

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

THÈSE présentée par :

Laura SALACZ

soutenue le : **29 Octobre 2018**

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

Discipline/ Spécialité : Chimie

**Synthèse de Structures Complexes par
Réactions en Cascade et Catalyse au
Rhodium**

THÈSE dirigée par :

M. SUFFERT Jean

Docteur, Université de Strasbourg

M. GIRARD Nicolas

Docteur, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

M. ZHU Jieping

Professeur, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne

M. PETIT Marc

Docteur, Université Pierre et Marie Curie Paris 6

AUTRES MEMBRES DU JURY :

M. BOUR Christophe

Docteur, Université Paris-Sud Paris 11

Mme. BLOND Gaëlle

Docteur, Université de Strasbourg

REMERCIEMENTS

Enormément de personnes méritent bien plus que des remerciements pour m'avoir permis de mener à bien cette étape dans ma vie et ma carrière. Grâce à eux, leur soutien, et leurs encouragements, ce rêve de plusieurs années est devenu réalité.

Je souhaiterais tout d'abord remercier Pr. Jieping Zhu, Dr. Marc Petit et Dr. Christophe Bour d'avoir accepté de juger ce travail, qui clôture trois années de travail.

Je souhaiterais remercier le Dr. Jean Suffert, qui a accepté de m'accueillir au sein de son laboratoire pour effectuer ce travail, qui m'a fourni un sujet passionnant et instructif, et m'a dirigé durant ces trois années. Merci à toi pour ta patience et ta gentillesse, ton humeur égale, et ton soutien face aux obstacles. Merci également de m'avoir laissé la latitude de réorienter ce sujet pour les contourner. Je te remercie également pour ton aide et ton savoir, que tu dispenses toujours avec générosité.

Je souhaite aussi remercier chaleureusement le Dr. Nicolas Girard, pour m'avoir fait découvrir les alcaloïdes et la synthèse totale, sur un sujet formateur, tortueux, semé d'embûches et tellement passionnant. Je te remercie pour ton engagement auprès de ce sujet et pour le temps que tu m'as accordé. Merci aussi pour ta pédagogie qui, à force de temps et de patience, m'a permis de prendre confiance en moi et en mes idées. Merci pour ta rigueur, qui m'a permis de mûrir, et pour ton humour, qui égaye même les pires résultats.

Je souhaite également remercier Dr. Gaëlle Blond, qui m'a donné énormément de son temps avec une grande générosité, pour me permettre d'avancer dans la bonne direction. Merci pour tes connaissances sur la chimie du laboratoire qui m'ont fait gagner un temps précieux, et pour les nombreuses discussions, dont le sérieux était variable, que nous avons partagées au cours de ces trois ans. Merci aussi pour ta sincérité et ta gentillesse immuables.

Je voudrais aussi remercier le Dr. Michaela Gulea, pour son aide au quotidien, et sa manière exceptionnelle d'aller au fond des choses pour trouver l'information manquante, ce qu'elle fait généreusement pour n'importe quel membre de l'équipe. Merci aussi pour ta gentillesse et tes retours positifs, dont on sous-estime souvent l'importance.

Un grand merci aussi au Dr. Morgan Donnard, pour son humour et nos discussions fréquentes. Ses connaissances m'ont été d'une grande aide. Bavard Mancunien de ton état, tu m'en as appris beaucoup, et je te remercie pour ta disponibilité de tout instant et ta bonne humeur.

Merci aussi à mes collègues et amis, et particulièrement à Nico, Laure et Lucie, pour des instants café-déprime et des instants binouze-fête. Et des instants moutons, brassage, raclette, BBQ, danse, rires et

chansons. Pour les personnes qui liront jusqu'ici, Nico ne fait pas sa vaisselle, Laure chante en permanence et Lucie danse le rock sur du zouk, mais c'est aussi pour ça que je les aime.

Merci aux autres collègues qui ont passé du temps dans le laboratoire, apportant ambiance, rires, et parfois désordre. Merci donc à Angèle, Alexandra, Mickey, Marie, Poussinette, Brach le Frach, Morgane, Guillaume, Pertschi, Thomas, Sarah, Cindy et Aurélie. Mention spéciale à Poulette Précieuse ; un stagiaire rock n'roll, comme il dirait.

Merci enfin aux membres du Laboratoire d'Innovation Thérapeutique et de la plateforme commune d'analyse, pour leur aide dans la vie quotidienne de l'unité, des repas animés et des soirées sympathiques.

Dans le cercle privé, je voudrais, avant tout, remercier mes parents qui ont toujours cru en moi. Merci à vous deux pour votre soutien de tous les instants, de m'avoir aidée et guidée jusqu'ici, car c'est grâce à vous que j'ai pu écrire les pages qui suivent. Merci pour votre temps, votre amour et votre confiance. Comme toujours, ce travail vous est dédié, pour tout ce que vous m'avez donné.

Je remercie également les nombreux amis, du Luxembourg, de Strasbourg ou d'ailleurs, qui m'ont soutenue durant une partie ou toutes mes études. Merci à Nicolas Kern, pour son amitié, mais aussi pour son aide précieuse. Merci à Morgane, pour tout, n'importe où et n'importe quand. Merci à Erika, ma femme d'un autre homme. Merci à Benji, Brice, Bubulle, Coco, Elodie, Guiguifoot, Ian, Kevin, Morane, Pinouz, Vonesch, Yannick. Merci aux autres membres de la K'fet, actuels et anciens, entre autres pour des souvenirs inoubliables de souvenirs oubliés, et vice versa. Merci à FX, Julie, Laet et Oli, des amis qui demeurent après de nombreuses années.

Enfin, je remercie énormément Thibault, qui a partagé ma thèse, mes joies et mes malheurs, et surtout ma vie, et qui l'a rendue plus belle chaque jour. Merci pour ton immense patience, dont personne ne doutera que tu en as eu besoin ; merci pour tes encouragements. Et tout simplement, merci pour le bonheur.

SOMMAIRE

Remerciements	1
Sommaire	3
Symboles et Abréviations.....	7
INTRODUCTION GENERALE	11
Bibliographie.....	16
PARTIE I - SYNTHÈSE DE TROPONES PAR CYCLOADDITION CARBONYLATIVE [2+2+2+1] CATALYSEE PAR DES COMPLEXES DE RHODIUM	17
CHAPITRE I Considérations bibliographiques et objectifs.....	19
I.1 - Cycloaddition carbonylative	19
I.1.1 - Historique	19
I.1.2 - Evolution de la réaction	20
I.1.3 - Emploi des réactions de cycloaddition carbonylative pour la synthèse de cycles de taille moyenne.....	27
I.2 - Les tropones	32
I.2.1 - Généralités	32
I.2.2 - Applications des tropones.....	32
I.2.3 - Synthèses de tropones	37
I.3 - Travaux antérieurs au laboratoire.....	46
I.3.1 - Les réactions en cascade et la complexité moléculaire	46
I.3.2 - Premiers essais de synthèse de cycloheptènes par réaction en cascade palladocatalysée	47
I.3.3 - Travaux antérieurs sur les réactions de carbonylation	48
I.4 - Objectifs de la thèse : Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1]....	49
Bibliographie.....	52
CHAPITRE II Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium.....	57
II.1 - Synthèse des substrats de 1 ^{ère} génération	58

II.1.1 - Voie A via alkylation suivie de réaction de Sonogashira	58
II.1.2 - Voie B via réaction de Sonogashira suivie d'alkylation	60
II.2 - Synthèse des substrats de 2 ^{ème} génération	64
II.3 - Cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] sur les substrats I-193a-d	69
II.3.1 - Utilisation de CO gazeux comme source de monoxyde de carbone.....	69
II.3.2 - Utilisation de Mo(CO) ₆ comme source de monoxyde de carbone.....	71
II.3.3 - Mécanismes proposés pour la formation des composés I-194, I-199 et I-200	74
II.4 - Synthèse du substrat test de 3 ^{ème} génération.....	77
II.5 - Optimisation de la réaction de cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] sur le substrat I-201a	79
II.6 - Mécanisme proposé pour la formation des composé I-202 et I-205.....	83
II.7 - Synthèse des substrats de 3 ^{ème} génération I-201b-t	85
II.7.1 - Modification de R ²	85
II.7.2 - Modification de X	86
II.7.3 - Modification de R ¹	89
II.7.4 - Modification de Y	92
II.8 - Etendues et limites de la réaction de cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] sur les triynes pré-organisées I-201.....	95
II.9 - Conclusion et perspectives.....	102
Bibliographie.....	105
PARTIE II - APPLICATION DE L'HYDROFORMYLATION DESYMETRISANTE A LA SYNTHÈSE TOTALE D'ALCALOÏDES HETEROBISINDOLIQUES	107
CHAPITRE I Considérations bibliographiques et objectifs	109
I.1 - Hydroformylation	109
I.1.1 - Historique	109
I.1.2 - Evolution de la réaction	110
I.1.3 - Applications	116
I.2 - Hydroformylation désymétrisante	123

I.3 - Alcaloïdes	127
I.3.1 - Généralités sur les alcaloïdes	127
I.3.2 - Alcaloïdes indoliques	128
I.3.3 - Alcaloïdes de la famille Aspidosperma	131
I.4 - Alcaloïdes bisindoliques	134
I.5 - Synthèses d'alcaloïdes par réaction en cascade	137
I.5.1 - Synthèses totales d'alcaloïdes de type aspidosperma par réaction en cascade	137
I.5.2 - Synthèses totales d'alcaloïdes de type eburnane	139
I.6 - Travaux antérieurs au laboratoire	141
I.6.1 - Hydroformylation d'oléfines terminales	141
I.6.2 - Synthèse d'alcaloïdes indoliques	142
I.7 - Objectifs de la thèse : Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques	146
Bibliographie	149
CHAPITRE II Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques	155
II.1 - Synthèse des composés de type eburnane : 1 ^{ère} Stratégie	155
II.1.1 - Exploration de la voie A : Synthèse de l'énamide II-139	156
II.1.2 - Exploration de la voie B : Synthèse de l'énone II-140	161
II.1.3 - Conclusion sur la 1 ^{ère} stratégie pour la synthèse de composés de type eburnane	167
II.2 - Synthèse de composés de type eburnane : 2 ^{ème} stratégie	169
II.2.1 - Alkylation d'énamine	169
II.2.2 - Réarrangement d'aza-Cope	172
II.2.3 - Réarrangement de Claisen	174
II.2.4 - Réaction en cascade de l'aldéhyde II-157	177
II.3 - Synthèse de composés de type eburnane : 3 ^{ème} stratégie	181
II.3.1 - Synthèse de l'aldéhyde II-164	181
II.3.2 - Réaction en cascade de l'aldéhyde II-164	182

II.3.3 - Considérations mécanistiques de la réaction en cascade.....	185
II.3.4 - Valorisation du diastéréoisomère II-165-cis : Stratégie divergente pour l'obtention de composés de type eburnane	186
II.3.5 - Valorisation des deux diastéréoisomères II-165 : Stratégie convergente pour la synthèse de composés de type eburnane	192
II.4 - Synthèse de composés de type aspidosperma	201
II.4.1 - Stratégies de synthèse	201
II.4.2 - Synthèse des composés de type aspidosperma : Voie A	202
II.4.3 - Synthèse des composés de type aspidosperma : voie B.....	206
II.4.4 - Synthèse des composés de type aspidosperma : voie C.....	208
II.5 - Conclusion et perspectives.....	209
Bibliographie.....	215
CONCLUSION GENERALE	219
EXPERIMENTAL DATA	225
General information	227
Experimental Data – Part I.....	229
I.1 - General procedures.....	229
I.2 - Compounds	234
Bibliography.....	305
Experimental data – Part II.....	307
II.1 - Compounds	307
Bibliography.....	334
PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS	336

SYMBOLES ET ABBREVIATIONS

Å	Ångström
\$	dollar américain
[M]	complexe métallique
°C	degré Celsius
1,2-DME	diméthoxyéthane
Ac	acétyle
acac	acétylacétonate
Alkyl	alkyle
Allyl	allyle
APTS	acide paratoluènesulfonique
aq	aqueux
Ar	aryle
atm	atmosphère
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbone
Bz	benzoyle
cat.	quantité catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
Cl ₅₀	concentration inhibitrice médiane
COD	cyclooctadiène
conc	concentré
Cp	cyclopentadiényle
CSA	acide camphorsulfonique
d.r.	ratio diastéréoisomérique
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DCU	<i>N,N</i> -dicyclohexylurée
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEAD	diéthyl azodicarboxylate
DIBAL-H	hydrure de dibutylaluminium
DIPA	diisopropylamine
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DMAc	<i>N,N</i> -diméthylacétamide
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
dppp	1,3-bis(diphénylphosphino)propane
e.e.	excès énantiomérique
E ⁺	électrophile
eq	équivalent
Et	éthyle
g	gramme
h	heure

HetAr	hétéroaryle
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HRMS	spectrométrie de masse à haute résolution
Hz	hertz
<i>i</i> Pr	isopropyle
IR	infra-rouge
j	jour
<i>J</i>	constante de couplage
L.A.	acide de Lewis
LDA	diisopropylamidure de lithium
LED	diode électroluminescente
LiHMDS	bis(triméthylsilylamidure) de lithium
M	mole par litre
<i>m</i> -CPBA	acide méta-chloroperbenzoïque
Me	méthyle
mg	milligramme
min	minute
mL	millilitre
mmol	millimole
mol	mole
mol %	pourcent molaire
Ms	mésyle
Mts	mésitylène-2-sulfonyle
n.d.	non déterminé
Naph	naphtyle
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -butyle
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NMO	<i>N</i> -oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
NPhth	<i>N</i> -phthalimide
<i>n</i> Pr	<i>n</i> -propyle
Nu-	nucléophile
<i>o</i> -Tol	ortho-tolyle
PG	groupement protecteur
Ph	phényle
PIDA	diacétate d'iodobenzène
PIFA	[Bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène
PKR	réaction de Pauson-Khand
PKTR	réaction de type Pauson-Khand
PPA	polyphosphoric acid
PPTS	<i>para</i> -toluènesulfonate de pyridinium
psi	livre-force par pouce carré
quant.	quantitatif
Raney Ni	Nickel de Raney
Rf	rapport frontal
RMN ou NMR	résonance magnétique nucléaire

RX	rayons X
t.a.	température ambiante
TBS	ou
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butyle
TC	thiophène-2-carboxylate
temp. ou T	température
Tf	trifluorométhanesulfonyle
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMS	triméthylsilyle
Ts	tosyle
Δ	chauffage
$\Delta^{n,m}$	insaturation entre n et m
μM	micromole par litre
μ -onde	micro-onde

INTRODUCTION GENERALE

Dans un contexte où la recherche de nouveaux produits potentiellement biologiquement actifs prend une importance de premier plan pour lutter contre les infections et maladies difficiles à traiter, la notion de complexité moléculaire a gagné ses lettres de noblesse dans le processus de recherche et de découverte de nouveaux traitements.¹

La complexité moléculaire est un concept intuitif mais souvent subjectif.² De nombreuses méthodes pour déterminer un paramètre de complexité quantifiable ont été décrites, dont certaines font, par exemple, appel à des caractéristiques topologique et physicochimiques qui traduisent notamment le nombre de centres chiraux et la compacité de la molécule,³ tandis que d'autres sont calculées en fonction du nombre de cycles et d'insaturations.^{4,5} Bien qu'il n'existe pas de théorie globalement acceptée qui fasse office de référence dans le domaine, il ressort de plusieurs études que l'on peut effectuer un rapprochement entre activité et complexité. Empiriquement, de nombreux produits naturels biologiquement actifs possèdent des structures dites complexes, c'est-à-dire polycycliques fusionnées, contenant des hétéroatomes et exhibant des structures tridimensionnelles particulières.⁶

Néanmoins, pour le chimiste de synthèse, la complexité moléculaire peut parfois prendre un sens différent. En effet, celui-ci s'intéresse non seulement à l'effet potentiel d'un composé, mais aussi, et plus fondamentalement, à la formation de molécules aux structures inédites. Celles-ci viennent enrichir la diversité présente dans la nature, et offrent ainsi des géométries et des propriétés sans précédent. De plus, la présence de fonctionnalités modifiables sur les structures amène un paramètre additionnel implicite à la complexité de la structure, car elles permettent d'effectuer par la suite des transformations donnant accès à de plus vastes bibliothèques moléculaires.

Dans cette démarche de création de nouveaux squelettes moléculaires, le chimiste de synthèse n'est pas uniquement concerné par la fin, mais également par les moyens. L'efficacité d'une synthèse est au cœur des préoccupations depuis que Trost a défini les principes de la chimie verte en 1991.⁷ Dès lors, il a fallu trouver des alternatives aux synthèses linéaires afin de réduire les déchets, les quantités de réactifs et d'augmenter les rendements tout en continuant à repousser les limites de la complexité moléculaire.

Bien que le premier exemple date de 1917,⁸ les réactions en cascade, également appelées réactions domino, ont profité de cette nouvelle inquiétude écologique. Elles sont définies comme des réactions dans lesquelles un minimum de deux transformations (formation et/ou rupture de liaisons) se font consécutivement, c'est-à-dire que chaque transformation subséquente résulte de la fonctionnalité formée lors de la précédente.^{9,10} De cette manière, elles permettent d'effectuer une succession de transformations sans isoler les intermédiaires réactionnels, dans une démarche « one-pot ». Elles facilitent ainsi l'accès en peu d'étapes à une grande complexité moléculaire et l'étude de certains

motifs présents uniquement dans de rares produits naturels, qui sont souvent indisponibles en grande quantité. Les réactions en cascade sont également très présentes dans les voies biosynthétiques des organismes vivants,¹¹ et il est donc essentiel que les chimistes de synthèse s'y intéressent afin de tendre vers la grande diversité présente dans la nature. Les réactions en cascade se sont donc naturellement inscrites au nombre des outils permettant de répondre aux attentes de la chimie moderne.

Parallèlement, un autre domaine de la chimie a également bénéficié du courant de la chimie verte : la catalyse, et notamment la catalyse homogène. Ce procédé, dont les premiers exemples remontent également au début du siècle dernier, vise à accélérer ou réorienter la cinétique, voire la sélectivité, d'une réaction. Le catalyseur, utilisé en quantités infimes, n'est pas consommé par la réaction et peut être recyclé dans le milieu pour réagir à plusieurs reprises, et en théorie indéfiniment. L'utilisation d'une quantité limitée de catalyseur n'est pas le seul avantage écologique des réactions catalysées. En effet, la catalyse permet de baisser la barrière d'activation d'une réaction et par conséquent de l'effectuer dans des conditions plus douces, et d'éviter par exemple un chauffage peu économe en énergie. La catalyse peut faire appel à des espèces organiques classique telles que les acides ou les bases de Lewis ou de Brønsted, ou à des initiateurs radicalaires, mais également à des complexes de métaux de transition.

Très répandue autant au niveau industriel que dans les laboratoires de recherche, la catalyse organométallique homogène a permis de mettre au point des réactions inenvisageables avant son avènement. Les complexes métalliques possèdent de nombreuses propriétés ajustables en fonction des besoins. Il est possible d'exploiter les attributs que les métaux de transition exhibent par leurs structures électroniques particulières, et plus encore d'adapter leur réactivité intrinsèque par l'usage de ligands adéquats. Ainsi, de nombreuses réactions catalysées par des complexes de métaux de transition ont été décrites, donnant accès à des structures inédites ou facilitant simplement des transformations connues. Elles font aujourd'hui partie du paysage de la chimie moderne, mais leurs limites ne cessent d'être repoussées. Que ce soit dans le but de créer ou de parfaire une méthodologie visant à être utile au plus grand nombre ou dans celui d'accéder à un composé ciblé, la catalyse organométallique continue à être un outil essentiel au chimiste de synthèse. De nombreux métaux sont utilisés de manière courante et il est aujourd'hui courant de tenter d'utiliser les métaux les moins onéreux pour effectuer des transformations connues. Cependant, certains métaux rares restent les maîtres incontestés de ce milieu. C'est notamment le cas du palladium pour les réactions de couplage, et du rhodium pour les réactions de carbonylation.

Le rhodium est un métal de transition du groupe IX qui possède une configuration électronique $[\text{Kr}]4d^85s^1$. Par conséquent, l'électron de sa couche de valence est fortement labile et son état oxydé (+I) très stable. Ceci lui confère un caractère suffisamment électropositif pour activer les liaisons multiples, tout en ayant une densité électronique suffisante pour satisfaire à la rétro-donation vers des ligands π -accepteurs, comme le monoxyde de carbone. En effet, le rhodium est, avec le cobalt, un des métaux les plus représentés dans la littérature pour les réactions de carbonylations. Cependant, il montre souvent une efficacité supérieure à son homologue et permet ainsi d'effectuer certaines réactions dans des conditions plus douces, notamment au niveau des pressions de gaz utilisées. L'hydroformylation et les cycloadditions carbonylatives (ou Réactions de Type Pauson-Khand, ci-après PKTR) sont des exemples de réactions dont les limites se sont trouvées grandement repoussées par l'utilisation de catalyseurs au rhodium. Ceux-ci offrent de nouvelles possibilités synthétiques souvent complémentaires des méthodologies des autres grands métaux de la synthèse organométallique, que sont par exemple le palladium et le ruthénium.

Dans ce contexte, l'objectif de ces travaux de thèse est de développer des synthèses associant la polyvalence du rhodium dans les réactions de carbonylation et l'efficacité des réactions en cascade.

Une première partie traitera du développement d'une méthodologie pour la synthèse de cycloheptatriénones non-symétriques et entièrement fonctionnalisées, également appelées tropones, par cycloaddition carbonylative $[2+2+2+1]$ catalysée par des complexes de rhodium.

Un premier chapitre s'attachera à présenter la cycloaddition carbonylative au travers d'un compte rendu de l'évolution de la réaction. Ceci sera mis en lien avec la formation de cycles de taille moyenne, les difficultés que cela représente, et l'intérêt des tropones en chimie thérapeutique, en matériaux et en tant que synthons organiques. Les cycloadditions de grand ordre seront ensuite abordées, et plus spécifiquement les cycloadditions $[2+2+2+1]$.

Un deuxième chapitre détaillera ensuite la stratégie envisagée pour accéder à ces cycloheptatriénones, les résultats préliminaires obtenus et la synthèse des substrats. S'ensuivra l'optimisation de la réaction et l'étude de son étendue et ses limitations, ainsi que les possibilités envisagées pour les repousser. Les considérations mécanistiques seront également abordées.

Dans la seconde partie, nous nous attacherons à appliquer l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse d'alcaloïdes de type eburnane et aspidosperma dans le but d'accéder à des alcaloïdes hétérobisindoliques.

Le premier chapitre de cette partie introduira l'hydroformylation désymétrisante en tant qu'outil pour accéder à des synthons d'intérêt dans les réactions en cascade pour la formation d'alcaloïdes de type

eburnane. Les travaux préliminaires du laboratoire seront discutés, et les alcaloïdes des familles d'intérêt seront présentés brièvement pour permettre d'introduire et décrire les alcaloïdes hétérobisindoliques eburnane-aspidosperma, leurs origines et leurs activités.

Dans un second chapitre, nous décrirons les différentes stratégies envisagées et amorcées pour la synthèse des alcaloïdes de type eburnane et les difficultés rencontrées, ainsi que les voies de synthèse établies pour les contourner. Ensuite, les résultats de la synthèse d'alcaloïdes de type aspidosperma seront discutés. Enfin, les perspectives de ces travaux seront abordées.

Bibliographie

- 1 O. Méndez-Lucio, J. L. Medina-Franco, *Drug Discov. Today* **2017**, *22*, 120.
- 2 G. M. Whitesides, R. F. Ismagilov, *Science* **1999**, *284*, 89.
- 3 R. P. Sheridan, N. Zorn, E. C. Sherer, L.-C. Campeau, C. (Zhenyu) Chang, J. Cumming, M. L. Maddess, P. G. Nantermet, C. J. Sinz, P. D. O'Shea, *J. Chem. Inf. Model.* **2014**, *54*, 1604.
- 4 R. Barone, M. Chanon, *J. Chem. Inf. Model.* **2001**, *41*, 269.
- 5 H. W. Whitlock, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7982.
- 6 K. C. Nicolaou, C. R. H. Hale, C. Nilewski, H. A. Ioannidou, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5185.
- 7 B. M. Trost, *Science (80-.)*. **1991**, *254*, 1471.
- 8 R. Robison, *J. Chem. Soc., Perkin 1 Trans.* **1917**, *111*, 762.
- 9 L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 131.
- 10 L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.
- 11 K. Faber, M. Hall, B. T. Ueberbacher, K. Faber, *Nat. Prod. Rep* **2012**, *29*, 337.

**PARTIE I - SYNTHÈSE DE TROPONES PAR
CYCLOADDITION CARBONYLATIVE
[2+2+2+1] CATALYSÉE PAR DES
COMPLEXES DE RHODIUM**

CHAPITRE I CONSIDERATIONS BIBLIOGRAPHIQUES ET OBJECTIFS

I.1 -Cycloaddition carbonylative

I.1.1 - Historique

La réaction de cycloaddition carbonylative a été décrite pour la première fois en 1973 par Peter L. Pauson et Ihsan U. Khand.¹ Il s'agissait alors d'une réaction entre la fonction alcène d'un norbornène ou d'un norbornadiène, un alcyne monosubstitué et du monoxyde de carbone, médiée par un complexe de dicobalt octacarbonyle en quantité stœchiométrique. Cette réaction de cycloaddition [2+2+1] donnait lieu à la formation de cyclopent-2-én-1-one **I-3** (Schéma I a). Dès cette première publication, une version catalytique de la réaction a été décrite. Par la suite, il a été déterminé que la sélectivité de l'addition sur l'alcyne se faisait en fonction de l'encombrement stérique, favorisant la formation du composé avec le substituant le plus encombré en α du carbonyle.² La réaction a ensuite été généralisée à la formation de plusieurs régioisomères de cyclopent-2-én-1-one **I-6** et **I-7** par réaction entre un alcène, un alcyne et du monoxyde de carbone, médiée par du dicobalt octacarbonyle (Schéma I b).³ Dans le cadre de cette généralisation cependant, la version catalytique n'avait pas donné de résultats probants. C'est aujourd'hui cette réaction qui est la plus communément connue et associée aux noms de Ihsan U. Khand et Peter L. Pauson (*Pauson-Khand reaction*, PKR). Encore aujourd'hui, de nombreuses variantes de cette réaction sont utilisées, car elle tolère de nombreuses fonctionnalités, telles que les esters, les éthers, les amines tertiaires, les amides et les alcools.

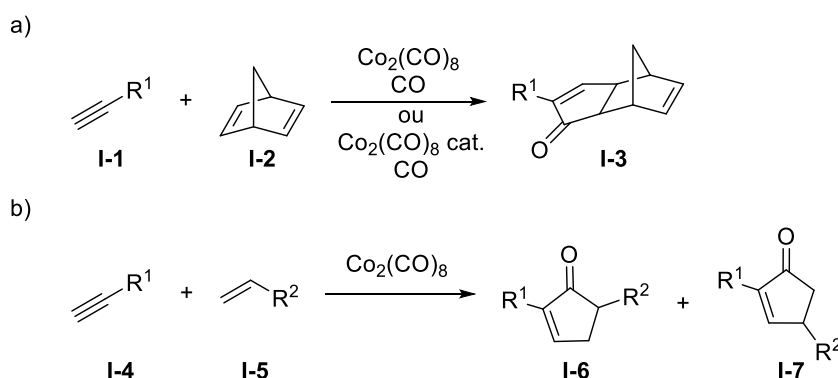


Schéma I-1 : Réaction de Pauson-Khand (PKR)

En 1981, Schore a présenté les premiers exemples de réactions de Pauson-Khand intramoléculaires, résolvant par-là les problèmes de sélectivité de la réaction.⁴ L'insertion d'un espaceur entre les deux groupements réactifs permet dès lors la formation des composés bicycliques fusionnés **I-9** en une unique étape, ce qui explique que cette réaction ait été largement utilisée en synthèse totale de produits naturels (Schéma I-I-1).

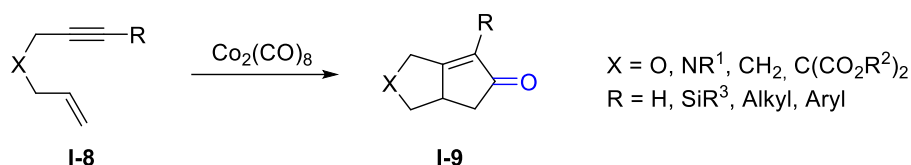


Schéma I-I-1 : PKR intramoléculaire

I.1.2 -Evolution de la réaction

La réaction de Pauson-Khand telle qu'elle existait au début des années 1980 était une méthodologie robuste, mais qui souffrait de plusieurs inconvénients. D'une part, la quantité de métal utilisée pour cette réaction la rendait peu économe. D'autre part, elle donnait lieu à plusieurs produits et sa sélectivité était faible dans le cas des réactions intermoléculaires. Très naturellement, de nombreux groupes se sont attachés à étendre les possibilités de cette transformation selon leurs besoins. Plusieurs facteurs ont ainsi fortement évolué, comme les catalyseurs, les types de liaisons multiples et les sources de monoxyde de carbone utilisés.

I.1.2.1 -Les catalyseurs

i) Les catalyseurs au cobalt

Il a fallu attendre le début des années 1990 pour qu'une nouvelle version catalytique, depuis le premier compte rendu de Pauson et Khand, voit le jour. Jusque-là, des alcènes contraints et réactifs, tels que le norbornène et le norbornadiène, étaient utilisés. Dès lors que des alcènes plus simples étaient utilisés, des conditions de réaction plus drastiques étaient nécessaires. C'est ainsi que Rautenstrauch a démontré que pour effectuer la cycloaddition carbonylative entre l'heptyne **I-10** et l'éthylène **I-11** avec une quantité catalytique d'octacarbonyle de dicobalt, une pression de 100 bars de monoxyde de carbone était nécessaire (Schéma I-I-2).⁵

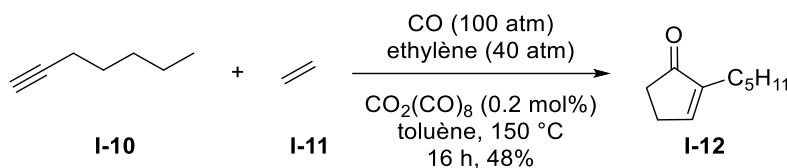


Schéma I-I-2 : Utilisation catalytique de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ par Rautenstrauch

Jeong a ensuite démontré que ce résultat était dû à la formation d'agrégats et de clusters de cobalt non réactifs, et que l'usage de ligands phosphites monodentates permettait d'effectuer la PKR intramoléculaire sur des énynes **I-13** sous pression atmosphérique de CO, et ce même avec des alcènes disubstitués (Schéma I-I-3 a).⁶ Parallèlement, Livinghouse a montré que la réaction fonctionnait également sans additif si une photo-activation était effectuée, ou que la température était contrôlée pour demeurer dans une fenêtre étroite ($\approx 60^\circ\text{C}$) telle que celle utilisée par Pauson 20 ans plus tôt

PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

(Schéma I-I-3 b).⁷ Par la suite, de nombreuses espèces de cobalt ont démontré de bonnes activités pour les PKR inter- et intramoléculaires, comme notamment les nanoparticules de cobalt sur charbon ou des complexes hétérobimétalliques de cobalt et rhodium.^{8,9}

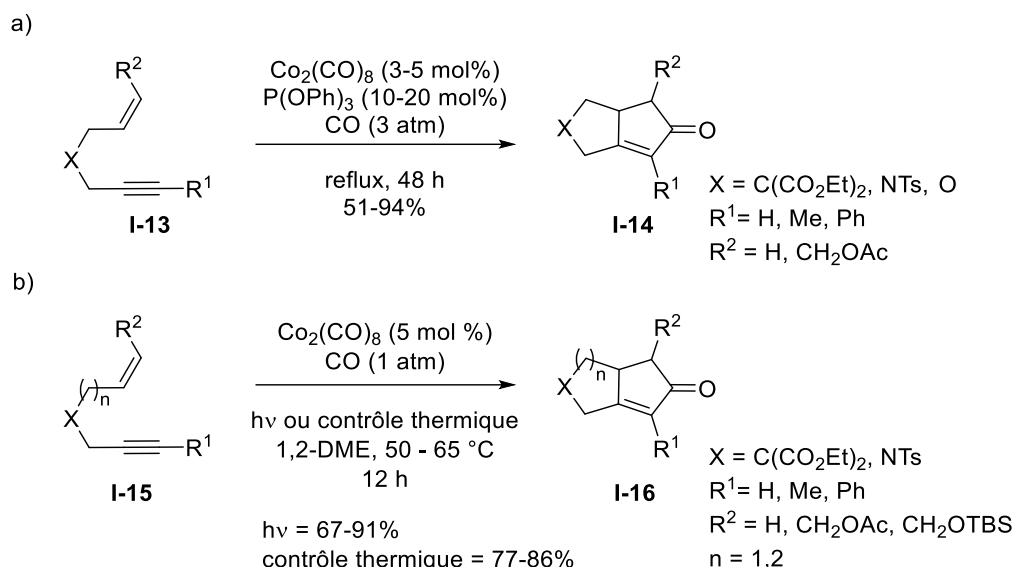


Schéma I-I-3 : PKR catalysée par $\text{Co}_2(\text{CO})_8$: effet du ligand et contrôle par photo-activation ou thermique

ii) Les catalyseurs au titane

Dans les années 1990, d'autres métaux de transition ont attiré l'intérêt des chercheurs pour cette réaction. Buchwald a notamment montré que l'utilisation de complexes de titane promouvait une réaction équivalente entre un ényne et un isocyanate de silicium.¹⁰ L'imine formée par la réaction est hydrolysée en milieu acide pour former la cyclopenténone. Le même groupe a également décrit une version énantiosélective de la réaction mettant à l'œuvre un complexe chiral (Schéma I-I-4).¹¹

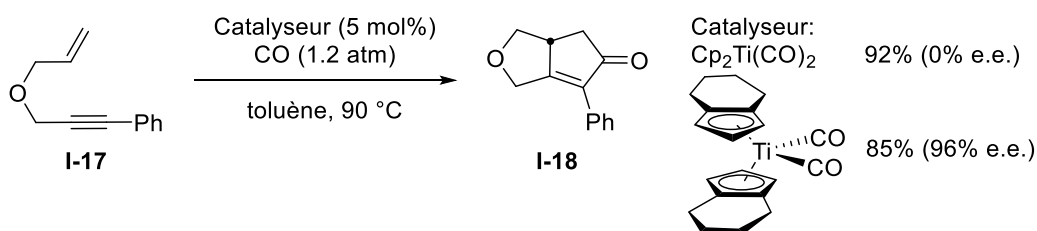


Schéma I-I-4 : PKR et PKR asymétrique catalysée par des complexes de titane

iii) Les catalyseurs au rhodium et au ruthenium

La fin du siècle dernier marque le début de l'utilisation des métaux de transitions tardifs tels que le rhodium et le ruthénium. Ainsi, le triruthénium dodécarbonyle catalyse la PKR intramoléculaire sous 10-15 atm de CO à haute température. Les groupes de Murai et Mitsudo ont publié simultanément deux études sur l'utilisation de ce complexe, respectivement dans le 1,4-dioxane et dans le N,N-diméthylacétamide (DMAc) (Schéma I-I-5).^{12,13}

Considérations bibliographiques et objectifs

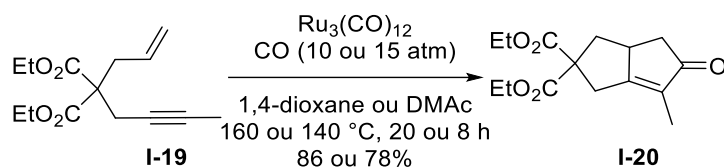


Schéma I-5 : PKR catalysée par un complexe de ruthénium par Murai et Mitsudo

Le dimère de chlorure de rhodium dicarbonyle permet, lui, de faire la même réaction à pression atmosphérique de CO ainsi que l'a montré Narasaka (Schéma I-6).¹⁴

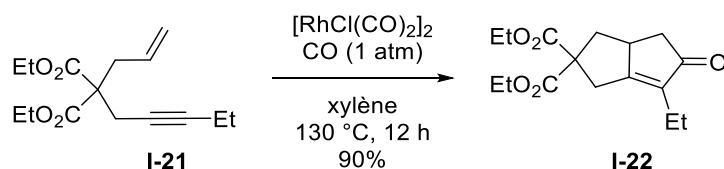
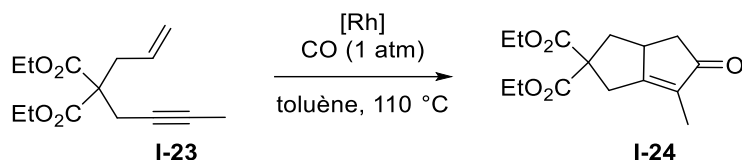


Schéma I-6 : PKR catalysée par un complexe de rhodium

Des études menées par Jeong ont donné des résultats intéressants sur l'influence des ligands dans cette réaction rhodocatalysée. Il a démontré que le catalyseur de Wilkinson et son équivalent *trans*-carbonylé nécessitent une activation par des sels d'argent et leur transformation en complexes cationiques pour catalyser la PKR. Un complexe monométallique possédant un ligand phosphine monodentate catalyse la réaction avec des rendements moyens, qui sont améliorés en présence d'hydroxyde d'argent. Le *trans*-[RhCl(CO)(dppp)]₂, un complexe bimétallique, catalyse efficacement la réaction au reflux du toluène sous pression atmosphérique de CO sans activation (Tableau I-1, entrées 1-7).¹⁵

En 2001, Narasaka a démontré que le dimère de chlorure de rhodium dicarbonyle catalysait les PKR inter- et intramoléculaires en présence de monoxyde de carbone à des pressions partielles sous-atmosphériques, et ce même si les insaturations étaient appauvries en électrons par la présence de groupements électroattracteurs.¹⁶ Les résultats obtenus avec différents complexes confortent les données présentées par Jeong précédemment, selon lesquelles les complexes bimétalliques sont plus actifs que les mononucléaires. De plus, l'utilisation d'un complexe bimétallique associé à un ligand phosphine monodentate baisse fortement la réactivité par rapport au catalyseur seul (Tableau I-1, entrées 8-12).

PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium



Entrée	Catalyseur (mol%)	Additif (mol%)	Conversion	Rendement
1	RhCl(PPh ₃) ₃ (5)	-	0	0
2	RhCl(PPh ₃) ₃ (5)	AgOH (10)	100	89
3	trans-RhCl(CO)(PPh ₃) ₂ (5)	-	0	0
4	trans-RhCl(CO)(PPh ₃) ₂ (5)	AgOH (10)	100	90
5	RhCl(CO)- (dppe) (5)	-	60	58
6	RhCl(CO)- (dppe) (5)	AgOH (10)	90	82
7	trans-[RhCl(CO)(dppp)] ₂ (2,5)	-	100	96
8	[RhCl(CO) ₂] ₂ (2) ^a	-	n.d.	90
9	[RhCl(COD)] ₂ (2) ^a	-	n.d.	84
10	Rh ₄ (CO) ₁₂ (2) ^a	-	n.d.	18
11	Rh(CO) ₂ (acac) (4) ^a	-	n.d.	22
12	[RhCl(CO) ₂] ₂ (2) ^a	PPh ₃ (4)	n.d.	20

^a Réaction dans le xylène a 130 °C

Tableau I-1 : Influence du catalyseur sur la PKR catalysée au rhodium

Des études ont, par la suite, démontré que l'emploi de complexes de rhodium permettait de repousser considérablement les limitations des réactions de type Pauson-Khand, en autorisant notamment l'emploi de différents fragments π lors de la cycloaddition, comme cela est montré ci-après.

I.1.1.2 -Partenaires π

i) Liaisons multiples

Originellement, les premiers exemples de réaction de cycloaddition carbonylative se faisaient entre un alcène et un alcyne. Nous avons vu que l'utilisation de catalyseurs au rhodium permettaient d'effectuer ces réactions efficacement même avec des alcènes appauvris en électrons. Depuis les années 2000, ces complexes ont également ouvert la voie à l'utilisation de partenaires π divers, permettant ainsi un enrichissement de la diversité moléculaire.

A notre connaissance, il n'existe pas d'exemple de réaction de cycloaddition carbonylative catalysée par des complexes de rhodium entre deux alcènes. Cependant, ces réactions peuvent être promues par des complexes de zirconium du type Cp₂Zr(*n*Bu) générés *in situ* à partir de Cp₂ZrCl₂ et de *n*BuLi (Schéma I-I-7). Ces cas impliquent généralement la formation préalable du zirconacycle **I-26**, puis

l'exposition de celui-ci à une atmosphère de monoxyde de carbone suivie d'une iodolyse, qui conduit à la formation du cycle carbonylé **I-27**.¹⁷

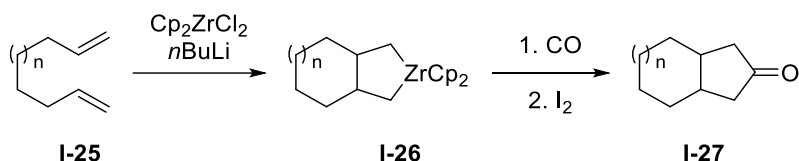


Schéma I-I-7 : "Cycloaddition carbonylative" promue par des complexes de zirconium

Dans le cadre d'une étude sur l'efficacité des complexes bimétalliques de rhodium dans la réaction de Pauson-Khand, Narasaka a montré que l'alcène pouvait être remplacé par un allène. La cyclisation se fait alors avec la double liaison distale de l'allène **I-28** (Schéma I-I-8 a).¹⁶ Les groupes de Mukai et de Brummond ont fortement contribué à ce domaine avec de nombreuses études sur les cycloadditions carbonylatives d'allènes.¹⁸⁻²¹ Le groupe de cette dernière a notamment montré que l'utilisation de molybdène hexacarbonyle comme source de monoxyde de carbone et médiateur métallique permettait d'inverser la sélectivité de la cyclisation et d'impliquer sélectivement la double liaison proximale de l'allène **I-30** (Schéma I-I-8 b).²² Ces résultats ont récemment été résumés dans une revue écrite par Mukai *et al.*²³ Les variations de la réaction de Pauson-Khand ont été nommées réactions de type Pauson-Khand (*Pauson-Khand type reactions*, PKTR).

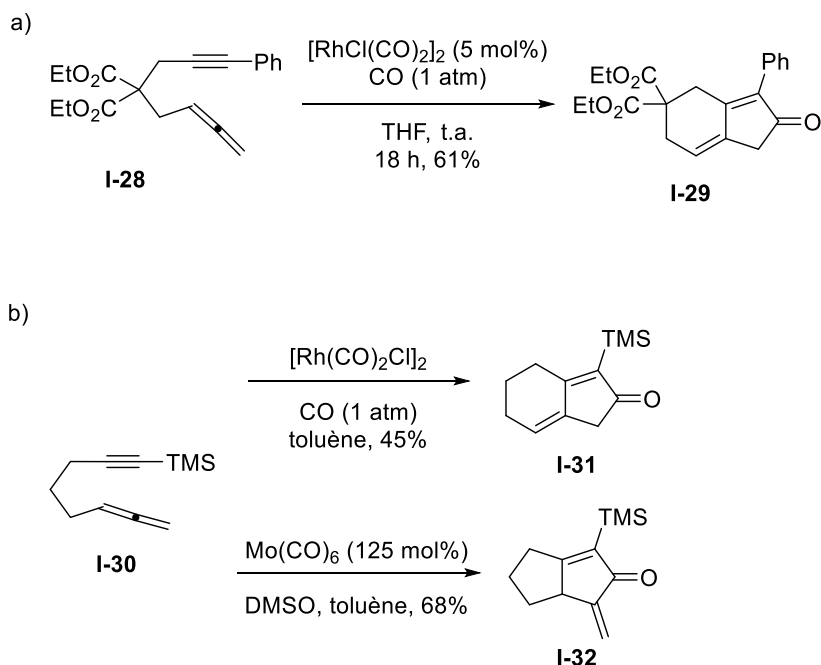


Schéma I-I-8 : PKTR d'allénynes

Il existe également quelques exemples de PKTR sur des allénènes dans la littérature. Mukai a montré que ces réactions fonctionnaient moyennant une légère hausse de la température et l'augmentation de la pression de monoxyde de carbone à 5 ou 10 atmosphères en fonction de la taille de l'espaceur.

PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

Différents bicycles ont ainsi pu être obtenus par cette méthode utilisant des sulfonallènes **I-33** (Schéma I-I-9).²⁴

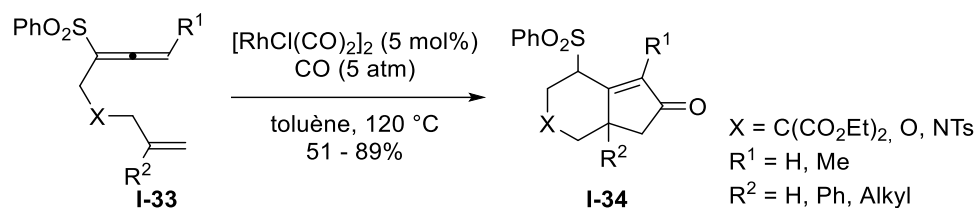


Schéma I-I-9 : PKTR d'allénène

A notre connaissance, les seules réactions de cycloaddition carbonylative catalysées par des complexes de rhodium entre deux alcynes pour la formation de cyclopentadiénones sont des réactions en plusieurs étapes, comme dans le cas de la formation de la cyclopenténone catalysée au zirconium présentée dans le schéma I-8.^{25,26} Les bisallènes, quant à eux, sont fortement utilisés dans ces réactions, démontrant que ces fonctions peuvent se comporter formellement aussi bien comme des fragments alcènes qu'alcynes d'un point de vue de leur réactivité. Il est intéressant de noter que le cycle carbonylé formé ne possède généralement qu'une double liaison. En effet, ces produits se forment par l'addition des deux doubles liaisons distales des allènes, puis subissent une prototropie [1,3]. Ces réactions ont été conduites par le groupe de Chung avec des catalyseurs hétérobimétalliques de cobalt et rhodium²⁷ et par le groupe de Mukai avec les catalyseurs de rhodium bimétalliques classiques.^{28,29} Dans ce dernier cas, cependant, les deux allènes nécessitaient d'être sulfonés pour obtenir de bons rendements. Ces exemples ne traitant que de la formation de cycles de taille moyenne, ils seront évoqués ultérieurement. De nombreux autres fragments π ont été utilisés en cycloaddition carbonylative catalysée par des complexes de rhodium, comme par exemple les cumulènes³⁰ et les vinyl- et vinylidèncyclopropanes.^{31,32} Des réactions équivalentes ont également été mises au point avec l'utilisation d'autres métaux de transition, comme le fer,³³ le vanadium,³⁴ le nickel³⁰ ou encore le chrome.³⁵ Comme dans le cas du zirconium présenté ci-dessus, il s'agit alors parfois de PKTR formelles.

ii) Sources de CO

Grâce à l'avènement de la catalyse au rhodium pour les réactions de cycloaddition carbonylative, il a été possible d'effectuer ces transformations à pression atmosphérique de CO, voire à des pressions moindres.¹⁶ Ceci a permis de s'affranchir des autoclaves et de l'emploi d'un gaz toxique à haute pression. De plus, de nouvelles sources de CO ont fait leur apparition. Le but de cette partie est de faire un tour d'horizon de ces nouvelles méthodes et de leur capacité à remplacer le monoxyde de carbone gazeux dans les réactions de cycloaddition carbonylative.

Certains complexes métalliques carbonylés permettent d'utiliser le monoxyde de carbone présent en leur sein pour effectuer les cycloadditions carbonylatives. C'est, par exemple, le cas des premières PKR

Considérations bibliographiques et objectifs

utilisant le dicobalt octacarbonyle (Schéma Ib),¹ ou le molybdène hexacarbonyle (Schéma I-I-8 b)^{36,37} en quantité stœchiométrique. Bien que le molybdène hexacarbonyle soit couramment utilisé comme source de monoxyde de carbone dans des réactions de carbonylation et de cyclisation carbonylative, notamment catalysées au palladium, il n'existe pas d'exemple de PKTR combinant l'efficacité des catalyseurs au rhodium et cette source de CO. Ceci se justifie par le fait que le molybdène en quantité stœchiométrique permet de faire la cycloaddition carbonylative à lui seul. Cependant, comme énoncé ci-dessus, il montre une sélectivité différente dans les PKTR alléniques. Néanmoins, un exemple allie la catalyse au zirconium pour former le zirconacycle à une étape de carbonylation par du molybdène hexacarbonyle (Schéma I-I-10).³⁸

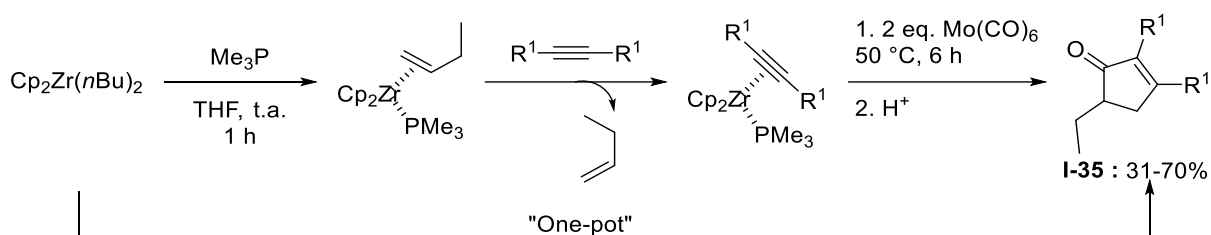


Schéma I-I-10: Utilisation de $\text{Mo}(\text{CO})_6$ comme source de CO dans la cycloaddition carbonylative médiée par un complexe de zirconium

La formation facile de ses complexes de métal carbonylés fait du rhodium un catalyseur utile pour la décarbonylation d'aldéhydes. En 2002, deux groupes ont indépendamment utilisés les complexes carbonylés formés par cette transformation dans des PKTR (Schéma I-I-11). Après optimisation, il s'est avéré que les aldéhydes aromatiques étaient les plus à même de servir de source de monoxyde de carbone, du fait de leur nature électronique.^{39,40} De ce fait, les aldéhydes aromatiques substitués par des groupements électroattracteurs se montrent les plus efficaces.

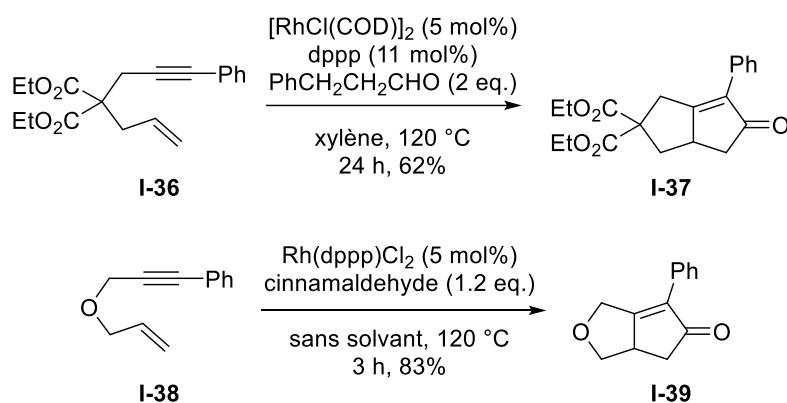


Schéma I-I-11 : Utilisation d'aldéhydes comme source de CO en PKR catalysée par des complexes de rhodium

A la suite de ces travaux, le groupe de Chung s'est intéressé à l'utilisation d'alcools comme source de CO. Etant donné que les rendements de la déshydrogénation d'alcools en aldéhydes sont faibles pour des raisons thermodynamiques, ils ont imaginé qu'en faisant réagir l'espèce formée *in situ*, ils

PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

pourraient ajouter une contrainte au système. Ceci permettrait de déplacer l'équilibre vers la formation de l'aldéhyde, tout en fournissant le CO nécessaire pour la PKTR.⁴¹ Après une évaluation rigoureuse du catalyseur et de l'alcool, ils ont pu obtenir des rendements bons à excellents sur une série d'énynes 1,6 et 1,7 **I-40** (Schéma I-I-12).

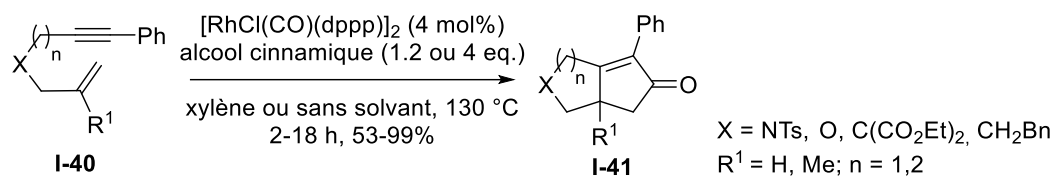


Schéma I-I-12 : Utilisation d'alcools comme source de CO dans le PKTR

Récemment, le groupe de Antonietti a montré que du CO₂ pouvait servir de source de monoxyde de carbone grâce à l'action d'un nitrure de carbone graphitique mésoporeux, le mpg-C₃N₄.⁴² Ils ont montré que le CO généré pouvait être utilisé dans une réaction de Pauson-Khand pour former la cyclopenténone **I-44** (Schéma I-I-13).

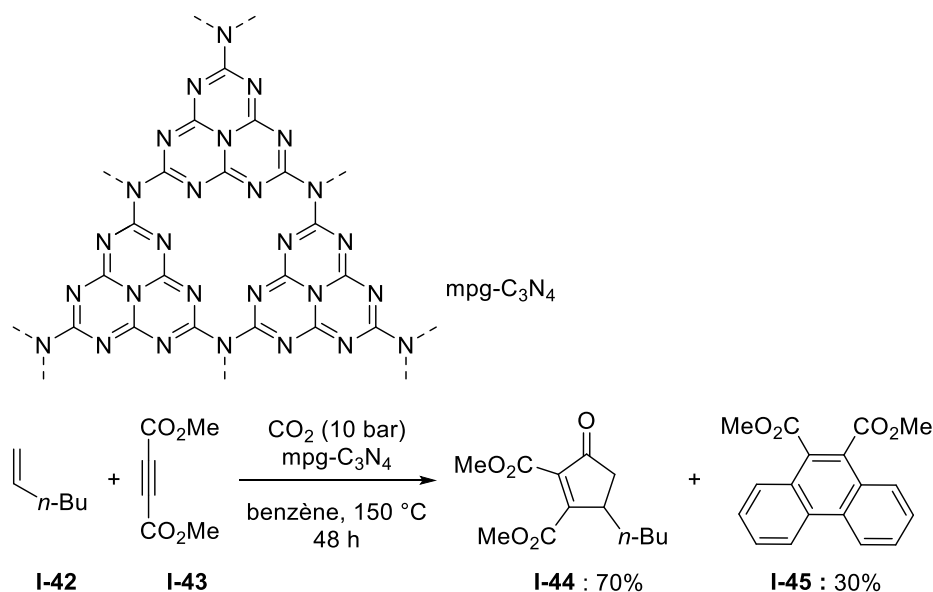


Schéma I-I-13: Utilisation du CO₂ comme source de CO pour une PKR

1.1.3 - Emploi des réactions de cycloaddition carbonylative pour la synthèse de cycles de taille moyenne

La formation de cycles de taille moyenne, de 7 à 10 chaînons, constitue depuis longtemps un défi pour les chimistes organiciens. En effet, ces cyclisations sont inhibées par des effets entropiques et des interactions transannulaires.⁴³ Or, ces cycles forment le cœur de nombreux squelettes de produits naturels, dont beaucoup ont des activités biologiques.⁴⁴ De nombreuses stratégies ont donc été mises au point pour la synthèse de ce type de composés, dont beaucoup s'appuient sur les métaux de

transition, afin de faciliter ces cyclisations non favorisées. Dans celles-ci, les cycloadditions carbonylatives sont régulièrement revisitées, car elles permettent de faire des réactions multicomposantes et d'obtenir des cycles hautement substitués et contenant une fonction carbonyle facilement modifiable par la suite.

Dans cette partie, des exemples choisis de synthèse de cycles de taille moyenne par PKTR seront présentés. Notre groupe a récemment publié une revue exhaustive sur l'utilisation des cycloadditions carbonylatives pour la formation de cycles de taille moyenne.⁴⁵

I.1.3.1 - Cycloadditions [2+2+1]

La cycloaddition carbonylative [2+2+1] reste la plus souvent décrite pour la formation de cycles de taille moyenne. Bien que le cycle formé par la cycloaddition ne contienne que 5 chaînons, l'utilisation de longs espaceurs mène à la formation de produits bicycliques contenant un cycle de taille moyenne intéressants. Quelques exemples ont été rapportés sur des ène-yne contenant des espaceurs rigidifiés servant de gabarit (effet template) (Schéma I-I-14 a).⁴⁶ De meilleurs résultats ont cependant été obtenus par le groupe de Mukai, qui a beaucoup contribué à ce domaine en explorant les limites des PKTR avec divers fragments π , avec un accent sur les allènes (Schéma I-I-14 b).^{20,45,47-49}

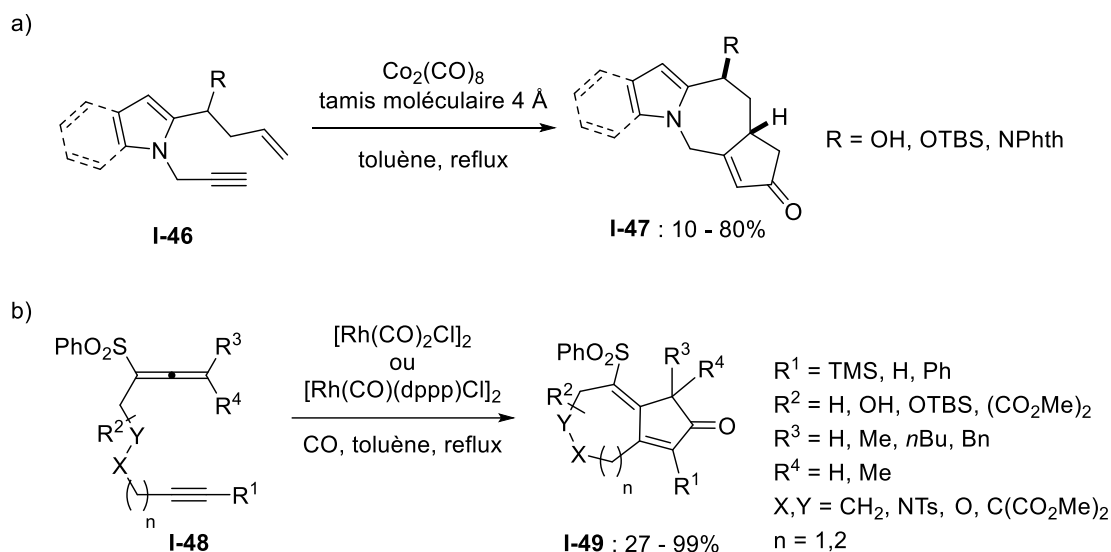


Schéma I-I-14 : Formation de cycles de taille moyenne par PKTR [2+2+1]

I.1.3.2 - Cycloadditions carbonylatives de grand ordre

Les cycloadditions de grand ordre ont été définies comme des réactions dans lesquelles les partenaires π intervenant sont plus fortement conjugués que dans les classiques [4+2] ou [2+2]. Il est désormais nécessaire d'étendre la définition pour inclure non seulement les cycloadditions contenant des fragments π plus complexes, mais également les réactions multicomposantes. De plus en plus d'exemples de cycloadditions carbonylatives de grand ordre sont rapportés dans la littérature. Elles

PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

font appel à des fragments complexes, de type vinylcyclopropane (VCP) ou allenylcyclobutane, ou à des fragments simples de type alcyne ou allène, mais en en combinant un nombre supérieur à deux, auxquels s'ajoute le monoxyde de carbone.

La cycloaddition carbonylative [3+3+1] a été étudiée par le groupe de Chung. Dans cette réaction, un bicyclopropane contenant une fonction vinylique réagit avec du monoxyde de carbone en présence d'un catalyseur au rhodium pour former une cyclohepténone avec des rendements variant de bons à excellents. Il est intéressant de noter qu'en fonction de la position relative des cyclopropanes, l'emploi de catalyseurs différent était essentiel (Schéma I-I-15).⁵⁰ Dans le premier cas, un catalyseur dimérique classique suffisait à effectuer la transformation, alors que dans le second, un complexe cationique possédant des ligands phosphines devait être préparé *in situ*.

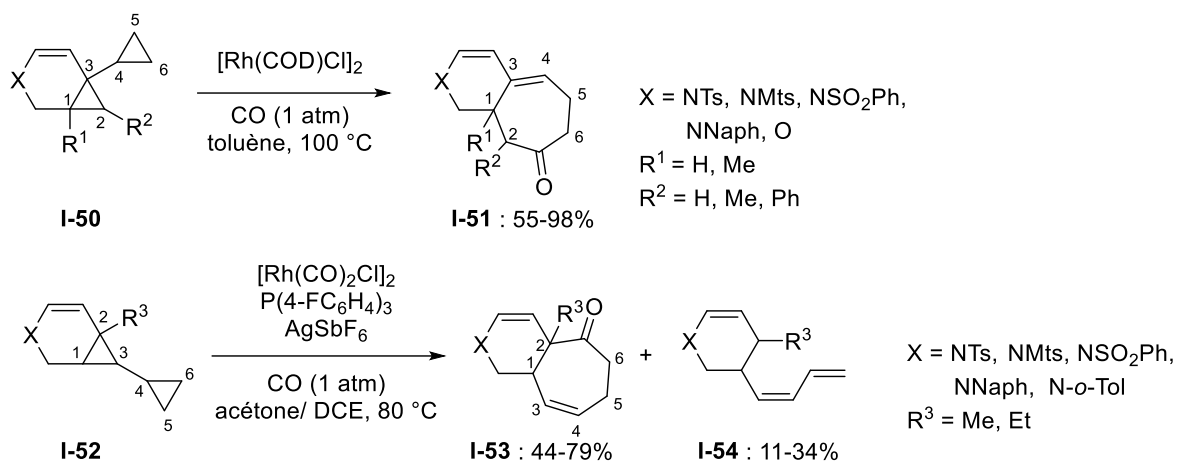


Schéma I-I-15 : PKTR [3+3+1] entre deux cyclopropanes

L'utilisation de vinylcyclopropanes comme partenaires de cycloaddition a été introduite par Wender. Plusieurs exemples de cycloadditions carbonylatives [5+2+1] s'effectuent facilement sur des alcynes-VCP espacés (Schéma I-16).⁵¹ Ces réactions permettent d'accéder à des carbocycles carbonylés à 8 chaînons. Un autre produit de cette réaction passe par la formation d'un intermédiaire cyclooctadiène, qui subit ensuite une fermeture transannulaire. La formation du cycle a été optimisée par l'emploi d'un allène-VCP. Des calculs DFT ont montré que l'élimination réductrice du rhodium était plus favorable entre un carbone sp² et un carbone sp³ qu'entre deux carbones sp³, menant ainsi à une insertion de monoxyde de carbone accrue dans la réaction et donc à une favorisation de la cyclisation carbonylative.^{32,52}

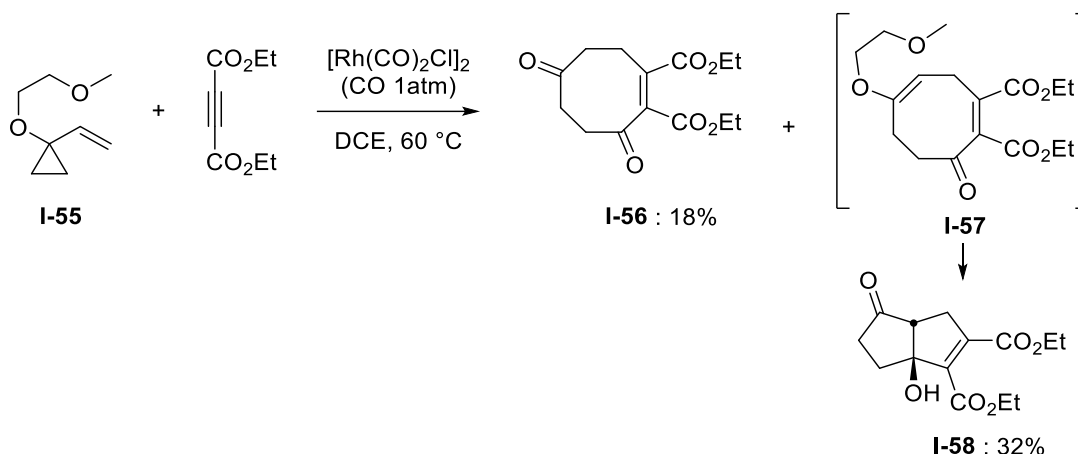


Schéma I-16 : Cycloaddition [5+2+1] d'alcynes-VCP

Après les VCP, Wender s'est également intéressé aux vinylcyclobutanes, mais ceux-ci n'ont pas donné de résultats probants en tant que fragments 6 π . Cependant, les allénylcyclobutanes **I-59** réagissent aisément en présence de rhodium pour former les cyclohepténones correspondantes **I-60** et **I-61** par un processus [6+1] (Schéma I-I-17).⁵³

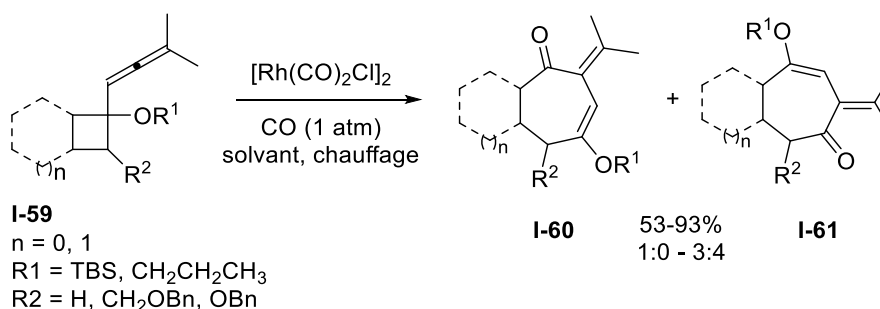


Schéma I-I-17 : PKTR [6+1] sur des allénylcyclobutanes

Dès 1985, Eigenbrot *et al.* ont décrit une trimérisation carbonyle d'allènes dans laquelle les cycles à 7 chaînons formés résultaient d'une PKTR [2+2+2+1] séquencée.⁵⁴ Dans cette réaction, le nickelacycle est formé, puis, dans une étape séquencée, le métal est remplacé par du monoxyde de carbone. Par la suite, le groupe d'Ojima a fortement contribué à ce domaine par une série de publications relatant leurs efforts dans l'étude de la cycloaddition carbonyle [2+2+2+1] d'enediynes (Schéma I-I-18).^{55,56} Cette méthode a été étendue à la formation de tétracycles fusionnés par l'emploi d'un fragment cyclohexène comme alcène.⁵⁷

PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

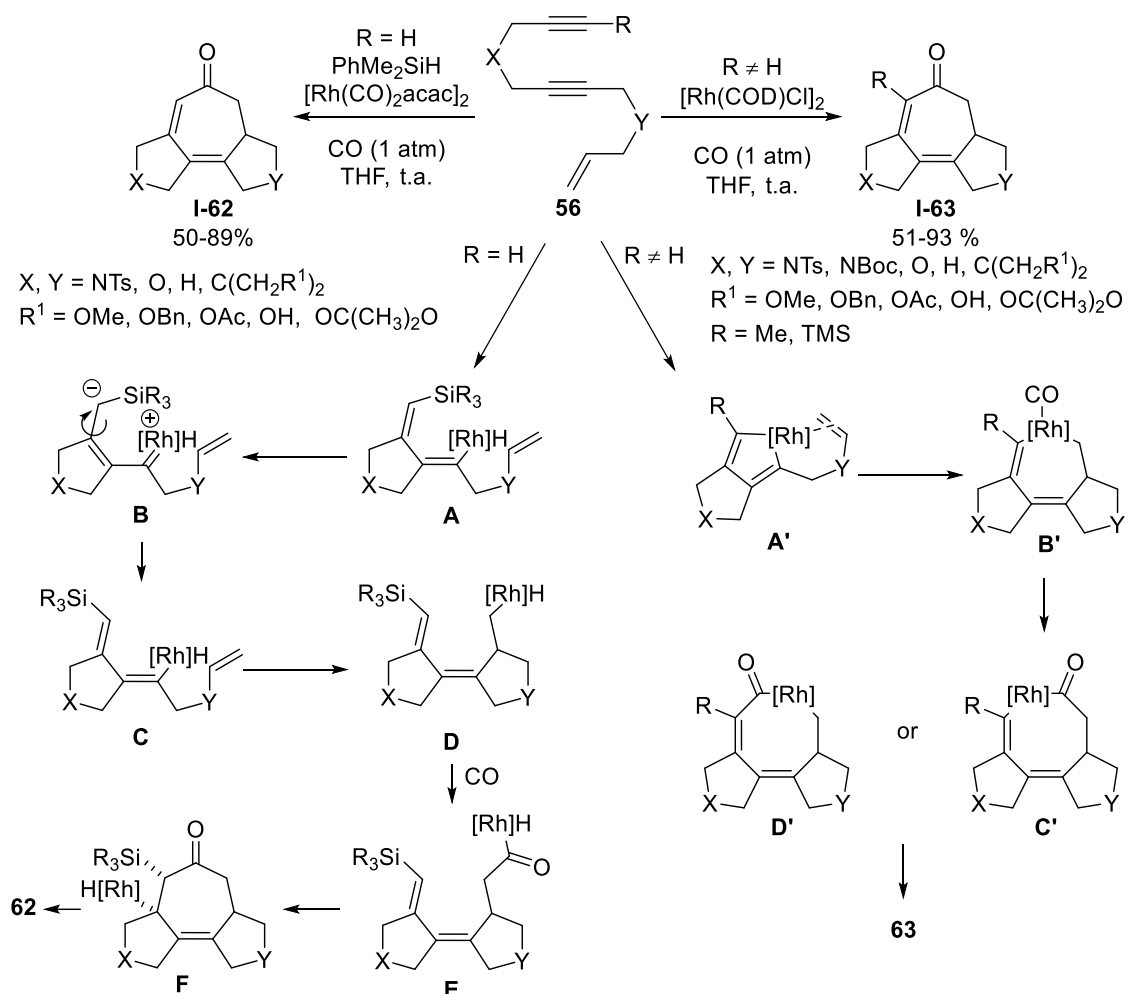


Schéma I-I-18 : PKTR [2+2+2+1] d'enediynes

Ce sont ces réactions qui vont nous intéresser plus spécifiquement.

D'autres types de cycloadditions de grand ordre existent, dont une grande partie a été référencée dans des chapitres de livres ou des revues,⁵⁸ mais nous n'entrerons pas dans les détails de celles-ci par souci de concision.

1.2 -Les tropones

1.2.1 -Généralités

Les tropones, également appelées 2,4,6-cycloheptatriénones ou oxyde de cycloheptatriénylium, ainsi que leurs analogues 2-hydroxylés, les tropolones, sont des composés qui ont tout d'abord attiré l'intérêt des chercheurs dans les années 50.^{59,60} En effet, quelques années auparavant, des composés naturels ayant une structure inconnue ont été isolés de champignons par Harold Raistrick.⁶¹

Il a fallu attendre 1945 pour que Michael Dewar propose une structure à 7 chaînons. Ces produits ayant des propriétés aromatiques, cette découverte a mené au nouveau domaine des composés aromatique non-benzénoïques. Leur aromaticité découle de la polarisabilité de la liaison carbonyle, qui, dans un cas extrême, peut posséder une charge formelle positive sur l'atome de carbone qui se délocalise ensuite sur le cycle (Schéma I-I-19).

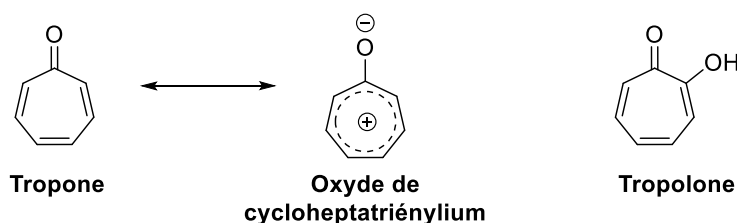


Schéma I-I-19 : Structure de la tropone et de la tropolone

Ces structures sont simples et beaucoup de synthèses de tropones existent, cependant peu sont directes et générales. Il y a pourtant une véritable utilité à mettre au point une méthodologie fiable et efficace en un nombre d'étapes limité, car ces composés ont des intérêts dans plusieurs domaines.

1.2.2 -Applications des tropones

Nous allons dans cette partie montrer que le motif tropone est essentiel dans des domaines variés, allant de la synthèse de produits naturels à son utilisation comme précurseur synthétique, en passant par la science des matériaux.

1.2.2.1 -Produits naturels

Si environ 200 structures naturelles possédant une cycloheptatriénone (tropolones et tropones confondues) ont été isolées et caractérisées, il existe relativement peu de produits naturels contenant le motif tropone.⁶¹ Cependant, on peut tout de même citer les tropones diterpénoïdes harringtonolide **I-64**, fortunolide **I-67** et **I-68** et hainanolidol **I-65**, produits tétracycliques fusionnés possédant un squelette unique isolés des plantes du genre *Cephalotaxus* (Schéma I-I-20).⁶² L'harringtonolide **I-64** a démontré des activités inhibitrices de la pousse des haricots et du tabac,⁶³ mais aussi des activités submicromolaires sur les cellules cancéreuses KB, cellules du cancer des voies orales.

PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

La nezukone **I-69** est la plus simple troponone naturelle isolée, si l'on exclut les tropolones non-substituées. L'acide tropodithiétique **I-71**, lui, est un antibiotique. Plusieurs autres antibiotiques apparentés ont également été isolés.

La pareitropone **I-72**, qui fait partie de la famille des tropoisoquinolines, a été isolée de plantes du genre *Menispermaceae* avec ses analogues tropoisoquinolines. Des six alcaloïdes isolés dans ces deux familles, c'est le composé contenant le motif troponone, et non tropolone, qui a montré la plus grande cytotoxicité dans les lignées cellulaires de leucémie P388 avec une Cl_{50} subnanomolaire.

On constate qu'une grande majorité de ces produits sont des produits polycycliques fusionnés. Certains d'entre eux ont fait l'objet d'études de synthèse totale ces dernières années, comme l'harringtonolide et l'hainanolidol.^{64,65}

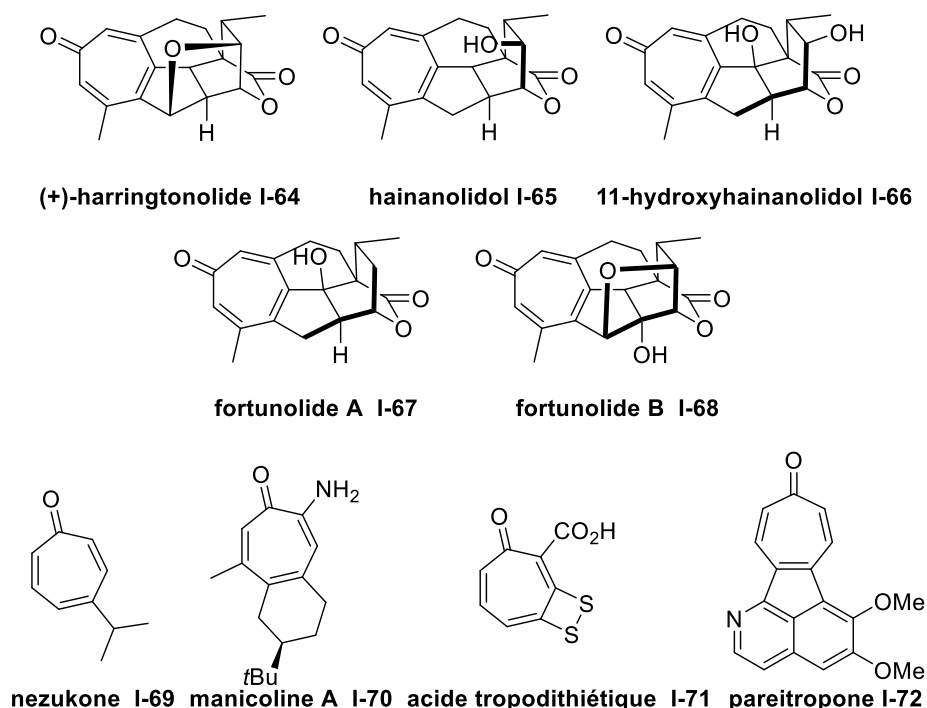


Schéma I-I-20 : Produits naturels contenant un motif troponone

I.2.2.2 - Application des tropones dans le domaine des matériaux

Du fait de leur structure originale, les tropones ont été souvent étudiées dans le domaine des matériaux. Leur aromaticité particulière couplée à leur structure plus grande, moins rigide et moins plane que celle des composés benzénoïques, en font un motif qui intéresse de nombreux domaines.

Les tropones ont, par exemple, été étudiées dans le cadre des liquides ioniques. Le groupe d'Uemura a notamment montré que si un cycle benzénoïque était remplacé par une troponone cela induisait une déstabilisation de la mésophase (l'état des liquides ioniques se rapprochait de celui, désordonné, d'un liquide isotrope) à cause de la taille supérieure du cycle. Le groupe de Mori a plus tard montré que la

présence d'un groupement benzoyloxy en α de la cétone sur la tropone **I-73** permettait d'obtenir des états nématiques et smectiques, grâce à la possibilité de faire un réarrangement sigmatropique [1,9] (Schéma I-21).⁶⁶ Le même groupe a ensuite publié un autre article portant sur les liquides ioniques basés sur les tropones associées à des azobisbenzoates.⁶⁷

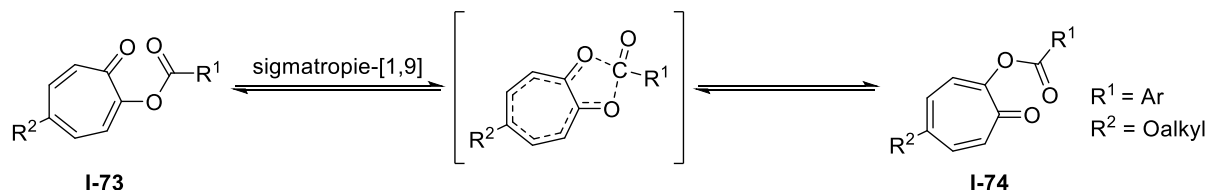


Schéma I-21 : Réarrangement sigmatropique dans des liquides ioniques à base de tropones

Les tropones ont également été étudiées dans des structures polymériques π -conjuguées. Ces dernières ont attiré beaucoup d'intérêt dans le cadre des applications optoélectroniques comme les LEDs et les transistors, car ils ont une bonne stabilité thermique, sont facilement modifiables au niveau des couleurs et sont peu onéreux. Les oligomères **I-75** contenant un motif tropone synthétisés par Takagi *et al.* présentaient un bleuissement de leur longueur d'onde d'absorption maximale, mais leur couleur d'émission pouvait être régulée par le caractère électronique du groupement arylène (Schéma I-I-22).⁶⁸

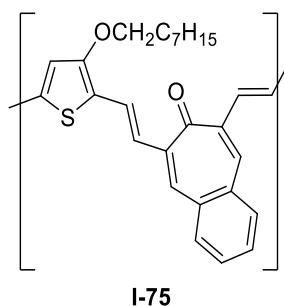


Schéma I-I-22 : Oligomère π -conjugué contenant des motifs tropones

Timothy Swager a également étudié les tropones et leurs applications dans le domaine des matériaux. Il s'est intéressé aux tropones fusionnées avec des thiophènes car leurs spécificités électroniques permettent contrôler leurs propriétés optoélectroniques. Pour induire une perturbation interne de ces propriétés, un polythiophène fusionné avec un motif tropone **I-76** a été synthétisé. Par protonation, celui-ci peut gagner en aromaticité, et ce passage réversible d'une structure tropone au tropylium aromatique **I-77** permet d'augmenter la conjugaison et ainsi la conductivité (Schéma I-23).⁶⁹

En se basant sur ces travaux, Swager a également appliqué les polythiophènes fusionnés avec un motif tropone pour mettre au point un senseur d'armes chimiques (Schéma I-I-24). La réduction de la tropone **I-78** permet de former un alcool qui subit une réaction d'élimination s'il est mis en présence

PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

d'agents chimiques organophosphatés. Or, ces derniers sont fortement représentés dans les armes chimiques et les pesticides, et sont hautement toxiques. Le senseur, en passant à sa structure tropylium, montre des changements colorimétriques importants, en solution ou en microfilm de polymères.⁷⁰

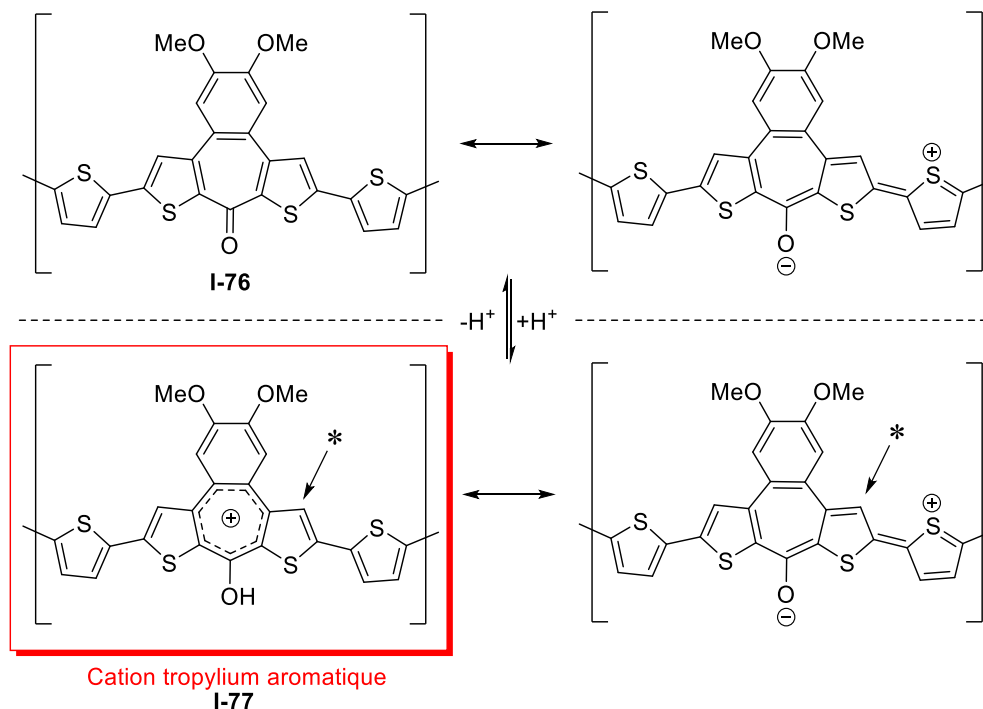


Schéma I-23 : Augmentation de l'aromaticité par protonation de tropones fusionnées avec des thiophènes

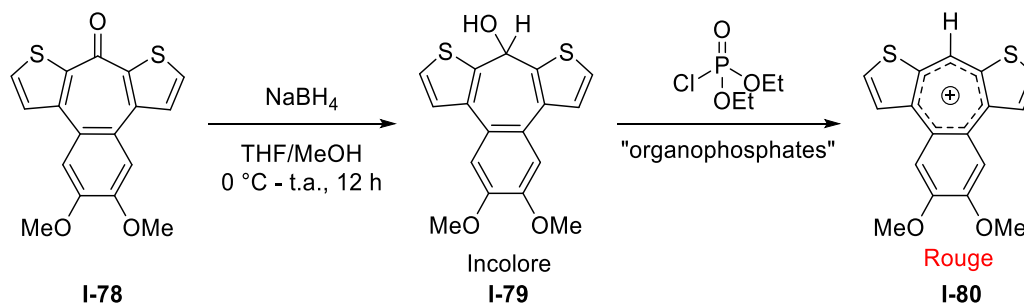


Schéma I-24 : Utilisation de tropones fusionnées à des thiophènes comme agents de détection visuels d'agents chimiques organophosphatés

I.2.2.3 -Usage des tropones comme synthons

Les tropones sont couramment utilisées comme synthons, et leur utilisation a permis d'étendre le spectre des réactions de cycloaddition. En effet, elles peuvent tenir lieu de fragment 2π , 4π , 6π ou 8π dans des procédés de type Diels-Alder. Quelques exemples choisis seront montrés ci-après.

Plusieurs exemples de cycloaddition [6+3] avec des tropones ont été rapportés.^{58,71-74} Par exemple, Guo *et al.* ont effectué la cycloaddition stéréosélective entre la troponone non fonctionnalisée et des ylures d'azométhine en présence d'un catalyseur chiral de cuivre ferrocénylphosphine (Schéma I-25).

Les produits bicycliques **I-83** formés contiennent un intéressant motif pipéridine et sont obtenus avec de très bons excès énantiomériques.⁷²

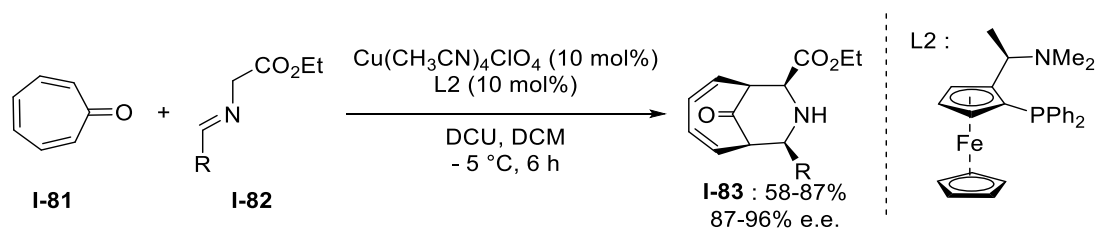


Schéma I-I-25 : Cycloaddition énantiosélective catalysée par un complexe de cuivre

Afin de tirer avantage du système π particulier des tropones, certains groupes se sont intéressés à les impliquer dans des réactions de cycloaddition [8+n].^{75,76} Le groupe de Sierra a montré en 2011 et 2012 que les tropones peuvent jouer le rôle de fragments 8π dans des cycloadditions [8+2].^{77,78} Par la suite, ils ont développé son homologue [8+3] en employant les cyclopropanes donneur-accepteurs **I-85** comme partenaire 3π et du chlorure d'étain comme catalyseur (Schéma I-I-26).⁷⁹ Des calculs DFT ont été faits pour rationaliser le mécanisme, et ce procédé totalement régio- et diastéréosélectif n'est pas concerté. En effet, la formation du produit passe par un intermédiaire zwitterionique de type tropylium montrant de fortes caractéristiques aromatiques, ce qui explique la stabilité de cette espèce et le fait que la transformation se fasse en plusieurs étapes.

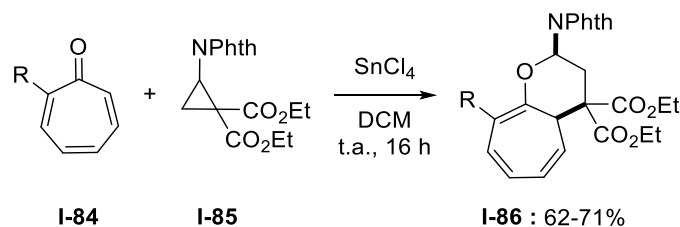


Schéma I-I-26 : Cycloaddition [8+3] entre une troponone et un cyclopropane donneur-accepteur

Les tropones ont également été utilisées comme fragments 8π dans des réactions de cycloaddition multicomposantes en cascade. Li *et al.* ont ainsi développé une méthode pour la synthèse de tricycles fusionnés à partir de tropones par cycloaddition [8+2+1] (Schéma I-I-27).⁸⁰ Cette réaction entre un allénoate **I-87**, un isocyanate **I-88** et une troponone **I-89** ne nécessite pas de catalyseurs, puisqu'un chauffage au reflux dans du toluène suffit pour effectuer la transformation. La troponone joue ici le rôle de fragment 8π , l'allénoate de fragment 2π , et l'isocyanate de partenaire 1π . La complexité des composés **I-90** formés dans des conditions douces et celle du mécanisme, dans lequel plusieurs étapes non-triviales se succèdent, font de cette méthodologie un développement intéressant dans l'usage de tropones comme fragments π dans les réactions de cycloaddition.

PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

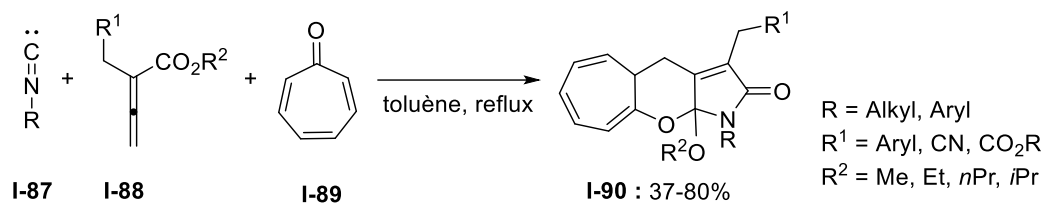


Schéma I-I-27 : Cycloaddition [8+2+1] entre une tropone, un isocyanate et un allénoate

Plus récemment, Jorgensen *et al.* ont développé une nouvelle méthodologie de cycloaddition organocatalysée entre dérivés de tropone **I-92** et des cétones α,β -insaturées **I-91** (Schéma I-I-28).⁸¹ Fait intéressant, selon la taille de cycle de ces dernières, la réaction avec la tropone ou un de ses dérivés heptafulvènes mène à la formation de produits issus de cycloadditions différentes. En effet, la réaction avec la cyclopenténone donne lieu à une cycloaddition [6+4], tandis que celle avec la cyclohexénone et la cyclohepténone mènent respectivement à la formation des produits de cycloaddition [4+2] **I-94** et [8+2] **I-95**.

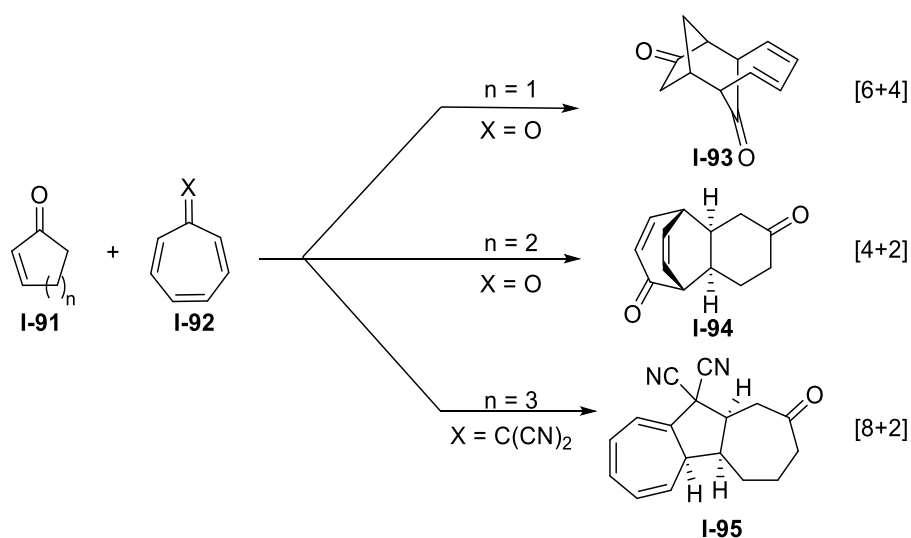


Schéma I-I-28 : Sélectivité du procédé de cycloaddition entre un dérivé heptafulvène et une cétone α,β -insaturée cyclique

1.2.3 -Synthèses de tropones

De nombreuses synthèses de tropones ont été décrites au cours des dernières dizaines d'années. Alors que certaines démarrent à partir de cycles à sept chaînons saturés qui sont transformés par étapes simples afin d'obtenir les insaturations souhaitées, d'autres permettent l'accès aux cycles souhaités par réaction de composés acycliques ou de cycles de taille inférieure.

Dans cette partie, une sélection de méthodes permettant un accès relativement rapide au motif tropones est présentée.

I.2.3.1 - Par transformation de cycles à 7 chaînons

Les premières synthèses de tropones et tropolones reportées faisaient appel à des réactions d'oxydation ou d'élimination sur des dérivés de cycloheptane, insaturés ou non.

Ainsi, en 1973, Francesco Pietra a publié une revue dans laquelle toutes les méthodes décrites jusqu'alors étaient résumées (Schéma I-I-29).⁸² Quelques exemples choisis au départ de cycloheptanone sont représentés dans le schéma suivant. Les réactions de formation de tropones à partir de cycloheptanone se basent souvent sur des procédés de bromation/élimination. Une exception notable est la dialkylation en α du carbonyle pour obtenir l'intermédiaire **I-98**, suivie d'une déshydrogénéation en présence de palladium sur charbon.

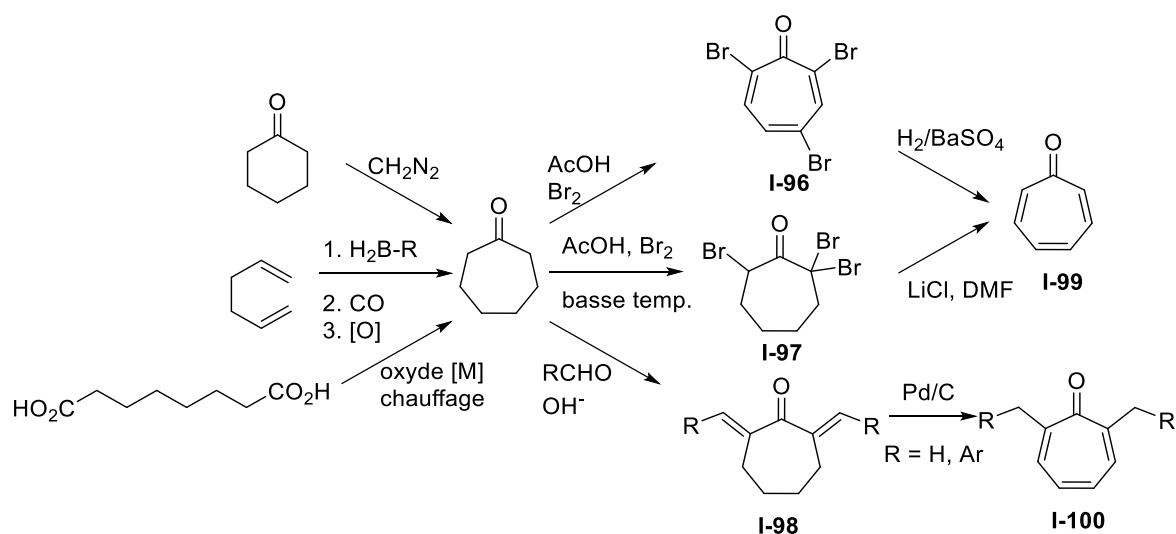


Schéma I-I-29 : Synthèse de la cycloheptanone et leur utilisation pour la synthèse de tropones

Le tropones sont également accessibles à partir de cyclohepténone, qui sont elles-mêmes obtenues par dialkylation de dibromocétones, en présence de complexes de fer par un procédé de cycloaddition [4+3] formelle entre un cation allylique dérivé de **I-102** et un diène **I-101** (Schéma I-I-30 a).⁸³ Une stratégie similaire a permis d'obtenir des benzocyclohepténone en inversant les rôles des nucléophiles et électrophiles grâce à la formation de l'énamine **I-106** à partir de la cétone (Schéma I-I-30 b).⁸⁴ Ces cyclohepténone **I-103** et **I-107** sont alors transformées en tropones **I-104** et **I-108** fonctionnalisées par bromation/élimination.

PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

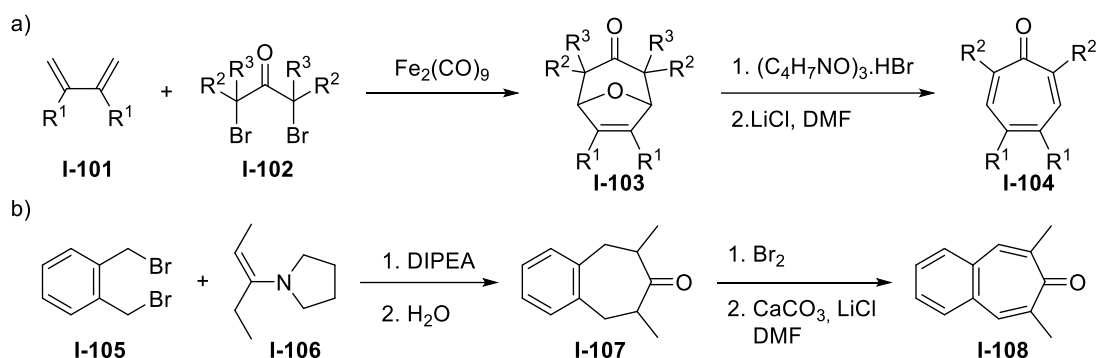


Schéma I-I-30 : Synthèse de 4-cyclohepténones et leur utilisation pour la synthèse de tropones

I.2.3.2 - Par condensation aldolique

Les réactions de type aldol ont également été amplement utilisées pour la synthèse de tropones. Ainsi, des cycles aromatiques possédant des fonctions aldéhydes **I-109** réagissent avec des énolates pour accéder à des benzotropones **I-111** (Schéma I-I-31). Cependant, les conditions basiques utilisées donnent lieu à une réaction secondaire : les cétones déprotonées peuvent réagir sur les tropones formées par addition de Michael, baissant ainsi les rendements obtenus.

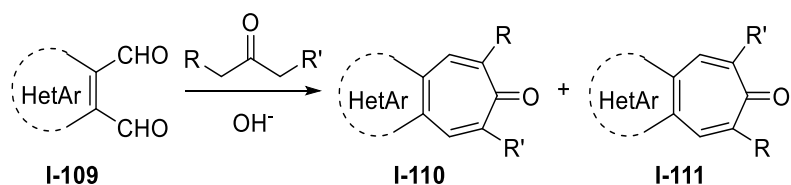


Schéma I-I-31 : Synthèse de tropones par réactions de type aldol

I.2.3.3 - Par cyclodéshydratation

La cyclodéshydratation est une méthode qui a été employée à plusieurs reprises pour la formation de tropones, comme cela a été démontré par Bergmann et par Gao (Schéma I-32).^{82,85}

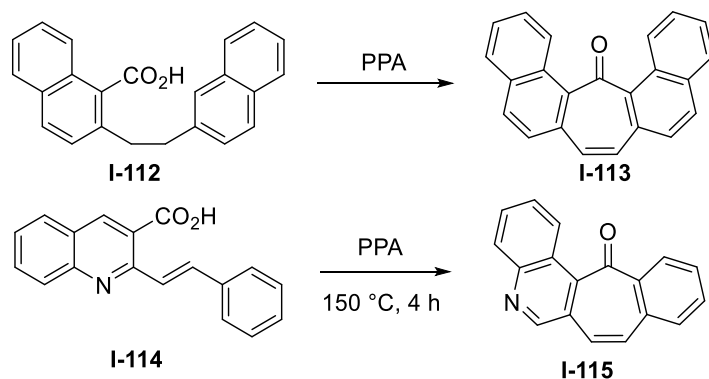


Schéma I-32 : Synthèse de tropones par cyclodéshydratation

De manière plus exotique, Isola *et al.* ont montré que la réaction à haute température de l'acide 2-benzoylbenzoïque **I-116** avec l'acide phénylacétique en présence de pentachlorure de phosphore menait à la formation d'une tropone fusionnée avec 40% de rendement (Schéma I-I-33).⁸⁶

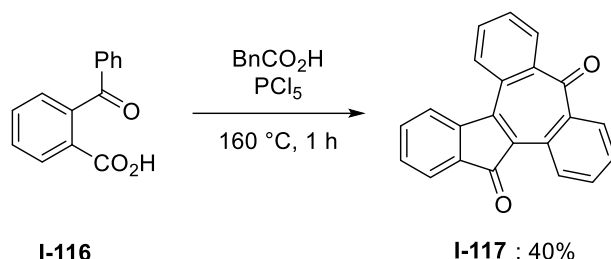


Schéma I-I-33 : Synthèse de tropone par cyclodéshydratation

I.2.3.4 - Par cycloaddition

La réaction de carbènes ou de carbénoïdes avec des doubles liaisons incluses dans des cycles à six chaînons peut mener à la formation de composés troponiques par une addition formelle [6+1].^{82,87} La formation de ces produits peut intervenir directement, ou à la suite d'une transformation subséquente. Par exemple, la réaction du 1-méthoxycyclohexa-1,4-diène **I-120** avec un dihalocarbène mène à la formation d'un composé comportant un fragment cyclopropane **I-121**, lequel nécessite l'action de nitrate d'argent aqueux pour obtenir la tropone **I-122** (Schéma I-I-34 a). Une stratégie similaire a été appliquée par Banwell à la synthèse de la nekuzone (cf Schéma I-I-20).⁸⁸

Parallèlement, la réaction d'un monohalocarbène avec une unité benzénique riche en densité électronique permet l'expansion de cycle *in situ* donnant accès à la tropone **I-126** (Schéma I-I-34 b).⁸⁹ Une version radicalaire de cette réaction médiée par de l'hydrure de tributyl étain a plus tard été reportée par Barbier *et al.*^{90,91}

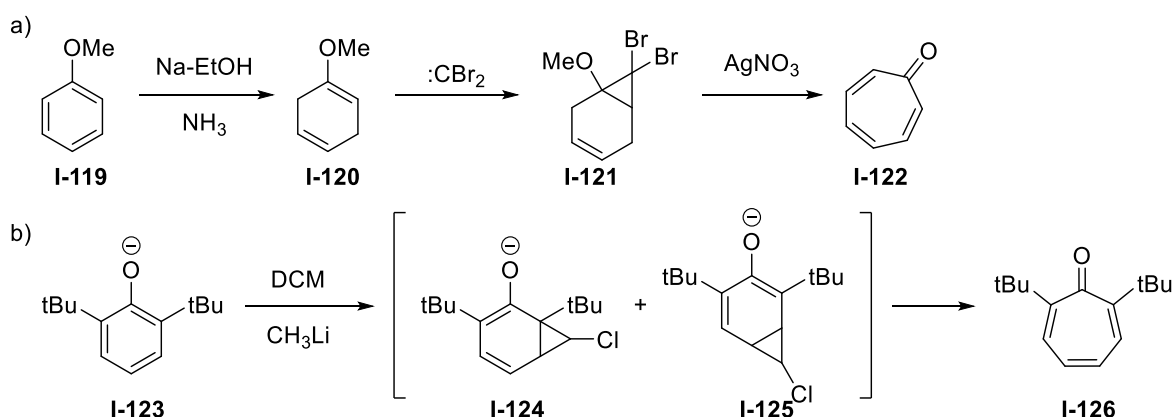


Schéma I-I-34 : Formation de tropones à l'aide de carbènes

Utilisant également l'expansion de cycle d'un cyclopropane fusionné à un cycle à six chaînons, Brotherton a décrit l'utilité d'une réaction de Diels-Alder à demande inverse entre un diène appauvri

PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

I-127 et l'acétal de la cyclopropénone **I-128** pour obtenir, suite à une décarboxylation médiée par un alcoolate suivie de l'hydrolyse acide de l'acétal, la troponone contenant une fonction ester **I-130** (Schéma I-I-35).⁹² Inversément, Berchtold a décrit une méthode pour effectuer une réaction de Diels-Alder suivie d'une fragmentation en demande normale grâce à un diène enrichi par une amine et une cyclopropénone diphenylée.⁹³

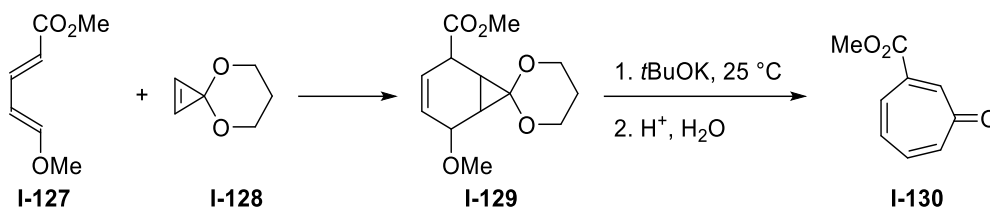


Schéma I-I-35 : Synthèse de tropones par Diels-Alder et expansion de cycle

De nombreux autres exemples de synthèses de tropones par expansion de cycles existent dans la littérature, dont beaucoup font appel à des cyclopropanations semblables aux stratégies présentées ci-dessus.

Une exception est la procédure récemment décrite par Li et Liu. Celle-ci met en œuvre une expansion de cycle oxydante d'alcyne quinols **I-131** catalysée par des complexes d'or en présence d'un N-oxyde aromatique **I-132** (Schéma I-I-36).⁹⁴ La troponone **I-133** formée est en équilibre régioisomérique dont le ratio dépend du solvant ou de l'état physique du composé.

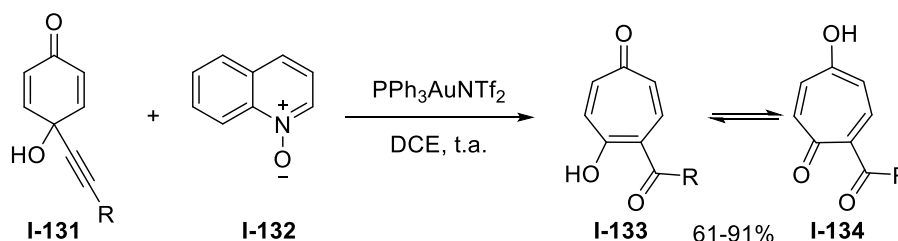
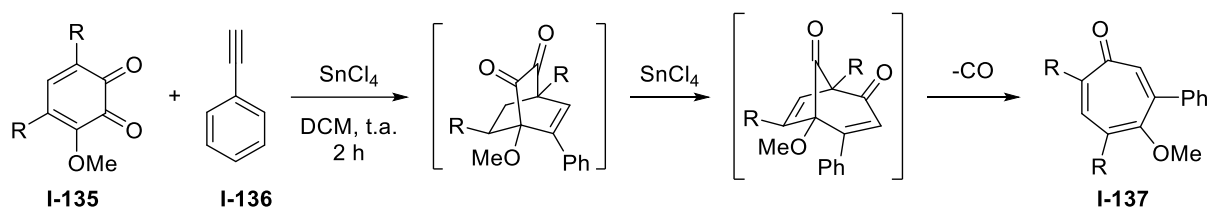


Schéma I-I-36 : Synthèse de tropones en une étape par expansion de cycle oxydante catalysée à l'or

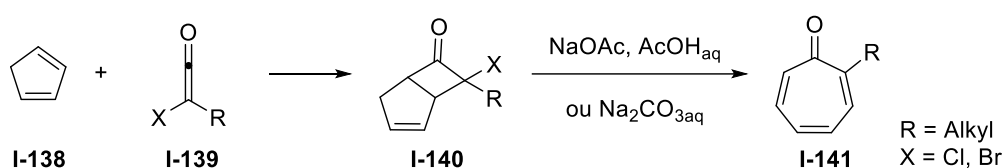
Dans la lignée des cycloadditions [4+2] pour l'obtention de cycles à sept chaînons, Nair *et al.* ont décrit une procédure de cycloaddition/réarrangement entre des benzoquinones **I-135** et du phénylacétylène **I-136** médiée par du chlorure d'étain donnant accès en « one-pot » à des tropones substituées **I-137**. Celle-ci semble procéder par une réaction de Diels-Alder facilitée par l'acidité de Lewis du sel d'étain, suivi d'un réarrangement décarbonylant (Schéma I-38).⁹⁵

Vingt ans plus tôt, une autre méthode faisant intervenir des intermédiaires pontés par des fonctions carbonyles similaires avait été décrite, mais elle nécessitait un grand nombre d'étapes consécutives pour l'obtention de produits relativement simples.⁹⁶

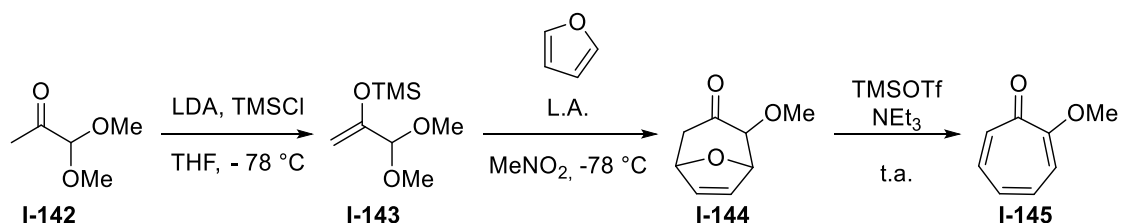
Considérations bibliographiques et objectifs



D'autres cycloadditions ont également été utilisées pour obtenir les cycloheptatriénones. En effet, la réaction de cétènes **I-139** avec des diènes cycliques **I-138** donne lieu à une cycloaddition [2+2] permettant l'obtention d'intermédiaires cyclobutanes **I-140**. Sous l'action de conditions basiques, ceux-ci peuvent ensuite subir une expansion de cycle pour fournir des tropones substituées **I-141** (Schéma I-I-38).⁹⁷



D'une manière similaire aux travaux présentés ci-dessus sur la synthèse de tropones par condensation aldolique, Murray et al. ont tiré avantage du caractère amphiphile de l' α,α -dialkoxycétone **I-142** en présence d'un acide de Lewis pour effectuer une cycloaddition [4+3] permettant un accès direct à des 4-cyclohepténones pontées **I-144**, qui donnent accès aux tropolones **I-145** (Schéma I-I-39).⁹⁸



Dans le début des années 1990, de nouvelles méthodes basées sur l'utilisation de métaux de transition sont apparues pour la synthèse de tropones ou de produits contenant ce motif.

Ainsi, le groupe de Davies a décrit une nouvelle synthèse de la tropone **I-149** faisant appel à une cycloaddition [4+3] basée sur la décomposition de vinyldiazométhane **I-147** catalysée par un complexe de rhodium (II) en présence d'un diène adéquatement substitué **I-146** (Schéma I-I-40).^{99,100}

PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

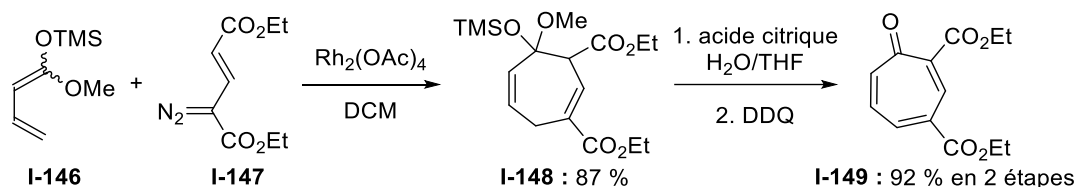


Schéma I-I-40 : Synthèse de tropones par cycloaddition [4+3] catalysée au Rh(II)

Le groupe de Murelli s'est également intéressé à l'emploi de réactions de cycloaddition pour la synthèse de motifs tropones. Ils ont décrit en 2012 la cycloaddition [5+2] entre l'oxydopyrylium **I-150** et un alcyne pour la synthèse d'un motif α -hydroxytropolone (Schéma I-I-41). Les produits pontés **I-151** sont obtenus avec de bons rendements par utilisation de *N,N*-dialkylaniline dans des solvants chlorés. La coupure de l'éther pontant est ensuite effectuée rapidement à l'aide de trichlorure de bore.¹⁰¹

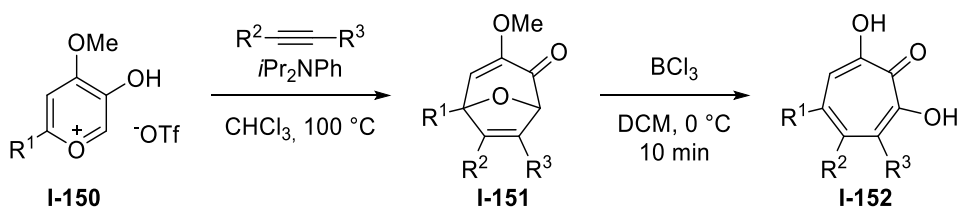


Schéma I-I-41 : Synthèse de tropones par cycloaddition [5+2] d'un oxydopyrylium et d'un alcyne

Le groupe de Tang a développé une méthodologie permettant d'accéder aux tropones substituées **I-155** par réaction de cycloaddition [5+2] catalysée au rhodium entre une 3-acyloxy-1,4-ényne **I-153** et un alcool propargylique suivie d'une séquence de trois étapes pour obtenir l'aromatisation (Schéma I-I-42).¹⁰²

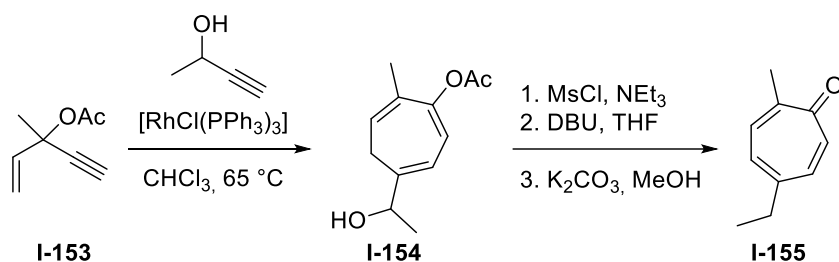


Schéma I-I-42 : Synthèse de tropones par cycloaddition [5+2]

Enfin, le groupe de Ojima s'est intéressé à étendre sa réaction de cycloaddition [2+2+2+1] à la synthèse de tropones hautement substituées. Pour ce faire, ils ont envisagé d'utiliser comme substrats des triynes dont les groupements réactifs étaient liés par des espaceurs linéaires carbonés ou hétérogènes. Ces travaux n'ont pas fait l'objet d'une publication mais ont été décrits dans un manuscrit de thèse par Yu-Han Gary Teng en 2011.¹⁰³ Dans ces travaux, une série de tropones tricyclique fusionnées 5-7-5, 5-7-6 et 5-7-7 ont été synthétisées, mais la formation de tropones 6-7-6 n'a pas donné de résultats (Schéma I-I-43). Bien que la méthode ait été couronnée d'un certain succès, la formation de ces

Considérations bibliographiques et objectifs

composés n'a en grande majorité qu'été évaluée par des techniques RMN et HPLC, et nous n'avons pu trouver que trois rendements isolés correspondant aux produits contenant une cycloheptatriénone.

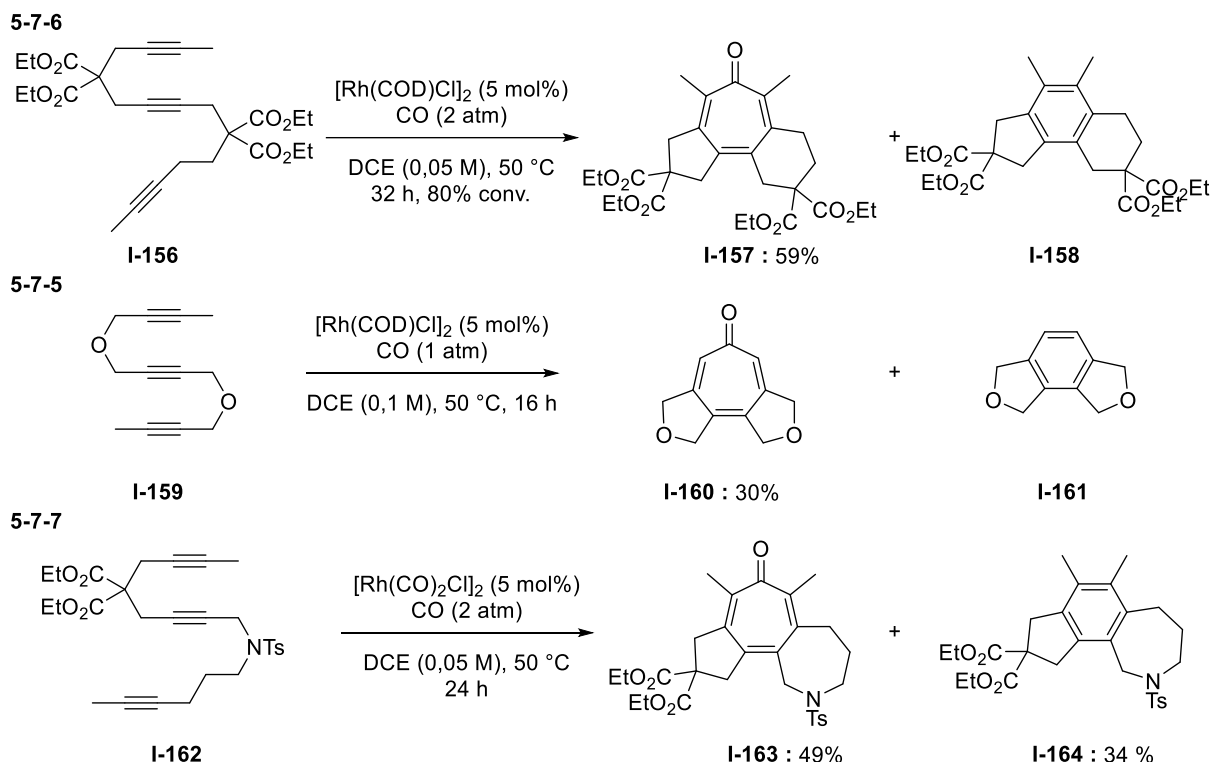


Schéma I-I-43 : Synthèse de tropones tricycliques fusionnées par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1]

I.2.3.5 -Synthèses totales

Un certain nombre de synthèses totales de produits naturels contenant un motif cycloheptatriénone dans leurs structures ont été décrites. Une revue traite de manière exhaustive les exemples antérieurs à 2014.⁶² Nous rajouterons à ceux-ci trois exemples récents qui traitent des synthèses totales de l'harringtonolide et de la colchicine.

Le groupe de Tang a appliqué une variation de la cycloaddition [5+2] d'un oxydopyrylium à la formation du motif tropone des alcaloïdes hainanolide **I-65** et harringtonolide **I-64** (Schéma I-I-44).⁶⁵ Il faut cependant noter que lors de cette synthèse totale de l'harringtonolide, la cycloaddition [5+2] mène à la formation d'un cycloheptadiène par cyclisation d'un oxydopyrylium et un alcène, qui nécessite, par la suite, une séquence de cycloaddition [4+2]/réarrangement de Kornblum-DeLaMare/double élimination pour obtenir le squelette du produit naturel.

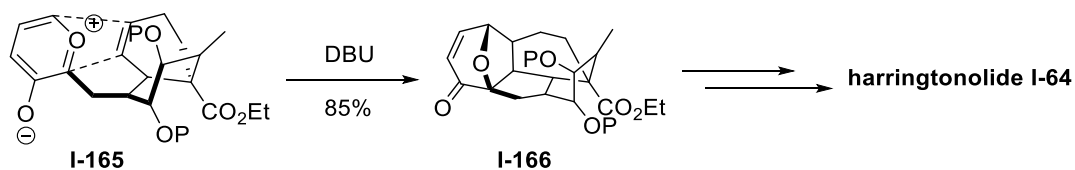
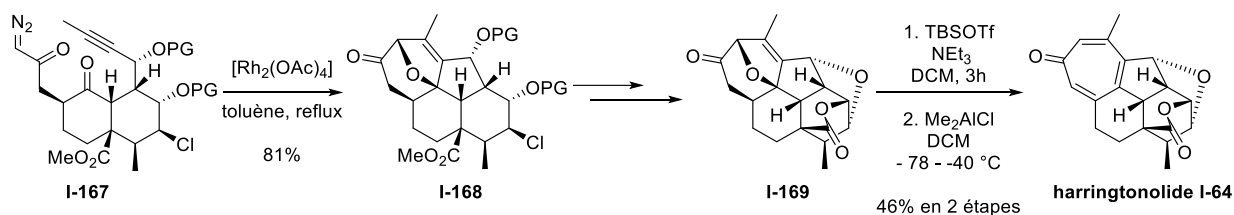


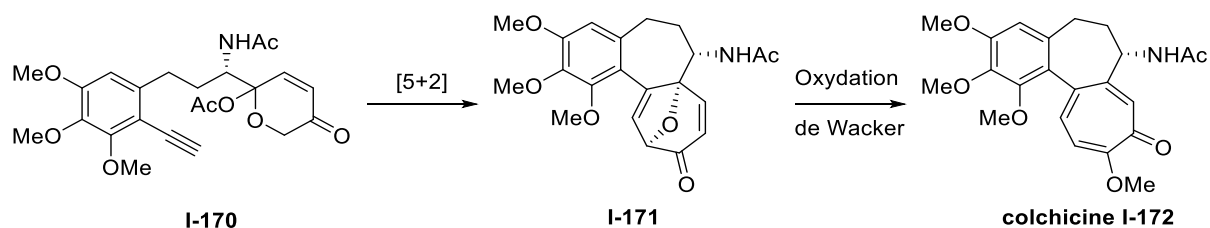
Schéma I-I-44 : Synthèse de l'harringtonolide par cycloaddition [5+2]

PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

Il existe d'autres exemples de synthèses de ces produits, dont notamment celle du groupe de Zhai en 2016 (Schéma I-I-45). Ici également, la formation du cycle à sept chaîons fait partie des étapes clés de la stratégie. Il s'agit d'une cycloaddition [3+2] intramoléculaire entre un fragment diazo et un alcyne présents sur l'intermédiaire **I-167**, catalysée par un complexe de rhodium qui permet d'accéder à une 3-cyclohepténone pontée par un éther **I-163**. S'ensuivent quelques modifications du squelette et la formation d'un éther d'énol silylé qui subit ensuite une réaromatisation pour mener au motif cycloheptatriénone.⁶⁴



La colchicine **I-182** est un alcaloïde naturel qui a été très souvent étudié. En effet, il a été le premier composé déstabilisateur de la tubuline à être identifié. Or, ce composé contient un motif tropolone fusionné à un second cycle à sept chaîons. Il existe plusieurs synthèses totales de ce produit, qui font appel à différents types de réactions pour former la tropone, comme des RCM (*ring-closing metathesis*) ou des cycloadditions. C'est par exemple le cas de la synthèse de Li, qui tire avantage de la cycloaddition [5+2] entre un oxydopyrylium et un alcyne pour former le cycle (Schéma I-I-46). S'ensuit alors une oxydation de Wacker par formation d'un l'éther d'énol silylé pour obtenir le motif tropone.¹⁰⁴



I.3 -Travaux antérieurs au laboratoire

I.3.1 -Les réactions en cascade et la complexité moléculaire

Dans le laboratoire, nous nous intéressons depuis de nombreuses années à la synthèse de composés complexes contenant des cycles de taille moyenne. En effet, comme mentionné précédemment, la formation de ces cycles pose un défi synthétique à cause de l'existence d'effets entropiques et d'interactions transannulaires défavorisant leur formation. Toutefois, la formation de cycles de taille moyenne n'est pas notre seul intérêt. En effet, nous nous consacrons également à développer des méthodes pour obtenir de la manière la plus directe possible des composés d'une grande complexité et hautement fonctionnalisés. C'est dans ce cadre que la problématique du laboratoire repose en majeure partie sur la synthèse de molécules originales par des réactions en cascade, qui permettent d'effectuer, en une seule étape, de nombreuses transformations, avec de surcroît la possibilité de créer des liaisons dont la formation est défavorisée lors de l'emploi de méthodes classiques. Dans cette optique, le laboratoire a précédemment développé un grand nombre de réactions en cascade métallocatalysées visant à l'obtention de structures exotiques.

Originellement, ces travaux s'intéressaient majoritairement à l'emploi de palladium, métal polyvalent s'il en est, pour catalyser les transformations. Néanmoins, nous nous sommes plus récemment également intéressés aux possibilités qu'offraient d'autres métaux de transitions, tels que le cuivre ou l'or.

Le laboratoire a ainsi décrit la formation de multiples structures complexes par des réactions en cascade basées sur la cyclocarbopalladation 4-*exo-dig*, défavorable selon les règles de Baldwin, dont un aperçu est présenté dans le Schéma I-I-47.¹⁰⁵⁻¹¹⁰ Afin de circonvenir aux obstacles présentés par ces réactions, une stratégie a été depuis longtemps développée, consistant à utiliser des squelettes réactifs présentant une architecture contrainte. Ainsi, ces substrats pré-organisés ont permis d'effectuer des transformations défavorisées. Il a été ainsi montré que la présence de diols (protégés ou non) sur les substrats possédant une stéréochimie *anti* était primordiale pour effectuer la cyclocarbopalladation 4-*exo-dig*.

Cependant, malgré les nombreuses cascades mises au point, très peu d'exemples dans lesquels des cycles à sept chaînons ont été formés avec succès ont été réalisés. En effet, bien que cela ait été parfois le but premier, le laboratoire a régulièrement fait face à des mécanismes inattendus qui menaient à des tailles de cycles inférieures ou supérieures. Il s'ensuit que dans le cadre de nos recherches sur la synthèse de structures exotiques, nous constatons un vide dans la continuité de nos méthodologies, que nous souhaitons nous appliquer à combler.

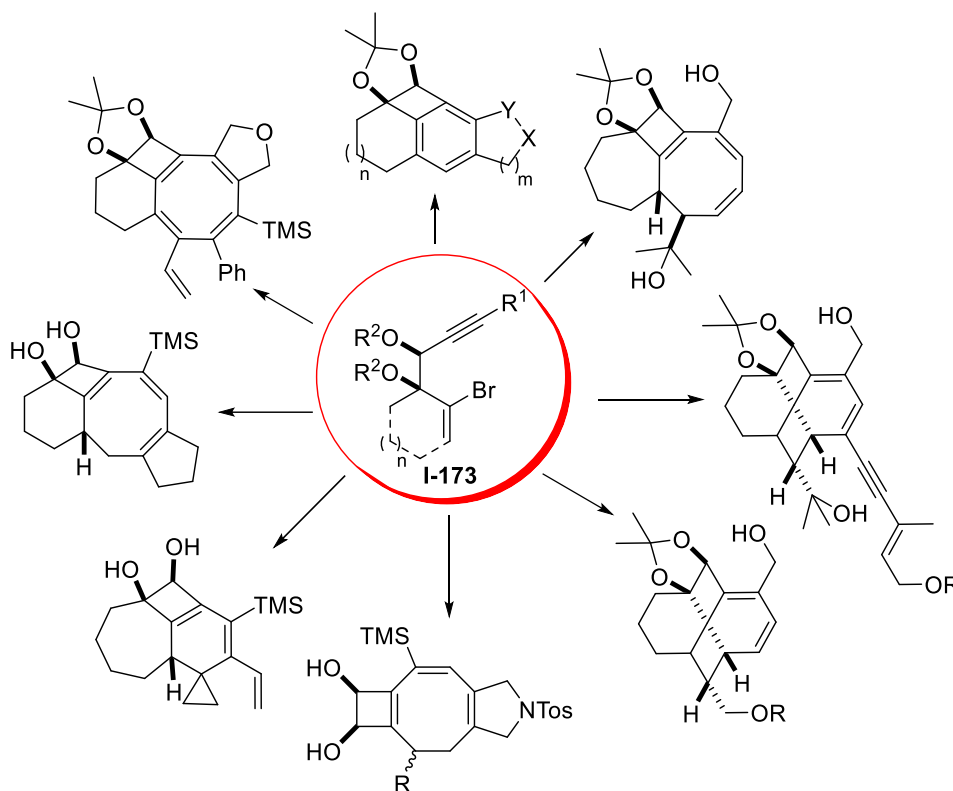


Schéma I-I-47 : Diversité moléculaire obtenue par cyclocarbopalladation 4-*exo-dig* à partir de I-173

1.3.2 - Premiers essais de synthèse de cycloheptènes par réaction en cascade palladocatalysée

Une exception peut être citée, dans laquelle des structures complexes contenant des cycles à sept chaînons ont pu être synthétisées avec un certain succès (Schéma I-I-48). En effet, un exemple a été récemment décrit par le laboratoire, dans lequel une double cyclocarbopalladation suivie d'une activation C(sp³)-H permettant l'obtention de composés tétracycliques 6-5-7-5 et 6-6-7-5 contenant un motif cycloheptatriène formel, c'est-à-dire que l'une des insaturations résulte de la présence d'un benzène fusionné avec le cycle central. Cependant, il n'existe que trois exemples de cette transformation, dont les rendements sont très variables et culminent à 40 %.¹¹¹

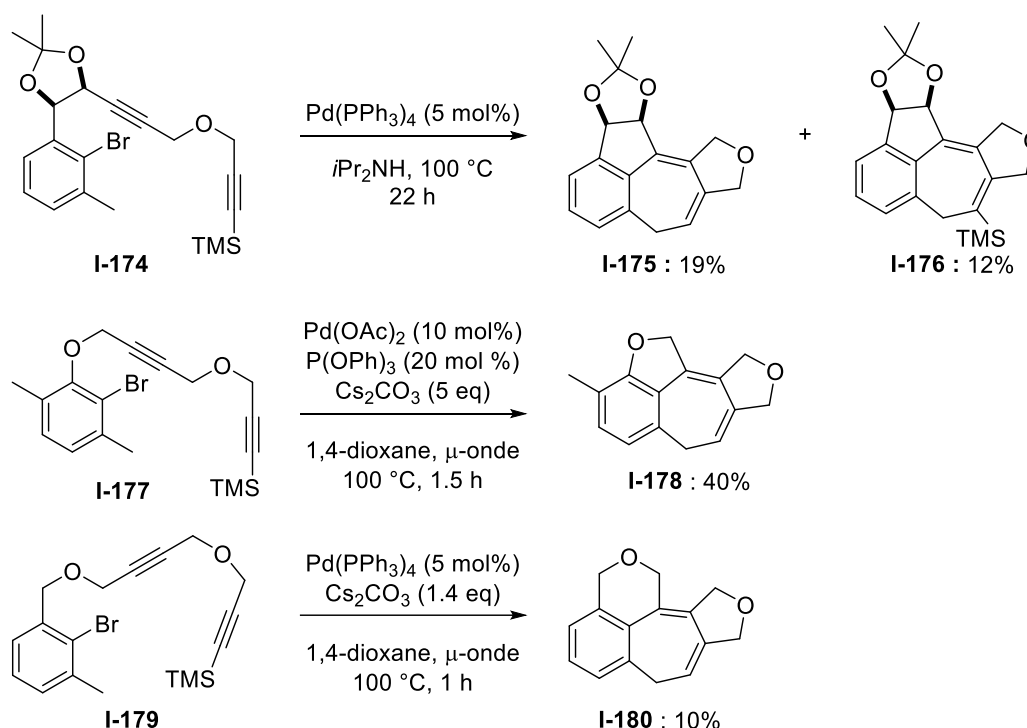


Schéma I-I-48 : Travaux antérieurs sur la synthèse de cycloheptatriènes

1.3.3 -Travaux antérieurs sur les réactions de carbonylation

Parallèlement aux recherches traitant de réactions en cascade catalysées par des métaux de transition comme le palladium, le cuivre et l'or, le laboratoire a également, depuis plusieurs décennies, développé des réactions de carbonylation, en premier lieu pour leur application à la synthèse en cascade de produits azotés inspirés de molécules bioactives.^{109–112} Plus spécifiquement, les réactions d'hydroformylation catalysées par des complexes de rhodium et l'engagement des produits formés dans des réactions en cascade pour former de composés hétérocyclique sont été largement étudiés. Ces travaux seront plus amplement détaillés dans la deuxième partie de ce manuscrit, car ils se rapprochent plus de la problématique de mon second projet de thèse.

Ainsi, nous disposons au laboratoire d'une longue expérience sur la mise en place de réactions sous pression de monoxyde de carbone, ainsi que du matériel adéquat pour les conduire. De plus, le laboratoire possède une expertise sur l'utilisation de rhodium dans des réactions d'hydroformylation et en cascade, qui pourra appuyer les recherches envisagées.

