

Université de Montréal

Développement de méthodes stéréosélectives de cyclopropanation de Simmons-Smith

par

Marie-Christine Lacasse

Département de chimie

Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de *Philosophiæ Doctor* (Ph.D.)
en chimie

septembre 2005

© Marie-Christine Lacasse, 2005



QD

3

UBI

2006

V.004



AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Développement de méthodes stéréosélectives de cyclopropanation de Simmons-Smith

présentée par :
Marie-Christine Lacasse

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Shawn Collins, président-rapporteur
André B. Charette, directeur de recherche
James D. Wuest, membre du jury
André Beauchemin, examinateur externe
Richard Giasson, représentant du doyen de la FES

Résumé

Cette thèse présente un ensemble de réalisations accomplies en recherche dans le domaine de la cyclopropanation de Simmons-Smith. Tout d'abord, une méthode diastéréosélective de formation de dérivés de cyclopropylcarbinols de stéréochimie relative *anti* a été développée. Celle-ci consiste en la cyclopropanation d'éthers silylés allyliques chiraux racémiques avec un carbénoïde de zinc très activé, soit le réactif de Shi ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{ZnCH}_2\text{I}$). Les conditions réactionnelles optimisées sont applicables à une grande variété de substrats incluant l'exemple particulier d'un alcène *Z*. Les rendements varient entre 52 et 89% et les rapports de diastéréoisomères sont entre 70 : 30 et >99 : 1 en faveur du diastéréoisomère *anti* désiré. Toutefois, une baisse de sélectivité est observée avec un substrat portant un groupement volumineux en position allylique et une inversion de la sélectivité en faveur du diastéréoisomère *syn* est obtenue avec un alcène *Z* substitué avec un groupement encombrant.

Cette méthodologie a par la suite été étendue à la préparation d'halogénocyclopropanes, ce qui est une contribution importante puisque peu de méthodes stéréosélectives ont été rapportées pour leur synthèse. Les sélectivités sont généralement élevées et les rendements se situent entre 54 et 88%. Les résultats obtenus démontrent que le sens et le degré de sélectivité sont fortement influencés par la nature du groupement protecteur de l'alcool allylique halogéné.

Finalement, une méthodologie de cyclopropanation de Simmons-Smith énantiosélective a été développée en utilisant une quantité stœchiométrique d'un carbénoïde de zinc chiral. Ce nouveau type de réactif de zinc est formé à partir d'un acide phosphorique chiral dérivé d'un 1,1'-binaphtyl-2,2'-diol substitué. Après optimisation des conditions réactionnelles incluant la structure de la source de chiralité, nous avons effectué la cyclopropanation énantiosélective de divers éthers allyliques, ce qui a mené à des conversions entre 39 et >95%, des rendements entre 47 et 93% et des énantiosélectivités

allant de 29 à 93% *ee*. La nature des substituants sur l'alcène de même que celle du groupement protecteur de l'alcool allylique ont une grande influence sur l'issue de la réaction. La meilleure énantiosélectivité rapportée pour la cyclopropanation d'un substrat homoallylique dans des conditions de Simmons-Smith, soit 93% *ee*, a été observée. Bien que les sélectivités soient dans plusieurs cas modestes, cette méthodologie constitue une addition importante au domaine de recherche puisque la majorité des méthodes de cyclopropanation asymétriques de Simmons-Smith rapportées sont inefficaces avec le type de substrat qui est ici optimal. Une version de cette réaction utilisant une quantité catalytique (10 mol%) de la source de chiralité a également été développée. Des résultats semblables à ceux obtenus avec la version stœchiométrique ont été obtenus. De manière générale, l'optimisation des conditions réactionnelles est préférable pour chaque substrat afin d'obtenir les meilleures conversions et énantiosélectivités possibles.

Mots-clés : Simmons-Smith, cyclopropanation diastéréosélective, éthers silylés allyliques, cyclopropylcarbinols, carbénoïdes de zinc, cyclopropanation énantiosélective, réactif chiral, acide phosphorique chiral, catalytique.

Abstract

This thesis presents a series of accomplishments in studies of Simmons-Smith cyclopropanation. First, a diastereoselective methodology for the preparation of *anti*-cyclopropylcarbinol derivatives was developed. Thus, the cyclopropanation of allylic silyl ethers using a highly activated zinc carbenoid ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{ZnCH}_2\text{I}$) has led to selectivities from 70 : 30 to >99 : 1 in favor of the desired *anti*-cyclopropyl silyl ethers in yields ranging from 52 to 89%. A wide variety of substrates were submitted to the optimized conditions, including one example of a *Z* alkene. However, the selectivity is lower with substrates bearing large allylic groups and a reversal of selectivity was observed with an alkene having a large *Z*-substituent.

This methodology was extended to the diastereoselective synthesis of halogeno-cyclopropanes via the cyclopropanation of γ -halogenated allylic ethers. The selectivities are generally high and the yields obtained range from 54 to 88%. It has been observed that the nature of the protective group has a great influence on the sense and degree of diastereoselectivity. This constitutes an important contribution to the research area since few methods are available for the efficient stereoselective preparation of halogeno-cyclopropanes.

Finally, a new family of chiral reagents for the enantioselective Simmons-Smith cyclopropanation was developed and used in the reaction of a wide range of allylic ethers. These reagents are formed *in situ* from chiral phosphoric acids derived from substituted 1,1'-binaphthyl-2,2'-diols. Optimization of the reaction conditions including the structure of the chirality source has led to conversions ranging from 39 to >95%, yields from 47 to 93% and enantioselectivities between 29 and 93% *ee*. The nature of the alkene substituents and of the protective groups has a great influence on the outcome of the reaction. The best enantioselectivity reported in the asymmetric cyclopropanation of a homoallylic substrate (93% *ee*) was observed. This methodology is complementary to the other enantioselective

methods in the literature because they are not efficient for the reaction of allylic ethers. A version of this reaction using a catalytic amount (10 mol%) of the chirality source was also developed. Results similar to those reported for the stoichiometric reaction were observed although optimization of the reaction conditions is preferable for each substrate to ensure the best possible conversion and enantioselectivity.

Keywords : Simmons-Smith, diastereoselective cyclopropanation, allylic silyl ethers, cyclopropylcarbinols, zinc carbenoids, enantioselective cyclopropanation, chiral reagent, chiral phosphoric acid, catalytic.

Table des matières

CHAPITRE 1: Introduction à la réaction de Simmons-Smith.....	22
1.1. Introduction.....	22
1.2. Utilité des cyclopropanes en chimie organique	22
1.3. Outils synthétiques pour la synthèse de cyclopropanes.....	24
1.4. Introduction à la réaction de Simmons-Smith.....	26
1.4.1. Carbénoïdes de zinc, mécanisme et nature des réactifs.....	27
1.4.2. Diastéréosélectivité de la réaction de Simmons-Smith	37
1.5. Conclusion	45
CHAPITRE 2: Synthèse diastéréosélective de dérivés <i>anti</i> -cyclopropylcarbinols : cyclopropanation d'alcools allyliques chiraux protégés.....	46
2.1. Introduction.....	46
2.2. Méthodes stéréosélectives de formation de cyclopropylcarbinols <i>anti</i>	46
2.2.1. Cyclisations intramoléculaires	46
2.2.2. Additions sur des composés α -carbonylcyclopropanes.....	50
2.2.3. Cyclopropanation de Simmons-Smith de diastéréosélectivité <i>anti</i>	59
2.2.4. Autres méthodes	65
2.3. Cyclopropanation diastéréosélective d'alcools allyliques chiraux protégés.....	67
2.3.1. Effet de la nature du réactif	69
2.3.2. Variation des éthers allyliques	71
2.3.3. Analyse conformationnelle et modèles d'état de transition proposés.....	75
2.4. Conclusion	80
CHAPITRE 3 : Cyclopropanation diastéréosélective d'éthers allyliques halogénés.....	82
3.1. Introduction.....	82
3.2. Méthodes de synthèse des halogénocyclopropanes.....	85
3.2.1. Addition de carbènes libres sur des oléfines.....	85
3.2.2. Addition de carbénoïdes halogénés sur des alcènes	86
3.2.3. Cyclopropanation d'alcènes halogénés.....	88

3.3. Méthodes stéréosélectives de synthèse d'halogénocyclopropanes.....	89
3.3.1. Substrats chiraux.....	90
3.3.2. Auxiliaires chiraux.....	92
3.3.3. Méthodes énantiosélectives.....	93
3.4. Cyclopropanation diastéréosélective d'éthers allyliques halogénés chiraux	95
3.4.1. Résultats obtenus et détermination de la stéréochimie relative.....	96
3.4.2. Modèles d'état de transition proposés.....	101
3.5. Conclusion	105
CHAPITRE 4 : Cyclopropanation de Simmons-Smith asymétrique.....	106
4.1. Introduction.....	106
4.2. Auxiliaires chiraux.....	106
4.2.1. Éthers et alcools allyliques chiraux.....	107
4.2.2. Acétals allyliques chiraux.....	108
4.2.3. Acylmétaux et carboxamides α,β -insaturés	109
4.2.4. Boronates, énamines et éthers d'énols vinyliques chiraux.....	110
4.3. Additifs stœchiométriques et réactifs chiraux.....	112
4.4. Catalyseurs chiraux.....	117
4.5. Conclusion	119
CHAPITRE 5 : Développement d'une méthode de cyclopropanation énantiosélective avec des carbénoïdes de zinc dérivés d'acides phosphoriques chiraux	120
5.1. Antécédents et objectifs de recherche	120
5.2. Synthèse des acides phosphoriques chiraux.....	125
5.3. Optimisation des conditions de la réaction	134
5.4. Étude de la généralité de la réaction de cyclopropanation énantiosélective	138
5.5. Développement d'une version catalytique de la réaction	148
5.6. Études mécanistiques.....	161
5.6.1. Nature du réactif de cyclopropanation	161

5.6.2. Influence des sous-produits chiraux de la cyclopropanation sur l'énantiosélectivité	165
5.6.3. Étude de la conversion et de l'énantiosélectivité en fonction du temps.....	166
5.6.4. Explication du sens de la sélectivité observé	167
5.7. Conclusion	170
Partie expérimentale.....	172
Notes générales	172
Partie expérimentale: chapitre 2	176
Partie expérimentale: chapitre 3	215
Partie expérimentale: chapitre 5	246
Bibliographie.....	326

Liste des Figures

Figure 1. Exemples de produits naturels et synthétiques contenant l'unité cyclopropane...	23
Figure 2. Les carbénoïdes de zinc utilisés en cyclopropanation et leurs modes de préparation	27
Figure 3. Analogies entre les modèles d'états de transition de cyclopropanation de Simmons-Smith et d'époxydation	34
Figure 4. Énergies relatives des voies de carbométallation et de transfert de méthylène dans la réaction entre l'éthylène et ClZnCH_2Cl (niveau B3LYP/631A).....	34
Figure 5. États de transition postulés pour la cyclopropanation de Simmons-Smith avec ajout d'un acide de Lewis	35
Figure 6. Représentation ORTEP du complexe 2,2'-biquinoline• $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (11) (niveau de probabilité de 30%).....	36
Figure 7. Modèles d'état de transition proposés pour la cyclopropanation d'alcools allyliques chiraux avec le réactif de Furukawa	43
Figure 8. Conformations et modèles d'attaque pour la réduction de cyclopropylcétones ...	52
Figure 9. Modèles d'état de transition proposés pour la cyclopropanation d'éthers allyliques chiraux	62
Figure 10. Comparaison des constantes de couplage de quelques éthers allyliques	75
Figure 11. Facteurs stéréoélectroniques favorisant la stabilisation du conformère synclinal	77
Figure 12. Composés synthétiques d'intérêt pharmaceutique comportant une unité halogénocyclopropyle	82
Figure 13. Classes d'auxiliaires chiraux développés pour la réaction de Simmons-Smith	106
Figure 14. Représentation ORTEP du complexe dimérique 94 •THF.....	123
Figure 15. Conversion et énantiosélectivité de la cyclopropanation de l'éther silylé allylique 147 en fonction du temps	167
Figure 16. Modèle proposé pour la cyclopropanation énantiosélective d'éthers allyliques	168

Liste des Tableaux

Tableau 1. Cyclopropanation diastéréosélective d'alcènes <i>Z</i> et <i>E</i> sous les conditions de Simmons-Smith.....	39
Tableau 2. Diastéréosélectivité pour la cyclopropanation avec un carbénoïde de Sm	41
Tableau 3. Cyclopropanation d'alcools allyliques chiraux avec le réactif de Furukawa.....	42
Tableau 4. Réduction diastéréosélective de cyclopropylcétones.....	52
Tableau 5. Réduction diastéréosélective de cyclopropylcétones <i>trans</i>	54
Tableau 6. Addition de réactifs de Grignard sur des cyclopropanecarboxaldéhydes <i>cis</i>	56
Tableau 7. Addition de nucléophiles sur des cyclopropanecarboxaldéhydes 1,2,3-trisubstitués	58
Tableau 8. Cyclopropanation d'éthers allyliques chiraux avec le réactif de Furukawa.....	61
Tableau 9. Effet du réactif sur la cyclopropanation d'un éther allylique silylé	70
Tableau 10. Influence de la substitution des éthers allyliques chiraux sur la cyclopropanation diastéréosélective.....	72
Tableau 11. Cyclopropanation d'éthers allyliques aromatiques <i>p</i> -substitués	74
Tableau 12. Halogénocyclopropanation de divers alcools allyliques.....	87
Tableau 13. Cyclopropanation d'iodopropénols avec le réactif de Denmark	88
Tableau 14. Cyclopropanation d'halogénopropénols avec l'additif chiral (<i>R,R</i>)-17	94
Tableau 15. Cyclopropanation diastéréosélective d'éthers allyliques chiraux halogénés ...	96
Tableau 16. Cyclopropanation d'éthers allyliques iodés avec un groupement allylique oxygéné	98
Tableau 17. Cyclopropanation avec un carbénoïde dérivé de l'acide phosphorique 95...	122
Tableau 18. Synthèse de dérivés de BINOL substitués en 3,3' par couplage de Suzuki..	128
Tableau 19. Comparaison de la conversion et de l'énantiosélectivité de la cyclopropanation avec divers acides phosphoriques chiraux	134
Tableau 20. Réactions comparatives de cyclopropanation de l'éther benzylique allylique 141 avec divers acides phosphoriques chiraux	136
Tableau 21. Effet du solvant sur la cyclopropanation énantiosélective	137

Tableau 22. Cyclopropanation énantiosélective d'éthers allyliques	139
Tableau 23. Cyclopropanation énantiosélective de divers alcènes 1,2-disubstitués	141
Tableau 24. Détermination de la stéréochimie absolue d'éthers benzyliques de cyclopropylméthanol.....	148
Tableau 25. Effet de la température sur la cyclopropanation énantiosélective	151
Tableau 26. Cyclopropanation avec une quantité sous-stœchiométrique de source de chiralité.....	152
Tableau 27. Effet de différents additifs sur la cyclopropanation avec $Zn(CH_2I)_2$	154
Tableau 28. Effet de différents additifs sur la cyclopropanation catalytique.....	155
Tableau 29. Effet de la quantité de DME sur la cyclopropanation catalytique.....	158
Tableau 30. Optimisation de la quantité de DME pour la cyclopropanation catalytique de l'éther allylique 155.....	160

Liste des Schémas

Schéma 1. Méthodes de formation du carbénoïde de Shi	30
Schéma 2. Équilibre entre les deux formes du carbénoïde de Shi	32
Schéma 3. Mécanisme postulé par Miyano pour l'échange zinc-halogène	33
Schéma 4. Observations de Emschwiller pour déterminer la nature du carbénoïde de Simmons-Smith.....	35
Schéma 5. Équilibres entre les espèces présentes en solution avec des carbénoïdes de zinc	36
Schéma 6. Diastéréosélectivité, état de transition et orbitales impliquées dans la cyclopropanation du cyclohex-2-én-1-ol	38
Schéma 7. Réaction tandem addition énantiosélective/cyclopropanation diastéréosélective	44
Schéma 8. Formation de cyclopropylcarbinols par hydrozirconation / ouverture d'époxyde	47
Schéma 9. Formation de cyclopropylcarbinols par déplacement intramoléculaire d'un triflate	49
Schéma 10. Inversion de sélectivité dans la réduction de cyclopropylcétones	55
Schéma 11. Diastéréosélectivité de l'addition de réactifs de Grignard sur des cyclopropane-carboxaldéhydes.....	56
Schéma 12. Cyclopropanation diastéréosélective en présence d'un additif chiral.....	63
Schéma 13. Préparation diastéréosélective de <i>N</i> -phosphinoylaminocyclopropanes	64
Schéma 14. Préparation diastéréosélective de α -silacyclopropanes <i>anti</i>	64
Schéma 15. Réduction diastéréosélective de cyclopropénylcarbinols.....	67
Schéma 16. Réaction de compétition entre des groupements directeurs	69
Schéma 17. Modèles d'état de transition proposés pour l'éther silylé allylique 20	76
Schéma 18. Modèles d'état de transition proposés pour l'éther silylé 29	78
Schéma 19. Modèles d'état de transition proposés pour l'éther allylique silylé Z 33	79

Schéma 20. Modèles d'état de transition pour l'éther allylique silylé 34 portant un groupe <i>cis</i> encombré	80
Schéma 21. Réaction tandem addition énantiosélective/iodocyclopropanation diastéréosélective	92
Schéma 22. Réaction catalytique énantiosélective de formation d'un bromocyclopropane	95
Schéma 23. Dérivatisation d'iodo- et de bromocyclopropanes en silacyclopropanes	99
Schéma 24. Détermination de la stéréochimie relative des composés 85 et 86	100
Schéma 25. États de transition proposés pour la cyclopropanation des éthers silylés allyliques halogénés <i>E</i>	101
Schéma 26. Modèles d'état de transition proposés pour la cyclopropanation de l'éther allylique iodé <i>Z</i> 72	102
Schéma 27. Modèles d'états de transition pour le cétal cyclique allylique iodé 80	103
Schéma 28. Modèles d'état de transition pour l'alcool allylique iodé 82	104
Schéma 29. Auxiliaires carboxamides dérivés du D-camphre pour la cyclopropanation de Simmons-Smith	110
Schéma 30. Combinaison aldol/cyclopropanation de Simmons-Smith/ <i>ré</i> tro-aldol avec un auxiliaire oxazolidinone pour la synthèse de cyclopropanecarboxaldéhydes	112
Schéma 31. Stratégies possibles pour la cyclopropanation de Simmons-Smith énantiosélective	120
Schéma 32. Expérience effectuée pour vérifier l'existence d'un équilibre entre les espèces de zinc dans le système	124
Schéma 33. Synthèse du dérivé de BINOL bis(acide boronique) (<i>R</i>)- 108	127
Schéma 34. Synthèse du triflate d'aryle 117	129
Schéma 35. Synthèse du triflate d'aryle 118	130
Schéma 36. Synthèse d'un dérivé de BINOL comportant un groupement complexant en positions 3,3'	131
Schéma 37. Synthèse d'un dérivé de BINOL C_1 -symétrique	132
Schéma 38. Préparation des acides phosphoriques des dérivés de BINOL	133

Schéma 39. Cyclopropanation énantiosélective d'alcènes non fonctionnalisés.....	143
Schéma 40. Cyclopropanation énantiosélective d'éthers allyliques Z.....	145
Schéma 41. Détermination de la stéréochimie absolue des éthers 151 et 142	147
Schéma 42. Illustration de la régénération du carbénoïde de zinc chiral.....	149
Schéma 43. Équilibre de Schlenk permettant de régénérer le carbénoïde de zinc chiral ..	150
Schéma 44. Cycle catalytique proposé pour la cyclopropanation catalytique énantiosélective avec un acide phosphorique chiral	161
Schéma 45. Équilibre de Schlenk possible lors de la formation du carbénoïde de zinc chiral	162
Schéma 46. Comparaison de deux protocoles pour vérifier l'existence d'un équilibre de Schlenk.....	163

Liste des abréviations

$[\alpha]_D$	rotation optique raie D du sodium
Å	Angström
Ac	acétate
anh.	anhydre
APCI	"atmospheric pressure chemical ionization"
Ar	aryle
BINOL	1,1'-binaphtyl-2,2'-diol
Bn	benzyle
BOC	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
Bu	butyle
<i>c</i>	concentration en g / 100 mL
°C	degré Celsius
cat.	catalytique
CAM	molybdate d'ammonium et de sulfate cérique
CCM	chromatographie sur couche mince
<i>c</i> -Hex	cyclohexyl
conc.	concentré
cyclopro.	cyclopropane
δ	déplacement chimique
d	doublet
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCE	1,2-dichloroéthane
déc.	décomposition
DEE	1,2-diéthoxyéthane
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DMA	<i>N,N</i> -diméthylacétamide
DME	1,2-diméthoxyéthane

DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
DNP	2,6-dinitrophénylhydrazine
<i>E</i>	entgegen
<i>ed</i>	excès de diastéréoisomères
<i>ee</i>	excès d'énantiomères
EI	impact d'électrons
EMA	méthoxyacétate d'éthyle
équiv.	équivalent
ES	"electrospray"
Et	éthyle
FAB	"fast atom bombardment"
<i>g</i>	gramme
GC	chromatographie en phase gazeuse
GCMS	chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse
<i>gem</i>	géminal
GP	groupement protecteur
h	heure
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HPLC	chromatographie en phase liquide de haute performance
HRMS	spectre de masse de haute résolution
Hz	hertz
<i>i</i>	iso
IR	infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage
LCMS	chromatographie en phase liquide couplée à un spectromètre de masse

litt.	littérature
LRMS	spectre de masse de basse résolution
m	multiplet
<i>m</i>	<i>méta</i>
M	molaire ou métal
MAB	"metastable atom bombardment"
Me	méthyle
mg	milligramme
MHz	mégahertz
mL	millilitre
min	minute
mmol	millimole
MOM	méthoxyméthyle
Ms	méthanesulfonyle
μL	microlitre
n.d.	non déterminé
NMO	<i>N</i> -oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
oct	octuplet
<i>o</i>	<i>ortho</i>
ORTEP	"Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot"
<i>p</i>	<i>para</i>
p. e.	point d'ébullition
p. f.	point de fusion
Pr	propyle
Ph	phényle
PINBOP	2-isopropoxy-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
ppm	partie par million

q	quadruplet
qn	quintuplet
R	groupement général
<i>R</i>	rectus
<i>rd</i>	rapport de diastéréoisomères
Rdt	rendement
<i>re</i>	rapport d'énantiomères
Red-Al [®]	hydrure de sodium bis(2-méthoxyéthoxy)aluminium
réf.	référence
<i>R_f</i>	mobilité relative sur CCM
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
<i>S</i>	sinister
sat.	saturé, saturée
sept	septuplet
SFC	chromatographie en phase supercritique
t	triplet
<i>t</i>	<i>tert</i>
T	température
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tétraaryl-2,2-disubstitué-1,3-dioxolane-4,5-diméthanol
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBAI	iodure de tétrabutylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TES	triéthylsilyle
Tf	trifluorométhanesulfonyl
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofuranne

TIPS	triisopropylsilyle
TMEDA	tétraméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilyle
T.P.	température de la pièce
T _r	temps de rétention
Ts	<i>para</i> -toluènesulfonyle
UV	ultraviolet
X	halogénure
Z	zusammen

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le professeur André B. Charette sans lequel tout le travail présenté dans cette thèse n'aurait pas été possible. Je le remercie pour la motivation constante, les idées qui font avancer la recherche, les discussions enrichissantes et l'opportunité d'aller présenter mes travaux à la communauté scientifique à l'extérieur de l'université.

Merci ensuite aux membres du groupe de recherche que j'ai eu le plaisir de côtoyer au cours de mes années à l'Université de Montréal. Je voudrais remercier particulièrement André Beauchemin, qui a été mon modèle et mon encyclopédie sur la réaction de Simmons-Smith au début de mes études graduées, Cyril Poulard, qui a développé la version achirale de la cyclopropanation avec des carbénoïdes de zinc dérivés d'acides phosphoriques et Jonathan Martel, pour son soutien et la motivation mutuelle tout au long de nos études universitaires.

Je tiens à remercier le personnel du laboratoire de résonance magnétique nucléaire, du Centre régional de spectrométrie de masse et des ateliers d'électronique et de mécanique pour leur soutien technique et scientifique. Je remercie également l'Université de Montréal pour le support financier qui m'a été octroyé.

Un merci tout spécial à Barbara Bessis pour son aide en ce qui a trait aux commandes, à la soumission d'articles, à la planification de voyages pour des congrès et à tout ce qui se classe dans la catégorie de la paperasse administrative. Barbara, tu nous facilite la vie et c'est très apprécié!

Finalement, je ne peux passer sous silence le support de mes parents, de mon frère et de ma soeur de même que de mes amis, en particulier Kim. Je les remercie pour leurs encouragements constants et leur fierté qui sont parmi les meilleures sources de motivation qui soient.

CHAPITRE 1:

Introduction à la réaction de Simmons-Smith

1.1. Introduction

Les cyclopropanes constituent un groupement fonctionnel très intéressant pour les chimistes en général et la réaction de Simmons-Smith est l'un des outils les plus utiles et versatiles pour leur synthèse. Le présent chapitre vise à souligner l'importance des cyclopropanes en chimie organique autant du point de vue de leur utilité que des différentes voies de synthèse existantes parmi lesquelles la réaction de Simmons-Smith afin de bien mettre en contexte la recherche qui sera présentée tout au long de cette thèse.

1.2. Utilité des cyclopropanes en chimie organique

La structure cyclique très tendue (28.1 kcal/mol)¹ et l'hybridation particulière des orbitales moléculaires du cyclopropane ayant pour conséquence d'augmenter substantiellement l'électronégativité de ses carbones² en font une unité structurale unique en son genre qui continue de fasciner autant les chimistes organiciens que théoriciens, physiciens et bioorganiciens. De leur imagination sont nés les rotanes et les triangulanes,³ de véritables défis synthétiques qui sont des hydrocarbures composés d'unités spiropentanes fusionnées. L'intérêt des chimistes organiciens et bioorganiciens quant à lui réside plutôt dans le fait que ce groupement si particulier se retrouve dans la structure de nombreux produits naturels et synthétiques aux propriétés diverses, allant des antibiotiques aux herbicides et insecticides en passant par les antitumoraux, antiviraux et autres antifongiques.⁴ Une sélection de ces composés est présentée à la Figure 1.

La curacine A (1)⁵ est un polyène comportant un groupement cyclopropane substitué par un cycle thiazole. C'est un antimétabolite qui inhibe l'assemblage des tubulines en se liant au site de reconnaissance de la colchicine.

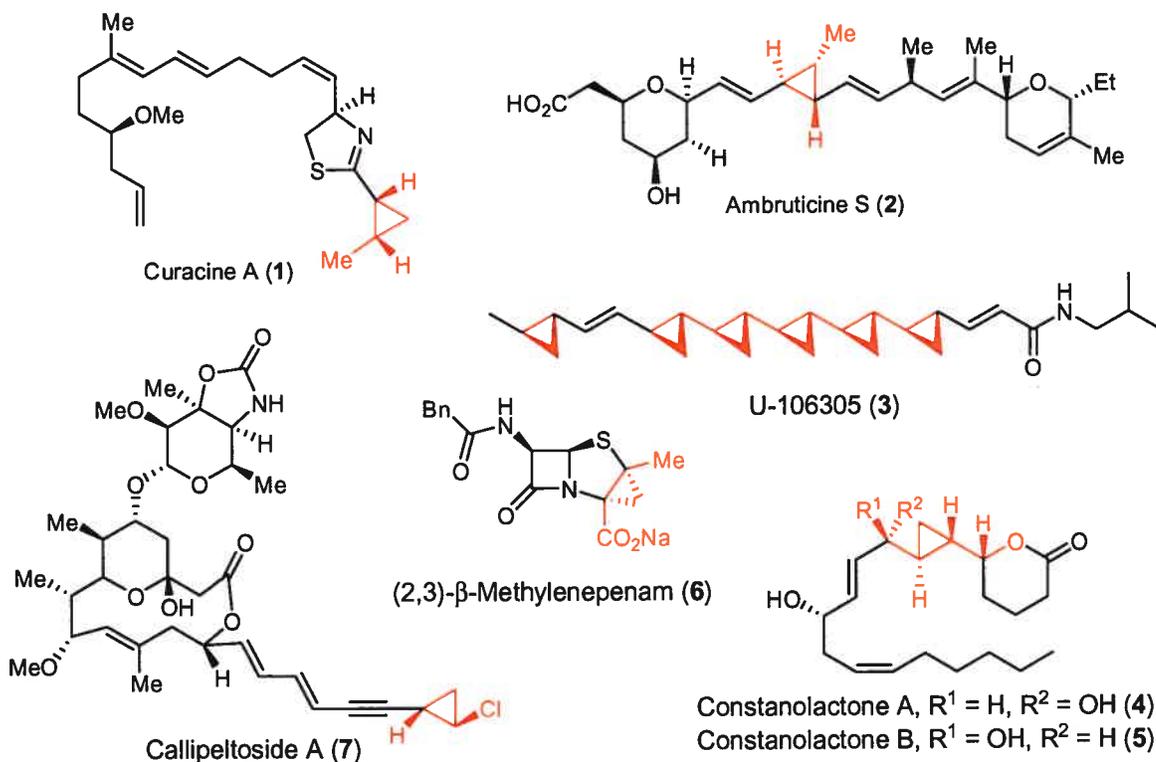


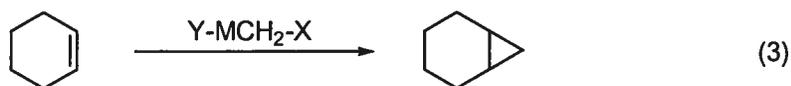
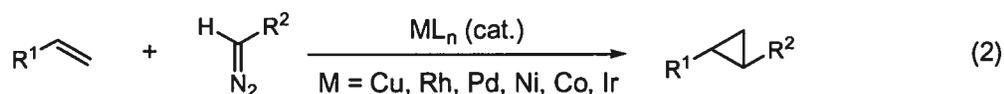
Figure 1. Exemples de produits naturels et synthétiques contenant l'unité cyclopropane

L'ambruticine S (2),⁶ un antibiotique antifongique, comprend un groupement cyclopropane 1,2,3-trisubstitué. Le U-106305 (3)⁷ est un métabolite possédant six unités cyclopropane dont cinq sont contiguës. Des expériences *in vitro* ont permis de déterminer qu'il s'agit d'un inhibiteur puissant de la protéine impliquée dans le transport du cholestérol. Les constanolactones A et B (4 et 5)⁸ sont deux métabolites isolés de l'algue *Constantinea simplex* comprenant une unité caractéristique de type bis(cyclopropylcarbinol), l'une *syn, syn* (4) et l'autre *anti, syn* (5). Le composé synthétique (2,3)- β -méthylènepenam (6)⁹ est quant à lui un dérivé cyclopropane de la pénicilline G. Synthétisé initialement pour déterminer le mécanisme d'action de la β -lactamase, il s'est révélé en être un inhibiteur. Finalement, la callipeltoside A (7)¹⁰ est le seul produit naturel connu ayant un groupement halogénocyclopropane dans sa structure.

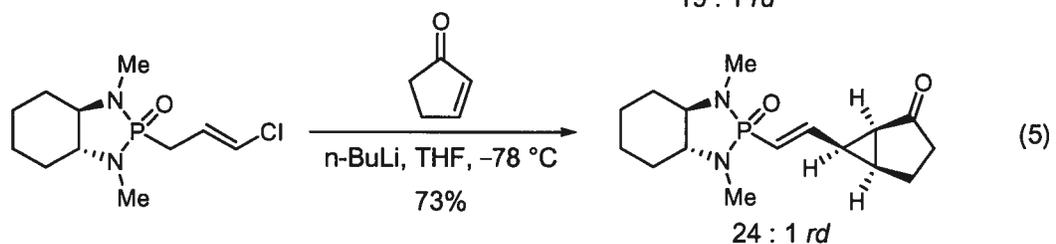
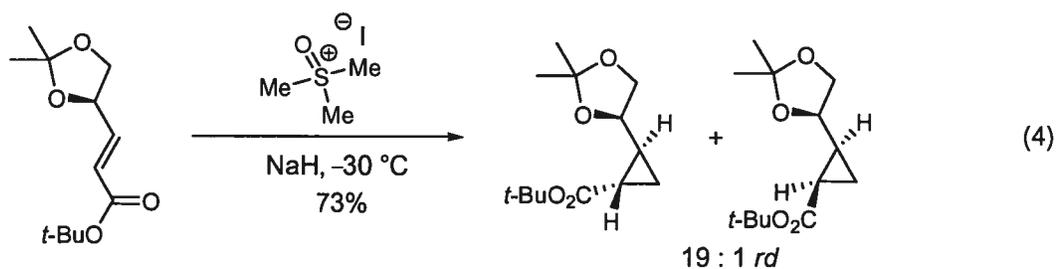
En plus de leur intérêt structurel et biologique, les cyclopropanes ont été utilisés comme sondes mécanistiques.¹¹ Ils sont également des intermédiaires synthétiques versatiles, notamment via des réarrangements et des ouvertures de cycles.¹² Au vu de toutes ces différentes applications, la nécessité de développer des méthodes stéréosélectives de préparation des cyclopropanes s'impose.

1.3. Outils synthétiques pour la synthèse de cyclopropanes

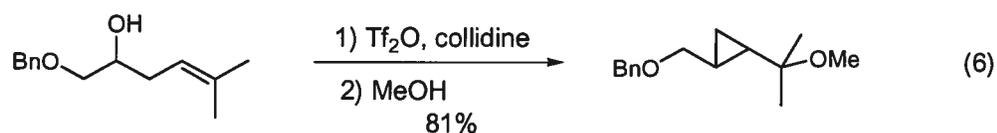
Les méthodes de synthèse de cyclopropanes sont très nombreuses et variées, ce qui rend difficile de pouvoir en rendre ici un résumé complet. Un survol des approches les plus populaires sera donc effectué en mettant l'accent sur celles qui comportent des versions diastéréo- et/ou énantiosélectives. Une première approche implique le transfert d'une unité méthylène, substituée ou non, à un alcène. Trois types de réactions peuvent être distinguées dont le premier est le transfert de dihalocarbènes, tel que rapporté par Doering et Hoffman (équation 1).¹³ Le deuxième est la réaction via des carbènes métalliques générés par décomposition de composés diazotés par des catalyseurs de métaux de transition (équation 2). Cette dernière méthode a été largement étudiée et continue de faire l'objet de développement de méthodes catalytiques asymétriques efficaces.¹⁴ Le troisième type utilise des carbénoïdes métalliques (équation 3). Il s'agit de la réaction de Simmons-Smith qui est l'objet de la prochaine section (équation 3).

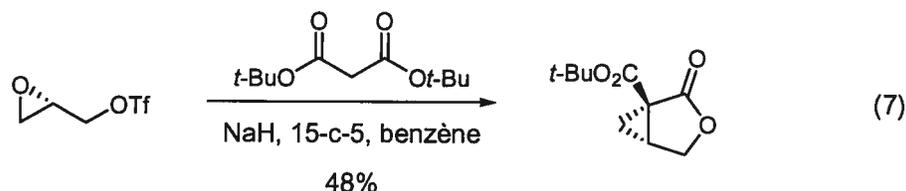


Une deuxième approche regroupe les méthodes qui fonctionnent via une addition conjuguée de type Michael suivie par une fermeture de cycle pour former le cyclopropane désiré. Des versions diastéréosélectives impliquant des ylures de soufre (équation 4)¹⁵ ainsi que des ylures de phosphore avec un auxiliaire chiral (équation 5)¹⁶ ont été rapportées et utilisées en synthèse totale.



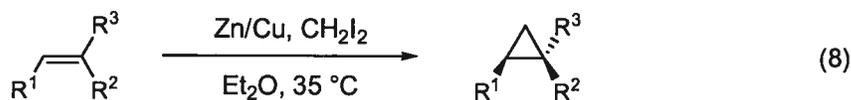
Une troisième voie permettant d'accéder aux cyclopropanes est la cyclisation intramoléculaire. Deux options sont alors envisageables pour la fermeture du cycle : le déplacement intramoléculaire d'un groupement partant (équation 6)¹⁷ ou un double déplacement par un nucléophile externe. Dans ce dernier cas, des approches asymétriques ont été développées à partir de substrats énantiométriques, notamment des époxydes (équation 7).¹⁸



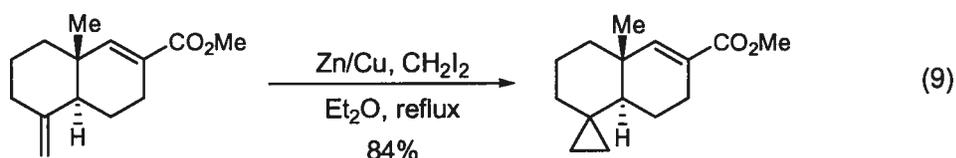


1.4. Introduction à la réaction de Simmons-Smith

Les carbénoïdes métalliques sont connus depuis la fin du XIX^e siècle avec la découverte de IHgCH_2I .¹⁹ En 1929, ce fut le tour d'Emschwiller de synthétiser un carbénoïde, de zinc cette fois, IZnCH_2I .²⁰ Il fallut attendre une trentaine d'années pour que le potentiel comme agent cyclopropanant de ce dernier fût démontré par Simmons et Smith.²¹ La réaction ainsi baptisée cyclopropanation de Simmons-Smith est stéréospécifique, c'est-à-dire que la stéréochimie relative de l'alcène de départ est totalement transférée au cyclopropane formé (équation 8).



