, 1154, 1094, 1034, 1022, 999, 876, 856, 801, 722, 446. **HRMS** (ESI, ion positif) Calc. (C₁₈H₂₄O₅K)⁺ 359,1255 ; trouvé 359,1256. **Tfus** = 112 °C.

84

tert-butyl (3aR*,6aR*,6bR*,9S*,9aR*,10R*,10aS*)-10-hydroxy-11-(hydroxyméthyl)-2,2-diméthyl décahydro-8H-9,10-éthéno[1,3]dioxolo[1'',4'']cyclobuta[2'',1'':1',6']benzo[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-c]pyrrole-8-carboxylate

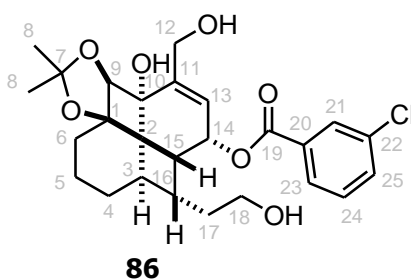
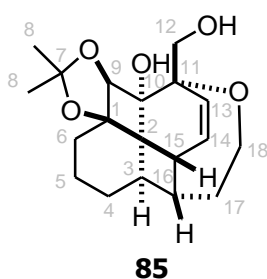


C₂₃H₃₃NO₆
MM = 419,51 g/mol
Huile
R = 28% (2 étapes)

Le composé **84** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **78**, à partir du fenestradiène **74** (75 mg ; soit 49% de 153 mg du produit brut **74**) et de *m*-CPBA (38 mg ; 86% dans l'eau), dans un mélange de CH₂Cl₂ (9,5 mL) et de solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (5 mL). Après 1 h d'agitation à 0 °C, extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et₃N (éluant pentane/AcOEt 65/35), 28 mg de produit sont obtenus sous la forme d'une huile impure. Le rendement est d'environ 28% sur 2 étapes (hydrogénation puis époxydation).

Rf = 0,10 (pentane/AcOEt 65/35). **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6,37 (d, 3J = 4,5 Hz, 1H : H-13) ; 4,24 (m, 4H : H-9, H-12 et H-14) ; 4,07 (dd, 3J = 8,8 Hz, 3J = 5,7 Hz, 1H : H-17) ; 3,63 (d, 3J = 8,8 Hz, 1H : H-7) ; 3,43 (s, 1H : OH) ; 3,18 (t, 3J = 7,7 Hz, 1H : H-15) ; 2,41-1,54 (m, 9H : H-3, H-4 à H-6, H-16, OH) ; 1,44 (s, 9H : H-20) ; 1,37 (s, 3H : H-8) ; 1,30 (s, 3H : H-8). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 156,1 (C-18) ; 137,0 (C-11) ; 129,2 (C-13) ; 113,8 (C-7) ; 87,1 (C-9) ; 84,2 et 80,4 et 79,8 (C-1 ou C-10 ou C-19) ; 69,7 (C-17) ; 65,1 (C-12) ; 61,6 (C-14) ; 52,6 (C-16) ; 40,5 (C-2) ; 37,3 (C-15) ; 34,3 (CH_2) ; 33,7 (C-3) ; 28,7 (3C : C-20) ; 28,1 (CH_2) ; 27,5 (C-8) ; 26,6 (C-8) ; 18,8 (CH_2). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) = 3381, 2977, 2931, 2859, 2176, 2170, 2156, 2148, 1695, 1520, 1456, 1393, 1380, 1367, 1327, 1249, 1201, 1165, 1118, 1092, 1044, 990, 875.

85	(3aR*,6aS*,6bR*,7S*,11R*,11aR*,12R*)-7-(hydroxyméthyl)-5,5-diméthyl hexahydro-1H,6aH-7,11,11b-prop[1]ène[1,3,3]triyl[1,3]dioxolo[1,4]cyclobuta [1,2,3-k][3]benzoxocin-6b-ol
86	(1R*,4aR*,7aS*,7bR*,10S*,11R*,12R*)-7b-hydroxy-12-(2-hydroxyéthyl)-8-(hydroxyméthyl)-6,6-diméthyl-1,2,3,4,7a,7b,10,11-octahydro-1,11-méthano dibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-10-yl 3-chlorobenzoate



85 : $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5$
 MM = 334,41 g/mol
 R_{85} = 25% (2 étapes)
86 : $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClO}_7$
 MM = 490,97 g/mol
 R_{86} = 16% (2 étapes)
 Huiles

Les composés **85** et **86** sont obtenus selon le même mode opératoire que pour le composé **78**, à partir du fenestradiène **72** (100 mg ; soit 93% de 108 mg du produit brut **72**) et de *m*-CPBA (63 mg ; 86% dans l'eau), dans un mélange de CH_2Cl_2 (15,5 mL) et de solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (7,5 mL). Après 25 min d'agitation à 0 °C, 35 min d'agitation à température ambiante, extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et_3N (éluant pentane/AcOEt 4/6), 27 mg de produit **85** et 26 mg de produit **86** sont isolés sous la forme d'huiles impures. Le rendement en 2 étapes (hydrogénation puis époxydation) est d'environ 25% pour le composé **85**, et d'environ 16% pour le composé **86**.

Composé **85** :

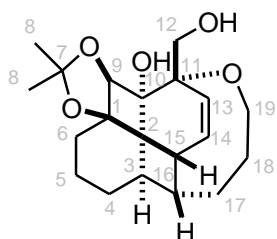
Rf = 0,48 (pentane/AcOEt 2/8). **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5,89 (dd, 3J = 8,6 Hz, 4J = 2,7 Hz, 1H : H-13) ; 5,39 (dd, 3J = 8,6 Hz, 3J = 2,5 Hz, 1H : H-14) ; 4,50 (s, 1H : H-9) ; 3,90 (d, 2J = 11,7 Hz, 1H : H-12) ; 3,78 (d, 2J = 11,7 Hz, 1H : H-12) ; 3,63 (m, 1H : H-15) ; 3,57 (t, 3J = 6,6 Hz, 2H : H-18) ; 2,30 -1,52 (m, 12H : H-3, H-4 à H-6, H-16, H-17, 2OH) ; 1,48 (s, 3H : H-8) ; 1,41 (s, 3H : H-8). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 132,0 (C-13 ou C-14) ; 131,4 (C-13 ou C-14) ; 112,8 (C-7) ; 85,4 (C-9) ; 80,1 (C-1) ; 62,3 (C-12 ou C-18) ; 61,6 (C-12 ou C-18) ; 58,9 (C-10 ou C-11) ; 56,8 (C-10 ou C-11) ; 48,5 (C-15) ; 41,0 (C-16) ; 34,3 (CH_2) ; 32,1 (C-3) ; 29,8 (C-2) ; 28,4 (CH_2) ; 26,7 (C-8) ; 26,6 (C-8) ; 22,1 (C-17) ; 18,7 (CH_2). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) = 3390, 2984, 2933, 2865, 2360, 2341, 1744, 1456, 1371, 1253, 1207, 1136, 1041, 677, 668, 422, 401. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 334,1 [M^+].

Composé **86** :

Rf = 0,46 (pentane/AcOEt 2/8). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,70-7,43 (m, 4H : H-20 à H-23) ; 6,0 (d, 3J = 6,0 Hz, 1H : H-13) ; 4,22 (s l, 2H : H-12) ; 4,18 (s, 1H : H-9) ; 4,06 (t, 3J = 6,0 Hz, 1H : H-14) ; 3,60 (m, 3H : H-15 et H-18) ; 2,50-1,43 (m, 13H : H-3, H-4 à H-6, H-16, H-17, 3OH) ; 1,41 (s, 3H : H-8) ; 1,31 (s, 3H : H-8). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 154,7 (C-19) ; 142,0 (C-11) ; 133,1 et 131,8 (2C_{arom} : C-20 et C-22) ; 132,3 et 132,1 et 128,7 et 128,6 (4C_{arom} : C-21, C-23, C-24 et C-25) ; 126,8 (C-13) ; 113,9 (C-7) ; 86,4 (C-9) ; 80,0 (C-1 ou C-10) ; 77,4 (C-1 ou C-10) ; 67,9 (C-14) ; 64,6 (C-12 ou C-18) ; 63,5 (C-12 ou C-18) ; 42,4 (C-2) ; 37,0 et 30,2 et 28,3 (3C : C-3, C-15

et C-16) ; 34,5 (CH₂) ; 27,1 (C-8) ; 26,4 (CH₂) ; 26,3 (C-8) ; 23,1 (CH₂) ; 17,3 (CH₂). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3838, 3816, 3744, 3398, 2931, 2860, 2505, 2358, 2318, 2270, 2253, 2225, 2202, 2176, 2158, 2148, 2213, 1436, 1372, 1189, 1146, 1120, 1042, 725, 558, 541, 475, 458, 447, 419, 407, 403. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 380,1 [M+• (-C₆H₄Cl + H⁺)].

87	(3aR*,6aS*,6bR*,7S*,12R*,12aR*,13R*)-7-(hydroxyméthyl)-5,5-diméthyl octahydro-6aH-7,12,12b-prop[1]ène[1,3,3]triyl[1,3]dioxolo[1,4]cyclobuta [1,2,3-<i>lm</i>][3]benzoxonin-6b-ol
-----------	---

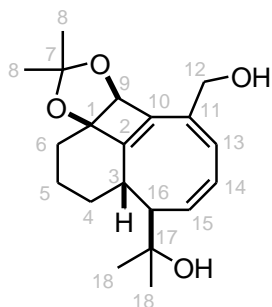


C₂₀H₂₈O₅
MM = 348,43 g/mol
Huile
R = 33% (2 étapes)

Le composé **87** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **78**, à partir du fenestradiène **73** (100 mg ; soit 85% de 117 mg du produit brut **73**) et de *m*-CPBA (60 mg ; 86% dans l'eau), dans un mélange de CH₂Cl₂ (15 mL) et de solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (7,5 mL). Après 25 min d'agitation à 0 °C, 45 min d'agitation à température ambiante, extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et₃N (éluant pentane/AcOEt 5/5), 35 mg de produit sont isolés sous la forme d'une huile impure. Le rendement en 2 étapes (hydrogénation puis époxydation) est d'environ 33%.

Rf = 0,53 (pentane/AcOEt 4/6). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5,90 (dd, ³J = 8,4 Hz, ⁴J = 2,4 Hz, 1H : H-13) ; 5,37 (dd, ³J = 8,4 Hz, ³J = 2,4 Hz, 1H : H-14) ; 4,50 (s, 1H : H-9) ; 3,89 (d, ²J = 11,5 Hz, 1H : H-12) ; 3,78 (d, ²J = 11,5 Hz, 1H : H-12) ; 3,59 (m, 3H : H-15 et H-19) ; 2,55-1,43 (m, 14H : H-3, H-4 à H-6, H-16, H-17, H-18 et 2OH) ; 1,48 (s, 3H : H-8) ; 1,41 (s, 3H : H-8). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 131,7 (C-13 ou C-14) ; 131,6 (C-13 ou C-14) ; 112,8 (C-7) ; 85,4 (C-9) ; 80,1 (C-1) ; 62,8 (C-12 ou C-19) ; 62,3 (C-12 ou C-19) ; 58,7 (C-10 ou C-11) ; 56,8 (C-10 ou C-11) ; 48,7 (C-15) ; 44,6 (C-16) ; 32,1 (C-3) ; 31,4 (CH₂) ; 29,8 (C-2) ; 28,4 (CH₂) ; 27,2 (CH₂) ; 26,7 (C-8) ; 26,6 (C-8) ; 22,2 (CH₂) ; 18,7 (CH₂). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3383, 2933, 2546, 2253, 2241, 2212, 2189, 2175, 2158, 2148, 2113, 2084, 2064, 2041, 2006, 1971, 1746, 1371, 1254, 1208, 1040, 572, 506, 456, 437, 417, 407. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 333,2 [M+• (-Me)].

88	2-[(3aR*,4S*,5R*,9bS*)-9-(hydroxyméthyl)-2,2-diméthyl-4,9b-dihydro-5H-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-<i>d</i>][1,3]dioxol-5-yl]propan-2-ol
-----------	--



C₂₀H₂₈O₄
MM = 332,42 g/mol
Solide blanc
R = 43-63%
(selon mode opératoire)

• **Mode opératoire avec chauffage du fenestradiène 38 :**

Dans un tube de 5 mL (fourni par la société Biotage) est placé le fenestradiène **38** (70 mg ; 0,21 mmol ; 1 équ) dans le PhH (5 mL). Le mélange réactionnel est dégazé avec de l'argon pendant 5 min

puis le tube est scellé avec une bague en téflon. Le tube est irradié sous micro-ondes pendant 30 min, avec un maximum de 300 W en début de réaction jusqu'à atteindre 110 °C puis la température est maintenue. Une fois la réaction terminée, le milieu est refroidi à température ambiante puis concentré à sec. D'après la RMN ^1H du brut réactionnel, la conversion du fenestradiène **38** en cyclooctatriène **88** est totale. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et_3N (éluant pentane/AcOEt 5/5) pour donner 44 mg (63%) de produit attendu sous la forme d'un solide blanc.

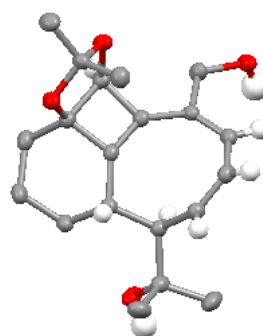
• **Mode opératoire avec semi-hydrogénation du triényne **33** à 70 °C :**

Le composé **88** est obtenu selon un mode opératoire similaire à celui du composé **38**, à partir d'une solution de $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (68 mg ; 0,27 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,68 mL), d'une solution de NaBH_4 (10 mg ; 0,27 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,22 mL), et d'une solution du triényne **33** (90 mg ; 0,27 mmol ; 1 éq) et d'éthylènediamine (0,06 mL ; 0,95 mmol ; 3,5 éq) dans de l'EtOH (0,56 mL). Après 23 h d'agitation sous H_2 à 70 °C, traitement et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et_3N (éluant pentane/AcOEt 5/5), 39 mg (43%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide blanc.

Rf = 0,37 (heptane/Et₂O 1/9). **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6,07 (d, $^3J = 4,4$ Hz, 1H : H-13) ; 5,98 (dd, $^3J = 11,0$ Hz, $^3J = 4,6$ Hz, 1H : H-14) ; 5,64 (dd, $^3J = 11,0$ Hz, $^3J = 9,0$ Hz, 1H : H-15) ; 4,93 (s, 1H : H-9) ; 4,27 (s l, 2H : H-12) ; 2,64 (m, 2H : H-3 et H-16) ; 2,17 -1,61 (m, 8H : H-4 à H-6, 2OH) ; 1,36 (s, 3H : H-8) ; 1,33 (s, 3H : H-8) ; 1,27 (s, 3H : H-18) ; 1,16 (s, 3H : H-18). **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 157,2 (C-2) ; 140,7 (C-15) ; 137,2 (C-10) ; 134,6 (C-11) ; 127,2 (C-13 ou C-14) ; 127,1 (C-13 ou C-14) ; 114,7 (C-7) ; 85,4 (C-1) ; 83,9 (C-9) ; 72,8 (C-17) ; 64,9 (C-12) ; 51,8 (C-16) ; 41,2 (C-3) ; 34,1 (CH_2) ; 33,3 (CH_2) ; 30,8 (C-8 ou C-18) ; 29,7 (C-8 ou C-18) ; 28,7 (C-8 ou C-18) ; 24,2 (C-8 ou C-18) ; 23,8 (CH_2). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) = 3676, 3649, 3630, 3399, 2927, 2854, 2031, 2024, 2008, 1995, 1970, 1918, 1458, 1369, 1261, 1234, 1206, 1184, 1143, 1075, 1057, 1017, 929, 840, 775, 711, 572. **HRMS** (ESI, ion positif) Calc. $(\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Li})^+$ 339,2143 ; trouvé 339,2137. **Tfus** = 180 °C.

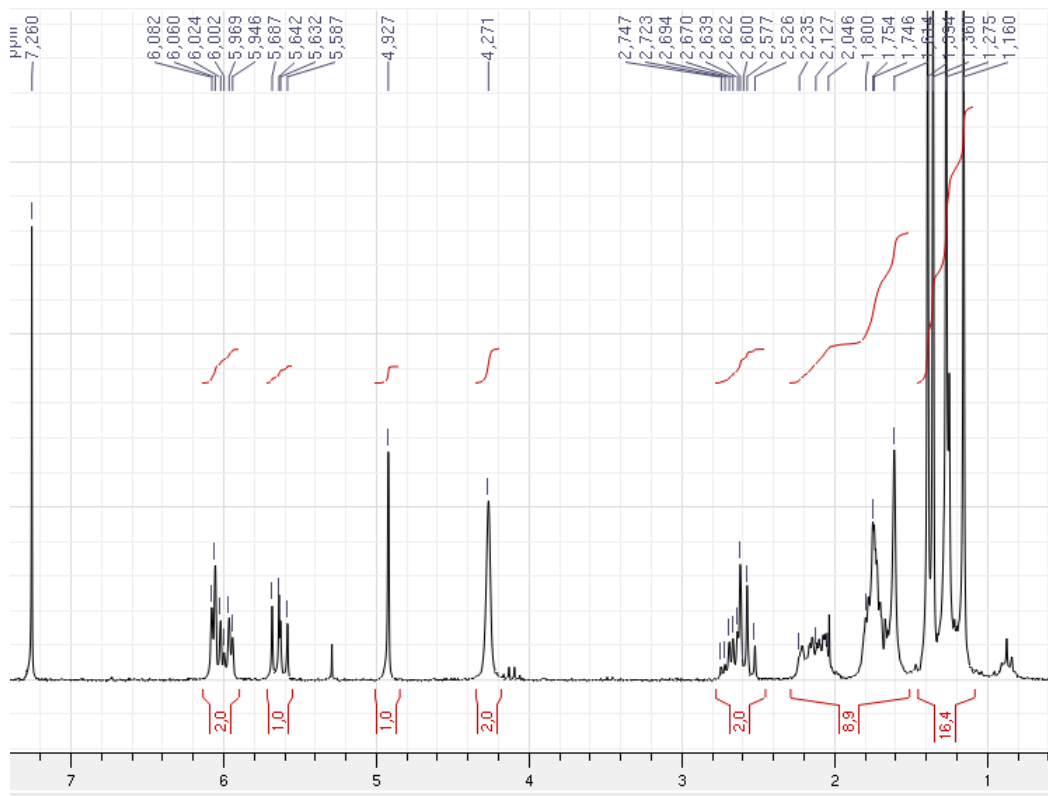
RX : structure décrite par un cliché de diffraction de RX. Des monocristaux ont été obtenus à température ambiante dans un tube de cristallisation (hauteur = 15 cm, diamètre = 0,4 cm), par diffusion lente de *n*-hexane (0,19 mL) dans une solution de chloroforme (0,06 mL) contenant le composé **88** (5 mg). Données cristallographiques supplémentaires : CCDC 707562.

Formule	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4$
Masse Moléculaire M_r	332,42
Système cristallin	Monoclinique
Groupe d'espace	P 21/c
a (Å)	8,1351 (2)
b (Å)	21,0319 (10)
c (Å)	10,6795 (5)
α (deg)	90,00
β (deg)	98,594 (2)
γ (deg)	90,00
V (Å ³)	1806,71(13)
Z	4
Couleur	incolore
Dimension du crystal (mm)	0,45*0,40*0,35
ρ_{calc} ($\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$)	1,222
F000	720
μ (mm^{-1})	0,084
Température (K)	173(2)
Longueur d'onde (Å)	0,71073
Radiation	MoK α graphite monochromatique
Diffractomètre	KappaCCD
Mode de scans	Scans phi et omega
Limites Hkl	-10;10/-27;25/-13;9



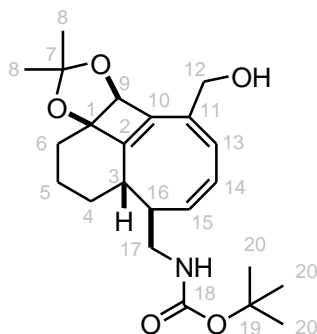
Majorité des hydrogènes non représentée par souci de clarté

Limites Theta (deg)	1,94/27,48
Nombre de données mesurées	13039
Nombre de données avec $I > 2\sigma(I)$	4132
R	0,0523
Rw	0,1314



89

***tert*-butyl [(3*aR**,4*S**,5*R**,9*bS**)-9-(hydroxyméthyl)-2,2-diméthyl-4,9*b*-dihydro-5*H*-3*a*,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-5-yl]méthyl carbamate**



$C_{23}H_{33}O_5N$
 MM = 403,51 g/mol
 Huile
 R = 38% (2 étapes)

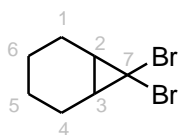
• **Mode opératoire avec chauffage du fenestradiène **74** :**

Le composé **89** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **88**, à partir du fenestradiène **74** (70 mg ; soit 46% de 153 mg du produit brut **74**) dans le PhH (4,25 mL). Le mélange réactionnel est dégazé avec de l'argon pendant 5 min puis le tube est scellé avec une bague en téflon. Le tube est irradié sous micro-ondes pendant 30 min, avec un maximum de 300 W en début de réaction jusqu'à atteindre 110 °C puis la température est maintenue. Une fois la réaction terminée, le milieu est refroidi à température ambiante puis concentré à sec. D'après la RMN 1H du brut

réactionnel, la conversion du fenestradiène **74** en cyclooctatriène **89** est totale. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et₃N (éluant pentane/AcOEt 65/35) pour donner 33 mg de produit attendu sous la forme d'une huile. Le rendement en 2 étapes est de 38% (semi-hydrogénation/irradiation micro-ondes).

Rf = 0,36 (heptane/Et₂O 2/8). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,06 (m, 2H : H-13 et H-14) ; 5,65 (t, ³J = 9,1 Hz, 1H : H-15) ; 4,93 (s, 1H : H-9) ; 4,50 (s l, 1H : NH) ; 4,24 (m, 2H : H-12) ; 3,44 (m, 2H : H-17) ; 2,97 (m, 1H : OH) ; 2,53 (m, 2H : H-3 et H-16) ; 2,34-1,57 (m, 6H : H-4 à H-6) ; 1,42 (s, 9H : H-20) ; 1,38 (s, 3H : H-8) ; 1,37 (s, 3H : H-8). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156,3 (C-2 ou C-18) ; 156,1 (C-2 ou C-18) ; 140,9 (C-15) ; 137,7 (C-10) ; 134,2 (C-11) ; 129,2 (C-13 ou C-14) ; 127,1 (C-13 ou C-14) ; 114,9 (C-7) ; 85,0 (C-1) ; 84,2 (C-9) ; 79,5 (C-19) ; 65,6 (C-12) ; 52,6 (C-16) ; 42,2 (C-3) ; 42,1 (C-17) ; 33,3 (CH₂) ; 29,8 (CH₂) ; 29,7 (C-8) ; 28,9 (C-8) ; 28,6 (3C : C-20) ; 23,3 (CH₂). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3559, 3542, 3525, 3380, 2977, 2933, 2859, 2578, 2360, 2311, 2176, 1692, 1593, 1563, 1515, 1453, 1392, 1367, 1250, 1198, 1170, 1039, 864, 817, 778, 624, 604, 558.

90	7,7-dibromobicyclo[4.1.0]heptane
-----------	---

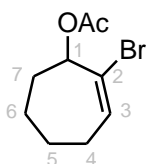


C₇H₁₀Br₂
 MM = 253,96 g/mol
 Liquide incolore
 Quantitatif

Dans un ballon tricol de 1 L, sec et sous argon, est placée une solution de cyclohexène (40 g ; 0,488 mol ; 1 éq) dans du pentane (400 mL), à laquelle est ajouté le *t*-BuOK (100 g ; 0,891 mol ; 1,8 éq). La suspension fortement agitée jaunit et est refroidie à 0 °C. Le bromoforme (84 mL ; 0,918 mol ; 1,9 éq) est alors introduit goutte à goutte : le milieu réactionnel brunit. Après toute une nuit d'agitation à température ambiante, de l'eau distillée est ajoutée (400 mL). Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du pentane (2 x 100 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (200 mL), puis séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Une distillation (79 °C ; 0,6 mBar) permet de d'obtenir 124 g (quantitatif) du composé attendu.