1.4 - Objectifs de la thèse : Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1]

Confrontés au manque de méthodologies efficaces issues de notre laboratoire pour la formation de cycles à sept chaîons, nous avons décidé de nous employer à mettre au point une nouvelle stratégie pour leur synthèse. Pour développer ce projet, nous avons mis en commun plusieurs expertises que nous possédons au laboratoire, c'est-à-dire :

- La synthèse de produits complexes par réaction en cascade
- L'emploi de substrats contraints
- La catalyse organométallique
- Les réactions de carbonylation
- La catalyse au rhodium

Nous avons donc décidé de nous intéresser à la synthèse de cycloheptatriénones, ou tropones, par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] de triynes pré-organisées. C'est ainsi que nous avons imaginé le substrat de type **I-181** contenant trois triples liaisons stratégiquement placées autour d'un noyau cyclique et espacées par des chaînes carbonées de tailles adéquates (Schéma I-I-49). De plus, nous avons décidé d'incorporer le diol *anti* dans notre structure afin de placer les triples liaisons à une distance appropriée pour permettre la réaction de cycloaddition carbonylative catalysée par des complexes de rhodium, comme cela avait été fait précédemment dans les premiers exemples de cycloaddition carbonylative pour l'obtention de cycloheptanes (voir chapitre I.1.2.1).⁴⁶ Cette méthodologie nous permettrait alors d'obtenir des produits tétracycliques fusionnés contenant diverses fonctionnalités et un motif troponique central.

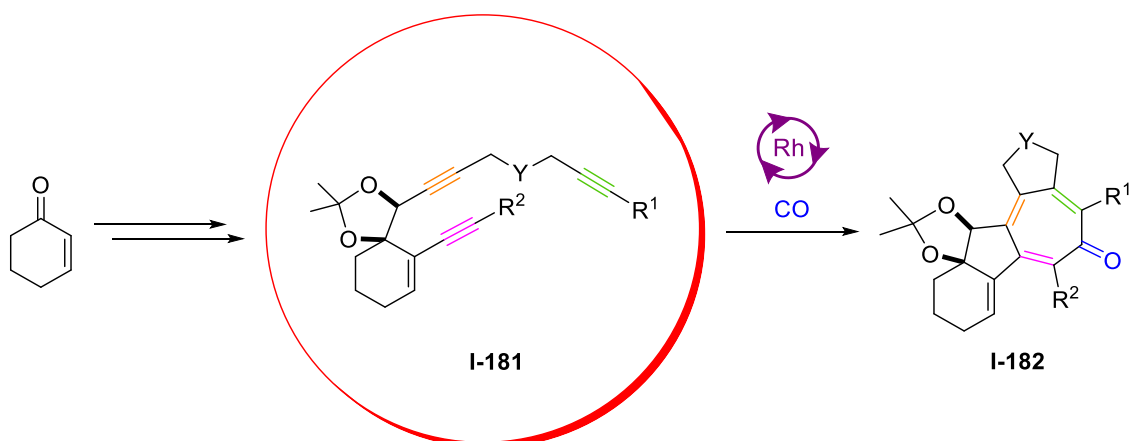


Schéma I-I-49 : Triyne pré-organisée pour la synthèse de tropones catalysée au rhodium

Considérations bibliographiques et objectifs

Nous avons immédiatement déterminé que la difficulté principale pour mener cette réaction à bien était la formation probable du produit aromatique benzénoïque **I-183** (Schéma I-I-50). En effet, sa formation étant entièrement intramoléculaire, au contraire de la formation de la tropone **I-182** qui nécessite l'insertion de monoxyde de carbone extérieur, elle devrait être favorisée. En outre, la stabilité des composés benzénoïques **I-183**, due à leur aromaticité, est bien connue, et constitue le moteur de nombreuses réactions. La formation de ces produits découlerait alors de la cycloaddition [2+2+2] catalysée au rhodium, une transformation dont il existe plusieurs exemples dans la littérature.¹¹⁶ Puisque les tropones sont également aromatiques, il est difficile de prévoir laquelle de ces transformations sera favorisée.

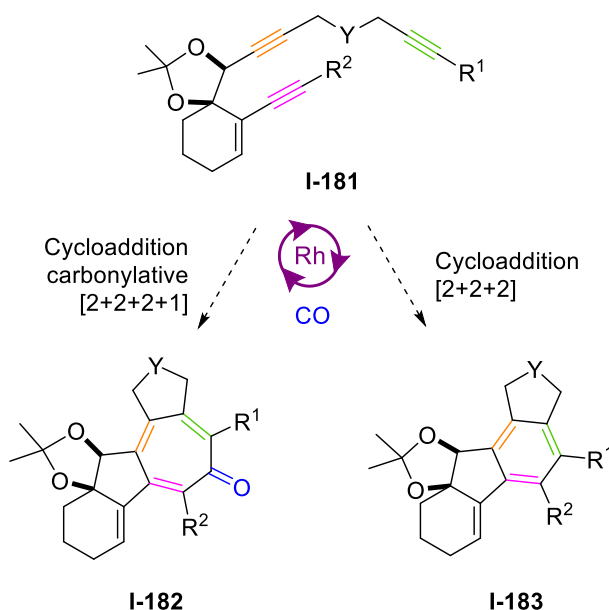
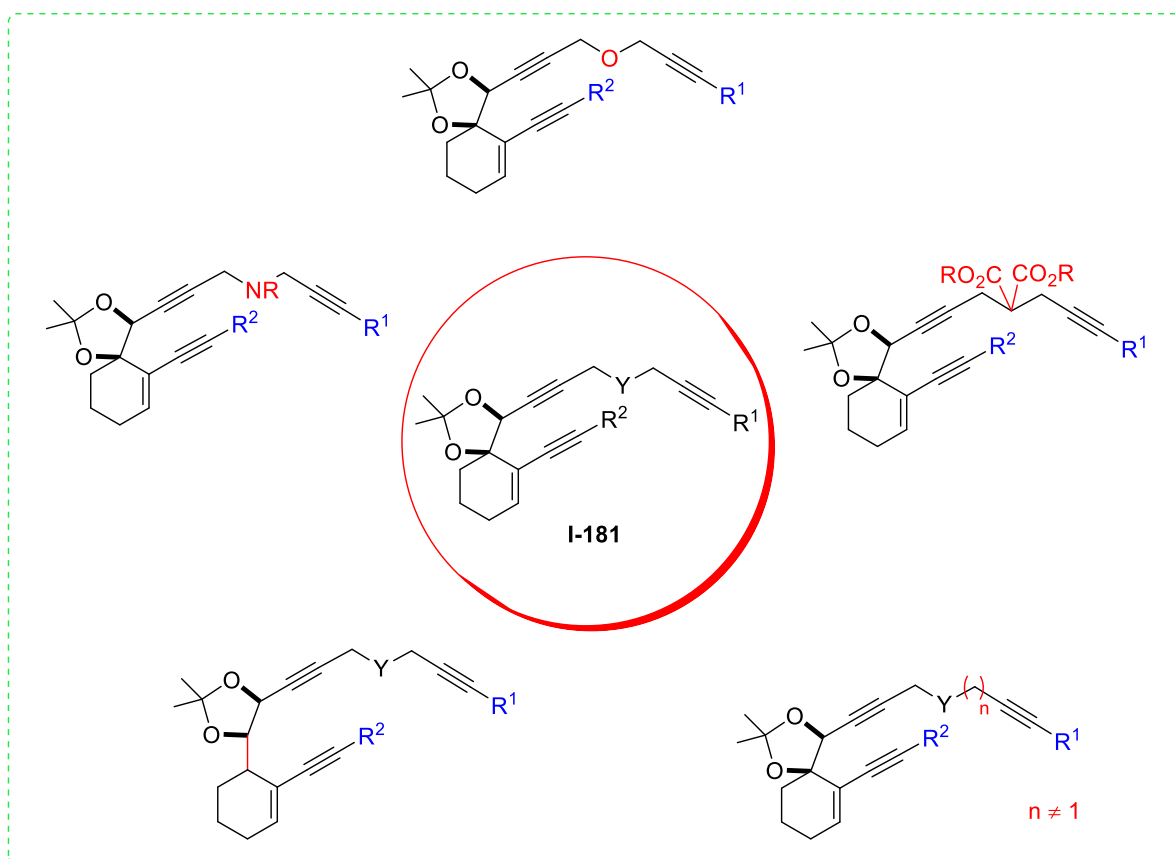


Schéma I-I-50 : Aperçu des produits potentiellement formés lors de la réaction de cycloaddition

Une grande quantité de modifications peuvent être envisagées sur le substrat **I-181** pour étudier l'étendue et les limites de cette réaction (Schéma I-I-51).

Tout d'abord, les groupements R^1 et R^2 en bout de chaînes peuvent être aisément modifiés lors de la synthèse des substrats, dans des étapes préliminaires ou tardives. Ensuite, les espaceurs peuvent également être variés, dans leur nature comme dans leur longueur. Ainsi, on peut envisager d'étudier l'effet contraignant de ceux-ci en fonction de leur atome ou groupement central. En remplaçant Y par un hétéroatome, nous obtiendrions alors des structures polyhétérocycliques fusionnées, qui constituent une grande classe de produits naturels bioactifs.

PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium



Bibliographie

- 1 I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, *J. Chem. Soc., Perkin 1 Trans.* **1973**, 977.
- 2 P. L. Pauson, I. U. Khand, *J. Chem. Soc., Perkin 1 Trans.* **1976**, 1975.
- 3 R. Ríos Torres, *The Pauson-Khand Reaction : Scope, Variations, and Applications*, John Wiley & Sons, **2012**.
- 4 N. Schore, M. Croudace, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5436.
- 5 V. Rautenstrauch, P. Mégard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *102*, 1441.
- 6 N. Jeong, S. H. Hwang, Y. Lee, Y. K. Chung, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3159.
- 7 B. L. Pagenkopf, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2285.
- 8 B. Y. Lee, Y. K. Chung, N. Jeong, Y. Lee, S. H. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8793.
- 9 J. H. Park, K.-M. Chang, Y. K. Chung, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 2461.
- 10 F. A. Hicks, N. M. Kablaoui, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9450.
- 11 F. A. Hicks, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11688.
- 12 T. Morimoto, N. Chatani, Y. Fukumoto, S. Murai, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3762.
- 13 T. Kondo, N. Suzuki, T. Okada, T. A. Mitsudo, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6187.
- 14 K. M. Brummond, J. L. Kent, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3263.
- 15 N. Jeong, S. Lee, B. K. Sung, *Organometallics* **1998**, *17*, 3642.
- 16 T. Kobayashi, Y. Koga, K. Narasaka, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 73.
- 17 C. J. Rousset, D. R. Swanson, F. Lamaty, E. ichi Negishi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5105.
- 18 C. Mukai, F. Inagaki, T. Yoshida, S. Kitagaki, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4117.
- 19 C. Mukai, F. Inagaki, T. Yoshida, S. Kitagaki, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4117.
- 20 C. Mukai, F. Inagaki, T. Yoshida, K. Yoshitani, Y. Hara, S. Kitagaki, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7159.
- 21 C. Mukai, T. Hirose, S. Teramoto, S. Kitagaki, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10983.
- 22 K. M. Brummond, H. Chen, K. D. Fisher, A. D. Kerekes, B. Rickards, P. C. Sill, S. J. Geib, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1931.
- 23 S. Kitagaki, F. Inagaki, C. Mukai, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2956.
- 24 F. Inagaki, C. Mukai, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1217.
- 25 E. Müller, *Synthesis (Stuttg.)* **1974**, *11*, 761.
- 26 T. Shibata, K. Yamashita, E. Katayama, K. Takagi, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8661.
- 27 J. H. Park, E. Kim, H. Kim, S. Y. Choi, Y. K. Chung, *Chem. Commun.* **2008**, 2388.
- 28 T. Kawamura, F. Inagaki, S. Narita, Y. Takahashi, S. Hirata, S. Kitagaki, C. Mukai, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5173.
- 29 F. Inagaki, S. Narita, T. Hasegawa, S. Kitagaki, C. Mukai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2007.

- 30 L. Stehling, G. Wilke, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 505.
- 31 W. Yuan, X. Dong, M. Shi, P. McDowell, G. Li, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5582.
- 32 H. A. Wegner, A. De Meijere, P. A. Wender, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6530.
- 33 A. J. Pearson, R. J. Shively, R. A. Dubbert, *Organometallics* **1992**, *11*, 4096.
- 34 D. F. Foust, M. D. Rausch, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *239*, 321.
- 35 O. K. Kim, W. D. Wulff, W. Jiang, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5571.
- 36 K. M. Brummond, D. Chen, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1154.
- 37 N. Jeong, S. J. Lee, B. Y. Lee, Y. K. Chung, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4027.
- 38 S. Mito, L. Zhou, C. Xi, T. Takahashi, *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 122.
- 39 T. Shibata, N. Toshida, K. Takagi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1619.
- 40 T. Morimoto, K. Fuji, K. Tsutsumi, K. Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3806.
- 41 J. H. Park, Y. Cho, Y. K. Chung, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5138.
- 42 F. Goettmann, A. Thomas, M. Antonietti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2717.
- 43 G. Illuminati, L. Mandolini, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95.
- 44 L. Yet, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963.
- 45 L. Salacz, N. Girard, J. Suffert, G. Blond, *Monatsh. Chem.* **2018**, *149*, 671.
- 46 L. Perez-Serrano, L. Casarrubios, G. Dominguez, J. Perez-Castells, *Chem. Commun.* **2001**, 2602.
- 47 C. Mukai, I. Nomura, K. Yamanishi, M. Hanaoka, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1755.
- 48 C. Mukai, I. Nomura, S. Kitagaki, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1376.
- 49 M. T. S. Shafawati, F. Inagaki, T. Kawamura, C. Mukai, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1509.
- 50 S. Y. Kim, S. I. Lee, S. Y. Choi, Y. K. Chung, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4914.
- 51 P. A. Wender, G. G. Gamber, R. D. Hubbard, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2876.
- 52 Y. Wang, J. Wang, J. Su, F. Huang, L. Jiao, Y. Liang, D. Yang, S. Zhang, P. A. Wender, Z. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10060.
- 53 P. A. Wender, N. M. Deschamps, R. Sun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3957.
- 54 D. J. Pasto, N.-Z. Huang, C. W. Eigenbrot, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3160.
- 55 I. Ojima, S.-Y. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2385.
- 56 B. Bennacer, M. Fujiwara, S. Lee, I. Ojima, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 17756.
- 57 J. J. Kaloko, Y. H. G. Teng, I. Ojima, *Chem. Commun.* **2009**, 4569.
- 58 P. A. Inglesby, P. A. Evans, in *Compr. Org. Synth. II*, Elsevier Ltd., **2014**.
- 59 P. L. Pauson, *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 9.
- 60 F. Pietra, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 132.
- 61 R. Bentley, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 118.

- 62 N. Liu, W. Song, C. M. Schienebeck, M. Zhang, W. Tang, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9281.
- 63 M. Saniewski, M. Horbowicz, S. Kanlayanarat, *J. Hort. Res.* **2014**, *22*, 5.
- 64 H. J. Zhang, L. Hu, Z. Ma, R. Li, Z. Zhang, C. Tao, B. Cheng, Y. Li, H. Wang, H. Zhai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11638.
- 65 M. Zhang, N. Liu, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12434.
- 66 A. Mori, N. Kato, H. Takeshita, *J. Mater. Chem.* **1991**, *1*, 799.
- 67 K. Kubo, T. Sutoh, A. Mori, S. Ujiie, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 1353.
- 68 K. Takagi, Y. Nishikawa, N. Nishioka, H. Kunisada, Y. Yuki, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2002**, *40*, 3927.
- 69 K. Sugiyasu, C. Song, T. M. Swager, *Macromolecules* **2006**, *39*, 5598.
- 70 J. G. Weis, T. M. Swager, *ACS Macro Lett.* **2015**, *4*, 138.
- 71 B. M. Trost, P. J. McDougall, O. Hartmann, P. T. Wathen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14960.
- 72 H. Liu, Y. Wu, Y. Zhao, Z. Li, L. Zhang, W. Yang, H. Jiang, C. Jing, H. Yu, B. Wang, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2625.
- 73 Y. Wu, H. Liu, L. Zhang, Z. Sun, Y. Xiao, J. Huang, M. Wang, H. Guo, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 73547.
- 74 Y. Du, J. Feng, X. Lu, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1987.
- 75 D. Enders, S. V. Ley, G. Mehta, K. C. Nicolaou, *Synthesis of Heterocycles via Cycloadditions II - Topics in Heterocyclic Chemistry Series*, **2012**.
- 76 V. Nair, K. G. Abhilash, *Synlett* **2008**, 301.
- 77 M. L. Lage, I. Fernández, M. A. Sierra, M. R. Torres, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2892.
- 78 A. R. Rivero, I. Fernández, M. A. Sierra, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6648.
- 79 A. R. Rivero, I. Fernández, M. Á. Sierra, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4928.
- 80 S. Jia, S. Su, C. Li, X. Jia, J. Li, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5604.
- 81 R. Mose, G. Preegel, J. Larsen, S. Jakobsen, E. H. Iversen, K. A. Jørgensen, *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 487.
- 82 F. Pietra, *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 293.
- 83 R. Noyori, S. Makino, T. Okita, Y. Hayakawa, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 806.
- 84 F. G. Bordwell, M. Winn, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 42.
- 85 W. Gao, X. Xing, Y. Li, S. Lan, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2180.
- 86 A. Marsili, M. Isola, *Tetrahedron* **1967**, *23*, 1037.
- 87 M. G. Banwell, *Chem. Commun.* **1982**, 847.
- 88 M. G. Banwell, G. L. Gravatt, C. E. F. Rickard, *Chem. Commun.* **1985**, 514.
- 89 G. L. Closs, L. E. Closs, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *82*, 5723.
- 90 M. Barbier, D. H. R. Barton, M. Devys, R. S. Topgi, D. Chimie, *Chem. Commun.* **1984**, 743, 743.

PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

- 91 M. Barbier, D. H. R. Barton, M. Devys, R. S. Topgi, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5031.
- 92 D. L. Boger, C. E. Brotherton, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2777.
- 93 J. Ciabattoni, G. A. Berchtold, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1404.
- 94 J. Zhao, J. Liu, X. Xie, S. Li, Y. Liu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5926.
- 95 V. Nair, D. Sethumadhavan, S. M. Nair, N. P. Rath, G. K. Eigendorf, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7533.
- 96 C.-P. Mak, G. Buechi, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1.
- 97 W. T. Brady, J. P. Hieble, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *89*, 4278.
- 98 D. H. Murray, K. F. Albizati, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4109.
- 99 H. M. L. Davies, T. J. Clark, G. F. Kimmer, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6440.
- 100 H. M. L. Davies, T. J. Clark, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9883.
- 101 C. Meck, N. Mohd, R. P. Murelli, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5988.
- 102 W. Song, B. M. Xi, K. Yang, W. Tang, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5979.
- 103 Y. H. G. Teng, *Synthesis of Novel Fused Tropones and Colchicinoids Through Rh(I)-Catalyzed [2+2+2+1] Cycloaddition of Triynes with Carbon Monoxide Ph.D. Thesis*, **2011**.
- 104 X. Liu, Y. J. Hu, B. Chen, L. Min, X. S. Peng, J. Zhao, S. Li, H. N. C. Wong, C. C. Li, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4612.
- 105 J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734.
- 106 G. Blond, C. Bour, B. Salem, J. Suffert, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1075.
- 107 C. Hulot, G. Blond, J. Suffert, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5046.
- 108 C. Hulot, S. Amiri, G. Blond, P. R. Schreiner, J. Suffert, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16587.
- 109 M. Charpenay, A. Boudhar, G. Blond, J. Suffert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4379.
- 110 S. Blouin, V. Gandon, G. Blond, J. Suffert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7208.
- 111 J. Jousot, A. Schoenfelder, J. Suffert, G. Blond, *Comptes Rendus Chim.* **2017**, *20*, 665.
- 112 T. Kang, K. L. White, T. J. Mann, A. H. Hoveyda, M. Movassaghi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13857.
- 113 W. H. Chiou, A. Schoenfelder, L. Sun, A. Mann, I. Ojima, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9418.
- 114 E. Airiau, T. Spangenberg, N. Girard, A. Schoenfelder, J. Salvadori, M. Taddei, A. Mann, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10938.
- 115 E. Airiau, N. Girard, M. Pizzeti, J. Salvadori, M. Taddei, A. Mann, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8670.
- 116 Y. Shibata, K. Tanaka, *Synthesis (Stuttg.)* **2012**, *44*, 323.

CHAPITRE II SYNTHÈSE DE TROPONES PAR CYCLOADDITION CARBONYLATIVE

[2+2+2+1] CATALYSÉE PAR DES COMPLEXES DE RHODIUM

Ce chapitre est consacré à la mise au point d'une réaction en cascade pour la synthèse de tropones par réaction de cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] de triynes. Nous nous sommes tout d'abord intéressés à la synthèse de substrats **I-181** contenant le motif diol *anti* permettant d'obtenir une structure contrainte (Schéma II-1). Dans les travaux précédents au laboratoire, ces structures se sont avérées essentielles pour pouvoir effectuer une cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig, car ce diol, protégé par un acétonide ou non, permettait de positionner la chaîne insaturée adéquatement pour former la liaison C-C. Ces substrats pourront ensuite réagir en présence d'un catalyseur au rhodium et d'une source de monoxyde de carbone pour obtenir le squelette **I-182** souhaité. Ce placement contraint, avec les deux chaînes portant les insaturations en α l'une de l'autre sur un cœur cyclique, ainsi que la configuration du diol qui place les deux insaturations à proximité, devraient augmenter la vitesse de chélation du complexe métallique et ainsi accélérer les premières étapes de la réaction.

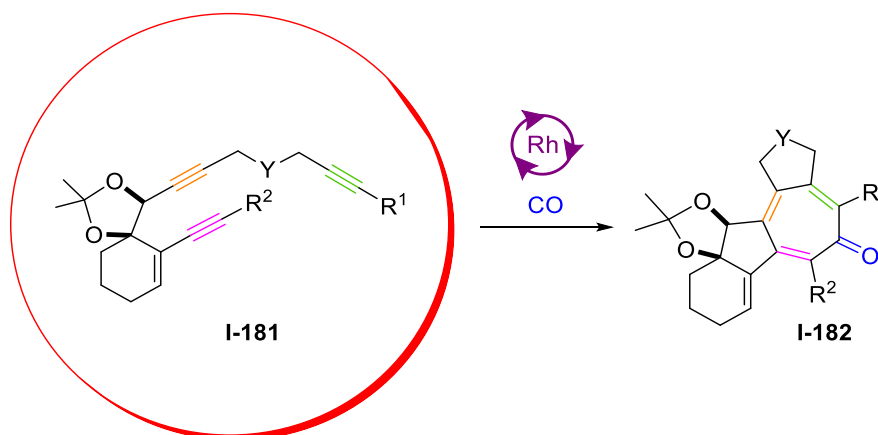


Schéma II-1 : Substrats **I-181** pour la synthèse de tropones

Tout d'abord, nous allons présenter les stratégies pour les synthèses de différents substrats. Ensuite, nous allons nous intéresser à l'optimisation de la réaction. Un mécanisme sera ensuite proposé et les étendues et limites de cette réaction seront étudiées.

II.1 -Synthèse des substrats de 1^{ère} génération

Comme mentionné précédemment, nous nous sommes inspirés de travaux du laboratoire pour l'élaboration d'une première génération de substrats. Nous avons considéré deux possibilités pour la synthèse de ceux-ci (Schéma II-2). Dans le cas de la voie A, nous avons souhaité tirer profit de l'intermédiaire **I-185** que nous possédions en quantité au laboratoire.¹ Celui-ci avait été synthétisé par bromation suivie d'une alkylation 1,2 de la cyclohexénone. Une réaction de Sonogashira sur la position bromée devrait ensuite permettre d'obtenir le composé **I-184** commun aux deux voies de synthèse. Dans le cas de la voie B, l'ordre dans lequel les réactions de Sonogashira et d'alkylation sont faites serait inversés. Le substrat **I-181** serait alors obtenu par alkylation d'un alcool propargylique issu du diyne **I-183**. Les essais effectués sur les deux voies seront décrits dans les paragraphes suivants.

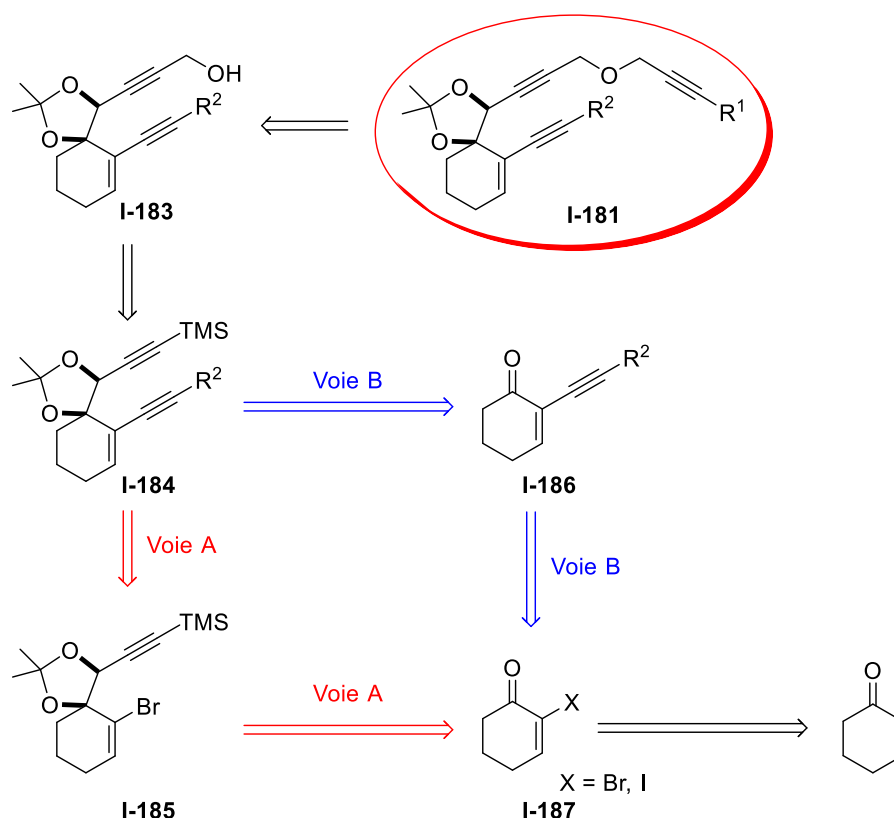


Schéma II-2 : Voies de synthèse possibles pour le triyne pré-organisé **I-181**

II.1.1 -Voie A via alkylation suivie de réaction de Sonogashira

Le composé alkylé **I-185** étant disponible au laboratoire,² nous avons directement procédé aux essais de couplage de Sonogashira afin de pouvoir insérer la deuxième fonction alcyne (Tableau II-1). Deux produits peuvent alors être obtenus : le produit **I-184** issu du couplage de Sonogashira direct (Schéma II-3, cycles bleus), et le produit **I-188** obtenu par une séquence 4-*exo*-dig/couplage de Sonogashira (Schéma II-3, cycles rouges). Cette dernière méthodologie a fait l'objet de travaux au laboratoire, et

PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

en nous basant sur les résultats de ceux-ci, nous avons choisi d'effectuer ces premiers essais à une température inférieure à 80 °C, puisque cette température était nécessaire pour effectuer la séquence cyclisation 4-*exo*-dig/couplage de Sonogashira.³

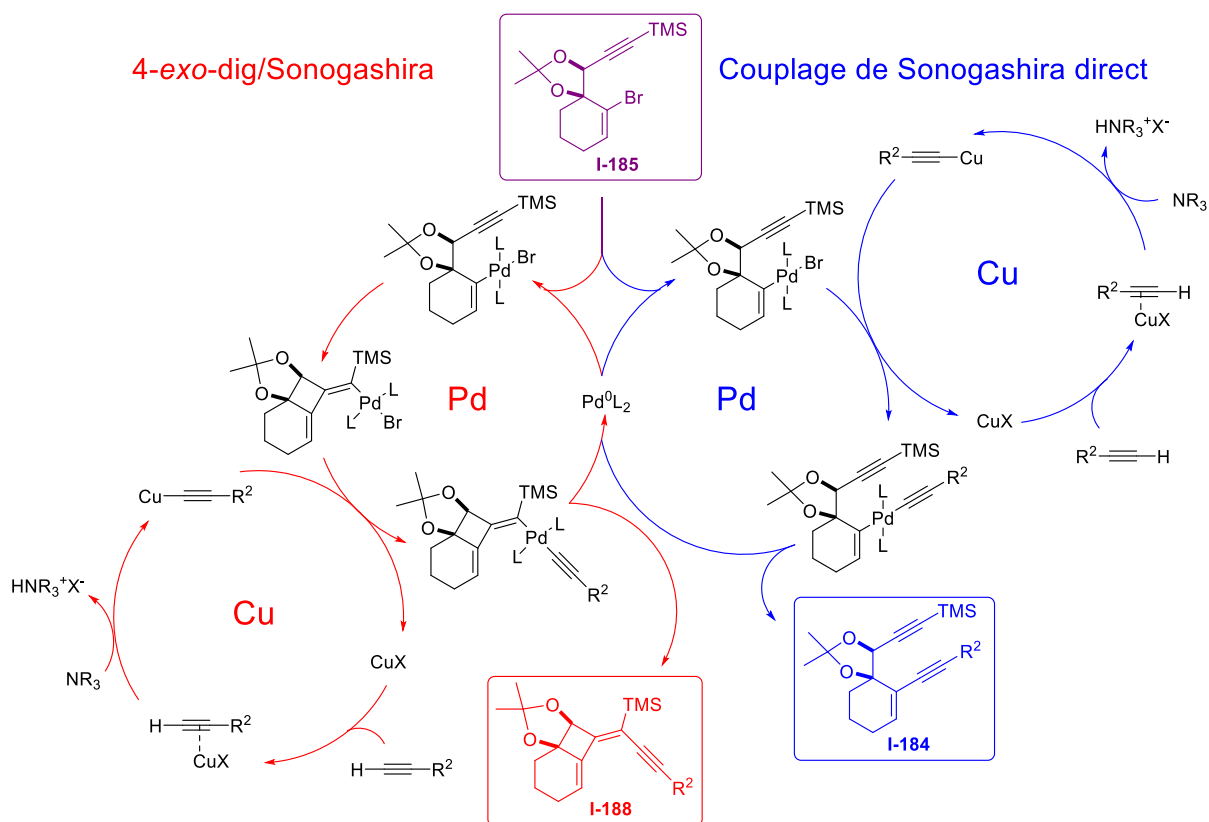
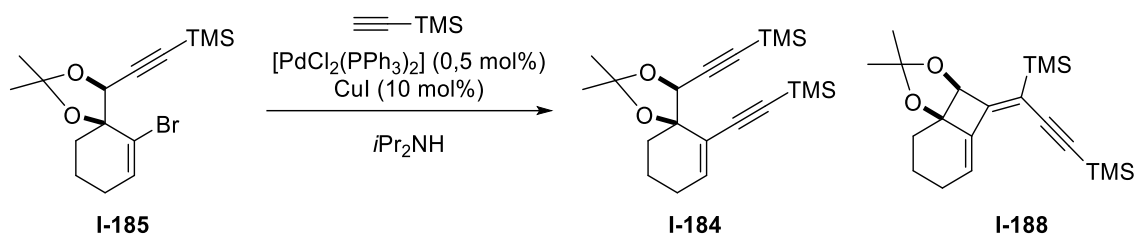


Schéma II-3 : Compétition entre les processus 4-*exo*-dig/Sonogashira et Sonogashira direct

Selon les conditions développées par notre groupe, nous avons employé du $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ et de l'iodure de cuivre comme catalyseurs, avec la diisopropylamine servant à la fois de base et de solvant. Après 1h30 d'irradiation au micro-onde à 50 °C, nous avons obtenu une très faible conversion avec un ratio substrat/produit de 1/0,14 (entrée 1).⁴ De plus, nous avons rapidement constaté que le produit obtenu n'était pas le couplage direct souhaité mais le produit de cyclisation 4-*exo*-dig **I-188** dont la formation à aussi basse température était inattendue. A 70 °C par irradiation micro-onde, nous n'avons isolé que 15% de produit de cyclisation 4-*exo*-dig **I-188** (entrée 2). 69% du substrat ont également pu être récupérés. En chauffage thermique à 50 °C pendant 20 h, un ratio substrat/produit cyclisé de 1/0,17 a été observé en RMN du proton, et 18% du composé **I-188** ont pu être isolés comme seul produit (entrée 3).

Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative
[2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium



Entrée	Temp. (°C)	Durée (h)	I-184 (%)	I-188 (%)	Ratio I-185/produit ^a
1	50 (MW)	1.5	-	n.d.	1/0,14
2	70 (MW)	1.5	-	15	n.d.
3	50 (thermique)	20	-	18	1/0,17

^a ratio déterminé par ¹H RMN

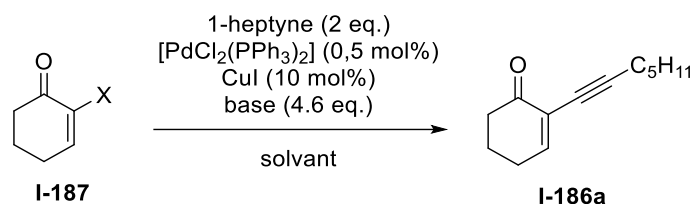
Tableau II-1 : Essais de réaction de Sonogashira sur I-185

On peut supposer que la cyclocarbopalladation est favorisée par rapport au couplage direct à cause du trop grand encombrement dû au positionnement contraint de la chaîne supérieure. Confrontés à ces résultats, nous avons décidé de nous diriger vers la voie de synthèse B.

II.1.2 -Voie B via réaction de Sonogashira suivie d'alkylation

Dans cette voie, nous avons choisi d'effectuer en premier lieu la réaction de Sonogashira sur l' α -halocyclohexénone. Nous avons donc procédé à plusieurs essais sur la bromocyclohexénone (Tableau II-2). Une première tentative dans les conditions utilisées précédemment nous a permis d'obtenir l'énynone **I-186a** avec 28% de rendement (entrée 1). Une augmentation de la température donne lieu à un mélange complexe (entrée 2), de même que lorsque la base, qui joue également le rôle de solvant, est échangée pour de la triéthylamine (entrée 3). Du fait de la meilleure réactivité des dérivés iodés en réaction de Sonogashira par rapport à leurs analogues bromés, nous avons donc décidé d'utiliser la 2-iodocyclohexénone comme substrat. Celle-ci peut être préparée sur grande échelle à partir de la 2-cyclohexénone en présence de I₂, de carbonate de potassium et d'une quantité catalytique de DMAP avec des rendements de l'ordre de 85%.⁵ A température ambiante avec ce nouveau substrat, la réaction atteint une conversion totale après 45 minutes (entrées 4 et 5). L'utilisation de benzène comme solvant et d'un excès de triéthylamine permet d'obtenir un rendement de 79% en 1h à température ambiante, mais la présence de sous-produits complique la purification (entrée 6).⁶ Cependant, conduire la réaction à 0 °C procure l'énynone **I-186a** presque quantitativement (entrée 7). Quelques variations de rendement ont pu être constatées par la suite lorsque la réaction a été refaite, mais ceci est dû à la proximité des rapports frontaux sur chromatographie sur couche mince entre les composés **I-187** et **I-186a** qui complique la détermination de l'avancement de la réaction. Néanmoins, le rendement n'a jamais chuté sous les 80% lorsque la réaction était conduite à 0 °C.

PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium



Entrée	X	Solvant	Base	Température	Temps	I-186a
1	Br	DIPA	-	80 °C	1.5 h	28%
2	Br	DIPA	-	100 °C	3 h	Mélange complexe
3	Br	NEt ₃	-	80 °C	1.5 h	Mélange complexe
4	I	DIPA	-	t.a.	45 min	83%
5	I	DIPA	-	t.a.	45 min	68%
6	I	Benzène	NEt ₃	0 °C - t.a.	1 h	79%
7	I	Benzène	NEt ₃	0 °C	2 h	96%

Tableau II-2 : Optimisation de la réaction de Sonogashira

Afin d'insérer la chaîne supérieure, nous avons préparé l'éther propargylique silylé **I-190** (Schéma II-4). L'alcool propargylique réagit avec l'éthoxyéthène en présence de paratoluènesulfonate de pyridinium pour obtenir l'éther propargylique **I-189**, qui est ensuite protégé par un groupement triméthylsilyle *via* la formation d'un organomagnésien. La chaîne souhaitée **I-190** est ainsi obtenue avec un rendement de 77% sur deux étapes.⁷

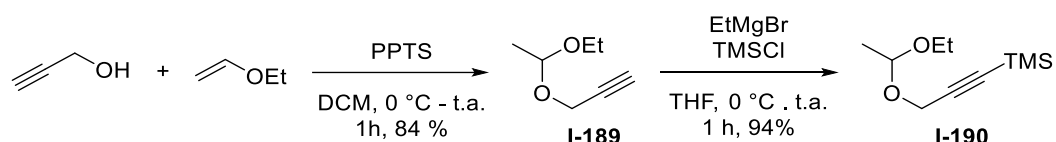
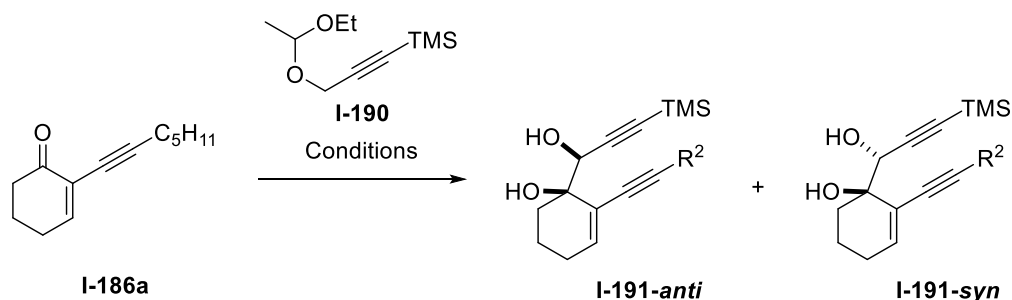


Schéma II-4 : Synthèse de l'éther propargylique I-190

La cyclohexénone alcynylée **I-186a** est ensuite alkylée par formation *in situ* du lithien propargylique afin de permettre son addition sur la fonction carbonyle. L'acétal intermédiaire est ensuite hydrolysé en présence de paratoluènesulfonate de pyridinium sans être isolé pour obtenir les deux diastéréoisomères **I-191-anti** et **I-191-syn**. Nous avons tout d'abord utilisé les conditions décrites par le laboratoire pour cette alkylation.¹ En effectuant la lithiation en position propargylique de la chaîne puis en ajoutant une solution d'énone **I-186a** qui est laissée à réagir à température ambiante pendant une nuit, suivie de l'hydrolyse acide de l'acétal formé, nous avons isolé 22% du diol **I-191-anti** désiré et 14% du diol **I-191-syn** (Tableau II-3, entrée 1). La même réaction a ensuite été refaite sur une plus grande échelle et un rendement légèrement inférieur a été obtenu (Entrée 2).

Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative
[2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium



Entrée	Conditions	Produits
1	1) I-190 (1.3 eq.), <i>n</i> BuLi (1.38 eq.), THF, -78 °C, 1 h	I-191-anti 22%
	2) I-186a (1 eq., 0.26 mmol), THF, -78 °C - t.a., 18 h	I-191-syn 14%
	3) PPTS (0,1 eq), MeOH, t.a., 24 h	
2	1) I-190 (1.3 eq.), <i>n</i> BuLi (1.38 eq.), THF, -78 °C, 1 h	I-191-anti 10%
	2) I-186a (1 eq., 2.710 mmol), THF, -78 °C - t.a., 21 h	
	3) PPTS (0,1 eq), MeOH, t.a., 12,5 h	
3	1) I-190 (1.3 eq.), <i>n</i> BuLi (1.38 eq.), THF, -78 °C, 1 h	I-186a
	2) CeCl ₃ (1.3 eq.), -78 °C, 1h	
	3) I-186a (1 eq.), THF, -78 °C - t.a., 3 h	
4	1) A : I-186a (1 eq.), CeCl ₃ (1 eq.), THF, t.a., 2 h	Mélange complexe
	B : I-190 (1.3 eq.), <i>n</i> BuLi (1.38 eq.), THF, -78 °C, 1 h	
	2) A + B, -78 °C - t.a., 18 h	
	4) PPTS (0,1 eq), MeOH, t.a., 24 h	
5	1) I-190 (1.3 eq.), <i>n</i> BuLi (1.38 eq.), THF, -78 °C, 45 min	I-191-anti 12%
	2) CeCl ₃ (1.3 eq.), -78 °C, 1h	
	3) I-186a (1 eq.), THF, -78 °C - t.a., 18 h	
	4) PPTS (0,1 eq), MeOH, t.a., 24 h	

Tableau II-3 : Essais d'alkylation/hydrolyse de énynone **I-186a**

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'emploi de chlorure de cérium qui permet, selon la littérature, d'effectuer l'addition 1,2 de lithiens de manière très sélective sur des énones encombrées.⁸⁻¹⁰ Le chlorure de cérium heptahydrate que nous possédions au laboratoire a été déshydraté par agitation à 200 °C sous vide pendant 3 h, puis conservé au dessiccateur sous argon. Il a ensuite été ajouté au lithien préformé. Aucune conversion du substrat n'a pu être constatée (Entrée 3). Nous pouvons supposer que le cérium n'était pas suffisamment déshydraté et que les traces d'eau ont pu hydrolyser les organolithiens. Nous nous sommes ensuite demandés si l'action de chlorure de cérium dans ce type d'addition ne résultait pas d'une simple activation de la cétone par l'acidité de Lewis du cérium, qui est très oxophile. Pour tester cette hypothèse, nous avons tenté de mettre la cétone en réaction avec

PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

du chlorure de cérium anhydre pendant une heure avant d'ajouter la solution de lithien propargylique préalablement formé (entrée 4). Cependant, les analyses obtenues n'étaient pas concluantes. Un dernier essai pour lequel le chlorure de cérium avait été déshydraté pendant une nuit a permis d'obtenir 12% du composé souhaité (entrée 5). Cependant, dans des conditions identiques, la réaction n'a pu être reproduite. Nous nous sommes donc résolus à conserver les premières conditions. Nous avons ensuite procédé aux étapes suivantes de la synthèse du premier substrat de type **I-191** (Schéma II-5). Les travaux antérieurs au laboratoire ont montré que seul l'utilisation du diol *anti* permettait de placer la chaîne adéquatement pour effectuer la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig de manière efficace.² Notre raisonnement initial sur la constriction du substrat nous a donc mené à ne conduire la synthèse du substrat que sur celui-ci, supposant que ce dernier serait plus apte à subir la réaction en cascade. Le diol **I-191-anti** a donc été protégé en présence de 2,2-diméthoxypropane et d'acide paratoluènesulfonique avec un rendement de 89% pour l'acétonide **I-184-anti**. L'alcyne est ensuite désilylé en conditions basiques. L'alcyne vrai **I-192** formé permet d'accéder à l'alcool propargylique *via* la formation d'un organomagnésien et sa réaction avec du paraformaldéhyde. Enfin, l'alcool propargylique **I-183** est alkylé par réaction de Williamson en milieu biphasique. Cette étape nous permet d'obtenir le substrat **I-181a**.⁷ Celui-ci peut donc être synthétisé à partir de la cyclohexénone commerciale en 6 étapes. Cependant, le rendement global maximal de cette synthèse est de 1%. De ce fait, une quantité trop faible de **I-181a** a été obtenue pour réaliser des essais de cycloaddition carbonylative [2+2+2+1]. Nous avons donc choisi de changer de stratégie, afin de ne pas perdre un temps précieux sur la synthèse des substrats pour cette méthodologie.

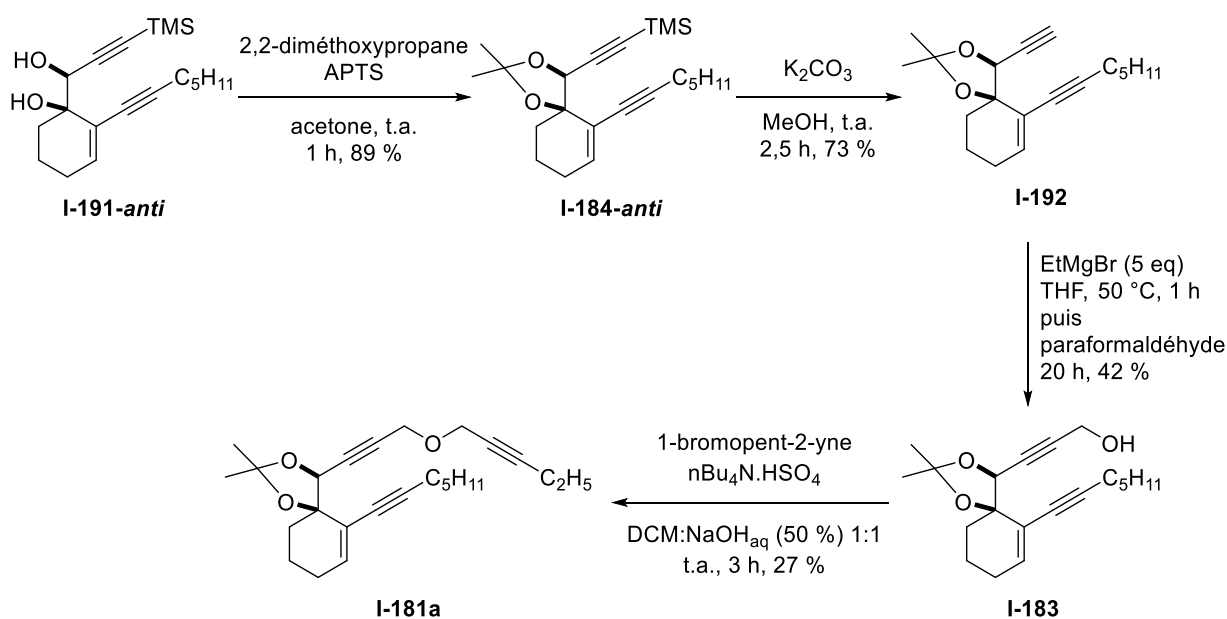


Schéma II-5 : Synthèse du substrat **I-181a**

II.2 -Synthèse des substrats de 2^{ème} génération

Face aux mauvais rendements des étapes d'alkylation, de propargylation et de réaction de Williamson, et à la nécessité de pouvoir synthétiser les substrats en quantités suffisantes pour faire une optimisation conséquente de la réaction de cycloaddition carbonylative, nous avons choisi de nous écarter de ces structures au profit d'une deuxième génération de substrats. L'étape dont nous avons décidé de nous affranchir est celle de l'alkylation avec l'acétal, puisque cette étape procède avec les plus faibles rendements.

Nous avons constaté que, dans la littérature, les complexes de rhodium semblaient capables de faire des cycloadditions même lorsque les fragments π étaient séparés par des espaceurs flexibles.^{11,12} Ceci suggère que le rhodium possède un caractère π acide suffisant pour chélater les liaisons multiples, quel que soit leur écartement dans l'espace. Nous avons donc considéré la possibilité de nous affranchir du diol et de l'acétonide correspondant. Néanmoins, nous avons tout de même choisi de conserver le cœur cyclique de notre substrat, afin de faciliter la première cyclisation (Schéma II-6).

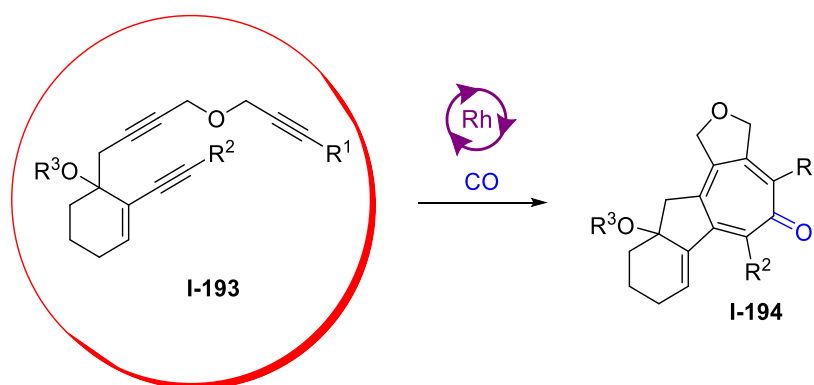


Schéma II-6 : Substrat I-193 et son produit de cycloaddition carbonylative [2+2+2+1]

Nous avons ainsi imaginé les substrats triynes de deuxième génération I-193 et leur rétro-synthèse (Schéma II-7). Nous imaginons que cette alkylation sera plus favorisée que la précédente à cause de son encombrement moindre qui réduira la gêne stérique avec la chaîne alcynylée en α de la cétone. De plus, cette stratégie devrait nous permettre d'éviter l'étape d'hydrolyse de l'acétal et celle de désilylation de l'alcyne.

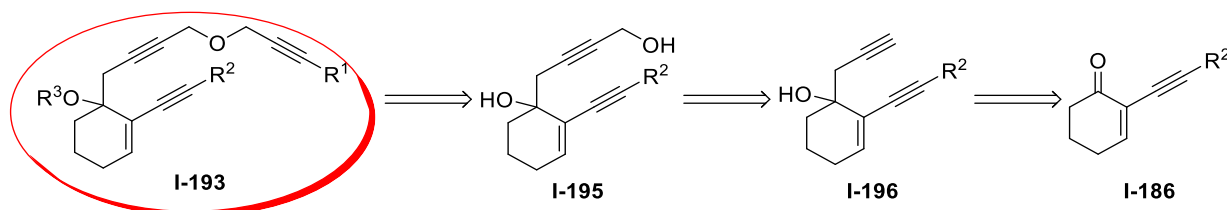


Schéma II-7 : Substrats de 2^{ème} génération I-193

PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

Ayant déjà en notre possession **I-186a**, nous avons souhaité synthétiser une 2^{ème} énynone **I-186b** par réaction de Sonogashira avec le triméthylsilylacétylène (Schéma II-8).

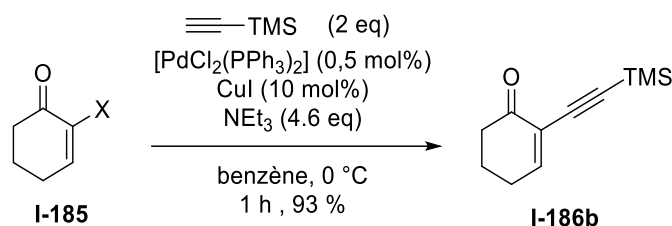
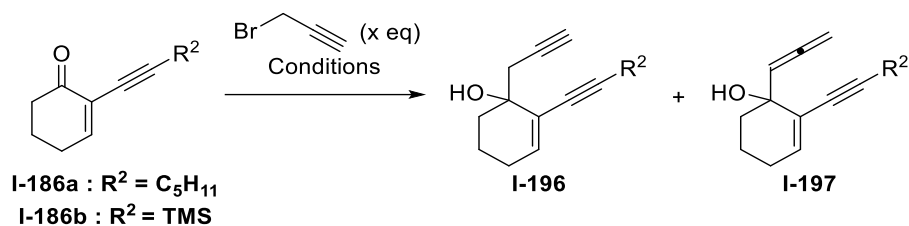


Schéma II-8 : Synthèse de l'énynone **I-186b** par réaction de Sonogashira

Nous avons ensuite procédé à l'alkylation 1,2 des énynone **I-186**. Pour faire cette transformation, nous nous sommes intéressés aux réactions de Grignard et de Barbier avec le bromure propargylique. Un premier essai de réaction de Barbier sous air nous a permis d'obtenir 21% du diyne **I-196** souhaité, accompagné de l'allényne **I-197** issu de l'addition d'un allénylzincique formé *in situ* (Tableau II-4, entrée 1).¹³ La même réaction conduite dans du solvant anhydre et sous atmosphère inerte nous a permis de doubler les rendements des deux produits (entrée 2). Nous avons alors souhaité trouver des conditions permettant d'éviter la l'isomérisation de l'espèce organométallique et ainsi la formation de composé allénique **I-197**. Pour cela, nous nous sommes intéressés à la réaction de Grignard. La déprotonation des alcynes vrais par les organomagnésiens n'a classiquement lieu qu'à partir de 40 °C. Ainsi, la stratégie la plus efficace est-elle d'activer le magnésium suffisamment pour permettre à l'alkylation de se faire à plus basse température. Néanmoins, les réactions de Grignard sont exothermiques et auto-entretenues, il est donc nécessaire de permettre à la réaction de chauffer suffisamment pour former le magnésien, tout en contrôlant la température afin qu'elle demeure sous les 40 °C. L'emploi de diode permet d'activer cette réaction en réagissant avec le magnésium métallique aux endroits où la couche de dioxyde de magnésium recouvrant le métal est assez fine pour permettre le contact, créant ainsi des cavités de magnésium dans lesquelles la formation du réactif de Grignard est favorisée. D'autre part, le chlorure de mercure, même en quantités catalytiques, amalgame le magnésium et l'active suffisamment pour que la réaction se déroule à une température inférieure.¹⁴ Un premier essai dans ces conditions n'a pas permis la conversion de l'énynone **I-186a** en diyne **I-196a**, mais nous supposons qu'il s'agit ici d'une limite due à l'échelle de la réaction. En effet, si elle est réalisée sur une trop faible quantité, la température n'augmente pas suffisamment en température pour auto-entretenir la réaction. Avec une quantité de substrat multipliée par quatre, nous avons pu obtenir 78% de l'énynone **I-196a** comme seul produit (entrée 4), tandis qu'avec le substrat triméthylsilylé **I-186b**, la réaction est quantitative (entrée 5).

Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative
[2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium



Entrée	I-186 (masse)	x	Conditions	I-196	I-197
1	I-186a (150 mg)	1,5	Zn (2 eq.), DMF, air, t.a., 20 h	21%	6%
2	I-186a (100 mg)	1,5	Zn (2 eq.), DMF (anhydre), argon, t.a., 20 h	54%	12%
3	I-186a (50 mg)	1,8	Mg (2 eq), HgCl ₂ (2 mol%), I ₂ (2 mol%), Et ₂ O, t.a., 18 h	0%	0%
4	I-186a (200 mg)	1,8	Mg (1.8 eq.), HgCl ₂ (2 mol%), I ₂ (2 mol%), Et ₂ O, 0 °C-t.a., 1 h	78%	-
5	I-186b (200 mg)	1,8	Mg (1.8 eq.), HgCl ₂ (2 mol%), I ₂ (2 mol%), Et ₂ O, 0 °C-t.a., 35 min	100%	-

Tableau II-4 : Optimisation de l'alkylation de I-186 pour obtenir I-193

Les alcynes vrais sont ensuite propargylés par réaction avec le paraformaldéhyde *via* la formation d'un organomagnésien, cette fois-ci à une température supérieure à 40 °C afin de favoriser la déprotonation (Schéma II-9). Nous avons empiriquement constaté que l'emploi d'un large excès de bromure d'éthylmagnésium menait la réaction à une meilleure conversion. Les alcools propargyliques **I-195a** et **I-195b** ont ensuite été alkylés en milieu biphasique en présence d'un bromure propargylique substitué. Les fonction alcools de **I-193a** et **I-193b** ont également été méthylées pour obtenir les substrats triynes supplémentaires **I-193c** et **I-193d**. Nous avons donc obtenu les substrats **I-193a** et **I-193b** en 5 étapes à partir de la cyclohexénone avec respectivement 54 et 57% de rendement global, et **I-193c** et **I-193d** en une étape supplémentaire avec 35 et 43% respectivement. Cela constitue une très nette amélioration par rapport à nos substrats de 1^{ère} génération.

PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

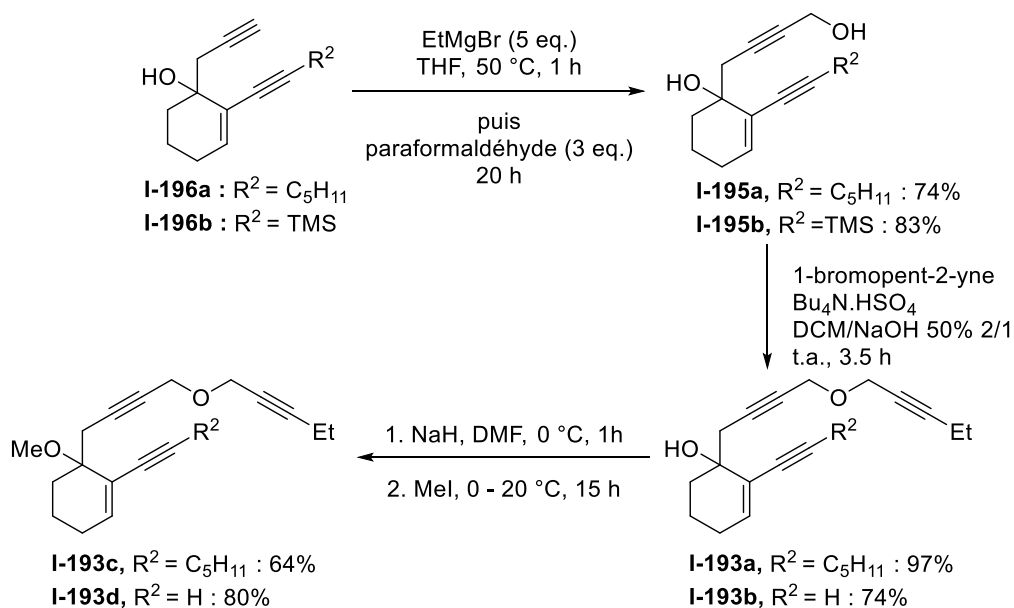
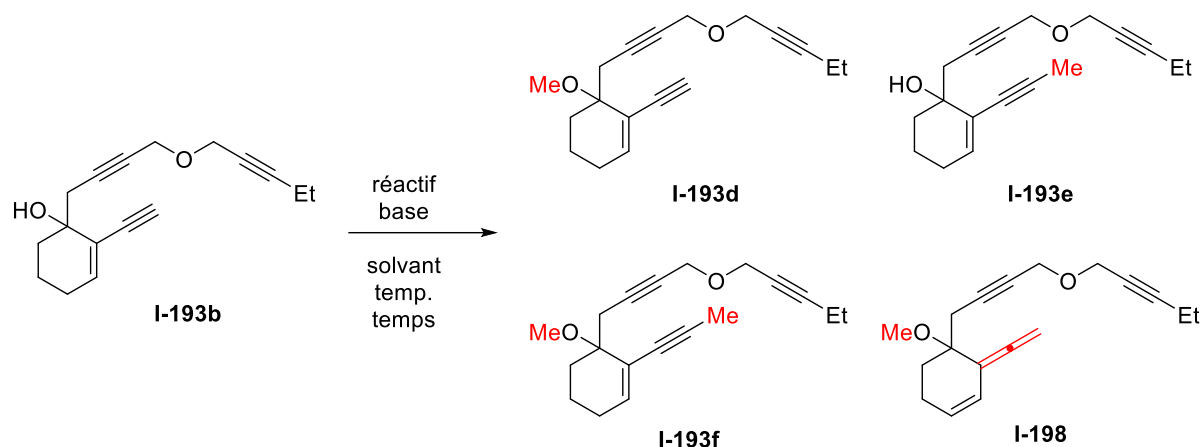


Schéma II-9 : Synthèses des substrats hydroxylés I-193a et I-193b et des substrats méthoxylés I-193c et I-193d

Nous avons ensuite souhaité obtenir le substrat **I-193e**, comportant un groupement R^2 méthyle. Cette transformation a fait l'objet d'une optimisation (Tableau II-5). Deux équivalents de base ont été utilisés afin de déprotoner l'alcool et l'alcyne vrai. Lorsque le *n*-butyllithium est utilisé comme base en présence d'iodure de méthyle, aucune conversion du produit de départ n'est observée (entrée 1). Avec du triflate de méthyle cependant, on observe la formation de trois produits : le composé méthoxylé **I-193d**, le composé méthylé sur l'alcyne **I-193e** et le composé diméthylé **I-193f** (entrée 2). Lorsque la réaction est laissée à température ambiante sur une nuit avec deux équivalents de triflate de méthyle, on constate que la diméthylation devient majoritaire mais qu'il reste une certaine quantité de produit uniquement méthylé sur la fonction alcool (entrée 3). Dans des conditions utilisant du diméthylsulfate et du bromure d'éthylmagnésium, aucune méthylation n'est observée (entrée 4). Avec un léger excès d'hydrure de sodium et de l'iodure de méthyle, on obtient sélectivement le composé méthoxylé **I-193d** comme seul produit (entrée 5). Cependant, après une nuit de réaction, la conversion chute, ce qui indique une dégradation du produit formé (entrée 6). En présence de triflate de méthyle, la conversion est moins bonne, et le ratio chute également (entrées 7 et 8). Enfin, lorsque l'addition d'hydrure de sodium et la réaction sont toutes deux conduites à température ambiante, on isole 33% de triyne **I-193d**, mais un second produit **I-198** apparaît, issu de la déprotonation en position γ de l'énone à température ambiante.

Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative
[2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium



Entrée	Réactif	Base	Solvant	Temp.	Temps	I-193d	I-193e	I-193f
1	MeI (1 eq)	<i>n</i> BuLi (2 eq)	THF	- 78 °C – t.a.	20 h	0	0	0
2	MeOTf (1 eq)	<i>n</i> BuLi (2 eq)	THF	- 78 °C – t.a.	2 h	7 ^a	16	19 ^a
3	MeOTf (2 eq)	<i>n</i> BuLi (2 eq)	THF	- 78 °C – t.a.	2.5 h	38 ^a	0	62 ^a
4	Me ₂ SO ₄ (1 eq)	EtMgBr (2 eq)	THF	50 °C	1 h	0	0	0
5	MeI (3 eq)	NaH (1.5 eq)	DMF	0 °C – t.a.	1.5 h	80 ^a	0	0
6	MeI (3 eq)	NaH (1.5 eq)	DMF	0 °C – t.a.	20 h	53 ^a	0	0
7	MeOTf (3 eq)	NaH (1.5 eq)	DMF	0 °C – t.a.	1.5 h	45 ^a	0	0
8	MeOTf (3 eq)	NaH (2 eq)	DMF	0 °C – t.a.	17 h	30 ^a	0	0
9	MeI (3 eq)	NaH (2 eq)	DMF	t.a.	20 h	33	0	55*

*Produit **I-198** ^aRatio ¹H RMN basés sur le substrat restant

Tableau II-5 : Optimisation des réactions de méthylation

Ainsi, le composé souhaité **I-193e** n'a pas pu être obtenu en tant que produit majoritaire. Cependant, le composé diméthylé **I-193f**, pourra, le cas échéant, se substituer à celui-ci si le substrats méthoxylés sont validés pour la réaction en cascade. C'est pourquoi, avec les substrats triynes **I-193a**, **I-193b**, **I-193c** et **I-193d** en notre possession, nous nous sommes appliqués à étudier la réaction de cycloaddition carbonylative [2+2+2+1].

II.3 -Cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] sur les substrats I-193a-d

II.3.1 -Utilisation de CO gazeux comme source de monoxyde de carbone

Le substrat **I-193a** est le premier composé que nous avons utilisé pour étudier la réaction de cycloaddition carbonylative. Pour cela, nous avons tout d'abord effectué une réaction test utilisant une quantité stœchiométrique de monoxyde de carbone coordonné au complexe de rhodium, et donc 0,25 équivalents du complexe bimétallique de chlorure de rhodium dicarbonyle $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ (Schéma II-10). Notre but était de déterminer si le monoxyde de carbone déjà présent dans le complexe pouvait s'insérer dans les produits formés, et si oui, dans quelle proportion. Ici, nous avons donc en théorie un équivalent de monoxyde de carbone disponible pour faire la réaction de carbonylation. Nous avons mis le substrat en solution dans du 1,2-dichloroéthane anhydre en présence du catalyseur. A température ambiante, la réaction était finie après 10 minutes. La purification sur colonne de silice nous a permis d'isoler 3 produits. Nous avons constaté avec satisfaction que le produit souhaité **I-194a** était formé avec 27% de rendement isolé, ce qui correspond environ au transfert d'une molécule de CO par molécule de catalyseur. Comme nous nous y attendions, un autre produit formé dans le milieu était celui de cycloaddition [2+2+2], mais nous avons également constaté la formation d'un troisième produit **I-200a**, issu de la cycloaddition [2+2+2] et d'une déshydratation. Le rapport des deux procédés de cycloaddition est donc d'environ 3/1 en faveur de la cycloaddition non-carbonylative.

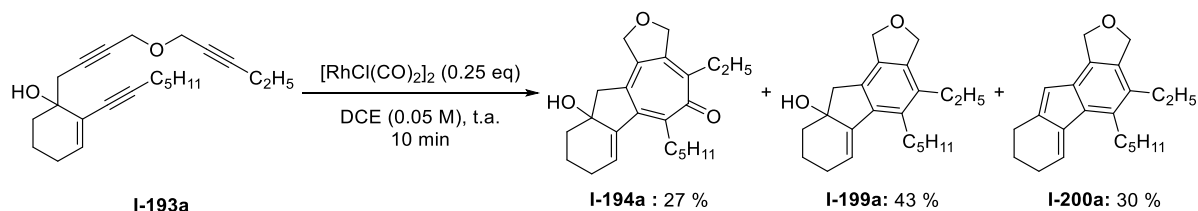


Schéma II-10 : Premier essai de cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] : substrat I-193a en présence d'une quantité stœchiométrique de rhodium

Nous avons alors décidé d'utiliser le substrat **I-193d** pour continuer l'optimisation de cette réaction, en considérant que la protection du groupement alcool permettrait éventuellement de limiter la réaction d'élimination. Nous avons ainsi procédé à une série de tests, dont les résultats les plus significatifs sont résumés dans le Tableau II-6. Ces réactions ont été faites dans le 1,2-dichloroéthane avec 5 mol% de dimère de chlorure de rhodium carbonylé.

Lors d'un premier essai sous 2 atmosphères de monoxyde de carbone, nous avons constaté que nous obtenions une conversion complète lorsque la réaction était conduite à température ambiante pendant une nuit (entrée 1). Cependant, l'élimination était encore observée, ce qui indique que la protection par méthylation de l'alcool est inefficace. Nous obtenons alors un ratio [2+2+2]/[2+2+2+1] de 2/1. Lorsqu'aucune source de CO n'était utilisée, nous avons sans surprise obtenu une majorité de

Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative
[2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

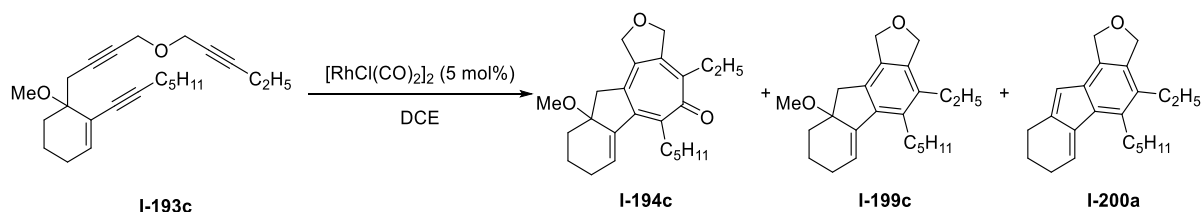
composé benzénique (entrée 2). Au vu de la quantité de composé carbonylé obtenu et la quantité de catalyseur utilisée, il semble que tout le monoxyde de carbone présent dans le milieu ait été inséré dans le produit, car 5 mol% de catalyseur contenant 4 ligands carbonyles ont été utilisés. Ceci est d'autant plus étonnant qu'en l'absence de ligands extérieurs, la décoordination des ligands carbonyles du complexe devrait donner lieu à des composés métalliques très instables à cause du manque d'électrons disponibles. De plus, la proportion d'élimination de méthanol baisse dramatiquement. Il semble découler de cette observation qu'une plus haute concentration en monoxyde de carbone favorise le processus d'élimination. Confirmant cette hypothèse, l'entrée 3, dans laquelle la réaction a été conduite sous plus haute pression de monoxyde de carbone montre une proportion accrue de composé **I-200a** par rapport à son analogue non-éliminé **I-199c**. De plus, dans ce cas, le ratio [2+2+2]/[2+2+2+1] est de 3/1, indiquant qu'une forte pression de monoxyde de carbone ne favorise pas son insertion. Il est possible que la sphère de coordination du catalyseur soit alors saturée en CO et ne soit plus à même de faire l'insertion migratoire de carbonyle. La réaction plus favorable de cycloaddition non-carbonylative peut cependant encore se faire.

À la suite de ces observations sur les effets de la pression, et afin d'étudier l'effet de la saturation du solvant en CO, nous avons fait buller du gaz dans le milieu pendant 15 minutes avant de le mettre en réaction sous une pression de 2 atmosphères (entrée 4). Dans ce cas, la réaction n'atteint pas la conversion totale en une nuit et les trois produits sont obtenus avec des ratios équivalents. Lorsque la même réaction a été poussée jusqu'à son achèvement (26 h), les ratios sont conservés, cependant, les rendements isolés sont inférieurs à ceux attendus, indiquant la présence de dégradation du produit qui peut être la conséquence d'un contact prolongé avec le catalyseur métallique (entrée 5). Lorsque l'opération de bullage est faite sur le milieu contenant uniquement le catalyseur avant l'ajout du substrat, le catalyseur semble de nouveau saturé car la réaction est ralentie et n'est toujours pas achevée après 26 heures (entrée 6). Pour éviter cela, nous avons fait buller le monoxyde de carbone dans la solution contenant uniquement substrat afin d'enrichir le milieu en CO sans saturer le catalyseur par une trop forte pression ou un enrichissement préalable (entrée 7). Bien que la réaction ne soit pas arrivée à terme après 26 heures, nous constatons une meilleure sélectivité en faveur de l'insertion de carbonyle, quoique cette augmentation reste modeste. On constate également dans tous ces essais que plus le CO est présent en grande quantité dans le milieu, plus l'élimination de méthanol et la formation du produit **I-200a** est favorisée par rapport au composé **I-194c**. On peut ainsi déduire les effets suivants sur le procédé d'élimination :

- Si la pression de CO augmente, la proportion d'élimination augmente
- Faire buller le gaz dans le milieu contenant le substrat et le catalyseur favorise plus l'élimination que dans une solution de catalyseur ou de substrat seuls.

PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

Ainsi, il semblerait que le processus d'élimination soit plus dépendant de la concentration de monoxyde de carbone dans le milieu que de la saturation du catalyseur. Néanmoins, certaines des données présentent des variations par rapport à leurs concurrentes, et ces conclusions sont donc à prendre avec circonspection.



Entrée	Source CO	Temp.	Temps	Conv. (%) ^a	I-194c (%) ^a	I-199c (%) ^a	I-200a (%) ^a
1	CO (2 atm)	t.a.	18 h	100	33	46	21
2	-	t.a.	18 h	100	22	73	5
3	CO (10 atm)	t.a.	18 h	100	25	31	44
4	CO (2 atm) ^b	t.a.	18 h	73	26	25	22
5	CO (2 atm) ^b	t.a.	26 h	100	34 17	32 24	33 20
6	CO (2 atm) ^c	t.a.	26 h	90	33	33	23
7	CO (2 atm) ^d	t.a.	26 h	91	36	32	23

^a Ratios ¹H RMN. Rendements isolés en rouge ^b Bullage pendant 15 min ^c Bullage avec uniquement le catalyseur en solution ^d Bullage avec uniquement le substrat en solution

Tableau II-6 : Essais de cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] sur le substrat I-193c

Le substrat **I-193d** a également été exposé aux conditions de cycloaddition (Schéma II-11). Nous avons ainsi pu caractériser la cyclohepténone **I-194d** obtenue avec un rendement de 29%, ainsi que les composés benzéniques issus de cette réaction.

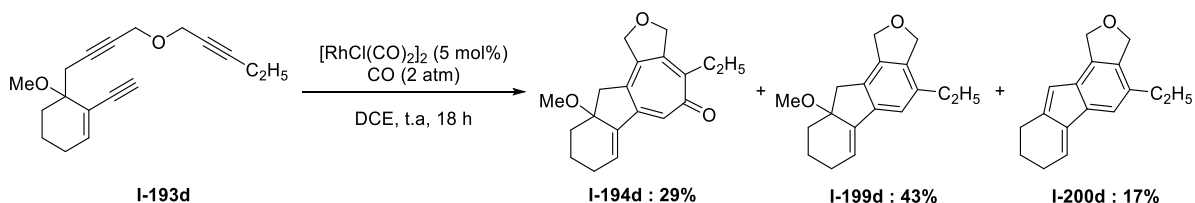


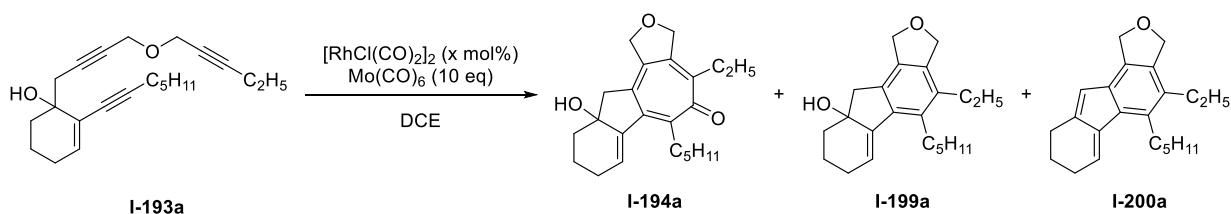
Schéma II-11 : Réaction de cycloaddition [2+2+1] sur le substrat 13d

II.3.2 -Utilisation de Mo(CO)₆ comme source de monoxyde de carbone

Comme nous avons pu constater l'inefficacité de la protection de l'alcool par sa méthylation, nous avons employé le substrat **I-193a** pour une étude sur l'utilisation de sources de CO alternatives. La praticité de l'emploi du molybdène hexacarbonyle explique que nous nous soyons intéressés à son usage.

Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative
[2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

En combinant une charge catalytique du complexe de rhodium avec dix équivalents de molybdène hexacarbonyle, nous avons obtenu des proportions très similaires à celles obtenues en présence du catalyseur seul en quantités substoechiométriques (Tableau II-7, entrées 1 et 2). De plus, le molybdène hexacarbonyle seul ne permet d'obtenir que le composé **I-200a** (entrée 3). Ainsi, il semblerait qu'à température ambiante, le Mo(CO)₆ ne puisse pas transférer son carbonyle. A 50 °C par irradiation micro-onde, la réaction est achevée après 45 minutes, mais les ratios demeurent sensiblement identiques (entrée 4). Afin de vérifier la capacité du molybdène hexacarbonyle à transférer des ligands carbonyles aux complexes de rhodium, nous avons testé cette réaction avec un catalyseur ne contenant pas de monoxyde de carbone, le [Rh(COD)Cl]₂ (entrée 5). Nous avons ainsi chauffé à 100 °C dans le toluène par irradiation micro-onde. La réaction, arrêtée après trente minutes, montre que nous obtenons en effet peu d'insertion de CO dans les produits ; néanmoins, cette réaction reste peu efficace.



Entrée	x	Temp. (°C)	Temps	Conv. (%) ^a	I-194a (%) ^a	I-199a (%) ^a	I-200a (%) ^a
1	25	t.a.	10 min	100	27	41	30
2	5	t.a.	18 h	100	24 19	71 41	5 5
3	0	t.a.	18 h	90	0	0	90
4	5	50 ^b	45 min	100	25	62	13
5 ^c	5	100 ^b	30 min	89	23	54	17

^a Ratios ¹H RMN. Rendements isolés en rouge ^b chauffage par irradiation micro-onde ^c réaction dans le toluène en présence de [Rh(COD)Cl]₂

Tableau II-7 : Utilisation du molybdène hexacarbonyle comme source de CO

Il aurait été possible de continuer d'explorer les limites de l'emploi du molybdène hexacarbonyle comme source de CO en effectuant la réaction à haute température avec le rhodium carbonylé, et de vérifier l'absence de transfert de CO à température ambiante avec un complexe de rhodium non-carbonylé. Cependant, nous pouvons constater que cette combinaison Mo/Rh n'est pas évidente, d'une part à cause de la difficulté d'effectuer le transfert de ligand du molybdène au rhodium, et d'autre part à cause de la formation du 3^{ème} composé **I-200a**, et nous avons donc préféré conserver les conditions sous pression de monoxyde de carbone.

PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

Pour expliquer la formation de ces divers produits, nous avons proposé un mécanisme basé sur les résultats obtenus pour la cycloaddition [2+2+1] à partir de substrats contraints¹⁵ et les études computationnelles effectuées sur les cycloaddition [2+2+2+1] d'ènediynes¹⁶ et de triynes¹⁷.

II.3.3 - Mécanismes proposés pour la formation des composés I-194, I-199 et I-200

Le mécanisme pouvant expliquer la formation des différents produits est proposé dans le Schéma II-12. Une espèce active $\text{RhCl}(\text{CO})_2\text{L}$, où L peut être du monoxyde de carbone ou l'autre monomère du catalyseur dimérique, chélate la triple liaison issue de l'alkylation et celle issue de la réaction de Sonogashira pour obtenir l'intermédiaire **A**. Un rhodacyclopentadiène est alors formé, qui, dans le cas où son centre métallique n'est pas chélaté à la triple liaison issue de la réaction de Williamson, est l'intermédiaire **B**, et dans le cas contraire est l'espèce **B'**. **B** peut alors subir une insertion de monoxyde de carbone. La formation de l'intermédiaire **C** est favorisée par la formation d'un complexe à 16 électrons suite à la chélation par la chaîne. L'insertion migratoire du monoxyde de carbone de l'autre côté du centre métallique n'est, quant à elle, pas observée.

Cependant, comme mentionné ci-dessus, l'intermédiaire **B** peut également se trouver dans une conformation qui favorise la chélation de l'alcyne issu de la réaction de Williamson sur le rhodium, donnant ainsi lieu à l'espèce **B'**. L'insertion migratoire de l'alcyne mène au rhodacycloheptatrène **D'**. Des calculs DFT réalisés par Teng montrent que, sur des structures analogues, l'insertion tardive de monoxyde de carbone est défavorisée. En effet, le passage de l'intermédiaire **B** à l'intermédiaire **C** demande 14 kcal/mol, tandis que le passage de l'intermédiaire **D'** à son analogue carbonylé nécessite 17 kcal/mol.^{16,17} On peut donc supposer que si **D'** est formé, l'insertion de monoxyde de carbone ne se fait pas, et que l'élimination réductrice mène directement au produit benzénique **I-199**.

La formation du composé **I-200** peut, elle, procéder selon deux chemins différents. D'une part, ce composé peut être issu de l'élimination d'eau ou l'alcool du produit **I-199**. Cette transformation pourrait être facilitée par l'acidité de Lewis du rhodium. Nous avons, par exemple, constaté au laboratoire que cette élimination se faisait à 100 °C à sec. Au vu des réactions présentées dans le Tableau II-6, on constate également que cette transformation est facilitée en présence d'une quantité supérieure de monoxyde de carbone. Nous constatons également que lorsque le monoxyde de carbone est bullé dans une solution contenant uniquement le catalyseur en amont de l'ajout du substrat, la proportion d'élimination diminue (entrée 7, Tableau II-6). Ceci peut indiquer que le centre métallique est saturé et que l'activation est alors plus difficile. Cette hypothèse est d'ailleurs soutenue par la lenteur accrue de la réaction. Néanmoins, aucune réaction d'élimination n'a été constatée sur les composés troponiques, ce qui semble aller à l'encontre du postulat de l'élimination tardive.

PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

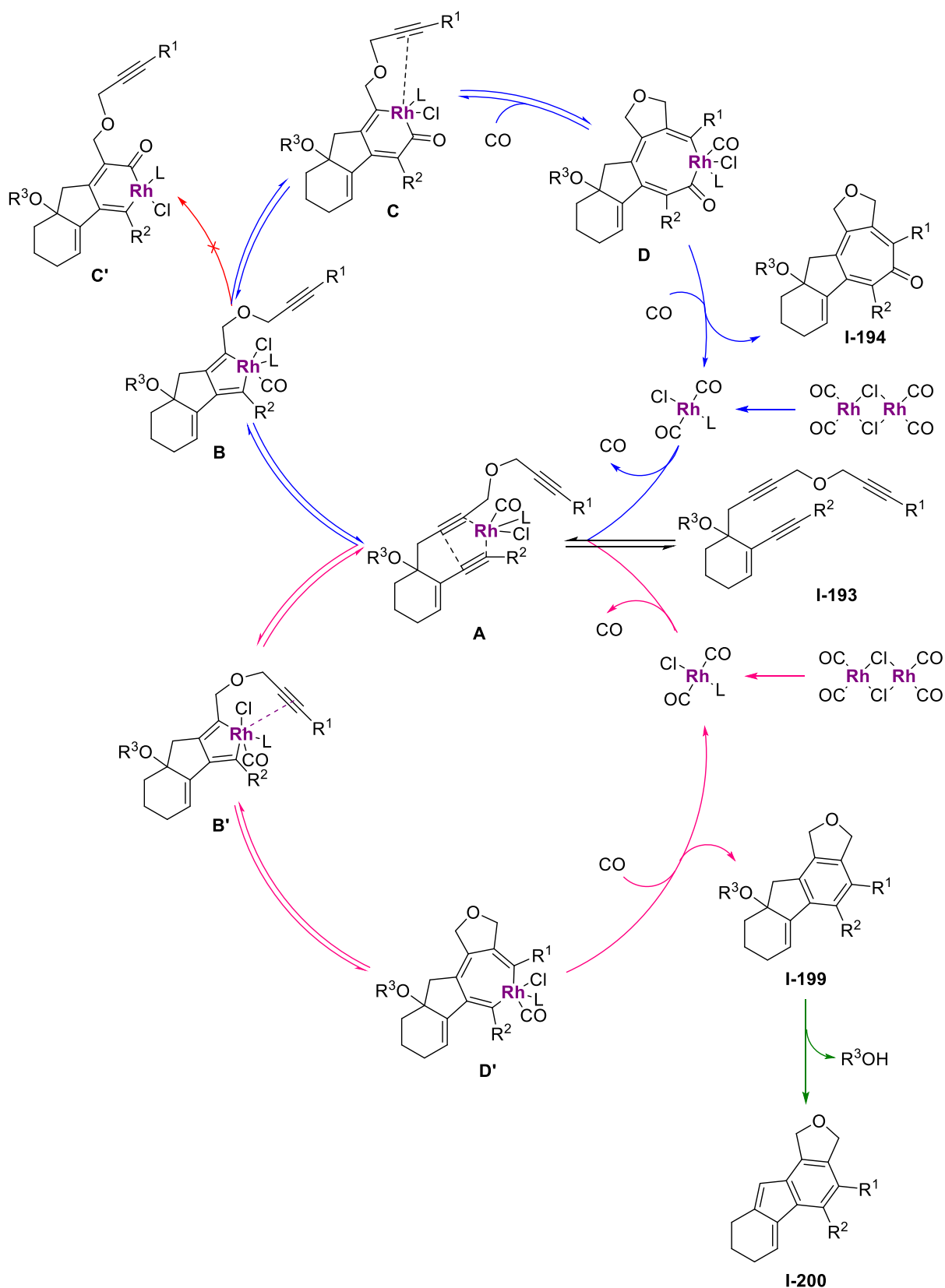


Schéma II-12 : Mécanisme possible pour la formation de produits I-194, I-199 et I-200

Un autre chemin possible est l'élimination préalable de l'alcool ou de l'eau avant la réaction de cycloaddition (Schéma II-13). Le diène ainsi formé aurait alors une configuration fixée par l'action

Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative
[2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

chélatante des alcynes sur le rhodium qui forcerait d'alcène formé en configuration Z. Dans ce cas, le composé formé serait géométriquement fortement contraint, et il est envisageable que le nouveau « substrat » **I-193'** formé se trouve alors dans une conformation qui favoriserait l'approche rapide de la 3^{ème} insaturation et l'empêchement de l'insertion de carbonyle. Néanmoins, aucune preuve de cette voie n'a été trouvée.

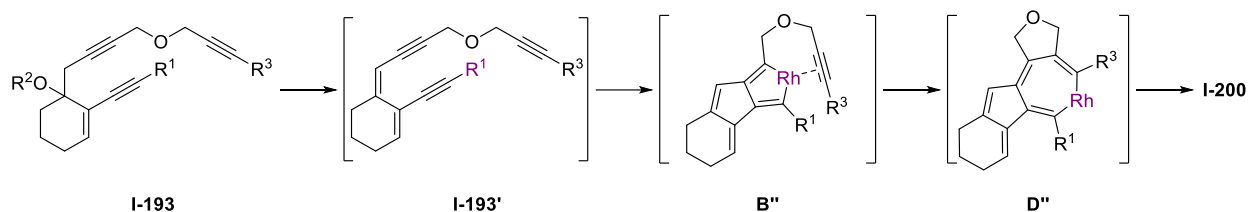


Schéma II-13 : Voie alternative pour l'obtention de I-200

Face à ces résultats, nous avons décidé de modifier une nouvelle fois notre stratégie. Nous avons choisi de nous diriger vers la synthèse d'une 3^{ème} génération de triynes ne pouvant pas subir la réaction d'élimination. Cette nouvelle stratégie simplifierait l'optimisation de la réaction en ne considérant la compétition qu'entre les procédés de cycloaddition [2+2+2] et [2+2+2+1].

II.4 - Synthèse du substrat test de 3^{ème} génération

Afin d'éviter la compétition avec un 3^{ème} chemin réactionnel, nous avons développé de nouveaux substrats pour la réaction de cycloaddition dans laquelle la première étape mènerait cette fois à la formation d'un cycle à six chaînons plutôt qu'à cinq (Schéma II-14). Les produits troponiques ainsi obtenus posséderont alors une structure polycyclique fusionnées 6-6-7-5.

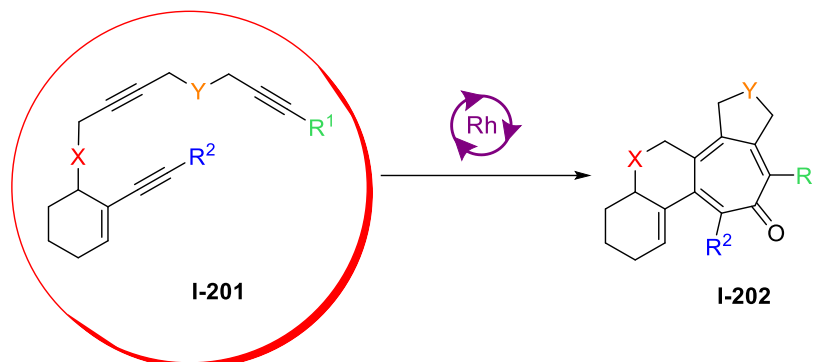


Schéma II-14 : Substrats I-201 de 3^{ème} génération et les tropones issues de leur cycloaddition carbonylative [2+2+2+1]

Les substrats types I-201 peuvent être obtenus par réaction de Williamson sur l'alcool propargylique I-203, qui lui-même est obtenu par réaction de l'alcyne vrai I-204 avec le paraformaldéhyde. Le composé I-204, lui, est issu d'une séquence réduction/Williamson à partir de l'énynone I-186 (Schéma II-15).

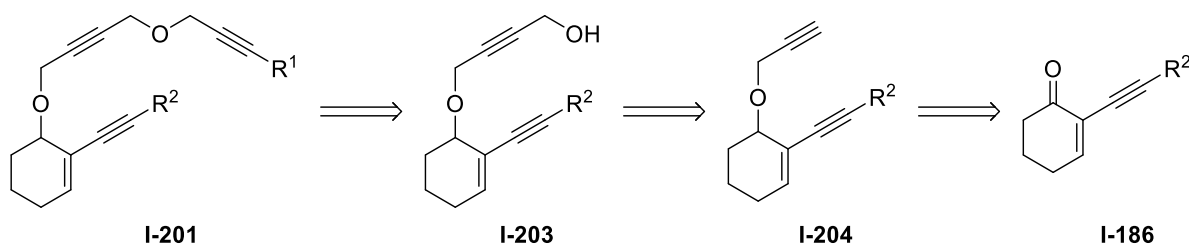


Schéma II-15 : Rétrosynthèse du substrat I-201 de 3^{ème} génération

Un premier substrat triène I-201a a été synthétisé à partir de l'énynone I-186a dont l'optimisation de la synthèse par réaction de Sonogashira a été présentée précédemment dans le Tableau II-4 (Schéma II-16). La cétone est sélectivement réduite en présence de DIBAL-H pour obtenir l'ényne I-202a. Celui-ci est ensuite alkylé par réaction de Williamson en milieu biphasique avec de l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium comme catalyseur de transfert de phase. L'alcyne vrai I-201a obtenu est alors propargylé par réaction avec du paraformaldéhyde *via* la formation d'un organomagnésien. Enfin, l'alcool subit une seconde réaction de Williamson pour obtenir le triène préorganisé I-201a. Une fois ce composé obtenu avec 48% de rendement global à partir de la 2-iodocyclohexénone I-187b, il a été

Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative
[2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

employé afin de faire des tests d'optimisation de la réaction de cycloaddition carbonylative [2+2+2+1]
catalysée par des complexes de rhodium.

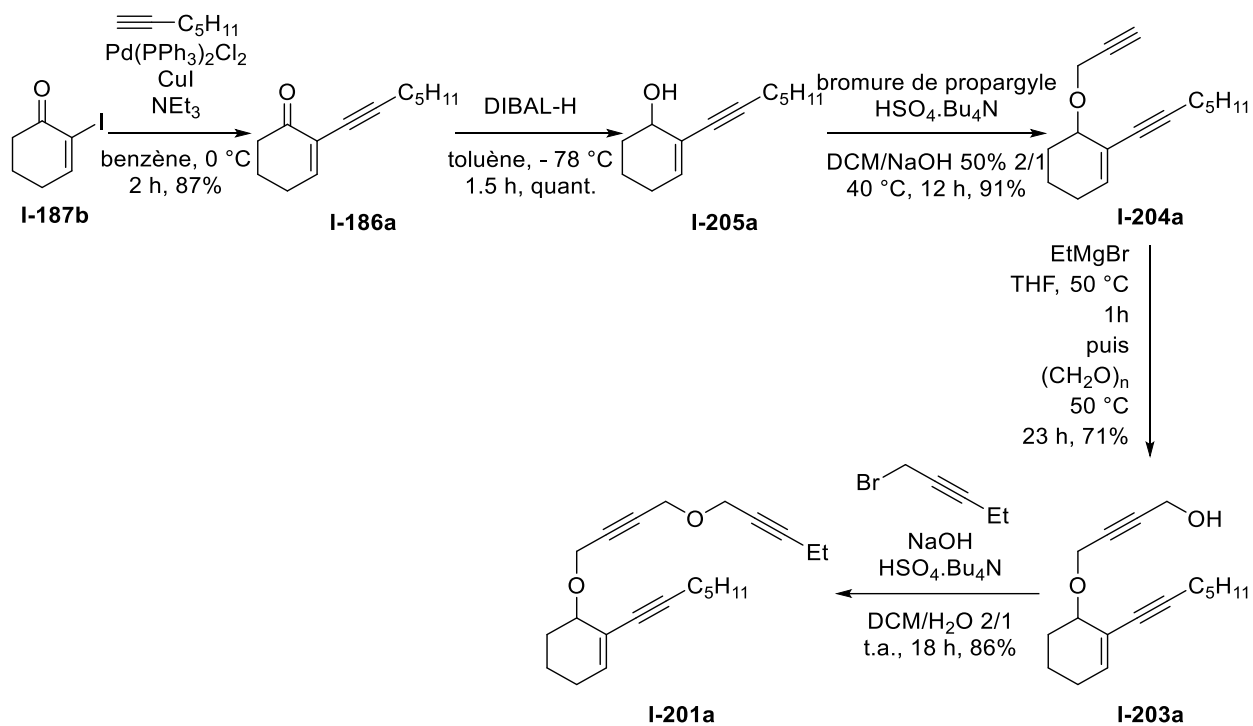


Schéma II-16 : Synthèse du substrat test de 3^{ème} génération I-201a

II.5 -Optimisation de la réaction de cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] sur le substrat I-201a

Nous avons commencé par engager le substrat **I-201a** dans les conditions optimales de réaction mises au point avec les substrats de deuxième génération, c'est-à-dire en utilisant le dimère de chlorure de rhodium dicarbonyle (Cat. 1) à température ambiante sous faible pression de monoxyde de carbone (Entrée 1, Tableau II-8). La réaction a été lancée sous 2 atmosphères de CO, mais la pression a baissé au cours de la réaction pour atteindre une atmosphère. Après près d'un jour de réaction, la conversion n'atteignait laborieusement que 35%, avec un ratio de 60/40 en faveur de la troponé **I-202a** par rapport au composé benzénique **I-206a**, déterminé par RMN du proton du brut réactionnel. Ce premier résultat a été d'une importance cruciale pour le reste de l'optimisation. En effet, il s'agit du premier exemple de notre étude dans lequel la formation de la troponé était majoritaire. Dans les mêmes conditions mais en l'absence de bullage, n'avons atteint que 80% de conversion en trois jours (Entrée 2). Le ratio a néanmoins été amélioré. Nous nous sommes ensuite intéressés à l'utilisation d'un autre catalyseur au rhodium : le dimère de chlorure de cyclooctadiène rhodium (Cat. 2). Toujours à température ambiante, nous avons atteint 65% de conversion en 40 heures (Entrée 3), et la quantité relative de troponé a été augmentée puisque nous avons atteint un ratio de 70/30 en faveur de **I-202a**. Les rendements isolés étaient cependant beaucoup plus bas que ce qui était attendu au vu de l'analyse RMN du brut réactionnel. Nous avons commencé à suspecter un problème de stabilité des substrats, sur lequel nous reviendrons dans la suite de cette partie.

Afin d'augmenter la cinétique de réaction, nous avons réalisé un essai au reflux du DCE (Entrée 4). Au bout de 3 h, une conversion totale a été obtenue avec un ratio conservé. Néanmoins, les rendements isolés ont fortement diminué. Afin de confirmer ce résultat, nous avons synthétisé un nouveau lot de substrat **I-201a**. Lorsqu'il a subi la réaction dans les conditions précédentes, nous avons pu isoler 68% du composé **I-202a** souhaité, et 30% de son homologue non carbonylé **I-206a** (entrée 5). Nous avons ensuite étudié l'influence du solvant en conduisant cette réaction dans le toluène (Entrée 6). Les résultats étaient fortement similaires, et nous avons décidé de conserver le DCE comme pour des raisons de facilité de traitement.

Nous avons antérieurement constaté qu'une trop haute pression de monoxyde de carbone semblait défavorable à cette réaction. Néanmoins, nous avons souhaité étudier l'influence de la pression sur le processus. A 1 atmosphère, la sélectivité baisse très légèrement mais le rendement isolé chute (Entrée 7), ce qui est probablement dû à une dégradation du substrat. Le fait qu'à 4 atmosphères les ratios et rendements aient été rétablis nous a incité à continuer à notre pression initiale (Entrée 8).

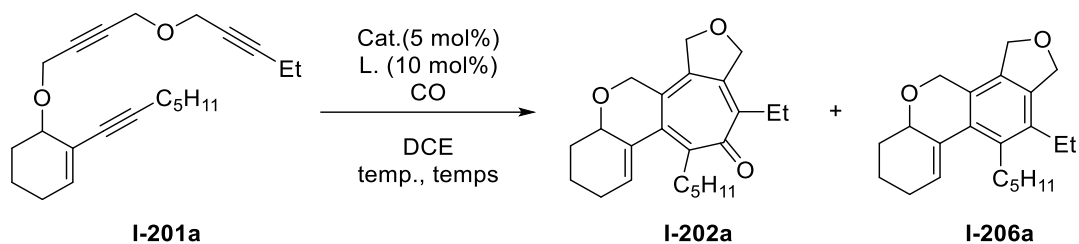
Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'influence des ligands sur la réaction. En effet, nous avons vu que certains catalyseurs possédant des ligands phosphines pouvaient être favorables aux cycloadditions carbonylatives (Chapitre I.1.2.1 iii). Plus particulièrement, les complexes de rhodium dimérique possédant des ligands phosphine bidentates et les complexes de rhodium cationiques dérivés du catalyseur de Wilkinson montrent de très bonnes activités dans ce type de transformations. Nous avons donc voulu tout d'abord utiliser le $[\text{RhCl}(\text{CO})(\text{dppp})]_2$, qui est normalement formé *in situ* à partir du Cat. 2 et de dppp sous pression de CO (Entrée 9). Dans notre cas, cependant, nous avons obtenu une conversion moindre après 3 heures 30 de réaction et une sélectivité diminuée pour le composé troponique souhaité. Avec le dichlorure de dinorbornadiène dirhodium (Cat. 3), les résultats étaient très proches de ceux obtenus avec Cat. 1 (Entrée 10). Nous avons de plus pu constater que la réduction du temps de réaction à une heure n'avait pas d'incidence sur la conversion puisque la complétion était atteinte et les ratios conservés (Entrée 11). Il faut noter que nous avons en réalité réalisé ces essais sur 80 minutes, dont 20 minutes étaient estimées comme le temps nécessaire à l'autoclave pour arriver au reflux du solvant. De même, la charge catalytique ne semble pas avoir d'effet notable sur la proportion d'insertion de monoxyde de carbone dans les produits (Entrée 12).

En conservant ce temps de réaction, nous avons donc exécuté l'expérience suivante avec le catalyseur de Wilkinson (Cat. 4) rendu cationique, en présence d'un sel d'argent, qui permet de dépouiller le catalyseur de son ligand chlorure (Entrée 13). Dans ce cas, une bonne conversion a été obtenue, mais bien que le produit **I-202a** reste majoritaire, le ratio diminue. Cette tendance devient plus flagrante encore lorsque le catalyseur de Wilkinson est utilisé seul, car on obtient alors une très faible conversion et le composé benzénique **I-206a** devient majoritaire (Entrée 14).

Nous avons enfin fait trois réactions avec des complexes d'autres métaux carbonylés couramment utilisés dans des réactions de carbonylation. Un premier essai dans nos conditions optimisées avec l'octacarbonyle de dicobalt (Cat. 5), le complexe le plus communément utilisé dans les PKR, n'a donné aucune conversion du produit de départ (Entrée 15). En poussant cette réaction tout une nuit à 130 °C, nous avons pu obtenir une conversion de 22%, avec une sélectivité en faveur du squelette benzénique (Entrée 16). De manière similaire, une tentative avec du dodécacarbonyle de triruthénium (Cat. 6) nous a permis de récupérer le substrat inchangé (Entrée 17).

PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium



Entrée	Cat./L	P _{CO}	Temp.	Temps	Conv. (%)	I-202a (%) ^a	I-206a (%) ^a
1	Cat. 1/-	1 atm ^b	t.a.	23 h	35	21	14
2	Cat. 1/-	1 atm	t.a.	70 h	80	50	30
3	Cat. 2/-	2 atm	t.a.	40 h	65	70 40	30 18
4	Cat. 2/-	2 atm	84 °C	3 h	100	70 23	30 12
5	Cat. 2/-	2 atm	84 °C	3 h	100	67 68	33 30
6	Cat. 2/- ^c	2 atm	84 °C	3 h	100	69 47	31 23
7	Cat. 2/-	1 atm	84 °C	3 h	100	65 58	35 35
8	Cat. 2/-	4 atm	84 °C	3 h	100	68 66	32 34
9	Cat. 2/dppp ^d	2 atm	84 °C	3.5 h	90	54 46	36 27
10	Cat. 3/-	2 atm	84 °C	3 h	100	66 43	34
11	Cat. 2/-	2 atm	84 °C	1 h	100	68 60	32 18
12	Cat. 2/- ^e	2 atm	84 °C	1 h	100	68 62	32 26
13	Cat. 4/AgOTf ^e	2 atm	84 °C	1 h	87	49 35	39 31
14	Cat. 4/- ^e	2 atm	84 °C	1 h	24	10	14
15	Cat. 5/-	2 atm	84 °C	1 h	0	-	-
16	Cat. 5/-	2 atm	130 °C	18 h	22	10	12
17	Cat. 6/-	2 atm	84 °C	1 h	0	-	-

^a ratios ¹H RMN, rendements isolés en rouge ^b Bullage 15 min avec uniquement le substrat en solution ^c Réaction conduite dans le toluène ^d 10 mol% de dppp ^e Réaction conduite avec 10 mol% de catalyseur

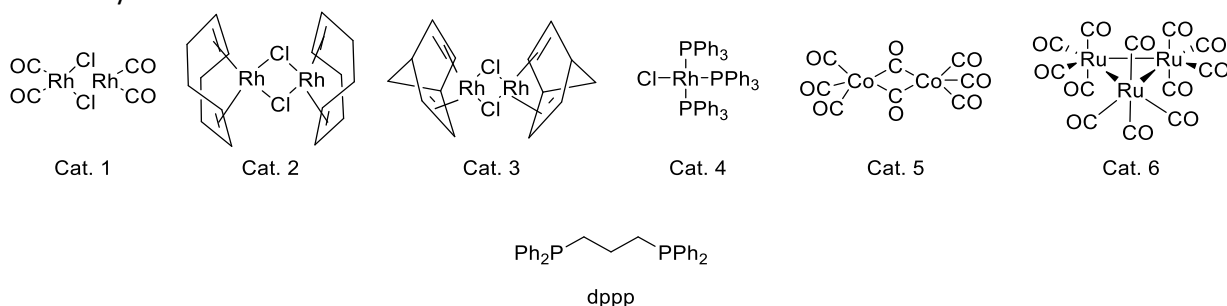


Tableau II-8 : Optimisation de la cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] sur le substrat I-201a

Il a été mentionné que nous soupçonnions un problème de stabilité de nos substrats triacétyléniques **I-201**. En effet, dans le Tableau II-8, la non-reproductibilité des rendements isolés dans des conditions

Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative
[2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

similaires, voir identiques, atteste que la molécule **I-201a** est probablement sensible et doit être mise en réaction rapidement après sa purification. Le Tableau II-9 résume des doublons de réactions faites à partir d'un même lot de substrat à quelques jours d'intervalle. Bien que les entrées 1 et 2 n'aient pas été faites à la même température, nous supposons au vu des résultats précédents qu'une telle incidence de la température est peu probable. En effet, dans la seconde expérience, effectuée un jour seulement après la première, le rendement du produit **I-206a** était tellement bas que nous ne l'avons pas déterminé, et un facteur 3 sépare les rendements isolés du produit **I-202a**. Une troisième expérience a été faite dans les mêmes conditions que l'entrée 1 mais ici avec un lot plus récent de substrat, et on constate que le rendement est largement supérieur à celui obtenu précédemment, quoique restant beaucoup plus bas que ce que l'analyse RMN semblait présager. Plus représentatifs, les essais présentés dans les entrées 4 et 5 ont été effectués à une semaine d'intervalle dans des conditions strictement identiques, le substrat ayant été conservé au congélateur sous argon entre les deux expériences. Ici, les rendements isolés sont réduits par un facteur de 1/3.

Nous avons appris de ces essais que nos substrats, bien que subissant la réaction de cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] efficacement, étaient sujets à la dégradation. De plus, il semble s'agir de polymérisation, car les analyses RMN des lots de **I-201a** donnant de mauvais résultats lors de la cycloaddition ne présentaient pas de différences visibles avec les spectres du substrat pur. On peut donc supposer que les produits de dégradation sont insolubles dans les solvants utilisés.

Entrée	Conditions	J	Conv. (%)	I-202a (%) ^a	I-206a (%) ^a
1	Cat. 2, CO (2 atm), Toluène, 84 °C, 3h	J	100	28	11
2	Cat. 2, CO (2 atm), Toluène, 110 °C, 3h	J+1	100	10	n.d.
3	Cat. 2, CO (2 atm), Toluène, 84 °C, 3h	n.d.	100	69 47	31 23
4	Cat. 2, CO (2 atm), DCE, 84 °C, 3h	J	100	67 68	33 30
5	Cat. 2, CO (2 atm), DCE, 84 °C, 3h	J+7	100	67 49	33 23

^a ratios ¹H RMN, rendements isolés en rouge

Tableau II-9 : Doublons illustrant la dégradation du substrat

Cette optimisation nous a permis de trouver des conditions efficaces pour la cycloaddition [2+2+2+1] des triynes **I-201**, en présence de 2 atmosphères de CO et de 5 mol% de [Rh(COD)Cl]₂ dans du DCE au reflux pendant 1h.

II.6 - Mécanisme proposé pour la formation des composé I-202 et I-205

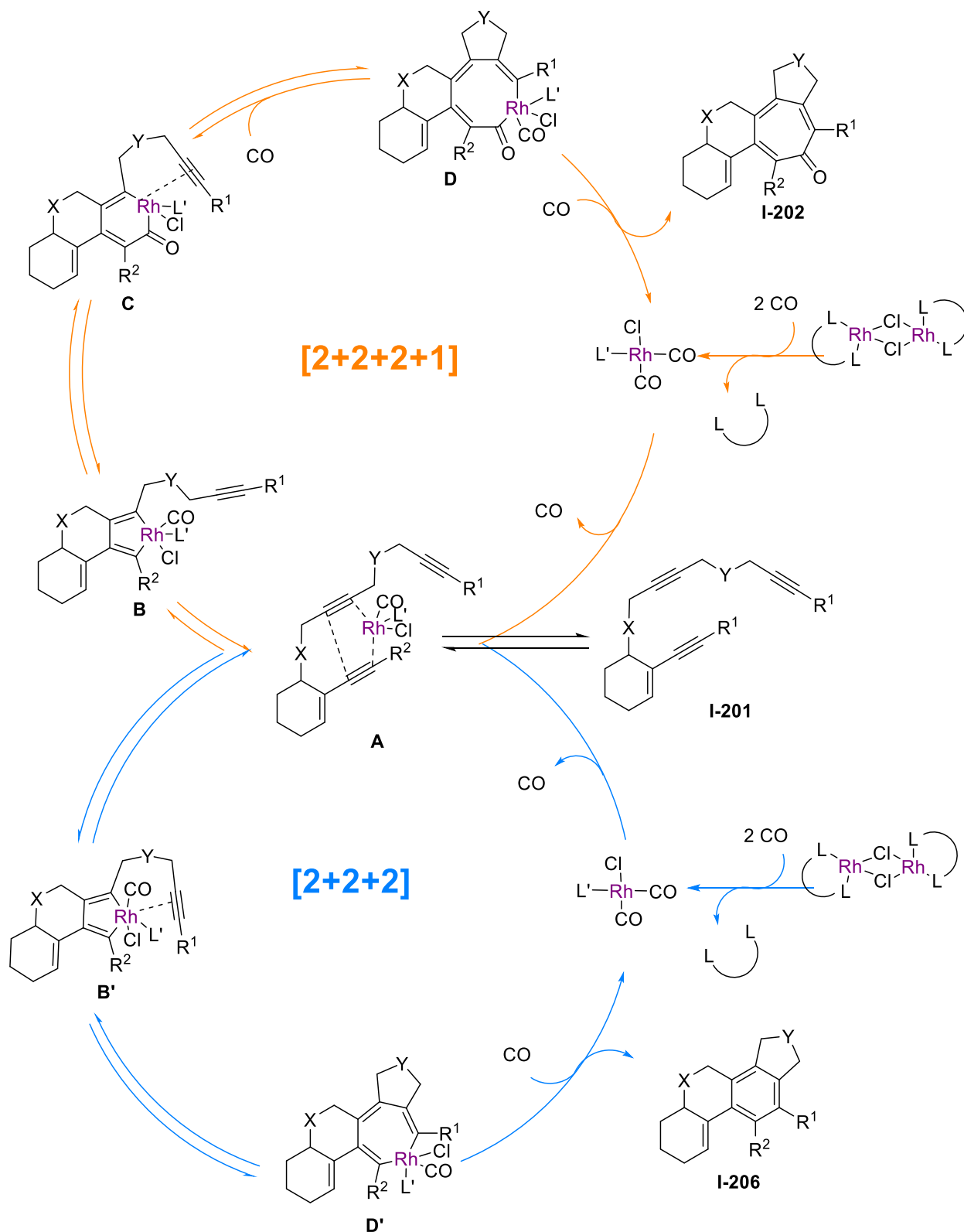


Schéma II-17 : Mécanisme proposé pour la formation des produits troponiques I-202 et benzénique I-206

Le Schéma II-17 illustre les mécanismes que nous proposons pour la formation des composés **I-202** et **I-206**. Celui-ci est fortement similaire au mécanisme présenté précédemment pour la formation de

Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

tropones et de leurs produits secondaires **I-199** et **I-200**, si ce n'est que le cycle formé par la chélation des deux alcynes branchés sur la cyclohexénone et leur cycloaddition est ici un éther cyclique à six chaînons. Ici également, nous supposons que l'insertion migratoire du monoxyde de carbone se fait entre le rhodium et le groupement R² puisque le produit issu de l'insertion du CO de l'autre côté n'est pas observé. La proximité avec la dernière triple liaison qui en résulte permet de stabiliser le complexe en l'enrichissant électroniquement pour en faire l'espèce à 16 électrons **C**.

Comme précédemment, la sélectivité de la cascade et la compétition entre la formation du composé troponique et celle de produit benzénique intervient au moment de la chélation de cette insaturation. Si celle-ci est suffisamment éloignée du centre métallique, l'insertion migratoire de CO peut se faire avant l'insertion de l'alcyne dans le cycle ; a contrario, si ce dernier se trouve dans la proximité immédiate du rhodium, il sera chélaté et inséré plus rapidement que l'insertion de monoxyde de carbone ne pourra se faire.

Avec ce raisonnement, nous avons envisagé deux possibilités pour favoriser la formation des composés **I-202**. D'une part, nous pouvons appauvrir le troisième alcyne en électrons par l'ajout d'un groupement électroattracteur en bout de chaîne, afin de ralentir la chélation de cette insaturation sur le rhodium et ainsi de permettre l'insertion migratoire de CO. D'autre part, nous envisageons de jouer sur l'angle et la longueur de l'espaceur, afin de donner au substrat, et plus spécifiquement à l'intermédiaire **B**, une conformation dans laquelle cette chélation serait également défavorisée. De plus, la modification des groupements espaceurs pourraient également nous permettre d'augmenter la stabilité de nos substrats. En conséquence, nous avons imaginé plusieurs modifications envisageables pour accéder à de nouveaux substrats de 3^{ème} génération, dont les stratégies de synthèse sont abordées dans la partie suivante. Ceux-ci seront par la suite engagés dans la réaction de cycloaddition carbonylative [2+2+2+1], de manière à étudier l'étendue et les limites de notre méthodologie.

II.7 -Synthèse des substrats de 3^{ème} génération I-201b-t

Dans cette partie, nous allons nous intéresser à la synthèse des différents substrats de 3^{ème} génération qui seront utilisés pour étudier l'étendue et les limites de la réaction. Les différentes réactions utilisées seront décrites et les nouveaux triynes présentés (Schéma II-18). Les sites de modification de ces triynes **I-201**, tous synthétisés à partir de la cyclohexénone **I-187b**, seront :

- Les groupements R¹ et R² en bouts de chaînes acétyléniques
- Les hétéroatomes des espaceurs X et Y
- La longueur de chaîne (n) en α de Y

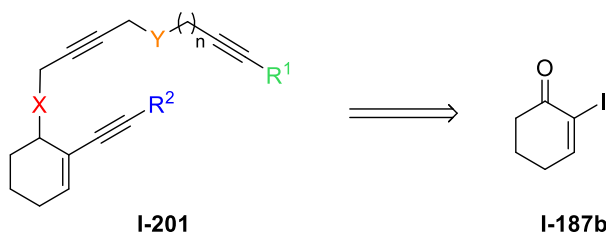
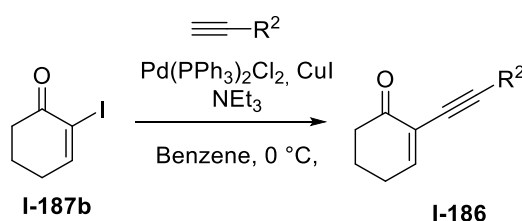


Schéma II-18 : Sites de modification des substrats triynes I-201

II.7.1 -Modification de R²

Les groupements R² ont été variés par modification des partenaires acétyléniques lors de la réaction de Sonogashira menant aux ényones **I-186**. Le composés **I-186c** et **I-186d** ont ainsi été synthétisés (Tableau II-10).



Entrée	Partenaire acétylénique	Produit	Rendement
2			84%
3			91%

Tableau II-10 : Synthèse des intermédiaires I-186c et I-186d par réaction de Sonogashira

II.7.2 -Modification de X

X, l'atome ou le groupement espaceur directement lié au cyclohexène, a été modifié de deux manières. Dans le cas où X = NTs, une réaction de Mitsunobu a été employée à partir de l'énynol **I-206a**. Dans le cas où X est un diester géminel, une allylation de Tsuji-Trost suivie d'une alkylation en milieu basique a permis d'introduire le malonate propargylique.

II.7.2.1 - X = O

Les composés **I-203a**, **I-203c** et **I-203d** ont été synthétisés par la stratégie présentée dans la partie II.4 - par réduction des ényones **I-186c** et **I-186d** au DIBAL-H suivie d'une réaction de Williamson puis d'une réaction de propargylation dans les conditions présentées précédemment, c'est-à-dire en présence d'un excès de bromure d'éthylmagnésium et de paraformaldéhyde (Schéma II-19).

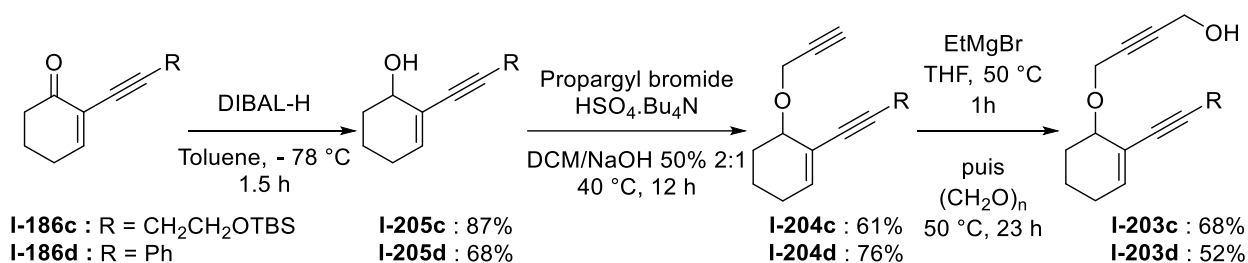


Schéma II-19 : Synthèse des Alcools propargyliques **I-203c** et **I-203d**

II.7.2.2 - X = NTs

Afin d'obtenir les substrats contenant une fonction sulfonamide en position X, il a tout d'abord fallu synthétiser l'amine propargylique tosylée **I-207** selon une procédure décrite dans la littérature. Ensuite, une réaction de Mitsunobu dans des conditions standards nous a permis d'obtenir quantitativement l'ènediène **I-204e** (Schéma II-20).

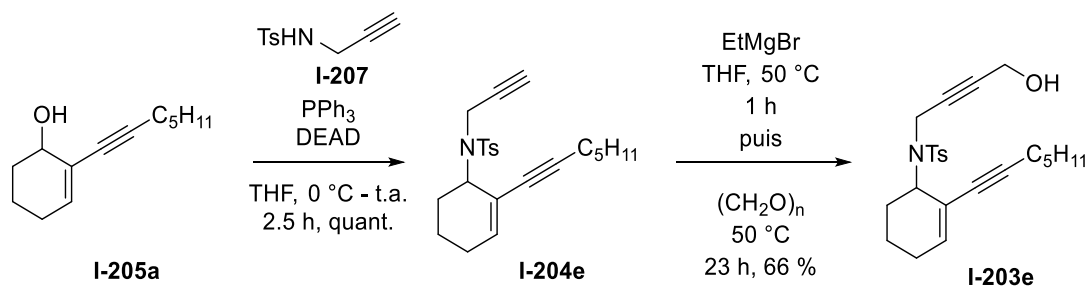


Schéma II-20 : Synthèse de l'intermédiaire **I-203e** avec X = NTs

Puis, le composé **I-204e** a subi une réaction de propargylation en présence de paraformaldéhyde comme décrit précédemment pour obtenir le composé **I-203e**.

II.7.2.3 -X = C(CO₂Et)₂

Pour introduire le diester géminé, nous avons tout d'abord tenté d'effectuer une réaction de Tsuji-Trost avec le malonate propargylé. Pour ce faire, nous avons tout d'abord synthétisé l'acétate **28a** et le carbonate **I-208b** à partir de l'énynol **I-205a** (Schéma II-21 a). De plus, le malonate propargylé **25a** a également été synthétisé, avec un rendement faible qui peut être attribué au procédé de dialkylation (Schéma II-21 b).

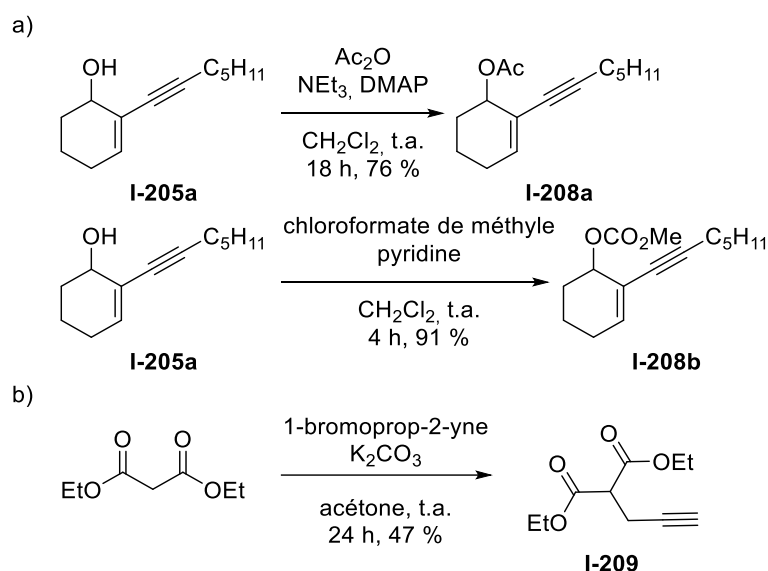
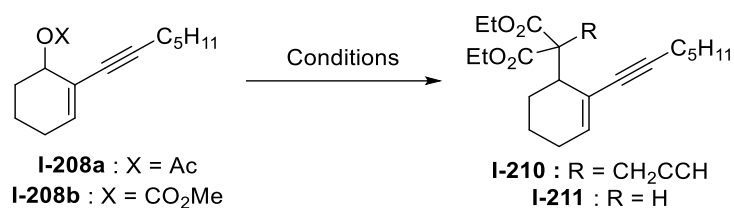


Schéma II-21 : Synthèse de l'acétate **I-208a** et du carbonate **I-208b**

Ceux-ci ont ensuite été engagés dans les réactions de Tsuji-Trost dont les conditions ont été optimisées de manière à accéder à l'adduit souhaité. Un premier essai basé sur le seul article que nous ayons pu trouver dans lequel la réaction de Tsuji-Trost était faite sur un ényne, à partir du carbonate **I-208b**, n'a donné aucune conversion et le produit de départ a été dégradé (Tableau II-11, entrée 1).¹⁸ Des conditions plus classiques sur l'acétate **I-208a** n'ont pas non plus donné de résultats (entrée 2).¹⁹ Néanmoins, ces mêmes conditions appliquées au carbonate nous ont permis d'obtenir le composé **I-210** possédant le groupement gem-diester ainsi que l'alcyne vrai (Entrée 3). Cependant, les conditions classiques de transformation des alcynes vrais en alcools propargyliques (via un organomagnésien, Schéma II-16) n'ont donné aucun résultat sur ce composé. Nous avons alors décidé d'effectuer la réaction de Tsuji-Trost avec le diéthylmalonate afin de pouvoir, par la suite, l'alkyler à l'aide d'un halogénure de propargyle (Entrée 4). Le composé **I-211** a ainsi pu être obtenu avec 74% de rendement sur une échelle de 150 mg. En augmentant l'échelle, le rendement a chuté à 56% (Entrée 5).

Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative
[2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium



Entrée	Conditions	Produit	Rendement
1	1) LiOAc.2H ₂ O (1 eq), Pd(dba) ₂ (2 mol%), PPh ₃ (4 mol%), DCE, 0 °C, 30 min 2) I-208b (1 eq), I-209 (3 eq), BSA (3 eq), -15 °C-t.a., 7 h	I-210	0%
2	1) I-209 (2 eq), NaH (2 eq), THF, 0°C, 30 min 2) I-208a (1 eq), Pd(PPh ₃) ₄ (10 mol%), t.a.-70 °C, 6,5 h	I-210	0%
3	1) I-209 (2 eq), NaH (2 eq), THF, 0°C, 30 min 2) I-208b (1 eq), Pd(PPh ₃) ₄ (10 mol%), t.a.-70 °C, 6,5 h	I-210	54%
4	1) diethyl malonate (2 eq, 150 mg), NaH (2 eq), THF, 0°C, 30 min 2) I-208a (1 eq), Pd(PPh ₃) ₄ (10 mol%), t.a.-70 °C, 6,5 h	I-211	74%
5	1) diethyl malonate (2 eq, 1.5 g), NaH (2 eq), THF, 0 °C, 30 min 2) I-208a (1 eq), Pd(PPh ₃) ₄ (10 mol%), t.a.-70 °C, 6,5 h	I-211	56%

Tableau II-11 : Optimisation de la réaction de Tsuji-Trost

Le malonate **I-211** a ensuite été alkylé avec un chlorure propargylique possédant un alcool propargylique protégé par un groupement tétrahydropyrane préalablement synthétisé selon une procédure décrite, puis une déprotection en milieu acide nous a mené à l'alcool propargylique **I-203f** (Schéma II-22 b).

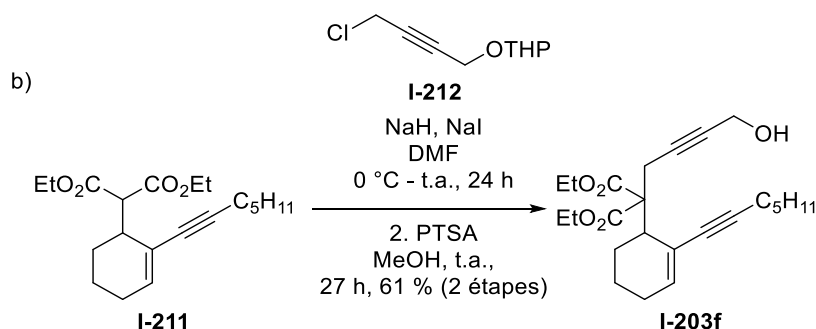


Schéma II-22 : Synthèse de l'intermédiaire **I-203b** avec X = C(CO₂Et)₂

Les composés **I-203c-f**, ont ensuite été engagés dans les réactions permettant d'insérer les dernières fonctions alcynes. Pour cela, dans certains cas, les groupements Y ont également été modifiés.

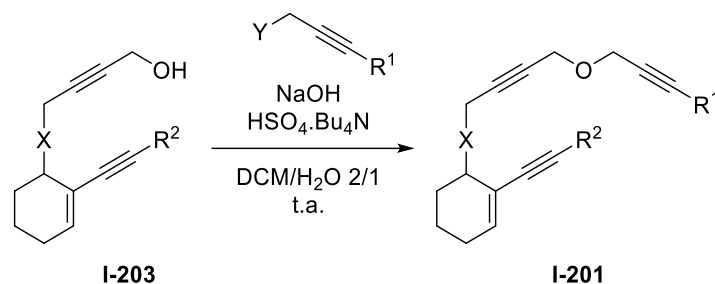
II.7.3 -Modification de R¹

Les groupements R¹ ont été modifiés selon trois protocoles en fonction du cas. Ceci nous permettra d'étudier les effets stériques et électroniques sur la chélation et l'insertion de la dernière triple liaison terminale dans les produits de cyclisation. Les groupement R¹ ainsi obtenus comprendront :

- Des chaînes alkyles
- Des groupements aromatiques électroattracteurs
- Des groupements aromatiques électrodonneurs
- Des groupements électroattracteurs non-aromatiques

II.7.3.1 -Par réaction de Williamson avec des propargyles substitués commerciaux

Lorsque le réactif était disponible, nous avons utilisé des halogénures propargyliques substitués pour obtenir les composés **I-201b**, **I-201d**, **I-201l-p** (Tableau II-12).



Entrée	Substrat	Triyne I-201	Rendement
1	I-203a	<p style="text-align: center;">I-201b</p>	84%
2	I-203a	<p style="text-align: center;">I-201d</p>	67%
3	I-203c	<p style="text-align: center;">I-201l</p>	80%

Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative
[2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

4	I-203c		43%
5	I-203d		43%
6	I-203e		77%
7	I-203e		70%

Tableau II-12 : Synthèse des substrats I-201b,d,l-p par réaction de Williamson sur les composés I-203

II.7.3.2 - Par une séquence de réaction d'Appel/Williamson

Le substrat **I-201c** a été obtenu par transformation en bromure de l'alcool propargylique **I-203a** selon la réaction d'Appel, suivie de sa réaction avec le but-2-yn-1-ol (Schéma II-23).

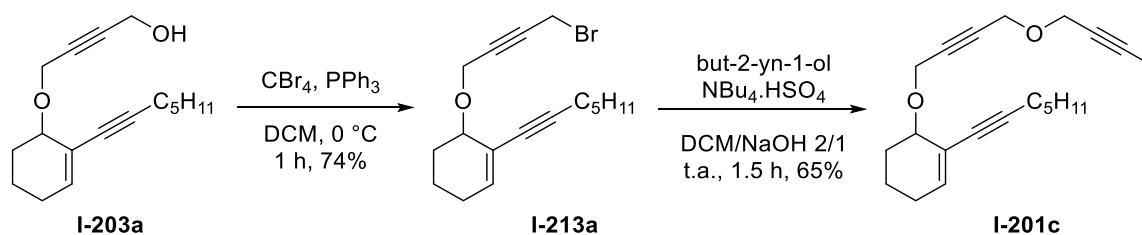


Schéma II-23 : Synthèse du substrat I-201c par une séquence Appel/Williamson

II.7.3.3 -Par une réaction de Sonogashira

Enfin, les substrats **I-201e-k** ont été synthétisés en effectuant une réaction de Sonogashira sur l'alcyne terminal de **I-201b** avec des iodobenzènes substitués (Schéma II-24).

PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

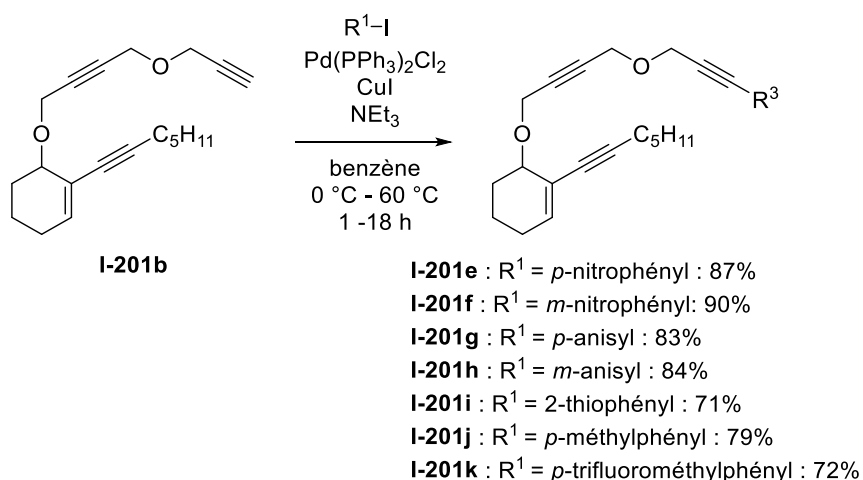


Schéma II-24 : Synthèse de substrats I-201e-k par réaction de Sonogashira sur I-201b

La dernière étape de la synthèse de ces substrats procède ainsi très efficacement dans les conditions préalablement optimisées pour les dérivés iodés. Cette stratégie nous permet ainsi d'accéder à des triynes substituées par des groupements électroattracteurs et électrodonneurs, que nous souhaitons utiliser pour étudier l'influence des effets stéréo-électroniques sur la réaction de cycloaddition carbonylative [2+2+2+1].

II.7.3.4 -Insertion d'un groupement ester en position R¹

Afin d'étudier l'effet d'un groupement électroattracteur non-aromatique en position R¹, nous avons considéré la possibilité d'utiliser une fonction ester. Nous avons souhaité insérer la chaîne possédant la triple liaison et l'ester par réaction de Williamson avec le bromure propargylique **I-214a** (Schéma II-25 a).

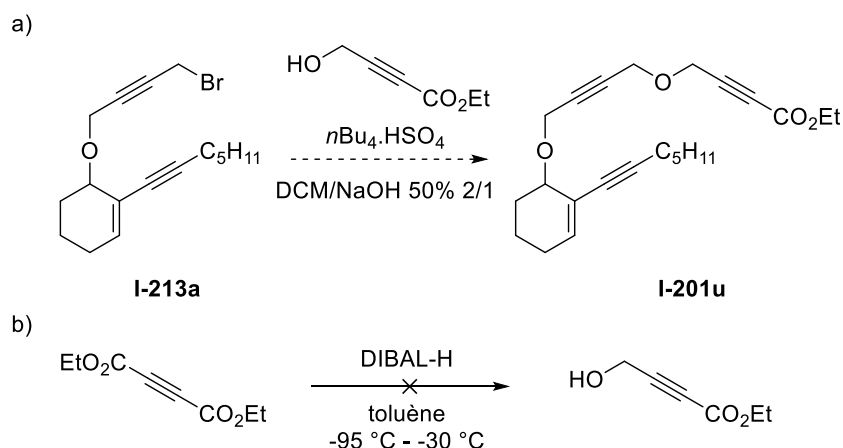


Schéma II-25 : Stratégie étudiée pour l'insertion d'un groupement ester en position R¹

Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative
[2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

Cependant, nos tentatives de synthèse de la chaîne alcyne possédant la chaîne ester et le groupement hydroxy par mono-réduction du diméthyle acétylènedicarboxylate se sont soldées par un échec (Schéma II-25 b). Nous avons alors choisi de ne pas réaliser cet exemple afin de nous consacrer à la modification des espaceurs Y.

II.7.4 -Modification de Y

Comme pour le cas des groupements X, nos substrats ont été synthétisés de manière à introduire des groupements O, NTs et C(CO₂Et)₂ à la position Y.

II.7.4.1 -Y = NTs

La modification du groupement Y est cruciale pour notre étude, car elle permettra d'étudier l'influence de l'angle $\widehat{C\dot{Y}C}$ sur les étapes de la cyclisation en cascade.

i) Synthèse d'une amine propargylée

Afin d'introduire un espaceur aminé sur nos substrats **I-201**, nous avons souhaité synthétiser la tosylamine propargylée possédant une chaîne éthyle terminale **I-214** (Schéma II-26). Pour ce faire, nous avons protégé la N-tosylamine par un groupement *tert*-butoxycarbonyl afin d'éviter la double alkylation sur l'amine par la chaîne propargylique. L'amine ainsi protégée a ensuite subi une alkylation en milieu basique avec le 1-bromopent-2-yne. Cependant l'amine propargylée doublement protégée ainsi obtenue a été formée avec un rendement très faible. De plus, l'étape de déprotection du groupement *tert*-butoxycarbonyl procède également avec un faible rendement. Nous n'avons donc pas pu obtenir une quantité suffisante de la chaîne aminée **I-214** éthylée en position terminale souhaitée.