La réaction de Simmons-Smith est encore aujourd'hui une des méthodes les plus populaires de synthèse de cyclopropanes. Cette popularité est due à sa stéréospécificité, mais aussi à sa compatibilité avec de nombreux groupements fonctionnels. De plus, peu de réactions secondaires sont observées avec des carbénoïdes de zinc. Une autre caractéristique importante de cette réaction est que le carbénoïde métallique est électrophile, ce qui implique que les alcènes riches en électron réagissent plus vite que les alcènes électroniquement pauvres. Des réactions chimiosélectives sont alors possibles (équation 9).^{22,23}



1.4.1. Carbénoïdes de zinc, mécanisme et nature des réactifs

Depuis la communication initiale de Simmons et Smith, de nombreux autres carbénoïdes métalliques ont été développés pour la cyclopropanation. Des réactifs de Sm,²⁴ de Al,²⁵ de Mg,²⁶ de Cu,²⁷ de Cd,²⁸ de Hg,²⁹ de In³⁰ et de lanthanides (La, Ce, Yb)³¹ ont été rapportés, mais les carbénoïdes de zinc restent les plus utilisés. Ceux-ci sont illustrés à la Figure 2.

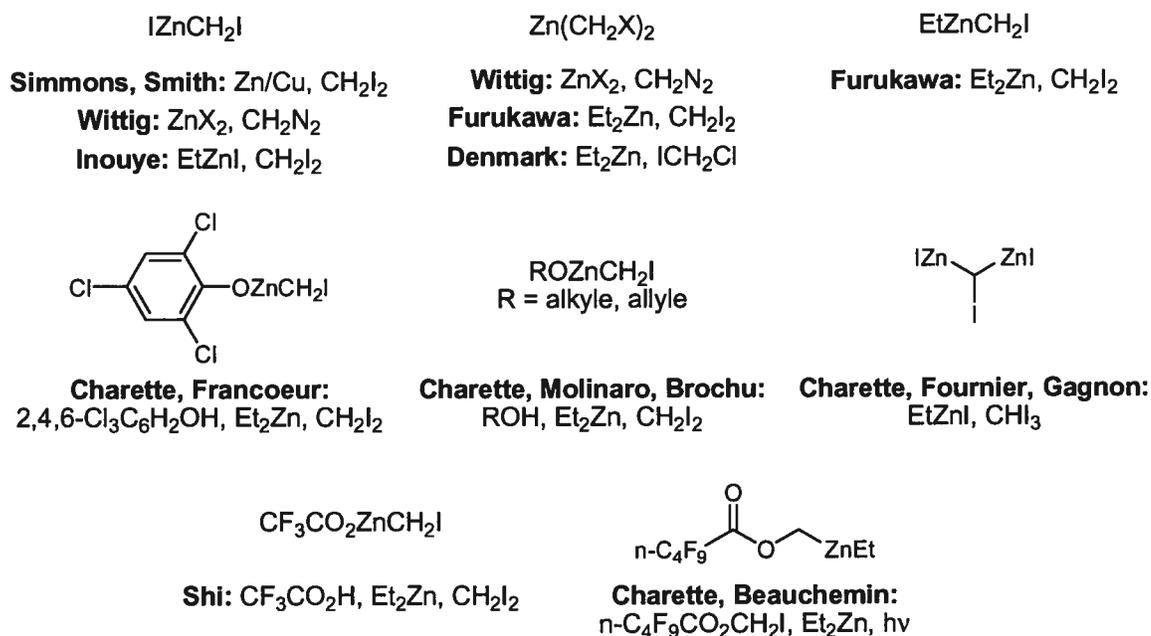
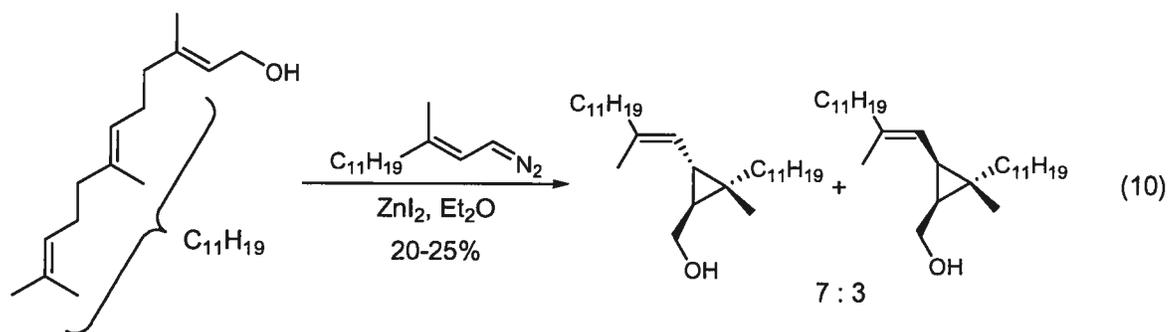


Figure 2. Les carbénoïdes de zinc utilisés en cyclopropanation et leurs modes de préparation

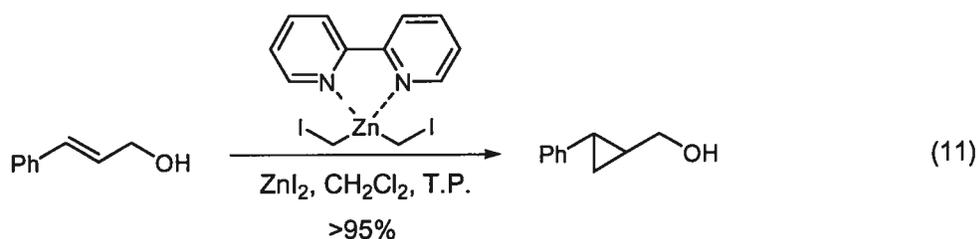
Les méthodes permettant de générer des carbénoïdes de zinc se divisent en trois catégories : l'addition oxydante de Zn métallique dans un lien carbone-halogène, l'insertion d'un diazoalcane dans un lien zinc-halogène et l'échange halogène-métal entre un organozincique et un dihaloalcane. Compris dans la première catégorie, le protocole de formation du réactif de Simmons-Smith avec le couple Zn/Cu nécessite l'utilisation d'un solvant étheré complexant comme Et₂O ou THF afin de faciliter l'addition oxydante dans un des liens C-I du CH₂I₂. Ceci a pour effet de diminuer l'électrophilie, donc la réactivité du carbénoïde.³² Plusieurs manières de générer le couple Zn/Cu ont été rapportées en dehors du protocole de Simmons et Smith qui faisait usage du CuO. Le CuSO₄,³³ le Cu(OAc)₂³⁴ et le CuCl³⁵ forment aussi des couples Zn/Cu efficaces pour générer des carbénoïdes de zinc, parfois plus réactifs et selon des protocoles plus pratiques et simples à reproduire. Le couple Zn/Ag est également efficace en cyclopropanation.³⁶

L'insertion de diazoalcane dans un lien Zn-X (X = Cl, Br, I, RCO₂)³⁷ n'a été que peu appliquée en cyclopropanation depuis la publication originale de Wittig. Celui-ci employait ZnI₂ pour former IZnCH₂I ou le réactif de Wittig-Denmark Zn(CH₂I)₂ selon que 1 ou 2 équivalents de diazométhane étaient utilisés. Ce protocole peut toutefois être avantageux pour former des carbénoïdes substitués à partir des diazoalcanes correspondants (équation 10).



La méthode développée par Furukawa³⁸ impliquant un échange zinc-iodure a constitué une innovation marquée par rapport aux autres méthodes de formation de

carbénoides de zinc. Elle est reproductible et forme les carbénoides désirés de façon quantitative. Le diéthylzinc étant disponible sous forme de liquide pur ou en solution, l'utilisation de solvants non complexants comme le dichlorométhane est alors possible, ce qui contribue à augmenter de manière substantielle la réactivité des carbénoides et donc à élargir la variété de substrats pouvant être cyclopropanés. Le réactif EtZnCH_2I (carbénuide de Furukawa), formé à partir de quantités équimolaires de Et_2Zn et de CH_2I_2 , a une réactivité similaire à celle de IZnCH_2I . Il a toutefois tendance à décomposer en $n\text{-PrZnI}$, qui est aussi un sous-produit de la cyclopropanation. Il faut donc un plus grand nombre d'équivalents de réactif (typiquement 5 équivalents) pour amener la réaction à complétion. Le réactif de Wittig-Denmark $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$ peut lui aussi être préparé à l'aide de cette méthode en faisant réagir 1 équivalent de Et_2Zn pour 2 équivalents de CH_2I_2 . Ce réactif qui comporte deux unités méthylène transférables décompose toutefois rapidement en IZnCH_2I à température ambiante dans le CH_2Cl_2 . L'ajout de DME a été démontré comme étant efficace pour stabiliser ce réactif et aide à contrôler l'exothermicité de l'échange Zn-I lors de sa formation, ce qui devient problématique lorsque la réaction est effectuée à plus grande échelle.³⁹ La formation d'un complexe avec la 2,2'-bipyridine est également efficace pour stabiliser $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$, complexe qui a été précipité et subséquemment appliqué à la cyclopropanation d'alcools et d'éthers allyliques (équation 11).⁴⁰ Le composé résultant, stable à l'air pour une période de temps prolongée (plus d'un an), doit par contre être activé avec ZnI_2 pour pouvoir effectuer la cyclopropanation. Ceci est dû à une baisse de l'électrophilie du carbénuide causée par l'effet donneur de la bipyridine.



Lorsque ICH_2Cl est utilisé plutôt que CH_2I_2 dans un rapport 2 : 1 avec Et_2Zn , on forme le réactif de Denmark $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{Cl})_2$.⁴¹ Il s'agit d'un agent cyclopropanant efficace dans la réaction d'alcènes non fonctionnalisés qui sont moins réactifs, ce qui va de pair avec sa plus grande électrophilie par rapport à sa contrepartie iodée (le terme non fonctionnalisé s'applique aux alcènes qui ne comportent pas de groupement basique proximal). Il est aussi possible former des carbénoïdes de type Furukawa substitués en remplaçant le CH_2I_2 par MeCHI_2 ,⁴² PhCHI_2 ^{42a} ou Me_2CI_2 ,⁴³ ce qui permet la synthèse de cyclopropanes 1,2,3-substitués.

La méthode de formation de carbénoïdes de Furukawa a un autre avantage non négligeable qui découle de l'utilisation de Et_2Zn . En effet, il devient alors facile de modifier la structure du carbénoïde en préformant un zincique mixte par déprotonation d'un composé comportant un hydrogène labile. Alternativement, on peut arriver au même résultat en traitant directement le composé de départ avec le réactif de Wittig-Denmark, mais 1 équivalent de CH_2I_2 est alors gaspillé pour former 1 équivalent de CH_3I . Ceci est illustré au Schéma 1 pour la formation du carbénoïde de Shi (**8**).

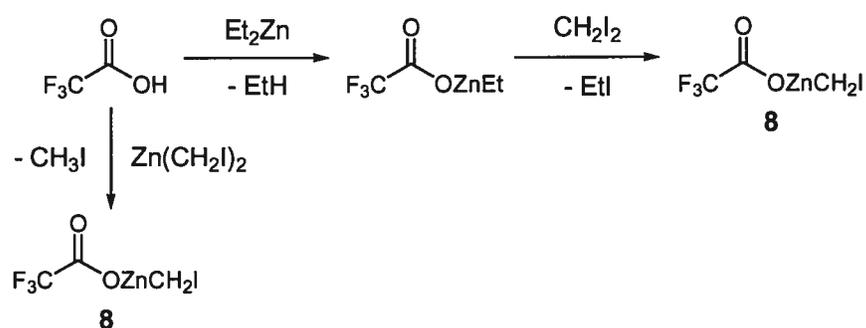
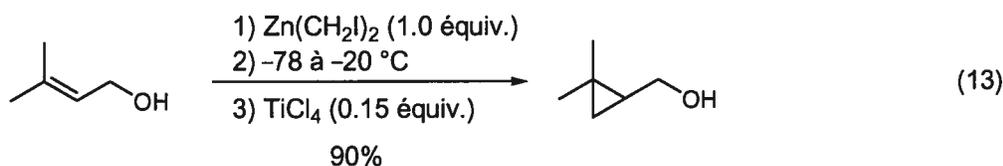


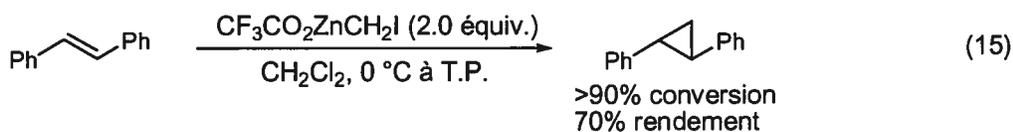
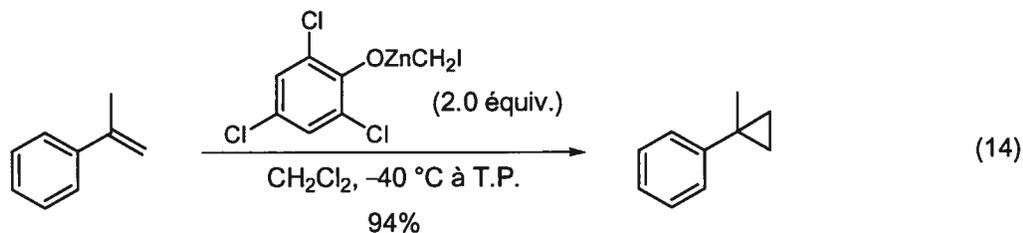
Schéma 1. Méthodes de formation du carbénoïde de Shi

En modifiant ainsi la structure des carbénoïdes de zinc, il devient alors facile de moduler leur réactivité. Ainsi, des alcools aliphatiques et allyliques ont servi à former des alkoxydes d'iodométhylzinc ROZnCH_2I qui ont été utilisés comme agents de

cyclopropanation.⁴⁴ Par eux-mêmes, ils sont très peu réactifs vis-à-vis des alcènes, mais l'ajout d'une quantité catalytique d'un acide de Lewis comme TiCl_4 est suffisant pour obtenir une transformation quantitative (équation 13). Ceci a d'ailleurs donné lieu au développement d'une méthode de cyclopropanation catalytique asymétrique qui sera discutée au chapitre 4.



De manière similaire, des phénoxydes d'iodométhylzinc ont été générés par déprotonation de phénols substitués avec Et_2Zn et échange Zn-I subséquent avec CH_2I_2 .⁴⁵ La modulation de l'activité des carbénoïdes a été effectuée en modifiant la substitution des phénols de départ. Cette catégorie de carbénoïdes de zinc s'est révélée être efficace pour la cyclopropanation d'oléfines non fonctionnalisées de même que pour des éthers allyliques (équation 14).



Le carbénoïde de Shi est très réactif et peut cyclopropaner des alcènes de faible densité électronique avec des conversions élevées (équation 15).⁴⁶ Son activité est le résultat d'un ensemble de facteurs, dont le premier est son électrophilie élevée due à l'effet

électroattracteur du groupe trifluorométhylcarboxylate. D'autre part, il a été démontré dans notre groupe de recherche que ce réactif sous sa forme de carboxylate d'iodométhylzinc (**8**) est en fait en équilibre avec sa forme acyloxyméthylzincique (**9**) (Schéma 2).⁴⁷

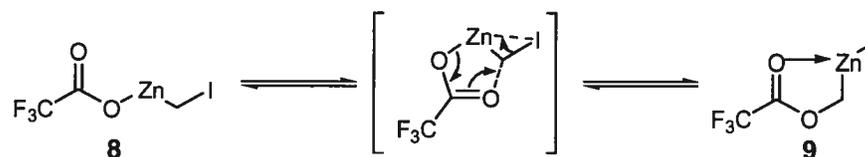
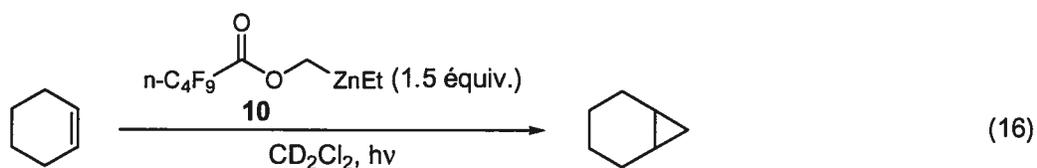


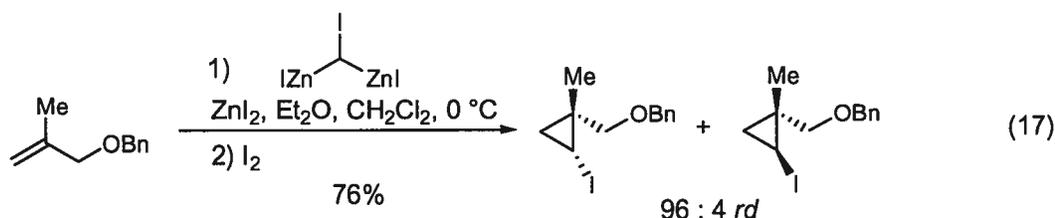
Schéma 2. Équilibre entre les deux formes du carbénoïde de Shi

Non seulement les deux formes sont-elles réactives en cyclopropanation (à l'opposée de EtZnCH_2I qui forme $n\text{-PrZnI}$), mais le groupement trifluoroacétate constitue dans le cas de (**9**) un bon groupement partant, puisque l'acide trifluoroacétique est un acide fort. Cette capacité de groupe partant est encore augmentée par la complexation intramoléculaire du carbonyle de l'ester sur le zinc qui agit comme un acide de Lewis interne. Il n'a pas encore été démontré de quel côté penche l'équilibre, donc la nature exacte des espèces en solution est indéterminée. Pour démontrer que l'espèce **9** est réactive vis-à-vis des alcènes, le perfluoropentanoxyloxyméthyl(éthyl)zinc (**10**) a été formé photochimiquement et soumis avec succès à des conditions de cyclopropanation (équation 16).⁴⁸ Cette réaction démontre que cette forme réactionnelle est stable, puisque le produit d'équilibration, l'acyloxypropylzinc, n'est pas un carbénoïde de zinc.



D'autres acides carboxyliques ont été testés comme agents cyclopropanants mais n'ont pas été l'objet d'autres publications que l'article original.⁴⁹

Finalement, notre groupe de recherche a également développé un carbénoïde *gem*-dizincique qui permet la synthèse versatile de cyclopropanes 1,2,3-substitués de manière diastéréosélective (équation 17).⁵⁰



Miyano a postulé que le mécanisme de formation de ces carbénoïdes de zinc est radicalaire et implique l'utilisation d'un initiateur, soit l'oxygène, un initiateur chimique comme AIBN ou alors la lumière UV-Vis. Il a en effet observé que l'oxygène a un effet bénéfique sur la vitesse de la réaction de Simmons-Smith lorsque que les conditions de Furukawa sont utilisées.⁵¹ De plus, il a rapporté que certains alcènes ont un effet inhibiteur sur la réaction d'échange Zn-X.⁵² Toutes ces observations lui ont permis de proposer le mécanisme suivant pour la formation des carbénoïdes de zinc (Schéma 3).

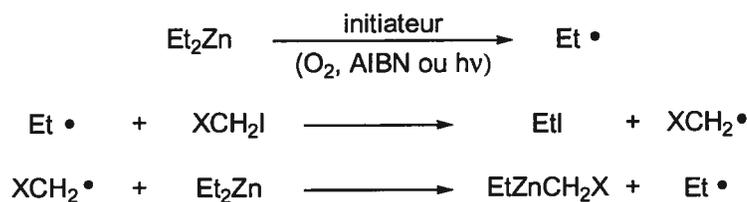


Schéma 3. Mécanisme postulé par Miyano pour l'échange zinc-halogène

Le mécanisme de la réaction de Simmons-Smith quant à lui passe par un état de transition de type "papillon" semblable à celui proposé pour l'époxydation à l'aide de dioxiranes (Figure 3).⁵³ De manière similaire, l'état de transition proposé pour la cyclopropanation avec un carbénoïde de zinc dérivé d'un acide carboxylique⁴⁸ est similaire à celui proposé pour l'époxydation avec des peracides.⁵⁴ De nombreuses études théoriques (niveaux de calculs variables) effectuées avec divers carbénoïdes simples appuient ce modèle à trois chaînons.⁵⁵

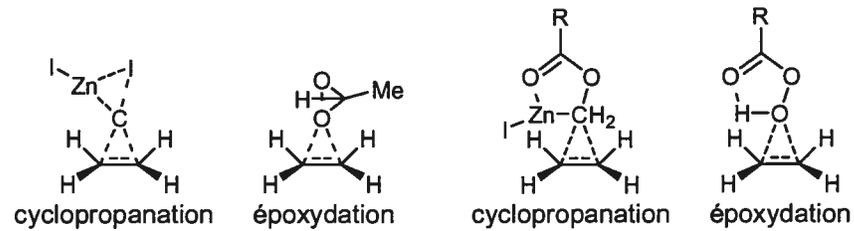


Figure 3. Analogies entre les modèles d'états de transition de cyclopropanation de Simmons-Smith et d'époxydation

Nakamura a démontré que la réaction entre un alcène simple et ClZnCH_2Cl est un processus concerté qui passe par un transfert de méthylène et non pas par une carbométallation, qui n'est pas favorisée du point de vue énergétique (Figure 4).⁵⁶ Ceci est appuyé par la stéréospécificité caractéristique de la réaction de Simmons-Smith.

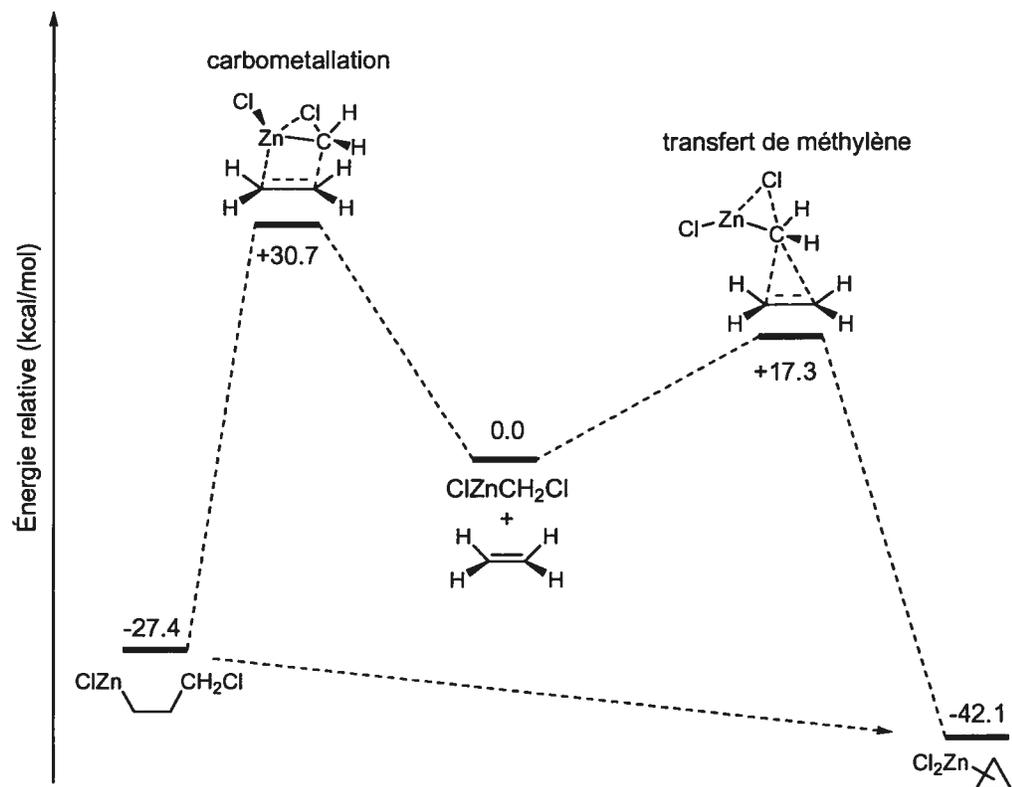


Figure 4. Énergies relatives des voies de carbométallation et de transfert de méthylène dans la réaction entre l'éthylène et ClZnCH_2Cl (niveau B3LYP/631A)

Des études mécanistiques sur la cyclopropanation de l'éthylène par ClZnCH_2Cl et pour la cyclopropanation des alkoxydes de chlorométhylzinc ont démontré que dans le cas d'une réaction effectuée en présence d'un acide de Lewis, un état de transition cyclique à cinq membres est favorisé par 1.3 kcal/mol par rapport à l'état de transition à quatre membres correspondant (Figure 5).⁵⁷ Cette conclusion est en accord avec l'effet d'accélération observé lors de l'ajout d'acides de Lewis dans la cyclopropanation avec des alkoxydes d'iodométhylzinc.⁵⁸

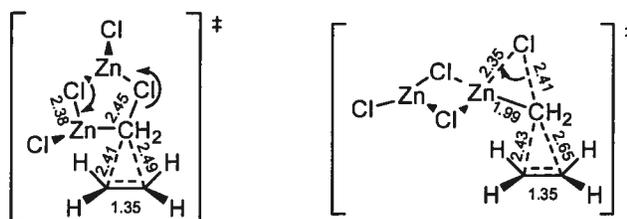


Figure 5. États de transition postulés pour la cyclopropanation de Simmons-Smith avec ajout d'un acide de Lewis

De nombreuses études ont été rapportées sur la nature des carbénoïdes de zinc en solution et à l'état solide. Emschwiller, suite à une série d'observations (Schéma 4), suggéra que l'espèce active dans la réaction avec le couple Zn/Cu et CH_2I_2 est l'iodure d'iodométhylzinc.²⁰

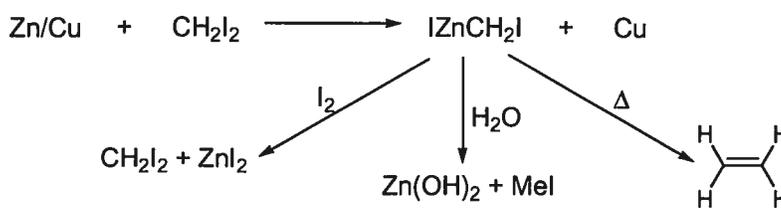


Schéma 4. Observations de Emschwiller pour déterminer la nature du carbénoïde de Simmons-Smith

Par la suite, la possibilité d'équilibres de Schlenk entre IZnCH_2I et $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2/\text{ZnI}_2$ a été soulevée. Des études spectroscopiques en solution ont démontré que l'équilibre est fortement déplacé vers l'espèce IZnCH_2I en présence d'un solvant étheré (Schéma 5),⁵⁹ ce qui a été confirmé par des études théoriques.⁶⁰ De la même façon, il a été démontré que le réactif de Furukawa est bien présent en solution, en équilibre avec Et_2Zn et $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$, mais qu'il décompose sous la forme de $n\text{-PrZnI}$ ainsi que mentionné plus tôt.

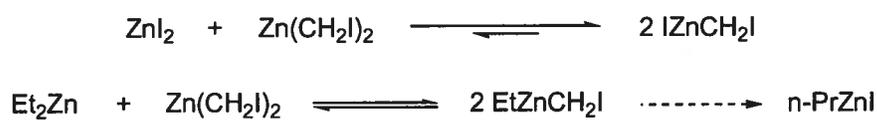


Schéma 5. Équilibres entre les espèces présentes en solution avec des carbénoïdes de zinc

Certains carbénoïdes de zinc ont été caractérisés à l'état solide, surtout sous la forme de complexes, plus stables que les carbénoïdes seuls. Ainsi, le carbénoïde de Denmark a pu être cristallisé sous la forme de son complexe avec une biquinoline (Figure 6, (11)).^{40,61} Comme dans plusieurs autres structures cristallines, la géométrie autour du zinc est tétraédrique et les longueurs et les angles de liaison sont en accord avec ceux rapportés pour les complexes étherés de carbénoïdes d'iodométhylzinc.

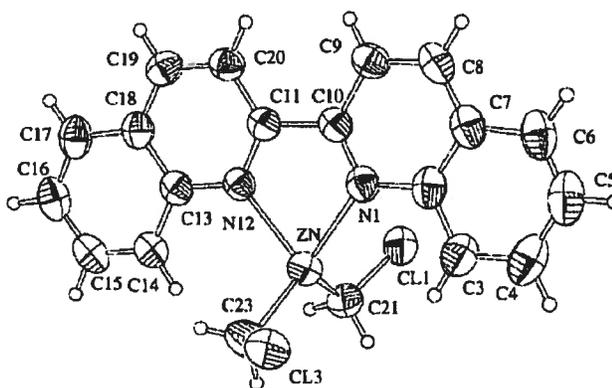
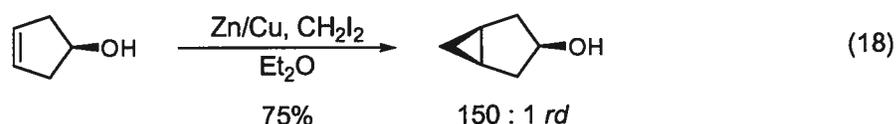


Figure 6. Représentation ORTEP du complexe 2,2'-biquinoline· $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (11) (niveau de probabilité de 30%)

Contrairement aux réactifs de Simmons-Smith, de Furukawa, de Wittig et de Denmark, les alkoxydes d'halométhylzinc sont suffisamment stables pour être cristallisés seuls sous la forme d'aggrégats, alors qu'ils ont tendance à être sous une forme monomérique lorsque en solution dans le benzène.^{44,62}

1.4.2. Diastéréosélectivité de la réaction de Simmons-Smith

La possibilité d'utiliser un groupement basique comme un alcool ou un éther situé à proximité d'une double liaison pour "livrer" une unité méthylène s'est révélée être une stratégie efficace pour la synthèse diastéréosélective de nombreux composés, y compris les dérivés cyclopropylcarbinols.⁶³ Dès 1959, Winstein a rapporté que la cyclopropanation du 3-cyclopentèn-1-ol dans les conditions de Simmons-Smith mène à la formation préférentielle du diastéréoisomère *cis* dans un rapport de 150 : 1 (équation 18).⁶⁴



Le même principe a été appliqué à un grand nombre d'alcools allyliques et homoallyliques cycliques dont le cyclohex-2-én-1-ol.^{14f, 65} Dans ce dernier cas, Hoveyda, Evans et Fu ont proposé un état de transition dans lequel le cycle adopte une conformation pseudo-équatoriale.⁶³ Ainsi, deux interactions orbitales sont maximisées : celle entre l'orbitale π_{C-C} de l'alcène et la σ^*_{C-I} du carbénoïde et celle entre la σ_{C-Zn} et la π^*_{C-C} (Schéma 6).

Dans une étude semblable à celle de Winstein,⁶⁵ Dauben et Berezin ont observé que la cyclopropanation du cyclopent-2-én-1-ol avec une quantité équimolaire de réactif de Simmons-Smith ne menait qu'à 82% du cyclopropane correspondant.⁶⁶ Ils ont interprété ceci comme une compétition entre la cyclopropanation et la déprotonation de l'alcool par le réactif, ce qui appuie la formation de $I\text{ZnCH}_2\text{I}$ comme réactif de Simmons-Smith.

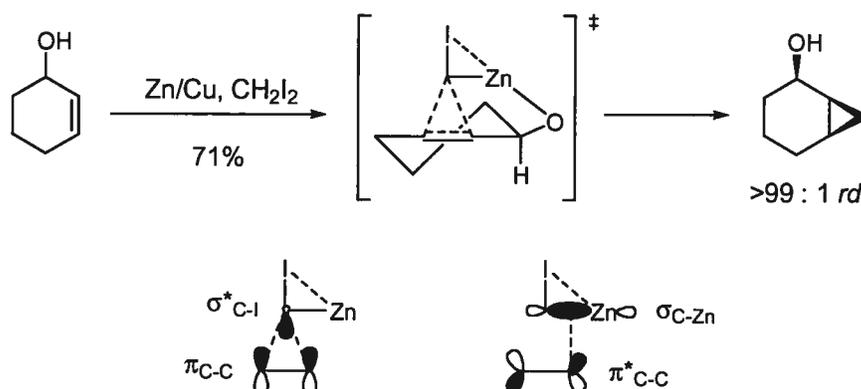
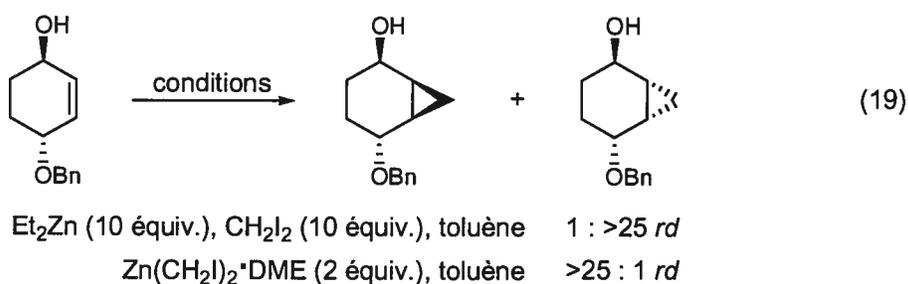


Schéma 6. Diastéréosélectivité, état de transition et orbitales impliquées dans la cyclopropanation du cyclohex-2-én-1-ol

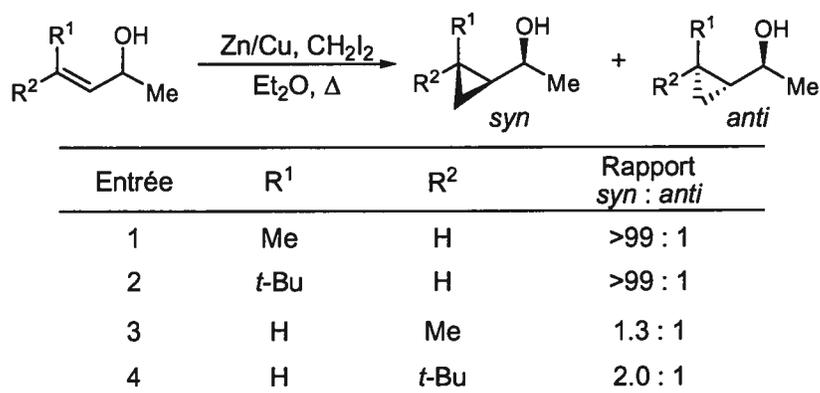
Sylvie Prescott et Jean-François Marcoux dans notre groupe de recherche ont étudié la cyclopropanation diastéréosélective sur des dérivés du *trans*-cyclohex-2-én-1,4-diol.⁶⁷ Le mono-éther benzyle correspondant, dans lequel deux groupements basiques différents sont en compétition afin de diriger la réaction, mène à des produits différents selon le type de réactif utilisé (équation 19). Le solvant ainsi que le nombre d'équivalents ayant une influence marquée, il est plausible que l'aggrégation des alkoxydes de zinc soit un facteur important dans l'issue de la réaction.



Le stéréocontrôle acyclique s'est révélé être également efficace pour former des dérivés de cyclopropylcarbinols, bien que ces réactions n'aient été rapportées qu'une quinzaine d'années plus tard par rapport aux substrats cycliques. Pereyre, en 1978, a été le premier à démontrer que des diastéréosélectivités élevées en faveur de l'isomère *syn* étaient

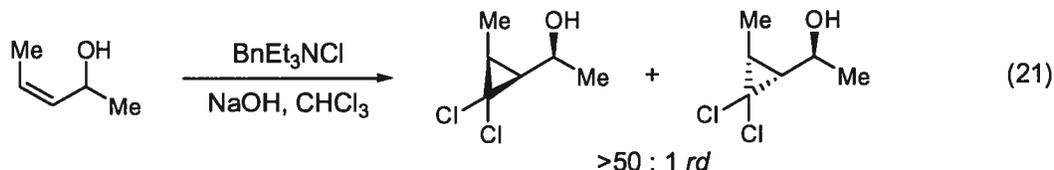
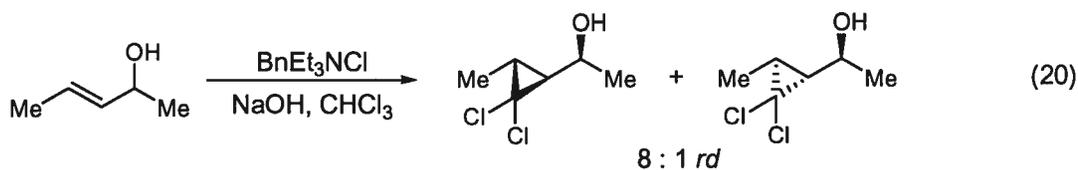
obtenues pour la cyclopropanation d'oléfines *Z* dans les conditions de Simmons-Smith (Tableau 1, entrées 1 et 2).⁶⁸

Tableau 1. Cyclopropanation diastéréosélective d'alcènes *Z* et *E* sous les conditions de Simmons-Smith



En contraste avec les oléfines *Z*, les oléfines *E* ne mènent qu'à des rapports égaux ou inférieurs à 2.0 : 1, toujours en faveur de l'isomère *syn* (entrées 3 et 4). Il a été proposé que cette réaction est dirigée par l'alcool allylique (ou son alkoxyde). Une attaque du carbénoïde dans la conformation réactive du substrat minimisant la tension allylique 1,3 serait alors à l'origine de la sélectivité observée. Ceci explique le contraste des résultats entre les deux types d'alcènes puisque le contrôle de la conformation des alcools allyliques acycliques par les interactions de tension allylique 1,3 est supérieur avec les oléfines *Z*.⁶⁹

Mohamadi et Still ont montré que l'addition d'un dihalocarbène sur des alcools allyliques chiraux génèrent aussi le diastéréoisomère *syn* de manière majoritaire (équations 20 et 21).⁷⁰ Encore une fois, la sélectivité avec les oléfines *Z* est plus grande que celle avec les oléfines *E*, mais le rapport *syn* : *anti* dans ce dernier cas est quand même plus élevé que dans les conditions de Simmons-Smith précédentes.



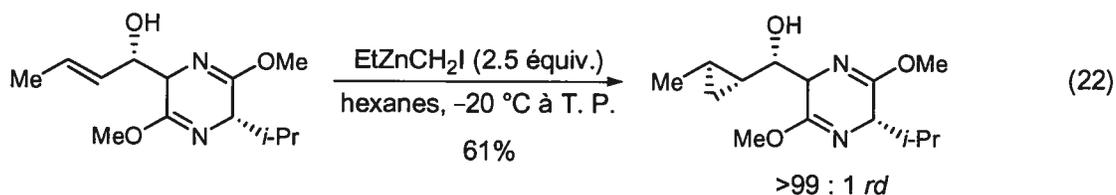
Par la suite, Molander et Lautens ont rapporté que des diastéréosélectivités élevées sont obtenues dans la cyclopropanation d'alcools allyliques chiraux avec les carbénoïdes de samarium.^{24b,d} Ils ont démontré qu'en plus de la géométrie de l'oléfine et de la nature du groupement sur l'oléfine, la sélectivité dépend aussi du groupement en position allylique (Tableau 2).