Rf = 0,75 (heptane/Et₂O 5/5). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2,10-1,92 (m, 2H : H-2 et H-3) ; 1,89-1,75 (m, 2H) ; 1,66-1,49 (m, 2H) ; 1,46-1,39 (m, 2H) ; 1,29-0,18 (m, 2H). **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 40,7 (C-7) ; 27,0 (C-2, C-3) ; 20,7 (C-1, C-4) ; 20,1 (C-5, C-6).

91	Acétate de 2-bromocyclohept-2-én-1-yle
-----------	---

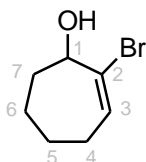


C₉H₁₃BrO₂
 MM = 233,10 g/mol
 Liquide orangé
 R = 92%

Dans un ballon tricol de 1L, sec et sous argon, sont placés le composé **90** (50 g ; 0,197 mol ; 1 éq), AgNO₃ (50 g ; 0,294 mol ; 1,5 éq), NaOAc (26 g ; 0,294 mol ; 1,5 éq) dans de l'AcOH glacial (200 mL). Le milieu réactionnel est chauffé à 120 °C. On observe un dégagement gazeux et la suspension prend une coloration verdâtre. Une forte agitation est maintenue pendant 36 h. Le milieu réactionnel est alors dilué avec 400 mL d'Et₂O. Les sels d'argent sont filtrés sur célite, et rincés avec de l'Et₂O. La phase organique est lavée avec de l'eau distillée (2 x 250 mL), avec une solution saturée de K₂CO₃ (2 x 250 mL, jusqu'à pH = 7-8), puis avec de la saumure (2 x 250 mL). La phase organique est alors séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis concentrée. Après purification sur colonne de silice (éluant hexane/Et₂O 60/40), 42,3 g (92%) de liquide orangé est obtenu.

Rf = 0,50 (heptane/Et₂O 5/5). **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,42 (t, ³J = 6,6 Hz, 1H : H-3) ; 5,57 (d, ³J = 7,6 Hz, 1H : H-1) ; 2,31-1,49 (m, 8H : H-4, H-5, H-6, H-7) ; 2,12 (s, 3H : OAc). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 169,9 (CO de OAc) ; 137,3 (C-3) ; 123,9 (C-2) ; 77,0 (C-1) ; 29,9 (CH₂) ; 28,1 (CH₂) ; 25,7 (CH₂) ; 23,5 (CH₂) ; 21,0 (Me de OAc).

92	2-bromocyclohept-2-én-1-ol
-----------	-----------------------------------

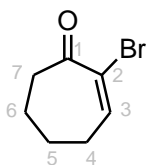


C₇H₁₁BrO
MM = 191,07 g/mol
Liquide jaune
R = 77%

A une solution du composé **91** (27 g ; 0,116 mol ; 1 éq) dans un mélange de THF/H₂O 1/1 (80 mL) est ajouté LiOH (8,3 g ; 0,347 mol ; 3 éq). Après 3 jours d'agitation à température ambiante, la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 100 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau distillée (2 x 100 mL), avec de la saumure (100 mL), puis séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Une purification sur colonne de silice (éluant hexane/Et₂O 60/40) permet d'obtenir 17 g (77%) d'un liquide jaune.

Rf = 0,46 (heptane/Et₂O 5/5). **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,32 (t, ³J = 6,6 Hz, 1H : H-3) ; 4,45 (se, 1H : H-1) ; 2,39 (s, 1H : OH) ; 2,31-2,01 (m, 2H) ; 1,99-1,78 (m, 3H) ; 1,73-1,52 (m, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 134,4 (C-3) ; 129,9 (C-2) ; 75,5 (C-1) ; 32,4 (CH₂) ; 28,0 (CH₂) ; 25,8 (CH₂) ; 23,1 (CH₂).

93	2-bromocyclohept-2-én-1-one
-----------	------------------------------------

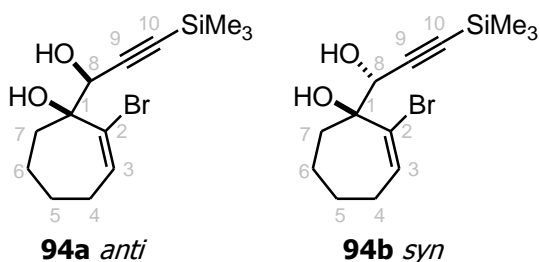


C₇H₉BrO
MM = 189,05 g/mol
Liquide brun
R = 76 %

A une solution du composé **92** (10 g ; 52,3 mmol ; 1éq) dans du CH₂Cl₂ anhydre (100 mL) est ajouté le PCC (28,2 g ; 130,8 mmol ; 2,5 éq). L'agitation est maintenant pendant 7 h à température ambiante. Le milieu réactionnel est dilué avec 50 mL d'Et₂O, puis filtré sur célite. Le résidu noir filtré est trituré avec de l'Et₂O plusieurs fois. La phase étherée est traitée avec du charbon actif, puis filtrée sur célite. Après évaporation des solvants, 7,6 g (76%) du composé est isolé sous la forme d'un liquide brun.

Rf = 0,46 (heptane/Et₂O 5/5). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,32 (t, ³J = 6,4 Hz, 1H : H-3) ; 2,82-2,63 (m, 2H) ; 2,55-2,34 (m, 2H) ; 1,90-1,70 (m, 4H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 196,2 (C-1) ; 147,9 (C-3) ; 126,8 (C-2) ; 41,2 (CH₂) ; 29,2 (CH₂) ; 24,6 (CH₂) ; 21,1 (CH₂).

94a	(1<i>S</i>*)-2-bromo-1-[(1<i>S</i>*)-1-hydroxy-3-(triméthylsilyl)prop-2-ynyl]cyclohept-2-én-1-ol
94b	(1<i>S</i>*)-2-bromo-1-[(1<i>R</i>*)-1-hydroxy-3-(triméthylsilyl)prop-2-ynyl]cyclohept-2-én-1-ol



$C_{13}H_{21}BrO_2Si$
 MM = 317,30 g/mol
 Huiles jaunes
 R = 55%

Ces composés sont préparés selon le même mode opératoire que celui des composés **4a** et **4b** : à partir de 2-bromocyclohept-2-én-1-one **93** (6,7 g ; 35,44 mmol ; 1 éq), du composé **2** (9,2 g ; 46,07 mmol ; 1,3 éq), de *n*-BuLi (31 mL ; 48,20 mmol ; 1,36 éq ; 1,55 M dans l'hexane) dans du THF (40 mL). Les deux diastéréoisomères sont séparés par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'éluant : pentane/Et₂O 9/1 à Et₂O). On obtient 4,6 g du composé **94a anti** et 1,8 g du composé **94b syn**, sous la forme d'huiles jaunes. Le rapport *anti/syn* est donc de 75/25, et le rendement global est de 55%.

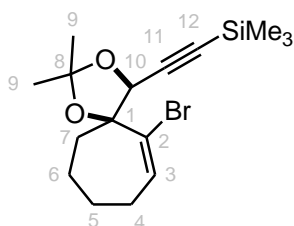
Composé **94a anti** :

Rf = 0,64 (heptane/Et₂O 5/5). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,41 (dd, ³J = 9,4 Hz, ³J = 5,2 Hz, 1H : H-3) ; 4,63 (s, 1H : H-8) ; 3,17 (se, 1H : OH) ; 2,97 (se, 1H : OH) ; 2,43-2,13 (m, 2H) ; 2,05-1,86 (m, 2H) ; 1,80-1,55 (m, 4H) ; 0,13 (s, 9H : SiMe₃). **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 135,1 (C-3) ; 131,2 (C-2) ; 102,8 (C-9) ; 92,8 (C-10) ; 79,4 (C-1) ; 67,5 (C-8) ; 32,0 (CH₂) ; 27,1 (CH₂) ; 24,8 (CH₂) ; 21,4 (CH₂) ; -0,2 (3C : SiMe₃). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3513, 2936, 2863, 2174, 1696, 1625, 1441, 1360, 1249, 1056, 971, 846, 760, 700. **SM** (ESI, ion positif, 100 eV) Calc. (C₁₃H₂₁BrO₂SiNa)⁺ 339,0390 ; trouvé 339,0450.

Composé **94b syn** :

Rf = 0,60 (Heptane/Et₂O 7/3). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,48 (dd, ³J = 9,4 Hz, ³J = 5,3 Hz, 1H : H-3) ; 4,66 (s, 1H : H-8) ; 4,40 (s, 1H : OH) ; 2,60-1,60 (m, 10H : H-4 à H-7, 2 OH) ; 0,20 (s, 9H : SiMe₃). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 135,4 (C-3) ; 129,8 (C-2) ; 92,0 (C-9) ; 80,8 (C-10) ; 68,8 (C-1) ; 66,5 (C-8) ; 30,1 (CH₂) ; 25,9 (CH₂) ; 24,7 (CH₂) ; 19,5 (CH₂) ; -0,4 (3C : SiMe₃). **IR** (CCl₄) ν (cm⁻¹) = 3415, 2957, 2861, 2177, 1630, 1446, 1400, 1250, 1087, 1056, 979, 840, 784, 761. **SM** (ESI, ion positif, 135 eV) Calc. (C₁₃H₂₁BrO₂SiNa)⁺ 339,0390 ; trouvé 339,0392.

95	(1<i>S</i>*)-2-bromo-1-[(1<i>S</i>*)-1-hydroxy-3-(triméthylsilyl)prop-2-ynyl]cyclohept-2-én-1-ol
-----------	---



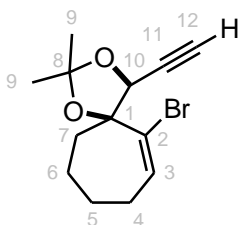
$C_{16}H_{25}BrO_2Si$
 MM = 357,36 g/mol
 Solide blanc
 R = 93%

Ce composé est préparé selon le même mode opératoire que celui du composé **5** : à partir du diol **94a** (2 g ; 6,30 mmol ; 1 éq), de 2,2-diméthoxypropane (20 mL ; 162,8 mmol ; 26 éq), et du *p*-TsOH (200 mg ; 1,05 mmol ; 0,17 éq) dans de l'acétone (50 mL). Après 7 h de réaction et chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/Et₂O 98/2), on obtient 2,1 g (93%) du composé **95** sous la forme d'un solide blanc.

Rf = 0,16 (pentane/Et₂O 98/2). **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,54 (t, ³J = 6,8 Hz, 1H : H-3) ; 4,82 (s, 1H : H-10) ; 2,28-1,5 (m, 8H : H-4 à H-7) ; 1,70 (s, 3H : H-9) ; 1,39 (s, 3H : H-9) ; 0,17 (s, 9H : SiMe₃). **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 135,4 (C-3) ; 129,7 (C-2) ; 110,8 (C-8) ; 100,2 (C-11) ; 94,2 (C-12) ; 88,9 (C-1) ; 73,8 (C-10) ; 37,6 (CH₂) ; 27,4 (CH₂) ; 26,4 (2C : C-9) ; 24,5 (CH₂) ; 21,7 (CH₂) ; -0,5 (3C : SiMe₃). **RMN 2D** : NOESY. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3053, 2938, 2857, 1457,

1379, 1249, 1208, 1188, 1163, 1096, 1069, 1042, 980, 939, 893, 843, 760, 738, 704, 654, 559, 524, 407. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 356,1 et 358,1 [M+·]. **Tfus** = 44 °C.

96 **(4*S**,5*S**)-6-bromo-4-éthynyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxaspiro[4.6]undec-6-ène**

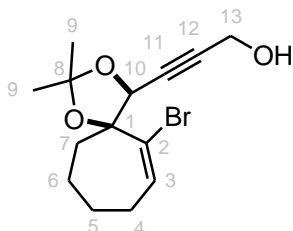


$C_{13}H_{17}BrO_2$
MM = 285,18 g/mol
Solide blanc
R = 97%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **21** : à partir de l'acétonide **95** (2,89 g ; 8,09 mmol ; 1 éq) et de K_2CO_3 (1,12 g ; 8,09 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (40 mL). Après 20 min de réaction et extraction, 2,25 g (97%) de composé pur sont obtenus sous la forme d'un solide blanc, et utilisés sans purification.

Rf = 0,58 (heptane/Et₂O 7/3). **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,59 (t, ³J = 6,6 Hz, 1H : H-3) ; 4,87 (d, ⁴J = 2,3 Hz, 1H : H-10) ; 2,65 (d, ⁴J = 2,3 Hz, 1H : H-12) ; 2,30-1,54 (m, 8H : H-4 à H-7) ; 1,72 (s, 3H : H-9) ; 1,41 (s, 3H : H-9). **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 136,3 (C-3) ; 129,2 (C-2) ; 111,0 (C-8) ; 88,6 (C-1) ; 78,7 (C-11) ; 77,2 (C-12) ; 73,4 (C-10) ; 37,7 (CH₂) ; 27,4 (CH₂) ; 26,5 (C-9) ; 26,4 (C-9) ; 24,6 (CH₂) ; 21,7 (CH₂). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3853, 3751, 3648, 3283, 2938, 2360, 1684, 1653, 1558, 1541, 1507, 1457, 1375, 1261, 1209, 1163, 1068, 1040, 866, 669, 518, 419. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 284,1 et 286,1 [M+·]. **Tfus** = 78 °C.

97 **3-[(4*S**,5*S**)-6-bromo-2,2-diméthyl-1,3-dioxaspiro[4.6]undec-6-én-4-yl]prop-2-yn-1-ol**

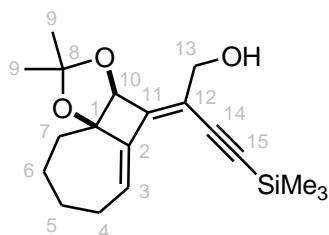


$C_{14}H_{19}BrO_3$
MM = 315,2 g/mol
Solide blanc
R = 73%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **22** : à partir de l'alcyne vrai **96** (2,14 g ; 7,50 mmol ; 1 éq), de *n*-BuLi (5,1 mL ; 8,25 mmol ; 1,1 éq ; 1,6 M dans l'hexane) et de paraformaldéhyde (356 mg ; 11,25 mmol ; 1,5 éq) dans du THF anhydre (63 mL). Après 18 h de réaction, extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/AcOEt 8/2), 1,715 g (73%) de composé sont obtenus sous la forme d'un solide blanc.

Rf = 0,24 (pentane/AcOEt 8/2). **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,57 (t, ³J = 6,8 Hz, 1H : H-3) ; 4,88 (t, ⁵J = 2,1 Hz, 1H : H-10) ; 4,34 (de, ⁵J = 2,1 Hz, 2H : H-13) ; 2,29-1,64 (m, 9H : H-4 à H-7 et OH) ; 1,71 (s, 3H : H-9) ; 1,41 (s, 3H : H-9). **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 136,3 (C-3) ; 129,3 (C-2) ; 110,9 (C-8) ; 88,7 (C-1) ; 87,3 (C-11) ; 80,6 (C-12) ; 73,6 (C-10) ; 51,1 (C-13) ; 37,6 (CH₂) ; 27,4 (CH₂) ; 26,5 (2C : C-9) ; 24,7 (CH₂) ; 21,6 (CH₂). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3414, 2986, 2937, 2864, 2183, 2144, 1457, 1380, 1275, 1261, 1209, 1162, 1043, 898, 867, 764, 750, 559, 430. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 314,1 et 316,1 [M+·]. **Tfus** = 72°C.

98 **(2*Z*)-2-[(3*aS**,9*aR**)-2,2-diméthyl-6,7,8,9-tétrahydrocyclohepta[1,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4(3*aH*)-ylidène]-4-(triméthylsilyl)but-3-yn-1-ol**



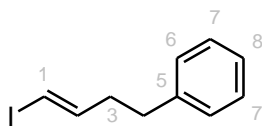
$C_{19}H_{28}O_3Si$
 MM = 332,51 g/mol
 Solide jaune pâle
 R = 99%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **7** : à partir du composé **97** (1,182 g ; 3,75 mmol ; 1 éq), du dérivé stannylé **30** (2,178 g ; 5,63 mmol ; 1,5 éq) et de $Pd(PPh_3)_4$ (433 mg ; 0,375 mmol ; 0,1 éq) dans du benzène (15 mL), sous irradiation micro-ondes pendant 20 min à 130 °C. Après chromatographie sur colonne de silice (pentane/AcOEt 92/8), 1,233 g (99%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide jaune pâle.

Rf = 0,23 (pentane/AcOEt 92/8). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,66 (dd, $^3J = 7,5$ Hz, $^3J = 4,5$ Hz, 1H : H-3) ; 4,84 (s, 1H : H-10) ; 4,25 (m, 2H : H-13) ; 2,44 (m, 1H) ; 2,25 (m, 2H) ; 1,92 (m, 4H) ; 1,75 (m, 2H) ; 1,47 (s, 3H : H-9) ; 1,42 (s, 3H : H-9) ; 0,21 (s, 9H : $SiMe_3$). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 146,8 (C-11) ; 144,6 (C-2) ; 131,0 (C-3) ; 117,2 (C-12) ; 114,5 (C-8) ; 103,8 (C-14 ou C-15) ; 103,0 (C-14 ou C-15) ; 90,1 (C-1) ; 81,8 (C-10) ; 62,7 (C-13) ; 34,5 (CH_2) ; 29,5 (CH_2) ; 28,8 (2C : C-9) ; 27,7 (CH_2) ; 26,7 (CH_2) ; -0,0 (3C : $SiMe_3$). **RMN 2D** : COESY, NOESY, HSQC, HMBC. **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3438, 2926, 2855, 2132, 1443, 1370, 1250, 1230, 1208, 1192, 1148, 1106, 1054, 1010, 899, 922, 875, 841, 759, 698, 636, 555. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 332,2 [$M+ \cdot$]. **Tfus** = 36 °C.

99

1-((E)-4-iodobut-3-ényl)benzène



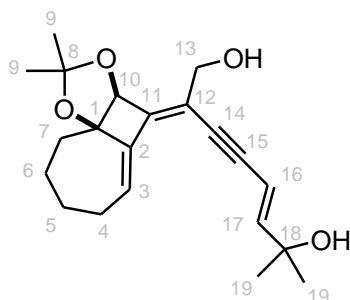
$C_{10}H_{11}I$
 MM = 258,09 g/mol
 Liquide incolore
 R = 63%

Le composé **99** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **17**, à partir du 1-(but-3-ynyl)benzène (0,56 mL ; 3,84 mmol ; 1 éq), de DIBAL-H (3,84 mL ; 3,84 mmol ; 1,0 M dans hexane ; 1 éq), puis de I_2 (1,033 g ; 4,07 mmol ; 1,06 éq) et du THF anhydre (4,4 mL). Après traitement, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane). 622 mg (63%) de liquide incolore sont obtenus.

Rf = 0,54 (heptane/ Et_2O 99/1). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,30-7,15 (m, 5H : H-6 à H-8) ; 6,55 (dt, $^3J = 14,3$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, 1H : H-2) ; 6,03 (dt, $^3J = 14,3$ Hz, $^4J = 1,6$ Hz, 1H : H-1) ; 2,72 (t, $^3J = 7,2$ Hz, 2H : H-4) ; 2,37 (m, 2H : H-3). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 145,6 (C-2) ; 140,9 (C-5) ; 128,5 et 128,4 et 126,2 ($5C_{arom}$: C-6, C-7 et C-8) ; 75,5 (C-1) ; 37,8 (C-4) ; 34,9 (C-3). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3025, 2919, 2850, 1738, 1603, 1496, 1453, 1339, 1238, 1204, 1137, 1116, 1078, 1030, 980, 939, 751, 697, 660, 586, 564, 492. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 131,1 [$M+ \cdot (-I)$].

100

(2Z,5E)-2-[(3aS*,9aR*)-2,2-diméthyl-6,7,8,9-tétrahydrocyclohepta[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(3aH)-ylidène]-7-méthyl-5-én-3-yne-1,7-diol



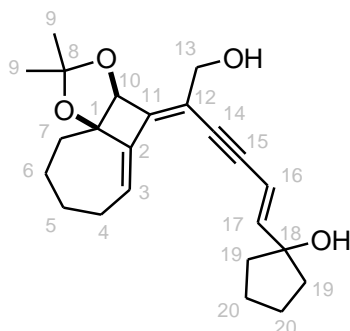
$C_{21}H_{28}O_4$
 MM = 344,44 g/mol
 Huile orange
 R = 81%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **33** : tout d'abord à partir du composé **98** (150 mg ; 0,45 mmol ; 1 éq), de K_2CO_3 (62 mg ; 0,45 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (2,25 mL). Après 1 h d'agitation sous argon et extraction, l'alcyne vrai obtenu est mis à réagir avec l'iodure de vinyle **34** (115 mg ; 0,54 mmol ; 1,2 éq), du $Pd(PPh_3)_4$ (26 mg ; 0,023 mmol ; 0,05 éq), du CuI (13 mg ; 0,07 mmol ; 0,15 éq), dans un mélange MeCN/ Et_3N 8/2 (5,6 mL), pendant 20 min sous argon à température ambiante. De l'éthanolamine (41 μL ; 0,68 mmol ; 10 éq/ CuI) est ajouté et le mélange réactionnel est alors agité pendant 1 h. Après extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% de Et_3N (éluant pentane/ $AcOEt$ 7/3), 126 mg (81%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile orange.

Rf = 0,14 (pentane/ $AcOEt$ 7/3). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,61 (dd, $^3J = 7,9$ Hz, $^3J = 4,5$ Hz, 1H : H-3) ; 6,29 (d, $^3J = 16,0$ Hz, 1H : H-17) ; 5,95 (d, $^3J = 16,0$ Hz, 1H : H-16) ; 4,86 (s, 1H : H-10) ; 4,32 (d, $^2J = 13,6$ Hz, 1H : H-13) ; 4,24 (d, $^2J = 13,6$ Hz, 1H : H-13) ; 2,44 (m, 1H) ; 2,25 (m, 2H) ; 1,98-1,35 (m, 7H) ; 1,47 (s, 3H : H-9) ; 1,43 (s, 3H : H-9) ; 1,35 (s, 6H : H-19). **RMN ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 151,2 (C-17) ; 145,5 (C-11) ; 144,6 (C-2) ; 130,7 (C-3) ; 117,4 (C-12) ; 114,5 (C-8) ; 106,9 (C-16) ; 96,5 (C-14) ; 90,0 (C-1) ; 88,1 (C-15) ; 81,7 (C-10) ; 71,0 (C-18) ; 62,9 (C-13) ; 34,5 (CH_2) ; 29,5 (2C : C-9) ; 28,8 (2C : C-19) ; 27,8 (CH_2) ; 26,8 (CH_2). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3382, 2975, 2930, 2858, 1652, 1457, 1371, 1307, 1261, 1230, 1209, 1192, 1148, 1087, 1054, 1006, 957, 928, 844. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 344,2 [M^{+}].