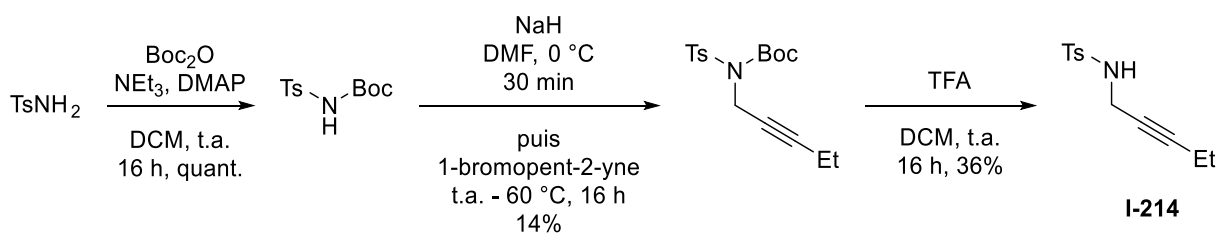


Schéma II-26 : Synthèse de l'amine tosylée et propargylée possédant un groupement éthyle terminal **I-214**

Nous avons donc décidé d'utiliser l'alcyne vrai en tant que 3^{ème} groupement alcyne. Ainsi, nous avons simplement employer la propargylamine tosylée **I-207** précédemment synthétisée.

ii) Homologation de la chaîne propargylique du 3^{ème} alcyne

Bien que la stratégie de synthèse de l'amine propargylée (Schéma II-26) n'ait pas fonctionné comme nous l'aurions souhaité, nous avons pu mettre la N-boc-N-tosylamine synthétisée à profit pour la synthèse de l'amine homopropargylique **I-215**.²⁰ En effet, la réaction de Mitsunobu s'est montrée

PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

largement plus efficace que l'alkylation avec le bromure propargylique, puisqu'avec le but-1-yn-3-ol, nous avons pu obtenir quantitativement l'amine homopropargylique, suite à quoi une déprotection du groupement boc donne **I-215** avec un bon rendement (Schéma II-27).

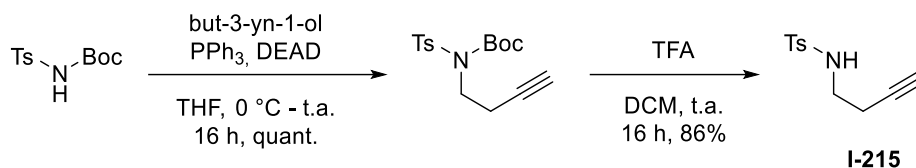


Schéma II-27 : Synthèse de l'amine homopropargylée I-215

iii) Utilisation des amines propargylées pour la synthèse des substrats I-201

La N-tosylpropargylamine **I-207** et la N-tosylhomopropargylamine **I-215** ont ensuite été utilisées pour synthétiser des substrats de 3^{ème} génération. Ici encore, une réaction de Mitsunobu a été utilisée pour accéder aux substrats choisis (Schéma II-28).²⁰ Les substrats **I-201q** et **I-201t** ont ainsi été obtenus à partir de **I-203a** avec 46 et 76% de rendement respectivement.

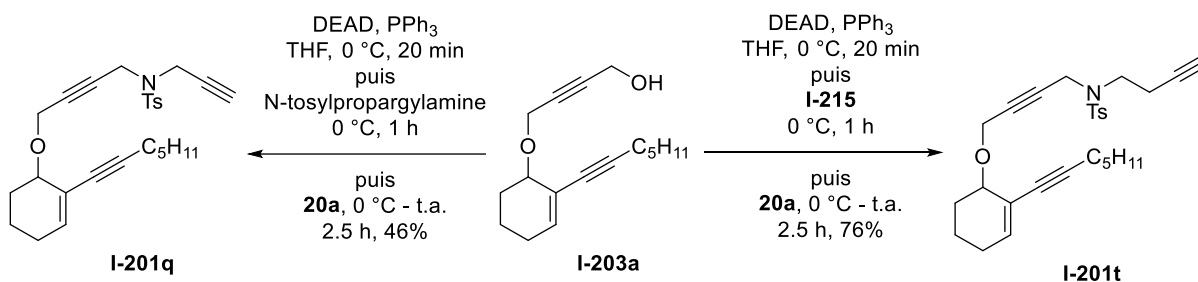


Schéma II-28 : Synthèse des substrats I-201q et I-201t avec Y = NTs

Ces substrats nous permettront d'étudier les effets de la présence d'une amine tosylée sur la réaction en cascade.

II.7.4.2 -Y = C(CO₂Et)₂

Pour finir, les substrats possédant un groupement diester géminé en position Y ont également été synthétisés par bromation de l'alcool propargylique correspondant à l'aide d'une réaction d'Appel décrite précédemment (II.7.3.2 -), suivie d'une alkylation par un malonate propargylé.

Pour ce faire, ce dernier a été préparé par l'action de carbonate de potassium dans l'acétone sur le malonate diéthylique, qui a ensuite réagit avec le 1-bromopent-2-yne pour obtenir la chaîne **I-212** souhaitée (Schéma II-29).

Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative
[2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

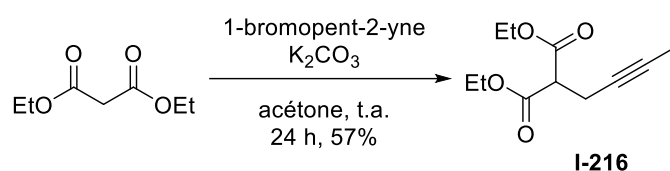


Schéma II-29 : Synthèse de la chaîne *gem*-diester propargylique I-216

D'autre part, le bromure propargylique **I-213f** a été synthétisé avec 55% de rendement à partir de l'alcool propargylique **I-213a** (Schéma II-30) selon la même stratégie que celle utilisée pour l'obtention de **I-213a** (Schéma II-23). Les composés **I-213a** et **I-213f** ont ensuite été alkylés avec la chaîne **I-216** (Schéma II-30).

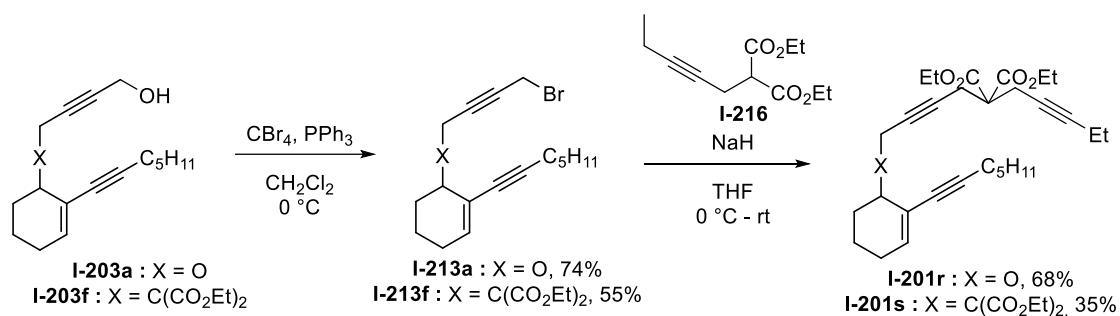


Schéma II-30 : Alkylation des bromure propargyliques I-213a et I-213f par I-216 pour obtenir les triynes I-201r et I-201s

Les substrats **I-201a-t** obtenus, nous avons étudié l'étendue et les limitations de notre réaction de cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] dans les conditions optimales préalablement déterminées.

II.8 -Etendues et limites de la réaction de cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] sur les triynes pré-organisées I-201.

Dans les parties précédentes, nous avons décrit les synthèses de 19 substrats de 3^{ème} génération comprenant 3 triples liaisons idéalement positionnées pour subir la réaction de cycloaddition [2+2+2+1]. Un vingtième composé possédant un espaceur homologué d'un carbone a également été synthétisé. Nous avons exposé ces 20 triynes aux conditions de cycloaddition développées en II.5 -, c'est-à-dire au reflux du DCE dans un autoclave sous 2 atmosphères de pression de monoxyde de carbone et avec 5 mol% de [Rh(COD)Cl]₂ (Tableau II-13).

On constate qu'une chaîne R¹ de type alkyle permet de conserver des rendements du même ordre, mais que le rendement baisse légèrement avec la longueur de chaîne (Entrées 1-3). Le ratio des produits est néanmoins toujours en faveur de la formation de la tropone **I-202**. Cette tendance est inversée dès lors qu'un groupement aromatique est utilisé en bout de chaîne (Entrées 4-11). En effet, dans ces cas-là, la formation du produit benzénique prend le pas et celui-ci devient légèrement majoritaire. Au vu de cette tendance, déterminer une influence de l'enrichissement ou de l'appauvrissement de la triple liaison sur la rapidité de chélation au centre métallique et donc sur la formation préférentielle du produit benzénique ou troponique devient difficile. En effet, la différence de sélectivité entre les substrats possédant un groupement électrodonneur ou électroattracteur est trop faible pour conclure sur la portée des effets électroniques. Par exemple, le groupement nitro en position *para* devrait avoir l'effet d'appauvrissement de la densité électronique sur la triple liaison le plus fort, et à l'inverse, le groupement méthoxy en *para* devrait avoir un effet. Cependant, le rendement de formation de **I-202** est de 41% avec le composé *p*-nitré, et de 43% avec le composé *p*-méthoxylé, alors que les rendements pour leurs analogues *mé*ta-substitués sont respectivement de 43% et 45%. On s'attendrait pourtant à ce que les composés *mé*ta-substitués montrent les effets les plus extrêmes à cause de leurs formes mésomères. Il semble que lors de la formation de la tropone à partir des substrats **I-201d-k**, l'effet prépondérant sur le ratio des produits est l'effet stérique du groupement phényle. Il s'ensuit que les rendements de cycloaddition carbonylative sur les composés comportant un groupement aromatique en R¹ sont très similaires puisqu'ils se trouvent dans une fourchette entre 41 et 47% pour les composés troponiques.

La différence de sélectivité entre les chaînes alkyles et phényles est également visible dans le cas d'une chaîne R² = CH₂CH₂OTBS. Dans le cas de la chaîne R¹ éthylique, on retrouve un ratio **I-202/I-206** supérieur à 2/1 en faveur de la tropone, avec des rendements isolés plus faibles (Entrée 12). Le présence d'un groupement phényle mène à la formation des deux composés en quantités sensiblement équivalentes, bien que dans ce cas la tropone reste majoritaire (Entrée 13). Lorsque R¹

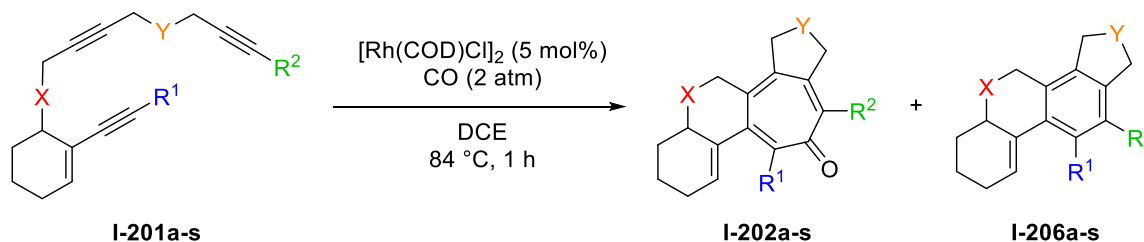
Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative
[2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

et R^2 sont des groupements aromatiques, on obtient un résultat attendu au vu des expériences précédentes : le rendement de **I-202n** chute, au profit de **26n** (Entrée 14).

Des résultats surprenants ont été obtenus dans les cas où $X=NTs$ (Entrées 15 et 16). En effet, avec une chaîne alkyle, un ratio de 1.3/1 a été obtenu en faveur de la troponone **I-202o**. Ce ratio est moins favorable que ce que nous avons pu obtenir précédemment sur les substrats possédant des chaînes alkyles, mais il ne va pas à l'encontre des tendances observées. Cependant, dans le cas de $X=NTs$ et $R^1 = Ph$, le rendement chute fortement et la troponone **I-202p** est obtenue de manière très largement minoritaire, alors que **I-206p** est obtenu avec 60% de rendement. De plus, ces deux expériences n'ont pas atteint la conversion totale en 1h de réaction. On peut imaginer que l'angle formé par NTs dans cette position contrainte ralentit la chélation des alcynes sur le rhodium et la formation du premier rhodacycle (intermédiaires **A**, **B** et **B'**, Schéma II-17) par rapport à son analogue oxygéné.

Avec $Y=NTs$, le seul substrat non-homologué nous avons pu synthétiser était le substrat **I-201q** qui possède un alcyne vrai. Lorsqu'il a été soumis aux conditions de cycloaddition carbonylative, **I-202q** a été obtenu avec 48% de rendement, ce qui est proche du rendement obtenu pour **I-202b**, l'analogue oxygéné (Entrée 17). Néanmoins, le ratio **I-202/I-206** était plus favorable dans ce cas que dans le cas du composé azoté. Ici encore, l'angle de l'espaceur peut avoir un impact sur des étapes de la réaction, et notamment sur la rapidité de chélation de l'alcyne en bout de chaîne sur le centre métallique.

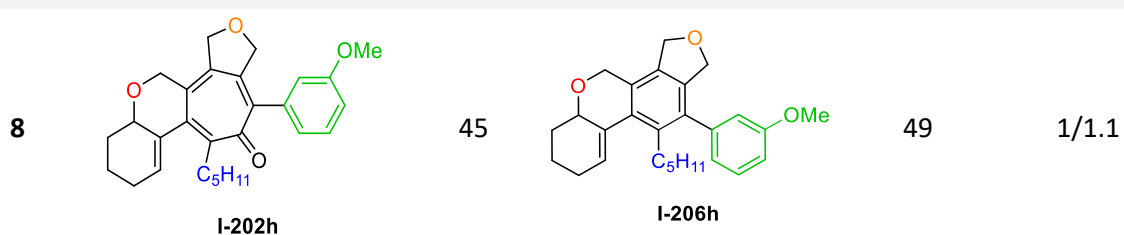
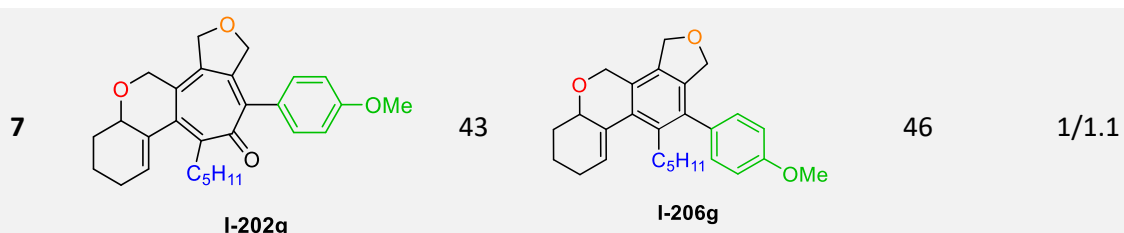
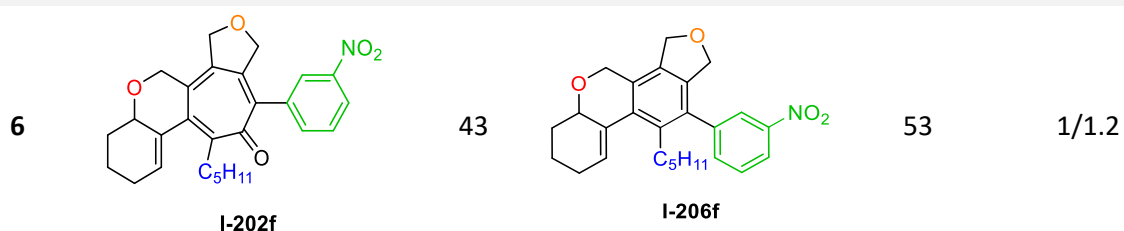
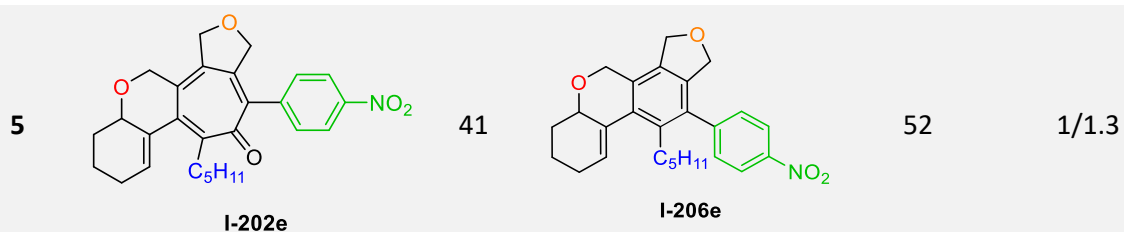
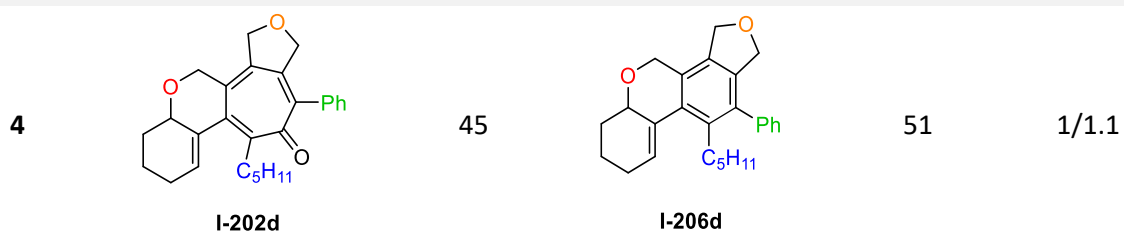
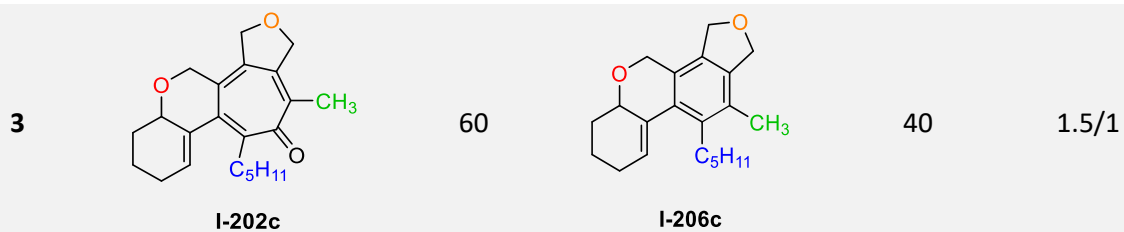
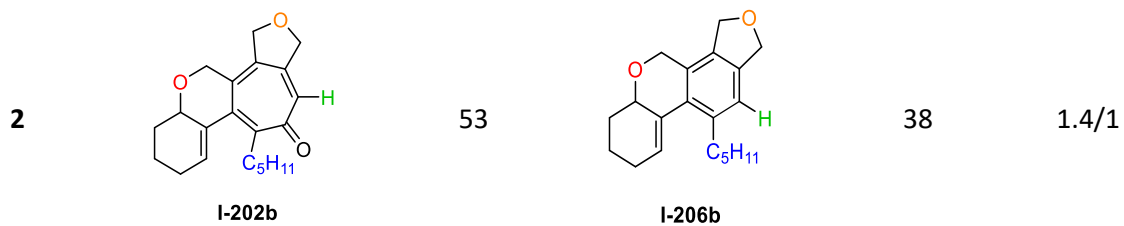
Enfin, les substrats possédant des groupements diesters géminaux aux positions X et/ou Y ont été soumis à la réaction de cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] (Entrée 18 et 19). Dans ces cas, on observe un rétablissement de la sélectivité aux alentours de 2/1 en faveur des tropones.



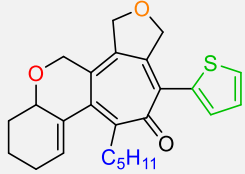
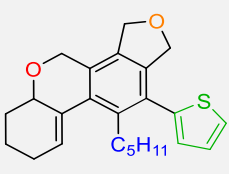
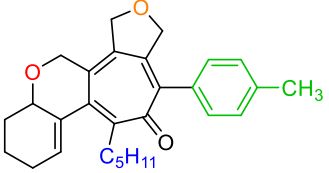
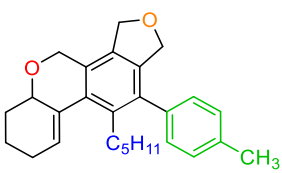
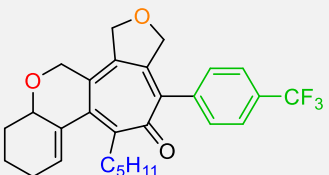
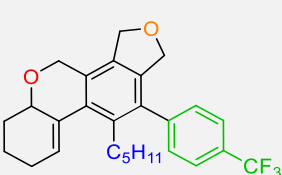
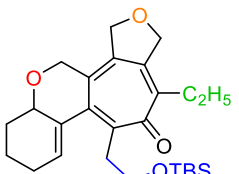
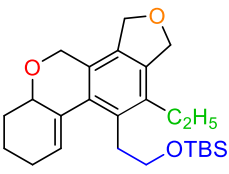
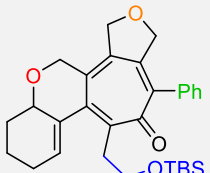
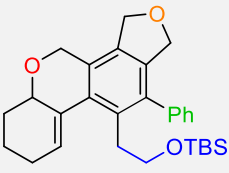
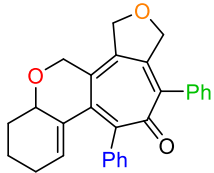
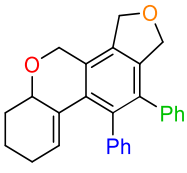
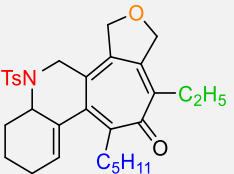
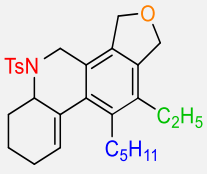
Entrée	I-202	% I-202 ^a	I-206	% I-206 ^a	I-202/ I-206
--------	-------	----------------------	-------	----------------------	--------------

1^b	 I-202a	68	 I-206a	30	2.3/1
----------------------	------------	----	------------	----	-------

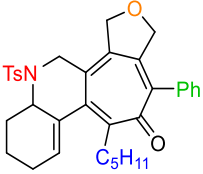
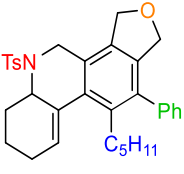
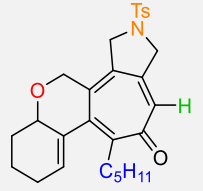
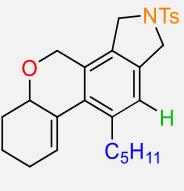
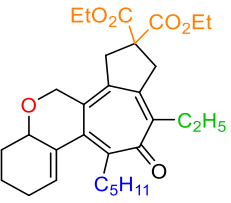
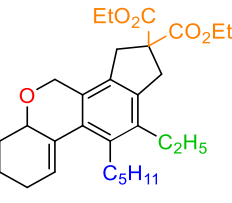
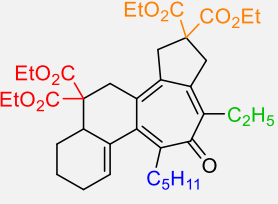
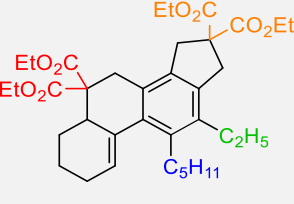
PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium



Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative
[2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

9		42		58	1/1.4
	I-202i		I-206i		
10		47		52	1/1.2
	I-202j		I-206j		
11		46		54	1/1.2
	I-202k		I-206k		
12		50		23	2.2/1
	I-202l		I-206l		
13		57		43	1.3/1
	I-202m		I-206m		
14		35		49	1/1.4
	I-202n		I-206n		
15		47		36	1.3/1 ^c
	I-202o		I-206o		

PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

16	 <p>I-202p</p>	14	 <p>I-206p</p>	57	1/4 ^d
17	 <p>I-202q</p>	48	 <p>I-206q</p>	47	1/1
18	 <p>I-202r</p>	59	 <p>I-206r</p>	33	1.8/1
19	 <p>I-202s</p>	55	 <p>I-206s</p>	28	2/1

^a Rendements isolés ^b réaction en 3h ^c 85% de conversion ^d 80% de conversion

Tableau II-13 : Etendue et limites de la réaction de cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium : substrats I-201a-s

La triyne **I-201t**, dont l'espaceur a été homologué d'un carbone a également été soumis aux conditions réactionnelles précédentes (Schéma II-31). Nous souhaitons ainsi déterminer si une distance potentiellement plus grande entre la triple liaison et le centre métallique ralentirait la chélation et ainsi permettrait une insertion de monoxyde de carbone accrue.

Nous constatons que la réaction est alors très lente, avec seulement 22% de conversion obtenus après une heure de réaction. De plus, le seul produit formé est le produit benzénique. Un espaceur plus long inhibe donc la réaction de cycloaddition carbonylative, et la formation du cycle à sept chaînons n'est pas favorable. Par cette constatation, il est possible de tirer un parallèle avec la formation du cycle à six chaînons qui se forme lors de la première étape de notre cycle catalytique, et qui se fait sans difficulté avec les substrats précédents. Ceci illustre l'importance du cœur cyclique de nos substrats, qui permet la pré-organisation de nos composés. Grâce à lui, nos alcynes sont suffisamment proches dans l'espace pour chélater le rhodium.

Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative
[2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

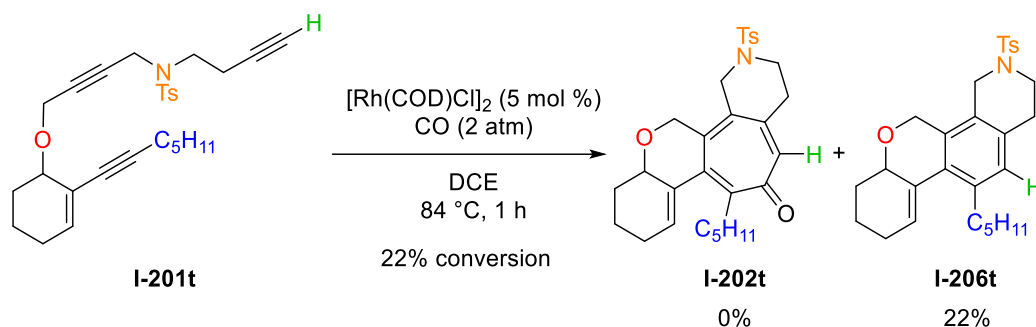


Schéma II-31 : Cycloaddition du substrat **I-201t**

Une autre possibilité est de considérer un mécanisme alternatif. En effet, on peut se poser la question de la véracité du mécanisme exposé Schéma II-17. Celui-ci est basé sur les calculs DFT faits sur les cycloadditions [2+2+2+1] d'ènediynes, et ceux présentés dans la thèse de Yu-Han Gary Teng en 2011. Dans leur cas, l'utilisation de triynes spatialement non-contraints signifie que la première cycloaddition se fait entre deux triples liaisons non-différentiables, alors que dans notre cas, leurs réactivités sont visiblement différentes.

Si notre mécanisme proposé est avéré, il est étonnant que le composé **I-201t** ne donne pas lieu à la cycloaddition carbonylative [2+2+1] entre les deux alcynes adjacents à la cyclohexénone et le monoxyde de carbone. En effet, il est concevable que la chélation de la triple liaison en bout de chaîne soit ralentie, mais selon notre mécanisme, ceci impliquerait une meilleure insertion de monoxyde de carbone. Au lieu de cela, la réaction est, certes, ralentie, mais le seul produit formé n'est pas carbonylé.

Ceci pourrait s'expliquer si la première cycloaddition se faisait autour de l'espaceur Y plutôt qu'autour de l'espaceur X (Schéma II-32). Ici, la première étape chélation des alcynes autour de l'espaceur Y au centre métallique pour former l'intermédiaire **A**. Ensuite, un rhodacycle à six chaînons est formé. La flexibilité de cet espaceur, plus long quand dans les substrats **I-201a-s**, ferait de cette étape l'étape cinétiquement limitante de la cycloaddition [2+2+2] et expliquerait la faible conversion observée. Dans ce cas, on peut s'attendre à ce que la présence de la cyclohexénone sur le second espaceur et sa rigidification subséquente rapproche l'alcyne issu de la réaction de Sonogashira à proximité du centre métallique et accélère ainsi sa chélation pour former le complexe **B** à 18 électrons. Son insertion migratoire, qui est également favorisée par la proximité de l'alcyne, mène au rhodacycle à sept chaînons **D**. Nous avons précédemment mentionné que selon des calculs DFT, l'insertion tardive de monoxyde de carbone est défavorisée, menant à une majorité de composé non-carbonylé. Le complexe **D** subit donc directement l'élimination réductrice, libérant le composé benzénique **I-206t**. Par conséquent, le seul produit est le produit benzénique obtenu avec un faible rendement.

PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2] catalysée par des complexes de rhodium

Si ce mécanisme est appliqué aux substrats **I-201a-s**, il est probable que cette distance entre le rhodacyle et l'alcyne branché sur la cyclohexénone serait similaire. Ce mécanisme ne permet donc pas, au premier à abord, d'expliquer pourquoi les substrats possédant des espaceurs à cinq chaînons (**I-201a-s**) pourraient subir la carbonylation tandis que ceux possédant des espaceurs à six chaînons (**I-201t**) ne le pourraient pas. Il faut noter que les travaux de Ojima présentés dans la thèse n'ont pas permis d'obtenir des tropones fusionnées 6-7-6, alors que les tropones 5-7-6 et 5-7-7 ont été observées. Ainsi, nos résultats sont en accords avec ceux précédemment reportés.

Il découle de ces réflexions que les deux mécanismes sont plausibles, mais qu'aucun n'explique parfaitement les sélectivités observées. Des calculs et expériences extensifs sont nécessaires pour avérer ou infirmer ces hypothèses. L'élucidation de ce mécanisme fait partie des perspectives de ce sujet.

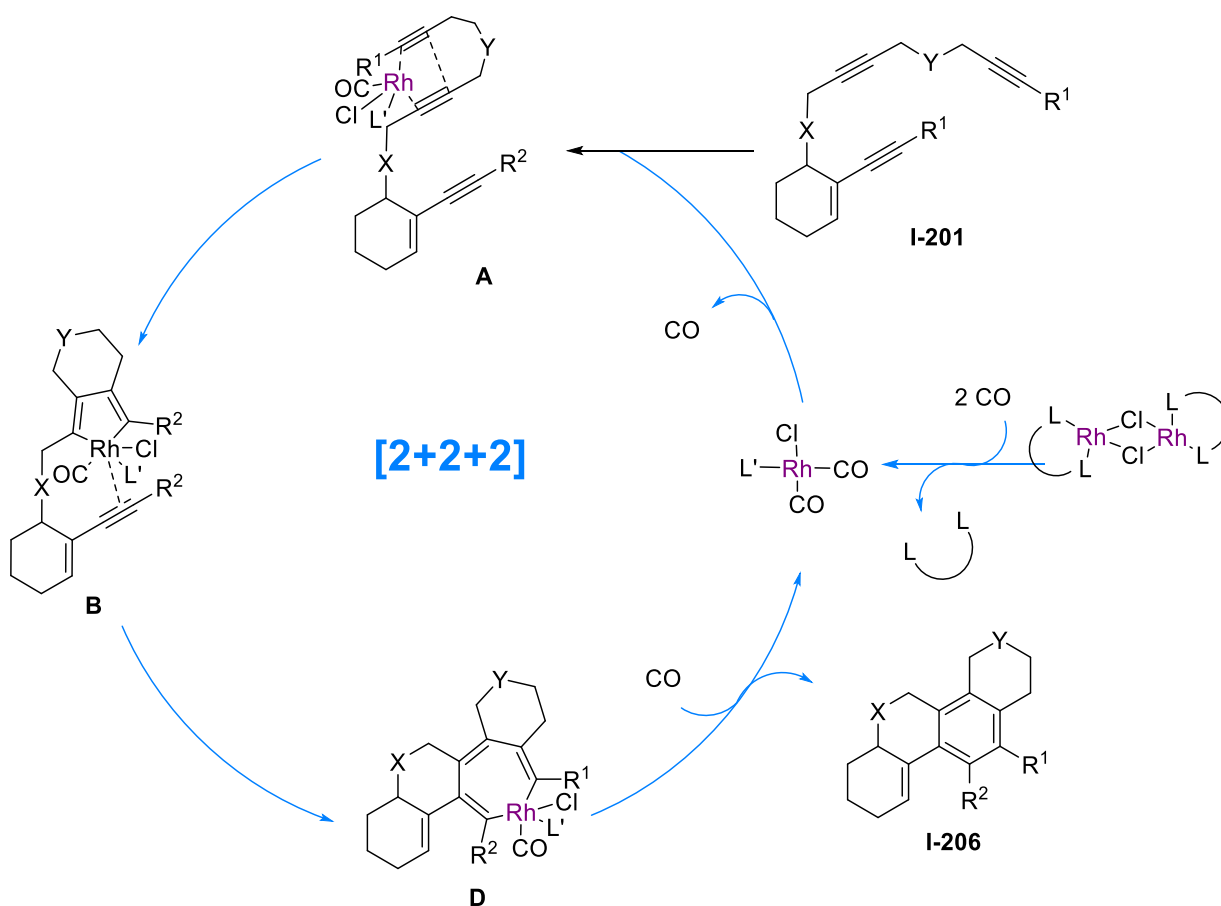


Schéma II-32 : Mécanisme alternatif pour la formation exclusive du composé **I-206t**

II.9 -Conclusion et perspectives

Lors de cette étude, nous avons imaginé et synthétisé trois générations de substrats possédant 3 triples liaisons préorganisées, dont deux ont fait l'objet d'une optimisation dans le cadre d'une réaction cycloaddition carbonylative [2+2+2+1]. Les substrats de deuxième génération ont ainsi donné lieu à la formation des tropones souhaitées en tant que produit minoritaire. Les autres produits obtenus étaient celui attendu de cycloaddition [2+2+2] des triynes, donnant lieu à la formation de composés benzéniques, et celui inattendu d'une séquence de cycloaddition carbonylative/élimination.

Malgré les faibles rendements obtenus avec ces substrats, ils nous ont fourni la matière première pour effectuer nos premières analyses et élucidations structurales, ainsi que pour échafauder nos premières théories. Nous avons également utilisé ces substrats pour nous intéresser à l'utilisation de sources de CO alternatives, et plus particulièrement de molybdène hexacarbonyle. Nous avons ainsi pu constater que de températures inférieures à 100 °C ne suffisaient pas pour faire un transfert efficace de monoxyde de carbone du complexe de molybdène à celui de rhodium. De plus, le Mo(CO)₆ seul ne montre aucune activité carbonylante, en tous cas à température ambiante. Néanmoins, il est tout à fait à même d'effectuer des cycloadditions, comme le montre la formation du produit de [2+2+2] et du produit d'élimination.

Enfin, les substrats de 3^{ème} génération ont montré que cette cycloaddition carbonylative pouvait se faire de manière majoritaire, mais que l'introduction de substituants aryles était défavorable à la formation du composé troponique. En revanche, c'est une réaction robuste qui tolère de nombreuses fonctionnalités, comme nous l'avons illustré par une vingtaine d'exemples. Ainsi, les fonctionnalités supportées comprennent les amines tosylées, les groupements siloxy, les esters, les éthers et les systèmes aromatiques diversement substitués. Deux mécanismes ont été proposés pour rationaliser cette transformation, qui expliquent chacun certains aspects de la réaction, mais dont aucun n'englobe toutes les possibilités. Des rendements moyens à bons ont été obtenus pour presque tous les exemples, et les produits et sous-produits ont été systématiquement caractérisés.

Afin d'ouvrir les perspectives de cette méthodologie, nous nous sommes intéressés à l'emploi de substrats cyanés en bout de chaîne. De nombreuses méthodes de synthèse de composés contenant une pyridine par cycloaddition [2+2+2] entre deux alcynes et un nitrile ont été rapportées dans la littérature.²¹⁻²³ L'utilisation de nitriles dans la synthèse de composés carbonylés par cycloaddition est, quant à elle, largement moins représentée.^{24,25} On peut citer les travaux de Gervay et Rosenthal, qui ont utilisé de l'octacarbonyle de dicobalt sous haute pression de monoxyde de carbone pour accéder au N-benzylphthalimide **I-218** avec un rendement maximal de 41% (Schéma II-33 a). Plus récemment, Mukai s'est également intéressé à ces réactions dans la continuité de ses travaux sur la PKR allénique.

PARTIE I - Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

Il a montré que dans des conditions standard, les groupements nitriles pouvaient jouer le rôle de partenaire π dans la cycloaddition carbonylative [2+2+1] (Schéma II-33 b). Il faut cependant noter que dans ce cas, les autres partenaires π sont des sulfonallènes, qui sont particulièrement réactifs dans ce type de réactions.

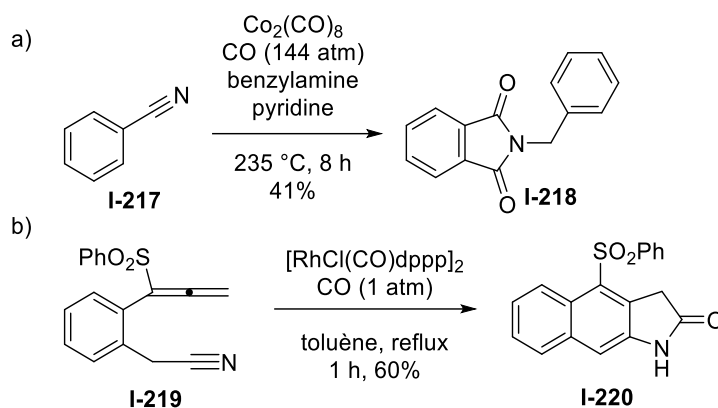


Schéma II-33 : Exemples de la littérature sur les cycloadditions carbonylatives de nitriles

Nous avons effectué quelques essais préliminaires, au cours desquels le composé contenant le cycle pyridine **I-206u** a été isolé. Un autre composé a été obtenu, dont la masse correspond à un dimère du composé carbonylé, mais dont la structure n'a pu être élucidée (Schéma II-34). En effet, ce produit n'a pu être obtenu parfaitement propre, et sa complexité rend difficile l'élucidation structurale. On constate cependant sur les spectres que les fonctions nitriles n'ont pas été touchées, et que les carbonyles insérés ont des déplacements chimiques extrêmement hauts. Il est en outre évident qu'il ne s'agit pas d'un dimère symétrique, et nous supposons que différents processus de cycloaddition ont lieu lors de la réaction.

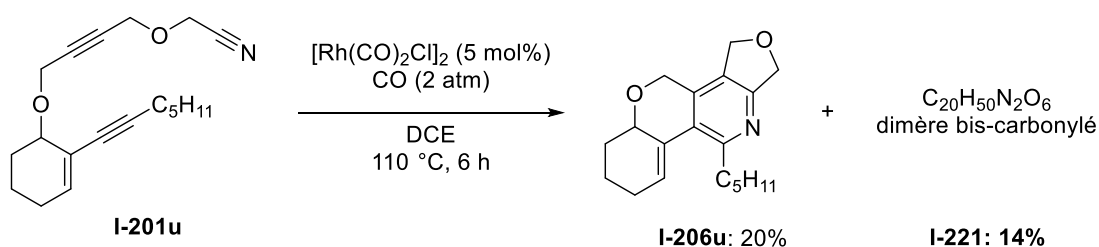


Schéma II-34 : Cycloaddition carbonylative du triyne cyané **I-201v**

L'obtention de ce type de lactames dans des structures polycycliques fusionnées pourrait avoir un véritable intérêt thérapeutique. En effet, les cycles à sept chaînons **I-202u** formés s'inscriraient dans la famille des azépinones, qui sont identifiées comme d'excellents mimétiques de peptides contraints grâce à leur stabilité métabolique et possèdent donc d'intéressantes bioactivités (Schéma II-35).²⁶⁻²⁹

Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative
[2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

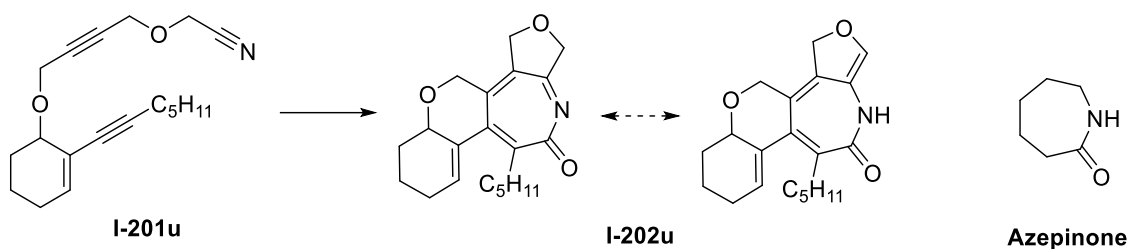


Schéma II-35 : Azépinone pouvant être formée par cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] avec le substrat cyané I-201u

Une autre perspective possible est de s'intéresser à la formation de tropones de manière intermoléculaire, par exemple entre un diène et un alcyne ou entre trois alcynes. Ici, comme dans la réaction de Pauson-Khand intermoléculaire, un problème de sélectivité pourra se poser, que ce soit pour le site d'insertion du monoxyde de carbone ou le sens d'insertion des triples liaisons dans le cas d'alcynes non symétriques (Schéma II-36).

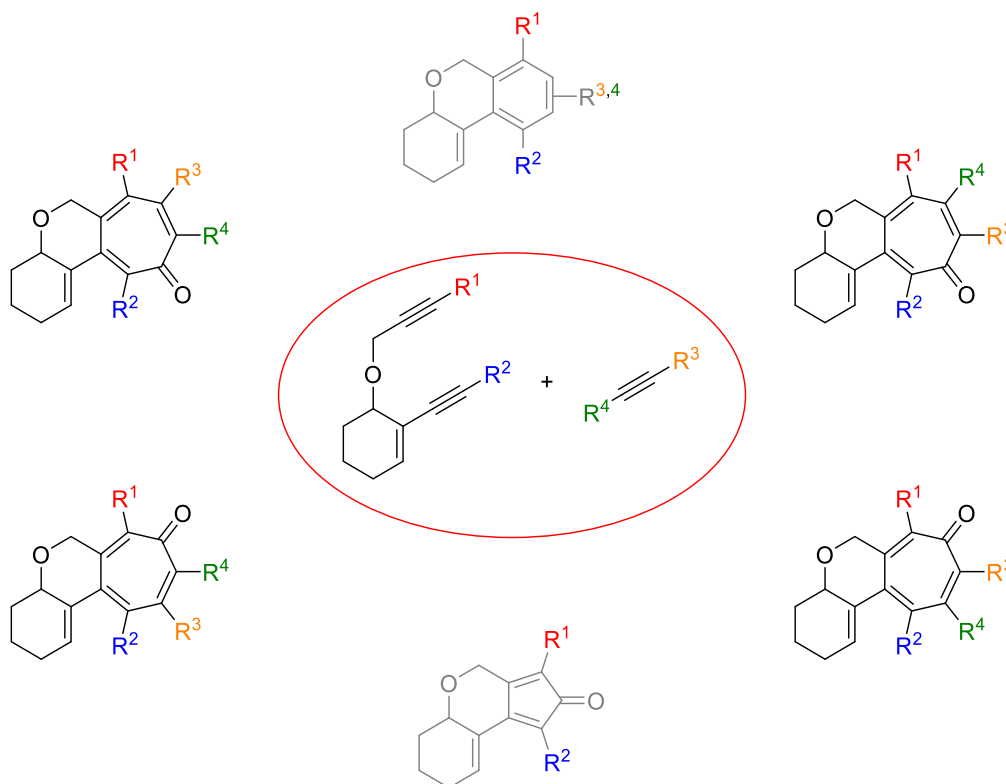


Schéma II-36 : Produit envisagés pour la réaction de cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] intermoléculaire

Enfin, des études systématiques de la réactivité du substrat et/ou des calculs computationnels pourraient être effectués pour apporter une preuve de mécanisme. A partir de cela, les étapes limitantes pourront être déterminées, et ainsi l'efficacité de la réaction augmentée.

Bibliographie

- 1 B. Salem, P. Klotz, J. Suffert, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 845.
- 2 J. Suffert, B. Salem, P. Klotz, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12107.
- 3 M. Charpenay, A. Boudhar, A. Siby, S. Schigand, G. Blond, J. Suffert, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3151.
- 4 M. Charpenay, A. Boudhar, C. Hulot, G. Blond, J. Suffert, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7568.
- 5 H. Liu, P. Yan, Y. Li, J. Liu, Q. Sun, X. Wang, C. Wang, *Monatsh. Chem.* **2012**, *143*, 1055.
- 6 K. Sugino, H. Yoshimura, T. Nishikawa, M. Isobe, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2008**, *72*, 2092.
- 7 S. Blouin, V. Gandon, G. Blond, J. Suffert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7208.
- 8 H.-J. Liu, N. H. Al-Said, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5473.
- 9 K. F. Eidman, B. S. MacDougall, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9513.
- 10 C. R. Johnson, B. D. Tait, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 281.
- 11 S. Y. Kim, Y. K. Chung, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1281.
- 12 T. Kobayashi, Y. Koga, K. Narasaka, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 73.
- 13 T. Shono, M. Ishifune, S. Kashimura, *Chem. Lett.* **1990**, 449.
- 14 P. Klahn, A. Duschek, C. Liébert, S. F. Kirsch, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1250.
- 15 C. J. Lovely, H. Seshadri, B. R. Wayland, A. W. Cordes, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2607.
- 16 M. M. Montero-campillo, J. Rodriguez-Otero, E. Cabaleiro-Lago, *J. Phys. Chem.* **2008**, *112*, 2423.
- 17 Y. H. G. Teng, *Synthesis of Novel Fused Tropones and Colchicinoids Through Rh(I)-Catalyzed [2+2+2+1] Cycloaddition of Triynes with Carbon Monoxide Ph.D. Thesis*, **2011**.
- 18 Y. Hamada, K. E. Sakaguchi, K. Hatano, O. Hara, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1297.
- 19 B. M. Trost, D. J. Jebaratnam, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1611.
- 20 M. Chen, Y. Weng, M. Guo, H. Zhang, A. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2279.
- 21 S. Okamoto, *Heterocycles* **2012**, *85*, 1579.
- 22 S. Okamoto, Y. K. Sugiyama, *Synlett* **2013**, *24*, 1044.

Synthèse de tropones par cycloaddition carbonylative
[2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium

- 23 K. Kashima, K. Teraoka, H. Uekusa, Y. Shibata, K. Tanaka, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2170.
- 24 J. Gervay, A. Rosenthal, *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 1490.
- 25 T. Iwata, F. Inagaki, C. Mukai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11138.
- 26 V. Psarra, M. A. Fousteris, L. Hennig, M. Bantzi, A. Giannis, S. S. Nikolaropoulos, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 2376.
- 27 S. B. Hoyt, C. London, D. Gorin, M. J. Wyvrat, M. H. Fisher, C. Abbadie, J. P. Felix, M. L. Garcia, X. Li, K. A. Lyons, et al., *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6172.
- 28 D. Sun, D. Gündisch, *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 1199.
- 29 H. Shen, X. Gao, C. Liu, S. Hu, Y. Zhou, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5920.

**PARTIE II - APPLICATION DE
L'HYDROFORMYLATION
DESYMETRISANTE A LA SYNTHESE
TOTALE D'ALCALOÏDES
HETEROBISINDOLIQUES**

CHAPITRE I CONSIDERATIONS BIBLIOGRAPHIQUES ET OBJECTIFS

I.1 -Hydroformylation

I.1.1 -Historique

En 1938, dans le cadre de travaux sur le procédé Fischer-Tropsch, Otto Roelen a découvert que l'éthylène **II-1**, lorsqu'il était soumis à des pressions de dihydrogène et de monoxyde de carbone en présence d'un catalyseur métallique hétérogène contenant du cobalt, était converti en propionaldéhyde **II-2** et en diéthylcétone **II-3** (Schéma I-1).¹ Otto Roelen a alors utilisé cette réaction pour valoriser les alcènes formés lors du procédé Fischer-Tropsch.

L'appellation de ce procédé a été choisie en relation avec ces deux produits ; le terme « procédé oxo » est en effet dû au fait qu'à l'origine, on pensait que ces conditions permettaient de former à la fois des aldéhydes et des cétones, mais il s'est avéré par la suite que cela s'appliquait en réalité au cas particulier de l'éthylène.

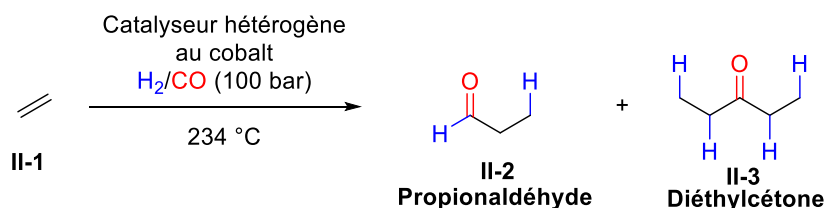


Schéma I-1 : Hydroformylation de l'éthylène

Ces réactions ont été en premier lieu conduites avec du gaz à l'eau, un mélange de dihydrogène et de monoxyde de carbone enrichi en dihydrogène, mais il s'est avéré que l'emploi de « synthetic gas », ou syngas, à partir duquel il était produit, permettait d'obtenir des rendements plus importants. Bien qu'à l'origine, le catalyseur utilisé ait été hétérogène, il a été découvert par la suite que l'espèce active était en réalité un complexe de cobalt (I) soluble, le [CoH(CO)₄]. Cependant, son activité et sa sélectivité étaient modérées.

Dans le contexte de la seconde guerre mondiale, ce système a eu des retombées économiques très favorables pour l'Allemagne, qui était alors à la pointe de la technologie industrielle, et l'application de ce procédé à grande échelle a été rapidement mise sur pied avec plusieurs dizaines de milliers de tonnes par an.¹ L'hydroformylation des longues chaînes insaturées formées par le procédé Fischer-Tropsch donnait notamment accès à des alcools et des acides gras utilisés dans les détergents. A ce moment-là, la réaction d'hydroformylation a trouvé son équation classique, telle qu'on la connaît aujourd'hui (Schéma I-2). Dans le cas d'oléfines terminales, cette réaction produisait principalement deux régioisomères, l'aldéhyde linéaire, ou *n*-aldéhyde, et l'aldéhyde branché ou *iso*-aldéhyde. Les

produits secondaires de cette réaction étaient les alcanes issus de la réduction des oléfines, valorisables dans les carburants, et dans certains cas des produits d'isomérisation de la double liaison et les aldéhydes issus de l'hydroformylation de celle-ci.

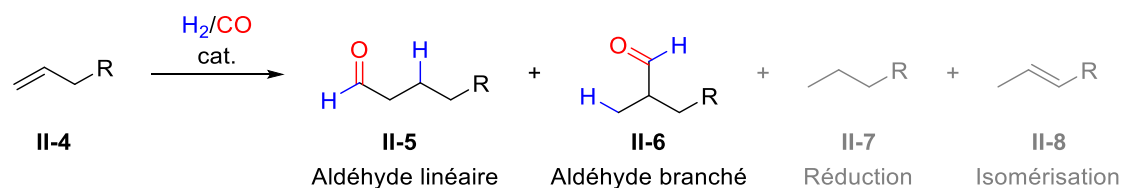


Schéma I-2 : Produits issus de l'hydroformylation d'alcènes terminaux

L'année 2018 fête les 80 ans de la découverte de ce procédé, qui a depuis beaucoup évolué. De nombreux progrès ont été faits sur la réaction d'hydroformylation, notamment sur les catalyseurs et les ligands, mais également sur les substrats et les réactions dérivées. Nous ne détaillerons pas ces dernières, mais les paragraphes suivants s'attacheront à décrire l'évolution des catalyseurs et des ligands associés, ainsi que le mécanisme. Ensuite, quelques applications, industrielles et fines, seront citées.

1.1.2 -Evolution de la réaction

L'hydroformylation est une réaction d'importance majeure, et un des procédés de catalyse organométallique homogène les plus employés.² Qu'une réaction reste à ce point d'actualité, après tant d'années depuis ses premières applications lors des années 40, signifie que de nombreuses améliorations y ont été apportées. Le but de cette section est de brièvement rappeler quelques évolutions majeures de la réaction.

1.1.2.1 -Les catalyseurs et les ligands

Comme mentionné précédemment, le premier exemple d'hydroformylation faisait appel à un catalyseur hétérogène contenant du cobalt, mais l'espèce active a rapidement été identifiée comme étant un complexe de cobalt soluble formé *in situ*. Néanmoins, ce catalyseur avait une activité limitée, et nécessitait donc des conditions de température et de pression dures.³ De plus, sa sélectivité était modérée : outre les différents régioisomères, des quantités non négligeables de sous-produits tels que les alcanes et les alcools (issus de la réduction des aldéhydes synthétisés) étaient formés. La distribution de ces produits était en outre fortement dépendante des conditions réactionnelles. Ainsi, l'hydroformylation du pent-1-ène donne lieu à des proportions différentes des produits II-9, II-10 et II-11 en fonction des pressions relatives de dihydrogène et de monoxyde de carbone (Tableau I-1).⁴

PARTIE II - Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcoïdes hétérobisindoliques

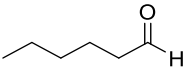
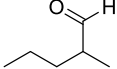
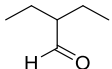
H ₂ /CO (bar)			
80/90	76.8%	14.7%	2.5%
80/2.5	54.7%	24.3%	3.7%

Tableau I-1 : Effet des pressions de H₂ et CO sur la sélectivité de l'hydroformylation catalysée au cobalt

Assez rapidement, après les premières applications de l'hydroformylation au cobalt, un nouveau métal a fait son apparition dans ce domaine : le rhodium. Celui-ci montrait des activités catalytiques 10³ à 10⁴ fois plus élevées que le cobalt.⁵

Dans le début des années 1960, Wilkinson s'est intéressé à cette réaction et a montré que des complexes de rhodium possédant des ligands phosphines étaient capables de catalyser l'hydroformylation d'alcènes, et ce, qu'il s'agisse d'alkyl- ou d'arylphosphines.⁶ Néanmoins, les alkylphosphines, très électrodonneuses, semblaient donner lieu à des réactions beaucoup plus lentes avec les complexes de rhodium qu'avec les espèces au cobalt, pour lesquels elles demeurent les ligands de choix.^{7,8}

Plus tard, Pruet et Smith ont montré que des ligands phosphites permettaient également de faire la réaction, mais qu'alors l'influence des substituants du phosphore n'était pas anodine.⁴ De plus, ils ont également démontré que les catalyseurs au rhodium autorisaient l'emploi de conditions de pressions et de températures plus basses.

Entrée	Cat.	R	Pression	T.	temps	<i>n</i> -aldéhyde	<i>iso</i> -aldéhyde
1	RhCl(CO)(PR ₃) ₂	Ph	100 atm	70 °C	16 h	73%	27%
2	RhCl(PR ₃) ₃	Ph	100 atm	70 °C	16 h	74%	26%
3	RhCl(CO)(PR ₃) ₂	Et	100 atm	70 °C	16 h	62%	24%
4	RhCl(CO)(PR ₃) ₂	<i>n</i> Bu	37 bar	195 °C	16 h	72%	28%
5	RhCl(CO)(PR ₃) ₂	Ph	37 bar	195 °C	16 h	70%	20%
6	RhCl(CO)(PR ₃) ₂	<i>n</i> Bu	6.8 bar	90 °C	4 h	71%	29%
7	RhCl(CO)(PR ₃) ₂	OPh	6.8 bar	90 °C	35 min	86%	14%
8	RhCl(CO)(PR ₃) ₂	Ph	6.8 bar	90 °C	50 min	82%	18%
9	RhCl(CO)(PR ₃) ₂	R ¹	6.8 bar	90 °C	80 min	47%	53%
10	RhCl(CO)(PR ₃) ₂	R ²	6.8 bar	90 °C	55 min	93%	7%

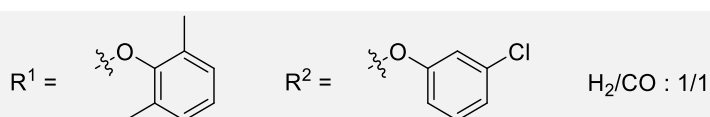


Tableau I-2 : Effets des conditions sur la sélectivité de l'hydroformylation catalysée au rhodium

Considérations bibliographiques et objectifs

Le Tableau I-2 montre une série de résultats sur l'emploi de complexe de rhodium pour catalyser l'hydroformylation d'alcène obtenus par Wilkinson,⁶ Pruet⁴ et Mullineaux⁴ dans les années 1960. On constate alors qu'avec des ligands arylphosphines ou arylphosphites, les hautes pressions (entrées 1-3) et les hautes températures (entrées 4 et 5) ne sont plus nécessaires. Les entrées 6 à 10 indiquent aussi clairement que l'emploi de ligands alkylphosphines ralentissent considérablement la réaction. De plus, l'encombrement stérique des substituants du phosphore a un impact négatif clair sur la sélectivité (entrée 9), tandis que les effets électroniques l'augmentent (entrée 10).

Les chercheurs se sont ensuite intéressés à l'utilisation de ligands phosphines bidentates, mais avec des résultats mitigés. Le dppe par exemple, semblait ralentir fortement les réactions. Des études théoriques par Thorn et Hoffmann ont montré que ce ralentissement était dû à l'étape d'insertion migratoire du carbonyle.⁹ En effet, l'angle \widehat{PMP} est restreint avec l'usage du dppe, et le ligand n'a alors pas la flexibilité nécessaire pour migrer sur le site vacant laissé par le CO lors de l'insertion migratoire. Il en résulte que cette étape est alors limitante.³

Dans les années 1980, un regain d'intérêt pour les ligands phosphites a pu être observé, grâce à la découverte de ligands monophosphites encombrés et à leur effet particulier qui accélère drastiquement la cinétique de réaction.³ En effet, des études ont montré que les phosphites les plus actives étaient soit très fortement encombrées, soit hautement π -acides. Pour cette raison, il a été postulé que ces ligands se coordinaient peu au centre métallique. Van Leeuwen a prouvé qu'en effet, les phosphites encombrés n'occupaient qu'un site de coordination sur le rhodium. De plus, il a également démontré que l'étape de formation de l'aldéhyde procédait par la réaction directe du dihydrogène sur le complexe de rhodium acylé, et pas entre ce dernier et un hydruure de rhodium.¹⁰

Enfin, des chercheurs industriels ont développé des phosphites monodentates encombrées stables, puis des diphosphites analogues. De nombreux ligands de ce type sont aujourd'hui utilisés en hydroformylation (Schéma I-3). Des études systématiques ont été menées pour comprendre la cause de l'efficacité particulière de ces ligands, et on reconnaît aujourd'hui que le paramètre stérique θ a une importance au moins aussi significative pour l'activité et la sélectivité du catalyseur que le paramètre électronique χ .^{10,11} Cependant, nous ne rentrerons pas plus dans les détails de ces effets car ils ne seront pas pertinents dans le cadre de ce projet.

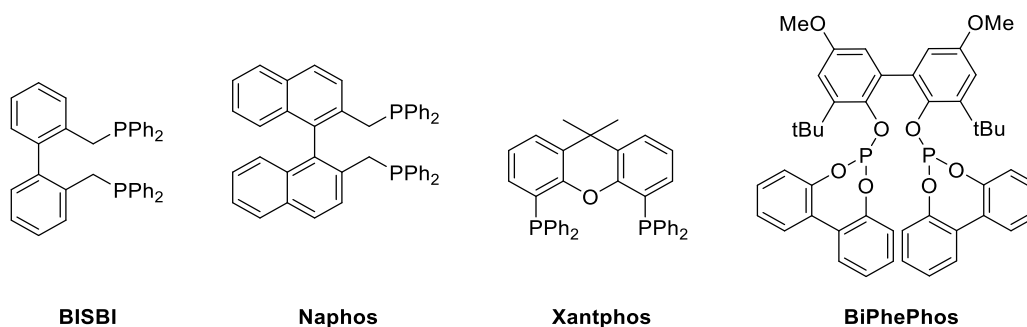


Schéma I-3 : Ligands bidentates courants utilisés en hydroformylation d'alcènes

I.1.2.2 -Mécanisme

L'utilisation de ligands complexes est souvent nécessaire pour des réactions sur des oléfines dont la réactivité est inhibée par des effets stériques ou électroniques. Cependant, dans de nombreux cas, les catalyseurs au rhodium non-modifiés, ou modifiés par des ligands de type phosphine ou phosphites très simples, suffisent à effectuer l'hydroformylation de nombreuses oléfines.

Les premières investigations mécanistiques de cette réaction employaient des précurseurs très simples, comme des chlorures de rhodium. Mais c'est avec la synthèse de l'hydruide de rhodium contenant des ligands triphénylphosphines et sa caractérisation par Wilkinson que les recherches sur ce mécanisme ont proliféré. Le mécanisme ci-dessous est celui proposé par Heck qui correspond au mécanisme dit « dissociatif » de Wilkinson (Schéma I-4).^{3,6,7}

Le précatalyseur bipyramidal à base trigonale **A** perd un ligand L pour obtenir l'espèce active carré plane **B**. Le ligand L est une phosphine ou un phosphite non-encombré. En effet, nous avons précédemment mentionné que, dans le cas de phosphites encombrées, le ligand n'occupe qu'un seul site de coordination du centre métallique. On observe généralement une dissociation préférentielle des ligands équatoriaux sur les complexes bipyramidaux à base trigonale. Le centre métallique coordine alors l'oléfine pour obtenir le complexe **C**. L'insertion migratoire peut ensuite se faire de deux manières : s'il y a une forte gêne stérique entre les ligands et la chaîne R de l'oléfine, elle se fera préférentiellement de manière à faire la liaison avec le centre métallique en bout de chaîne, et le complexe **D** sera formé. Inversement, certains substrats, notamment ceux qui enrichissent en densité électronique la position 2 de l'oléfine, subiront l'insertion migratoire pour obtenir le complexe **D'**. **D** et **D'** se verront ensuite coordonnés par une molécule de monoxyde de carbone pour obtenir les complexes **E** et **E'** à 18 électrons. Ces intermédiaires subissent ensuite la seconde insertion migratoire pour former les complexes acyl **F** et **F'**. Nous avons précédemment signalé que l'étape d'hydrogénation du complexe acyl se faisait par l'intervention directe du dihydrogène sur celui-ci, et non par la réaction avec un hydruide de rhodium. L'addition oxydante de H₂ permet donc d'obtenir les complexes **G** et **G'**.

Considérations bibliographiques et objectifs

G subit ensuite une élimination réductrice qui produit l'aldéhyde linéaire **II-13** et permet de recycler le catalyseur. La même transformation sur **G'** aboutit à la libération de l'aldéhyde branché **II-14**.

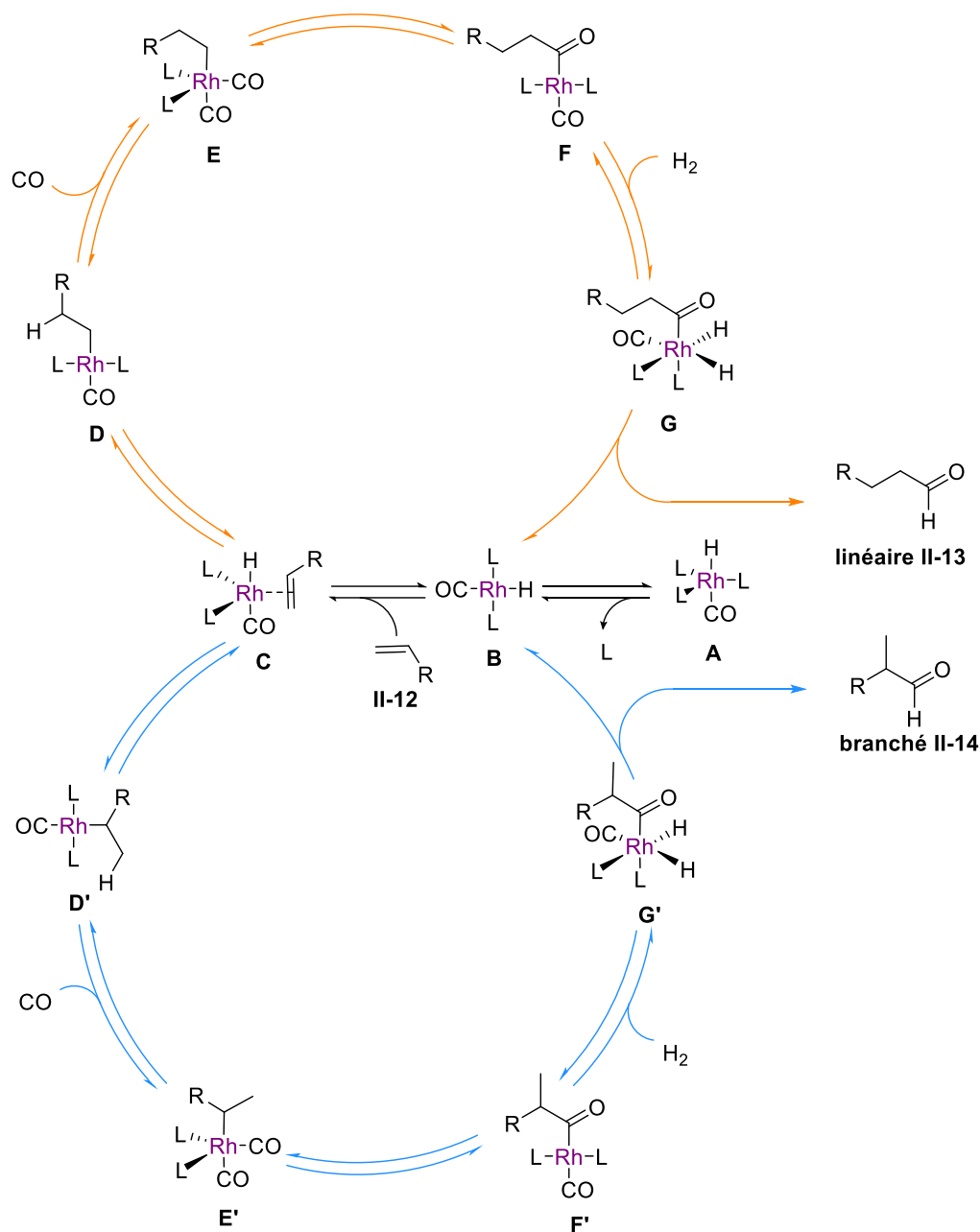


Schéma I-4 : Mécanisme de l'hydroformylation pour la formation des aldéhydes linéaires et branchés.

Il a été montré qu'à faible pression de dihydrogène et haute concentration de catalyseur, des complexes de dirhodium étaient également formés. Néanmoins, ceux-ci peuvent ensuite se dissocier pour reformer les espèces actives **B**. Il faut de plus noter que le mécanisme réel est probablement plus complexe que celui indiqué dans le Schéma I-4. En effet, l'utilisation de phosphines ou phosphites monodentates non-encombrées signifie que des complexes, avec d'un à quatre L coordonnés, peuvent être présents dans le milieu. C'est d'ailleurs une des raisons principales à l'absence d'étude

systématique sur l'influence des petits ligands phosphorés en hydroformylation : outre la grande variété de complexes qui peuvent se former, les proportions de ceux-ci sont influencées par la pression partielle de monoxyde de carbone et la concentration en ligand dans le milieu. La température à également une forte influence sur la cinétique et la sélectivité de cette réaction.

Pour résumer, l'hydroformylation est une réaction d'une grande efficacité et polyvalence, dont les nombreux paramètres peuvent être un avantage, puisqu'ils permettent d'affiner les conditions réactionnelles en fonction de l'issue désirée. Néanmoins, la sensibilité de la réaction peut également se présenter comme un inconvénient, car il est souvent difficile de rationaliser parfaitement l'influence de chacun de ces paramètres.

I.1.2.3 - Hydroformylation et chimie verte

Les principes de la chimie verte¹² ont été ébauchés par Barry Trost en 1991.¹³ Dans un article qui est aujourd'hui devenu une référence, il a défini le terme d'économie d'atomes et souligné l'importance des réactions catalytiques dans ce contexte, et plus particulièrement de la catalyse organo-métallique. Un des arguments en faveur de celle-ci est la sélectivité dont elle est capable, en comparaison aux réactions classiques. De plus, bien qu'elle nécessite l'emploi d'espèces qui ne seront pas transférées dans le produit final, celles-ci sont par définition utilisées en quantités minimales et leur impact environnemental est, pour ainsi dire, négligeable.

Dans ce contexte, Trost a exemplifié son concept grâce à deux procédés industriels qui respectaient déjà le principe de l'économie d'atomes :

- La polymérisation d'alcènes de Ziegler-Natta
- L'hydroformylation

En effet, outre le fait que ces réactions soient catalysées par des métaux de transition qui démontrent d'excellentes sélectivités et ne nécessitent que des charges catalytiques faibles (souvent inférieures au pourcent molaire),^{14,15} la totalité des atomes des réactifs sont incorporés dans les produits finaux (Schéma I-5).

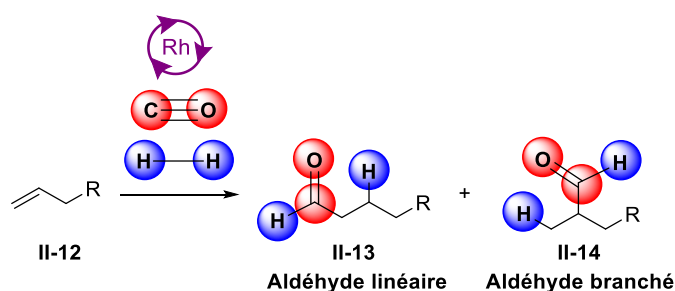


Schéma I-5 : Economie d'atomes dans la réaction d'hydroformylation

Deux autres aspects qui font de l'hydroformylation une réaction qui s'inscrit facilement dans le contexte de préservation environnementale sont sa tolérance fonctionnelle et sa robustesse. Cette dernière permet notamment l'utilisation de conditions réactionnelles non-polluantes, comme l'emploi d'eau en tant que solvant.¹⁶ Sa tolérance fonctionnelle, elle, fait que la fonction aldéhyde peut être incorporée à des composés déjà hautement fonctionnalisés. Ces derniers, possédant de nombreux sites réactionnels, pourront donc subir des réactions one-pot, tandem ou en cascade. De plus, la permissivité de l'hydroformylation autorise également d'effectuer la transformation en présence d'autres espèces réactives, et ainsi d'introduire dans le milieu des réactifs capables d'interagir avec les fonctionnalités formées dans des procédés one-pot. Conséquemment, il est possible de faire plusieurs transformations dans le même milieu permettant ainsi la réduction du nombre d'étapes, et par suite de la quantité de déchets formés. Quelques exemples de ces réactions tandems dans des conditions d'hydroformylation seront présentés dans la partie suivante, ainsi que dans le chapitre traitant des travaux antérieurs au laboratoire. Il convient pour l'instant de noter que certains cas particuliers de réactions à base d'hydroformylation adhèrent à un minimum de six principes de la chimie verte sur douze, nommément :¹⁷

- La prévention de la production de déchets
- L'économie d'atomes et d'étapes
- Les solvants et auxiliaires non-polluants
- L'augmentation du rendement énergétique
- La réduction du nombre de dérivés formés
- L'emploi de la catalyse

1.1.3 -Applications

1.1.3.1 -Applications industrielles

L'hydroformylation n'est pas seulement un procédé qui a été appliqué à échelle industrielle ; la découverte même de la réaction a été faite dans un cadre industriel. Depuis les premières installations dans les années 1940, qui avaient une capacité de quelques milliers de tonnes par an, jusqu'à aujourd'hui, où la production mondiale dépasse les huit millions de tonnes annuelles, l'hydroformylation est devenu le procédé de catalyse homogène industriel par excellence.¹⁸

Il peut sembler étonnant que cela soit le cas, étant donné que les catalyseurs utilisés sont des complexes de métaux de transition onéreux. En effet, l'efficacité des métaux de transition en hydroformylation suit environ l'évolution suivante : Rh >> Co ≈ Pd > Ir, Ru > Os > Pt >> Fe > Ni. Le rhodium est donc bien supérieur, mais il est l'un des métaux les plus rares et les plus chers, avec 0.70 \$/mol au 14/06/2018.¹⁹ Pour comparaison, le prix de la mole de palladium atteint 0.31 \$¹⁹ et celui du

cobalt 36.74 \$ par livre, soit environ 0.001 centime de dollar par mole.²⁰ De plus, les catalyseurs utilisés en catalyse homogène sont souvent difficilement recyclables.

Néanmoins, nous avons vu précédemment que le rhodium possédait une activité mille à dix-mille fois supérieure au cobalt dans cette réaction, à laquelle s'ajoute une sélectivité accrue pour la formation d'aldéhydes aux dépens de sous-produits indésirables tels que les alcools et les alcanes, ainsi qu'une régiosélectivité augmentée. Si l'on ne considère que l'augmentation d'activité, à conversion égale une réaction nécessitant un gramme de rhodium coûterait normalement 1.1 à 10 fois plus cher. Il faut noter que malgré cela, la synthèse industrielle de certains composés fait encore appel à des catalyseurs au cobalt, mais de manière moins courante. Le principal défi de l'hydroformylation industrielle est donc d'atteindre un taux de renouvellement, ou « turnover », suffisamment haut pour justifier le prix de catalyseurs non recyclables.

Il existe de nombreuses applications de l'hydroformylation à échelle industrielle, qui ont été résumés dans un chapitre de livre.¹⁸ Quelques exemples choisis seront décrits dans cette section.

Le procédé industriel d'hydroformylation catalysée au rhodium le plus courant est la synthèse de butanal **II-16** à partir du propène **II-15**. Bien que le butanal n'ait qu'une utilité limitée en tant que produit fini, il sert de produit de départ à la synthèse de butanol, d'acide butanoïque et de butylamine. Plus important encore, il sert de base pour la synthèse du 2-éthylhexanol **II-18**, qui à son tour sert à la production du bis(2-éthylhexyl) phtalate **II-19**, qui est le plastifiant le plus utilisé dans le monde (Schéma I-6).

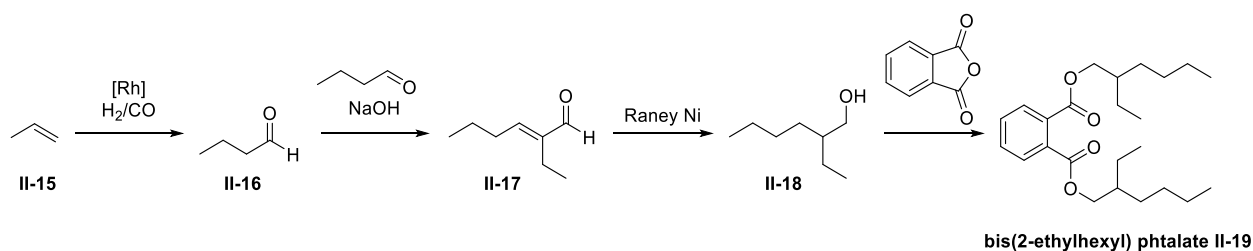


Schéma I-6 : Synthèse industrielle d'un plastifiant à partir d'hydroformylation

Un autre exemple d'hydroformylation industrielle catalysée au rhodium est la synthèse du butane-1,4-diol **II-25** à partir de l'alcool allylique **II-20**, qui est lui-même obtenu par isomérisation du 2-méthylmethoxirane. Ce diol est un monomère important pour la synthèse de polyesters. Le 4-hydroxybutanal **II-21**, obtenu sous sa forme d'hémiacétal cyclique par hydroformylation de l'alcool allylique, est ensuite réduit en présence de Nickel de Raney (Schéma I-7). Le catalyseur employé pour l'hydroformylation permet de faire la réaction sous une pression de H₂/CO 2/1 de seulement 3 atm.

Considérations bibliographiques et objectifs

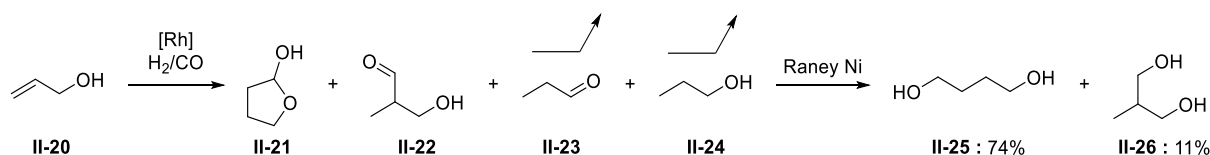


Schéma I-7 : Synthèse industrielle du butane-1,4-diol à base d'hydroformylation

I.1.3.2 -Applications en recherche

Outre la découverte de nouveaux catalyseurs², l'étude de leurs influences et les nombreuses élucidations mécanistiques,¹¹ l'hydroformylation a également été largement employée comme outil en synthèse organique.

Les fonctions carbonylées sont probablement les groupements les plus utiles de la chimie organique. Elles sont facilement fonctionnalisables, peuvent être sélectivement activées et permettent de faire des réactions asymétriques grâce à leur effet coordinant. Les aldéhydes font partie des fonctions carbonylées les plus réactives grâce à un encombrement moindre que dans le cas d'une cétone. Une méthode permettant d'accéder facilement à ces fonctions à partir de produits commerciaux simples est donc un avantage évident. De plus, l'hydroformylation est une réaction qui est inerte face à de nombreux groupements fonctionnels. Grâce à cela, elle peut intervenir comme étape clé d'une synthèse multi-étapes, et les produits contenant plusieurs fonctionnalités ainsi formés peuvent être impliqués dans des séquences de réactions tandem ou en cascade.

Cependant, il faut noter que l'emploi de l'hydroformylation n'est tout de même pas anodin. En effet, ces réactions se font sous pression de gaz explosifs et toxiques, il est donc nécessaire de posséder le matériel adéquat : autoclaves, bouteilles des gaz concernés, et un circuit permettant de purger les réacteurs et les mettre sous pression en toute sécurité. Néanmoins, c'est une réaction qui a été de nombreuses fois appliquée pour la synthèse de produits d'intérêt.

i) Réactions tandems

La douceur des conditions employées en hydroformylation et la sélectivité des catalyseurs au rhodium employés signifie qu'il est aisé d'effectuer des réactions tandems dans le milieu de la réaction. Il existe de nombreux exemples de ces réactions, dont certains seront présentés dans cette section.

Il est possible d'effectuer une acétalisation à la suite d'une hydroformylation, par exemple de manière intramoléculaire si le substrat ou le produit formé possède un alcool. La réaction ci-dessous, développée par Eilbracht, suit ainsi une séquence hydroformylation/réaction ène métallo-induite/hydroformylation/acétalisation intramoléculaire/déshydratation (Schéma I-8).²¹ Le catalyseur permet ici de faire trois des étapes de cette élégante synthèse, et la déshydratation finale empêche l'hémiacétal d'être hydrolysé.

PARTIE II - Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques

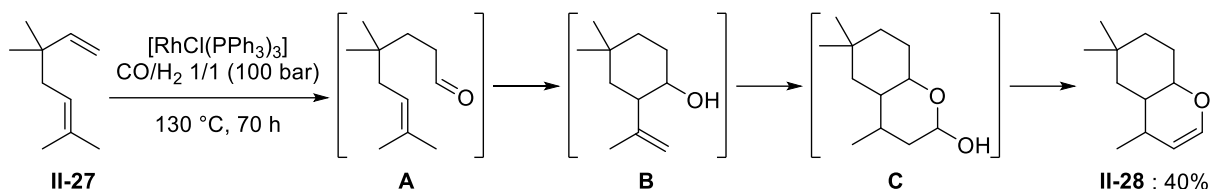


Schéma I-8 : Réaction tandem HF/réaction ène/HF/acétalisation/déshydratation

Des nucléophiles azotés peuvent également être utilisés pour effectuer une condensation sur l'aldéhyde formé durant l'hydroformylation. Le nucléophile est parfois partie intégrante du substrat, comme dans le cas de la synthèse de dérivés de l'acide pipécolique (Schéma I-9).²² Ces pipéridines II-31 peuvent servir d'intermédiaires dans la synthèse d'alcaloïdes-« izidine ». Ici, l'amine protégée est condensée sur l'aldéhyde obtenu par hydroformylation dans une séquence appelée cyclohydrocarbonylation, et l'hémiaminal formé est protégé *in situ* de manière stéréosélective. Un cuprate permet ensuite d'obtenir le composé *trans* sélectivement, et le produit *cis* est obtenu par épimérisation.

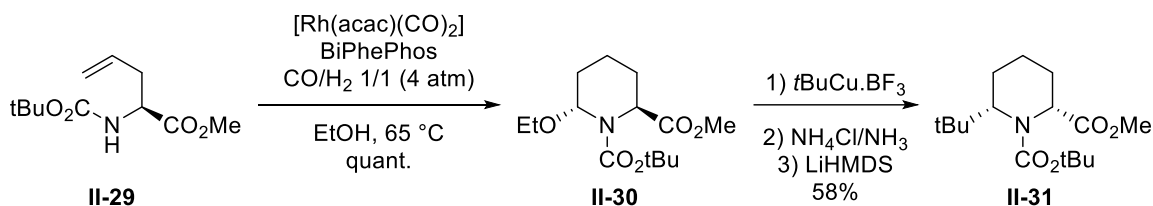


Schéma I-9 : synthèse stéréosélective de pipéridines fonctionnalisées par hydroformylation/condensation

De manière similaire, l'hydroformylation d'alcynes tels II-32 permet d'accéder de manière efficace aux pyrroles II-33, substitués en position C2 et C4, avec d'excellents rendements (Schéma I-10).²³ L'hydroformylation d'alcynes est un exemple de réaction dérivée de l'hydroformylation classique qui a été extensivement utilisée. Cette méthode efficace, dans laquelle l'amine primaire présente sur le substrat est condensée sur l'aldéhyde formé, permet d'accéder à des pyrroles substitués en position 2.

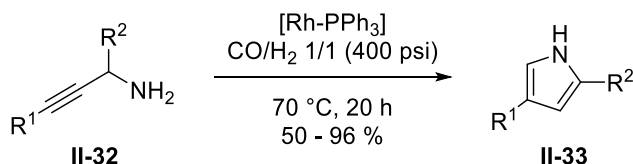


Schéma I-10 : Synthèse de pyrroles substitués par hydroformylation d'alcyne/condensation

Les conditions d'hydroformylation sont également compatibles avec des aminations réductrices. Cette séquence est devenue une réaction à part entière, l'hydroaminométhylation.²⁴ Elle permet ainsi d'homologuer une chaîne d'un carbone et d'introduire une fonction azote. Ici, le rhodium possède également un double rôle, puisqu'il sert de catalyseur à l'hydroformylation et à la réduction. L'exemple

suivant est effectué de manière diastéréosélective grâce à l'emploi d'un groupement stéréodirecteur phosphiné, le *o*-DPPE, qui a un effet précoordinant (Schéma I-11).

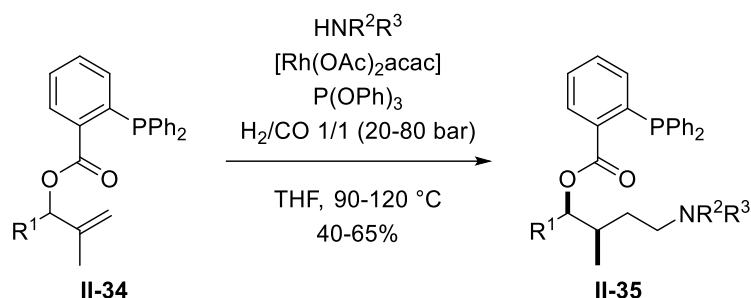


Schéma I-11 : Utilisation d'un groupement stéréodirecteur dans une réaction d'hydroaminométhylation

Il existe de nombreux autres exemples de réactions tandems faisant usage des nombreuses transformations possibles de la fonction aldéhyde et des conditions tolérantes de l'hydroformylation. Les résultats antérieurs à 1999 ont été regroupés dans une revue par le groupe de Eilbracht.²¹ Les exemples plus récents ont été repris dans d'autres revues ou chapitres de livres.^{14,25} Un chapitre du livre sur l'hydroformylation produit par van Leeuwen et Claver résume également une partie des possibilités qu'offre celle-ci en synthèse organique.³

ii) Synthèses totales

En 2002, Weinreb a appliqué l'hydroformylation d'alcènes à la synthèse totale de la lepadiformine **II-40**, un composé tricyclique fusionné naturel possédant des activités biologiques modérées (Schéma I-12).²⁶ Le squelette intermédiaire spirocyclique **II-38** possède une chaîne vinylique, qui par hydroformylation catalysée par un complexe de rhodium, puis protection de l'aldéhyde obtenu sous la forme d'un diméthyl acétal **II-39**, permet d'accéder après quelques transformations subséquentes à la structure **II-40** souhaitée avec 9% de rendement global.

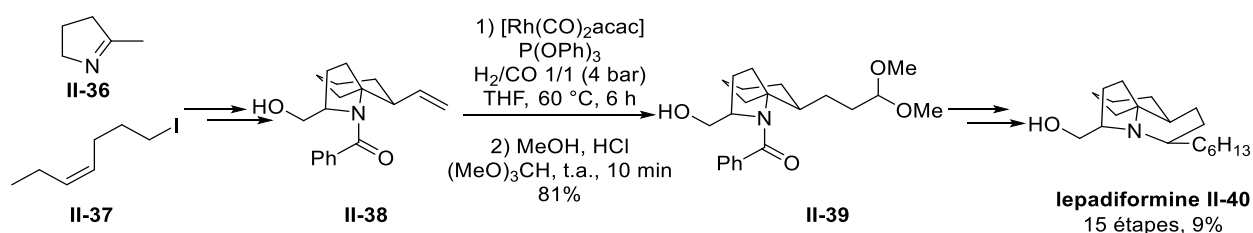


Schéma I-12 : Synthèse totale de la lepadiformine par hydroformylation

Il s'agit d'un exemple représentatif de l'avantage qu'apporte la réaction d'hydroformylation pour l'homologation et la fonctionnalisation de chaînes en présence de groupements sensibles.

Breit a ensuite employé les groupements stéréodirecteurs afin d'accéder au complexe squelette de la clavonine **II-46** en 23 étapes avec un rendement global de 3.5% (Schéma I-13).²⁷ Malgré une synthèse

relativement longue, l'étape d'hydroformylation diastéréosélective est essentielle, puisqu'elle est le moyen de placer les groupements méthyle et alcool en *trans* l'un de l'autre comme dans la molécule cible *via* l'intermédiaire **II-43**.

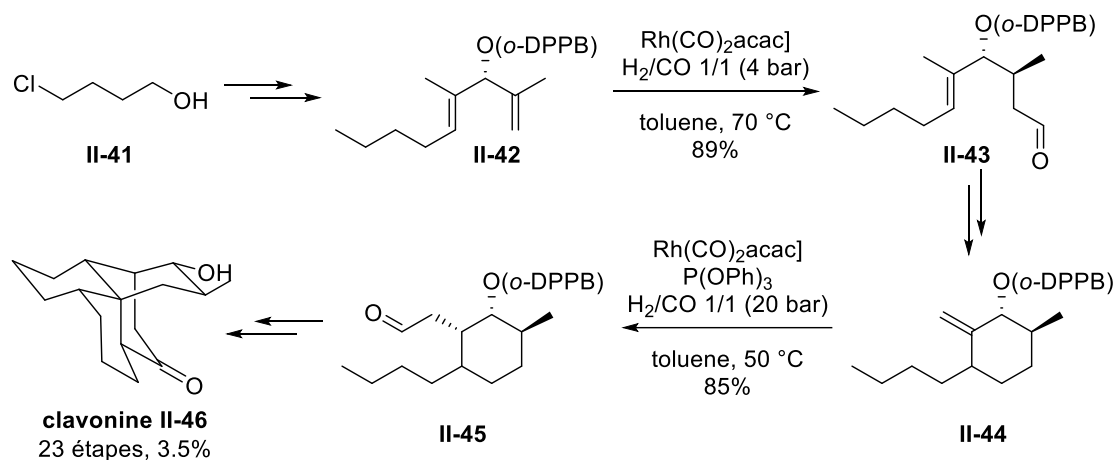


Schéma I-13 : Synthèse totale de la clavonine

Les réactions tandems impliquant une réaction d'hydroformylation ont également été appliquées à la synthèse totale de composés polyhétérocycliques. Principalement, des séquences d'hydroformylation d'alcène suivies de condensation intramoléculaire par des fonctions aminées ont permis d'accéder à des structures inspirées de produits naturels.

Dans cette thématique, Chiou a décrit la synthèse d'alcaloïdes du type tetrahydrofuranoindolines **II-49** et tetrahydropyrroloindolines **II-50** à partir d'un dérivé de l'alcool cinnamique **II-47** (Schéma I-14).²⁸ Ces synthèses, courtes et se faisant avec de bons rendements globaux, leur ont permis d'établir la synthèse formelle de composés actifs contre la maladie d'Alzheimer. Ici, l'hydroformylation de l'alcène et la condensation subséquente de l'amine sur l'aldéhyde **II-49** ou **II-50** formé procèdent avec de bons rendements et une diastéréosélectivité *cis* à la jonction de cycle. Les composés ainsi obtenus ont ensuite été transformés en produits naturels et synthétiques moyennant des stratégies courtes et efficaces.

Considérations bibliographiques et objectifs

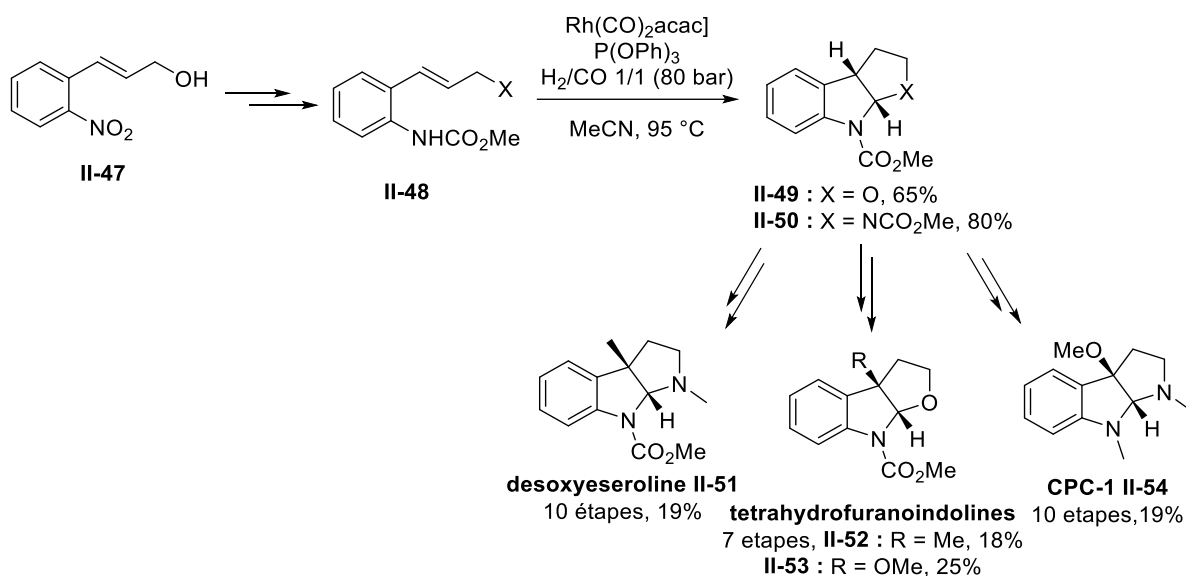


Schéma I-14 : Synthèse de tetrahydrofuranindolines et leurs analogues par hydroformylation/condensation intramoléculaire

Une revue récente du groupe de Fleischer fait état de l'état de l'art de l'utilisation des réactions de carbonylation d'alcènes, et notamment de l'hydroformylation, appliquées à la synthèse totale de produits naturels.²⁹

I.2 -Hydroformylation désymétrisante

L'hydroformylation désymétrisante désigne la réaction par laquelle un substrat symétrique comprenant une insaturation subit la transformation pour obtenir un aldéhyde non-symétrique, c'est-à-dire qu'un centre stéréogène est formé. Il existe deux cas de figure :

- Une oléfine interne **II-55** substituée par deux groupements identiques (Schéma I-15 a)
- Un substrat symétrique comportant des insaturations terminales en bout de chaînes **II-58** (Schéma I-15 b).

Le cas de l'éthylène est un cas particulier d'hydroformylation désymétrisante.

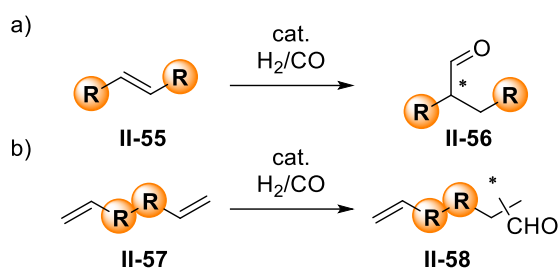


Schéma I-15 : schémas généraux de l'hydroformylation désymétrisante

Dans le premier cas, un seul aldéhyde **II-56** peut être obtenu si l'on ne tient pas compte des énantiomères et des réactions parasites. Ainsi, les problèmes de régiosélectivité n'existent pas, et on peut s'attendre à d'excellents rendements.

Un inconvénient de ces substrats est cependant la difficulté de discrimination entre les chaînes pour mettre au point une version énantiosélective de la réaction. En effet, l'encombrement stérique ne diffère que d'un carbone, ce qui peut être insuffisant pour observer une induction asymétrique (Schéma I-16). On peut cependant noter que les oléfines internes symétriques Z sont beaucoup plus sujettes à l'induction asymétrique.³⁰

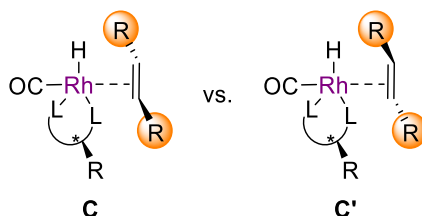


Schéma I-16 : Compétition de placement des groupements R et CH₂R avec un catalyseur chiral

Il existe peu d'exemples d'hydroformylations désymétrisantes d'oléfines internes symétriques dans la littérature. On peut citer l'hydroformylation du 1,4-diacétoxybut-2-ène **II-59**^{31,32} pour la synthèse de la vitamine A basée sur des travaux de BASF³³ et Hoffmann-La Roche (Schéma I-17).³⁴ Dans ces travaux,

les cinétiques de réaction ont été étudiées en fonction de la température, des pressions partielles de dihydrogène et de monoxyde de carbone, du ligand et du milieu, de manière à réduire la réaction secondaire d'élimination d'acide acétique menant à la formation du FAB II-61.

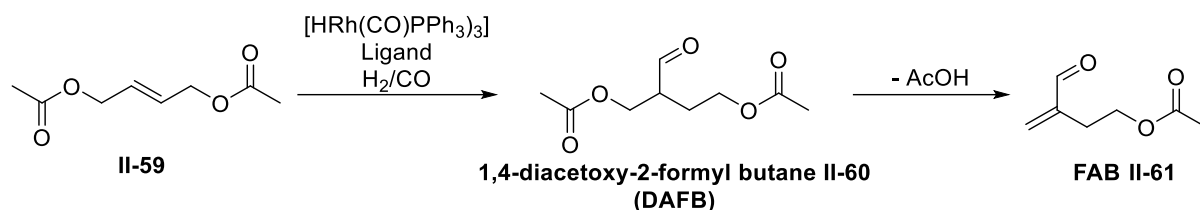


Schéma I-17 : Hydroformylation du 1,4-diacétoxybut-2-ène pour la production de la vitamine A

Deux groupes se sont également intéressés à l'hydroformylation d'hydrazines bicycliques II-62 et II-65 contenant une insaturation. Une première étude par Wilson avait pour but de synthétiser des analogues de peroxydes de prostaglandine contenant des alcools allyliques (Schéma I-18 a).³⁵ Le composé formé lors de cette réaction est l'*exo*-aldéhyde. Une seconde étude sur des substrats semblables a été menée par les groupes de Agbossou-Niedercorn et Micouin.³⁶ Dans cette étude, il se sont intéressés à former les produits II-66 de manière énantiosélective. Quatre ligands biphosphines et phosphine-phosphites ont été testés, et le (*S,S*)-dppm a permis d'obtenir jusqu'à 77 % d'excès énantiomérique (Schéma I-18 b).

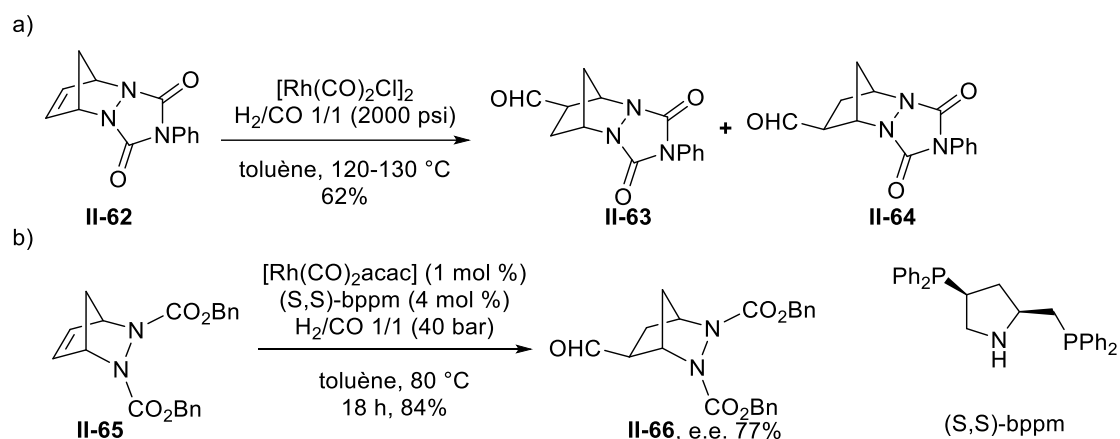


Schéma I-18 : Hydroformylation d'hydrazines cycliques pour la synthèse d'analogues de peroxydes de prostaglandine

Dans la lignée de l'hydroformylation d'oléfines internes symétriques et cycliques, des travaux ont été effectués sur les cyclopropènes II-67 et les cyclopentènes II-69. Dans le premier cas, le groupe de Rubin a développé une méthode dia- et énantiosélective pour l'obtention de carboxaldéhydes cyclopropyliques II-68 (Schéma I-19 a).³⁷ Pour ce faire, un grand nombre de conditions ont été analysées pour obtenir la version diastéréosélective de la réaction, puis pas moins de 46 ligands chiraux ont été testés pour obtenir jusqu'à 83 % d'e.e. sur le substrat modèle.

Récemment, Lv et Zhang ont développé des conditions pour l'hydroformylation dia- et énantiosélective de cyclopentènes symétriques, avec pour but de synthétiser des analogues de nucléosides chiraux de type carbocyclique **II-71** (Schéma I-19 b).³⁸

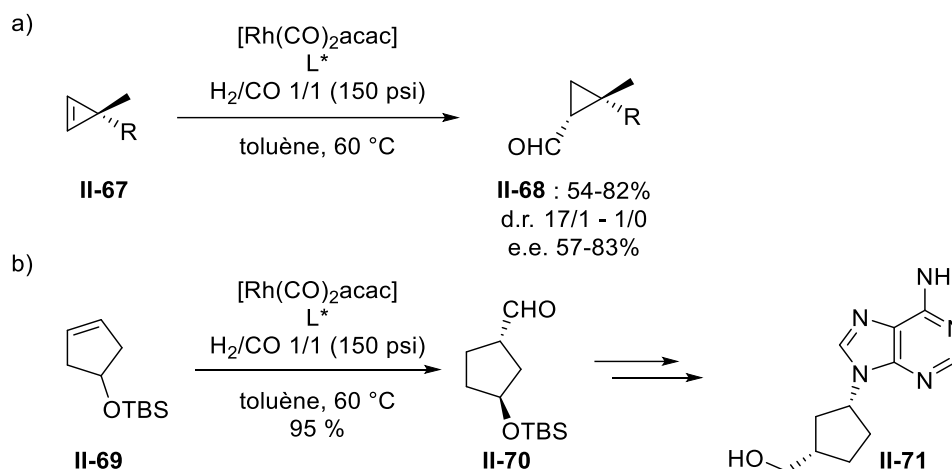


Schéma I-19 : Hydroformylation désymétrisante d'oléfines cycliques : cas énantiosélectifs des cyclopropènes et cyclopentènes

Un exemple intéressant d'application de l'hydroformylation est la réaction tandem d'hydroformylation/bisacétalisation mise au point par Eilbracht pour la synthèse de composés bishétérocycliques fusionnés.³⁹ Dans une série d'exemples de cette méthodologie, des oléfines internes symétriques **II-72** ($n = m = 1$) ont été soumises aux conditions de la réaction tandem, de sorte que des bicycles 6-5 **II-73** ont été obtenus avec d'excellents rendements. Dans la plupart des cas, cette stratégie a donné de meilleurs résultats que lorsqu'elle était appliquée à des oléfines non symétriques ($n = 1, m = 0$), car la compétition de régiosélectivité est alors abolie (Schéma I-20).

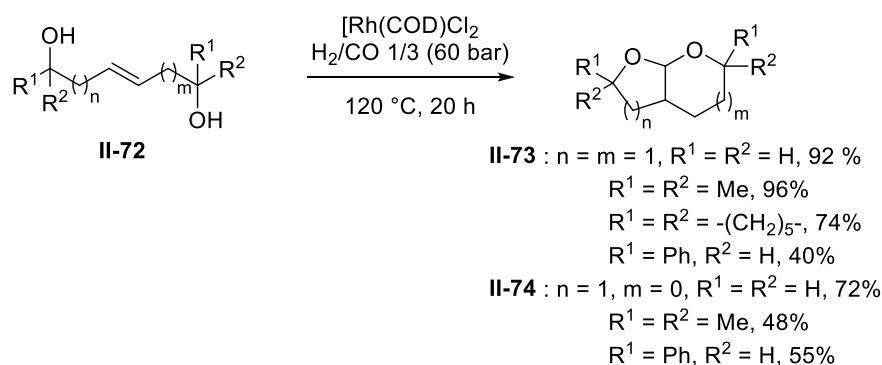


Schéma I-20 : Synthèse de bicycles fusionnés par réaction tandem hydroformylation/bisacétalisation

Le groupe de Breit a publié une série d'articles sur l'utilisation d'un groupement directeur de catalyseur (CDG) dans l'hydroformylation désymétrisante asymétrique d'oléfines terminales symétriques. Ici, les aldéhydes **II-76** et **II-78** obtenus sont linéaires.^{40,41} L'utilisation d'un CDG permet de faire la réaction de manière diastéréosélective grâce à la discrimination d'une des faces de l'alcène. Ici, le CDG étant chiral,

Considérations bibliographiques et objectifs

il y a additionnellement induction asymétrique (Schéma I-21). Plus tard, le même groupe a appliqué cette méthode à la synthèse de carbasucres par une séquence one-pot d'hydroformylation/réaction ène.^{42,43}

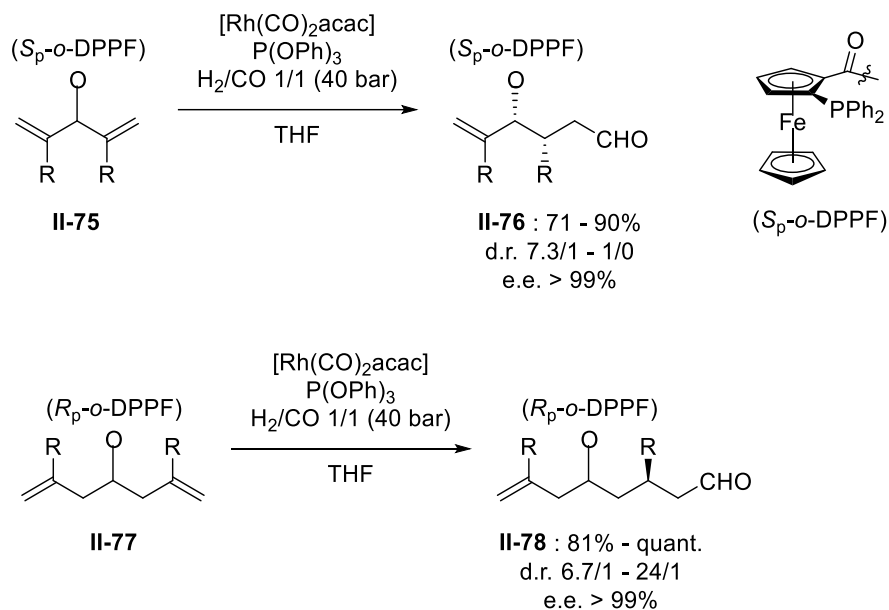


Schéma I-21 : Hydroformylation désymétrisante énantiosélective sur des oléfines terminales

Dans le cadre de ce second sujet, nous avons souhaité appliquer l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse d'alcaloïdes, en tirant parti de la vaste réactivité des aldéhydes formés envers les amines.

1.3 -Alcaloïdes

1.3.1 -Généralités sur les alcaloïdes

Pelletier a proposé en 1983 la définition suivante des alcaloïdes :

*Un alcaloïde est un composé cyclique contenant un azote à un degré d'oxydation négatif, et qui a une distribution limitée dans les organismes vivants. Ce sont de véritables métabolites secondaires.*⁴⁴

Cette définition inclut à la fois les alcaloïdes possédant l'atome d'azote dans un cycle et les nombreuses exceptions dans lesquelles il est extra-cyclique. Un caractère basique n'est plus un prérequis pour justifier l'appartenance d'un composé à cette classe, ce qui l'était auparavant.⁴⁵ Ces molécules sont synthétisées par une large variété d'organismes vivants, dont les bactéries, les plantes, les champignons et les animaux. Les organismes vivants qui en sont les plus riches sont les plantes supérieures.⁴⁶ Or, tout composé produit par une entité biologique possède un rôle spécifique. En conséquence, les alcaloïdes démontrent de nombreux effets biologiques, et il est donc intéressant de s'attacher à l'étude synthétique de ces produits.

Les organismes qui les produisent peuvent servir de source pour l'extraction des alcaloïdes. C'est d'ailleurs sur cette base que la plupart de ces molécules ont été découvertes. Depuis plus de 3000 ans, les hommes ont utilisé des plantes en médecine traditionnelle, mais c'est seulement à partir du 19^{ème} siècle que les composés actifs qu'elles contenaient ont été isolés. Néanmoins, étant donné la complexité de composition des êtres vivants, les composés les plus actifs ne représentent très souvent que d'infimes proportions de leur masse totale. De plus, la teneur de l'organisme en molécules d'intérêt varie d'une espèce à l'autre. Or, pour les étudier, il est nécessaire d'en avoir à disposition une masse non négligeable, ce qui implique que la quantité de matière première indispensable à leur obtention peut prendre des proportions quasiment inatteignables, notamment dans le cas de certaines espèces dont elles sont issues qui sont parfois rares et/ou soit protégées.

On peut donc facilement comprendre l'attrait de la synthèse de ce type de composés. Outre l'accessibilité accrue des molécules actives, des analogues synthétiques peuvent également être produits, et leur activité comparée à celle des molécules naturelles. Les dérivés synthétiques d'alcaloïdes sont nommés de la même manière que leurs parents issus de biomasse.

Les espèces sont regroupées par similarité structurelle, en fonction du motif contenu dans leur squelette. Il faut noter que dans certains cas limites, cette classification peut être source de confusion, car certains composés contiennent plusieurs motifs clés. Le Tableau 1-3 résume les différentes familles d'alcaloïdes en fonction de leur structure. Les stéroïdes et les terpénoïdes font partie de classes non-

représentées ci-dessous, car ils sont parfois dépourvus d'atomes d'azotes et donc classés séparément.⁴⁷


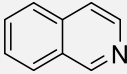

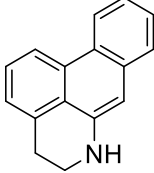
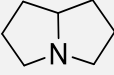
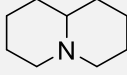

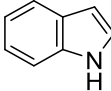
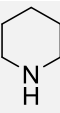
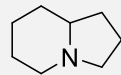
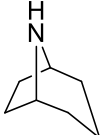

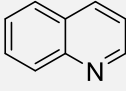
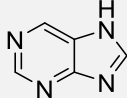
Nom	Motif contenu	Nom	Motif contenu
Pyrrholique		Isoquinolinique	
Pyrrolidinique		Aporphinique	
Pyrrrolizidinique		Quinolizidinique	
Pyridinique		Indolique	
Pipéridinique		Indolizidinique	
Tropanique		Imidazolique	
Quinolinique		Purinique	

Tableau I-3 : Classification des alcaloïdes par motif structurel

Dans les parties suivantes, nous nous intéresserons plus particulièrement aux alcaloïdes indoliques, qui constituent une des plus grandes et plus actives classes d'alcaloïdes naturels.

1.3.2 -Alcaloïdes indoliques

Les alcaloïdes indoliques sont des composés contenant le motif indole. Avec plus de 4100 composés, ils constituent une classe extrêmement abondante de métabolites secondaires. Ils possèdent également certaines des structures les plus complexes.

Tous les alcaloïdes indoliques ont pour origine la tryptamine, dérivé de l'acide aminé tryptophane, le constituant principal des protéines de plantes. Cependant, étant donné la complexité des structures et leur nombre, il est difficile d'énoncer une classification exhaustive. Dans le Schéma I-22 suivant, une ébauche de classification est proposée avec une attention particulière portée aux alcaloïdes

monoterpéniques, auxquels nous nous intéresserons plus particulièrement dans la suite de ce manuscrit.

On peut distinguer deux types d'alcaloïdes indoliques, les alcaloïdes non-isoprénoïdes et les alcaloïdes isoprénoïdes. Le premier groupe comprend les dérivés d'indoles simples, constitués de tryptamine légèrement modifiée (méthylation, oxydation, incorporation de courtes chaînes carbonées...)⁴⁸

Les alcaloïdes indoliques isoprénoïdes sont constitués de deux familles principales : les hémiterpéniques, qui englobent le cas particulier des alcaloïdes de l'ergot, et les monoterpéniques. Cette dernière classe de produits contient plus de 2000 composés naturels identifiés.⁴⁶

La grande majorité des alcaloïdes indoliques monoterpéniques, si ce n'est tous, sont issus de la réaction de la tryptamine, issue du tryptophane, et de la secologanine. Une réaction de Pictet-Spengler permet d'obtenir la strictosidine, qui est le point de départ de la formation des autres alcaloïdes indoliques monoterpéniques (Schéma I-22).^{49,50}

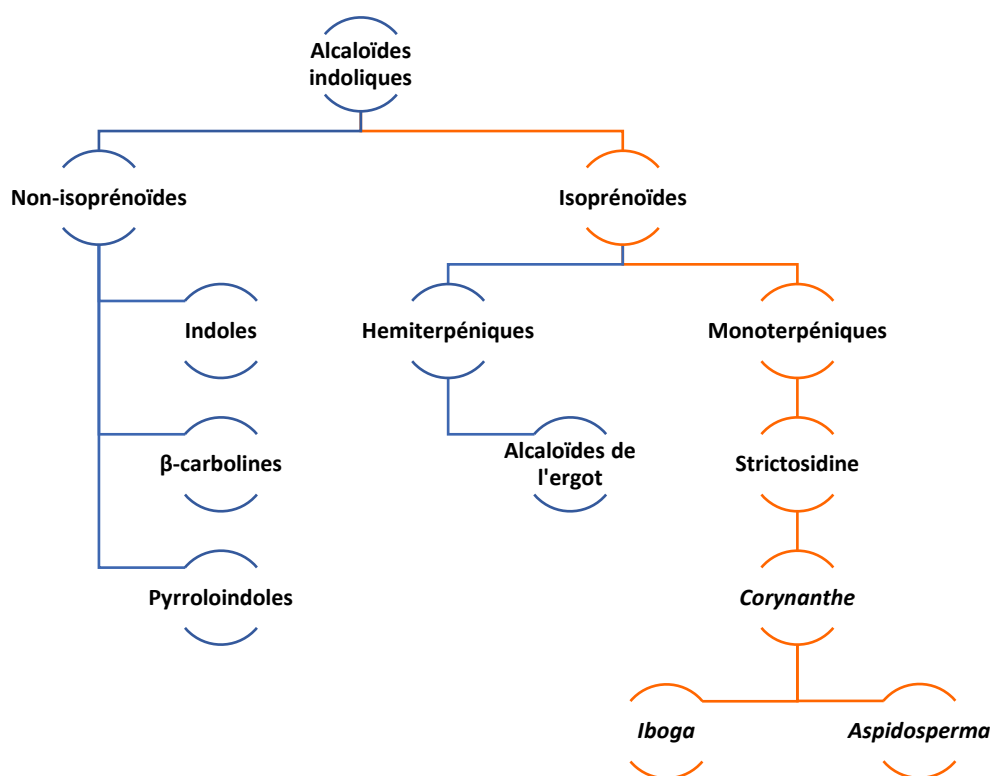


Schéma I-22 : Arbre des alcaloïdes indoliques

A partir de la strictosidine, les différentes familles *Corynanthe*, *Aspidosperma* et *Iboga* peuvent être obtenues (Schéma I-23).⁴⁹ Celles-ci sont différenciées par la chaîne carbonée qui forme la partie isoprénoïde de leur squelette.^{49,51} La cyclisation de la strictosidine mène aux composés de la famille

Considérations bibliographiques et objectifs

Corynanthe. Un réarrangement de ceux-ci mène à la sous-famille *Strychnos* dont la chaîne à 10 atomes de carbone présente la même configuration que les *Corynanthes*, et qui ne constitue donc pas une famille à part entière. Le clivage de deux liaisons C-C permet d'accéder à l'intermédiaire de type secodine, lequel, selon le rotamère autour de la liaison C-N, pourra mener de manière divergente aux alcaloïdes des familles *Iboga* et *Aspidosperma*. Dans le schéma ci-dessous, les carbones entourés dans les squelettes des chaîne isoprénoïdes sont les carbones qui ne sont pas présents dans les espèces comprenant une chaîne C9.

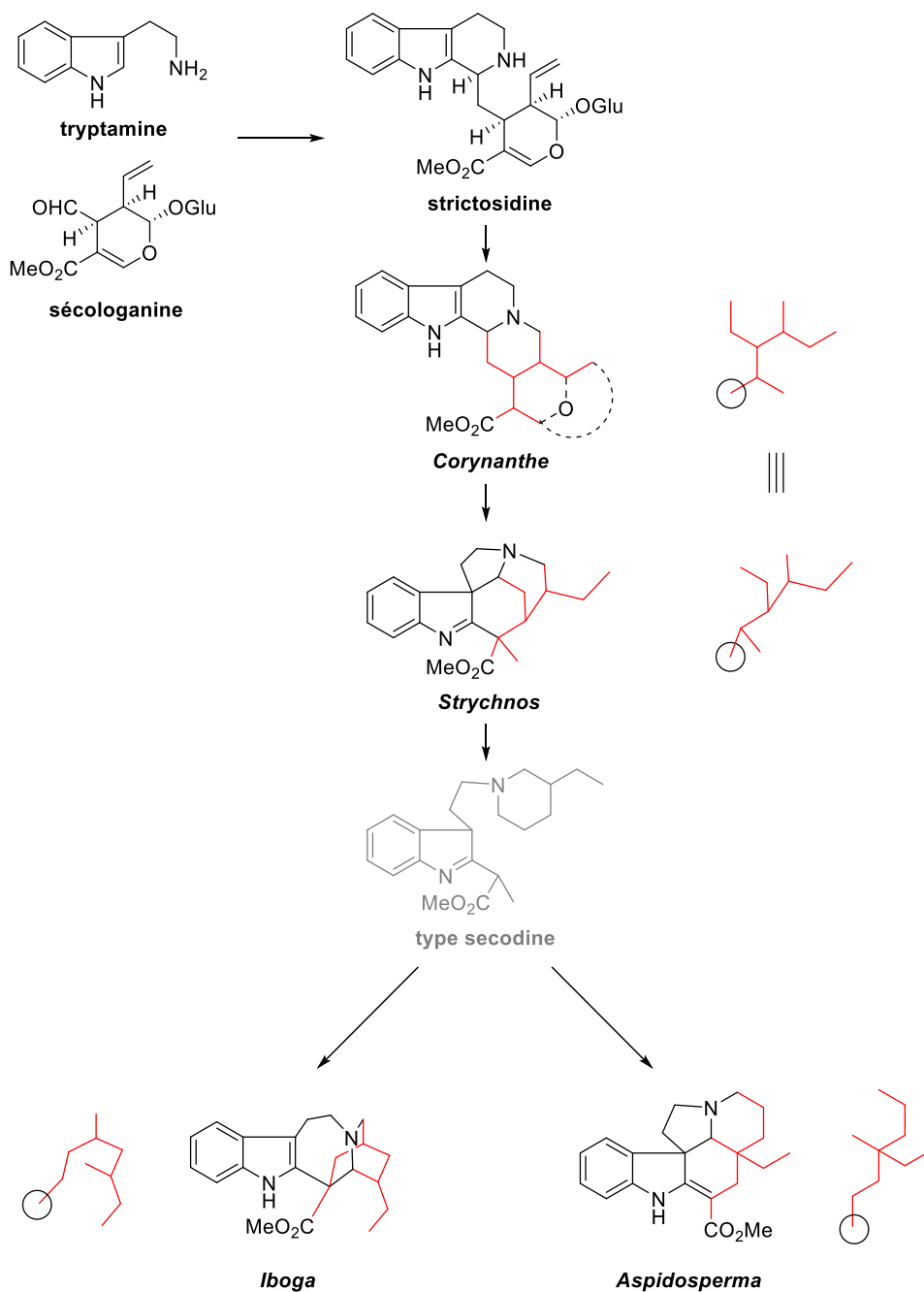


Schéma I-23 : Biosynthèse des principales familles d'alcaloïdes indolique monoterpénique

Dans les sections suivantes, nous nous intéresserons plus spécifiquement aux alcaloïdes de la famille *Aspidosperma*. Une liste complète des squelettes d'alcaloïdes indoliques monoterpéniques peut être trouvée dans *Dictionary of Alkaloids*.⁴⁸

1.3.3 -Alcaloïdes de la famille *Aspidosperma*

Comme nous l'avons vu précédemment, les classes d'alcaloïdes se différencient tout d'abord selon le motif contenu dans leur squelette. Ensuite, les alcaloïdes indoliques monoterpéniques sont classés selon la forme de leur chaîne terpénique.

Il est important de ne pas confondre la famille *Aspidosperma*, dont le nom est issu du gène des plantes dont un grand nombre de ces alcaloïdes sont issus, et les alcaloïdes de type aspidosperma, qui correspondent à la sous-famille de composés possédant des squelettes dont la structure est basée sur l'aspidospermine. La famille *Aspidosperma* comprend donc plusieurs sous-familles, dont les structures peuvent apparaître de prime abord très différentes, mais dont l'unité terpénique est conservée (Schéma I-24). On trouve ainsi les composés associés aux squelettes de type aspidosperma, aspidofractine, vindolinine, eburnane, schizozygine et quebrachamine.⁴⁸

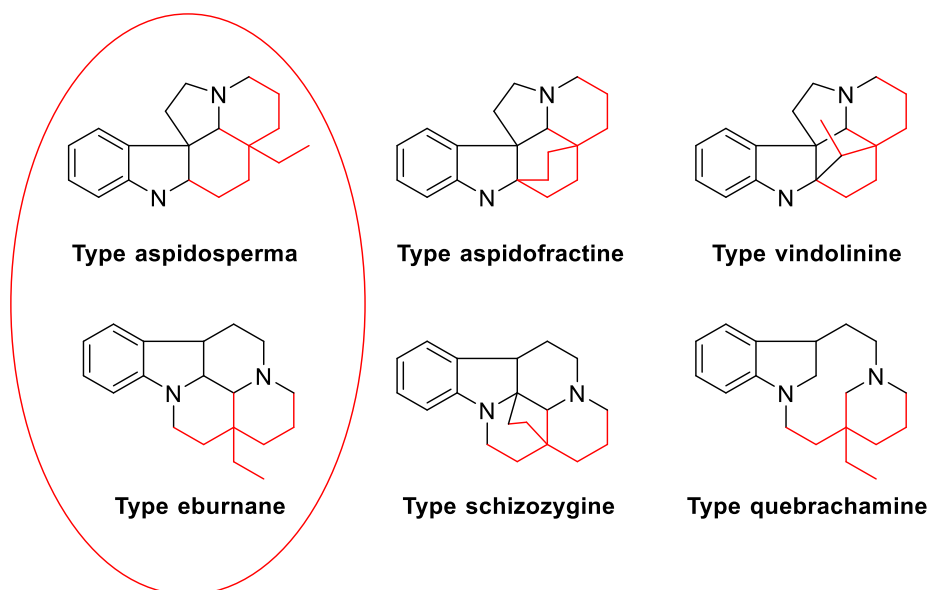


Schéma I-24 : Squelettes des sous-familles d'alcaloïdes de la famille *Aspidosperma*

Ce sont les alcaloïdes des sous-familles aspidosperma et eburnane qui nous intéresseront dans la suite de ce manuscrit. Néanmoins, on peut imaginer que tous ces composés pourraient être obtenus à l'aide des deux mêmes blocs de base, nommément la tryptamine et une chaîne carbonée à 9 ou 10 atomes.

1.3.3.1 -Alcaloïdes de type aspidosperma

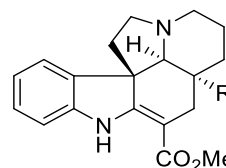
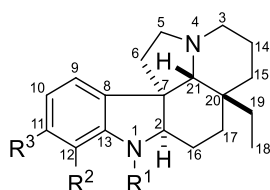
Les alcaloïdes de la sous-famille aspidosperma ont été principalement isolés d'espèces du gène *Aspidosperma*, mais aussi d'autres espèces, dont par exemples des plantes des genres

Considérations bibliographiques et objectifs

Tabernaemontana et *Vinca*. Ces trois gènes font partie de la famille de *Apocynaceae*. Les plantes de la famille des *Apocynaceae* comprennent plus de 150 gènes et 2000 espèces.⁵² Ces plantes sont utilisées en médecine traditionnelle pour traiter une variété d'affections, comme les affections gastro-intestinales, la fièvre, le paludisme, la douleur et le diabète. Ceci explique que l'on s'intéresse fortement aux alcaloïdes qu'elles contiennent, puisqu'il peut s'agir d'espèces actives puissantes. Les plantes du gène *Aspidosperma* sont des arbres fleurissants que l'on trouve principalement en Amérique Centrale et du Sud. Le gène *Tabernaemontana* rassemble une centaine d'espèces de plantes à fleurs blanches qui poussent dans les régions tropicales, et *Vinca* désigne la famille des pervenches, et sont les seules plantes de la famille *Apocynaceae* que l'on trouve en Europe.

Les alcaloïdes aspidosperma forment la plus grande classe d'alcaloïdes naturels connus, avec plus de 200 composés.⁴⁹ Ils sont constitués d'un squelette C₁₉ ou C₂₀ formé par la condensation de la tryptamine et la chaîne dérivée de la secologanine. L'exemple le plus simple est l'aspidospermidine, qui constitue le squelette de base (Tableau I-4).

La numérotation utilisée dans ce manuscrit pour les structures pentacycliques sera celle proposée par Le Men et Taylor en 1965.⁵³



Nom	R ¹	R ²	R ³
aspidospermidine	H	H	H
aspidospermine	Ac	OMe	H
vallesine	CHO	OMe	H
palosine	COEt	OMe	H
aspidocarpine	Ac	OH	OMe
(-)-pyrifolidine	Ac	OMe	OMe

Nom	R
(-)-vincadifformine	Et
(-)-tabersonine	$\Delta^{14,15}$ Et
(-)-minovincine	COMe
(-)-minovincinine	19R CH(OH)Me
(-)-echitovenine	CH(OAc)Me
(-)-19-epiminovincinine	19S CH(OH)Me

Tableau I-4 : Exemples de structures de la sous-famille aspidosperma

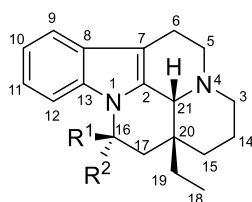
Que ce soit sur les centres stéréogènes 2,7, 20 ou 21, la constance stéréochimique est absente de la famille *Aspidosperma*, en quoi elle diffère fortement des familles *Corynanthe* et *Strychnos*, dans lesquelles la configuration des centres est quasiment universelle. Ceci est dû au passage par l'intermédiaire achiral secodine lors de leur biosynthèse. De ce fait, certains de ces composés sont

trouvés sous leur forme racémique dans la nature. Néanmoins, leur stéréochimie relative correspond à celle indiquée dans le Tableau I-4.

1.3.3.2 -Alcaloïdes de la sous-famille eburnane

Cette sous-famille comprend environ 35 composés connus. Ils sont également isolés des membres de la famille *Apocynaceae*, mais plus souvent du gène *Vinca*. Ils présentent aussi une structure pentacyclique fusionnée, comprenant une tryptamine et la chaîne issue de la secologanine, pour former un squelette C¹⁹. Les composés de cette famille ont été largement étudiés pour leurs propriétés vasodilatatrices, et notamment au niveau cérébral.⁵⁴

Stéréochimiquement, les composés de type eburnane sont moins complexes que leurs semblables de type aspidosperma, puisqu'ils ne possèdent que deux centres stéréogènes fixes. En effet, l'hémiaminal entre l'indole et le C16 peut être hydrolysé en conditions acides, et recyclise spontanément en un mélange α et β . Cependant, la jonction de cycle 20,21 possède toujours une stéréochimie relative *cis*, et la configuration absolue de ces centres sont dépendants du composé. Ainsi, la vincamine naturelle possède-t-elle une stéréochimie inverse de l'eburnamine (20*R*,21*R*) naturelle (Tableau I-5).⁴⁹



Nom	R ¹	R ²	
(-)-eburnamine	H	OH	
(+)-Isoeburnamine	OH	H	
(+)-vincamine	OH	H	20 <i>S</i> ,21 <i>S</i>
(+)-eburnamonine	O	O	
(+)-eburnaménine	H	-	$\Delta^{16,17}$
apovincamine	CO ₂ Me	-	$\Delta^{16,17}$; 20 <i>S</i> ,21 <i>S</i>

Tableau I-5 : Exemples de structure de la sous-famille eburnane

1.4 -Alcaloïdes bisindoliques

Les alcaloïdes bisindoliques constituent une classe de composés complexes constitués de deux unités d'alcaloïdes indoliques. Celles-ci peuvent être identiques, quoique cela constitue une grande minorité des cas.⁴⁹ La majorité des alcaloïdes bisindoliques présentent ainsi souvent deux unités très différentes. Elles peuvent être jointes par des liaisons C-C, des éthers, mais aussi par des carbones spiraniques ou un cycle.

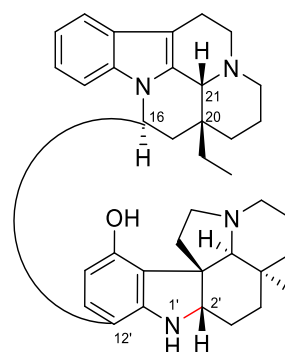
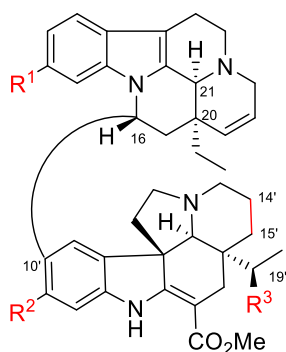
Il existe quelques exemples de composés constitués de 2 unités d'alcaloïde indoliques simples dérivés de la tryptamine, mais la plupart contiennent au moins un fragment terpénique. En 1983, plus de 175 structures bisindoliques avaient été reportées.⁴⁹ Un nouveau compte-rendu datant de 2006 ne mentionne pas le nombre total des structures recensées, mais annonce que « la littérature traitant des bisindoles s'est multipliée profusément ».⁵⁵ La littérature postérieure, et jusqu'à 2015, a été traitée dans une revue par Takayama et Kitajima.⁵⁶

Dans le Tableau I-6 sont représentées les structures d'alcaloïdes hétérobisindoliques aspidosperma-eburnane, qui contiennent donc une unité terpénique de type aspidosperma et une de type eburnane. Dans un souci de concision et de pertinence, nous nous sommes restreints aux structures des sous-familles aspidosperma et eburnane présentées dans le Schéma I-24, excluant ainsi les composés dont les unités indoliques sont dérivées de l'aspidofractine, la vindolinine, la schizozygine et la quebrachamine.

Plusieurs sites de variations sont observés dans ces structures. D'une part, les unités monoterpéniques peuvent être fonctionnalisées de plusieurs manières. Dans une majorité des cas, les modifications fonctionnelles interviennent au niveau des fragments aromatiques et de la position 16 de la fraction eburnane. Comme nous l'avons mentionné précédemment, les alcaloïdes aspidosperma et eburnane existent sous leur deux formes énantiomériques, et ainsi chacun peut en théorie se trouver impliqué dans la formation d'hétérodimères. Ainsi, les melodinines J et V possèdent-elles une stéréochimie inversée aux positions 20 et 21.

D'autre part, les positionnements des liaisons entre les monomères diffèrent également. La mekongénine B (tenuicausine), la melodinine J (demethyltenuicausine), la strempeliopidine et les mekongénines C à F possèdent une liaison entre la position 16 de l'unité eburnane et la position 10' de l'aspidosperma. La bisleuconothine A et la melodinine V ont leurs fragments liés entre les positions 16 et 12'. Enfin, la paucivenine possède, elle, une surprenante liaison 16,16'. La stéréochimie de ce composé n'a à ce jour jamais été complètement élucidée.

PARTIE II - Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques



Nom	R ¹	R ²	R ³	Δ
mekongenine B	H	OMe	H	Δ ^{14',15'}
melodinine J	H	OH	H	Δ ^{14',15'}
mekongenine C	OMe	OMe	H	Δ ^{14',15'}
mekongenine D	H	OMe	H	
mekongenine E	H	OMe	OH	Δ ^{14',15'}
mekongenine F	H	OMe	OAc	Δ ^{14',15'}

Nom	Δ
bisleuconothine A	
melodinine V	Δ ^{1',2'}

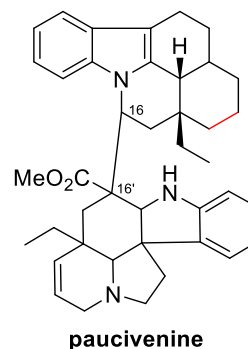
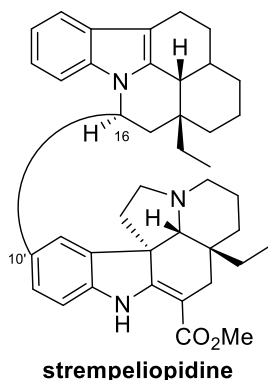


Tableau I-6 : Alcaloïdes bisindoliques aspidosperma-eburnane

Les alcaloïdes bisindoliques possèdent une grande variété de bioactivités.⁵⁷⁻⁵⁹ Certains d'entre eux sont aujourd'hui utilisés couramment comme médicaments. C'est, par exemple, le cas de la vinblastine et la vincristine, deux dimères *iboga*-aspidosperma, qui sont employés dans le traitement de nombreux cancers.⁶⁰

Il existe peu d'études sur les activités des alcaloïdes bisindoliques eburnane-aspidosperma. La mekongenine B a montré de faibles activités inhibitrices de la croissance cellulaire de 5 types de cancers humains. La melodinine V, elle, induit l'apoptose des cellules du cancer du côlon, tout en ne montrant aucune cytotoxicité vis-à-vis des fibroblastes sains. De plus, son activité de 2.3 μM est plus de dix fois supérieure à celle du cisplatine.⁶¹ Deux études ont été réalisées sur l'activité de la bisleuconothine A, depuis sa découverte en 2010.⁶² Comme la melodinine V, ce composé inhibe les cellules cancéreuses du cancer colorectal.⁶³ Le mécanisme d'action est cependant différent, puisqu'elle

Considérations bibliographiques et objectifs

cible la voie de signalisation Wnt. De plus, il a été montré que cette molécule possède des activités cytostatiques sur plusieurs lignées cellulaires par induction de la formation d'autophagosomes, avec un IC_{50} moyen de $2.5 \mu\text{M}$.⁶⁴ Il est intéressant de constater que ces deux structures, qui sont très similaires, possèdent toutes deux des activités sur les mêmes lignées, mais procèdent par des mécanismes vraisemblablement différents.

Le laboratoire s'intéresse depuis de nombreuses années à la synthèse de produits naturels à partir de composés hydroformylés. Il nous est apparu qu'à la suite de nos travaux préliminaires, qui seront présentés ci-après, nous pourrions nous intéresser à la synthèse d'alcaloïdes bisindoliques naturels et de leurs analogues. Les alcaloïdes possédant la structure de la bisleuconothine A et la melodinine V nous ont semblés prometteurs, car les premiers résultats de bioactivités sont encourageants, et une nécessité d'accéder à de plus grandes quantités de ce matériau pourrait bientôt se révéler nécessaire.