Dans le cas des alcènes *E*, lorsque le groupement allylique est une chaîne alkyle, la sélectivité est très basse (entrées 1 et 4). Lorsque que même groupement est plus volumineux, le diastéréoisomère *syn* devient presque le seul produit formé (entrées 2 et 5). Pour ce qui est des alcènes *Z*, le groupement allylique n'a que peu d'influence puisque de très bonnes sélectivités en faveur du diastéréoisomère *syn* sont observées même quand le groupe R^3 est un méthyle (entrée 3). Les mêmes auteurs ont montré que la réaction est aussi possible avec des alcènes trisubstitués, mais qu'il est parfois nécessaire d'utiliser un carbénoïde plus réactif en remplaçant le CH_2I_2 par ICH_2Cl . Une tendance semblable dans les sélectivités a été observée, même pour des alcènes stannylés.^{24d} Cette méthode demande cependant l'utilisation de mercure toxique, ce qui constitue un désavantage marqué.

Tableau 2. Diastéréosélectivité pour la cyclopropanation avec un carbénoïde de Sm

Entrée	Substrat	Rapport <i>syn</i> : <i>anti</i>
1		1 : 1.4
2		200 : 1
3		100 : 1
4		1 : 1.3
5		46 : 1
6		>100 : 1

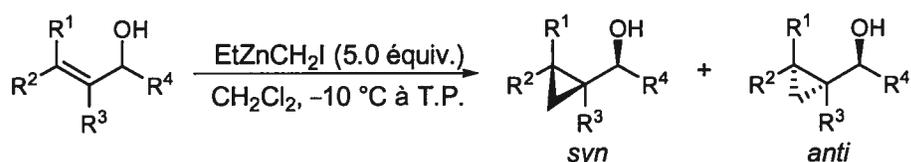
Schöllkopf a utilisé le réactif de Furukawa pour la cyclopropanation de bislactimes éthers chirales (équation 22).⁷¹ Les résultats ne permettent pas de déterminer si la sélectivité est due à la bislactime chirale ou au carbénoïde de zinc utilisé, mais les diastéréosélectivités sont élevées en faveur de l'isomère *syn* pour la réaction d'alcènes de géométrie *E*.



Le professeur Hélène Lebel, lors de ses études de doctorat dans notre groupe de recherche, a déterminé, après une étude systématique de la cyclopropanation

diastéréosélective d'alcools allyliques acycliques chiraux avec divers carbénoïdes de zinc, que le réactif de Furukawa EtZnCH_2I est le meilleur réactif de zinc pour cette transformation. Des sélectivités *syn* de modestes à élevées ont été obtenues, dépendant de la substitution des substrats de départ (Tableau 3).⁷²

Tableau 3. Cyclopropanation d'alcools allyliques chiraux avec le réactif de Furukawa



Entrée	Substrat	Rapport <i>syn</i> : <i>anti</i>
1		7 : 1
2		130 : 1
3		110 : 1
4		>200 : 1
5		33 : 1
6		>200 : 1

La sélectivité augmente considérablement avec la taille du groupement allylique R^4 (entrées 1-4), alors que celle des groupements R^1 et R^2 n'a que peu d'influence (entrées 2 et 3). L'ajout d'un substituant en R^3 améliore sensiblement la sélectivité (entrée 5). Le diastéréoisomère *syn* est largement majoritaire pour la réaction avec les oléfines *Z* (entrée

6), comme cela avait été rapporté auparavant avec le réactif de Simmons-Smith. Ces résultats ont été expliqués par les modèles d'état de transition présentés à la Figure 7.⁷³

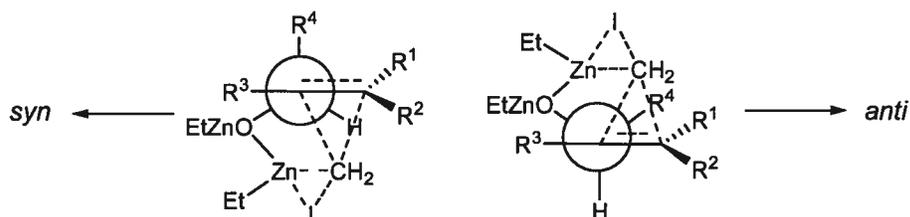
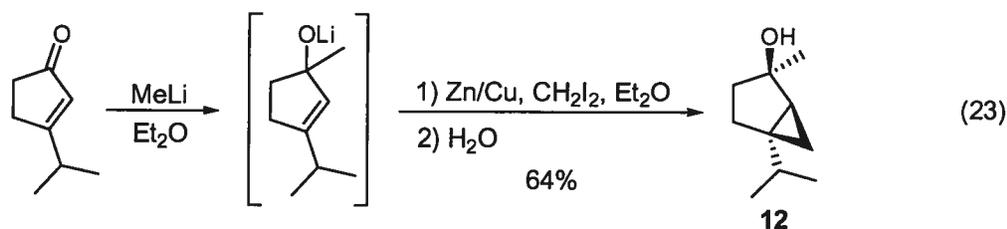


Figure 7. Modèles d'état de transition proposés pour la cyclopropanation d'alcools allyliques chiraux avec le réactif de Furukawa

Le modèle qui est favorisé énergétiquement est celui qui minimise la tension allylique 1,3. Une attaque de l'alcène sur le carbénoïde du côté qui mène à un produit de conformation décalée permet d'obtenir le produit *syn*, ainsi qu'observé expérimentalement. Le deuxième état de transition, qui mène à l'isomère *anti*, est défavorisé par un encombrement stérique entre R^1 et R^4 , ce qui explique pourquoi les sélectivités sont plus élevées avec des groupements allyliques volumineux ainsi que lorsque l'alcène est de géométrie *Z*.

Certains substrats ne peuvent être cyclopropanés avec des carbénoïdes métalliques car les conditions réactionnelles sont trop acides et mènent à la décomposition du produit de départ. Récemment, Cohen a rapporté un moyen de contourner cette difficulté en cyclopropanant un alkoxyde de lithium avec le carbénoïde de Simmons et Smith.⁷⁴ En effet, l'alcool correspondant à l'intermédiaire alkoxyde ne supporte pas les conditions acides. Cohen a démontré par la même occasion qu'un alkoxyde de lithium peut diriger efficacement la cyclopropanation. La méthodologie a été appliquée à la synthèse de l'hydrate du (\pm)-*cis*-sabinène (**12**) (équation 23).



Walsh a récemment exploité le pouvoir directeur des alkoxydes de zinc allyliques afin de former des cyclopropylcarbinols *syn* (Schéma 7).⁷⁵ Le processus consiste en une réaction tandem combinant une addition énantiosélective d'un organozincique sur un aldéhyde α,β -insaturé en présence d'une quantité catalytique de (-)-MIB suivie par la cyclopropanation de l'alkoxyde de zinc allylique résultant avec le carbénoïde de Shi. Les énantiosélectivités sont entre 89% et 99% *ee*, les diastéréosélectivités sont supérieures à 20 : 1 et les rendements se situent entre 66% et 91%.

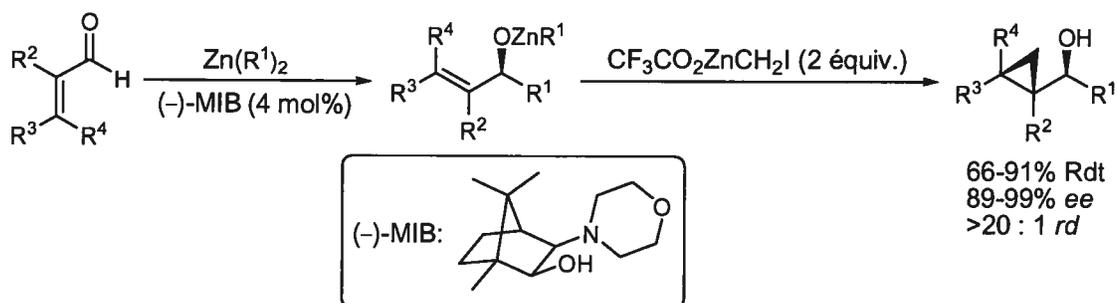
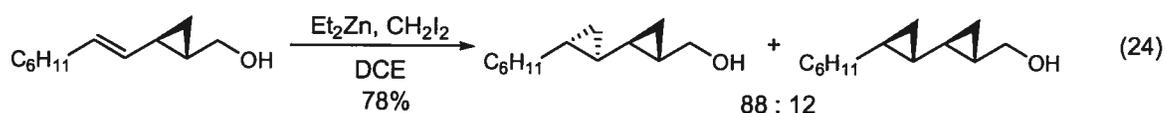


Schéma 7. Réaction tandem addition énantiosélective/cyclopropanation diastéréosélective

La cyclopropanation diastéréosélective de Simmons-Smith a également été rapportée dans le cas où le groupement basique qui dirige la réaction n'est pas sur un centre stéréogénique,⁷⁶ comme par exemple pour former des dérivés bis(cyclopropane) (équation 24).⁷⁷



De nombreux autres groupements basiques ont été rapportés comme étant efficaces pour diriger la cyclopropanation de Simmons-Smith, notamment des esters et des amines protégées, de même que différents éthers, sur des substrats cycliques et acycliques.^{14f,78} Pour des fins d'introduction et pour les besoins du chapitre suivant, seuls les alcools allyliques ont été présentés puisque la cyclopropanation de Simmons-Smith diastéréosélective est l'objet de la première partie de cette thèse.

1.5. Conclusion

Le domaine de recherche de Simmons-Smith a connu un essor considérable depuis la première publication en 1958. Des progrès ont été réalisés dans tous les aspects de la réaction, de la mise au point de réactifs et de protocoles expérimentaux plus efficaces à l'étude des espèces impliquées et du mécanisme de la réaction. De nombreux efforts ont également été fournis pour avancer la compréhension des interactions orbitales et le développement de systèmes diastéréosélectifs. Toutefois, de nombreux buts restent à atteindre, entre autres le développement d'une classe de carbénoïdes stables en solution ou à l'état solide ainsi que de protocoles limitant le nombre d'équivalents de réactif nécessaires à la réaction. Le spectre de réactions diastéréosélectives et énantiosélectives disponibles pourrait aussi être agrandi. De pareilles innovations permettraient d'augmenter l'attrait de cette méthode synthétique pour le chimiste organicien industriel. Dans la continuité de notre programme de recherche sur la réaction de Simmons-Smith stéréosélective, les prochains chapitres seront consacrés au développement d'une nouvelle méthodologie de cyclopropanation de Simmons-Smith diastéréosélective ainsi que d'une version énantiosélective d'une réaction utilisant une nouvelle famille d'agents cyclopropanants développés dans notre groupe.

CHAPITRE 2:

Synthèse diastéréosélective de dérivés *anti*-cyclopropylcarbinols : cyclopropanation d'alcools allyliques chiraux protégés

2.1. Introduction

Ainsi qu'il a été présenté au chapitre précédent, la réaction de Simmons-Smith dirigée constitue un outil remarquable pour la synthèse de cyclopropylcarbinols de stéréochimie relative *syn*. Toutefois, que ce soit pour une utilisation comme intermédiaire synthétique ou directement dans une synthèse totale, il est important d'avoir une méthode de préparation efficace pour accéder au diastéréoisomère complémentaire, soit le composé *anti*. Dans le présent chapitre, nous présenterons d'abord les différentes voies de synthèse stéréosélectives des dérivés de type *anti*-cyclopropylcarbinol, puis le développement d'une nouvelle méthodologie de synthèse de ces dérivés par la cyclopropanation diastéréosélective d'alcools allyliques chiraux protégés.

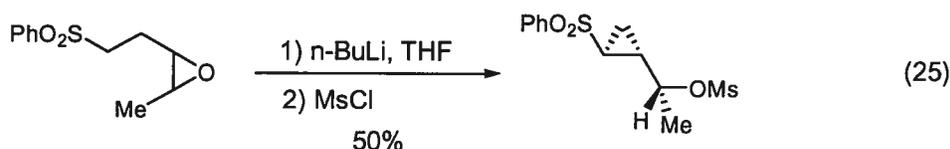
2.2. Méthodes stéréosélectives de formation de cyclopropylcarbinols *anti*

Plusieurs approches différentes permettant d'accéder aux dérivés *anti*-cyclopropylcarbinols ont été rapportées dans la littérature. Pour les besoins de cette thèse, elles ont été regroupées en quatre catégories : les cyclisations intramoléculaires, les additions sur des composés α -carbonylcyclopropanes, les préparations par cyclopropanation de Simmons-Smith et les méthodes autres. Dans chaque cas, les principales réactions seront présentées de même que leurs avantages et leurs limites.

2.2.1. Cyclisations intramoléculaires

En 1985, Gaoni a rapporté la formation d'un mésylate de cyclopropylcarbinol *anti* via l'ouverture stéréosélective d'un époxyde par un nucléophile de lithium intramoléculaire

(équation 25).⁷⁹ C'est toutefois le seul exemple donné et aucun rapport de sélectivité n'est mentionné.



Taguchi et Hanzawa ont également exploité l'ouverture d'époxydes, cette fois avec un produit d'hydrozirconation comme nucléophile intramoléculaire. Alors que l'ouverture de l'époxyde *cis* mène au produit *syn*, ils rapportent que la réaction du vinyloxirane *trans* mène au cyclopropylcarbinol *anti* sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères du cyclopropane dans un rapport 3.9 : 1 en faveur du cyclopropane *trans* (Schéma 8).⁸⁰ La formation de jusqu'à 22% d'un régioisomère d'hydrozirconation a été rapportée dans certains cas pour la réaction avec différents vinyloxiranes.

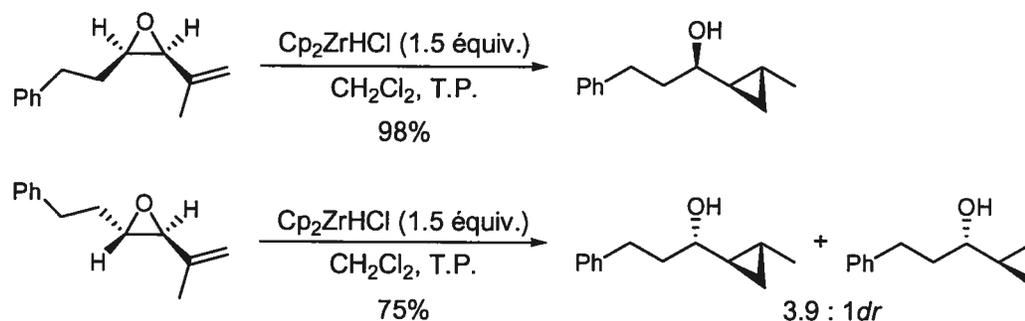
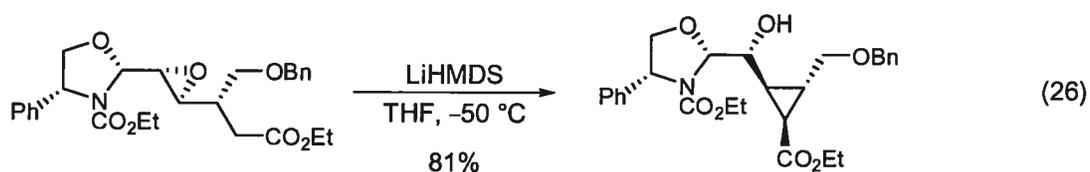
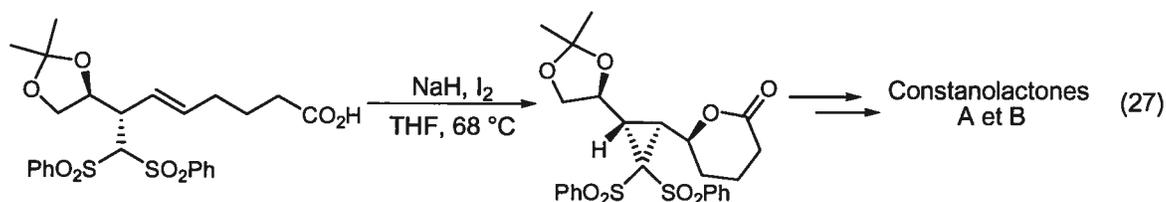


Schéma 8. Formation de cyclopropylcarbinols par hydrozirconation / ouverture d'époxyde

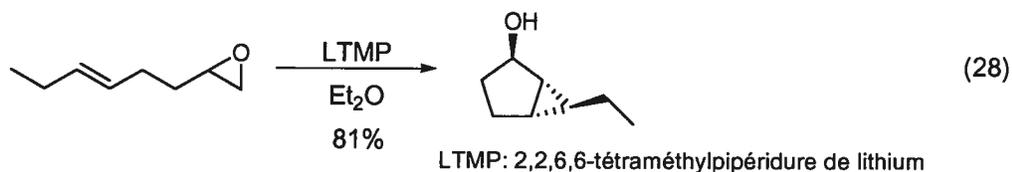
Des énolates de lithium ont aussi été utilisés comme nucléophiles intramoléculaires dans l'ouverture d'époxydes (équation 26).⁸¹ Cette approche, complémentaire à la cyclopropanation avec des diazoesters,^{14f} permet la formation de cyclopropylcarbinols *anti* dans lesquels l'unité cyclopropane est 1,2,3-trisubstituée. La sélectivité est totale, mais elle est aussi dépendante de l'efficacité de l'auxiliaire chiral oxazolidine.



Falck a quant à lui exploité le potentiel d'ouverture d'iodoniums formés *in situ* pour former le cyclopropylcarbinol des constanolactones A et B (4 et 5) (équation 27).^{8g} La cyclisation forme un cyclopropane qui se retrouve à être *anti* par rapport à l'éther chiral de l'acétal cyclique. La lactone est également formée de manière stéréosélective dans la même étape. Les groupements phénylesulfonyles doivent par contre être ensuite éliminés (Mg, HgCl₂ cat., T.P.), ce qui ajoute une étape à la synthèse.



Hodgson a lui aussi utilisé des époxydes dans la cyclopropanation intramoléculaire d'époxyde terminaux substitués par un groupement insaturé (équation 28).⁸² La stéréosélectivité est totale, ce qui est expliqué selon les auteurs par une combinaison de trois facteurs : la lithiation initiale *trans* de l'époxyde, la formation préférentielle du cyclopropane *cis* pour former des systèmes bicycliques [3.1.0] ou [4.1.0] et le fait que la cyclopropanation se produit probablement à l'étape du carbénoïde de lithium plutôt que via un α -lithiooxycarbène.



Cette méthode permet de synthétiser des cyclopropylcarbinols *trans* cycliques, ce qui est complémentaire à la réaction dirigée de Simmons-Smith présentée au chapitre précédent. De plus, des cyclopropanes 1,2,3-trisubstitués peuvent être obtenus dépendant de la substitution de la double liaison.

Suzuki s'est servi d'un triflate (OTf) comme groupement partant formé *in situ* à partir d'un diol homoallylique (Schéma 9).⁸³ La formation du cyclopropylcarbinol *syn* ou *anti* dépend de la stéréochimie relative du diol de départ. Encore une fois, les auteurs ne rapportent la formation que d'un seul diastéréoisomère dans chacun des cas.

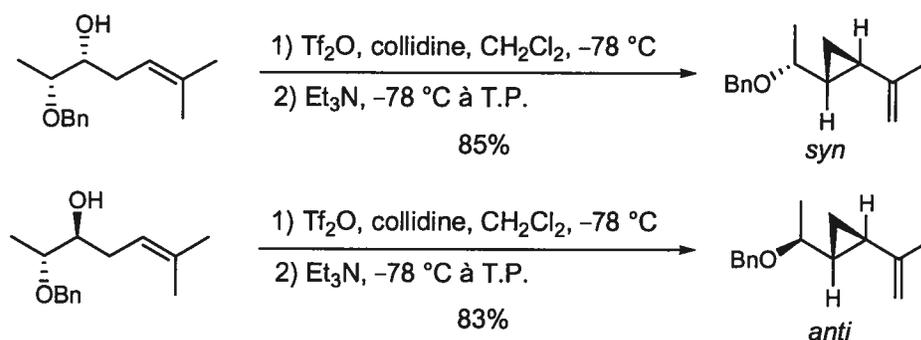
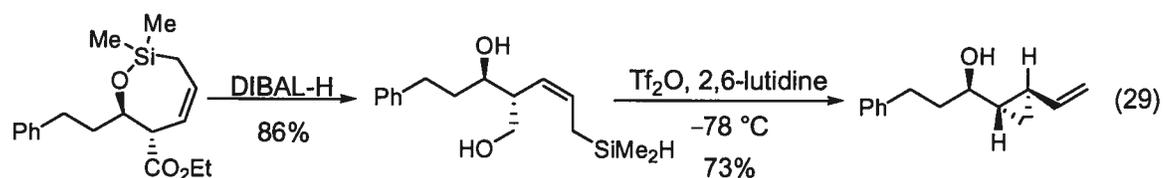


Schéma 9. Formation de cyclopropylcarbinols par déplacement intramoléculaire d'un triflate

Une stratégie similaire a été employée par Taylor pour former des cyclopropylcarbinols à partir d'alcools homoallyliques qui proviennent de silyloxycycloheptènes (équation 29).⁸⁴



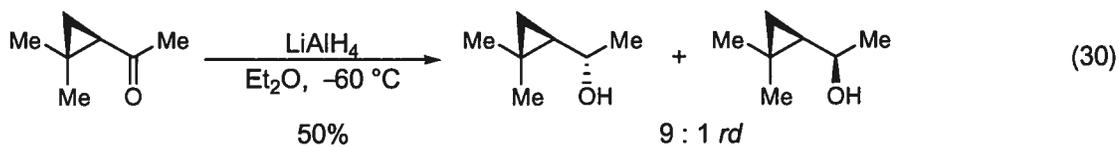
Dans cette transformation, l'activation de l'alcool primaire avec Tf_2O est sélective. La diastéréosélectivité *trans* élevée du cyclopropane peut être expliquée par une minimisation des facteurs stériques pendant la cyclisation.

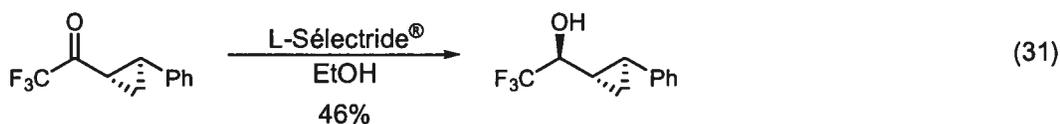
Un des avantages majeurs de ces méthodes de formation de cyclopropylcarbinols est la grande disponibilité de composés oxygénés énanti enrichis comme produits de départ, entre autres les époxydes,⁸⁵ les diols 1,2⁸⁶ et les alcools allyliques.⁸⁷ C'est également le cas pour la cyclopropanation d'alcools et d'éthers allyliques dans les conditions de Simmons-Smith (voir la section 2.2.3.).

En somme, la cyclisation intramoléculaire constitue une voie synthétique très utile, bien que parfois très spécifique à un type de substrat ou menant dans certains cas à des mélanges de diastéréoisomères, soit *anti/syn*, soit dans la substitution du cyclopropane formé.

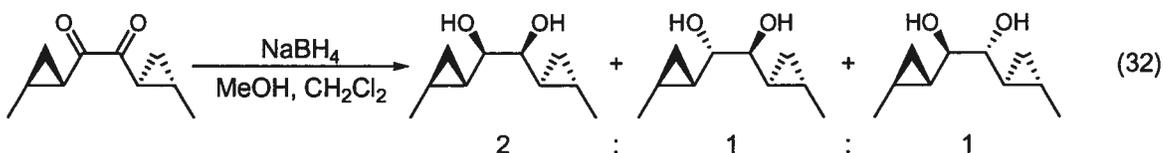
2.2.2. Additions sur des composés α -carbonylcyclopropanes

Cette catégorie se divise en deux parties : la réduction de cyclopropylcétones et l'addition nucléophile sur des cyclopropanecarboxaldéhydes. Il a été démontré que la réduction est dépendante de la nature de l'agent réducteur employé. En 1970, un groupe français a publié un exemple isolé de réduction avec LiAlH_4 (équation 30) pour lequel un mélange diastéréoisomérique a été obtenu en 50% de rendement dans un rapport de 9 : 1 en faveur de l'iomère *anti*.⁸⁸ Plus tard, Kitazume a rapporté l'utilisation de L-Sélectride[®] (tri-*sec*-butylborohydride de lithium) comme réactif pour former des cyclopropylcarbinols *anti* substitués avec un groupe trifluorométhyle (équation 31). Aucune sélectivité n'est mentionnée et les rendements sont bas, soit entre 37% et 46%.^{24c}





Le NaBH_4 a été utilisé par Barrett dans la double réduction de cyclopropylcétones.⁸⁹ Un mélange statistique de trois diastéréoisomères a été obtenu, dont le produit *anti,anti* qui est un des isomères minoritaires (équation 32).



Lautens a étudié la réduction de cyclopropylcétones substituées avec des groupements silylés et/ou stannylés.^{24e,90} La diastéréosélectivité, bien qu'en faveur de l'isomère *anti* désiré, est basse pour les cyclopropanes *trans* (Tableau 4, entrée 1). Elle est toutefois nettement plus élevée avec des cyclopropanes qui portent un groupement *cis* volumineux ($\text{R}^2 \neq \text{H}$, entrées 2-5). La nature de l'agent réducteur a une influence sur le rendement et sur la sélectivité. En effet, le DIBAL-H utilisé à -78°C permet d'augmenter le rapport *anti* : *syn* de manière substantielle (entrée 4) alors que la réaction avec le L-Selectride[®] est rapportée comme considérablement plus lente sans améliorer la sélectivité (entrée 5).

Tableau 4. Réduction diastéréosélective de cyclopropylcétones

Entrée	Substrat	Conditions	Rendement (%)	Rapport <i>anti</i> : <i>syn</i>
1		LiAlH ₄ , 0 °C	60	2.5 : 1
2		LiAlH ₄ , 0 °C	48	15 : 1
3		LiAlH ₄ , 0 °C	85	20 : 1
4		DIBAL-H, -78 °C	95	29 : 1
5		L-Sélectride®, 0 °C à T.P.	87	18 : 1

Les sélectivités observées ont été expliquées par la préférence des substrats à adopter une conformation *s-cis* plutôt que *s-trans* (Figure 8). Lorsque que le groupement R² est volumineux, l'attaque du nucléophile selon la trajectoire A est défavorisée, ce qui mène à la formation du produit *anti* désiré selon l'attaque B.

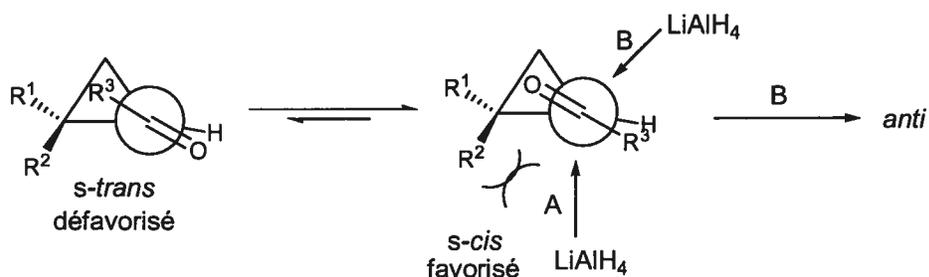
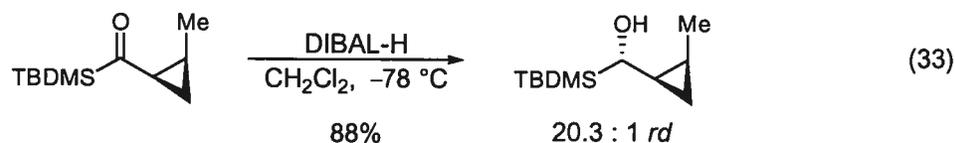


Figure 8. Conformations et modèles d'attaque pour la réduction de cyclopropylcétones

Sakaguchi et Ohfuné ont également rapporté la synthèse diastéréosélective de α -hydroxycyclopropylsilanes. La réduction d'une cyclopropylsilylcétone dont le groupement cyclopropane est *cis* avec DIBAL-H permet d'obtenir l'isomère *anti* correspondant dans un rapport de 20.3 : 1 (équation 33).⁹¹

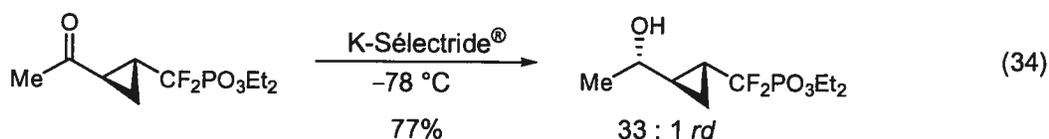


Shuto a quant à lui effectué une étude comparative de différents réactifs pour la réduction de cyclopropylcétones *trans* (Tableau 5).⁹² Le LiBH_4 et le DIBAL-H ne mènent qu'à de faibles sélectivités, mais à des rendements élevés (entrées 1 et 2). Le N- et le K-Sélectride[®] mènent à des sélectivités semblables (entrées 3 et 4). Le KS-Sélectride[®] (trisiamylborohydrure de potassium) permet d'obtenir de très bonnes sélectivités (entrée 5), mais il est limité par son encombrement qui l'empêche de réagir avec des cétones dont le substituant est plus volumineux qu'un méthyle (8% de conversion seulement sont obtenus avec le substrat de l'entrée 6 lorsqu'il est traité avec KS-Sélectride[®]). Lorsque la cétone est substituée avec un alkyle ramifié (entrées 7 et 8), la diastéréosélectivité est de bonne à très bonne. La nature du groupement protecteur (GP) a également une influence puisque la sélectivité est meilleure avec le gros groupement TBDPS qu'avec un benzyle (entrée 5 vs 9). La réduction de cyclopropylcétones *cis* est également rapportée, menant de manière générale à de hautes sélectivités *anti*.

Tableau 5. Réduction diastéréosélective de cyclopropylcétones *trans*

Entrée	R	GP	Réactif	Rendement (%)	Rapport <i>anti</i> : <i>syn</i>
1	Me	TBDPS	LiBH ₄	90	1.4 : 1
2	Me	TBDPS	DIBAL-H	87	2.2 : 1
3	Me	TBDPS	N-Sélectride [®]	85	3.5 : 1
4	Me	TBDPS	K-Sélectride [®]	93	3.4 : 1
5	Me	TBDPS	KS-Sélectride [®]	88	> 100 : 1
6	Et	TBDPS	K-Sélectride [®]	98	4.3 : 1
7	<i>i</i> -Pr	TBDPS	K-Sélectride [®]	92	19 : 1
8	<i>i</i> -Bu	TBDPS	K-Sélectride [®]	81	49 : 1
9	Me	Bn	KS-Sélectride [®]	80	2.3 : 1

D'autres groupes de recherche ont rapporté l'utilisation de K-Sélectride[®] comme réactif de choix pour la réduction diastéréosélective de cyclopropylcétones, notamment en synthèse totale.⁹³ Shibuya a aussi rapporté que la réduction d'une cyclopropylcétone *trans* substituée par un groupement phosphorylfuorométhyle avec K-Sélectride[®] mène à une sélectivité élevée (équation 34).⁹⁴



Shuto, dans une autre communication, a rapporté une inversion de sélectivité selon la nature du réactif de réduction (Schéma 10).⁹⁵ Le L-Sélectride[®], qui est un réactif nucléophile, réagit selon le modèle proposé précédemment par Lautens (Figure 8) pour mener au diastéréoisomère *anti*. À l'opposée, le DIBAL-H qui est comparativement un

réactif plus acide de Lewis, mène à la formation préférentielle de l'isomère *syn*. Les auteurs raisonnent que dans ce dernier cas, le DIBAL-H se complexe au carbonyle et la structure adopte alors une conformation *s-trans* pour éviter l'encombrement stérique entre les groupes isobutyles et diéthylamide. L'attaque du côté le moins encombré de la cétone forme le produit *syn* observé.

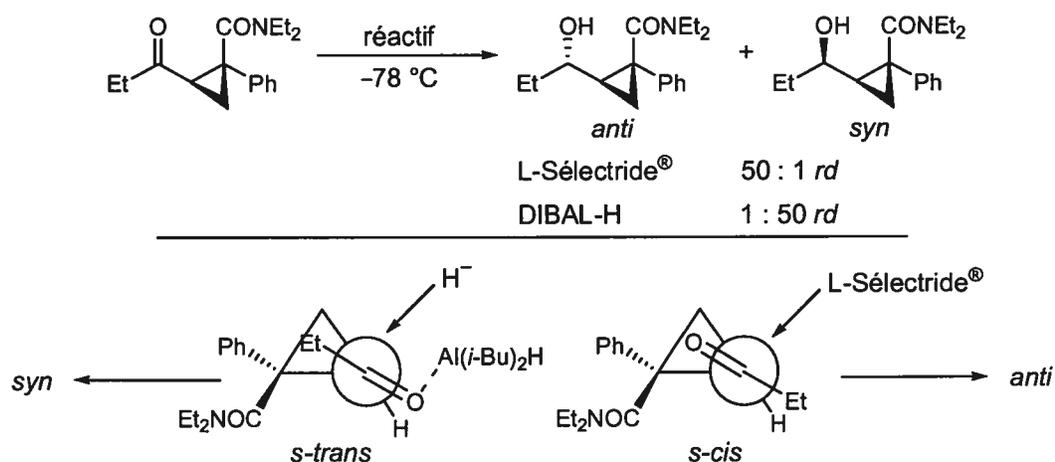


Schéma 10. Inversion de sélectivité dans la réduction de cyclopropylcétones

De nombreux types de nucléophiles ont été utilisés dans l'addition sur des cyclopropanecarboxaldéhydes afin de former des cyclopropylcarbinols de manière diastéréosélective. Dans la même communication que précédemment, les auteurs rapportent des additions nucléophiles d'organomagnésiens sur des cyclopropanecarboxaldéhydes *cis* (Schéma 11). Les sélectivités *anti* élevées sont expliquées par la préférence des substrats à adopter une conformation *s-trans* puisque le substituant du carbonyle est petit (H), à l'opposée des cétones correspondantes.

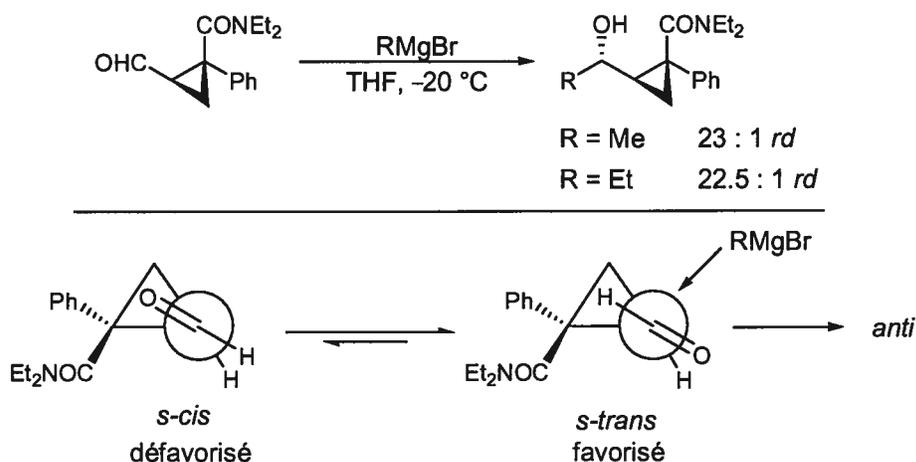


Schéma 11. Diastéréosélectivité de l'addition de réactifs de Grignard sur des cyclopropanecarboxaldéhydes

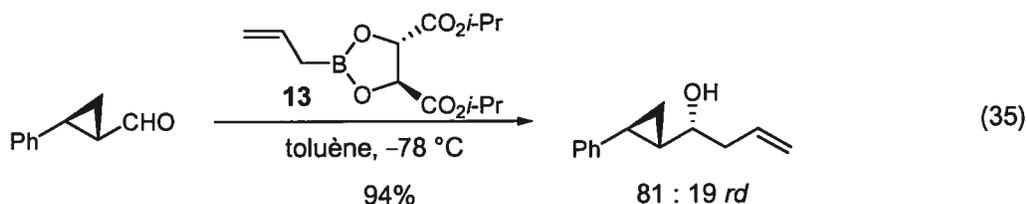
Les mêmes auteurs rapportent d'autres additions de réactifs de Grignard sur des cyclopropanecarboxaldéhydes *cis* substitués différemment.⁹⁶ Quelques uns des meilleurs résultats sont présentés au Tableau 6. La taille de l'organomagnésien (entrées 1 et 2) de même que celle du groupement protecteur du cyclopropylméthanol (entrées 2 et 3) ont une forte influence sur la sélectivité. Les auteurs ont également étudié l'effet de solvants ainsi que d'additifs, le ZnBr_2 étant le meilleur parmi ceux testés.