101

1-{(1E,5Z)-5-[(3aS*,9aR*)-2,2-diméthyl-6,7,8,9-tétrahydrocyclohepta[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(3aH)-ylidène]-6-hydroxyhex-1-én-3ynyl}cyclopentanol



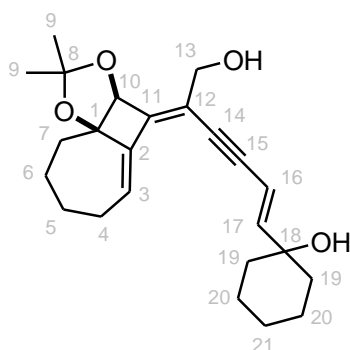
$C_{23}H_{30}O_4$
 MM = 370,48 g/mol
 Solide orange
 R = 86%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **33** : tout d'abord à partir du composé **98** (150 mg ; 0,45 mmol ; 1 éq), de K_2CO_3 (62 mg ; 0,45 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (2,25 mL). Après 20 min d'agitation sous argon et extraction, l'alcyne vrai obtenu est mis à réagir avec l'iodure de vinyle **47** (129 mg ; 0,54 mmol ; 1,2 éq), du $Pd(PPh_3)_4$ (26 mg ; 0,023 mmol ; 0,05 éq), du CuI (13 mg ; 0,07 mmol ; 0,15 éq), dans un mélange MeCN/ Et_3N 8/2 (5,6 mL), pendant 25 min sous argon à température ambiante. De l'éthanolamine (40 μL ; 0,68 mmol ; 10 éq/ CuI) est ajouté et le mélange réactionnel est alors agité pendant 1 h. Après extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% de Et_3N (éluant pentane/ $AcOEt$ 75/25), 143 mg (86%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide orange.

Rf = 0,18 (pentane/ $AcOEt$ 75/25). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,62 (dd, $^3J = 7,8$ Hz, $^3J = 4,7$ Hz, 1H : H-3) ; 6,33 (d, $^3J = 15,9$ Hz, 1H : H-17) ; 6,03 (d, $^3J = 15,9$ Hz, 1H : H-16) ; 4,87 (s,

1H : H-10) ; 4,32 (dd, $^2J = 13,4$ Hz, $^3J = 5,9$ Hz, 1H : H-13) ; 4,24 (dd, $^2J = 13,4$ Hz, $^3J = 5,9$ Hz, 1H : H-13) ; 2,50-2,17 (m, 3H) ; 1,98-1,62 (m, 15H) ; 1,48 (s, 3H : H-9) ; 1,43 (s, 3H : H-9). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 150,1 (C-17) ; 145,5 (C-11) ; 144,6 (C-2) ; 130,7 (C-3) ; 117,4 (C-12) ; 114,5 (C-8) ; 107,1 (C-16) ; 96,8 (C-14) ; 90,0 (C-1) ; 88,1 (C-15) ; 82,2 (C-18) ; 81,7 (C-10) ; 63,0 (C-13) ; 40,7 (2C : C-19) ; 34,6 (CH_2) ; 29,6 (CH_2) ; 28,9 (C-9) ; 28,8 (C-9) ; 27,8 (CH_2) ; 26,8 (CH_2) ; 23,9 (2C : C-20). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) = 3392, 2931, 2858, 2156, 1653, 1436, 1370, 1261, 1231, 1210, 1192, 1149, 1088, 1054, 1007, 957, 845, 555, 409. **MS** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 370,2 [M^+]. **Tfus** = 44 °C.

102	1-{(1<i>E</i>,5<i>Z</i>)-5-[(3<i>aS</i>*,9<i>aR</i>*)-2,2-diméthyl-6,7,8,9-tétrahydrocyclohepta[1,4]cyclobuta[1,2-<i>d</i>][1,3]dioxol-4(3<i>aH</i>)-ylidène]-6-hydroxyhex-1-én-3-ynyl} cyclohexanol
------------	---

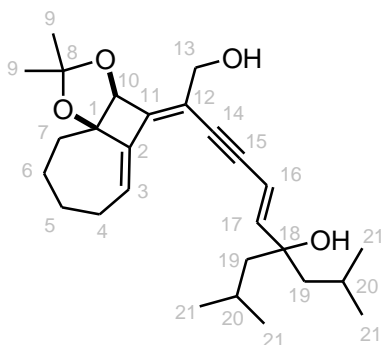


$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_4$
 MM = 384,51 g/mol
 Solide jaune
 R = 85%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **33** : tout d'abord à partir du composé **98** (220 mg ; 0,66 mmol ; 1 éq), de K_2CO_3 (91 mg ; 0,66 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (3,3 mL). Après 20 min d'agitation sous argon et extraction, l'alcyne vrai obtenu est mis à réagir avec l'iodure de vinyle **49** (200 mg ; 0,79 mmol ; 1,2 éq), du $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (38 mg ; 0,033 mmol ; 0,05 éq), du CuI (19 mg ; 0,10 mmol, 0,15 éq), dans un mélange MeCN/ Et_3N 8/2 (8,3 mL), pendant 20 min sous argon à température ambiante. De l'éthanolamine (0,06 mL ; 0,99 mmol ; 10 éq/CuI) est ajouté et le mélange réactionnel est alors agité pendant 1 h. Après extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% de Et_3N (éluant pentane/ AcOEt 7/3), 216 mg (85%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide jaune.

Rf = 0,26 (pentane/ AcOEt 7/3). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6,62 (dd, $^3J = 7,8$ Hz, $^3J = 4,7$ Hz, 1H : H-3) ; 6,30 (d, $^3J = 15,9$ Hz, 1H : H-17) ; 5,99 (d, $^3J = 15,9$ Hz, 1H : H-16) ; 4,86 (s, 1H-10) ; 4,32 (dd, $^2J = 13,6$ Hz, $^3J = 6,6$ Hz, 1H : H-13) ; 4,24 (dd, $^2J = 13,6$ Hz, $^3J = 6,6$ Hz, 1H : H-13) ; 2,45 (m, 1H : CH_2) ; 2,29 (m, 1H : CH_2) ; 2,17 (t, $^3J = 6,6$ Hz, 1H : OH) ; 2,04 (s, 1H : OH) ; 1,93 (m, 4H : CH_2) ; 1,79-1,36 (m, 12H : CH_2) ; 1,47 (s, 3H : H-9) ; 1,43 (s, 3H : H-9). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 151,3 (C-17) ; 145,8 (C-11) ; 144,6 (C-2) ; 130,9 (C-3) ; 117,4 (C-12) ; 114,6 (C-8) ; 107,5 (C-16) ; 96,9 (C-14) ; 90,1 (C-1) ; 88,2 (C-15) ; 81,8 (C-9) ; 72,1 (C-18) ; 63,2 (C-13) ; 37,6 (2C : C-19) ; 34,7 (CH_2) ; 29,7 (CH_2) ; 28,9 (2C : C-9) ; 27,9 (CH_2) ; 26,8 (CH_2) ; 25,4 (C-21) ; 21,9 (2C : C-20). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) = 3396, 2986, 2930, 2856, 1448, 1380, 1370, 1261, 1231, 1209, 1191, 1150, 1088, 1054, 1006, 957, 909, 845, 833, 733, 417, 405. **MS** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 384,3 [M^+]. **Tfus** = 64 °C.

103	(2<i>Z</i>,5<i>E</i>)-2-[(3<i>aS</i>*,9<i>aR</i>*)-2,2-diméthyl-6,7,8,9-tétrahydrocyclohepta[1,4]cyclobuta[1,2-<i>d</i>][1,3]dioxol-4(3<i>aH</i>)-ylidène]-7-isobutyl-9-méthyldec-5-én-3-yne-1,7-diol
------------	--



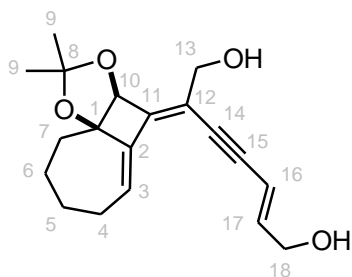
$C_{27}H_{40}O_4$
 MM = 428,6 g/mol
 Huile orange
 R = 81%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **33** : tout d'abord à partir du composé **98** (180 mg ; 0,54 mmol ; 1 éq), de K_2CO_3 (75 mg ; 0,54 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (2,7 mL). Après 20 min d'agitation sous argon et extraction, l'alcyne vrai obtenu est mis à réagir avec l'iodure de vinyle **51** (193 mg ; 0,65 mmol ; 1,2 éq), du $Pd(PPh_3)_4$ (31 mg ; 0,027 mmol ; 0,05 éq), du CuI (15 mg ; 0,08 mmol ; 0,15 éq), dans un mélange MeCN/ Et_3N 8/2 (6,8 mL), pendant 20 min sous argon à température ambiante. De l'éthanolamine (50 μ L ; 0,81 mmol ; 10 éq/CuI) est ajouté et le mélange réactionnel est alors agité pendant 1 h. Après extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% de Et_3N (éluant pentane/AcOEt 8/2), 187 mg (81%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile orange.

Rf = 0,22 (pentane/AcOEt 8/2). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,61 (dd, $^3J = 7,5$ Hz, $^3J = 4,4$ Hz, 1H : H-3) ; 6,16 (d, $^3J = 15,9$ Hz, 1H : H-17) ; 5,97 (d, $^3J = 15,9$ Hz, 1H : H-16) ; 4,87 (s, 1H : H-10) ; 4,33 (dd, $^2J = 13,4$ Hz, $^3J = 6,1$ Hz, 1H : H-13) ; 4,25 (dd, $^2J = 13,4$ Hz, $^3J = 6,1$ Hz, 1H : H-13) ; 2,43 (m, 1H) ; 2,23 (m, 2H) ; 1,97 (m, 4H) ; 1,74 (m, 3H) ; 1,59 (s, 1H : OH) ; 1,49 (s, 3H : H-9) ; 1,46 (d, $^3J = 5,9$ Hz, 4H : H-19) ; 1,43 (s, 3H : H-9) ; 1,34 (s, 1H : OH) ; 0,94 (d, $^3J = 6,7$ Hz, 6H : H-21) ; 0,91 (d, $^3J = 6,7$ Hz, 6H : H-21). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 150,3 (C-17) ; 145,3 (C-11) ; 144,7 (C-2) ; 130,5 (C-3) ; 117,6 (C-12) ; 114,5 (C-8) ; 107,6 (C-16) ; 97,1 (C-14) ; 90,0 (C-1) ; 87,8 (C-15) ; 81,7 (C-10) ; 76,9 (C-18) ; 62,9 (C-13) ; 51,0 (2C : C-19) ; 34,6 (CH_2) ; 29,5 (CH_2) ; 28,8 (2C : C-9) ; 27,8 (CH_2) ; 26,8 (CH_2) ; 24,7 (2C : C-21) ; 24,6 (2C : C-21) ; 24,0 (2C : C-20). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3431, 2951, 2927, 2868, 1651, 1467, 1380, 1370, 1304, 1260, 1231, 1210, 1192, 1150, 1087, 1054, 1008, 963, 894, 845, 555. **MS** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 428,3 [M^+].

104

(2E,6Z)-6-[(3aS*,9aR*)-2,2-diméthyl-6,7,8,9-tétrahydrocyclohepta[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(3aH)-ylidène]hept-2-én-4-yne-1,7-diol



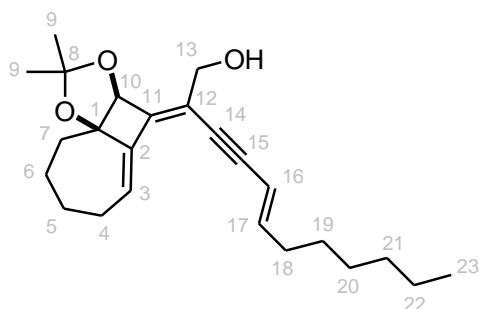
$C_{19}H_{24}O_4$
 MM = 316,39 g/mol
 Solide jaune
 R = 37%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **33** : tout d'abord à partir du composé **98** (180 mg ; 0,54 mmol ; 1 éq), de K_2CO_3 (75 mg ; 0,54 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (2,7 mL). Après 20 min d'agitation sous argon et extraction, l'alcyne vrai obtenu est mis à réagir avec l'iodure de vinyle **52** (120 mg ; 0,65 mmol ; 1,2 éq), du $Pd(PPh_3)_4$ (31 mg ; 0,027 mmol ; 0,05 éq), du CuI (15 mg ; 0,08 mmol ; 0,15 éq), dans un mélange MeCN/ Et_3N 8/2 (6,8 mL), pendant 20 min sous argon à température ambiante. De l'éthanolamine (50 μ L ; 0,81 mmol ; 10 éq/CuI) est ajouté et le mélange réactionnel est alors agité pendant 1 h. Après extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% de Et_3N (éluant pentane/AcOEt 6/4) suivie d'une recristallisation au pentane, 63 mg (37%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide jaune.

Rf = 0,21 (heptane/AcOEt 5/5). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,61 (dd, ³J = 7,5 Hz, ³J = 4,4 Hz, 1H : H-3) ; 6,29 (dt, ³J = 15,9 Hz, ³J = 5,0 Hz, 1H : H-17) ; 5,97 (d, ³J = 15,9 Hz, 1H : H-16) ; 4,87 (s, 1H : H-10) ; 4,28 (m, 2H : H-13) ; 2,50-1,63 (m, 10H : H-4 à H-7, 2 OH) ; 1,48 (s, 3H : H-9) ; 1,43 (s, 3H : H-9). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 145,8 (C-11) ; 144,5 (C-2) ; 142,8 (C-17) ; 131,0 (C-3) ; 117,2 (C-12) ; 114,6 (C-8) ; 110,1 (C-16) ; 96,4 (C-14) ; 90,0 (C-1) ; 88,2 (C-15) ; 81,6 (C-10) ; 62,9 (C-13 ou C-18) ; 62,7 (C-13 ou C-18) ; 34,6 (CH₂) ; 29,6 (CH₂) ; 28,8 (2C : C-9) ; 27,8 (CH₂) ; 26,8 (CH₂). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3385, 2987, 2930, 2857, 2360, 2331, 1457, 1371, 1261, 1231, 1209, 1192, 1150, 1088, 1054, 1007, 950, 843. **MS** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 316,2 [M+·]. **Tfus** = 103 °C.

105

(2Z,5E)-2-[(3aS*,9aR*)-2,2-diméthyl-6,7,8,9-tétrahydrocyclohepta[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(3aH)-ylidène]dodec-5-én-3-yn-1-ol



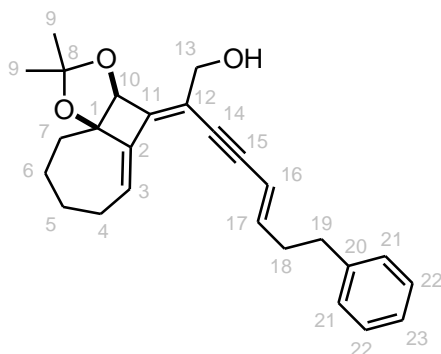
C₂₄H₃₄O₃
MM = 370,52 g/mol
Huile orange
R = 84%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **33** : tout d'abord à partir du composé **98** (180 mg ; 0,54 mmol ; 1 éq), de K₂CO₃ (75 mg ; 0,54 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (2,7 mL). Après 10 min d'agitation sous argon et extraction, l'alcyne vrai obtenu est mis à réagir avec l'iodure de vinyle **17** (154 mg ; 0,65 mmol ; 1,2 éq), du Pd(PPh₃)₄ (31 mg ; 0,027 mmol ; 0,05 éq), du CuI (15 mg ; 0,08 mmol ; 0,15 éq), dans un mélange MeCN/Et₃N 8/2 (6,8 mL), pendant 20 min sous argon à température ambiante. De l'éthanolamine (50 μ L ; 0,81 mmol ; 10 éq/CuI) est ajouté et le mélange réactionnel est alors agité pendant 1 h. Après extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% de Et₃N (éluant pentane/AcOEt 93/7), 168 mg (84%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile orange.

Rf = 0,29 (pentane/AcOEt 92/8). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,61 (dd, ³J = 7,6 Hz, ³J = 4,9 Hz, 1H : H-3) ; 6,20 (dt, ³J = 15,9 Hz, ³J = 7,0 Hz, 1H : H-17) ; 5,68 (dt, ³J = 15,9 Hz, ⁴J = 1,4 Hz, 1H : H-16) ; 4,86 (s, 1H : H-10) ; 4,32 (d, ²J = 14,2 Hz, 1H : H-13) ; 4,23 (d, ²J = 14,2 Hz, 1H : H-13) ; 2,53-1,56 (m, 11H) ; 1,48 (s, 3H : H-9) ; 1,43 (s, 3H : H-9) ; 1,28 (m, 8H) ; 0,88 (t, ³J = 6,7 Hz, 3H : H-23). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 146,2 (C-17) ; 145,3 (C-11) ; 144,7 (C-2) ; 130,6 (C-3) ; 117,6 (C-12) ; 114,6 (C-8) ; 109,6 (C-16) ; 97,6 ; (C-14) ; 90,2 (C-1) ; 86,1 (C-15) ; 81,8 (C-10) ; 63,3 (C-13) ; 34,7 (CH₂) ; 33,4 (CH₂) ; 31,8 (CH₂) ; 29,7 (CH₂) ; 28,9 (CH₂) ; 28,8 (2C : C-9) ; 27,9 (CH₂) ; 26,9 (CH₂) ; 22,7 (CH₂) ; 14,2 (C-23). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3433, 2925, 2855, 2360, 1651, 1612, 1456, 1379, 1370, 1306, 1259, 1230, 1209, 1192, 1150, 1087, 1054, 1007, 951, 928, 894, 841, 691, 556. **MS** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 370,3 [M+·].

106

(2Z,5E)-2-[(3aS*,9aR*)-2,2-diméthyl-6,7,8,9-tétrahydrocyclohepta[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(3aH)-ylidène]-8-phényloct-5-én-3-yn-1-ol

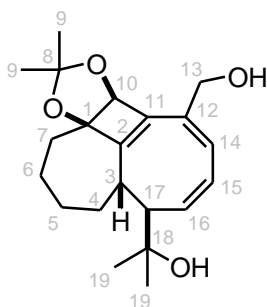


$C_{26}H_{30}O_3$
 MM = 390,51 g/mol
 Huile orange
 R = 79%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **33** : tout d'abord à partir du composé **98** (140 mg ; 0,42 mmol ; 1 éq), de K_2CO_3 (58 mg ; 0,42 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (2,1 mL). Après 20 min d'agitation sous argon et extraction, l'alcyne vrai obtenu est mis à réagir avec l'iodure de vinyle **99** (163 mg ; 0,63 mmol ; 1,2 éq), du $Pd(PPh_3)_4$ (24 mg ; 0,02 mmol ; 0,05 éq), du CuI (12 mg ; 0,06 mmol ; 0,15 éq), dans un mélange MeCN/ Et_3N 8/2 (5,3 mL), pendant 30 min sous argon à température ambiante. De l'éthanolamine (0,04 mL ; 0,60 mmol ; 10 éq/CuI) est ajouté et le mélange réactionnel est alors agité pendant 1 h. Après extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% de Et_3N (éluant pentane/AcOEt 9/1), 130 mg (79%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile orange.

Rf = 0,26 (pentane/AcOEt 85/15). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,32-7,17 (m, 5H : H-21 à H-23) ; 6,59 (dd, $^3J = 7,9$ Hz, $^3J = 4,5$ Hz, 1H : H-3) ; 6,22 (dt, $^3J = 15,8$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, 1H : H-17) ; 5,72 (d, $^3J = 15,8$ Hz, 1H : H-16) ; 4,86 (s, 1H : H-10) ; 4,31 (dd, $^2J = 13,6$ Hz, $^3J = 6,4$ Hz, 1H : H-13) ; 4,23 (dd, $^2J = 13,6$ Hz, $^3J = 6,4$ Hz, 1H : H-13) ; 2,74 (t, $^3J = 7,2$ Hz, 2H : H-18) ; 2,48 (m, 3H) ; 2,30 (m, 1H) ; 2,13 (t, $^3J = 6,4$ Hz, 1H : OH) ; 1,93 (m, 4H) ; 1,80-1,58 (m, 2H) ; 1,48 (s, 3H : H-9) ; 1,43 (s, 3H : H-9). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 145,5 (C-11) ; 144,63 (C-2) ; 144,57 (C-17) ; 141,2 (C-20) ; 130,6 (C-3) ; 128,53 (2C : C-22) ; 128,50 (2C : C-21) ; 126,2 (C-23) ; 117,5 (C-12) ; 114,6 (C-8) ; 110,4 (C-16) ; 97,2 (C-14) ; 90,1 (C-1) ; 86,5 (C-15) ; 81,8 (C-10) ; 63,3 (C-13) ; 35,2 (CH_2) ; 35,1 (CH_2) ; 34,7 (CH_2) ; 29,7 (CH_2) ; 28,94 (C-9) ; 28,92 (C-9) ; 27,9 (CH_2) ; 26,8 (CH_2). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3448, 3026, 2987, 2929, 2855, 2331, 1605, 1497, 1454, 1379, 1370, 1306, 1260, 1231, 1209, 1192, 1149, 1087, 1054, 1007, 952, 842, 747, 699, 556. **MS** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 390,2 [M^+].

107	2-[(3a<i>R</i>*,4<i>S</i>*,5<i>R</i>*,9<i>bS</i>*)-9-(hydroxyméthyl)-2,2-diméthyl-4,9<i>b</i>-dihydro-5<i>H</i>-3<i>a</i>,4-butano-cycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-<i>d</i>][1,3]dioxol-5-yl]propan-2-ol
------------	---



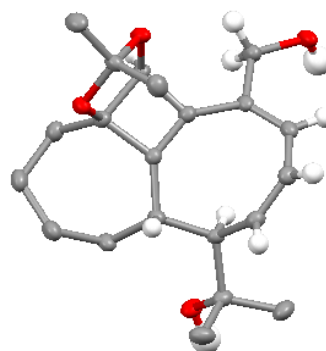
$C_{21}H_{30}O_4$
 MM = 346,46 g/mol
 Solide jaune
 R = 77%

Le composé **107** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **38**, à partir d'une solution de $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (72 mg ; 0,29 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,73 mL), d'une solution de $NaBH_4$ (11 mg ; 0,29 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,23 mL), et d'une solution du triényne **100** (100 mg ; 0,29 mmol ; 1 éq) et d'éthylènediamine (69 μ L ; 1,02 mmol ; 3,5 éq) dans de l'EtOH (0,60 mL). Après 16 h d'agitation sous H_2 , traitement et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et_3N (éluant pentane/AcOEt 6/4), 77 mg (77%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide jaune.

Rf = 0,16 (pentane/AcOEt 6/4). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,10 (d, ³J = 4,0 Hz, 1H : H-14) ; 5,97 (dd, ³J = 10,7 Hz, ³J = 4,0 Hz, 1H : H-15) ; 5,64 (t, ³J = 10,7 Hz, 1H : H-16) ; 4,83 (s, 1H : H-10) ; 4,31 (d, ²J = 12,8 Hz, 1H : H-13) ; 4,24 (d, ²J = 12,8 Hz, 1H : H-13) ; 2,64 (t, ³J = 10,7 Hz, 1H : H-17) ; 2,51 (m, 2H : H-3 et 1H-4) ; 2,32 (m, 1H) ; 2,10 (m, 2H) ; 1,97 (m, 2H) ; 1,77 (m, 3H) ; 1,57 (m, 1H) ; 1,35 (s, 3H : H-9) ; 1,27 (s, 3H : H-9) ; 1,22 (s, 3H : H-19) ; 1,11 (s, 3H : H-19). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 158,0 (C-2) ; 141,1 (C-11) ; 139,5 (C-16) ; 137,0 (C-12) ; 127,5 (C-15) ; 127,1 (C-14) ; 114,7 (C-8) ; 91,3 (C-1) ; 82,0 (C-10) ; 73,5 (C-18) ; 64,9 (C-13) ; 52,2 (C-17) ; 41,0 (C-3) ; 36,9 (CH₂) ; 35,2 (CH₂) ; 32,0 (C-19) ; 30,2 (C-9) ; 29,7 (CH₂) ; 28,7 (C-9) ; 24,7 (CH₂) ; 23,7 (C-19). **RMN 2D** : COSY, NOESY, HSQC, HMBC. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3649, 3503, 3412, 2975, 2924, 2852, 1647, 1559, 1541, 1507, 1458, 1449, 1396, 1368, 1314, 1278, 1244, 1207, 1139, 1112, 1042, 1025, 920, 861, 838, 561, 554, 548, 541, 407, 401. **HRMS** (ESI, ion positif) Calc. (C₂₁H₃₀O₄Li)⁺ 353,2299 ; trouvé 353,2292. **Tfus** = 118 °C.