I.5 - Synthèses d'alcaloïdes par réaction en cascade

Etant donné leurs intérêts thérapeutiques et biologiques, la difficulté à se les procurer, mais aussi leurs structures originales et complexes posant un véritable défi intellectuel, il n'est pas surprenant que de nombreux groupes se soient consacrés à mettre au point des synthèses formelles ou totales d'alcaloïdes indoliques naturels. Pour preuve, le nombre de livres et revues parus traitant de ces sujets. Nous allons donc dans cette partie nous contenter de commenter quelques exemples ciblés de stratégies pertinentes par rapport à notre projet, et concentrer notre attention vers les synthèses d'alcaloïdes eburnane et aspidosperma par réaction en cascade.

I.5.1 - Synthèses totales d'alcaloïdes de type aspidosperma par réaction en cascade

En 1999, Corey a décrit la synthèse de l'aspidophytine **II-82** impliquant une séquence Mannich/Mukaiyama (Schéma I-25).⁶⁵ La tryptamine fonctionnalisée **II-79** subit une double condensation avec le dialdéhyde **II-80** pour former un iminium cyclique, lequel va être attaqué par la position C3 de l'indole et former le cycle à 5 chaînons. Ensuite, l'allylsilane réagit sur l'iminium indolique par une réaction de Mukaiyama, pour obtenir le squelette pentacyclique le composé de type aspidosperma **II-81** après réduction en présence de NaBH_3CN . Six étapes permettent ensuite d'accéder à l'aspidophytine.

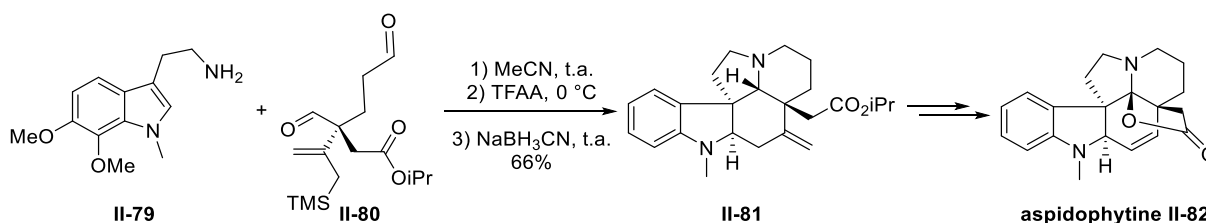


Schéma I-25 : Synthèse totale de l'aspidophytine par Corey

Le groupe de Boger a mis au point une stratégie de synthèse d'alcaloïdes en cascade qui a été appliquée à plusieurs cas.⁶⁶⁻⁷⁰ Dans le Schéma I-26, l'application de cette méthode à la synthèse de la vindorosine **II-86** est représentée.⁶⁷ L'étape clé est ici une séquence Diels-Alder/cycloaddition dipolaire 1,3. La réaction de Diels-Alder prend place entre un 1,3,4-oxadiazole et un diénophile enrichi pour former le bicyclic diazoté. Le dégagement d'azote permet ensuite d'obtenir un dipôle qui subit une cycloaddition dipolaire [3+2]. L'intermédiaire **II-85** formé peut ensuite être transformé en 7 étapes pour obtenir l'alcaloïde **II-86** désiré.

Considérations bibliographiques et objectifs

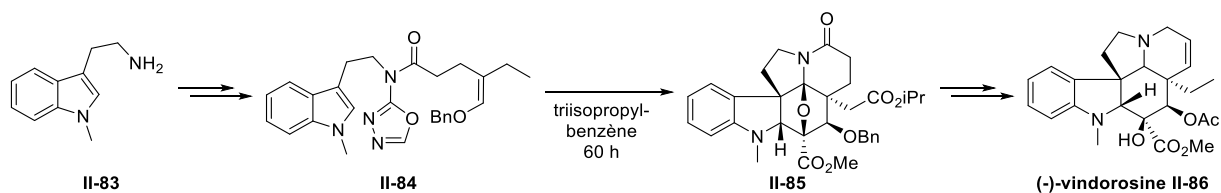


Schéma I-26 : Synthèse de la vindorosine par Boger

Le groupe de Coldham a décrit une synthèse de l'aspidospermidine **II-90** basée sur la formation d'une amine tricyclique par une cascade de cyclisation/cycloaddition (Schéma I-27).⁷¹ La cyclisation procède par la condensation de la glycine sur un aldéhyde **II-88** et une substitution nucléophile. L'ylure d'azométhine ainsi formé réagit *in situ* par une cycloaddition [3+2] entre le dipôle 1,3 de l'ylure et l'alcène dipolarophile. Pour pouvoir effectuer cette cycloaddition de manière efficace avec la glycine plutôt que son ester, il est nécessaire que le dipolarophile soit activé, par exemple par la présence en α d'une sulfone ou d'une cétone, même masquée. Le composé **II-89** issu de la cascade est ensuite converti en aspidospermidine par déprotection suivie d'une synthèse indolique de Fischer.

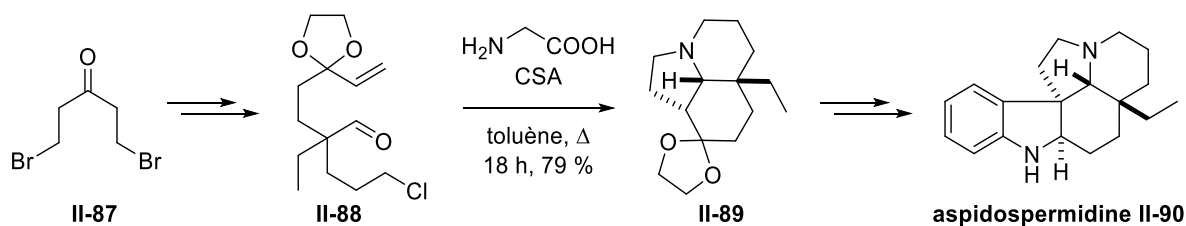


Schéma I-27 : Synthèse de l'aspidospermidine par Coldham

Le même intermédiaire tricyclique **II-89** a été utilisé déprotégé pour accéder à l'aspidospermidine par le groupe de Saito (Schéma I-28).⁷² Dans cette synthèse, la première étape est une réaction en cascade multicomposante double addition de Michael/cyclisation de Claisen entre une cétone **II-91** et deux molécules d'acrylate de *tert*-butyle. La dicétone **II-92** permet d'accéder en 7 étapes à l'intermédiaire tricyclique, lequel subit la réaction de Fischer pour obtenir l'aspidospermidine **II-90**.

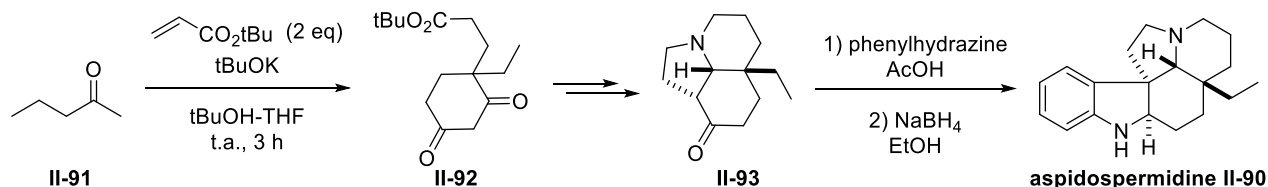


Schéma I-28 : Synthèse de l'aspidospermidine par Saito

Le groupe de Banwell s'est récemment intéressé à la synthèse d'alcaloïdes de type aspidosperma par cyclisation réductive tandem médiée par le cobalt de Raney (Schéma I-29).⁷³ Cette réaction en cascade procède par la réduction du nitrobenzène **II-95** suivie de sa cyclisation *in situ* sur l'énone. Parallèlement, le nitrile subit une cyclisation réductrice.⁷⁴ L'indole formé est en mélange avec son

analogue N-hydroxylé, et une réduction subséquente dans les mêmes conditions permet d'obtenir l'intermédiaire tétracyclique **II-96**, à partir duquel la limaspermidine est obtenue en 5 étapes.

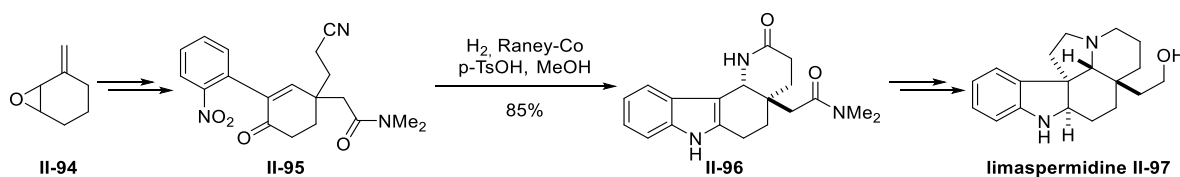


Schéma I-29 : Synthèse de la limaspermidine par Banwell

1.5.2 - Synthèses totales d'alcaloïdes de type eburnane

Etonnamment, le nombre de synthèses d'alcaloïdes de type eburnane est grandement inférieur au nombre de synthèses de produits naturels de la famille aspidosperma. Il existe notamment peu d'exemples de synthèses dans la littérature faisant usage de réactions en cascade. La littérature traitant de la synthèse d'alcaloïde de type eburnane antérieure à 1992 a été résumée dans un chapitre de la série *The Alkaloids* par Lounasmaa et Tolvanen.⁷⁵

On y trouve notamment la synthèse totale de l'eburnamonine **II-101** par Bartlett et Taylor.⁷⁶ La condensation de la tryptamine sur un δ -lactame **II-99** possédant une fonction acide carboxylique permet en une étape d'accéder à l'oxo-Eburnamonine **II-100**, qui par réduction suivie d'une oxydation, mène au composé naturel souhaité racémique (Schéma I-30).

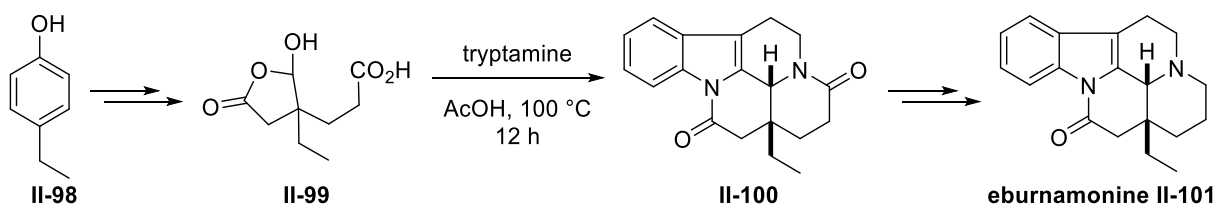


Schéma I-30 : Synthèse de l'eburnamonine par Bartlett et Taylor

Une stratégie similaire a été employée par Kuehne dans laquelle la condensation se fait entre un aldéhyde symétrique (également appelé aldéhyde de Kuhne) contenant deux fonctions ester.⁷⁷ Après l'étape de cascade, la position 16 de l'intermédiaire **II-104** est réduite *via* la formation du thioamide correspondant. Puis la position en α de l'ester est oxydée de manière à effectuer la dernière cyclisation entre l'indole et la cétone formée pour obtenir la vincamine racémique.

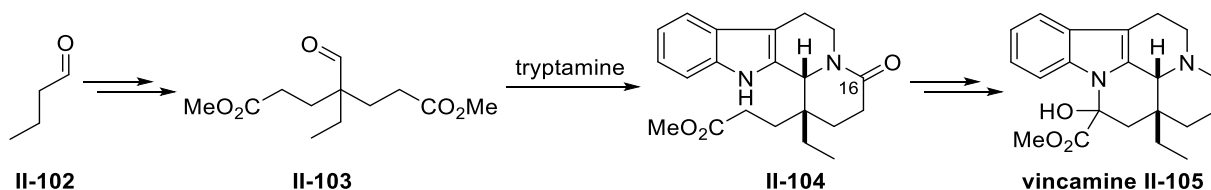


Schéma I-31 : Synthèse de la vincamine par Kuehne

Considérations bibliographiques et objectifs

Plus récemment, Padwa et ses collègues ont développé une réaction en cascade catalysée par des complexes de rhodium (II) donnant accès aux squelettes eburnanes et tacamanes.^{78,79} La cyclisation catalysée par le rhodium donne lieu à la formation d'ylure de carbonyle, lequel réagit ensuite avec l'alcène dans un processus de cycloaddition [3+2] (Schéma I-32). La structure hexacyclique **II-108** possède alors un cycle à 7 chaînons, qui sera par la suite transformé en dicétone et subira une réduction de cycle médiée par une base.

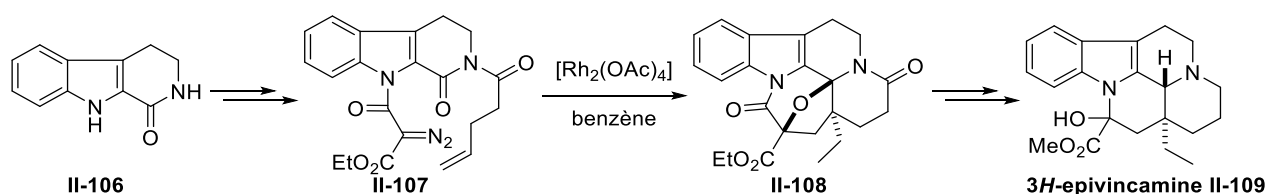


Schéma I-32 : Synthèse de la 3H-epivincamine par Padwa

Très récemment, le groupe de Qin a développé une cascade radicalaire en plusieurs variantes permettant d'accéder rapidement à de nombreux squelettes d'alcaloïdes monoterpéniques.⁸⁰ Cette stratégie bioinspirée prend appui sur la transformation des structures *Corynanthes* en composés de type *Strychnos*, *Iboga* et *Aspidosperma* dans la nature. L'emploi d'un catalyseur d'iridium induit la formation d'un radical azoté qui est piégé par l'énamine. Le radical ainsi formé réagit ensuite stéréosélectivement avec une insaturation attachée au cœur du composé **II-110** par un espaceur. De nombreuses structures tétracycliques fonctionnalisées sont ainsi accessibles stéréosélectivement. Quelques transformations ultérieures permettent d'accéder à des alcaloïdes naturels, comme l'eburnamenine **II-112** (Schéma I-33).

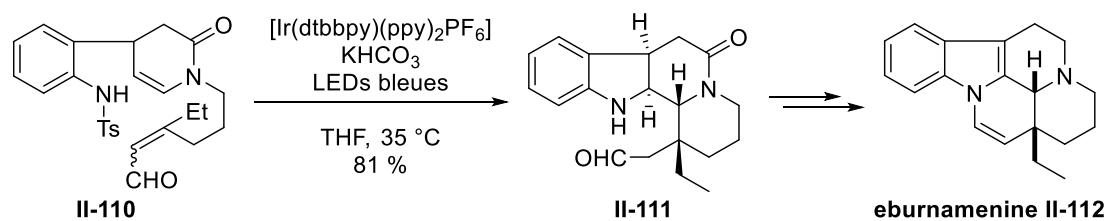


Schéma I-33 : Synthèses d'alcaloïdes par Qin

Dans la suite de ce chapitre, nous allons présenter les travaux antérieurs du laboratoire concernant l'hydroformylation et les synthèses de composés polycycliques aminés par réaction en cascade. Après avoir établi les connaissances disponibles au laboratoire, nous allons définir le projet de cette seconde partie et démontrer comment celui-ci pourra se baser sur les connaissances acquises au cours des projets antérieurs.

I.6 -Travaux antérieurs au laboratoire

Une thématique importante du laboratoire, complémentaire de la recherche de complexité moléculaire, est la mise au point de méthodologies pour la synthèse de composés naturels. Dans les chapitres suivants, nous allons nous intéresser aux stratégies développées pour la synthèse de ceux-ci utilisant la réaction d'hydroformylation.

1.6.1 -Hydroformylation d'oléfines terminales

Dans le laboratoire, et ce depuis le début des années 2000, le laboratoire a appliqué avec succès la réaction d'hydroformylation à la synthèse d'alcoïdes. Ces stratégies reposent sur l'exploitation de la réactivité des aldéhydes formés pour synthétiser en peu d'étapes des composés contenant des motifs structuraux fréquemment rencontrés dans des molécules naturelles. En effet, nous avons vu précédemment que les alcoïdes étaient des composés azotés. Or, l'hydroformylation permettant d'ajouter des fonctions aldéhydes sur des composés fonctionnalisés, des amines peuvent facilement réagir de manière intra- ou intermoléculaires sur celles-ci. De plus, les imines, énamines, iminiums ou hémiaminals formés sont des fonctionnalités réactives, et peuvent donc s'insérer dans des stratégies en cascades ou one-pot.^{21,29,81}

Dans ce but, plusieurs méthodes ont été mises au point, en collaboration avec les groupes de Iwao Ojima, Bernhard Breit, Maurizio Taddei et Dominique Bonnet. Ces réactions tandems et/ou en cascade impliquent les séquences de réactions suivantes :

1. Hydroformylation/cyclisation (cyclohydrocarbonylation)⁸²⁻⁸⁵
2. Cyclohydrocarbonylation/Pictet-Spengler⁸²
3. Cyclohydrocarbonylation/aza-Sakurai-Hosomi/hydroformylation⁸²
4. Hydroformylation/amination réductrice⁸⁶
5. Hydroformylation/réduction/amination^{87,88}
6. Réactions one-pot multicomposantes⁸⁹⁻⁹²

De cette façon, de nombreux squelettes polycycliques ont pu être obtenus (Schéma I-34), ainsi que plusieurs alcoïdes naturels simples possédant des cycles azotés (Schéma I-35).

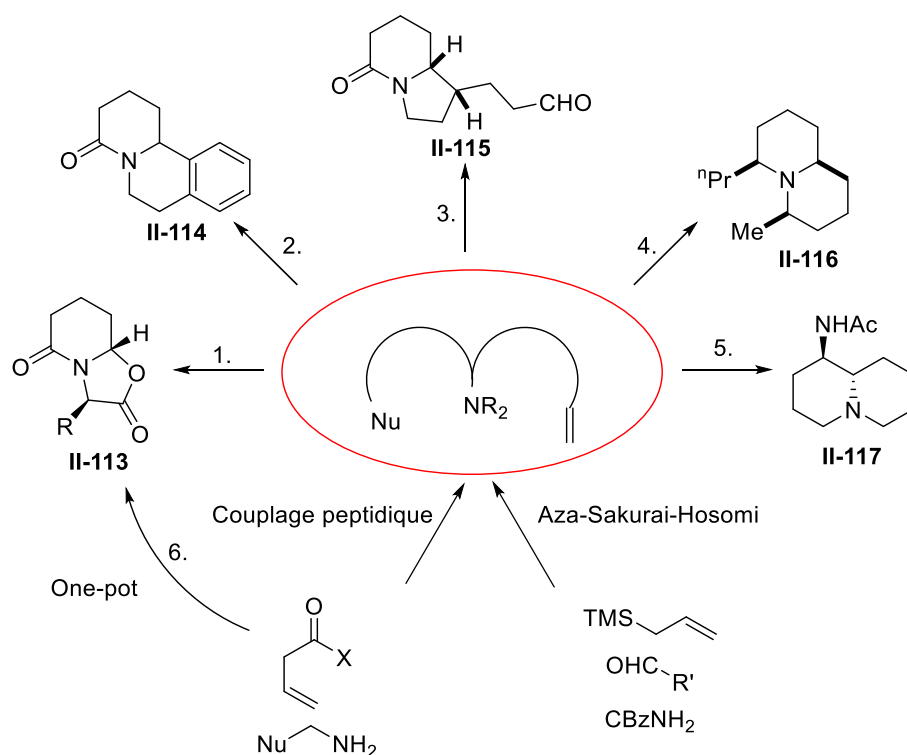


Schéma I-34 : Travaux précédents au laboratoire concernant les réactions en cascade à base d'hydroformylation

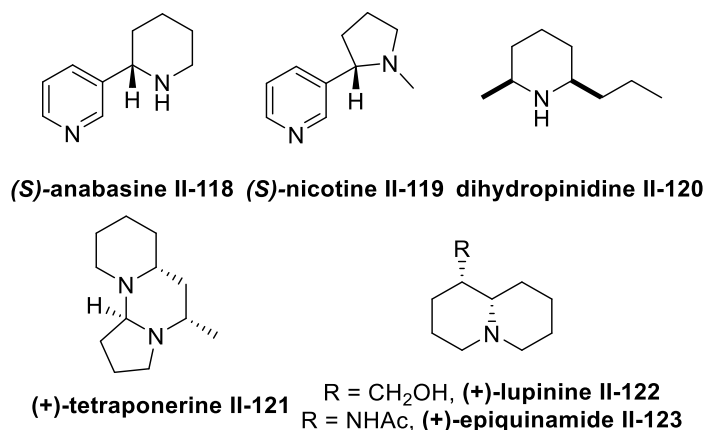


Schéma I-35 : Exemples de produits naturels obtenus au laboratoire par réaction d'hydroformylation

1.6.2 - Synthèse d'alcaloïdes indoliques

A la suite de ces projets, André Mann et ses collègues ont développé une synthèse diastéréosélective de la déséthyleburnamonine, un précurseur direct du vindéburnol.⁹³

Le vindéburnol, ou RU 24722 ou BC 19, est un alcaloïde indolique synthétique dérivé de la vincamine. Il est issu de modifications structurales réalisées autour de la (-)-eburnamine, le composé parent de la famille eburnane. Dans le cas de ce composé, la chaîne carbonée constituant le fragment isoprénoïde est modifié, et la chaîne éthylique n'est plus présente sur le squelette pentacyclique. De plus, il faut

noter que tous les alcoïdes naturels de la famille *Aspidosperma* possèdent une jonction de cycles D/E de configuration *cis*, alors que le vindéburnol possède une jonction de cycle *trans* (Schéma I-36).

Enfin, une autre particularité du vindéburnol est le fait que les deux énantiomères sont biologiquement actifs de manière identique. De fait, il est aisé d'hydrolyser l'hémiaminal en conditions acides ou basiques de manière à épimériser ce centre. Il faut noter que, du fait de l'absence de la chaîne éthyle, la numérotation de Le Men et Taylor n'est plus applicable pour le vindéburnol, et que la position de jonction de cycle est alors numérotée 16, tandis que la position épimérique est numérotée 14.

Le vindéburnol est un vasodilatateur efficace, particulièrement en ce qui concerne la régulation du flux sanguin cérébral, et il a été précédemment commercialisé pour ces effets.⁵⁴ Ses actions sur le cerveau, et notamment son effet neuroprotecteur, font qu'il est actuellement en développement clinique contre la dépression résistante aux traitements classiques.⁹⁴

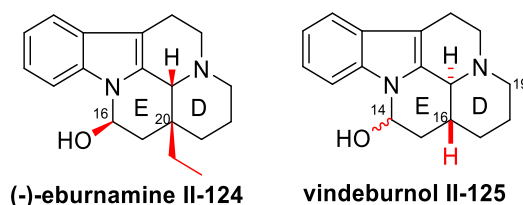


Schéma I-36 : Comparaison de la (-)-eburnamine et du vindéburnol

La synthèse de la déséthyléburnamonine II-130 développée par le laboratoire procédait par la réaction d'un dérivé allylamine de la nicotine II-127 avec le 3-(2-bromoéthyl)indole II-126 (Schéma I-37).⁹³ Le sel II-128 ainsi formé est ensuite réduit en présence de borohydrure de sodium. Ensuite, une réaction en cascade impliquant une isomérisation de l'allylamine II-129 en énamine médiée par une base, une réaction de Pictet-Spengler stéréosélective suivie d'une lactamisation a lieu. Cette stratégie permet d'obtenir avec 42% de rendement global un précurseur direct II-130 du composé attractif vindéburnol.

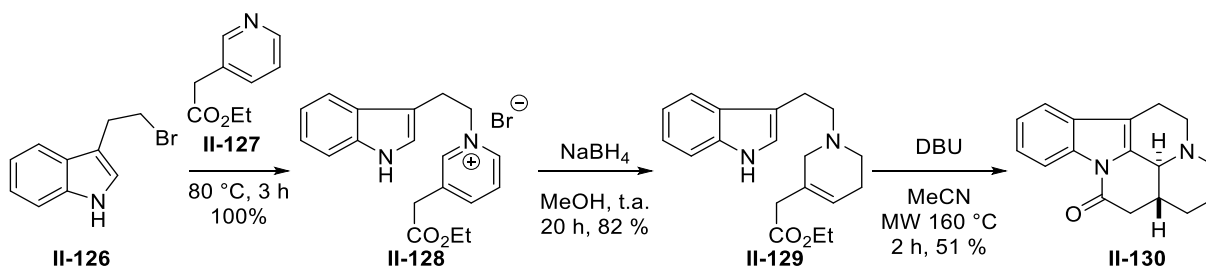


Schéma I-37 : Synthèse d'un précurseur du vindéburnol par Mann

On constate cependant que cette synthèse ne fait pas usage de l'expertise du laboratoire en hydroformylation.

Considérations bibliographiques et objectifs

Dans le cadre du stage de ma première année de master, nous avons décidé de ré-entreprendre une synthèse du vindéburnol en se basant cette fois-ci sur les produits d'hydroformylation. Nous avons pu développer une synthèse en cascade courte et efficace de cette molécule (Schéma I-38).⁹⁵

L'acide dihydromuconique commercial est tout d'abord bis-estérifié. L'oléfine interne symétrique qui en résulte est alors efficacement hydroformylée de manière désymétrisante pour obtenir un aldéhyde non-symétrique. Celui-ci peut ensuite réagir avec la tryptamine, qui joue le rôle de trinuéophile. Dans un premier temps, l'amine primaire va effectuer une réaction de condensation avec l'aldéhyde pour obtenir l'imine correspondante. Celle-ci accomplit ensuite une lactamisation. Cette étape est sujette à une compétition due à la non-symétrie de l'aldéhyde branché, car la cyclisation peut se faire selon un procédé 6-*exo*-trig ou 5-*exo*-trig. Une étude de la régiosélectivité de cette cyclisation a été réalisée avec des amines simples. Avec celles-ci, des ratios 6-*exo*-trig/5-*exo*-trig allant jusqu'à 80/20 avait été obtenus.

Lors de la cyclisation avec la tryptamine, nous avons été satisfaits de constater que la compétition conservait un ratio égal à celui obtenu lors de l'emploi d'amines simples. Les composés tricycliques issus de cette lactamisation **B** et **C** subissent ensuite une réaction de Pictet-Spengler stéréosélective pour accéder aux composés tétracycliques **II-134** et **E**. Le produit obtenu *via* la cyclisation 6-*exo*-trig **E** commence alors à cycliser avec l'azote de l'indole, tandis que celui obtenu par la cyclisation 5-*exo*-trig **II-134** ne peut alors plus réagir dans les conditions réactionnelles, car le cycle formé par la réaction subséquente posséderait 7 chaînons et, en conséquence, sa formation est défavorisée. Néanmoins, pour amener à complétion la réaction, il est nécessaire d'ajouter une quantité catalytique d'un acide de Lewis, afin de faciliter cette dernière lactamisation. Le diamide pentacyclique **II-135** qui résulte de cette réaction en cascade possède la stéréochimie *trans* souhaitée à la jonction de cycles D/E.

Enfin, une réduction sélective au LAH permet d'obtenir le vindéburnol **II-136** et son épimère en position 14 **II-137**. La sélectivité de cette réduction est due au caractère cétonique du carbonyle en position 14 qui découle de l'aromaticité de l'indole. Celui-ci sera alors réduit en hémiaminal prioritairement. Ensuite, le carbonyle amidique en position 19 sera à son tour réduit.

Cette synthèse permet d'obtenir les deux énantiomères actifs **II-136** et **II-137** du vindéburnol en 4 étapes à partir de l'acide dihydromuconique commercial, et ce avec 46% de rendement global. On constate de ce fait que cette méthode est plus efficace que celle développée préalablement au laboratoire, puisque le produit final est le vindéburnol et non son précurseur, et que le rendement global est supérieur malgré cette étape additionnelle.

PARTIE II - Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques

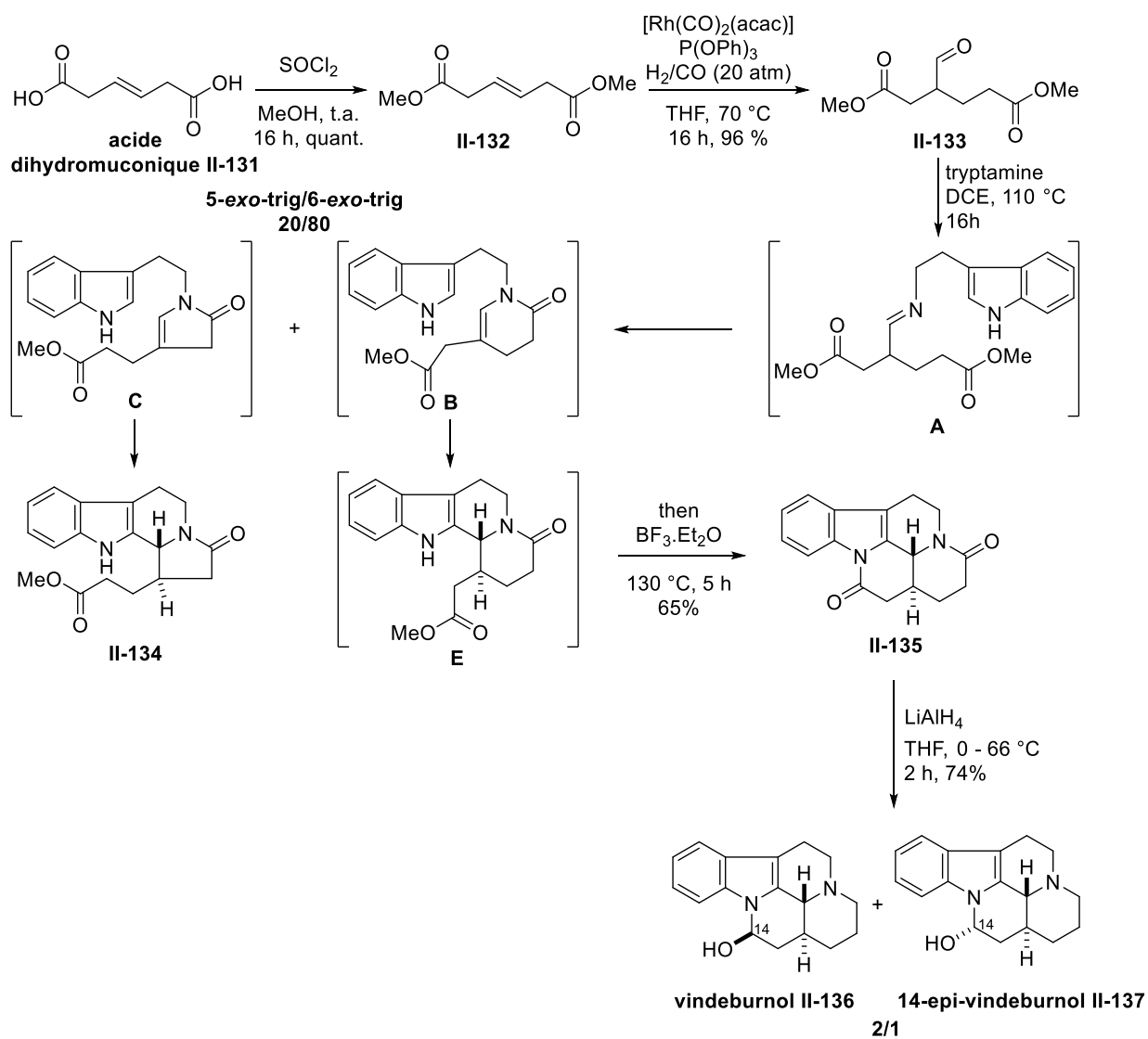


Schéma I-38 : Synthèse du vindéburnol par Girard

1.7 - Objectifs de la thèse : Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques.

Encouragés par l'efficacité de notre synthèse du vindéburnol, nous avons souhaité étendre les capacités de cette méthodologie et l'appliquer à la synthèse d'alcaloïdes plus complexes, et plus particulièrement à la synthèse d'alcaloïde hétérobisindoliques.

Le vindéburnol possède une structure proche des alcaloïdes de la famille *Aspidosperma* (Schéma I-39). Or, celui-ci a été obtenu par réaction entre la tryptamine et une chaîne carbonée formant la base de la structure terpénique de ces alcaloïdes. Nous avons donc imaginé qu'une stratégie similaire pourrait être appliquée aux autres alcaloïdes de la famille *Aspidosperma*, et notamment aux composés de sous-familles aspidosperma et eburnane. Nous avons donc défini 3 objectifs principaux lors de ce projet :

- Explorer cette méthode pour la synthèse de composés de type eburnane
- Explorer cette méthode pour la synthèse de composés de type aspidosperma
- Coupler les structures obtenues pour accéder à des alcaloïdes hétérobisindoliques eburnane-aspidosperma

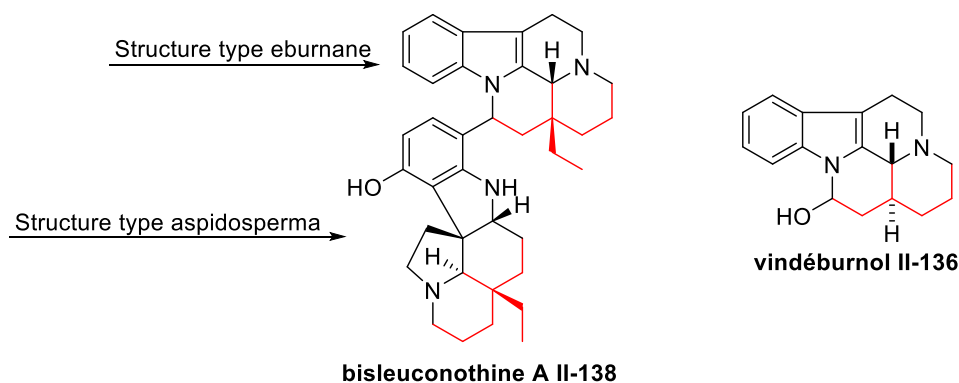


Schéma I-39 : Structures d'un alcaloïde eburnane-aspidosperma et du vindéburnol

En premier lieu, nous avons naturellement décidé de nous intéresser à l'analogue le plus proche du vindéburnol, l'eburnamine. Néanmoins, nous avons supposé que si nous étions capables d'employer cette approche pour la synthèse de l'eburnamine, nous serions capables d'accéder à une grande partie des alcaloïdes de la famille eburnane avec des modifications mineures.

La stratégie que nous avons envisagée était de faire usage du diamide pentacyclique, précurseur du vindéburnol dans notre synthèse. Nous avons souhaité le modifier afin de pouvoir ajouter une chaîne en position 16 telle qu'un groupement éthyle. Pour cela, deux stratégies se sont offertes à nous : une voie par addition nucléophile (A) et une par addition électrophile (B) (Schéma I-40).

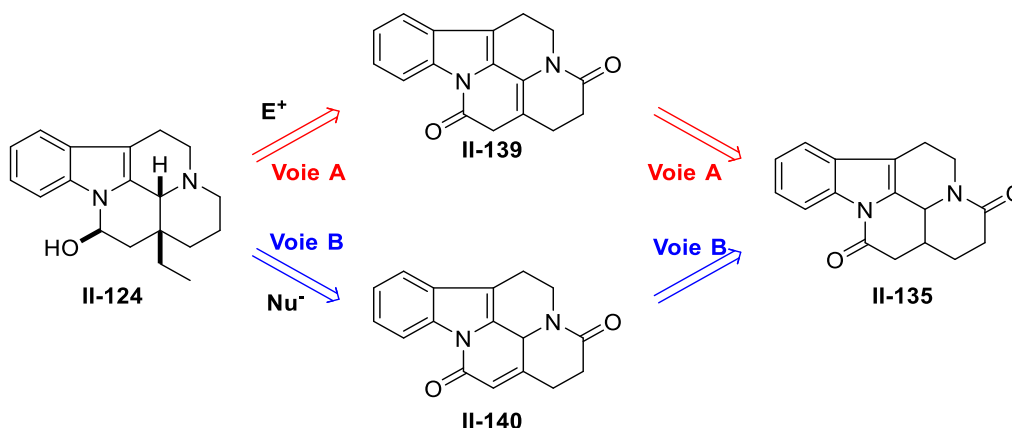


Schéma I-40 : Stratégies envisagées pour la synthèse de dérivés de la famille eburnane

Dans un second temps, l'aldéhyde II-133 pourrait nous servir de base pour l'élaboration de ces composés. Pour ce faire, nous avons envisagé que notre substrat pourrait réagir avec un dérivé acrylique de la tryptamine II-141/II-142 préalablement synthétisé, de manière à obtenir un intermédiaire possédant dans sa structure à la fois un diène et un diénophile, capables d'effectuer une réaction de Diels-Alder (Schéma I-41). Un précédent dans la littérature nous a conforté dans cette voie.

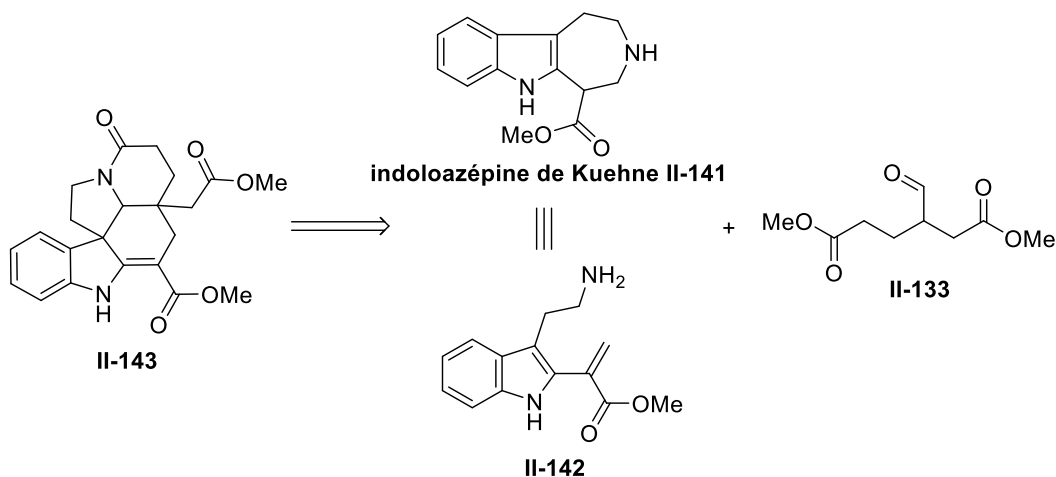


Schéma I-41 : Stratégie envisagée pour la synthèse de dérivés du type aspidosperma

Un fois les structures de type eburnane et aspidosperma obtenues, nous avons imaginé de les coupler de manière à obtenir une série d'alcaloïdes hétérobisindoliques (Schéma I-42). Du fait de leur activité biologique attractive et du peu de synthèses décrites dans la littérature, nous avons décidé de nous intéresser de manière plus spécifique aux alcaloïdes bisindoliques joints entre les positions 16 et 12', comme les mekongenines, et la bisleuconothine A. Au travers d'une synthèse de dérivés synthétiques et naturels des alcaloïdes aspidosperma et eburnane, il devrait être possible d'accéder à une large bibliothèque d'alcaloïdes hétérobisindoliques.

Considérations bibliographiques et objectifs

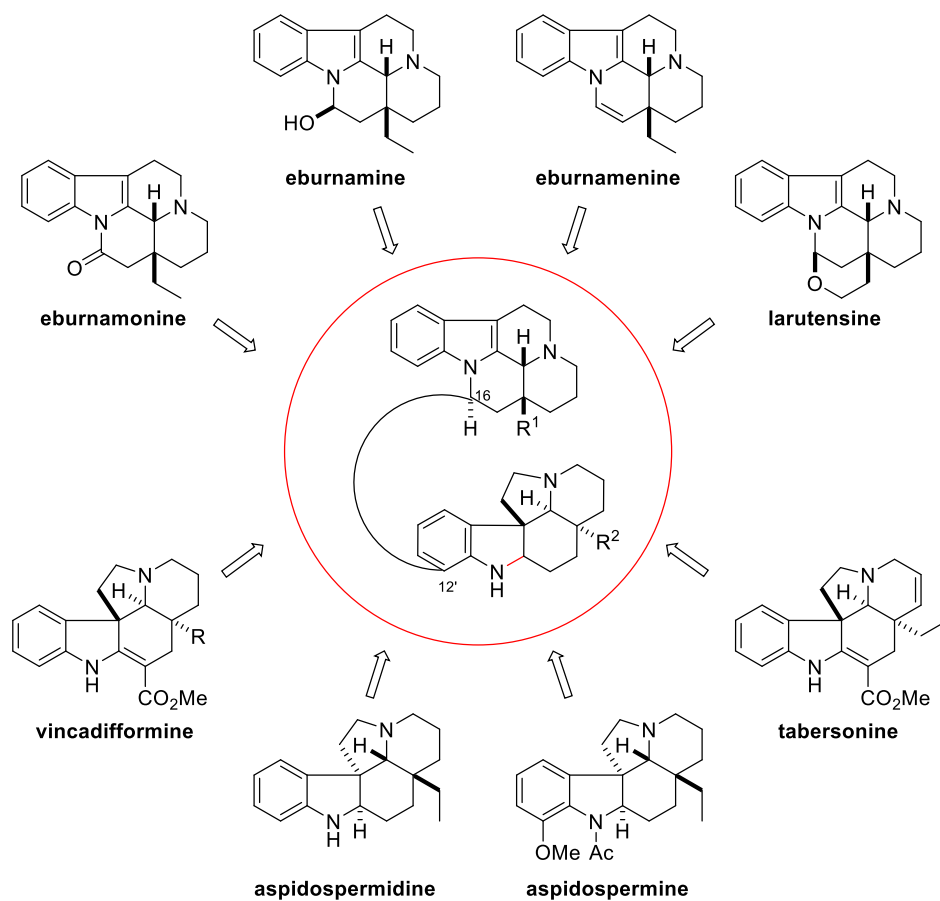


Schéma I-42 : Couplage envisagé des alcaloïdes eburnane et aspidoferma pour obtenir des alcaloïdes hétérobisindoliques

Bibliographie

- 1 B. Cornils, W. A. Herrmann, M. Rasch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 2144.
- 2 R. P. J. Bronger, P. C. J. Kamer, D. Vogt, in *Sci. Synth. C-1 Build. Blocks Org. Synth. 1*, **2014**.
- 3 P. W. N. M. van Leeuwen, C. Claver, in *Catal. by Met. Complexes Vol. 22*, **2002**.
- 4 R. L. Pruett, J. A. Smith, *J. Org. Chem.* **1969**, *16*, 1967.
- 5 H. Siegel, W. Himmele, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 182.
- 6 D. Evans, J. A. Osborn, G. Wilkinson, *Inorg. Phys. Theor.* **1968**, 3133.
- 7 J. F. Young, J. A. Osborn, F. H. Jardine, G. Wilkinson, *Chem. Commun.* **1965**, 131.
- 8 P. Pino, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *200*, 223.
- 9 D. L. Thorn, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2079.
- 10 T. Jongsma, G. Challa, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *421*, 121.
- 11 P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, P. W. N. M. van Leeuwen, in *Mech. Homog. Catal. A Spectrosc. Approach*, **2005**.
- 12 "Les douze principes de la chimie verte | Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture," can be found under <http://www.unesco.org/new/fr/natural-sciences/science-technology/basic-sciences/chemistry/green-chemistry-for-life/twelve-principles-of-green-chemistry/>, **n.d.**
- 13 B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471.
- 14 R. Franke, D. Selent, A. Börner, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5675.
- 15 R. Tudor, M. Ashley, *Platin. Met. Rev.* **2007**, *51*, 116.
- 16 P. H. Dixneuf, V. Cadierno, *Metal-Catalyzed Reactions in Water*, **2013**.
- 17 Unesco, *Sci. Fondam. Sci. l'ingénieur* **2016**, 11.
- 18 J. G. de Vries, in *Sci. Synth. C-1 Build. Blocks Org. Synth. 1*, **2014**.
- 19 "Browse Data Collections | Quandl," can be found under <https://www.quandl.com/collections/markets/palladium>, **n.d.**
- 20 "Cobalt Prices and Cobalt Price Charts - InvestmentMine," can be found under

<http://www.infomine.com/investment/metal-prices/cobalt/>, n.d.

- 21 P. Eilbracht, L. Bärfacker, C. Buss, C. Hollmann, B. E. Kitsos-Rzychon, C. L. Kranemann, T. Rische, R. Roggenbuck, A. Schmidt, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3329.
- 22 I. Ojima, M. Tzamarioudaki, M. Eguchi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7078.
- 23 E. M. Campi, W. R. Jackson, Y. Nilsson, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1093.
- 24 B. Breit, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5163.
- 25 B. P. Bondžić, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2015**, *408*, 310.
- 26 P. Sun, C. Sun, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4337.
- 27 K. M. Laemmerhold, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2367.
- 28 W. H. Chiou, C. L. Kao, J. C. Tsai, Y. M. Chang, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8232.
- 29 P. Gehrtz, V. Hirschbeck, B. Ciszek, I. Fleischer, *Synthesis (Stuttg.)* **2016**, *48*, 1573.
- 30 N. Sakai, K. Nozaki, H. Takaya, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 395.
- 31 R. Chansarkar, K. Mukhopadhyay, A. A. Kelkar, R. V. Chaudhari, *Catal. Today* **2003**, *79–80*, 51.
- 32 H. H. Y. Ünveren, R. Schomäcker, *Catal. Letters* **2005**, *102*, 83.
- 33 W. Himmele, W. W. Aquila, *US Patent No. 3661980*, **1972**.
- 34 P. Fitton, H. Moffet, *US Patent No. 4124619*, **1978**.
- 35 K. A. Schnapp, R. M. Wilson, R. K. Merwin, R. Ranganathan, D. L. Moats, T. T. Conrad, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4028.
- 36 C. Bournaud, T. Lecourt, L. Micouin, C. Méliet, F. Agbossou-Niedercorn, *European J. Org. Chem.* **2008**, 2298.
- 37 W. M. Sherrill, M. Rubin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13804.
- 38 C. You, B. Wei, X. Li, Y. Yang, Y. Liu, H. Lv, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6511.
- 39 R. Roggenbuck, A. Schmidt, P. Eilbracht, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2002.
- 40 B. Breit, D. Breuninger, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10244.
- 41 B. Breit, D. Breuninger, *European J. Org. Chem.* **2005**, 3930.
- 42 B. Breit, A. Bigot, *Chem. Commun.* **2008**, 6498.

- 43 A. Bigot, D. Breuninger, B. Breit, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5321.
- 44 S. W. (S. W. Pelletier, *Alkaloids, Chemical and Biological Perspectives*, Wiley, **1983**.
- 45 M. F. Roberts, M. Wink, *Alkaloids : Biochemistry, Ecology, and Medicinal Applications*, Springer US, **1998**.
- 46 S. E. O'Connor, J. J. Maresh, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 532.
- 47 W. C. Evans, D. Evans, G. E. Trease, *Trease and Evans Pharmacognosy*, Saunders/Elsevier, **2009**.
- 48 J. Buckingham, K. H. Baggaley, A. D. Roberts, L. F. Szabo, *Dictionary of Alkaloids 2nd Edition*, **2010**.
- 49 J. E. Saxton, in *Chem. Heterocycl. Compd. a Ser. Monogr.*, **1983**.
- 50 G. A. Cordell, T. Choi, in *Photochem. Pharmacogn.*, **1981**.
- 51 B. Danieli, G. Palmisano, in *Alkaloids Vol. 27*, **1986**.
- 52 S. K. Wong, Y. Y. Lim, E. W. C. Chan, *Pharmacogn. Commun.* **2013**, *3*, 2.
- 53 J. Le Men, W. I. Taylor, *Experientia* **1965**, *21*, 508.
- 54 Á. Vas, B. Gulyás, *Med. Res. Rev.* **2005**, *25*, 737.
- 55 Y.-M. Choo, T.-S. Kam, in *Alkaloids Vol. 63*, **2006**.
- 56 M. Kitajima, H. Takayama, in *Alkaloids Chem. Biol.*, Elsevier Ltd, **2016**.
- 57 B. Zhang, J. Lu, M. Bao, X. Zhong, L. Ni, J. Wu, X. Cai, *Phytochemistry* **2018**, *152*, 125.
- 58 C. Nge, K. Sim, S. Lim, N. F. Thomas, Y. Low, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 2709.
- 59 F. Orosz, I. Horváth, J. Ovádi, *Mini-reviews Med. Chem.* **2006**, *6*, 1145.
- 60 F. Hua, S. Shang, Z. Hu, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2017**, *6020*, 1.
- 61 Y. Liu, G. G. Yue, J. K. Lee, T. Feng, Y. Zhao, Y. Li, C. B. Lau, X. Luo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 4895.
- 62 Y. Hirasawa, T. Shoji, T. Arai, A. E. Nugroho, J. Deguchi, T. Hosoya, N. Uchiyama, Y. Goda, K. Awang, A. H. A. Hadi, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2021.
- 63 L. Kong, T. Feng, Y. Wang, X. Li, Z. Ye, T. An, C. Qing, X. Luo, Y. Li, *Oncotarget* **2016**, *7*, 10203.
- 64 C. P. Wong, A. Seki, K. Horiguchi, T. Shoji, T. Arai, A. E. Nugroho, Y. Hirasawa, F. Sato, T. Kaneda,

- H. Morita, *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 1656.
- 65 F. He, Y. Bo, J. D. Altom, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6771.
- 66 J. Xie, A. L. Wolfe, D. L. Boger, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 868.
- 67 G. I. Elliott, J. Velcicky, H. Ishikawa, Y. Li, D. L. Boger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 620.
- 68 D. Kato, Y. Sasaki, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3685.
- 69 J. P. Lajiness, W. Jiang, D. L. Boger, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2078.
- 70 J. E. Sears, T. J. Barker, D. L. Boger, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5460.
- 71 I. Coldham, A. J. M. Burrell, L. E. White, H. Adams, N. Oram, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6159.
- 72 T. Ishikawa, K. Kudo, K. Kuroyabu, S. Uchida, T. Kudoh, S. Saito, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7498.
- 73 S. H. Tan, M. G. Banwell, A. C. Willis, T. A. Reekie, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5621.
- 74 J. M. Janey, C. J. Orella, E. Njolito, J. M. Baxter, J. D. Rosen, M. Palucki, R. R. Sidler, W. Li, J. J. Kowal, I. W. Davies, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3212.
- 75 M. Lounasmaa, A. Tolvanen, in *Alkaloids Vol. 42*, **1992**.
- 76 M. F. Bartlett, W. I. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5941.
- 77 M. E. Kuehne, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 2946.
- 78 D. B. England, A. Padwa, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2795.
- 79 D. B. England, A. Padwa, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3249.
- 80 X. Wang, D. Xia, X. Wang, D. Xia, W. Qin, R. Zhou, X. Zhou, Q. Zhou, *Chem 2* **2017**, *2*, 803.
- 81 N. Girard, in *Strateg. Tactics Org. Synth.*, **2015**.
- 82 E. Airiau, T. Spangenberg, N. Girard, A. Schoenfelder, J. Salvadori, M. Taddei, A. Mann, *Chem. - A Eur. J.* **2008**, *14*, 10938.
- 83 E. Airiau, C. Chemin, N. Girard, G. Lonzi, A. Mann, E. Petricci, J. Salvadori, M. Taddei, *Synthesis (Stuttg)*. **2010**, *17*, 2901.
- 84 P. Regenass, J.-F. Margathe, A. Mann, J. Suffert, M. Hibert, N. Girard, D. Bonnet, *Chem. Commun.* **2014**, 3.

- 85 W. H. Chiou, A. Schoenfelder, L. Sun, A. Mann, I. Ojima, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9418.
- 86 E. Airiau, N. Girard, M. Pizzeti, J. Salvadori, M. Taddei, A. Mann, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8670.
- 87 E. Airiau, T. Spangenberg, N. Girard, B. Breit, A. Mann, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 528.
- 88 T. Spangenberg, B. Breit, A. Mann, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 261.
- 89 M. Taddei, J. Salvadori, E. Airiau, N. Girard, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3749.
- 90 G. Arena, N. Zill, J. Salvadori, N. Girard, M. Taddei, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2294.
- 91 E. Airiau, N. Girard, A. Mann, J. Salvadori, M. Taddei, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5314.
- 92 E. Cini, E. Airiau, N. Girard, A. Mann, J. Salvadori, *Synlett* **2011**, *2*, 199.
- 93 L. Jung-Deyon, B. Giethlen, A. Mann, *European J. Org. Chem.* **2011**, 6409.
- 94 P. E. Polak, S. Kalinin, D. Braun, A. Sharp, S. X. Lian, D. L. Feinstein, *J. Neurochem.* **2012**, *121*, 206.
- 95 L. Salacz, C. Charpentier, J. Suffert, N. Girard, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2257.

CHAPITRE II APPLICATION DE L'HYDROFORMYLATION DESYMETRISANTE A LA SYNTHÈSE TOTALE D'ALCALOÏDES HETEROBISINDOLIQUES

Ce chapitre est consacré à la mise au point d'une synthèse totale d'alcaloïdes des sous-familles eburnane et aspidosperma au moyen d'hydroformylation désymétrisante d'oléfines internes et de réaction en cascade. Dans une première partie, les différentes stratégies envisagées pour la synthèse d'alcaloïdes eburnane seront présentées et les résultats commentés. Les mesures prises pour contourner les obstacles seront explicitées. Dans un second temps, les résultats de nos recherches sur la synthèse des molécules de type aspidosperma seront exposés.

II.1 -Synthèse des composés de type eburnane : 1^{ère} Stratégie

Ayant en main l'expertise issue de la synthèse du vindéburnol à partir de l'hydroformylation désymétrisante de diesters dérivés de l'acide dihydromuconique, nous nous sommes, dans un premier temps, intéressés à la synthèse des dérivés de type eburnane selon la stratégie présentée dans les objectifs de la thèse. En effet, nous avons souhaité tirer parti de l'intermédiaire diamide **II-135** de la synthèse du vindéburnol **II-136** déjà décrite au laboratoire (Schéma II-1).

Nous avons donc imaginé que le dérivé de l'éburnamine **II-124** pourrait être accessible à partir de l'énamide **II-139** ou l'énone **II-140** (Schéma II-1). L'énamide **II-139** pourrait effectuer une alkylation sur un halogénure de manière à insérer la chaîne souhaitée. Néanmoins, les exemples d'alkylation nucléophile par des énammides, et *a fortiori* cycliques, sont rares. En cas d'échec, nous avons également imaginé qu'une attaque nucléophile en 1,4 sur le composé **II-140** permettrait d'obtenir le composé souhaité.

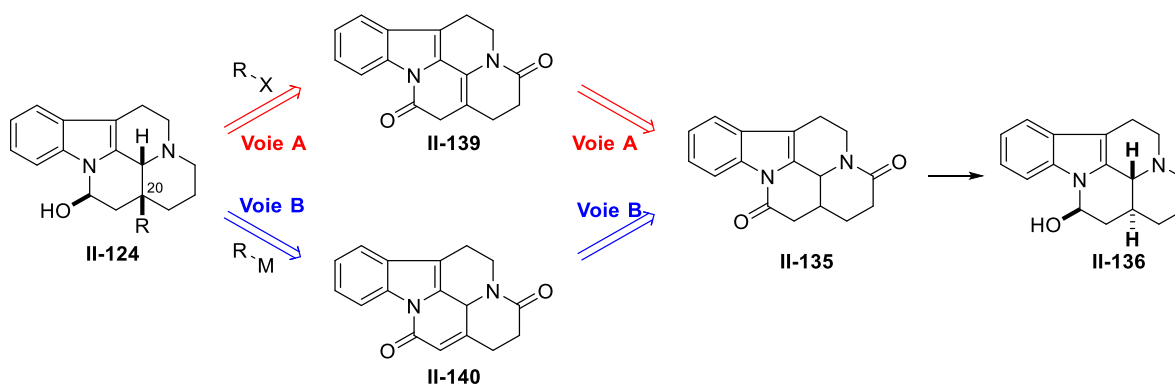


Schéma II-1 : Rétrosynthèse de l'éburnamine **II-124** à partir du diamide **II-135**, intermédiaire de la synthèse du vindéburnol

Cette approche possède plusieurs avantages :

- une méthode de diversification tardive signifie qu'un moins grand nombre de synthèses doivent être optimisées avec des substrats différents
- un des points de divergence des composés de type eburnane naturels est la chaîne placée en position 20, ce qui signifie qu'en variant un seul réactif, il est possible d'accéder à plusieurs alcaloïdes naturels de cette famille

II.1.1 -Exploration de la voie A : Synthèse de l'énamide II-139

La synthèse du diamide **II-135** de départ utilisé pour les voies A et B a été faite selon la méthode que nous avons antérieurement mise au point au laboratoire.¹

II.1.1.1 -Utilisation de NBS

Le diamide **II-135** a été utilisé pour tenter d'obtenir l'énamide **II-139**. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'emploi du N-bromosuccinimide pour faire cette oxydation (Schéma II-2). Le brome électrophile est attaqué par la position C3 de l'indole (position 7). Le doublet de l'iminium formé est ensuite relocalisé sur l'azote par déprotonation en position 3. L'assistance du doublet de l'azote en position 4 permet ensuite d'éliminer le bromure. Enfin, la déprotonation en position 16 permet de d'obtenir l'énamide **II-139** souhaitée.

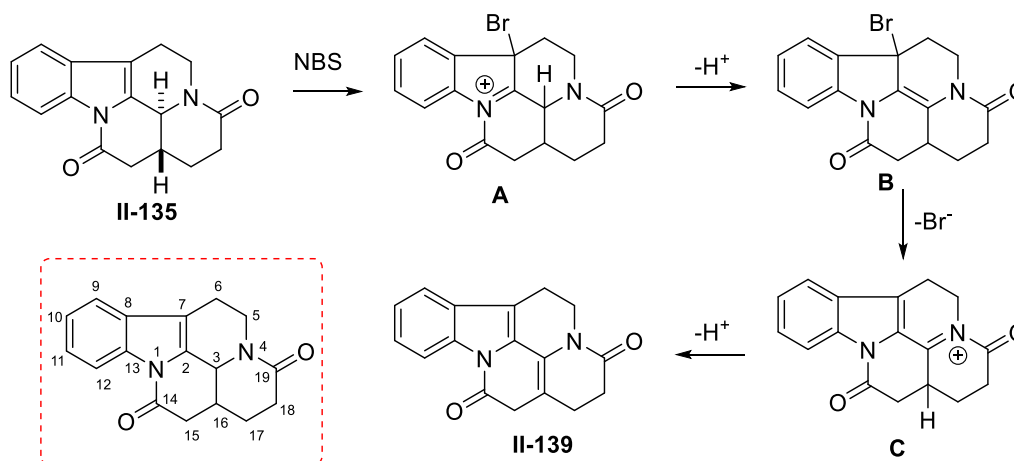


Schéma II-2: Mécanisme proposé pour l'obtention de l'énamine II-139 avec du NBS

Bien que l'emploi de méthanol puisse être problématique à cause de sa nucléophilie, nous avons constaté qu'il était nécessaire de l'employer comme co-solvant pour solubiliser le diamide **II-135** (Tableau II-1). Un premier essai avec un équivalent de NBS sur un court temps de réaction dans un mélange 1/1 THF/MeOH ne nous a donné qu'un mélange complexe (entrée 1). En augmentant la proportion de méthanol et le temps de réaction, un produit **II-144** a été obtenu avec 18% de

PARTIE II - Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcoïdes hétérobisindoliques

rendement. Sa structure a pu être déterminée par RMN (entrée 2). 30% de produit de départ ont également pu être récupérés. Nous avons voulu réitérer la réaction, mais ne constatant plus d'évolution sur CCM après 7 h à température ambiante, nous avons chauffé pendant la nuit tout en rajoutant un équivalent de NBS. Nous avons pu isoler 20% d'un mélange contenant le composé **II-144**, et la proportion de substrat isolé était légèrement plus basse. De nombreux autres produits ont été séparés dans des fractions de mélanges inexploitable (entrée 3).

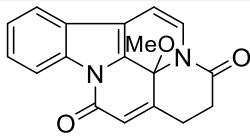
Entrée	Conditions	Produits
1	II-135 (1 eq), NBS (1.1 eq), THF/MeOH 1/1, 0 °C – t.a., 1 h	Mélange complexe
2	II-135 (1 eq), NBS (1.1 eq), THF/MeOH 1/3, 0 °C – t.a., 23 h	 II-144 18% + II-135 30%
3	II-135 (1 eq), NBS (2.2 eq), THF/MeOH 1/3, 0 – 50 °C, 23 h	II-144 < 20% en mélange + II-145 17%

Tableau II-1 : Essais de synthèse de l'énamine **2** par utilisation de NBS

Nous avons proposé un mécanisme pour la formation du composé **II-144** à partir du substrat **II-135** et en passant par la formation intermédiaire du composé **II-139** (Schéma II-3). Ce mécanisme semble indiquer que l'énamine désirée est réactive dans le milieu. La formation de ce composé nécessite 3 équivalents de NBS à partir du diamide **II-135**. L'énamide **II-139** subit la formation d'un pont bromonium suivie de son ouverture par le doublet de l'azote. La déprotonation en α de l'indole permet d'obtenir le diénamide **B**, qui par élimination d'acide bromhydrique reforme les fragments énamine et indole. La formation d'un nouveau pont bromonium sur **C** et l'attaque de l'iminium formé par le méthanol mène à **D**, qui par une seconde élimination d'acide bromhydrique permet d'obtenir le produit **II-144**. Un mécanisme tel que celui-ci expliquerait les résultats constatés, et notamment la faible quantité de composé **II-144** formé et la récupération du substrat due au défaut de NBS dans la réaction.

Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques

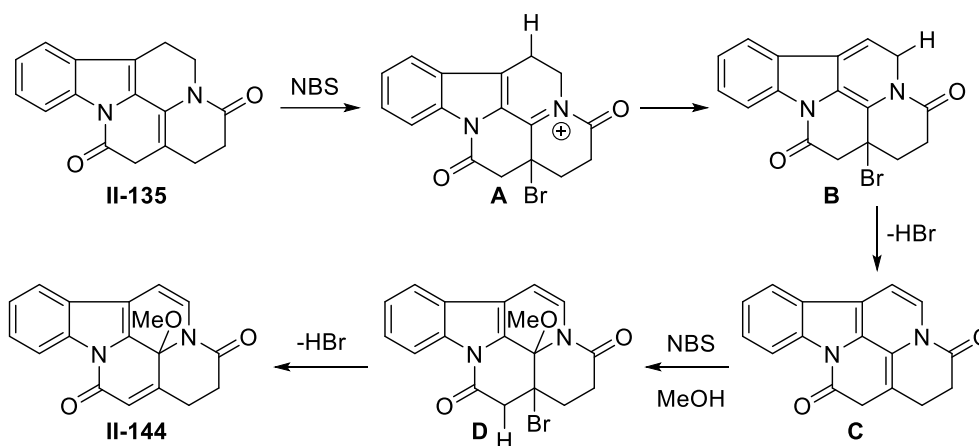


Schéma II-3 : Mécanisme proposé pour la formation du composé II-144

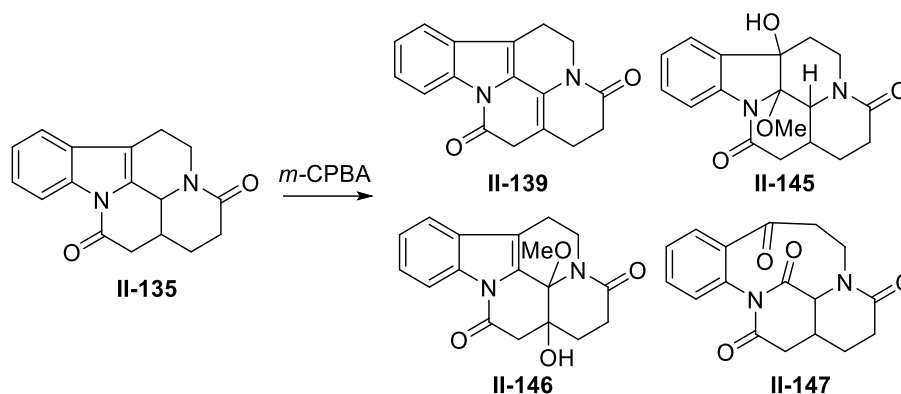
Puisque la formation du composé **II-139** dans le milieu n'a pas été constatée, nous avons décidé de substituer le NBS pour une espèce époxydante.

II.1.1.2 -Utilisation du *m*-CPBA

Nous nous sommes intéressés à l'emploi de *m*-CPBA qui substituerait les ponts bromoniums du mécanisme précédent par la formation d'époxydes. Ainsi, par un mécanisme similaire, cette espèce serait capable de nous faire accéder à l'énamide **II-139** souhaité (Tableau II-2).

Un premier essai à basse température n'a pas montré de transformation (entrée 1), de même que pendant 7 heures à température ambiante suivies d'une nuit à 40 °C (entrée 2). Au reflux du méthanol pendant une nuit, nous avons observé la formation d'un nouveau produit, qui s'est avéré être le produit **II-145**, issu de l'époxydation suivie de son ouverture régiosélective par le méthanol (entrée 3). Afin d'accélérer cette réaction, nous l'avons conduite en tube scellé à 90 °C, mais un mélange complexe, probablement composé de dégradation, a été obtenu (entrée 4). Ne constatant plus d'évolution sur CCM après quelques heures, nous en avons déduit que notre *m*-CPBA devait être pollué par de l'acide benzoïque. Nous avons donc procédé à des ajouts successifs sur 7 heures, d'environ un équivalent par heure (entrée 5). Le suivi par CCM semblait indiquer que la réaction se faisait rapidement après l'ajout du réactif, mais en faible quantité. Cet essai nous a permis d'obtenir 56% du composé **II-145**, ainsi qu'un nouveau composé **II-147**. Le mécanisme de formation de ce dernier et du composé **II-145** sont explicités dans le Schéma II-4.

PARTIE II - Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcoïdes hétérobisindoliques



Entrée	Conditions	Produits
1	II-135 (1 eq), <i>m</i> -CPBA (1.4 eq), MeOH, -15 - 0 °C, 2 h	II-135
2	II-135 (1 eq), <i>m</i> -CPBA (1.4 eq), MeOH, 0 - 40 °C, 23 h	II-135
3	II-135 (1 eq), <i>m</i> -CPBA (1.4 eq), MeOH, 20 - 65 °C, 20 h	II-135 + II-145 (27%)
4	II-135 (1 eq), <i>m</i> -CPBA (1.4 eq), MeOH, 90 °C, 20 h	Dégradation
5	II-135 (1eq), <i>m</i> -CPBA (6.05 eq*), MeOH, t.a., 23 h	II-135 + II-145 (56%) + II-146 (10%)
6	II-135 (1 eq), <i>m</i> -CPBA (6.25 eq*), MeOH, t.a., 7 h	II-135 (47%) + II-146 (14%) + II-147
7	II-135 (1 eq), <i>m</i> -CPBA (6 eq), MeOH, t.a., 7 h	II-135 + II-145 (56%) + II-146 (15%) + II-147
8	II-145 (1eq), TFA/MeOH 1/5	II-139 (17%)
9	1) II-135 (1 eq), <i>m</i> -CPBA (6.6 eq*), MeOH, t.a., 7 h 2) TFA/DCM 1/5, t.a., 30 min	II-139 (21%)
10	1) II-135 (1 eq), <i>m</i> -CPBA (6.6 eq), MeOH, t.a., 16 h <i>m</i> -CPBA (3.3 eq), 7 h, <i>m</i> -CPBA (3.3 eq), 48 h 2) TFA/DCM 1/5, t.a., 1 h	II-139 (65 %)
11	1) II-135 (1 eq), <i>m</i> -CPBA (6 eq), MeOH, t.a., 16 h 2) TFA/DCM 1/5, t.a., 1 h	II-147
12	1) II-135 (1 eq), <i>m</i> -CPBA (8.8 eq), HFIP, t.a., 16 h 2) TFA/DCM 1/5, t.a., 30 min	II-147
13	1) II-135 (1 eq), <i>m</i> -CPBA (8.8 eq), CF ₃ CH ₂ OH, t.a., 16 h 2) TFA/DCM 1/5, t.a., 30 min	II-147

Rendements isolés entre parenthèses * *m*-CPBA ajouté par fractions d'1 eq toutes les heures

Tableau II-2 : Emploi du *m*-CPBA pour l'obtention de l'énamide II-139

Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques

Dans le cadre de ce mécanisme, nous avons postulé que le produit **II-139** désiré servait d'intermédiaire entre **II-145** et **II-146**, et que ce dernier était issu de l'époxydation de l'énamide. Afin d'éviter cette seconde époxydation, nous avons réduit le temps de réaction à 7 h (entrée 6). Sans surprise, tout le substrat n'était pas consommé dans ce cas. Par contre, de manière plus surprenante, une quantité légèrement supérieure du produit **II-146** est alors obtenue. De plus, un composé de suroxydation a également pu être détecté. Très semblable au diamide **II-135**, nous avons d'abord supposé qu'il s'agissait d'une épimérisation menant à la structure possédant une jonction de cycle *cis*. Néanmoins, une analyse plus poussée a permis de déterminer qu'il s'agissait du composé **II-147** obtenu par coupure oxydante de l'indole. Un résultat semblable a été obtenu lorsque les 6 équivalents de réactif étaient ajoutés en une seule fois (entrée 7).

Nous avons supposé que le produit **II-145** pouvait subir une élimination en conditions acides pour accéder au composé **II-139**, et une expérience de contrôle a confirmé cette hypothèse (entrée 8). Cette expérience permet donc de confirmer le mécanisme de formation de **II-139** proposé dans le Schéma II-4. Il nous a donc paru intéressant de s'affranchir de l'étape de purification afin d'augmenter le rendement, mais l'amélioration s'est montrée très modeste (entrée 9). Cette réaction a ensuite été refaite en ajoutant du *m*-CPBA lorsque la réaction semblait ne plus avancer par un suivi sur CCM (entrée 10). Dans ce cas, nous avons pu obtenir 65% de rendement de **II-139**, mais plus de 13 équivalents de réactifs ont été nécessaires à l'obtention de ce résultat. La même réaction effectuée avec un ajout direct de la quantité de *m*-CPBA nécessaire a produit uniquement le composé de suroxydation **II-147**, de même que les essais réalisés dans d'autres solvants polaires protiques (entrées 10-12). Il semble donc que le diamide peut être obtenu par cette voie, avec des rendements acceptables. Néanmoins, les ajouts consécutifs de petites portions de réactif jusqu'à complétion de la réaction semblent nécessaires. Dans ces conditions, il est difficile de développer une méthode descriptible et reproductible pour que son emploi ne soit pas problématique dans le cadre de cette synthèse totale.

Cette transformation pose donc plusieurs problèmes : d'une part, elle donne lieu à la formation de nombreux produits, et celui que nous désirons n'est qu'un intermédiaire. D'autre part, elle est difficilement reproductible, et la qualité du *m*-CPBA utilisé est essentielle. Or c'est un réactif sensible. De plus, l'énamide souhaité a été obtenu avec des rendements extrêmement variables par cette réaction. Nous avons donc conclu que l'emploi de NBS ou de *m*-CPBA et le passage par l'énamide **II-139** n'était pas la manière optimale de procéder pour pouvoir ajouter la chaîne alkyle sur la position souhaitée.

D'autre part, la difficulté de l'obtention de **II-139** nous a menés à reconsidérer notre stratégie. En effet, nous avons mentionné précédemment que les exemples d'alkylation d'énamides cycliques étaient extrêmement rares dans la littérature.² L'optimisation d'une réaction inconnue, ou presque, aurait été envisageable si le produit de départ était facilement accessible, mais cela n'étant pas le cas, nous avons préféré abandonner la voie A.

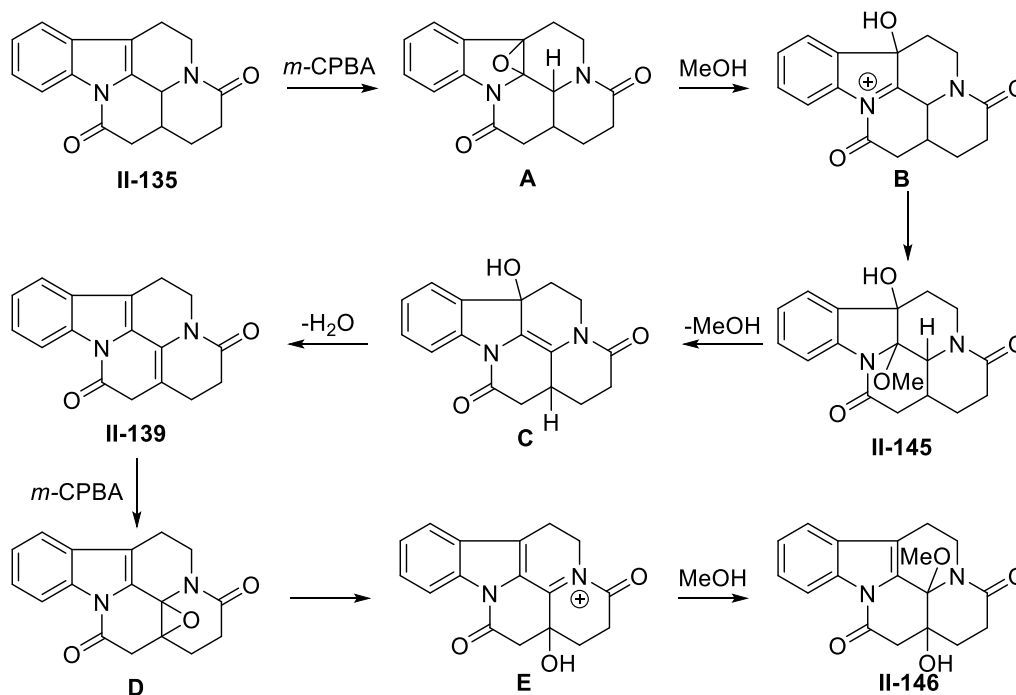


Schéma II-4 : Formation des composés II-145 et II-146 via II-139

II.1.2 -Exploration de la voie B : Synthèse de l'énone II-140

Contrairement à la voie A, la voie B ne requiert pas une grande réactivité de l'amide. En effet, cette stratégie envisage la réaction en β d'une espèce organométallique sur un énamide. Or, le doublet non-liant de l'azote étant engagé dans l'aromaticité de l'indole, la fonction carbonyle en position 16 est formellement une cétone, et l'addition 1,4 sur les énones est une transformation extrêmement bien référencée.

Néanmoins, il convient de noter que le composé que nous souhaitons synthétiser implique la formation d'un centre quaternaire à une jonction de cycle, donc que le site de l'attaque nucléophile est fortement encombré. Cette transformation n'est donc pas évidente pour autant, mais plusieurs exemples ont été décrits dans la littérature.³⁻⁷

Inspirés par les travaux sur les stéroïdes, nous avons tout d'abord tenté une approche d'oxydation directe avec du DDQ.^{8,9} Cependant, aucune trace du produit souhaité n'a pu être détectée (Schéma II-5). Le substrat a pu être en grande partie récupéré.

Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques

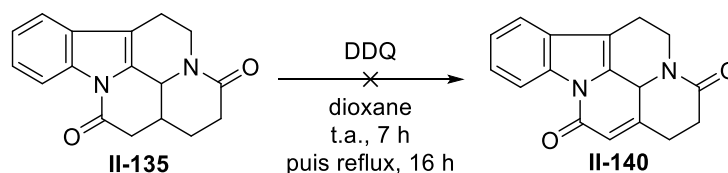


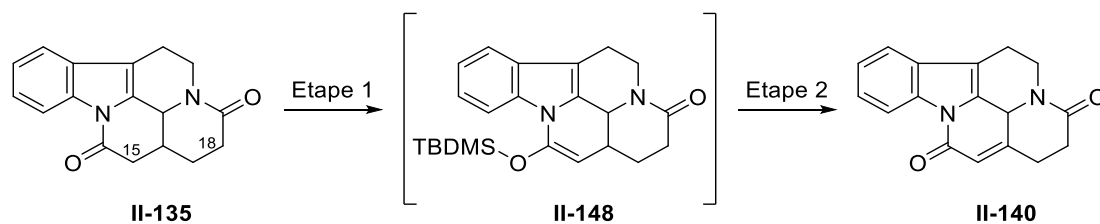
Schéma II-5 : Tentative de synthèse de l'énone II-140 par oxydation directe

II.1.2.1 -Réaction de Saegusa-Ito

Pour former l'énamide II-139, la réaction de Saegusa-Ito nous a paru être une voie prometteuse.¹⁰ Cette transformation implique la formation d'un éther d'énol silylé suivie d'un traitement avec un complexe de palladium. Un inconvénient de cette méthode est l'emploi d'une quantité substoechiométrique de celui-ci. Néanmoins, des procédés catalytiques ont été mis au point, qui pourraient être applicables à notre synthèse si cette méthode venait à donner de bons résultats.¹¹ Notre choix s'est orienté vers cette réaction au vu de l'efficacité dont elle a fait preuve pour la formation d'énones sur des positions de jonction de cycles dans plusieurs publications.¹²⁻¹⁵ La différence de réactivité entre les deux amides est le facteur clé dans cette réaction, car elle permet de discriminer les positions 15 et 18 du composé. En effet, le caractère cétonique de l'amide en position 14 signifie que les protons en position 15 sont plus acides que ceux en position 18. De ce fait, l'équilibre de la réaction acide-base avec un équivalent de base signifie que la position déprotonée sera la position 15.

Dans un premier temps, nous avons souhaité faire la réaction de manière séquencée, et isoler l'éther d'énol silylé intermédiaire (Tableau II-3, entrée 1). Nous avons constaté qu'après 1.5 h de réaction avec le chlorure de *tert*-butyldimethylsilyle, une partie du diamide avait subi la transformation souhaitée. Cependant, le composé II-148 formé est instable et n'a pu être isolé. Dans un deuxième essai, la formation incomplète de l'éther d'énol silylé ayant été constatée sur CCM neutralisée, la deuxième étape a été lancée sur le brut (entrée 2). Cependant, nous avons très rapidement constaté l'hydrolyse de l'éther d'énol et la récupération du diamide II-135. La formation de l'éther d'énol silylé n'étant pas totale, un essai de 1^{ère} étape a été réalisé avec le triflate correspondant (entrée 3). Étonnamment, aucune formation de II-148 n'a été constatée, même avec un large excès de réactif et une réaction à température ambiante. Un essai de la séquence de deux étapes a donné le même résultat que précédemment (entrée 4).

PARTIE II - Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcoïdes hétérobisindoliques



Entrée	Etape 1	Produits	Etape 2	Produits
1	1) LiHMDS (1 eq.), THF, -78 °C, 1.5 h	II-135/II-148 1/0.5 (¹ H RMN)	-	-
	2) TBDMSCI (1.5 eq.), -78 °C, 1.5 h			
2	1) LiHMDS (1 eq.), THF, -78 °C, 1 h	II-135/II-148 1/1 (CCM)	Pd(OAc) ₂ (1 eq.) MeCN, t.a., 30 min	II-135
	2) TBDMSCI (1.5 eq.), -78 °C, 1 h			
3	1) LiHMDS (1 eq.), THF, -78 °C, 1 h	II-135	-	-
	2) TBDMSOTf (1.5 eq.), -78 °C, 15 min t.a., 1 h TBDMSOTf (1.5 eq.), t.a.			
4	1) LiHMDS (1 eq.), THF, -78 °C, 1 h	II-135/II-148	Pd(OAc) ₂ (1 eq.) MeCN, t.a., 30 min	II-135
	2) TBDMSOTf (1.5 eq.), -78 °C, 1 h			

Tableau II-3 : Tentative de synthèse de l'énone II-140 par oxydation de Saegusa-Ito

A aucun moment lors de ces essais, nous n'avons constaté la formation de l'énone **II-140** désirée. En conséquence, nous avons abandonné cette stratégie.

II.1.2.2 -Élimination de sélénoxyde

Nous nous sommes par la suite intéressés à la possibilité de sélénier sélectivement la position 15 du diamide **II-135**, pour ensuite effectuer l'oxydation en sélénoxyde suivie d'une élimination (Schéma II-6).¹⁶⁻¹⁸ Comme précédemment, la différence de réactivité entre les deux amides joue un rôle clé dans la discrimination de la position de sélélation. Dès la première réaction test, nous avons obtenu 64% du composé sélénié souhaité sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères séparables en

Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques

quantités égales. Le sous-produit obtenu était le produit de disélation en position 15, avec entre 10 et 15% de rendement.

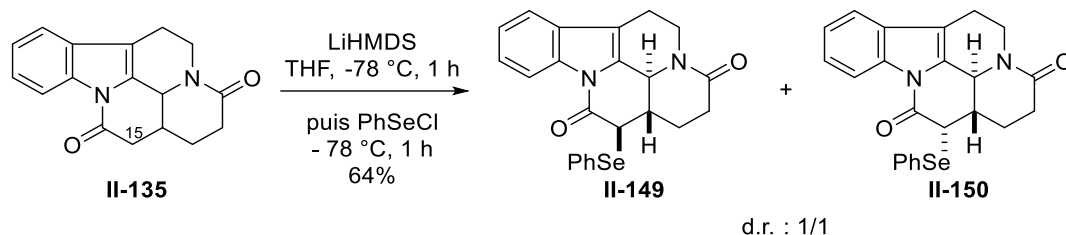
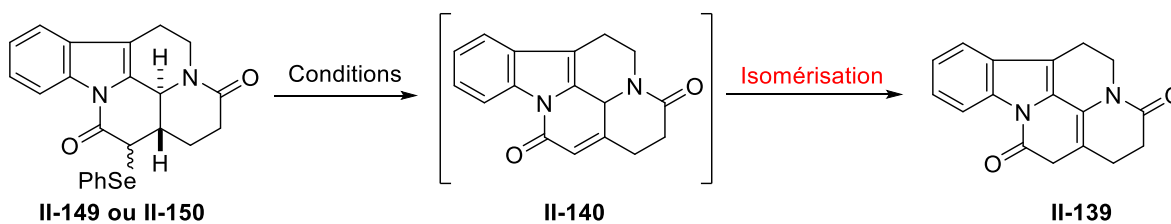


Schéma II-6 : Sélélation sélective de la position 15 du diamide II-135

Nous avons tout d'abord souhaité déterminer s'il était possible d'épimériser le composé **II-150** en conditions acides ou basiques, car l'étape d'élimination de sélénioxyde ne procède que si la stéréochimie relative du groupement sélénié et du proton en α est *syn*. Dans les conditions d'élimination en présence d'eau oxygénée auquel est ajouté un excès de pyridine, on constate par RMN du proton qu'environ un tiers du substrat **II-149** a subi l'élimination, mais que le substrat **II-150** est intouché (Tableau II-4, entrée 1). Avec le DBU comme base, une très légère augmentation de la proportion d'élimination est observée, mais seul le composé *syn* **II-149** la subit (entrée 2). De même, en conditions acides, l'épimérisation n'est pas observée (entrée 3).

Puisque 2.85 équivalents d'eau oxygénée ne suffisent pas à effectuer l'élimination dans le mélange, un large excès a ensuite été utilisé (entrée 4). Nous avons souhaité isoler l'énone **II-140** dont nous avons observé la formation par RMN, et pour cela avons fait un lavage réducteur. Nous avons alors observé la formation de l'énamide **II-139**. L'énone **II-140** semble donc être instable et s'isomériser rapidement. Afin de confirmer la formation de **II-140** dans le milieu, la réaction a été conduite dans un solvant deutéré (entrée 5). Une RMN du milieu a confirmé que celui-ci était le seul produit formé après 1.5 h à 0 °C. Cependant, après le work-up et l'évaporation, le produit **II-139** était la seule molécule présente. Soupçonnant une sensibilité à la température, nous avons effectué le work-up à 0 °C en refroidissant les solutions et les solvants préalablement (entrée 6). Cependant, ici encore, le produit d'isomérisation a été obtenu. Le problème semblant découler du work-up réducteur plutôt que de la température, nous avons effectué un essai en récupérant la phase organique de la réaction et en la séchant directement avec du sulfate de magnésium. Des analyses RMN du milieu, de la phase organique séchée et du produit obtenu après évaporation ont montré que dans tous les cas, le produit souhaité **II-140** était obtenu de manière très majoritaire. Naturellement, des dérivés séléniés sont également présents dans le milieu.

PARTIE II - Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcoïdes hétérobisindoliques



Entrée	Conditions	Work-up	Produits	Ratio RMN
1	II-149+II-150 (1 eq.), H ₂ O ₂ 30% (2.85 eq.), pyridine (2.15 eq.), DCM, t.a., 5 h	NaHCO ₃ /DCM t.a.	II-149	33%
			II-150	50%
			II-140	17%
2	II-149+II-150 (1 eq.), H ₂ O ₂ 30% (2.85 eq.), DBU (2.05 eq.), DCM, 0 °C-t.a., 1 h	NH ₄ Cl/DCM t.a.	II-149	30%
			II-150	50%
			II-140	20%
3	II-150 (1 eq.), H ₂ O ₂ 30% (2.85 eq.), NH ₄ Cl _{aq} (40 eq.), DCM, 0°C – t.a., 3 h	Na ₂ S ₂ O ₃ /DCM t.a.	II-150	Quant.
4	II-149 (1 eq.), H ₂ O ₂ 30% (20 eq.), NH ₄ Cl _{aq} (40 eq.), DCM, 0°C – t.a., 3 h	Na ₂ S ₂ O ₃ /DCM t.a.	II-140	Quant.
5	II-149 (1 eq.), H ₂ O ₂ 30% (20 eq.), CDCl ₃ , 0°C, 1.5 h	Na ₂ S ₂ O ₃ /DCM t.a.	II-140 ➔ II-139	Quant.
6	II-149 (1 eq.), H ₂ O ₂ 30% (20 eq.), CDCl ₃ , 0°C, 1.5 h	Na ₂ S ₂ O ₃ /DCM 0 °C	II-140 ➔ II-139	Quant.
7	II-149 (1 eq.), H ₂ O ₂ 30% (20 eq.), CDCl ₃ , 0°C, 2 h	Na ₂ SO ₄	II-140	Quant.

Tableau II-4 : Synthèse de l'énone II-140 par élimination de sélénoxyde

Puisqu'il nous était impossible d'isoler l'énone **II-140** pour l'utiliser dans une réaction d'addition 1,4 avec une espèce organométallique à cause de son instabilité, l'alternative était d'effectuer cette dernière sur le brut réactionnel de l'élimination de sélénoxyde. Or, celle-ci se fait dans un milieu biphasique contenant de l'eau, et les réactions d'addition organométalliques sont extrêmement sensibles à l'hydrolyse des réactifs. La seule possibilité à notre disposition pour sécher au mieux le milieu réactionnel de l'élimination est l'utilisation de sulfate de sodium. Le milieu réactionnel ainsi séché est alors ajouté à une solution contenant un cuprate préalablement formé (Schéma II-7).

Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques

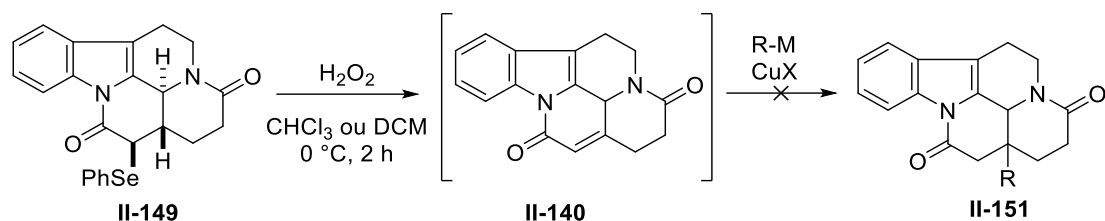


Schéma II-7 : Tentative de d'alkylation 1,4 de l'énone II-140

Afin d'insérer la chaîne alkyle en position 16, plusieurs conditions réactionnelles ont été tentées. Dans chaque cas, le cuprate était préformé à basse température. Après quelques minutes, l'ajout du milieu réactionnel déshydraté de l'élimination de sélénosé est effectué. Les conditions utilisées ont été inspirées de la littérature, notamment des travaux d'Alexakis et Barré (Tableau II-5). Certaines procédures utilisées demandaient une quantité stœchiométrique de cuivre, tandis que d'autres étaient catalytiques.

Etape 1	Etape 2	Etape 3
MeLi (10 eq.), CuBr.Me ₂ S (5 eq.), Et ₂ O, -15 °C, 45 min ¹⁹	II-140 (1 eq.), CHCl ₃ , -15 - 0 °C, 1 h	TMSCl (3.2 eq.), 0 °C, 3h
EtMgBr (3 eq.), CuBr.Me ₂ S (1.5 eq.), Et ₂ O, -78 - -40 °C, 45 min ¹⁹	II-140 (1 eq.), CHCl ₃ , -78 °C, 5 min	TMSCl (3 eq.), -78 °C - t.a., 2 h
EtMgBr (2 eq.), CuI (1 eq.), THF, -15 °C, 15 min ²⁰	II-140 (1 eq.), CHCl ₃ , -15 °C - t.a., 1 h	-
EtMgBr (1.2 eq.), CuTC (0.2 eq.), DCM, -20 °C, 10 min ²¹	II-140 (1 eq.), DCM, -20 - 0 °C, 1 h	-
EtMgBr (2 eq.), Cu(OTf) ₂ (0.1 eq.), P(OEt) ₃ (0.2 eq.), DCM, -0 °C, 20 min ²²	II-140 (1 eq.), DCM, 0 °C, 1 h	-

Tableau II-5 : Essais d'alkylation 1,4 de l'énone II-140

Puisqu'il nous était impossible de suivre leur évolution par CCM du fait de l'instabilité de l'énone **II-140**, ces réactions, étant typiquement courtes, ont été laissées à réagir seulement quelques heures, afin d'éviter toute possibilité de dégradation. Néanmoins, malgré les précautions prises, tous les essais ont donné lieu à des mélanges complexes. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer ces résultats. D'une part, la possibilité demeure que le milieu de l'élimination n'ait pas été correctement déshydraté. Ceci impliquerait que les traces d'eau pourraient hydrolyser les espèces organométalliques employées dans la seconde étape. Néanmoins, si tel est le cas, on pourrait s'attendre à observer l'énone **II-140** inchangé, ou son isomère **II-139**.

D'autre part, les sous-produits de l'élimination, toujours présents dans le milieu, peuvent éventuellement subir des réactions secondaires avec les nombreuses espèces présentes. Ceci

expliquerait l'aspect chaotique des analyses RMN des bruts réactionnels et des fractions issues de tentatives de purification.

Enfin, nous avons déterminé que l'énone **II-140** était fortement instable. Il se peut alors qu'il se dégrade en présence de métaux en d'autres espèces que l'isomère que nous connaissons.

II.1.3 - Conclusion sur la 1^{ère} stratégie pour la synthèse de composés de type eburnane

De nombreuses possibilités ont été envisagées pour mettre en place la formation de l'énamide **II-139** et de l'énone **II-140** pour l'alkylation tardive du squelette des molécules de type eburnane (Schéma II-8). Ainsi, nous nous sommes en premier lieu engagés dans la voie A en étudiant l'utilisation du NBS comme médiateur d'oxydation. Nous avons dans ce cas constaté que l'énamide **II-139** formé pouvait surréagir et former un pont bromonium supplémentaire, lequel peut ensuite être ouvert par le solvant. Un problème similaire s'est posé lors de l'emploi du *m*-CPBA. En effet, l'énamide **II-139** est sensible à l'époxydation, et une série de composés dérivés ont pu être obtenus. De plus, un composé de suroxydation a également été détecté.

Une expérience test nous a permis de confirmer le mécanisme de la formation de **II-139**, puisqu'en conditions acides, l'intermédiaire **II-145** est converti en énamide. Néanmoins, nous avons abandonné cette stratégie, car elle posait des problèmes d'économie de réactifs et de reproductibilité. De plus, la réactivité de cette énamide en réaction d'alkylation de type Stork reste à démontrer.

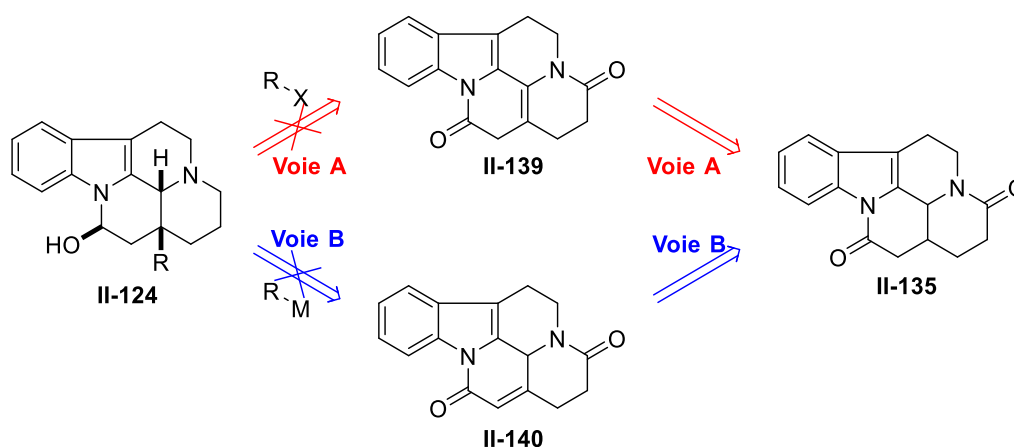


Schéma II-8 : Conclusion sur la synthèse d'alcaloïdes de type eburnane par alkylation tardive du diamide **II-135**

La voie B a ensuite été explorée, au moyen tout d'abord d'un essai d'oxydation directe. N'ayant pas obtenu le composé désiré, l'oxydation de Saegusa-Ito a été employée, sans résultats probants. Suite à cela, nous nous sommes employés à étudier l'élimination de sélénosé pour oxyder notre squelette pentacyclique. La séléonation procède facilement et avec de bons rendements. Après une optimisation

Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques

de l'étape d'élimination et de son traitement, nous avons pu obtenir presque quantitativement l'énone **II-140**. Un inconvénient de cette réaction est la sélectivité pour la *syn*-élimination, qui signifie que la moitié du produit de sélénation n'a pas d'utilité. Nous avons ensuite tenté d'exploiter le produit sensible **II-140** pour effectuer l'addition 1,4 d'un organocuprate sur l'énone, mais toutes nos tentatives se sont soldées par des échecs.

Nous avons donc décidé de réorienter notre stratégie. Bien que les modifications tardives comportent de nombreux avantages, comme nous l'avons mentionné précédemment, il est clair que cette approche n'est pas réalistiquement exploitable dans notre cas. C'est pourquoi nous avons envisagé d'alkyler notre aldéhyde avant de le mettre en réaction en cascade avec la tryptamine. Ces travaux feront l'objet de la prochaine section.

II.2 - Synthèse de composés de type eburnane : 2^{ème} stratégie

La réorientation de notre stratégie implique l'alkylation de la chaîne carbonée isoprénoïde de nos alcaloïdes avant l'étape de cascade avec la tryptamine (Schéma II-9). Dû à la polyfonctionnalité de l'aldéhyde, une réaction d'alkylation classique ne pourrait pas fonctionner, car plusieurs sites possèdent des valeurs de pK_a proches, et par conséquent, la sélectivité de la déprotonation risquerait d'être médiocre, voire inexistante. Plusieurs voies d'alkylation ont été explorées, et seront décrites dans les paragraphes suivants.

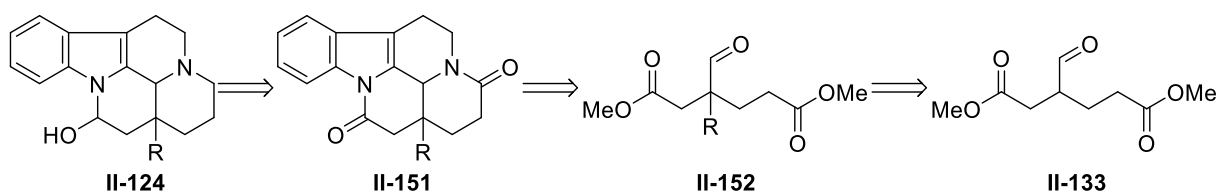
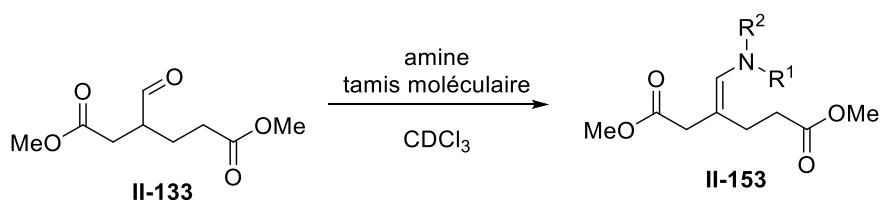

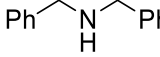
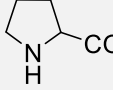


Schéma II-9 : Rétrosynthèse des composés de type eburnane par alkylation préalable en α de l'aldéhyde

II.2.1 - Alkylation d'énamine

La méthode la plus classique pour fonctionnaliser un aldéhyde en α est de former l'énamine correspondante et de l'alkyler à l'aide d'un halogénure d'alkyle. Nous avons réalisé plusieurs réactions test pour vérifier la formation des énamines (Tableau II-6). Cette réaction libérant de l'eau, du tamis moléculaire 4 Å est utilisé, afin d'éviter l'hydrolyse de l'espèce réactive au fur et mesure de sa formation.



Entrée	Amine	Température	Temps	II-153 ^a
1	 (1.5 eq.)	t.a.	4 h	90%
2	 (1 eq.)	81 °C	24 h	80%
3	 (1 eq.)	t.a. puis 81 °C	6 h puis 18 h	dégradation

^a Ratio ¹H RMN du milieu réactionnel

Tableau II-6 : Réaction de contrôle de la formation de l'énamine

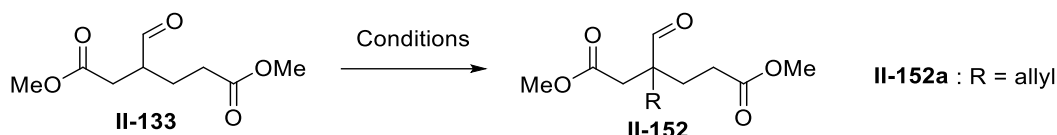
Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques

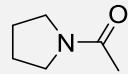
La pyrrolidine^{23,24} permet de former efficacement l'énamine à température ambiante (entrée 1), tandis que la dibenzylamine²⁵ nécessite une température plus élevée et un temps de réaction plus long (entrée 2). La pyrrolidine comportant une fonction ester ne réagit pas à température ambiante, et à reflux, le substrat est dégradé (entrée 3).

Ainsi, la pyrrolidine a été sélectionnée pour la formation de l'énamine correspondante. Suite à ce choix, nous avons exploré des conditions pour effectuer son alkylation (Tableau II-7).

Nous nous sommes, dans un premier temps, intéressés au partenaire électrophile. Après avoir préparé l'énamine par réaction de l'aldéhyde avec la pyrrolidine à température ambiante en présence de tamis moléculaire, celle-ci a été mise en réaction avec le bromure d'allyle (entrée 1), l'iodure de méthyle (entrée 2) et le chlorure d'acétyle (entrée 3). A température ambiante avec le bromure d'allyle, l'aldéhyde de départ **II-133** est récupéré après hydrolyse. La réaction avec l'iodure de méthyle a été conduite dans l'acétonitrile à reflux pendant un long temps de réaction, mais seul le produit de départ a été obtenu. Le chlorure d'acétyle étant plus réactif que les deux partenaires électrophiles précédents, cette réaction a été conduite à température ambiante. En seulement 3 heures, un nouveau produit est obtenu. Les analyses ont révélé que ce n'était cependant pas le produit attendu, mais l'acylation de la pyrrolidine. La quantité de produit formé implique que l'énamine s'est hydrolysée, avant ou après l'acylation de l'azote. Un essai avec le bromure d'allyle au reflux du chloroforme a montré la formation du composé désiré **II-152a** en faible quantité (entrée 4). Un chauffage plus chaud et au micro-onde semble faciliter la formation du produit désiré (entrée 5). L'effet des amines a également été étudié à haute température, mais ni l'emploi de la dibenzylamine (entrée 6), ni celui de la morpholine²⁶ (entrée 7) n'ont permis la formation du composé **II-152a**. Afin de rendre le bromure d'allyle plus électrophile, nous avons souhaité l'activer à l'aide de DMAP (entrée 8).²⁷ Étonnamment, bien que l'adduit bromure d'allyle/DMAP se forme, celui-ci ne réagit pas du tout avec l'énamine. Notre attention s'est donc redirigée vers le chauffage en tant que paramètre à optimiser. Pour des raisons pratiques, nous avons voulu éviter les longs temps de chauffage au micro-onde. Cependant, le chauffage au bain d'huile ne permet pas d'obtenir de bons résultats sur cette réaction (entrée 9), et ce, même avec un très large excès d'espèce électrophile (entrée 10). Avec un excès plus raisonnable de réactif, et un long chauffage au micro-onde, la réaction atteint une conversion de 50%. Cependant, la difficulté de reproduction de ce résultat nous a encouragé à explorer une autre voie de synthèse.

PARTIE II - Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcoïdes hétérobisindoliques



Entrées	Conditions	Produits
1	1) II-133 (1 eq.), pyrrolidine (1.5 eq.), tamis moléculaire 4 Å, CDCl ₃ , t.a., 17 h 2) bromure d'allyle (3 eq.), t.a., 20 h	II-133
2	1) II-133 (1 eq.), pyrrolidine (1.5 eq.), tamis moléculaire 4 Å, CDCl ₃ , t.a., 4 h 2) MeI (3 eq.), MeCN, reflux, 2.5 j	II-133
3	1) II-133 (1 eq.), pyrrolidine (1.5 eq.), tamis moléculaire 4 Å, CD ₃ CN, t.a., 3 h 2) chlorure d'acétyle (3 eq.), t.a., 3 h	
4	1) II-133 (1 eq.), pyrrolidine (1 eq.), tamis moléculaire 4 Å, CDCl ₃ , t.a., 20 h 2) bromure d'allyle (1 eq.), t.a. - reflux, 20 h	II-133/II-152a 5.5/1
5	1) II-133 (1 eq.), pyrrolidine (1 eq.), tamis moléculaire 4 Å, CDCl ₃ , t.a., 3 h 2) bromure d'allyle (1 eq.), 100 °C (μ-ondes), 1.5 h	II-133/II-152a 2/1
6	1) II-133 (1 eq.), dibenzylamine (1 eq.), tamis moléculaire 4 Å, CDCl ₃ , 60 °C, 16 h 2) bromure d'allyle (2 eq.), reflux, 4 h	II-133
7	1) II-133 (1 eq.), morpholine (1 eq.), tamis moléculaire 4 Å, CDCl ₃ , t.a., 16 h 2) bromure d'allyle (2 eq.), 120 °C, 6 h	II-133
8	A) II-133 (1 eq.), pyrrolidine (1 eq.), tamis moléculaire 4 Å, CDCl ₃ , t.a., 16 h B) bromure d'allyle (1 eq.), DMAP (1.05 eq.), t.a., 45 min (B) 3) A+B, t.a. – 120 °C, 23 h	II-133
9	1) II-133 (1 eq.), pyrrolidine (1.1 eq.), tamis moléculaire 4 Å, CDCl ₃ , t.a., 16 h 2) bromure d'allyle (1 eq.), 120 °C, 6 h	II-133 II-152a 4.8/1
10	1) II-133 (1 eq.), pyrrolidine (1 eq.), tamis moléculaire 4 Å, CDCl ₃ , t.a., 16 h 2) bromure d'allyle (8 eq.), 120 °C, 4 h	II-133/II-152a 4.2/1
11	1) II-133 (1 eq.), pyrrolidine (1.3 eq.), tamis moléculaire 4 Å, CDCl ₃ , t.a., 16 h 2) bromure d'allyle (4 eq.), 120 °C (μ-ondes), 4 h	II-133/II-152a 1/1

^a ratio ¹H RMN

Tableau II-7 : Optimisation de l'alkylation d'énamine

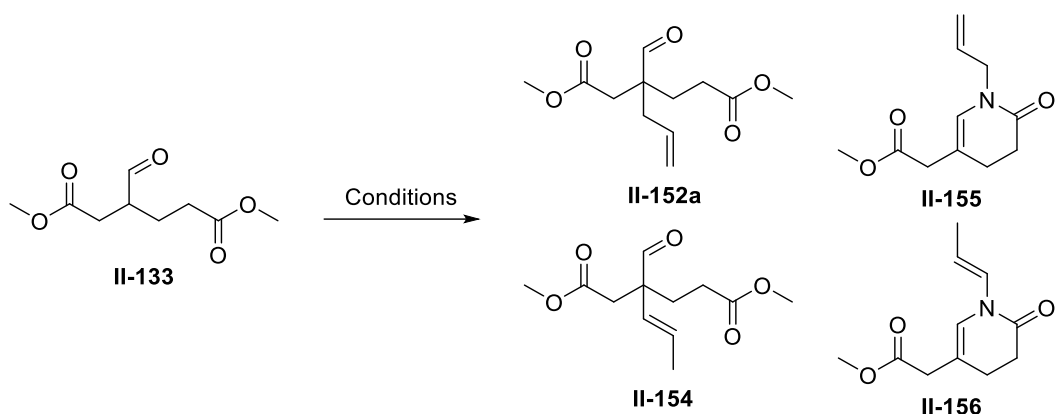
II.2.2 -Réarrangement d'aza-Cope

Le réarrangement d'aza-Cope est la version azotée du réarrangement de Claisen. Cette réaction procède par un réarrangement sigmatropique [3,3]. Elle a été de nombreuses fois appliquée à l'allylation en α d'aldéhydes, car le remplacement de l'oxygène de la réaction de Claisen par un atome d'azote permet de tirer parti des capacités coordinantes de celui-ci, par exemple pour faire de l'induction asymétrique.^{28,29} Pour faciliter ce réarrangement, un certain nombre de méthodes utilisent des complexes de palladium en catalyse, et notamment du tétrakis(triphenylphosphine) palladium.³⁰⁻³³ Dans ce cas, la réaction est un hybride d'aza-Cope et d'allylation de Tsuji-Trost.

Dans un premier essai, la formation de l'énamine à 60 °C pendant 2.5 h a été confirmée avant de la mettre en réaction avec le catalyseur. Une grande majorité du produit de départ a été récupérée à la suite de cette réaction, mais nous avons constaté la formation de l'aldéhyde allylé **II-152a** ainsi que du composé cyclique **II-155** (Tableau II-8, entrée 1). Celui-ci est formé par la lactamisation 6-*exo*-trig et la déallylation de l'azote. Un essai one-pot a ensuite été réalisé à une température de 100 °C, qui a permis d'atteindre la conversion totale (entrée 2). La haute température semble également favoriser l'isomérisation des groupements allyles, puisque les composés **II-154** et **II-156**, issus de l'isomérisation des composés **II-152a** et **II-155** respectivement, ont également été observés. Un temps de réaction plus long à une température plus faible favorise fortement la formation du composé cyclique **II-155** (entrée 3).

Nous avons émis l'hypothèse que la formation de l'ammonium pourrait favoriser le réarrangement. Après la formation de l'énamine, du bromure d'allyle a été ajouté dans le milieu pour permettre l'alkylation de l'atome d'azote. L'ajout de palladium a ensuite été réalisé et le milieu a réagi pendant une nuit à 60 °C. De manière surprenante, les analyses RMN du brut réactionnel n'ont révélé que la présence de l'aldéhyde de départ **II-133** et de dégradation (entrée 4). Supposant que cela est dû à la haute température en présence du catalyseur, nous avons ensuite effectué la dernière étape à température ambiante sur une durée plus courte, mais les seuls produits formés étaient des dérivés d'amine allylée une, deux ou trois fois (entrée 5). En one-pot à haute température, aucune dégradation n'a lieu, mais le substrat ne réagit pas (entrée 6). Enfin, cette réaction a été tentée à haute température sous-irradiation micro-onde et sans catalyseur, de manière à évaluer la possibilité d'effectuer le réarrangement d'aza-Cope classique (entrée 7). Cependant, seule une faible quantité de produit a été formé, alors que le produit cyclisé est largement majoritaire.

PARTIE II - Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques



Entrée	Conditions	Produits ^a
1	1) II-133 (1 eq.), diallylamine (1 eq.), tamis moléculaire 4 Å, CHCl ₃ , reflux, 2.5 h 2) Pd(PPh ₃) ₄ (0.1 eq.), TFA (0.1 eq.), toluène, 60 °C, 16 h	II-133 (82%) II-152a (7%) II-155 (11%)
2	II-133 (1 eq.), diallylamine (1 eq.), tamis moléculaire 4 Å, Pd(PPh ₃) ₄ (0.1 eq.), TFA (0.1 eq.), toluène, 100 °C, 16 h	II-152a (17%) II-155 (52%) II-154 (8%) II-156 (23%)
3	II-133 (1 eq.), diallylamine (1 eq.), tamis moléculaire 4 Å, Pd(PPh ₃) ₄ (0.1 eq.), TFA (0.1 eq.), toluène, 70 °C, 2.5 j	II-133 (8%) II-152a (8%) II-155 (84%)
4	1) II-133 (1 eq.), diallylamine (1 eq.), tamis moléculaire 4 Å, toluène, 60 °C, 2.5 h 2) Bromure d'allyle (1 eq.), 60 °C, 3 h 3) Pd(PPh ₃) ₄ (0.1 eq.), TFA (0.1 eq.), 60 °C, 19 h	II-133 + dégradation
5	1) II-133 (1 eq.), diallylamine (1 eq.), tamis moléculaire 4 Å, toluène, 60 °C, 2.5 h 2) Bromure d'allyle (1 eq.), 60 °C, 3 h 3) Pd(PPh ₃) ₄ (0.1 eq.), TFA (0.1 eq.), t.a., 2 h	II-133 + dérivés d'allylamine
6	II-133 (1 eq.), diallylamine (1 eq.), tamis moléculaire 4 Å, bromure d'allyle (1 eq.), Pd(PPh ₃) ₄ (0.1 eq.), TFA (0.1 eq.), toluène, 100 °C, 16 h	II-133
7	1) II-133 (1 eq.), diallylamine (1 eq.), tamis moléculaire 4 Å, toluène, 60 °C, 2.5 h 2) Bromure d'allyle (1 eq.), 130 °C (μ-onde), 3 h	II-133 (19%) II-152a (9%) II-155 (72%)

^a Ratio ¹H RMN

Tableau II-8 : Alkylation en α de l'aldéhyde par réaction d'aza-Cope

Cette méthode a donc donné des résultats moins satisfaisants encore que la réaction d'alkylation d'énamine étudiée précédemment. De plus, comme dans le cas de cette dernière, les meilleurs

Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques

résultats ont été obtenus sous-irradiation micro-onde, ce qui limite considérablement l'échelle de la réaction. Lorsqu'il n'est pas catalysé par des complexes de métaux de transition, le réarrangement d'aza-Cope nécessite classiquement des conditions plus dures que son analogue oxygéné.²⁸ Suite à cette constatation, nous avons envisagé cette dernière méthode comme moyen d'accéder à l'aldéhyde allylé **II-152a**.

II.2.3 -Réarrangement de Claisen

Le réarrangement de Claisen est un des outils synthétiques les plus utilisés pour la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone.³⁴ Version oxygénée du réarrangement précédent, cette réaction est souvent catalysée par des acides, de Lewis ou de Brønsted, mais également par des complexes de métaux de transition. La formation des carbonyles γ,δ -insaturés procède souvent à haute température si des métaux ne sont pas utilisés.

Cette réaction nécessite l'emploi d'alcool allylique à haute température. La présence de fonctions ester sur notre aldéhyde signifie que plusieurs transformations pourront avoir lieu dans le milieu. Ainsi, l'acétal **A** sera formé par réaction avec l'alcool allylique, ce qui sera suivi de l'élimination pour obtenir l'éther d'énol **B** correspondant. Enfin, celui-ci subira le réarrangement. Mais les conditions acides utilisées et la haute température signifient que des transestérifications pourront également avoir lieu dans le même milieu (Schéma II-10). Il faut noter que l'ordre des réactions n'est pas établi avec certitude, mais de nombreux intermédiaires représentés ont été isolés et leur structure confirmée. Notre hypothèse est que l'acétalisation procède en premier, puis que les transestérifications et le réarrangement de Claisen suivent, ce dernier étant favorisé par des températures plus élevées.

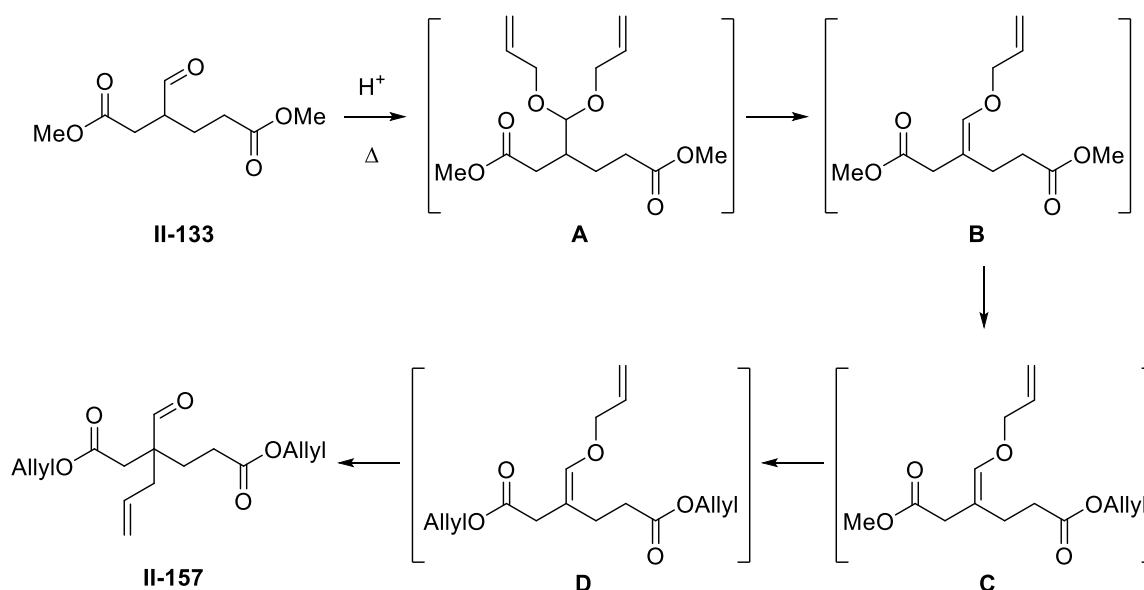


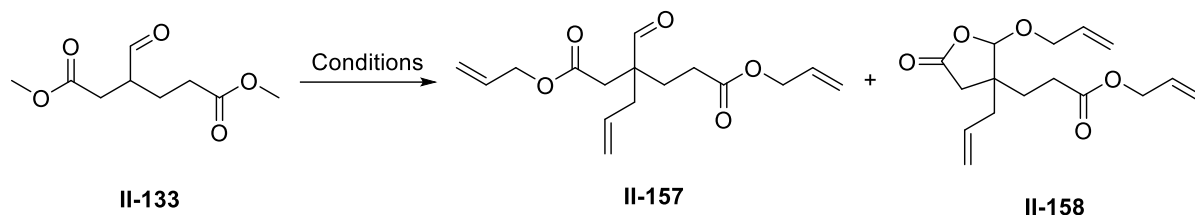
Schéma II-10 : Intermédiaire possibles de la synthèse de l'aldéhyde allylé II-157

La réaction de Claisen impliquant la formation d'acétals et hémiacétals sensibles à l'hydrolyse, les expériences ont été conduites avec un montage de Dean-Stark. En raison du passage par de nombreux intermédiaires, cette réaction est difficile à suivre par CCM, car de nombreux composés formés possèdent des rapports frontaux similaires. De plus, l'emploi d'un large excès d'alcool allylique et de solvants absorbant dans l'ultra-violet rend difficile l'analyse des chromatographies sur couche mince. Dans de nombreux essais présentés ci-dessous, une proportion variable d'un mélange d'intermédiaires semi-transestérifiés ou non-réarrangés a été détectée. Dans un souci de clarté, la présence de ceux-ci ne sera pas détaillée dans le Tableau II-9 d'optimisation du réarrangement de Claisen.

Lors du premier essai de réaction de Claisen, de manière satisfaisante, 41% de rendement de l'aldéhyde triplement allylé **II-157** ont été obtenus (entrée 1). Soupçonnant que le manque de produit soit dû à l'hydrolyse partielle des acétals formés, la réaction a été tentée en présence de tamis moléculaire. Dans ce cas, les intermédiaires ont été détectés par RMN du proton du brut réactionnel, mais aucun réarrangement n'a été observé (entrée 2). Des conditions sensées favoriser la transestérification ont ensuite été testées avec l'emploi d'acide trifluoroacétique comme catalyseur et d'alcool allylique comme solvant (entrée 3). Après une nuit à 50 °C, la transestérification n'a pas atteint la conversion complète. Plus encore, lorsque le milieu réactionnel a été chauffé dans une deuxième étape pour effectuer le réarrangement, seule de la dégradation a été observée. Afin d'éviter la présence d'eau dans le milieu, l'acide paratoluènesulfonique monohydrate a été substitué par l'acide camphorsulfonique (entrée 4). Le rendement initial a ainsi été légèrement augmenté. Ayant constaté sur CCM que le réarrangement était favorisé par une température plus haute, nous avons décidé d'effectuer la réaction dans le xylène, permettant d'augmenter ainsi la température du milieu d'environ 18 °C (entrée 5). Dans ce cas, un nouveau composé a été formé, issu de la lactonisation 5-*exo*-trig de l'hémiacétal. Normalement, ce composé ne pourrait se former qu'en début de réaction en l'absence d'eau, puisque la formation de l'hémiacétal n'est qu'un état transitoire avant la formation de l'acétal **A** ou l'élimination menant à l'éther d'énol **B** (Schéma II-10). Or, n'ayant pas constaté sa formation précédemment, nous en avons déduit qu'elle demandait une température élevée. La réaction a donc été réalisée en deux étapes : une première catalysée par l'acide mais à température plus basse pour favoriser les transestérifications et l'acétalisation/élimination suivie d'un work-up aqueux basique, et d'une seconde étape à plus haute température pour effectuer le réarrangement. Un premier essai avec du benzène comme solvant de la première étape a en effet réduit la formation du composé **II-158**, mais également la transestérification, puisque des signaux méthanoliques sont observables sur la RMN du proton du brut réactionnel (entrée 6). Avec une augmentation de la proportion d'alcool allylique et la substitution du benzène par du toluène à la première étape, 49%

Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques

d'aldéhyde **II-157** ont pu être obtenus (entrée 7). Enfin, l'augmentation du temps de réaction des deux étapes a permis d'obtenir près de 70% du composé souhaité.



Entrée	Conditions	Produits ^a
1	II-133 (1 eq.), APTS.H ₂ O (0.2 eq.), alcool allylique/toluène 1/10, reflux, 2.5 j	II-157 (41%)
2	II-133 (1 eq.), APTS.H ₂ O (0.2 eq.), alcool allylique/toluène 1/10, reflux, 2.5 j, tamis moléculaire 4 Å	intermédiaires
3	1) II-133 (1 eq.), TFA (0.2 eq.), alcool allylique, 50 °C, 16 h 2) toluène, reflux, 3 j	dégradation
4	II-133 (1 eq.), CSA (0.2 eq.), alcool allylique/toluène 1/10, reflux, 2.5 j	II-157 (45%)
5	II-133 (1 eq.), CSA (0.2 eq.), alcool allylique/xylène 1/10, reflux, 2.5 j	II-157 (33 %) + II-158 (22%)
6	1) II-133 (1 eq.), CSA (0.2 eq.), alcool allylique/benzène 1/10, reflux, 4 j 2) xylène, reflux, 4 h	II-157 (30 %) + II-158 (5%)
7	1) II-133 (1 eq.), CSA (0.2 eq.), alcool allylique/toluène 1/3, reflux, 16 h 2) xylène, reflux, 16 h	II-157 (49 %) + II-158 (21%)
8	1) II-133 (1 eq.), CSA (0.2 eq.), alcool allylique/toluène 1/3, reflux, 20 h 2) xylène, reflux, 20 h	II-157 (68 %)

^a Rendements isolés

Tableau II-9 : Optimisation du réarrangement de Claisen pour l'obtention de l'aldéhyde allylé en α **II-157**

Il faut tout de même noter que malgré ce bon résultat, la reconduite de cette réaction a donné lieu à des résultats variables. En effet, souvent des problèmes de complétion des deux transestérifications sont observables lors de l'analyse des bruts réactionnels. En conséquence, bien que les rendements puissent atteindre les 60 à 70%, ils peuvent également descendre à 20%. A ce jour, nous n'avons pas réussi à déterminer quelle est la cause de ces variations importantes, mais nous constatons que l'augmentation d'échelle peut avoir un impact important sur la qualité de chauffe du milieu et le fonctionnement du Dean-Stark. D'une manière générale, la meilleure solution à notre disposition est de vérifier par CCM les produits formés par comparaison avec les intermédiaires réactionnels isolés pour en déduire le stade de la réaction et ainsi traiter, ou non, la réaction et passer à la deuxième étape.

Nous avons de plus constaté que les rendements chutaient parfois avec l'évaporation des solvants. Nous supposons que l'alliance de la chaleur du bain et de la concentration graduelle du milieu augmente la dégradation des aldéhydes formés.

Enfin, la propreté de la verrerie semble également jouer un rôle. En effet, un long chauffage à de hautes températures peut induire la formation de suie sur les parois internes des ballons par pyrolyse des composés organiques présents. Empiriquement, nous avons observé que ces traces pouvaient générer des rendements plus bas.

Grâce à cette réaction, nous avons pu accéder à un aldéhyde fonctionnalisé en α par une chaîne allylique. Celui-ci pourra être utilisé dans la réaction en cascade avec la tryptamine pour accéder aux squelettes de type eburnane. Néanmoins, cette chaîne entraîne un allongement de la stratégie pour accéder à la chaîne éthylique présente dans les produits naturels.

II.2.4 - Réaction en cascade de l'aldéhyde II-157

Ayant trouvé une méthode pour la synthèse de l'aldéhyde allylé, nous avons voulu l'engager dans la réaction en cascade avec la tryptamine afin de vérifier la formation du composé pentacyclique II-161 (Schéma II-11). Comme précédemment, une compétition de régiosélectivité est possible entre la lactamisation 6-*exo*-trig menant à l'intermédiaire II-159 qui, par une seconde lactamisation, permet d'accéder au squelette précurseur des composés eburnane, et la lactamisation 5-*exo*-trig menant au composé II-160.

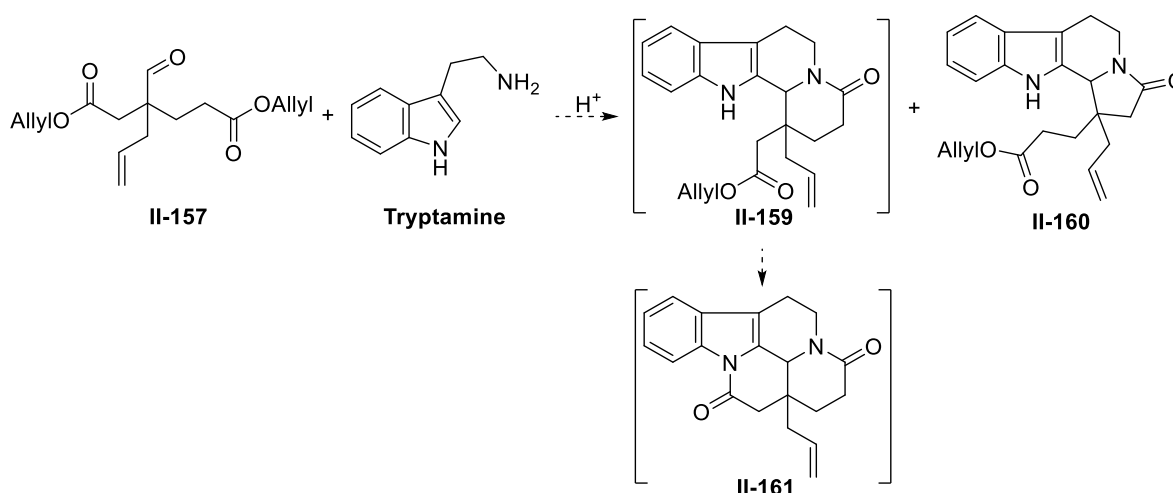


Schéma II-11 : Réaction en cascade envisagée pour la synthèse du précurseur eburnane II-159

Dans un premier temps, nous avons vérifié la formation de l'imine. En l'absence d'acide, nous avons constaté que l'imine II-162 se formait efficacement à haute température (Schéma II-12). Contrairement à la formation de l'imine avec l'aldéhyde II-133 qui se forme à température ambiante

Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques

sans acide, le suivi CCM a indiqué que la formation de l'imine **II-162** était très lente sans acide. La température a donc été augmentée à 110 °C pendant 16 h.

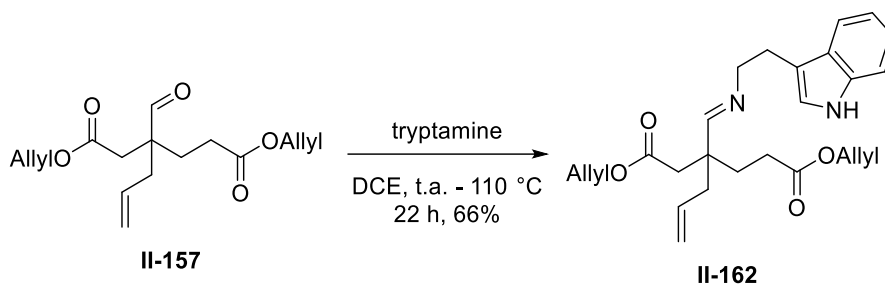


Schéma II-12 : Formation de l'imine

La même réaction a ensuite été conduite en présence d'un équivalent d'acide acétique (Schéma II-13). Nous avons constaté avec satisfaction la formation d'un composé cyclique, avant que de plus amples analyses révèlent que la cyclisation subie est en réalité la cyclisation 5-*exo*-trig. Le composé **II-160** a ainsi été obtenu avec 90% de rendement isolé et un ratio diastéréosélectif de 1/1. La tryptamine n'ayant pas réagi a été acylée par l'acide acétique, et une petite portion de l'aldéhyde de départ **II-157** a également été détectée.

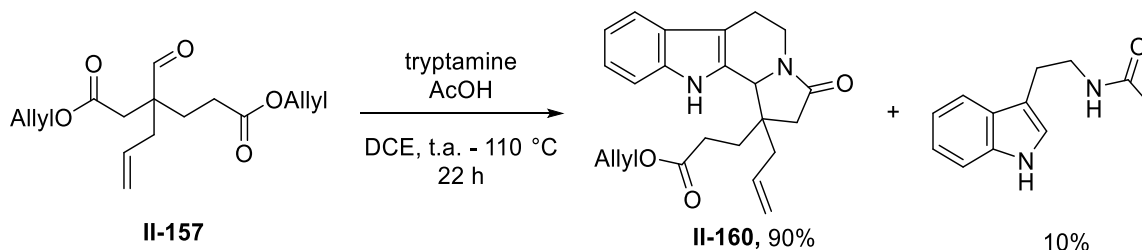
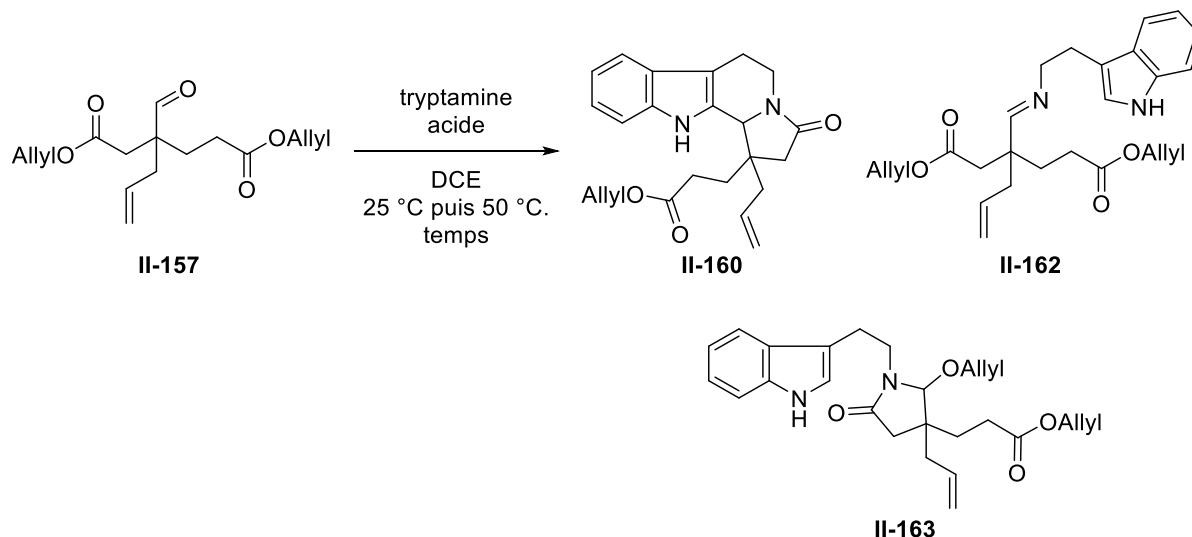


Schéma II-13 : Réaction en cascade avec la tryptamine en présence d'acide acétique

Dans le cadre du développement de notre synthèse du vindéburnol, des études cinétiques ont révélé que la formation du lactame à six chaînons était favorisée par rapport à celle du cycle à cinq à des températures plus basses.¹ Nous avons donc souhaité trouver des conditions permettant de cycliser l'imine à des températures proches de la température ambiante. Pour cela, l'emploi de différents acides, de Brønsted ou de Lewis ont été étudiés (Tableau II-10). Avec l'acide acétique, à température ambiante, la très lente formation de l'imine est constatée. Lorsque la température est augmentée à 50 °C, un mélange complexe est obtenu (entrée 1). La chromatographie sur colonne a permis d'identifier la présence du substrat **II-157**, de l'imine **II-162**, et d'un composé **II-163** issu de la lactamisation à 5 chaînons et de l'attaque de l'imine par l'alcool allylique libéré. Lorsque le chauffage est réalisé directement, aucune imine **II-162** n'est observée, mais le substrat **II-157** et l'hémiamial lactamisé **II-163** peuvent être isolés en petites quantités, ainsi que le mélange de diastéréoisomères **II-160** (entrée 2). L'emploi d'acides de Lewis de titane et d'aluminium facilitent fortement la formation

PARTIE II - Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcoïdes hétérobisindoliques

de l'imine **II-162** à basse température, mais aucune cyclisation n'est observée (entrées 3 et 4). Un sel de scandium ne conduit à aucune réaction, et le substrat a pu être récupéré **II-157** (entrée 5). Le brut réactionnel après extraction ne contenant plus de tryptamine, nous suspectons que celle-ci complexe le métal. Le BF_3 étherate, à température ambiante, ne permet ni formation d'imine **II-162** ni cyclisation (entrée 6).