Tableau 6. Addition de réactifs de Grignard sur des cyclopropanecarboxaldéhydes *cis*

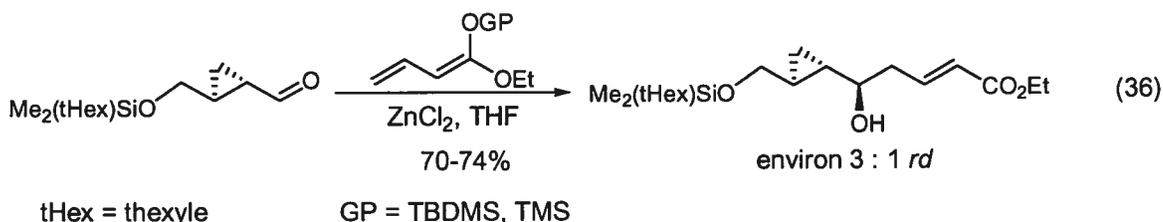
$$\text{OHC} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \text{OGP} \xrightarrow[\text{ZnBr}_2, -78\text{ }^\circ\text{C}]{\text{RMgBr}} \begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \text{OGP} \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \text{anti} + \begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \text{OGP} \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \text{syn}$$

Entrée	GP	R	Rendement (%)	Rapport <i>anti</i> : <i>syn</i>
1	Bn	Et	64	10 : 1
2	Bn	<i>i</i> -Bu	91	20 : 1
3	TBDPS	<i>i</i> -Bu	86	5.9 : 1

Pietruszka, dans sa synthèse totale des constanolactones A et B (**4** et **5**),^{8h} a effectué l'allylboration d'un cyclopropanecarboxaldéhyde énantioenrichi avec le réactif de Roush (**13**)⁹⁷ (équation 35).⁹⁸ Le rendement est bon et le rapport *anti* : *syn* est modeste (environ 4 : 1) malgré la double induction de diastéréosélectivité.



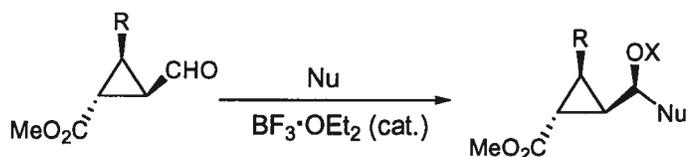
L'addition de nucléophiles silylés est également une réaction documentée dans la littérature. Pale a utilisé une addition de type Mukaiyama pour la préparation de précurseurs des constanolactones A et B (**4** et **5**) (équation 36).^{8f} La sélectivité est d'environ 3 : 1, ce qui est en accord avec les résultats typiquement obtenus pour ce type de transformation sur des cyclopropanes *trans*. Le rendement quant à lui est bon, allant de 70 à 74% selon le groupement silylé du nucléophile.



Reiser a lui aussi exploité le potentiel synthétique des nucléophiles silylés pour l'addition sur des cyclopropanecarboxaldéhydes 1,2,3-trisubstitués. Les résultats sont résumés dans le Tableau 7.⁹⁹ La sélectivité d'addition d'éthers d'énols silylés est très bonne, même avec un réactif un peu moins encombré (entrées 1 et 4). Les sélectivités d'allylation sont également élevées avec les deux substrats utilisés (entrées 2 et 5). La formation de cyanohydrine est beaucoup plus sélective avec le cyclopropane substitué par

une amine protégée (89 : 11, entrée 6) que dans le cas de sa contrepartie oxygénée (65 : 35, entrée 3).

Tableau 7. Addition de nucléophiles sur des cyclopropanecarboxaldéhydes 1,2,3-trisubstitués



Entrée	R	Nucléophile	Produit	Rendement (%)	dr
1	OC(O)CO ₂ Me			87	99 : 1
2	OC(O)CO ₂ Me			82	90 : 10
3	OC(O)CO ₂ Me	TMSCN		91	65 : 35
4	NCHO(Boc)			71	99 : 1
5	NCHO(Boc)			92	99 : 1
6	NCHO(Boc)	TMSCN		94	89 : 11
7	NCHO(Boc) ^a			91	99 : 1

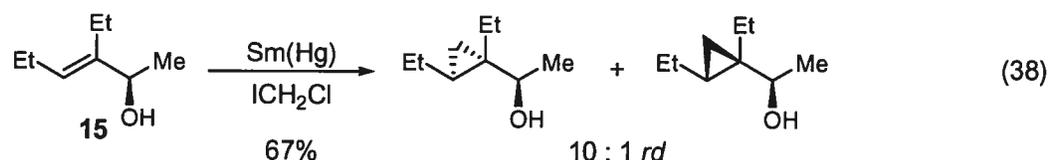
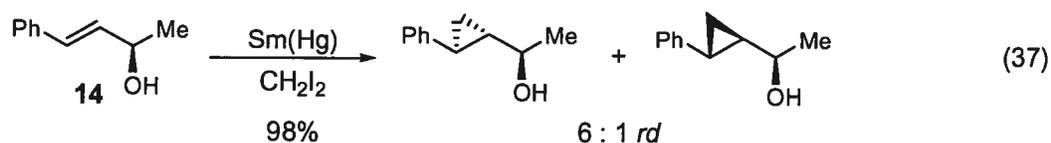
^a Et₃N a été utilisé comme catalyseur plutôt que BF₃·OEt₂.

Finalement, l'addition d'un composé nitroalcane sur le cyclopropane-carboxaldéhyde aminé est aussi possible (entrée 7) et le produit est obtenu avec une très bonne diastéréosélectivité. Cette dernière transformation avec le substrat où $R = OC(O)CO_2Me$ n'a mené qu'à de la décomposition. Les auteurs se sont ensuite servi de cette méthodologie pour la synthèse énantiosélective des acides paraconiques.¹⁰⁰

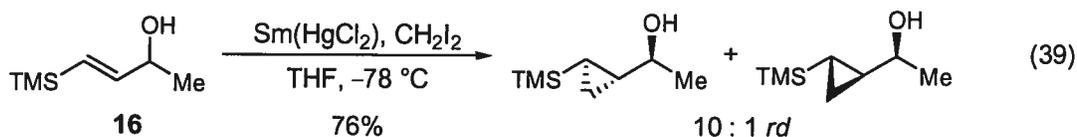
En résumé, les additions nucléophiles sur les α -carbonylcyclopropanes sont limitées par le fait que la présence d'un groupement *cis* ou d'un groupement *trans* volumineux sur le cyclopropane est généralement un pré-requis à l'obtention de bonnes diastéréosélectivités. Un autre inconvénient est que pour effectuer une synthèse énantiosélective, il est nécessaire d'obtenir d'abord le composé cyclopropane énantioenrichi, ce qui est souvent effectué par cyclopropanation diastéréosélective d'alcools allyliques chiraux ou par une réaction énantiosélective d'un alcool allylique achiral. L'alcool allylique est ensuite oxydé puis est soumis à l'addition du nucléophile approprié, ce qui ajoute des étapes à la synthèse. Une approche plus directe serait donc souhaitable, par exemple la cyclopropanation diastéréosélective directe d'un alcool ou d'un éther allylique chiral.

2.2.3. Cyclopropanation de Simmons-Smith de diastéréosélectivité *anti*

Au cours des nombreuses études sur la cyclopropanation de Simmons-Smith dirigée, il y a eu quelques exemples rapportés où le diastéréoisomère *anti* était formé de manière préférentielle. Ces exemples sont toutefois limités à certains substrats dans des conditions spécifiques. Ainsi, Molander^{24b} a rapporté que la cyclopropanation de l'alcool allylique **14** avec 4 équivalents de son carbénoïde de samarium mène à la formation de l'isomère *anti* dans un rapport de 6 : 1 (équation 37). De la même façon, la réaction de l'alcène trisubstitué **15** avec le carbénoïde plus réactif préparé avec ICH_2Cl donne un rapport 10 : 1 *anti* : *syn* (équation 38).



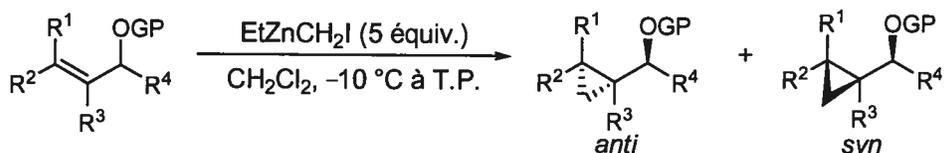
Lautens, en étudiant la cyclopropanation d'alcènes silylés et stannylés avec ce même carbénoïde, a observé que le diastéréoisomère *anti* était formé préférentiellement avec l'alcool allylique *E* 16 (équation 39).^{24d} Entre 8 et 10 équivalents de réactifs sont utilisés pour cette transformation. Dans les trois cas, les substrats ont un petit groupement en position allylique (méthyle) et lorsque la taille de ce groupement allylique augmente ou que l'alcène est de géométrie *Z*, la sélectivité bascule en faveur de l'isomère *syn* (voir la section 1.4.2. du chapitre 1).

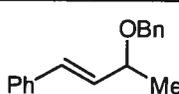
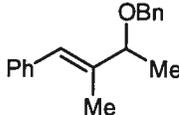
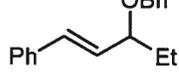
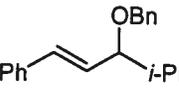
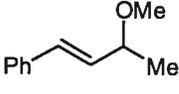
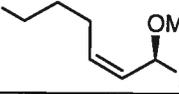


Le professeur Hélène Lebel, au cours de ses études de doctorat dans notre groupe de recherche, a examiné l'effet de la protection des alcools allyliques chiraux sur la cyclopropanation avec le réactif de Furukawa (5 équiv.). Ses résultats sont résumés dans le Tableau 8.^{72,73} Une première tendance qu'il est possible de dégager est que plus le groupement allylique est volumineux, plus la sélectivité *anti* diminue pour éventuellement tourner en faveur du diastéréoisomère *syn* (entrées 1, 3 et 4). Cette tendance semble suivre celle de la cyclopropanation d'alcools allyliques chiraux avec le réactif de samarium, ce qui indique que les deux réactions impliquent probablement la formation d'un lien de coordination entre le carbénoïde métallique et le groupement directeur oxygéné. La taille

du groupement protecteur a également de l'influence puisque la sélectivité diminue lorsqu'on passe d'un éther benzylique à un éther méthylique (entrées 1 et 5). La cyclopropanation d'un alcène trisubstitué mène également au diastéréoisomère *anti*, toujours lorsque le substituant allylique est petit (entrée 2).

Tableau 8. Cyclopropanation d'éthers allyliques chiraux avec le réactif de Furukawa



Entrée	Substrat	Rendement (%)	Rapport <i>anti</i> : <i>syn</i>
1		94	9 : 1
2		98	7 : 1
3		97	2 : 1
4		82 ^a	1 : 19
5		95	2 : 1
6		80 ^a	1 : 17

^a Rendement isolé de l'isomère *syn*.

Les modèles d'état de transition proposés pour cette transformation sont représentés à la Figure 9.¹⁰¹ La différence entre les deux modèles émane de l'orientation du groupement protecteur par rapport aux groupements environnants. Le modèle A, qui mène au diastéréoisomère *syn*, minimise la tension allylique 1,3 tout en plaçant le groupe protecteur à l'opposée du carbénoïde de zinc et de son substituant éthyle. Ceci crée une interaction stérique défavorable entre le substituant en position allylique (R⁴) et le groupement

protecteur. Cette dernière interaction est éliminée dans le modèle B puisque le groupe protecteur est alors orienté vers un hydrogène, beaucoup plus petit que R^4 . Il y a toutefois de la tension allylique 1,3 entre R^4 et R^1 , ce qui est également défavorable. Il faut donc que le groupement protecteur soit gros pour que son interaction avec R^4 dans le modèle A soit plus importante que la tension allylique créée dans le modèle B pour mener préférentiellement à la formation de l'isomère *anti*. Ceci explique donc l'influence de la taille du groupement protecteur observée dans les résultats du Tableau 8. Ces modèles expliquent également le fait qu'un alcène *cis* mène toujours à la formation de l'isomère *syn*, puisqu'alors il y aura augmentation de la tension allylique ($R^1 \neq H$). La nature du groupe R^3 a quant à elle peu d'influence sur le résultat de la réaction.

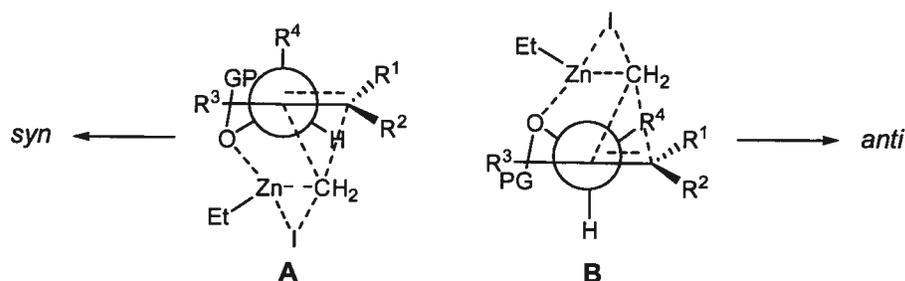


Figure 9. Modèles d'état de transition proposés pour la cyclopropanation d'éthers allyliques chiraux

Quelques méthodologies de cyclopropanation de Simmons-Smith visant la formation diastéréosélective de dérivés *anti*-cyclopropylcarbinols ont été rapportées. Notre groupe de recherche a développé un système de différenciation asymétrique double qui consiste en une cyclopropanation stéréosélective d'alcools allyliques énanti enrichis utilisant une quantité stœchiométrique de l'additif chiral 17 (Schéma 12).¹⁰¹ Il s'agit d'un cas d'accord et de désaccord stéréochimique ("match" et "mismatch") où l'utilisation de l'antipode (*R,R*) du ligand chiral avec l'alcool allylique (*R*) mène à une sélectivité très

élevée (>200 : 1) en faveur de l'isomère *anti* alors qu'avec l'autre antipode du ligand, soit le (*S,S*), la sélectivité est beaucoup plus basse (12 : 1). Cette réaction est efficace du point de vue des rendements et des sélectivités pour des substrats portant un groupe allylique peu volumineux (Me, Et). Par contre, l'isomère *syn* est toujours obtenu majoritairement avec les alcènes *cis* et ce, quelque soit l'antipode de l'additif chiral utilisé.

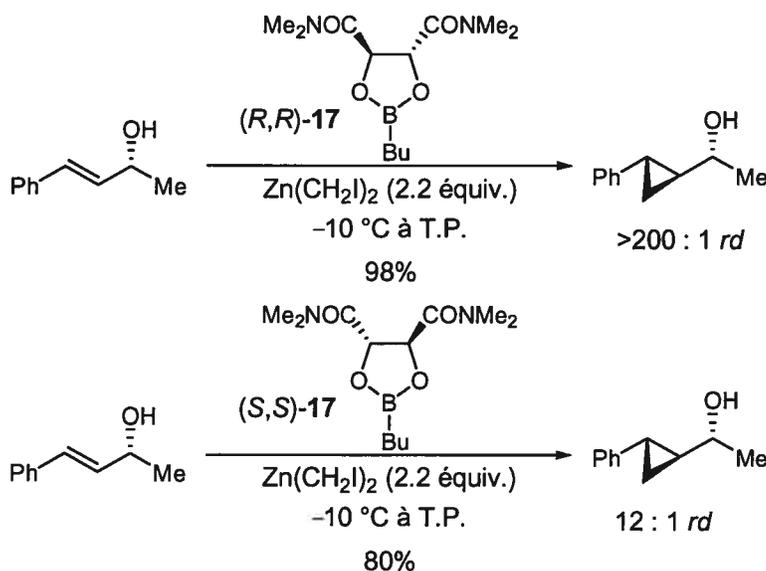
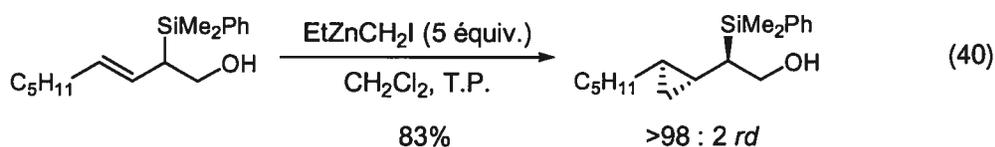


Schéma 12. Cyclopropanation diastéréosélective en présence d'un additif chiral

Wipf a développé une méthodologie pour la formation de *N*-phosphinoylamino-cyclopropanes de stéréochimie relative *anti* (Schéma 13).¹⁰² La réaction est totalement diastéréosélective et a été appliquée à de nombreuses imines non énolisables. Les auteurs proposent le mécanisme suivant : après l'hydrozirconation de l'alcène, il y a probablement une transmétallation au zinc, puis l'addition de cet intermédiaire **18** sur l'imine mène à la formation d'un amide allylique *N*-métallé. Un échange halogène-métal avec CH₂I₂ ou CH₂Cl₂ qui sert aussi de solvant forme un carbénoïde qui est ensuite activé par le complexe zirconocène pour former l'intermédiaire de cyclopropanation **19**. La sélectivité est expliquée par des interactions stériques défavorables impliquant le groupe diphénylphosphinoyle qui est très volumineux, ce qui favorise un état de transition menant au diastéréoisomère *anti*.

Landais a aussi rapporté une réaction semblable sur des 2-silyl-3-alcénols (équation 40).¹⁰⁴ La diastéréosélectivité est élevée et les rendements vont de 71% à 88%. Cette réaction est également efficace avec des alcènes *Z* et trisubstitués.

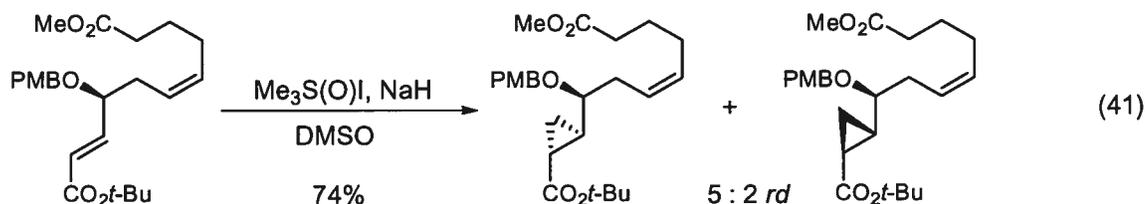


Ces silacyclopropanes formés de manière diastéréosélective sont des précurseurs de cyclopropylcarbinols si ils sont oxydés. De nombreuses méthodes efficaces de conversion de silanes à des substituants oxygénés ont d'ailleurs été rapportées.¹⁰⁵

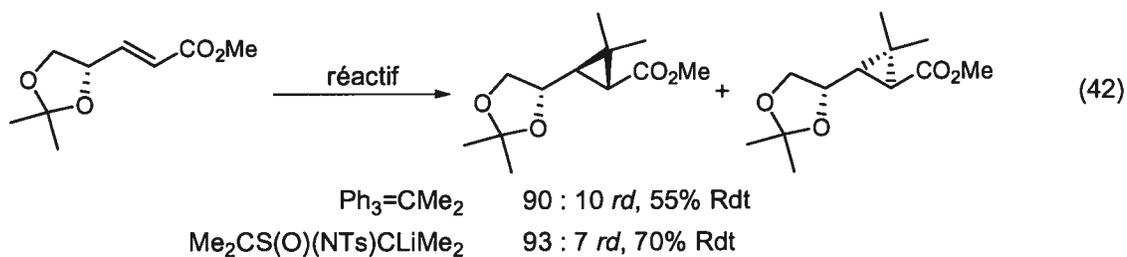
En somme, la cyclopropanation avec des carbénoïdes de zinc permet d'accéder aux *anti*-cyclopropylcarbinols ou à des équivalents, mais l'étendue de la réaction est généralement limitée par les facteurs stériques influençant la conformation réactive des substrats.

2.2.4. Autres méthodes

Quelques autres voies synthétiques ont été rapportées pour la préparation de cyclopropylcarbinols *anti*. Wills et ses collaborateurs,¹⁰⁶ dans le cadre d'une synthèse totale, ont utilisé la cyclopropanation d'un éther PMB allylique avec un ylure de soufre (voir le chapitre 1, section 1.3). La diastéréosélectivité est basse, un rapport de 5 : 2 *anti* : *syn* ayant été obtenu pour cette transformation (équation 41). Il s'agit donc d'une réaction peu efficace, de meilleurs résultats ayant été obtenus avec d'autres méthodes sur des substrats légèrement différents (voir la section précédente).



Krief a obtenu de meilleurs résultats en utilisant un ylure de phosphore ou le 2-lithio-2-propyl-*N*-tosylisopropylsulfoximide (équation 42).¹⁰⁷ Les cyclopropanes *gem*-diméthylés sont ainsi obtenus avec des rendements acceptables et des sélectivités plus élevées. Le même auteur a observé que l'utilisation d'un ylure de soufre dans ce cas mène à l'isomère *syn* avec une très bonne sélectivité (98 : 2). Les sélectivités sont également en faveur de l'isomère *syn* lorsque l'alcène *Z* correspondant est cyclopropané, quel que soit l'ylure employé.



Une approche différente a été publiée par Marek et Zohar. Plutôt que de former le cycle du cyclopropane ou de modifier le lien carbone-oxygène stéréosélectivement, ils proposent une réduction diastéréosélective de cyclopropénylcarbinols avec LiAlH_4 (Schéma 15).¹⁰⁸ La réduction est *cis*-sélective pour la formation du cyclopropane, mais un mélange a été observé dans le cas de la réduction d'un silylcyclopropène. De meilleurs résultats sont observés pour des cyclopropènes *gem*-diméthylés, ce qui donne accès aux cyclopropylcarbinols *anti* 1,2,3-tétrasubstitués.

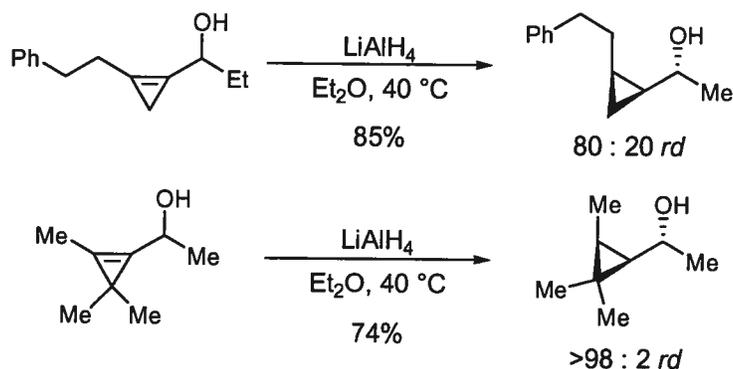


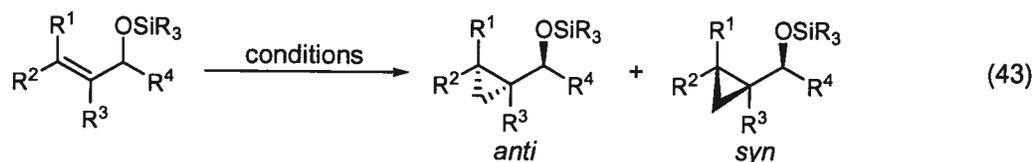
Schéma 15. Réduction diastéréosélective de cyclopropénylcarbinols

Deux inconvénients majeurs à cette méthode peuvent être soulevés : jusqu'à quatre diastéréoisomères différents peuvent être formés si l'hydroalumination n'est pas sélective et la formation des précurseurs est longue, celle proposée par les auteurs se faisant en trois étapes à partir d'un alcène halogéné. De plus, une synthèse énantiosélective requerrait la préparation du cyclopropénylcarbinol énantioenrichi, ce qui n'est pas trivial. Il s'agit toutefois d'un outil qui élargit de façon élégante l'arsenal disponible pour la synthèse diastéréosélective de cyclopropylcarbinols.

2.3. Cyclopropanation diastéréosélective d'alcools allyliques chiraux protégés

Les observations effectuées par Hélène Lebel lors de son étude sur la cyclopropanation d'éthers allyliques chiraux sont très intéressantes puisque la plupart des systèmes énantiosélectifs de cyclopropanation de Simmons-Smith reposent sur le concept de chélation entre le substrat et le carbénoïde (ce qui sera abordé plus en détail dans les derniers chapitres). Il est donc fondamental de bien comprendre l'influence qu'ont les changements apportés au groupe complexant sur l'issue de la réaction afin de développer éventuellement de nouveaux systèmes plus avantageux. Pour ce faire, la réaction diastéréosélective constitue un outil précieux et c'est pourquoi nous avons voulu pousser

plus loin cette étude. En effet, nous avons posé l'hypothèse que la protection d'un alcool allylique chiral avec un groupement silylé, ce qui est un processus utilisé extensivement en synthèse organique,¹⁰⁹ devrait empêcher la dite complexation avec le réactif. La réaction serait alors non dirigée et avec un ajustement judicieux des conditions de réaction, elle pourrait mener à la formation majoritaire du diastéréoisomère *anti* (équation 43). Ceci constituerait une méthode simple et rapide pour accéder à des dérivés de cyclopropylcarbinols *anti* qui serait potentiellement supérieure à celles existantes ou qui les compléterait, tout en permettant une étude comparative de différents carbénoïdes de zinc pour cette transformation. C'est à ce projet que sera consacré cette section du chapitre.



Des évidences du fait que les éthers silylés sont de mauvais groupements complexants pour la réaction de Simmons-Smith dirigée ont été rapportés dans la littérature. Il est d'ailleurs bien connu que les éthers silylés sont moins basiques que les éthers d'alkyles.¹¹⁰ Taguchi et ses collaborateurs ont étudié la cyclopropanation de substrats où deux groupements complexants compétitionnent pour diriger la réaction. Ils ont démontré que la sélectivité varie avec la nature du groupement protecteur de l'alcool achiral dans l'ordre $H < Bn < MOM < TBDPS$ (Schéma 16).¹¹¹ Plus le groupement allylique achiral est complexant, plus il dirige la réaction et plus la sélectivité diminue. Puisqu'un seul diastéréoisomère est observé pour la cyclopropanation du substrat portant le groupe protecteur silylé, ceci implique que la réaction est totalement dirigée par l'éther chiral de l'acétonide et en effet, c'est l'isomère *syn* qui est formé.

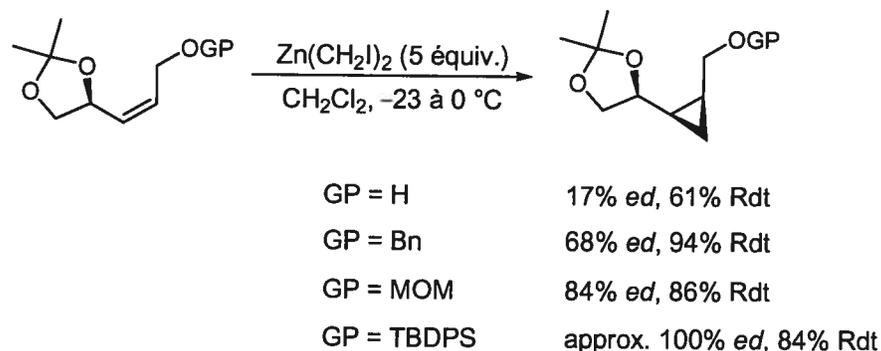


Schéma 16. Réaction de compétition entre des groupements directeurs

2.3.1. Effet de la nature du réactif

Afin que la réaction proposée donne des résultats satisfaisants, il faut que le carbénoïde soit assez réactif pour cyclopropaner de manière efficace sans qu'il soit nécessaire d'avoir un groupement basique proximal pour diriger et par conséquent accélérer la vitesse de la réaction. Nous avons donc d'abord vérifié notre hypothèse originale en soumettant l'éther silylé allylique **20** à la réaction avec des carbénoïdes de zinc dits "classiques" et d'autres réactifs plus électrophiles, connus pour réagir avec des alcènes non fonctionnalisés (Tableau 9).

Le réactif de Simmons-Smith est peu actif à basse température et sans groupement directeur. La faible conversion obtenue n'est donc pas très surprenante, mais la sélectivité est, à notre satisfaction, en faveur du diastéréoisomère *anti* désiré (entrée 1). Les réactifs de Furukawa et de Wittig-Denmark mènent à des conversions plus élevées et de meilleures sélectivités (entrées 2 et 3). Les dérivés chlorés obtenus selon le protocole de Denmark, beaucoup plus électrophiles que ces derniers, mènent à des conversions qui sont presque doublées et à une augmentation substantielle des sélectivités, particulièrement pour le bis(chlorométhyl)zinc (entrées 4 et 5).

Tableau 9. Effet du réactif sur la cyclopropanation d'un éther allylique silylé

CC(O[Si](C)(C)C)C=Cc1ccccc1
 $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0\text{ }^\circ\text{C \text{ \AA} \text{ T.P.}}]{\text{réactif (2.0 \text{ \AA} \text{quiv.)}}$
CC(O[Si](C)(C)C)C1CC1c2ccccc2
 $+$
CC(O[Si](C)(C)C)C1C(C1)c2ccccc2

20
21, anti
22, syn

Entrée	Réactif	Conversion (%) ^a	Rapport ^b <i>anti</i> : <i>syn</i>
1	I ₂ ZnCH ₂ I	8	84 : 16
2	EtZnCH ₂ I	48	92 : 8
3	Zn(CH ₂ I) ₂ ^c	44	90 : 10
4	EtZnCH ₂ Cl	92	94 : 6
5	Zn(CH ₂ Cl) ₂ ^c	88	97 : 3
6		60	89 : 11
7		52	93 : 7
8	CF ₃ CO ₂ ZnCH ₂ I	>95	>99 : 1

^a Déterminé par RMN ¹H avec un standard interne. ^b Déterminé par analyse GC des dérivés acétates correspondants. ^c 1.0 équiv. de ces réactifs a été utilisé.

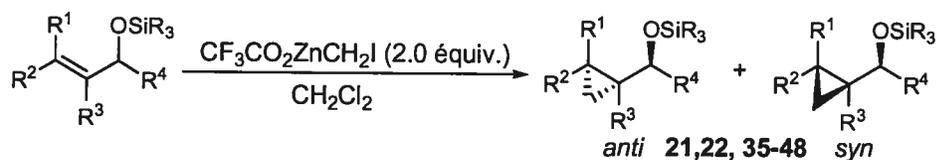
Les carbénoïdes de phénoxydes, activés par la présence d'halogènes sur le cycle aromatique, ont donné des conversions plus basses. Ceci laisse supposer qu'ils sont trop volumineux pour que l'approche du substrat, lui-même porteur d'un gros groupe protecteur, se fasse facilement. La sélectivité est quand même appréciable (entrées 6 et 7). Finalement, le carbénoïde de Shi, très électrophile, a permis d'obtenir une conversion complète et un rapport *anti* : *syn* excellent de >99 : 1 (entrée 8). La réaction est effectuée à 0 °C selon les conditions typiques rapportées par Shi.⁴⁶ Seulement deux équivalents de réactif sont nécessaires à cette transformation, ce qui est beaucoup moins que pour les méthodes de Molander,^{24b} Lautens^{24d} et Charette-Lebel^{72,73} vues au cours de la section 2.2.3. C'est donc le réactif de Shi que nous avons choisi d'utiliser pour la suite de l'étude.

Le degré de sélectivité est probablement dû à une combinaison de plusieurs facteurs. La réactivité du carbénoïde est importante sur ce point. En effet, il faut que la cyclopropanation seule soit plus rapide que la complexation entre le carbénoïde et l'éther silylé suivie de la cyclopropanation pour obtenir une bonne sélectivité *anti*.

2.3.2. Variation des éthers allyliques

Ayant déterminé les conditions optimales pour la réaction du substrat **20**, nous avons examiné la cyclopropanation d'autres éthers allyliques chiraux (Tableau 10). La première tendance à être dégagée est que la sélectivité augmente avec la taille du groupement protecteur (entrées 1-3 et 6,7 et 9). Le groupement TBDMS ne comporte qu'un seul gros substituant (*t*-Bu) et deux petits (Me), ce qui est globalement plus petit que les trois éthyyles du TES qui entourent complètement l'atome de Si. Le TIPS, avec ses trois isopropyles volumineux, est le groupement protecteur optimal pour cette réaction. En contraste avec ces résultats, la réaction de l'éther benzylique **26** (entrée 5) est moins stéréosélective et ce, même si elle est effectuée à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ afin de limiter la décomposition du substrat dans les conditions de la réaction, ce qui est aussi le cas des autres substrats qui ont été soumis à la réaction à basse température. D'autres groupements protecteurs ont été testés, sans être rapportés dans le tableau. Le groupement TMS est trop sensible aux nombreux acides de Lewis contenus dans le milieu réactionnel et n'a mené qu'à de la décomposition. Le groupement TBDPS a mené à un résultat similaire, probablement dû au fait que la décomposition était plus rapide que la cyclopropanation du substrat correspondant très encombré.

Tableau 10. Influence de la substitution des éthers allyliques chiraux sur la cyclopropanation diastéréosélective



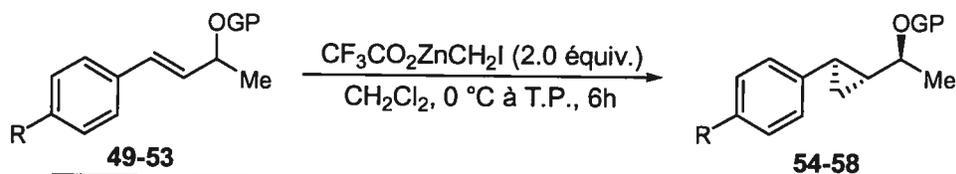
Entr\u00e9e	Substrat	t (h)	T (°C)	Rdt (%) ^a	Rapport ^b <i>anti</i> : <i>syn</i>	
1		23	0.5	0	86	98 : 2
2		24	0.5	0	87	>99 : 1
3		20	0.5	0	88	>99 : 1
4		25	1.0	0	84	96 : 4
5		26	2.0	-20	80	94 : 6
6		27	3.0	-20	85	97 : 3
7		28	1.0	0	87	97 : 3
8		29	7.0	-20	78	70 : 30
9		30	4.5	-20	88	98 : 2
10		31	4.0	-20	88	>99 : 1
11		32	4.5	-20	88	99 : 1
12		33	2.0	0	52	97 : 3
13		34	6.0	0	89	25 : 75

^a Rendement isol\u00e9 des deux diast\u00e9roisom\u00e8res. ^b D\u00e9termin\u00e9 par analyse GC des d\u00e9riv\u00e9s ac\u00e9tates correspondants.

Ainsi qu'il a été observé dans la réaction de Simmons-Smith dirigée, la taille du groupement allylique a aussi une grande influence sur la sélectivité, mais le sens de la variation est opposé à celui rapporté auparavant. Ainsi, les sélectivités sont très bonnes lorsque le groupement allylique (R^4) est relativement petit (Me, Et) alors qu'elle est considérablement diminuée lorsque R^4 est un isopropyle (entrée 8). Dans ce dernier cas, le groupement protecteur choisi est le TES puisque l'éther TIPS correspondant était beaucoup moins réactif dû à son encombrement stérique. Cet éther allylique est quand même assez encombré ainsi que l'indique son temps de réaction, qui est le plus long parmi les résultats du Tableau 10. Le substituant R^3 semble avoir peu d'influence sur la cyclopropanation et des diastéréosélectivités excellentes ont été obtenues pour les substrats **31** et **32** (entrées 10 et 11).

Il est bien établi que la cyclopropanation d'alcools allyliques chiraux *Z* mène à des diastéréosélectivités *syn* élevées dans les conditions de Simmons-Smith (voir la section 1.4.2. du chapitre 1), de même que pour les éthers allyliques complexants (voir la section 2.2.3.). Un résultat surprenant a donc été obtenu avec l'éther silylé **33** qui a formé l'éther de cyclopropylcarbinyle silylé *anti* majoritairement avec une très bonne sélectivité (entrée 12). Par contre, l'introduction d'un substituant R^1 plus volumineux (Ph, entrée 13) mène à une inversion de la sélectivité, ce qui laisse supposer que les conformations réactives de **33** et **34** sont passablement différentes. Le groupement protecteur TES a été utilisé dans le cas de **34** puisque vu les observations recueillies lors de la réaction de **29**, nous soupçonnions que l'éther de TIPS correspondant ne serait pas réactif puisque trop encombré.

Nous avons également examiné l'effet de la substitution du cycle aromatique en position vinylique (Tableau 11). Même la cyclopropanation de substrats portant un groupement électroattracteur comme un trifluorométhyle ou un halogène en position *para* est effectuée avec une conversion complète (entrées 1-4). Ceci donne encore une mesure de la réactivité du carbénoïde de Shi puisque ces alcènes sont moins nucléophiles que les éthers allyliques précédents.

Tableau 11. Cyclopropanation d'éthers allyliques aromatiques *p*-substitués

Entr\u00e9e	GP	R	Rdt (%) ^a	Rapport ^b <i>anti</i> : <i>syn</i>
1	TIPS	CF ₃	96	99 : 1
2	Bn	CF ₃	88	93 : 7
3	TIPS	F	80	>99 : 1
4	TIPS	Cl	86	>99 : 1
5 ^c	TIPS	OMe	73	>99 : 1

^a Rendement isol\u00e9 des deux diast\u00e9roisom\u00e8res. ^b D\u00e9termin\u00e9 par analyse GC des d\u00e9riv\u00e9s ac\u00e9tates correspondants. ^c La r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e \u00e0 -20 \u00b0C pendant 2h.

La s\u00e9lectivit\u00e9 reste excellente dans tous les cas d'\u00e9thers TIPS, une baisse notable \u00e9tant observ\u00e9e pour l'\u00e9ther benzylique **50** (entr\u00e9e 2). Il s'agit d'un r\u00e9sultat similaire \u00e0 celui pr\u00e9sent\u00e9 au Tableau 10 pour l'\u00e9ther silyl\u00e9 **26**. L'alc\u00e8ne **53** est tr\u00e8s activ\u00e9 et de la d\u00e9composition partielle a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e et ce, m\u00eame \u00e0 plus basse temp\u00e9rature, ce qui explique le rendement plus bas (entr\u00e9e 5).

La st\u00e9r\u00e9ochimie relative a \u00e9t\u00e9 d\u00e9termin\u00e9e par comparaison en RMN et en analyse GC entre les alcools obtenus par d\u00e9protection des cyclopropylsilylcarbinols et les cyclopropylcarbinols connus (majoritairement *syn*) directement obtenus selon les conditions de Charette et Lebel. Dans le cas o\u00f9 les cyclopropylcarbinols issus de la d\u00e9protection ne sont pas connus dans la litt\u00e9rature, la st\u00e9r\u00e9ochimie a \u00e9t\u00e9 d\u00e9duite par comparaison des spectres RMN et des donn\u00e9es chromatographiques avec ceux de produits similaires rapport\u00e9s dans la litt\u00e9rature.