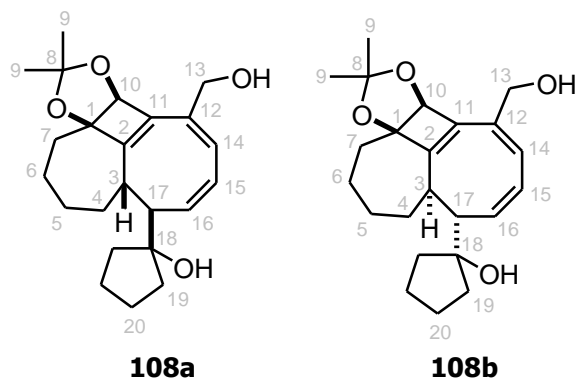
RX : structure décrite par un cliché de diffraction de RX. Des monocristaux ont été obtenus à température ambiante dans un tube de cristallisation (hauteur = 15 cm, diamètre = 0,4 cm), par diffusion et évaporation lente de *n*-heptane (0,5 mL) dans une solution de benzène (0,17 mL) contenant le composé **107** (8 mg). Données cristallographiques supplémentaires : CCDC 653647.

Formule	C ₂₁ H ₃₀ O ₄
Masse Moléculaire <i>M_r</i>	346,45
Système cristallin	Monoclinique
Groupe d'espace	P 21/c
a (Å)	8,2890(3)
b (Å)	21,1559(7)
c (Å)	10,7607(4)
α (deg)	90,00
β (deg)	100,360(2)
γ (deg)	90,00
V (Å ³)	1856,25(11)
Z	4
Couleur	incolore
Dimension du crystal (mm)	0,40*0,20*0,15
ρ_{calc} (g.cm ⁻³)	1,240
F000	752
μ (mm ⁻¹)	0,084
Température (K)	173
Longueur d'onde (Å)	0,71073
Radiation	MoKa graphite monochromatique
Diffractomètre	KappaCCD
Mode de scans	Scans phi et omega
Limites Hkl	-10;10/-27;24/-13;13
Limites Theta (deg)	1,93/27,48
Nombre de données mesurées	4242
Nombre de données avec I>2 σ (I)	3164
R	0,0444
Rw	0,0995



Majorité des hydrogènes non représentée par soucis de clarté

108a	1-[(3a<i>R</i>*,4<i>S</i>*,5<i>R</i>*,9<i>b</i><i>S</i>*)-9-(hydroxyméthyl)-2,2-diméthyl-4,9<i>b</i>-dihydro-5<i>H</i>-3a,4-butanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-<i>d</i>][1,3]dioxol-5-yl]cyclopentanol
108b	1-[(3a<i>R</i>*,4<i>R</i>*,5<i>S</i>*,9<i>b</i><i>S</i>*)-9-(hydroxyméthyl)-2,2-diméthyl-4,9<i>b</i>-dihydro-5<i>H</i>-3a,4-butanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-<i>d</i>][1,3]dioxol-5-yl]cyclopentanol



$C_{23}H_{32}O_4$
MM = 372,50 g/mol
Solides blancs
R = 81% (global)

Le composé **108a** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **38**, à partir d'une solution de $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (96 mg ; 0,39 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,98 mL), d'une solution de $NaBH_4$ (15 mg ; 0,39 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,31 mL), et d'une solution du triényne **101** (143 mg ; 0,39 mmol ; 1 éq) et d'éthylènediamine (0,09 mL ; 1,37 mmol ; 3,5 éq) dans de l'EtOH (0,81 mL). Après 15 h d'agitation sous H_2 , traitement et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et_3N (éluant pentane/AcOEt 8/2), sont isolés 78 mg de composé **108b** (54%) sous la forme d'un solide blanc, et 39 mg (27%) du composé attendu **108a** sous la forme d'un solide blanc. Le composé **108b** se réarrange rapidement à température ambiante pour donner le composé **108a**. Quand le composé **108b** est chauffé sous irradiation micro-ondes à 80°C pendant 5 min dans du benzène, ce produit se réarrange totalement pour donner le composé **108a** attendu (rendement final : 81%).

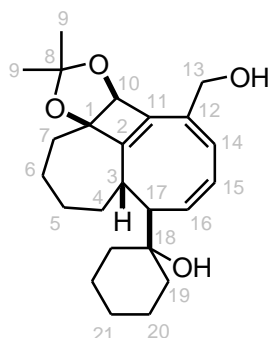
Composé 108a :

Rf = 0,20 (pentane/AcOEt 7/3). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,11 (d, $^3J = 4,0$ Hz, 1H : H-14) ; 5,97 (dd, $^3J = 11,1$ Hz, $^3J = 4,0$ Hz, 1H : H-15) ; 5,86 (m, 1H : H-16) ; 4,84 (s, 1H : H-10) ; 4,30 (s, 2H : H-13) ; 2,64 (m, 2H : H-3, H-17) ; 2,34 (m, 1H) ; 2,17-1,09 (m, 17H) ; 1,37 (s, 3H : H-9) ; 1,30 (s, 3H : H-9). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 158,3 (C-2) ; 140,9 (C-11) ; 139,9 (C-16) ; 136,4 (C-12) ; 127,2 (C-14) ; 126,6 (C-15) ; 114,7 (C-8) ; 91,0 (C-1) ; 84,3 (C-18) ; 82,2 (C-10) ; 65,0 (C-13) ; 51,2 (C-17) ; 41,7 (CH_2) ; 41,4 (C-3) ; 39,4 (CH_2) ; 36,3 (CH_2) ; 34,9 (CH_2) ; 30,2 (C-9) ; 29,4 (CH_2) ; 28,7 (C-9) ; 24,6 (CH_2) ; 24,5 (CH_2) ; 23,1 (CH_2). **RMN 2D** : COSY, NOESY, HSQC, HMBC. **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3417, 2930, 2852, 2365, 2357, 2334, 2210, 2164, 2148, 1998, 1447, 1379, 1369, 1318, 1275, 1243, 1206, 1140, 1113, 1025, 921, 841, 774, 733, 547, 418, 409. **HRMS** (ESI, ion positif) Calc. ($C_{23}H_{32}O_4Li$)⁺ 379,2456 ; trouvé 379,2452. **Tfus** = 152 °C.

Composé 108b :

Rf = 0,56 (pentane/AcOEt 7/3). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,02 (d, $^3J = 3,1$ Hz, 1H : H-16) ; 5,83 (m, 2H : H-14 et H-15) ; 4,91 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H : H-10) ; 4,5 (d, $^2J = 11,4$ Hz, 1H : H-13) ; 4,02 (t, $J = 11,4$ Hz, 1H : H-13) ; 3,49 (m, 1H : OH) ; 2,57 (m, 1H : H-3) ; 2,30 (m, 1H : H-17) ; 2,25-1,37 (m, 17H) ; 1,54 (s, 3H : H-9) ; 1,42 (s, 3H : H-9). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 159,5 (C-2) ; 141,3 (C-14) ; 138,2 (C-12) ; 133,2 (C-11) ; 127,6 (C-16) ; 123,0 (C-15) ; 114,7 (C-8) ; 89,8 (C-1) ; 83,4 (C-18) ; 82,4 (C-10) ; 68,0 (C-13) ; 55,1 (C-17) ; 50,8 (C-3) ; 42,7 (CH_2) ; 41,0 (CH_2) ; 34,8 (CH_2) ; 32,0 (CH_2) ; 30,7 (CH_2) ; 30,3 (C-9) ; 29,1 (C-9) ; 25,3 (CH_2) ; 25,0 (CH_2) ; 23,8 (CH_2). **RMN 2D** : COSY, NOESY, HSQC, HMBC. **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3691, 3675, 3614, 3587, 2987, 2361, 2340, 2014, 1982, 1967, 1949, 1560, 1507, 1457, 1394, 1242, 1066, 669. **HRMS** (ESI, ion positif) Calc. ($C_{23}H_{32}O_4Li$)⁺ 379,2456 ; trouvé 379,2451. **Tfus** = 48 °C.

109	1-[(3a<i>R</i>*,4<i>S</i>*,5<i>R</i>*,9b<i>S</i>*)-9-(hydroxyméthyl)-2,2-diméthyl-4,9b-dihydro-5<i>H</i>-3a,4-butanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-<i>d</i>][1,3]dioxol-5-yl]cyclohexanol
------------	---



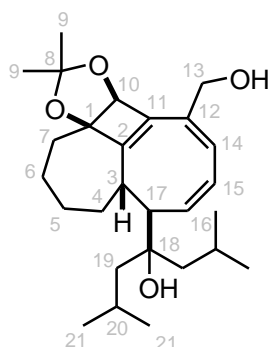
$C_{24}H_{34}O_4$
 MM = 386,52 g/mol
 Solide blanc
 R = 81%

Le composé **109** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **38**, à partir d'une solution de $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (113 mg ; 0,46 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (1,14 mL), d'une solution de $NaBH_4$ (17 mg ; 0,46 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,37 mL), et d'une solution du triényne **102** (175 mg ; 0,46 mmol ; 1 éq) et d'éthylènediamine (0,11 mL ; 1,59 mmol ; 3,5 éq) dans de l'EtOH (0,95 mL). Après 15 h d'agitation sous H_2 , traitement et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et_3N (éluant pentane/AcOEt 75/25), 142 mg (81%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide blanc.

Rf = 0,24 (pentane/AcOEt 7/3). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,10 (d, 3J = 4,0 Hz, 1H : H-14) ; 5,98 (dd, 3J = 11,3 Hz, 3J = 4,0 Hz, 1H : H-15) ; 5,75 (m, 1H : H-16) ; 4,83 (s, 1H : H-10) ; 4,28 (s, 2H : H-13) ; 2,57 (m, 3H : H-3, 1H-4, H-17) ; 2,10 (m, 1H) ; 1,97-1,07 (m, 18H) ; 1,36 (s, 3H : H-9) ; 1,29 (s, 3H : H-9). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 158,0 (C-2) ; 140,9 (C-11) ; 139,3 (C-16) ; 136,8 (C-12) ; 127,3 (C-15) ; 126,9 (C-14) ; 114,7 (C-8) ; 91,2 (C-1) ; 82,0 (C-10) ; 73,9 (C-18) ; 64,8 (C-13) ; 52,4 (C-17) ; 40,3 (C-3) ; 38,4 (2C : CH_2) ; 37,2 (CH_2) ; 35,1 (CH_2) ; 30,6 (CH_2) ; 30,2 (C-9) ; 29,8 (CH_2) ; 28,7 (C-9) ; 25,8 (CH_2) ; 24,7 (CH_2) ; 21,5 (CH_2). **RMN 2D** : COSY, NOESY, HSQC, HMBC. **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3648, 3416, 2926, 2853, 2248, 1725, 1448, 1378, 1369, 1317, 1277, 1244, 1206, 1138, 1112, 1030, 959, 922, 864, 838, 773, 734, 710, 419. **HRMS** (ESI, ion positif) Calc. $(C_{24}H_{34}O_4Li)^+$ 393,2612 ; trouvé 393,2602. **Tfus** = 87 °C.

110

4-[(3a*R,4*S**,5*R**,9*b**S**)-9-(hydroxyméthyl)-2,2-diméthyl-4,9*b*-dihydro-5*H*-3a,4-butanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-5-yl]-2,6-diméthylheptan-4-ol**



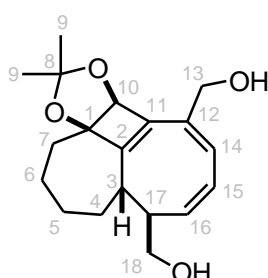
$C_{27}H_{42}O_4$
 MM = 430,62 g/mol
 Solide blanc
 R = 88%

Le composé **110** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **38** à partir d'une solution de $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (70 mg ; 0,28 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,70 mL), d'une solution de $NaBH_4$ (11 mg ; 0,28 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,23 mL), et d'une solution du triényne **103** (120 mg ; 0,28 mmol ; 1 éq) et d'éthylènediamine (0,07 mL ; 0,98 mmol ; 3,5 éq) dans de l'EtOH (0,58 mL). Après 22 h d'agitation sous H_2 , traitement et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et_3N (éluant pentane/AcOEt 8/2), 105 mg (88%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide blanc.

Rf = 0,26 (pentane/AcOEt 8/2). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,12 (d, 3J = 4,1 Hz, 1H : H-14) ; 5,96 (dd, 3J = 10,6 Hz, 3J = 4,1 Hz, 1H : H-15) ; 5,68 (t, 3J = 10,6 Hz, 1H : H-16) ; 4,84 (s, 1H : H-10) ; 4,32 (s, 2H : H-13) ; 2,78 (t, 3J = 10,6 Hz, 1H : H-17) ; 2,57 (m, 2H : H-3, 1H d'un CH_2) ;

2,17-1,18 (m, 9H) ; 1,45 (s, 1H : OH) ; 1,37 (s, 3H : H-9) ; 1,28 (s, 3H : H-9) ; 1,14 (s, 1H : OH) ; 1,00 (d, $^3J = 6,8$ Hz, 6H : H-21) ; 0,97 (d, $^3J = 6,4$ Hz, 2H : H-19) ; 0,96 (d, $^3J = 6,8$ Hz, 6H : H-21) ; 0,84 (d, $^3J = 6,7$ Hz, 2H : H-19). **RMN ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 158,3 (C-2) ; 140,8 (C-11) ; 139,4 (C-16) ; 137,5 (C-12) ; 127,6 (C-15) ; 126,8 (C-14) ; 114,8 (C-8) ; 91,3 (C-1) ; 82,1 (C-10) ; 78,7 (C-18) ; 65,1 (C-13) ; 49,7 (C-17) ; 47,8 (CH₂) ; 44,1 (CH₂) ; 40,5 (C-3) ; 36,7 (CH₂) ; 35,2 (CH₂) ; 30,3 (C-9) ; 29,7 (CH₂) ; 28,8 (C-9) ; 25,6 (C-20 ou C-21) ; 25,5 (C-20 ou C-21) ; 25,0 (C-20 ou C-21) ; 24,7 (CH₂) ; 24,6 (C-20 ou C-21) ; 23,6 (C-20 ou C-21) ; 22,8 (C-20 ou C-21). **RMN 2D** : COSY, NOESY, HSQC, HMBC. **IR** ($CHCl_3$) ν (cm⁻¹) = 3419, 2951, 2925, 2867, 2359, 1449, 1368, 1316, 1276, 1243, 1206, 1137, 1112, 1065, 1023, 997, 920, 851, 831, 774, 734, 628. **HRMS** (ESI, ion positif) Calc. (C₂₇H₄₂O₄Li)⁺ 437,3238 ; trouvé 437,3250. **Tfus** = 45 °C.

111	1-[(3a<i>R</i>*,4<i>S</i>*,5<i>R</i>*,9<i>bS</i>*)-9-(hydroxyméthyl)-2,2-diméthyl-4,9<i>b</i>-dihydro-5<i>H</i>-3a,4-butanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-<i>d</i>][1,3]dioxol-5-yl]méthanol
------------	--

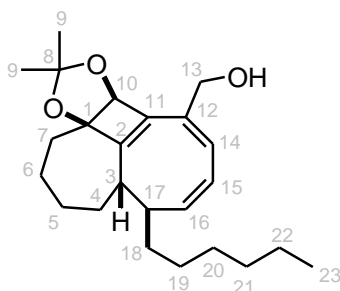


C₁₉H₂₆O₄
MM = 318,41 g/mol
Huile
R = 59%

Le composé **111** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **38**, à partir d'une solution de Ni(OAc)₂.4H₂O (43 mg ; 0,17 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,43 mL), d'une solution de NaBH₄ (6 mg ; 0,17 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,14 mL), et d'une solution du triényne **104** (55 mg ; 0,17 mmol ; 1 éq) et d'éthylènediamine (0,04 mL ; 0,60 mmol ; 3,5 éq) dans de l'EtOH (0,35 mL). Après 15 h d'agitation sous H₂, traitement et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et₃N (éluant pentane/AcOEt 55/45), 32 mg (59%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile.

Rf = 0,08 (pentane/AcOEt 6/4). **RMN 1H** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,09 (m, 2H : H-14 et H-15) ; 5,93 (m, 1H : H-16) ; 4,86 (s, 1H : H-10) ; 4,29 (d, $^3J = 3,4$ Hz, 2H : H-13) ; 3,67 (m, 2H : H-18) ; 2,68 (m, 1H : H-17) ; 2,47-1,42 (m, 11H) ; 1,38 (s, 3H : H-9) ; 1,33 (s, 3H : H-9). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 157,3 (C-2) ; 141,7 (C-11) ; 139,0 (C-16) ; 136,2 (C-12) ; 129,4 (C-15) ; 127,3 (C-14) ; 114,6 (C-8) ; 90,9 (C-1) ; 82,4 (C-10) ; 65,6 (C-13 ou C-18) ; 64,3 (C-13 ou C-18) ; 45,0 (C-17) ; 39,3 (C-3) ; 36,4 (CH₂) ; 35,3 (CH₂) ; 30,2 (CH₂) ; 29,7 (C-9) ; 29,0 (C-9) ; 25,0 (CH₂). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm⁻¹) = 3674, 3650, 3612, 3378, 2925, 2854, 1969, 1955, 1945, 1934, 1917, 1879, 1869, 1830, 1773, 1718, 1682, 1653, 1540, 1522, 1507, 1457, 1369, 1317, 1243, 1209, 1144, 1033, 859, 830, 749. **HRMS** (ESI, ion positif) Calc. (C₁₉H₂₆O₄Li)⁺ 325,1986 ; trouvé 325,1987.

112	[(3a<i>R</i>*,4<i>S</i>*,5<i>R</i>*,9<i>bS</i>*)-5-hexyl-2,2-diméthyl-4,9<i>b</i>-dihydro-5<i>H</i>-3a,4-butanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-<i>d</i>][1,3]dioxol-9-yl]méthanol
------------	--



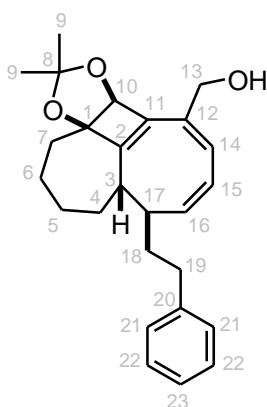
$C_{24}H_{36}O_3$
 MM = 372,54 g/mol
 Huile incolore
 R = 63%

Le composé **112** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **38**, à partir d'une solution de $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (80 mg ; 0,32 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,80 mL), d'une solution de $NaBH_4$ (12 mg ; 0,32 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,26 mL), et d'une solution du triényne **105** (120 mg ; 0,32 mmol ; 1 éq) et d'éthylènediamine (0,08 mL ; 1,12 mmol ; 3,5 éq) dans de l'EtOH (0,67 mL). Après 33 h d'agitation sous H_2 , traitement et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et_3N (éluant pentane/ Et_2O 8/2), 75 mg (63%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile incolore.

Rf = 0,15 (pentane/ Et_2O 8/2). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,06 (d, $^3J = 4,3$ Hz, 1H : H-14) ; 5,94 (dd, $^3J = 11,1$ Hz, $^3J = 4,3$ Hz, 1H : H-15) ; 5,70 (dd, $^3J = 11,1$ Hz, $^3J = 9,4$ Hz, 1H : H-16) ; 4,83 (s, 1H : H-10) ; 4,26 (s, 2H : H-13) ; 2,38-1,93 (m, 7H) ; 1,76 (m, 2H) ; 1,51-1,06 (m, 12H) ; 1,35 (s, 3H : H-9) ; 1,31 (s, 3H : H-9) ; 0,84 (t, $^3J = 6,8$ Hz, 3H : H-23). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 157,7 (C-2) ; 142,8 (C-16) ; 141,3 (C-11) ; 136,0 (C-12) ; 127,5 (C-14 ou C-15) ; 127,4 (C-14 ou C-15) ; 114,4 (C-8) ; 91,0 (C-1) ; 82,2 (C-10) ; 65,3 (C-13) ; 42,4 (C-3 ou C-17) ; 42,1 (C-3 ou C-17) ; 36,7 (CH_2) ; 35,3 (CH_2) ; 33,1 (CH_2) ; 31,9 (CH_2) ; 30,2 (C-9) ; 29,8 (CH_2) ; 29,4 (CH_2) ; 28,7 (C-9) ; 26,9 (CH_2) ; 24,9 (CH_2) ; 22,7 (CH_2) ; 14,2 (C-23). **RMN 2D** : COSY, NOESY, HSQC, HMBC. **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3448, 2924, 2853, 2160, 1448, 1378, 1368, 1316, 1278, 1244, 1210, 1174, 1141, 1114, 1055, 1029, 861, 832, 774, 748, 707. **HRMS** (ESI, ion positif) Calc. ($C_{24}H_{36}O_3Li$)⁺ 379,2820 ; trouvé 379,2811.

113

[(3aR*,4S*,5R*,9bS*)-2,2-diméthyl-5-(2-phényléthyl)-4,9b-dihydro-5H-3a,4-butanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-9-yl]méthanol



$C_{26}H_{32}O_3$
 MM = 392,53 g/mol
 Huile blanche
 R = 76%

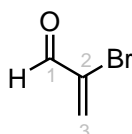
Le composé **113** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **38**, à partir d'une solution de $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (64 mg ; 0,26 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,65 mL), d'une solution de $NaBH_4$ (10 mg ; 0,26 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,21 mL), et d'une solution du triényne **106** (100 mg ; 0,26 mmol ; 1 éq) et d'éthylènediamine (0,06 mL ; 0,91 mmol ; 3,5 éq) dans de l'EtOH (0,54 mL). Après 14 h d'agitation sous H_2 , traitement et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et_3N (éluant pentane/ $AcOEt$ 9/1), 76 mg (76%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile blanche.

Rf = 0,17 (pentane/ $AcOEt$ 9/1). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,29-7,12 (m, 5H : H-21 à H-23) ; 6,11 (d, $^3J = 4,4$ Hz, 1H : H-14) ; 6,05 (dd, $^3J = 11,1$ Hz, $^3J = 4,4$ Hz, 1H : H-15) ; 5,81 (dd, $^3J = 11,1$ Hz, $^3J = 9,4$ Hz, 1H : H-16) ; 4,84 (s, 1H : H-10) ; 4,28 (d, $^3J = 5,0$ Hz, 2H : H-13) ; 2,68 (m,

1H : H-19) ; 2,40 (m, 2H : 1H-19, 1H-17) ; 2,27-1,49 (m, 12H) ; 1,38 (s, 3H : H-9) ; 1,34 (s, 3H : H-9). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 157,6 (C-2) ; 142,5 (C-20) ; 142,3 (C-16) ; 141,4 (C-11) ; 136,2 (C-12) ; 128,5 (2C : C-21 ou C-22) ; 128,4 (C-15) ; 128,1 (C-23) ; 127,4 (C-14) ; 125,8 (2C : C-21 ou C-22) ; 114,5 (C-8) ; 90,9 (C-1) ; 82,2 (C-10) ; 65,3 (C-13) ; 42,4 (C-3) ; 41,9 (C-17) ; 36,6 (CH_2) ; 35,3 (CH_2) ; 35,1 (CH_2) ; 33,4 (C-19) ; 30,2 (C-9) ; 29,7 (CH_2) ; 28,8 (C-9) ; 24,9 (CH_2). **RMN** **2D** : COSY, NOESY, HSQC, HMBC. **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) = 3460, 3025, 2924, 2852, 2365, 1727, 1603, 1496, 1454, 1378, 1368, 1316, 1278, 1244, 1210, 1174, 1140, 1112, 1077, 1032, 922, 861, 833, 775, 747, 699, 628, 511. **HRMS** (ESI, ion positif) Calc. ($\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Li}$) $^+$ 399,2507 ; trouvé 399,2498.