Entrée		Acide	t.a.	50 °C	II-157	II-160	II-162	II-163
1	Pas de	AcOH	15 h	4.5 j	9%	-	19%	5%
2	préformation de	AcOH	-	5 j	13%	9%	-	12%
3	l'imine	$\text{Al}(\text{O}i\text{Pr})_3$	13 h	42 h	17%	-	83%	-
4	II-162	$\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$	15 h	25 h	16%	-	84%	-
5		$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	13 h	9 h	100%	-	-	-
6		$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	40 h	-	100%	-	-	-
7	Préformation de	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	6 h	39 h	100%	-	-	-
8	l'imine II-162	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	23 h	-	38%	42%	20%	-
9	AcOH, 110 °C	$\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$	5 h	39 h	-	-	100%	-
10	μ-onde, 1 h	$\text{Al}(\text{O}i\text{Pr})_3$	4 h	39 h	20%	-	80%	-

^aRatio 1H RMN, rendements isolés en rouge

Tableau II-10 : Influence de l'acide sur la réaction entre l'aldéhyde **II-162** et la tryptamine

Nous avons décidé de préformer l'imine à 110 °C par irradiation micro-onde pendant une heure avant l'ajout de l'acide. Avec le scandium, nous avons de nouveau constaté l'absence totale de réaction et la récupération de tryptamine après hydrolyse de l'imine relargant la tryptamine qui complexe le métal (entrée 7). Nous avons été surpris de constater que le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ médiait la séquence Pictet-Spengler/lactamisation de l'imine à température ambiante, sans encourager la formation du composé

Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques

II-163 (entrée 8). Néanmoins, toujours aucune lactamisation 6-*exo*-trig n'est observée. Les sels de titane et d'aluminium, eux, ne favorisent aucune réaction sur l'imine, excepté l'éventuelle hydrolyse (entrées 9 et 10).

Il est évident que la quaternarisation en α de l'aldéhyde change drastiquement la régiosélectivité de la réaction en cascade. En effet, contrairement aux résultats obtenus lors de la synthèse du vindéburnol, la compétition entre les cyclisations 5-*exo*-trig et 6-*exo*-trig semblent largement en faveur du produit **II-160** non-désiré, puisque celui-ci est le seul composé cyclisé obtenu même à température ambiante (entrée 8).

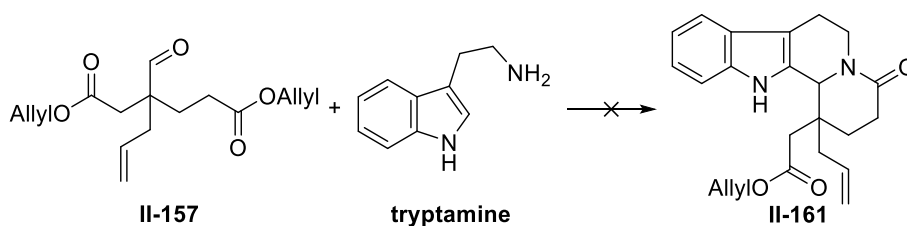
Suite à ce résultat, nous avons imaginé une nouvelle stratégie, qui sera décrite dans le paragraphe suivant.

II.3 -Synthèse de composés de type eburnane : 3^{ème} stratégie

Puisque la réaction en cascade entre l'aldéhyde **II-157** et la tryptamine montre une très claire sélectivité en faveur de la lactamisation 5-*exo-trig*, nous avons décidé de contourner cet obstacle en empêchant cette réaction de se faire (Schéma II-14). Pour cela, nous avons décidé d'homologuer l'aldéhyde **II-157** de deux atomes de carbones. En effet, dans ce cas, la compétition n'a plus lieu entre les formations des cycles à 5 et 6 chaînons, mais entre des cyclisations à 6 et 7 chaînons pour former les composés tétracycliques **II-165** et **II-166** respectivement. Or, il est connu que la formation de cycles à 7 chaînons est largement défavorisée par rapport à la formation de cycle à 6 chaînons, même dans le cas de composés azotés.³⁵ Ceci devrait donc permettre d'exacerber la différence d'énergie relative entre les deux cyclisations, et d'obtenir préférentiellement le lactame à 6 chaînons.

Cependant, si le produit tétracyclique **II-165** est obtenu, l'obtention du squelette pentacyclique **II-161** nécessitera des transformations supplémentaires de manière à réduire la chaîne issue de l'homologation.

2^{ème} stratégie



3^{ème} stratégie

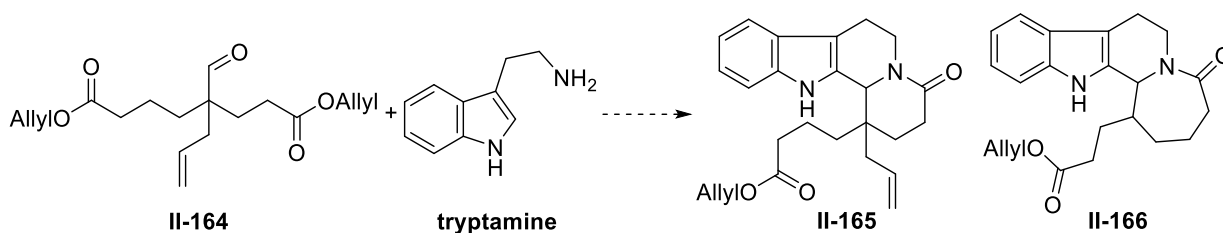


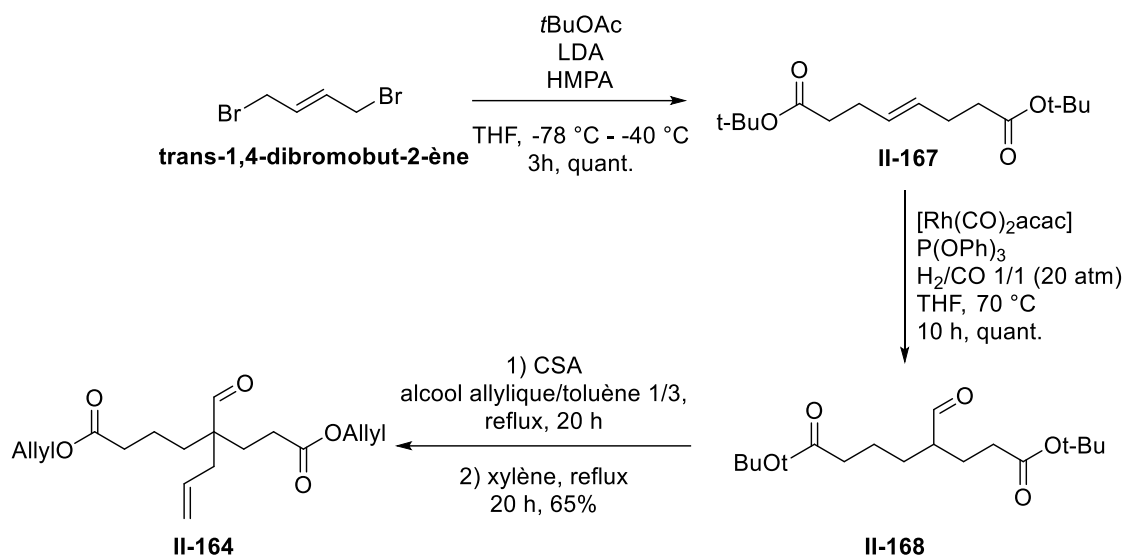
Schéma II-14 : Stratégie pour l'accès aux composés de type eburnane par réaction en cascade d'un aldéhyde homologué II-164 impliquant une compétition 6-*exo-trig*/7-*exo-trig*

II.3.1 -Synthèse de l'aldéhyde II-164

Afin de réaliser cette nouvelle voie de synthèse, nous avons tout d'abord dû synthétiser l'aldéhyde allylé **II-164**. Pour cela, nous avons optimisé une réaction de la littérature pour obtenir l'oléfine interne **II-167** quantitativement. L'oléfine ainsi obtenue subit l'hydroformylation désymétrisante quantitativement, dans les mêmes conditions que précédemment, pour accéder à l'aldéhyde non-symétrique **II-168**. Cette réaction est normalement réalisée durant une nuit entière, mais un essai a démontré qu'elle atteint la conversion complète en 10 h. Enfin, l'aldéhyde **II-164** est allylé par

Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques

réarrangement de Claisen en présence d'alcool allylique selon la méthode optimisée précédemment. Ici encore, le rendement maximal de **II-164** obtenu est de 65%. Néanmoins, comme précédemment, cette réaction est difficilement reproductible, et les rendements oscillent classiquement entre 20 et 50%, avec une moyenne de 37%.

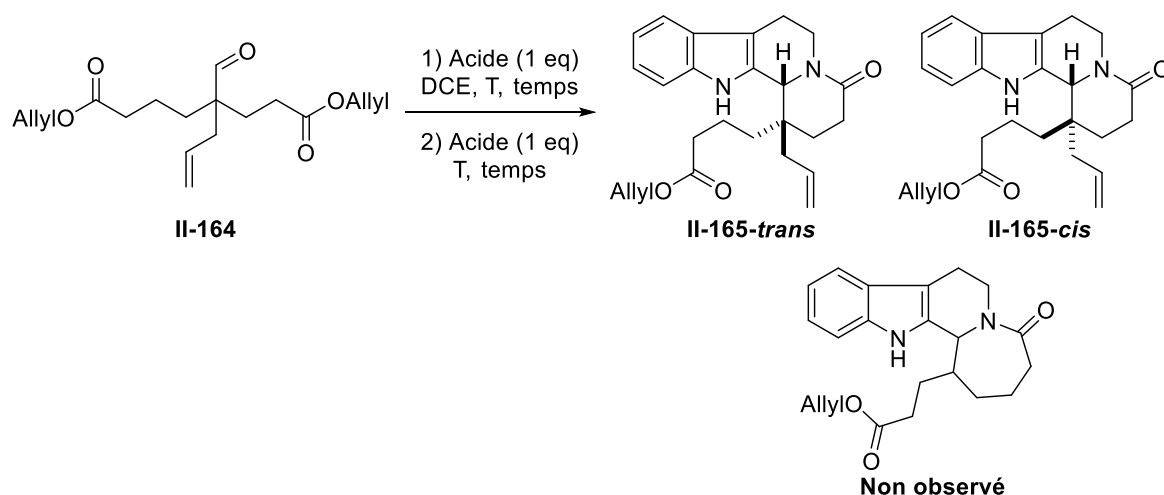


Une fois cet aldéhyde **II-164** allylé en α obtenu, nous l'avons engagé dans la réaction en cascade avec la tryptamine afin de vérifier la validité de notre stratégie.

II.3.2 - Réaction en cascade de l'aldéhyde II-164

Les conditions employées pour la réaction en cascade de l'aldéhyde **II-164** avec la tryptamine sont résumées dans le Tableau II-11. Sans acide, à 100 °C pendant une heure, aucun produit n'est formé (entrée 1), mais lorsque de l'acide acétique est ajouté, l'imine est le produit majoritaire obtenu (entrée 2). Dans notre étude de la synthèse du vindéburnol, nous avons observé qu'en présence d'acide acétique à 110 °C, les composés tétracycliques analogues de **II-165** étaient formés, mais que l'ajout de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ permettait d'accéder au squelette pentacyclique. Nous avons donc préformé l'imine en présence d'acide acétique à 110 °C durant trois heures. Ensuite, l'ajout de l'acide de Lewis a permis en une heure d'obtenir un mélange des composés **II-165-cis** et **II-165-trans** en ratio diastéréomérique 1/1 avec 33% de rendement (entrée 3).

PARTIE II - Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques



Entrée	Etape 1			Etape 2			Produits ^a
	Acide	T (°C)	Temps (h)	Acide	T (°C)	Temps (h)	
1	-	100	1	-	-	-	II-164
2	AcOH	110	1	-	-	-	II-164 + imine
3	AcOH	110	3	BF ₃ .Et ₂ O	110	1	II-165 (33 %)
4	AcOH	110	3	-	130	16	II-165 (62 %)
5	TFA	110	3	-	-	-	II-165-trans (40%) II-165-cis (30%)
6	TFA	130	3	-	-	-	II-165-trans (33%) II-165-cis (33%)
7	AcOH	130	3	TFA	130	3	II-165-trans (43%) II-165-cis (49%)
8 ^b	TFA	130	3	-	-	-	II-165-trans (34%) II-165-cis (25%)
9 ^b	TFA	130	4.5	-	-	-	II-165-trans (50%) II-165-cis (50%)
10 ^{b,c}	TFA	130	6	-	-	-	II-165-trans (33%) II-165-cis (46%)
11 ^{b,d}	TFA	130	4.5	-	-	-	II-165-trans (42%) II-165-cis (37%)

Tous les chauffages inférieurs à 10 h ont été réalisés au micro-onde^a Rendements isolés^b

Réaction conduite avec deux équivalents de tryptamine^c Réaction sur 156 mg de II-165^d Réaction sur 582 mg de II-165

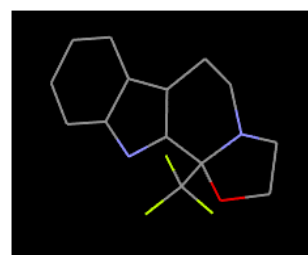
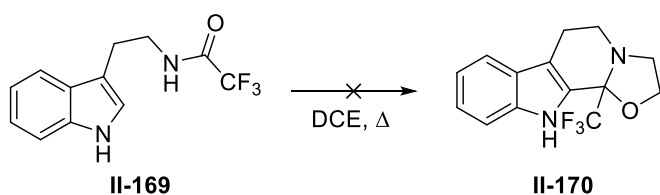
Tableau II-11 : Optimisation de la réaction en cascade pour la formation de II-165

Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques

Nous avons souhaité savoir si à plus haute température, l'acide acétique suffisait à faire cette transformation. Après formation de l'imine, la température du chauffage a été augmentée à 130 °C (entrée 4). La formation des produits a été constatée au cours d'une première heure au micro-onde, et le milieu réactionnel a ensuite été chauffé thermiquement pendant 15 h, ce qui a permis d'obtenir 62% des composés cyclisés **II-165**. Afin d'éviter un trop long chauffage, l'acide trifluoroacétique a été substitué à l'acide acétique, ce qui a mené en seulement 3 h de chauffage à 110 °C au micro-onde à l'isolement des composés **II-165-trans** et **II-165-cis** avec respectivement 40 et 30% de rendement (entrée 5). Il faut noter que la RMN du proton du brut réactionnel indique toujours la présence des deux diastéréoisomères **II-165-trans** et **II-165-cis** en proportions égales, et que les écarts sont dus à la présence de fractions de mélange lors de la séparation sur colonne chromatographique.

Curieusement, un chauffage à 130 °C ne nous a permis d'isoler que 33% de chaque diastéréoisomère (entrée 6). En comparaison, la préformation de l'imine suivie de la réaction avec du TFA à haute température nous a permis d'obtenir plus de 90% du composé cyclisé (entrée 7). Nous avons alors observé que lors de la réaction avec ajout direct du TFA à 130 °C, un produit secondaire était formé, issu de l'acylation de la tryptamine par l'acide trifluoroacétique, auquel nous avons attribué la structure **II-169** (Schéma II-16). Afin d'éviter de devoir faire une réaction en deux étapes, nous avons augmenté la quantité de tryptamine à deux équivalents (entrée 8). Dans cette expérience, il semble qu'une partie du composé **II-165-cis** ait été perdu lors de la manipulation. Cependant, en rallongeant le temps de réaction, nous avons pu obtenir une conversion complète de notre aldéhyde en produits cyclisés **II-165**, avec 50% isolés de chacun des isomères (entrée 9). Sur plus grosse quantité, la réaction nécessite un temps plus long (entrée 10 et 11).

Eq. 1



Eq. 2

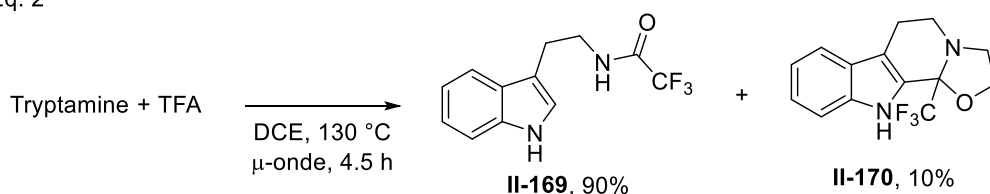


Schéma II-16 : Sous-produits **II-169** et **II-170** issus de la cascade de **II-164**, structure par diffraction des rayons X de **II-170**

Durant ces réactions sur grosse échelle, nous avons également constaté qu'en plus de l'adduit **II-169**, le composé **II-170** (Schéma II-16), dont la structure originale a été confirmée par diffraction des rayons

X, était formé. Une expérience de contrôle réalisée pour rationaliser la formation de ce composé a montré que **II-169** n'était probablement pas un intermédiaire dans sa synthèse (Eq. 1). Bien que la structure nous ait paru très intéressante, de par sa « drug-likeness », nous n'avons jamais réussi à former **II-170** avec plus de 10% de rendement (Eq. 2).

Lors de cette étude de la réaction en cascade, nous avons donc été très satisfaits de constater que selon nos attentes, la lactamisation 7-*exo*-trig n'a jamais été observée. De plus, nous avons pu obtenir les composés **II-165-trans** et **II-165-cis** quantitativement.

Ces composés, que nous avons pu former grâce à l'hydroformylation désymétrisante d'une oléfine homologuée de deux carbones, possèdent donc une chaîne comportant une fonction ester trop longue pour obtenir le squelette pentacyclique souhaité. Il est donc nécessaire d'effectuer des transformations judicieuses pour permettre d'accéder à un intermédiaire capable de subir la lactamisation de manière à former le 5^{ème} cycle de la molécule avec la stéréochimie de jonction de cycle *cis* présente dans les produits naturels.

II.3.3 - Considérations mécanistiques de la réaction en cascade

La réaction en cascade entre l'aldéhyde issu d'hydroformylation désymétrisante pour la synthèse du vindéburnol procède de la manière suivante (Schéma II-17). La formation de l'énamine par condensation de l'amine primaire sur l'aldéhyde et tautomérisation est la première étape. Ensuite, la lactamisation régiosélective permet d'accéder à l'intermédiaire énamide cyclique, qui est en équilibre avec sa forme iminium. Cette dernière favorise alors la réaction de Pictet-Spengler diastéréosélective, par laquelle on accède à l'intermédiaire tétracyclique. L'attaque se fait alors du côté le moins encombré, ce qui explique la formation d'une jonction de cycle *trans*. Une dernière lactamisation permet alors d'obtenir le squelette pentacyclique du Vindéburnol.

Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques

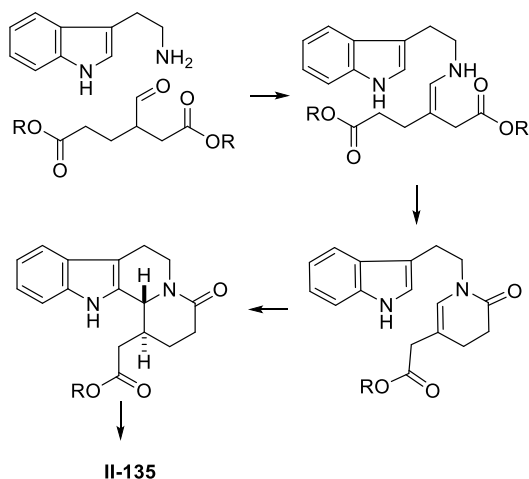


Schéma II-17 : Mécanisme de la synthèse du diamide II-135

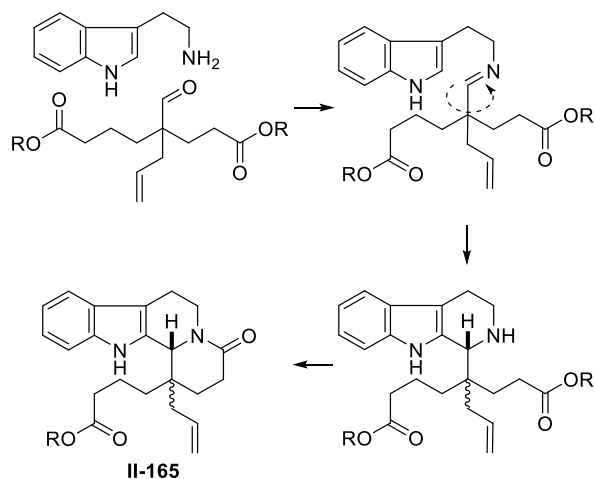


Schéma II-18 : Mécanisme de la synthèse des composés II-165

Dans le cas où l'aldéhyde possède un carbone quaternaire en α , la tautomérie imine-énamine ne peut pas se faire, et le produit de condensation est bloqué dans sa forme imine (Schéma II-18). Nous supposons que dans ce cas, la réaction de Pictet-Spengler se fait en priorité, et qu'elle n'est suivie que dans un second temps par la lactamisation. De plus, la libre rotation de la liaison entre le carbone quaternaire et l'imine réduit la discrimination de la face du groupement prochiral par rapport au cas de la molécule cyclisée, rationalisant ainsi la perte de diastéréosélectivité de cette étape. Enfin, l'amine peut réagir sur l'ester pour effectuer la lactamisation et accéder au composé **II-165**.

II.3.4 - Valorisation du diastéréoisomère II-165-cis : Stratégie divergente pour l'obtention de composés de type eburnane

A cause de l'homologation nécessaire du produit de départ, les composés **II-165-cis** et **II-165-trans** possèdent une chaîne esterifiée trop longue pour permettre la cyclisation finale. Il est donc indispensable de la raccourcir. Nous avons imaginé qu'une coupure oxydante permettrait à la fois de raccourcir cette chaîne et de former l'aldéhyde capable de cycliser pour former l'hémiaminal présent dans l'eburnamine (Schéma II-19). De plus, la chaîne allylique pourrait dans le même temps être raccourcie de manière à accéder à la chaîne de deux carbones du squelette isoprénoïde.

PARTIE II - Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcoïdes hétérobisindoliques

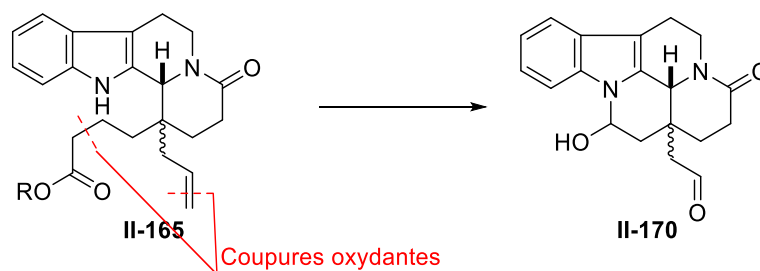


Schéma II-19 : Coupures oxydantes pour accéder au squelette isoprénolide à 9 atomes de carbone

Cependant, la littérature indique que dans le cas où les deux fonctions aldéhydes sont présentes simultanément sur la molécule, celle-ci cyclisera de manière à obtenir une jonction de cycle de configuration *trans*, au lieu de la configuration *cis* présente dans les composés naturels, comme cela l'a été montré par Ho et Chen à partir d'un intermédiaire spirocyclique insaturé **II-171** (Schéma II-20).³⁶

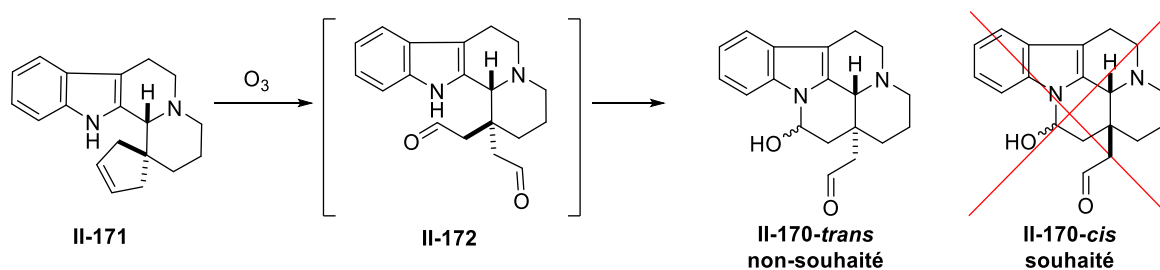


Schéma II-20 : Synthèse du squelette pentacyclique eburnane possédant une jonction de cycle D/E *trans*

Pour contourner ce problème, nous avons donc imaginé une stratégie qui permette d'accéder à la structure eburnane souhaitée à partir de l'intermédiaire **II-165** (Schéma II-21). Une sélectivité en α de la fonction ester pourra mener à l'intermédiaire **II-173**. Celui-ci subira ensuite une ozonolyse, qui permettra de faire plusieurs transformations consécutives :

- La coupure oxydante de la chaîne allylique
- L'oxydation du sélénium en sélénoxyde
- L'élimination du sélénoxyde pour obtenir l'ester α,β insaturé **II-174**.

En effet, il est connu que l'ozone permet d'oxyder les groupements séléniés en plus de former des ozonides sur les doubles liaisons. Or, la formation de l'ozonide et l'oxydation du sélénium se fait à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, tandis que la réduction de l'ozonide et l'élimination de sélénoxyde nécessitent une augmentation de température, souvent jusqu'à température ambiante. Ainsi, la nouvelle double liaison ne se formera qu'une fois l'ozone évacué du milieu, et ne pourra pas subir la coupure oxydante. L'aldéhyde issu de la coupure oxydante de la fonction allyle cyclisera spontanément sur l'indole pour obtenir l'aminal **II-170** possédant la jonction de cycle *cis* souhaitée. Une seconde coupure oxydante,

Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques

de l'ester α,β -insaturé cette fois-ci, permettra de réduire la taille de la chaîne carbonée du centre quaternaire 20 à la longueur de deux carbones, telle qu'elle est présente dans les alcaloïdes indoliques.

Il est important de noter que le passage de **II-175** à **II-170** n'est valide que selon l'hypothèse que l'hémiacétal en position 16 est stable dans les conditions réactionnelles. En effet, si ce n'est pas le cas, les deux fonctions aldéhydes seraient présentes dans le milieu et le cas de figure rencontré par Ho *et al.* se présenterait.

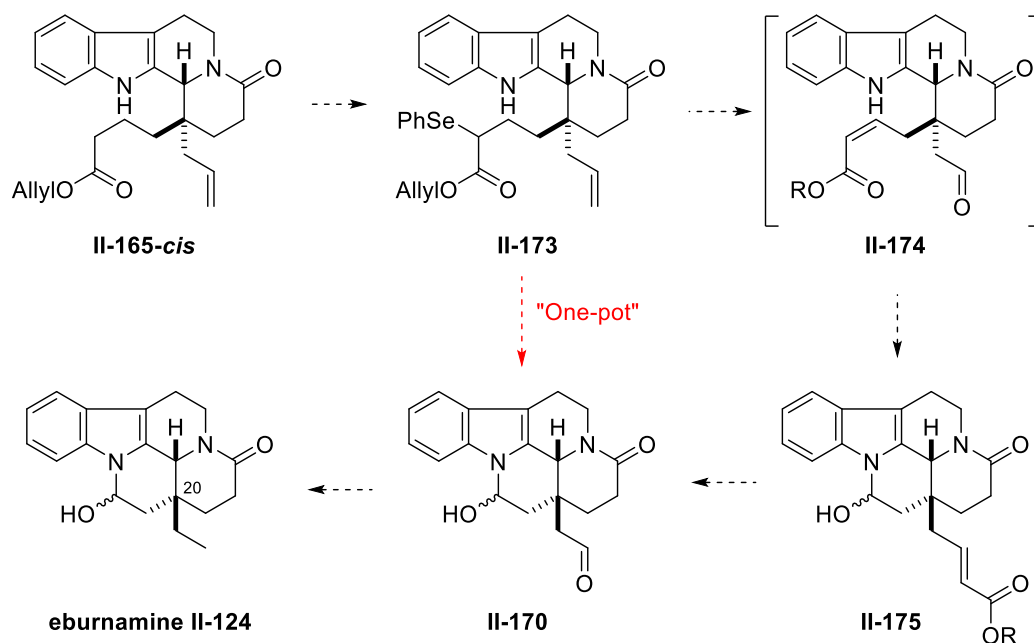


Schéma II-21 : Stratégie pour la valorisation de l'intermédiaire II-165-*cis*

Il est également envisageable d'effectuer la transformation de **II-173** à **II-170** dans un processus « one-pot » séquentiel. En effet, la formation de l'ozonide et l'oxydation du sélénium se feraient à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, ensuite la remontée à température ambiante et l'ajout d'un réducteur donneraient accès au composé **II-175**. De l'ozone pourrait alors être de nouveau bullé dans le milieu de manière à effectuer la coupure oxydante de l'ester α,β -insaturé après ajout de réducteur.

Si nous l'obtenons, le composé **II-170** ne constituera pas uniquement un intermédiaire pour l'obtention de l'eburnamine **II-124**. De nombreux autres composés naturels pourront être accessibles à partir de cette plateforme pentacyclique (Schéma II-22).

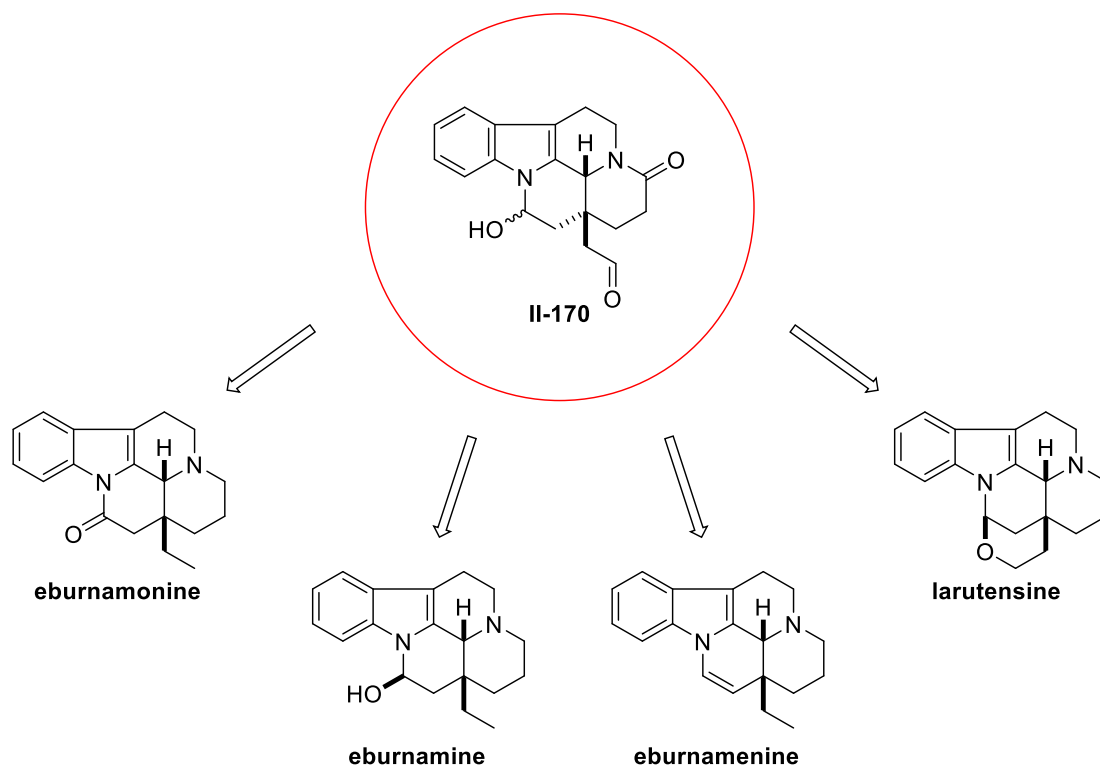


Schéma II-22 : Obtention divergente d'alcaloïdes de la famille eburnane à partir de la plateforme II-170

II.3.4.1 - Sélénation

Ayant imaginé cette stratégie pour la valorisation du composé **II-165-cis**, nous avons voulu la concrétiser. Dans un premier temps, nous avons effectué la sélénation dans des conditions très similaires à celles utilisées pour la sélénation sélective du diamide **II-135**. On constate avec satisfaction que cette réaction fonctionne bien, et nous avons pu obtenir le composé **II-173** en un mélange de diastéréoisomères partiellement séparables dont un est fortement majoritaire (Schéma II-23). Ici, le carbone en α du carbone sélénié, et donc en β de l'ester, n'est pas stéréochimiquement contraint, et les deux diastéréoisomères devraient donc subir l'élimination du sélénioxyde indifféremment. Etant donné l'environnement chimique du carbone sélénié, nous n'avons pu déterminer la stéréochimie relative de ce centre.

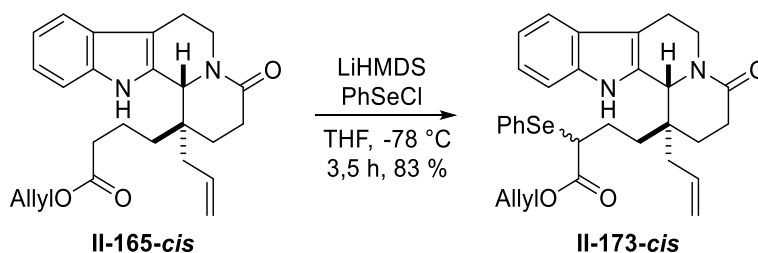


Schéma II-23 : Sélénation en α de la fonction ester

II.3.4.2 - Ozonolyse

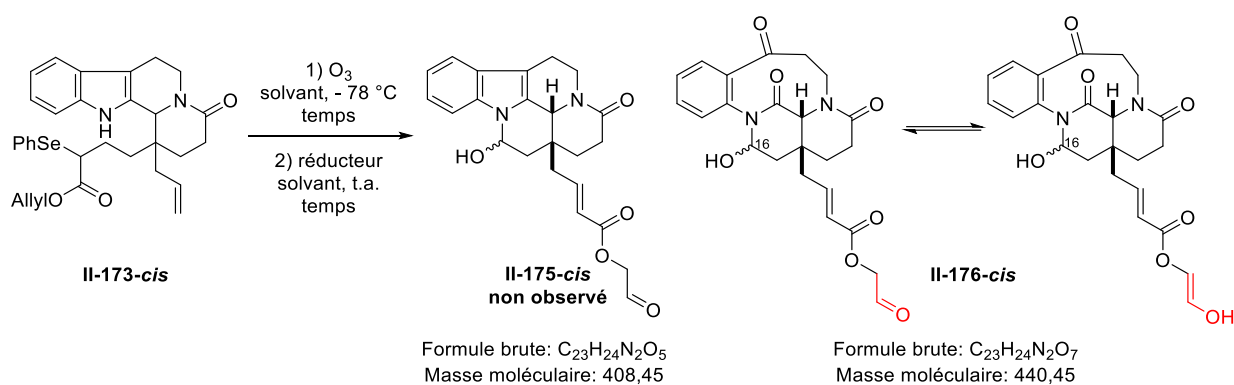
Nous nous sommes ensuite intéressés à l'ozonolyse de ce composé **II-173-cis** (Tableau II-12). Lors d'un premier essai, nous avons utilisé du dichlorométhane comme solvant (entrée 1). En temps normal, lorsque l'ozone nécessaire aux transformations est consommé et que le substrat ne peut pas réagir plus avant, il s'accumule dans le milieu, qui prend une teinte bleutée. Dans notre cas, nous n'avons pas constaté l'apparition de cette coloration. Le solvant étant très volatil, nous avons dû en rajouter plusieurs fois au cours de la réaction, car le bullage du gaz dans le milieu provoquait son évaporation. La formation d'une poudre blanche insoluble recouvrant les parois a été observée. Nous avons arbitrairement laissé la réaction se faire à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant deux heures, après quoi un équivalent de triphénylphosphine a été ajouté et la température augmentée jusqu'à température ambiante pendant 20 heures. Après chromatographie sur colonne de silice, nous avons obtenu une fraction d'un composé peu soluble dans le chloroforme pollué par de l'oxyde de triphénylphosphine. Celui-ci possédait néanmoins des protons oléfiniques qui suggéraient que la réaction avait fonctionné au moins en partie et que l'élimination de sélénoxyde avait bien eu lieu.

Les analyses RMN du composé obtenu indiquent la présence de deux diastéréoisomères en proportion 2/1. Ce ratio est typique des deux épimères en position 16 des structures de type eburnane. Ces analyses indiquent la présence de 24 protons et 25 carbones. Ces derniers sont tous dédoublés, ce qui atteste de la présence de deux diastéréoisomères, sauf deux signaux. Il est possible que ceux-ci correspondent en fait à un seul carbone de la molécule mais sous deux formes tautomères. De plus, il semble que les deux diastéréoisomères ne se comportent pas de manière identique. Dans le méthanol deutéré, le proton aldéhydique n'est pas clairement visible. Dans le DMSO, un signal aldéhydique apparaît, qui correspond au diastéréoisomère minoritaire. Au vu de la complexité des analyses due à la présence de plusieurs espèces en équilibre, nous n'avons pas de certitude, mais nous supposons que le produit majoritaire formé lors de l'ozonolyse est le composé de suroxydation de l'indole **II-176-cis**. La masse moléculaire de ce produit est en accord avec celles trouvées expérimentalement, qui sont de 440 et 422 Da. La masse de 422 Da correspond à l'élimination d'eau sur le composé X. Nous supposons qu'un des diastéréoisomères est de préférence dans sa forme aldéhydique, tandis que l'autre favorise la forme énolique.

Afin d'éviter la pollution du produit par les autres espèces présentes dans le milieu, le réducteur a été substitué par du diméthylsulfure (entrée 2). Une petite quantité de méthanol a également été ajoutée de manière à solubiliser les espèces insolubles dans le dichlorométhane. Pour d'éviter la réaction de ce solvant avec les aldéhydes formés, la deuxième étape a été arrêtée après de deux heures. Un résultat semblable à l'entrée précédente a été observé. N'ayant pas observé de réaction évidente avec le méthanol, et afin que le milieu réactionnel soit homogène, la réaction suivante a été réalisée dans

PARTIE II - Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcoïdes hétérobisindoliques

un mélange dichlorométhane/méthanol 1/1 et la deuxième étape conduite sur une nuit (entrée 3). 64% du composé précédemment observé ont alors été obtenus. Cependant, la même réaction lancée une seconde fois n'a permis d'obtenir que 21% de ce composé, alors qu'un troisième essai a permis d'obtenir un rendement légèrement inférieur à 70% (entrées 4 et 5). Supposant, une dégradation du composé, nous avons à nouveau réduit le temps de réduction, mais le produit n'a pas été détecté (entrée 6).



Entrée	Etape 1		Etape 2			II-176-cis (%)
	Solvant	Temps (h)	Réducteur	Solvant	Temps (h)	
1	DCM	2	PPh ₃	DCM	20	<35
2	DCM	1	DMS	DCM/MeOH 10/1	2	<35
3	DCM/MeOH 1/1	1	DMS	DCM/MeOH 1/1	18	64
4	DCM/MeOH 1/1	1	DMS	DCM/MeOH 1/1	18	21
5	DCM/MeOH 1/1	1	DMS	DCM/MeOH 1/1	18	<70
6	DCM/MeOH 1/1	1	DMS	DCM/MeOH 1/1	2	0

Tableau II-12 : Ozonolyse de II-173-cis

La détermination de la structure obtenue n'a été couronnée de succès que tardivement. Au moment où les réactions présentées ci-dessus ont été faites, la structure du produit était encore inconnue. En conséquence, les conditions de ces réactions ont été optimisées de manière à augmenter le rendement de celui-ci, que l'on supposait alors être **II-175-cis**. Avec la connaissance de la structure réelle du produit, il est dès lors envisageable de reprendre ces réactions et d'ajuster les conditions de manière à éviter la suroxydation. Ainsi, si l'oxydation de l'indole est l'étape la plus lente, comme on peut le

supposer, la réduction du temps de réaction de l'étape 1 ou la réduction de sa température devrait permettre de défavoriser la formation de **II-176-cis** en faveur de **II-175-cis**. Cependant, on peut constater que même la formation du composé **II-176-cis** n'a pas toujours été reproductible, puisque les rendements dans des conditions identiques sont variables (entrée 3-5). Ceci peut être dû au fait qu'à l'inverse d'autres coupures oxydantes, dans le cas de l'ozonolyse, la quantité de réactif n'est pas mesurable. Conséquemment, un excès est forcément présent dans le milieu. Or, dans notre stratégie, l'ozonolyse est la seule option permettant de faire l'élimination de sélénoxyde après la formation de l'hémiacétal, évitant ainsi la formation de la jonction de cycle *trans*.

II.3.5 -Valorisation des deux diastéréoisomères II-165 : Stratégie convergente pour la synthèse de composés de type eburnane

En 2016, Zhu et ses collègues se sont intéressés à la synthèse énantiosélective de la terengganensine A.³⁷ Sur la base des travaux de Ho et Chen³⁶, ils ont développé une méthode qui permet d'effectuer la cyclisation de l'indole sur une fonction aldéhyde pour former la jonction de cycle *cis* en présence du dialdéhyde *via* la déaromatisation de l'indole (Schéma II-24). Basant leur raisonnement sur le fait que la planéité de l'indole favorisait l'attaque de celui-ci sur l'aldéhyde en position équatoriale, ils ont décidé de fonctionnaliser l'indole en position 7 pour obtenir le motif indoline, et forcer le cycle à cinq chaînons à prendre une conformation de type enveloppe. Ainsi, l'azote se trouvera dans une position favorable pour effectuer l'acétalisation avec l'aldéhyde en position pseudo-axiale sur le centre stéréogène 20. A la différence de la terengganensine A, les composés eburnane auxquels nous souhaitons accéder contiennent le motif indole insaturé. Nous avons donc souhaité effectuer une déaromatisation temporaire de l'indole. Le groupe de Takayama a décrit une procédure de protection de la double liaison 2,3 des indoles à l'aide d'éthylène glycol. Avantagusement, il est possible de déprotéger cette liaison par la suite dans des conditions réductrices douces. Nous avons imaginé de combiner les méthodes de Zhu et Takayama de manière à accéder à l'éburnamine selon la stratégie représentée dans le Schéma II-25. L'adduit **II-177** est accessible à partir du composé **II-173**. Ensuite, l'élimination du sélénoxyde mène au composé **II-178**, et la double coupure oxydante permet d'accéder au dialdéhyde qui cyclise spontanément selon la diastéréosélectivité souhaitée. Des conditions réductrices pourraient ensuite permettre d'effectuer la déprotection de l'indole, la réduction de l'acétal et celle de l'amide. Idéalement, il serait possible d'effectuer ces trois transformations dans les mêmes conditions réactionnelles. De même, l'élimination de sélénoxyde et la coupure oxydante subséquente sont envisageables dans une réaction one-pot. Enfin, il est aussi possible d'inverser l'ordre des réactions de sélénation et de protection, dans le cas où les conditions de la première seraient incompatibles avec la protection.

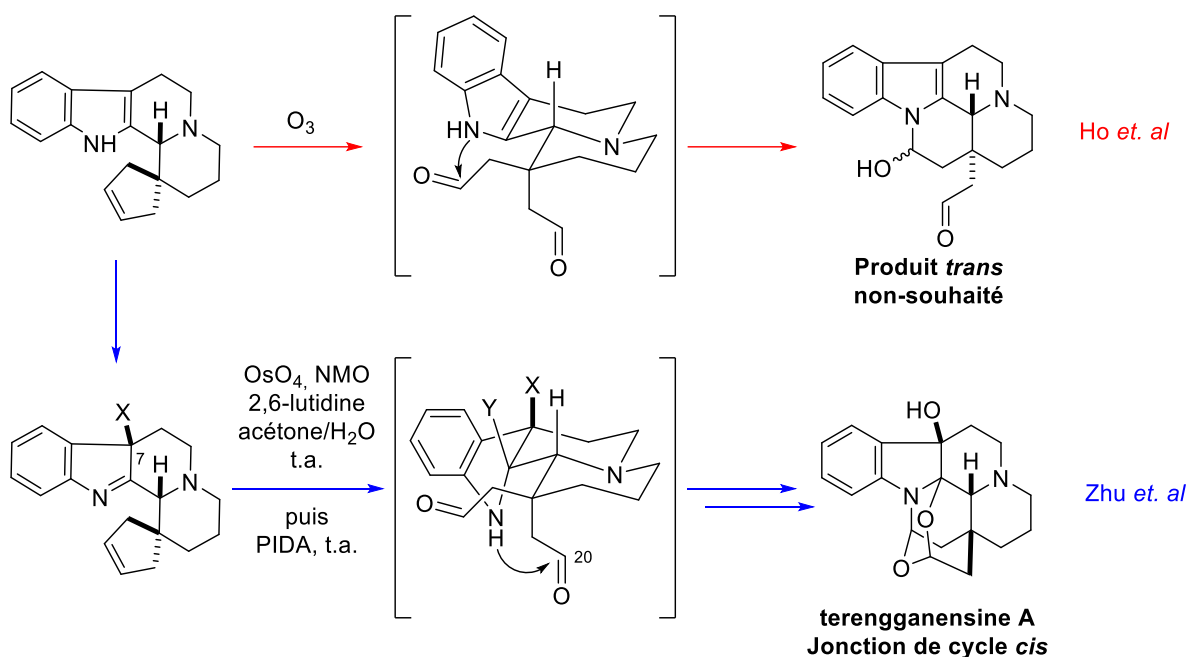


Schéma II-24 : Déaromatisation de l'indole pour la formation de la jonction de cycle *cis* par Zhu

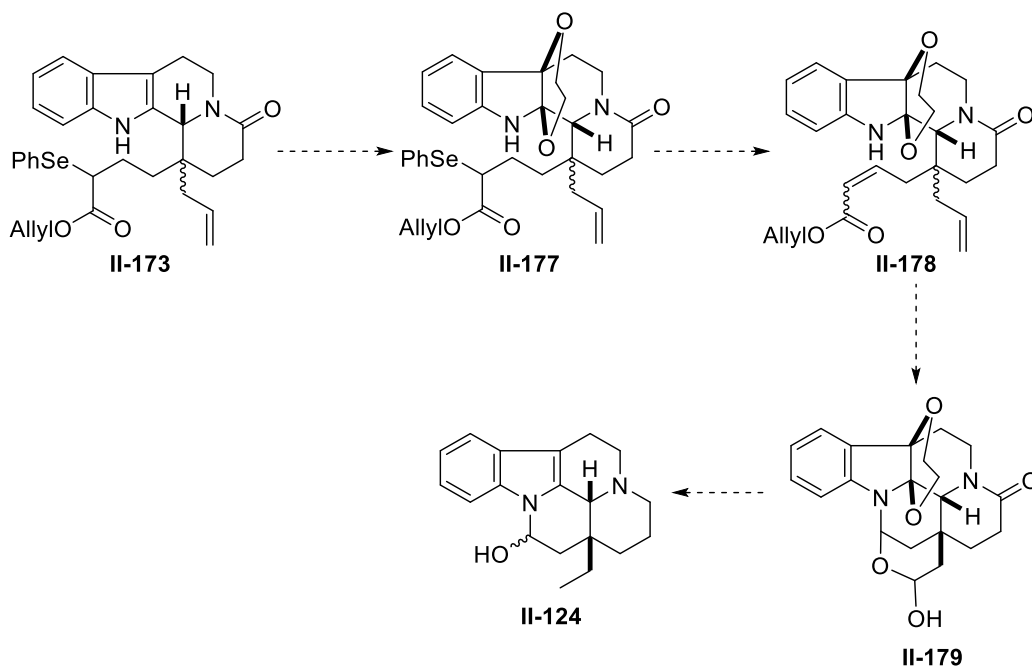


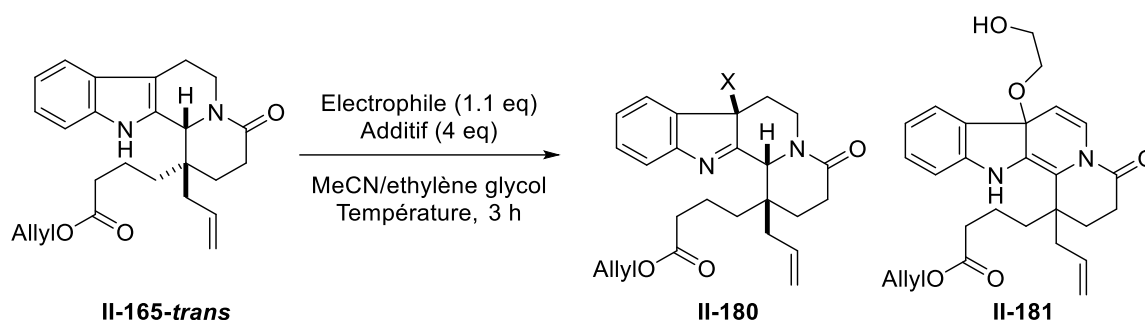
Schéma II-25 : Stratégie de protection de l'indole par de l'éthylène glycol suivie de coupure oxydante et déprotection

II.3.5.1 - Formation de l'indoline

Afin de déterminer si cette protection était possible, nous avons effectué des réactions test sur le composé non sélénié **II-165-trans**, dont nous n'avons jusqu'à présent pas eu l'usage (Tableau II-13). Dans les conditions décrites par le groupe de Takayama, trois composés ont été formés (entrée 1). L'indolénine halogénée **II-180**, intermédiaire de la formation des adduits d'éthylène glycol, l'adduit d'éthylène glycol **II-181**, formé similairement par l'activation de l'indole par l'électrophile suivie d'une

Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques

prototropie entre la position 21 et l'azote de l'indole, ainsi qu'un composé **II-182** contenant de l'éthylène glycol. Ce dernier est le composé majoritaire, mais nous n'avons pu l'obtenir suffisamment propre pour en déduire sa structure. Nous avons donc augmenté l'échelle de la réaction afin de pouvoir effectuer les analyses nécessaires (entrée 2). Dans ce cas, les rendements des produits **II-180** et **II-181** ont légèrement varié, et 60 mg du composé **II-182** ont été isolés. Un spectre du proton propre a pu être obtenu, mais les autres spectres ont montré des quantités importantes de dégradation. Nous avons cependant pu observer que le singulet du proton en position 21 n'était plus visible, indiquant qu'il ne s'agissait pas du composé protégé souhaité. Dû à la dégradation rapide du produit **II-182**, nous n'avons pu déterminer sa structure avec certitude.



Entrée	Electrophile	Additif	Température	Produits ^a
1	PIFA	NH ₄ Cl	40 °C	II-180 (7%) II-181 (22%) II-182
2 ^b	PIFA	NH ₄ Cl	40 °C	II-180 (12%) II-181 (15%) II-182
3	NCS	-	50 °C	II-181 (16%)
4	NBS	-	50 °C	II-181 (22%) ^c

^a Rendements isolés entre parenthèses ^b Réaction sur 150 mg de substrat ^c Ratio ¹H RMN par rapport à 27-*trans*

Tableau II-13 : Essais de protection de l'indole de **II-165-trans** par de l'éthylène glycol

Dans leur mécanisme, Takayama *et al.* ont proposé que l'activation initiale est due à l'iode hypervalent, mais que celui-ci est ensuite remplacé par un chlorure par réaction S_N1. Nous avons donc souhaité utiliser directement d'autres réactifs d'halogènes électrophiles. L'emploi du N-chlorosuccinimide a mené à une réaction peu propre, tandis que le N-bromosuccinimide réagit lentement, ainsi que le traduit le ratio **II-165-trans**/**II-181** de 3.6/1 observé par RMN (entrées 3 et 4).

N'ayant pas obtenu l'adduit d'éthylène glycol souhaité, d'autres fonctionnalisations de la position 7 pour former le motif indoline ont été étudiées.

Dans un premier temps, la bromation dans les conditions décrites par Zhu dans leurs travaux sur la synthèse de la terengganensine a été tentée. Etonnamment, dans notre cas, seule la position 21 du

squelette a été bromée, et le composé **II-183** qui en résulte a été isolé avec un rendement de 68%, tandis que 32% de produit de départ ont pu être récupérés.

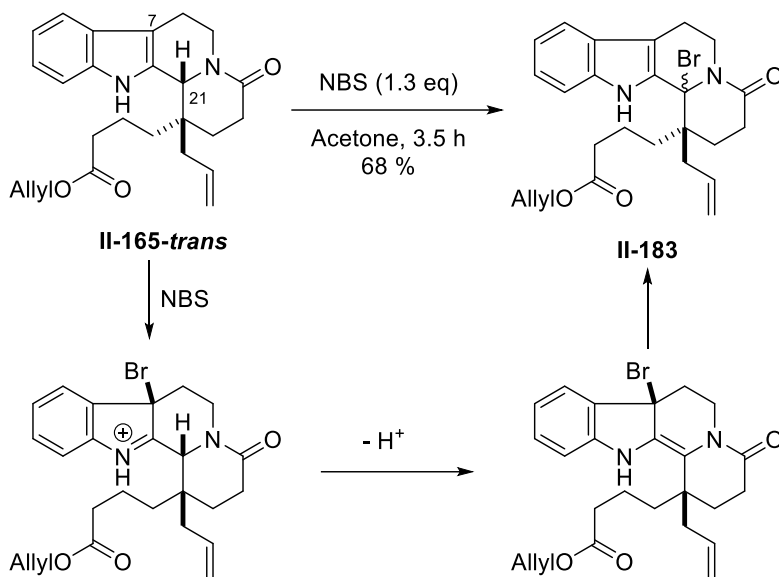


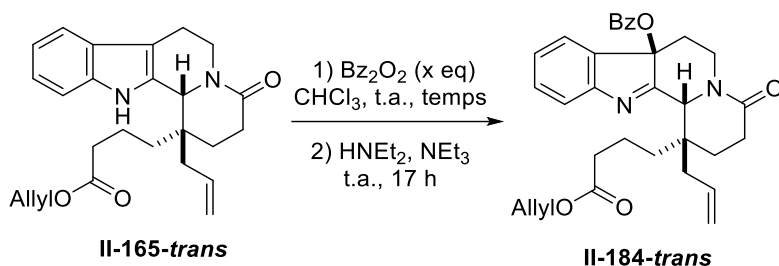
Schéma II-26 : Tentative de bromation de la position 7

Nous avons ensuite réalisé deux tentatives d'O-benzoylation (Tableau II-14). Selon le protocole décrit par Zhu, dans du chloroforme à température ambiante contenant le composé **II-165-trans**, nous avons ajouté 1.1 équivalent de peroxyde de benzoyle préalablement recristallisé (entrée 1). Après 2.5 heures de réaction, ne constatant plus d'évolution lors du suivi par CCM et observant la présence résiduelle de substrat, un second équivalent de réactif a été introduit. Ensuite, la diéthylamine et la triéthylamine ont été ajoutées. Après 17 heures de réaction, aucune évolution n'a été observée. La chromatographie sur colonne a permis d'isoler 16% du produit O-benzoylé en position 7, le reste étant constitué de substrat n'ayant pas réagi. Dans une seconde expérience, 1.1 équivalent de peroxyde de benzoyle ont été ajoutés dès que l'avancement de la réaction semblait cesser sur CCM jusqu'à ce que le produit de départ ne soit plus visible (entrée 2). 8.8 équivalents ont été nécessaires pour atteindre la conversion totale, et 33% du produit **II-184-trans** ont pu être isolés, ainsi qu'une fraction contenant un mélange de celui-ci et de sous-produits. Une grande proportion de peroxyde de benzoyle n'ayant pas réagi a également pu être récupérée. Le réactif ayant été recristallisé par nos soins et sa qualité vérifiée, nous supposons que la réactivité de notre intermédiaire est inférieure à celle de l'intermédiaire spirocyclique employé dans la méthode de Zhu. Néanmoins, nous avons pu obtenir le composé **II-184-trans** avec la diastéréosélectivité souhaitée.

Nous avons ainsi pu confirmer que cette transformation était possible, et que selon toute vraisemblance, il serait possible de valoriser les deux diastéréoisomères s'il est possible d'obtenir le

Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques

composé O-benzoylé comportant les fonctions aldéhydes issues des coupures oxydantes des chaînes allyles et alkyles séléniées.



Entrée	Etape 1		Etape 2	II-184-trans
	x	temps		
1	2.2	4 h	oui	16%
2	8.8	15 h	non	33%

Tableau II-14 : Essais de O-benzoylation *cis* du composé II-165-trans

II.3.5.2 -Coupure oxydante

Parallèlement, nous avons réalisé plusieurs tests pour évaluer la faisabilité des coupures oxydantes des chaînes alkyles et allyles de nos intermédiaires. Pour ce faire, nous avons de nouveau effectué ces tests d'oxydation de Lemieux-Johnson sur le composé **II-165-trans** (Schéma II-27). Un premier essai dans des conditions classiques, avec une quantité catalytique de tétr oxyde d'osmium et un excès de ré-oxydant pour former les diols correspondants sur les doubles liaisons, suivie d'une coupure médiée par un large excès de periodate de sodium a mené à un mélange complexe. Une plus ample étude de la littérature a indiqué que le tétr oxyde d'osmium était capable d'oxyder la double liaison de l'indole, notamment en présence d'excès de ré-oxydant. Ayant constaté précédemment que nos composés étaient sujets à ces transformations, par exemple en présence d'espèces époxydantes, nous avons décidé de repenser nos conditions.

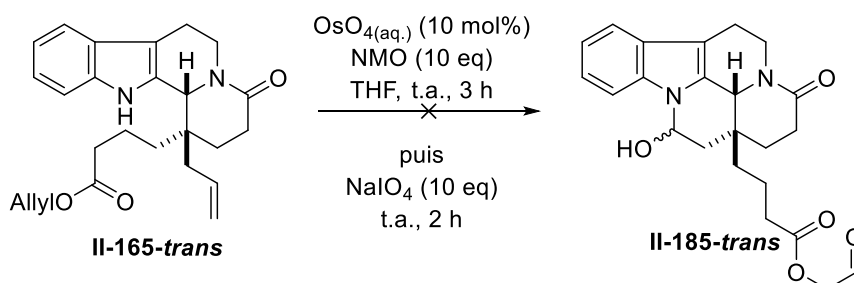


Schéma II-27 : Tentative d'oxydation de Lemieux-Johnson one-pot

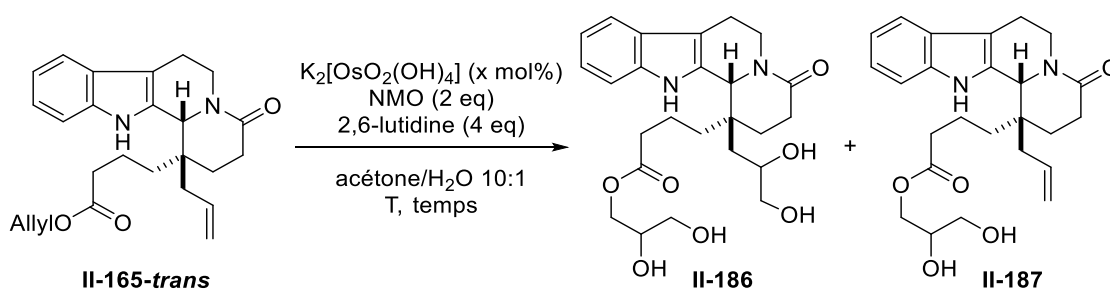
Notre choix s'est orienté vers l'emploi de l'osmate de potassium, qui, en présence de NMO, permet de préparer le tétr oxyde d'osmium *in situ*. En effet, le tétr oxyde d'osmium que nous possédions au

laboratoire était une solution aqueuse préparée plusieurs dizaines d'années auparavant, et dont la qualité était incertaine.

Contrairement à son analogue au degré d'oxydation (+VIII), l'osmate de potassium est un solide facilement manipulable, et possède une toxicité moindre. Nous avons également choisi d'utiliser de la 2,6-lutidine, qui est une base couramment employée lors des coupures oxydantes de Lemieux-Johnson pour basifier le milieu, rendu très acide par les complexes d'osmium.

De plus, afin d'éviter la formation d'un excès de tétroxyde d'osmium, nous avons réduit la quantité de NMO au strict nécessaire pour effectuer les deux dihydroxylations sur les fonctions allyles du composé **II-165-trans**, de manière à ne pas affecter le noyau indole. En effet, celles-ci sont oxydées en priorité. Ainsi, chaque dihydroxylation nécessitant un équivalent de ré-oxydant, nous avons utilisé deux équivalents de NMO.

Lors d'une première expérience, nous avons pu isoler deux fractions, l'une contenant le composé mono(dihydroxylé) **II-187**, et la seconde le composé bis(dihydroxylé) souhaité **II-186** sous la forme de deux diastéréoisomères (Tableau II-15, entrée 1). Constatant que la réaction n'atteint pas la conversion totale, nous avons augmenté la charge catalytique (entrée 2). Nous avons alors pu observer que l'osmate utilisé est peu soluble dans le milieu à température ambiante. Après deux heures, nous avons augmenté la température à 50 puis 60 °C. La solution prend alors une couleur noire. Après 7 heures de réaction, nous avons obtenu 38% d'un mélange de diastéréoisomères **II-186**, que nous avons pu séparer par colonne chromatographique.



Entrée	x	T	temps	II-186 ^a	II-187 ^a
1	5	t.a.	2 h	33%	11%
2	10	t.a. – 60 °C	7 h	38%	n.d.

^a Rendements isolés

Tableau II-15 : Dihydroxylation du composé **II-165-trans**

Ayant le composé **II-186** en main, nous avons souhaité développer des conditions permettant d'effectuer les coupures oxydantes des diols vicinaux. Lorsque celui-ci est mis en présence de

Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques

periodate de sodium, nous avons été très satisfaits de constater que 56% du composé **II-188** cyclisé était obtenu (Schéma II-28). De manière surprenante, le diol issu de l'ester allylique n'a pas subi la coupure oxydante. Cette expérience valide l'emploi de periodate de sodium comme moyen de former la fonction aldéhyde issue de la chaîne allylique en position 20.

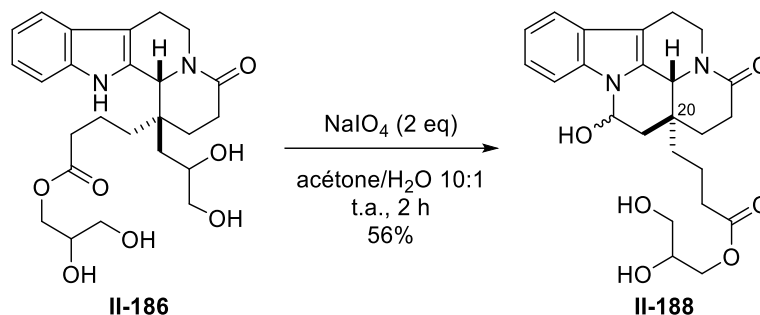


Schéma II-28 : Coupure oxydante des diols vicinaux de II-186

Lors de ce premier test, la stéréochimie relative de l'hémiaminal n'a pas été analysée, puisqu'à terme, le composé que nous souhaitons obtenir par cette méthode devrait subir le clivage de la fonction ester par formation du sélénoxyde, élimination et coupure oxydante.

Nous souhaitons désormais vérifier qu'il est possible d'effectuer les deux étapes de l'oxydation de Lemieux-Johnson sans traitement ni isolement intermédiaire.

II.3.5.3 - Elimination du sélénoxyde

Parallèlement, nous avons souhaité vérifier si la formation du sélénoxyde et son élimination pour former l'ester α,β -insaturé étaient efficaces dans les conditions de la coupure oxydante. Avec le composé sélénié **II-173-cis** synthétisé auparavant, un essai a été réalisé. Dans des conditions classiques où le tétr oxyde d'osmium est réoxydé par le periodate de sodium et non par le NMO, de manière gratifiante, nous avons alors obtenu le produit d'élimination quantitativement (Schéma II-29).

Ayant constaté l'inefficacité de notre tétr oxyde d'osmium, nous pouvons postuler que c'est le periodate de sodium qui permet ici de faire l'oxydation du groupement phénylsélénium en sélénoxyde, ce dernier subissant spontanément l'élimination à température ambiante. Or, dans les conditions permettant de faire la coupure oxydante, celui-ci n'intervient que dans une seconde étape. Il est cependant nécessaire que cette double liaison soit formée dans des conditions dans lesquelles le catalyseur l'osmium demeure actif, de manière à ce que cette insaturation, suite à sa formation, puisse subir la dihydroxylation dans le milieu. Avant d'effectuer la séquence visant à obtenir les squelettes finaux, nous souhaitons donc réaliser une réaction test afin de vérifier si le NMO est un oxydant suffisamment puissant pour former l'ester α,β -insaturé.

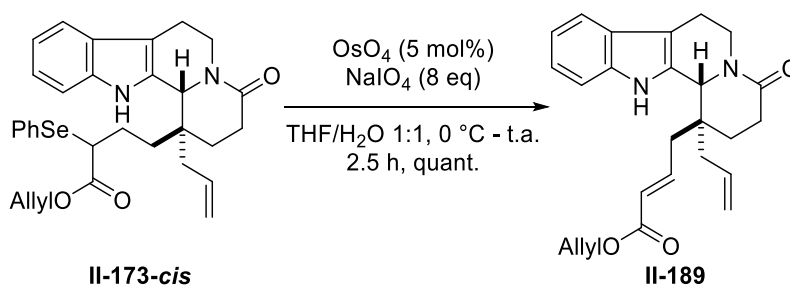


Schéma II-29 : Elimination du sélénioxyde dans les conditions d'oxydation de Lemieux-Johnson

II.3.5.4 -Bilan

Les expériences précédentes sur le diastéréoisomère **II-165-trans** et ses dérivés nous ont permis de vérifier la validité des étapes indépendantes de notre stratégie. Nous savons donc que ces structures sont capables de subir :

- la séléation en α de l'ester
- la O-benzoylation en position 7 pour former le motif indoline
- l'élimination de sélénioxyde
- la bis(dihydroxylation) des chaînes allyliques
- la coupure oxydante du diol vicinal issu de la chaîne allylique en position 20

Nous pouvons donc postuler de manière réaliste que le mélange des diastéroisomères **II-165** pourra subir la séquence suivante de séléation /O-benzoylation/formation de sélénioxyde-élimination-tris(dihydroxylation)/coupure oxydante-cyclisation pour obtenir l'intermédiaire **A** (Schéma II-30). Il est de plus possible que la réaction d'O-benzoylation avec le peroxyde de benzoyle sur le mélange des composés **II-173-cis** et **II-173-trans** permette de faire l'élimination de sélénioxyde simultanément pour mener à **A'**. Par la suite, il sera nécessaire de vérifier si des conditions réductrices permettent de rétablir l'aromaticité de l'indole, ainsi que de réduire l'amide en position 3 et de faire l'hydrolyse des acétals formés par la réaction entre l'alcool de l'hémiaminal et l'aldéhyde issu de la coupure oxydante de la chaîne estérifiée.

Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques

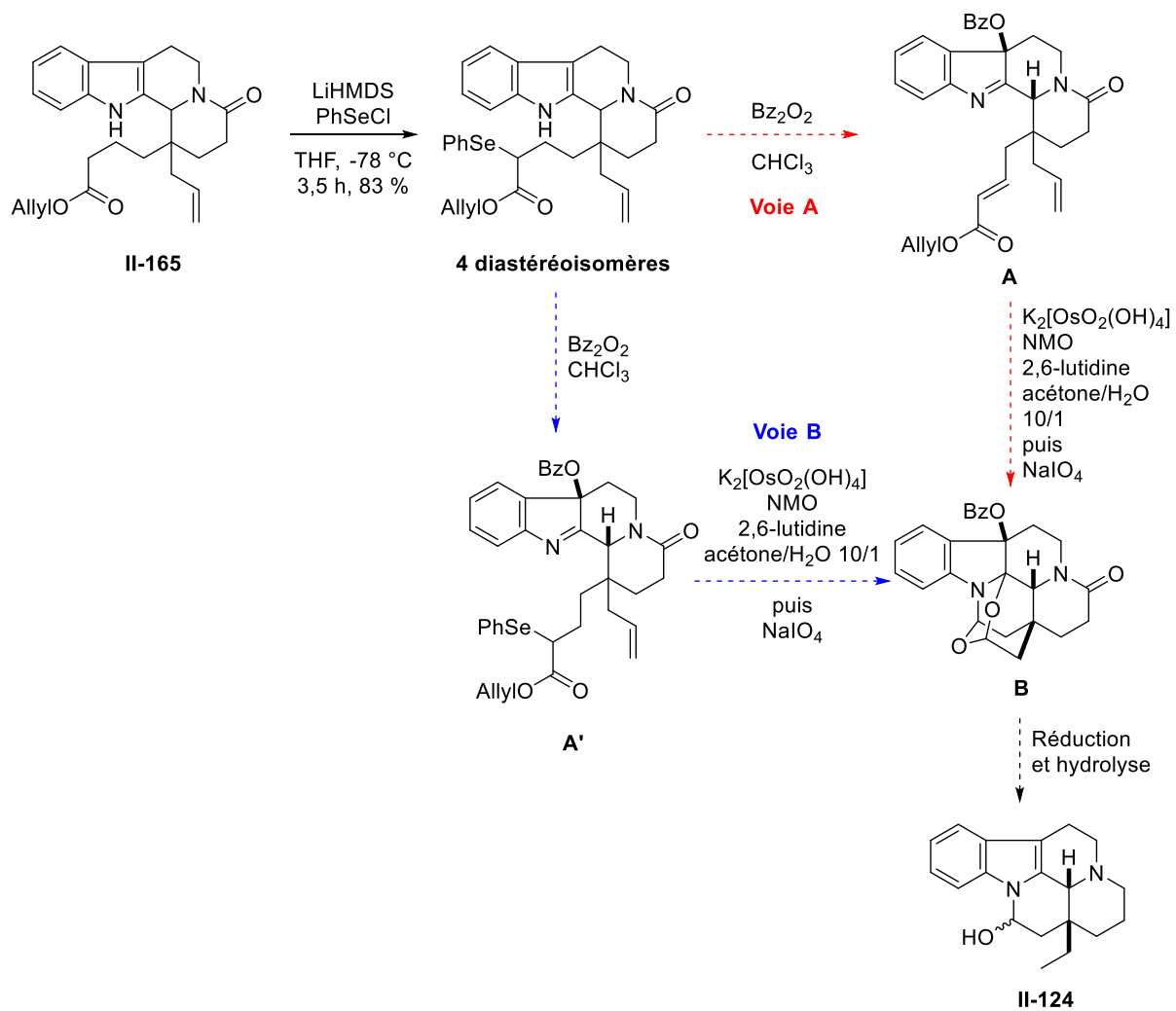


Schéma II-30 : Réactions envisagées et conditions pour la formation des squelettes de type eburnane

II.4 - Synthèse de composés de type aspidosperma

II.4.1 - Stratégies de synthèse

Contrairement aux alcaloïdes de type eburnane, les alcaloïdes de type aspidosperma ont fait l'objet d'un grand nombre d'études de synthèses totales. En conséquence, nous avons décidé de nous inspirer des méthodes existantes de manière à accéder le plus rapidement possible aux composés souhaités.

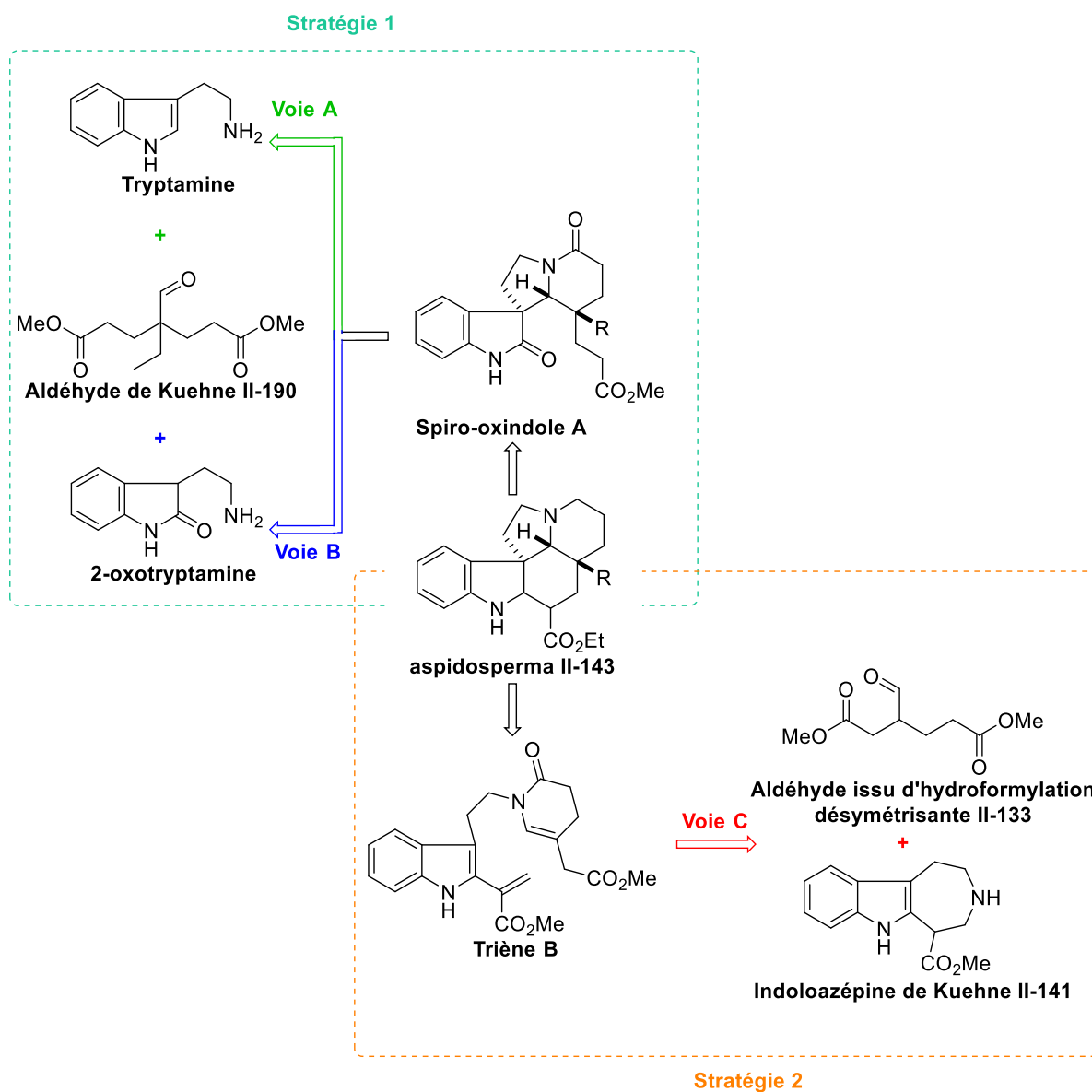


Schéma II-31 : Stratégies de synthèse de composés de type aspidosperma inspirées par la littérature

La synthèse du squelette aspidosperma est classiquement décrite dans la littérature à partir d'un précurseur de type spiro-oxindole **A** (Schéma II-31, Stratégie 1) ou triène **B** (Stratégie 2). Dans le chapitre précédent, nous avons présenté la stratégie initialement envisagée pour la synthèse des

Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques

composés de type aspidosperma (Stratégie 2, voie C), à partir du précurseur triène **B** obtenu par réaction d'un aldéhyde issu d'hydroformylation désymétrisante et l'idoloazépine de Kuehne.^{38,39}

L'intermédiaire spiro-oxindole **A** pourrait quant à lui être accessible par réaction entre l'aldéhyde de Kuehne²⁴ avec la tryptamine (Stratégie 1, voie A) ou avec la 2-oxotryptamine (Stratégie 1, Voie B).^{23,40,41}

Dans un premier temps, nous avons décidé d'explorer la voie A dernière voie de synthèse, car la réaction en cascade d'aldéhydes contenant des fonctions esters avec la tryptamine est maîtrisée au laboratoire, ayant été utilisée pour la synthèse du vindéburnol et des composés de type eburnane.

II.4.2 - Synthèse des composés de type aspidosperma : Voie A

La réaction en cascade de l'aldéhyde de Kuehne avec la tryptamine ne permet pas d'obtenir l'intermédiaire spiro-indolique nécessaire à la synthèse des composés de type aspidosperma de manière directe. En effet, cette réaction a été appliquée en 1964 par Kuehne à la synthèse de la vincamine, un alcaloïde de type eburnane. Néanmoins, la biosynthèse des composés de type aspidosperma et eburnane semble indiquer que le passage d'un type de structure à l'autre est possible par réarrangement.^{42,43} On peut donc envisager que la réaction de la tryptamine avec l'aldéhyde de Kuehne mène à l'intermédiaire tétracyclique **II-191** (Schéma II-32). Le composé **II-191-trans** pourra ensuite subir une réaction pour mener à l'intermédiaire spiro-oxindole **II-192**. La diastéréosélectivité de celle-ci sera dépendante du mécanisme et devra être étudiée. Enfin, le spiro-oxindole **II-192** pourra subir la dernière cyclisation, selon une méthode décrite,^{23,41} ou par une nouvelle stratégie pour accéder à la vincadifformine.

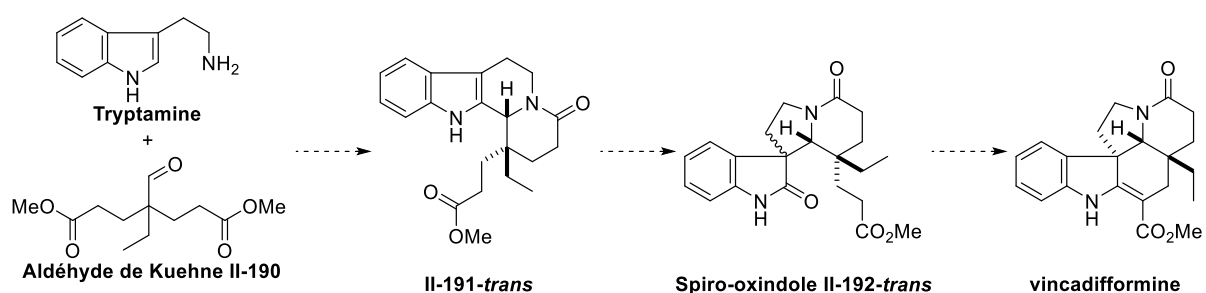
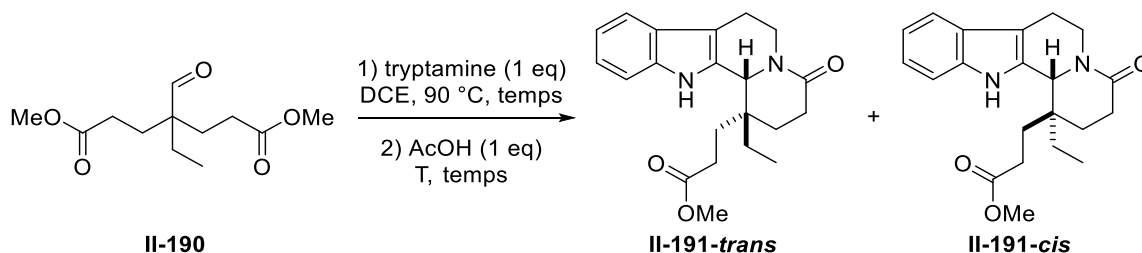


Schéma II-32 : Synthèse de l'aspidospermidine selon la voie D

Nous avons tout d'abord synthétisé l'aldéhyde de Kuehne par condensation du butanal avec la pyrrolidine suivie de la double addition de Michael de l'énamine formée sur l'acrylate de méthyle selon la méthode décrite dans la littérature.²⁴ Cet aldéhyde a ensuite été mis en réaction avec la tryptamine (Tableau II-16). L'imine a tout d'abord été préformée par réaction de l'aldéhyde avec la tryptamine dans le DCE à 90 °C pendant un jour et demi (entrée 1). L'ajout d'un équivalent d'acide acétique et le chauffage à 90 °C pendant 24 heures n'a pas suffi à effectuer la conversion totale du produit cyclisé. La température a alors été augmentée. Suite à la purification, les deux diastéréoisomères difficilement

séparables ont pu être obtenus avec 34% de **II-191-trans** et 37% de **II-191-cis**. L'imine étant rapidement formée, nous avons écourté la durée de la première étape (entrée 2). Le chauffage de la deuxième étape a été conduit directement à 130 °C, mais trois jours ont été nécessaires à la conversion totale. Le ratio des deux composés varie légèrement lors de cette expérience. Nous l'avons donc réitérée, et lors de ce deuxième essai, la conversion totale a été atteinte en une nuit de réaction à 130 °C et le ratio *cis/trans* a été rétabli (entrée 3). La diastéréométrie du composé **II-191-trans** a pu être confirmée par diffraction des rayons X (Figure II-1).



Entrée	Etape 1	Etape 2		II-191-trans ^a	II-191-cis ^a
	Temps	Temps	T		
1	1.5 j	4 j	90 – 130 °C	34%	37%
2	1.5 h	72 h	130 °C	28%	43%
3	1.5 h	16 h	130 °C	33%	37%

^a Rendements isolés

Tableau II-16 : Réaction en cascade de l'aldéhyde de Kuehne II-190 avec la tryptamine

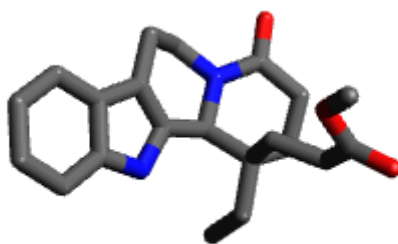


Figure II-1 : Structure de II-191-trans par diffraction des rayons X

Suite à l'obtention de ces composés, nous avons souhaité développer une méthode pour la formation du spiro-oxindole **II-192** à partir de l'indoloquinolidinone **II-191**. Le réarrangement oxydant de tryptolines en oxindoles est une méthode qui a été largement utilisée en synthèse totale d'alcoïdes.⁴⁴ Le réactif le plus utilisé pour effectuer cette transformation est le NBS, qui permet de former le pont bromonium sur l'indole (Schéma II-33).⁴⁵⁻⁴⁷ Son ouverture par le doublet de l'azote de l'indole, suivie de l'attaque d'eau en milieu acide, mènent rapidement au produit réarrangé. Bien que cette

Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques

transformation ait déjà été appliquée à la transformation des composés de type eburnane en composés de type aspidosperma, il n'en existe aucun exemple sur des structures possédant un carbone quaternaire en position 20.

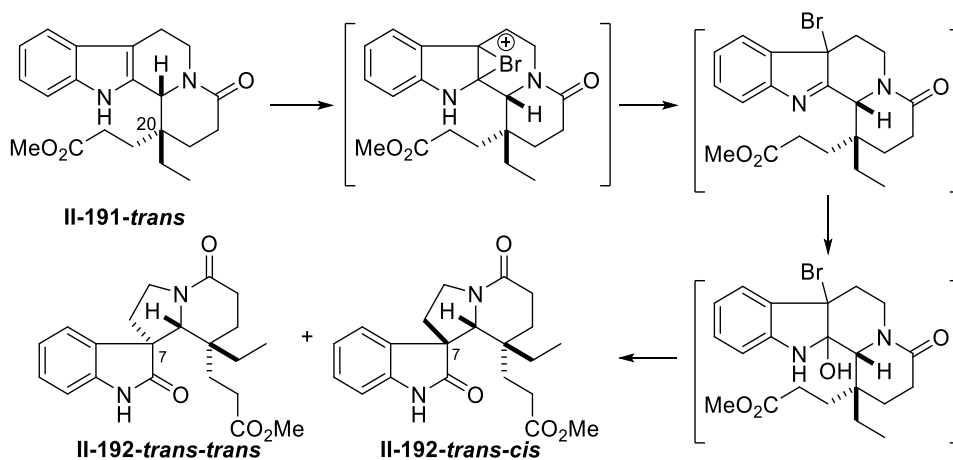


Schéma II-33 : Formation de II-192-trans à partir de II-191-trans médié par le NBS

Afin de vérifier si la stéréochimie de la jonction de cycle était bien conservée, nous avons tout d'abord effectué des essais dans des conditions classiques sur les diastéréoisomères II-191 séparément. En présence d'un équivalent de NBS dans un mélange THF/H₂O/AcOH 1/1/1, II-191-trans et II-191-cis subissent la transformation en seulement 20 minutes pour former chacun un seul produit avec respectivement 95% et 80% de rendement. Nous avons pu confirmer grâce aux RMN NOESY que l'indoloquinolizidine trans menait bien à un composé possédant le proton en position 21 en trans de la chaîne esterifiée, et inversement. Nous avons cependant constaté que les produits formés se dégradent rapidement, notamment en présence d'acide. Nous avons donc réduit la quantité d'acide d'abord à 10 équivalents, puis à un seul. Dans le premier cas, 98% de produit II-192-trans ont pu être isolés après 45 minutes de réaction, et dans le second, 70% de II-192-cis (Schéma II-34).

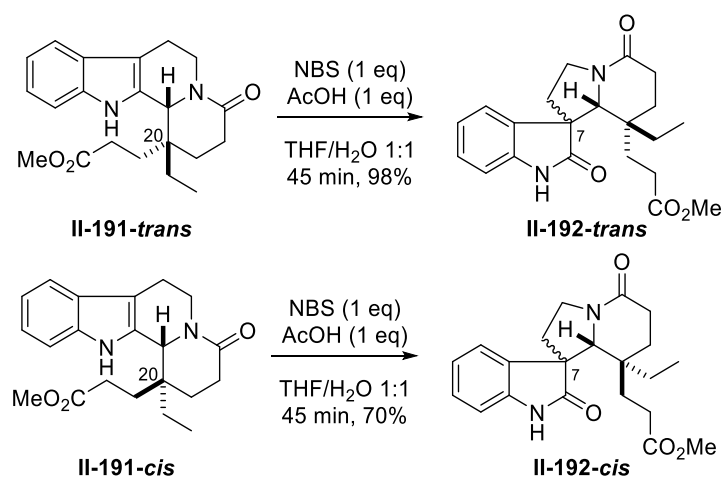


Schéma II-34 : Réaction des composés II-191 médiés par le NBS

Chaque diastéréoisomère **II-191** ne menant à la formation que d'un produit, il semble que la réaction soit stéréospécifique. Cependant, nous n'avons pu déterminer la stéréochimie de la position 7 grâce aux analyses RMN. Nous avons donc souhaité effectuer la dernière cyclisation pour accéder au squelette de la vincadiformine, dont la structure naturelle est celle qui dérive de **II-192-trans-trans**, mais dont les 3 autres diastéréoisomères sont décrits dans la littérature.²³ Ces travaux ont été réalisés avec Lénaïc Rummler, stagiaire de première année de master de l'université de Strasbourg que j'ai co-encadré.

La vincadiformine peut être obtenue par cyclisation de la chaîne comportant l'ester méthylique sur le cycle indolique. Une simple déprotonation en α de l'ester devrait permettre de faire cette cyclisation. Il est à noter que, selon les travaux antérieurs de Saxton,²³ seule la configuration du carbone spiranique de **II-192-trans-trans** permet la cyclisation.

Un premier essai de cyclisation a été réalisé avec comme base le LiHMDS, dont nous avons observé dans la synthèse des structures de type eburnane qu'il était idéal pour effectuer des déprotonations en α de fonctions ester de nos structures. Le produit principal de la réaction est un retour au composé **II-191-trans** avec un rendement de 50% (Schéma II-35 a). Nous avons donc décidé d'utiliser la méthode décrite par Saxton, impliquant la formation de l'iminoéther intermédiaire **II-193**, qui est plus électrophile que le carbonyle (Schéma II-35 b). La réaction est réalisée à basse température mais aucun composé correspondant à la structure de l'iminoéther **II-193** n'a été isolé. Il a d'abord été supposé que la cyclisation a pu se faire *in situ* après la formation de l'iminoéther. Cependant, des analyses supplémentaires ont laissé penser qu'il s'agit d'un produit de dégradation ou d'un produit secondaire plutôt que du produit cyclisé. Du fait qu'aucun produit cyclisé ne soit obtenu, il est probable le spiro-oxindole formé soit en fait le diastéréoisomère **II-192-trans-cis**.

Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques

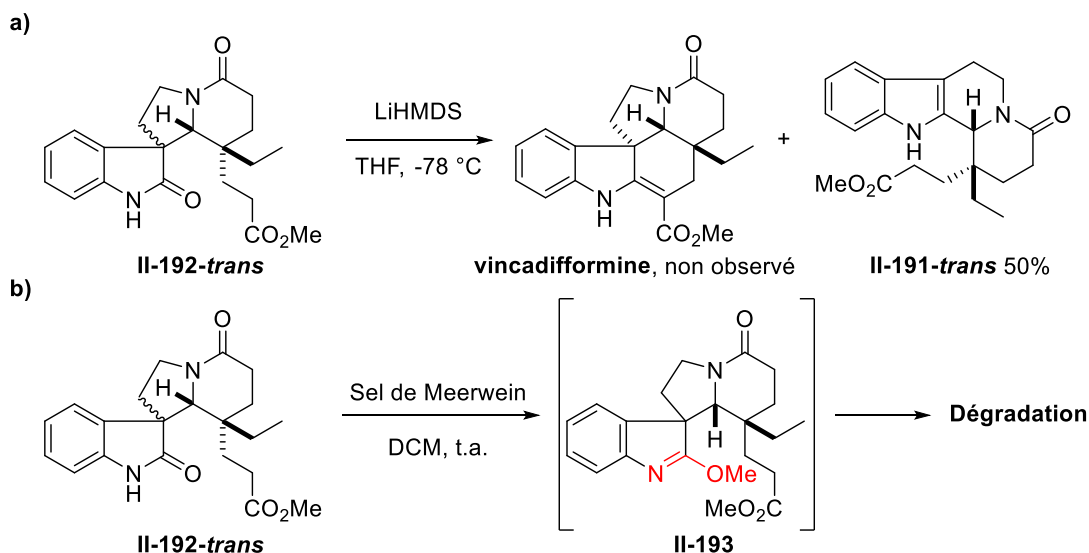


Schéma II-35 : Essais de cyclisation de II-192-*trans* pour obtenir la vincadifformine

Le mécanisme du retour en arrière décrit dans le Schéma II-35 b est, pour l'heure, inconnu. Du fait que la cyclisation ne se fasse pas selon la stratégie décrite, nous soupçonnons que la structure de II-192-*trans* est erronée. Afin d'en avoir la certitude, nous avons souhaité synthétiser les intermédiaires spiro-oxindoliques à partir de l'oxo-tryptamine.

II.4.3 -Synthèse des composés de type aspidosperma : voie B

Afin de confirmer l'absence de la formation du diastéréoisomère voulu, la synthèse des quatre diastéréoisomères du composé spiro-oxindolique II-192 a été réalisée à partir de l'oxo-tryptamine (stratégie 1, voie B).^{23,41} L'obtention des quatre diastéréoisomères permettra de comparer les spectres de ces composés avec le produit obtenu lors de la réaction médiée par le NBS, et ainsi de déterminer quel est le diastéréoisomère produit. La 2-oxotryptamine a été synthétisée par oxydation de la tryptamine par du DMSO en présence d'acide chlorhydrique concentré (Schéma II-36). Ensuite, celle-ci a été mise en réaction avec l'aldéhyde de Kuehne II-190 en présence d'acide acétique à 110 °C. Une chromatographie sur colonne a permis de séparer 2 fractions contenant chacune deux produits.

PARTIE II - Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcoïdes hétérobisindoliques

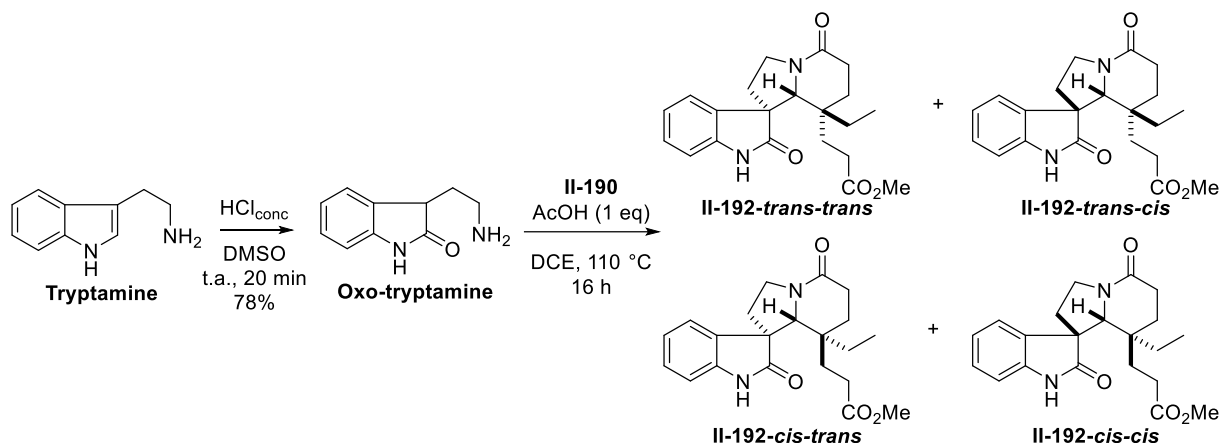


Schéma II-36 : Synthèse des quatre diastéréoisomères II-192

Par comparaison des spectres RMN de ces deux fractions avec ceux des produits obtenus lors de la réaction avec le NBS, nous avons constaté que non seulement nos composés n'étaient pas les produits **II-192-*trans-trans*** et **II-192-*cis-trans***, mais qu'il ne s'agissait pas non plus des deux autres diastéréoisomères incapables de subir la dernière cyclisation sur l'oxindole. Nous nous trouvons donc face à la formation de deux composés de structure inconnue dont le nombre de signaux sur leurs spectres RMN du proton et du carbone indiquent qu'il s'agit d'isomères de **II-191** et **II-192**. Les tentatives de cristallisation n'ont pas donné de résultats à cause de la sensibilité de ces composés. Néanmoins, nous avons comparé les spectres RMN de ces composés avec l'indolénine bromée II-180. Les similarités flagrantes entre ces analyses nous ont permis de postuler que le bromation de la position 7 des composés **II-191** se faisait mais ne subissaient pas la formation du composé spiro-oxindolique souhaité. La structure de ces composés **II-194** a pu être confirmée par spectrométrie de masse malgré leur instabilité.

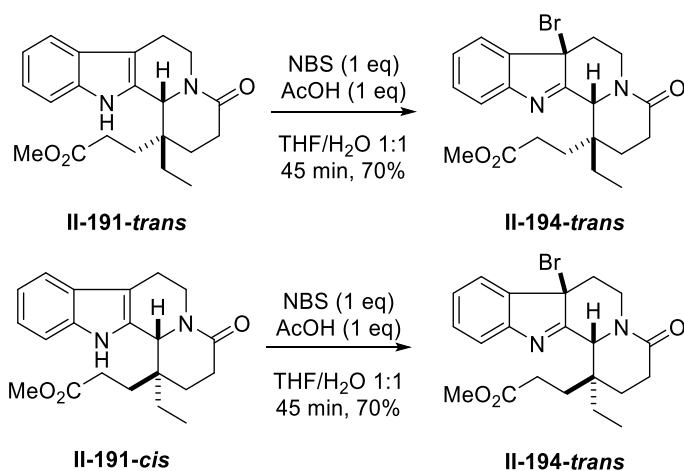


Schéma II-37 : Formation des indolénines bromées médiées par le NBS

Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques

Le composé **II-192-trans-trans** obtenu par réaction avec l'oxotryptamine pourra être utilisé dans la synthèse de la vincadifformine, mais cette stratégie étant identique à celle décrite par Costello et Saxton,²³ excepté la chaîne alkyle portée par l'aldéhyde, ce n'est pas notre priorité actuelle.

II.4.4 - Synthèse des composés de type aspidosperma : voie C

La synthèse de l'indoloazépine a été tentée selon la méthode décrite, mais les rendements obtenus sont beaucoup plus bas que ceux attendus (Schéma II-38).⁴⁸

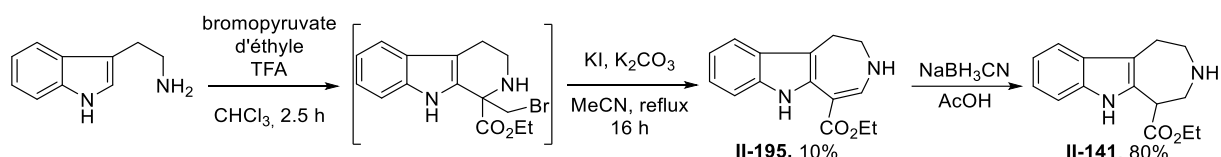


Schéma II-38: Synthèse de l'indoloazépine de Kuehne

Néanmoins, celle-ci pourra être employée avec des aldéhydes issus d'hydroformylation désymétrisante pour accéder à des dérivés de type aspidosperma (Schéma II-39).

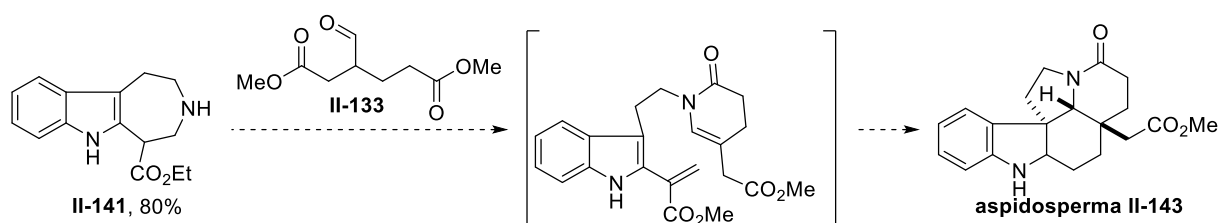


Schéma II-39 : Synthèse de composés de type aspidosperma par réaction entre l'indoloazépine de Kuehne et un aldéhyde issu d'hydroformylation désymétrisante

II.5 -Conclusion et perspectives

Lors de cette étude, en tirant parti du savoir-faire du laboratoire issu de l'hydroformylation désymétrisante et de son application à la synthèse du vindéburnol, nous avons exploré plusieurs possibilités pour synthétiser des composés de type eburnane à partir d'un intermédiaire de la synthèse de celui-ci par fonctionnalisation tardive.

Nous avons pu ainsi constater que l'énamine **II-139** était difficilement accessible, et que les méthodes employées menaient souvent à des réactions parasites de celui-ci dans le milieu.

La seconde voie envisagée, impliquant la formation de l'énone **II-140** et son alkylation par réaction d'addition 1,4 a ensuite été explorée. L'énone **II-140** a pu être obtenu quantitativement après optimisation du work-up. Cependant, des traces d'eau résiduelles ou des procédés de dégradation nous ont empêchés de réaliser l'alkylation souhaitée.

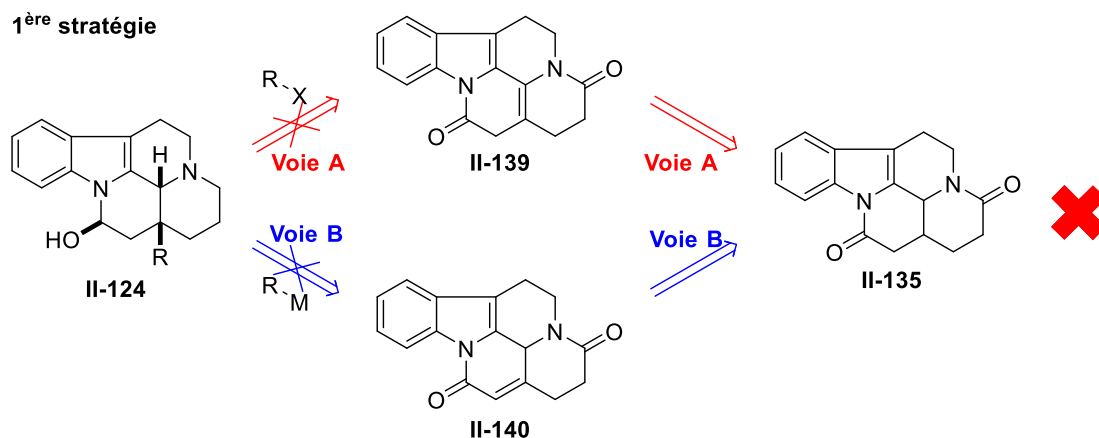


Schéma II-40 : Bilan de la 1^{ère} stratégie pour la synthèse des composés de type eburnane

En conséquence, nous avons choisi d'alkyler l'aldéhyde impliqué dans la réaction en cascade avec la tryptamine préalablement. Pour cela, plusieurs méthodes ont été étudiées. La méthode retenue au vu des résultats a été l'allylation en α de la tryptamine par réarrangement de Claisen (Schéma II-42). Cependant, lorsque ce composé a été mis en réaction avec la tryptamine, la régiosélectivité de la lactamisation donnait lieu à la formation du composé **II-160** possédant le squelette 6-5-6-5 seul.

Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques

2^{ème} stratégie

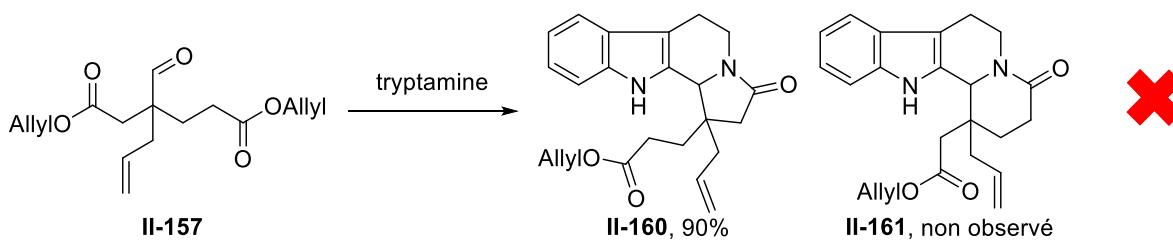


Schéma II-41 : Réaction en cascade de l'aldéhyde allylé II-157 avec la tryptamine

Nous avons donc substitué une compétition entre les cyclisations 6-*exo*-trig et 7-*exo*-trig à la compétition existante, en faisant le raisonnement que dans ce cas, la formation du cycle à 6 chaînons serait énergétiquement fortement favorisée par rapport à l'alternative (Schéma II-42). Nous avons donc synthétisé l'oléfine interne précurseur, puis nous l'avons hydroformylé. L'aldéhyde ainsi formé a été allylé par allylation de Claisen et mis en réaction en cascade avec la tryptamine pour accéder de manière quantitative à l'intermédiaire tétracyclique II-165. Ensuite, nous avons étudié les possibilités à notre disposition pour accéder aux composés de type eburnane diastéroselectivement à partir de celui-ci.

3^{ème} stratégie

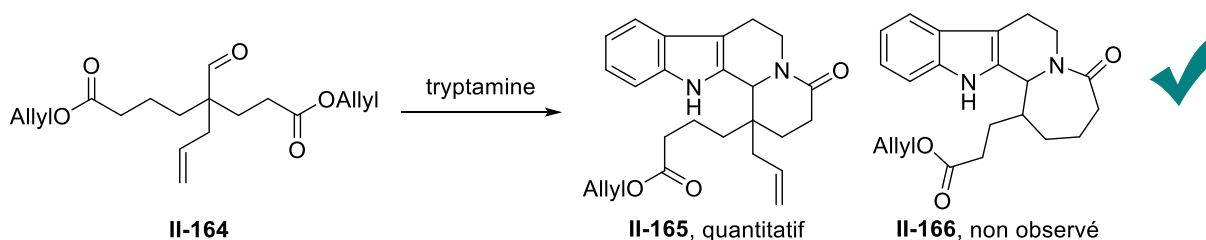


Schéma II-42 : Réaction en cascade de l'aldéhyde allylé II-164 avec la tryptamine

Avec cet intermédiaire en main, nous nous sommes intéressés au raccourcissement de la chaîne en position 21, de manière à pouvoir accéder rapidement aux squelettes de type eburnane (Schéma II-43). Pour cela, nous avons étudié le comportement du composé II-165-*cis* dans une séquence de sélénation/élimination de sélénoxyde/coupeure oxydante-cyclisation spontanée. Des composés de suroxydation ont été observés, dus à la difficulté de mesure de l'ozone employée pour la coupeure oxydante. La structure du produit majoritaire n'a pu être confirmée que tardivement, mais il est désormais envisageable de reprendre cette méthode puisque les réactions secondaires ont été élucidées. Avec cette méthode, permettant de faire plusieurs transformations en one-pot, nous pourrions accéder rapidement aux structures eburnanes souhaitées

PARTIE II - Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques

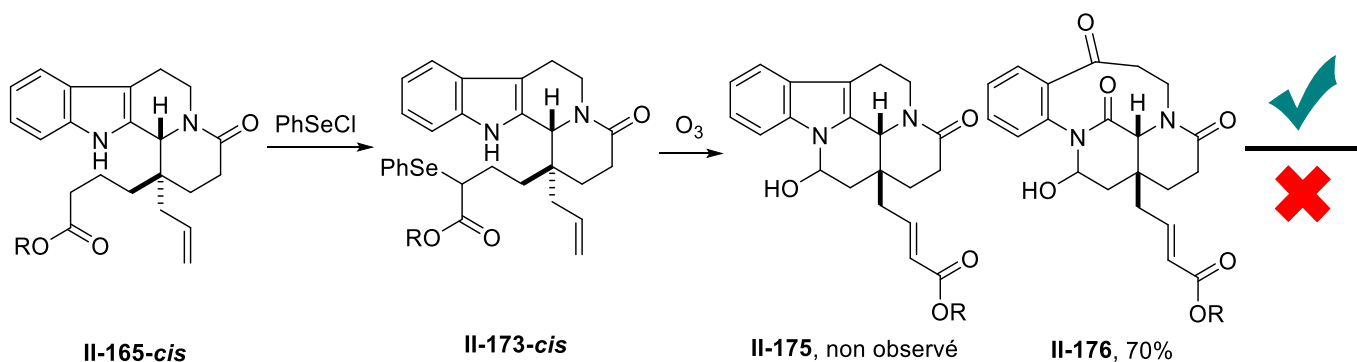


Schéma II-43 : Bilan de la stratégie de valorisation du composé II-165-*cis*

Parallèlement, nous avons étudié une autre méthode qui devrait permettre de tirer parti des deux diastéréoisomères **II-165** formés lors de la réaction en cascade. Nous avons décidé d'appliquer une stratégie existante et de l'adapter à notre cas. Celle-ci implique la formation de l'indoline par fonctionnalisation stéréosélective de la position 7 de notre squelette, grâce à laquelle la formation de l'hémi-aminal se fera sélectivement de manière à obtenir la jonction de cycle *cis* présente dans les produits naturels. A cette fin, nous avons effectué une série de réactions tests afin de confirmer la faisabilité des étapes indépendantes. Celles-ci ayant été conduites avec succès, elles pourront être combinées en une séquence permettant d'accéder à l'éburnamine et ses dérivés.

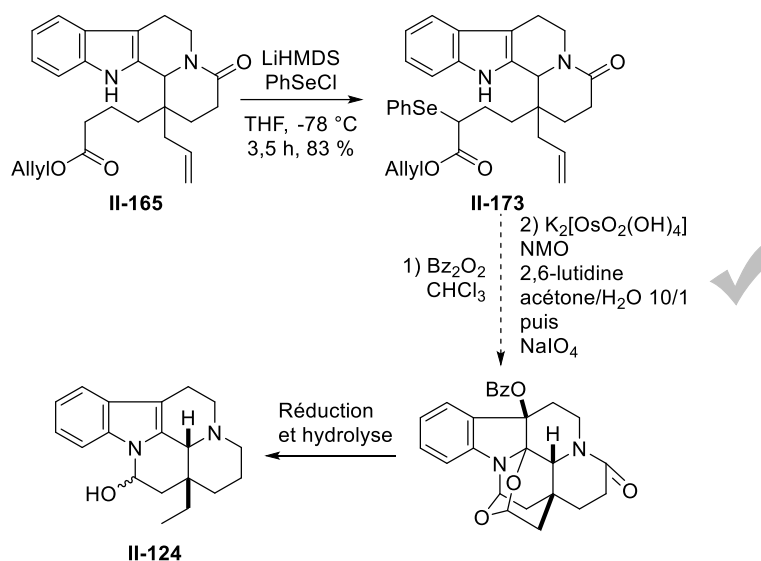


Schéma II-44 : Séquence envisagée pour la valorisation des composés II-165 dans la synthèse de dérivés de type eburnane

Nos perspectives concernant la synthèse de composés de type eburnane sont, d'une part, de réévaluer l'ozonolyse des composés séléniés pour la valorisation du composé **II-165-*cis*** en utilisant un temps de réaction plus court pour éviter la suroxydation. D'autre part, et principalement, nous souhaiterions mener à bien la stratégie de synthèse basée sur la valorisation des composés **II-165-*cis*** et **II-165-*trans***, et optimiser la réaction de réduction de manière à pouvoir effectuer les différentes transformations

Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques

nécessaires pour accéder aux squelettes de type eburnane de la manière la plus brève et la plus efficace possible.

Enfin, parallèlement, nous nous sommes intéressés au développement d'une méthode rapide pour la synthèse d'alcaloïdes de type aspidosperma. Nous avons tout d'abord voulu étendre le champ d'application du réarrangement oxydant des tryptolines en spiro-oxindoles médié par le NBS en l'appliquant à des substrats contenant un centre quaternaire (Schéma II-45, voie A). Nous avons tout d'abord supposé que cette réaction était extrêmement efficace, avant que la synthèse de ces composés par une voie classique impliquant l'oxotryptamine n'infirme cette supposition (voie B). La voie B est une stratégie efficace pour l'obtention de composés de type aspidosperma, mais dû aux précédents dans la littérature, nous n'avons pas continué sur celle-ci.

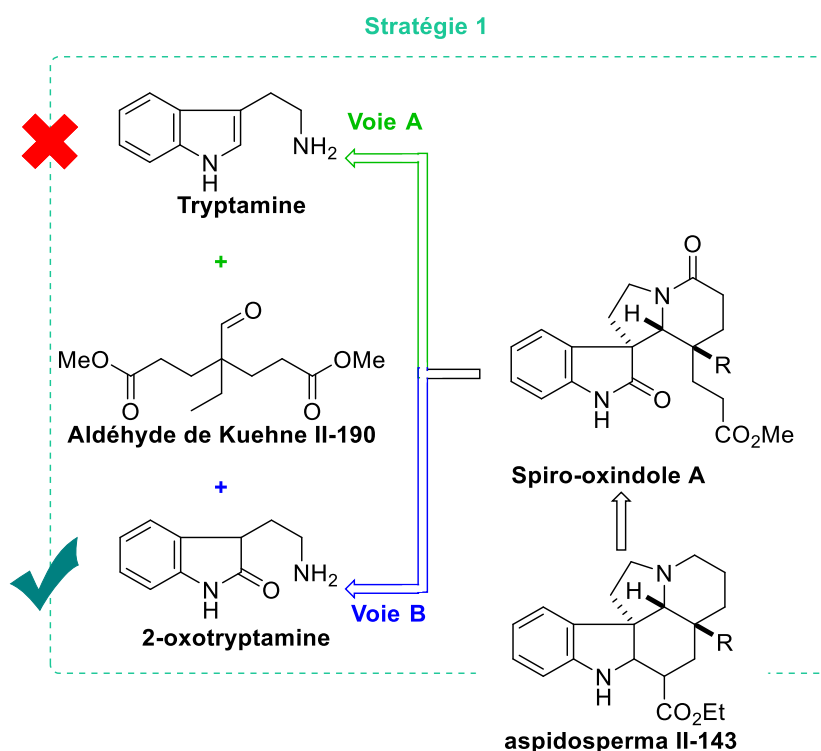


Schéma II-45 : Bilan des voies A et B pour la synthèse de composés de type aspidosperma

Concernant la synthèse des composés de type aspidosperma à partir de l'aldéhyde de Kuehne et ses perspectives, notre premier souci sera de déterminer la structure des composés **II-194** issus de la réaction avec le NBS, afin de vérifier s'il s'agit d'intermédiaires réactionnels ou d'un produit secondaire. Dans le premier cas, la réaction pourra être optimisée de manière à accéder aux produits de type aspidosperma souhaités. Dans le cas contraire, une autre voie a été envisagée.

Dans le cas où la voie A ne pouvait fournir les résultats escomptés, une voie basée sur un intermédiaire triène plutôt que spiro-oxindole a fait l'objet d'expériences préliminaires (Schéma II-46). Nous avons ainsi synthétisé une indoloazépine selon une méthode décrite dans la littérature. Celle-ci pourra réagir

avec un aldéhyde issu d'hydroformylation désymétrisante pour accéder à des structures de type aspidosperma.

A terme, c'est-à-dire une fois que les méthodes pour la synthèse des alcoïdes de type eburnane et aspidosperma auront été mises au point, nous souhaitons réaliser des réactions de couplage entre les deux espèces de manière à accéder à une chimiothèque systématique d'alcoïdes bisindoliques eburnane-aspidosperma, qui constituent une classe prometteuse mais encore peu explorée des alcoïdes et possédant de rares représentants naturels (Schéma II-47).

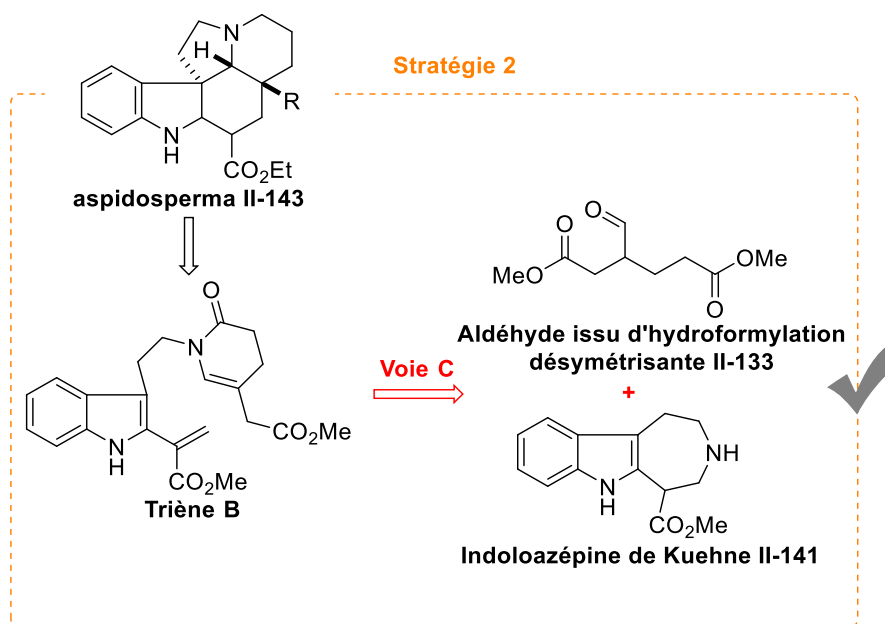


Schéma II-46 : Voie alternative pour la synthèse d'alcoïdes de types aspidosperma : valorisation d'aldéhydes issu d'hydroformylation désymétrisante

Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes hétérobisindoliques

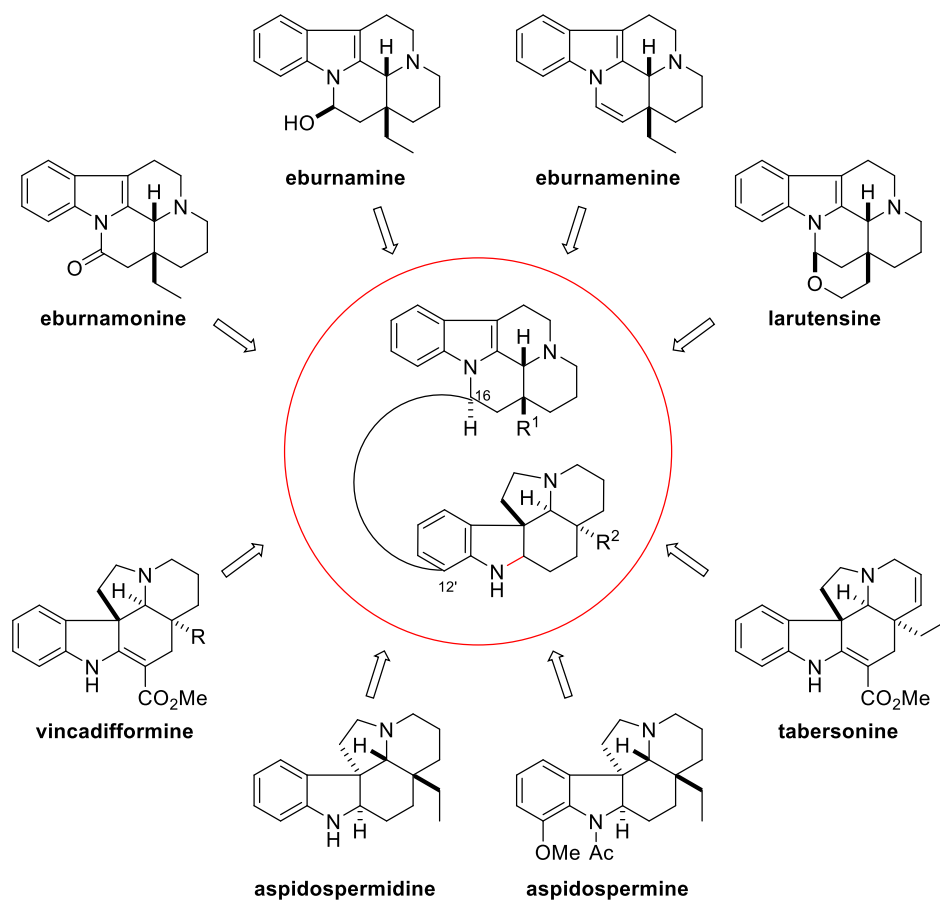


Schéma II-47 : Couplage des alcaloïdes eburnane et aspidofermine pour obtenir des alcaloïdes hétérobisindoliques

Bibliographie

- 1 L. Salacz, C. Charpentier, J. Suffert, N. Girard, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2257.
- 2 J. A. Pigza, J. Han, A. Chandra, D. Mutnick, M. Pink, N. Johnston, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 822.
- 3 D. Martin, S. Kehrl, M. D'Augustin, H. Clavier, M. Mauduit, A. Alexakis, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8416.
- 4 H. Hénon, M. Mauduit, A. Alexakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9122.
- 5 W. Bartmann, E. Guntrum, H. Urbach, J. Wunner, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 711.
- 6 C. L. Kingsbury, K. S. Sharp, R. A. J. Smith, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14693.
- 7 A. S. Vellekoop, R. A. J. Smith, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11971.
- 8 D. J. Collins, J. D. Cullen, *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 735.
- 9 H. Irikawa, S. Mutoh, M. Uehara, Y. Okumura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 3031.
- 10 Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011.
- 11 Y. Lu, P. L. Nguyen, N. Lévaray, H. Lebel, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 776.
- 12 K. C. Nicolaou, D. Pappo, K. Y. Tsang, R. Gibe, D. Y. K. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 944.
- 13 J. Zhang, H. Shi, Y. Ma, B. Yu, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8679.
- 14 X. Zhao, W. Li, J. Wang, D. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2932.
- 15 B. M. Stoltz, T. Kano, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9044.
- 16 K. Kakiuchi, M. Takeda, Y. Tobe, Y. Odaira, *Chem. Lett.* **1985**, 305.
- 17 I. I. Popadyuk, A. V. Markov, O. V. Salomatina, E. B. Logashenko, A. V. Shernyukov, M. A. Zenkova, N. F. Salakhutdinov, *Bioorganic Med. Chem.* **2015**, *23*, 5022.
- 18 K. Ravindar, P. Y. Caron, P. Deslongchamps, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7979.
- 19 F. Oueslati, G. Dupas, L. Barre, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 153.
- 20 S. R. Harutyunyan, F. Lopez, W. R. Browne, A. Correa, D. Peña, R. Badorrey, A. Meetsma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9103.
- 21 P. Cottet, M. Daniel, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 828.

- 22 A. Alexakis, J. Vastra, P. Mangeney, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7745.
- 23 G. Costello, J. E. Saxton, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6047.
- 24 M. E. Kuehne, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 2946.
- 25 G. Belanger, M. Dore, F. Menard, V. Darsigny, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7481.
- 26 M. A. Lovchik, A. Goeke, G. Frater, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2427.
- 27 E. Gómez-Bengoña, A. Landa, A. Lizarraga, A. Mielgo, M. Oiarbide, C. Palomo, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 353.
- 28 M. Hiersemann, U. Nubbemeyer, *Aza-Claisen Rearrangement*, **2007**.
- 29 H. Nakamura, Y. Yamamoto, in *Handb. Organopalladium Chem. Org. Synth.*, **2002**.
- 30 S. I. Murahashi, Y. Makabe, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5563.
- 31 S. Murahashi, Y. Makabe, K. Kunita, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4489.
- 32 N. Matzanke, R. J. Gregg, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1997**, *3263*, 1920.
- 33 G. Jiang, B. List, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1667.
- 34 P. H. Dixneuf, V. Cadierno, *Metal-Catalyzed Reactions in Water*, **2013**.
- 35 P. A. Evans, B. Holmes, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9131.
- 36 T. Ho, C. Chen, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 2764.
- 37 C. Piemontesi, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6556.
- 38 M. E. Kuehne, D. M. Rol, R. Hafter, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3705.
- 39 M. E. Kuehne, T. H. Matsko, J. C. Bohnert, L. Motyka, D. Oliver-Smith, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2002.
- 40 M. Kaplan, J. Harley-Mason, L. Castedo, *Chem. Commun.* **1969**, 1444.
- 41 J. W. Blowers, J. E. Saxton, A. G. Swanson, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6071.
- 42 S. E. O'Connor, J. J. Maresh, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 532.
- 43 F. Kellner, F. Geu-flores, N. H. Sherden, S. Brown, E. Foureau, V. Courdavault, S. E. O'Connor, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7626.
- 44 J. E. Nidhiry, K. R. Prasad, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5525.

PARTIE II - Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcoïdes
hétérobisindoliques

- 45 C. Pellegrini, C. Strässler, M. Weber, H. J. Borschberg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1979.
- 46 S. D. Edmondson, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1138.
- 47 C. Li, C. Chan, A. C. Heimann, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1444.
- 48 B. Danieli, G. Lesma, G. Palmisano, D. Passarella, A. Silvani, *Tetrahedron* **1994**, 50, 6941.

CONCLUSION GENERALE

Aux cours de cette thèse, nous nous sommes intéressés à l'emploi de la catalyse au rhodium et des réactions en cascade pour accéder à des composés d'une grande complexité moléculaire.

Dans la première partie, nous avons étendu les limites des réactions de type Pauson-Khand pour effectuer une réaction de cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] de triynes. Pour cela, nous avons concentré notre stratégie sur l'emploi de substrats pré-organisés, qui devaient permettre d'accéder préférentiellement à des squelettes contenant un motif tropone non-symétrique et entièrement substitué, au détriment des composés benzéniques. Bien que les deux premières générations de substrats n'aient pas donné les résultats souhaités, dans le premier cas parce que la synthèse de ceux-ci était inefficace, et dans le second car le produit troponique était minoritaire, nous avons atteint notre but avec une 3^{ème} génération de substrats. En effet, ceux-ci ont permis l'obtention de composés polyhétérocycliques fusionnés contenant le motif tropone. Grâce à une optimisation sur les 2^{ème} et 3^{ème} générations de substrats, nous avons pu en partie rationaliser la formation des différents composés observés et plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer ces résultats.

Nous avons ensuite appliqué cette méthodologie à des substrats diversement substitués et possédant des espaceurs variés (Schéma 1). Dans le cas de la formation de composés polycycliques fusionnés de type 6-6-7-5, le produits troponiques ont, à une exception près, toujours été obtenus, et souvent de manière majoritaire par rapport au sous-produit benzénique. Au total, 3 tropones ont pu être synthétisées à partir des substrats de 2^{ème} génération, et 20 à partir des substrats de 3^{ème} génération.

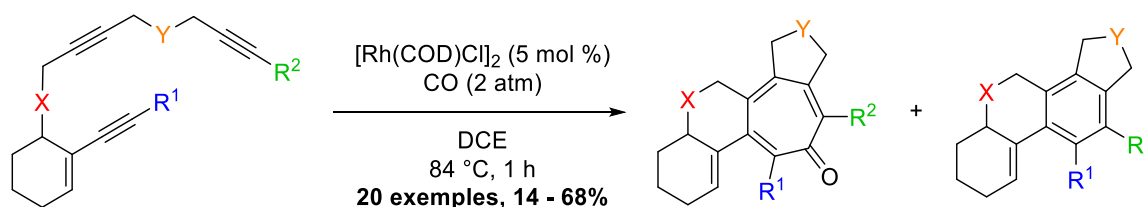


Schéma 1 : Synthèses des tropones à partir des substrats de 3^{ème} génération

Cette méthodologie s'est révélée tolérante vis-à-vis des fonctionnalités, offrant la possibilité d'accéder à des produits complexes inédits en une seule étape. Leur structure tétracyclique hautement fonctionnalisée et non-symétrique leur confère des propriétés conformationnelles particulières. En effet, les groupements fonctionnels de ces composés montrent une diastéréotopie marquée dans de nombreux cas, ce qui peut être observée par RMN du proton. De plus, la proximité de différents substituants bloque leur rotation dans le cas des groupements aromatiques, donnant lieu à la formation d'atropoisomères. Nous avons mentionné précédemment que plusieurs études permettent de tirer un parallèle entre la complexité moléculaire et la bioactivité des composés. Il est donc possible

que de tels composés possédant une structure tridimensionnelle contrainte ne contenant ni plan, ni axe de symétrie, puissent constituer d'intéressants candidats thérapeutiques. De plus, il est possible d'envisager la synthèse de composés analogues grâce aux nombreux sites de modifications présents, sur les substrats, mais également d'utiliser ces tropones comme synthons au moyen de la fonctionnalisation de la cétone insérée.

Dans la deuxième partie, nous nous sommes intéressés à la synthèse totale d'alcaloïdes indoliques de type eburnane et aspidosperma avec pour but final de les coupler pour accéder à des alcaloïdes hétérobisindoliques. Pour cela, nous avons voulu tirer parti de l'hydroformylation désymétrisante catalysée au rhodium et de la réaction en cascade des aldéhydes formés avec la tryptamine selon une stratégie mise au point au laboratoire.

Dans un premier temps, la synthèse totale de composés de type eburnane a été explorée.

Une première stratégie, partant d'un squelette pentacyclique avancé, et visant à l'alkyler de manière tardive, a tout d'abord été explorée. Celle-ci a été invalidée à cause de l'instabilité ou du manque de réactivité des composés intermédiaires.

De ce fait, une seconde stratégie a été imaginée, qui nous a permis d'optimiser une méthode pour l'allylation en α d'aldéhydes issu d'hydroformylation désymétrisante. Néanmoins, cette voie de synthèse a également dû être repensée après constatation que la quaternarisation du carbone en α de l'aldéhyde inverse la sélectivité de la réaction en cascade, conduisant ainsi au squelette tétracyclique non-souhaité.

En nous basant sur les résultats issus de cette 2^{ème} stratégie, nous avons imaginé une 3^{ème} voie de synthèse. Grâce aux résultats précédents, nous avons pu développer la synthèse d'un aldéhyde **II-167** pouvant réagir en cascade avec la tryptamine pour accéder à un intermédiaire clé **II-165** de notre stratégie (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

Nous nous sommes ensuite attachés à transformer cet intermédiaire **II-165** en composé de type eburnane. Pour cela, nous avons envisagé deux méthodes, toutes deux basées sur des coupures oxydantes.

D'une part, il a été imaginé que le composé **II-165-cis** pourrait conduire au châssis pentacyclique souhaité par une stratégie de sélénation/ozonolyse/élimination de sélénoxyde/ozonolyse. Les premiers essais sur cette méthode ont permis de confirmer que la sélénation était efficace. De plus, la 1^{ère} coupure oxydante ainsi que l'élimination de sélénoxyde ont pu être effectuées selon une réaction en one-pot. Bien qu'ayant été confronté à la suroxydation de l'indole, il est envisageable qu'une simple

optimisation de l'ozonolyse ou l'utilisation d'une autre méthode de coupure oxydante nous permette d'accéder rapidement aux squelettes pentacycliques souhaités.

D'autre part, nous nous sommes inspirés de la littérature pour nous affranchir de la divergence de la stratégie précédente. En effet, grâce à une fonctionnalisation judicieuse, la stratégie de sélénation/coupure oxydante pourrait être appliquée aux deux diastéréoisomères de **II-165** indifféremment. Dans une approche de vérification étape par étape, nous avons indépendamment validé la faisabilité des différentes transformations, de manière à pouvoir par la suite les appliquer de manière consécutive.

Pour la synthèse d'alcaloïdes de type aspidosperma, nous avons tout d'abord souhaité mettre en place une stratégie reposant sur une transformation du fragment tryptoline en spiro-oxindole **A**. Néanmoins, les produits obtenus ne correspondaient pas à ceux attendus, ce que nous avons pu confirmer en les synthétisant selon une stratégie inspirée de la littérature. La synthèse des composés de type aspidosperma en passant par l'intermédiaire spiro-oxindole pourra néanmoins être effectuée à partir de l'oxo-tryptamine lors de la suite de ces travaux.

Parallèlement, l'emploi de l'indoloazépine de Kuehne **II-141** préparée au laboratoire pourra nous permettre de synthétiser des dérivés de type aspidosperma en faisant usage d'aldéhydes issus d'hydroformylation désymétrisante, *via* une réaction de Diels-Alder intramoléculaire du triène **B**.

Une fois obtenue une série d'alcaloïdes de type eburnane et aspidosperma, nous souhaitons les coupler de manière à accéder à des dérivés naturel et synthétiques d'alcaloïdes hétérobisindoliques, qui constituent une classe prometteuse de composés thérapeutique, notamment concernant les traitements de cancers.

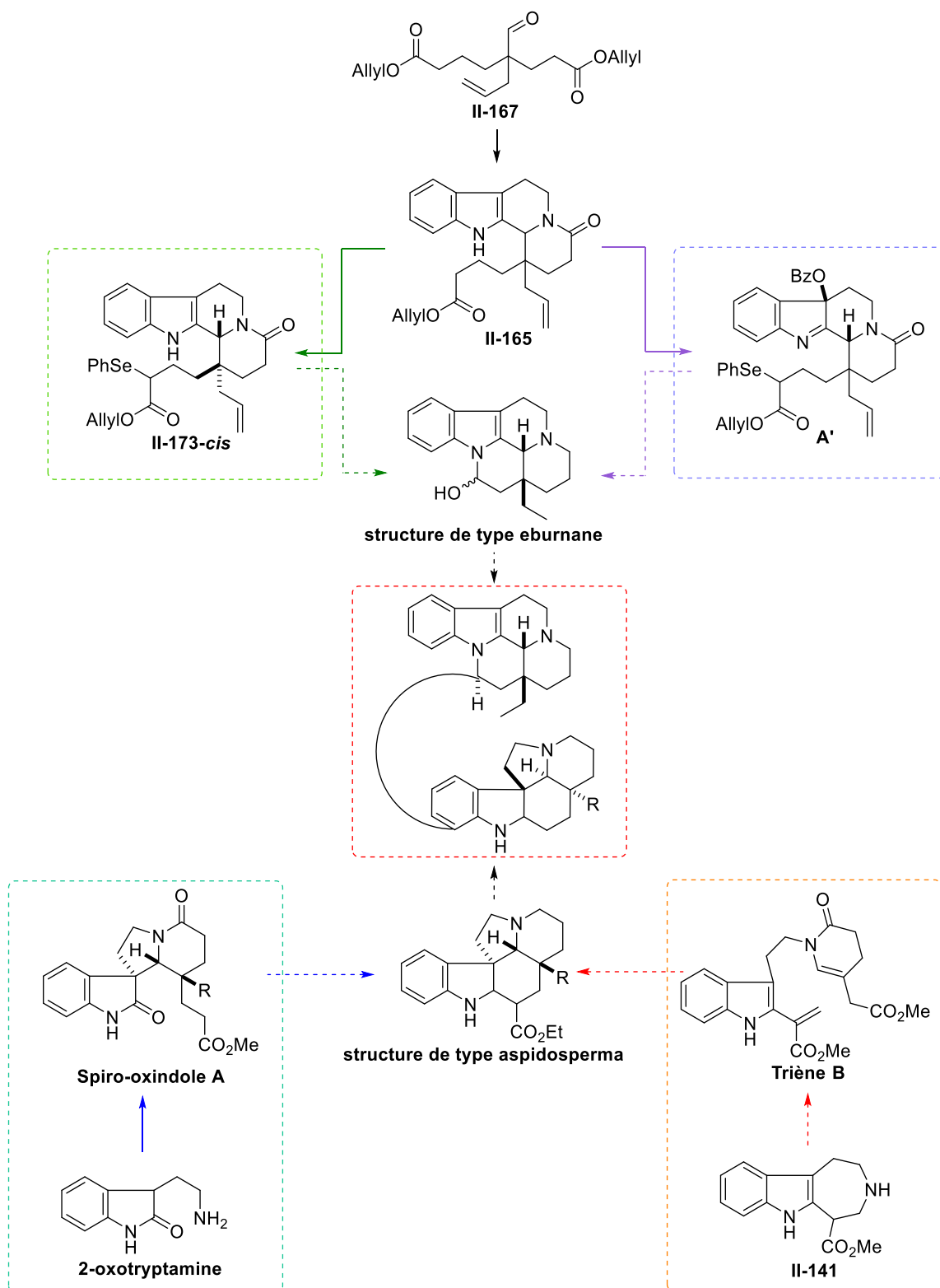


Schéma 2 : Stratégies en cours de développement pour la synthèse de composés de type eburnane et apidosperma et leur couplage pour l'obtention d'alkaloïde hétérobisindoliques

EXPERIMENTAL DATA

Application de l'hydroformylation désymétrisante à la synthèse totale d'alcaloïdes
hétérobisindoliques

GENERAL INFORMATION

• Reagents and solvents

All reagents, chemicals and dry solvents were purchased from commercial sources and used without purification. *n*-BuLi was titrated according to the method of J. Suffert¹. When mentioned that the reaction was conducted in dry media, glassware dried for several hours at 110 °C in an oven was used. Triethylamine (Et₃N) and diisopropylamine (DIPA) were distilled on KOH in an S-tube prior to each experiment in which they were involved.