2.3.3. Analyse conformationnelle et modèles d'état de transition proposés

Les résultats présentés précédemment démontrent clairement l'influence qu'a la conformation adoptée par l'éther silylé allylique lors de la cyclopropanation avec le carbénoïde de zinc sur l'issue de la réaction. En posant l'hypothèse selon laquelle le substrat réagit selon la conformation la plus favorisée énergétiquement à l'état fondamental, nous pouvons proposer des modèles d'état de transition en tenant compte des nombreuses études conformationnelles des éthers allyliques.

Gung et ses collaborateurs ont démontré à travers des expériences de RMN à température variable que les éthers silylés allyliques *E* portant un petit groupement allylique adoptent préférentiellement une conformation où le lien C-O est synclinal par rapport à la double liaison.¹¹² Ceci est appuyé par une étude de Schreiber¹¹³ selon laquelle les paires d'électrons libres des éthers silylés sont plus petites que celles des éthers d'alkyles. Une autre évidence de la prédominance du conformère synclinal apparaît en examinant les constantes de couplages entre le proton allylique et le proton oléfinique vicinal des éthers allyliques de départ (Figure 10).

GP	J_{a-b} (Hz)	Rapport cyclopropane <i>anti</i> : <i>syn</i>
TBDMS	5.63	98 : 2 (0 °C)
TIPS	5.91	>99 : 1 (0 °C)
TES	5.93	>99 : 1 (0 °C)
Bn	7.72	94 : 6 (-20 °C)

Figure 10. Comparaison des constantes de couplage de quelques éthers allyliques

Les valeurs observées sont en accord avec l'observation de Gung selon laquelle une plus petite constante de couplage est indicative d'une augmentation de la population du

conformère où le lien C-O est synclinal par rapport au lien C=C, au détriment de la conformation où c'est le lien C-H qui est synclinal (minimisation de la tension allylique 1,3).

Par conséquent, les modèles d'état de transition proposés pour la cyclopropanation d'éthers silylés avec un petit groupement allylique (Me, Et) sont ainsi qu'illustrés au Schéma 17.

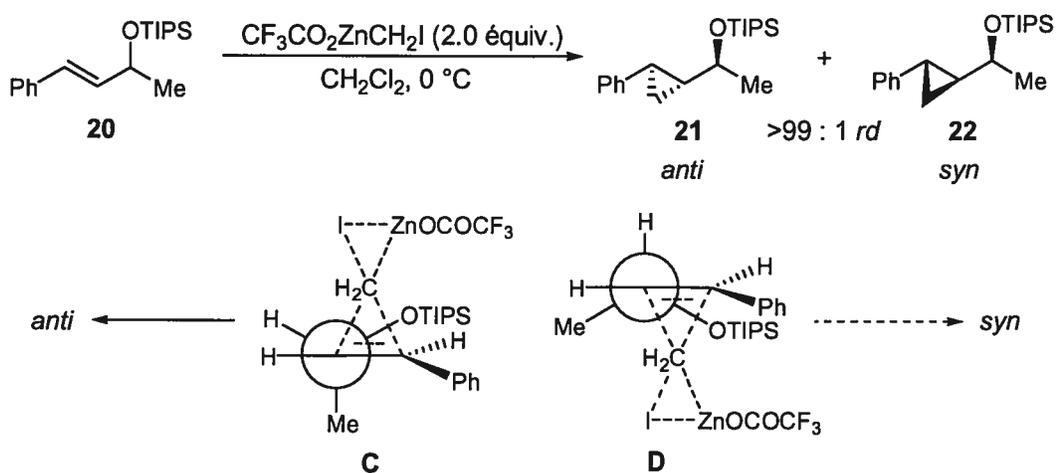


Schéma 17. Modèles d'état de transition proposés pour l'éther silylé allylique **20**

Dans les deux modèles C et D, le lien C-O est synclinal à l'alcène. L'attaque du côté de la double liaison qui est le moins encombré mène à la formation du diastéréoisomère *anti* (modèle C). Le modèle D quant à lui est moins favorisé puisque l'attaque est plus encombrée et aussi dû à la tension allylique 1,2 entre le groupement allylique (Me) et l'hydrogène. La conformation C est d'autant plus favorisée qu'elle est aussi la plus réactive selon des arguments stéréoélectroniques. En effet, l'orientation des liens est telle que l'interaction défavorable entre l'orbitale $\sigma^*_{\text{C-O}}$ et la $\pi_{\text{C-C}}$ est minimisée, ce qui diminue au maximum l'effet électroattracteur de l'éther qui rend l'alcène moins réactif (Figure 11). Il s'agit d'un exemple du "inside alkoxy effect" proposé par Houk pour expliquer notamment la stéréosélectivité observée pour les cycloadditions d'éthers et d'alcools allyliques.¹¹⁴ De

plus, l'état de transition est stabilisé par l'effet donneur de l'orbitale σ_{C-C} dans la π_{C-C} puisque la double liaison devient plus pauvre en électrons au cours de la réaction avec le carbénoïde électrophile. Cette orientation rend donc l'alcène plus nucléophile et plus réactif. Ceci est par conséquent en accord avec le principe de Curtin-Hammet¹¹⁵ puisque le conformère le plus réactif, donc celui qui passe par l'énergie d'activation la plus basse, mène au diastéréoisomère majoritaire.

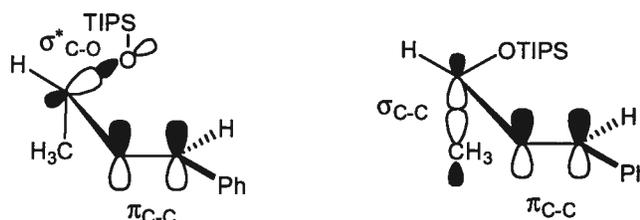


Figure 11. Facteurs stéréoélectroniques favorisant la stabilisation du conformère synclinal

L'éther benzylique **26**, plus basique que les éthers silylés, devrait réagir via un état de transition impliquant une complexation entre le groupement oxygéné et le réactif selon le modèle B présenté à la Figure 9 (section 2.2.3.). Vu la réactivité élevée du carbénoïde de Shi, il est aussi possible que la diastéréosélectivité *anti* provienne à la fois de ce modèle B et d'un modèle où le lien C-H est synclinal et le lien C-O perpendiculaire au lien C=C sans qu'il y ait de complexation entre le substrat et le carbénoïde (comme I, Schéma 19).

Le substrat **29** comportant un isopropyle comme groupement allylique aura un rapport de conformères différent des éthers silylés avec un petit groupement allylique. D'après Gung, lorsque le groupement allylique est gros, les deux conformères E et F, respectivement C-O synclinal et C-H synclinal, sont alors en compétition (Schéma 18). Puisque l'angle dièdre φ augmente lorsque le groupe allylique est plus gros afin de diminuer la tension, la constante de couplage entre le proton allylique et le proton vicinal (J_{a-b}) devrait augmenter selon la relation de Karplus. Comme la population du conformère E est plus grande que celle de F, ceci résulte en une augmentation nette de la constante de couplage et en effet, la constante J_{a-b} pour ce substrat est de 7.1 Hz, ce qui est plus de 1 Hz

au-dessus des valeurs pour les éthers silylés présentés à la Figure 10. Il est à noter que cette augmentation de J_{a-b} pourrait également être due à une baisse de la population du conformère où le groupement allylique est éclipsé par rapport à l'alcène.¹¹² Ce conformère est très peu favorisé puisque la tension allylique 1,3 entre l'isopropyle et l'hydrogène sur la double liaison est alors plus élevée.

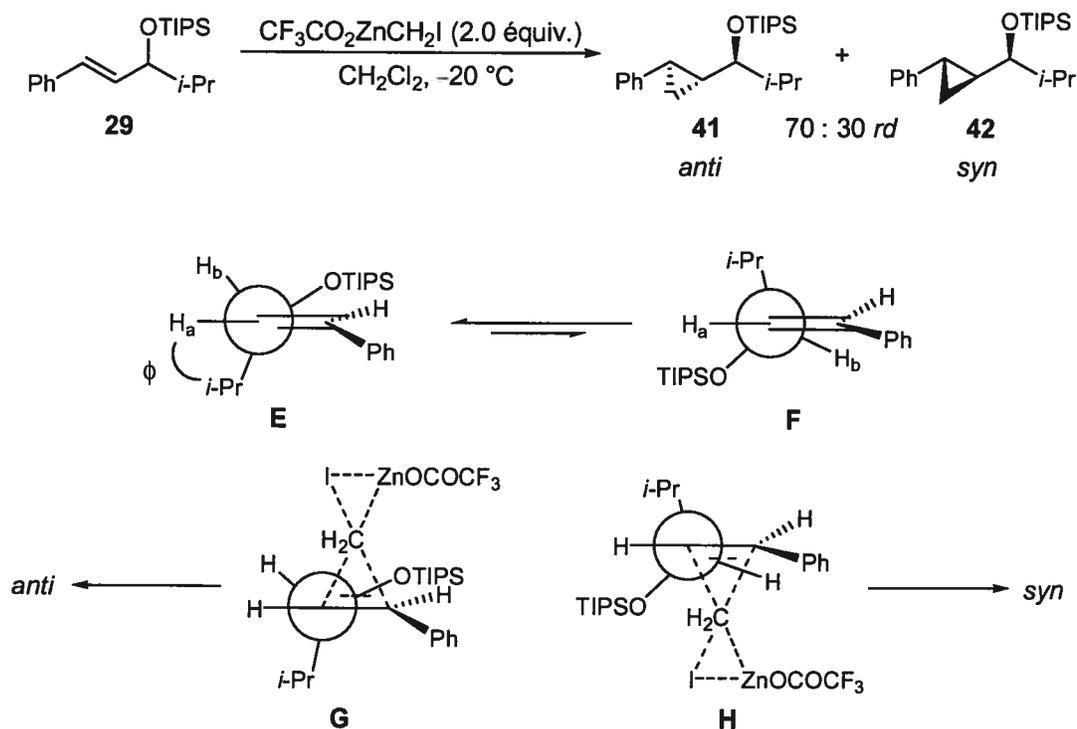


Schéma 18. Modèles d'état de transition proposés pour l'éther silylé **29**

Le modèle d'état de transition **G**, provenant du conformère majoritaire **E**, est alors favorisé et mène au diastéréoisomère *anti* **41** qui est obtenu majoritairement. La forte proportion de l'isomère *syn* proviendrait du conformère minoritaire **F** selon l'état de transition **H**, qui minimise la tension allylique 1,3. L'attaque de l'alcène du côté opposé au volumineux isopropyle mène à la formation de l'éther de cyclopropylcarbinylsilyle *syn* **42**.

Il est bien connu que les alcools allyliques *Z* préfèrent adopter une conformation qui minimise la tension allylique 1,3.¹¹⁶ Les modèles d'état de transition pour l'éther silylé allylique **33** (Schéma 19) minimisent donc tous deux cette tension en plaçant le lien C-H synclinal au lien C=C. L'attaque du côté le moins encombré de l'alcène (modèle I) mène à la formation du diastéréoisomère majoritaire *anti* tel qu'observé.

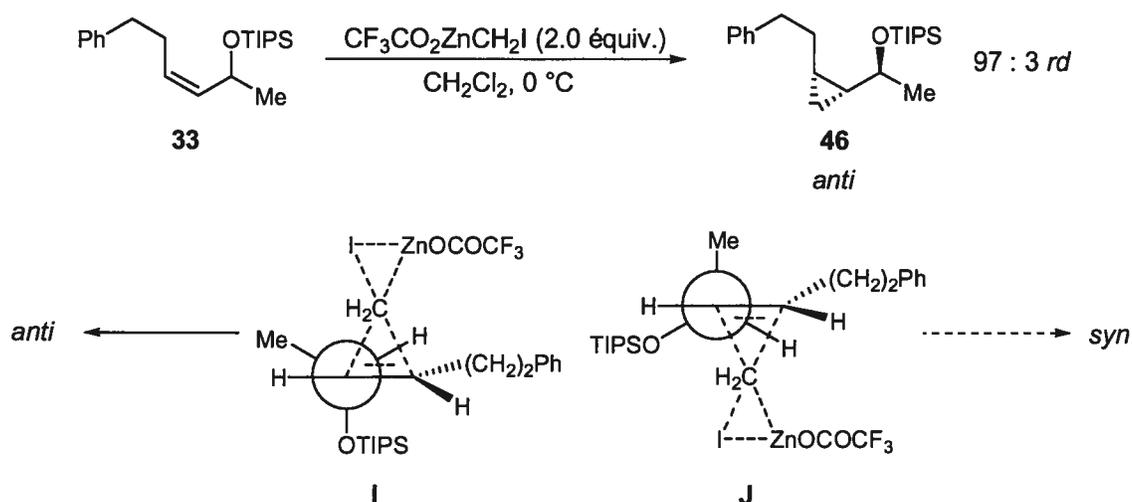


Schéma 19. Modèles d'état de transition proposés pour l'éther allylique silylé **Z** **33**

Le cas de l'alcène *Z* **34** est plus complexe. La présence du groupement phényle a probablement de l'influence sur la densité électronique et sur la conformation du système, donc sur la réactivité de l'alcène. Le long temps de réaction comparé aux autres substrats (6h à 0°C) laisse supposer que la cyclopropanation, ralentie par la présence du gros groupement phényle en position *cis*, est assez lente pour que la réaction dirigée puisse se faire, malgré la plus faible basicité de l'éther silylé. Nous proposons donc que le rapport *anti* : *syn* 25 : 75 est dû à la compétition entre un modèle sans complexation entre le groupement oxygéné et le carbénoïde de zinc (**K**) et un modèle avec complexation (**L**) (Schéma 20). Les deux modèles minimisent la tension allylique 1,3 en plaçant le lien C-H synclinal à la double liaison réactive. La réaction étant probablement lente lorsque le carbénoïde n'est pas rapproché de l'alcène par un lien de coordination, c'est le modèle où la

réaction est dirigée qui est favorisé (L), ce qui mène au diastéréoisomère *syn* majoritaire ainsi qu'observé.

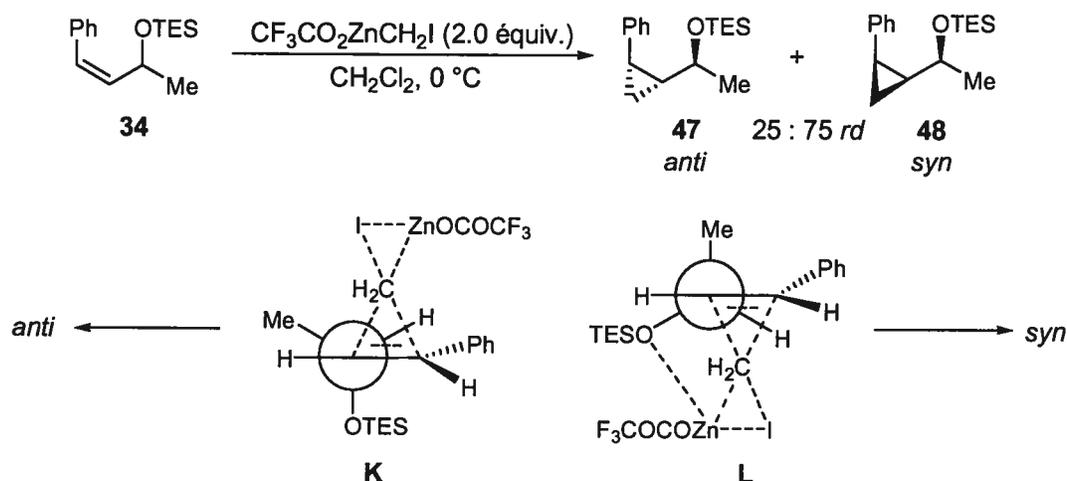


Schéma 20. Modèles d'état de transition pour l'éther allylique silylé **34** portant un groupe *cis* encombré

2.4. Conclusion

Ainsi, nous avons développé une nouvelle méthode simple et rapide permettant la synthèse diastéréosélective de dérivés de cyclopropylcarbinols de stéréochimie relative *anti*. Le carbénoïde $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{ZnCH}_2\text{I}$ (carbénoïde de Shi) s'est révélé être le meilleur réactif pour la transformation, étant suffisamment électrophile pour que la cyclopropanation se fasse de manière non dirigée. La réaction est applicable à une grande variété d'éthers allyliques silylés chiraux avec de bons rendements et des diastéréosélectivités élevées, même avec des alcènes appauvris en électrons. Une baisse de sélectivité a toutefois été observée lorsque le groupement allylique sur le substrat est volumineux. Nous avons également obtenu pour la première fois le diastéréoisomère *anti* de façon majoritaire à partir d'un éther allylique *Z* dont l'oléfine est substituée par un groupement alkyle. Le remplacement de ce groupement alkyle *cis* par un phényle sur l'alcène *Z* a par contre mené à une inversion de sélectivité, ce qui montre l'importance de la conformation adoptée par le

substrat lors de la cyclopropanation. Des modèles d'état de transition ont d'ailleurs été proposés en tenant compte de l'analyse conformationnelle de chaque type de substrat.

Nous avons donc démontré l'utilité des groupements protecteurs silylés dans la réaction de Simmons-Smith diastéréosélective. La réaction complète de manière efficace les autres méthodes diastéréosélectives de formation de cyclopropylcarbinols *anti* et leurs dérivés. Les résultats obtenus ont d'ailleurs été l'objet d'une publication.¹¹⁷ D'autre part, la réactivité élevée du carbénoïde de Shi laisse penser qu'il serait efficace pour la cyclopropanation diastéréosélective d'éthers silylés halogénés, ce qui sera présenté au prochain chapitre.

CHAPITRE 3 :

Cyclopropanation diastéréosélective d'éthers allyliques halogénés

3.1. Introduction

Les halogénocyclopropanes, de par leurs propriétés physiques et chimiques particulières, ont une importance considérable en chimie organique. En dehors de la callipeltoside A (7), présentée au chapitre 1 et qui intègre le seul halogénocyclopropane naturel connu, de nombreux produits synthétiques d'intérêt pharmaceutique incorporant une unité halogénocyclopropyle ont été rapportés, dont quelques exemples sont présentés à la Figure 12. L'acide fluorocyclopropyle quinolinecarboxylique **59** est utilisé dans le traitement d'infections multiples.¹¹⁸ L'analogue fluoré de la cytosine **60** a été synthétisé dans le cadre d'études sur des analogues de nucléosides pour la lutte contre le VIH.¹¹⁹ Des chercheurs ayant pour objectif d'étudier l'effet de la variation de la structure de l'épothilone A et B sur l'activité biologique ont préparé le composé dichlorocyclopropyle **61**. Ce dernier est toutefois moins actif que l'épothilone B dont il est dérivé.¹²⁰

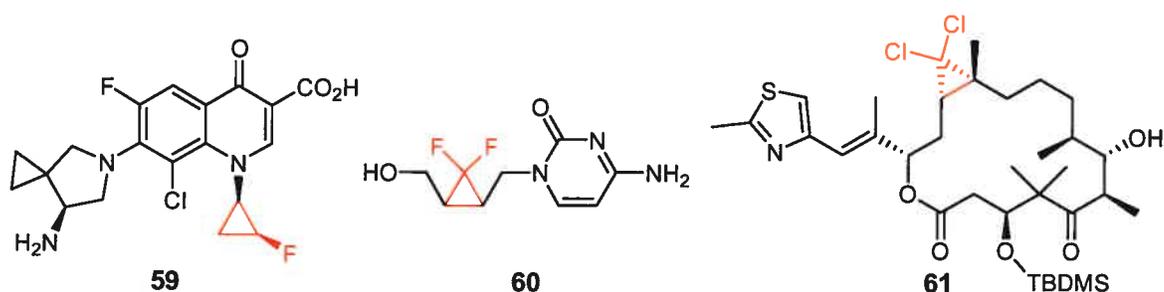
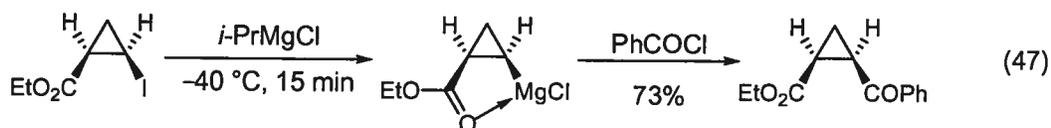
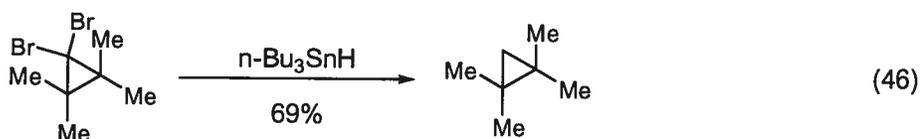
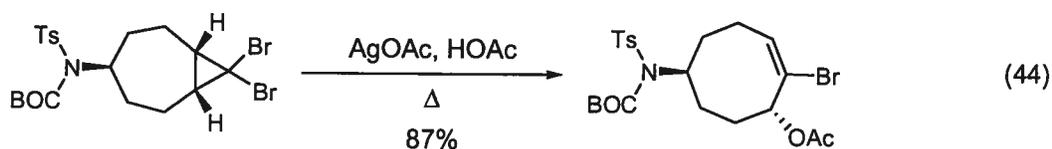


Figure 12. Composés synthétiques d'intérêt pharmaceutique comportant une unité halogénocyclopropyle

La présence d'halogènes sur un cyclopropane a une influence sur sa structure,¹²¹ sa conformation¹²² et ses propriétés électroniques.¹²³ Ces modifications entraînent des changements dans leur réactivité ou dans leurs interactions avec d'autres composés. L'ajout

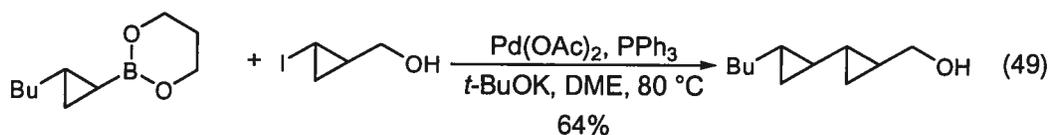
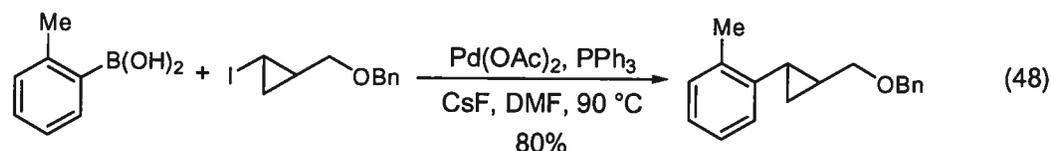
d'un halogénocyclopropane à une molécule donnée peut donc servir à moduler l'activité biologique de ce composé, ainsi que mentionné dans les cas des analogues **60** et **61**.

Les halogénocyclopropanes sont également des intermédiaires synthétiques versatiles. Leurs principales transformations impliquent des ouvertures de cycle (équation 44),¹²⁴ la formation de cyclopropènes (équation 45)¹²⁵ ainsi que la réduction (équation 46)¹²⁶ des liens carbone-halogène. De plus, les composés cyclopropylmétaux formés lors d'un échange halogène-métal peuvent ensuite être piégés avec divers électrophiles comme des chlorures d'acides (équation 47),¹²⁷ ce qui augmente encore la variété de composés accessibles à partir des halogénocyclopropanes.

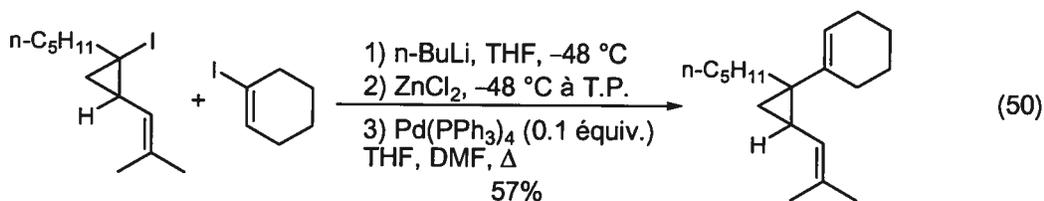


Les halogénocyclopropanes ont aussi été utilisés comme partenaires de couplages croisés catalysés par un complexe de palladium. André Giroux de notre groupe de recherche a ainsi développé une méthodologie de couplage au palladium entre des

iodocyclopropanes et des acides ou des esters boroniques (équation 48).¹²⁸ La méthode a été appliquée à la synthèse de polycyclopropanes (équation 49).¹²⁹



Piers a quant à lui exploité le potentiel de métallation des halogénocyclopropanes pour développer une méthode de couplage de Negishi avec des iodures vinyliques (équation 50).¹³⁰ L'iodocyclopropane de départ est transformé en son lithien correspondant, qui est ensuite transmétallé au zinc pour effectuer le couplage.



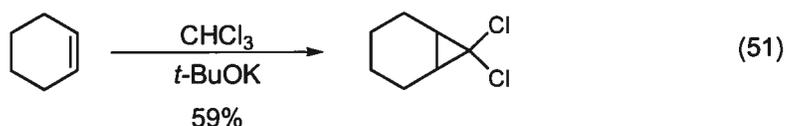
Compte tenu de l'importance considérable qu'ont les halogénocyclopropanes en chimie organique,¹³¹ il est essentiel d'avoir accès à des méthodes efficaces pour leur synthèse. Les prochaines sections constituent un résumé des principales stratégies de préparation d'halogénocyclopropanes, puis des méthodologies stéréosélectives de synthèse de cette unité structurale, afin de mettre en perspective la cyclopropanation diastéréosélective d'éthers allyliques halogénés qui sera présentée en deuxième partie du chapitre.

3.2. Méthodes de synthèse des halogénocyclopropanes

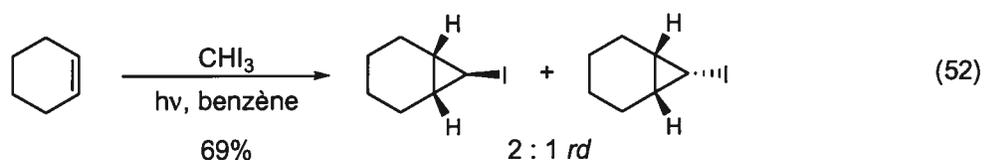
Les méthodes de synthèse des halogénocyclopropanes sont nombreuses et leur énumération exhaustive ne servirait pas le propos de ce chapitre. Un survol des principales voies synthétiques sera effectué. Celles-ci sont l'addition de carbènes libres sur des oléfines, l'addition de carbénoïdes halogénés sur des alcènes et la cyclopropanation d'alcènes halogénés.

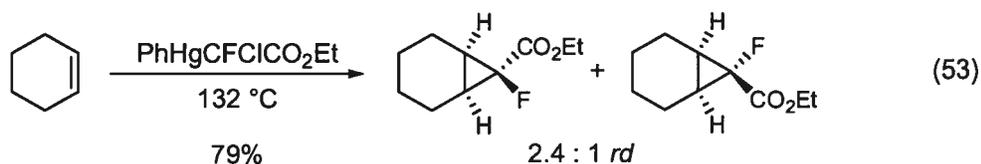
3.2.1. Addition de carbènes libres sur des oléfines

L'addition de carbènes halogénés sur des alcènes est la méthode la plus ancienne de préparation d'halogénocyclopropanes. La première publication sur le sujet, en 1954, rapporte la formation d'un carbène en traitant le chloroforme avec du *t*-butoxyde de potassium (équation 51).¹³² Le carbène ainsi formé est ensuite trappé par un alcène pour former le cyclopropane dihalogéné.



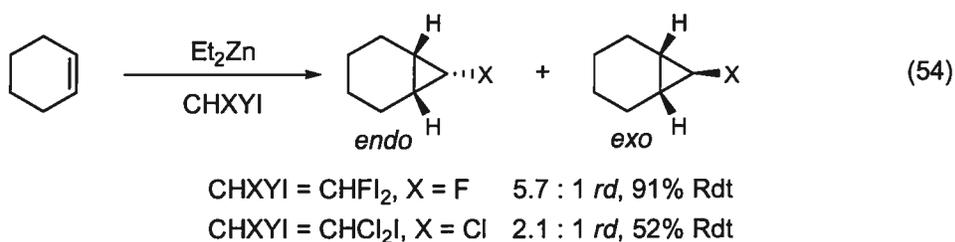
De nombreuses autres méthodologies de formation de carbènes halogénés ont été depuis développées,¹³¹ mais un nombre limité de ces réactions sont stéréosélectives. Notons la formation d'halogénocyclopropanes sous des conditions photochimiques (équation 52)¹³³ et la réaction thermique d'un carbène fluoré substitué (équation 53).¹³⁴ Dans chacun des cas, le rendement est appréciable, mais la sélectivité est faible.



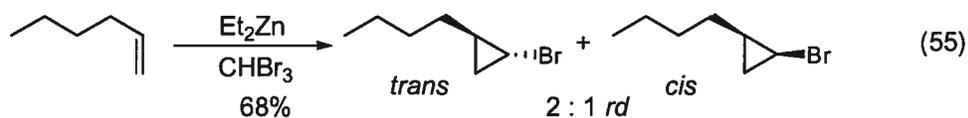


3.2.2. Addition de carbénoïdes halogénés sur des alcènes

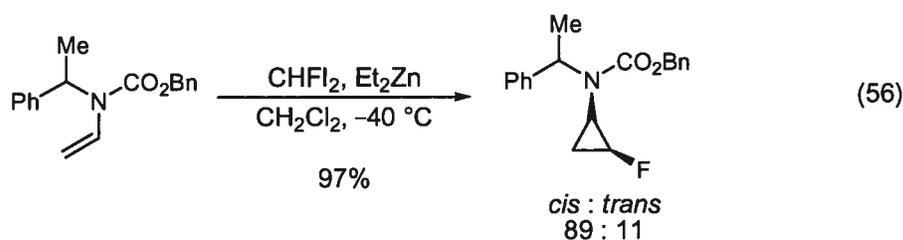
Furukawa a élargi son protocole de formation de carbénoïde de zinc pour la réaction de Simmons-Smith en démontrant qu'il est possible de former des carbénoïdes fluorés, chlorés et bromés à partir de Et_2Zn et un polyhalométhane.¹³⁵ Les halogénocyclopropanes correspondants sont obtenus avec des rendements variant entre 9 et 91% et des sélectivités modestes à bonnes en faveur de l'isomère *endo* (équation 54).



Miyano a ensuite appliqué ces conditions à la synthèse de bromocyclopropanes en utilisant le bromoforme comme source d'halogène (équation 55).¹³⁶ La sélectivité est cette fois en faveur de l'isomère *trans*.



Un analogue fluoré du réactif de Furukawa a été employé dans une réaction stéréosélective d'énamine (équation 56).¹³⁷ Le rendement est très bon et la sélectivité *cis* : *trans* du cyclopropane est bonne.



Récemment, Alexandre Gagnon de notre groupe de recherche a étudié la réaction d'halogénocyclopropanation d'alcools allyliques. Quelques exemples sont présentés au Tableau 12.¹³⁸ La sélectivité est dépendante de la substitution de l'alcool allylique. La stéréochimie du centre halogéné n'a toutefois pas encore été rationalisée à partir des résultats obtenus. De manière générale, l'halogène préfère être *syn* par rapport à un alkyle (entrée 1) ou à un phényle (entrée 3). Pour un même alcool allylique, l'iodoforme et le bromoforme mènent au même diastéréoisomère majoritaire.

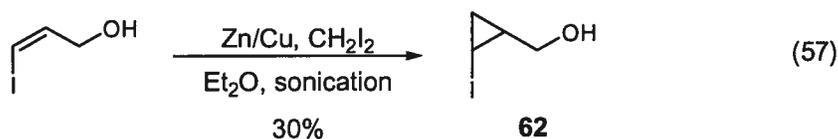
Tableau 12. Halogénocyclopropanation de divers alcools allyliques

Entrée	Substrat	X	Rendement (%)	<i>rd</i>
1		Br	35	6.6 : 1
2		I	43	1 : 10
3		Br	87	1 : 7.3

Tout comme dans le cas de la réaction entre un carbène et une oléfine, la stéréosélectivité de l'halogénocyclopropanation d'alcènes est faible ou difficile à prédire. Elle est également dépendante de la substitution de l'alcène de départ ainsi que de la nature de l'espèce réactive.

3.2.3. Cyclopropanation d'alcènes halogénés

La cyclopropanation d'alcènes halogénés est une stratégie qui a été peu explorée, possiblement dû au fait que ces substrats sont peu nucléophiles, donc peu réactifs vis-à-vis les conditions de Simmons-Smith. Elle comporte toutefois un avantage appréciable : la stéréochimie du cyclopropane formé est fixée par l'alcène de départ (Chapitre 1, section 1.4). La réactivité du substrat étant plus faible, l'issue de la réaction sera hautement dépendante de la nature du carbénoïde utilisé. Ainsi, le carbénoïde de Simmons-Smith ne mène qu'à 30% du cyclopropane iodé **62** (équation 57).^{21a}

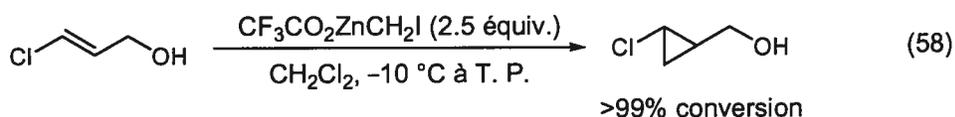


Piers a publié en 1995 une méthodologie de cyclopropanation d'iodopropénols avec le carbénoïde de Denmark, dont certains résultats sont présentés au Tableau 13.¹³⁹ La réaction est efficace quelle que soit la position de l'atome d'iode sur l'alcène. De plus, les conditions sont assez douces pour qu'un éther silylé résiste à la réaction (entrée 2).

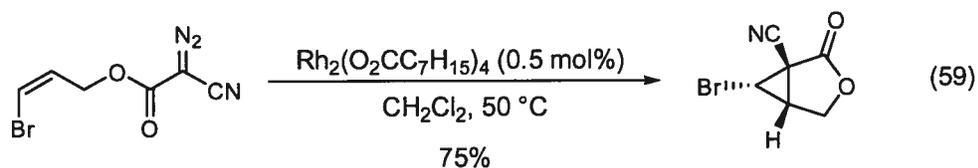
Tableau 13. Cyclopropanation d'iodopropénols avec le réactif de Denmark

Entrée	Substrat	Rendement (%)
1		76
2		82
3		78

Alexandre Gagnon, au cours de ses études de doctorat au sein de notre groupe, s'est intéressé à la cyclopropanation d'alcènes halogénés dans le cadre de la synthèse de la chaîne latérale de la callipeltoside A (7).¹³⁸ Il a effectué la cyclopropanation du *E*-chloropropénol de manière efficace avec 2.5 équivalents du carbénoïde de Shi, qui est très électrophile (équation 58). Ceci vient confirmer l'hypothèse faite à la fin du chapitre 2 selon laquelle le carbénoïde de Shi serait assez réactif pour cyclopropaner des alcènes halogénés.



Une réaction de cyclopropanation intramoléculaire d'alcènes halogénés avec un composé diazo a été développée récemment dans notre groupe de recherche.¹⁴⁰ La réaction est catalysée par un complexe de rhodium $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CC}_7\text{H}_{15})_4$. Les rendements se situent entre 33% et 81% et un seul diastéréoisomère a été détecté dans chaque cas. Un exemple est présenté à l'équation 59.

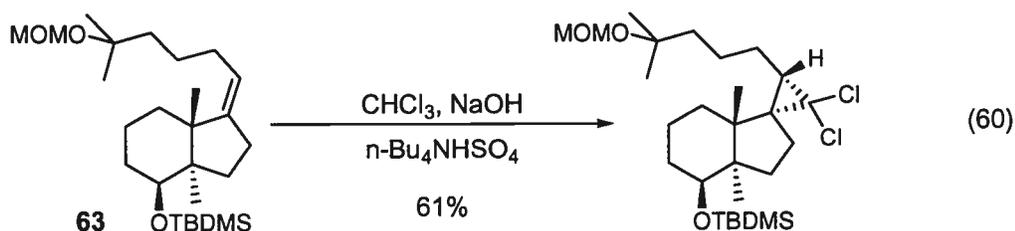


3.3. Méthodes stéréosélectives de synthèse d'halogénocyclopropanes

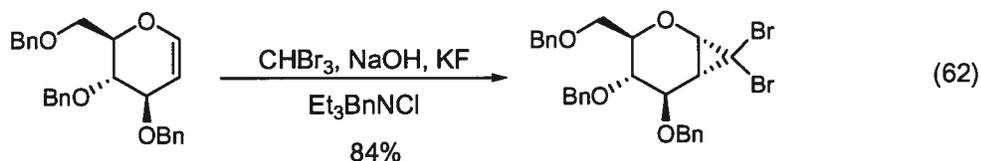
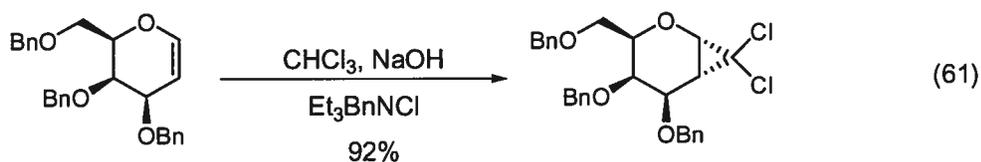
Il existe peu de méthodes pour la synthèse asymétrique d'halogénocyclopropanes. La présente section vise à présenter quelques exemples représentatifs de chacune des approches connues : la cyclopropanation de substrats chiraux, l'utilisation d'auxiliaires chiraux, la synthèse énantiosélective utilisant des additifs chiraux et finalement une méthode catalytique asymétrique récemment développée.