114

2-bromoacroléine



$\text{C}_3\text{H}_3\text{BrO}$
MM = 134,96 g/mol
Liquide jaune pâle
R = 75%

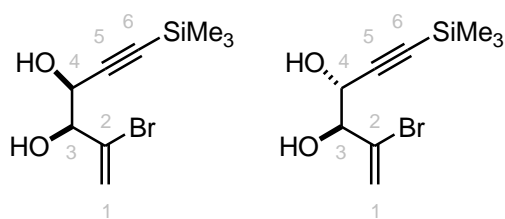
Dans un ballon bicol de 2L, sous argon, est placé l'acroléine (26,3 mL ; 374,60 mmol ; 1 éq) dans du CH_2Cl_2 (560 mL). Du Br_2 (19,2 mL ; 374,60 mmol ; 1 éq) est ajouté goutte à goutte à -78°C . La solution devient orange, et est agitée pendant 30 min à -78°C . De l' Et_3N (52 mL ; 374,60 mmol ; 1 éq) est ensuite ajoutée goutte à goutte à -78°C , un dégagement gazeux important est observé et un précipité blanc turquoise apparaît. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h. Le précipité devient blanc grisâtre. De l'eau distillée (400 mL) est alors ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (1x400 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec un mélange eau distillée/HCl 1M : 9/1 (400 mL), et avec un mélange de solution saturée de NaCl/HCl 1M : 9/1 (400 mL), puis séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées. On obtient un liquide orange. Une distillation (46°C ; 51 mBar) fournit 37,87 g (75%) d'un liquide jaune pâle. Ce composé est lacrymal et très sensible. Il doit être conservé sous argon à -20°C et doit être utilisé rapidement après sa préparation.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9,25 (s, 1H : H-1) ; 6,91 (d, $^2\text{J} = 2,2$ Hz, 1H : H-3) ; 6,89 (d, $^2\text{J} = 2,2$ Hz, 1H : H-3). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 187,7 (C-1) ; 136,6 (C-3) ; 132,5 (C-2). **IR** (FTIR, film) ν (cm^{-1}) = 1699, 1599, 1202, 953, 915.

115a

(3S*,4S*)-2-bromo-6-(triméthylsilyl)hex-1-én-5-yne-3,4-diol

115b

(3S*,4R*)-2-bromo-6-(triméthylsilyl)hex-1-én-5-yne-3,4-diol**115a anti****115b syn**

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{BrO}_2\text{Si}$
MM = 263,2 g/mol
Huiles brun orange
R = 45%
(115a/115b : 66/34)

Les composés **115a** et **115b** sont obtenus selon le même mode opératoire que pour les composés **4a** et **4b**, à partir du composé **114** (12,18 g ; 90,21 mmol ; 1 éq), de l'alcool propargylique diprotégé **2** (23,50 g ; 117,28 mmol ; 1,3 éq), de $n\text{-BuLi}$ (77 mL ; 1,36 éq ; 1,6 M dans de l'hexane) dans du THF anhydre 129 (mL), agitation à -78°C pendant 4 h, puis dans la seconde étape, à partir de PPTS (2,267 g ; 9,02 mmol ; 0,1 éq) dans du MeOH (158 mL), agitation à température ambiante pendant 15 h. Après extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/ AcOEt 92/8), 7,05 g de diol *anti* **115a** et 3,63 g de diol *syn* **115b** sont obtenus sous la forme d'huiles brun-orange. Le rapport *anti/syn* est donc de 66/34, et le rendement global est de 45%.

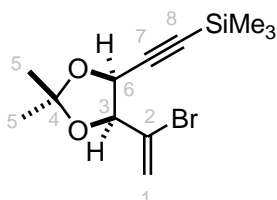
Composé 115a anti :

Rf = 0,20 (pentane/AcOEt 92/8). **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,05 (dd, ²J = 2,0 Hz, ⁴J = 1,2 Hz, 1H : H-1) ; 5,73 (dd, ²J = 2,0 Hz, ⁴J = 1,5 Hz, 1H : H-1) ; 4,68 (dd, ³J = 7,3 Hz, ³J = 5,3 Hz, 1H : H-3) ; 4,26 (dd, ³J = 6,8 Hz, ³J = 5,3 Hz, 1H : H-4) ; 2,65 (d, ³J = 6,8 Hz, 1H : OH (C-4)) ; 2,48 (d, ³J = 7,3 Hz, 1H : OH (C-3)) ; 0,17 (s, 9H : SiMe₃). **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 130,3 (C-2) ; 119,3 (C-1) ; 101,4 (C-5) ; 93,1 (C-6) ; 77,7 (C-3) ; 65,2 (C-4) ; -0,2 (3C : SiMe₃). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3377, 2959, 1630, 1407, 1250, 1082, 1052, 948, 899, 868, 842, 761, 699, 638, 603.

Composé 115b syn :

Rf = 0,12 (pentane/AcOEt 92/8). **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,07 (dd, ²J = 2,0 Hz, ⁴J = 1,0 Hz, 1H : H-1) ; 5,74 (d, ²J = 2,0 Hz, 1H : H-1) ; 4,59 (t, ³J = 4,9 Hz, 1H : H-3) ; 4,21 (t, ³J = 4,9 Hz, 1H : H-4) ; 2,72 (d, ³J = 4,9 Hz, 1H : OH (C-4)) ; 2,30 (d, ³J = 4,9 Hz, 1H : OH (C-3)) ; 0,18 (s, 9H : SiMe₃). **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 130,7 (C-2) ; 120,5 (C-1) ; 102,4 (C-5) ; 92,5 (C-6) ; 78,6 (C-3) ; 64,8 (C-4) ; -0,2 (3C : SiMe₃). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3372, 2959, 2925, 2362, 2175, 2160, 1630, 1408, 1250, 1158, 1060, 977, 901, 843, 761, 701, 589.

116	{[(4<i>S</i>*,5<i>S</i>*)-5-(1-bromovinyl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]éthynyl} (triméthyl)silane
------------	---

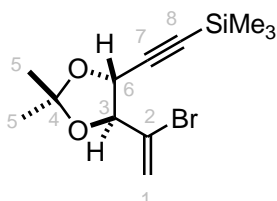


C₁₂H₁₉BrO₂Si
MM = 303,27 g/mol
Huile incolore
R = 82%

Le composé **116** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **5**, à partir du diol *anti* **115a** (200 mg ; 0,76 mmol ; 1 éq), de 2,2-diméthoxypropane (0,47 mL ; 3,80 mmol ; 5 éq) et de *p*-TsOH (14 mg ; 0,08 mmol ; 0,1 éq) dans de l'acétone (10 mL). Après 6 h de réaction, extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/Et₂O 98/2), 189 mg (82%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile incolore.

Rf = 0,41 (pentane/Et₂O 98/2). **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,10 (t, ²J = ⁴J = 1,3 Hz, 1H : H-1) ; 5,68 (t, ²J = ⁴J = 1,3 Hz, 1H : H-1) ; 4,99 (d, ³J = 6,1 Hz, 1H : H-6) ; 4,73 (dd, ³J = 6,1 Hz, ⁴J = 1,3 Hz, 1H : H-3) ; 1,61 (s, 3H : H-5) ; 1,39 (s, 3H : H-5) ; 0,15 (s, 9H : SiMe₃). **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 126,9 (C-2) ; 117,3 (C-1) ; 111,7 (C-4) ; 100,5 (C-7) ; 93,7 (C-8) ; 81,8 (C-3) ; 69,9 (C-6) ; 27,3 (C-5) ; 26,4 (C-5) ; -0,3 (3C : SiMe₃). **RMN 2D** : NOESY. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 2987, 2959, 2933, 2183, 1638, 1457, 1381, 1373, 1250, 1234, 1161, 1063, 986, 896, 858, 843, 761, 701, 673, 652, 636, 581, 503. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 287,0 et 289,0 [M+• (-Me)].

117	{[(4<i>R</i>*,5<i>S</i>*)-5-(1-bromovinyl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]éthynyl} (triméthyl)silane
------------	---



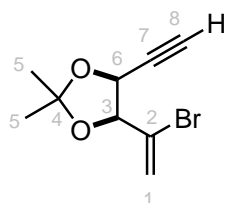
C₁₂H₁₉BrO₂Si
MM = 303,27 g/mol
Huile incolore
R = 70%

Le composé **117** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **5**, à partir du diol *syn* **115b** (70 mg ; 0,27 mmol ; 1 éq), de 2,2-diméthoxypropane (0,16 mL ; 1,33 mmol ; 5 éq) et de *p*-TsOH (5 mg ; 0,03 mmol ; 0,1 éq) dans de l'acétone (3,4 mL). Après 15 h de réaction, extraction et

purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/Et₂O 98/2), 57 mg (70%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile incolore.

Rf = 0,41 (pentane/Et₂O 98/2). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,08 (d, ²J = 1,7 Hz, 1H : H-1) ; 5,69 (d, ²J = 1,7 Hz, 1H : H-1) ; 4,60 (d, ³J = 7,2 Hz, 1H : H-6) ; 4,48 (d, ³J = 7,2 Hz, 1H : H-3) ; 1,52 (s, 3H : H-5) ; 1,48 (s, 3H : H-5) ; 0,17 (s, 9H : SiMe₃). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 129,4 (C-2) ; 120,3 (C-1) ; 111,9 (C-4) ; 101,2 (C-7) ; 92,8 (C-8) ; 84,9 (C-3) ; 70,7 (C-6) ; 26,8 (2C : C-5) ; -0,2 (3C : SiMe₃). **RMN** **2D** : NOESY. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 2989, 2961, 2899, 1971, 1630, 1374, 1250, 1212, 1164, 1099, 1058, 996, 902, 844, 761, 701, 642, 520. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 287,0 et 289,0 [M+· (-Me)].

118	(4<i>S</i>*,5<i>S</i>*)-4-(1-bromovinyl)-5-éthynyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane
------------	--

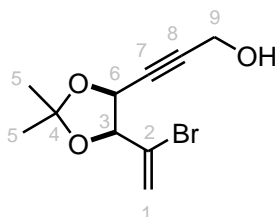


C₉H₁₁BrO₂
MM = 231,09 g/mol
Huile incolore
R = 74%

Le composé **118** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **21**, à partir du diol **116** (182 mg ; 0,60 mmol ; 1 éq) et de K₂CO₃ (83 mg ; 0,60 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (3 mL). Après 30 min de réaction, extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/Et₂O 99/1), 103 mg (74%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile incolore.

Rf = 0,28 (pentane/Et₂O 98/2). **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,15 (t, J = 1,7 Hz, 1H : H-1) ; 5,72 (dd, ²J = 1,7 Hz, ⁴J = 1,4 Hz, 1H : H-1) ; 5,02 (dd, ³J = 6,0 Hz, ⁴J = 2,2 Hz, 1H : H-6) ; 4,76 (dt, ³J = 6,0 Hz, ⁴J = 1,4 Hz, 1H : H-3) ; 2,53 (d, ⁴J = 2,2 Hz, 1H : H-8) ; 1,61 (s, 3H : H-5) ; 1,40 (s, 3H : H-5). **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 126,0 (C-2) ; 117,6 (C-1) ; 112,0 (C-4) ; 81,5 (C-3) ; 78,9 (C-8) ; 76,4 (C-7) ; 69,5 (C-6) ; 27,4 (C-5) ; 26,4 (C-5). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3296, 2988, 2938, 2872, 2358, 2191, 2030, 2021, 1639, 1454, 1382, 1374, 1289, 1234, 1161, 1060, 971, 901, 862, 781, 668, 567, 413.

119	3-[(4<i>S</i>*,5<i>S</i>*)-5-(1-bromovinyl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]prop-2-yn-1-ol
------------	--

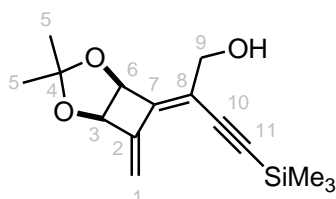


C₁₀H₁₃BrO₃
MM = 261,11 g/mol
Liquide incolore
R = 62%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **22** : à partir de l'alcyne vrai **118** (96 mg ; 0,42 mmol ; 1 éq), de *n*-BuLi (0,29 mL ; 0,46 mmol ; 1,1 éq ; 1,6 M dans l'hexane) et de paraformaldéhyde (23 mg ; 0,71 mmol ; 1,7 éq) dans du THF anhydre (3,5 mL). Après 5 h de réaction, extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/Et₂O 8/2), 68 mg (62%) de composé sont obtenus sous la forme d'un liquide incolore.

Rf = 0,20 (pentane/Et₂O 8/2). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,10 (s, 1H : H-1) ; 5,69 (s, 1H : H-1) ; 5,04 (d, ³J = 6,2 Hz, 1H : H-6) ; 4,73 (d, ³J = 6,2 Hz, 1H : H-3) ; 4,27 (s, 2H : H-19) ; 2,14 (s l, 1H : OH) ; 1,58 (s, 3H : H-5) ; 1,37 (s, 3H : H-5). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 126,7 (C-2) ; 117,8 (C-1) ; 111,7 (C-4) ; 86,8 (C-7) ; 81,5 (C-3) ; 80,7 (C-8) ; 69,5 (C-6) ; 51,0 (C-9) ; 27,4 (C-5) ; 26,2 (C-5).

120	(2Z)-2-[(1R*,5S*)-3,3-diméthyl-7-méthylène-2,4-dioxabicyclo[3.2.0]hept-6-ylidène]-4-(triméthylsilyl)but-3-yn-1-ol
------------	--

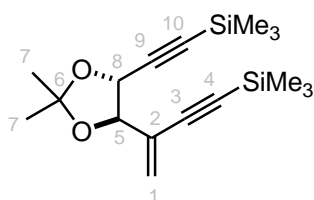


$C_{15}H_{22}O_3Si$
 MM = 278,42 g/mol
 Huile
 R = 24%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **7** : à partir du composé **119** (65 mg ; 0,25 mmol ; 1 éq), de l'acétylène-stannane silylé **30** (145 mg ; 0,37 mmol ; 1,5 éq) et de $Pd(PPh_3)_4$ (29 mg ; 0,03 mmol ; 0,1 éq) dans du benzène (1 mL), sous irradiation micro-ondes pendant 15 min à 110 °C. Après chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% de Et_3N (pentane/ Et_2O 9/1), 17 mg (24%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile.

Rf = 0,24 (heptane/ Et_2O 6/4). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5,94 (s, 1H : H-1) ; 5,43 (s, 1H : H-1) ; 5,26 (d, 3J = 6,2 Hz, 1H : H-3 ou H-6) ; 5,06 (d, 3J = 6,2 Hz, 1H : H-3 ou H-6) ; 4,28 (m, 2H : H-9) ; 1,50 (s, 3H : H-5) ; 1,39 (s, 3H : H-5) ; 1,42 (s, 1H : OH) ; 0,22 (s, 9H : $SiMe_3$). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3453, 2956, 2924, 2870, 2855, 2360, 2342, 2144, 1732, 1458, 1379, 1313, 1249, 1206, 1144, 1097, 1062, 918, 843, 760, 722, 698, 669, 647, 405.

121	({(4R*,5R*)-2,2-diméthyl-5-[1-méthylène-3-(triméthylsilyl)prop-2-ynyl]-1,3-dioxolan-4-yl}éthynyl)(triméthyl)silane
------------	---

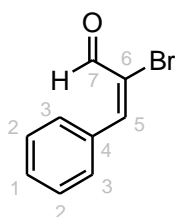
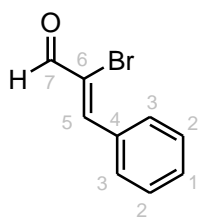


$C_{17}H_{28}O_2Si_2$
 MM = 320,57 g/mol
 Huile jaune
 R = 58%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **7** : à partir du composé **117** (130 mg ; 0,43 mmol ; 1 éq), de l'acétylène-stannane silylé **30** (249 mg ; 0,64 mmol ; 1,5 éq) et de $Pd(PPh_3)_4$ (50 mg ; 0,04 mmol ; 0,1 éq) dans du benzène (1,72 mL), sous irradiation micro-ondes pendant 15 min à 130 °C. Après chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% de Et_3N (pentane/ Et_2O 99/1), 80 mg (58%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile jaune.

Rf = 0,22 (pentane/ Et_2O 99/1). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5,65 (s, 1H : H-1) ; 5,63 (s, 1H : H-1) ; 4,65 (d, 3J = 7,7 Hz, 1H : H-8) ; 4,39 (d, 3J = 7,7 Hz, 1H : H-5) ; 1,51 (s, 3H : H-7) ; 1,46 (s, 3H : H-7) ; 0,20 (s, 9H : $SiMe_3$) ; 0,17 (s, 9H : $SiMe_3$). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 128,4 (C-2) ; 125,6 (C-1) ; 111,1 (C-6) ; 101,3 (C-3 ou C-4 ou C-9 ou C-10) ; 101,2 (C-3 ou C-4 ou C-9 ou C-10) ; 97,4 (C-3 ou C-4 ou C-9 ou C-10) ; 92,2 (C-3 ou C-4 ou C-9 ou C-10) ; 84,1 (C-5) ; 70,4 (C-8) ; 26,8 (2C : C-7) ; -0,07 (3C : $SiMe_3$) ; -0,13 (3C : $SiMe_3$). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 2988, 2960, 2359, 2146, 1614, 1456, 1373, 1249, 1213, 1163, 1057, 977, 898, 837, 759, 699, 650, 616, 584, 505. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 305,2 [M^+ (-Me)].

122a	(2E)-2-bromo-3-phénylacryladéhyde
122b	(2Z)-2-bromo-3-phénylacryladéhyde

**(E) 122a****(Z) 122b**

C_9H_7BrO
 MM = 211,06 g/mol
 Solides jaunes
 R = 84%
 (**122a/122b** : 1/1)

Ces composés sont obtenus selon un mode opératoire similaire à celui décrit pour le composé **3** : à partir du *trans* cinnamaldéhyde (8 mL ; 63,56 mmol ; 1 éq) dans du CH_2Cl_2 anhydre (25 mL), de Br_2 (3,3 mL ; 63,56 mmol ; 1 éq) dans du CH_2Cl_2 anhydre (40 mL) et de Et_3N (8,9 mL ; 63,56 mmol ; 1 éq). L'addition de Et_3N doit être rapide et dure moins de 5 min. Après 25 min d'agitation à 0 °C, extraction et chromatographie sur colonne de silice (heptane/ Et_2O 97/3), 5,38 g de composé **122a** (41%) et 6,0 g de composé **122b** (43%) sont isolés sous la forme de solides jaunes. Le rendement global est de 84% et le rapport **122a/122b** est environ de 1/1. L'isomère cinétique (*E*) **122a** doit être conservé à -20 °C et rapidement engagé dans la réaction suivante, car il s'isomérise en quelques heures vers le produit thermodynamique (*Z*) **122b**.

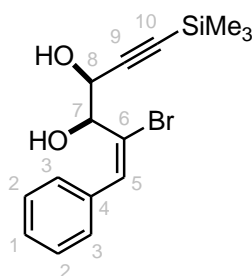
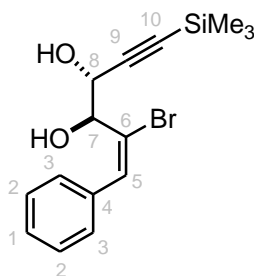
Composé (*E*) 122a :

Rf = 0,18 (heptane/ Et_2O 97/3). **RMN 1H** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 9,54 (s, 1H : H-7) ; 8,28 (s, 1H : H-5) ; 7,48-7,33 (m, 5H : H-1 à H-3). **RMN ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 184,1 (C-7) ; 150,4 (C-5) ; 133,3 (C-4) ; 130,3 (C-1 ou C-2 ou C-3) ; 129,6 (2C : C-1 ou C-2 ou C-3) ; 128,8 (2C : C-1 ou C-2 ou C-3) ; 126,1 (C-6). **RMN 2D** : NOESY. **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3024, 2853, 2360, 2342, 1746, 1674, 1588, 1568, 1492, 1446, 1381, 1330, 1312, 1206, 1159, 1081, 1061, 1001, 926, 887, 824, 758, 699, 609, 546, 489, 419, 402. **SM** (ESI, ionisation positive 90 eV) Calc. (C_9H_7OBrNa)⁺ : 234,05 ; trouvé 234,12.

Composé (*Z*) 122b :

Rf = 0,09 (heptane/ Et_2O 97/3). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 9,36 (s, 1H : H-7) ; 8,03 (d, 3J = 6,8 Hz, 2H : H-3) ; 7,91 (s, 1H : H-5) ; 7,53-7,49 (m, 3H : H-1 et H-2). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 187,2 (C-7) ; 149,3 (C-5) ; 133,8 (C-4) ; 131,7 (C-1 ou C-2 ou C-3) ; 131,1 (2C : C-1 ou C-2 ou C-3) ; 128,9 (2C : C-1 ou C-2 ou C-3) ; 124,4 (C-6). **SM** (ESI, ionisation positive 90 eV) Calc. (C_9H_7OBrNa)⁺ : 234,05 ; trouvé 234,11.

123a	(1<i>E</i>,3<i>S</i>*,4<i>S</i>*)-2-bromo-1-phényl-6-(triméthylsilyl)hex-1-én-5-yne-3,4-diol
123b	(1<i>E</i>,3<i>S</i>*,4<i>R</i>*)-2-bromo-1-phényl-6-(triméthylsilyl)hex-1-én-5-yne-3,4-diol

**123a anti****123b syn**

$C_{15}H_{19}BrO_2Si$
 MM = 339,30 g/mol
 Huiles marron
 R = 84%
 (**123a/123b** : 60/40)

Les composés **123a** et **123b** sont obtenus selon le même mode opératoire que pour les composés **4a** et **4b**, à partir du composé (*E*) **122a** (2,0 g ; 9,5 mmol ; 1 éq) dans du THF anhydre (15 mL), de l'alcool propargylique diprotégé **2** (2,55 g ; 12,6 mmol ; 1,3 éq) dans du THF anhydre (10 mL), de *n*-BuLi (8,4 mL ; 16,56 mmol ; 1,38 éq ; 1,54 M dans de l'hexane), agitation à -78 °C puis température ambiante pendant 30 min, puis dans la seconde étape, à partir de PPTS (239 mg ; 0,95 mmol ; 0,1 éq) dans du MeOH (60 mL), puis agitation à température ambiante pendant 1 h. Après extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane/ $AcOEt$ 95/5 à 80/20), 1,63 g de

diol *anti* **123a** et 1,06 g de diol *syn* **123b** sont obtenus sous la forme d'huiles marron. Le rapport *anti/syn* est donc de 60/40, et le rendement global est de 84%.

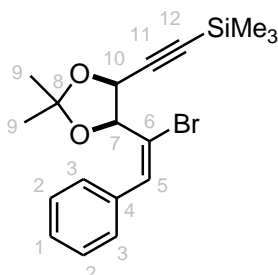
Composé 123a anti :

Rf = 0,41 (pentane/AcOEt 9/1). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,36-7,34 (m, 6H : H-1 à H-3, H-5) ; 4,62 (s l, 2H : H-7 et H-8) ; 1,52 (s l, 2H : OH) ; 0,19 (s, 9H : SiMe₃). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 137,3 (C-5) ; 135,9 (C-4) ; 129,1 et 128,9 et 128,4 (5 C_{arom}) ; 127,5 (C-6) ; 102,7 (C-9) ; 93,3 (C-10) ; 73,4 (C-7) ; 66,7 (C-8) ; -0,5 (3C : SiMe₃). **IR** (FTIR) ν (cm⁻¹) = 3602, 3392, 3026, 2812, 2105, 1905, 1596, 1421, 1405, 1320, 1149, 1109, 985, 854, 734, 629. **SM** (ESI, ionisation positive 180 eV) Calc. (C₁₅H₁₉BrO₂SiNa)⁺ : 361,02 ; trouvé 361,06.