Microwave irradiations were performed with a Biotage Smith Creator apparatus using pressurized vials.

• Chromatography

Reactions were monitored by TLC (Thin Layer silica gel Chromatography) using Merck silica gel 60 F254 on aluminum sheets. TLC plates were visualized under UV light and revealed with acidic *p*-anisaldehyde stain or KMnO₄ stain.

Crude products were purified by flash column chromatography on Merck silica gel Si 60 (40-63 μm) or by using CombiFlashRf (Teledyne Isco).

• Nuclear Magnetic Resonance

NMR spectra were recorded in CDCl₃ on a Bruker Avance III BBFO+ probe spectrometer 400 MHz for ¹H analyses, 100 MHz for ¹³C analyses and 376 MHz for ¹⁹F analyses except for compound **I-206n**. Proton chemical shifts are reported in ppm (δ), relatively to residual CHCl₃ (δ 7.26 ppm). Multiplicities are reported as follows: singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), quintet (quint), broad singlet (bs), broad doublet (bd) combinations or multiplet (m). Coupling constants values *J* are given in Hz. Carbon chemical shifts are reported in ppm (δ), relatively to the internal standard CDCl₃ (δ 77.23 ppm). ¹H and ¹³C NMR signals were assigned mostly on the basis of 2D-NMR (COSY, HSQC, HMBC) experiments. The NMR signals are described as follows:

¹H NMR (solvent, field MHz): δ chemical shift (multiplicity, coupling constant, integration value, attribution).

¹³C NMR (solvent, field MHz): δ chemical shift (attribution).

General information

- **Infrared spectrometry**

Infrared spectra (IR) were recorded on a FT IR Thermo Nicolet ATR 380, Diamant Spectrometer and were reported as follows

IR: ν values of the significant peaks cm^{-1} .

- **High Resolution Mass Spectrometry**

High Resolution Mass Spectral analyses (HRMS) were performed using an Agilent 1200 RRLC HPLC chain and an Agilent 6520 Accurate mass QToF.

HRMS: (ionization type) calculated for empirical formula [type of ion], found (Diff: in ppm).

- **Nomenclature**

Compounds were named using the software ChemDraw Professional 16.0 by PerkinElmer.

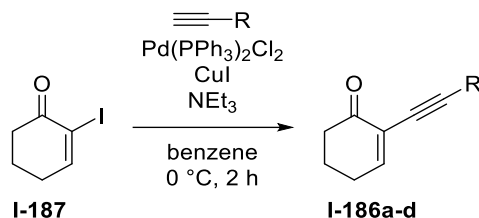
- **Numbering**

For reasons of clarity, the numbering of the atoms in the following parts do not follow the IUPAC numbering systems. For the experimental data concerning part I, the numbers have been attributed to include the IUPAC numbers of the cores throughout the following modifications. For the experimental data concerning part II, the numbering has been attributed to include the numbering of indole alkaloids by Le Men and Taylor in a majority of compounds.

EXPERIMENTAL DATA – PART I

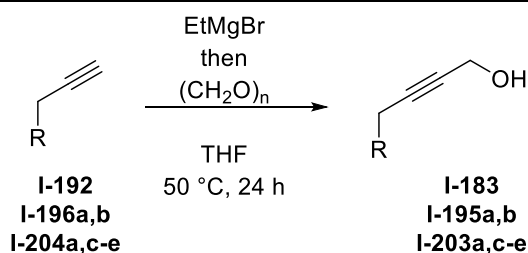
I.1 - General procedures

General procedure I: synthesis of enynones

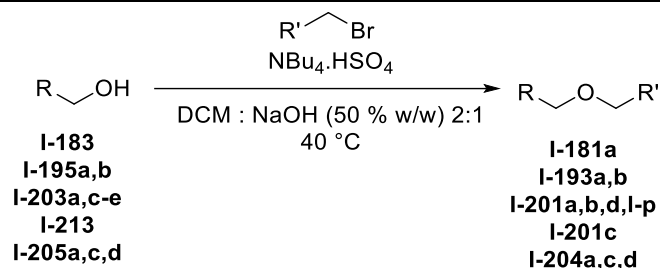


2-iodocyclohexenone (1 eq.), copper iodide (4 mol%) and PdCl₂(PPh₃)₂ (2 mol%) chloride were suspended in benzene (0.22 M) under argon in a dry flask. Freshly distilled Et₃N (4.6 eq.) was added and the mixture was frozen in liquid nitrogen. Oxygen was removed by putting the flask under vacuum followed by purging with argon. The mixture was then warmed to room temperature, then frozen again. The freeze-purge-defreeze cycle was repeated three times. Then, the terminal alkyne (2 eq.) was added and the mixture was stirred for 2 h at 0 °C. After completion, the reaction was poured over Et₂O, washed with NaHCO₃, and the organics were extracted twice with Et₂O. The organics were dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified using silica flash chromatography (pentane:AcOEt 9:1).

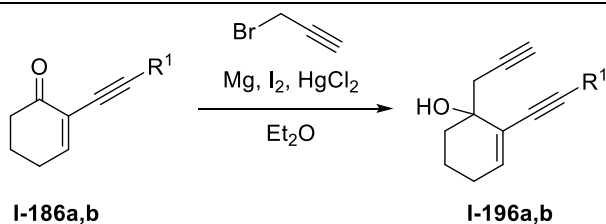
General procedure II: synthesis of propargyl alcohols from terminal alkynes



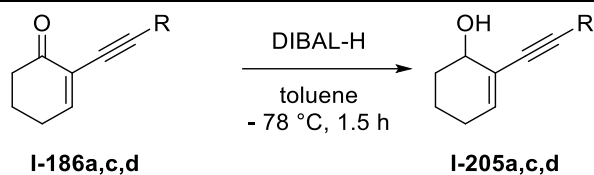
In a dry flask under argon fitted with a condenser, terminal alkyne (1 eq.) was dissolved in dry THF (0.1 M). EtMgBr 40% in 2-methyltetrahydrofuran (5 eq.) was added and the mixture was heated to 50 °C for 1 h. Then, paraformaldehyde (1.33 eq.) was added and the mixture was stirred at 50 °C for 23 h. The mixture was then allowed to cool to room temperature and quenched with sat. NaHCO₃ and extracted 3 times with Et₂O. The organics were dried over MgSO₄ and the crude was purified using silica flash chromatography (pentane:AcOEt 9:1).

General procedure III: Williamson reaction

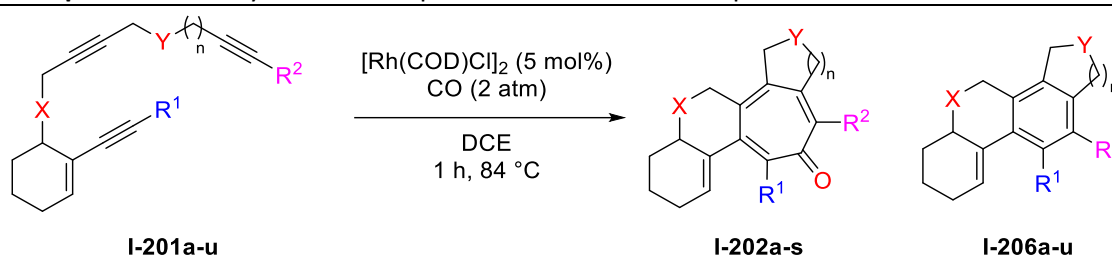
The alcohol (1 eq.) was dissolved in DCM (0.14 M), then tetrabutylammonium hydrogen sulfate (0.2 eq.) was added. Alkyl bromide (3.1 eq.) and a solution of NaOH 50% w/w in water (0.28 M) were added. The mixture was heated at 40 °C under vigorous stirring and monitored by TLC. Alkyl bromide (3 eq.) was added when necessary. After completion, the mixture was diluted with water, extracted 3 times with DCM and the organics were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by silica flash chromatography (pentane:AcOEt 9:1).

General procedure IV: Grignard reaction on enynones

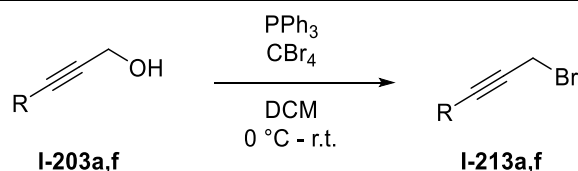
Magnesium turnings (1.8 eq.) were added in a dry flask under argon then dry Et₂O was added (2 M with respect to the substrate). Then, HgCl₂ (5 mol%) and iodine (5 mol%) were added. The mixture become red. A few drops of propargyl bromide 80% in toluene were added. A precipitate appears. The mixture was allowed to stir 5 minutes at room temperature then cooled to 0 °C. The same quantity of Et₂O as previously was added in the flask. A mixture of propargyl bromide (1.5 eq.) and enynone **II-186** (1 eq.) were dissolved in the same amount of dry Et₂O and this solution was added to the cooled mixture. 4 times the starting amount of Et₂O was then added to the mixture, and it was warmed to room temperature and stirred vigorously for 30 minutes. Remaining magnesium turnings were then filtered on cotton and the mixture was poured over saturated NaHCO₃, extracted twice with Et₂O, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by silica flash chromatography (pentane:AcOEt 9:1)

General procedure V: synthesis of enynols

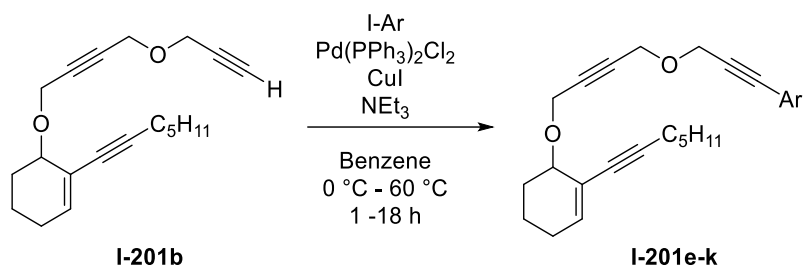
In a dry flask, compound **II-186** (1 eq.) was dissolved in dry toluene (0.13 M) under argon. The mixture was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ then a solution of DIBAL-H 1 M in heptane (1.1 eq.) was added. The mixture was stirred for 1.5 h before being quenched with MeOH, allowed to reach room temperature, washed with 2 M HCl and extracted 3 times with Et₂O. The organics were then dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The product was clean with respect to NMR purity, however, the following step was more efficient when the crude was purified by silica flash chromatography (pentane :AcOEt 9:1).

General procedure VI: synthesis of tropones and benzenoid compounds

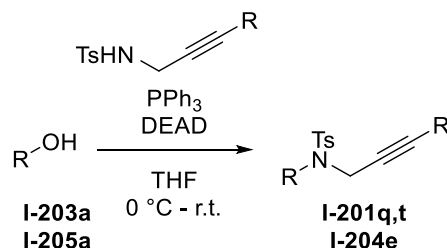
In an oven-dried stainless-steel autoclave under argon, triyne **I-201** (1 eq.) was dissolved in degassed DCE (5 mL). The rhodium catalyst (5 mol%) was added and the autoclave was sealed and purged 3 times with 2 atm of CO. The reactor was then put under 2 atm of CO, and the mixture was heated to $84\text{ }^\circ\text{C}$. 20 min were considered the time necessary for the apparatus to reach the desired temperature, then the reaction proceeded for 1 h. The autoclave was then cooled, depressurized, and the mixture was concentrated *in vacuo* then purified by silica gel chromatography (pentane:AcOEt 8:2).

General procedure VII: synthesis of propargyl bromides (Appel reaction)

To a solution of propargyl alcohol **I-203** (1 eq.) in dry DCM (0.17 M) in a dry flask under argon was added PPh₃ (1.2 eq.) and tetrabromomethane (1.2 eq.) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction was stirred for 30 min at $0\text{ }^\circ\text{C}$ then allowed to reach room temperature and stirred for 2 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and purified by silica flash chromatography.

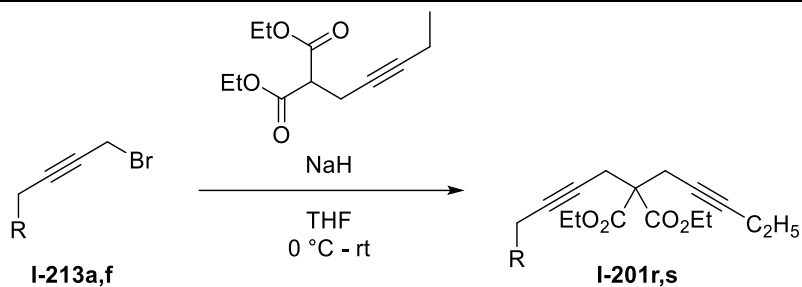
General procedure VIII: synthesis of triynes

A substituted iodobenzene (1 eq.), copper iodide (4 mol%) and $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (2 mol%) were suspended in benzene (0.46 M) under argon in a dry flask. Freshly distilled Et_3N (4.3 eq.) was added and the mixture was frozen in liquid nitrogen. Oxygen was removed by putting the flask under vacuum followed by purging with argon. The mixture was then warmed to room temperature, then frozen again. The freeze-purge-defreeze cycle was repeated three times. Then, the terminal alkyne **I-201b** (1.2 eq.) dissolved in benzene (1.6 M) was added at 0 °C and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred until completion. After completion, the reaction was poured over Et_2O , washed with sat. NaHCO_3 , and the organics were extracted twice with Et_2O . The organics were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified using silica flash chromatography (pentane:AcOEt 9:1).

General procedure IX: Mitsunobu reaction

In a dry flask under argon, PPh_3 (1.2 eq.) was dissolved in dry THF (0.3 M). The mixture was cooled to 0 °C and DEAD (1.2 eq.) was added. The mixture was stirred 10 min then N,N-tosylpropargylamine (1.1 eq.) was added. The mixture was stirred 10 min, then a solution of alcohol (1 eq.) in dry THF (0.5 M) was added. The mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 2.5 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and purified by silica flash chromatography (pentane:AcOEt 9:1).

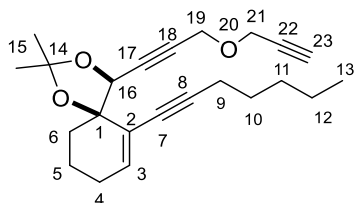
General procedure X: alkylation of propargyl bromides
--



A solution of diethyl 2-(pent-2-yn-1-yl)malonate **I-216** (1 eq.) in dry THF (0.26M) was added to a suspension of NaH (1.2 eq.) in dry THF (0.26 M) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min, then a solution of propargyl bromide (1 eq.) in dry THF (0.26 M) was added. The mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 4h. Excess hydride was quenched with water at 0 °C the mixture was extracted 3 times with Et₂O. Organics were dried over MgSO₄, concentrated *in vacuo*, and the crude was purified by silica flash chromatography (pentane:AcOEt 9:1).

I.2 - Compounds

I-181a. (4S,5R)-6-(hept-1-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-4-(3-(prop-2-yn-1-yloxy)prop-1-yn-1-yl)-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-ene

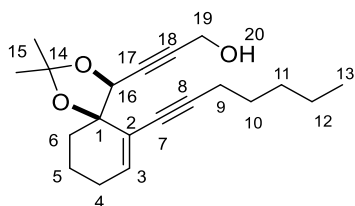


Chemical Formula: $C_{23}H_{30}O_3$
Molecular Weight: 354,49

I-181a was obtained following general procedure III using **I-183** (38.2 mg, 0.121 mmol, 1 eq.), propargyl bromide 80% in toluene (0.04 mL, 0.362 mmol, 3 eq.), NaOH 50% in water (0.41 mL) and DCM (0.63 mL) and TLC monitoring showed completion after 3 hours of stirring at room temperature. Purification by silica flash chromatography (pentane:Et₂O 92:8) afforded **I-181a** as a yellow oil in 27% yield (11.7 mg, 0.033 mmol).

Rf = 0.54 (pentane:AcOEt 92:8) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.21 (t, J = 4.0 Hz, 1H, H3), 4.69 (s, 1H, H16), 4.32 (m, 4H, H19, H21), 2.41 (bs, 1H, H23), 2.30 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H9), 2.17-2.02 (m, 2H, H4), 1.86 (m, 2H, H6), 1.75 (m, 1H, H5), 1.65 (m, 1H, H5'), 1.63 (s, 3H, H15), 1.54 (m, 2H, H10), 1.39 (s, 3H, H15), 1.38-1.27 (m, 4H, H11, H12), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H13) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 137.9 (C3), 124.5 (C2), 110.3 (C14), 90.2 (C8), 83.7 (C18), 83.0 (C17), 82.8 (C7), 80.0 (C1), 79.3 (C22), 75.3 (C16), 74.8 (C23), 56.8 (C19), 56.2 (C21), 36.4 (C6), 31.3 (C11), 28.6 (C10), 27.1 (C15), 26.9 (C15), 25.6 (C4), 22.4 (C12), 19.8 (C5), 19.7 (C9), 14.1 (C13).

I-183. 3-((4S,5R)-6-(hept-1-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl)prop-2-yn-1-ol



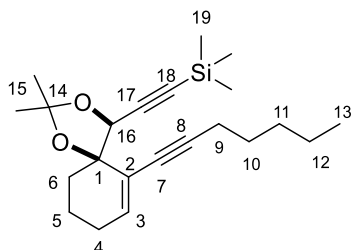
Chemical Formula: $C_{20}H_{28}O_3$
Molecular Weight: 316,44

Compound **I-183** was prepared following general procedure II using **I-192** (92.2 mg, 0.322 mmol, 1 eq.), EtMgBr 40% in 2-methylTHF (0.24 mL, 0.805 mmol, 2.5 eq.), paraformaldehyde (87.0 mg, 0.966 mmol, 3 eq.) and dry THF (1.8 mL) to afford **I-183** as a yellow oil in 42% yield (43.2 mg, 0.137 mmol).

Rf = 0.27 (pentane:AcOEt 8:2) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.21 (t, J = 4.4 Hz, 1H, H3), 4.67 (s, 1H, H16), 4.27 (s, 2H, H19), 2.29 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H9), 2.17-2.02 (m, 2H, H4), 1.92 (bs, 1H, H20), 1.82 (m, 2H, H6), 1.76 (m, 2H, H5), 1.61 (s, 3H, H15), 1.52 (m, 2H, H10), 1.38 (s, 3H, H15), 1.28-1.24 (m, 4H, H11, H12), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H13) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 138.1 (C3), 124.2 (C2), 110.4 (C14), 90.1

(C8), 86.9 (C7), 83.0 (C1), 81.9 (C18), 80.2 (C17), 75.0 (C16), 51.3 (C19), 36.3 (C6), 31.3 (C11), 28.6 (C10), 27.2 (C15), 27.0 (C15), 25.5 (C4), 22.3 (C12), 19.8 (C5), 19.6 (C9), 14.0 (C13).

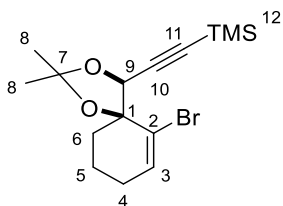
I-184-anti. (((4S,5R)-6-(hept-1-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl)ethynyl)trimethylsilane



Chemical Formula: $C_{22}H_{34}O_2Si$
Molecular Weight: 358,60

Rf = 0.73 (pentane:AcOEt 95:5) **I-191-anti** (166.2 mg, 0.522 mmol, 0.97 eq.) was dissolved in acetone (9.4 mL), then 2,2-dimethoxypropane (1.66 mL, 13.34 mmol, 25 eq.) and PTSA (10.2 mg, 0.053 mmol, 0.1 eq.) were added. The mixture was stirred at room temperature for 3.5 h then washed with saturated $NaHCO_3$, extracted twice with Et_2O , dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The crude was purified on silica flash chromatography (pentane:AcOEt 98:2 to 96:4) to afford 89% of **I-184-anti** (167.3 mg, 0.467 mmol) as a yellow oil. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.18 (t, J = 4.0 Hz, 1H, H3), 4.63 (s, 1H, H16), 2.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H9), 2.17-1.98 (m, 2H, H4), 1.86 (m, 2H, H6), 1.79-1.67 (m, 2H, H5), 1.63 (s, 3H, H15), 1.54 (m, 2H, H10), 1.38 (s, 3H, H15), 1.37-1.25 (m, 4H, H11, H12), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H13), 0.16 (s, 9H, H19) ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 137.4 (C3), 125.0 (C2), 110.4 (C14), 101.3 (C17), 94.2 (C8), 89.9 (C18), 83.6 (C7), 80.4 (C1), 75.9 (C16), 36.7 (C6), 31.6 (C11), 28.9 (C10), 27.3 (C15), 27.1 (C15), 25.8 (C4), 22.6 (C12), 20.1 (C5), 20.0 (C9), 14.4 (C13), 0.03 (3C, C19).

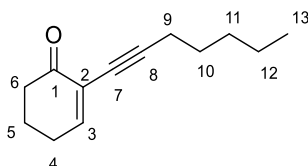
I-185. (((4S,5S)-6-bromo-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl)ethynyl)trimethylsilane



Chemical Formula: $C_{15}H_{23}BrO_2Si$
Molecular Weight: 343,34

This compound was used as available in the laboratory. It was synthesised using a described procedure. Spectroscopic data for this intermediate match with those reported in the literature.¹

I-186a. 2-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-one



Chemical Formula: $C_{13}H_{18}O$
Molecular Weight: 190,29

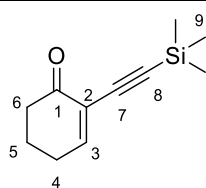
Compound **I-186a** was obtained following general procedure I using 2-iodocyclohexenone **I-187b** (400 mg, 1.784 mmol, 1 eq.), CuI (13.6 mg, 0.036 mmol, 4 mol%), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (25.1 mg, 0.071 mmol, 2

Experimental Data – Part I

mol%), benzene (3.8 mL), Et₃N (1.14 mL, 8.21 mmol, 4.6 eq.), and 1-heptyne (0.47 mL, 3.567 mmol, 2 eq.). Work-up and purification afforded **I-186a** (296.4 mg, 1.56 mmol) as a yellow oil in 87% yield.

Rf = 0.73 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7.19 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H, H3), 2.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H9), 2.42 (m, 2H, H4), 2.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H6), 2.01 (m, 2H, H5), 1.56 (m, 2H, H10), 1.35 (m, 4H, H11, H12), 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 196.3 (C1), 153.2 (C3), 125.8 (C2), 93.7 (C-8), 75.1 (C7), 38.4 (C6), 31.3 (C11), 28.6 (C10), 26.6 (C6), 22.7 (C4), 22.4 (C9), 19.7 (C5), 14.2 (C13) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₁₃H₁₉O]⁺ : 191.1435, found : 191.1422 (Diff. : 4.66 ppm) **IR**: ν 2929, 2860, 1688, 1455, 1427, 1351, 1149, 1118, 903.

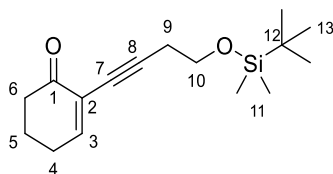
I-186b. 2-((trimethylsilyl)ethynyl)cyclohex-2-en-1-one



Chemical Formula: C₁₁H₁₆OSi
Molecular Weight: 192,33

Compound **I-186b** was obtained following general procedure I using 2-iodocyclohexenone **I-187b** (500 mg, 2.252 mmol, 1 eq.), CuI (17.2 mg, 0.090 mmol, 4 mol%), PdCl₂(PPh₃)₂ (31.7 mg, 0.045 mmol, 2 mol%), benzene (5 mL), Et₃N (1.5 mL, 10.79 mmol, 4.8 eq.), and trimethylsilylacetylene (0.64 mL, 4.504 mmol, 2 eq.). Work-up and purification afforded **I-186b** (401.7 mg, 2.08 mmol) as a yellow oil in 93% yield. Spectroscopic data for this intermediate match with those reported in the literature.²

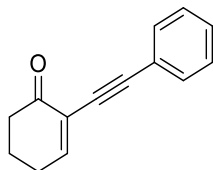
I-186c. 2-(4-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)but-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-one



Chemical Formula: C₁₆H₂₆O₂Si
Molecular Weight: 278,47

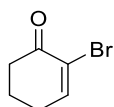
Compound **I-186c** was obtained following general procedure I using 2-iodocyclohexenone **I-187b** (300 mg, 1.338 mmol, 1 eq.), CuI (10.2 mg, 0.053 mmol, 4 mol%), PdCl₂(PPh₃)₂ (18.8 mg, 0.027 mmol, 2 mol%), benzene (2.9 mL), Et₃N (0.86 mL, 8.21 mmol, 4.6 eq.), and 4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-butyne (0.57 mL, 2.675 mmol, 2 eq.). Work-up and purification afforded **I-186c** as a light yellow oil in 84% yield (1.12 mmol, 312.9 mg).

Rf = 0.71 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7.20 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, H3), 3.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H10), 2.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H9), 2.48 (m, 2H, H6), 2.42 (m, 2H, H4), 2.01 (m, 2H, H5), 0.89 (s, 9H, H13), 0.07 (s, 6H, H11) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 196.2 (C1), 153.7 (C3), 125.6 (C2), 90.3 (C8), 76.2 (C7), 62.1 (C10), 38.3 (C6), 26.6 (C4), 26.1 (3C, C13), 24.1 (C9), 22.7 (C5), 18.5 (C12), -5.1 (2C, C11) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₁₆H₂₇O₂Si]⁺ : 279.1780, found : 279.1774 (Diff. : 0.22 ppm) **IR**: ν 2924, 2856, 1691, 1470, 1359, 1253, 1103, 905, 836, 777.

I-186d. 2-(phenylethynyl)cyclohex-2-en-1-one

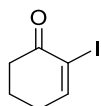
Chemical Formula: C₁₄H₁₂O
Molecular Weight: 196,25

Compound **I-186d** was obtained following a modified version of general procedure I using 2-iodocyclohexenone **I-187b** (700 mg, 3.153 mmol, 1 eq.), CuI (60.1 mg, 0.315, 10 mol%), PdCl₂(PPh₃)₂ (110.6 mg, 0.158 mmol, 5 mol%), THF (8 mL, 0.4 M), DIPA (1.34 mL, 9.458 mmol, 3 eq.), and phenylacetylene (0.71 mL, 6.306 mmol, 2 eq.). Work-up and purification afforded **I-186d** in 91% yield (2.87 mmol, 563.4 mg). **R_f** = 0.43. Spectra in agreement with available literature data.³

I-187a. 2-bromocyclohex-2-en-1-one

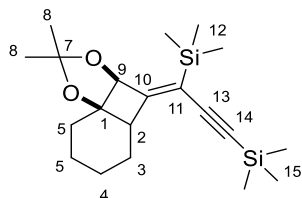
Chemical Formula: C₆H₇BrO
Molecular Weight: 175,03

This compound was used as available in the laboratory. It was synthesised using a described procedure. Spectroscopic data for this intermediate match with those reported in the literature.¹

I-187b. 2-iodocyclohex-2-en-1-one

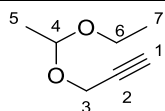
Chemical Formula: C₆H₇IO
Molecular Weight: 222,03

This compound was synthesised using a described procedure. Spectroscopic data for this intermediate match with those reported in the literature.⁴

I-188. ((Z)-3-((3a*S*,8a*R*)-2,2-dimethyltetrahydro-6*H*-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4(3a*H*)-ylidene)prop-1-yne-1,3-diyl)bis(trimethylsilane)

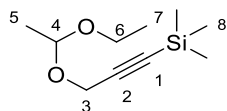
Chemical Formula: C₂₀H₃₄O₂Si₂
Molecular Weight: 362,66

This compound was synthesised using a described procedure. Spectroscopic data for this intermediate match with those reported in the literature.¹

I-189. 3-(1-ethoxyethoxy)prop-1-yne

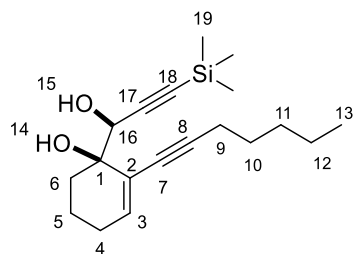
Chemical Formula: C₇H₁₂O₂
Molecular Weight: 128,17

This compound was synthesised using a described procedure. Spectroscopic data for this intermediate match with those reported in the literature.¹

I-190. (3-(1-ethoxyethoxy)prop-1-yn-1-yl)trimethylsilane

Chemical Formula: C₁₀H₂₀O₂Si
Molecular Weight: 200,35

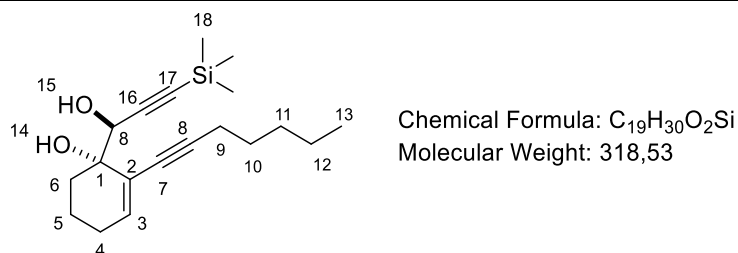
This compound was synthesised using a described procedure. Spectroscopic data for this intermediate match with those reported in the literature.¹

I-191-anti. (R)-2-(hept-1-yn-1-yl)-1-((S)-1-hydroxy-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-ol

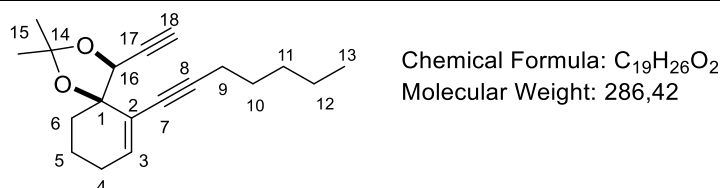
Chemical Formula: C₁₉H₃₀O₂Si
Molecular Weight: 318,53

To a solution of *n*BuLi (2.12 M in hexanes, 0.17 mL, 0.363 mmol, 1.38 eq.) in dry THF (1.7 mL) at -78 °C under argon was added a solution of **I-190** (68.44 mg, 0.342 mmol, 1.3 eq.). The solution was stirred for 1 h then a solution of **I-186a** (50 mg, 0.263 mmol, 1 eq. was added dropwise) in dry THF (1.3 mL). Then, the mixture was stirred for 3 h at -78 °C then allowed to reach room temperature and stirred overnight. The mixture was then washed with saturated NaHCO₃, extracted 3 times with Et₂O dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude of the acetal was then hydrolysed by being dissolved in MeOH (1.3 mL), to which PPTS was added (6.6 mg, 0.026 mmol, 0.1 eq.). This mixture was stirred 24 h at room temperature, then washed with saturated NaHCO₃, extracted 3 times with Et₂O dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by silica flash chromatography (heptane:AcOEt 10:0 to 8:2) to afford **I-191-anti** (18.2 mg, 0.057 mmol, 22%) and **I-191-syn** (11.4 mg, 0.035 mmol, 14%) as yellow oils.

Rf = 0.54 (pentane:AcOEt 92:8) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 6.33 (dd, *J* = 5.1, 2.9 Hz, 1H, H3), 4.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H16), 2.60 (s, 1H, H14), 2.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H15), 2.15 (ddt, *J* = 19.4, 5.1, 4.4 Hz, 1H, H4), 2.04 (m, H4'), 1.92-1.83 (m, 2H, H6), 1.76 (m, 2H, H5), 1.54 (m, 2H, H10), 1.35 (m, 4H, H11, H12), 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H13), 0.17 (s, 9H, H19) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 140.3 (C3), 123.0 (C2), 103.6 (C17), 92.3 (C8), 92.2 (C18), 78.6 (C7), 72.5 (C1), 69.6 (C16), 31.4 (C11), 31.1 (C6), 28.7 (C10), 26.2 (C4), 22.4 (C12), 19.6 (C9), 18.1 (C5), 14.2 (C13), 0.02 (3C, C19).

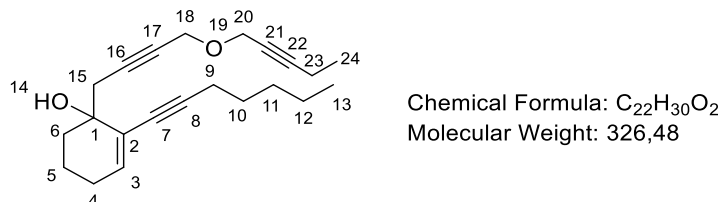
I-191-syn. (S)-2-(hept-1-yn-1-yl)-1-((S)-1-hydroxy-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-ol

Rf = 0.46 (pentane:AcOEt 8:2) This compound was obtained in a mixture and the NMR spectras were unclean. Due to its lack of interest for our strategy, we did not re-purify it.

I-192. (4S,5R)-4-ethynyl-6-(hept-1-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-ene

I-184-anti (158.5 mg, 0.442 mmol, 1 eq.) was dissolved in dry MeOH (2.6 mL) and K₂CO₃ (61.1 mg, 0.442 mmol, 1 eq.) was added. The mixture was stirred at room temperature for 2.5 h. The mixture was quenched with saturated NaHCO₃, extracted 3 times with AcOEt, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica flash chromatography (pentane:AcOEt 98:2) afforded 73% of **I-192** (92 mg, 0.322 mmol) as a yellow oil.

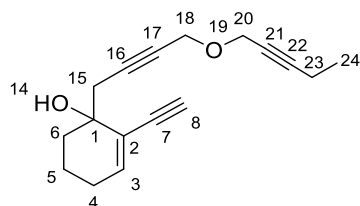
Rf = 0.66 (pentane:AcOEt 98:2) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.25 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H3), 4.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H16), 2.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H18), 2.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H9), 2.18-2.01 (m, 2H, H4), 1.86 (m, 2H, H6), 1.79 (m, 2H, H5), 1.64 (s, 3H, H15), 1.53 (m, 2H, H10), 1.40 (s, 3H, H15), 1.29 (m, 4H, H11, H12), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H13), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 137.9 (C3), 124.2 (C2), 110.4 (C14), 90.4 (C8), 83.0 (C1), 79.9 (C7), 79.4 (C17), 76.7 (C18), 75.0 (C16), 36.4 (C6), 31.3 (C11), 28.5 (C10), 27.1 (C15), 27.0 (C15), 25.6 (C4), 22.4 (C12), 19.8 (C5), 19.7 (C9), 14.1 (C13).

I-193a. 2-(hept-1-yn-1-yl)-1-(4-(pent-2-yn-1-yloxy)but-2-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-ol

Compound **I-193a** was synthesised following general procedure III using **I-195a** (572.2 mg, 2.198 mmol, 1 eq.), NaOH 50% in water (5 mL), 1-bromopent-2-yne (0.25 mL, 2.417 mmol, 1.1 eq.), Bu₄N.HSO₄ (76.9 mg, 0.220 mmol, 0.1 eq.) and DCM (12 mL). Reaction was over after 3.5 hours. Work-up and purification afforded **I-193a** as a clear oil in 97% yield (692.5 mg, 2.121 mmol).

Rf = 0.66 (pentane:AcOEt 7:3) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 6.15 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H3), 4.24 (s, 2H, H18), 4.21 (s, 2H, H20), 2.81, 2.58 (ABq, *J* = 16.7 Hz, 2H, H15), 2.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H9), 2.23 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, H23), 2.12 (m, 2H, H4), 2.07 (bs, 1H, H14), 1.95 (m, 1H, H6), 1.86 (m, 1H, H6'), 1.73 (m, 1H, H5), 1.65 (m, 1H, H5'), 1.55 (m, 2H, H10), 1.40-1.30 (m, 4H, H11, H12), 1.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H24), 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 136.8 (C3), 126.0 (C2), 91.6 (C8), 88.8 (C22), 82.3 (C16), 78.2 (C17), 77.8 (C7), 74.7 (C21), 70.3 (C1), 57.0 (2C, C18, C20), 34.0 (C6), 31.7 (C15), 31.2 (C11), 28.5 (C10), 25.9 (C4), 22.2 (C12), 19.3 (C9), 18.7 (C5), 14.0 (C13), 13.8 (C24), 12.5 (C23).

I-193b. 2-ethynyl-1-(4-(pent-2-yn-1-yloxy)but-2-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-ol

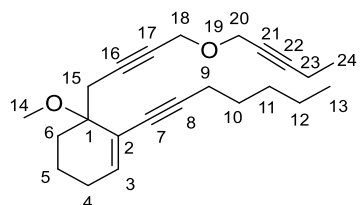


Chemical Formula: C₁₇H₂₀O₂
Molecular Weight: 256,35

Compound **I-193b** was synthesised following general procedure III using **I-195b** (623.5 mg, 2.376 mmol, 1 eq.), NaOH 50% in water (5.2 mL), 1-bromopent-2-yne (0.26 mL, 2.495 mmol, 1.05 eq.), Bu₄N.HSO₄ (83.2 mg, 0.238 mmol, 0.1 eq.) and DCM (12.4 mL). Reaction was over after 2.5 hours. Work-up and purification afforded **I-193b** as a clear oil in 74% yield (451.8 mg, 1.763 mmol).

Rf = 0.68 (pentane:AcOEt 7:3) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 6.36 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H3), 4.23 (s, 2H, H18), 4.21 (s, 2H, H20), 2.94 (s, 1H, H8), 2.83, 2.62 (ABq, *J* = 16.9 Hz, 2H, H15), 2.23 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H, H23), 2.16-2.05 (m, 3H, H4, H14), 1.96 (m, 1H, H6), 1.87 (m, 1H, H6'), 1.74 (m, 1H, H5), 1.67 (m, 1H, H5'), 1.14 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H, H24), **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 140.4 (C3), 124.9 (C2), 88.8 (C22), 82.3 (C16), 81.3 (C7), 78.5 (C17), 78.3 (C8), 74.6 (C21), 70.0 (C1), 57.0 (C18), 56.9 (C20), 34.2 (C6), 31.6 (C15), 26.0 (C4), 18.5 (C5), 13.5 (C23), 12.5 (C24).

I-193c. 1-(hept-1-yn-1-yl)-6-methoxy-6-(4-(pent-2-yn-1-yloxy)but-2-yn-1-yl)cyclohex-1-ene



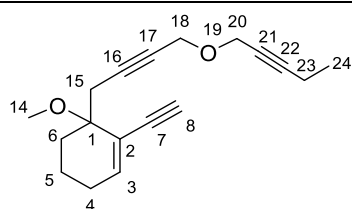
Chemical Formula: C₂₃H₃₂O₂
Molecular Weight: 340,51

To a suspension of NaH 60% in mineral oil (182 mg, 4.55 mmol, 1.5 eq.) in dry DMF (15 mL) under argon at 0 °C was added a solution of **I-193a** (990.3 mg, 3.033 mmol, 1 eq.) in dry DMF (15 mL) dropwise. The mixture was stirred for 1 h then methyl iodide (0.57 mL, 9.1 mmol, 3 eq.) was added dropwise. The mixture was allowed to reach room temperature and stirred overnight. It was then quenched with water, extracted 4 times with AcOEt, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica

flash chromatography (pentane:AcOEt 95:5) afforded **I-193c** as a yellow oil in 64% yield (665 mg, 1.953 mmol).

Rf = 0.57 (pentane:AcOEt 9:1) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 6.28 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H3), 4.23 (s, 2H, H18), 4.21 (s, 2H, H20), 3.29 (s, 3H, H14), 2.80, 2.62 (ABq, *J* = 16.8 Hz, 2H, H15), 2.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H9), 2.22 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H, H23), 2.09 (m, 2H, H4), 1.96 (m, 1H, H6), 1.86 (m, 1H, H6'), 1.75 (m, 1H, H5), 1.67 (m, 1H, H5'), 1.53 (m, 2H, H10), 1.40-1.29 (m, 4H, H11, H12), 1.14 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H, H24), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 139.3 (C3), 124.3 (C2), 90.5 (C8), 88.6 (C22), 83.8 (C16), 78.9 (C17), 77.5 (C7), 75.2 (C1), 74.8 (C21), 57.1 (C18), 56.9 (C20), 51.2 (C14), 31.1 (C11), 30.4 (C6), 29.2 (C15), 28.6 (C10), 25.9 (C4), 22.2 (C12), 19.4 (C9), 19.1 (C5), 14.0 (C13), 13.8 (C24), 12.5 (C23).

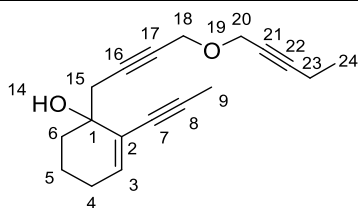
I-193d. 1-ethynyl-6-methoxy-6-(4-(pent-2-yn-1-yloxy)but-2-yn-1-yl)cyclohex-1-ene



Chemical Formula: C₁₈H₂₂O₂
Molecular Weight: 270,37

To a suspension of NaH 60% in mineral oil (136.2 mg, 3.406 mmol, 1.5 eq.) in dry DMF (10 mL) under argon at 0 °C was added a solution of **I-193b** (582 mg, 2.27 mmol, 1 eq.) in dry DMF (10 mL) dropwise. The mixture was stirred for 1 h then methyl iodide (0.43 mL, 6.811 mmol, 3 eq.) was added dropwise. The mixture was allowed to reach room temperature and stirred overnight. It was then quenched with water, extracted 4 times with AcOEt, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica flash chromatography (pentane:AcOEt 98:2 to 85:15) afforded **I-193d** as a yellow oil in 75% yield (458.9 mg, 1.697 mmol).

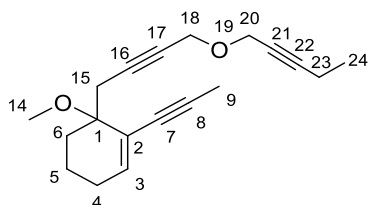
Rf = 0.69 (pentane:AcOEt 95:5) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 6.51 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H3), 4.23 (s, 2H, H18), 4.21 (s, 2H, H20), 3.31 (s, 3H, H14), 2.90 (s, 1H, H8), 2.79, 2.67 (ABq, *J* = 16.8 Hz, 2H, H15), 2.23 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, H23), 2.17- 2.08 (m, 2H, H4), 1.96 (m, 1H, H6), 1.89 (m, 1H, H6'), 1.77 (m, 1H, H5), 1.71 (m, 1H, H5'), 1.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H24) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 142.8 (C3), 123.2 (C2), 88.7 (C22), 83.4(C16), 82.2 (C7), 77.7 (C17), 77.2 (C8), 75.0 (C1), 74.7 (C21), 57.0 (C18), 56.9 (C20), 51.2 (C14), 30.2 (C6), 29.2 (C15), 26.0 (C4), 19.0 (C5), 13.8 (C23), 12.5 (C24).

I-193e. 1-(4-(pent-2-yn-1-yloxy)but-2-yn-1-yl)-2-(prop-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-ol

Chemical Formula: C₁₈H₂₂O₂
Molecular Weight: 270,37

To a solution of **I-193b** (41 mg, 0.160 mmol, 1 eq.) in dry THF (0.81 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under argon was added nBuLi 2.1 M in hexanes (0.16 mL, 0.336 mmol, 2.1 eq.). The mixture was stirred for 30 min then methyl triflate (19 μL , 0.168 mmol, 1.05 eq.) was added, and the mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h. It was then quenched with saturated NaHCO₃ and extracted 3 times with Et₂O, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica flash chromatography (pentane:AcOEt 10:0 to 7:3) afforded 16% of **I-193e** as a yellow oil (7.1 mg, 0.026 mmol).

Rf = 0.14 (pentane:AcOEt 9:1) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 6.15 (t, J = 4.0 Hz, 1H, H3), 4.23 (s, 2H, H18), 4.21 (s, 2H, H20), 2.82, 2.58 (ABq, J = 16.4 Hz, 2H, H15), 2.23 (q, J = 7.6 Hz, 2H, H23), 2.02 (m, 2H, H4), 1.96 (s, 3H, H9), 1.92 (m, 1H, H6), 1.85 (m, 1H, H6'), 1.70 (m, 1H, H5), 1.63 (m, 1H, H5'), 1.14 (t, J = 7.6 Hz, 3H, H24) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 136.9 (C3), 126.0 (C2), 88.8 (C22), 86.8 (C8), 83.2 (C16), 78.3 (C7), 76.3 (C17), 74.7 (C21), 70.3 (C1), 57.0 (C18), 56.9 (C20), 34.2 (C6), 31.7 (C15), 25.9 (C4), 18.7 (C5), 13.8 (C23), 12.5 (C24), 4.3 (C9).

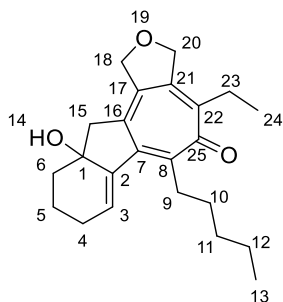
I-193f. 6-methoxy-6-(4-(pent-2-yn-1-yloxy)but-2-yn-1-yl)-1-(prop-1-yn-1-yl)cyclohex-1-ene

Chemical Formula: C₁₉H₂₄O₂
Molecular Weight: 284,40

To a solution of **I-193b** (110 mg, 0.429 mmol, 1 eq.) in dry THF (2.18 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under argon was added nBuLi 2.1 M in hexanes (0.43 mL, 0.901 mmol, 2.1 eq.). The mixture was stirred for 30 min then methyl triflate (110 μL , 0.944 mmol, 2.2 eq.) was added, and the mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h. It was then quenched with saturated NaHCO₃ and extracted 3 times with Et₂O, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Analysis of the crude ¹H NMR showed that a mixture of substrate (38%) and **I-193f** (62%) was obtained.

Rf = 0.78 (pentane:AcOEt 9:1). Obtained in a mixture, no ¹³C NMR was made. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 6.15 (t, J = 4.0 Hz, 1H, H3), 4.22 (s, 2H, H18), 4.20 (s, 2H, H20), 3.28 (s, 3H, H14), 2.78, 2.63 (ABq, J = 16.6 Hz, 2H, H15), 2.22 (q, J = 7.5 Hz, 2H, H23), 2.09 (m, 2H, H4), 2.00-1.83 (m, 2H, H6), 1.94 (s, 3H, H9), 1.73 (m, 1H, H5), 1.66 (m, 1H, H5'), 1.13 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H24).

I-194a. 4-ethyl-10a-hydroxy-6-pentyl-1,8,9,10,10a,11-hexahydrobenzo[1,2]azuleno[4,5-c]furan-5(3H)-one

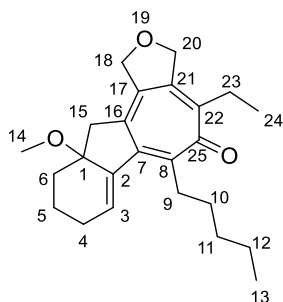


Chemical Formula: C₂₃H₃₀O₃
Molecular Weight: 354,49

To a solution of **I-193a** (50 mg, 0.153 mmol, 1 eq.) in dry DCE (3 mL) under argon, [Rh(CO)₂Cl]₂ (14.9 mg, 0.038 mmol, 0.25 eq.) was added. The mixture was stirred at room temperature for 10 min then concentrated *in vacuo* and purified by silica flash chromatography (pentane:AcOEt 85:15 to 1:1) to afford **I-194a** as a yellow foam in 27% yield (14.7 mg, 0.041 mmol), **I-199a** as a light yellow oil in 43% yield (21.5 mg, 0.066 mmol) and **I-200a** as a bright yellow oil in 30% yield (14.2 mg, 0.046 mmol).

R_f = 0.34 (pentane:AcOEt 85:15) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.26 (bt, *J* = 4.0 Hz, 1H, H3), 5.03, 4.98 (ABq, *J* = 14.0 Hz, 2H, H20), 4.92, 4.79 (ABq, *J* = 13.6 Hz, 2H, H18), 3.22 (ddd, *J* = 11.4, 5.4, 5.4 Hz, 1H, H9), 2.73, 2.64 (ABq *J* = 17.0 Hz, 2H, H15), 2.59 (m, 2H, H9', H23), 2.46 (m, 2H, H23', H4), 2.23 (m, 2H, H4', H6), 2.00 (bs, 1H, H14), 1.82 (m, 2H, H5), 1.75 (m, 1H, H10), 1.56 (m, 1H, H6'), 1.37 (m, 4H, H11, H12), 1.25 (m, H10'), 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H24), 0.91 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H, H13) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 184.0 (C25), 148.1 (C8), 144.4 (C7), 143.6 (C2), 143.3 (C21), 142.9 (C22), 137.5 (C17), 137.0 (C16), 131.3 (C3), 74.0 (C18), 73.9 (C20), 73.7 (C1), 46.8 (C15), 34.3 (C6), 33.0 (C9), 31.6 (C11), 28.4 (C10), 25.1 (C4), 25.3 (C23), 22.0 (C12), 17.1 (C5), 13.6 (C13), 12.0 (C24).

I-194c. 4-ethyl-10a-methoxy-6-pentyl-1,8,9,10,10a,11-hexahydrobenzo[1,2]azuleno[4,5-c]furan-5(3H)-one



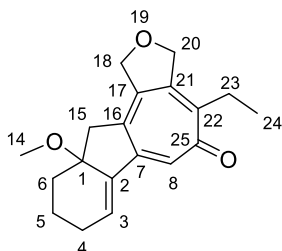
Chemical Formula: C₂₄H₃₂O₃
Molecular Weight: 368,52

I-193c (51.1 mg, 0.150 mmol, 1 eq.) was weighted in a dry vial, then degassed DCE (2.9 mL) was added. Then, [Rh(CO)₂Cl]₂ (2.9 mg, 0.008 mmol, 5 mol%) was added and the mixture was bubbled for 15 minutes with CO. The vial was then placed in an oven-dried stainless-steel autoclave under argon, which was purged 3 times with CO then put under a pressure of 2 atm. It was stirred at room temperature for 26 h, then concentrated *in vacuo* and the crude was purified by silica flash

chromatography (heptane:AcOEt 9:1 to 6:4). This afforded compound **I-194c** in 17% yield as a yellow foam (9.4 mg, 0.025 mmol), **I-199c** in 24% yield as a yellow oil (12.4 mg, 0.036 mmol) and **I-200** in 20% yield (9.4 mg, 0.030 mmol).

Rf = 0.16 (pentane:AcOEt 85:15) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 6.36 (bt, *J* = 3.2 Hz, 1H, H3), 5.03, 4.99 (ABq, *J* = 14.0 Hz, 2H, H20), 4.92, 4.80 (ABq, *J* = 13.6 Hz, 2H, H18), 3.35 (ddd, *J* = 11.5, 11.5, 5.1 Hz, 1H, H9), 3.12 (s, 3H, H14), 2.82, 2.50 (ABq, *J* = 16.6 Hz, 2H, H15), 2.67 (ddd, *J* = 11.5, 11.5, 4.4 Hz, 1H, H9'), 2.58, (m, 2H, H4, H23), 2.45 (m, 1H, H23), 2.46 (m, 2H, H23', H4), 2.36 (m, 1H, H6), 2.23 (m, 1H, H4'), 1.82-1.72 (m, 3H, H5, H10), 1.38 (m, 5H, H6', H11, H12), 1.25 (m, 1H, H10'), 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H24), 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 184.7 (C25), 147.5 (C8), 146.2 (C2), 144.0 (C17), 143.3 (C21), 142.6 (C7), 138.0 (C16), 136.8 (C22), 133.5 (C3), 78.8 (C1), 74.5 (C18), 74.3 (C20), 51.4 (C14), 43.2 (C15), 33.7 (C9), 32.2 (C11), 31.4 (C6), 28.8 (C10), 26.6 (C4), 25.9 (C23), 22.5 (C12), 17.8 (C5), 14.2 (C13), 12.5 (C24).

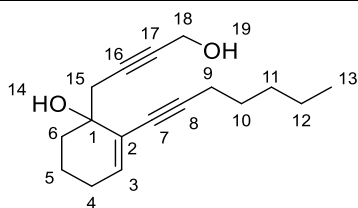
I-194d. 4-ethyl-10a-methoxy-1,8,9,10,10a,11-hexahydrobenzo[1,2]azuleno[4,5-c]furan-5(3H)-one



Chemical Formula: C₁₉H₂₂O₃
Molecular Weight: 298,38

I-193d (20 mg, 0.073 mmol, 1 eq.) was weighted in a dry vial, then degassed DCE (1.4 mL) was added. Then, [Rh(CO)₂Cl]₂ (1.4 mg, 0.004 mmol, 5 mol%) was added and the vial was then placed in an oven-dried stainless steel autoclave under argon, which was purged 3 times with CO then put under a pressure of 2 atm. It was stirred at room temperature for 18 h, then concentrated *in vacuo* and the crude was purified by silica flash chromatography (heptane:AcOEt 9:1 to 6:4). This afforded compound **I-194d** in 29% yield as a yellow foam (6.4 mg, 0.021 mmol), **I-199d** in 43% yield as a yellow oil (8.6 mg, 0.032 mmol) and **I-200d** in 17% yield as a yellow oil (3.0 mg, 0.013 mmol).

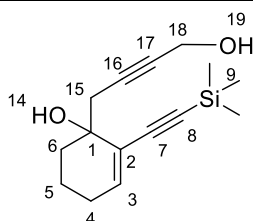
Rf = 0.18 (pentane:AcOEt 85:15) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7.24 (s, 1H, H8), 6.51 (bs, 1H, H3), 5.05 (s, 2H, H20), 4.98, 4.84 (ABq, *J* = 14.4 Hz, 2H, H18), 3.12 (s, 3H, H14), 2.82 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, H15), 2.55-2.42 (m, 3H, H15', H23), 2.33 (m, 2H, H4, H5), 2.27 (m, 1H, H4'), 1.85 (m, 1H, H6), 1.74 (m, H6'), 1.37 (m, 1H, H5'), 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H24) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 183.6 (C25), 148.5 (C7), 147.8 (C22), 145.8 (C2), 142.1 (C16), 140.2 (21), 138.9 (C17), 129.8 (C3), 128.6 (C8), 79.2 (C1), 74.9 (C18), 74.5 (C20), 50.8 (C14), 41.6 (C15), 30.5 (C6), 25.7 (C4), 25.1 (C23), 17.2 (C5), 11.9 (C24).

I-195a. 2-(hept-1-yn-1-yl)-1-(4-hydroxybut-2-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-ol

Chemical Formula: C₁₇H₂₄O₂
Molecular Weight: 260,38

I-195a was synthesised following general procedure II using **I-196a** (276.5 mg, 1.2 mmol, 1 eq.), paraformaldehyde (113.8 mg, 1.2 mmol, 1 eq.), EtMgBr 40% in 2-methylTHF (1.75 mL, 6.002 mmol, 5 eq.) and THF (11.6 mL). Work-up and purification afforded **I-195a** as a clear oil in 74% yield (230.2 mg, 0.884 mmol).

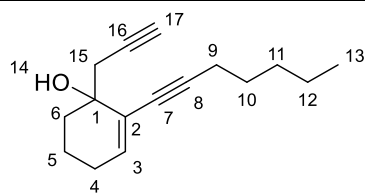
Rf = 0.12 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 6.14 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H3), 4.26 (bs, 2H, H18), 2.84, 2.53 (ABq, *J* = 16.6 Hz, 2H, H15), 2.31 (m, 3H, H9, H19), 2.10 (m, 2H, H4), 2.01 (bs, 1H, H14), 1.95-1.86 (m, 2H, H6), 1.73 (m, 1H, H5), 1.63 (m, 1H, H5'), 1.54 (m, 2H, H10), 1.39-1.31 (m, 4H, H11, H12), 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 136.8 (C3), 126.1 (C2), 91.8 (C8), 82.4 (C16), 81.1 (C17), 77.6 (C7), 70.3 (C1), 51.4 (C18), 33.9 (C6), 31.6 (C11), 31.2 (C15), 28.5 (C10), 25.9 (C4), 22.2 (C12), 19.3 (C9), 18.7 (C5), 14.0 (C13)

I-195b. 1-(4-hydroxybut-2-yn-1-yl)-2-((trimethylsilyl)ethynyl)cyclohex-2-en-1-ol

Chemical Formula: C₁₅H₂₂O₂Si
Molecular Weight: 262,42

I-195b was synthesised following general procedure II using **I-196b** (250 mg, 1.076 mmol, 1 eq.), paraformaldehyde (102 mg, 1.076 mmol, 1 eq.), EtMgBr 40% in 2-methylTHF (1.57 mL, 5.379 mmol, 5 eq.) and THF (10.8 mL). Work-up and purification afforded **I-195b** as a clear oil in 83% yield (233.2 mg, 0.889 mmol).

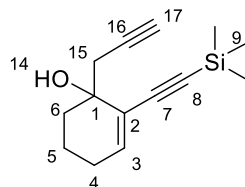
Rf = 0.13 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 6.31 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H3), 4.28 (bs, 2H, H18), 2.87, 2.54 (ABq *J* = 16.6 Hz, 2H, H15), 2.27 (bd, *J* = 10.2 Hz, 1H, H19), 2.15 (m, 2H, H4), 1.90 (m, 2H, H6), 1.76 (m, 1H, H5), 1.63 (m, 1H, H5'), 1.62 (bs, 1H, H14), 0.19 (s, 9H, H9) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 139.6 (C3), 125.9 (C2), 102.3 (C8), 95.8 (C16), 82.2 (C7), 81.3 (C17), 69.9 (C1), 51.4 (C18), 33.8 (C6), 31.5 (C15), 26.0 (C4), 18.5 (C5), 0.0 (C9).

I-196a. 2-(hept-1-yn-1-yl)-1-(prop-2-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-ol

Chemical Formula: C₁₆H₂₂O
Molecular Weight: 230,35

Compound **I-196a** was synthesised following general procedure IV using **I-186a** (200 mg, 1.051 mmol, 1eq.), magnesium turnings (46.0 mg, 1.892 mmol, 1.8 eq.), propargyl bromide 80% in toluene (0.17 mL, 1.595 mmol, 1.5 eq.), HgCl₂ (14.2 mg, 0.052 mmol, 5 mol%), I₂ (13.3 mg, 0.052 mmol, 5 mol%) and 0.5 mL dry Et₂O as the starting amount (total amount used: 3.5 mL). Work-up and purification afforded **I-196a** as a yellow oil in 78% yield (188 mg, 28.9 mmol).

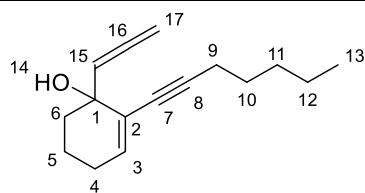
R_f = 0.6 (pentane:Et₂O 8:2) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.16 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H, H3), 2.77 (dd, *J* = 16.6, 2.6 Hz, 1H, H15), 2.55 (dd, *J* = 16.6, 2.6 Hz, 1H, H15'), 2.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H9), 2.17 (s, 1H, H14), 2.12 (m, 2H, H4), 2.05 (dd, *J* = 2.6, 2.6 Hz, 1H, H17), 1.97 (m, 1H, H6), 1.87 (m, 1H, H6'), 1.73 (m, 1H, H5), 1.66 (m, 1H, H5'), 1.54 (m, 2H, H10), 1.38-1.35 (m, 4H, H11, H12), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H13) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 137.0 (C3), 126.0 (C2), 91.8 (C8), 80.7 (C16), 77.7 (C7), 71.0 (C17), 70.3 (C1), 34.0 (C6), 31.5 (C15), 31.3 (C11), 28.6 (C10), 26.0 (C4), 22.3 (C12), 19.5 (C9), 18.7 (C5), 14.1 (C13).

I-196b. 1-(prop-2-yn-1-yl)-2-((trimethylsilyl)ethynyl)cyclohex-2-en-1-ol

Chemical Formula: C₁₄H₂₀OSi
Molecular Weight: 232,40

Compound **I-196b** was synthesised following general procedure IV using **I-186b** (1.496 g, 7.778 mmol, 1eq.), magnesium turnings (0.340 g, 14 mmol, 1.8 eq.), propargyl bromide 80% in toluene (1.26 mL, 11.67 mmol, 1.5 eq.), HgCl₂ (0.105 g, 0.389 mmol, 5 mol%), I₂ (98.7 mg, 0.389 mmol, 5 mol%) and 5 mL dry Et₂O as the starting amount (total amount used: 35 mL). Work-up and purification afforded **I-196b** as a yellow oil quantitatively (188 mg, 28.9 mmol).

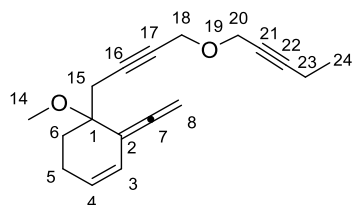
R_f = 0.79 (pentane:AcOEt 9:1) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.32 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H3), 2.80 (dd, *J* = 16.6, 2.6 Hz, 2H, H15), 2.55 (dd, *J* = 16.6, 2.6 Hz, 2H, H15'), 2.21-2.09 (m, 2H, H4), 2.17 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H17), 1.92 (m, 2H, H6), 1.74 (m, 1H, H5), 1.67 (m, 1H, H5'), 1.61 (bs, 1H, H14), 0.19 (s, 9H, H9) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 139.8 (C3), 125.9 (C2), 102.4 (C8), 95.9 (C16), 80.5 (C7), 71.2 (C17), 69.9 (C1), 33.9 (C6), 31.5 (C15), 26.1 (C4), 18.5 (C5), 0.2 (C9).

I-197. 2-(hept-1-yn-1-yl)-1-(propa-1,2-dien-1-yl)cyclohex-2-en-1-ol

Chemical Formula: C₁₆H₂₂O
Molecular Weight: 230,35

I-197 was obtained as a by-product during a Barbier reaction. To a solution of **I-186a** (103 mg, 0.541 mmol, 1 eq.) in dry DMF (0.52 mL) under argon was added propargyl bromide 80% in toluene (0.09 mL, 0.812 mmol, 1.5 eq.) then zinc powder (70.8 mg, 1.083 mmol, 2 eq.). The mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was poured over saturated NaHCO₃, extracted 3 times with Et₂O, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by silica flash chromatography (pentane:AcOEt 9:1) and afforded **I-196a** as a yellow oil in 54% yield and **I-197** as an orange oil in 12% yield (5.0 mg, 0.065 mmol).

Rf = 0.68 (pentane:Et₂O 8:2) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.09 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H3), 5.42 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H15), 5.91 (dd, *J* = 6.6, 2.9 Hz, 2H, H17), 2.47 (s, 1H, H14), 2.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H9), 2.09 (m, 2H, H4), 1.94 (m, 1H, H6), 1.82 (m, 1H, H6'), 1.75 (m, 1H, H5), 1.66 (m, 1H, H5') 1.54 (m, 2H, H10), 1.38-1.28 (m, 4H, H11, H12), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H13) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 206.6 (C16), 135.0 (C3), 126.5 (C2), 97.9 (C15), 91.5 (C8), 78.5 (C17), 77.9 (C7), 70.2 (C1), 35.4 (C6), 31.1 (C11), 28.5 (C10), 25.7 (C4), 22.2 (C12), 19.3 (C5), 19.1 (C9), 14.1 (C13).

I-198. 1-(4-(pent-2-yn-1-yloxy)but-2-yn-1-yl)-2-vinylidenecyclohex-3-en-1-ol

Chemical Formula: C₁₈H₂₂O₂
Molecular Weight: 270,37

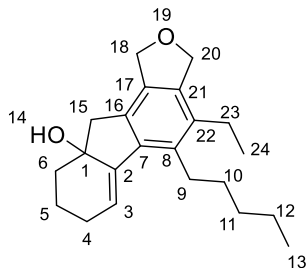
To a suspension of NaH 60% in mineral oil (124.4 mg, 3.111 mmol, 2 eq.) in dry DMF (7.5 mL) under argon at 0 °C was added a solution of **I-193b** (398.7 mg, 1.555 mmol, 1 eq.) in dry DMF (7.5 mL) dropwise. The mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 1 h before methyl iodide (0.293 mL, 4.666 mmol, 3 eq.) was added dropwise. The mixture was stirred overnight then quenched with water and extracted 4 times with Et₂O, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography afforded **I-193d** as a yellow oil in 33% yield (140.4 mg, 0.519 mmol) and **I-198** as a yellow oil in 48% yield (202.1 mg, 0.748 mmol).

Rf = 0.79 (pentane:AcOEt 9:1) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.92 (bd, *J* = 9.6 Hz, 1H, H3), 5.76 (m, 1H, H4), 5.08, 5.03 (ABq *J* = 13.0 Hz, 2H, H8), 4.23 (s, 2H, H18), 4.21 (s, 2H, H20), 3.17 (s, 3H, H14), 2.75, 2.53 (ABq, *J* = 17.2 Hz, 2H, H15), 2.37 (m, 1H, H6), 2.23 (bq, *J* = 7.3 Hz, 2H, H23), 2.16 (m, 1H, H5), 2.09

Experimental Data – Part I

(m, 1H, H6'), 1.79 (m, 1H, H5'), 1.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H24) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 208.5 (C7), 128.3 (C4), 122.5 (C3), 101.4 (C2), 88.7 (C22), 83.3 (C16), 78.5 (C8), 77.7 (C17), 74.7 (C21), 74.5 (C1), 57.0 (C18), 56.9 (C20), 50.0 (C14), 31.7 (C5), 26.7 (C15), 22.2 (C6), 13.8 (C23), 12.5 (C24).

I-199a. 4-ethyl-5-pentyl-1,3,7,8,9,10-hexahydro-9aH-fluoreno[1,2-c]furan-9a-ol

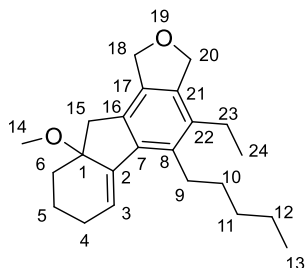


Chemical Formula: $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_2$
Molecular Weight: 326,48

See synthesis of I-194a.

Rf = 0.54 (pentane:AcOEt 85:15) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.09 (bs, 1H, H3), 5.11 (s, 2H, H20), 5.09, 5.01 (ABq $J = 11.8$ Hz, 2H, H18), 2.86, 2.76 (ABq $J = 17.0$ Hz, 2H, H15), 2.75 (m, 2H, H9), 2.61 (m, 1H, H23), 2.51 (m, 1H, H23'), 2.41 (m, 1H, H4), 2.25 (m, 2H, H4', H6), 1.89 (m, 2H, H5), 1.81 (bs, 1H, H14), 1.66 (m, 1H, H6'), 1.57 (m, 2H, H10), 1.43 (m, 4H, H11, H12), 1.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, H24), 0.94 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, H13) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.8 (C16), 137.9 (C21), 137.3 (C2), 136.4 (C8), 134.5 (C22), 133.3 (C17), 133.0 (C7), 123.6 (C3), 76.9 (C1), 73.4 (C18), 73.1 (C20), 44.6 (C15), 34.3 (C6), 32.3 (C11), 30.5 (C10), 29.1 (C9), 25.8 (C4), 23.1 (C23), 22.5 (C12), 17.6 (C5), 14.9 (C24), 14.1 (C13).

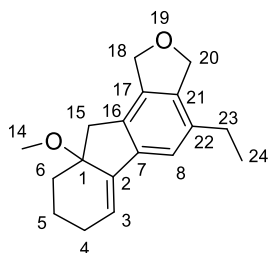
I-199c. 4-ethyl-9a-methoxy-5-pentyl-3,7,8,9,9a,10-hexahydro-1H-fluoreno[1,2-c]furan



Chemical Formula: $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_2$
Molecular Weight: 340,51

See synthesis of I-194c.

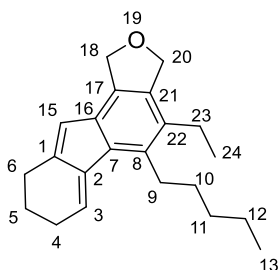
Rf = 0.39 (pentane:AcOEt 85:15) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.16 (bs, 1H, H3), 5.11 (s, 2H, H20), 5.09, 5.02 (ABq $J = 12.0$ Hz, 2H, H18), 3.07 (s, 3H, H14), 2.98 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H15), 2.77 (m, 2H, H9), 2.64-2.47 (m, 3H, H15', H23), 2.43 (m, 1H, H4), 2.36 (m, H6), 2.24 (m, H4'), 1.90 (m, 1H, H5), 1.70 (m, 2H, H5', H10), 1.53-1.39 (m, 6H, H6', H10', H11, H12), 1.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, H24), 0.93 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, H13) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 142.3 (C2), 138.5 (C7), 137.6 (C21), 135.5 (C8), 134.4 (C22), 132.8 (C17), 132.4 (C16), 124.7 (C3), 81.2 (C1), 73.4 (C18), 73.1 (C20), 50.7 (C14), 39.1 (C15), 32.3 (C11), 31.4 (C6), 30.2 (C10), 29.0 (C9), 25.8 (C4), 23.2 (C23), 22.5 (C12), 17.1 (C5), 14.9 (C24), 14.9 (C13).

I-199d. 4-ethyl-9a-methoxy-3,7,8,9,9a,10-hexahydro-1H-fluoreno[1,2-c]furan

Chemical Formula: $C_{18}H_{22}O_2$
Molecular Weight: 270,37

See synthesis of **I-194d**.

Rf = 0.37 (pentane:AcOEt 85:15) **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 7.16 (s, 1H, H8), 6.18 (bs, 1H, H3), 5.10 (m, 3H, H20, H18), 5.03 (d, J = 12.4 Hz, 1H, H18'), 3.10 (s, 3H, H14), 3.04, 2.58 (ABq, J = 16.9 Hz, 2H, H15), 2.52 (m, 2H, H23), 2.36 (m, 2H, H4, H5), 2.23 (m, 1H, H4'), 1.94 (m, 1H, H6), 1.72 (m, 1H, H6'), 1.47 (td, J = 13.8, 3.1 Hz, 1H, H5'), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H, H24) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)**: δ 141.5 (C2), 140.4 (C7), 136.5 (C21), 135.6 (C22), 134.3 (C17), 131.4 (C16), 121.5 (C3), 117.5 (C8), 80.4 (C1), 72.4 (C18), 72.3 (C20), 50.0 (C14), 38.3 (C15), 30.5 (C6), 25.8 (C23), 24.3 (C4), 16.9 (C5), 13.8 (C24).

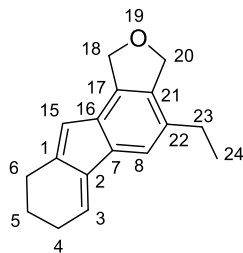
I-200a. 4-ethyl-5-pentyl-3,7,8,9-tetrahydro-1H-fluoreno[1,2-c]furan

Chemical Formula: $C_{22}H_{28}O$
Molecular Weight: 308,47

See synthesis of **I-194a**.

Rf = 0.8 (pentane:AcOEt 85:15) **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 6.92 (bs, 1H, H3), 6.24 (s, 1H, H15), 5.15 (s, 2H, H20), 5.13 (s, 2H, H18), 2.84 (m, 2H, H9), 2.67 (m, 2H, H6), 2.54 (m, 4H, H4, H23), 1.86 (m, 2H, H5), 1.61 (m, 2H, H10), 1.43 (m, 4H, H11, H12), 1.14 (t, J = 7.6 Hz, 3H, H24), 0.94 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H13) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)**: δ 140.6 (C2), 139.9 (C1), 137.5 (C21), 135.6 (C8), 134.5 (C16), 133.3 (C3), 131.5 (C22), 131.2 (C7), 127.9 (C17), 120.5 (C15), 73.4 (C18), 73.0 (C20), 32.6 (C11), 29.3 (C10), 28.8 (C9), 27.2 (C4), 25.6 (C6), 24.1 (C5), 23.2 (C23), 22.6 (C12), 15.0 (C24), 14.1 (C13).

I-200d. 4-ethyl-3,7,8,9-tetrahydro-1H-fluoreno[1,2-c]furan

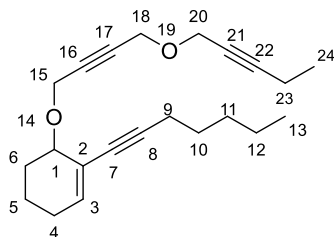


Chemical Formula: C₁₇H₁₈O
Molecular Weight: 238,33

See synthesis of **I-194d**.

Rf = 0.80 (pentane:AcOEt 85:15) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 6.92 (bs, 1H, H3), 6.24 (s, 1H, H15), 5.15 (s, 2H, H20), 5.13 (s, 2H, H18), 2.84 (m, 2H, H9), 2.67 (m, 2H, H6), 2.54 (m, 4H, H4, H23), 1.86 (m, 2H, H5), 1.61 (m, 2H, H10), 1.43 (m, 4H, H11, H12), 1.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H24), 0.94 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 140.6 (C2), 139.9 (C1), 137.5 (C21), 135.6 (C8), 134.5 (C16), 133.3 (C3), 131.5 (C22), 131.2 (C7), 127.9 (C17), 120.5 (C15), 73.4 (C18), 73.0 (C20), 32.6 (C11), 29.3 (C10), 28.8 (C9), 27.2 (C4), 25.6 (C6), 24.1 (C5), 23.2 (C23), 22.6 (C12), 15.0 (C24), 14.1 (C13).

I-201a. 1-(hept-1-yn-1-yl)-6-((4-(pent-2-yn-1-yloxy)but-2-yn-1-yl)oxy)cyclohex-1-ene



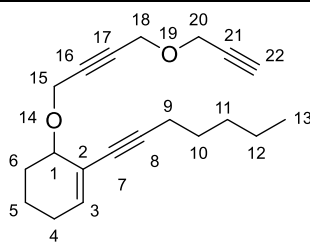
Chemical Formula: C₂₂H₃₀O₂
Molecular Weight: 326,48

Compound **I-201a** was obtained following general procedure III using alcohol **I-203a** (1196 mg, 4.593 mmol, 1 eq.), 1-bromo-2-pentyne (1.45 mL, 13.780 mmol, 3 eq.), tetrabutylammonium hydrogen sulfate (156 mg, 0.459 mmol, 0.1 eq.), DCM (24 mL), and NaOH 50% w/w in water (24 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature. Work-up and purification afforded terminal alkyne **I-201a** in 86% yield as a yellow oil (3.94 mmol, 1.29 g).

Rf = 0.75 (pentane:AcOEt 9:1) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 6.17 (bs, 1H, H3), 4.42, 4.38 (ABq, *J* = 16.4 Hz, 2H, H15), 4.28 (s, 2H, H18), 4.22 (s, 2H, H20), 3.99 (bs, 1H, H1), 2.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H9), 2.23 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, H23), 2.12 (m, 1H, H4), 2.02 (m, 1H, H4'), 1.88 (m, 1H, H6), 1.73 (m, 2H, H5, H6') 1.53 (m, 3H, H5', H10), 1.35 (m, 4H, H11, H12), 1.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H24), 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 137.6 (C3), 122.2 (C2), 89.1 (C8), 89.1 (C22), 83.7 (C16), 81.3 (C17), 81.0 (C7), 74.7 (C21), 73.6 (C1), 57.4 (C15), 57.3 (C18), 56.9 (C20), 31.3 (C11), 28.8 (C10), 28.3 (C6), 26.0 (C4), 22.4 (C12), 19.6 (C9), 17.5 (C5), 14.2 (C13), 13.8 (C24), 12.7 (C23) **HRMS: (ESI)⁺** Calculated for [C₂₂H₃₁O₂]⁺ :

327.2324, found : 327.2316 (Diff. : 0.74 ppm) **IR:** ν 2930, 1716, 1455, 1345, 1319, 1245, 1136, 1160, 914, 894, 808, 729, 572.

I-201b. 1-(hept-1-yn-1-yl)-6-((4-(prop-2-yn-1-yloxy)but-2-yn-1-yl)oxy)cyclohex-1-ene

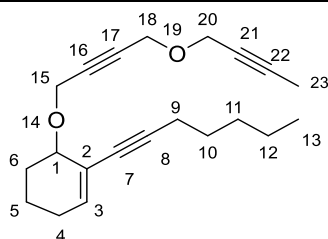


Chemical Formula: $C_{20}H_{26}O_2$
Molecular Weight: 298,43

Compound **I-201b** was obtained following general procedure III using alcohol **I-203a** (2.14 g, 9.749 mmol, 1 eq.), propargyl bromide 80% solution in toluene (3.15 mL, 29.250 mmol, 3 eq.), tetrabutylammonium hydrogen sulfate (331 mg, 0.975 mmol, 0.1 eq.), DCM (42 mL), and NaOH 50% w/w in water (21 mL). The mixture was vigorously stirred at room temperature for 4.5 h. Work-up and purification afforded terminal alkyne **I-201b** in 84% yield as a yellow oil (8.19 mmol, 2.44 g).

Rf = 0.54 (pentane:AcOEt 9:1) **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 6.17 (t, J = 4.0 Hz, 1H, H3), 4.42, 4.38 (ABq J = 17.0 Hz, 2H, H15), 4.31 (s, 2H, H18), 4.26 (s, 2H, H20), 3.98 (bs, 1H, H1), 2.44 (s, 1H, H22), 2.30 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H9), 2.13 (m, 1H, H4), 2.02 (m, 1H, H4'), 1.88 (m, 1H, H6), 1.73-1.61 (m, 2H, H6', H5), 1.53 (m, 3H, H5', H10), 1.35 (m, 4H, H11, H12), 0.90 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H13) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 137.6 (C3), 122.2 (C2), 89.1 (C8), 84.2 (C16), 81.1 (C17), 80.9 (C7), 79.2 (C21), 75.1 (C22), 73.7 (C1), 57.4 (C15), 57.1 (C18), 56.6 (C20), 31.3 (C11), 28.8 (C10), 28.3 (C6), 26.0 (C4), 22.4 (C12), 19.4 (C9), 17.5 (C5), 14.2 (C13) **HRMS:** (ESI)+ Calculated for $[C_{20}H_{27}O_2]^+$: 299.2011, found : 299.1992 (Diff. : 3.86 ppm) **IR:** ν 2930, 2856, 1455, 1345, 1319, 1245, 1136, 1060, 914, 894, 808, 729, 572.

I-201c. 6-((4-(but-2-yn-1-yloxy)but-2-yn-1-yl)oxy)-1-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-1-ene



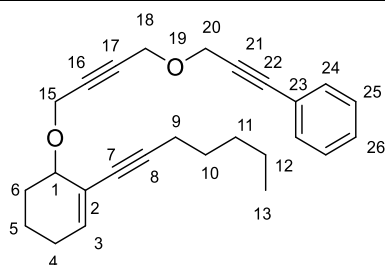
Chemical Formula: $C_{21}H_{28}O_2$
Molecular Weight: 312,45

Tryine **I-201c** was synthesized following general procedure III using 2-butyne-1-ol (0.11 mL, 1.466 mmol, 1.2 eq.), propargyl bromide **I-213a** (395 mg, 1.222 mmol, 1 eq.) in DCM (6.1 mL, 0.2 M), tetrabutylammonium hydrogen sulfate (83 mg, 0.244 mmol, 0.2 eq.) and a 50% solution of NaOH w/w in water (3 mL, 0.4 M). The mixture was stirred at room temperature for 1.5 h, diluted with water and extracted 3 times with DCM. Organics were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The crude

was purified by silica flash chromatography (pentane:Et₂O 95:5) to afford the desired triyne **I-201c** as a clear oil in 65% yield (0.79 mmol, 247.4 mg).

Rf = 0.58 (pentane:AcOEt 9:1) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 6.16 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H3), 4.42, 4.37 (ABq, *J* = 16.2 Hz, 2H, H15), 4.28 (s, 2H, H18), 4.21 (m, 2H, H20), 3.98 (bs, 1H, H1), 2.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H9), 2.13 (m, 1H, H4), 2.02 (m, 1H, H4'), 1.88 (m, 1H, H6), 1.85 (t, *J* = 2.0 Hz, 3H, H22), 1.73-1.63 (m, 2H, H6', H5), 1.53 (m, 3H, H5', H10), 1.35 (m, 4H, H11, H12), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 137.6 (C3), 122.2 (C2), 89.1 (C8), 83.8 (C17), 83.3 (C21), 81.3 (C16), 81.0 (C7), 74.6 (C22), 73.6 (C1), 57.4 (C15), 57.3 (C20), 56.9 (C18), 31.3 (C11), 28.8 (C10), 28.3 (C6), 26.0 (C4), 22.4 (C12), 19.6 (C9), 17.5 (C5), 14.2 (C13), 3.8 (C23) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₁H₂₉O₂]⁺ : 313.2167, found : 313.2154 (Diff. : 2.54 ppm) **IR**: ν 2932, 2857, 1456, 1346, 126, 1118, 1074

I-201d. (3-((4-((2-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-yl)oxy)but-2-yn-1-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)benzene

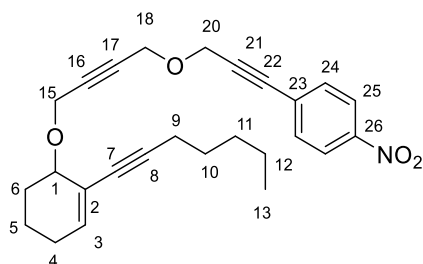


Chemical Formula: C₂₆H₃₀O₂
Molecular Weight: 374,52

Compound **I-201d** was obtained following general procedure III using alcohol **I-203a** (194.4 mg, 0.747 mmol, 1 eq.), 1-chloro-2-ethynylbenzene (0.32 mL, 2.240 mmol, 3 eq.), tetrabutylammonium hydrogen sulfate (25.4 mg, 0.075 mmol, 0.1 eq.), DCM (4 mL), and NaOH 50% w/w in water (2 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature. Work-up and purification afforded terminal alkyne **I-201d** in 67% yield (0.50 mmol, 187.2 mg).

Rf = 0.40 (pentane:AcOEt 9:1) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7.44 (m, 2H, H24), 7.32 (m, 3H, H25, H26), 6.17 (bs, 1H, H3), 4.49 (s, 2H, H20), 4.42 (s, 2H, H15), 4.37 (s, 2H, H18), 4.00 (bs, 1H, H1), 2.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H9), 2.12 (m, 1H, H4), 2.02 (m, 1H, H4'), 1.89 (m, 1H, H6), 1.65 (m, 2H, H6', H5), 1.51 (m, 3H, H5', H10), 1.34 (m, 4H, H11, H12), 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 137.6 (C3), 132.0 (C2, C24), 128.7 (C26), 128.5 (C2, C25), 122.7 (C23), 122.2 (C2), 89.2 (C8), 86.9 (C22), 84.5 (C21), 84.1 (C17), 81.2 (C16), 81.1 (C7), 73.7 (C1), 57.5 (C20), 57.4 (C15), 57.2 (C18), 31.3 (C11), 28.3 (C10), 28.0 (C6), 26.0 (C4), 22.4 (C12), 19.6 (C9), 17.5 (C5), 14.2 (C13) **IR**: ν 3281, 2931, 2858, 2360, 1717, 1638, 1442, 1344, 1246, 1119, 1072, 937, 888, 808, 668 **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₆H₃₁O₂]⁺ : 375.2324, found : 375.2318 (Diff. : 0.05 ppm).

I-201e. 1-(3-((4-((2-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-yl)oxy)but-2-yn-1-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)-4-nitrobenzene

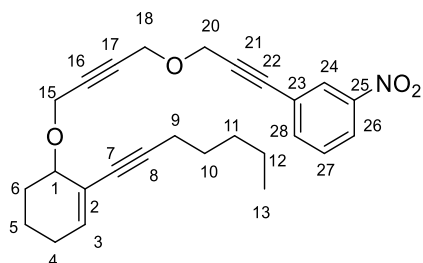


Chemical Formula: C₂₆H₂₉NO₄
Molecular Weight: 419,52

Compound **I-201e** was obtained following general procedure VIII using 1-iodo-4-nitrobenzene (173.8 mg, 0.698 mmol, 1 eq.), CuI (5.3 mg, 0.028 mmol, 4 mol%), PdCl₂(PPh₃)₂ (10.4 mg, 0.016 mmol, 2 mol%), benzene (1.5 mL), Et₃N (0.42 mL, 2.998 mmol, 4.3 eq.), and a solution of terminal alkyne **I-201b** (250 mg, 0.838 mmol, 1.2 eq.) in benzene (0.5 mL). Work-up and purification afforded compound **I-201e** as a light yellow oil in 87% yield (0.61 mmol, 254.4 mg).

Rf = 0.42 (pentane:AcOEt 9:1) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H25), 8.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H24), 6.16 (bs, 1H, H3), 4.50 (s, 2H, H20), 4.41 (s, 2H, H15), 4.36 (s, 2H, H18), 3.97 (bs, 1H, H1), 2.28 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H9), 2.11 (m, 1H, H4), 2.02 (m, 1H, H4'), 1.87 (m, 1H, H6), 1.72-1.60 (m, 2H, H6', H5), 1.51 (m, 3H, H5', H10), 1.33 (m, 4H, H11, H12), 0.88 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 147.5 (C26), 137.7 (C3), 132.7 (2C, C24), 129.5 (C23), 123.7 (2C, C25), 122.1 (C2), 90.1 (C21), 89.1 (C8), 84.9 (C22), 84.5 (C17), 80.0 (C7), 80.7 (C16), 73.7 (C1), 57.5 (C18), 57.3 (C15), 57.2 (C20), 31.3 (C11), 28.7 (C10), 28.3 (C6), 25.9 (C4), 22.4 (12), 19.5 (C9), 17.5 (C5), 14.1 (C13) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₆H₃₀NO₄]⁺ : 420.2174, found : 420.2158 (Diff. : 2.83 ppm) **IR**: ν 2930, 2856, 2593, 1519, 1342, 1118, 1064, 854, 749.

I-201f. 1-(3-((4-((2-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-yl)oxy)but-2-yn-1-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)-3-nitrobenzene



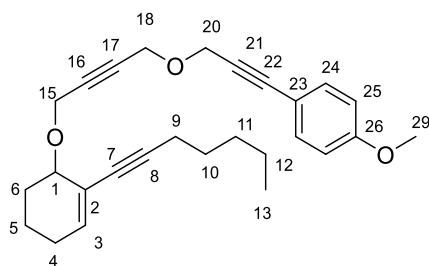
Chemical Formula: C₂₆H₂₉NO₄
Molecular Weight: 419,52

Compound **I-201f** was obtained following general procedure VIII using 1-iodo-3-nitrobenzene (175.6 mg, 0.698 mmol, 1 eq.), CuI (5.3 mg, 0.028 mmol, 4 mol%), PdCl₂(PPh₃)₂ (10.4 mg, 0.016 mmol, 2 mol%), benzene (1.5 mL), Et₃N (0.42 mL, 2.998 mmol, 4.3 eq.), and a solution of terminal alkyne **I-201b** (250

mg, 0.838 mmol, 1.2 eq.) in benzene (0.5 mL). Work-up and purification afforded compound **I-201f** as a light yellow oil in 90% yield (0.87 mmol, 365.0 mg).

Rf = 0.37 (pentane:AcOEt 9:1) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 8.28 (s, 1H, H24), 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H26), 7.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H28), 7.50 (dd, *J* = 8.4, 7.6 Hz, 1H, H27), 6.17 (bs, 1H, H3), 4.50 (s, 2H, H20), 4.42 (s, 2H, H14), 4.37 (s, 2H, H18), 3.99 (bs, 1H, H1), 2.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H9), 2.11 (m, 1H, H4), 2.02 (m, 1H, H4'), 1.89 (m, 1H, H6), 1.72-1.62 (m, 2H, H6', H5), 1.52 (m, 3H, H5', H10), 1.33 (m, 4H, H11, H12), 0.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 148.3 (C25), 137.6 (C3), 137.6 (C28), 129.6 (C27), 126.8 (C26), 124.5 (C23), 123.5 (C24), 122.1 (C2), 89.1 (C8), 87.4 (C21), 84.4 (C22), 84.4 (C17), 81.0 (C7), 80.8 (C16), 73.7 (C1), 57.4 (C18), 57.4 (C14), 57.2 (C20), 31.3 (C11), 28.7 (C10), 28.3 (C6), 25.9 (C4), 22.4 (C12), 19.5 (C9), 17.5 (C5), 14.2 (C13) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₆H₃₀NO₄]⁺ : 420.2174, found : 420.2152 (Diff. : 4.06 ppm) **IR**: ν 2929, 2857, 2359, 2340, 1530, 1437, 1348, 1118, 1063, 898, 868, 807, 735, 674.

I-201g. 1-(3-((4-((2-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-yl)oxy)but-2-yn-1-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)-4-methoxybenzene

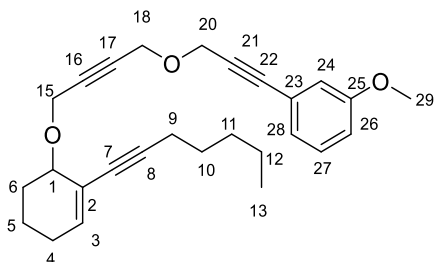


Chemical Formula: C₂₇H₃₂O₃
Molecular Weight: 404,55

Compound **I-201g** was obtained following general procedure VIII using 1-iodo-4-methoxybenzene (166 mg, 0.698 mmol, 1 eq.), CuI (5.3 mg, 0.028 mmol, 4 mol%), PdCl₂(PPh₃)₂ (10.4 mg, 0.016 mmol, 2 mol%), benzene (1.5 mL), Et₃N (0.42 mL, 2.998 mmol, 4.3 eq.), and a solution of terminal alkyne **I-201b** (250 mg, 0.838 mmol, 1.2 eq.) in benzene (0.5 mL). Work-up and purification afforded compound **I-201g** as a light yellow oil in 83% yield (0.58 mmol, 233.5 mg).

Rf = 0.43 (pentane:AcOEt 9:1) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H24), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H25), 6.17 (bs, 1H, H3), 4.47 (s, 2H, H20), 4.42 (s, 2H, H15), 4.36 (s, 2H, H18), 4.00 (bs, 1H, H1), 3.81 (s, 3H, H29), 2.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H9), 2.13 (m, 1H, H4), 2.02 (m, 1H, H4'), 1.87 (m, 1H, H6), 1.72-1.60 (m, 2H, H6', H5), 1.53 (m, 3H, H5', H10), 1.34 (m, 4H, H11, H12), 0.89 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 160.0 (C26), 137.6 (C3), 133.5 (2C, C24), 122.2 (C2), 114.8 (C23), 114.1 (2C, C25), 89.2 (C8), 86.9 (C22), 84.0 (C17), 83.1 (C21), 81.3 (C16), 81.0 (C7), 73.7 (C1), 57.6 (C20), 57.5 (C15), 57.0 (C18), 55.5 (C29), 31.3 (C11), 28.8 (C10), 28.3 (C6), 26.0 (C4), 22.5 (C12), 19.6 (C9), 17.5 (C5), 14.2 (C13) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₇H₃₂NaO₃]⁺ : 427.2249, found : 427.2233 (Diff. : 3.14 ppm) **IR**: ν 2932, 2856, 1606, 1509, 1441, 1347, 1291, 1248, 1172, 1078, 1033, 832.

I-201h. 1-(3-((4-((2-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-yl)oxy)but-2-yn-1-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)-3-methoxybenzene

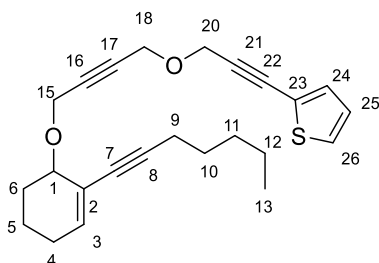


Chemical Formula: $C_{27}H_{32}O_3$
Molecular Weight: 404,55

Compound **I-201h** was obtained following general procedure VIII using 1-iodo-3-methoxybenzene (130.7 mg, 0.559 mmol, 1 eq.), CuI (4.3 mg, 0.022 mmol, 4 mol%), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (8.3 mg, 0.012 mmol, 2 mol%), benzene (1.2 mL), Et_3N (0.33 mL, 2.498 mmol, 4.3 eq.), and a solution of terminal alkyne **I-201b** (200 mg, 0.670 mmol, 1.2 eq.) in benzene (0.4 mL). Work-up and purification afforded compound **I-201h** as a light yellow oil in 84% yield (0.47 mmol, 189.2 mg).

Rf = 0.61 (pentane:AcOEt 9:1) 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22 (dd, $J = 8.4, 7.2$ Hz, 1H, H27), 7.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H28), 6.98 (s, 1H, H24), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H26), 6.17 (bs, 1H, H3), 4.48 (s, 2H, H20), 4.42 (s, 2H, H15), 4.37 (s, 2H, H18), 4.00 (bs, 1H, H1), 3.80 (s, 3H, H29), 2.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H9), 2.14 (m, 1H, H4), 2.02 (m, 1H, H4), 1.90 (m, 1H, H6), 1.72-1.61 (m, 2H, H6', H5), 1.53 (m, 3H, H5', H10), 1.36 (m, 4H, H11, H12), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H13) ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.5 (C25), 137.6 (C3), 129.6 (C27), 124.5 (C28), 123.7 (C23), 122.2 (C2), 116.8 (C24), 115.4 (C26), 89.1 (C8), 86.9 (C22), 84.4 (C21), 84.1 (C17), 81.1 (C16), 81.0 (C7), 73.7 (C1), 57.5 (C20), 57.4 (C18), 57.2 (C15), 55.5 (C29), 31.3 (C11), 28.8 (C10), 28.3 (C6), 26.0 (C4), 22.5 (C12), 19.6 (C9), 17.5 (C5), 14.2 (C13) HRMS: (ESI)+ Calculated for $[C_{27}H_{32}NaO_3]^+$: 427.2249, found : 427.2241 (Diff. : 0.9 ppm) IR: ν 2931, 2857, 1596, 1575, 1488, 1480, 1463, 1345, 1319, 1289, 1164, 1118, 1064, 915, 784, 686.

I-201i. 2-(3-((4-((2-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-yl)oxy)but-2-yn-1-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)thiophene



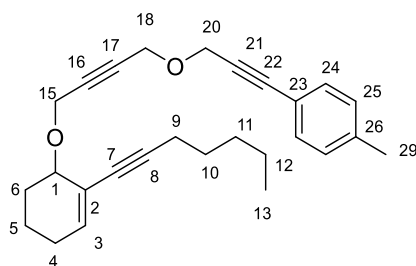
Chemical Formula: $C_{24}H_{28}O_2S$
Molecular Weight: 380,55

Compound **I-201i** was obtained following general procedure VIII using 1-iodothiophene (151.2 mg, 0.698 mmol, 1 eq.), CuI (5.3 mg, 0.028 mmol, 4 mol%), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (10.4 mg, 0.016 mmol, 2 mol%), benzene (1.5 mL), Et_3N (0.42 mL, 2.998 mmol, 4.3 eq.), and a solution of terminal alkyne **I-201b** (250

mg, 0.838 mmol, 1.2 eq.) in benzene (0.5 mL). Work-up and purification afforded compound **I-201i** as a light yellow oil in 71% yield (0.50 mmol, 188.3 mg).

Rf = 0.36 (pentane:AcOEt 9:1) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7.27 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H26), 7.23 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H24), 6.98 (dd, *J* = 5.2, 2.8 Hz, 1H, H25), 6.18 (bs, 1H, H3), 4.50 (s, 2H, H20), 4.43 (s, 2H, H15), 4.36 (s, 2H, H18), 4.00 (bs, 1H, H1), 2.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H9), 2.15 (m, 1H, H4), 2.02 (m, 1H, H4'), 1.91 (m, 1H, H6), 1.77-1.63 (m, 2H, H6', H5), 1.55 (m, 3H, H5', H10), 1.36 (m, 4H, H11, H12), 0.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 137.5 (C3), 132.7 (C24), 127.6 (C26), 127.1 (C25), 122.5 (C23), 122.1 (C2), 89.1 (C8), 88.5 (C21), 84.1 (C17), 81.0 (C16), 81.0 (C7), 80.2 (C22), 73.6 (C1), 57.4 (C20), 57.4 (C18), 57.2 (C15), 31.3 (C11), 28.7 (C10), 28.3 (C6), 25.9 (C4), 22.4 (C12), 19.5 (C9), 17.5 (C5), 14.2 (C13) **HRMS: (ESI)⁺** Calculated for [C₂₄H₂₉O₂S]⁺ : 381.1888, found : 381.1874 (Diff. : 2.61 ppm) **IR**: ν 2930, 2858, 1440, 1344, 1242, 1190, 1190, 1119, 1130, 884, 848, 703.

I-201j. 1-(3-((4-((2-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-yl)oxy)but-2-yn-1-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)-4-methylbenzene

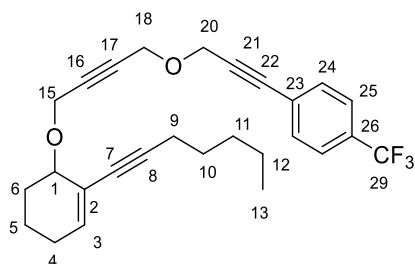


Chemical Formula: C₂₇H₃₂O₂
Molecular Weight: 388,55

Compound **I-201j** was obtained following general procedure VIII using 4-iodotoluene (121.8 mg, 0.559 mmol, 1 eq.), CuI (4.3 mg, 0.022 mmol, 4 mol%), PdCl₂(PPh₃)₂ (8.3 mg, 0.012 mmol, 2 mol%), benzene (1.2 mL), Et₃N (0.33 mL, 2.498 mmol, 4.3 eq.), and a solution of terminal alkyne **I-201b** (200 mg, 0.670 mmol, 1.2 eq.) in benzene (0.4 mL). Work-up and purification afforded compound **I-201j** as a light yellow oil in 79% yield (0.44 mmol, 171.3 mg).

Rf = 0.64 (pentane:AcOEt 9:1) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H24), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H25), 6.17 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H3), 4.47 (s, 2H, H20), 4.42 (s, 2H, H15), 4.36 (s, 2H, H18), 4.00 (bs, 1H, H1), 2.34 (s, 3H, H29), 2.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H9), 2.13 (m, 1H, H4), 2.03 (m, 1H, H4'), 1.89 (m, 1H, H6), 1.75-1.62 (m, 2H, H6', H5), 1.55 (m, 3H, H5', H10), 1.34 (m, 4H, H11, H12), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 138.9 (C26), 137.6 (C3), 131.9 (2C, C24), 129.3 (2C, C25), 122.2 (C2), 119.6 (C23), 89.1 (C8), 87.1 (C22), 84.0 (C17), 83.8 (C21), 81.2 (C16), 81.0 (C7), 73.7 (C1), 57.5 (C20), 57.4 (C15), 57.1 (C18), 31.3 (C11), 28.8 (C10), 28.3 (C6), 26.0 (C4), 22.4 (C12), 21.7 (C29), 19.6 (C9), 17.5 (C5), 14.2 (C13) **HRMS: (ESI)⁺** Calculated for [C₂₇H₃₃O₂]⁺ : 389.2480, found : 389.2480 (Diff. : - 1.29 ppm) **IR**: ν 2931, 2858, 1509, 1441, 1346, 1118, 1065, 816.

I-201k. 1-(3-((4-((2-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-yl)oxy)but-2-yn-1-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzene

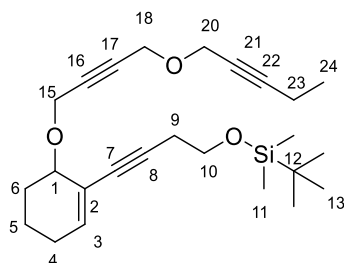


Chemical Formula: $C_{27}H_{29}F_3O_2$
Molecular Weight: 442,52

Compound **I-201k** was obtained following general procedure VIII using 4-iodobenzotrifluoride (151.9 mg, 0.559 mmol, 1 eq.), CuI (4.3 mg, 0.022 mmol, 4 mol%), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (8.3 mg, 0.012 mmol, 2 mol%), benzene (1.2 mL), Et_3N (0.33 mL, 2.498 mmol, 4.3 eq.), and a solution of terminal alkyne **I-201b** (200 mg, 0.670 mmol, 1.2 eq.) in benzene (0.4 mL). Work-up and purification afforded compound **I-201k** as a light yellow oil in 72% yield (0.40 mmol, 177.9 mg).

Rf = 0.74 (pentane:AcOEt 9:1) **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H24), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H25), 6.17 (t, J = 4.0 Hz, 1H, H3), 4.50 (s, 2H, H20), 4.42 (s, 2H, H15), 4.37 (s, 2H, H18), 3.99 (bs, 1H, H1), 2.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H9), 2.14 (m, 1H, H4), 2.02 (m, 1H, H4'), 1.89 (m, 1H, H6), 1.74-1.64 (m, 2H, H6', H5), 1.53 (m, 3H, H5', H10), 1.34 (m, 4H, H11, H12), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H13) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)**: δ 137.7 (C3), 132.2 (3C, C24, C23), 130.5 (q, J_{C-F} = 33.3 Hz, C26), 125.5 (q, J_{C-F} = 3.7 Hz, 2C, C25), 124.0 (q, J_{C-F} = 272.4 Hz, C29), 122.1 (C2), 89.1 (C8), 87.2 (C21), 85.5 (C22), 84.4 (C17), 81.1 (C16), 80.9 (C7), 73.7 (C1), 57.4 (2C, C18, C15), 57.3 (C20), 31.3 (C11), 28.8 (C10), 28.3 (C6), 25.0 (C4), 22.4 (C12), 19.6 (C9), 17.5 (C5), 14.2 (C13) **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)**: -62.90 (3F) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for $[C_{27}H_{30}F_3O_2]^+$: 443.2197, found : 443.2198 (Diff. : - 1.38 ppm) **IR**: ν 2934, 1323, 1167, 1128, 1066, 843, 669.

I-201l. tert-butylidimethyl((4-(6-((4-(pent-2-yn-1-yloxy)but-2-yn-1-yl)oxy)cyclohex-1-en-1-yl)but-3-yn-1-yl)oxy)silane



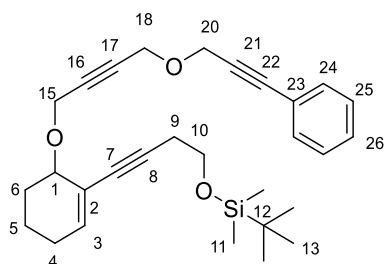
Chemical Formula: $C_{25}H_{38}O_3Si$
Molecular Weight: 414,66

Compound **I-201l** was obtained following general procedure III using compound **I-203c** (214 mg, 0.614 mmol, 1 eq.), 1-bromo-2-pentyne (0.19 mL, 1.842 mmol, 3 eq.), tetrabutylammonium hydrogen sulfate (20.9 mg, 0.061 mmol, 0.1 eq.), DCM (3.3 mL), and NaOH 50% w/w in water (1.7 mL). The mixture was

stirred vigorously for 40 h at room temperature. Work-up and purification afforded terminal alkyne **I-201l** in 80% yield as a clear oil (0.49 mmol, 203.4 mg).

Rf = 0.56 (pentane:AcOEt 9:1) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 6.18 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H3), 4.38 (s, 2H, H15), 4.28 (s, 2H, H18), 4.22 (s, 2H, H20), 3.97 (bs, 1H, H1), 3.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H10), 2.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H9), 2.22 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, H23), 2.14 (m, 1H, H4), 2.00 (m, 1H, H4'), 1.89 (m, 1H, H6), 1.73-1.60 (m, 2H, H6', H5), 1.54 (m, 1H, H5'), 1.14 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H24), 0.89 (s, 9H, H13), 0.07 (s, 6H, H11) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 138.1 (C3), 122.0 (C2), 89.2 (C22), 85.6 (C8), 83.7 (C17), 82.1 (C7), 81.4 (C16), 74.7 (C21), 73.5 (C1), 62.3 (C10), 57.5 (C15), 57.5 (C20), 56.9 (C18), 28.3 (C6), 26.1 (3C, C13), 26.0 (C4), 24.0 (C9), 18.5 (C12), 17.5 (C5), 14.0 (C24), 12.7 (C23), -5.0 (2C, C11) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₅H₃₉O₃Si]⁺ : 415.2668, found : 415.2670 (Diff. : - 1.92 ppm) **IR**: ν 2928, 2854, 1462, 1345, 1252, 1081, 914, 826, 776, 665.

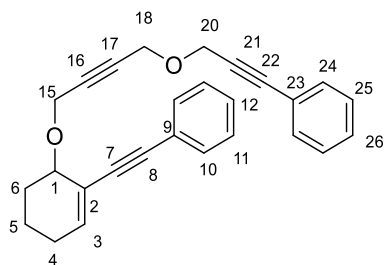
I-201m. tert-butyldimethyl((4-(6-((4-((3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy)but-2-yn-1-yl)oxy)cyclohex-1-en-1-yl)but-3-yn-1-yl)oxy)silane



Chemical Formula: C₂₉H₃₈O₃Si
Molecular Weight: 462.71

Compound **I-201m** was obtained following general procedure III using compound **I-203c** (200 mg, 0.574 mmol, 1 eq.), 1-chloro-2-ethynylbenzene (0.24 mL, 1.721 mmol, 3 eq.), tetrabutylammonium hydrogen sulfate (19.5 mg, 0.057 mmol, 0.1 eq.), DCM (3.4 mL), and NaOH 50% w/w in water (1.7 mL). The mixture was stirred vigorously overnight at room temperature. Work-up and purification afforded terminal alkyne **I-201m** in 43% yield as a clear oil (0.25 mmol, 114.0 mg).

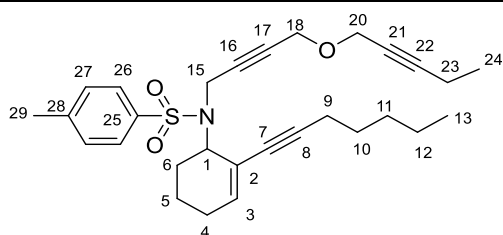
Rf = 0.60 (pentane:AcOEt 9:1) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7.45 (m, 2H, H24), 7.31 (m, 3H, H25, H26), 6.19 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H, H3), 4.48 (s, 2H, H20), 4.41 (s, 2H, H15), 4.37 (s, 2H, H18), 3.99 (bs, 1H, H1), 3.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H10), 2.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H9), 2.14 (m, 1H, H4), 1.98 (m, 1H, H4'), 1.88 (m, 1H, H6), 1.70-1.60 (m, 2H, H6', H5), 1.54 (m, 1H, H5'), 0.89 (s, 9H, H13), 0.07 (s, 6H, H11) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 138.2 (C3), 132.0 (2C, C24), 128.7 (C26), 128.5 (2C, C25), 122.7 (C23), 122.0 (C2), 87.0 (C22), 85.6 (C8), 84.5 (C21), 84.0 (C16), 82.1 (C7), 81.2 (C17), 73.6 (C1), 62.3 (C10), 57.5 (C15), 57.5 (C18), 57.2 (C20), 28.3 (C6), 26.1 (3C, C13), 26.0 (C4), 24.0 (C9), 18.5 (C12), 17.5 (C5), -5.0 (2C, C11) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₉H₃₉O₃Si]⁺ : 463.2668, found : 463.2654 (Diff. : 1.56 ppm) **IR**: ν 2927, 2854, 1489, 1462, 1345, 1254, 1082, 1005, 915, 826, 777, 756, 691.

I-201n. (3-((4-((2-(phenylethynyl)cyclohex-2-en-1-yl)oxy)but-2-yn-1-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)benzene

Chemical Formula: C₂₇H₂₄O₂
Molecular Weight: 380,49

Compound **I-201n** was obtained following general procedure III using compound **I-203d** (247 mg, 0.927 mmol, 1 eq.), 1-chloro-2-ethynylbenzene (0.39 mL, 2.782 mmol, 3 eq.), tetrabutylammonium hydrogen sulfate (31.5 mg, 0.093 mmol, 0.1 eq.), DCM (5 mL), and NaOH 50% w/w in water (2.5 mL). The mixture was stirred vigorously overnight at room temperature. Work-up and purification afforded terminal alkyne **I-201n** in 43% yield as a yellow oil (0.40 mmol, 151.5 mg).

Rf = 0.55 (pentane:AcOEt 9:1) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7.44 (m, 4H, H10, H24), 7.29 (m, 6H, H11, H12, H25, H26), 6.38 (bs, 1H, H1), 4.51, 4.45 (ABq, *J* = 16.4 Hz, 2H, H15), 4.45 (s, 2H, H18), 4.32 (s, 2H, H20), 4.16 (bs, 1H, H1), 2.24 (m, 1H, H4), 2.09 (m, 1H, H4'), 1.95 (m, 1H, H6), 1.79-1.68 (m, 2H, H6', H5), 1.62 (m, 1H, H5') **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 139.4 (C3), 132.0 (2C, C10), 131.7 (2C, C24), 128.7 (C12), 128.5 (2C, C11), 128.4 (2C, C25), 128.1 (C26), 123.8 (C9), 122.7 (C23), 122.0 (C2), 90.1 (C7), 88.4 (C8), 86.9 (C21), 84.5 (C22), 84.0 (C17), 81.4 (C16), 73.3 (C1), 57.5 (20), 57.5 (C15), 57.2 (C18), 28.3 (C6), 26.2 (C4), 17.5 (C5) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₇H₂₅O₂]⁺ : 381.1854, found : 381.1857 (Diff. : - 2.15 ppm) **IR**: ν 1940, 2851, 1488, 1441, 1346, 1118, 1071, 916, 756, 691.

I-201o. N-(2-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-yl)-4-methyl-N-(4-(pent-2-yn-1-yloxy)but-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide

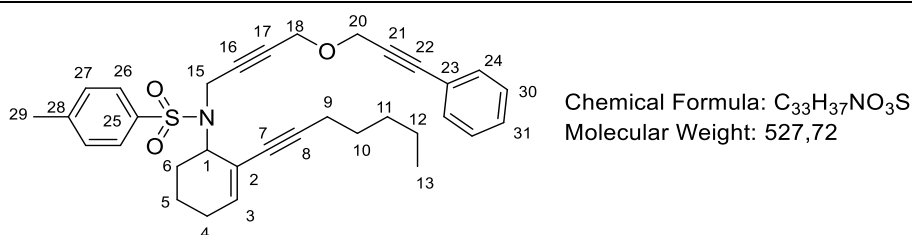
Chemical Formula: C₂₉H₃₇NO₃S
Molecular Weight: 479,68

Compound **I-201o** was obtained following general procedure III using compound **I-203e** (193 mg, 0.467 mmol, 1 eq.), 1-bromo-2-pentyne (0.15 mL, 1.4 mmol, 3 eq.), tetrabutylammonium hydrogen sulfate (15.8 mg, 0.047 mmol, 0.1 eq.), DCM (2.5 mL), and NaOH 50% w/w in water (1.3 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 h. Work-up and purification afforded **I-201o** in 77% yield as a yellow oil (0.36 mmol, 172.2 mg).

Rf = 0.50 (pentane:AcOEt 9:1) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H26), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H27), 6.23 (bs, 1H, H3), 4.54 (bs, 1H, H1), 4.29, 3.81 (ABq, *J* = 18.5 Hz, 2H, H15), 4.12 (s, 2H,

H18), 4.09 (s, 2H, H20), 2.41 (s, 3H, H29), 2.23 (qt, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 2H, H23), 2.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H, H4, H9), 1.87 (m, 2H, H6), 1.76 (m, 1H, H5), 1.53 (m, 1H, H5'), 1.42 (m, 2H, H10), 1.30 (m, 4H, H11, H12), 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H24), 0.89 (bt, $J = 6.8$ Hz, 3H, H13) **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ 143.0 (C28), 139.5 (C3), 138.8 (C25), 129.4 (2C, C27), 127.8 (2C, C26), 121.5 (C2), 90.6 (C8), 89.1 (C22), 83.8 (C17), 79.4 (C16), 78.9 (C7), 74.7 (C21), 57.6 (C1), 57.3 (C18), 56.8 (C20), 33.6 (C15), 31.4 (C11), 29.0 (C6), 28.6 (C10), 25.6 (C4), 22.4 (C12), 21.7 (C29), 21.1 (C5), 19.4 (C9), 14.2 (C13), 14.0 (C24), 12.7 (C23) **HRMS:** (ESI)+ Calculated for $[\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{NO}_3]^+$: 480.2572 found : 480.2567 (Diff. : - 0.08 ppm) **IR:** ν 2932, 2857, 2455, 1341, 1156, 1097, 1075, 1036, 878, 813, 666, 547.

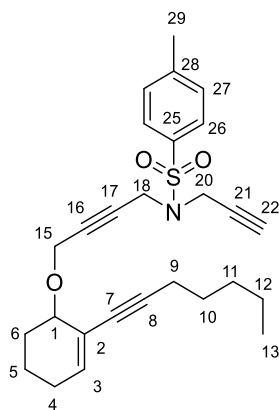
I-201p. N-(2-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-yl)-4-methyl-N-(4-((3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy)but-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide



Compound **I-201p** was obtained following general procedure III using compound **I-203e** (193 mg, 0.467 mmol, 1 eq.), chloro-2-ethynylbenzene (0.20 mL, 1.4 mmol, 3 eq.), tetrabutylammonium hydrogen sulfate (15.8 mg, 0.047 mmol, 0.1 eq.), DCM (2.5 mL), and NaOH 50% w/w in water (1.3 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 h. Work-up and purification afforded **I-201p** in 70% yield a yellow oil (0.33 mmol, 172.3 mg).

Rf = 0.65 (pentane:AcOEt 95:5) **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):** 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H26), 7.44 (m, 2H, H24), 7.32 (m, 3H, H30, H31), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H25), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H25'), 6.24 (bs, 1H, H3), 4.55 (bs, 1H, H1), 4.37 (s, 2H, H20), 4.31 (dt, $J = 18.5, 1.6$ Hz, 1H, H15), 4.21 (t, $J = 1.6$ Hz, 2H, H18), 3.83 (dt, $J = 18.5, 1.6$ Hz, 1H, H15'), 2.37 (s, 3H, H29), 2.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H, H9, H4), 1.88 (m, 2H, H6), 1.76 (m, 1H, H5), 1.53 (m, 1H, H5'), 1.43 (m, 2H, H10), 1.39 (m, 4H, H11, H12), 0.89 (bt, $J = 7.2$ Hz, 3H, H13) **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ 143.0 (C28), 139.5 (C3), 138.8 (C25), 132.0 (2C, C24), 129.54 (2C, C27), 128.8 (C31), 128.5 (2C, C30), 127.8 (2C, C26), 122.7 (C2), 121.5 (C23), 90.6 (C8), 86.9 (C22), 84.5 (C21), 84.2 (C17), 79.2 (C16), 78.9 (C7), 57.6 (C1), 57.4 (C20), 57.0 (C18), 33.6 (C15), 31.4 (C11), 29.0 (C6), 28.7 (C10), 25.6 (C4), 22.4 (C12), 21.7 (C29), 21.1 (C5), 19.4 (C9), 14.2 (C13) **HRMS:** (ESI)+ Calculated for $[\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{NO}_3]^+$: 528.2572, found : 528.2563 (Diff. : 0.59 ppm) **IR:** ν 2932, 2857, 1455, 1341, 1056, 1097, 1075, 1036, 878, 813, 666, 547.

I-201q. N-(4-((2-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-yl)oxy)but-2-yn-1-yl)-4-methyl-N-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide



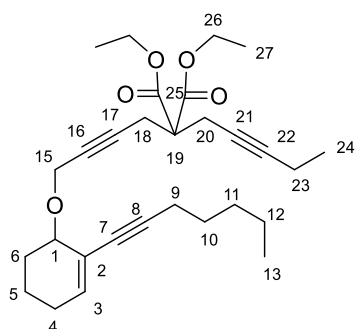
Chemical Formula: $C_{27}H_{33}NO_3S$
Molecular Weight: 451,63

Triyne **I-201q** was obtained following the general procedure IX using PPh_3 (183.2 mg, 0.691 mmol, 1.2 eq.), dry THF (3.3 mL), DEAD (0.11 mL, 0.691 mmol, 1.2 eq.), N,N-tosylpropargylamine (132.6 mg, 0.634 mmol, 1.1 eq.), and a solution of propargyl alcohol **I-203a** (150 mg, 0.576 mmol, 1 eq.) in dry THF (1.1 mL). Work-up and purification afforded the triyne **I-201q** as a clear oil in 46% yield (0.32 mmol, 143.4 mg).

Rf = 0.48 (pentane:AcOEt 9:1) **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H27), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H26), 6.17 (t, J = 3.6 Hz, 1H, H3), 4.20 (s, 4H, H15, H18), 4.18 (s, 2H, H20), 3.83 (bs, 1H, H1), 2.42 (s, 3H, H29), 2.29 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H9), 2.13 (m, 1H, H4), 2.12 (s, 1H, H22), 2.01 (m, 1H, H4'), 1.80 (m, 1H, H6), 1.66 (m, 1H, H5), 1.60-1.49 (m, 4H, H6', H5', H10), 1.35 (m, 4H, H11, H12), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H13) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)**: δ 143.9 (C28), 137.5 (C3), 135.4 (C25), 129.6 (2C, C26), 127.9 (2C, C27), 121.9 (C2), 88.9 (C8), 82.8 (C17), 80.8 (C7), 78.0 (C16), 76.4 (C21), 73.9 (C22), 73.3 (C1), 57.0 (C15), 36.6 (C18), 36.2 (C20), 31.1 (C11), 28.6 (C10), 28.1 (C6), 25.8 (C4), 22.2 (C12), 21.6 (C29), 19.4 (C9), 17.3 (C5), 14.0 (C13) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for $[C_{27}H_{33}NNaO_3S]^+$: 474.2078, found : 474.2077 (Diff. : 0.75 ppm) **IR**: ν 3276, 2926, 2856, 1718, 1683, 1597, 1457, 1350, 1250, 1152, 1092, 897, 815, 749, 662, 577, 545.

I-201r. diethyl 2-(4-((2-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-yl)oxy)but-2-yn-1-yl)-2-(pent-2-yn-1-yl)malonate

Experimental Data – Part I

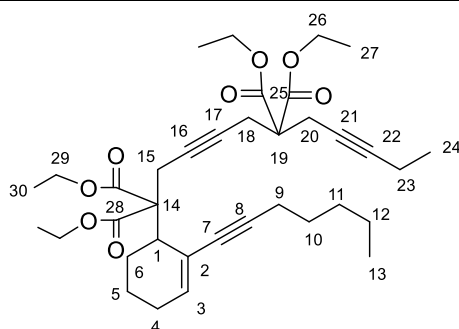


Chemical Formula: $C_{29}H_{40}O_5$
Molecular Weight: 468,63

Triyne **I-201r** was prepared following general procedure X using a solution of diethyl 2-(pent-2-yn-1-yl)malonate **I-216** (35 mg, 0.155 mmol, 1 eq.) in dry THF (0.6 mL), a suspension of NaH (7.4 mg, 0.186 mmol, 1.2 eq.) in dry THF (0.6 mL) and a solution of propargyl bromide **I-213a** (50 mg, 0.155 mmol, 1 eq.) in dry THF (0.6 mL). Work-up and purification afforded triyne **I-201r** as a clear oil in 68% yield (0.11 mmol, 59.3 mg).

Rf = 0.55 (pentane:AcOEt 9:1) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 6.17 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H3), 4.31, 4.26 (ABq, *J* = 15.5 Hz, 2H, H15), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H, H26), 3.94 (bs, 1H, H1), 2.98 (s, 2H, H18), 2.82 (s, 2H, H20), 2.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H9), 2.08 (m, 3H, H23, H4), 1.98 (m, 1H, H4'), 1.83 (m, 1H, H6), 1.69-1.58 (m, 2H, H6', H5), 1.51 (m, 3H, H5', H10), 1.33 (m, 4H, H11, H12), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, H27), 1.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H24), 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 169.2 (2C, C25), 137.3 (C3), 122.4 (C2), 89.0 (C8), 85.3 (C21), 81.0 (C7), 80.7 (C16), 80.1 (C17), 73.7 (C22), 73.2 (C1), 61.9 (2C, C26), 57.5 (C19), 57.1 (C15), 31.3 (C11), 28.8 (C10), 28.4 (C6), 26.0 (C4), 23.1 (2C, C18, C20), 22.4 (C12), 19.5 (C9), 17.6 (C5), 14.3 (C24), 14.2 (2C, C27), 14.2 (C13), 12.5 (C23) **HRMS: (ESI)⁺** Calculated for $[C_{29}H_{41}O_5]^+$: 469.2954, found : 469.2963 (Diff. : - 3.10 ppm) **IR: ν** 2932, 2859, 1731, 1455, 1350, 1324, 1287, 1189, 1064, 1050, 914, 858, 669.

I-201s. tetraethyl 1-(2-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-yl)undeca-3,8-diyne-1,1,6,6-tetracarboxylate



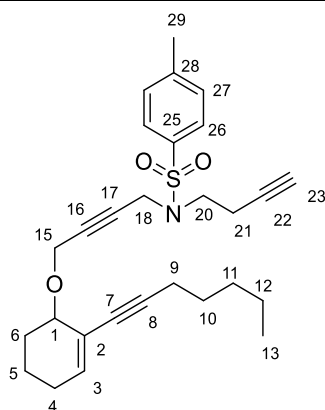
Chemical Formula: $C_{36}H_{50}O_8$
Molecular Weight: 610,79

Triyne **I-201s** was prepared following general procedure X using a solution of diethyl 2-(pent-2-yn-1-yl)malonate **I-216** (107.9 mg, 0.477 mmol, 1.2 eq.) in dry THF (1.54 mL), a suspension of NaH (19.1 mg, 0.477 mmol, 1.2 eq.) in dry THF (1.54 mL) and a solution of propargyl bromide **I-213f** (185 mg, 0.398

mmol, 1 eq.) in dry THF (1.54 mL). Work-up and purification afforded triyne **I-201s** as a clear oil in 35% yield (0.12 mmol, 74.7 mg).

Rf = 0.58 (pentane:AcOEt 9:1) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 6.15 (bs, 1H, H3), 4.20 (m, 8H, H26, H29), 3.26 (m, 1H, H1), 3.08 (dt, *J* = 16.5, 2.0 Hz, 1H, H15), 2.88 (m, 5H, H15', H18, H20), 2.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H9), 2.07 (m, 4H, H23, H4), 1.78 (m, 3H, H6, H5), 1.48 (m, 3H, H5', H10), 1.32 (m, 4H, H11, H12), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H27), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H27), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H30), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H30), 1.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H24), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 170.1 (C28), 169.7 (C28), 169.4 (2C, C25), 138.5 (C3), 121.7 (C2), 90.0 (C8), 85.0 (C22), 81.5 (C7), 80.4 (C17), 76.7 (C16), 74.0 (C21), 61.8 (2C, C26), 61.5 (C29), 61.4 (C29), 60.4 (C14), 57.2 (C19), 41.8 (C1), 31.4 (C11), 28.6 (C10), 26.0 (C4), 25.6 (C6), 23.9 (C15), 23.1 (C18), 23.0 (C20), 22.5 (C12), 21.9 (C5), 19.7 (C9), 14.3 (C24), 14.3 (2C, C27), 14.2 (2C, C30), 14.2 (C13), 12.6 (C23) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₃₆H₅₁O₈]⁺ : 611.3584, found : 611.3565 (Diff. : 1.95 ppm) **IR**: ν 2977, 2933, 2871, 1731, 1463, 1365, 1326, 1295, 1206, 1193, 1069, 860.

I-201t. N-(but-3-yn-1-yl)-N-(4-((2-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-yl)oxy)but-2-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **1r**



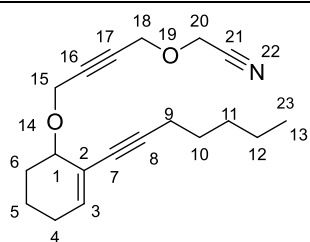
Chemical Formula: C₂₈H₃₅NO₃S
Molecular Weight: 465,65

Triyne **I-201t** was obtained following the general procedure VII using PPh₃ (183.2 mg, 0.691 mmol, 1.2 eq.), dry THF (3.3 mL), DEAD (0.11 mL, 0.691 mmol, 1.2 eq.), N-(but-3-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **I-215** (141.5 mg, 0.634 mmol, 1.1 eq.), and a solution of propargyl alcohol **I-203a** (150 mg, 0.576 mmol, 1 eq.) in dry THF (1.1 mL). Work-up and purification afforded the triyne **I-201t** as a clear oil in 76% yield (0.53 mmol, 244.2 mg).

Rf = 0.62 (pentane:AcOEt 9:1) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H26), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H27), 6.16 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H, H3), 4.25 (s, 2H, H18), 4.17, 1.10 (ABq, *J* = 15.7 Hz, 2H, H15), 3.76 (bs, 1H, H1), 3.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H20), 2.52 (td, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 2H, H21), 2.42 (s, 3H, H29), 2.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H9), 2.14 (m, 1H, H4), 2.03 (m, 1H, H4'), 2.00 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H23), 1.74 (m, 1H, H6), 1.64 (m, 1H, H5), 1.52 (m, 4H, H5', H6', H10), 1.35 (m, 4H, H11, H12), 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR**

(100 MHz, CDCl₃): δ 143.6 (C28), 137.4 (C3), 136.0 (C25), 129.5 (2C, C26), 127.7 (2C, C27), 121.9 (C2), 88.9 (C8), 82.6 (C17), 80.8 (C7), 80.8 (C22), 78.5 (C16), 73.3 (C1), 70.3 (C23), 56.9 (C15), 45.5 (C20), 37.8 (C18), 31.1 (C11), 28.6 (C10), 28.1 (C6), 25.7 (C4), 22.2 (C12), 21.5 (C29), 19.4 (C9), 19.1 (C21), 17.3 (C5), 14.0 (C13) **HRMS:** (ESI)+ Calculated for [C₂₈H₃₆NO₃S]⁺ : 466.2415, found : 466.2395 (Diff. : 3.26 ppm) **IR:** ν 3285, 2930, 2859, 1597, 1452, 1347, 1152, 1095, 1064, 989, 939, 915, 813, 741, 659, 545.

I-201u. 2-((4-((2-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-yl)oxy)but-2-yn-1-yl)oxy)acetonitrile

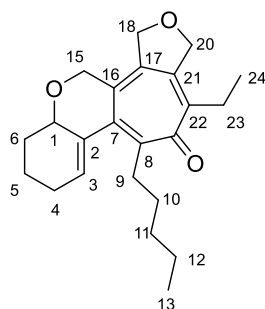


Chemical Formula: C₁₉H₂₅NO₂
Molecular Weight: 299,41

Compound **I-201u** was obtained following general procedure III using alcohol **I-203a** (566 mg, 2.17 mmol, 1 eq.), bromoacetonitrile (0.19 mL, 2.609 mmol, 1.2 eq.), tetrabutylammonium hydrogen sulfate (73.8 mg, 0.217 mmol, 0.1 eq.), DCM (9 mL), and NaOH 50% w/w in water (3.6 mL). The mixture was stirred 3.5 h at room temperature. Work-up and purification afforded terminal alkyne **I-201u** in 86% yield (1.871 mmol, 560.3 mg).

R_f = 0.45 (pentane:AcOEt 9:1) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 6.18 (bs, 1H, H3), 4.41 (s, 2H, H15), 4.38 (s, 2H, H18), 4.37 (s, 2H, H20), 3.96 (bs, 1H, H1), 2.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H9), 2.13 (m, 1H, H4), 2.04 (m, 1H, H4'), 1.88 (m, 1H, H6), 1.65 (m, 3H, H5, H6'), 1.55 (m, 2H, H10), 1.35 (m, 4H, H11, H12), 1.14 (t, J = 7.6 Hz, 3H, H24), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 137.7 (C3), 121.7 (C2), 115.5 (C21), 89.0 (C8), 86.0 (C17), 80.8 (C7), 78.8 (C16), 73.7 (C1), 58.4 (C20), 57.0 (C15), 54.0 (C18), 31.1 (C11), 28.6 (C10), 28.1 (C6), 25.8 (C4), 22.2 (C12), 19.4 (C9), 17.3 (C5), 14.0 (C13) **HRMS:** (ESI)+ Calculated for [C₂₂H₃₁O₂]⁺ : 327.2324, found : 327.2316 (Diff. : 0.74 ppm) **IR:** ν 2930, 1716, 1455, 1345, 1319, 1245, 1136, 1160, 914, 894, 808, 729, 572.

I-202a. 3-ethyl-1-pentyl-6,7,8a,9,10,11-hexahydrofuro[3',4':6,7]cyclohepta[1,2-c]chromen-2(4H)-one



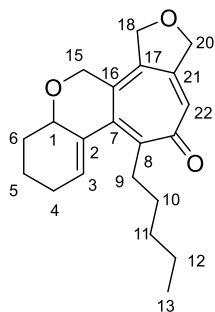
Chemical Formula: C₂₃H₃₀O₃
Molecular Weight: 354,49

Compounds **I-202a** and **I-206a** were obtained following the general protocol VI using triyne **I-201a** (50 mg, 0.153 mmol, 1 eq.), [Rh(COD)Cl]₂ (3.8 mg, 0.008 mmol, 5 mol%). Purification yielded **I-202a** as a

white amorphous solid with 68% yield (0.10 mmol, 36.8 mg) and **I-206a** as yellow oil with 30% yield (0.046 mmol, 14.9 mg).

Rf = 0.42 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 5.82 (bs, 1H, H3), 4.98, 4.93 (ABq, *J* = 13.9 Hz, 2H, H20), 4.93, 4.79 (ABq, *J* = 13.6 Hz, 2H, H18), 4.47 (bs, 1H, H1), 4.36, 4.03 (ABq, *J* = 13.8 Hz, 2H, H15), 3.07 (m, 1H, H9), 2.65 (m, 2H, H9, H23), 2.37 (m, 1H, H23'), 2.22 (bs, 2H, H4), 1.98 (m, 1H, H6), 1.86 (m, 1H, H5), 1.73 (m, 2H, H6', H5'), 1.54 (m, 1H, H10), 1.31 (bs, 5H, H10', H11, H12), 1.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H24), 0.87 (bs, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 187.4 (C=O), 148.7 (C8), 143.9 (C22), 143.4 (C2), 142.9 (C20), 136.8 (C16), 135.7 (C7), 135.4 (C17), 131.1 (C3), 74.1 (C20), 73.3 (C18), 73.2 (C1), 63.7 (C15), 34.0 (C9), 32.6 (C11), 30.3 (C10), 27.8 (C6), 26.0 (C2, C23, C4), 22.6 (C12), 19.7 (C5), 14.2 (C13), 13.0 (C24) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₃H₃₁O₃]⁺ : 355.2273, found : 355.2271 (Diff. : -0.92 ppm) **IR**: ν 2932, 2856, 1573, 1455, 1384, 1075, 946.