3.3.1. Substrats chiraux

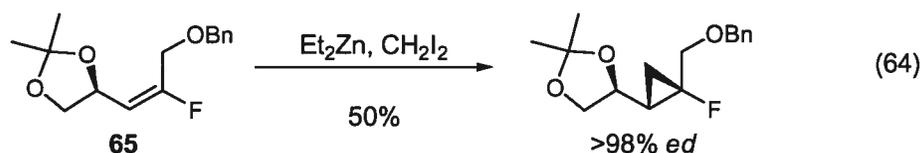
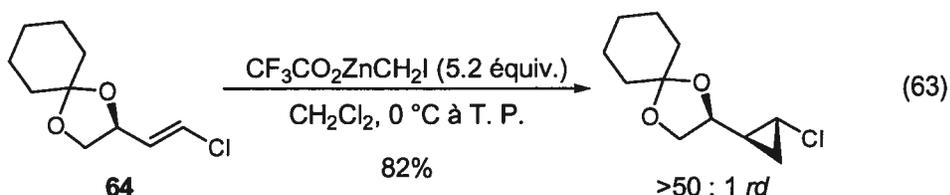
La cyclopropanation de substrats chiraux est la manière la plus simple et probablement la plus répandue d'obtenir des halogénocyclopropanes énanti enrichis, quelle que soit la nature de l'agent cyclopropanant utilisé. La cyclopropanation diastéréosélective avec un dichlorocarbène a été rapportée à quelques reprises, par exemple dans le cas du composé **63**, qui est traité dans des conditions de transfert de phase pour donner un seul isomère en 61% de rendement (équation 60).¹⁴¹



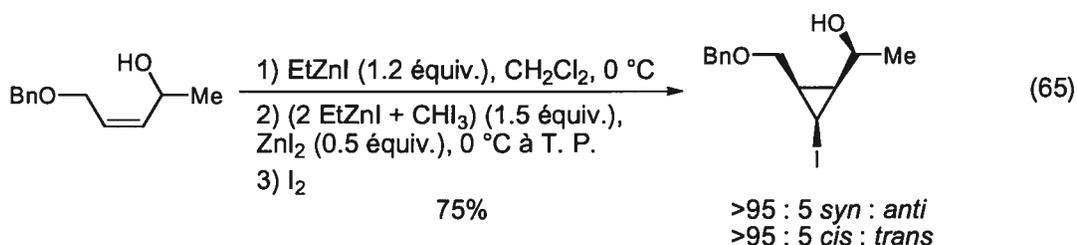
Nagarajan a développé des conditions de transfert de phase pour la cyclopropanation de dérivés de sucres avec des carbènes chlorés (équation 61) et bromés (équation 62).¹⁴² Les sélectivités sont élevées, un seul diastéréoisomère étant obtenu dans la plupart des cas. L'attaque du carbène se fait sur la face opposée au substituant en C-3, ce qui explique le sens d'induction observé.



Des exemples de cyclopropanation d'alcènes halogénés chiraux avec des carbénoïdes de zinc ont également été rapportés. Notons la réaction de l'éther allylique chloré **64** utilisé par Evans et Burch dans leur synthèse de la chaîne latérale de la callipeltoside A (équation 63)^{10e} et la cyclopropanation de l'éther allylique fluoré **65** (équation 64).¹⁴³ Le diastéréoisomère *syn* est obtenu dans les deux cas avec des sélectivités élevées. Le rendement de la réaction avec le carbénoïde de Shi est toutefois plus élevé, probablement dû à la réactivité de ce dernier.



Récemment, Jean-François Fournier dans notre groupe de recherche a étudié la réaction de zinciocyclopropanation d'alcools allyliques chiraux racémiques. La réaction, lorsque parachevée avec de l'iode moléculaire, mène à la formation diastérosélective d'iodocyclopropylcarbinols (équation 65).¹⁴⁴ La réaction des alcènes *Z* mène à de meilleures sélectivités *cis* : *trans* que les oléfines *E* (> 95 : 5 vs <80 : 20). La sélectivité *syn* : *anti* est par contre supérieure à 95 : 5 dans les deux cas.



Walsh a également développé une version de sa réaction tandem addition énantiosélective/cyclopropanation diastéréosélective (voir la section 1.4.2. du chapitre 1) permettant l'iodocyclopropanation d'alkoxydes de zinc chiraux (Schéma 21).⁷⁵ Pour ce faire, il a développé un nouveau réactif de cyclopropanation, soit le dérivé du carbénoïde de Shi $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{ZnCH}_2\text{I}$.

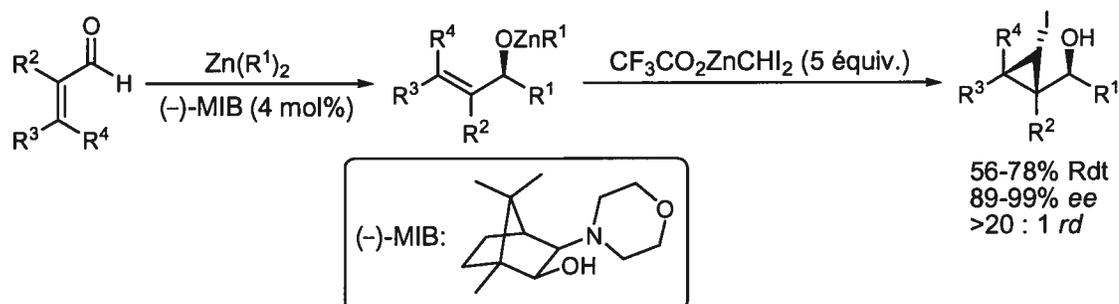
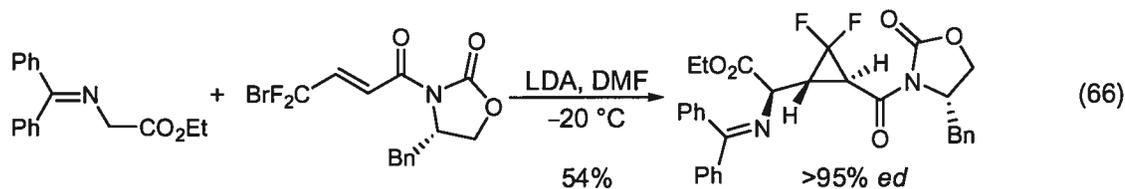


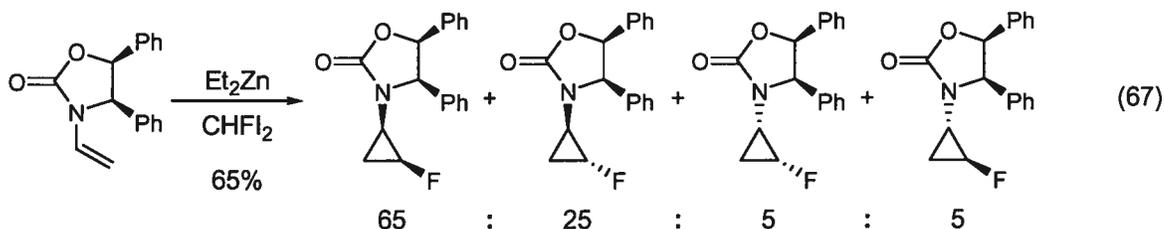
Schéma 21. Réaction tandem addition énantiosélective/iodocyclopropanation diastéréosélective

3.3.2. Auxiliaires chiraux

Taguchi a développé une réaction tandem addition de Michael/cyclisation pour former des difluorocyclopropanes de manière diastéréosélective. Il utilise une oxazolidinone comme auxiliaire chiral (équation 66).¹⁴⁵ Le produit est obtenu avec une très bonne sélectivité (>95% *ed*). Le même auteur a rapporté l'utilisation d'une imidazolidinone comme auxiliaire chiral pour une transformation semblable.¹⁴⁶



Terashima a lui aussi utilisé un auxiliaire chiral de type oxazolidinone, cette fois pour une halogénocyclopropanation de Simmons-Smith d'énamines.¹⁴⁷ La discrimination faciale lors de l'attaque du carbénoïde est bonne, mais on obtient un mélange *cis/trans* relativement à la stéréochimie du fluorocyclopropane formé (équation 67).



Peu d'exemples d'utilisation d'auxiliaires chiraux pour la préparation d'halogénocyclopropanes ont donc été rapportés dans la littérature. Ces méthodes synthétiques nécessitent de plus deux étapes supplémentaires pour accéder à l'halogénocyclopropane énantiomériquement enrichi : une étape d'installation de l'auxiliaire précédant la cyclopropanation et une étape de clivage de ce même auxiliaire. Les méthodes impliquant une source de chiralité externe et idéalement utilisée en quantité catalytique sont donc préférables.

3.3.3. Méthodes énantiosélectives

Très peu de méthodes énantiosélectives permettent d'accéder directement à des halogénocyclopropanes énantiomériquement enrichis. L'additif chiral de type dioxaborolane **17** développé dans notre groupe de recherche a été employé dans la cyclopropanation d'iodo- et de chloropropénols (Tableau 14).^{138,148} La réaction nécessite un large excès de carbénoïde de zinc pour obtenir de bons rendements (entrées 1 et 2). De plus, ceux-ci sont meilleurs pour les iodopropénols que pour leurs équivalents chlorés (entrées 3 et 4). Les excès énantiomériques sont bons pour les dérivés iodés, mais bas pour le (*E*)-chloropropénol (entrée 3). Dans ce dernier cas, la préformation d'un alkoxyde de zinc améliore grandement

l'excès obtenu (entrée 4). La réaction est toutefois très dépendante des effets stériques en ce qui concerne l'énantiosélectivité et seuls les meilleurs résultats sont ici présentés.

Tableau 14. Cyclopropanation d'halogénopropénols avec l'additif chiral (*R,R*)-17

$\text{Zn(CH}_2\text{I)}_2 \cdot \text{DME (n \text{ \u00e9quiv.)}$
 Me_2NOC CONMe_2
 $(R,R)\text{-17}$ O CONMe_2 O (1 \u00e9quiv.)
 B
 Bu

Entr\u00e9e	R ¹	R ²	M	n	Rdt (%)	ee (%)
1	H	I	H	5 x 2	83	90
2	I	H	H	5 x 2	71	83
3	H	Cl	H	2 x 2.5	30	36
4	H	Cl	ZnEt	2.0	23	91

Enfin, une m\u00e9thode catalytique \u00e9nantios\u00e9lective de cyclopropanation avec un r\u00e9actif diazo intramol\u00e9culaire a \u00e9t\u00e9 r\u00e9cemment d\u00e9velopp\u00e9e dans notre groupe de recherche.¹⁴⁰ Le meilleur r\u00e9sultat a \u00e9t\u00e9 obtenu avec un d\u00e9riv\u00e9 de type bromure vinylique (Sch\u00e9ma 22). La r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e \u00e0 basse temp\u00e9rature pour optimiser l'\u00e9nantios\u00e9lectivit\u00e9 au d\u00e9triment du rendement. De nombreux autres d\u00e9riv\u00e9s brom\u00e9s, iod\u00e9s et halog\u00e9n\u00e9s ont \u00e9t\u00e9 trait\u00e9s avec le m\u00eame catalyseur dans des conditions variables. Les rendements varient entre 21 et 57% et les exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e8res, entre 47 et 91%.

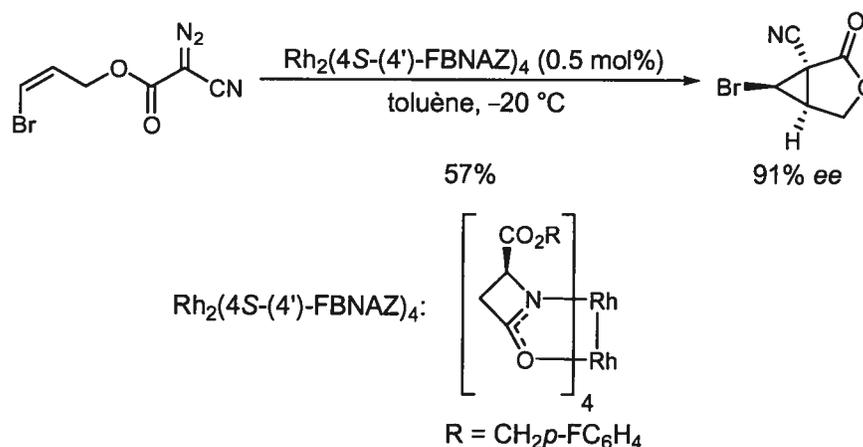


Schéma 22. Réaction catalytique énantiosélective de formation d'un bromocyclopropane

3.4. Cyclopropanation diastéréosélective d'éthers allyliques halogénés chiraux

En première partie du présent chapitre, nous avons démontré que bien que les halogénocyclopropanes soient des unités synthétiques importantes, peu de méthodes stéréosélectives efficaces pour la synthèse de ces unités ont été développées. Suite aux travaux présentés au chapitre 2, nous avons donc décidé d'explorer la possibilité d'étendre notre méthodologie de cyclopropanation diastéréosélective d'éthers allyliques chiraux à des substrats analogues halogénés. Ceci nous a d'abord paru possible suite au résultat favorable obtenu par Alexandre Gagnon sur la cyclopropanation du (*E*)-chloropropénol avec le carbénoïde de Shi (équation 58, section 3.2.3.), également utilisé dans notre méthodologie. Les alcools allyliques énantioenrichis étant couramment utilisés en chimie organique et faciles à obtenir, il s'agit donc d'une méthode simple pour accéder à des halogénocyclopropanes énantioenrichis.

3.4.1. Résultats obtenus et détermination de la stéréochimie relative

Divers éthers allyliques chiraux chlorés, bromés et iodés ont été synthétisés puis soumis aux conditions de cyclopropanation utilisées précédemment (Tableau 15). Le nombre d'équivalents de réactif a dû être optimisé pour chacun des substrats, dépendant de leur réactivité. Aucune tendance n'a pu être rationalisée dans la réactivité, car elle ne semble être dépendante ni du groupement protecteur ni de l'halogène vinylique. Tel qu'attendu, les éthers benzylés mènent à des sélectivités plus basses, mais tout de même acceptables, en faveur du diastéréoisomère *anti* (entrées 1 et 3) par rapport aux éthers silylés.

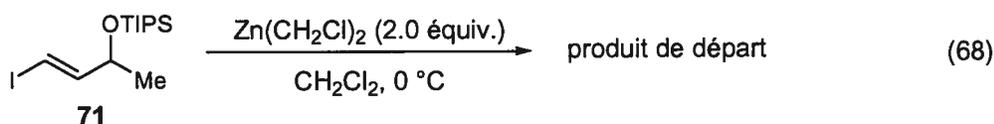
Tableau 15. Cyclopropanation diastéréosélective d'éthers allyliques chiraux halogénés

Entrée	R ¹	R ²	GP	n	Rdt (%) ^a	Rapport <i>anti</i> : <i>syn</i>
1	H	Cl	Bn	5.0	54	92 : 8 ^b
2	H	Cl	TIPS	2.0	86	97 : 3 ^c
3	H	Br	Bn	2.0	63	93 : 7 ^b
4	H	Br	PMB	2.0	0 ^d	n.d.
5	H	Br	TIPS	5.0	80	99 : 1 ^c
6	H	I	TIPS	5.0	82	99 : 1 ^e
7	I	H	TES	10.0	88	50 : 50 ^f

^a Rendement isolé des deux diastéréoisomères. ^b Déterminé par analyse GC. ^c Déterminé par analyse GC des éthers benzylés correspondants. ^d Décomposition. ^e Déterminé par analyse SFC des alcools correspondants. ^f Déterminé par RMN ¹H.

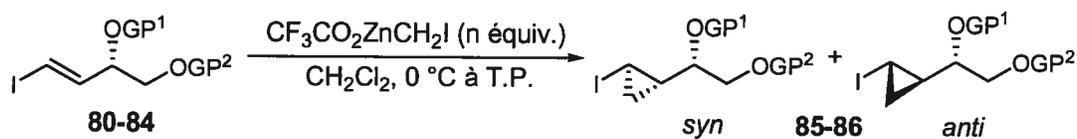
L'éther PMB est trop sensible aux conditions acides de la réaction et seulement de la décomposition a été observée (entrée 4). Les éthers de triisopropylsilyle (TIPS) des alcènes chlorés, bromés et iodés ont tous trois mené à de très bonnes sélectivités *anti* dans

des rendements se situant entre 80% et 86% (entrées 2, 5 et 6), donc supérieurs à ceux obtenus pour les éthers benzylés. L'éther allylique iodé *Z* est beaucoup moins réactif et 10.0 équivalents de carbénoïde de zinc ont été nécessaires pour obtenir une conversion complète (entrée 7). Le groupement protecteur TES a été utilisé parce qu'encore une fois, nous soupçonnions que l'éther silylé TIPS correspondant serait trop encombré pour réagir. Aucune sélectivité n'a été observée dans ce cas et les deux diastéréoisomères ont été récupérés dans des quantités équimolaires. Le carbénoïde de Shi est le réactif de choix pour cette cyclopropanation puisqu'il est jusqu'à présent le seul qui est assez puissant pour obtenir des conversions satisfaisantes avec les substrats du Tableau 15. En effet, le traitement de l'éther silylé **71** dans les conditions de Piers¹³⁹ avec le carbénoïde de Denmark n'a permis de récupérer que le produit de départ inchangé (équation 68).



Suite au r\u00e9sultat quelque peu inattendu de Evans et Burch dans la cyclopropanation de l'\u00e9ther allylique chlor\u00e9 **64** avec le carb\u00e9no\u00efde de Shi (\u00e9quation 63) qui m\u00e8ne majoritairement au diast\u00e9roisom\u00e8re *syn*, alors que la r\u00e9action de l'\u00e9ther benzylique chlor\u00e9 **66** dans des conditions similaires m\u00e8ne au diast\u00e9roisom\u00e8re oppos\u00e9 (Tableau 15), nous avons voulu \u00e9tudier de mani\u00e8re plus approfondie l'effet du groupement oxyg\u00e9n\u00e9 en position allylique. Des d\u00e9riv\u00e9s iod\u00e9s de **64** avec diff\u00e9rents groupements oxyg\u00e9n\u00e9s ont \u00e9t\u00e9 pr\u00e9par\u00e9s puis soumis aux conditions de cyclopropanation avec le carb\u00e9no\u00efde de Shi (Tableau 16). Ces substrats sont \u00e9nantioenrichis puisque pr\u00e9par\u00e9s \u00e0 partir du D-mannitol.

Tableau 16. Cyclopropanation d'éthers allyliques iodés avec un groupement allylique oxygéné

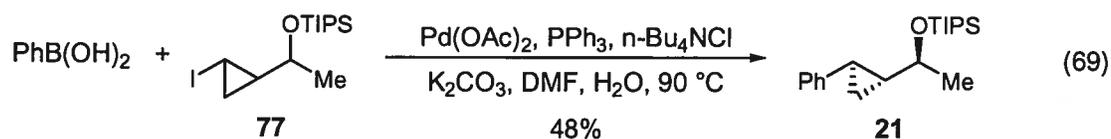


Entrée	GP ¹	GP ²	n	T (h)	Rdt (%) ^a	Rapport <i>syn</i> : <i>anti</i>
1	C(CH ₂) ₅		4.0	6.5	87	>99 : 1 ^b
2	H	H	4.0	6.5	0	n.d
3	H	TIPS	10.0	14	81	92 : 8 ^c
4	Bn	TIPS	5.0	8	0	n.d.
5	Bn	Me	10.0	11	0	n.d.

^a Rendement isolé des deux diastéréoisomères. ^b Déterminé par analyse GC. ^c Déterminé par RMN ¹H dans le CD₃OD.

Ainsi qu'obtenu par Evans et Burch, le diol protégé sous la forme d'un cyclohexylidène mène à une sélectivité élevée en faveur du diastéréoisomère *syn* dans un bon rendement (entrée 1). Le diol libre est par contre réticent vis-à-vis la cyclopropanation et seul le produit de départ a été récupéré, accompagné d'un peu de décomposition (entrée 2). Lorsque l'alcool secondaire est libre alors que le primaire est protégé sous la forme d'un éther silylé TIPS, l'isomère *syn* est obtenu majoritairement avec un bon rendement (entrée 3). Dans ce cas, la réaction est probablement dirigée par l'alkoxyde de zinc formé lors de la réaction, ce qui mène au diastéréoisomère observé. Les éthers allyliques **83** et **84** ont été synthétisés afin de vérifier quel est l'effet du groupement cyclohexylidène sur l'issue de la réaction, particulièrement le fait que le cycle amène une rigidification du substrat. Malheureusement, ni le diol protégé avec un benzyle et un TIPS (**83**, entrée 4), ni son équivalent moins encombré (**84**, entrée 5) n'ont mené à la formation des cyclopropanes correspondants. Les produits de départ ont été récupérés dans les deux cas.

Comme aucun des halogénocyclopropylcarbinols correspondants ne sont rapportés dans la littérature, la stéréochimie relative des produits obtenus a été déterminée par des transformations chimiques pour mener à des produits connus. Le cyclopropane iodé **77** a été soumis aux conditions de couplage de Suzuki développées dans notre groupe par André Giroux¹²⁸ avec l'acide phénylboronique pour mener au produit **21** rapporté au chapitre 2 (équation 69). Le rendement est bas mais une quantité suffisante de produit a été isolée pour le déprotéger avec TBAF. L'analyse par GC de l'acétate correspondant selon les conditions déterminées précédemment a confirmé que l'éther de iodocyclopropylcarbinyle silylé **77** est bien de stéréochimie relative *anti*.



Puisque les conditions de couplage ne s'appliquent qu'aux iodocyclopanes, nous nous sommes tournés vers la métallation avec *n*-BuLi pour former un dérivé connu du bromocyclopropane **76** (Schéma 23).

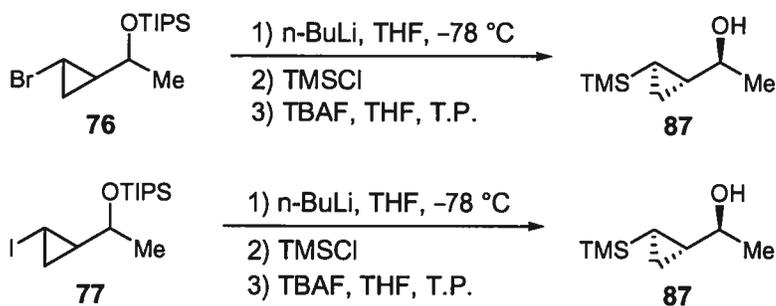


Schéma 23. Dérivatisation d'iodo- et de bromocyclopanes en silacyclopanes

Le lithien ainsi formé a été trappé avec TMSCl pour former le silacyclopropane correspondant. L'iodocyclopropane **77** a également été soumis aux mêmes conditions afin de confirmer le résultat du couplage de Suzuki. Chaque éther silylé a été déprotégé pour

former le cyclopropylméthanol **87** déjà rapporté par Lautens (équation 39, section 2.2.3. du chapitre 2),^{24d} puis les acétates correspondants ont été analysés par GC. Dans les deux cas, le diastéréoisomère majoritaire est le même que celui rapporté par Lautens dans sa cyclopropanation au samarium, c'est-à-dire le *anti*.

Pour ce qui est des iodocyclopropanes **85** et **86**, ils ont été déprotégés dans les conditions appropriées, puis les diols correspondants ont subi un clivage oxydatif en milieu aqueux (Schéma 24). Les aldéhydes respectifs ont été ensuite réduits aux alcools primaires **88** avec NaBH₄.

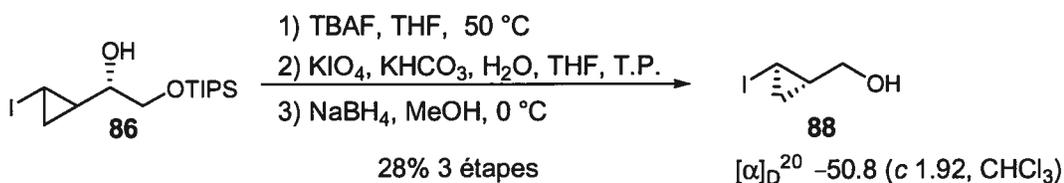
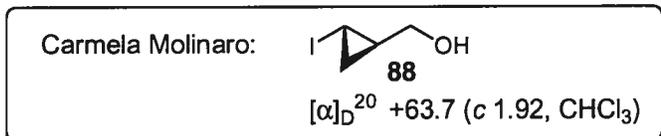
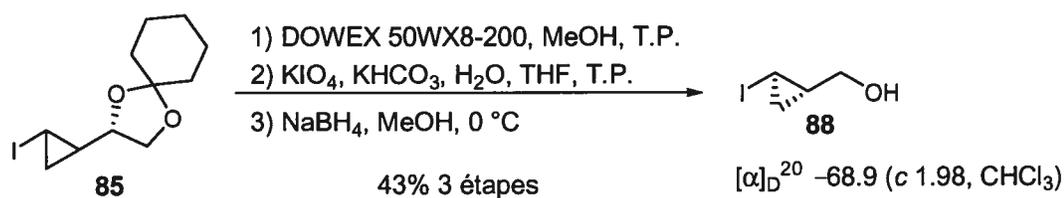


Schéma 24. Détermination de la stéréochimie relative des composés **85** et **86**

Le pouvoir rotatoire de chacun de ces iodocyclopropylméthanols a été comparé avec celui obtenu par Carmela Molinaro dans notre groupe de recherche¹⁴⁸ (Tableau 14, section 3.3.3.). Puisque c'est l'énantiomère (1*R*,2*S*) qui a été obtenu par cette dernière et que les pouvoirs rotatoires des deux inconnus sont opposés à celui de l'énantiomère connu, les iodocyclopropylméthanols provenant de **85** et **86** sont donc majoritairement de

configuration (1*S*,2*R*). Les composés **85** et **86** sont donc de stéréochimie relative *syn*, ce qui est en accord avec le résultat de Evans et Burch ainsi qu'avec une cyclopropanation dirigée, respectivement.

3.4.2. Modèles d'état de transition proposés

Les modèles d'état de transition proposés pour la cyclopropanation des éthers TIPS allyliques halogénés sont très semblables à ceux proposés pour les éthers silylés allyliques *E* puisqu'ils reposent sur les mêmes prémisses discutées au chapitre 2. Ainsi, le substrat **71** devrait réagir selon deux modèles d'état de transition issus des conformères les plus stables à l'état fondamental qui placent le groupement silylé de manière synclinale par rapport à l'alcène (Schéma 25).

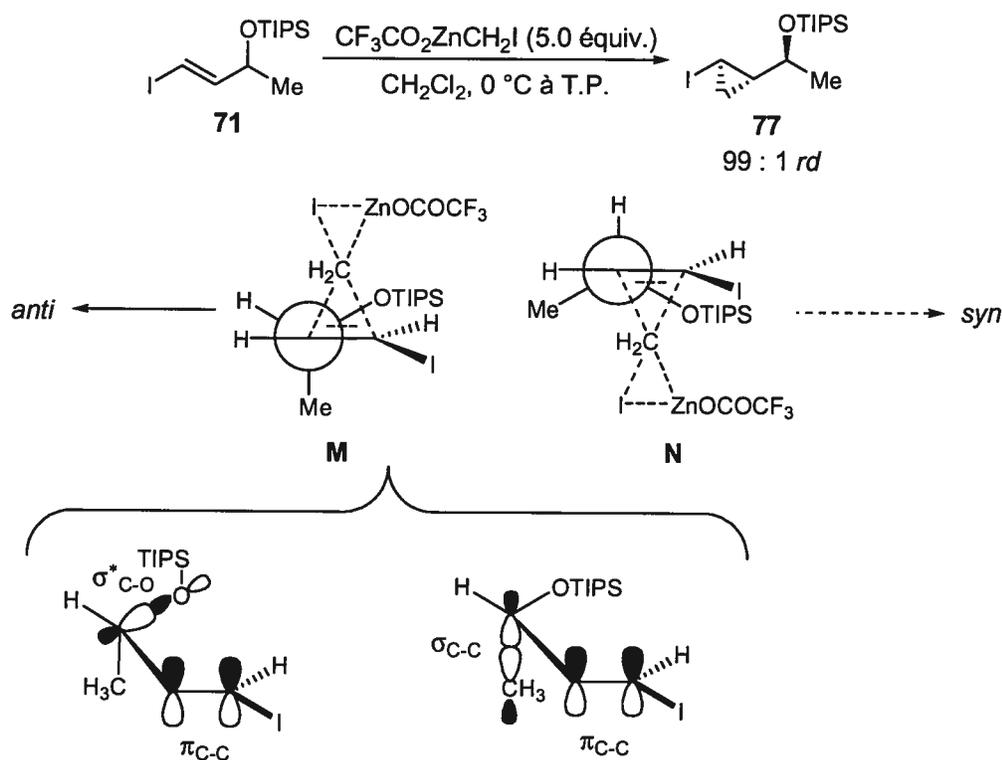


Schéma 25. États de transition proposés pour la cyclopropanation des éthers silylés allyliques halogénés *E*

Des deux modèles possibles, c'est M qui est favorisé puisque N est plus haut en énergie dû à la tension allylique 1,2 entre le méthyle en position allylique et l'hydrogène sur l'alcène. Ceci explique la sélectivité élevée en faveur du diastéréoisomère *anti*. Le modèle M est d'autant plus favorisé qu'il permet de maximiser la nucléophilie de l'alcène ainsi que présenté au chapitre 2 (section 2.3.3.). En effet, l'interaction défavorable entre l'orbitale σ^*_{C-O} et la π_{C-C} est minimisée alors que l'interaction favorable entre la σ_{C-C} et la π_{C-C} est maximisée. Ces interactions sont rendues encore plus pertinentes par la nucléophilie plus faible des substrats halogénés.

L'absence de sélectivité dans le cas du substrat **72** est expliquée selon les modèles O et P (Schéma 26). Comme l'alcène est *Z*, la minimisation de la tension allylique 1,3 devrait prévaloir. La réaction non dirigée (O) qui mène au diastéréoisomère *anti* est probablement en compétition avec la réaction dirigée (P) qui mène à la formation du composé *syn*.

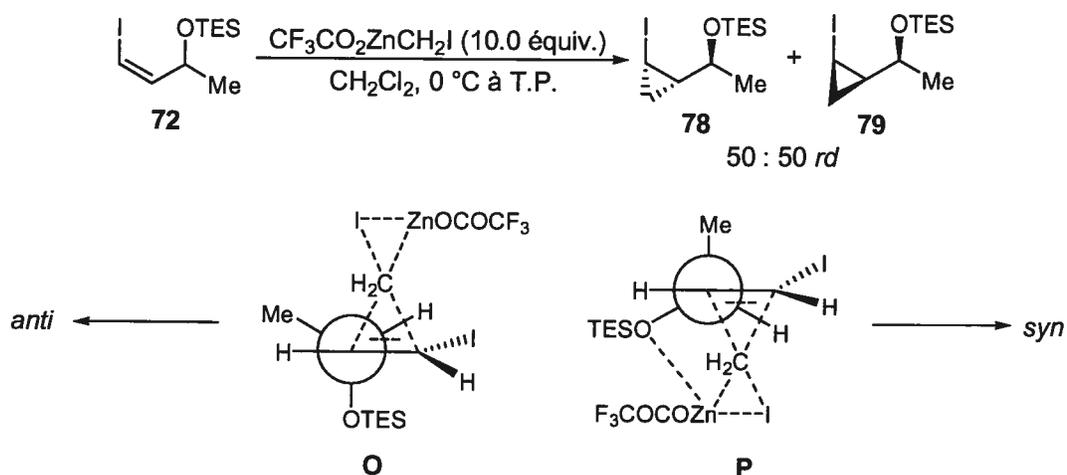


Schéma 26. Modèles d'état de transition proposés pour la cyclopropanation de l'éther allylique iodé *Z* **72**

Puisque la réaction est lente comparativement à celle des substrats *E*, la complexation du carbénoïde sur l'éther silylé, même si il est peu basique, devrait contribuer à accélérer la réaction. La différence de réactivité due à la nucléophilie accrue du modèle P

selon les arguments stéréoélectroniques présentés précédemment ne devrait pas avoir une grande influence sur la sélectivité puisqu'elle est contrebalancée par l'encombrement stérique autour du substrat qui nuit à l'approche du carbenoïde, qui est probablement sous la forme d'aggrégats en solution.

Les sélectivités de cyclopropanation des éthers benzyliques **66** et **68** peuvent être expliquées de manière similaire à celle de l'éther benzylique **26** (section 2.3.3. du chapitre 2), c'est-à-dire que l'éther benzylique basique dirige probablement la réaction selon le modèle présenté à la Figure 9 (section 2.2.3.). De manière semblable, l'éther chiral du substrat **80** dirige probablement aussi la réaction (Schéma 27). Le modèle d'état de transition R qui mène au diastéréoisomère *anti* est, à l'opposé du cas des éthers benzyliques **26**, **66** et **68**, très défavorisé à cause d'interactions déstabilisantes entre le cétal cyclique et le carbenoïde de zinc.

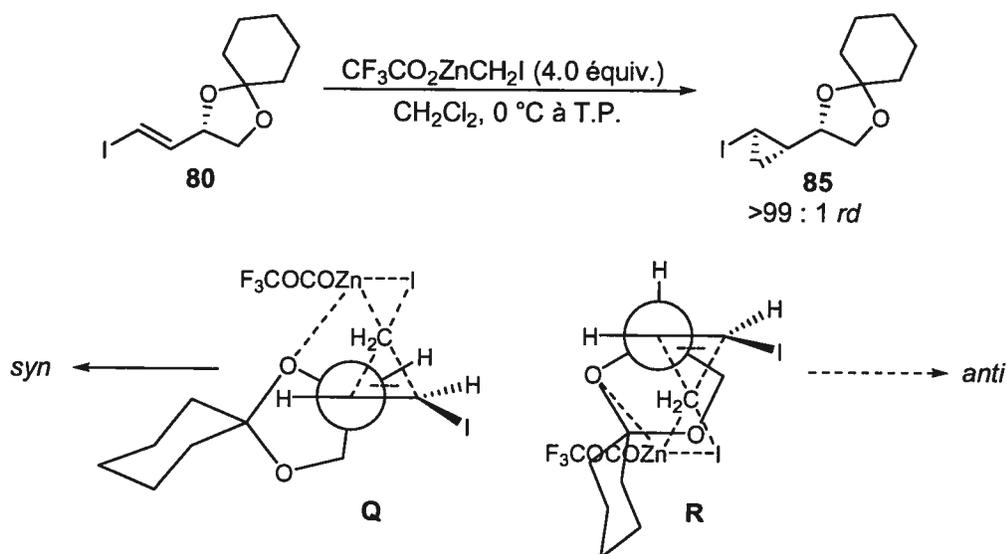


Schéma 27. Modèles d'états de transition pour le céral cyclique allylique iodé **80**

Le modèle Q est par comparaison favorisé puisque la tension allylique 1,3 est minimisée. La réaction dirigée via ce modèle favorisé mène donc au diastéréoisomère

majoritaire qui est le *syn*. Le groupement protecteur cyclohexylidène a ici une très grande influence. En effet, la protection du diol en cétal cyclique fixe l'orientation de l'éther primaire dans la même direction que l'éther secondaire qui forme la deuxième partie du cétal, ce qui contribue à l'interaction défavorable entre le carbénoïde et le cétal dans le modèle R. À l'opposée, c'est la différence entre les interactions résultantes des deux orientations possibles du groupement benzylique qui est déterminante pour la sélectivité des réactions de **26**, **66** et **68**, qui mènent majoritairement au diastéréoisomère *anti*.

La sélectivité de l'alcool chiral **82** est quant à elle expliquée selon les deux modèles S et T (Schéma 28). Il s'agit d'un cas typique de réaction dirigée par un alkoxyde de zinc formé lors de la déprotonation de l'alcool chiral par le carbénoïde présent en large excès (10 équivalents). Des deux modèles, c'est S qui minimise la tension allylique 1,3 donc qui est favorisé et mène à la formation du diastéréoisomère majoritaire *syn*.

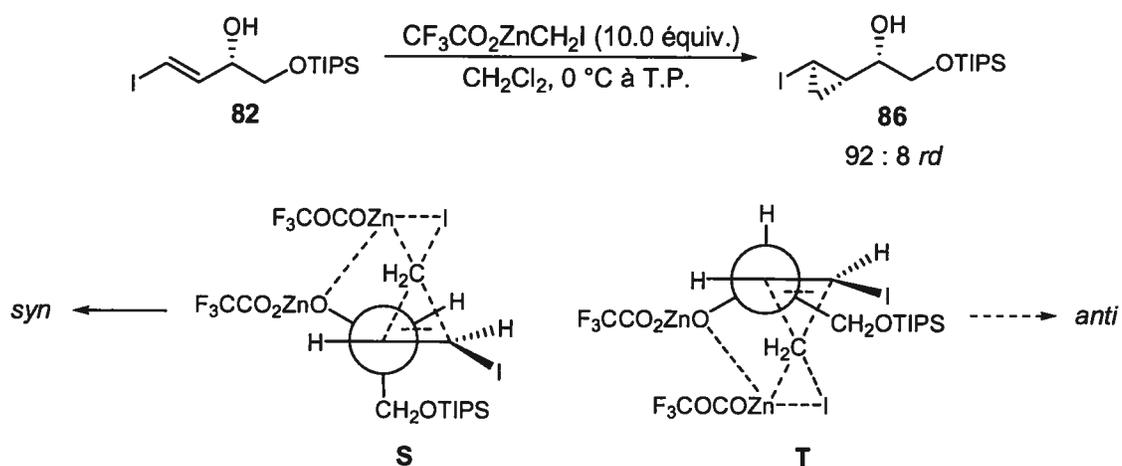
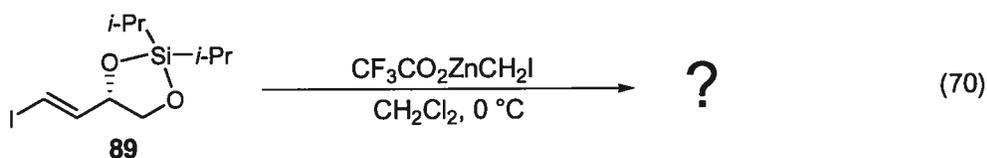


Schéma 28. Modèles d'état de transition pour l'alcool allylique iodé **82**

3.5. Conclusion

Nous avons donc développé une méthodologie diastéréosélective de synthèse d'halogénocyclopropanes par la cyclopropanation d'éthers allyliques halogénés chiraux avec le carbénoïde Shi. Il s'agit d'un ajout important aux méthodes stéréosélectives de préparation des halogénocyclopropanes puisqu'elles sont peu nombreuses. Les sélectivités sont élevées et les rendements sont généralement bons, quelque soit le diastéréoisomère majoritaire. Les résultats obtenus démontrent une influence déterminante du groupement protecteur dans le sens et le degré de sélectivité observée. Comme l'isomère *syn* a été obtenu de façon largement majoritaire avec un cétal cyclique allylique iodé via une réaction dirigée, il serait intéressant de pousser plus loin l'étude en soumettant à la réaction un diéther silylé cyclique du type de **89** (équation 70). L'éther silylé chiral devrait alors être empêché de diriger la réaction et peut-être le diastéréoisomère *anti* serait-il alors formé majoritairement.