Composé 123b syn :

Rf = 0,10 (pentane/AcOEt 9/1). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,44-7,33 (m, 6H : H-1 à H-3, H-5) ; 4,71 (d, ³J = 8,5 Hz, 1H : H-7) ; 4,65 (d, ³J = 8,5 Hz, 1H : H-8) ; 1,79 (s l, 2H : OH) ; 0,18 (s, 9H : SiMe₃). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 137,2 (C-5) ; 135,0 (C-4) ; 128,2 et 127,9 et 127,61 (5 C_{arom}) ; 127,60 (C-6) ; 103,2 (C-9) ; 92,0 (C-10) ; 71,3 (C-7) ; 65,0 (C-8) ; -0,1 (3C : SiMe₃). **IR** (FTIR) ν (cm⁻¹) = 3620, 3379, 3021, 2789, 2099, 1902, 1593, 1420, 1320, 1149, 1109, 925, 821, 751, 629. **SM** (ESI, ionisation positive 180 eV) Calc. (C₁₅H₁₉BrO₂SiNa)⁺ : 361,02 ; trouvé 361,06.

124 **{(4*S**,5*S**)-5-[(*E*)-1-bromo-2-phénylviny]-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl} éthynyl(triméthyl)silane**

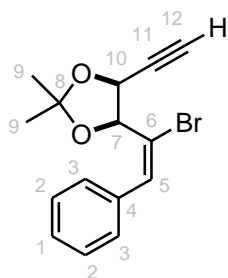


C₁₈H₂₃BrO₂Si
MM = 379,36 g/mol
Solide blanc
R = 84%

Le composé **124** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **5**, à partir du diol *anti* **123a** (300 mg ; 0,88 mmol ; 1 éq), de 2,2-diméthoxypropane (2,7 mL ; 22,0 mmol ; 25 éq) et de *p*-TsOH (17 mg ; 0,09 mmol ; 0,1 éq) dans de l'acétone (11 mL). Après 5 h de réaction, extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/Et₂O 99/1), 281 mg (84%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide blanc.

Rf = 0,26 (pentane/Et₂O 98/2). **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,40-7,17 (m, 6H : H-1 à H-3, H-5) ; 5,07 (d, ³J = 7,6 Hz, 1H : H-7) ; 5,02 (d, ³J = 7,6 Hz, 1H : H-10) ; 1,69 (s, 3H : H-9) ; 1,30 (s, 3H : H-9) ; 0,18 (s, 9H : SiMe₃). **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 136,2 (C-5) ; 128,62 et 128,56 et 128,0 (6C_{arom}) ; 126,8 (C-6) ; 111,2 (C-8) ; 99,2 (C-11) ; 95,1 (C-12) ; 76,3 (C-7) ; 70,0 (C-10) ; 26,2 (C-9) ; 25,1 (C-9) ; -0,3 (3C : SiMe₃). **RMN 2D** : NOESY. **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 2959, 2374, 2326, 2085, 1622, 1493, 1445, 1380, 1337, 1250, 1211, 1161, 1106, 1052, 1020, 877, 844, 754, 700, 654, 557, 515, 487, 457, 440, 421. **MS** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 378,1 et 380,1 [M+•]. **Tfus** = 86 °C.

125 **(4*S**,5*S**)-4-[(*E*)-1-bromo-2-phénylviny]-5-éthynyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane**



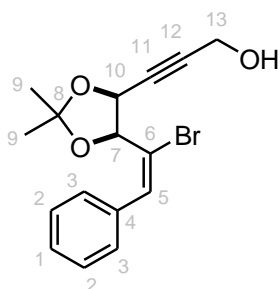
$C_{15}H_{15}BrO_2$
 MM = 307,18 g/mol
 Solide beige
 Quantitatif

Le composé **125** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **21**, à partir du diol **124** (1,75 g ; 4,61 mmol ; 1 éq) et de K_2CO_3 (638 mg ; 4,61 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (23 mL). Après 30 min de réaction et extraction, 1,416 g (quantitatif) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide beige, et utilisés sans purification.

Rf = 0,34 (heptane/AcOEt 9/1). **RMN** 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,36-7,16 (m, 6H : H-1 à H-3, H-5) ; 5,11 (d, 3J = 7,3 Hz, 1H : H-7) ; 5,04 (dd, 3J = 7,3 Hz, 4J = 2,1 Hz, 1H : H-10) ; 2,68 (d, 4J = 2,1 Hz, 1H : H-12) ; 1,70 (s, 3H : H-9) ; 1,32 (s, 3H : H-9). **RMN** ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 136,5 (C-5) ; 135,7 (C-4) ; 128,5 et 128,4 et 128,0 (5 C_{arom}) ; 126,1 (C-6) ; 111,1 (C-8) ; 77,8 (C-11) ; 77,7 (C-12) ; 75,7 (C-7) ; 69,3 (C-10) ; 26,0 (C-9) ; 24,9 (C-9). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3288, 2987, 2936, 2357, 2125, 1624, 1575, 1493, 1445, 1380, 1293, 1255, 1212, 1161, 1098, 1075, 1051, 1013, 966, 923, 876, 806, 778, 753, 700, 584, 556, 514. **MS** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 306,0 et 308,0 [M^{+}]. **Tfus** = 100 °C.

126

3-{(4S*,5S*)-5-[(E)-1-bromo-2-phénylvinyl]-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl}prop-2-yn-1-ol



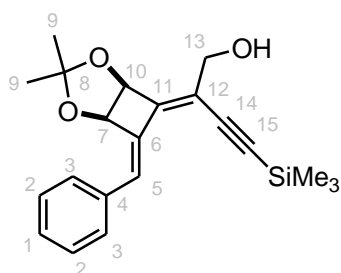
$C_{16}H_{17}BrO_3$
 MM = 337,21 g/mol
 Huile jaune
 R = 80%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **22** : à partir de l'alkyne vrai **125** (1,440 g ; 4,69 mmol ; 1 éq), de *n*-BuLi (3,35 mL ; 5,16 mmol ; 1,1 éq ; 1,54 M dans l'hexane) et de paraformaldéhyde (222 mg ; 7,04 mmol ; 1,5 éq) dans du THF anhydre (39 mL). Après 5 h de réaction, extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/Et₂O 8/2), 1,279 g (80%) de composé sont obtenus sous la forme d'une huile jaune.

Rf = 0,10 (pentane/Et₂O 8/2). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,37-7,16 (m, 6H : H-1 à H-3, H-5) ; 5,09 (d, 3J = 1,6 Hz, 1H : H-7) ; 5,06 (d, 3J = 1,6 Hz, 1H : H-10) ; 4,35 (s, 2H : H-13) ; 1,69 (s l, 4H : H-9 et OH) ; 1,32 (s, 3H : H-9). **RMN** ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 136,8 (C-5) ; 135,8 (C-4) ; 128,6 et 128,5 et 128,1 (5 C_{arom}) ; 126,2 (C-6) ; 111,0 (C-8) ; 87,6 (C-12) ; 79,8 (C-11) ; 75,8 (C-7) ; 69,5 (C-10) ; 51,1 (C-13) ; 26,1 (C-9) ; 25,0 (C-9). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3431, 2987, 2933, 2861, 2363, 1975, 1956, 1699, 1623, 1493, 1456, 1446, 1381, 1294, 1255, 1212, 1161, 1094, 1077, 1050, 1017, 968, 914, 878, 752, 701, 556, 515. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 336,1 et 338,1 [M^{+}].

127

(2Z)-2-[(1R*,5S*,7Z)-7-benzylidène-3,3-diméthyl-2,4-dioxabicyclo[3.2.0]hept-6-ylidène]-4-(triméthylsilyl)but-3-yn-1-ol

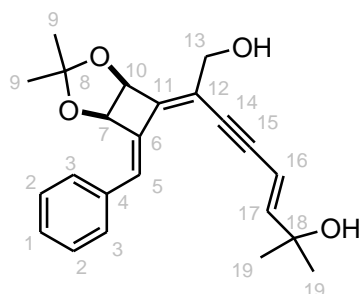


$C_{21}H_{26}O_3Si$
 MM = 354,51 g/mol
 Solide orange
 R = 60%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **7** : à partir du composé **126** (75 mg ; 0,22 mmol ; 1 éq), de l'acétylène stannane silylé **30** (129 mg ; 0,33 mmol ; 1,5 éq) et de $Pd(PPh_3)_4$ (25 mg ; 0,02 mmol ; 0,1 éq) dans du benzène (2,2 mL), sous irradiation micro-ondes pendant 15 min à 130 °C. Après chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% de Et_3N (pentane/ Et_2O 75/25), 47 mg (60%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide orange.

Rf = 0,11 (pentane/ Et_2O 75/25). **RMN 1H** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,58 (d, 3J = 7,4 Hz, 2H : H-3) ; 7,47 (s, 1H : H-5) ; 7,37 (m, 3H : H-1 et H-2) ; 5,33 (s, 2H : H-7 et H-10) ; 4,32 (m, 2H : H-13) ; 2,13 (m, 1H : OH) ; 1,55 (s, 3H : H-9) ; 1,47 (s, 3H : H-9) ; 0,29 (s, 9H : $SiMe_3$). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 148,7 (C-11) ; 139,9 (C-6) ; 136,2 (C-4) ; 129,3 et 129,0 et 129,0 et 128,6 (6C : $5C_{arom}$ et C-5) ; 118,1 (C-12) ; 115,4 (C-8) ; 106,1 (C-14) ; 103,0 (C-15) ; 80,0 (C-7 ou C-10) ; 78,9 (C-7 ou C-10) ; 63,2 (C-13) ; 28,6 (C-9) ; 27,8 (C-9) ; 0,1 (3C : $SiMe_3$). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3734, 3422, 2956, 2338, 2157, 2131, 2025, 2014, 1628, 1496, 1449, 1381, 1372, 1251, 1208, 1148, 1120, 1091, 1061, 1016, 919, 844, 757, 692, 641, 562, 418. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 354,2 [M^{+}]. **Tfus** = 124 °C.

128	(2Z,5E)-2-[(1R*,5S*,7Z)-7-benzylidène-3,3-diméthyl-2,4-dioxabicyclo[3.2.0]hept-6-ylidène]-7-méthyl-oct-5-én-3-yne-1,7-diol
------------	---



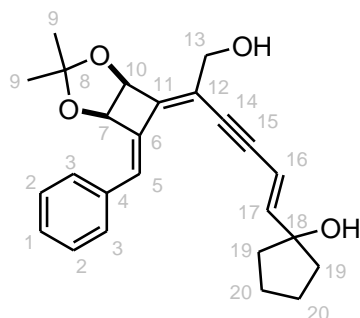
$C_{23}H_{26}O_4$
 MM = 366,45 g/mol
 Solide orange
 R = 79%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **33** : tout d'abord à partir du composé **127** (150 mg ; 0,42 mmol ; 1 éq), de K_2CO_3 (58 mg ; 0,42 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (2,1 mL). Après 30 min d'agitation sous argon et extraction, l'alcyne vrai obtenu est mis à réagir avec l'iodure de vinyle **34** (107 mg ; 0,50 mmol ; 1,2 éq), du $Pd(PPh_3)_4$ (24 mg ; 0,02 mmol ; 0,05 éq), du CuI (12 mg ; 0,06 mmol ; 0,15 éq), dans un mélange MeCN/ Et_3N 8/2 (5,3 mL), pendant 1 h sous argon à température ambiante. De l'éthanolamine (40 μL ; 0,60 mmol ; 10 éq/ CuI) est ajouté et le mélange réactionnel est alors agité pendant 1 h. Après extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% de Et_3N (éluant pentane/ $AcOEt$ 6/4), 121 mg (79%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide orange.

Rf = 0,14 (pentane/ $AcOEt$ 6/4). **RMN 1H** (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm) = 7,59 (d, 3J = 7,9 Hz, 2H : H-3) ; 7,39-7,29 (m, 4H : H-1, H-2 et H-5) ; 6,41 (d, 3J = 15,9 Hz, 1H : H-17) ; 6,04 (d, 3J = 15,9 Hz, 1H : H-16) ; 5,33 (d, 3J = 5,8 Hz, 1H : H-7 ou H-10) ; 5,30 (d, 3J = 5,8 Hz, 1H : H-7 ou H-10) ; 4,30 (d, 2J = 12,8 Hz, 1H : H-13) ; 4,17 (d, 2J = 12,8 Hz, 1H : H-13) ; 1,50 (s, 3H : H-9) ; 1,43 (s, 3H : H-9) ; 1,34 (s, 6H : H-19). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm) = 153,1 (C-17) ; 148,1 (C-11) ; 141,8 (C-6) ; 137,3 (C-4) ; 129,9 et 129,8 et 129,4 et 129,3 (6 C : $5C_{arom}$ et C-5) ; 120,0 (C-12) ; 116,1 (C-8) ; 107,6 (C-16) ; 99,2 (C-14) ; 89,7 (C-15) ; 80,6 (C-7 ou C-10) ; 79,8 (C-7 ou C-10) ; 71,5 (C-18) ; 62,5 (C-13) ; 29,5 (2C : C-19) ; 28,7 (C-9) ; 27,9 (C-9). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3379, 2973, 2926,

2855, 1449, 1372, 1255, 1206, 1149, 1130, 1105, 1065, 1028, 958, 758, 694. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 366,2 [M⁺]. **Tfus** = 146 °C.

129 **1-{(1E,5Z)-5-[(1R*,5S*,7Z)-7-benzylidène-3,3-diméthyl-2,4-dioxabicyclo [3.2.0]hept-6-ylidène]-6-hydroxyhex-1-én-3-ynyl}cyclopentanol**

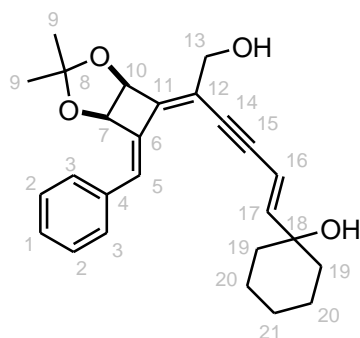


$C_{25}H_{28}O_4$
MM = 392,49 g/mol
Solide brun
R = 76%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **33** : tout d'abord à partir du composé **127** (150 mg ; 0,42 mmol ; 1 éq), de K_2CO_3 (58 mg ; 0,42 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (2,1 mL). Après 1 h d'agitation sous argon et extraction, l'alcyne vrai obtenu est mis à réagir avec l'iodure de vinyle **47** (119 mg ; 0,50 mmol ; 1,2 éq), du $Pd(PPh_3)_4$ (24 mg ; 0,02 mmol ; 0,05 éq), du CuI (12 mg ; 0,06 mmol ; 0,15 éq), dans un mélange MeCN/ Et_3N 8/2 (5,3 mL), pendant 25 min sous argon à température ambiante. De l'éthanolamine (40 μ L ; 0,60 mmol ; 10 éq/CuI) est ajouté et le mélange réactionnel est alors agité pendant 1 h. Après extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% de Et_3N (éluant pentane/AcOEt 7/3), 126 mg (76%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide brun.

Rf = 0,16 (pentane/AcOEt 7/3). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,60 (d, 3J = 7,1 Hz, 2H : H-3) ; 7,42-7,26 (m, 4H : H-1, H-2 et H-5) ; 6,42 (d, 3J = 15,8 Hz, 1H : H-17) ; 6,11 (d, 3J = 15,8 Hz, 1H : H-16) ; 5,34 (s l, 2H : H-7 et H-10) ; 4,38 (d, 2J = 13,3 Hz, 1H : H-13) ; 4,31 (d, 2J = 13,3 Hz, 1H : H-13) ; 2,19-1,23 (m, 10H : H-19, H-20 et 2OH) ; 1,54 (s, 3H : H-9) ; 1,48 (s, 3H : H-9). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 150,7 (C-17) ; 147,1 (C-11) ; 140,1 (C-6) ; 136,1 (C-4) ; 128,9 et 128,8 et 128,7 et 128,4 (6 C : 5 C_{arom} et C-5) ; 118,5 (C-12) ; 115,2 (C-8) ; 107,1 (C-16) ; 98,6 (C-14) ; 88,6 (C-15) ; 82,2 (C-18) ; 79,7 (C-7 ou C-10) ; 78,7 (C-7 ou C-10) ; 63,0 (C-13) ; 40,7 (2C : C-19) ; 28,6 (C-9) ; 27,8 (C-9) ; 23,9 (2C : C-20). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3734, 3671, 3641, 3630, 3589, 3579, 3568, 3548, 3537, 3513, 3429, 2933, 2871, 2037, 2028, 2017, 1976, 1449, 1372, 1302, 1255, 1206, 1132, 1064, 958, 822, 758, 692, 407. **Tfus** = 93 °C.

130 **1-{(1E,5Z)-5-[(1R*,5S*,7Z)-7-benzylidène-3,3-diméthyl-2,4-dioxabicyclo [3.2.0]hept-6-ylidène]-6-hydroxyhex-1-én-3-ynyl}cyclohexanol**



$C_{26}H_{30}O_4$
MM = 406,51 g/mol
Solide jaune orange
R = 74%

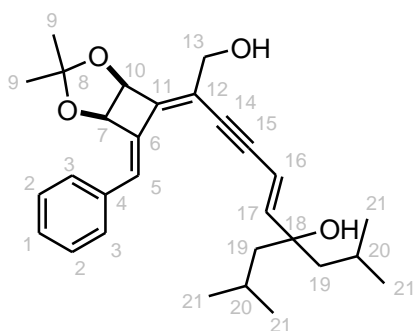
Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **33** : tout d'abord à partir du composé **127** (140 mg ; 0,39 mmol ; 1 éq), de K_2CO_3 (55 mg ; 0,39 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (2 mL). Après 30 min d'agitation sous argon et extraction, l'alcyne vrai obtenu est mis à réagir avec

l'iodure de vinyle **49** (118 mg ; 0,47 mmol ; 1,2 éq), du Pd(PPh₃)₄ (23 mg ; 0,02 mmol ; 0,05 éq), du CuI (11 mg ; 0,06 mmol ; 0,15 éq), dans un mélange MeCN/Et₃N 8/2 (4,9 mL), pendant 30 min sous argon à température ambiante. De l'éthanolamine (40 µL ; 0,59 mmol ; 10 éq/CuI) est ajouté et le mélange réactionnel est alors agité pendant 1 h. Après extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% de Et₃N (éluant pentane/AcOEt 6/4), 117 mg (74%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide jaune orange.

Rf = 0,24 (pentane/AcOEt 6/4). **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,60 (d, ³J = 7,3 Hz, 2H : H-3) ; 7,42-7,29 (m, 4H : H-1, H-2 et H-5) ; 6,40 (d, ³J = 15,9 Hz, 1H : H-17) ; 6,07 (d, ³J = 15,9 Hz, 1H : H-16) ; 5,33 (s, 2H : H-7 et H-10) ; 4,35 (m, 2H : H-13) ; 2,18 (m, 1H : OH) ; 1,60 (m, 11H : H-19 à H-21, OH) ; 1,54 (s, 3H : H-9) ; 1,48 (s, 3H : H-9). **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 151,7 (C-17) ; 147,2 (C-11) ; 140,1 (C-6) ; 136,1 (C-4) ; 128,92 et 128,85 et 128,4 (6 C : 5 C_{arom} et C-5) ; 118,5 (C-12) ; 115,2 (C-8) ; 107,4 (C-16) ; 98,6 (C-14) ; 88,7 (C-15) ; 79,8 (C-7 ou C-10) ; 78,7 (C-7 ou C-10) ; 72,1 (C-18) ; 63,0 (C-13) ; 37,6 (2C : C-19) ; 28,6 (C-9) ; 27,8 (C-9) ; 25,3 (C-21) ; 21,8 (2C : C-20). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3734, 3420, 2933, 2856, 2359, 2342, 2162, 2024, 2014, 2002, 1979, 1972, 1960, 1573, 1448, 1372, 1304, 1254, 1206, 1148, 1132, 1063, 957, 823, 758, 693, 669, 403. **Tfus** = 76 °C.

131

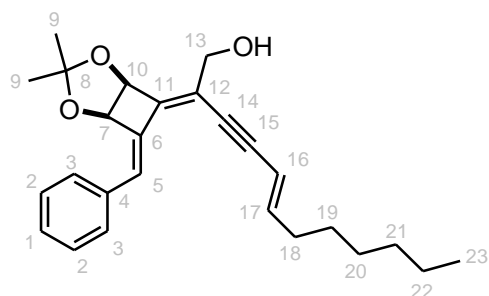
(2Z,5E)-2-[(1R*,5S*,7Z)-7-benzylidène-3,3-diméthyl-2,4-dioxabicyclo[3.2.0]hept-6-ylidène]-7-isobutyl-9-méthyldec-5-én-3-yne-1,7-diol



C₂₉H₃₈O₄
MM = 450,61 g/mol
Huile orange
R = 70%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **33** : tout d'abord à partir du composé **127** (150 mg ; 0,42 mmol ; 1 éq), de K₂CO₃ (58 mg ; 0,42 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (2,1 mL). Après 1 h 10 d'agitation sous argon et extraction, l'alcyne vrai obtenu est mis à réagir avec l'iodure de vinyle **51** (148 mg ; 0,50 mmol ; 1,2 éq), du Pd(PPh₃)₄ (24 mg ; 0,02 mmol ; 0,05 éq), du CuI (12 mg ; 0,06 mmol ; 0,15 éq), dans un mélange MeCN/Et₃N 8/2 (5,3 mL), pendant 30 min sous argon à température ambiante. De l'éthanolamine (40 µL ; 0,60 mmol ; 10 éq/CuI) est ajouté et le mélange réactionnel est alors agité pendant 1 h. Après extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% de Et₃N (éluant pentane/AcOEt 8/2), 132 mg (70%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile orange.

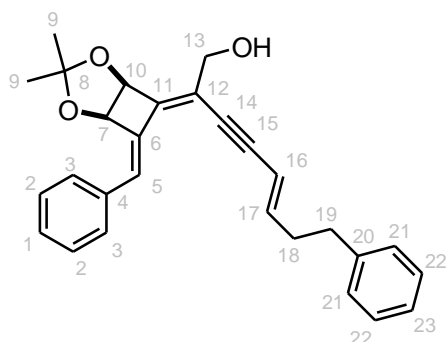
Rf = 0,23 (pentane/AcOEt 8/2). **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,62 (d, ³J = 7,6 Hz, 2H : H-3) ; 7,40-7,29 (m, 4H : H-1, H-2 et H-5) ; 6,26 (d, ³J = 15,9 Hz, 1H : H-17) ; 6,05 (d, ³J = 15,9 Hz, 1H : H-16) ; 5,34 (s l, 2H : H-7 et H-10) ; 4,36 (m, 2H : H-13) ; 2,16 (t, ³J = 6,6 Hz, 1H : OH) ; 1,78 (m, 2H : H-20) ; 1,57-1,48 (m, 10H : H-9 et H-19) ; 1,37 (m, 1H : OH) ; 0,95 (m, 12H : H-21). **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 150,7 (C-17) ; 147,0 (C-11) ; 140,2 (C-6) ; 136,1 (C-4) ; 128,8 et 128,7 et 128,4 (6 C : 5 C_{arom} et C-5) ; 118,6 (C-12) ; 115,2 (C-8) ; 107,7 (C-16) ; 98,8 (C-14) ; 88,2 (C-15) ; 79,8 (C-7 ou C-10) ; 78,8 (C-7 ou C-10) ; 77,0 (C-18) ; 63,1 (C-13) ; 51,1 (2C : C-19) ; 28,6 (C-9) ; 27,8 (C-9) ; 24,8 et 24,6 et 24,1 (6C : C-20 et C-21). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3439, 2953, 2868, 1608, 1572, 1496, 1449, 1382, 1371, 1303, 1255, 1207, 1148, 1130, 1106, 1070, 1026, 963, 921, 865, 820, 757, 693, 406.