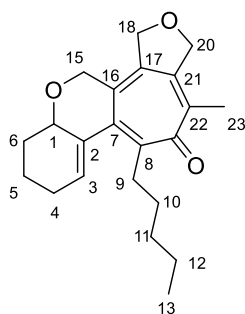
I-202b. 1-pentyl-6,7,8a,9,10,11-hexahydrofuro[3',4':6,7]cyclohepta[1,2-c]chromen-2(4H)-one



Chemical Formula: C₂₁H₂₆O₃
Molecular Weight: 326,44

Compounds **I-202b** and **I-206b** were obtained following the general protocol VI using triyne **I-201b** (50 mg, 0.168 mmol, 1 eq.), [Rh(COD)Cl]₂ (4.1 mg, 0.008 mmol, 5 mol%). Purification yielded **I-202b** as a white amorphous solid with 53% yield (0.089 mmol, 29.0 mg) and **I-206b** as yellow oil with 38% yield (0.063 mmol, 19.0 mg).

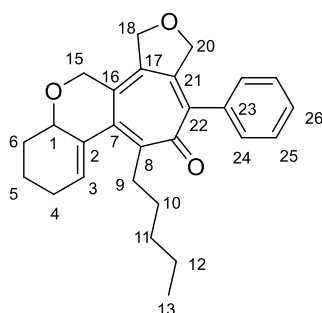
Rf = 0.36 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 6.79 (s, 1H, H22), 5.88 (bs, 1H, H3), 4.94, 4.78 (ABq, *J* = 13.9 Hz, 2H, H18), 4.86 (s, 2H, H20), 4.48 (bs, 1H, H1), 4.35, 4.04 (ABq, *J* = 13.9 Hz, 2H, H15), 2.99 (m, 1H, H9), 2.65 (bt, *J* = 10.6 Hz, 1H, H9'), 2.23 (bs, 2H, H4), 1.99 (m, 1H, H6), 1.85 (m, 1H, H5), 1.78-1.67 (m, 2H, H6', H5'), 1.58 (m, 1H, H10), 1.31 (m, 5H, H10', H11, H12), 0.87 (bs, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 186.2 (C=O), 152.2 (C8), 147.3 (C21), 145.1 (C7), 139.3 (C16), 137.0 (C17), 135.8 (C2), 131.8 (C3), 129.1 (C22), 74.8 (C20), 73.2 (C1), 73.2 (C18), 63.7 (C15), 33.6 (C9), 32.5 (C11), 29.9 (C10), 27.8 (C6), 26.0 (C4), 22.5 (C12), 19.6 (C5), 14.2 (C13) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₁H₂₇O₃]⁺ : 327.1960, found : 327.1948 (Diff. : 2.40 ppm) **IR**: ν 2926, 2856, 1574, 1451, 1399, 1341, 1076, 992, 935, 888, 730, 669.

I-202c. 3-methyl-1-pentyl-6,7,8a,9,10,11-hexahydrofuro[3',4':6,7]cyclohepta[1,2-c]chromen-2(4H)-oneChemical Formula: C₂₂H₂₈O₃

Molecular Weight: 340,46

Compounds **I-202c** and **I-206c** were obtained following the general protocol VI using triyne **I-201c** (50 mg, 0.160 mmol, 1 eq.), [Rh(COD)Cl]₂ (3.9 mg, 0.008 mmol, 5 mol%). Purification yielded **I-202c** as a white amorphous solid with 60% yield (0.096 mmol, 32.6 mg) and **I-206c** as yellow oil with 40% yield (0.064 mmol, 20.0 mg).

R_f = 0.28 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 5.82 (bs, 1H, H3), 4.95, 4.83 (ABq, *J* = 13.2 Hz, 2H, H20), 4.93 (s, 2H, H18), 4.48 (m, 1H, H1), 4.36, 4.03 (ABq, *J* = 14.1 Hz, 2H, H15), 3.03 (m, 1H, H9), 2.63 (m, 1H, H9'), 2.21 (m, 2H, H4), 2.00 (s, 3H, H23), 1.98 (m, 1H, H6), 1.88-1.66 (m, 3H, H6', H5), 1.53 (m, 1H, H10), 1.30 (m, 5H, H10', H11, H12), 0.87 (bt, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 187.3 (C=O), 148.4 (C8), 143.9 (C7), 143.7 (C22), 138.6 (C21), 136.9 (C16), 135.8 (C2), 135.4 (C17), 131.2 (C3), 74.8 (C18), 73.5 (C20), 73.3 (C1), 63.7 (C15), 34.0 (C9), 32.5 (C11), 30.8 (C10), 27.8 (C6), 26.0 (C4), 22.5 (C12), 19.7 (C5), 18.0 (C21), 14.2 (C13) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₂H₂₉O₃]⁺ : 341.2116, found : 341.2111 (Diff. -0.11 ppm) **IR**: ν 2926, 2857, 1570, 1450, 1370, 1257, 1151, 1074, 944, 918, 730.

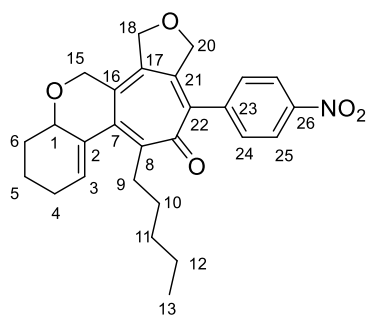
I-202d. 1-pentyl-3-phenyl-6,7,8a,9,10,11-hexahydrofuro[3',4':6,7]cyclohepta[1,2-c]chromen-2(4H)-oneChemical Formula: C₂₇H₃₀O₃

Molecular Weight: 402,53

Compounds **I-202d** and **I-206d** were obtained following the general protocol VI using triyne **I-201d** (50 mg, 0.133 mmol, 1 eq.), [Rh(COD)Cl]₂ (3.3 mg, 0.007 mmol, 5 mol%). Purification yielded **I-202d** as a white amorphous solid with 45% yield (0.060 mmol, 24.1 mg) and **I-206d** as a yellow oil with 51% yield (0.067 mmol, 25.4 mg).

Rf = 0.14 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7.41-7.32 (m, 3H, H₂₅, H₂₆), 7.25 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H₂₄), 5.90 (bs, 1H, H₃), 4.94, 4.81 (ABq, *J* = 13.1 Hz, 2H, H₁₈), 4.62, 4.49 (ABq, *J* = 13.9 Hz, 2H, H₂₀), 4.53 (bs, 1H, H₁), 4.41, 4.10 (ABq, *J* = 14.3 Hz, 2H, H₁₅), 3.05 (ddd, *J* = 11.0, 11.0, 5.1 Hz, 1H, H₉), 2.60 (ddd, *J* = 11.0, 11.0, 4.4 Hz, 1H, H₉), 2.25 (bs, 2H, H₄), 2.00 (m, 1H, H₆), 1.88 (m, 1H, H₅), 1.82-1.70 (m, 2H, H_{6'}, H_{5'}), 1.48 (m, 1H, H₁₀), 1.37 (m, 1H, H_{10'}), 1.25 (m, 4H, H₁₁, H₁₂), 0.82 (m, 3H, H₁₃) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 186.9 (C=O), 150.4 (C₈), 144.1 (C₁₆), 143.1 (C₈), 140.0 (C₇), 138.0 (C₂₃), 138.0 (C₁₇), 135.4 (C₂₁), 135.3 (C₂), 131.2 (C₃), 128.8 (2C, C₂₄), 128.5 (2C, C₂₅), 129.1 (C₂₆), 74.9 (C₂₀), 73.4 (C₁), 73.0 (C₁₈), 63.8 (C₁₅), 33.9 (C₉), 32.5 (C₁₁), 30.4 (C₁₀), 27.8 (C₆), 26.0 (C₄), 22.5 (C₁₂), 19.8 (C₅), 14.2 (C₁₃) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₇H₃₁O₃]⁺ : 403.2273, found : 403.2277 (Diff. : - 2.28 ppm) **IR**: ν 2926, 1578, 1441, 1376, 1080, 907, 729, 698, 646.

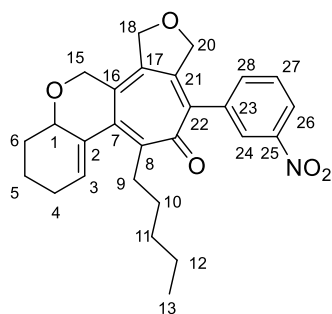
I-202e. 3-(4-nitrophenyl)-1-pentyl-6,7,8a,9,10,11-hexahydrofuro[3',4':6,7]cyclohepta[1,2-c]chromen-2(4H)-one



Chemical Formula: C₂₇H₂₉NO₅
Molecular Weight: 447,53

Compounds **I-202e** and **I-206e** were obtained following the general protocol VI using triyne **I-201e** (50 mg, 0.119 mmol, 1 eq.), [Rh(COD)Cl]₂ (2.9 mg, 0.006 mmol, 5 mol%). Purification yielded **I-202e** as a white amorphous solid with 41% yield (0.049 mmol, 21.8 mg) and **I-206e** as yellow oil with 52% yield (0.061 mmol, 25.9 mg).

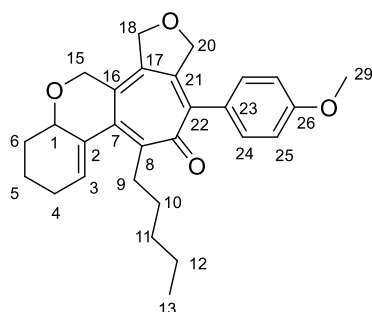
Rf = 0.30 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₂₅), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₂₄), 5.92 (bs, 1H, H₃), 4.96, 4.83 (ABq, *J* = 13.7 Hz, 2H, H₁₈), 4.60, 4.43 (ABq, *J* = 14.2 Hz, 2H, H₂₀), 4.54 (bs, 1H, H₁), 4.42, 4.11 (ABq, *J* = 13.7 Hz, 2H, H₁₅), 3.04 (ddd, *J* = 10.6, 10.6, 4.8 Hz, 1H, H₉), 2.61 (ddd, *J* = 10.6, 10.6, 3.4 Hz, 1H, H_{9'}), 2.26 (bs, 2H, H₄), 2.02 (m, 1H, H₆), 1.89 (m, 1H, H₅), 1.85-1.71 (m, 2H, H_{6'}, H_{5'}), 1.47 (m, 1H, H₁₀), 1.35 (m, 1H, H_{10'}), 1.25 (m, 4H, H₁₁, H₁₂), 0.83 (m, 3H, H₁₃) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 185.8 (C=O), 151.4 (C₈), 147.7 (H₂₆), 145.0 (C₂₃), 144.9 (C₁₇), 144.3 (C₇), 139.6 (C₁₆), 138.1 (C₂₂), 135.4 (C₂₁), 135.3 (C₂), 131.8 (C₃), 130.1 (2C, C₂₄), 123.8 (2C, C₂₅), 74.6 (C₂₀), 73.5 (C₁), 73.1 (C₁₈), 63.8 (C₁), 34.0 (C₉), 32.4 (C₁₁), 30.3 (C₁₀), 27.6 (C₆), 26.0 (C₄), 22.5 (C₁₂), 19.7 (C₅), 14.2 (C₁₃) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₇H₃₀NO₅]⁺ : 448.2124, found : 448.2129 (Diff. : - 2.33 ppm) **IR**: ν 2927, 2858, 1597, 1518, 1451, 1345, 1081, 944, 954, 730.

I-202f. 3-(3-nitrophenyl)-1-pentyl-6,7,8a,9,10,11-hexahydrofuro[3',4':6,7]cyclohepta[1,2-c]chromen-2(4H)-oneChemical Formula: C₂₇H₂₉NO₅

Molecular Weight: 447,53

Compounds **I-202f** and **I-206f** were obtained following the general protocol VI using triyne **I-201f** (50 mg, 0.119 mmol, 1 eq.), [Rh(COD)Cl]₂ (2.9 mg, 0.006 mmol, 5 mol%). Purification yielded **I-202f** as a white amorphous solid with 43% yield (0.051 mmol, 22.8 mg) and **I-206f** as yellow oil with 53% yield (0.063 mmol, 26.4 mg).

Rf = 0.32 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H26), 8.11 (s, 1H, H24), 7.62 (m, 2H, H27, H28), 5.91 (bs, 1H, H3), 4.97, 4.84 (ABq, *J* = 13.1 Hz, 2H, H18), 4.63, 4.47 (ABq, *J* = 14.5 Hz, 2H, H20), 4.55 (bs, 1H, H1), 4.43, 4.11 (ABq, *J* = 14.5 Hz, 2H, H15), 3.04 (ddd, *J* = 11.1, 11.1, 4.9 Hz, 1H, H9), 2.61 (ddd, *J* = 11.1, 11.1, 4.9 Hz, 1H, H9), 2.27 (bs, 2H, H4), 2.03 (m, 1H, H6), 1.91 (m, 1H, H5), 1.85-1.71 (m, 2H, H6', H5'), 1.46 (m, 1H, H10), 1.36 (m, 1H, H10'), 1.26 (bs, 4H, H11, H12), 0.83 (bs, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 185.8 (C=O), 151.4 (C8), 148.4 (C22), 145.3 (C21), 144.4 (C7), 139.6 (C23), 139.6 (C16), 137.7 (C17), 135.5 (C28), 135.4 (C25), 135.3 (C3), 131.8 (C3), 129.5 (C27), 124.1 (C24), 123.9 (C26), 74.7 (C20), 73.5 (C1), 73.1 (C18), 63.7 (C15), 34.0 (C9), 32.5 (C11), 30.4 (C10), 27.6 (C6), 26.0 (C4), 22.5 (C12), 19.7 (C5), 14.2 (C13) **HRMS:** (ESI)⁺ Calculated for [C₂₇H₃₀NO₅]⁺ : 448.2124, found : 448.2115 (Diff. : 1.14 ppm) **IR:** ν 2927, 2857, 1570, 1519, 1377, 1348, 1084, 943, 910, 730.

I-202g. 3-(4-methoxyphenyl)-1-pentyl-6,7,8a,9,10,11-hexahydrofuro[3',4':6,7]cyclohepta[1,2-c]chromen-2(4H)-oneChemical Formula: C₂₈H₃₂O₄

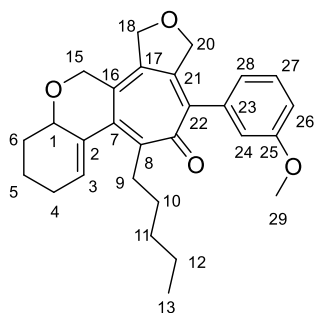
Molecular Weight: 432,56

Compounds **I-202g** and **I-206g** were obtained following the general protocol VI using triyne **I-201g** (50 mg, 0.124 mmol, 1 eq.), [Rh(COD)Cl]₂ (3.1 mg, 0.006 mmol, 5 mol%). Purification yielded **I-202g** as a

white amorphous solid with 43% yield (0.053 mmol, 23.0 mg), and **I-206g** as yellow oil with 46% yield (0.057 mmol, 23.0 mg).

Rf = 0.33 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H24), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H25), 5.88 (bs, 1H, H3), 4.94, 4.72 (ABq, *J* = 13.9 Hz, 2H, H18), 4.68, 4.53 (ABq, *J* = 13.9 Hz, 2H, H20), 4.52 (bs, 1H, H1), 4.41, 4.10 (ABq, *J* = 14.4 Hz, 2H, H15), 3.82 (s, 3H, H29), 3.05 (ddd, *J* = 11.0, 11.0, 5.3 Hz, 1H, H9), 2.61 (ddd, *J* = 11.0, 11.0, 4.8 Hz, 1H, H9'), 2.25 (bs, 2H, H4), 2.01 (m, 1H, H6), 1.89 (m, 1H, H5), 1.82-1.71 (m, 2H, H6', H5'), 1.46 (m, 1H, H10), 1.36 (m, 1H, H10'), 1.24 (m, 4H, H11, H12), 0.81 (m, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 187.4 (C=O), 159.5 (C26), 149.8 (C8), 143.8 (C16), 142.8 (C7), 139.4 (C22), 137.6 (C21), 135.4 (C2), 135.0 (C17), 131.2 (C3), 130.3 (2C, C24), 130.2 (C23), 113.9 (2C, C25), 75.1 (C20), 73.5 (C1), 73.0 (C18), 63.8 (C15), 55.5 (C29), 33.9 (C9), 32.4 (C11), 30.4 (C10), 27.8 (C6), 26.0 (C4), 22.5 (C12), 19.8 (C5), 14.2 (C13) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₈H₃₃O₄]⁺ : 433.2378, found : 433.2370 (Diff. : 0.77 ppm) **IR**: ν 2928, 2856, 1603, 1509, 1454, 1376, 1296, 1247, 1176, 1080, 1033, 942, 829

I-202h. 3-(3-methoxyphenyl)-1-pentyl-6,7,8a,9,10,11-hexahydrofuro[3',4':6,7]cyclohepta[1,2-c]chromen-2(4H)-one



Chemical Formula: C₂₈H₃₂O₄
Molecular Weight: 432,56

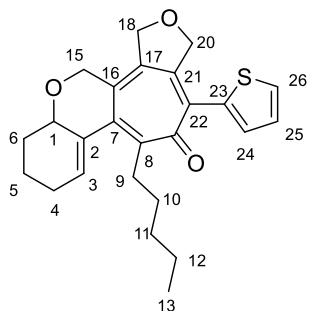
Compounds **I-202h** and **I-206h** were obtained following the general protocol VI using triyne **I-201h** (50 mg, 0.124 mmol, 1 eq.), [Rh(COD)Cl]₂ (3.1 mg, 0.006 mmol, 5 mol%). Purification yielded **I-202h** as a white amorphous solid with 45% yield (0.056 mmol, 24.1mg), and **I-206h** as yellow oil with 49% yield (0.060 mmol, 24.5mg).

Rf = 0.36 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7.30 (m, 1H, H27), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H28), 6.80 (m, 2H, H26, H24), 5.90 (bs, 1H, H3), 4.94, 4.81 (ABq, *J* = 13.5 Hz, 2H, H18), 4.64, 4.53 (ABq, *J* = 14.3 Hz, 2H, H20), 4.53 (bs, 1H, H1), 4.41, 4.10 (ABq, *J* = 14.3 Hz, 2H, H15), 3.81 (s, 3H, H29), 3.05 (ddd, *J* = 11.0, 11.0, 5.4 Hz, 1H, H9), 2.61 (ddd, *J* = 11.0, 11.0, 4.3 Hz, 1H, H9'), 2.26 (bs, 2H, H4), 2.01 (m, 1H, H6), 1.89 (m, 1H, H5), 1.82-1.71 (m, 2H, H6', H5'), 1.49 (m, 1H, H10), 1.36 (m, 1H, H10'), 1.25 (bs, 4H, H11, H12), 0.82 (bs, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 186.9 (C=O), 159.6 (C25), 150.4 (C8), 144.2 (C16), 143.0 (C7), 139.9 (C22), 139.3 (C23), 138.1 (C21), 135.4 (C17), 135.3 (C2), 131.3 (C3), 129.6 (C27), 121.1 (C24), 114.4 (C26), 113.8 (C28), 74.9 (C20), 73.5 (C1), 73.0 (C18), 63.8 (C15), 55.4

Experimental Data – Part I

(C29), 33.9 (C9), 32.5 (C11), 30.4 (C10), 27.8 (C6), 27.0 (C4), 22.5 (C12), 19.7 (C5), 14.2 (C13) **HRMS:** (ESI)+ Calculated for $[C_{28}H_{33}O_4]^+$: 433.2378, found : 433.2368 (Diff. : 1.22 ppm) **IR:** ν 2925, 2858, 1596, 1484, 1454, 1428, 1376, 1314, 1284, 1251, 1080, 1050, 1015, 941, 918, 773, 730, 695.

I-202i. 1-pentyl-3-(thiophen-2-yl)-6,7,8a,9,10,11-hexahydrofuro[3',4':6,7]cyclohepta[1,2-c]chromen-2(4H)-one

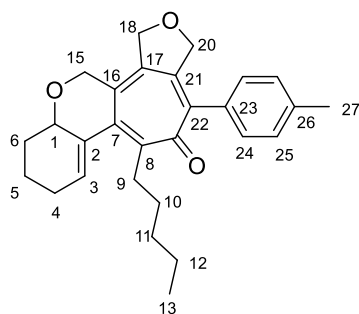


Chemical Formula: $C_{25}H_{28}O_3S$
Molecular Weight: 408,56

Compounds **I-202i** and **I-206i** were obtained following the general protocol VI using triyne **I-201i** (50 mg, 0.132 mmol, 1 eq.), $[Rh(COD)Cl]_2$ (3.2 mg, 0.007 mmol, 5 mol%). Purification yielded **I-202i** as a white amorphous solid with 42% yield (0.055 mmol, 22.6 mg) and **I-206i** as yellow oil with 58% yield (0.076 mmol, 29.1 mg).

Rf = 0.59 (pentane:AcOEt 8:2) **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** 4.6 (d, J = 4.4 Hz, 1H, H24 or H26), 7.08 (t, J = 4.4 Hz, 1H, H25), 6.98 (bs, 1H, H24 or H26), 5.80 (bs, 1H, H3), 5.10, 4.92 (ABq, J = 13.9 Hz, 2H, H20), 4.92, 4.70 (ABq, J = 13.7 Hz, 2H, H18), 4.53 (bs, 1H, H1), 4.42, 4.14 (ABq, J = 14.4 Hz, 2H, H15), 3.14 (ddd, J = 11.1, 11.1, 5.4 Hz, 1H, H9), 2.58 (ddd, J = 11.1, 11.1, 5.4 Hz, 1H, H9'), 2.23 (bs, 2H, H4), 2.00 (m, 1H, H6), 1.89 (m, 1H, H5), 1.81-1.71 (m, 2H, H6', H5'), 1.40 (m, 2H, H10), 1.23 (bs, 4H, H11, H12), 0.78 (bs, 3H, H13) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 188.3 (C=O), 146.7 (C8), 141.9 (C7), 140.5 (C21), 137.1 (C23), 137.0 (C17), 134.9 (C2), 134.7 (C16), 131.6 (C22), 130.8 (C3), 130.0 (C24 or C26), 128.7 (C24 or C26), 126.4 (C25), 75.6 (C20), 73.6 (C1), 72.4 (C18), 63.8 (C15), 33.9 (C9), 32.3 (C11), 30.4 (C10), 27.7 (C6), 26.0 (C4), 22.5 (C12), 19.8 (C5), 14.1 (C13) **HRMS:** (ESI)+ Calculated for $[C_{25}H_{29}O_3S]^+$: 409.1837, found : 409.1827 (Diff. : 1.23 ppm) **IR:** ν 2924, 2857, 1596, 1452, 1419, 1356, 1257, 1081, 1051, 941, 704.

I-202j. 1-pentyl-3-(p-tolyl)-6,7,8a,9,10,11-hexahydrofuro[3',4':6,7]cyclohepta[1,2-c]chromen-2(4H)-one



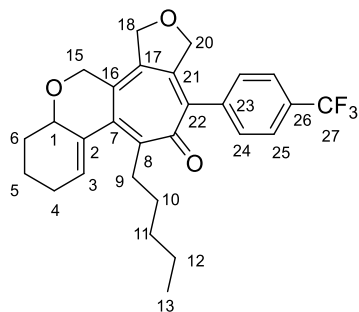
Chemical Formula: $C_{28}H_{32}O_3$

Molecular Weight: 416,56

Compounds **I-202j** and **I-206j** were obtained following the general protocol VI using triyne **I-201j** (50 mg, 0.129 mmol, 1 eq.), $[Rh(COD)Cl]_2$ (3.2 mg, 0.006 mmol, 5 mol%). Purification yielded **I-202j** as a white amorphous solid with 47% yield (0.060 mmol, 25.2 mg) and **I-206j** as yellow oil with 52% yield (0.067 mmol, 26.0 mg).

Rf = 0.57 (pentane:AcOEt 8:2) **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H25), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H24), 5.89 (bs, 1H, H3), 4.94, 4.81 (ABq, J = 13.3 Hz, 2H, H18), 4.64, 4.52 (ABq, J = 14.0 Hz, 2H, H20), 4.52 (bs, 1H, H1), 4.41, 4.10 (ABq, J = 14.0 Hz, 2H, H15), 3.05 (ddd, J = 11.1, 11.1, 5.1 Hz, 1H, H9), 2.60 (ddd, J = 11.1, 11.1, 4.8 Hz, 1H, H9'), 2.37 (s, 3H, H27), 2.25 (m, 2H, H4), 2.01 (m, 1H, H6), 1.88 (m, 1H, H5), 1.82-1.68 (m, 2H, H6', H5'), 1.48 (m, 1H, H10), 1.36 (m, 1H, H10'), 1.25 (m, 4H, H11, H12), 0.82 (m, 3H, H13) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)**: δ 187.2 (C=O), 150.1 (C8), 143.9 (C21), 142.9 (C7), 140.0 (C22), 137.9 (C23), 137.7 (C16), 135.4 (C17), 135.2 (C26), 135.0 (C2), 131.2 (C3), 129.1 (2C, C25), 128.7 (2C, C24), 75.0 (C20), 73.5 (C1), 73.0 (C18), 63.8 (C15), 33.9 (C9), 32.5 (C11), 30.4 (C10), 27.8 (C6), 26.0 (C4), 22.5 (C12), 21.5 (C27), 19.8 (C5), 14.2 (C13) **HRMS**: (ESI)+ Calculated for $[C_{28}H_{33}O_3]^+$: 417.2430, found : 417.2433 (Diff. : - 2.09 ppm) **IR**: ν 2924, 2858, 1589, 1455, 1376, 1080, 943, 819, 730, 669.

I-202k. 1-pentyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-6,7,8a,9,10,11-hexahydrofuro[3',4':6,7]cyclohepta[1,2-c]chromen-2(4H)-one



Chemical Formula: $C_{28}H_{29}F_3O_3$

Molecular Weight: 470,53

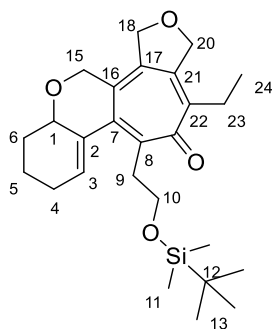
Compounds **I-202k** and **I-206k** were obtained following the general protocol VI using triyne **I-201k** (50 mg, 0.113 mmol, 1 eq.), $[Rh(COD)Cl]_2$ (2.8 mg, 0.006 mmol, 5 mol%). Purification yielded **I-202k** as a

Experimental Data – Part I

white amorphous solid with 46% yield (0.052 mmol, 24.4 mg), and **I-206k** as yellow oil with 54% yield (0.061 mmol, 27.0 mg).

Rf = 0.67 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H25), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H24), 5.91 (bs, 1H, H3), 4.96, 4.82 (ABq, *J* = 13.7 Hz, 2H, H18), 4.59, 4.47 (ABq, *J* = 14.3 Hz, 2H, H20), 4.54 (m, 1H, H1), 4.42, 4.11 (ABq, *J* = 13.7 Hz, 2H, H15), 3.05 (ddd, *J* = 11.0, 11.0, 4.6 Hz, 1H, H9), 2.61 (ddd, *J* = 11.0, 11.0, 4.6 Hz, 1H, H9'), 2.26 (m, 2H, H4), 2.02 (m, 1H, H6), 1.89 (m, 1H, H5), 1.82-1.70 (m, 2H, H6', H5'), 1.47 (m, 1H, H10), 1.36 (m, 1H, H10'), 1.26 (m, 4H, H11, H12), 0.83 (m, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 186.2 (C=O), 151.1 (C8), 144.8 (C21), 143.9 (C7), 141.8 (C22), 141.8 (C23), 139.0 (C17), 138.9 (C16), 135.4 (C2), 131.7 (C3), 130.3 (q, *J*_{CF} = 32.7 Hz, C26), 129.3 (2C, C24), 125.6 (q, *J*_{CF} = 3.7 Hz, 2C, C25), 124.3 (q, *J*_{CF} = 271.9 Hz, C27), 74.8 (C20), 73.5 (C1), 73.1 (C18), 63.8 (C15), 34.0 (C9), 32.5 (C11), 30.4 (C10), 27.7 (C6), 26.0 (C4), 22.5 (C12), 19.7 (C5), 14.2 (C13) **¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃)**: -62.67 (3F) **HRMS**: (ESI)+ Calculated for [C₂₈H₃₀F₃O₃]⁺ : 471.2147, found : 471.2144 **IR**: ν 2928, 2859, 1576, 1323, 11647, 1125, 1081, 1064, 1018.

I-202l. 1-(2-((tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-3-ethyl-6,7,8a,9,10,11-hexahydrofuro[3',4':6,7]cyclohepta[1,2-c]chromen-2(4H)-one



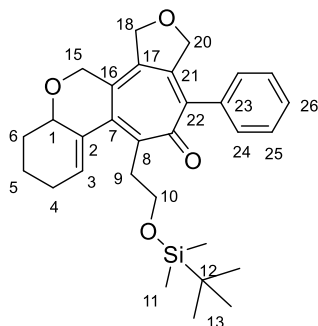
Chemical Formula: C₂₆H₃₈O₄Si
Molecular Weight: 442.67

Compounds **I-202l** and **I-206l** were obtained following the general protocol VI using triyne **I-201l** (50 mg, 0.121 mmol, 1 eq.), [Rh(COD)Cl]₂ (3.0 mg, 0.006 mmol, 5 mol%). Purification yielded **I-202l** as a white amorphous solid with 50% yield (0.061 mmol, 26.7 mg) and **I-206l** as yellow oil with 23% yield (0.028 mmol, 11.5 mg).

Rf = 0.38 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 5.98 (bs, 1H, H3), 4.98, 4.93 (ABq, *J* = 13.8 Hz, 2H, H18), 4.93, 4.80 (ABq, *J* = 13.2 Hz, 2H, H20), 4.47 (bs, 1H, H1), 4.37, 4.04 (ABq, *J* = 14.0 Hz, 2H, H15), 3.74 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H10), 3.35 (dt, *J* = 12.0, 6.0 Hz, 1H, H9), 2.98 (dt, *J* = 12.0, 6.9 Hz, 1H, H9), 2.65 (m, 1H, H23), 2.36 (m, 1H, H23'), 2.23 (bs, 2H, H4), 1.97 (m, 1H, H6), 1.84 (m, 1H, H5), 1.79-1.67 (m, 2H, H6', H5'), 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H24), 0.83 (s, 9H, H13), 0.01 (s, 3H, H11), -0.02 (s, 3H, H11) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 187.1 (C=O), 145.2 (C7), 144.4 (C8), 144.0 (C22), 143.2 (C21), 136.9 (C16), 135.8 (C17), 135.3 (C2), 132.4 (C3), 74.1 (C18), 73.3 (C20), 73.3 (C1), 63.8 (C15), 62.7 (C10), 37.5 (C9), 27.8 (C6), 26.2 (3C, C13), 26.0 (2C, C4, C23), 19.7 (C5), 18.6 (C12), 13.0 (C24), -5.1 (C11), -5.1 (C11)

HRMS: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₆H₃₉O₄Si]⁺ : 443.2618, found : 443.2619 (Diff. : - 1.40 ppm) **IR:** ν 2929, 2856, 1568, 1462, 1388, 1254, 1078, 835, 778.

I-202m. 1-(2-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)ethyl)-3-phenyl-6,7,8a,9,10,11-hexahydrofuro[3',4':6,7]cyclohepta[1,2-c]chromen-2(4H)-one

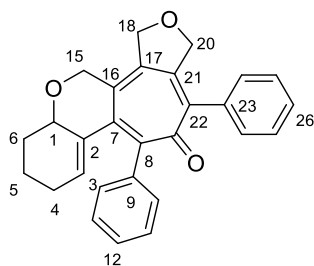


Chemical Formula: C₃₀H₃₈O₄Si
Molecular Weight: 490,72

Compounds **I-202m** and **I-206m** were obtained following the general protocol VI using triyne **I-201m** (50 mg, 0.108 mmol, 1 eq.), [Rh(COD)Cl]₂ (2.7 mg, 0.005 mmol, 5 mol%). Purification yielded **I-202m** as a white amorphous solid with 57% yield (0.062 mmol, 30.2 mg) and **I-206m** as yellow oil with 43% yield (0.046 mmol, 21.4 mg).

Rf = 0.13 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.38 (m, 3H, H₂₆, H₂₅), 7.25 (m, 2H, H₂₄), 6.07 (bs, 1H, H₃), 4.95, 4.84 (ABq, *J* = 13.7 Hz, 2H, H₁₈), 4.64, 4.50 (ABq, *J* = 14.4 Hz, 2H, H₂₀), 4.52 (bs, 1H, H₁), 4.43, 4.12 (ABq, *J* = 14.4 Hz, 2H, H₁₅), 3.71 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H₁₀), 3.35 (ddd, *J* = 12.4, 6.2, 6.2 Hz, 1H, H₉), 2.96 (ddd, *J* = 12.4, 6.2, 6.2 Hz, 1H, H_{9'}), 2.26 (bs, 2H, H₄), 2.01 (m, 1H, H₆), 1.91-1.70 (m, 3H, H_{6'}, H₅), 0.82 (s, 9H, H₁₃), -0.03 (s, 3H, H₁₁), -0.06 (s, 3H, H₁₁) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 186.7 (C=O), 146.3 (C₈), 145.0 (C₇), 144.4 (C₂₁), 140.2 (C₂₂), 138.0 (C₁₇), 138.0 (C₂₃), 135.7 (C₁₆), 135.1 (C₂), 132.6 (C₃), 128.9 (2C, C₂₄), 128.5 (2C, C₂₅), 128.2 (C₂₆), 75.0 (C₂₀), 73.5 (C₁), 73.1 (C₁₈), 63.9 (C₁₅), 62.7 (C₁₀), 37.4 (C₉), 27.8 (C₆), 26.2 (3C, C₁₃), 26.0 (C₄), 19.8 (C₅), 18.6 (C₁₂), -5.1 (C₁₁), -5.1 (C₁₁) **HRMS:** (ESI)⁺ Calculated for [C₃₀H₃₉O₄Si]⁺ : 491.2618, found : 491.2628 (Diff. : -3.22 ppm) **IR:** ν 2926, 2855, 1600, 1470, 1378, 1255, 1079, 835, 776, 699.

I-202n. 1,3-diphenyl-6,7,8a,9,10,11-hexahydrofuro[3',4':6,7]cyclohepta[1,2-c]chromen-2(4H)-one



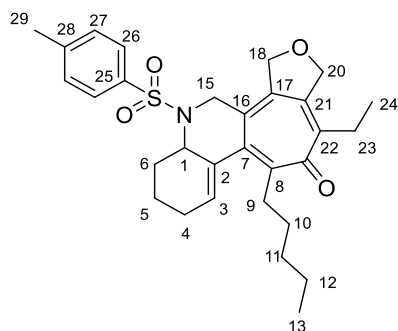
Chemical Formula: C₂₈H₂₄O₃
Molecular Weight: 408,50

Compounds **I-202n** and **I-206n** were obtained following the general protocol VI using triyne **I-201n** (50 mg, 0.132 mmol, 1 eq.), [Rh(COD)Cl]₂ (3.2mg, 0.007 mmol, 5 mol%). Purification yielded **I-202n** as a

white amorphous solid with 35% yield (0.046 mmol, 18.8 mg), and **I-206n** as yellow oil with 49% yield (0.064 mmol, 24.6 mg).

Rf = 0.26 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7.37 (m, 2H, Harom), 7.32 (m, 3H, Harom), 7.26 (m, 2H, Harom), 7.17 (m, 3H, Harom), 5.43 (bs, 1H, H3), 5.05, 4.90 (ABq, *J* = 13.6 Hz, 2H, H18), 4.74, 4.57 (ABq, *J* = 14.1 Hz, 2H, H20), 4.47 (bs, 1H, H1), 4.40, 4.22 (ABq, *J* = 13.6 Hz, 2H, H15), 1.95 (m, 2H, H4, H6), 1.69 (m, 2H, H4', H5, H6'), 1.41 (m, 2H, H5') **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 186.0 (C=O), 148.8 (Carom), 144.8 (Carom), 144.4 (C7), 142.6 (C22), 141.6 (Carom), 137.6 (Carom), 137.5 (Carom), 137.4 (C3), 135.4 (C2), 134.6, 130.0 (2C, CHarom), 128.9 (2C, CHarom), 128.4 (2C, CHarom), 128.3 5 (C12 or C26), 128.0 (2C, CHarom), 127.9 (C12 or C26), 75.2 (C20), 73.9 (C1), 73.3 (C18), 63.9 (C15), 27.9 (C6), 25.9 (C4), 19.3 (C5) **HRMS: (ESI)+** Calculated for [C₂₈H₂₅O₃]⁺ : 409.1804, found : 409.1812 (Diff. : - 3.44 ppm) **IR: v** 1573, 1264, 1074, 725, 699, 648.

I-202o. 3-ethyl-1-pentyl-8-tosyl-7,8,8a,9,10,11-hexahydro-4H-furo[3',4':6,7]cyclohepta[1,2-c]quinolin-2(6H)-one



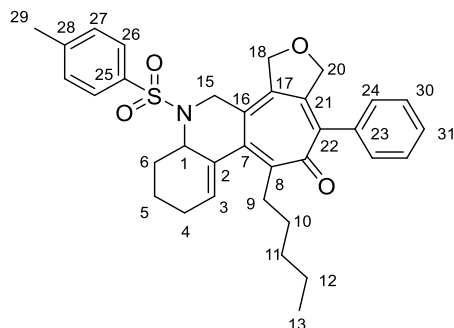
Chemical Formula: C₃₀H₃₇NO₄S
Molecular Weight: 507,69

Compounds **I-202o** and **I-206o** were obtained following the general protocol VI using triyne **I-201o** (50 mg, 0.104 mmol, 1 eq.), [Rh(COD)Cl]₂ (2.6 mg, 0.005 mmol, 5 mol%). Purification yielded **I-202o** as a white amorphous solid with 47% yield (0.059 mmol, 24.8 mg) and **I-206o** as yellow oil with 36% yield (0.037 mmol, 17.9 mg).

Rf = 0.34 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H26), 6.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H27), 5.62 (bs, 1H, H3), 4.98, 4.83 (ABq, *J* = 13.5 Hz, 2H, H18), 4.93, 4.85 (ABq, *J* = 14.2 Hz, 2H, H20), 4.29 (bs, 1H, H1), 4.19, 3.99 (ABq, *J* = 16.9 Hz, 2H, H15), 2.65 (m, 1H, H9), 2.49 (m, 1H, H23), 2.28 (m, 2H, H23', H6), 2.26 (s, 3H, H29), 2.17 (m, 2H, H4), 2.09 (m, 1H, H9'), 1.89 (m, 1H, H5), 1.75 (m, 2H, H6', H5'), 1.32 (m, 1H, H10), 1.25 (m, 4H, H11, H12), 1.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H24), 1.02 (m, 1H, H10'), 0.86 (bt, *J* = 6.4 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 186.1 (C=O), 149.0 (C8), 144.3 (C28), 143.9 (C22), 142.7 (C7), 142.2 (C21), 136.2 (C17), 135.5 (C25), 134.4 (C2), 133.9 (C16), 131.2 (C3), 129.4 (2C, C27), 126.8 (2C, C26), 74.0 (C20), 73.4 (C18), 56.1 (C1), 45.8 (C15), 34.2 (C9), 32.6 (C11), 30.0 (C6), 29.8 (C10), 26.0 (C23), 25.6 (C4), 22.5 (C12), 21.6 (C29), 20.7 (C5), 14.2 (C13), 13.3 (C24) **HRMS: (ESI)+**

Calculated for $[C_{30}H_{38}NO_4S]^+$: 508.2521, found : 508.2529 (Diff. : - 2.42 ppm) **IR**: ν 2927, 2857, 1574, 1477, 1344, 1161, 1091, 1075, 1035, 945, 916, 811, 727, 658, 547.

I-202p. 1-pentyl-3-phenyl-8-tosyl-7,8,8a,9,10,11-hexahydro-4H-furo[3',4':6,7]cyclohepta[1,2-c]quinolin-2(6H)-one

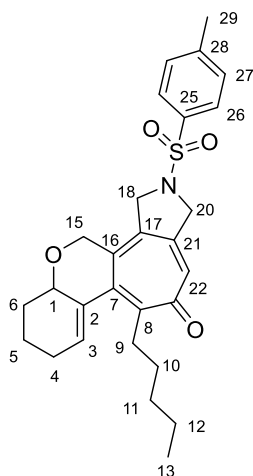


Chemical Formula: $C_{34}H_{37}NO_4S$
Molecular Weight: 555,73

Compounds **I-202p** and **I-206p** were obtained following the general protocol VI using triyne **I-201p** (50 mg, 0.095 mmol, 1 eq.), $[Rh(COD)Cl]_2$ (2.3 mg, 0.005 mmol, 5 mol%). Purification yielded **I-202p** as a white amorphous solid with 14% yield (0.013 mmol, 7.4 mg) and **I-206p** as yellow oil with 57% yield (0.054 mmol, 28.5 mg).

Rf = 0.41 (pentane:AcOEt 8:2) **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 7.39 (m, 5H, H27, H30, H31), 7.16 (d, J = 6.8 Hz, 2H, H22), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H26), 5.72 (bs, 1H, H3), 5.00, 4.83 (ABq, J = 13.7 Hz, 2H, H18), 4.56, 4.42 (ABq, J = 14.3 Hz, 2H, H20), 4.39 (bs, 1H, H1), 4.26, 4.04 (ABq, J = 16.9 Hz, 2H, H15), 2.66 (m, 1H, H9), 2.37 (s, 3H, H29), 2.32 (m, 1H, H6), 2.21 (m, 2H, H4), 2.12 (m, 1H, H9'), 1.92 (m, 1H, H5), 1.79 (m, 2H, H6', H5'), 1.19 (m, 5H, H10, H11, H12), 1.07 (m, 1H, H10'), 0.81 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H13) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)**: δ 185.5 (C=O), 150.8 (C8), 144.6 (C28), 143.4 (C21), 142.5 (C7), 140.1 (C22), 137.8 (C23), 136.2 (C17), 135.7 (C16), 135.1 (C25), 134.2 (C2), 131.5 (C3), 129.6 (2C, C26), 128.8 (2C, C30), 128.5 (2C, C22), 128.3 (C31), 126.9 (2C, C27), 74.9 (C20), 73.3 (C18), 56.2 (C1), 45.8 (C15), 34.1 (C9), 32.5 (C11), 30.1 (C6), 30.0 (C10), 25.6 (C4), 22.5 (C12), 21.8 (C29), 20.7 (C5), 14.2 (C13) **HRMS**: (ESI)+
Calculated for $[C_{34}H_{38}NO_4S]^+$: 556.2521, found : 556.2526 (Diff. : 3.99 ppm) **IR**: ν 2925, 2854, 1598, 1443, 1374, 1343, 1161, 1081, 811, 700, 661, 549.

I-202q. 1-pentyl-5-tosyl-4,5,6,7,8a,9,10,11-octahydro-2H-chromeno[3',4':3,4]cyclohepta[1,2-c]pyrrol-2-one

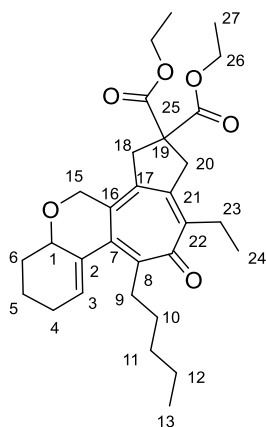


Chemical Formula: C₂₈H₃₃NO₄S
Molecular Weight: 479,64

Compounds **I-202q** and **I-206q** were obtained following the general protocol VI using triyne **I-201q** (50 mg, 0.111 mmol, 1 eq.), [Rh(COD)Cl]₂ (2.7 mg, 0.006 mmol, 5 mol%). Purification yielded **I-202q** as a white amorphous solid with 48% yield (0.053 mmol, 25.5 mg) and **I-206q** as yellow oil with 45% yield (0.050 mmol, 22.5 mg).

R_f = 0.41 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H26), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H27), 6.69 (s, 1H, H22), 5.78 (bs, 1H, H3), 4.46 (bs, 1H, H1), 4.33 (m, 5H, H20, H18, H15), 4.05 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, H15'), 2.94 (m, 1H, H9), 2.56 (m, 1H, H9'), 2.41 (s, 3H, H29), 2.21 (bs, 2H, H4), 1.97 (m, 1H, H6), 1.85 (m, 1H, H5), 1.70 (m, 2H, H6', H5'), 1.51 (m, 1H, H10), 1.27 (m, 5H, H10', H11, H12), 0.85 (bs, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 186.0 (C=O), 152.3 (C8), 144.6 (C7), 144.4 (C28), 143.8 (C21), 141.3 (C16), 135.7 (C2), 133.2 (C17), 132.4 (C23), 131.6 (C3), 130.9 (C22), 130.0 (2C, C27), 127.8 (2C, C26), 73.2 (C1), 63.6 (C15), 54.6 (C20), 53.0 (C18), 33.4 (C9), 32.3 (C11), 29.7 (C10), 27.3 (C6), 25.8 (C4), 22.3 (12), 21.6 (C29), 19.5 (C5), 14.0 (C13) **HRMS:** (ESI)⁺ Calculated for [C₂₈H₃₄NO₄S]⁺ : 480.2209, found : 480.2202 (Diff. : 0.45 ppm) **IR:** ν 2924, 2857, 1561, 1451, 1339, 1153, 1091, 1070, 911, 841, 815, 728, 669, 607, 596, 549, 519.

I-202r. diethyl 3-ethyl-2-oxo-1-pentyl-2,4,6,7,8a,9,10,11-octahydro-5H-azuleno[4,5-c]chromene-5,5-dicarboxylate

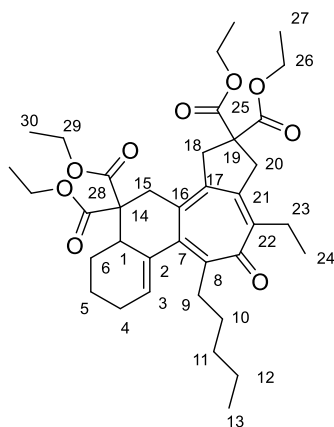


Chemical Formula: $C_{30}H_{40}O_6$
Molecular Weight: 496,64

Compounds **I-202r** and **I-206r** were obtained following the general protocol VI using triyne **I-201r** (50 mg, 0.107 mmol, 1 eq.), $[Rh(COD)Cl]_2$ (3.8 mg, 0.008 mmol, 5 mol%). Purification yielded **I-202r** as a white amorphous solid with 59% yield (0.063 mmol, 31.3 mg) and **I-206r** as yellow oil with 33% yield (0.035 mmol, 16.5 mg).

R_f = 0.63 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 5.71 (bs, 1H, H3), 4.48 (bs, 1H, H1), 4.38, 4.29 (ABq, *J* = 14.2 Hz, 2H, H15), 4.20 (bq, *J* = 6.6 Hz, 4H, H26), 3.53, 3.38 (ABq, *J* = 16.8 Hz, 2H, H20), 3.38, 3.25 (ABq, *J* = 16.8, 2H, H18), 3.04 (m, 1H, H9), 2.74 (m, 1H, H23), 2.49 (m, 2H, H9', H23'), 2.19 (bs, 2H, H4), 1.97 (m, 1H, H6), 1.87 (m, 1H, H5), 1.71 (m, 2H, H6', H5'), 1.50 (m, 1H, H10), 1.30 (m, 5H, H10', H11, H12), 1.24 (m, 6H, H27), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H24), 0.86 (bs, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 189.3 (C=O), 171.0 (C25), 170.8 (C25), 147.1 (C8), 145.6 (C22), 143.6 (C21), 142.8 (C7), 139.2 (C16), 135.8 (C2), 135.8 (C17), 130.0 (C3), 73.6 (C1), 64.2 (C15), 62.3 (C26), 62.2 (C26), 57.6 (C19), 41.3 (C20), 40.0 (C18), 33.7 (C9), 32.6 (C11), 30.5 (C10), 27.5 (C6), 26.6 (C23), 25.9 (C4), 22.6 (C12), 19.9 (C5), 14.2 (C27), 14.2 (C27), 14.2 (C13), 13.4 (C24) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for $[C_{30}H_{41}O_6]^+$: 497.2903, found : 497.2905 (Diff. : - 1.43 ppm) **IR**: ν 2930, 2870, 1731, 1580, 1447, 1521, 1176, 1071, 1009, 917, 861, 731.

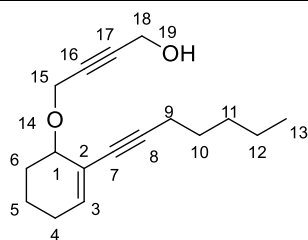
I-202s. diethyl 3-ethyl-2-oxo-1-pentyl-2,4,6,7,8a,9,10,11-octahydro-5H-azuleno[4,5-c]chromene-5,5-dicarboxylate



Chemical Formula: $C_{37}H_{50}O_9$
Molecular Weight: 638,80

Compounds **I-202s** and **I-206s** were obtained following the general protocol VI using triyne **I-201s** (50 mg, 0.082 mmol, 1 eq.), $[Rh(COD)Cl]_2$ (3.8 mg, 0.008 mmol, 5 mol%). Purification yielded **I-202s** as a white amorphous solid with 55% yield (0.045 mmol, 28.7 mg) and **I-206s** as yellow oil with 28% yield (0.023 mmol, 14.0 mg).

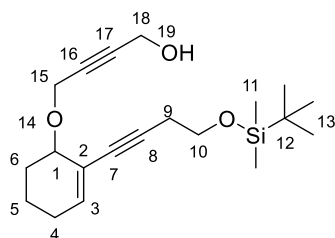
Rf = 0.31 (pentane:AcOEt 8:2) **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 5.51 (bs, 1H, H3), 4.26-4.11 (m, 6H, H26, H29), 3.95 (m, 1H, H29), 3.87 (m, 1H, H29'), 3.59 (bd, 1H, H1), 3.44 (m, 4H, H18, H20), 2.99 (bd, 2H, H15), 2.75 (m, 2H, H22, H9), 2.41 (m, 2H, H22', H9'), 2.14 (m, 2H, H4), 1.88 (m, 1H, H5), 1.71-1.55 (m, 3H, H5', H6, H10), 1.31-1.25 (m, 6H, H6', H10', H11, H12), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H29), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H27), 1.11 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H27), 0.90 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H24), 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H13) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)**: δ 189.1 (C=O), 171.2 (C25), 171.0 (C25), 170.2 (C28), 170.2 (C28), 147.1 (C8), 145.9 (C17), 145.2 (C22), 143.3 (C21), 138.5 (C7), 136.8 (C2), 135.7 (C16), 128.8 (C3), 62.1 (2C, C26), 61.9 (C29), 61.7 (C29), 57.5 (C14), 57.2 (C19), 41.5 (C18), 41.4 (C20), 39.4 (C1), 34.4 (C15), 34.2 (C9), 32.7 (C11), 29.9 (C10), 26.5 (C23), 25.7 (C4), 24.7 (C6), 22.5 (C12), 22.0 (C5), 14.3 (C13), 14.2 (3C, C27, C25), 14.0 (C25'), 13.5 (C24) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for $[C_{37}H_{50}NaO_9]^+$: 661.3353, found : 661.3334 (Diff. : 2.52 ppm) **IR**: ν 2930, 2871, 1730, 1582, 1445, 1366, 1291, 1252, 1181, 1096, 1076, 913, 859, 730.

I-203a. 4-((2-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-yl)oxy)but-2-yn-1-ol

Chemical Formula: C₁₇H₂₄O₂
Molecular Weight: 260,38

Compound **I-203a** was obtained following general procedure II using compound **I-204a** (803.8 mg, 3.490 mmol, 1 eq.), EtMgBr 40% in 2-methylTHF (5.10 mL, 17.450 mmol, 5 eq.), THF (35 mL) and paraformaldehyde (440 mg, 4.641 mmol, 1.33 eq.). Work-up and purification afforded propargyl alcohol **I-203a** as a clear oil in 71% yield (2.48 mmol, 644.8 mg).

Rf = 0.38 (pentane:AcOEt 7:3) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 6.17 (bs, 1H, H3), 4.39 (s, 2H, H15), 4.31 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H, H18), 3.96 (bs, 1H, H1), 2.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H9), 2.12 (m, 1H, H4), 2.02 (m, 1H, H4'), 1.88 (m, 1H, H6), 1.73-1.50 (m, 5H, H6', H5, H10), 1.36 (m, 4H, H11, H12), 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 137.6 (C3), 122.1 (C2), 89.1 (C8), 84.1 (C17), 83.0 (C16), 81.1 (C7), 73.8 (C1), 57.5 (C15), 51.5 (C18), 31.3 (C9), 28.8 (C11), 28.3 (C6), 26.0 (C4), 22.4 (C10), 19.6 (C12), 17.5 (C5), 14.2 (C13) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₁₇H₂₅O₂]⁺ : 261.1854, found : 261.1844 (Diff. : 1.84 ppm) **IR**: ν 3310, 2926, 2856, 1455, 1350, 1261, 1160, 1068, 940, 919, 808, 659, 622, 501.

I-203c. 4-((2-(4-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)but-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-yl)oxy)but-2-yn-1-ol

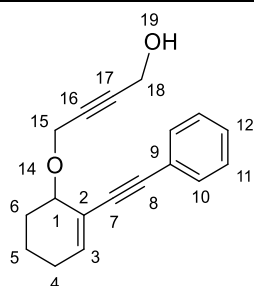
Chemical Formula: C₂₀H₃₂O₃Si
Molecular Weight: 348,56

Compound **I-203c** was obtained following general procedure II using compound **I-204c** (451.0 mg, 1.416 mmol, 1 eq.), EtMgBr 40% in 2-methylTHF (2.07 mL, 7.079 mmol, 5 eq.), THF (14 mL) and paraformaldehyde (178.6 mg, 1.883 mmol, 1.33 eq.). Work-up and purification afforded propargyl alcohol **I-203c** as a clear oil in 68% yield (0.97 mmol, 336.0 mg).

Rf = 0.18 (pentane:AcOEt 7:3) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 6.17 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H3), 4.36, 4.35 (ABq, *J* = 2.0 Hz, 2H, H15), 4.29 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H, H18), 4.00 (bs, 1H, H1), 3.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H10), 2.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H9), 2.13 (m, 1H, H4), 2.03 (m, 1H, H4'), 1.86 (m, 1H, H6), 1.74-1.50 (m, 3H, H6', H5), 0.88 (s, 9H, H13), 0.06 (s, 6H, H11) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 138.1 (C3), 121.9 (C2), 85.6 (C8), 84.3 (C16), 82.7 (C15), 82.1 (C7), 73.6 (C1), 62.3 (C10), 57.4 (C15), 51.3 (C18), 28.2 (C6), 26.1 (3C, C13), 25.9 (C4), 24.0 (C9), 12.5 (C12), 17.4 (C5), -5.1 (2C, C11) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₀H₃₃O₃Si]⁺ : 349.2199,

found : 349.2186 (Diff. : 2.22 ppm) **IR**: ν 3406, 2928, 2855, 1471, 1386, 1349, 1253, 1099, 1064, 1007, 913, 826, 775, 731, 666.

I-203d. 4-((2-(phenylethynyl)cyclohex-2-en-1-yl)oxy)but-2-yn-1-ol

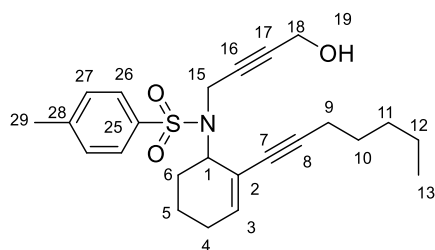


Chemical Formula: $C_{18}H_{18}O_2$
Molecular Weight: 266,34

Compound **I-203d** was obtained following general procedure II using compound **I-204d** (431.0 mg, 1.826 mmol, 1 eq.), EtMgBr 40% in 2-methylTHF (2.67 mL, 9.132 mmol, 5 eq.), THF (18 mL) and paraformaldehyde (234.3 mg, 2.429 mmol, 1.33 eq.). Work-up and purification afforded propargyl alcohol **I-203d** as a clear oil in 52% yield (0.95 mmol, 253.1 mg).

Rf = 0.10 (pentane:AcOEt 9:1) **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 7.45 (m, 2H, H10), 7.29 (m, 3H, H11, H12), 6.37 (bs, 1H, H3), 4.48 (dd, J = 16.0, 1.3 Hz, 1H, H15), 4.42 (dd, J = 16.0, 1.3 Hz, 1H, H15'), 4.29 (bs, 2H, H18), 4.13 (bs, 1H, H1), 2.20 (m, 1H, H4), 2.10 (m, 1H, H4'), 1.94 (m, 1H, H6), 1.83-1.70 (m, 2H, H6', H5), 1.60 (m, 1H, H5') **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)**: δ 139.2 (C3), 131.5 (2C, C10), 128.3 (2C, C11), 128.0 (C12), 123.6 (C9), 121.7 (C2), 89.9 (C7), 88.1 (C8), 84.1 (C17), 82.6 (C16), 73.2 (C1), 57.3 (C15), 51.3 (C18), 28.1 (C6), 26.0 (C4), 17.3 (C5) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for $[C_{18}H_{19}O_2]^+$: 267.1385, found : 267.1385 (Diff. : -2.33 ppm) **IR**: ν 3399, 2933, 2862, 1488, 1442, 1349, 1122, 1071, 1017, 915, 756, 691.

I-203e. N-(2-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-yl)-N-(4-hydroxybut-2-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide



Chemical Formula: $C_{24}H_{31}NO_3S$
Molecular Weight: 413,58

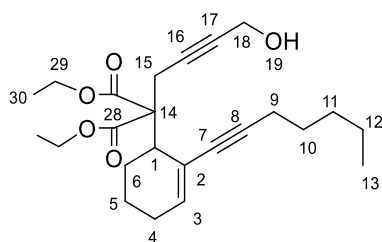
Compound **I-203e** was obtained following general procedure II using compound **I-204e** (100 mg, 0.235 mmol, 1 eq.), EtMgBr 40% in 2-methylTHF (0.34 mL, 1.173 mmol, 5 eq.), THF (2.4 mL) and paraformaldehyde (29.6 mg, 0.312 mmol, 1.33 eq.). Work-up and purification afforded propargyl alcohol **I-203e** as a clear oil in 66% yield (0.16 mmol, 64.1 mg).

Rf = 0.64 (pentane:AcOEt 7:3) **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 7.80 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H26), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H27), 6.22 (bs, 1H, H3), 4.51 (bs, 1H, H1), 4.22, 3.78 (ABq, J = 18.5 Hz, 2H, H15), 4.12 (s, 2H,

H18), 2.39 (s, 3H, H29), 2.02 (m, 5H, H4, H9, H19), 1.87 (m, 2H, H6), 1.75 (m, 1H, H5), 1.53 (m, 1H, H5'), 1.38 (m, 2H, H10), 1.28 (bs, 4H, H11, H12), 0.87 (bs, 3H, H13) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 143.1 (C28), 139.5 (C3), 138.6 (C25), 129.3 (2C, C27), 127.8 (2C, C26), 121.3 (C2), 90.4 (C8), 82.8 (C17), 82.2 (C16), 78.9 (C7), 57.6 (C1), 51.2 (C18), 33.6 (C15), 31.3 (C11), 29.0 (C6), 28.6 (C10), 25.5 (C4), 22.4 (C12), 21.6 (C29), 20.9 (C5), 19.3 (C9), 14.1 (C13) HRMS: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₄H₃₂NO₃S]⁺ : 414.2102, found : 414.2097 (Diff. : 0.07 ppm) IR: ν 3522, 2931, 2860, 1448, 1336, 1156, 1098, 1036, 879, 813, 665, 579, 547.

I-203f. diethyl 2-(2-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-yl)-2-(4-hydroxybut-2-yn-1-yl)malonate

Chemical Formula: C₂₄H₃₄O₅

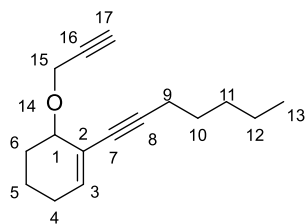


To a suspension of NaH (75.8 mg, 1.894 mmol, 1.05 eq.) at 0 °C in dry DMF (10 mL, 0.19 M) under argon, a solution of malonate **I-211** (603.4 mg, 1.804 mmol, 1 eq.) in dry DMF (4 mL, 0.47 M) was added dropwise. The mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 30 min. Then a solution of 2-((4-chlorobut-2-yn-1-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (408.4 mg, 2.165 mmol, 1.2 eq.) in dry DMF (2 mL, 0.94 M) was added, followed by NaI (324 mg, 2.165 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 22 h. The mixture was quenched with 1 M HCl, then extracted 2 times with DCM. The organics were dried over MgSO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude was used in the following deprotection reaction without further purification. It was dissolved in MeOH (13.8 mL, 0.13 M) and PTSA monohydrate (53.2 mg, 0.280 mmol, 0.2 eq.) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 day, then washed diluted with water and washed 3 times with Et₂O. The crude was purified by flash chromatography (pentane:AcOEt 9:1) to yield **I-203f** as a clear oil in 61% over two steps (1.10 mmol, 442.4 mg).

R_f = 0.25 (pentane:AcOEt 7:3) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.17 (bs, 1H, H3), 4.19 (m, 6H, H18, H29), 3.30 (m, 1H, H1), 3.12 (dt, *J* = 17.0, 2.1 Hz, 1H, H15), 3.01 (dt, system, *J* = 17.0, 2.1 Hz, 1H, H15'), 2.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H9), 2.05 (m, 2H, H4), 1.78 (m, 3H, H6, H5), 1.49 (m, 3H, H5', H10), 1.33 (m, 4H, H11, H12), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H30), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H30'), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H13) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.0 (C28), 169.7 (C28'), 138.7 (C3), 121.4 (C2), 90.4 (C8), 83.7 (C17), 81.4 (C7), 80.5 (C16), 61.6 (C29), 61.6 (C29), 60.5 (C14), 51.7 (C18), 42.0 (C1), 31.4 (C11), 28.6 (C10), 26.0 (C4), 25.7 (C6), 23.8 (C15), 22.5 (C12), 21.9 (C5), 19.7 (C9), 14.2 (C13), 14.2 (2C, C30) HRMS: (ESI)⁺ Calculated

for $[C_{24}H_{35}O_5]^+$: 403.2485, found : 403.2470 (Diff. : 2.37 ppm) **IR**: ν 3479, 2932, 2870, 1731, 1446, 1367, 1198, 1094, 1016, 861.

I-204a. 1-(hept-1-yn-1-yl)-6-(prop-2-yn-1-yloxy)cyclohex-1-ene

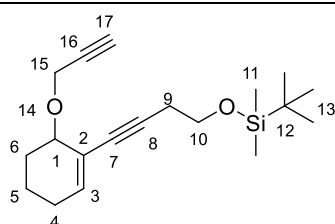


Chemical Formula: $C_{16}H_{22}O$
Molecular Weight: 230,35

Compound **I-204a** was obtained following general procedure III using alcohol **I-205a** (226.3 mg, 1.177 mmol, 1 eq.), two times propargyl bromide (0.40 mL, 3.691 mmol, 3.1 eq.), tetrabutylammonium hydrogen sulfate (81.5 mg, 0.235 mmol, 0.2 eq.), DCM (9 mL), and NaOH 50% w/w in water (4.5 mL). The mixture was heated for 12 hours. Work-up and purification afforded terminal alkyne **I-204a** as a yellow oil in 91% yield (1.07 mmol, 270.1 mg).

Rf = 0.88 (pentane:AcOEt 9:1) **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 6.17 (bt, J = 4.0 Hz, 1H, H3), 4.39, 4.33 (ABq, J = 15.2 Hz, 2H, H15), 4.01 (bs, 1H, H1), 2.40 (s, 1H, H17), 2.30 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H9), 2.13 (m, 1H, H4), 2.00 (m, 1H, H4'), 1.90 (m, 1H, H6), 1.68 (m, 2H, H6', H5), 1.54 (m, 3H, H5', H10), 1.35 (m, 4H, H11, H12), 0.90 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H13) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)**: δ 137.5 (C3), 122.2 (C2), 89.2 (C8), 81.0 (C7), 80.8 (C16), 73.9 (C17), 73.7 (C1), 57.2 (C15), 31.3 (C11), 28.7 (C10), 28.3 (C6), 26.0 (C4), 22.5 (C12), 19.6 (C9), 17.5 (C5), 14.2 (C13) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for $[C_{16}H_{22}NaO]^+$: 253.1568, found : 253.1564 (Diff. : - 0.83 ppm) **IR**: ν 3286, 2929, 2859, 1722, 1678, 1455, 1350, 1234, 1160, 1068, 920, 808, 660.

I-204c. tert-butyldimethyl((4-(6-(prop-2-yn-1-yloxy)cyclohex-1-en-1-yl)but-3-yn-1-yl)oxy)silane



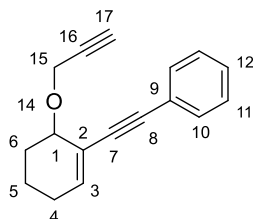
Chemical Formula: $C_{19}H_{30}O_2Si$
Molecular Weight: 318,53

Compound **I-204c** was obtained following general procedure III using compound **I-205c** (647 mg, 2.307 mmol, 1 eq.), two times propargyl bromide (0.80 mL, 7.382 mmol, 3.2 eq.), tetrabutylammonium hydrogen sulfate (143.9 mg, 0.415 mmol, 0.2 eq.), DCM (16 mL), and NaOH 50% w/w in water (8 mL). The mixture was heated for 20 hours. Work-up and purification afforded terminal alkyne **I-204c** in 61% yield (1.40 mmol, 446.2 mg).

Rf = 0.79 (pentane:AcOEt 9:1) **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 6.12 (t, J = 4.0 Hz, 1H, H3), 4.37 (dd, J = 14.9, 1.8 Hz, 1H, H15), 4.32 (dd, J = 14.9, 1.8 Hz, 1H, H15'), 4.00 (bs, 1H, H1), 3.74 (t, J = 67.2 Hz, 2H,

H10), 2.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H9), 2.40 (s, 1H, H17), 2.13 (m, 1H, H4), 2.01 (m, 1H, H4), 1.89 (m, 1H, H6), 1.67 (m, 2H, H6', H5), 1.54 (m, 1H, H5'), 0.89 (s, 9H, H13), 0.07 (s, 6H, H11) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 138.1 (C3), 122.0 (C2), 85.6 (C7), 82.1 (C8), 80.8 (C16), 74.0 (C17), 73.6 (C1), 62.3 (C10), 57.2 (C15), 28.3 (C6), 26.1 (3C, C13), 26.0 (C4), 24.0 (C9), 18.6 (C12), 17.5 (C5), -5.0 (2C, C11) HRMS: (ESI)+ Calculated for $[\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Si}]^+$: 319.2093, found : 319.2088 (Diff. : - 0.10 ppm) IR: ν 2928, 2856, 1471, 1254, 1099, 1069, 918, 836, 777, 664.

I-204d. ((6-(prop-2-yn-1-yloxy)cyclohex-1-en-1-yl)ethynyl)benzene

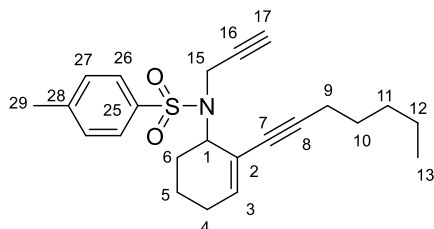


Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}$
Molecular Weight: 236,31

Compound **I-204d** was obtained following general procedure III using compound **I-205d** (388.3 mg, 1.959 mmol, 1 eq.), two times propargyl bromide (0.68 mL, 6.267 mmol, 3.2 eq.), tetrabutylammonium hydrogen sulfate (122.1 mg, 0.352 mmol, 0.2 eq.), DCM (14 mL), and NaOH 50% w/w in water (7 mL). The mixture was heated for 44 hours. Work-up and purification afforded terminal alkyne **I-204d** as a yellow oil in 76% yield (1.49 mmol, 351.5 mg).

R_f = 0.70 (pentane:AcOEt 9:1) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.45 (m, 2H, H10), 7.29 (m, 3H, H11, H12), 6.38 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H, H3), 4.45 (dd, $J = 15.9, 2.1$ Hz, 1H, H15), 4.38 (dd, $J = 15.9, 2.1$ Hz, 1H, H15'), 4.17 (bs, 1H, H1), 2.43 (s, 1H, H17), 2.24 (m, 1H, H4), 2.10 (m, 1H, H4'), 1.95 (m, 1H, H6), 1.80-1.68 (m, 2H, H6', H5), 1.61 (m, 1H, H5') ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 139.4 (C3), 131.7 (2C, C10), 128.4 (2C, C11), 128.1 (C12), 123.8 (C9), 122.9 (C2), 90.1 (C7), 88.4 (C8), 80.7 (C16), 74.2 (C17), 73.3 (C1), 57.2 (C15), 28.3 (C6), 26.2 (C4), 17.4 (5C5) HRMS: (ESI)+ Calculated for $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}]^+$: 237.1279, found : 237.1271 (Diff. : 1.13 ppm) IR: ν 3292, 2932, 2860, 1488, 1442, 1350, 1262, 1161, 1071, 959, 919, 755, 690, 633.

I-204e. N-(2-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-yl)-4-methyl-N-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide



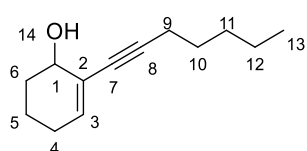
Chemical Formula: $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{S}$
Molecular Weight: 383,55

Compound **I-204e** was obtained following general procedure IX using PPh_3 (826.6 mg, 3.12 mmol, 1.2 eq.), dry THF (15 mL), DEAD (0.50 mL, 3.12 mmol, 1.2 eq.), N-(but-3-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (598.5 mg, 2.86 mmol, 1.1 eq.) and a solution of alcohol **I-205a** (500 mg,

2.6 mmol, 1 eq.) in dry THF (5 mL). Work-up and purification afforded the diyne **I-204e** quantitatively as a clear oil (3.12 mmol, 1195 mg).

Rf = 0.64 (pentane:AcOEt 9:1) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H26), 7.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H27), 6.24 (bs, 1H, H3), 4.51 (bs, 1H, H1), 4.24 (d, AX system, *J* = 18.3 Hz, 1H, H15), 3.77 (d, AX system, *J* = 18.3 Hz, 1H, H15'), 2.40 (s, 3H, H29), 2.16 (s, 1H, H17), 2.02 (m, 4H, H4, H9), 1.90 (m, 2H, H6), 1.78 (m, 1H, H5), 1.56 (m, 1H, H5'), 1.39 (m, 2H, H10), 1.29 (m, 4H, H11, H12), 0.89 (bs, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 143.0 (C28), 139.7 (C3), 138.6 (C25), 129.4 (2C, C26), 127.8 (2C, C27), 121.4 (C2), 90.5 (C8), 81.1 (C7), 78.9 (C16), 72.1 (C17), 57.7 (C1), 33.3 (C15), 31.4 (C11), 29.1 (C6), 28.6 (C10), 25.6 (C4), 22.4 (C12), 21.7 (C29), 21.0 (C5), 19.4 (C9), 14.2 (C13) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₃H₃₀NO₂S]⁺ : 384.1997, found : 384.1982 (Diff. : 2.47 ppm) **IR**: ν 3274, 2931, 2860, 1455, 1338, 1156, 1097, 1036, 878, 814, 665, 575, 547.

I-205a. 2-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-ol

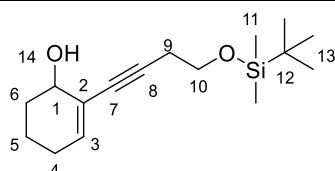


Chemical Formula: C₁₃H₂₀O
Molecular Weight: 192,30

Compound **I-205a** was obtained following general procedure V using compound **I-186a** (3567 mg, 18.75 mmol, 1 eq.), THF (150 mL), and DIBAL-H 1 M in heptane (20.62 mL, 20.62 mmol, 1.1 eq.). Work-up and purification afforded **I-205a** (3.60 g, 18.75 mmol) quantitatively as a clear oil.

Rf = 0.43 (pentane:AcOEt 9:1) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 6.11 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H, H3), 4.13 (bs, 1H, H1), 2.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H9), 2.09 (m, 2H, H4), 1.88 (m, 1H, H6), 1.72 (m, 2H, H6', H5), 1.56 (m, 3H, H5', H10), 1.35 (m, 4H, H11, H12), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 135.8 (C3), 124.8 (C2), 90.8 (C8), 79.4 (C7), 67.4 (C1), 31.4 (C11), 30.7 (C6), 28.8 (C10), 26.0 (C4), 22.4 (C12), 19.5 (C9), 18.6 (C5), 14.2 (C13) **HRMS**: FI+(eiFi) Calculated for [C₁₃H₂₀O]⁺ : 192.1514, found : 192.1521 (Diff. : 3.69 ppm) **IR**: ν 3417, 2930, 2859, 1455, 1336, 1242, 1057, 990, 913.

I-205c. 2-(4-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)but-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-ol

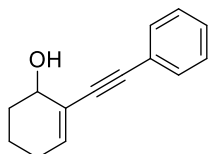


Chemical Formula: C₁₆H₂₈O₂Si
Molecular Weight: 280,48

Compound **I-205c** was obtained following general procedure V using compound **I-186c** (737.7 mg, 2.649 mmol, 1 eq.), THF (23 mL), and DIBAL-H 1 M in heptane (2.84 mL, 2.835 mmol, 1.1 eq.). Work-up and purification afforded **I-205c** as a clear oil in 87% yield (2.30 mmol, 645.5 mg).

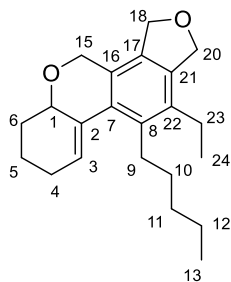
Rf = 0.42 (pentane:AcOEt 9:1) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 6.12 (s, 1H, H3), 4.12 (bs, 1H, H1), 3.74 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H10), 2.54 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H9), 2.06 (m, 3H, H4, H6), 1.88 (m, 1H, H6'), 1.67 (m, 2H, H6', H5), 1.57 (m, 1H, H5'), 0.90 (s, 9H, H13), 0.08 (s, 6H, H11) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 136.2 (C3), 124.6 (C2), 87.5 (C8), 80.5 (C7), 67.3 (C1), 62.2 (C10), 30.7 (C6), 26.1 (3C, C13), 26.0 (C4), 24.0 (C9), 19.6 (C5), -5.0 (2C, C11) **HRMS**: (ESI)+ Calculated for [C₁₆H₂₉O₂Si]⁺ : 281.1936, found : 281.1928 (Diff. : 0.99 ppm) **IR**: ν 3371, 2928, 2855, 2372, 2340, 1255, 1106, 836, 776, 668.

I-205d. 2-(phenylethynyl)cyclohex-2-en-1-ol



Compound **I-205d** was obtained following general procedure V using compound **I-186d** (565 mg, 2.879 mmol, 1 eq.), toluene (25 mL), and DIBAL-H 1 M in heptane (3.17 mL, 3.167 mmol, 1.1 eq.). Work-up and purification afforded **I-205d** in 68% yield (1.96 mmol, 385.8 mg). **Rf** = 0.48 (pentane:AcOEt 1:1) Spectra in agreement with available literature data.⁵

I-206a. 11-ethyl-10-pentyl-3,4,5a,6,7,8-hexahydro-1H-isobenzofuro[4,5-c]chromene

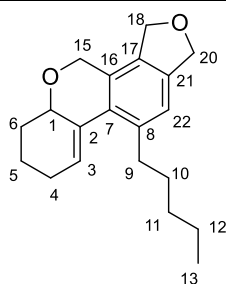


Chemical Formula: C₂₂H₃₀O₂
Molecular Weight: 326,48

See synthesis of **I-202a**.

Rf = 0.66 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 6.06 (bs, 1H, H3), 5.12 (s, 2H, H20), 5.03, 4.97 (ABq, *J* = 11.6 Hz, 2H, H18), 4.55 (s, 2H, H15), 4.13 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, H1), 2.86 (m, 1H, H9), 2.71-2.51 (m, 3H, H9', H23), 2.28 (bs, 2H, H4), 2.03 (m, 1H, H6), 1.90-1.78 (m, 2H, H6', H5), 1.67-1.52 (m, 2H, H5', H10), 1.49-1.43 (m, 1H, H10'), 1.37 (bs, 4H, H11, H12), 1.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H24), 0.92 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 136.9 (C8), 136.7 (C17), 135.4 (C22), 134.0 (C7), 133.1 (C16), 131.8 (C21), 128.1 (C3), 128.1 (C2), 73.4 (C20), 72.6 (C18), 71.8 (C1), 64.5, 32.3 (C15), 32.0 (C11), 29.5 (C10), 28.4 (C6), 26.2 (C9), 24.1 (C4), 22.6 (C23), 19.4 (C12), 15.0 (C24), 14.3 (C13) **HRMS**: (ESI)+ Calculated for [C₂₂H₃₁O₂]⁺ : 327.2324, found : 327.2329 (Diff. : - 3.17 ppm) **IR**: ν 2932, 2868, 1455, 1335, 1110, 1052, 980, 941, 811, 734.

I-206b. 10-pentyl-3,4,5a,6,7,8-hexahydro-1H-isobenzofuro[4,5-c]chromene

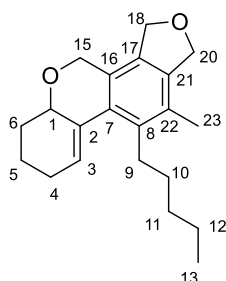


Chemical Formula: C₂₀H₂₆O₂
Molecular Weight: 298,43

See synthesis of **I-202b**.

Rf = 0.62 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7.04 (s, 1H, H22), 6.07 (s, 1H, H3), 5.08 (s, 2H, H20), 4.96 (s, 2H, H18), 4.65 (s, 2H, H15), 4.13 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H1), 2.76 (m, 2H, H9), 2.28 (bs, 2H, H4), 2.11-2.05 (m, 1H, H6), 1.88-1.77 (m, 2H, H6', H5), 1.67-1.62 (m, 3H, H5', H10), 1.37 (bs, 4H, H11, H12), 0.92 (bs, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 139.4 (C8), 137.5 (C17), 133.0 (C7), 132.1 (C2), 132.0 (C21), 129.7 (C16), 128.4 (C3), 121.1 (C22), 73.7 (C20), 72.1 (C18), 72.0 (C1), 65.3 (C15), 33.4 (C9), 32.1 (C11), 31.8 (C10), 29.8 (C6), 26.4 (C4), 22.7 (C12), 19.4 (C5), 14.3 (C13) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₀H₂₇O₂]⁺ : 299.2011, found : 299.1924 (Diff. : 2.16 ppm) **IR**: ν 2927, 2856, 1465, 1374, 1349, 1124, 1079, 1049, 901.

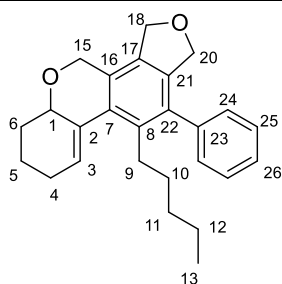
I-206c. 11-methyl-10-pentyl-3,4,5a,6,7,8-hexahydro-1H-isobenzofuro[4,5-c]chromene



Chemical Formula: C₂₁H₂₈O₂
Molecular Weight: 312,45

See synthesis of **I-202c**.

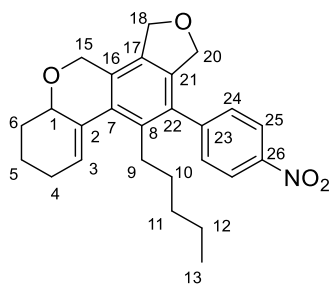
Rf = 0.60 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 6.02 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H3), 5.09 (s, 2H, H18), 5.04 (dt, *J* = 11.7, 1.8 Hz, 1H, H20), 5.00 (dt, *J* = 11.7, 1.8 Hz, 1H, H20'), 4.56 (s, 2H, H15), 4.11 (m, 1H, H1), 2.73 (m, 2H, H9), 2.28 (m, 2H, H4), 2.21 (s, 3H, H23), 2.03 (m, 1H, H6), 1.90-1.77 (m, 2H, H6', H5), 1.71-1.58 (m, 2H, H5', H10), 1.38 (m, 5H, H10', H11, H12), 0.92 (bt, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 137.5 (C17), 137.4 (C21), 134.6 (C7), 132.9 (C2), 131.3 (C16), 129.0 (C8), 128.2 (C3), 127.8 (C22), 74.0 (C18), 72.9 (C20), 71.8 (C1), 64.6 (C15), 32.2 (C11), 30.6 (C10), 29.6 (C6), 29.2 (C9), 26.3 (C4), 22.6 (C12), 19.4 (C5), 16.4 (C23), 14.3 (C13) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₁H₂₉O₂]⁺ : 313.2167, found : 313.2155 (Diff. : 2.41 ppm) **IR**: ν 2926, 2858, 1452, 1370, 1108, 1088, 1050, 907.

I-206d. 10-pentyl-11-phenyl-3,4,5a,6,7,8-hexahydro-1H-isobenzofuro[4,5-c]chromene

Chemical Formula: $C_{26}H_{30}O_2$
Molecular Weight: 374,52

See synthesis of **I-202d**.

Rf = 0.59 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7.41-7.33 (m, 3H, H26, H25), 7.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H24), 7.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H24'), 6.12 (bs, 1H, H3), 5.08, 5.02 (ABq, J = 13.4 Hz, 2H, H18), 4.79, 4.72 (ABq, J = 12.8 Hz, 2H, H20), 4.63 (s, 2H, H15), 4.21 (bt, J = 5.6 Hz, 1H, H1), 2.80 (ddd, J = 12.3, 12.3, 5.6 Hz, 1H, H9), 2.51 (ddd, J = 12.3, 12.3, 4.5 Hz, 1H, H9'), 2.28 (bt, J = 4.4 Hz, 2H, H4), 2.07 (m, 1H, H6), 1.94-1.80 (m, 2H, H6', H5), 1.68 (m, 1H, H5'), 1.29 (m, 2H, H10), 1.08 (m, 4H, H11, H12), 0.73 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 140.1 (C23), 137.3 (C16), 137.1 (C22), 135.7 (C21), 134.6 (C7), 132.8 (C2), 131.4 (C17), 129.6 (C8), 129.2 (C24), 128.7 (C24'), 128.6 (C3), 128.3 (2C, C25), 127.3 (2C, C26), 74.0 (C20), 72.8 (C18), 71.9 (C1), 64.6 (C15), 31.9 (C11), 30.8 (C10), 29.5 (C6), 29.1 (C9), 26.3 (C4), 22.1 (C12), 19.4 (C5), 14.0 (C13) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for $[C_{26}H_{31}O_2]^+$: 375.2324, found : 375.2322 (Diff. : - 1.06 ppm) **IR**: ν 2927, 2858, 1443, 1336, 1050, 9063, 729, 703.

I-206e. 11-(4-nitrophenyl)-10-pentyl-3,4,5a,6,7,8-hexahydro-1H-isobenzofuro[4,5-c]chromene

Chemical Formula: $C_{26}H_{29}NO_4$
Molecular Weight: 419,52

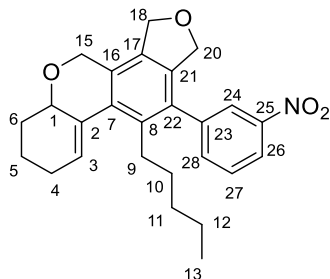
See synthesis of **I-202e**.

Rf = 0.58 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H25), 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H24), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H24'), 6.11 (bs, 1H, H3), 5.07, 5.03 (ABq, J = 13.4 Hz, 2H, H18), 4.74, 4.67 (ABq, J = 12.6 Hz, 2H, H20), 4.62 (s, 2H, H15), 4.20 (bs, 1H, H1), 2.78 (m, 1H, H9), 2.47 (m, 1H, H9'), 2.29 (bs, 2H, H4), 2.06 (m, 1H, H6), 1.91-1.82 (m, 2H, H6', H5), 1.68 (m, 1H, H5'), 1.25 (m, 2H, H10), 1.08 (m, 4H, H11, H12), 0.73 (t, J = 6.6 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 147.4 (C23), 147.3 (C26), 136.6 (C8), 136.6 (C17), 135.0 (C7), 133.3 (C22), 132.5 (C2), 132.0 (C21), 130.8 (C16), 130.4 (rotamer, C24), 129.9 (rotamer, C24'), 128.8 (C3), 124.0 (2C, C25), 73.7 (C20), 72.7 (C18), 71.9 (C1),

Experimental Data – Part I

64.5 (C15), 31.8 (C11), 30.9 (C10), 29.4 (C6), 29.1 (C9), 26.3 (C4), 22.1 (C12), 19.3 (C5), 14.0 (C13) **HRMS:** (ESI)+ Calculated for $[C_{26}H_{30}NO_4]^+$: 420.2174, found : 420.2162 (Diff. : 1.78 ppm) **IR:** ν 2928, 2856, 1598, 1519, 1455, 1345, 1107, 1080, 1052, 906, 856, 731.

I-206f. 11-(3-nitrophenyl)-10-pentyl-3,4,5a,6,7,8-hexahydro-1H-isobenzofuro[4,5-c]chromene 3f

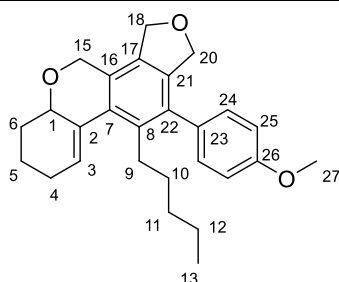


Chemical Formula: $C_{26}H_{29}NO_4$
Molecular Weight: 419,52

See synthesis of **I-202f**.

Rf = 0.64 (pentane:AcOEt 8:2) **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H26), 8.15 (s, rotamer, 0.5H, H24), 8.10 (s, rotamer, 0.5H, H24'), 7.61 (s, 1H, H27), 7.61 (bs, rotamer, 0.5H, H28), 7.55 (bs, rotamer, 0.5H, H28'), 6.12 (bs, 1H, H3), 5.07, 5.04 (ABq, J = 14.4 Hz, 2H, H18), 4.76, 4.69 (ABq, J = 13.3 Hz, 2H, H20), 4.62 (bs, 2H, H15), 4.19 (bs, 1H, H1), 2.77 (m, 1H, H9), 2.48 (m, 1H, H9'), 2.28 (bs, 2H, H4), 2.06 (m, 1H, H6), 1.91-1.82 (m, 2H, H6', H5), 1.68 (m, 1H, H5'), 1.25 (m, 2H, H10), 1.07 (m, 4H, H11, H12), 0.73 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H13) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 148.5 (C25), 141.8 (C23), 137.0 (C21), 136.9 (C8), 135.6 (rotamer, C28), 135.1 (rotamer, C28'), 133.0 (C22), 132.5 (C7), 132.0 (C2), 130.8 (C17), 129.7 (C27), 128.8 (C3), 128.8 (C16), 124.3 (rotamer, C24), 123.9 (rotamer, 0.5 C, C24'), 122.5 (C26), 73.7 (C20), 72.7 (C18), 71.9 (C1), 64.6 (C11) 31.8 (C10), 29.4 (C6), 29.1 (C9), 26.3 (C4), 22.1 (C12), 19.3 (C5), 13.9 (C13) **HRMS:** (ESI)+ Calculated for $[C_{26}H_{30}NO_4]^+$: 420.2174, found : 420.2159 (Diff. : 2.72 ppm) **IR:** ν 2927, 2856, 1530, 1457, 1348, 1078, 1052, 906, 811, 734.

I-206g. 11-(4-methoxyphenyl)-10-pentyl-3,4,5a,6,7,8-hexahydro-1H-isobenzofuro[4,5-c]chromene



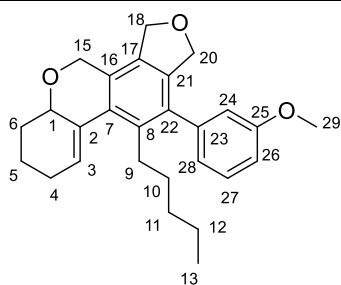
Chemical Formula: $C_{27}H_{32}O_3$
Molecular Weight: 404,55

See synthesis of **I-202g**.

Rf = 0.58 (pentane:AcOEt 8:2) **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H24), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H24'), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H23), 6.11 (bs, 1H, H3), 5.05, 5.04 (ABq, J = 13.9 Hz, 2H, H18), 4.78, 4.73 (ABq, J = 11.9 Hz, 2H, H20), 4.62 (s, 2H, H25), 4.20 (bs, 1H, H1), 3.86 (s, 3H, H27), 2.80 (ddd,

$J = 12.2, 12.2, 5.3$ Hz, 1H, H9), 2.51 (ddd, $J = 12.2, 12.2, 4.4$ Hz, 1H, H9'), 2.27 (bs, 2H, H4), 2.05 (m, 1H, H6), 1.93-1.80 (m, 2H, H6', H5), 1.68 (m, 1H, H5'), 1.29 (m, 2H, H10), 1.10 (m, 4H, H11, H12), 0.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, H13) **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)**: δ 158.8 (C26), 137.7 (C8), 137.5 (C21), 135.4 (C16), 134.6 (C7), 132.8 (C2), 132.3 (C23), 131.3 (C17), 130.3 (rotamer, C24), 129.8 (rotamer, C24'), 129.5 (C22), 128.2 (C3), 114.0 (C2, C25), 74.1 (C20), 72.8 (C18), 71.9 (C1), 64.6 (C15), 55.5 (C27), 31.9 (C11), 30.8 (C10), 29.5 (C6), 29.0 (C9), 26.3 (C4), 22.2 (C12), 19.4 (C5), 14.0 (C13) **HRMS**: (ESI)+ Calculated for $[\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{O}_3]^+$: 405.2429, found : 405.2412 (Diff. : 2.85 ppm) **IR**: ν 2928, 2857, 1609, 1513, 1459, 1296, 1244, 1174, 1051, 1033, 904, 832.

I-206h. 11-(3-methoxyphenyl)-10-pentyl-3,4,5a,6,7,8-hexahydro-1H-isobenzofuro[4,5-c]chromene

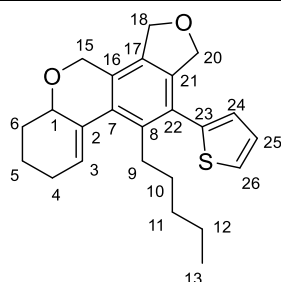


Chemical Formula: $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_3$
Molecular Weight: 404,55

See synthesis of **I-202h**.

Rf = 0.67 (pentane:AcOEt 8:2) **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)**: δ 7.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H27), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H26), 6.82 (d, rotamer, $J = 7.4$ Hz, 0.5H, H28), 6.78 (s, rotamer, 0.5H, H24), 6.76 (d, rotamer, $J = 7.4$ Hz, 0.5H, H28'), 6.72 (s, rotamer, 0.5H, H24'), 6.13 (bs, 1H, H3), 5.07, 5.03 (ABq, $J = 13.5$ Hz, 2H, H18), 4.81, 4.74 (ABq, $J = 13.7$ Hz, 2H, H20), 4.63 (bs, 2H, H15), 4.20 (bs, 1H, H1), 3.81 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, H29), 2.82 (m, 1H, H9), 2.51 (m, 1H, H9), 2.28 (bs, 2H, H4), 2.06 (m, 1H, H6), 1.91-1.81 (m, 2H, H6', H5), 1.68 (m, 1H, H5'), 1.39-1.25 (m, 2H, H10), 1.11 (m, 4H, H11, H12), 0.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, H13) **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)**: δ 159.7 (C25), 141.4 (C23), 137.2 (C8), 137.1 (C21), 135.5 (C22), 134.6 (C7), 132.8 (C2), 131.5 (C17), 129.7 (C26), 129.6 (C16), 128.3 (C3), 121.7 (rotamer, C28), 121.2 (rotamer, C28'), 114.9 (rotamer, C24), 114.3 (rotamer, C24'), 113.0 (rotamer, C27), 112.8 (rotamer, C27'), 74.0 (C20), 72.7 (C18), 71.9 (C1), 64.5 (C15), 55.4 (C29), 31.9 (C11), 31.0 (C10), 29.5 (C6), 29.1 (d, C9), 26.3 (C4), 22.1 (C12), 20.4 (C5), 14.0 (C13) **HRMS**: (ESI)+ Calculated for $[\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{O}_3]^+$: 405.2429, found : 405.2316 (Diff. : 1.87 ppm) **IR**: 2928, 2857, 1599, 1576, 1454, 1432, 1326, 1283, 1239, 1153, 1080, 1050, 905, 731.

I-206i. 10-pentyl-11-(thiophen-2-yl)-3,4,5a,6,7,8-hexahydro-1H-isobenzofuro[4,5-c]chromene

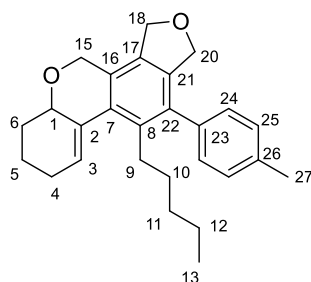


Chemical Formula: C₂₄H₂₈O₂S
Molecular Weight: 380,55

See synthesis of **I-202i**.

Rf = 0.76 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H26), 7.08 (dd, *J* = 4.8, 2.4 Hz, 1H, H25), 6.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H24), 6.13 (bs, 1H, H3), 5.07, 5.03 (ABq, *J* = 13.3 Hz, 2H, H18), 4.92, 4.84 (ABq, *J* = 13.7 Hz, 2H, H20), 4.61 (s, 2H, H25), 4.18 (bs, 1H, H1), 2.92 (ddd, *J* = 11.9, 11.9, 5.0 Hz, 1H, H9), 2.60 (ddd, *J* = 11.9, 11.9, 4.4 Hz, 1H, H9'), 2.28 (bs, 2H, H4), 2.05 (m, 1H, H6), 1.92-1.80 (m, 2H, H6', H5), 1.68 (m, 1H, H5'), 1.44 (m, 1H, H10), 1.34 (m, 1H, H10'), 1.16 (m, 4H, H11, H12), 0.79 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 140.1 (C23), 139.3 (C8), 139.2 (C17), 134.8 (C7), 132.6 (C2), 131.6 (C21), 130.7 (C16), 128.5 (C3), 127.9 (C22), 126.1 (C25), 126.9 (C24), 125.7 (C26), 74.3 (C20), 72.8 (C18), 71.9 (C1), 64.5 (C15), 32.0 (C11), 31.5 (C10), 29.5 (C6), 29.5 (C9), 26.3 (C4), 22.2 (C12), 19.3 (C15), 14.1 (C13) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₄H₂₉O₂S]⁺ : 381,1888, found : 381.1876 (Diff. : 1.40 ppm) **IR**: ν 2924, 2857, 1454, 1347, 1050, 904, 696.

I-206j. 10-pentyl-11-(p-tolyl)-3,4,5a,6,7,8-hexahydro-1H-isobenzofuro[4,5-c]chromene



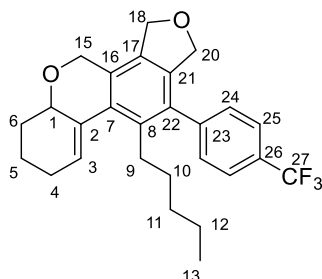
Chemical Formula: C₂₇H₃₂O₂
Molecular Weight: 388,55

See synthesis of **I-202j**.

Rf = 0.81 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7.21 (d, *J* = 6.8, 2H, H25), 7.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H24), 7.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H24'), 6.12 (bs, 1H, H3), 5.07, 5.05 (ABq, *J* = 13.2 Hz, 2H, H18), 4.78, 4.72 (ABq, *J* = 12.6 Hz, 2H, H20), 4.62 (s, 2H, H15), 4.20 (bs, 1H, H1), 2.81 (ddd, *J* = 11.8, 11.8, 4.8 Hz, 1H, H9), 2.50 (ddd, *J* = 11.8, 11.8, 4.8 Hz, 1H, H9'), 2.40 (s, 3H, H27), 2.28 (bs, 2H, H4), 2.05 (m, 1H, H6), 1.93-1.80 (m, 2H, H6', H5), 1.68 (m, 1H, H5'), 1.33-1.23 (m, 2H, H10), 1.10 (m, 4H, H11, H12), 0.73 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 137.5 (C22), 137.3 (C8), 137.0 (C23), 136.9 (C26), 135.7 (C21), 134.6 (C7), 132.9 (C2), 131.4 (C17), 129.5 (C16), 129.3 (2C, C25), 129.1-128.6 (d, 2C, C24), 128.3

(C3), 74.1 (C20), 72.8 (C18), 72.0 (C1), 64.6 (C15), 31.9 (C11), 30.9 (C10), 29.6 (C6), 29.0 (C9), 26.3 (C4), 22.1 (C12), 21.5 (C27), 19.4 (C5), 14.0 (C13) **HRMS:** (ESI)⁺ Calculated for [C₂₇H₃₃O₂]⁺ : 389.2481, found : 389.2470 (Diff. : 0.57 ppm) **IR:** ν 2924, 2858, 1453, 1376, 1080, 730.

I-206k. 10-pentyl-11-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4,5a,6,7,8-hexahydro-1H-isobenzofuro[4,5-c]chromene

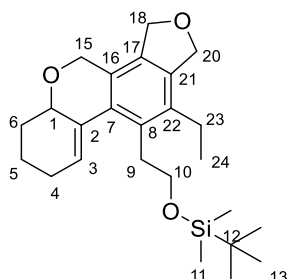


Chemical Formula: C₂₇H₂₉F₃O₂
Molecular Weight: 442,52

See synthesis of **I-202k**.

Rf = 0.90 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H25), 7.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H24), 7.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H24'), 6.12 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H, H3), 5.07, 5.03 (ABq, *J* = 13.4 Hz, 2H, H18), 4.75, 4.68 (ABq, *J* = 12.7 Hz, 2H, H20), 4.62 (s, 2H, H15), 4.20 (bs, 1H, H1), 2.77 (m, 1H, H9), 2.48 (m, 1H, H9'), 2.28 (m, 2H, H4), 2.06 (m, 1H, H6), 1.93-1.80 (m, 2H, H6', H5), 1.68 (m, 1H, H5'), 1.26 (m, 2H, H10), 1.07 (m, 4H, H11, H12), 0.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 144.0 (C23), 137.0 (C8), 136.9 (C21), 134.9 (C7), 134.2 (C22), 132.6 (C2), 131.8 (C17), 130.3 (C16), 129.8 (rotamer, C24), 129.7 (q, *J*_{CF} = 33.1 Hz, C26), 129.3 (rotamer, C24'), 128.6 (C3), 125.6 (bs, 2C, C25), 124.4 (q, *J*_{CF} = 170.2 Hz, C27), 73.8 (C20), 72.7 (C18), 71.9 (C1), 64.5 (C15), 31.8 (C11), 30.8 (C10), 29.5 (C6), 29.0 (C9), 26.3 (C4), 22.0 (C12), 19.3 (C5), 13.9 (C13) **¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃):** -62.50 (3F) **HRMS:** (ESI)⁺ Calculated for [C₂₇H₃₀F₃O₂]⁺ : 443.2198, found : 443.2189 (Diff. : 0.73 ppm) **IR:** ν 2930, 2858, 1323, 1164, 1126, 1066, 1019.

I-206l. tert-butyl(2-(11-ethyl-3,4,5a,6,7,8-hexahydro-1H-isobenzofuro[4,5-c]chromen-10-yl)ethoxy)dimethylsilane



Chemical Formula: C₂₅H₃₈O₃Si
Molecular Weight: 414,66

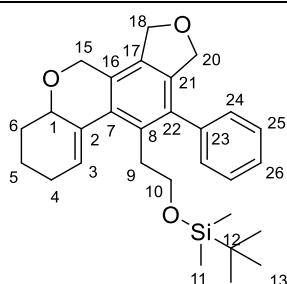
See synthesis of **I-202l**.

Rf = 0.42 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 6.13 (bs, 1H, H3), 5.11 (s, 2H, H18), 5.03, 4.98 (ABq, *J* = 11.9 Hz, 2H, H20), 5.53 (s, 2H, H15), 4.14 (bs, 1H, H1), 3.74 (ddd, *J* = 9.9, 9.9, 6.1 Hz, 1H,

Experimental Data – Part I

H10), 3.60 (ddd, $J = 9.9, 9.9, 6.1$ Hz, 1H, H10'), 3.26 (ddd, $J = 11.9, 11.9, 5.4$ Hz, 1H, H9), 3.01 (ddd, $J = 11.9, 11.9, 5.4$ Hz, 1H, H9'), 2.61 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H, H24), 2.28 (bs, 2H, H4), 2.01 (m, 1H, H6), 1.92-1.77 (m, 2H, H6', H5), 1.68 (m, 1H, H5), 1.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, H24), 0.90 (s, 9H, H13), 0.05 (s, 3H, H11), 0.04 (s, 3H, H11') **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ 136.9 (C21), 136.2 (C22), 135.8 (C8), 132.9 (C2), 132.4 (C17), 131.7 (C7), 128.5 (C16), 128.4 (C3), 73.4 (C20), 72.6 (C18), 71.8 (C1), 64.4 (C15), 64.3 (C10), 31.9 (C9), 29.4 (C6), 26.3 (C4), 26.2 (3C, C13), 24.3 (C23), 19.3 (C5), 18.6 (C12), 15.1 (C24), -5.0 (C11), -5.0 (C11') **HRMS:** (ESI)+ Calculated for $[\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{Si}]^+$: 415.2669, found : 415.2664 (Diff. : - 0.22 ppm) **IR:** ν 2929, 2856, 1471, 1253, 1081, 1005, 938, 836, 776.

I-206m. tert-butyldimethyl(2-(11-phenyl-3,4,5a,6,7,8-hexahydro-1H-isobenzofuro[4,5-c]chromen-10-yl)ethoxy)silane

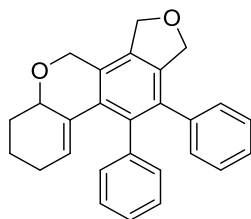


Chemical Formula: $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$
Molecular Weight: 462,71

See synthesis of I-202m.

Rf = 0.42 (pentane:AcOEt 8:2) **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):** δ 7.42 (m, 2H, H25), 7.35 (m, 1H, H26), 7.21 (m, 2H, H24), 6.22 (bs, 1H, H3), 5.07, 5.03 (ABq, $J = 12.1$ Hz, 2H, H20), 4.74 (s, 2H, H18), 4.62 (s, 2H, H15), 4.21 (bs, 1H, H1), 3.48-3.39 (m, 2H, H10), 3.15 (m, 1H, H9), 2.89 (m, 1H, H9), 2.30 (bs, 2H, H4), 2.05 (m, 1H, H6), 1.95-1.80 (m, 2H, H6', H5), 1.70 (m, 1H, H5'), 0.77 (s, 9H, H13), -0.16 (s, 6H, H11) **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ 139.8 (C23), 137.4 (C21), 136.3 (C22), 135.5 (C8), 132.5 (C2), 132.1 (C17), 132.1 (C7), 129.9 (C16), 129.1 (2C, C24), 128.9 (C3), 128.7 (2C, C25), 127.6 (C26), 74.0 (C18), 72.7 (C20), 71.9 (C1), 64.5 (C15), 63.5 (C10), 32.7 (C9), 29.4 (C6), 26.3 (C4), 26.2 (3C, C13), 19.3 (C5), 18.5 (C12), -5.2 (2C, C11) **HRMS:** (ESI)+ Calculated for $[\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{Si}]^+$: 463.2668, found : 463.2675 (Diff. : -2.57 ppm) **IR:** ν 2928, 2854, 1470, 1253, 1080, 905, 835, 776, 703, 665.

I-206n. 10,11-diphenyl-3,4,5a,6,7,8-hexahydro-1H-isobenzofuro[4,5-c]chromene

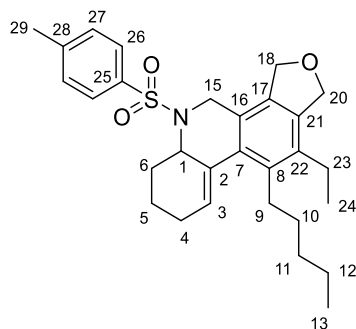


Chemical Formula: $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_2$
Molecular Weight: 380,49

See synthesis of I-202n.

Rf = 0.64 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (500 MHz, DMSO, 373 K)**: 7.14-7.08 (m, 6H, CH_{arom}), 6.95 (d, *J* = 5.2 Hz, 4H, CH_{arom}), 5.06 (m, 2H), 5.01 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.93 (dt, *J* = 12.9, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.78, 4.70 (ABq, *J* = 14.2 Hz, 2H), 4.55 (dt, *J* = 12.9, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.19 (bt, *J* = 4.8 Hz, 1H, H₁), 1.97 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.68 – 1.54 (m, 3H), 1.41 (m, 1H) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 139.3, 138.6, 136.8, 136.1, 133.7, 133.0, 131.5, 130.4, 130.2 (bs, 2C), 129.2, 128.5 (2C), 128.1, 126.9 (2C), 126.9 (2C), 125.7, 125.5, 72.3, 71.1, 70.0, 64.1, 28.9, 25.2, 18.1 (Due to strong coalescence effects, the signals could not be attributed) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₇H₂₅O₂]⁺ : 381.1855, found : 381.1841 (Diff. : 2.08 ppm) **IR**: ν 1224, 1052, 1050, 820, 757, 727, 698 .

I-206o. 11-ethyl-10-pentyl-5-tosyl-1,3,4,5,5a,6,7,8-octahydrofuro[3,4-*i*]phenanthridine

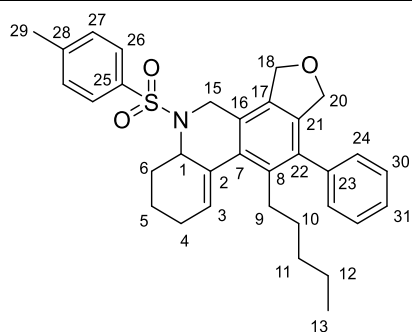


Chemical Formula: C₂₉H₃₇NO₃S
Molecular Weight: 479,68

See synthesis of **I-202a**.

Rf = 0.45 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₂₆), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₂₇), 5.80 (bs, 1H, H₃), 4.95 (m, 4H, H₁₈, H₂₀), 4.31 (bs, 1H, H₁), 4.30, 3.93 (ABq, *J* = 15.7 Hz, 2H, H₁₅), 2.76 (m, 1H, H₉), 2.38 (m, 4H, H_{9'}, H₂₃, H₆), 2.24 (m, 2H, H₄), 2.22 (s, 3H, H₂₉), 1.90 (m, 2H, H_{6'}, H₅), 1.79 (m, 1H, H_{5'}), 1.30 (m, 4H, H₁₁, H₁₂), 1.22 (m, 1H, H₁₀), 1.07 (m, 1H, H_{10'}), 1.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H₂₄), 0.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H₁₃) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 142.4 (C₂₈), 137.0 (C₈), 136.6 (C₁₇), 136.5 (C₂₅), 135.9 (C₇), 135.5 (C₂₂), 132.3 (C₁₆), 132.0 (C₂₁), 129.3 (C₃), 129.0 (2C, C₂₇), 127.5 (C₂), 127.1 (2C, C₂₆), 73.3 (C₁₈ or C₂₀), 72.8 (C₁₈ or C₂₀), 56.7 (C₁), 43.6 (C₁₅), 32.5 (C₁₁), 31.9 (C₁₀), 30.8 (C₆), 27.9 (C₉), 25.9 (C₄), 24.1 (C₂₃), 22.5 (C₁₂), 21.5 (C₂₉), 21.1 (C₅), 15.0 (C₂₄), 14.2 (C₁₃) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₉H₃₈NO₃S]⁺ : 480.2572 found : 480.2575 (Diff. : - 1.73 ppm) **IR**: ν 2927, 2856, 1448, 1343, 1161, 1090, 1056, 909, 810, 709, 664, 553.

I-206p. 10-pentyl-11-phenyl-5-tosyl-1,3,4,5,5a,6,7,8-octahydrofuro[3,4-i]phenanthridine



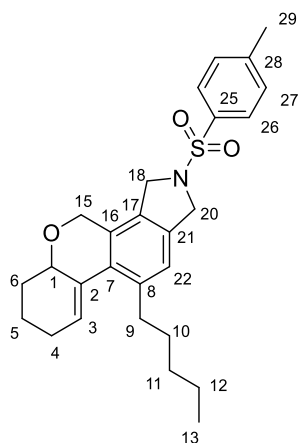
Chemical Formula: C₃₃H₃₇NO₃S

Molecular Weight: 527,72

See synthesis of **I-202p**.

Rf = 0.59 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7.34 (m, 5H, H25, H31, H26), 7.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H24), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H27), 6.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H24'), 5.87 (bs, 1H, H3), 5.06, 4.99 (ABq, *J* = 12.8 Hz, 2H, H18), 4.67, 4.52 (ABq, *J* = 12.9 Hz, 2H, H20), 4.40 (bs, 1H, H1), 4.38, 4.00 (ABq, *J* = 15.7 Hz, 2H, H15), 2.68 (m, 1H, H9), 2.37 (m, 1H, H6), 2.31 (s, 3H, H29), 2.25 (m, 2H, H4), 2.17 (m, 1H, H9'), 1.90 (m, 2H, H6', H5), 1.80 (m, 1H, H5'), 1.11-0.85 (m, 6H, H10, H11, H12), 0.76 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 142.6 (C28), 139.8 (C22), 137.3 (C17), 137.0 (C25), 136.7 (C8), 135.7 (C7), 135.6 (C23), 132.1 (C2), 131.8 (C16), 129.5 (C3), 129.1 (2C, C27), 128.3 (d, 2C, C24), 128.3 (d, 2C, C30), 127.4 (C31), 127.3 (2C, C26), 74.0 (C20), 72.9 (C17), 56.7 (C1), 43.7 (C15), 32.1 (C11), 30.9 (C10), 30.8 (C6), 28.6 (C9), 25.9 (C4), 22.1 (C12), 21.6 (C29), 21.2 (C5), 14.0 (C13) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₃₃H₃₈NO₃S]⁺: 528.2572, found: 528.2557 (Diff.: 2.28 ppm) **IR**: ν 2924, 2856, 1446, 1343, 1159, 1089, 1054, 1032, 991, 893, 811, 733, 704, 658, 627, 558.

I-206q. 10-pentyl-2-tosyl-1,2,3,4,5a,6,7,8-octahydrochromeno[3,4-e]isoindole



Chemical Formula: C₂₇H₃₃NO₃S

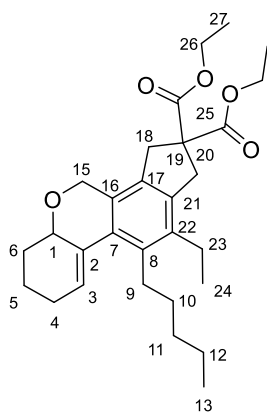
Molecular Weight: 451,63

See synthesis of **I-202q**.

Rf = 0.85 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H26), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H27), 6.96 (s, 1H, H22), 6.02 (bs, 1H, H3), 4.59 (bs, 4H, H20, H15), 4.43 (s, 2H, H18), 4.06 (bs, 1H, H1), 2.72 (m, 2H, H9), 2.40 (s, 3H, H29), 2.24 (bs, 2H, H4), 2.03 (m, 1H, H6), 1.79 (m, 2H, H6', H5),

1.56 (m, 3H, H5', H10), 1.32 (m, 4H, H11, H12), 0.85 (bs, 3H, H13) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 143.7 (C28), 139.8 (C8), 134.2 (C16), 133.8 (C25), 133.3 (C7), 131.5 (C2), 130.7 (C17), 129.8 (2C, C27), 128.8 (C21), 128.7 (C3), 127.6 (2C, C26), 122.5 (C22), 71.6 (C1), 64.7 (C15), 53.6 (C20), 51.9 (C18), 33.0 (C9), 31.8 (C11), 31.5 (10), 29.4 (C6), 26.1 (C4), 22.5 (C12), 21.5 (C29), 19.1 (C5), 14.0 (C13) HRMS: (ESI)+ Calculated for [C₂₇H₃₄NO₃S]⁺ : 452.2259, found : 452.2260 (Diff. : - 1.33 ppm) IR: ν 2924, 2856, 1345, 1162, 1096, 1064, 814, 669, 548.

I-206r. diethyl 11-ethyl-10-pentyl-3,4,5a,6,7,8-hexahydroindeno[4,5-c]chromene-2,2(1H)-dicarboxylate

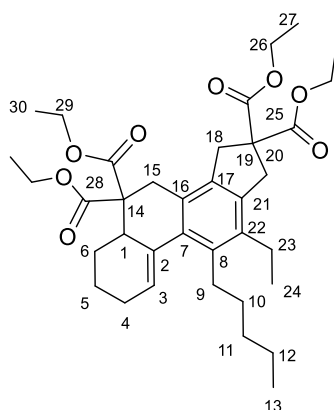


Chemical Formula: C₂₉H₄₀O₅
Molecular Weight: 468,63

See synthesis of **I-202r**.

R_f = 0.85 (pentane:AcOEt 8:2) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.00 (bs, 1H, H3), 4.65, 4.59 (ABq, *J* = 14.3 Hz, 2H, H15), 4.20 (m, 4H, H26), 4.08 (bs, 1H, H1), 3.58, 3.52 (ABq, *J* = 16.2 Hz, 2H, H18), 3.42 (s, 2H, H20), 2.78 (m, 1H, H9), 2.65 (m, 3H, H9', H23), 2.25 (bs, 2H, H4), 2.00 (m, 1H, H6), 1.88-1.76 (m, 2H, H6', H5), 1.63 (m, 2H, H5', H10), 1.37 (m, 5H, H10', H11, H12), 1.25 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H27), 1.24 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H27'), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H24), 0.91 (bs, 3H, H13) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.9 (C25), 171.9 (C25'), 137.8 (C21), 137.7 (C22), 136.2 (C8), 134.5 (C7), 133.2 (C2), 132.5 (C17), 130.1 (C16), 129.6 (C3), 71.7 (C1), 64.8 (C15), 62.0 (2C, C26), 60.3 (C19), 39.6 (C18), 38.4 (C20), 32.4 (C11), 32.0 (C10), 29.6 (C6), 28.7 (C9), 26.3 (C4), 23.7 (C23), 22.6 (C12), 19.4 (C5), 14.9 (C24), 14.3 (C13), 14.2 (2C, C27) HRMS: (ESI)+ Calculated for [C₂₉H₄₁O₅]⁺ : 469.2954, found : 469.2960 (Diff. : - 2.16 ppm) IR: ν 2929, 2869, 1731, 1446, 1365, 1249, 1187, 1159, 1097, 1065, 861, 731.

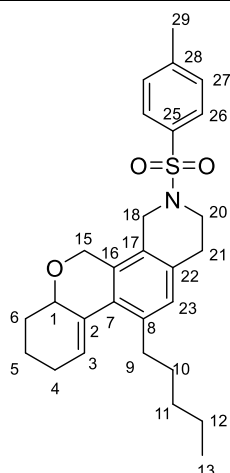
I-206s. diethyl 11-ethyl-10-pentyl-3,4,5a,6,7,8-hexahydroindeno[4,5-c]chromene-2,2(1H)-dicarboxylate



Chemical Formula: $C_{36}H_{50}O_8$
Molecular Weight: 610,79

See synthesis of **I-202s**.

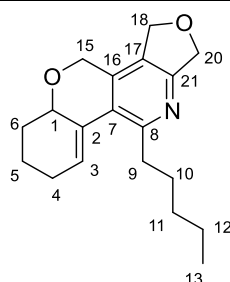
Rf = 0.59 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 5.72 (bs, 1H, H4), 4.29-4.12 (m, 6H, H26, H29), 3.91 (m, 1H, H29'), 3.79 (m, 1H, H29''), 3.60-3.43 (m, 5H, H18, H20, H1), 3.09, 2.68 (ABq, J = 13.7 Hz, 2H, H15), 2.92 (m, 1H, H9), 2.56 (m, 3H, H9', H23), 2.20 (m, 2H, H4), 1.89 (m, 1H, H5), 1.69 (m, 2H, H5', H6), 1.53 (m, 1H, H10), 1.44 (m, 1H, H6'), 132-1.25 (m, 5H, H10', H11, H12), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H27), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H30), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H24), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H30'), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 172.2 (C25), 172.1 (C25'), 171.1 (C28), 170.9 (C28'), 138.9 (C17), 137.3 (C8), 137.0 (C21), 136.2 (C22), 135.3 (C2), 134.2 (C7), 129.7 (C16), 127.4 (C3), 61.8 (C26), 61.8 (C26'), 61.5 (C29), 61.3 (C29'), 59.8 (C14), 59.7 (C19), 40.0 (C18), 39.7 (C1), 39.2 (C20), 32.4 (C11), 31.5 (C10), 31.5 (C6), 28.5 (C9), 26.2 (C4), 25.3 (C5), 23.9 (C23), 22.5 (C12), 15.0 (C24), 14.3 (C13), 14.3 (C27), 14.3 (C30), 14.2 (C30'), 13.9 (C27') **HRMS:** (ESI)⁺ Calculated for $[C_{36}H_{50}NaO_8]^+$: 633.3403, found : 633.3389 (Diff. : 1.97 ppm) **IR:** ν 2927, 2856, 1732, 1445, 1366, 1251, 1177, 1096, 1066, 860.

I-206t. 11-pentyl-3-tosyl-2,3,4,5,6a,7,8,9-octahydro-1H-chromeno[4,3-h]isoquinoline

Chemical Formula: $C_{28}H_{35}NO_3S$
Molecular Weight: 465,65

Compounds **I-206t** was obtained following the general protocol VI using triyne **I-201t** (50 mg, 0.107 mmol, 1 eq.), $[Rh(COD)Cl]_2$ (2.6 mg, 0.005 mmol, 5 mol%). Purification yielded **I-206t** as yellow oil with 22% yield (0.024 mmol, 10.9 mg).

Rf = 0.65 (pentane:AcOEt 8:2) **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H26), 7.27 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H27), 6.84 (s, 1H, H23), 5.95 (bs, 1H, H3), 4.63, 4.55 (ABq, J = 14.7 Hz, 2H, H15), 4.00 (bs, 1H, H1), 4.97 (bs, 2H, H18), 3.27 (m, 2H, H20), 2.85 (bs, 2H, H21), 2.59 (m, 2H, H9), 2.37 (s, 3H, H29), 2.20 (bs, 2H, H4), 2.00 (m, 1H, H6), 1.74 (m, 2H, H6', H5), 1.54 (m, 3H, H5', H10), 1.28 (bs, 4H, H11, H12), 0.85 (bs, 3H, H13) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)**: δ 142.7 (C28), 136.9 (C22), 132.3 (C25), 131.5 (C7), 131.2 (C16), 130.7 (C2), 130.1 (C8), 128.7 (2C, C27), 128.1 (C23), 127.0 (C3), 126.7 (2C, C26), 123.1 (C17), 70.4 (C1), 62.9 (C15), 43.3 (C18), 42.2 (C20), 31.7 (C9), 30.9 (C11), 30.4 (C10), 28.4 (C6), 28.2 (C21), 25.1 (C4), 21.5 (C12), 20.5 (C26), 18.3 (C5), 13.0 (C13) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for $[C_{28}H_{36}NO_3S]^+$: 466.2416, found : 466.2392 (Diff. : 3.99 ppm) **IR**: ν 2927, 2857, 1461, 1347, 1070, 1093, 548.

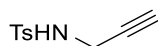
I-206u. 10-pentyl-3,4,5a,6,7,8-hexahydro-1H-chromeno[3,4-d]furo[3,4-b]pyridine

Chemical Formula: $C_{19}H_{25}NO_2$
Molecular Weight: 299,41

Compounds **I-206u** was obtained following the general protocol VI using triyne **I-201u** (50 mg, 0.167 mmol, 1 eq.), $[Rh(CO)_2Cl]_2$ (6.5 mg, 0.017 mmol, 10 mol%). Purification yielded **I-206u** as yellow oil with 20% (0.033 mmol, 10.0 mg).

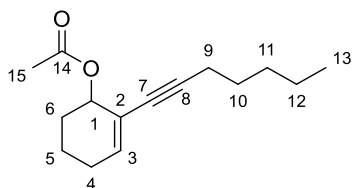
Rf = 0.71 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 6.20 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H3), 5.01 (bs, 4H, H18, H20), 4.67 (s, 2H, H15), 4.09 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H1), 8.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H9), 2.20 (m, 2H, H4), 2.10 (m, 1H, H6), 1.78 (m, 2H, H6', H5), 1.64 (m, 2H, H5', H10), 1.34 (m, 5H, H10', H11, H12), 0.91 (m, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 159.0 (C8), 157.2 (C21), 138.0 (C16), 130.3 (C2), 129.4 (C3), 127.4 (C7), 124.2 (C17), 72.9 (C18), 71.8 (C1), 70.8 (C20), 65.0 (C15), 35.8 (C9), 32.0 (C11), 30.0 (C10), 29.6 (C6), 26.2 (C4), 22.6 (C12), 19.0 (C5), 14.1 (C13) **HRMS**: (ESI)+ Calculated for [C₂₂H₃₁O₂]⁺ : 327.2324, found : 327.2329 (Diff. : - 3.17 ppm) **IR**: ν 2932, 2868, 1455, 1335, 1110, 1052, 980, 941, 811, 734.

I-207. N,N-tosylpropargylamine



To a stirred solution of propargylamine (0.58 mL, 8.987 mmol, 1 eq.uiv) in DCM (22.4 mL) at 0 °C was added NEt₃ (3.00 mL, 21.57 mmol, 2.4 eq.) and tosyl chloride (1.75 g, 8.897 mmol, 1 eq.). The mixture was stirred at room temperature for 3 days then diluted with Et₂O, washes with HCl 1 M, sat NaHCO₃ and brine. The crude was dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*, affording a crystalline white solid in 95 % yield. Spectroscopic data for this intermediate match with those reported in the literature.⁶

I-208a. 2-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-yl acetate



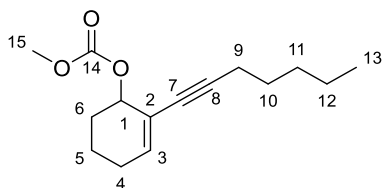
Chemical Formula: C₁₅H₂₂O₂
Molecular Weight: 234,34

To a solution of **205a** (1818 mg, 9.454 mmol, 1 eq.) and DMAP (117.1 mg, 0.945 mmol, 0.1 eq.) in dry DCM (18.2 mL) at 0 °C in a dry flask, was added freshly distilled Et₃N (9.09 mL, 65.4 mmol, 6.92 eq.) and acetic anhydride (1.33 mL, 14.18 mmol, 1.5 eq.). The mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 22 h. After this time, 1.5 eq. of acetic anhydride was added, and the mixture was stirred for 5 additional hours. The mixture was poured on water, extracted 3 times with Et₂O and the organics were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by silica flash chromatography (pentane:AcOEt 95:5 to 9:1) to afford acetate **I-208a** as a clear oil in 76% yield (7.18 mmol, 1680 mg).

Rf = 0.81 (pentane:AcOEt 95:5) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 6.24 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H, H3), 5.34 (bs, 1H, H1), 2.26 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H9), 2.16 (m, 1H, H4), 2.09 (s, 3H, H15), 2.06 (m, 1H, H4'), 1.79 (m, 2H, H6), 1.63 (m, 2H, H5), 1.50 (m, 2H, H10), 1.33 (m, 4H, H11, H12), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H13) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 170.7 (C14), 138.1 (C3), 120.9 (C2), 89.5 (C8), 79.4 (C7), 69.3 (C1), 31.2 (C11), 28.7 (C10),

28.6 (C6), 25.7 (C4), 22.4 (C12), 21.5 (C15), 19.4 (C9), 18.1 (C5), 14.2 (C13) **HRMS:** (ESI)+ Calculated for $[C_{15}H_{23}O_2]^+$: 235.1698, found : 235.1689 (Diff. : 0.21 ppm) **IR:** ν 2931, 1731, 1557, 1506, 1236, 668.

I-208b. 2-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-yl methyl carbonate

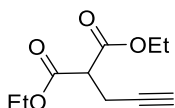


Chemical Formula: $C_{15}H_{22}O_3$
Molecular Weight: 250,34

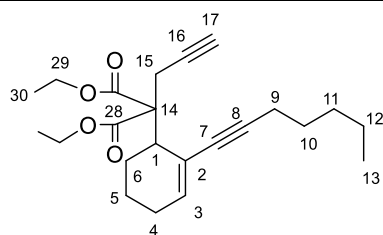
To a solution of **I-205a** (100 mg, 0.52 mmol, 1 eq.) and pyridine (0.25 mL, 3.12 mmol, 6 eq.) in dry DCM (1.53 mL) at 0 °C was added methyl chloroformate (0.10 mL, 1.3 mmol, 2.5 eq.) dropwise. The mixture was stirred at 0 °C for 4 h before being quenched with saturated $NaHCO_3$ and extracted 3 times with DCM, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica flash chromatography (pentane:AcOEt 95:5) afforded **I-208b** as a white solid in 91% yield (118.9 mg, 0.475 mmol).

Rf = 0.76 (pentane:AcOEt 9:1) **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 6.24 (t, J = 3.6 Hz, 1H, H3), 5.17 (bs, 1H, H1), 3.79 (s, 3H, H15), 2.26 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H9), 2.20 (m, 1H, H4), 2.05 (m, 1H, H4'), 1.86 (m, 2H, H6), 1.63 (m, 2H, H5), 1.50 (m, 2H, H10), 1.33 (m, 4H, H11, H12), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H13) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 155.5 (C14), 138.2 (C3), 120.1 (C2), 89.5 (C8), 79.1 (C7), 73.1 (C1), 54.6 (C15), 31.0 (C11), 28.4 (C10), 28.3 (C6), 25.5 (C4), 22.2 (C12), 19.3 (C9), 17.6 (C5), 14.0 (C13) **HRMS:** (ESI)+ Calculated for $[C_{15}H_{23}O_2]^+$: 235.1698, found : 235.1689 (Diff. : 0.21 ppm) **IR:** ν 2931, 1731, 1557, 1506, 1236, 668.

I-209. diethyl 2-(prop-2-yn-1-yl)malonate



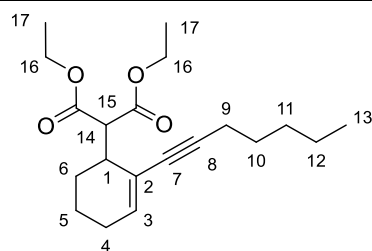
To a suspension of K_2CO_3 (5.177 g, 37.48 mmol, 3 eq.) in acetone (63 mL) were added diethyl malonate (1.90 mL, 12.59 mmol, 1 eq.) and propargyl bromide 80% in toluene (1.35 mL, 12.59 mmol, 1 eq.). The mixture was stirred at room temperature for one day. It was then washed with water and extracted twice with Et_2O , dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Silica flash chromatography afforded **I-209** as a clear oil with 47% yield in 75% purity (leftover malonate polluted the compound) (1.17 g, 5.91 mmol). Spectroscopic data for this intermediate match with those reported in the literature.⁷

I-210. diethyl 2-(2-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-yl)-2-(prop-2-yn-1-yl)malonate

Chemical Formula: $C_{23}H_{32}O_4$
Molecular Weight: 372,51

To a suspension of NaH 60% in mineral oil (9.6 mg, 0.200 mmol, 2 eq.) in dry THF (0.5 mL) at 0 °C under argon was added a solution of propargyl malonate **I-209** (39.6 mg, 0.200 mmol, 2 eq.) in dry THF (0.5 mL). The mixture was stirred for 30 min then it was added dropwise to a solution of **I-208b** (25 mg, 0.100 mmol, 1 eq.) and $Pd(PPh_3)_4$ in dry THF (0.5 mL) under argon. The mixture was stirred for 4.5 h at room temperature, then 2 h at 70 °C. The mixture was quenched with water and extracted 3 times with DCM, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica flash chromatography (pentane:AcOEt 10:0 to 9:1) afforded **I-210** in 54% yield (19.3 mg, 0.054 mmol).

Rf = 0.58 (pentane:AcOEt 95:5) **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 6.17 (bs, 1H, H3), 4.22 (m, 5H, H29), 3.31 (m, 1H, H1), 3.12 (dd, J = 17.3, 2.3 Hz, 1H, H15), 2.97 (dd, J = 17.3, 2.3 Hz, 1H, H15'), 2.21 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H9), 2.06 (m, 2H, H4), 2.00 (t, J = 2.3 Hz, 1H, H17), 1.79 (m, 4H, H6, H5), 1.49 (m, 2H, H10), 1.33 (m, 4H, H11, H12), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 6H, H27), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H13) **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)**: δ 169.8 (C28), 169.3 (C28), 138.6 (C3), 121.1 (C2), 90.2 (C8), 81.5 (C7), 81.1 (C16), 70.2 (C17), 61.4 (C29), 61.4 (C29), 60.1 (C14), 41.9 (C1), 31.2 (C11), 28.3 (C10), 25.7 (C4), 25.4 (C6), 23.3 (C15), 22.2 (C12), 21.7 (C5), 19.5 (C9), 14.1 (C30), 14.0 (C30), 13.9 (C13).

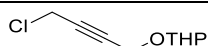
I-211. diethyl 2-(2-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-yl)malonate

Chemical Formula: $C_{20}H_{30}O_4$
Molecular Weight: 334,46

To a suspension of NaH (61.4 mg, 1.280 mmol, 2 eq.) in dry THF (3.2 mL, 0.2 M) at 0 °C under argon was added diethyl malonate (0.19 mL, 1.280 mmol, 2 eq.). The mixture was stirred for 30 min then it was added dropwise to a solution of compound **I-208a** (15 mg, 0.640 mmol, 1 eq.) and $Pd(PPh_3)_4$ (74 mg, 0.064 mmol, 10 mol%) under argon. The mixture was stirred for 2 h at 70 °C. The mixture was cooled to 0 °C quenched with water and extracted 3 times with Et_2O . Organics were dried over $MgSO_4$, concentrated *in vacuo*, and the crude was purified by silica flash chromatography (pentane: Et_2O 95:5) to afford compound **I-211** as a clear oil in 74% yield (0.47 mmol, 158.2 mg).

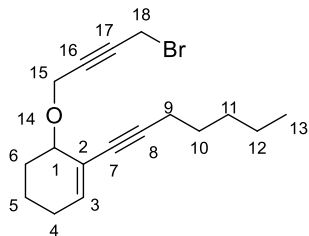
Rf = 0.51 (pentane:AcOEt 95:5) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 6.12 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₃), 4.20 (m, 4H, H₁₆), 3.97 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H₁₄), 2.90 (m, 1H, H₁), 2.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₉), 2.08 (m, 2H, H₄), 1.75 (m, 3H, H₆, H₅), 1.51 (m, 3H, H_{5'}, H₁₀), 1.34 (m, 4H, H₁₁, H₁₂), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H₁₇), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_{17'}), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H₁₃) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 169.5 (C₁₅), 168.6 (C_{15'}), 136.0 (C₃), 122.3 (C₂), 90.4 (C₈), 80.2 (C₇), 61.5 (C₁₆), 61.1 (C₁₆), 54.5 (C₁₄), 38.5 (C₁), 31.4 (C₁₁), 28.7 (C₁₀), 25.8 (C₄), 24.9 (C₆), 22.4 (C₁₂), 21.1 (C₅), 19.5 (C₉), 14.3 (C₁₇), 14.3 (C₁₇), 14.2 (C₁₃) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₀H₃₁O₄]⁺ : 335.2222, found : 335.2214 (Diff. : 1.12 ppm) **IR**: ν 2932, 2860, 1731, 1458, 1369, 1338, 1252, 1175, 1140, 1030.