CHAPITRE 4 :

Cyclopropanation de Simmons-Smith asymétrique

4.1. Introduction

La deuxième partie de cette thèse s'intéresse au développement d'une nouvelle méthodologie de cyclopropanation énantiosélective de Simmons-Smith. Afin de bien saisir l'impact des travaux effectués sur le domaine de recherche, il est nécessaire de les mettre en contexte en présentant d'abord les différents moyens connus d'accéder à des cyclopropanes énanti enrichis avec des carbénoïdes métalliques, ce qui sera fait dans le présent chapitre. Les sources de chiralités rapportées pour la réaction de Simmons-Smith peuvent être divisées en trois catégories : les auxiliaires chiraux, les additifs chiraux stœchiométriques et les catalyseurs chiraux.

4.2. Auxiliaires chiraux

Un grand nombre de réactions de Simmons-Smith basées sur des auxiliaires chiraux ont été développées au cours des dernières décennies. Plusieurs d'entre elles sont très efficaces et permettent d'obtenir le cyclopropane désiré avec de très bons excès d'énantiomères une fois l'auxiliaire clivé. On peut les regrouper en quatre classes dépendant de leur structure : les alcools et les éthers allyliques (**90**, Figure 13), les acétals allyliques (**91**), les acylmétaux et les carboxamides α,β -insaturés (**92**) et les boronates, les énamines et les éthers d'énols vinyliques (**93**). La plupart de ces auxiliaires chiraux ont une propriété commune: ils comprennent un groupement basique qui peut complexer le carbénoïde métallique et ainsi diriger l'attaque de la double liaison.

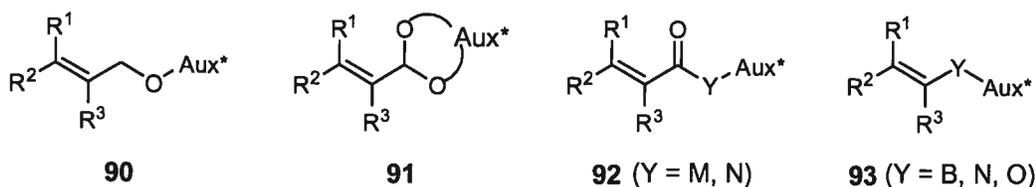
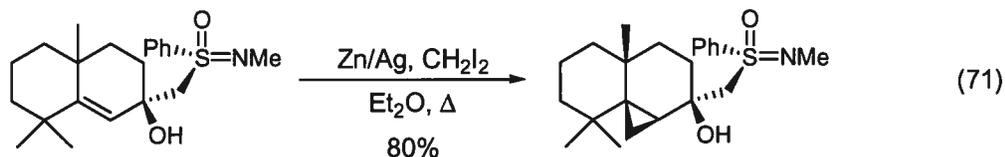


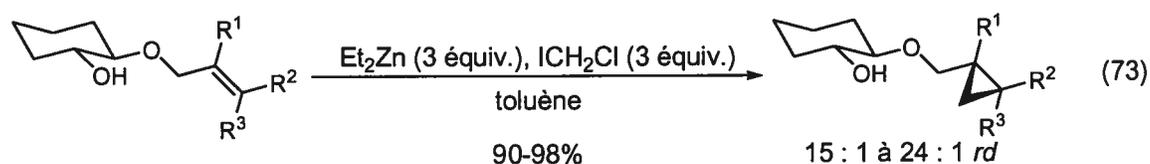
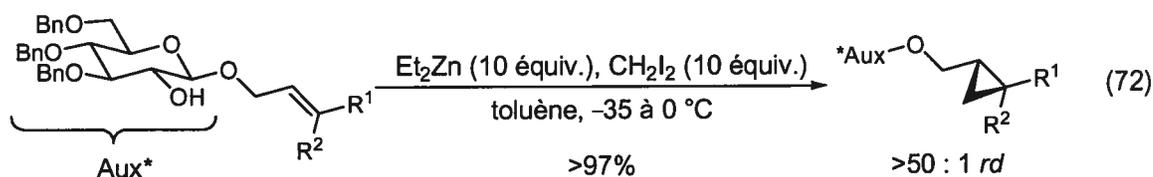
Figure 13. Classes d'auxiliaires chiraux développés pour la réaction de Simmons-Smith

4.2.1. Éthers et alcools allyliques chiraux

Johnson a développé un auxiliaire chiral exploitant le pouvoir directeur d'un alcool allylique.¹⁴⁹ Les auteurs ont choisi de former un alcool allylique énantiomériquement enrichi via l'addition du *N*-méthylphénylsulfonimidoylméthyllithium sur une énone cyclique. Un mélange de diastéréoisomères séparables par chromatographie est obtenu dans un rapport de 1.7 : 1. Le diastéréoisomère désiré est ensuite soumis aux conditions de cyclopropanation avec le carbénoïde de Simmons-Smith modifié par Conia (équation 71).³⁶ Un excès de 30 équivalents de réactif est nécessaire pour obtenir une conversion totale, ce qui est peu pratique. Cette approche est limitée aux substrats cycliques et son principal désavantage est la faible sélectivité de la réaction d'addition pour former le précurseur β -hydroxysulfoximine.

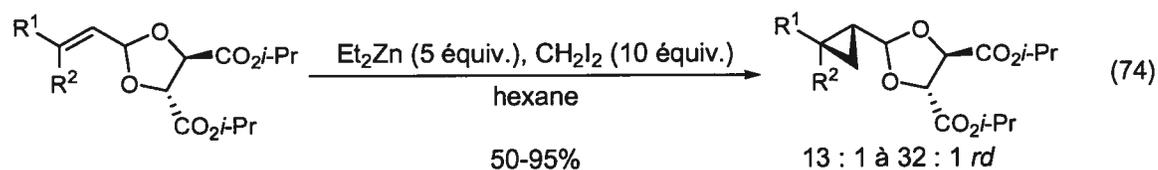


Un auxiliaire dérivé du β -tri-*O*-benzyl-D-glucal pour la cyclopropanation d'éthers allyliques acycliques a été rapporté par notre groupe de recherche (équation 72).¹⁵⁰ De très bonnes diastéréosélectivités ont été obtenues avec d'excellents rendements. L'hypothèse que l'auxiliaire agit comme ligand bidentate sur le zinc du carbénoïde en plus de l'observation que le groupement hydroxyle en C-2 est nécessaire à la réaction a mené à la simplification de l'auxiliaire sous la forme d'éthers du 1,2-*trans*-cyclohexanediol (équation 73).¹⁵¹ L'efficacité de ce dernier a été démontrée lors de la synthèse des quatre isomères de l'acide coronamique.¹⁵² Il a de plus été utilisé avec un carbénoïde de type Furukawa fonctionnalisé ($\text{Et}_2\text{Zn} + \text{CMe}_2\text{I}_2$) avec des rapports de diastéréoisomères autour de 80 : 20.⁴³

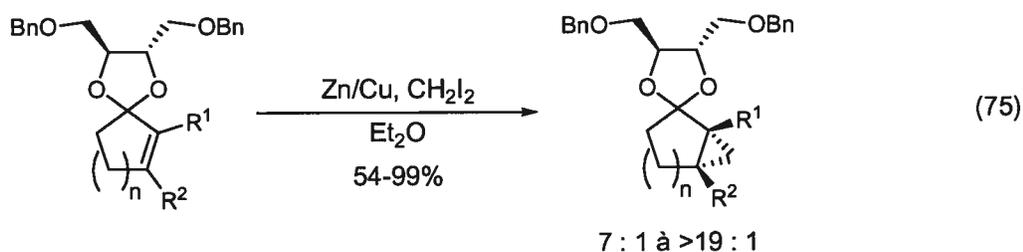


4.2.2. Acétals allyliques chiraux

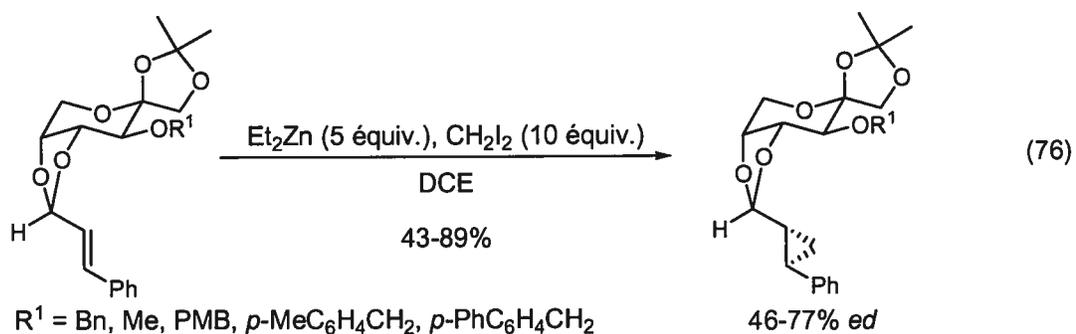
Plusieurs acétals chiraux C_2 -symétriques ont été utilisés comme auxiliaires dans la réaction de Simmons-Smith. Les plus efficaces sont des dérivés de l'acide tartrique ou du thréitol. Le tartrate de diisopropyle, développé par Yamamoto, est particulièrement efficace avec des alcènes acycliques E di- et trisubstitués (équation 74).¹⁵³



L'éther dibenzyle du thréitol a été employé par Mash pour la cyclopropanation de substrats cycliques E et Z comportant entre 5 et 16 membres (équation 75).¹⁵⁴ Ce système a pu être amélioré en utilisant l'hydrobenzoïne comme diol chiral.¹⁵⁵ Luh a également rapporté l'utilisation d'éthers de trialkyles du thréitol et a obtenu des sélectivités supérieures à 98% ed dans certains cas.¹⁵⁶

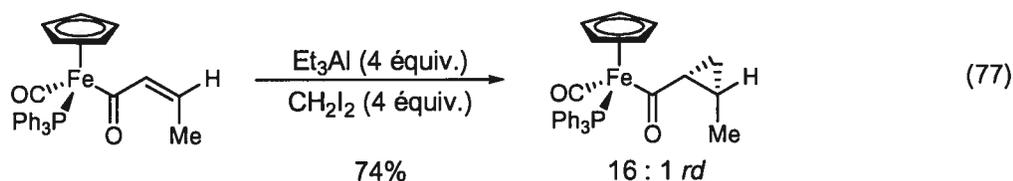


Quelques autres auxiliaires qui ne sont pas C_2 -symétriques ont été développés, par exemple le dérivé du D-fructopyranose de Kang (équation 76).¹⁵⁷ Dans ce cas, la cyclopropanation se fait préférentiellement par l'arrière du plan de la page et la sélectivité augmente lorsque la taille de R^1 , qui bloque la face avant de la molécule, augmente.



4.2.3. Acylmétaux et carboxamides α,β -insaturés

L'utilisation de cette classe d'auxiliaires chiraux pour la cyclopropanation de Simmons-Smith est limitée puisque les alcènes de départ sont peu nucléophiles. Davies a rapporté qu'un complexe de fer chiral dont un des ligands est un acyle α,β -insaturé constitue un système diastéréosélectif relativement efficace pour la réaction d'alcènes *E* et *Z* (équation 77).¹⁵⁸ La sélectivité est optimale avec un carbénoïde d'aluminium comme agent cyclopropanant. Les auteurs ont proposé que l'oléfine adopte une conformation anticlinale par rapport au groupement carbonyle, ce qui augmente la nucléophilie de la double liaison.



Des dérivés du D-camphre ont également été utilisés comme auxiliaires chiraux par Tanaka (Schéma 29).¹⁵⁹ Une inversion de sélectivité a été observée selon que le groupement oxygéné est un alcool ou un éther silylé. Il s'agit donc dans le premier cas d'une réaction dirigée alors que dans le deuxième, l'issue de la réaction est dictée par des facteurs stériques.

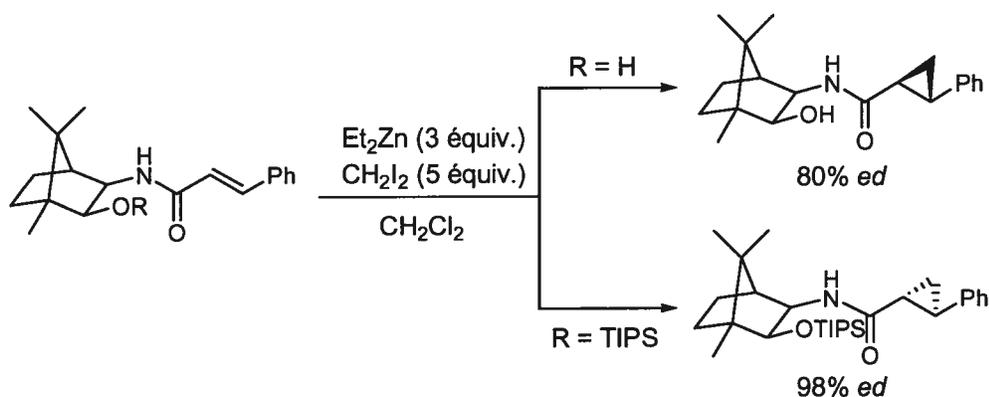
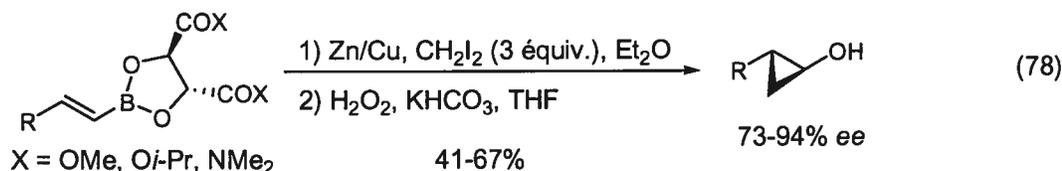


Schéma 29. Auxiliaires carboxamides dérivés du D-camphre pour la cyclopropanation de Simmons-Smith

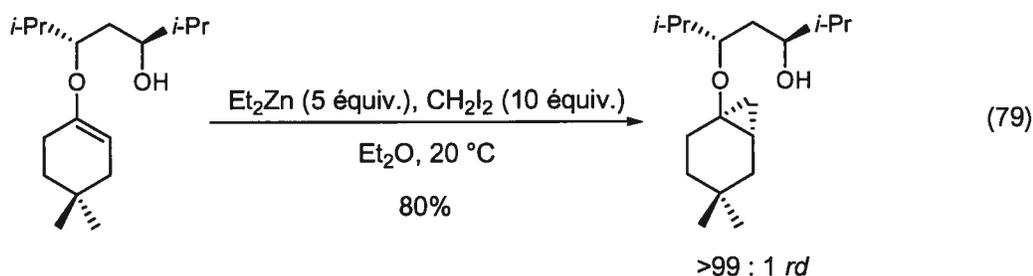
4.2.4. Boronates, énamines et éthers d'énols vinyliques chiraux

Les esters vinyboroniques utilisant des dérivés de l'acide tartrique comme source de chiralité mènent à de bonnes sélectivités pour la cyclopropanation avec le carbénoïde de Simmons-Smith (équation 78).¹⁶⁰ Ces auxiliaires sont peu coûteux et sont relativement faciles à synthétiser. L'oxydation *in situ* pour cliver l'auxiliaire mène aux cyclopropanols énantiométriques avec des excès d'énantiomères entre 73% et 94% *ee*. Pietruszka¹⁶¹ a utilisé le carbénoïde de Furukawa avec ce même système sans que la sélectivité soit améliorée. Il a

par contre réussi à obtenir des rapports de diastéréoisomères jusqu'à 93 : 7 en utilisant le diazométhane et Pd(OAc)₂ sur des substrats plus encombrés. Il a de plus développé un auxiliaire plus robuste dérivé d'un TADDOL qui permet l'isolation de l'ester cyclopropylboronique par chromatographie flash.



L'auxiliaire chiral de type oxazolidinone de Terashima qui entre dans la catégorie des énamines a déjà été présenté au chapitre 3 (section 3.3.2.). Pour ce qui est des éthers d'énols, Tai a développé un auxiliaire dérivé d'un diol chiral qui mène à de très bonnes sélectivités pour la cyclopropanation de substrats cycliques et acycliques avec le Zn(CH₂I)₂ (équation 79).¹⁶² La réaction a également été adaptée à la formation de cyclopropanes trisubstitués en utilisant MeCHI₂.¹⁶³ Ce système est toutefois limité aux cétones symétriques ou à celles pouvant être énolisées de manière régiosélective comme précurseurs de cyclopropanation.



Finalement, en plus des quatre catégories précédemment définies, un auxiliaire de type oxazolidinone a été utilisé dans une combinaison de trois réactions : aldol, cyclopropanation de Simmons-Smith et *rétro*-aldol (Schéma 30).¹⁶⁴ Les excès de diastéréoisomères sont tous supérieurs à 95% sur les deux premières étapes avec des intermédiaires oléfiniques *E* et *Z*. La cyclopropanation est dirigée par l'alcool chiral formé

lors de l'étape d'aldol. Le clivage de l'auxiliaire chiral via une réaction de rétro-aldol libère le cyclopropanecarboxaldéhyde énanti enrichi correspondant. Il s'agit d'une nouvelle approche originale à la formation de cyclopropanes énanti enrichis, bien que pas très efficace du point de vue de l'économie d'atomes.

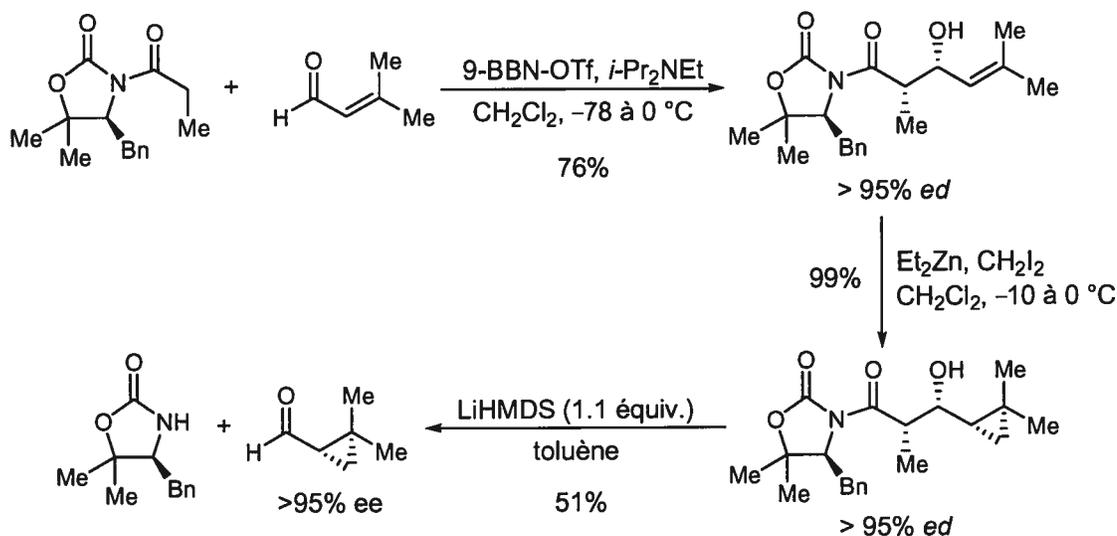
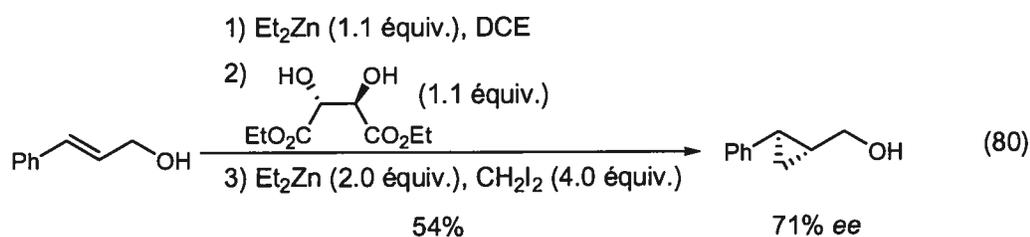


Schéma 30. Combinaison aldol/cyclopropanation de Simmons-Smith/rétro-aldol avec un auxiliaire oxazolidinone pour la synthèse de cyclopropanecarboxaldéhydes

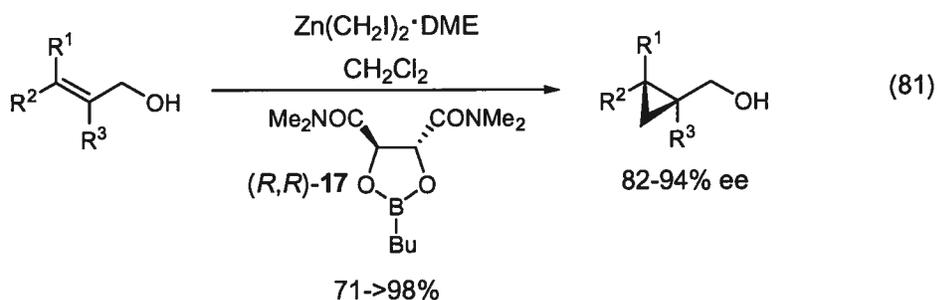
4.3. Additifs stœchiométriques et réactifs chiraux

Dès la fin des années soixante, des groupes de recherche ont étudié la possibilité d'ajouter un additif chiral à un carbénoïde de zinc pour induire de l'énantioselectivité lors de la formation d'un cyclopropane. Sawada¹⁶⁵ a utilisé le (-)-menthol avec le carbénoïde de Simmons-Smith alors que Furukawa¹⁶⁶ a utilisé la L-leucine avec le carbénoïde développé dans son groupe de recherche. Dans les deux cas, des valeurs de pouvoir rotatoire relativement faibles sont rapportées. Près de 25 ans plus tard, Denmark a rapporté 24% *ee* pour la cyclopropanation de l'alcool (*E*)-cinnamylique en utilisant un carbénoïde de zinc modifié avec la (1*R*,2*S*)-*N*-méthyléphédrine.¹⁶⁷

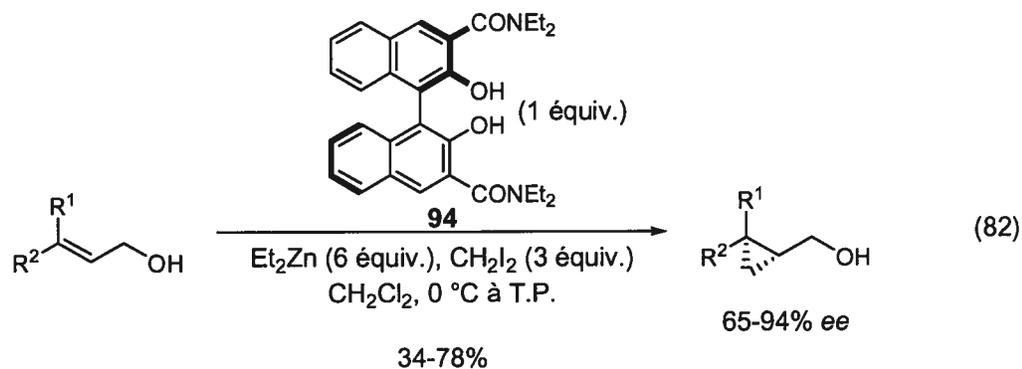
La même année, Fujisawa a rapporté le premier ligand chiral efficace pour la synthèse énantiosélective de cyclopropanes.¹⁶⁸ Une quantité stœchiométrique de tartrate de diéthyle ajoutée à un mélange de Et_2Zn , CH_2I_2 et du substrat, un alcool allylique, a mené à la formation du cyclopropylméthanol correspondant avec 71% *ee* et 54% de rendement (équation 80). Comme les deux énantiomères du tartrate sont facilement accessibles, les deux antipodes du cyclopropane peuvent ainsi être obtenus. Cette méthodologie a aussi été appliquée à la synthèse de cyclopropylsilanes énantioenrichis.¹⁶⁹



L'additif chiral le plus efficace pour la cyclopropanation d'alcools ou d'alkoxydes allyliques est le dioxaborolane **17** développé dans notre groupe de recherche par Hélène Juteau et présenté au cours des chapitres 2 (section 2.2.3.) et 3 (section 3.3.3.).^{148,170} Ce ligand est facilement préparé à partir de l'acide butylboronique et du *N,N,N',N'*-tétraméthyltartramide qui sont tous les deux disponibles commercialement.³⁹ L'additif chiral est amphotère : il comporte deux groupements basiques (les amides) qui peuvent complexer le carbénoïde de zinc, ainsi qu'un groupement qui est un acide de Lewis (l'atome de bore) qui peut se lier à l'alcool allylique de départ. Ceci rapproche donc le substrat et le réactif dans un environnement chiral, favorisant ainsi le transfert de chiralité lors de la cyclopropanation. Une grande variété de cyclopropylméthanol sont obtenus avec de bonnes énantiosélectivités (équation 81). Des alcools homoallyliques, des polyènes¹⁷¹ et des alcools alléniques¹⁷² sont également de bons substrats pour cette transformation. Le ligand a aussi été utilisé pour la synthèse énantiosélective de cyclopropanes 1,2,3-substitués.¹⁷³



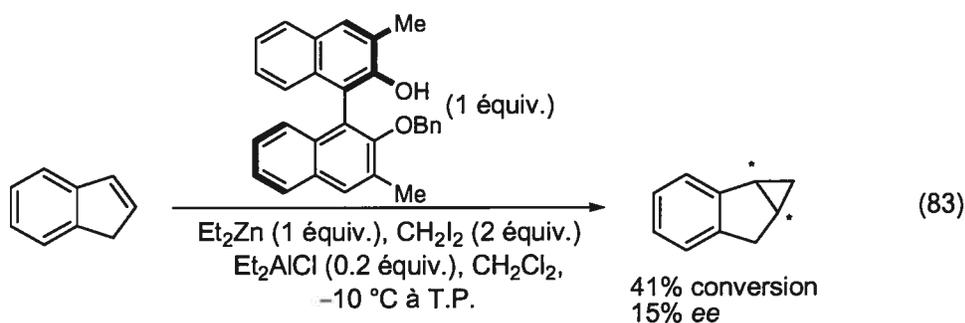
Katsuki a rapporté l'utilisation de dérivés de 2,2'-binaphtols substitués aux positions 3 et 3' avec divers amides qui peuvent complexer les espèces de zinc présentes en solution (équation 82).¹⁷⁴ Le dérivé diéthylamide **94** a été déterminé comme étant l'additif optimal pour la réaction. Un large excès de Et_2Zn est nécessaire à l'obtention de bonnes sélectivités. Un avantage de ce système est la disponibilité des deux énantiomères du 2,2'-binaphtol qui permet la synthèse des deux antipodes des cyclopropylméthanols.



Toutes les approches présentées jusqu'à maintenant dans cette section et une bonne partie des systèmes sous-stœchiométriques qui seront discutés à la prochaine section nécessitent la présence d'un groupement hydroxyle ou alkoxyde sur l'alcène. De cette façon, une interaction est possible entre le substrat et le réactif de cyclopropanation lui-même lié à la source de chiralité par complexation. Un environnement favorisant un transfert de chiralité le plus efficace possible est alors créé. Les alcènes non fonctionnalisés ne comportent pas de groupement basique proximal, ce qui complique le développement de

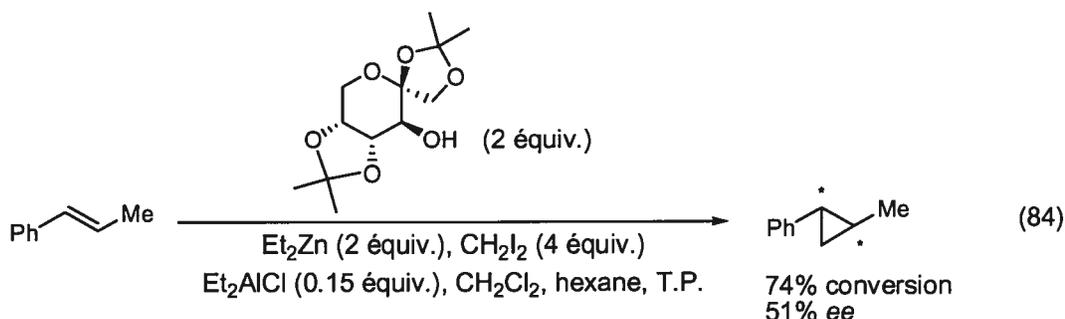
méthodes énantiosélectives pour la cyclopropanation de cette classe de substrats puisque leur design est alors très différent. Les systèmes à cet effet qui sont rapportés dans la littérature sont par le fait même peu nombreux.

Les phénoxydes d'iodométhylzinc, développés dans notre groupe de recherche (section 1.4.1. du chapitre 1), sont de bons réactifs pour la cyclopropanation d'alcènes non fonctionnalisés. Nicole Wilb, dans notre groupe de recherche, a poussé plus loin cette étude en synthétisant un équivalent chiral basé sur un 2,2'-binaphtol monoprotégé avec pour objectif d'induire de la chiralité lors de la cyclopropanation de tels alcènes (équation 83).⁴⁵ Dans le cas qui nous occupe, un réactif chiral est formé par déprotonation du BINOL avec le réactif de Wittig-Denmark $Zn(CH_2I)_2$. Ce système n'est par contre pas très efficace puisque seulement 33% *ee* a été obtenu pour la cyclopropanation de l'éther benzylique de l'alcool cinnamylique. La cyclopropanation de l'indène n'a pas donné de meilleur résultat et seulement 15% *ee* a été observé. De plus, la réactivité du système est plutôt faible dans ce cas : la conversion a plafonné à 41% même avec l'ajout d'une quantité catalytique d'un acide de Lewis d'aluminium.

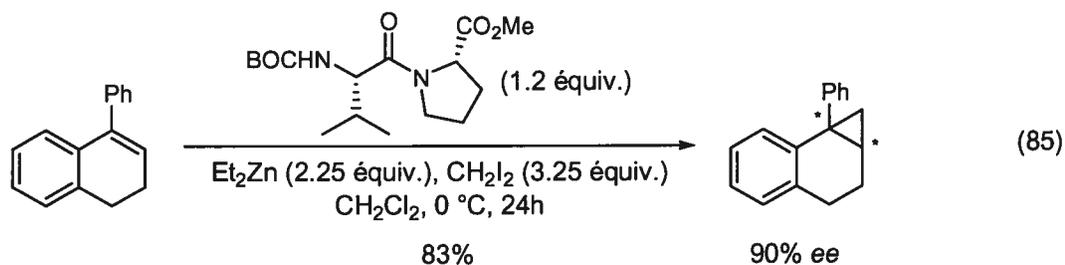


Shi a rapporté deux systèmes énantiosélectifs pour la cyclopropanation d'alcènes non fonctionnalisés. Le premier consiste en la formation d'alcoolates d'iodométhylzinc chiraux par la déprotonation d'alcools chiraux avec $Zn(CH_2I)_2$.^{46,175} Le réactif optimal est dérivé du peu coûteux D-fructose (équation 84). Le système est assez peu réactif et l'ajout

d'une quantité catalytique d'un acide de Lewis (Et_2AlCl) est nécessaire à l'obtention de bonnes conversions. Le β -*trans*-méthylstyrène est le seul substrat rapporté.

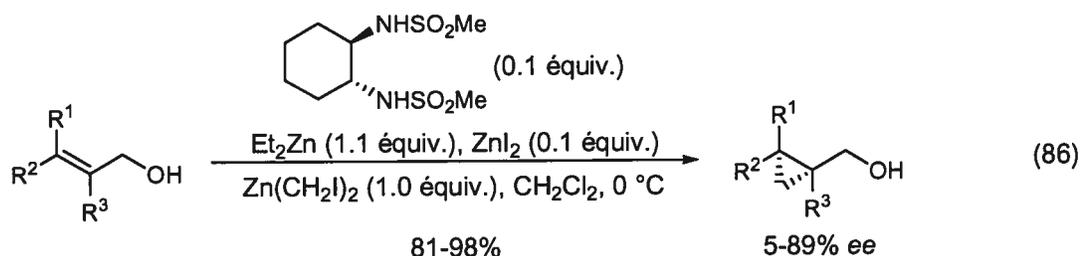


Le deuxième système énantiosélectif développé par Shi implique l'utilisation d'un additif chiral qui est en fait un dipeptide protégé (équation 85).¹⁷⁶ Les sélectivités vont de 72% à 91% *ee* et peuvent dans certains cas être améliorées par recristallisation (jusqu'à 99% *ee*). Les alcènes les moins réactifs nécessitent jusqu'à 3.75 équivalents du ligand chiral et des temps de réaction jusqu'à 60h pour obtenir des rendements acceptables. Seuls des alcènes conjugués à au moins un groupement aromatique sont rapportés comme substrats. Le ligand est avantageux puisqu'il est relativement facile à synthétiser et peu coûteux. Par contre, comme les acides aminés non naturels sont beaucoup plus dispendieux, il est plus difficile d'avoir accès aux énantiomères opposés des cyclopropanes.

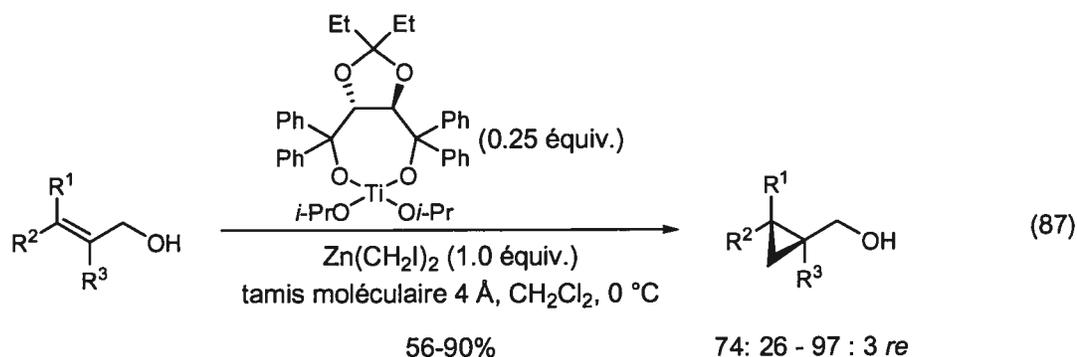


4.4. Catalyseurs chiraux

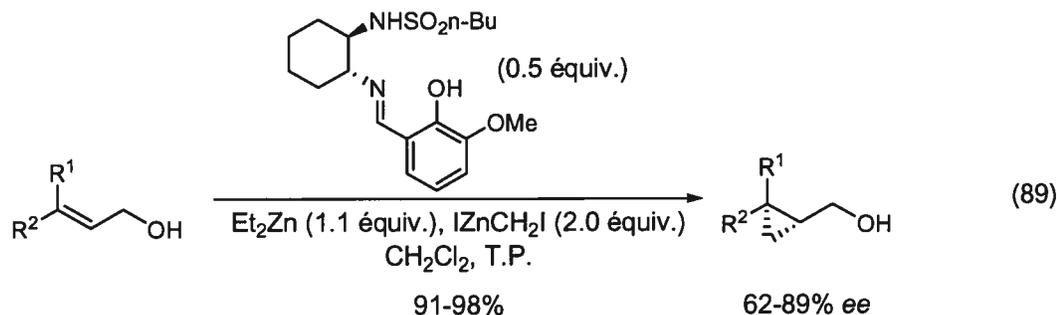
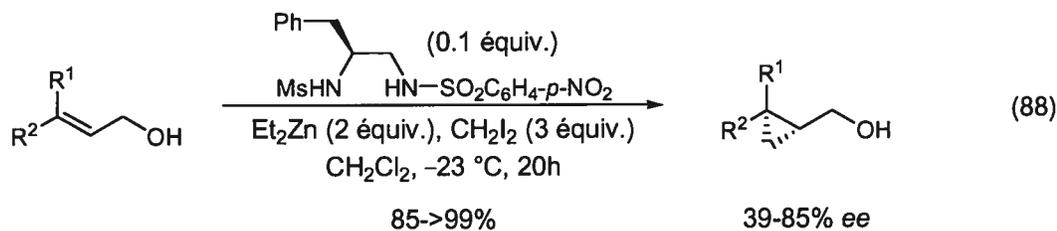
Le système développé par Kobayashi et amélioré par Denmark est le premier exemple d'une réaction de cyclopropanation de Simmons-Smith énantiosélective utilisant une quantité sous-stœchiométrique de source de chiralité.¹⁷⁷ Ils ont utilisé un disulfonamide chiral C₂-symétrique dérivé de la *trans*-cyclohexane-1,2-diamine à 0.1 équivalent (équation 86). L'ordre d'addition des réactifs et la présence de ZnI₂¹⁷⁸ dans le milieu réactionnel sont cruciaux pour l'obtention des sélectivités maximales. Comme dans le cas du dioxaborolane 17, les éthers allyliques ne mènent qu'à de très basses sélectivités (<10% *ee*). Denmark a aussi effectué plusieurs études en solution et a réussi à obtenir la structure cristalline d'une espèce catalytique active dans les conditions de réaction.¹⁷⁹



L'observation par Christian Brochu de notre groupe de recherche que les alcoolates d'iodométhylzinc doivent être activés par une quantité catalytique d'un acide de Lewis pour mener à des conversions synthétiquement utiles a mené au développement d'un système catalytique de cyclopropanation^{58b,180} avec un acide de Lewis de titane dérivé du TADDOL.¹⁸¹ La cyclopropanation d'une variété d'alcools ou d'alkoxydes allyliques mène à de bons rapports d'énantiomères avec de bons rendements. Les meilleures énantiosélectivités sont obtenues lorsque le catalyseur est utilisé dans des quantités entre 0.25 et 0.45 équivalents. Des quantités plus basses ou supérieures nuisent à la sélectivité. Le tamis moléculaire est nécessaire à la réaction, probablement pour piéger les molécules d'eau et peut-être d'isopropanol au cours de la réaction.