132 **(2Z,5E)-2-[(1R*,5S*,7Z)-7-benzylidène-3,3-diméthyl-2,4-dioxabicyclo[3.2.0]hept-6-ylidène]dodec-5-én-3-yn-1-ol**


$C_{26}H_{32}O_3$
 MM = 392,53 g/mol
 Huile orange
 R = 77%

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **33** : tout d'abord à partir du composé **127** (170 mg ; 0,48 mmol ; 1 éq), de K_2CO_3 (66 mg ; 0,48 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (2,4 mL). Après 15 min d'agitation sous argon et extraction, l'alcyne vrai obtenu est mis à réagir avec l'iodure de vinyle **17** (137 mg ; 0,58 mmol ; 1,2 éq), du $Pd(PPh_3)_4$ (28 mg ; 0,02 mmol ; 0,05 éq), du CuI (14 mg ; 0,07 mmol ; 0,15 éq), dans un mélange MeCN/ Et_3N 8/2 (6 mL), pendant 15 min sous argon à température ambiante. De l'éthanolamine (0,04 mL ; 0,72 mmol ; 10 éq/CuI) est ajouté et le mélange réactionnel est alors agité pendant 1 h. Après extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% de Et_3N (éluant heptane/AcOEt 9/1), 145 mg (77%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile orange.

Rf = 0,39 (heptane/AcOEt 7/3). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,60 (d, 3J = 7,4 Hz, 2H : H-3) ; 7,40-7,27 (m, 4H : H-1, H-2 et H-5) ; 6,30 (dt, 3J = 15,8 Hz, 3J = 6,9 Hz, 1H : H-17) ; 5,78 (d, 3J = 15,8 Hz, 1H : H-16) ; 5,34 (s l, 2H : H-7 et H-10) ; 4,39 (d, 2J = 13,6 Hz, 1H : H-13) ; 4,31 (d, 2J = 13,6 Hz, 1H : H-13) ; 2,62 (m, 1H : OH) ; 2,21 (q, 3J = 6,9 Hz, 2H : H-18) ; 1,56 (s, 3H : H-9) ; 1,49 (s, 3H : H-9) ; 1,31 (m, 8H : H-19 à H-22) ; 0,91 (t, 3J = 6,5 Hz, 3H : H-23). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 146,9 (C-11) ; 146,5 (C-17) ; 140,2 (C-6) ; 136,2 (C-4) ; 128,92 et 128,85 et 128,6 et 128,4 (6 C : 5 C_{arom} et C-5) ; 118,7 (C-12) ; 115,1 (C-8) ; 109,7 (C-16) ; 99,2 (C-14) ; 86,7 (C-15) ; 79,8 (C-7 ou C-10) ; 78,8 (C-7 ou C-10) ; 63,2 (C-13) ; 46,1 (C-18) ; 33,5 (CH_2) ; 31,7 (CH_2) ; 28,9 (CH_2) ; 28,6 (C-9) ; 27,8 (C-9) ; 22,7 (CH_2) ; 14,2 (C-23). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3768, 3751, 3734, 3691, 3629, 3587, 3394, 2956, 2928, 2856, 2360, 2341, 2270, 2231, 2207, 2196, 2175, 2160, 2038, 1976, 1458, 1371, 1303, 1254, 1206, 1150, 1131, 1068, 952, 862, 823, 757, 693, 669, 518, 473, 434, 418, 406.

133 **(2Z,5E)-2-[(1R*,5S*,7Z)-7-benzylidène-3,3-diméthyl-2,4-dioxabicyclo[3.2.0]hept-6-ylidène]-8-phényloct-5-én-3-yn-1-ol**


$C_{28}H_{28}O_3$
 MM = 412,52 g/mol
 Solide jaune
 R = 78%

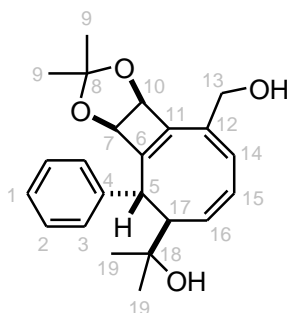
Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit pour le composé **33** : tout d'abord à partir du composé **127** (170 mg ; 0,48 mmol ; 1 éq), de K_2CO_3 (66 mg ; 0,48 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (2,4 mL). Après 35 min d'agitation sous argon et extraction, l'alcyne vrai obtenu est mis à réagir avec l'iodure de vinyle **99** (186 mg ; 0,72 mmol ; 1,5 éq), du $Pd(PPh_3)_4$ (28 mg ; 0,02 mmol ; 0,05 éq), du CuI (14 mg ; 0,07 mmol ; 0,15 éq), dans un mélange MeCN/ Et_3N 8/2 (6 mL), pendant 20 min sous

argon à température ambiante. De l'éthanolamine (0,04 mL ; 0,72 mmol ; 10 éq/CuI) est ajouté et le mélange réactionnel est alors agité pendant 1 h. Après extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% de Et₃N (éluant pentane/AcOEt 8/2), 154 mg (78%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide jaune.

Rf = 0,19 (pentane/AcOEt 8/2). **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,58 (d, ³J = 7,7 Hz, 2H : H-3) ; 7,43-7,18 (m, 9H : H-1, H-2, H-5, H-21 à H-23) ; 6,31 (dt, ³J = 15,9 Hz, ³J = 7,1 Hz, 1H : H-17) ; 5,80 (d, ³J = 15,9 Hz, 1H : H-16) ; 5,33 (s l, 2H : H-7 et H-10) ; 4,34 (m, 2H : H-13) ; 2,78 (t, ³J = 7,1 Hz, 2H : H-19) ; 2,53 (q, ³J = 7,1 Hz, 2H : H-18) ; 2,16 (m, 1H : OH) ; 1,54 (s, 3H : H-9) ; 1,48 (s, 3H : H-9). **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 147,1 (C-11) ; 145,0 (C-17) ; 141,0 (C-20) ; 140,1 (C-6) ; 136,1 (C-4) ; 128,94 et 128,87 et 128,7 et 128,52 et 128,46 et 126,2 (11C : 10 C_{arom} et C-5) ; 118,5 (C-12) ; 115,2 (C-8) ; 110,4 (C-16) ; 98,9 (C-14) ; 87,0 (C-15) ; 79,8 (C-7 ou C-10) ; 78,8 (C-7 ou C-10) ; 63,2 (C-13) ; 35,1 (C-19) ; 29,8 (C-18) ; 28,6 (C-9) ; 27,8 (C-9). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3674, 3649, 3420, 3025, 2988, 2933, 1966, 1955, 1933, 1869, 1683, 1653, 1604, 1541, 1522, 1506, 1497, 1455, 1372, 1307, 1254, 1206, 1131, 1066, 1029, 953, 863, 822, 754, 698, 565, 405. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 412,2 [M+·]. **Tfus** = 91 °C.

134

2-[(3aR*,4R*,5R*,9bS*)-9-(hydroxyméthyl)-2,2-diméthyl-4-phényl-3a,4,5,9b-tétrahydrocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl]propan-2-ol



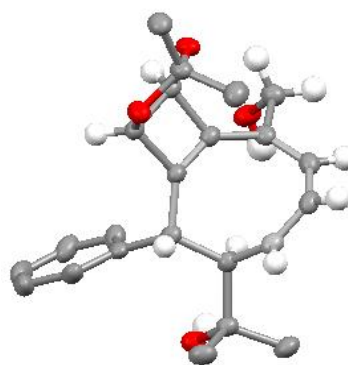
C₂₃H₂₈O₄
 MM = 368,47 g/mol
 Solide blanc
 R = 82%

Le composé **134** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **38**, à partir d'une solution de Ni(OAc)₂·4H₂O (68 mg ; 0,27 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,68 mL), d'une solution de NaBH₄ (10 mg ; 0,27 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,22 mL), et d'une solution du triényne **128** (100 mg ; 0,27 mmol ; 1 éq) et d'éthylènediamine (0,06 mL ; 0,95 mmol ; 3,5 éq) dans de l'EtOH (0,56 mL). Après 15 h d'agitation sous H₂, traitement et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et₃N (éluant pentane/AcOEt 6/4), 81 mg (82%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide blanc. Ce composé a été isolé avec des traces d'impuretés inséparables, malgré plusieurs tentatives de purification par chromatographie ou par recristallisation.

Rf = 0,26 (pentane/AcOEt 55/45). **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,37-7,21 (m, 5H : H-1 à H-3) ; 6,23 (d, ³J = 3,9 Hz, 1H : H-14) ; 6,12 (dd, ³J = 10,7 Hz, ³J = 3,9 Hz, 1H : H-15) ; 5,80 (t, ³J = 10,7 Hz, 1H : H-16) ; 5,19 (d, ³J = 3,7 Hz, 1H : H-7 ou H-10) ; 4,45 (d, ³J = 3,7 Hz, 1H : H-7 ou H-10) ; 4,44 (d, ²J = 12,8 Hz, 1H : H-13) ; 4,33 (d, ²J = 12,8 Hz, 1H : H-13) ; 3,75 (d, ³J = 10,7 Hz, 1H : H-5) ; 3,12 (t, ³J = 10,7 Hz, 1H : H-17) ; 1,80-1,19 (m, 2H : 2OH) ; 1,38 (s, 3H : H-9) ; 1,31 (s, 3H : H-9) ; 1,10 (s, 3H : H-19) ; 1,00 (s, 3H : H-19). **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 154,2 (C-6) ; 142,7 et 140,8 et 135,5 (C-4, C-11 et C-12) ; 138,3 (C-16) ; 129,4 et 129,2 et 128,8 et 127,9 et 127,7 et 127,4 (7C : 5 C_{arom}, C-14 et C-15) ; 115,6 (C-8) ; 78,8 (C-7 ou C-10) ; 77,8 (C-7 ou C-10) ; 73,3 (C-18) ; 64,9 (C-13) ; 52,2 (C-17) ; 46,0 (C-5) ; 29,2 (2C : C-19) ; 28,9 (C-9) ; 26,1 (C-9). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3411, 2968, 2933, 2871, 2181, 1733, 1600, 1493, 1454, 1379, 1370, 1312, 1251, 1209, 1141, 1116, 1071, 1030, 956, 912, 863, 817, 753, 735, 707, 646, 575, 418, 404. **HRMS** (ESI, ion positif) Calc. (C₂₃H₂₈O₄Li)⁺ 375,2143 ; trouvé 375,2138. **Tfus** = 114 °C.

RX : structure décrite par un cliché de diffraction de RX. Des monocristaux ont été obtenus à température ambiante dans un tube de cristallisation (hauteur = 15 cm, diamètre = 0,4 cm), par diffusion et évaporation lente de *n*-heptane (0,5 mL) dans une solution de chlorobenzène (0,17 mL) contenant le composé **134** (8 mg). Données cristallographiques supplémentaires : CCDC 707563.

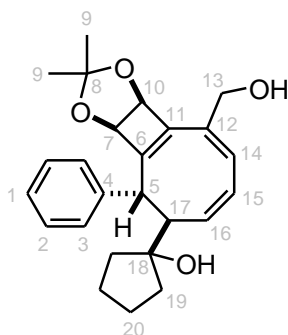
Formule	C ₂₃ H ₂₈ O ₄
Masse Moléculaire M_r	368,47
Système cristallin	Triclinique
Groupe d'espace	P -1
a (Å)	10,5080(6)
b (Å)	14,5367(11)
c (Å)	15,6399(9)
α (deg)	103,464(3)
β (deg)	104,804(3)
γ (deg)	108,447(3)
V (Å ³)	2058,9(2)
Z	4
Couleur	incolore
Dimension du crystal (mm)	0,22*0,20*0,18
ρ_{calc} (mg.m ⁻³)	1,189
F000	792
μ (mm ⁻¹)	0,080
Température (K)	173(2)
Longueur d'onde (Å)	0,71073
Radiation	MoKa graphite monochromatique
Diffractomètre	KappaCCD
Mode de scans	Scans phi et omega
Limites Hkl	-13;13/-18;18/-20;20
Limites Theta (deg)	1,43/27,53
Nombre de données mesurées	20699
Nombre de données avec I>2 σ (I)	9422
R	0,0737
Rw	0,1935



Majorité des hydrogènes non représentée par soucis de clarté

135

1-[(3aR*,4R*,5R*,9bS*)-9-(hydroxyméthyl)-2,2-diméthyl-4-phényl-3a,4,5,9b-tétrahydrocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl]cyclopentanol



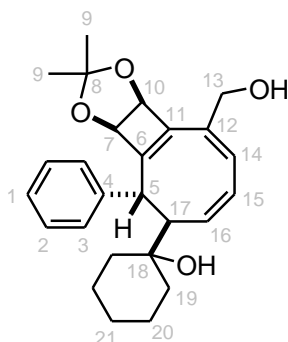
C₂₅H₃₀O₄
 MM = 394,50 g/mol
 Solide jaune
 R = 73%

Le composé **135** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **38**, à partir d'une solution de Ni(OAc)₂.4H₂O (70 mg ; 0,28 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,70 mL), d'une solution de NaBH₄ (11 mg ; 0,28 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,23 mL), et d'une solution du triényne **129** (110 mg ; 0,28 mmol ; 1 éq) et d'éthylènediamine (0,07 mL ; 0,98 mmol ; 3,5 éq) dans de l'EtOH (0,58 mL). Après 16 h d'agitation sous H₂, traitement et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et₃N (éluant pentane/AcOEt 7/3), 80 mg (73%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide jaune. Ce composé a été isolé avec des traces d'impuretés inséparables, malgré plusieurs tentatives de purification par chromatographie ou par recristallisation.

Rf = 0,25 (pentane/AcOEt 7/3). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,32-7,20 (m, 5H : H-1 à H-3) ; 6,21 (d, 3J = 4,1 Hz, 1H : H-14) ; 6,08 (dd, 3J = 11,1 Hz, 3J = 4,1 Hz, 1H : H-15) ; 6,0 (dd, 3J = 11,1 Hz, 3J = 9,0 Hz, 1H : H-16) ; 5,22 (d, 3J = 3,5 Hz, 1H : H-7 ou H-10) ; 4,51 (d, 3J = 3,5 Hz, 1H : H-7 ou H-10) ; 4,45 (d, 2J = 12,7 Hz, 1H : H-13) ; 4,34 (d, 2J = 12,7 Hz, 1H : H-13) ; 3,88 (d, 3J = 10,8 Hz, 1H : H-5) ; 2,99 (dd, 3J = 10,8 Hz, 3J = 9,0 Hz, 1H : H-17) ; 1,78-1,43 (m, 10H : H-19, H-20 et 2OH) ; 1,39 (s, 3H : H-9) ; 1,32 (s, 3H : H-9). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 154,7 (C-6) ; 142,7 et 141,3 et 134,9 (C-4, C-11 et C-12) ; 139,1 (C-16) ; 129,5 et 128,9 et 127,4 et 126,5 (7C : 5 C_{arom} , C-14 et C-15) ; 115,5 (C-8) ; 84,0 (C-18) ; 78,9 (C-7 ou C-10) ; 78,2 (C-7 ou C-10) ; 65,0 (C-13) ; 51,4 (C-17) ; 45,9 (C-5) ; 39,8 (C-19) ; 39,4 (C-19) ; 29,2 (2C : C-9) ; 24,1 (C-20) ; 22,6 (C-20). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) = 3436, 2955, 2932, 2871, 2359, 2340, 1978, 1960, 1492, 1454, 1379, 1370, 1312, 1250, 1207, 1185, 1136, 1068, 1029, 877, 817, 776, 753, 705, 669, 646, 566, 403. **HRMS** (ESI, ion positif) Calc. $(\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Li})^+$ 401,2299 ; trouvé 401,2297. **Tfus** = 83 °C.

136

1-[(3a*R*,4*R*,5*R*,9*bS*)-9-(hydroxyméthyl)-2,2-diméthyl-4-phényl-3a,4,5,9*b*-tétrahydrocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-5-yl]cyclohexanol



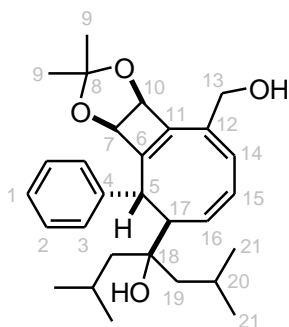
$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_4$
MM = 408,53 g/mol
Solide blanc
R = 63%

Le composé **136** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **38**, à partir d'une solution de $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (61 mg ; 0,25 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,62 mL), d'une solution de NaBH_4 (9 mg ; 0,25 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,20 mL), et d'une solution du triényne **130** (100 mg ; 0,25 mmol ; 1 éq) et d'éthylènediamine (0,06 mL ; 0,86 mmol ; 3,5 éq) dans de l'EtOH (0,44 mL). Après 16 h d'agitation sous H_2 , traitement et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et_3N (éluant pentane/AcOEt 6/4), 63 mg (63%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide blanc. Ce composé a été isolé avec des traces d'impuretés inséparables, malgré plusieurs tentatives de purification par chromatographie ou par recristallisation.

Rf = 0,27 (pentane/AcOEt 6/4). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,36-7,23 (m, 5H : H-1 à H-3) ; 6,23 (d, 3J = 4,0 Hz, 1H : H-14) ; 6,12 (dd, 3J = 10,5 Hz, 3J = 4,0 Hz, 1H : H-15) ; 5,90 t, 3J = 10,5 Hz, 1H : H-16) ; 5,19 (d, 3J = 3,5 Hz, 1H : H-7 ou H-10) ; 4,44 (d, 3J = 3,5 Hz, 1H : H-7 ou H-10) ; 4,44 (d, 2J = 12,5 Hz, 1H : H-13) ; 4,33 (d, 2J = 12,5 Hz, 1H : H-13) ; 3,83 (d, 3J = 10,5 Hz, 1H : H-5) ; 3,10 (t, 3J = 10,5 Hz, 1H : H-17) ; 1,64-1,17 (m, 12H : H-19 à H-21, 2OH) ; 1,38 (s, 3H : H-9) ; 1,32 (s, 3H : H-9). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 154,5 (C-6) ; 142,5 et 141,0 et 135,4 (C-4, C-11 et C-12) ; 138,5 (C-16) ; 130,0-127,5 (7C : 5 C_{arom} , C-14 et C-15) ; 115,5 (C-8) ; 78,8 (C-7 ou C-10) ; 77,9 (C-7 ou C-10) ; 73,9 (C-18) ; 65,0 (C-13) ; 51,5 (C-17) ; 45,2 (C-5) ; 36,6 (2C : C-19) ; 29,25 (C-9) ; 29,18 (C-9) ; 25,6 (C-21) ; 21,4 (C-20) ; 21,3 (C-20). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) = 3821, 3751, 3734, 3689, 3424, 2933, 2862, 2602, 2359, 2338, 2224, 1558, 1508, 1457, 1379, 1310, 1250, 1209, 1135, 1073, 1037, 818, 756, 706, 419, 405. **HRMS** (ESI, ion positif) Calc. $(\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Li})^+$ 415,2456 ; trouvé 415,2460. **Tfus** = 176 °C.

137

4-[(3a*R,4*R**,5*R**,9*bS**)-9-(hydroxyméthyl)-2,2-diméthyl-4-phényl-3a,4,5,9*b*-tétrahydrocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-5-yl]-2,6-diméthylheptan-4-ol**



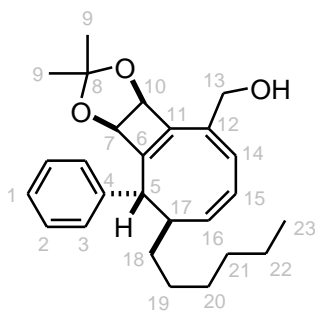
$C_{29}H_{40}O_4$
MM = 452,63 g/mol
Huile
R = 64%

Le composé **137** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **38**, à partir d'une solution de $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (64 mg ; 0,26 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,64 mL), d'une solution de $NaBH_4$ (10 mg ; 0,26 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,21 mL), et d'une solution du triényne **131** (115 mg ; 0,26 mmol ; 1 éq) et d'éthylènediamine (0,06 mL ; 0,89 mmol ; 3,5 éq) dans de l'EtOH (0,53 mL). Après 16 h d'agitation sous H_2 , traitement et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et_3N (éluant pentane/AcOEt 82/18), 74 mg (64%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile. Ce composé a été isolé avec des traces d'impuretés inséparables, malgré plusieurs tentatives de purification par chromatographie.

Rf = 0,26 (pentane/AcOEt 8/2). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,35-7,25 (m, 5H : H-1 à H-3) ; 6,23 (d, 3J = 3,9 Hz, 1H : H-14) ; 6,08 (dd, 3J = 11,1 Hz, 3J = 3,9 Hz, 1H : H-15) ; 5,78 (t, 3J = 10,8 Hz, 1H : H-16) ; 5,19 (d, 3J = 3,4 Hz, 1H : H-7 ou H-10) ; 4,45 (d, 2J = 13,0 Hz, 1H : H-13) ; 4,43 (d, 3J = 3,4 Hz, 1H : H-7 ou H-10) ; 4,36 (d, 2J = 13,0 Hz, 1H : H-13) ; 3,80 (d, 3J = 10,8 Hz, 1H : H-5) ; 3,32 (t, 3J = 10,8 Hz, 1H : H-17) ; 1,84-1,41 (m, 4H : H-20 et 2OH) ; 1,38 (s, 3H : H-9) ; 1,31 (s, 3H : H-9) ; 1,27 (d, 3J = 8,3 Hz, 4H : H-19) ; 0,91 (d, 3J = 6,9 Hz, 6H : H-21) ; 0,86 (d, 3J = 6,2 Hz, 6H : H-21). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 154,7 (C-6) ; 142,4 et 140,4 et 135,7 (C-4, C-11 et C-12) ; 138,5 (C-16) ; 131,1-126,6 (7C : 5 C_{arom} , C-14 et C-15) ; 115,6 (C-8) ; 78,8 (C-7 ou C-10) ; 78,1 (C-18) ; 77,9 (C-7 ou C-10) ; 65,1 (C-13) ; 49,6 (C-17) ; 46,5 (C-19) ; 45,2 (C-5) ; 44,9 (C-19) ; 29,3 (2C : C-9) ; 25,4 (2C : C-21) ; 24,4 (2C : C-21) ; 23,2 (2C : C-20). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3587, 3419, 2952, 2867, 2555, 2271, 2230, 2173, 2167, 2152, 2142, 1576, 1492, 1454, 1369, 1311, 1250, 1209, 1140, 1078, 1030, 874, 819, 752, 706, 558. **HRMS** (ESI, ion positif) Calc. ($C_{29}H_{40}O_4Li$) $^+$ 459,3082 ; trouvé 459,3080.

138

[(3a*S,8*R**,9*R**,9*b***R*)-8-hexyl-2,2-diméthyl-9-phényl-3a,8,9,9b-tétrahydro cycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4-yl]méthanol**



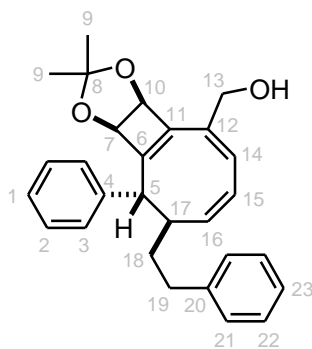
$C_{26}H_{34}O_3$
MM = 394,55 g/mol
Huile jaune
R = 58%

Le composé **138** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **38**, à partir d'une solution de $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (70 mg ; 0,28 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,70 mL), d'une solution de $NaBH_4$ (11 mg ; 0,28 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,23 mL), et d'une solution du triényne **132** (110 mg ; 0,28 mmol ; 1 éq) et d'éthylènediamine (0,07 mL ; 0,98 mmol ; 3,5 éq) dans de l'EtOH (0,58 mL). Après 16 h d'agitation sous H_2 , traitement et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et_3N (éluant pentane/AcOEt 92/8), 64 mg (58%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile. Ce composé a été isolé avec des traces d'impuretés inséparables, malgré plusieurs tentatives de purification par chromatographie.