I-212. 2-((4-chlorobut-2-yn-1-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran



To a solution of 4-chlorobut-2-yn-1-ol (0.85 mL, 9.566 mmol, 1 eq.) in DCM (25 mL) was added dihydropyran (1.35 mL, 14.35 mmol, 1.5 eq.) and PPTS (240.4 mg, 0.957 mmol, 0.1 eq.). The mixture was stirred at room temperature for 4h, then washed with brine and extracted 3 times with DCM. The organics were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica flash chromatography (pentane:AcOEt 9:1) afforded **I-212** as a clear oil in 93 % yield (8.90 mmol, 1678 mg). Spectroscopic data for this intermediate match with those reported in the literature.⁸

I-213a. 6-((4-bromobut-2-yn-1-yl)oxy)-1-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-1-ene



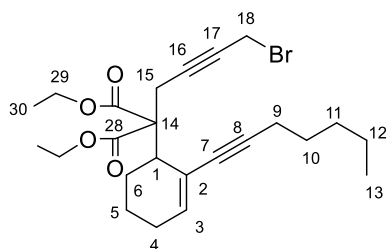
Chemical Formula: C₁₇H₂₃BrO
Molecular Weight: 323,27

Propargyl bromide **I-213a** was obtained following general procedure VII using propargyl alcohol **I-203a** (770 mg, 2.957 mmol, 1 eq.), PPh₃ (949.8 mg, 3.549 mmol, 1.2 eq.) and CBr₄ (1176 mg, 3.549 mmol, 1.2 eq.) in dry DCM (17.4 mL). Work-up and purification (pentane:AcOEt 95:5) afforded the propargyl bromide **I-213a** as a clear oil in 74% yield (2.19 mmol, 705.3 mg).

Rf = 0.73 (pentane:AcOEt 95:5) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 6.17 (bs, 1H, H₃), 4.40 (s, 2H, H₁₅), 3.96 (s, 2H, H₁₈), 3.96 (bs, 1H, H₁), 2.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₉), 2.14 (m, 1H, H₄), 2.01 (m, 1H, H_{4'}), 1.88 (m, 1H, H₆), 1.72-1.64 (m, 2H, H_{6'}, H₅), 1.54 (m, 3H, H_{5'}, H₁₀), 1.35 (m, 4H, H₁₁, H₁₂), 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₁₃) **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 137.6 (C₃), 122.1 (C₂), 89.2 (C₈), 84.1 (C₁₇), 81.0 (C₁₆), 80.9 (C₇), 73.9 (C₁), 57.5 (C₁₅), 31.3 (C₁₁), 28.8 (C₁₀), 28.3 (C₆), 26.0 (C₄), 22.5 (C₁₂), 19.6 (C₉), 17.5 (C₅), 14.7 (C₁₈), 14.2 (C₁₃) **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₁₇H₂₃BrNaO]⁺ : 345.0830, found : 345.0828 (Diff. :

- 0.92 ppm) IR: ν 3392, 2931, 2860, 1716, 1673, 1521, 1506, 1456, 1456, 1339, 1210, 1143, 1073, 731, 614.

I-213f. diethyl 2-(4-bromobut-2-yn-1-yl)-2-(2-(hept-1-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-yl)malonate

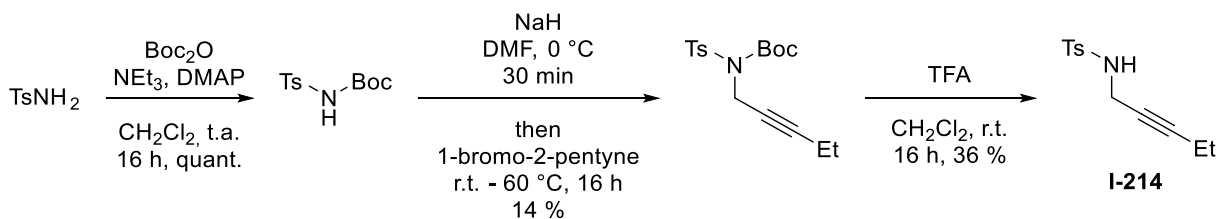


Chemical Formula: $C_{24}H_{33}BrO_4$
Molecular Weight: 465,43

Compound **I-213f** was prepared following general procedure VII using propargyl alcohol **I-203f** (291.9 mg, 0.725 mmol, 1 eq.), PPh_3 (232.9 mg, 0.870 mmol, 1.2 eq.) and CBr_4 (288.6 mg, 0.870 mmol, 1.2 eq.) in dry DCM (17.4 mL). Work-up and purification (pentane:AcOEt 9:1) afforded the propargyl bromide **I-213f** as a clear oil in 55% yield (0.40 mmol, 185.0 mg).

Rf = 0.56 (pentane:AcOEt 9:1) 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.19 (bs, 1H, H3), 4.23 (m, 4H, H29), 3.91 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H, H18), 3.32 (m, 1H, H1), 3.16 (dt, $J = 17.3, 2.0$ Hz, 1H, H15), 3.03 (dt, $J = 17.3, 2.0$ Hz, 1H, H15'), 2.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H9), 2.08 (m, 2H, H4), 1.80 (m, 3H, H6, H5), 1.52 (m, 3H, H5', H10), 1.32 (m, 4H, H11, H12), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, H30), 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H13) ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 170.0 (C28), 169.5 (C28'), 138.9 (C3), 121.2 (C2), 90.4 (C8), 85.7 (C17), 81.3 (C7), 76.9 (C16), 61.7 (C29), 61.7 (C29'), 60.5 (C15), 42.0 (C1), 31.4 (C11), 28.5 (C10), 26.0 (C4), 25.6 (C6), 23.6 (C15), 22.5 (C12), 22.0 (C5), 19.7 (C9), 16.0 (C18), 14.2 (C13), 14.2 (2C, C30) HRMS: (ESI)+ Calculated for $[C_{24}H_{34}BrO_4]^+$: 465.1640, found : 465.1623 (Diff. : 2.10 ppm) IR: ν 2955, 2932, 2860, 1731, 1445, 1298, 1255, 1197, 1095, 1040.

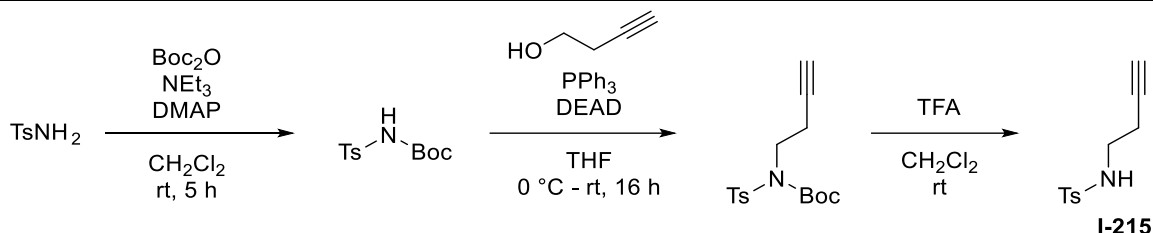
I-214. 4-methyl-N-(pent-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide



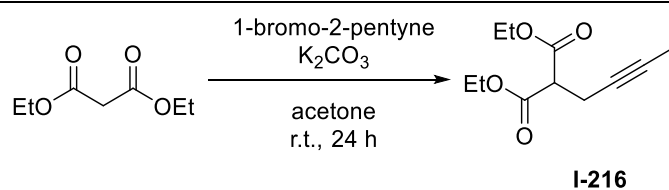
To a solution of N-tosylamine (400 mg, 2.336 mmol, 1 eq.) in dry DCM (7 mL) under argon was added Boc_2O (572 mg, 2.570 mmol, 1.1 eq.), freshly distilled Et_3N (0.325 mL, 2.336 mmol, 1 eq.), and DMAP (57 mg, 9.467 mmol, 0.2 eq.). The mixture was stirred at room temperature for 5 hours, then quenched with water, extracted 3 times with AcOEt, washed with brine and dried over $MgSO_4$ then concentrated *in vacuo*. A solution of this crude (633 mg, 1 eq.) in dry DMF (1.9 mL) was added to a suspension of NaH 60 % in mineral oil (101.2 mg, 2.549 mmol, 1.2 eq.) in dry DMF (2.9 mL) under argon at 0 °C. The

mixture was stirred at 0 °C for 30 min, then allowed to reach room temperature and stirred overnight. It was quenched with water and extracted twice with DCM, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The intermediate was obtained in a mixture with 14% yield over two steps (96.9 mg, 0.287 mmol). Spectroscopic data for this intermediate match with those reported in the literature.⁹ This mixture was dissolved in DCM (1 mL) and TFA (0.21 mL, 2.872 mmol, 10 eq.) was added. The mixture was stirred at room temperature overnight, then quenched with saturated NaHCO₃, extracted with DCM and concentrated *in vacuo*. Purification by silica flash chromatography afforded **I-214** in 36% yield (24 mg, 0.104 mmol).⁹

I-215. Synthesis of N-(but-3-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide



To a solution of N-tosylamine (1.00 g, 5.841 mmol, 1 eq.) in dry DCM (17.5 mL) under argon was added Boc₂O (1.43 g, 6.425 mmol, 1.1 eq.), freshly distilled Et₃N (0.81 mL, 5.841 mmol, 1 eq.), and DMAP (142 mg, 1.168 mmol, 0.2 eq.). The mixture was stirred at room temperature for 5 hours, then quenched with water, extracted 3 times with AcOEt, washed with brine and dried over MgSO₄ then concentrated *in vacuo*. PPh₃ (1.86 g, 7.005 mmol, 1.2 eq.) was dissolved in dry THF (30 mL) at 0 °C and DEAD (1.13 mL, 7.005 mmol, 1.2 eq.) was added. The mixture was allowed to stir at 0 °C for 10 min before a solution of the crude (1.584 g, 5.833 mmol, 1 eq.) and 3-butyn-1-ol (0.55 mL, 7.297 mmol) in dry THF (10 mL) was added. The mixture was allowed to slowly reach room temperature and stirred overnight. The crude was filtered on celite with DCM and concentrated *in vacuo*. The crude (1.227 g, 3.794 mmol, 1 eq.) was dissolved in DCM and trifluoroacetic acid (5.6 mL, 75.88 mmol, 20 eq.) was added. The mixture was stirred at room temperature until completion, then quenched with sat. aqueous NaHCO₃, extracted twice with DCM, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica flash chromatography (pentane:AcOEt 8:2) afforded the desired compound **I-215** as a clear oil in 56% yield over 3 steps. Spectroscopic data was consistent with the literature.¹⁰

I-216. Synthesis of 2-(pent-2-yn-1-yl)malonate

To a suspension of K_2CO_3 (862 mg, 6.24 mmol, 3 eq.) in acetone (10.5 mL) were added diethyl malonate (0.47 mL, 3.122 mmol, 1.5 eq.) and 1-bromo-2-pentyne (0.22 mL, 2.081 mmol, 1 eq.). The mixture was stirred at room temperature for 24 h, then washed with water and extracted 3 times with Et_2O . Organics were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The crude was purified using silica flash chromatography (pentane:AcOEt 95:5) to afford compound **I-216** as a clear oil in 57% yield. Spectroscopic data was consistent with the literature.¹¹

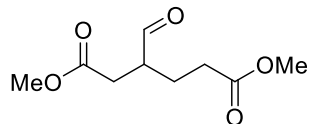
Bibliography

- 1 M. Charpenay, A. Boudhar, A. Siby, S. Schigand, G. Blond, J. Suffert, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3151.
- 2 H. Lechuga-Eduardo, M. Romero-Ortega, H. F. Olivo, *European J. Org. Chem.* **2016**, 2016, 51.
- 3 T. Yao, X. Zhang, R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11164.
- 4 H. Liu, P. Yan, Y. Li, J. Liu, Q. Sun, X. Wang, C. Wang, *Monatshefte für Chemie - Chem. Mon.* **2012**, 143, 1055.
- 5 C. Praveen, P. Kiruthiga, P. T. Perumal, *Synlett* **2009**, 1990.
- 6 N. Jeong, D. H. Kim, J. H. Choi, *Chem. Commun. (Camb)*. **2004**, 2, 1134.
- 7 J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, A. K. Mishra, *Chem. Lett.* **2010**, 39, 280.
- 8 B. M. Trost, M. T. Rudd, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4763.
- 9 B. M. Trost, C. A. Kalnmals, *Org. Lett.* **2017**, 19, 2346.
- 10 Y. Yin, W. Ma, Z. Chai, G. Zhao, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5731.
- 11 K. Sugino, H. Yoshimura, T. Nishikawa, M. Isobe, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2008**, 72, 2092.

EXPERIMENTAL DATA – PART II

II.1 - Compounds

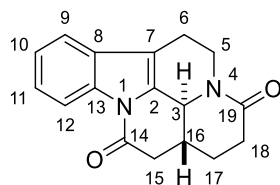
II-133. dimethyl 3-formylhexanedioate



Chemical Formula: C₉H₁₄O₅
Molecular Weight: 202,21

Aldehyde **II-133** was synthesised using a described procedure. Spectroscopic data matches with those reported in the literature.¹

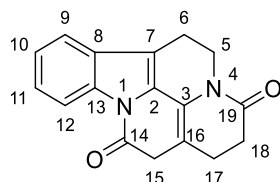
II-135. (41R,13aR)-1,2,5,6,13,13a-hexahydro-3H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridine-3,12(41H)-dione



Chemical Formula: C₁₇H₁₆N₂O₂
Molecular Weight: 280,33

Diamide **II-135** was synthesised using a described procedure. Spectroscopic data matches with those described in the literature.¹

II-139. 1,2,6,13-tetrahydro-3H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridine-3,12(5H)-dione



Chemical Formula: C₁₇H₁₄N₂O₂
Molecular Weight: 278,31

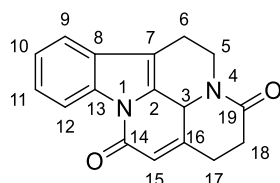
Diamide **II-135** (20 mg, 0.071 mmol, 1 eq) was dissolved in MeOH (3 mL) and *m*-CPBA was added (105.5 mg, 0.471 mmol, 6.6 eq). The mixture was stirred at room temperature overnight, then an additional 3.3 eq of *m*-CPBA was added. The mixture was stirred for another 7 hours before an additional 3.3 eq of *m*-CPBA was added. The mixture was then stirred for 48 hours, before being quenched with saturated NaHCO₃ and extracted two times with DCM, then dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. This crude was dissolved in DCM (2 mL) and TFA was added (0.5 mL). The mixture was stirred for 1 h, then quenched with saturated NaHCO₃ and extracted two times with DCM, then dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. Purification by silica flash chromatography (AcOEt/MeOH 10/1 to 9/1) afforded enamide **II-139** as a yellow oil in 65% yield (12.91 mg, 0.046 mmol).

R_f = 0.52 (AcOEt/MeOH 9/1) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H12), 7.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H9), 7.38 (td, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H, H11), 7.33 (td, *J* = 7.6, 7.2 Hz, 1H, H10), 4.08 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H5),

Experimental data – Part II

2.94 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, H6), 3.50 (s, 2H, H15), 2.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H18), 2.49 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H17)
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 167.9 (C14), 165.4 (C19), 135.1 (C13), 129.2 (C8), 128.3 (C2), 125.5 (C11), 124.6 (C10), 123.1 (C3), 118.9 (C9), 116.2 (C12), 112.0 (C7), 106.9 (C16), 39.0 (C5), 38.2 (C15), 31.4 (C18), 23.4 (C17), 20.2 (C6) **HRMS:** (ESI)+ Calculated for $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2]^+$: 279.11, found : 279.1128 (Diff. : -0.06 ppm).

II-140. 1,2,5,6-tetrahydro-3H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridine-3,12(41H)-dione

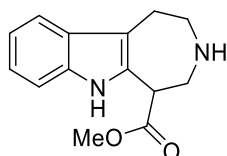


Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$
Exact Mass: 278,11

II-149 (49.3 mg, 0.113 mmol, 1 eq) was dissolved in CDCl_3 (4.2 mL). The mixture was cooled to 0°C then H_2O_2 30% in water (85 μL , 2.55 mmol, 22.5 eq) was added dropwise, and the mixture was stirred for 1.5 hours. After this time, the stirring was stopped, and the mixture was allowed to settle. With a syringe, the organic bottom layer was taken and dried over Na_2SO_4 in an Erlenmeyer that had previously been cooled in ice, then concentrated in vacuo with a room temperature bath. ^1H NMR of the crude showed full conversion into **II-140**, which gradually degrades to **II-139**.

Rf = / compound unstable on silica. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, H12), 7.48 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, H9), 7.38 (ddd, $J = 7.5, 6.4, 1.2$ Hz, 1H, H10 or H11), 7.32 (ddd, $J = 7.5, 6.4, 1.0$ Hz, 1H, H10 or H11), 6.10 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, H15), 5.31 (bs, 1H, H3), 5.11 (ddd, $J = 13.5, 6.3, 1.2$ Hz, 1H, H5), 3.23 (ddd, $J = 13.5, 11.2, 5.4$ Hz, 1H, H5'), 2.74 (m, 5H, H6, H17, H18), 2.47 (ddd, $J = 16.6, 13.2, 5.5$ Hz, 1H, H6' or H17' or H18') ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : spectra could not be measured due to instability.

II-141. methyl 1,2,3,4,5,6-hexahydroazepino[4,5-b]indole-5-carboxylate

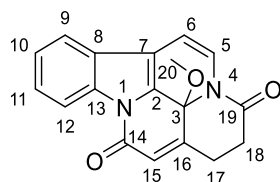


Chemical Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$
Molecular Weight: 244,29

II-195 (575 mg, 2.243 mmol, 1 eq) was dissolved in AcOH (5.26 mL) and NaBH_3CN (423 mg, 6.73 mmol, 3 eq) was slowly added over 1.5 h. The mixture was poured in 18 mL of an iced solution of ammonium hydroxide and extracted with DCM. The crude was purified on column DCM/MeOH (95:5) affording 79% of **II-141** (460 mg, 1.781 mmol).

Spectroscopic data match with those reported in the literature.²

II-144. 41-methoxy-1,2-dihydro-3H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridine-3,12(41H)-dione

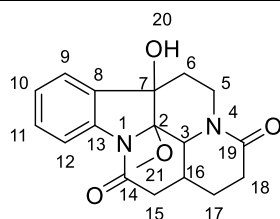


Chemical Formula: C₁₈H₁₄N₂O₃
Exact Mass: 306,10

To a solution of **II-135** (50 mg, 0.178 mmol, 1 eq) in anhydrous MeOH (5.05 mL) under argon at 0 °C was added dropwise a solution of NBS (34.9 mg, 0.196 mmol, 1.1 eq) in dry THF (1.78 mL). The mixture was allowed to slowly reach room temperature and stirred for 23 hours. MeOH was evaporated in vacuo and the mixture was quenched with NaHCO₃ and extracted 3 times with DCM. The organics were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. Purification by silica flash chromatography (AcOEt:MeOH 10:0 to 9:1) afforded **II-144** as a yellowish foam in 18% yield (10 mg, 0.032 mmol).

Rf = 0.25 (AcOEt) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.82 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H5), 8.66 (d, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H, H12), 8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H9), 7.97 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H6), 7.73 – 7.66 (m, 1H, H11), 7.52 (td, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H, H10), 6.81 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H15), 3.71 (s, 3H, H20), 3.44 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 2H, H17), 2.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H18). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 172.7 (C19), 159.6 (C14), 152.0 (C16), 145.2 (C5), 139.3 (C13), 136.3 (C3), 130.9 (C11), 130.5 (C7), 126.0 (C15), 125.5 (C10), 124.6 (C8), 122.7 (C9), 117.3 (C12), 116.5 (C6), 51.9 (C20), 33.2 (C18), 25.6 (C17). C2 not visible.

II-145. (13aR)-6a-hydroxy-6a1-methoxy-1,2,5,6,6a,6a1,13,13a-octahydro-3H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridine-3,12(41H)-dione



Chemical Formula: C₁₈H₂₀N₂O₄
Exact Mass: 328,14

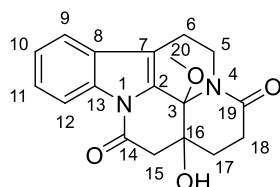
Diamide **II-135** (40 mg, 0.143 mmol, 1 eq) was dissolved in MeOH (8 mL) and *m*-CPBA was added (191.9 mg, 0.856 mmol, 6 eq). The mixture was stirred at room temperature for 7 hours before concentrated, dissolved in DCM, quenched with saturated NaHCO₃ and extracted two times with DCM. The organics were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. Purification by silica flash chromatography (AcOEt:MeOH 10:0 to 93:7) afforded enamide **II-145** as a yellow oil in 56% yield (26.3 mg, 0.080 mmol) and **II-146** as a yellow oil in 15% yield (7.2 mg, 0.022 mmol).

Rf = 0.11 (AcOEt:MeOH 98:2) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.17 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H, H12), 7.45 – 7.28 (m, 2H, H9, H11), 7.17 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H10), 4.41 (dt, *J* = 13.6, 3.4 Hz, 1H, H5), 3.63 (d, *J* =

Experimental data – Part II

9.7 Hz, 1H, H3), 3.32 – 3.28 (m, 1H, H20), 3.11 (t, $J = 13.6$ Hz, 1H, H5'), 3.05 (s, 3H, H21), 2.69 – 2.47 (m, 4H, H15, H18), 2.26 – 1.94 (m, 3H, H6, H16, H17), 1.77 – 1.64 (m, 1H, H17'), 1.41 (td, $J = 13.9, 3.4$ Hz, 1H, H6') ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 171.68 (C14), 169.59 (C19), 139.22 (C13), 134.59 (C8), 129.89 (C12), 125.31 (C9), 121.74 (C10), 115.56 (C11), 93.26 (C2), 75.56 (C7), 62.67 (C3), 51.79 (C21), 39.18 (C16), 37.05 (C15), 35.79 (C6), 34.07 (C5), 30.72 (C18), 25.74 (C17).

II-146. 13a-hydroxy-41-methoxy-1,2,5,6,13,13a-hexahydro-3H-indolo[3,2,1-ij][1,5]naphthyridine-3,12(41H)-dione

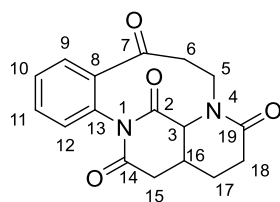


Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$
Exact Mass: 326,13

See synthesis of II-145.

Rf = 0.39 (AcOEt:MeOH 98:2) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.40 (dd, $J = 8.0, 0.7$ Hz, 1H, H12), 7.53 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H, H9), 7.43 (td, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1, H11), 7.35 (td, $J = 8.0, 0.7$ Hz, 1H, H10), 4.63 (ddd, $J = 13.8, 6.8, 3.8$ Hz, 1H, H5), 3.69 (ddd, $J = 13.8, 9.2, 5.9$ Hz, 1H, H5'), 3.30 (s, 3H, H20), 3.26 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, H15), 3.02 – 2.87 (m, 2H, H6), 2.84 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, H15'), 2.67 (dd, $J = 7.7, 2.5$ Hz, 2H, H18), 2.55 – 2.42 (m, 1H, H17), 1.86 (ddd, $J = 13.6, 7.0, 3.2$ Hz, 1H, H17') ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 171.1 (C19), 166.6 (C14), 136.0 (C13), 128.1 (C8), 127.7 (C2), 126.3 (C11), 124.4 (C10), 120.1 (C7), 119.1 (C9), 116.8 (C12), 83.9 (C3), 73.3 (C16), 53.8 (C20), 44.5 (C15), 38.7 (C5), 28.4 (C18), 27.4 (C17), 19.8 (C6).

II-147. 6a,7,8,9-tetrahydro-12H-5,7-ethanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonine-6,10,14,16(13H)-tetraone



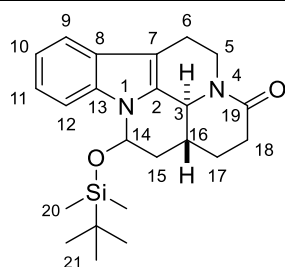
Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$
Molecular Weight: 312,33

Rf = 0.12 (AcOEt:MeOH 95:5) Diamide II-135 (20 mg, 0.071 mmol, 1 eq) was dissolved in hexafluoroisopropanol (3 mL) and *m*-CPBA was added (140.7 mg, 0.628 mmol, 8.8 eq). The mixture was stirred at room temperature overnight then quenched with saturated NaHCO_3 and extracted two times with DCM, dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo. This crude was dissolved in DCM (2 mL) and TFA was added (0.5 mL). The mixture was stirred for 30 minutes, then quenched with saturated NaHCO_3 and extracted two times with DCM, then dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo. Purification by silica flash chromatography (AcOEt:MeOH 10:1 to 8:2) afforded II-147 in low yields as a yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, H₉), 7.61 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H₁₁), 7.54 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H, H₁₂), 7.45 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, H₁₀), 5.21 (ddd, *J* = 14.4, 9.7, 4.2 Hz, 1H, H₅), 4.20 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H₃), 3.34 – 3.24 (m, 1H, H_{5'}), 2.95 (dd, *J* = 14.6, 2.7 Hz, 1H, H₁₅), 2.83 – 2.64 (m, 4H, H₆, H₁₈), 2.55 (t, *J* = 14.6 Hz, 1H, H_{15'}), 2.33 – 2.15 (m, 2H, H₁₆, H₁₇), 1.82 – 1.68 (m, 1H, H_{17'}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 200.5 (C₇), 170.6 (C₁₉), 170.4 (C₂), 168.6 (C₁₄), 134.8 (C₈), 132.7 (C₁₃), 132.2 (C₁₁), 130.7 (C₉), 128.6 (C₁₁), 127.9 (C₁₂), 62.0 (H₃), 40.1 (C₅), 38.1 (C₆), 37.5 (C₁₆), 36.7 (C₁₅), 30.1 (C₁₈), 23.2 (C₁₇). **HRMS:** (ESI)⁺ Calculated for [C₁₇H₁₇N₂O₄]⁺: 313.11, found : 313.11846 (Diff. : -0.06 ppm).

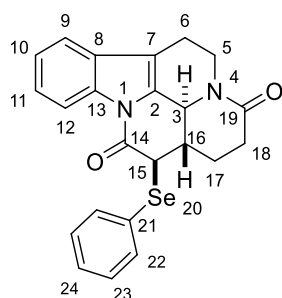
II-148. (41R,13aR)-12-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1,2,4,5,6,12,13,13a-octahydro-3H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-3-one



Chemical Formula: C₂₃H₃₂N₂O₂Si
Exact Mass: 396,22

In a dry flash under argon was dissolved **II-135** (70 mg, 0.250 mmol, 1 eq) in dry THF (5 mL). The mixture was cooled to -78 °C then LiHMDS 1M in THF (0.25 mL, 0.250 mmol, 1 eq) was added. The mixture was stirred for 1.5 hours, then TBDMSCl (0.06 mL, 0.375 mmol, 1.5 eq) was added. The mixture was stirred an additional 1.5 hours before being diluted with AcOEt, washed with water, extracted with AcOEt 2 times dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. Crude ¹H NMR showed a mixture of **II-135** and **II-148** in a 1:0.5 ratio. Compound is unstable on silica.

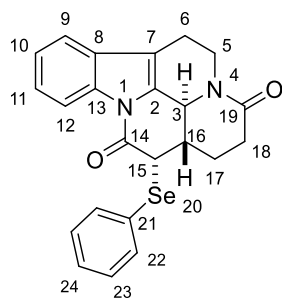
Rf = / Unstable on silica. Obtained in a mixture with **II-135** (**II-135:II-148** 1:0.5). Could not be isolated. Characteristic signals : **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** : δ 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₁₂), 7.23 – 7.09 (m, 3H, H₁₁, H₁₀, H₉), 5.06 – 4.99 (m, 1H, H₅), 4.24 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, H₃), 4.18 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₁₅), 1.05 (s, 9H, H₂₁), 0.35 (s, 3H, H₂₀), 0.31 (s, 3H, H_{20'}).

II-149. (4*S*,13*R*,13*aS*)-13-(phenylselenanyl)-1,2,5,6,13,13*a*-hexahydro-3*H*-indolo[3,2,1-*de*]pyrido[3,2,1-*ij*][1,5]naphthyridine-3,12(4*H*)-dione

Chemical Formula: C₂₃H₂₀N₂O₂Se
Exact Mass: 436,07

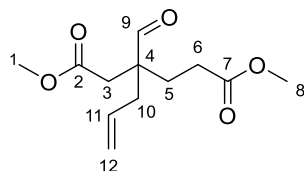
II-135 (100 mg, 0.358 mmol, 1 eq) was dissolved in dry THF (7.2 mL) in a dry flask under argon. The mixture was cooled to – 78 °C then LiHMDS 1 M in THF (0.376 mL, 0.376 mmol, 1.05 eq) was added and the mixture was stirred 1 h. Then, a solution of phenylselenenyl chloride (75.4 mg, 0.394 mmol, 1.1 eq) in dry THF (2 mL) was added in one go. The mixture was stirred for 1 hour then quenched with saturated NH₄Cl, extracted twice with AcOEt, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. Purification by silica flash chromatography (AcOEt:MeOH 10:0 to 9:1) afforded **II-149** and **II-150** as a mixture of separable diastereomers (with Et₂O:MeOH eluent system) in as orange foams in 64% yield (100.2 mg, 0.2301 mmol).

R_f = 0.65 (Et₂O:MeOH 98:2) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ 8.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H12), 7.67 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, H22), 7.44 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H9), 7.40 – 7.35 (m, 1H, H10), 7.33 (dt, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H, H11), 7.30 – 7.21 (m, 3H, H22, H23), 5.13 – 4.99 (m, 1H, H5), 4.40 (bd, *J* = 11.1 Hz, 1H, H3), 3.94 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, H15), 3.06 – 2.89 (m, 1H, H5), 2.82 – 2.67 (m, 3H, H6, H18), 2.63 (dd, *J* = 12.9, 7.1 Hz, 1H, H17), 2.46 (ddd, *J* = 18.6, 12.7, 6.8 Hz, 1H, H18'), 2.15 – 1.96 (m, 1H, H16), 1.73 (qd, *J* = 12.6, 5.5 Hz, 1H, H17'). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)**: δ 168.2 (C14), 165.8 (C19), 135.5 (C22), 135.4 (C13), 131.0 (C8), 129.4 (C23), 129.1 (C21), 128.8 (C24), 127.2 (C2), 125.2 (C11), 124.5 (C10), 118.7 (C9), 116.2 (C12), 112.6 (C7), 54.6 (C3), 50.7 (C15), 42.1 (C16), 38.4 (C5), 32.3 (C18), 26.7 (C17), 20.3 (C6). **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₃H₂₁N₂O₂Se]⁺: 437.07, found : 437.077 (Diff. : 0.09 ppm).

II-150. (41S,13S,13aS)-13-(phenylselanyl)-1,2,5,6,13,13a-hexahydro-3H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridine-3,12(41H)-dione


Chemical Formula: $C_{23}H_{20}N_2O_2Se$
Exact Mass: 436,07

Rf = 0.53 (Et₂O : MeOH 98 :2) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ 8.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H12), 7.77 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 2H, H22), 7.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H9), 7.41 – 7.28 (m, 5H, H13, H14, H23, H24), 5.10 (dt, *J* = 13.2, 4.0 Hz, 1H, H5), 4.58 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H3), 4.13 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H15), 3.11 – 2.96 (m, 1H, H5'), 2.81 (m, 2H, H6), 2.75 (dd, *J* = 17.8, 5.6 Hz, 1H, H18), 2.57 (ddd, *J* = 17.8, 12.4, 6.6 Hz, 1H, H18'), 2.49 – 2.25 (m, 2H, H16, H17), 1.91 (dd, *J* = 12.4, 6.9 Hz, 1H, H17'). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)**: δ 167.8 (C14), 167.0 (C19), 135.6 (C13), 135.4 (C22), 131.3 (C8), 129.5 (C23), 129.3 (C21), 129.0 (C24), 128.2 (C2), 125.2 (C11), 124.5 (C10), 118.7 (C9), 116.6 (C12), 113.3 (C7), 52.3 (C3), 49.1 (C, 41.3 (C16), 38.3 (C5), 32.0 (C18), 24.2 (C17), 20.5 (C6). **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₃H₂₁N₂O₂Se]⁺: 437.07, found : 437.077 (Diff. : 0.09 ppm)

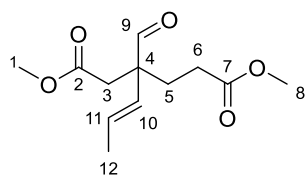
II-152a. dimethyl 3-allyl-3-formylhexanedioate


Chemical Formula: $C_{12}H_{18}O_5$
Molecular Weight: 242,27

II-133 (80 mg, 0.396 mmol, 1eq) was dissolved in chloroform (2 mL) in dry μ -wave tube under argon. Activated molecular sieves and pyrrolidine (42 μ L, 0.514 mmol, 1.3 eq) were added. The mixture was stirred for 2.5 hours at room temperature. It was then filtered with a disposable syringe filter and transferred to a dry μ -wave tube under argon. Allyl bromide (0.14 mL, 1.583 mmol, 4 eq) was then added and the mixture was μ -waved at 120 °C for 4 hours. The mixture was then washed with NH₄Cl, extracted three times with DCM, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. ¹H NMR analysis of the crude showed a mixture of **II-133** and **II-152a** in 1/1 ratio.

Rf = 0.51 (pentane:AcOEt 7:3) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ 9.54 (s, 1H, H9), 5.75 – 5.56 (m, 1H, H11), 5.20 – 5.03 (m, 2H, H12), 3.66 (s, 6H, H1, H8), 2.57 (s, 2H, H3), 2.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H10), 2.28 (td, *J* = 9.1, 6.6 Hz, 2H, H6), 1.96 (dt, *J* = 9.5, 5.8 Hz, 2H, H5). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)**: δ 203.2 (C9), 173.1 (C2), 171.2 (C7), 131.6 (C11), 119.9 (C12), 51.8 (2C, C1, C8), 50.1 (C4), 36.9 (C3), 36.8 (C10), 28.4 (C6), 27.6 (C5). **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₁₂H₁₉O₅]⁺: 243.12, found : 243.1232 (Diff. : -1.67 ppm).

II-154. dimethyl (E)-3-formyl-3-(prop-1-en-1-yl)hexanedioate

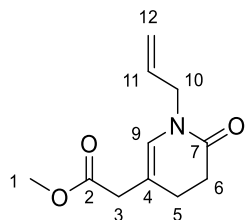


Chemical Formula: C₁₂H₁₈O₅
Molecular Weight: 242,27

II-133 (70 mg, 0.346 mmol, 1 eq) was dissolved dry toluene (1.1 mL) in a dry flask under argon, the diallylamine (43 μ L, 0.346 mmol, 1 eq), Pd(PPh₃)₄ (40 mg, 0.035 mmol, 0.1 eq) and TFA (3 μ L, 0.035 mmol, 0.1 eq) were added. The mixture was refluxed overnight the poured in 2 mL HCl 1M and stirred for 1 hour. The mixture was then extracted 3 times with Et₂O, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. Crude ¹H NMR analysis showed **II-152a:II-154:II-155:II-156** in a 17:8:52:23 ratio. Purification by silica flash chromatography (pentane:AcOEt 7:3 to 0:10) afforded 3 fractions. The least polar fraction contained a mixture of **II-152a** (clear oil) and **II-154**, the second fraction contained **II-156** (yellowish oil) and the most polar fraction contained **II-155** (yellowish oil).

R_f = 0.51 (pentane:AcOEt 7:3) Obtained in a mixture with **II-152a**. Characteristic signals: **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 9.42 (s, 1H, H₉), 5.56 (m, 1H, H₁₁), 5.35 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H₁₀), 3.65 (s, 6H, H₁, H₈).

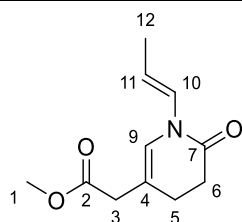
II-155. methyl 2-(1-allyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)acetate



Chemical Formula: C₁₁H₁₅NO₃
Exact Mass: 209,11

See synthesis of **II-154**.

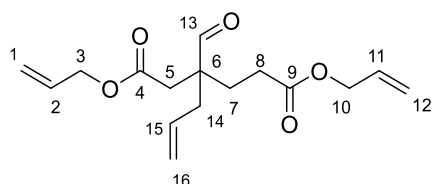
R_f = 0.51 (AcOEt) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ 5.92 (s, 1H, H₉), 5.76 (ddt, *J* = 16.3, 10.9, 5.6 Hz, 1H, H₁₁), 5.21 – 5.09 (m, 2H, H₁₂), 4.11 – 4.02 (m, 2H, H₁₀), 3.69 (s, 3H, H₁), 3.04 (s, 2H, H₃), 2.56 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₆), 2.35 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₅).

II-156. methyl (E)-2-(6-oxo-1-(prop-1-en-1-yl)-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)acetate

Chemical Formula: C₁₁H₁₅NO₃
Exact Mass: 209,11

See synthesis of **II-154**.

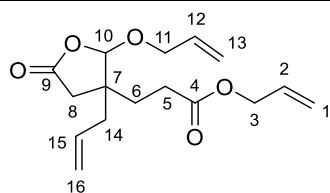
Rf = 0.60 (AcOEt) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.00 (dd, *J* = 14.5, 1.9 Hz, 1H, H10), 6.27 (s, 1H, H9), 5.22 (m, H11, 1H), 3.71 (s, 3H, H1), 3.11 (s, 2H, H3), 2.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H6), 2.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H5), 1.73 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 3H, H12).

II-157. diallyl 3-allyl-3-formylhexanedioate

Chemical Formula: C₁₆H₂₂O₅
Molecular Weight: 294,35

II-133 (200 mg, 0.989 mmol, 1 eq) was dissolved in toluene (10 mL) and allyl alcohol (3 mL), and CSA (23.0 mg, 0.099 mmol, 0.1 eq) was added. The flask was fitted with a Dean-Stark apparatus under argon, which's finger had previously been filled with activated molecular sieves and toluene. The glassware was calorifugated with cotton and aluminium foil and the mixture was refluxed for 20 hours. It was then allowed to cool and washed with saturated NaHCO₃ and extracted 3 times with AcOEt. This mixture was concentrated in vacuo until a volume of about a 1 mL was obtained. This was then dissolved in xylene (10 mL), fitted with the Dean-Stark apparatus, now filled with molecular sieves and xylene. The mixture was refluxed in calorifugated glassware for 20 hours. This mixture was NOT concentrated prior to the silica flash chromatography (pentane:AcOEt 10:0 to 9:1) which afforded **II-157** as a slightly yellow oil in 68% yield (198 mg, 0.672 mmol)

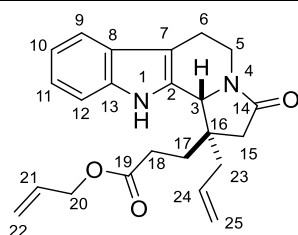
Rf = 0.63 (pentane:AcOEt 9:1) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.55 (s, 1H, H13), 6.01 – 5.81 (m, 2H, H2, H11), 5.78 – 5.50 (m, 1H, H15), 5.37 – 5.20 (m, 4H, H1, H12), 5.17 – 5.05 (m, 2H, H16), 4.64 – 4.44 (m, 4H, H3, H10), 2.59 (s, 2H, H5), 2.41 (ddd, *J* = 14.1, 12.3, 5.5 Hz, 2H, H14), 2.35 – 2.20 (m, 2H, H8), 2.07 – 1.86 (m, 2H, H7). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 203.1 (C13), 172.3 (C4), 170.4 (C9), 132.0 (C2), 131.7 (C11), 131.5 (C15), 120.0 (C16), 118.9 (C1), 118.5 (C12), 65.5 (C3), 65.4 (C10), 50.2 (C6), 37.1 (C5), 36.8 (C14), 28.6 (C8), 27.6 (C7).

II-158. allyl 3-(3-allyl-2-(allyloxy)-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)propanoate

Chemical Formula: C₁₆H₂₂O₅
Molecular Weight: 294,35

II-158 was obtained as a byproduct during several Claisen allylations using similar conditions as those described for the synthesis of **II-157** (clear oil, max yield 22%).

Rf = 0.48 (pentane : AcOEt 9:1) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ 5.97 – 5.80 (m, 2H, H₂, H₁₂), 5.79 – 5.61 (m, 1H, H₁₅), 5.40 – 5.14 (m, 6H, H₁, H₁₃, H₁₆), 5.12 (s, 1H, H₁₀), 4.58 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, H₃), 4.31 (dd, *J* = 13.0, 5.1 Hz, 1H, H₁₁), 4.06 (dd, *J* = 13.0, 6.4 Hz, 1H, H_{11'}), 2.46 (AB system, d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H₈), 2.40 – 2.29 (m, 3H, H₁₄, H_{8'}), 2.25 – 2.10 (m, 2H, H₅), 1.97 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₆). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)**: δ 175.3 (C₉), 172.6 (C₄), 132.9 (C₁₅), 132.0 (C₁₂), 131.4 (C₂), 120.4 (C₁₆), 118.5 (C₁₃), 118.4 (C₁), 106.5 (C₁₀), 70.0 (C₁₁), 65.3 (C₃), 45.7 (C₆), 39.3 (C₁₄), 38.4 (C₇), 29.4 (C₈), 27.1 (C₅).

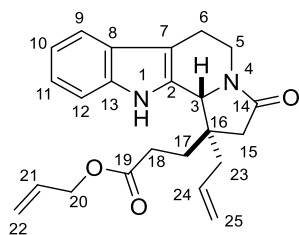
II-160-cis. allyl 3-((1*S*,11*B**R*)-1-allyl-3-oxo-2,3,5,6,11,11*b*-hexahydro-1*H*-indolizino[8,7-*b*]indol-1-yl)propanoate

Chemical Formula: C₂₃H₂₆N₂O₃
Molecular Weight: 378,47

Rf = 0.19 (pentane:AcOEt 5:5) **II-157** (103 mg, 0.350 mmol, 1 eq) was dissolved in degassed DCE (4.12 mL) in a dry μ -wave tube under argon, then tryptamine (62.9 mg, 0.385 mmol, 1.1 eq) and AcOH (22 μ L, 0.385 mmol, 1.1 eq) were added. The mixture was stirred at room temperature for 5 hours, then heated in an oil bath overnight. It was then washed with saturated NaHCO₃, extracted 3 times with DCM, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. Purification by silica flash chromatography (AcOEt:MeOH 10:0 to 9:1) afforded **II-160-cis** and **II-160-trans** as a light orange foam as a mixture of inseparable diastereomers in 90% yield (119 mg, 0.315 mmol).

Inseparable mixture of diastereomers. Characteristic signals assigned by comparison with methyl ester analog **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ 8.16 (s, 1H, H₁), 6.15 (m, 1H, H₂₄), 5.78 (ddt, *J* = 16.5, 10.9, 5.7 Hz, 1H, H₂₁), 5.50 – 5.39 (m, 2H, H₂₅), 4.84 (s, 1H, H₃), 2.04 – 1.94 (m, 2H, H₁₈), 1.64 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₁₇).

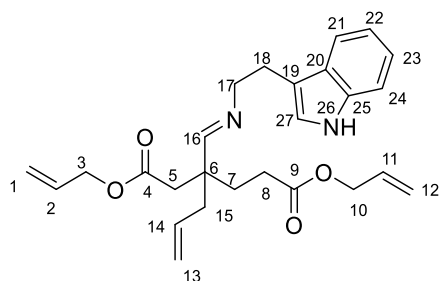
II-160-trans. allyl 3-((1S,11bR)-1-allyl-3-oxo-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-b]indol-1-yl)propanoate



Chemical Formula: $C_{23}H_{26}N_2O_3$
Molecular Weight: 378,47

Rf = 0.19 (pentane:AcOEt 5:5) Inseparable mixture of diastereomers. Characteristic signals assigned by comparison with methyl ester analog $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.93 (s, 1H, H1), 5.92 (ddt, $J = 16.4$, 10.9, 5.8 Hz, 1H, H21), 5.63 – 5.50 (m, 1H, H24), 4.95 (dd, $J = 40.1$, 13.5 Hz, 2H, H22), 1.79 (dd, $J = 14.2$, 7.5 Hz, 1H, H23).

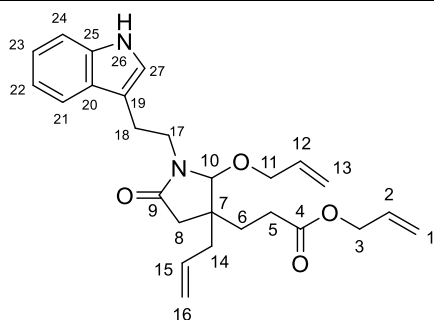
II-162. diallyl (E)-3-(((2-(1H-indol-3-yl)ethyl)imino)methyl)-3-allylhexanedioate



Chemical Formula: $C_{26}H_{32}N_2O_4$
Molecular Weight: 436,55

II-157 (50 mg, 0.170 mmol, 1 eq) was dissolved in degassed DCE (2 mL) in a dry μ -wave tube under argon, then tryptamine (29.9 mg, 0.187 mmol, 1.1 eq) was added. The mixture was stirred at room temperature for 5 hours, then heated in an oil bath overnight. It was then washed with water, extracted 3 times with DCM, dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo. Crude $^1\text{H NMR}$ analysis showed a mixture of **II-157**:**II-162** in a 1:2 ratio.

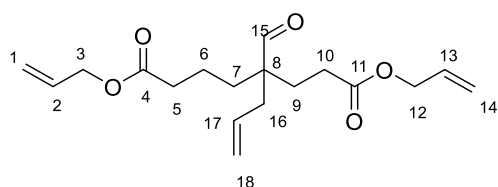
Rf = 0.72 (pentane:AcOEt 5:5) $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.05 (bs, 1H, H26), 7.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H21), 7.35 (s, 1H, H16), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H24), 7.18 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, H23), 7.11 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H22), 6.99 (s, 1H, H27), 6.01 – 5.77 (m, 2H, H2, H11), 5.58 (dq, $J = 16.1$, 7.7 Hz, 1H, H14), 5.37 – 5.18 (m, 4H, H1, H12), 5.08 – 4.92 (m, 2H, H13), 4.61 – 4.48 (m, 4H, H3, H10), 3.73 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H17), 3.05 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H18), 2.49 (s, 2H, H5), 2.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H15), 2.17 (m, 1H, H7), 2.02 (m, 1H, H7'), 1.82 (m, 2H, H8). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 173.0 (C4), 171.1 (C9), 167.8 (C16), 136.3 (C25), 133.0 (C14), 132.3 (C2), 132.2 (C11), 127.5 (C20), 122.2 (C27), 121.9 (C23), 119.2 (C22), 118.9 (C21), 118.8 (C13), 118.3 (2C, C1, C12), 113.9 (C19), 111.1 (C24), 65.2 (C3), 65.0 (C10), 61.5 (C17), 43.7 (C6), 39.9 (C15), 38.3 (C5), 30.5 (C7), 28.7 (C8), 26.7 (C18).

II-163. allyl 3-(1-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-3-allyl-2-(allyloxy)-5-oxopyrrolidin-3-yl)propanoate

Chemical Formula: $C_{26}H_{32}N_2O_4$
Molecular Weight: 436,55

II-163 was obtained as a byproduct during a synthesis of **II-160** at 50 °C for 5 days.

Rf = 0.40 (pentane:AcOEt 5:5) **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)**: δ 8.29 (bs, 1H, H26), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H21), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H24), 7.42 (t, J = 8.1 Hz, 1H, H23), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H22), 7.26 (s, 1H, H27), 6.09 (tdt, J = 16.8, 10.8, 5.8 Hz, 2H, H2, H12), 5.73 (dq, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H, H15), 5.45 (m, 4H, H1, H13), 5.24 (d, J = 10.2 Hz, 1H, H16), 5.07 (d, J = 16.9 Hz, 1H, H16'), 4.77 (d, J = 5.7 Hz, 2H, H3), 4.59 (s, 1H, H10), 4.27 – 4.06 (m, 3H, H11, H17), 3.59 (dt, J = 14.5, 7.6 Hz, 1H, H17'), 3.26 (qt, J = 15.0, 7.6 Hz, 2H, H18), 2.55, 2.29 (ABq, J = 16.7 Hz, 2H, H8), 2.53 – 2.45 (m, 2H, H5), 2.20 – 1.95 (m, 4H, H14, H6). **^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$)**: δ 173.7 (C9), 172.9 (C4), 136.3 (C20), 133.8 (C12), 132.5 (C14), 132.1 (C2), 127.3 (C25), 122.2 (C23), 122.0 (C27), 119.5 (C22), 119.3 (C16), 118.7 (C21), 118.4 (C1), 117.7 (C13), 112.9 (C19), 111.3 (C24), 94.9 (C10), 71.7 (C11), 65.2 (C24), 43.1 (C7), 41.1 (C17), 41.0 (C8), 40.8 (C14), 29.6 (C5), 27.7 (C6), 23.7 (C18).

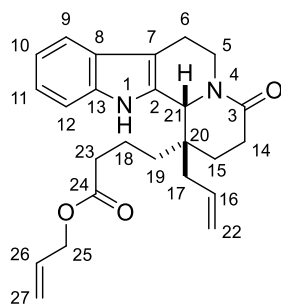
II-164. diallyl 4-allyl-4-formyloctanedioate

Chemical Formula: $C_{18}H_{26}O_5$
Molecular Weight: 322,40

II-168 (208 mg, 0.6615 mmol, 1 eq) was dissolved in toluene (6.6 mL) and allyl alcohol (2.1 mL) and CSA (30.7 mg, 0.132 mmol, 0.2 eq). The flask was fitted with a Dean-Stark apparatus under argon, which's finger had previously been filled with activated molecular sieves and toluene. The glassware was calorifugated with cotton and aluminium foil and the mixture was refluxed for 24 hours. It was then allowed to cool and washed with saturated $NaHCO_3$ and extracted 3 times with AcOEt. This mixture was concentrated in vacuo until a volume of about a 1 mL was obtained. This was then dissolved in xylene (6.6 mL), fitted with the Dean-Stark apparatus, now filled with molecular sieves and xylene. The mixture was heated in a bath at 140 °C in calorifugated glassware for 24 hours. This mixture was NOT concentrated prior to the silica flash chromatography (pentane:AcOEt 10:0 to 9:1) which afforded **II-164** as a slightly yellow oil in 65% yield (137.7 mg, 0.427 mmol).

Rf = 0.32 (pentane:AcOEt 9:1) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ 9.46 (s, 1H, H15), 5.99 – 5.83 (m, 2H, H2, H13), 5.73 – 5.57 (m, 1H, H17), 5.34 – 5.19 (m, 4H, H1, H14), 5.16 – 5.05 (m, 2H, H18), 4.57 (m, 4H, H3, H12), 2.37 – 2.33 (m, 2H, H7), 2.32 – 2.22 (m, 4H, H10, H16), 1.92 – 1.84 (m, 2H, H9), 1.57 – 1.49 (m, 4H, H6, H5). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)**: δ 205.0 (C15), 172.6 (2C, C4, C11), 132.1 (C17), 132.1 (2C, C2, C13), 119.1 (C18), 118.4 (2C, C1, C14), 65.3 (C12), 65.1 (C3), 51.3 (C8), 36.2 (C10), 34.3 (C7), 31.3 (C5), 28.6 (C16), 27.0 (C9), 18.8 (C6). **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₁₈H₂₆NaO₅]⁺: 345.17, found : 345.1676 (Diff. : -0.97 ppm).

II-165-trans. allyl 4-((1S,12bR)-1-allyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]quinolizin-1-yl)butanoate

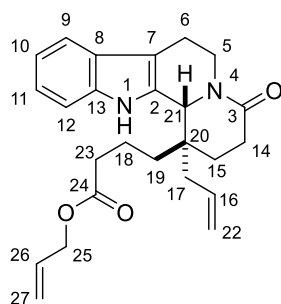


Chemical Formula: C₂₅H₃₀N₂O₃
Molecular Weight: 406,53

II-164 (50 mg, 0.155 mmol, 1 eq) was dissolved in degassed DCE (2 mL) in a dry μ -wave tube under argon, then tryptamine (49.7 mg, 0.310 mmol, 2 eq) and TFA (12 μ L, 0.171 mmol, 1.1 eq) were added. The mixture was μ -waved 3 times for 1.5 hours. It was then washed with saturated NaHCO₃, extracted 3 times with DCM, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. Purification by silica flash chromatography (pentane:AcOEt 5:5 to 0:10) afforded **II-160-cis** (31.3 mg, 0.077 mmol) and **II-160-trans** (31.3 mg, 0.077 mmol) as light yellow foams. Note: on bigger scales, longer reaction time is necessary, but fractionating the heating in short sessions works best.

Rf = 0.53 (AcOEt) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ 8.69 (bs, 1H, H1), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H9), 7.50 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H12), 7.33 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H11), 7.26 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H10), 6.21 (ddt, *J* = 17.3, 9.7, 7.3 Hz, 1H, H16), 5.97 (dddt, *J* = 16.7, 14.0, 11.2, 5.6 Hz, 1H, H26), 5.56 – 5.44 (m, 2H, H22), 5.41 – 5.28 (m, 2H, H27), 5.24 (dd, *J* = 11.7, 4.3 Hz, 1H, H5), 4.91 (s, 1H, H21), 4.72 – 4.63 (m, 2H, H25), 3.04 – 2.82 (m, 3H, H6, H10'), 2.80 – 2.53 (m, 4H, H17, H14), 2.48 – 2.27 (m, 2H, H23), 2.05 (ddd, *J* = 13.6, 9.7, 7.1 Hz, 1H, H15), 1.90 – 1.80 (m, 1H, H15'), 1.79 – 1.66 (m, 2H, H18), 1.66 – 1.55 (m, 1H, H19), 1.32 (m, 1H, H19'). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)**: δ 173.2 (C24), 170.0 (C3), 136.2 (C13), 133.7 (C16), 132.0 (C26), 131.0 (C2), 126.5 (C8), 122.2 (C11), 119.8 (C10), 119.5 (C22), 118.4 (C27), 118.2 (C9), 113.3 (C7), 111.1 (C12), 65.2 (C25), 61.4 (C21), 41.7 (C5), 41.5 (C17), 39.9 (C20), 34.1 (C23), 31.5 (C19), 29.0 (C14), 27.8 (C15), 21.1 (C6), 18.2 (C18). **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₅H₃₁N₂O₃]⁺: 407.23, found : 407.2333 (Diff. : -1.07 ppm)

II-165-*cis*. allyl 4-((1R,12bR)-1-allyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)butanoate

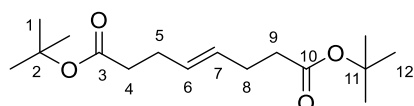


Chemical Formula: $C_{25}H_{30}N_2O_3$
Molecular Weight: 406,53

See synthesis of **II-165-*trans***.

Rf = 0.22 (AcOEt) ¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ 10.33 (s, 1H, H1), 7.66 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 2H, H9, H12), 7.34 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H11), 7.26 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H10), 6.16 (ddt, J = 16.6, 11.2, 5.9 Hz, 1H, H26), 5.85 – 5.70 (m, 1H, H16), 5.62 – 5.41 (m, 2H, H27), 5.40 – 5.31 (m, 1H, H5), 5.21 – 5.05 (m, 2H, H22), 4.94 (d, J = 5.9 Hz, 2H, H25), 3.00 – 2.84 (m, 4H, H6, H23, H5'), 2.75 – 2.64 (m, 2H, H14), 2.56 (ddd, J = 18.3, 12.5, 2.2 Hz, 1H, H23'), 2.39 (dd, J = 14.5, 7.8 Hz, 1H, H17), 2.31 – 2.08 (m, 3H, H18, H19, H15), 1.93 – 1.79 (m, 1H, H18'), 1.79 – 1.59 (m, 3H, H19', H15', H17'). ¹³**C NMR (101 MHz, CDCl₃)**: δ 175.3 (C24), 169.8 (C4), 136.9 (C13), 132.9 (C16), 131.7 (C26), 130.2 (C2), 126.2 (C8), 121.7 (C11), 119.3 (C10), 119.1 (C27), 118.9 (C22), 117.9 (C9), 112.5 (C7), 111.4 (C12), 66.0 (C25), 59.9 (C21), 40.8 (C5), 39.5 (C20), 36.9 (C19), 36.5 (C17), 33.0 (C23), 29.0 (C14), 27.6 (C15), 21.3 (C6), 17.6 (C18). **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for $[C_{25}H_{31}N_2O_3]^+$: 407.23, found : 407.2333 (Diff. : -1.07 ppm).

II-167. di-tert-butyl (E)-oct-4-enedioate

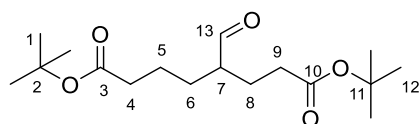


Chemical Formula: $C_{16}H_{28}O_4$
Molecular Weight: 284,40

II-167 was synthesised following a reported procedure.³

Spectroscopic data match with those reported in the literature.

II-168. di-tert-butyl 4-formyloctanedioate



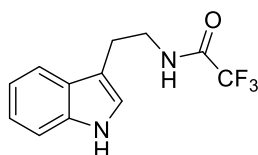
Chemical Formula: $C_{17}H_{30}O_5$
Molecular Weight: 314,42

A solution of $Rh(CO)_2(acac)$ (37.8 mg, 0.142 mmol, 0.02 eq) and $P(OPh)_3$ (76 μ L, 0.284 mmol, 0.04 eq) in THF (5 mL), prepared in a Schlenk glassware under an argon atmosphere, was introduced under argon into a stainless steel autoclave containing the substrate **II-167** (2.02g, 7.096 mmol, 1 eq) in THF (67 mL). The reactor was purged three times with H_2/CO (1:1, 10 bar) and filled with H_2/CO (1:1, 20

bar). The reactor was heated to 70 °C and stirred for 16 h. The reactor was then cooled to ambient temperature and vented to ambient pressure. The reaction mixture was evaporated, and the residue was purified by column chromatography on silica gel (pentane:AcOEt 9:1) to afford **II-168** quantitatively as a clear oil (2.23 g, 7.096 mmol).

Rf = 0.41 (pentane:AcOEt 7:3) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ 9.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H13), 2.35 – 2.15 (m, 5H, H7, H4, H9), 2.02 – 1.85 (m, 1H, H8), 1.82 – 1.65 (m, 2H, H8', H6), 1.63 – 1.56 (m, 2H, H5), 1.52 – 1.46 (m, 1H, H6'), 1.43 (s, 18H, H12). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)**: δ 204.0 (C13), 172.4 (C3), 172.2 (C10), 80.6 (C11), 80.3 (C2), 50.9 (C7), 35.3 (C9), 32.7 (C4), 28.1 (6C, C12), 28.1 (C6), 23.7 (C8), 22.4 (C5). **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₁₇H₃₀NaO₅]⁺: 337.20, found: 337.1994 (Diff.: -2.72 ppm).

II-169. N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-2,2,2-trifluoroacetamide

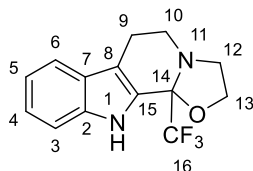


Chemical Formula: C₁₂H₁₁F₃N₂O
Molecular Weight: 256,23

II-169 was obtained as a byproduct in the synthesis of **II-165**.

Spectroscopic data match with those reported in the literature.⁴

II-170. 11b-(trifluoromethyl)-2,3,5,6,11,11b-hexahydrooxazolo[3',2':1,2]pyrido[3,4-b]indole

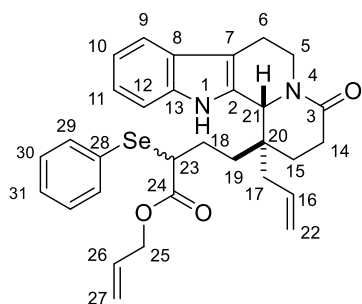


Chemical Formula: C₁₄H₁₃F₃N₂O
Molecular Weight: 282,27

II-169 was obtained as a byproduct in the synthesis of **II-165** on larger scales (>300 mg).

Rf = 0.29 (pentane:AcOEt 8:2) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ 8.11 (s, 1H, H1), 7.47 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H, H3), 7.27 (dd, *J* = 8.1, 0.6 Hz, 1H, H6), 7.15 (ddd, *J* = 8.1, 7.2, 1.0 Hz, 1H, H5), 7.04 (ddd, *J* = 7.9, 7.2, 0.6 Hz, 1H, H4), 4.04 (td, *J* = 7.9, 5.9 Hz, 1H, H13), 3.91 (td, *J* = 7.0, 3.5 Hz, 1H, H13'), 3.39 – 3.16 (m, 3H, H10, H12), 3.08 (td, *J* = 8.6, 6.4 Hz, 1H, H12'), 2.88 (ddd, *J* = 15.9, 9.5, 4.8 Hz, 1H, H9), 2.61 (dt, *J* = 15.9, 4.3 Hz, 1H, H9). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)**: δ 136.7 (C7), 126.2 (C15), 125.6 (C2), 124.62 (q, *J* = 287.6 Hz, C16), 123.6 (C5), 119.9 (C4), 119.3 (C3), 113.6 (C8), 111.6 (C6), 89.45 (q, *J* = 31.7 Hz, C14), 66.6 (C13), 50.1 (C12), 46.2 (C10), 17.1 (C9).

II-173-cis a. allyl 4-((1S,12bR)-1-allyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]quinolizin-1-yl)-2-(phenylselenanyl)butanoate



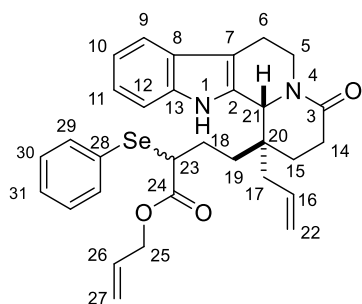
Chemical Formula: $C_{31}H_{34}N_2O_3Se$

Molecular Weight: 561,58

II-165-cis (49.6 mg, 0.122 mmol, 1 eq) was dissolved in dry THF (2.5 mL) in a dry flask under argon. The mixture was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ then LiHMDS 1 M in THF (0.256 mL, 0.256 mmol, 2.1 eq) was added and the mixture was stirred 1.5. Then, a solution of phenylselenenyl chloride (26.8 mg, 0.134 mmol, 1.1 eq) in dry THF (0.30 mL) was added in one go. The mixture was stirred for 2 hours then quenched with saturated NH_4Cl , extracted twice with AcOEt, dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo. Purification by silica flash chromatography (AcOEt:MeOH 10:0 to 9:1) afforded **II-165-cis a** and **II-165-cis b** as a mixture of inseparable diastereomers in a 7.3:1 ratio. The mixture is an orange foam with 83% total yield (56.9 mg, 0.100 mmol).

Rf = 0.28 (pentane:AcOEt 5:5) **$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)**: δ 9.62 (s, 1H, H1), 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H29), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H9), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H12), 7.41 – 7.30 (m, 3H, H30, H31), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H11), 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H10), 5.89 (ddt, J = 16.6, 11.1, 5.7 Hz, 1H, H26), 5.58 (m, 1H, H16), 5.41 – 5.24 (m, 2H, H27), 5.19 (m, 1H, H5), 4.98 (dd, J = 22.1, 13.5 Hz, 2H, H22), 4.87 (s, 1H, H21), 4.81 – 4.64 (m, 2H, H25), 3.71 (dd, J = 12.2, 3.0 Hz, 1H, H23), 2.85 – 2.64 (m, 3H, H6, H5'), 2.59 – 2.43 (m, 2H, H14), 2.30 – 2.13 (m, 2H, H18, H17), 2.11 – 2.05 (m, 1H, H18'), 1.95 (dt, J = 13.3, 9.4 Hz, 1H, H15), 1.81 (dt, J = 14.3, 3.5 Hz, 1H, H19), 1.65 – 1.56 (m, 2H, H19', H5'), 1.51 (dt, J = 14.5, 7.0 Hz, 1H, H17'). **$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3)**: δ 174.7 (C24), 169.8 (C3), 136.8 (C13), 136.1 (C29), 132.6 (C16), 131.3 (C26), 129.8 (C2), 129.3 (2C, C30), 129.2 (2C, C31), 127.1 (C28), 126.1 (C8), 121.8 (C11), 119.3 (C10), 119.2 (C22), 119.1 (C27), 117.9 (C9), 112.7 (C7), 111.4 (C12), 66.5 (C25), 59.6 (C21), 41.2 (C23), 40.7 (C5), 39.7 (C20), 36.4 (C19), 36.3 (C17), 29.0 (C14), 27.6 (C15), 26.4 (C18), 21.2 (C6). **HRMS**: (ESI)+ Calculated for $[\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{Se}]^+$: 585.16, found : 585.1633 (Diff. : 1.07 ppm).

II-173-cis b. allyl 4-((1S,12bR)-1-allyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]quinolizin-1-yl)-2-(phenylselanyl)butanoate

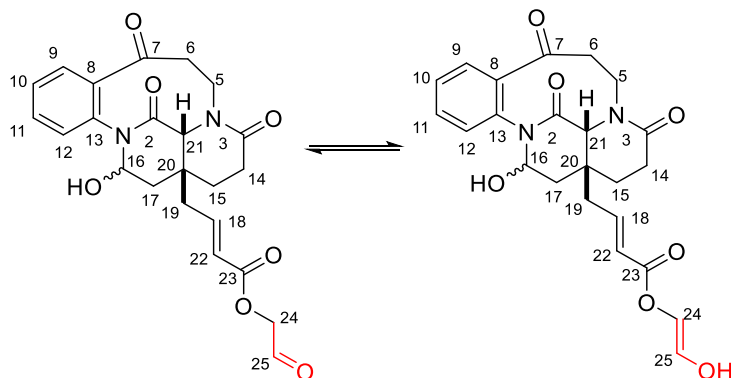


Chemical Formula: $C_{31}H_{34}N_2O_3Se$
Molecular Weight: 561,58

See synthesis of **II-173-cis b.**

Rf = 0.23 (pentane:AcOEt 5:5) The minor diastereomer was obtained in a mixture with the major diastereomer. Characteristic signals : 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.49 (s, 1H, H1), 7.91 (d, J = 7.4 Hz, 2H, H29), 6.01 (ddt, J = 16.5, 11.1, 5.6 Hz, 1H, H26), 5.65 – 5.33 (m, 3H, H16, H27), 5.02 (dd, J = 44.4, 13.9 Hz, 3H, H22, H5), 4.87 – 4.76 (m, 2H, H25), 4.43 (s, 1H, H21). **HRMS:** (ESI)⁺ Calculated for $[C_{31}H_{34}N_2NaO_3Se]^+$: 585.16, found : 585.1633 (Diff. : 1.07 ppm).

II-176-cis 2-oxoethyl (E)-4-((6aR,7S)-16-hydroxy-6,10,14-trioxo-6,6a,9,10,13,14-hexahydro-12H-5,7-ethanobenzo[e]pyrido[1,2-a][1,4]diazonin-7(8H)-yl)but-2-enoate



Chemical Formula: $C_{23}H_{24}N_2O_7$
Molecular Weight: 440,45

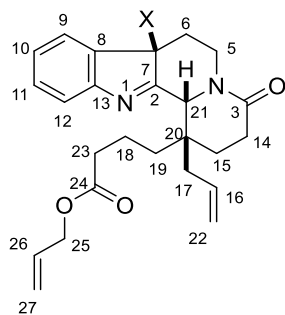
II-173-cis a and **b** (50 mg, 0.089 mmol, 1 eq) was dissolved in DCM:MeOH 1:1 (10 mL) at -78 °C and ozone was bubbled in the media for 1h. Then dimethylsulfide (6.6 μ L, 0.089 mmol, 1 eq) was added and the mixture was allowed to reach rt and stirred overnight. The mixture was concentrated in vacuo and purification by silica flash chromatography (AcOEt:MeOH 95:5 to 8:2) afforded **II-176-cis** as a white powder in 70% yield (25.3 mg, 0.062 mmol).

Rf = 0.29 (AcOEt:MeOH 9:1) Mixture of diastereomers in 1:0.5 ratio, each of which show aldehyde-enol tautomeric equilibrium depending on the solvent. 1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): δ 7.87 – 7.71 (m, 1H, H25 of tautomer 1), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H9 or H12), 7.47 – 7.35 (m, 2H, H9 or H12, H10 or H11), 7.28 (t, J = 6.6 Hz, 1H, H10 or H11), 6.99 – 6.85 (m, 1H, H18), 6.00 – 5.76 (m, 2H, H22, H16), 4.64 – 4.57 (m, 2H, H25 of tautomer 2, H5), 4.01 – 3.92 (m, 2H, H24), 3.88 (s, 1H, H21), 3.22 – 3.20 (m, 1H, H6),

Experimental data – Part II

2.97 – 2.84 (m, 1H, H5'), 2.67 – 2.50 (m, 2H, H14, H6'), 2.44 – 2.33 (m, 3H, H19, H14'), 2.30 – 2.22 (m, 1H, H17), 2.00 (dt, $J = 15.3, 3.3$ Hz, 1H, H17'), 1.86 – 1.71 (m, 2H, H15). **^{13}C NMR (101 MHz, MeOD- d_4):** δ 208.7 (C7), 174.7 (C3 or C2), 173.5 (C3 or C2), 169.5 (C23), 146.9 (C18), 142.4 (C8 or C13), 142.2 (C8 or C13), 136.2 (C9 or C12), 132.5 (C9 or C10 or C11 or C12), 130.7 (C10 or C11), 130.0 (C25 of tautomer 1), 129.2 (C22), 128.4 (C9 or C10 or C11 or C12), 98.9 (C25 of tautomer 2), 84.8 (C16), 71.7 (C21), 69.6 (C24), 47.2 (C19), 45.2 (C5), 44.6 (C6), 40.9 (C17), 40.1 (C20), 33.5 (C15), 32.1 (C15). **HRMS:** (ESI)+ Calculated for $[\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_7]^+$: 441.16, found : 441.1644 (Diff. : 2.47 ppm).

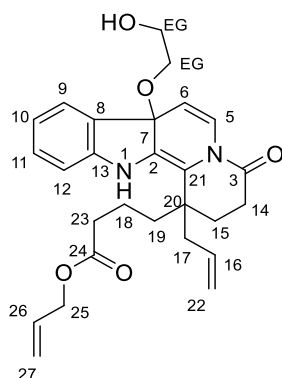
II-180. allyl 4-((8'S,8a'R)-8'-allyl-2,5'-dioxo-2',3',6',7',8',8a'-hexahydro-5'H-spiro[indoline-3,1'-indolizin]-8'-yl)butanoate



To a solution of **II-165-trans** (50 mg, 0.123 mmol, 1 eq) in dry acetonitrile:dry ethylene glycol 1:1 (1.26 mL) under argon was added PIFA (58.2 mg, 0.135 mmol, 1.1 eq) and ammonium chloride (26.3 mg, 0.492 mmol, 4 eq) at room temperature. The mixture was then warmed to 40 °C and stirred for 3 hours. It was then quenched with cold saturated NaHCO_3 and extracted 3 times with DCM, dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo. Purification by silica flash chromatography (pentane:AcOEt 5:5 to 0:10) afforded **II-180** as a yellow oil in 7% yield (3.8 mg, 0.009 mmol) and **II-181** as a yellow oil in 22% yield (12.8 mg, 0.028 mmol).

Rf = 0.61 (pentane:AcOEt 3:7) **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** δ 7.60 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H, H12), 7.49 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H9), 7.42 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H, H11), 7.31 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H, H10), 5.97 – 5.77 (m, 2H, H18, H26), 5.29 – 5.09 (m, 4H, H22, H27), 4.69 (ddd, $J = 12.9, 4.8, 1.8$ Hz, 1H, H5), 4.59 – 4.46 (m, 2H, H25), 4.44 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H21), 3.02 (dd, $J = 12.9, 2.4$ Hz, 1H, H5'), 2.67 – 2.27 (m, 8H, H15, H6, H19, H14, H23), 2.26 – 2.15 (m, 1H, H17), 1.85 – 1.73 (m, 3H, H6', H17', H16), 1.68 (ddt, $J = 13.4, 7.0, 1.7$ Hz, 1H, H15'), 1.50 – 1.41 (m, 1H, H16'). **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3):** δ 175.7 (C2), 172.9 (C24), 169.8 (C3), 152.5 (C13), 139.0 (C8), 132.7 (C18), 132.2 (C26), 130.2 (C11), 127.2 (C10), 122.5 (C9), 121.9 (C12), 119.2 (C22), 118.2 (C27), 71.3 (C7), 65.0 (C25), 61.2 (C21), 41.4 (C6), 40.1 (C5), 36.9 (C19), 36.5 (C20), 34.5 (C23), 32.6 (C17), 28.5 (C14), 26.6 (C15), 18.6 (C16).

II-181. allyl 4-(1-allyl-7a-(2-hydroxyethoxy)-4-oxo-1,2,3,4,7a,12-hexahydroindolo[2,3-a]quinolizin-1-yl)butanoate

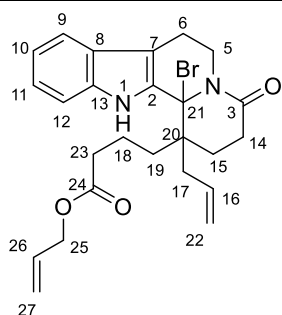


Chemical Formula: $C_{27}H_{32}N_2O_5$
Molecular Weight: 464,56

See synthesis of **II-181**.

Rf = 0.50 (pentane:AcOEt 3:7) **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)**: δ 9.36 (s, 1H, H1), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H, H5), 8.10 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H, H9), 7.86 (d, J = 5.2 Hz, 1H, H6), 7.65 – 7.44 (m, 2H, H12, H11), 7.32 – 7.26 (m, 1H, H10), 5.90 – 5.67 (m, 2H, H26, H16), 5.31 – 5.00 (m, 4H, H27, H22), 4.60 – 4.37 (m, 2H, H25), 4.11 – 4.03 (m, 2H, H_{EG}), 3.79 – 3.62 (m, 2H, H_{EG}), 2.99 – 2.78 (m, 2H, H17), 2.40 – 2.29 (m, 4H, H15, H23), 2.27 – 2.05 (m, 3H, H14, H19), 2.04 – 1.95 (m, 1H, H19'), 1.65 – 1.60 (m, 1H, H16), 1.42 – 1.38 (m, 1H, H16'). **^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$)** δ 174.3 (C3), 173.8 (C24), 147.7 (C21), 140.3 (C13), 137.9 (C5), 134.5 (C16), 133.5 (C2), 132.0 (C26), 130.3 (C8), 128.3 (C11), 121.4 (C7), 121.2 (C9), 120.0 (C10), 118.4 (C27), 118.1 (C22), 113.3 (C6), 111.9 (C12), 66.1 (C_{EG}), 65.2 (C25), 61.0 (C_{EG}), 46.8 (C20), 39.9 (C17), 35.6 (C19), 34.0 (C23), 32.1 (C15), 29.4 (C14), 19.3 (C16). **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for $[C_{27}H_{33}N_2O_5]^+$: 465.23, found : 465.2376 (Diff. : 0.84 ppm).

II-183. allyl 4-(1-allyl-12b-bromo-4-oxo-1,2,3,4,6,7,7a,12,12a,12b-decahydroindolo[2,3-a]quinolizin-1-yl)butanoate



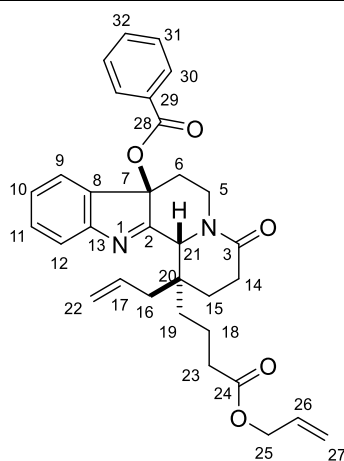
Chemical Formula: $C_{25}H_{29}BrN_2O_3$
Molecular Weight: 485,42

To a solution of **II-165-trans** (100 mg, 0.244 mmol, 1 eq) in acetone (0.63 mL) was added NBS (56.6 mg, 0.317 mmol, 1.3 eq). The mixture was stirred at room temperature for 3.5 hours and concentrated in vacuo. Purification by silica flash chromatography (pentane:AcOEt 7:3) afforded **II-183** as a yellow oil in 68% yield (80.6 mg, 0.166 mmol).

Experimental data – Part II

Rf = 0.38 (pentane:AcOEt 3:7) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ 10.11 (s, 1H, H1), 7.56 – 7.50 (m, 2H, H9, H12), 7.26 – 7.21 (m, 1H, H10), 7.12 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.0 Hz, 1H, H11), 5.99 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.8 Hz, 1H, H26), 5.56 (ddt, *J* = 17.4, 10.2, 7.4 Hz, 1H, H16), 5.44 – 5.25 (m, 2H, H27), 5.08 – 4.91 (m, 3H, H5, H22), 4.75 (m, 2H, H25), 2.88 (td, *J* = 12.3, 3.4 Hz, 1H, H5'), 2.78 – 2.67 (m, 3H, H6), 2.61 – 2.49 (m, 4H), 2.34 – 2.23 (m, 2H, H19), 1.75 – 1.68 (m, 1H), 1.57 – 1.42 (m, 4H, H19'). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 175.6 (C24), 171.3 (C3), 136.7 (C13), 133.4 (C16), 131.9 (C26), 131.8 (C2), 125.3 (C8), 122.7 (C10), 119.5 (C11), 118.8 (C27), 118.7 (C9), 118.7 (C22), 113.9 (C7), 111.9 (C12), 88.1, 65.8 (C25), 53.4 (C20), 44.1 (C17), 38.7 (C5), 37.5, 36.4, 33.7, 28.7, 22.2, 21.1 (C6), 19.5 (C18). **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₅H₂₉BrN₂O₃ – HBr + H]⁺ : 405.21, found : 405.2168 (Diff. : 2.26 ppm).

II-184. (1*S*,7*aR*,12*bR*)-1-allyl-1-(4-(allyloxy)-4-oxobutyl)-4-oxo-1,3,4,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-7*a*(2*H*)-yl benzoate



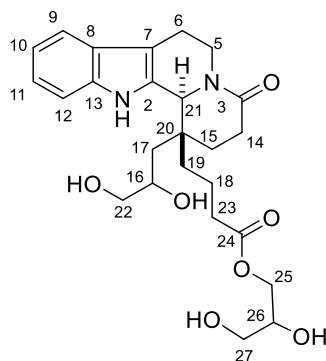
Chemical Formula: C₃₂H₃₄N₂O₅
Molecular Weight: 526,63

II-165-*trans* (100 mg, 0.246 mmol, 1 eq) was dissolved in dry chloroform (4.9 mL) in a dry flask under argon, then recrystallized benzoyl peroxide (87.4 mg, 0.270 mmol, 1.1 eq) was added and the mixture was stirred at room temperature. The reaction was monitored by TLC and benzoyl peroxide was added when the reaction did not advance (final quantity: 8.8 eq). After 2.5 hours, diethylamine (0.49 mL) and triethylamine (0.3 mL) were added and the mixture was stirred an additional 2 hours. The mixture was washed with water and extracted 3 times with chloroform, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. Purification by flash chromatography (pentane:AcOEt 6:4 to 0:10) afforded **II-184** as a yellow oil in 33% yield (42.3 mg, 0.080 mmol).

Rf = 0.40 (pentane:AcOEt 5:5) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ 8.05 – 7.96 (m, 2H, H30), 7.69 – 7.56 (m, 2H, H12, H32), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H31), 7.44 – 7.36 (m, 2H, H11, H9), 7.21 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H10), 6.05 – 5.64 (m, 2H, H26, H16), 5.31 – 5.17 (m, 2H, H27), 5.16 – 5.06 (m, 2H, H22), 4.71 (dd, *J* = 13.2, 4.3 Hz, 1H, H5), 4.55 (dt, *J* = 5.8, 1.4 Hz, 2H, H25), 4.10 (s, 1H, H21), 3.04 – 2.87 (m, 2H, H5', H6), 2.82 (dt, *J* = 12.9, 7.0 Hz, 1H, H15), 2.57 – 2.27 (m, 6H, H17, H14, H23), 2.22 (dt, *J* = 13.4, 3.9 Hz, 1H, H19), 1.81 (td, *J* = 13.4, 4.6 Hz, 1H, H19'), 1.74 – 1.64 (m, 2H, H15', H18), 1.64 – 1.59 (m, 1H, H6'), 1.50

– 1.42 (m, 1H, H18'). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 176.5 (C3), 173.1 (C24), 170.0 (C2), 164.4 (C28), 153.8 (C13), 136.1 (C8), 133.7 (C32), 132.8 (C16), 132.4 (C26), 130.1 (C9), 129.8 (2C, C30), 129.1 (C2), 128.6 (2C, C31), 126.6 (C10), 122.0 (C12), 121.9 (C11), 118.9 (C22), 118.0 (C27), 87.2 (C7), 64.9 (C25), 61.8 (C21), 40.0 (2C, C5, C6), 37.0 (C17), 36.5 (C20), 34.5 (C23), 32.4 (C19), 28.5 (C14), 26.8 (C15), 18.4 (C18). **HRMS** : (ESI)+ Calculated for $[\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5]^+$: 527.25, found : 527.2534 (Diff. : 0.92 ppm).

II-186. 2,3-dihydroxypropyl 4-((1R,12bS)-1-(2,3-dihydroxypropyl)-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]quinolizin-1-yl)butanoate

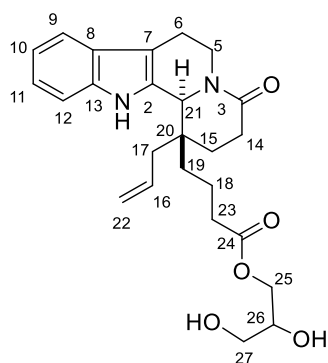


Chemical Formula: $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7$
Molecular Weight: 474,55

To a solution of **II-165-trans** (50 mg, 0.123 mmol, 1 eq) in acetone:water 10:1 (1.3 mL) was added 2,6-lutidine (57 μL , 0.492 mmol, 4 eq), NMO (28.8 mg, 0.246 mmol, 2 eq) and $\text{K}_2[\text{OsO}_2(\text{OH})_4]$ (2.3 mg, 0.006 mmol, 5 mol%) sequentially. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours, then quenched with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and extracted 3 times with DCM, dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo. Purification by silica flash chromatography (AcOEt:MeOH 10:0 to 8:2) afforded **II-186** as a light foam in 33% yield (19.2 mg, 0.040 mmol) and **II-187** as a light foam in 11% yield (6.2 mg, 0.014 mmol).

Rf = 0.10 (dia 1), 0.14 (dia 2) (AcOEt:MeOH 9:1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_4): δ 7.32 (dt, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H, H9), 7.23 (dt, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H, H12), 6.96 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.1 Hz, 1H, H11), 6.89 (ddd, J = 7.8, 7.1, 1.0 Hz, 1H, H10), 5.19 (s, 1H, H21), 4.98 – 4.84 (m, 1H, H5), 3.98 – 3.74 (m, 3H, H16, H22), 3.66 – 3.53 (m, 1H, H26), 3.51 – 3.38 (m, 2H, H27), 3.36 – 3.29 (m, 2H, H25), 2.68 – 2.53 (m, 3H, H5', H6), 2.43 (dd, J = 8.7, 4.7 Hz, 2H, H14), 2.13 – 1.97 (m, 3H, H22, H15), 1.95 – 1.86 (m, 1H, H17), 1.68 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H17'), 1.55 (dt, J = 13.9, 5.1 Hz, 1H, H15'), 1.44 – 1.22 (m, 3H, H18, H19), 0.80 – 0.65 (m, 1H, H19'). NH and OH exchangeable. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, MeOD-d_4): δ 175.3 (C24), 173.1 (C3), 137.9 (C8), 132.9 (C2), 128.0 (C13), 122.8 (C11), 120.3 (C10), 118.9 (C9), 113.2 (C7), 112.4 (C12), 71.3 (C26), 68.9 (C16), 68.7 (C27), 66.7 (C22), 64.2 (C25), 62.5 (C21), 49.4 (C5), 49.2 (C17), 49.0 (C20), 35.3 (C22), 33.0 (C19), 30.2 (C14), 28.8 (C15), 22.3 (C6), 19.5 (C18). **HRMS**: (ESI)+ Calculated for $[\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_7]^+$: 475.24, found : 475.2428 (Diff. : 2.32 ppm)

II-187. 2,3-dihydroxypropyl 4-((1R,12bS)-1-allyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]quinolizin-1-yl)butanoate

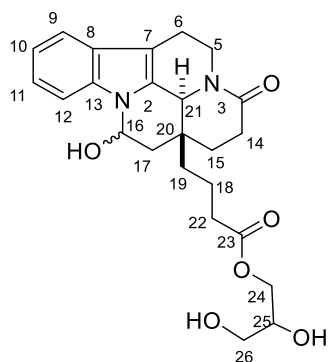


Chemical Formula: $C_{25}H_{32}N_2O_5$
Molecular Weight: 440,54

See synthesis of **II-186**.

Rf = 0.46 (AcOEt:MeOH 3:7) This compound was obtained in a mixture. Characteristic signals: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (s, 1H, H1), 7.51 (d, J = 6.1 Hz, 1H, H9 or H12), 7.35 (m, 1H, H9 or H12), 7.23 – 7.17 (m, 1H, H10 or H11), 7.16 – 7.08 (m, 1H, H10 or H11), 6.10 (ddt, J = 16.8, 8.4, 8.0 Hz, 1H, H16), 5.46 – 5.34 (m, 2H, H22), 4.81 (s, 1H, H21).

II-188. 1,2-dihydroxyethyl 4-((41S,13aR)-12-hydroxy-3-oxo-2,3,5,6,12,13-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-13a(41H)-yl)butanoate



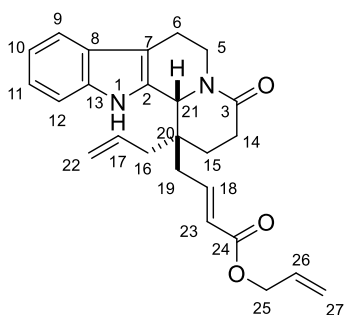
Chemical Formula: $C_{24}H_{30}N_2O_6$
Molecular Weight: 442,51

II-186 (22 mg, 0.046 mmol, 1 eq) was dissolved in acetone:water 10:1 (0.44 mL) and NaIO_4 (19.8 mg, 0.093 mmol, 2 eq) was added. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours then quenched with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, extracted 3 times with DCM and concentrated in vacuo. Purification by silica flash chromatography (AcOEt:MeOH 10:0 to 8:2) afforded **II-188** as a clear foam in 56% yield (10.6 mg, 0.026 mmol).

Rf = 0.28 (acetone) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H12), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H9), 6.93 (ddd, J = 8.0, 7.4, 1.4 Hz, 1H, H11), 6.86 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H, H10), 6.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H, OH), 5.50 – 5.37 (m, 1H, H16), 4.57 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H, OH), 4.55 – 4.45 (m, 1H, H5), 4.37 (s, 1H, H21), 3.72 – 3.49 (m, 2H, H26), 3.32 (m, 1H, H25), 3.06 (m, 2H, H24), 2.72 (dt, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H, H5'), 2.56 (m, 1H, H6), 2.41 (m, 1H, H6'), 2.20 (m, 3H, H17, H14), 1.97 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H22), 1.66 (dd, J =

13.0, 5.9 Hz, 1H, H15), 1.50 (m, 2H, H15', H17'), 1.28 (m, 2H, H18), 0.94 (m, 1H, H19), 0.00 (dt, $J = 13.7$, 7.5 Hz, 1H, H19'). **^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6):** δ 173.3 (C23), 169.0 (C3), 138.4 (C13), 133.0 (C2), 127.9 (C8), 121.7 (c11), 120.2 (C10), 118.4 (C9), 112.2 (C12), 106.1 (C7), 76.3 (C16), 69.6 (C25), 66.0 (C26), 63.1 (C24), 59.2 (C21), 41.5 (C17), 38.3 (C20), 37.9 (C5), 33.7 (C22), 29.3 (C14), 28.9 (C15), 24.8 (C19), 20.5 (C6), 18.5 (C18). **HRMS:** (ESI)+ Calculated for $[\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6]^+$: 443.21, found : 443.2174 (Diff. : 0.71 ppm).

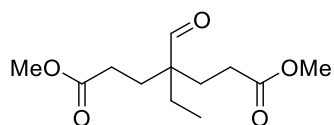
II-189. allyl (E)-4-((1R,12bR)-1-allyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]quinolizin-1-yl)but-2-enoate



Chemical Formula: $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$
Molecular Weight: 404,51

To a mixture of THF (0.88 mL) and water (1 mL) was added a solution of **II-173-*cis*** (50 mg, 0.089 mmol, 1 eq) in THF (0.1 mL) at 0 °C. Then OsO_4 in water 0.01 M (0.44 mL, 0.004 mmol, 5 mol%) and NaIO_4 (152.4 mg, 0.712 mmol, 8 eq) were added sequentially. The mixture was stirred at 0 °C for 40 minutes then allowed to reach room temperature and stirred for 2 hours. The mixture was diluted with water, extracted 3 times with DCM, dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo. The crude was clean and used without further purification.

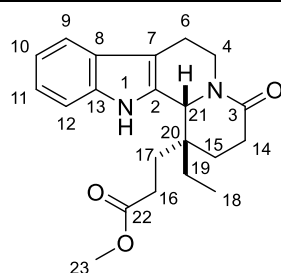
R_f = 0.60 (AcOEt:MeOH 9:1) **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** δ 7.97 (s, 1H, H1), 7.52 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H9), 7.38 (td, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H, H12), 7.23 – 7.19 (m, 1H, H11), 7.15 (ddd, $J = 8.1, 7.7, 1.1$ Hz, 1H, H10), 6.15 (dt, $J = 15.6, 1.4$ Hz, 1H, 23), 5.96 (ddt, $J = 17.3, 10.4, 5.8$ Hz, 1H, H26), 5.61 (ddt, $J = 17.5, 10.3, 7.4$ Hz, 1H, H17), 5.41 – 5.24 (m, 2H, H27), 5.16 – 4.99 (m, 3H, H22, H5), 4.80 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H21), 4.68 (dt, $J = 5.8, 1.4$ Hz, 2H, H25), 2.82 – 2.64 (m, 5H, H5', H19, H6), 2.54 (dd, $J = 8.9, 5.1$ Hz, 2H, H14), 2.31 – 2.18 (m, 1H, H16), 1.94 (ddt, $J = 13.9, 8.9$ Hz, 1H, H15), 1.84 – 1.76 (m, 1H, H19'), 1.74 – 1.66 (m, 1H, H15'). **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3):** δ 169.8 (C3), 165.3 (C24), 143.8 (C18), 136.4 (C8), 132.2 (C17), 132.0 (C26), 130.2 (C2), 126.5 (C13), 125.3 (C23), 122.6 (C11), 120.1 (C10), 119.6 (C22), 118.7 (C27), 118.3 (C9), 114.1 (C7), 111.1 (C12), 65.5 (C25), 60.8 (C21), 40.9 (C5), 40.9 (C20), 40.9 (C19), 36.4 (C16), 28.8 (C14), 28.2 (C15), 21.1 (C6). **HRMS:** (ESI)+ Calculated for $[\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3]^+$: 405.21, found : 405.2167 (Diff. : 1.27 ppm).

II-190. dimethyl 4-ethyl-4-formylheptanedioate

Chemical Formula: C₁₂H₂₀O₅
Molecular Weight: 244,29

II-190 was synthesised using a reported procedure.⁵

Spectroscopic data match with those reported in the literature.

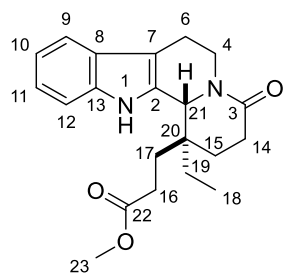
II-191-trans. methyl 3-((1R,12bR)-1-ethyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]quinolizin-1-yl)propanoate

Chemical Formula: C₂₁H₂₆N₂O₃
Molecular Weight: 354,45

II-190 (100 mg, 0.409 mmol, 1 eq) was dissolved in degassed DCE (0.3 mL) in a dry shlenk under argon, then tryptamine (65.6 mg, 0.409 mmol, 1eq) was added. The mixture was refluxed for 1 hour, allowed to cool to room temperature and AcOH (0.02 mL, 0.409 mmol, 1 eq) was added. The flask was sealed and stirred at 130 °C overnight. The mixture was washed with NaHCO₃, extracted 3 times with DCM and concentrated in vacuo. Purification by silica flash chromatography afforded **II-191-trans** in 33% yield (48.2 mg, 0.136 mmol) and **II-191-cis** in 37% yield (53.7 mg, 0.152 mmol) as a mixture of partially separable diastereomers.

Rf = 0.47 (Et₂O:MeOH 98:2) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ 7.99 (s, 1H, H1), 7.58 – 7.46 (m, 1H, H9), 7.36 (dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H, H12), 7.20 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.3 Hz, 1H, H11), 7.13 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H, H8), 5.16 (ddd, *J* = 11.8, 3.8, 1.8 Hz, 1H, H5), 4.83 (bs, 1H, H21), 2.91 – 2.63 (m, 3H, H5, H5'), 2.63 – 2.39 (m, 2H, H14), 2.14 (ddd, *J* = 9.5, 6.4, 2.2 Hz, 2H, H16), 1.99 – 1.84 (m, 2H, H17, H19), 1.83 – 1.69 (m, 2H, H17', H19'), 1.57 (ddd, *J* = 14.0, 6.3, 3.9 Hz, 1H, H15), 1.49 – 1.40 (m, 1H, H15'), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H18). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 173.7 (C22), 169.8 (C3), 136.3 (C13), 130.4 (C2), 126.5 (C8), 122.4 (C11), 119.9 (C10), 118.3 (C9), 113.5 (C7), 111.0 (C12), 60.4 (C21), 51.8 (C23), 41.1 (C5), 39.0 (C20), 29.9 (C19), 28.9 (C14), 28.3 (C16), 27.3 (C17), 27.3 (C15), 21.0 (C6), 8.1 (C18). **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₁H₂₇N₂O₃]⁺ : 355.19, found : 355.2016 (Diff. : -0.22 ppm).

II-191-cis. methyl 3-((1S,12bR)-1-ethyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]quinolizin-1-yl)propanoate

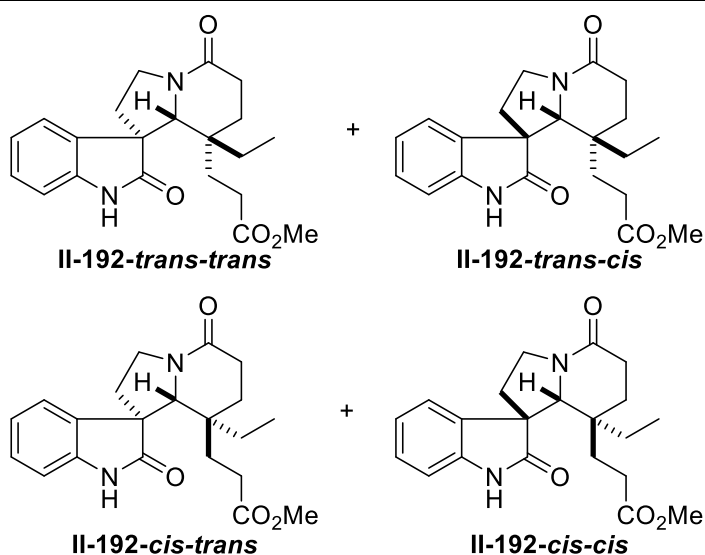


Chemical Formula: C₂₁H₂₆N₂O₃
Molecular Weight: 354,45

See synthesis of **II-191-trans**.

Rf = 0.38 (Et₂O:MeOH 98:2) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ 9.24 (s, 1H, H1), 7.51 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H9), 7.43 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H, H12), 7.20 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.2 Hz, 1H, H11), 7.12 (ddd, *J* = 7.6, 7.1, 1.0 Hz, 1H, H10), 5.20 – 5.04 (m, 1H, H5), 4.78 (s, 1H, H21), 3.80 (s, 3H, H23), 2.81 – 2.67 (m, 3H, H6, H5'), 2.61 (dd, *J* = 8.0, 7.1 Hz, 2H, H16), 2.55 – 2.43 (m, 2H, H14), 2.29 (dt, *J* = 14.1, 7.1 Hz, 1H, H17), 2.11 – 2.02 (m, 1H, H17'), 1.80 (ddd, *J* = 13.7, 11.2, 6.9 Hz, 1H, H15), 1.64 (ddd, *J* = 13.7, 6.4, 3.6 Hz, 1H, H15'), 1.54 – 1.42 (m, 1H, H19), 0.99 (dq, *J* = 14.8, 6.8 Hz, 1H, H19'), 0.73 (dd, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 3H, H18). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 175.6 (C22), 169.9 (C3), 136.5 (C13), 130.4 (C2), 126.3 (C8), 122.1 (C11), 119.6 (C10), 118.1 (C9), 113.3 (C12), 111.3 (C12), 60.2 (C21), 52.5 (C23), 41.0 (C5), 39.3 (C20), 31.0 (C17), 29.0 (C14), 28.0 (C16), 26.9 (C15), 24.1 (C19), 21.2 (C6), 7.0 (C18). **HRMS**: (ESI)⁺ Calculated for [C₂₁H₂₇N₂O₃]⁺ : 355.19, found : 355.2016 (Diff. : -0.22 ppm)

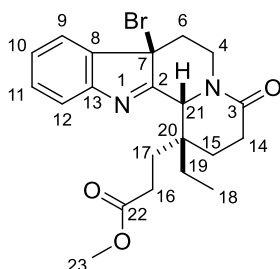
II-192. methyl 3-(8'-ethyl-2,5'-dioxo-2',3',6',7',8',8a'-hexahydro-5'H-spiro[indoline-3,1'-indolizin]-8'-yl)propanoate



Compound **II-192** were synthesised using a described protocol. Column chromatography afforded two fractions. The least polar fraction contained **II-192-trans-trans** and **II-192-trans-cis**, and the most polar contained **II-192-cis-trans** and **II-192-cis-cis**.

Data match with those reported in the literature.⁶

II-194-trans. methyl 3-((1R,7aR,12bR)-7a-bromo-1-ethyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,7a,12b-octahydroindolo[2,3-a]quinolizin-1-yl)propanoate

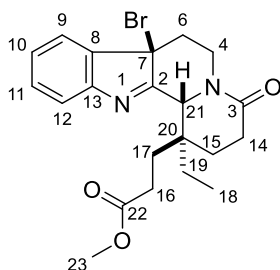


Chemical Formula: C₂₁H₂₅BrN₂O₃
Molecular Weight: 433,35

II-191 (1:1 mixture of diastereomers) (200 mg, 0.566 mmol, 1 eq) was dissolved in THF:water 1/1 (4 mL) at 0 °C and AcOH (32 μL, 0.566 mmol, 1 eq) was added. NBS (105.7 mg, 0.594 mmol, 1.05 mmol) was added fraction wise over 10 minutes, then the mixture was stirred at 0 °C for 45 minutes. It was then thoroughly quenched with saturated NaHCO₃ and extracted 3 times with AcOEt, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo with a bath at room temperature. Purification on neutralised silica flash chromatography afforded **II-194-trans** as a white solid in 35% yield (73.4 mg, 0.198 mmol) and **II-194-cis** as a white solid in 35% yield (73.4 mg, 0.198 mmol).

Rf = 0.30 (Et₂O) **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ 7.62 (dt, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H, H12), 7.51 (dd, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1H, H9), 7.41 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H, H11), 7.31 (td, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H, H10), 4.72 (ddd, *J* = 13.4, 4.8, 1.8 Hz, 1H, H5), 4.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H21), 3.64 (s, 3H, H23), 3.00 (ddd, *J* = 13.4, 12.3, 2.5 Hz, 1H, H5'), 2.76 – 2.55 (m, 3H, H16, H6, H15), 2.47 – 2.26 (m, 3H, H14, H17), 2.22 – 2.03 (m, 2H, H16', H17'), 1.90 – 1.77 (m, 2H, H6', H19), 1.71 (ddt, *J* = 13.8, 6.6, 2.0 Hz, 1H, H15'), 1.56 (dq, *J* = 14.7, 7.4 Hz, 1H, H19'), 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H18). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 175.3 (C2), 173.9 (C22), 169.5 (C3), 152.0 (C13), 139.6 (C8), 130.1 (C11), 127.2 (C10), 122.9 (C9), 122.2 (C12), 63.7 (C7), 62.0 (C21), 51.7 (C23), 41.5 (C6), 40.7 (C5), 36.2 (C20), 28.6 (C14), 28.2 (C17), 27.2 (C16), 25.7 (C15), 24.2 (C19), 6.9 (C18).

II-194-cis. methyl 3-((1S,7aR,12bR)-7a-bromo-1-ethyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,7a,12b-octahydroindolo[2,3-a]quinolizin-1-yl)propanoate

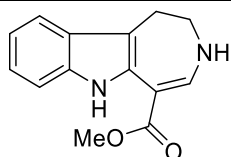


Chemical Formula: C₂₁H₂₅BrN₂O₃
Molecular Weight: 433,35

See synthesis of **II-194-cis**.

Rf = 0.24 (Et₂O) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (dt, *J* = 7.7, 0.8 Hz, 1H, H12), 7.51 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, H9), 7.41 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H, H11), 7.31 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H, H10), 4.71 (ddd, *J* = 13.5, 4.8, 1.8 Hz, 1H, H5), 4.56 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H21), 3.71 (s, 3H, H23), 3.02 (ddd, *J* = 13.2, 12.2, 2.4 Hz, 1H, H5'), 2.71 – 2.57 (m, 2H, H6, H15), 2.55 – 2.25 (m, 5H, H19, H11, H14), 2.18 – 2.07 (m, 1H, H16), 1.98 (ddd, *J* = 14.3, 11.6, 5.5 Hz, 1H, H16'), 1.80 (ddd, *J* = 15.0, 12.2, 4.8 Hz, 1H, H6'), 1.67 – 1.54 (m, 2H, H15', H19'), 0.86 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H18). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 175.4 (C2), 173.8 (C22), 169.5 (C3), 152.0 (C13), 139.6 (C8), 130.0 (C11), 127.2 (C10), 122.9 (C9), 121.9 (C12), 63.7 (C7), 62.1 (C21), 51.9 (C23), 41.6 (C6), 40.8 (C5), 36.5 (C20), 28.6 (C17), 27.8 (C14), 26.3 (C16), 26.2 (C15), 25.3 (C19), 7.4 (C18).

II-195. methyl 1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-b]indole-5-carboxylate



Chemical Formula: C₁₄H₁₄N₂O₂
Molecular Weight: 242,28

II-195 was synthesised using a reported procedure.⁷

Spectroscopic data match with those reported in the literature.

Bibliography

- 1 L. Salacz, C. Charpentier, J. Suffert, N. Girard, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2257.
- 2 M. E. Kuehne, D. M. Rol, R. Hafter, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3705.
- 3 R. Okabayashi, Y. Ohta, T. Yokozawa, *Macromolecules* **2017**, *50*, 9589.
- 4 F. Wesche, H. Adihou, A. Kaiser, M. Wurglics, M. Schubert-Zsilavec, M. Kaiser, H. B. Bode, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 3930.
- 5 M. E. Kuehne, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 2946.
- 6 M. Kaplan, J. Harley-Mason, L. Castedo, *Chem. Commun.* **1969**, 1444.
- 7 B. Flatt, R. Martin, T. Wang, P. Mahaney, B. Murphy, X. Gu, P. Foster, J. Li, P. Pircher, M. Petrowski, et al., *J. Medicinal Chem.* **2009**, *335*, 904.

PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

PUBLICATIONS

Salacz, L., Charpentier, C., Suffert, J., Girard, N.* 'Desymmetrizing Hydroformylation of Dihydromuconic Acid Diesters: Application to the Synthesis of (±)-Vindeburnol' *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2257.

Salacz, L., Girard, N., Suffert, J., Blond, G.* 'Carbonylative cycloaddition for the synthesis of medium-sized carbocycles', *Monatsch. Chem.*, **2018**, *149*, 671.

Salacz, L., Girard, N., Blond, G., Suffert, J.* 'Synthesis of Polyheterocyclic Tropones by [2+2+2+1] Carbonylative Cycloaddition of Triynes', *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 3915.

COMMUNICATIONS

Salacz, L. – Communications orales

Journées du Campus d'Illkirch, Illkirch, Mars 2017

Société Chimique de France Grand Est 8, May 2017

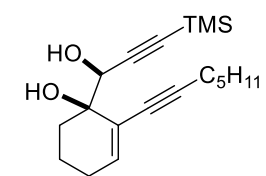
Prix de la meilleure présentation – Editions Dunod

37th Regio Symposium, Liestal, Septembre 2017

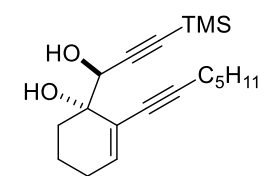
SECO 55, Lacanau, May 2018

Salacz, L. – Communications par affiches

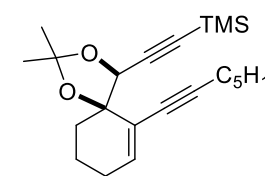
Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, Linz, Août 2017



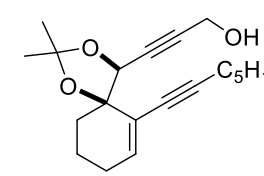
I-191-anti, p. 238



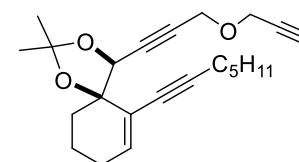
I-191-syn, p. 239



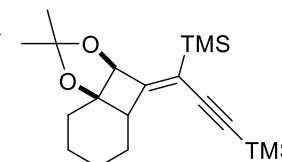
I-184-anti, p. 235



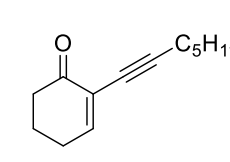
I-183, p. 234



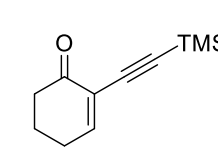
I-181a, p. 234



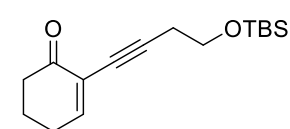
I-188, p. 237



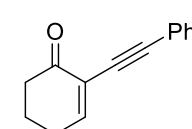
I-186a, p. 235



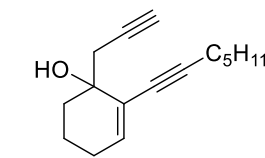
I-186b, p. 236



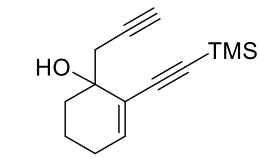
I-186c, p. 236



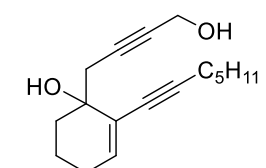
I-186d, p. 237



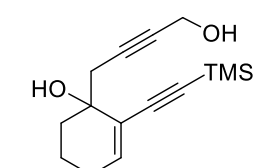
I-196a, p. 246



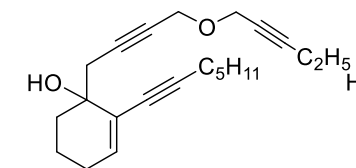
I-196b, p. 246



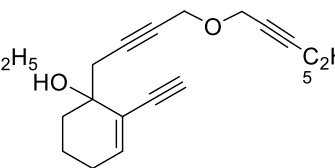
I-195a, p. 245



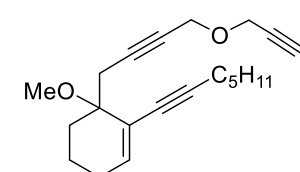
I-195b, p. 245



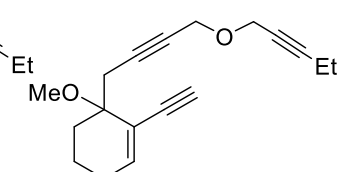
I-193a, p. 239



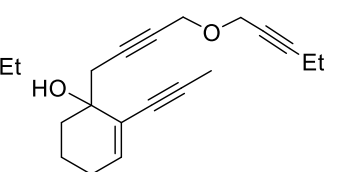
I-193b, p. 240



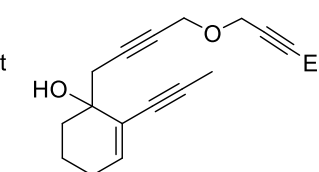
I-193c, p. 240



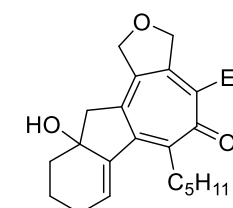
I-193d, p. 241



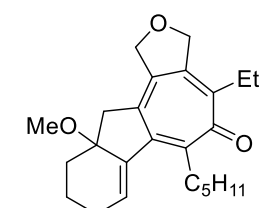
I-193e, p. 242



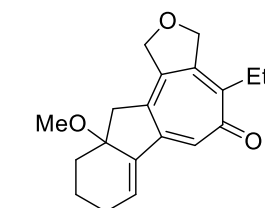
I-193f, p. 243



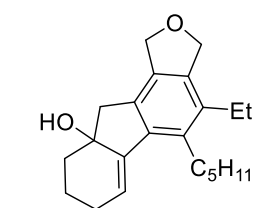
I-194a, p. 243



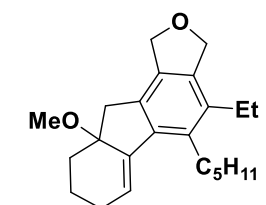
I-194c, p. 243



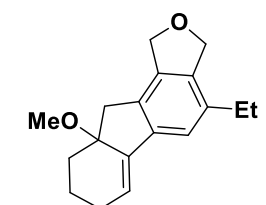
I-194d, p. 244



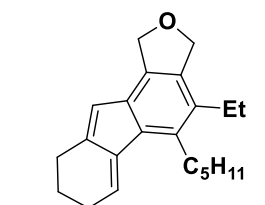
I-199a, p. 248



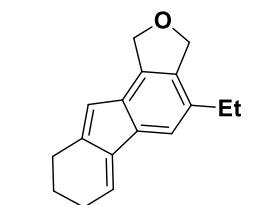
I-199c, p. 248



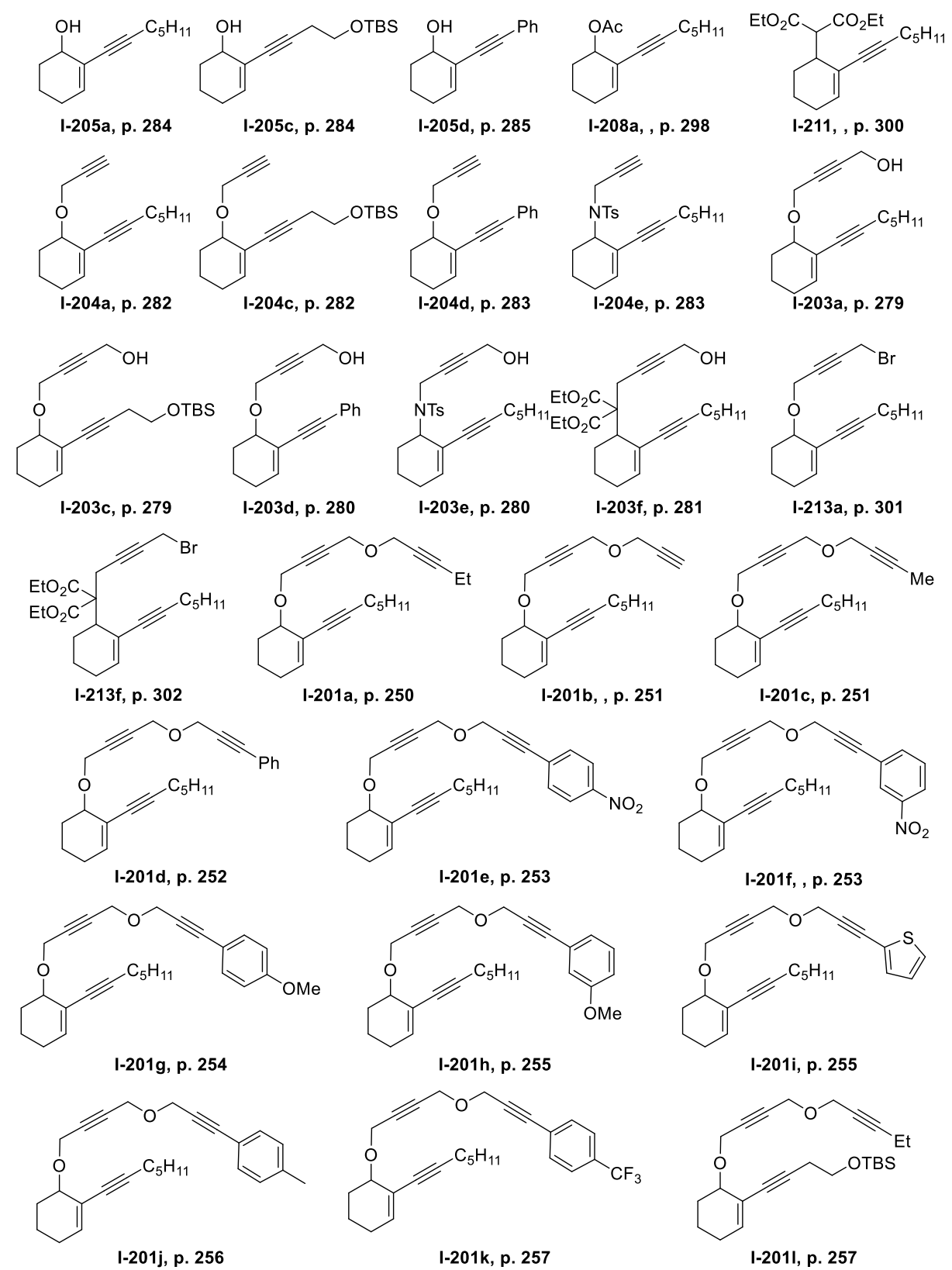
I-199d, p. 249

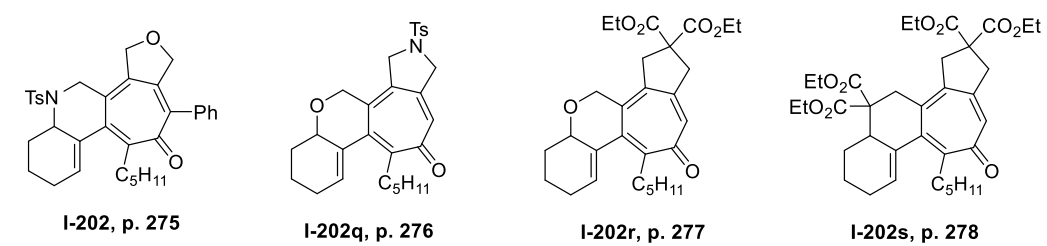
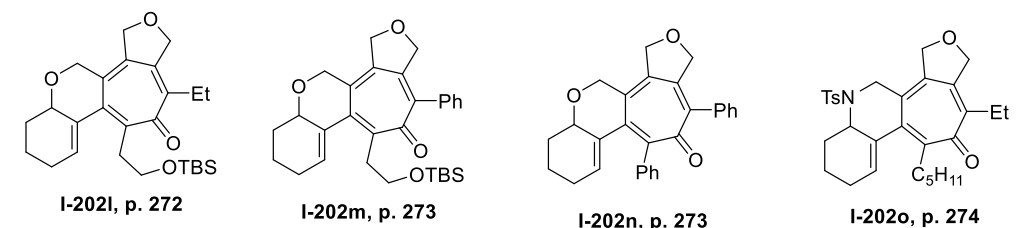
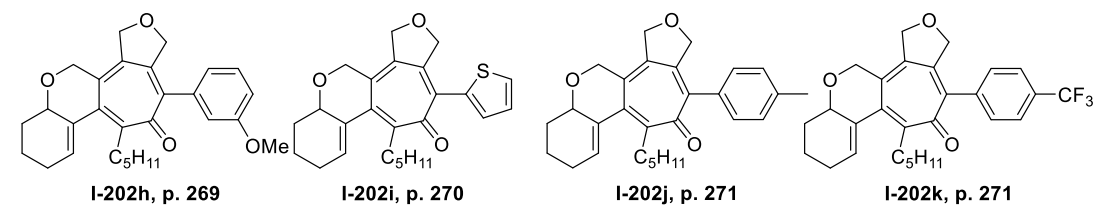
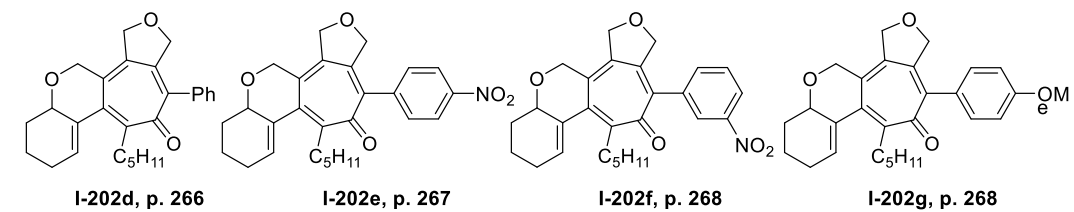
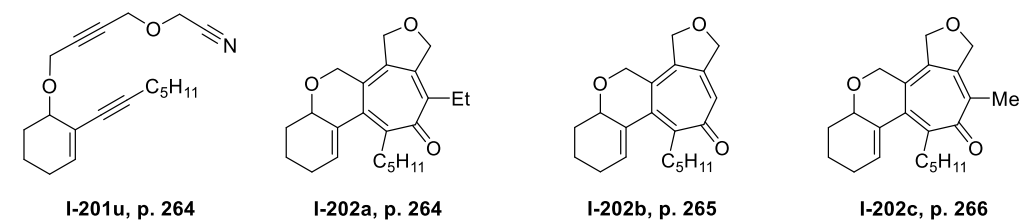
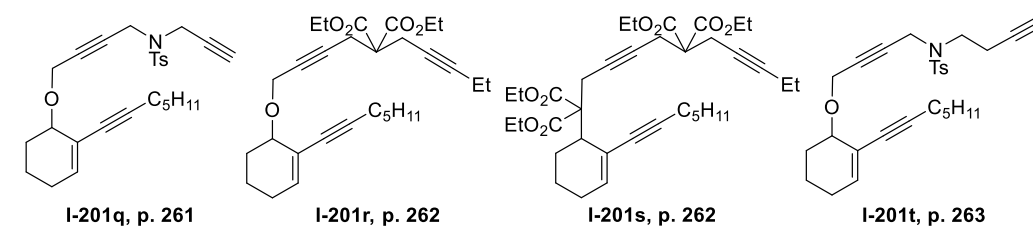
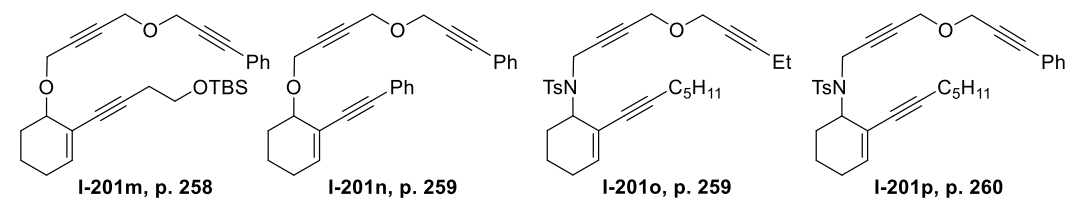


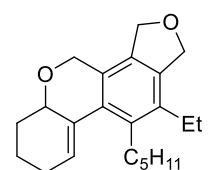
I-200a, p. 249



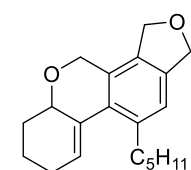
I-200d, p. 250



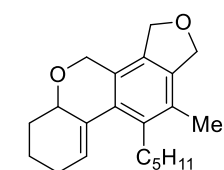




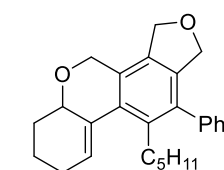
I-206a, p. 285



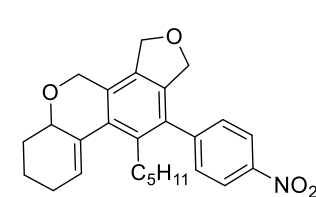
I-206b, p. 286



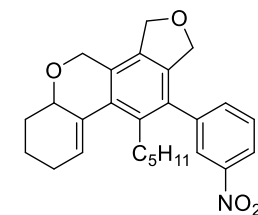
I-206c, p. 286



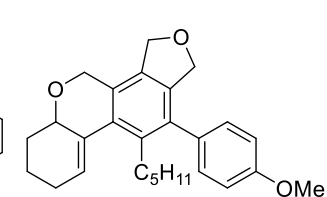
I-206d, p. 287



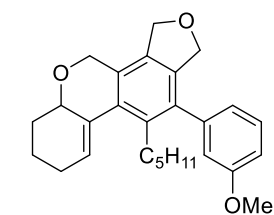
I-206e, p. 287



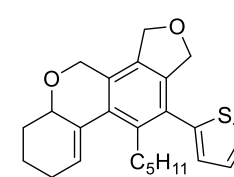
I-206f, p. 288



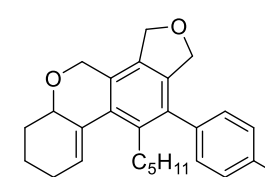
I-206g, p. 288



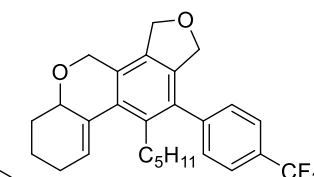
I-206h, p. 289



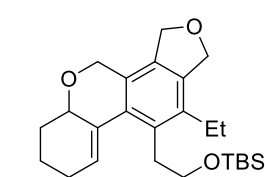
I-206i, p. 290



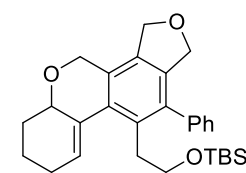
I-206j, p. 290



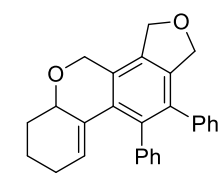
I-206k, p. 291



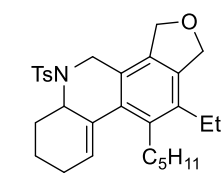
I-206l, p. 291



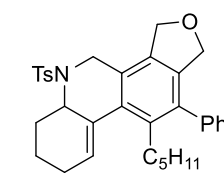
I-206m, p. 292



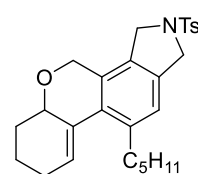
I-206n, p. 292



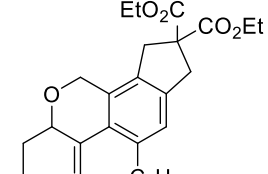
I-206o, p. 293



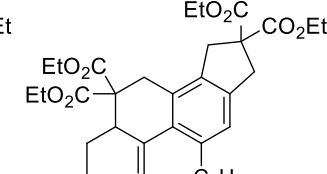
I-206p, p. 294



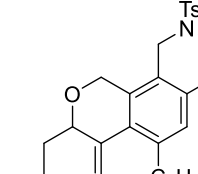
I-206q, p. 294



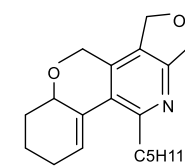
I-206r, p. 295



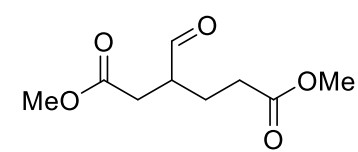
I-206s, p. 296



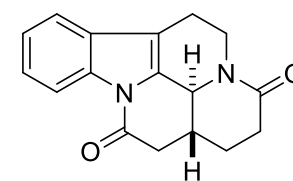
I-206t, p. 297



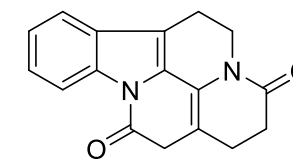
I-206q, p. 298



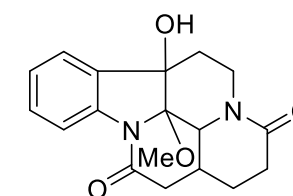
II-133, p. 307



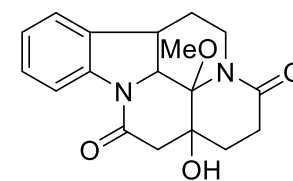
II-135, p. 307



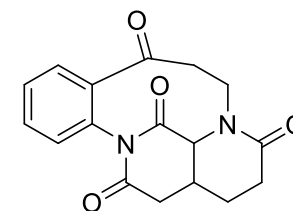
II-139, p. 307



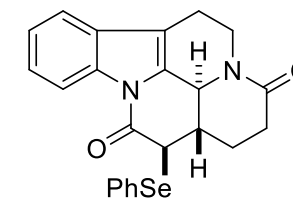
II-145, p. 309



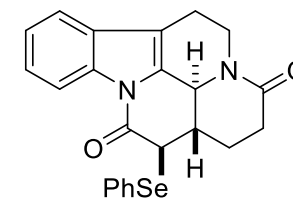
II-146, p. 310



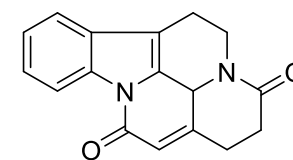
II-147, p. 310



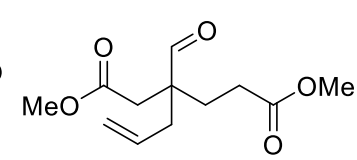
II-149, p. 312



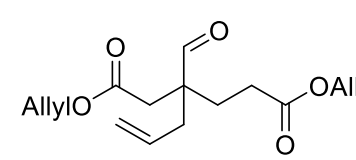
II-150, p. 313



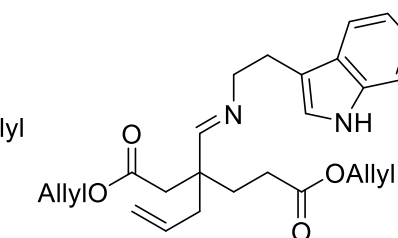
II-140, p. 308



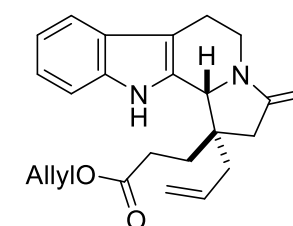
II-152, p. 313



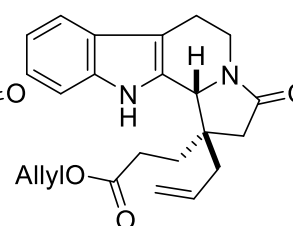
II-157, p. 315



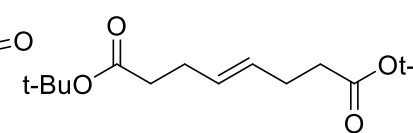
II-162, p. 317



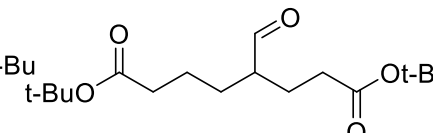
II-160-*cis*, p. 316



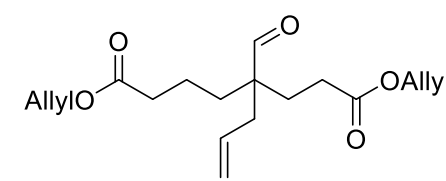
II-160-*trans*, p. 317



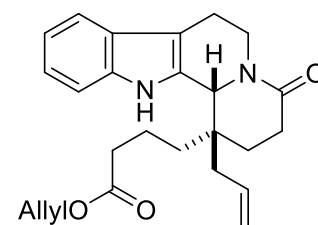
II-167, p. 320



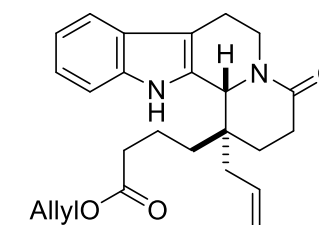
II-168, p. 320



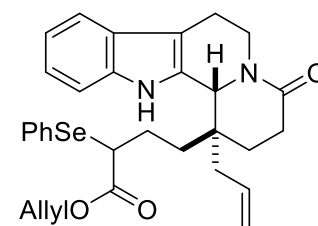
II-164, p. 318



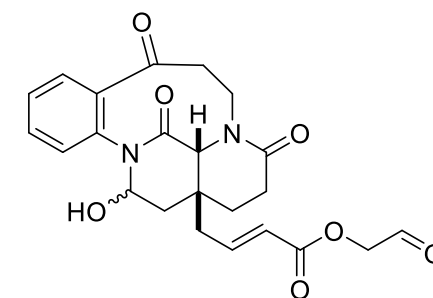
II-165-*trans*, p. 319



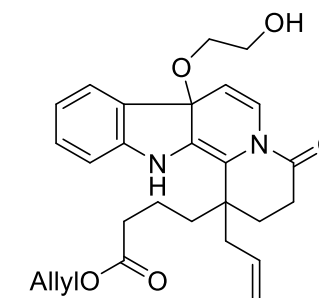
II-165-*cis*, p. 320



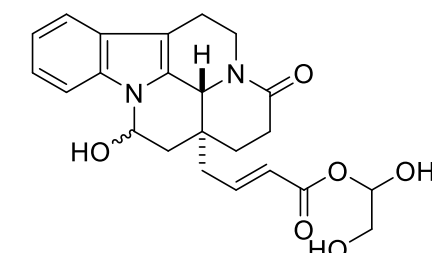
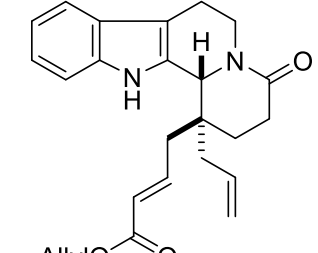
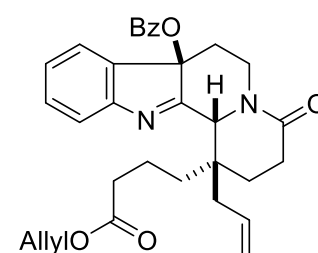
II-173-*cis* a and b, p. 322



II-176-*cis*, p. 323



II-181, p. 325



Synthèse de Structures Complexes par Réaction en Cascade et Catalyse au Rhodium

Résumé

Ces travaux de thèse ont permis, au cours de deux projets, de s'attacher à la synthèse de structures complexes au moyen de réaction en cascade et de catalyse au rhodium.

Dans une première partie, une méthodologie robuste pour la synthèse de 2,4,6-cycloheptatriénones entièrement substituées et non-symétriques par réaction de cycloaddition carbonylative [2+2+2+1] catalysée par des complexes de rhodium a été développée. Des mécanismes expliquant la formation des différents composés ont été proposés.

Dans une seconde partie, l'application de l'hydroformylation désymétrisante catalysée au rhodium à la synthèse totale d'alcaloïdes indoliques de la famille *Aspidosperma* a été étudiée. Un intermédiaire clé de la synthèse de composés de type eburnane a ainsi été obtenu et sa transformation par différentes stratégies a été explorée. La synthèse totale de composés de type aspidosperma a été étudiée, et les voies de synthèse explorées pourront être appliquées à des aldéhydes issus d'hydroformylation désymétrisante.

Mots-clés : tropone, cycloaddition carbonylative, cyclohydrocarbonylation, [2+2+2+1], triyne, réaction en cascade, rhodium, hydroformylation désymétrisante, aspidosperma, eburnane, tryptamine, alcaloïdes indolique, alcaloïdes hétérobisindolique

Résumé en anglais

Through the course of two projects, this thesis work was concerned with the synthesis of complex scaffolds by means of cascade reactions and rhodium catalysis.

In a first part, a new methodology was developed for the synthesis of non-symmetrical and fully substituted 2,4,6-cycloheptatrienones by rhodium-catalysed [2+2+2+1] carbonylative cycloaddition. Mechanisms for the formations of the observed compounds were proposed.

In a second part, the application of rhodium-catalysed desymmetrising hydroformylation to the total synthesis of *Aspidosperma* indole alkaloids was studied. A key intermediate in the synthesis of eburnan-type alkaloids was thus obtained, and its transformation into the desired compounds using various strategies was explored. The total synthesis of aspidosperma-type alkaloids was studied, and the explored syntheses will be applied to aldehydes obtained by desymmetrising hydroformylation.

Keywords : tropone, carbonylative cycloaddition, cyclohydrocarbonylation, [2+2+2+1] triyne, rhodium, desymmetrising hydroformylation, aspidosperma, eburnane, tryptamine, indole alkaloids, heterobisindole alkaloids