Rf = 0,13 (pentane/AcOEt 9/1). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,32-7,06 (m, 5H : H-1 à H-3) ; 6,19 (d, ^3J = 3,6 Hz, 1H : H-14) ; 6,09 (dd, ^3J = 10,3 Hz, ^3J = 3,6 Hz, 1H : H-15) ; 5,68 (t, ^3J = 10,3 Hz, 1H : H-16) ; 5,24 (d, ^3J = 2,8 Hz, 1H : H-7 ou H-10) ; 4,55 (d, ^3J = 2,8 Hz, 1H : H-7 ou H-10) ; 4,42 (d, ^2J = 12,6 Hz, 1H : H-13) ; 4,33 (d, ^2J = 12,6 Hz, 1H : H-13) ; 3,42 (d, ^3J = 10,5 Hz, 1H : H-5) ; 2,71 (m, 1H : H-17) ; 2,04 (m, 1H : OH) ; 1,48 (s, 3H : H-9) ; 1,43 (s, 3H : H-9) ; 1,26-1,02 (m, 10H : H-18 à H-22) ; 0,82 (t, ^3J = 6,8 Hz, 3H : H-23). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 154,9 (C-6) ; 143,0 et 140,9 et 134,5 (C-4, C-11 et C-12) ; 142,7 (C-16) ; 128,7-126,9 (7C : 5C_{arom} , C-14 et C-15) ; 115,5 (C-8) ; 79,1 (C-7 ou C-10) ; 78,6 (C-7 ou C-10) ; 65,5 (C-13) ; 48,9 (C-17) ; 42,0 (C-5) ; 33,5 (CH_2) ; 31,8 (CH_2) ; 29,3 (2C : C-9) ; 29,1 (CH_2) ; 27,2 (CH_2) ; 22,6 (CH_2) ; 14,1 (C-23). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) = 3431, 2955, 2917, 2850, 2209, 2180, 2144, 2051, 2035, 2017, 1994, 1962, 1737, 1468, 1379, 1311, 1251, 1184, 1154, 1119, 1033, 740, 721, 703, 572, 554, 419, 411. **HRMS** (ESI, ion positif) Calc. ($\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Li}$) $^+$ 401,2663 ; trouvé 401,2657.

139

[(3aS*,8R*,9R*,9bR*)-2,2-diméthyl-9-phényl-8-(2-phényléthyl)-3a,8,9,9b-tétrahydrocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4-yl]méthanol



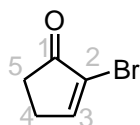
$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_3$
MM = 414,54 g/mol
Huile jaune
R = 79%

Le composé **139** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **38**, à partir d'une solution de $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (84 mg ; 0,34 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,85 mL), d'une solution de NaBH_4 (13 mg ; 0,34 mmol ; 1 éq) dans de l'EtOH (0,27 mL), et d'une solution du triényne **133** (140 mg ; 0,34 mmol ; 1 éq) et d'éthylènediamine (0,08 mL ; 1,19 mmol ; 3,5 éq) dans de l'EtOH (0,71 mL). Après 16 h d'agitation sous H_2 , traitement et purification par chromatographie sur colonne de silice traitée avec 5% Et_3N (éluant pentane/AcOEt 9/1), 112 mg (79%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide jaune. Ce composé a été isolé avec des traces d'impuretés inséparables, malgré plusieurs tentatives de purification par chromatographie.

Rf = 0,17 (pentane/AcOEt 8/2). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,31-6,95 (m, 10H : H-1 à H-3, H-21 à H-23) ; 6,19 (m, 2H : H-14 et H-15) ; 5,79 (t, ^3J = 9,3 Hz, 1H : H-16) ; 5,23 (d, ^3J = 3,6 Hz, 1H : H-7 ou H-10) ; 4,56 (d, ^3J = 3,6 Hz, 1H : H-7 ou H-10) ; 4,40 (d, ^2J = 12,5 Hz, 1H : H-13) ; 4,31 (d, ^2J = 12,5 Hz, 1H : H-13) ; 3,49 (d, ^3J = 11,1 Hz, 1H : H-5) ; 2,78 (m, 1H : H-17) ; 2,64 (m, 2H : H-19) ; 2,29 (m, 2H : H-18) ; 1,96 (m, 1H : OH) ; 1,45 (s, 3H : H-9) ; 1,36 (s, 3H : H-9). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 154,8 (C-6) ; 143,0 et 142,1 et 140,6 et 134,7 (4C : C-4, C-11, C-12 et C-20) ; 142,2 (C-16) ; 128,8-125,7 (13C : 11C_{arom} , C-14 et C-15) ; 115,5 (C-8) ; 79,0 (C-7 ou C-10) ; 78,6 (C-7 ou C-10) ; 65,4 (C-13) ; 48,7 (C-17) ; 41,5 (C-5) ; 35,1 (C-19) ; 33,5 (C-18) ; 29,4 (C-9) ; 29,3 (C-9). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) = 3449, 3083, 3061, 3025, 2997, 2934, 2857, 2359, 2342, 1601, 1494, 1454, 1418, 1379, 1369, 1311, 1250, 1207, 1187, 1137, 1116, 1065, 1030, 955, 878, 817, 751, 700, 669, 645, 572, 502, 419, 405. **HRMS** (ESI, ion positif) Calc. ($\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Li}$) $^+$ 421,2350 ; trouvé 421,2350.

140

2-bromocyclopent-2-én-1-one

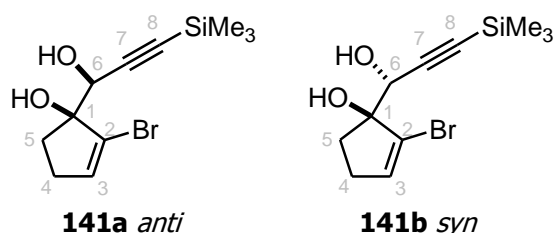


C₅H₅BrO
MM = 161,0 g/mol
Solide brunâtre
R = 50%

Le composé **140** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **3**, à partir d'une solution de cyclopent-2-én-1-one (9,8 g ; 119 mmol ; 1 éq) dans du CH₂Cl₂ (250 mL), de dibrome (6,4 g ; 125 mmol ; 1,05 éq) dilué dans du CH₂Cl₂ (10 mL), et de triéthylamine (29,2 mL ; 202 mmol ; 1,7 éq). Après extraction et recristallisation (hexane/AcOEt), 9,5 g (50%) de produit sont obtenus sous la forme d'un solide brunâtre.

R_f = 0,25 (hexane/Et₂O 7/3). **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,80 (t, ³J = 2,9 Hz, 1H : H-3) ; 2,78-2,64 (m, 2H : H-5) ; 2,58-2,46 (m, 2H : H-4). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 201,7 (C-1) ; 161,8 (C-3) ; 126,2 (C-2) ; 32,3 (C-5) ; 27,9 (C-4).

141a	(1<i>S</i>*)-2-bromo-1-[(1<i>S</i>*)-1-hydroxy-3-(triméthylsilyl)prop-2-ynyl]cyclopent-2-én-1-ol
141b	(1<i>S</i>*)-2-bromo-1-[(1<i>R</i>*)-1-hydroxy-3-(triméthylsilyl)prop-2-ynyl]cyclopent-2-én-1-ol



C₁₁H₁₇BrO₂Si
MM = 289,24 g/mol
Huiles brunes
R = 51%

Les composés **141a** et **141b** sont obtenus selon le même mode opératoire que pour les composés **4a** et **4b**, à partir du composé **140** (10 g ; 62 mmol ; 1 éq), de l'alcool propargylique diprotégé **2** (16 g ; 80 mmol ; 1,3 éq), de n-BuLi (57,5 mL ; 84 mmol ; 1,36 éq ; 1,47 M dans de l'hexane) dans du THF anhydre (40 mL). Après extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice, 6,5 g de diol *anti* **141a** (36%) et 2,6 g de diol *syn* **141b** (15%) sont isolés sous la forme d'huiles brunes. Le rapport *anti*/*syn* est donc de 71/29, et le rendement global est de 51%.

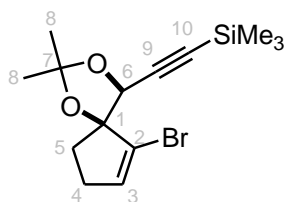
Composé **141a anti** :

R_f = 0,42 (hexane/Et₂O 30/70). **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,18 (t, ³J = 2,4 Hz, 1H : H-3) ; 4,45 (d, ³J = 7,1 Hz, 1H : H-6) ; 2,90 (s, 1H : OH) ; 2,54-2,20 (m, 4H : H-4 et H-5) ; 0,18 (s, 9H : SiMe₃). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 136,3 (C-3) ; 123,2 (C-2) ; 102,5 (C-7) ; 91,6 (C-8) ; 86,1 (C-1) ; 67,5 (C-6) ; 32,7 (C-5) ; 29,8 (C-4) ; -0,39 (3C : SiMe₃). **MS** (ESI, ion positif, 100 eV) Calc. (C₁₁H₁₇BrO₂SiNa)⁺ 311,0079 ; trouvé 311,0082.

Composé **141b syn** :

R_f = 0,24 (hexane/Et₂O 30/70). **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,16 (t, ³J = 2,7 Hz, 1H : H-3) ; 4,53 (se, 1H : H-6) ; 2,90 (se, 1H : OH) ; 2,82-2,59 (m, 2H) ; 2,46-2,20 (m, 2H) ; 2,03-1,81 (m, 1H) ; 0,15 (s, 9H : SiMe₃). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 136,2 (C-3) ; 123,4 (C-2) ; 102,0 (C-7) ; 91,3 (C-8) ; 87,2 (C-1) ; 67,3 (C-6) ; 32,1 (C-5) ; 30,8 (C-4) ; -0,39 (3C : SiMe₃).

142	{[(4<i>S</i>*,5<i>S</i>*)-6-bromo-2,2-diméthyl-1,3-dioxaspiro[4.4]non-6-én-4-yl]éthynyl} (triméthyl)silane
------------	---

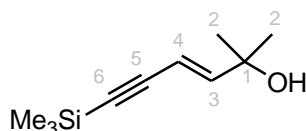


$C_{14}H_{21}BrO_2Si$
 MM = 329,3 g/mol
 Liquide visqueux
 R = 88%

Le composé **142** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **5**, à partir du diol *anti* **141a** (500 mg ; 1,73 mmol ; 1 éq), de 2,2-diméthoxypropane (6 mL ; 48,8 mmol ; 28 éq) et de *p*-TsOH (50 mg ; 0,29 mmol ; 0,17 éq) dans de l'acétone (15 mL). Après 12 h de réaction, extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant hexane/Et₂O 8/2), 500 mg (88%) de produit sont obtenus sous la forme d'un liquide visqueux.

Rf = 0,78 (hexane/Et₂O 8/2). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,11 (t, ³J = 2,5 Hz, 1H : H-3) ; 4,78 (s, 1H : H-6) ; 2,53-2,09 (m, 4H : H-4 et H-5) ; 1,65 (s, 3H : H-8) ; 1,37 (s, 3H : H-8) ; 0,16 (s, 9H : SiMe₃). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 135,5 (C-3) ; 124,0 (C-2) ; 109,9 (C-7) ; 98,3 (C-9) ; 94,6 (C-10) ; 94,2 (C-1) ; 73,9 (C-6) ; 35,3 (C-5) ; 29,5 (C-4) ; 26,9 (C-8) ; 25,7 (C-8) ; -0,51 (3C : SiMe₃). **RMN** 2D : NOESY. **IR** (FTIR, film) ν (cm⁻¹) = 2962, 2857, 2177, 1617, 1454, 1378, 1326, 1253, 1212, 1137, 1097, 1061, 1026, 973, 942, 849, 760, 701, 649, 518.

143

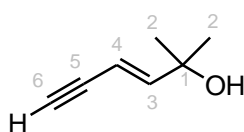
(E)-2-méthyl-6-(triméthylsilyl)hex-3-én-5-yn-2-ol

$C_{10}H_{18}OSi$
 MM = 182,33 g/mol
 Solide jaune marron clair
 Quantitatif

A une solution d'éthynyltriméthylsilane (1,6 mL ; 10,99 mmol ; 1 éq) dans un mélange MeCN /Et₃N 8/2 dégazé à l'argon (115 mL) sont ajoutés l'iodure de vinyle **34** (2,331 g ; 10,99 mmol ; 1 éq), du Pd(PPh₃)₄ (529 mg ; 0,45 mmol ; 0,04 éq) et du CuI (262 mg ; 1,37 mmol ; 0,13 éq), à température ambiante sous argon. La solution initialement jaune opaque devient brune limpide. Après 45 min d'agitation à température ambiante, de l'éthanolamine (0,83 mL ; 13,74 mmol ; 10 éq/CuI) est ajoutée. Après 1 h 30 d'agitation à température ambiante, de l'eau distillée (100 mL) est ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3 x 100 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée (100 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (100 mL), puis séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/AcOEt 97/3). 1,67 g (quantitatif) de solide jaune marron clair sont obtenus.

Rf = 0,46 (heptane/Et₂O 5/5). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,32 (d, ³J = 16,0 Hz, 1H : H-3) ; 5,75 (d, ³J = 16,0 Hz, 1H : H-4) ; 1,39 (s, 1H : OH) ; 1,32 (s, 6H : H-2) ; 0,19 (s, 9H : SiMe₃). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 151,8 (C-3) ; 107,0 (C-4) ; 103,5 (C-5) ; 95,0 (C-6) ; 71,1 (C-1) ; 29,5 (2C : C-2) ; 0,0 (3C : SiMe₃). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3374, 2970, 2169, 2123, 1465, 1363, 1250, 1155, 1075, 958, 912, 843, 760, 699, 652. **SM** (GCMS, ion positif, 70 eV) : 182,2 [M+]. **Tfus** = 53 °C.

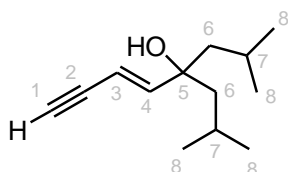
144

(E)-2-méthylhex-3-én-5-yn-2-ol

$C_7H_{10}O$
 MM = 110,15 g/mol
 Huile
 R = 87%

Le composé **144** est obtenu selon le même mode opératoire que pour le composé **21**, à partir du composé **143** (207 mg ; 1,14 mmol ; 1 éq), de K_2CO_3 (156 mg ; 1,14 mmol ; 1 éq) dans du MeOH (5,7 mL). Après 1 h de réaction, extraction et purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/Et₂O 8/2), 109 mg (87%) de produit sont obtenus sous la forme d'une huile.

Rf = 0,46 (heptane/Et₂O 5/5). **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,35 (d, ³J = 15,9 Hz, 1H : H-3) ; 5,71 (dd, ³J = 15,9 Hz, ⁴J = 2,2 Hz, 1H : H-4) ; 2,87 (d, ⁴J = 2,2 Hz, 1H : H-6) ; 1,50 (s, 1H : OH) ; 1,33 (s, 6H : H-2). **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 152,5 (C-3) ; 105,9 (C-4) ; 82,0 (C-5) ; 77,8 (C-6) ; 71,0 (C-1) ; 29,4 (2C : C-2). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3414, 2957, 2918, 2850, 1952, 1737, 1468, 1381, 1350, 1266, 1182, 1117, 1075, 724, 572, 552.

145**(5E)-2-méthyl-4-(2-méthylpropyl)-5-octén-7-yn-4-ol**

C₁₃H₂₂O
MM = 194,31 g/mol
Huile
R = 43%

Dans un tube de 20 mL (fourni par la société Biotage) sont placés l'iodure de vinyle **51** (500 mg ; 1,69 mmol ; 1 éq), l'acétylènestannane **12** (692 mg ; 2,20 mmol ; 1,3 éq) et le Pd(PPh₃)₄ (195 mg ; 0,17 mmol ; 0,1 éq), en solution dans le PhH (11 mL). Le mélange réactionnel est dégazé avec de l'argon pendant 20 min puis le tube est scellé avec une bague en téflon. Le tube est irradié sous micro-ondes pendant 10 min, avec un maximum de 300 W en début de réaction jusqu'à atteindre 110 °C puis la température est maintenue. Une fois la réaction terminée, le milieu est refroidi à température ambiante, concentré à sec puis purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/Et₂O 95/5) pour donner 141 mg (43%) de produit attendu sous la forme d'une huile.

Rf = 0,42 (heptane/Et₂O 8/2). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,22 (d, ³J = 16,1 Hz, 1H : H-4) ; 5,73 (dd, ³J = 16,1 Hz, ⁴J = 2,4 Hz, 1H : H-3) ; 2,87 (d, ⁴J = 2,1 Hz, 1H : H-1) ; 1,73 (m, 2H : H-7) ; 1,444 (d, ³J = 5,7 Hz, 2H : H-6) ; 1,440 (d, ³J = 6,0 Hz, 2H : H-6) ; 1,30 (s, 1H : OH) ; 0,94 (d, ³J = 6,6 Hz, 6H : H-8) ; 0,90 (d, ³J = 6,9 Hz, 6H : H-8). **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 151,5 (C-4) ; 106,6 (C-3) ; 82,4 (C-5) ; 77,8 (C-2) ; 77,4 (C-1) ; 51,0 (2C : C-6) ; 24,8 (2C : C-8) ; 24,6 (2C : C-8) ; 24,1 (2C : C-7). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3725, 3713, 3689, 3649, 3627, 3605, 3566, 3314, 2955, 2926, 2870, 2141, 1967, 1946, 1905, 1869, 1717, 1653, 1544, 1507, 1466, 1367, 1288, 1169, 1027, 966, 869, 635, 600, 507, 423.

Publications et communications

PUBLICATION

Hulot, C.; Blond, G.; Suffert, J., Synthesis of [4.6.4.6]Fenestradienes and [4.6.4.6]Fenestrenes Based on an 8π - 6π -Cyclization-Oxidation Cascade. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5046-5047. (Publication sélectionnée dans *Chemical & Engineering News* (**2008**, 86, 13)).

COMMUNICATIONS ORALES

2008: Séminaire Jeunes Chercheurs (Strasbourg)
Réactions de cyclisation en cascade : un nouvel accès à des structures polycycliques exotiques. [4.6.4.6]fenestradiènes versus cyclooctatriènes
Hulot C. ; Blond. G. ; Suffert. J.

2008: Semaine d'Etude de Chimie Organique 45^e Edition (La Colle sur Loup)
 8π - 6π -[O₂-oxi]-Cyclization Cascade: A Unique Synthesis of [4.6.4.6]Fenestradienes and [4.6.4.6]Fenestrenes
Hulot C. ; Blond. G. ; Suffert. J.

2008: Journée des doctorants (Strasbourg)
Synthèse de [4.6.4.6]Fenestradiènes et de [4.6.4.6]Fenestrènes
Hulot C. ; Blond. G. ; Suffert. J.

2008: Journées Campus (Strasbourg)
A Unique Step Economical Synthesis of [4.6.4.6]Fenestradienes and [4.6.4.6]Fenestrenes based on an 8π - 6π -Cyclization-Oxidation Cascade
Hulot C. ; Blond. G. ; Suffert. J. Prix de la meilleure communication

2007: Journées de Chimie Organique (Palaiseau)
An easy access to highly strained and original molecules: [4.6.4.6]fenestradienes and [4.6.4.6]fenestrenes
Hulot C. ; Blond. G. ; Suffert. J.

COMMUNICATIONS PAR AFFICHES

2008: 5th Asian-European Symposium (Obernai)
Synthesis of [4.6.4.6]Fenestranes versus Cyclooctatrienes
Hulot C. ; Blond. G. ; Suffert. J.

2008: French-American Chemical Society XII (Santa Barbara, USA)
Synthesis of [4.6.4.6]Fenestranes versus Cyclooctatrienes
Hulot C. ; Blond. G. ; Suffert. J.

2007: CRC International Symposium, Cross Coupling and Organometallics (CPE, Lyon)
An Easy Access To Highly Strained and Original [4.6.4.6]Fenestradienes and [4.6.4.6]Fenestrenes
Hulot C. ; Blond. G. ; Suffert. J.

2007: Journées de Chimie Organique (Palaiseau)
An Easy Access To Highly Strained and Original [4.6.4.6]Fenestradienes and [4.6.4.6]Fenestrenes
Hulot C. ; Blond. G. ; Suffert. J.

2006: Demain... vers une chimie choisie (CPE, Lyon)
Synthesis of biomolecules
Hulot C. ; Blond. G. ; Suffert. J.

Réactions de cyclisation en cascade : un nouvel accès à des structures polycycliques exotiques. [4.6.4.6]fenestradiènes *versus* cyclooctatriènes

RESUME : Ces travaux de thèse nous ont permis de mettre en évidence et de développer deux nouvelles méthodologies pour la synthèse de molécules polycycliques complexes, de type fenestranes et cyclooctatriènes. Dans une première étude, une nouvelle cascade réactionnelle de semi-hydrogénation/ $8\pi/6\pi$ a été réalisée, à partir de triénynes comportant un cycle à 6 chaînons. Cette réaction tandem a permis d'aboutir à de nouvelles molécules polycycliques originales, les [4.6.4.6]fenestradiènes, qui font partie de la famille des fenestranes. Ces composés présentent un intérêt aussi bien théorique que synthétique, en raison de leur carbone tétracoordiné central non tétraédrique et de leur structure tétracyclique exotique. L'étude de la réactivité de ces molécules a conduit à deux autres types de composés : les [4.6.4.6]fenestrènes et les cyclooctatriènes fusionnés 6-4-8. L'étude de la semi-hydrogénation de triénynes acycliques et de triénynes comportant un cycle à 7 chaînons a ensuite conduit à des cyclooctatriènes, et non pas à des fenestradiènes comme dans le cas de triénynes comportant un cycle à 6 chaînons. Des calculs théoriques réalisés par le Pr Schreiner et Shadi Amiri (Giessen, Allemagne) ont permis de comprendre cette différence de réactivité. L'intérêt de ces nouvelles méthodes réside dans l'élaboration de molécules complexes et exotiques en une voire deux étapes à partir de substrats relativement simples.

MOTS CLES : fenestranes, fenestradiènes, fenestrènes, cyclooctatriènes, cyclisation en cascade, semi-hydrogénation d'alcyne, électrocyclisation conrotatoire 8π , électrocyclisation disrotatoire 6π

Cyclization cascade : a novel access to exotic polycyclic structures. [4.6.4.6]fenestradienes *versus* cyclooctatrienes

ABSTRACT : This thesis was focused on the study of two novel methodologies for the synthesis of complex polycyclic compounds, such as fenestranes and cyclooctatrienes. We developed a step-economical synthesis of a new family of substituted fenestradienes, starting from 6-membered ring trienynes. These novel systems are obtained directly, in an one-pot operation, through an unprecedented domino reaction involving a semihydrogenation, an 8π electrocyclization and a 6π electrocyclization. These rare compounds of synthetic and theoretical interest are a class of exotic tetracyclic compounds with planarizing distortions at the central carbon. A study of the reactivity of these [4.6.4.6]fenestradienes have been undertaken and led to the synthesis of [4.6.4.6]fenestrenes and 6-4-8 fused cyclooctatrienes. Interestingly, the semihydrogenation of 7-membered ring trienynes and acyclic trienynes gave cyclooctatrienes instead of fenestradienes. Ab initio computations carried out by Pr Schreiner and Shadi Amiri (Giessen, Germany) allowed us to explain this difference of reactivity. The interest of these new methods is the elaboration of complex molecules from simple starting material.

KEYWORDS : fenestranes, fenestradienes, fenestrenes, cyclooctatrienes, cascade cyclization, alkyne semihydrogenation, 8π -conrotatory electrocyclization, 6π -disrotatory electrocyclization