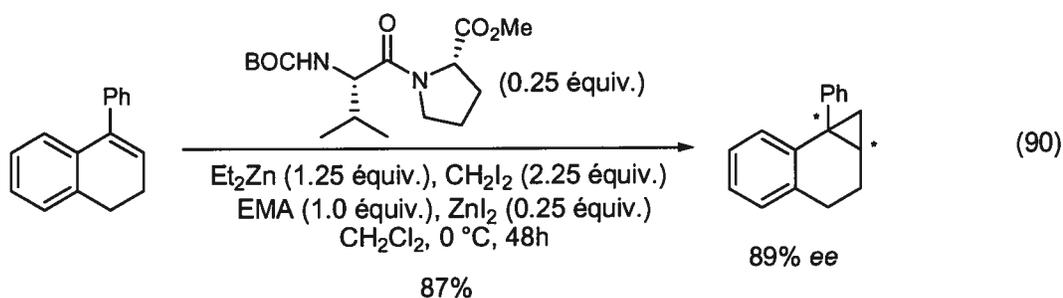


Imai a utilisé des catalyseurs bis(sulfonamides) dérivés d'acides aminés pour la cyclopropanation d'alcools allyliques (équation 88).¹⁸² Ce système n'est efficace qu'avec un nombre limité de substrats. Walsh a quant à lui étudié des catalyseurs bifonctionnels de type sulfonamide/base de Schiff (équation 89).¹⁸³ La quantité de la source chirale devant être ajoutée pour obtenir de bonnes sélectivités est plutôt élevée (0.5 équiv.) et les substrats sont limités aux alcools allyliques disubstitués *E* et *Z*.



Récemment, Shi a rapporté une version sous-stœchiométrique de sa réaction avec un ligand dipeptide protégé utilisé à 0.25 équivalents (équation 90).¹⁸⁴ La baisse de

sélectivité observée due à la cyclopropanation racémique avec l'excès de $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$ présent dans le milieu est minimisée par l'ajout de méthoxyacétate d'éthyle (EMA). Le ZnI_2 a pour sa part un effet d'accélération sur la réaction.



4.5. Conclusion

Un grand nombre de méthodes stéréosélectives de cyclopropanation de Simmons-Smith ont été développées dans les dernières décennies, qu'elles impliquent des auxiliaires, des additifs, des réactifs ou des catalyseurs chiraux. De nombreuses études ont été effectuées afin de bien comprendre leurs rouages dans le but de les améliorer et d'autres sont certainement en cours présentement. Une méthode énantiosélective qui serait efficace avec des alcools allyliques aussi bien qu'avec des éthers allyliques et des alcènes non fonctionnalisés reste encore à développer, la deuxième étape étant de rendre ce système catalytique en source de chiralité tout en ayant un protocole pratique et simple d'utilisation. C'est avec ces objectifs en tête que nous avons entrepris les travaux de recherche présentés au prochain chapitre.

CHAPITRE 5 :

Développement d'une méthode de cyclopropanation énantiosélective avec des carbénoïdes de zinc dérivés d'acides phosphoriques chiraux

5.1. Antécédents et objectifs de recherche

Plusieurs méthodes permettant la synthèse énantiosélective de cyclopropanes ont été présentées au chapitre 4. Deux stratégies générales s'en dégagent: l'utilisation en quantité stœchiométrique ou catalytique d'un ligand datif chiral et la cyclopropanation avec un réactif chiral (Schéma 31). La plupart des méthodologies introduites au chapitre précédent découlent de la première stratégie. Bien qu'efficaces, ces systèmes comportent quelques inconvénients. Effectivement, la voie de cyclopropanation non stéréosélective, où la source de chiralité n'est pas à proximité du carbénoïde, est toujours plus ou moins en compétition avec la réaction énantiosélective. De plus, l'additif chiral a souvent pour effet de réduire la réactivité du carbénoïde par complexation. D'autre part, les substrats, sauf dans les systèmes développés par Shi pour la cyclopropanation d'alcènes non fonctionnalisés (voir la section 4.3. du chapitre 4), sont limités à ceux possédant un groupement alcool ou alkoxyde proximal à la double liaison.

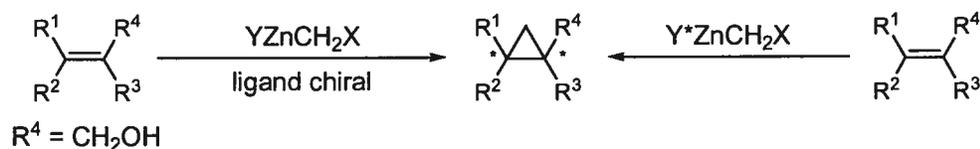
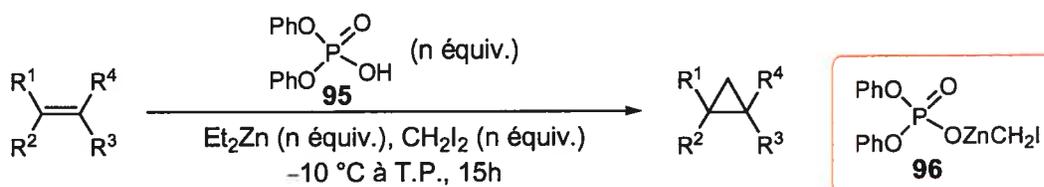


Schéma 31. Stratégies possibles pour la cyclopropanation de Simmons-Smith énantiosélective

L'approche alternative où la source de chiralité fait partie intégrante du réactif de cyclopropanation comporte certains avantages qui peuvent combler les lacunes des systèmes utilisant un ligand chiral. Tout d'abord, la voie compétitive de cyclopropanation

non stéréosélective est éliminée. Ensuite, il est théoriquement possible d'utiliser un type de carbénoïde plus électrophile qui permettrait de cyclopropaner des alcènes non fonctionnalisés, moins réactifs que des alcools allyliques, avec de bons rendements et idéalement avec de bonnes énantiosélectivités. Le design du groupement Y^* du carbénoïde Y^*ZnCH_2X (Schéma 31) est donc crucial, autant pour la réactivité que pour l'énantiosélectivité. En effet, ce groupement doit faire en sorte que le carbénoïde soit suffisamment électrophile tout en ayant une bonne projection de chiralité vers le centre réactif, c'est-à-dire le méthylène du carbénoïde, afin d'assurer un bon transfert de cette chiralité lors de la cyclopropanation. Par exemple, les alkoxydes d'iodométhylzinc de Shi (section 4.3. du chapitre 4) mènent dans le meilleur cas à une sélectivité appréciable (50% *ee*) pour la cyclopropanation du β -*trans*-méthylstyrène, mais la méthode est limitée par le peu de réactivité de ces carbénoïdes qui doivent être activés avec un acide de Lewis. Plusieurs études ont été effectuées dans notre groupe de recherche afin de trouver, parmi les types de carbénoïde de zinc existants, un substituant chiral Y^* qui correspondrait aux critères sus-mentionnés, mais sans grand succès.

Cyril Poulard, un chercheur post-doctoral dans notre groupe de recherche, a récemment développé une nouvelle famille de carbénoïdes de zinc, les phosphates d'iodométhylzinc. Il a démontré que le réactif dérivé de l'acide diphénylphosphorique (**95**, Tableau 17) est efficace pour la cyclopropanation d'alcools et d'éthers allyliques autant que d'oléfines sans groupement proximal basique. Un excès relativement petit (20-50 mol%) de réactif est nécessaire pour obtenir des conversions complètes dans la plupart des cas, ce qui est probablement dû à une stabilité accrue du carbénoïde comparativement aux carbénoïdes de Furukawa ou de Wittig-Denmark, par exemple (voir la section 1.4.1. du chapitre 1). Cette stabilité accrue se traduit par le fait que la décomposition du carbénoïde est plus lente que la cyclopropanation.

Tableau 17. Cyclopropanation avec un carbénoïde dérivé de l'acide phosphorique **95**

Entrée	Substrat	n	Rdt (%)
1		1.2	98 ^a
2		1.2	98
3		1.2	98
4		1.5	95 ^b
5		1.5	62 ^b

^a Seule la double liaison allylique a réagi. ^b Déterminé par GC avec un standard interne.

La structure proposée du carbénoïde obtenu dans ces conditions est le diphenylphosphate d'iodométhylzinc **96**. Cette structure a été confirmée par l'analyse d'un cristal par diffraction des rayons-X. Le carbénoïde a cristallisé sous la forme d'un dimère complexé avec deux molécules de THF qui était le cosolvant employé pour la cristallisation. La représentation ORTEP du complexe solide est présentée à la Figure 14. La géométrie autour des atomes de zinc est tétraédrique, ce qui est en accord avec des structures semblables rapportées dans la littérature.⁶¹

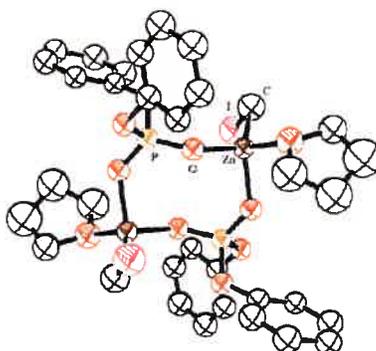


Figure 14. Représentation ORTEP du complexe dimérique **94**•THF

Le fait que seulement 1.2 équivalents de réactif sont nécessaires pour obtenir des conversions complètes pour la cyclopropanation d'alcools allyliques (entrées 1 et 2 du Tableau 17) indique que la cyclopropanation est plus rapide que la déprotonation de l'alcool, le substrat étant ajouté au carbénoïde préformé. Ceci évite la destruction d'un équivalent supplémentaire de réactif et diminue le coût global de la réaction.

Afin de vérifier si un équilibre existe entre les différentes espèces de zinc possibles dans ce système, l'expérience suivante a été réalisée (Schéma 32). L'alcool cinnamylique **97** et l'acide diphenylphosphorique **95** ont été tous deux déprotonés par 2.0 équivalents de Et_2Zn pour former les espèces **99** et **100** respectivement. Ce mélange a ensuite été traité avec 1.0 équivalent de CH_2I_2 . Quatre espèces se retrouvent alors en solution : le carbénoïde de phosphate **96**, l'alkoxyde de zinc **101** qui n'est pas assez réactif pour cyclopropaner (voir la section 1.4.1. du chapitre 1) et les deux espèces initiales **99** et **100**. Trois scénarios sont possibles. Le premier est que **99** et **100** pourraient réagir de manière statistique avec CH_2I_2 et, théoriquement, une conversion en cyclopropane (**98**) maximale de 50% serait obtenue. Le deuxième est que la formation du carbénoïde de phosphate **96** serait favorisée par rapport à celle de l'alkoxyde d'iodométhylzinc **101**, donc une conversion supérieure à 50% serait obtenue. La troisième possibilité est qu'il pourrait y avoir un équilibre entre les quatre espèces mixtes ainsi qu'illustré dans la deuxième partie du Schéma 32, pour mener encore une fois à une conversion supérieure à 50%.

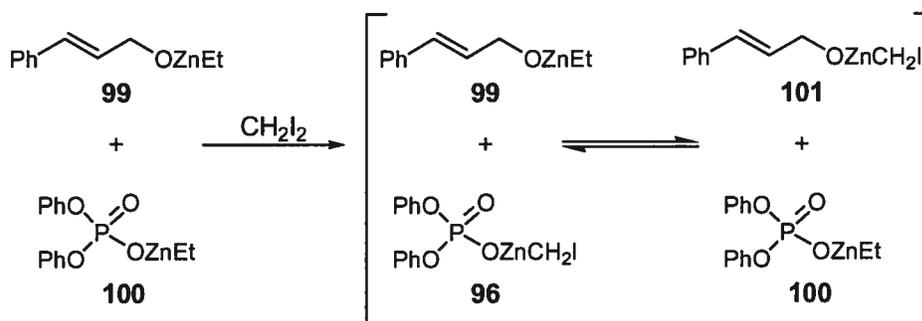
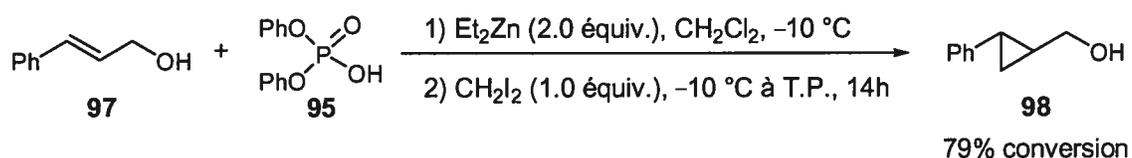
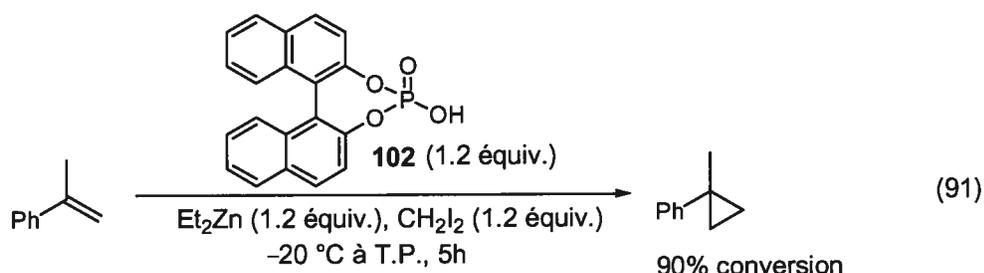


Schéma 32. Expérience effectuée pour vérifier l'existence d'un équilibre entre les espèces de zinc dans le système

Puisque la conversion effectivement observée est de 79%, la première hypothèse n'est pas représentative du système. La troisième hypothèse est la plus vraisemblable puisque de nombreuses évidences d'équilibres de Schlenk entre des espèces de zinc ont été rapportées.^{59a,185}

Les phosphates d'iodométhylzinc, analogues aux carboxylates d'iodométhylzinc comme le carbénoïde de Shi, ont l'avantage de comprendre un atome de phosphore, plus flexible du point de vue de la substitution que le carbone des carboxylates. Nous avons donc envisagé la possibilité de substituer ce phosphore avec un diol chiral qui pourrait éventuellement être modifié de façon à obtenir la projection de chiralité désirée. Afin de tester la réactivité d'une telle espèce, Cyril Poulard a synthétisé l'acide phosphorique du 2,2'-binaphtol racémique (**102**) et l'a soumis aux conditions de la réaction avec le α -méthylstyrène (équation 91).¹⁸⁶



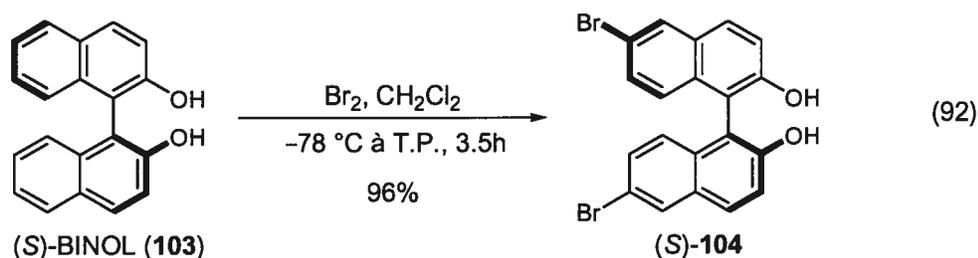
Le carbénoïde formé *in situ* est assez réactif pour mener à une conversion en cyclopropane de 90% en 5 heures, ce qui est suffisant pour nos besoins. Par conséquent, nous avons entrepris de synthétiser un nombre d'acides phosphoriques dérivés de 2,2'-binaphhtols énantiorenrichis différemment substitués avec pour objectif de les tester sous des conditions de cyclopropanation pour obtenir des cyclopropanes de manière énantiosélective. Comme le réactif chiral est utilisé en quantité stœchiométrique, ce qui devient assez coûteux, nous avons également comme objectifs de trouver un moyen de recycler la source de chiralité ainsi que de rendre la cyclopropanation catalytique en source de chiralité. Une partie des travaux de Cyril Poulard ainsi que des travaux présentés au cours des sections suivantes ont récemment fait l'objet d'une publication.¹⁸⁷

5.2. Synthèse des acides phosphoriques chiraux

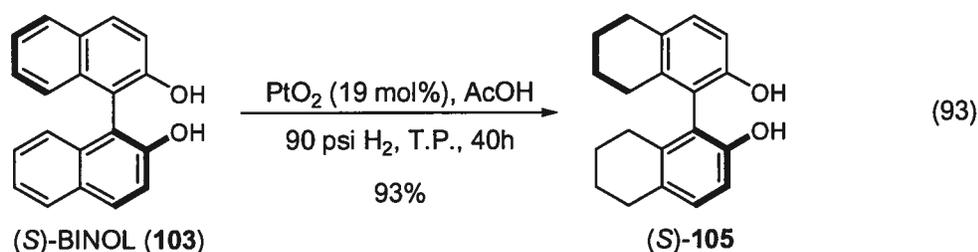
Nous avons choisi les 2,2'-binaphhtols (BINOLs) comme support chiral pour des acides phosphoriques pour plusieurs raisons. Tout d'abord, ils sont connus pour être efficaces dans de nombreuses transformations catalytiques asymétriques comme les réactions de Diels-Alder et les métathèses d'oléfines.¹⁸⁸ Ensuite, plusieurs de leurs dérivés ont été synthétisés et des méthodes régiosélectives de substitution sont rapportées extensivement dans la littérature.¹⁸⁹ De plus, le (*R*)- et le (*S*)-BINOL sont autant accessibles l'un que l'autre, ce qui permet de préparer les deux énantiomères des produits désirés.

Les deux positions les plus couramment substituées sur les 2,2'-binaphhtols sont les positions 6,6', qui sont les plus susceptibles aux attaques d'électrophiles, et les positions

3,3' qui peuvent être substituées par *o*-méallation dirigée,¹⁹⁰ particulièrement avec des organolithiens. Nous avons tout d'abord voulu vérifier l'effet de diverses substitutions sur la sélectivité de la cyclopropanation. Pour ce faire, nous avons préparé le (*S*)-6,6'-dibromo-2,2'-binaphtol (**104**) par attaque électrophile régiosélective avec du brome moléculaire sur le (*S*)-BINOL (**103**) dans un rendement de 96% (équation 92).¹⁹¹



Le dérivé partiellement hydrogéné **105** a aussi été synthétisé à partir du (*S*)-BINOL.¹⁹² L'hydrogénation est régiosélective dans ces conditions et ne touche que les deux cycles aromatiques qui ne portent pas les groupements hydroxyles. La réaction doit être effectuée à température de la pièce car le BINOL est connu pour racémiser en conditions acides à des températures supérieures à 70 °C.



Puisque la substitution en 3,3' permet une projection de la chiralité vers le groupement phosphate envisagé ainsi que recherché, nous avons synthétisé un nombre de dérivés du (*R*)-BINOL (**106**) comportant des groupements aryles à ces positions. Le (*R*)-BINOL protégé (**107**)¹⁹³ a été soumis à des conditions d'*o*-lithiation avec *n*-BuLi, puis le bis(lithien) a été trappé avec un ester boronique (Schéma 33). Après l'hydrolyse des

groupements esters en acides boroniques, le dérivé (*R*)-**108**¹⁹⁴ a été isolé avec un bon rendement de 86%.

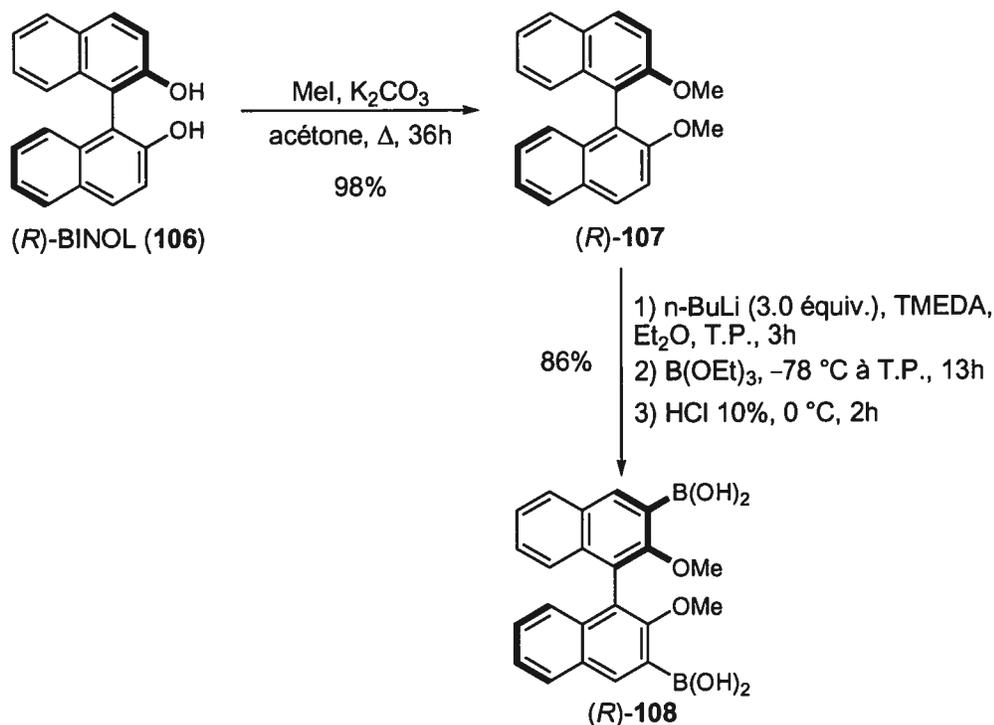
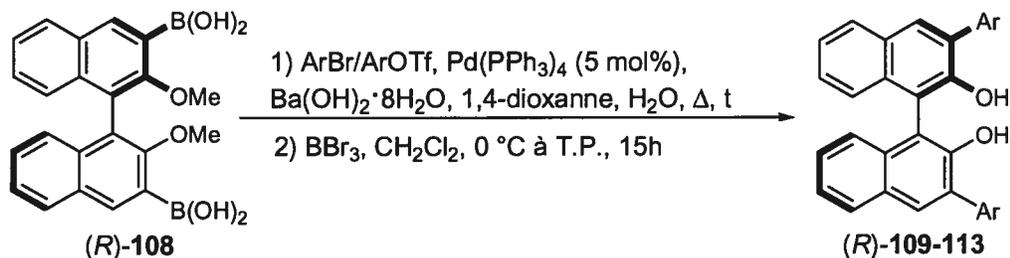
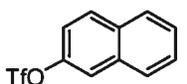
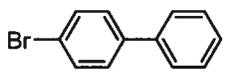
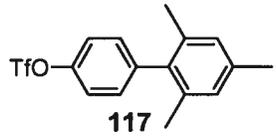
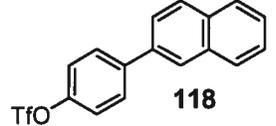


Schéma 33. Synthèse du dérivé de BINOL bis(acide boronique) (*R*)-**108**

Ce dérivé bis(acide boronique) a été utilisé comme précurseur dans des couplages de Suzuki avec divers bromures ou triflates d'aryles (Tableau 18). Les adduits de couplage sont immédiatement soumis à une double déprotection avec BBr₃ dans des conditions standard pour obtenir les 2,2'-binaphtols substitués correspondants dans des rendements entre 50 et 73% pour les deux étapes.

Tableau 18. Synthèse de dérivés de BINOL substitués en 3,3' par couplage de Suzuki

Entrée	ArBr/ ArOTf	Produit ^a	t (h)	Rdt (%) ^b
1	PhBr 114	(<i>R</i>)-109	24	66
2	 115	(<i>R</i>)-110	24	68
3	 116	(<i>R</i>)-111	24	61
4	 117	(<i>R</i>)-112	45	50
5	 118	(<i>R</i>)-113	36	73

^a Voir la partie expérimentale pour les protocoles et les références. ^b Rendement isolé pour les deux étapes.

La synthèse des triflates d'aryles **117** et **118** a été faite selon des voies similaires. Pour obtenir **117**, le bromure de mésityle a tout d'abord été traité dans des conditions standard de formation d'organomagnésiens avec du magnésium métallique, puis le réactif de Grignard a été piégé avec du triéthylborate (Schéma 34). L'acide boronique correspondant (**119**)¹⁹⁵ a été obtenu après hydrolyse en milieu acide avec un rendement quantitatif. Un couplage de Suzuki avec le *p*-bromoanisole a ensuite mené au biaryle **120**¹⁹⁶ avec 48% de rendement, ce qui est raisonnable puisque l'acide boronique est encombré. Une séquence de déprotection avec BBr₃ suivi par une triflation avec Tf₂O a permis d'obtenir le triflate d'aryle **117** avec un rendement de 92% pour les deux dernières étapes.

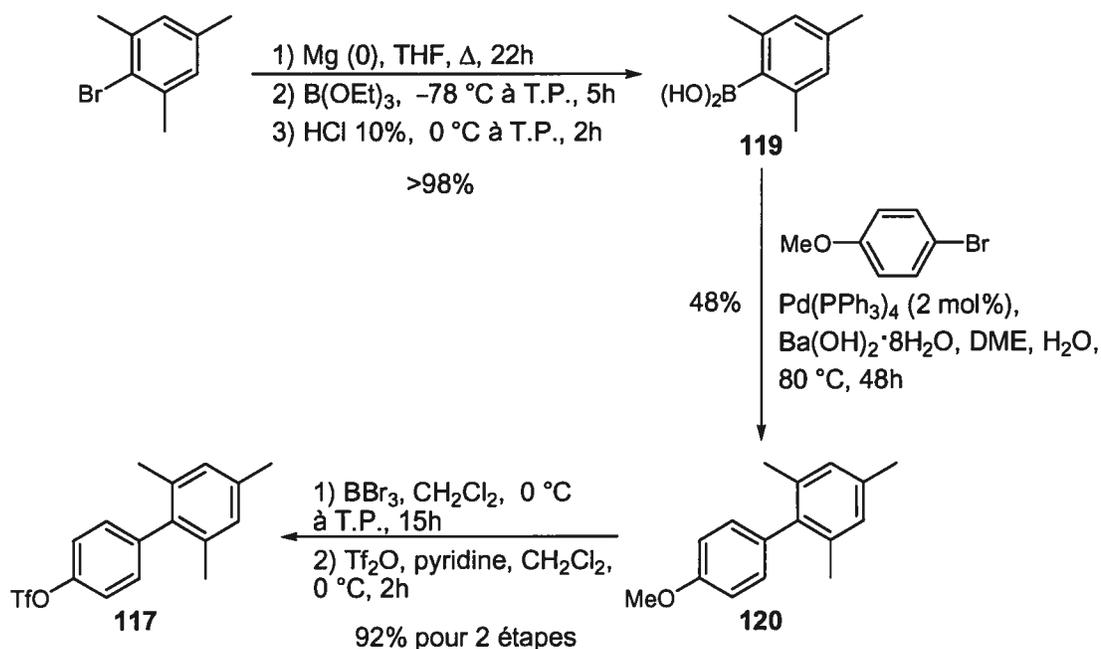


Schéma 34. Synthèse du triflate d'aryle 117

La synthèse du triflate d'aryle **118** suit un schéma semblable (Schéma 35). Cette fois, un organolithien a d'abord été formé par échange Br-Li avec n-BuLi, puis le lithien a été piégé avec B(OEt)₃. L'hydrolyse de l'ester boronique en milieu acide a mené à la formation de l'acide boronique **121**¹⁹⁷ dans un rendement quantitatif. Cet acide boronique a ensuite été soumis à un couplage de Suzuki avec le triflate de naphthyle **115**¹⁹⁸ dans des conditions douces pour donner le biaryle **122**.¹⁹⁹ Un rendement de 70% a été obtenu pour cette transformation. La même séquence de déprotection et de triflation utilisée précédemment a mené au triflate d'aryle **118** désiré dans un rendement de 83% pour ces deux dernières étapes.

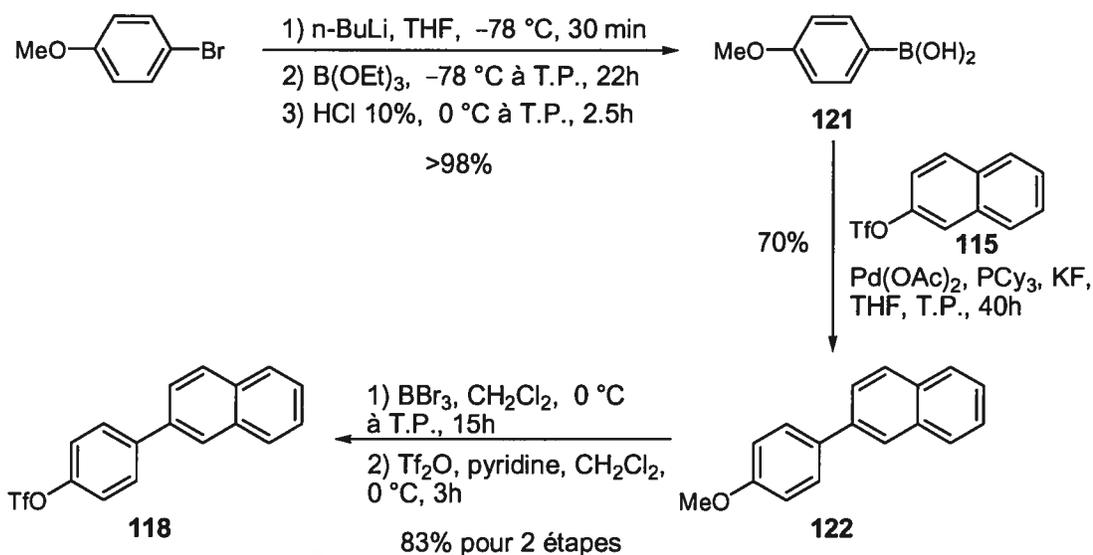


Schéma 35. Synthèse du triflate d'aryle **118**

Nous avons envisagé la possibilité que la présence d'un groupement complexant en 3,3' permette une rigidification de l'état de transition lors de la cyclopropanation via une complexation avec le zinc du carbénoïde. Afin de tester cette hypothèse et en vérifier l'effet sur la sélectivité de la cyclopropanation, nous avons préparé le dérivé (*S*)-**126**. Le groupement complexant le plus simple pour nos besoins est l'éther méthylique. Nous l'avons placé sur un groupement aromatique pour faciliter la synthèse et pour le rapprocher du centre réactif du carbénoïde. Cependant, la stratégie utilisée pour la synthèse des dérivés (*R*)-**109** à (*R*)-**113** ne pouvait pas s'appliquer ici puisque la dernière étape implique la déprotection d'éthers méthyliques avec BBr₃. Nous avons donc changé le groupement protecteur du BINOL pour des éthers MOM plus sensibles aux acides (*S*-**123**),²⁰⁰ ce qui fait que le précurseur de couplage de Suzuki a dû être modifié de façon à effectuer le dit couplage sur un dérivé bis(ester boronique) (*S*-**125**) (Schéma 36). Les esters boroniques pinacoliques ont été installés selon une méthode similaire à la synthèse du produit (*R*)-**108** avec le réactif PINBOP (**124**) qui est disponible commercialement. Le couplage catalysé au

palladium suivi d'une déprotection en milieu acide ont permis d'obtenir le dérivé de BINOL désiré (*S*)-126 avec 63% de rendement pour les deux étapes.

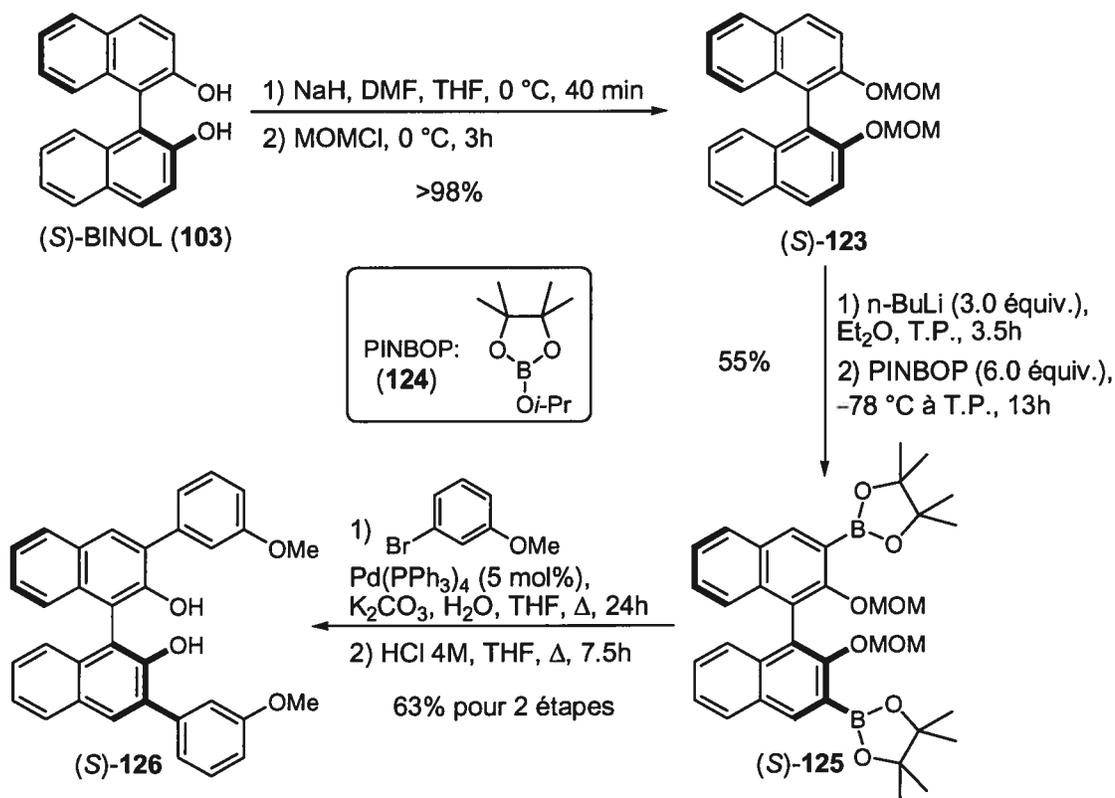


Schéma 36. Synthèse d'un dérivé de BINOL comportant un groupement complexant en positions 3,3'

Ensuite, nous avons préparé le dérivé de BINOL (*S*)-129 afin de comparer des acides phosphoriques de symétries C_1 et C_2 (Schéma 37). Dans ce cas, nous avons utilisé des conditions d'*o*-lithiation dirigée pour substituer une seule des deux positions réactives (3 et 3').²⁰¹ Le composé monobromé (*S*)-127 ainsi obtenu a été soumis à des conditions de couplage de Suzuki légèrement modifiées par rapport à celles utilisées pour les composés substitués en 3,3'. Une déprotection en milieu acide a permis d'isoler le dérivé (*S*)-129 dans un rendement de 57% pour les deux dernières étapes.

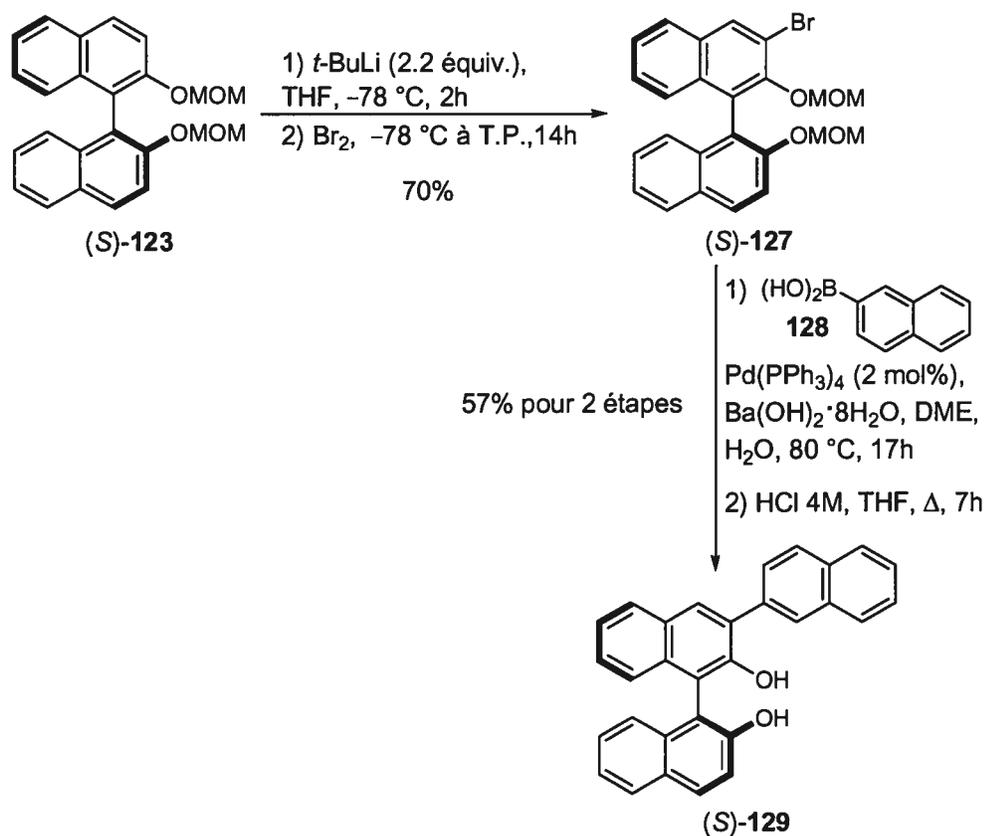
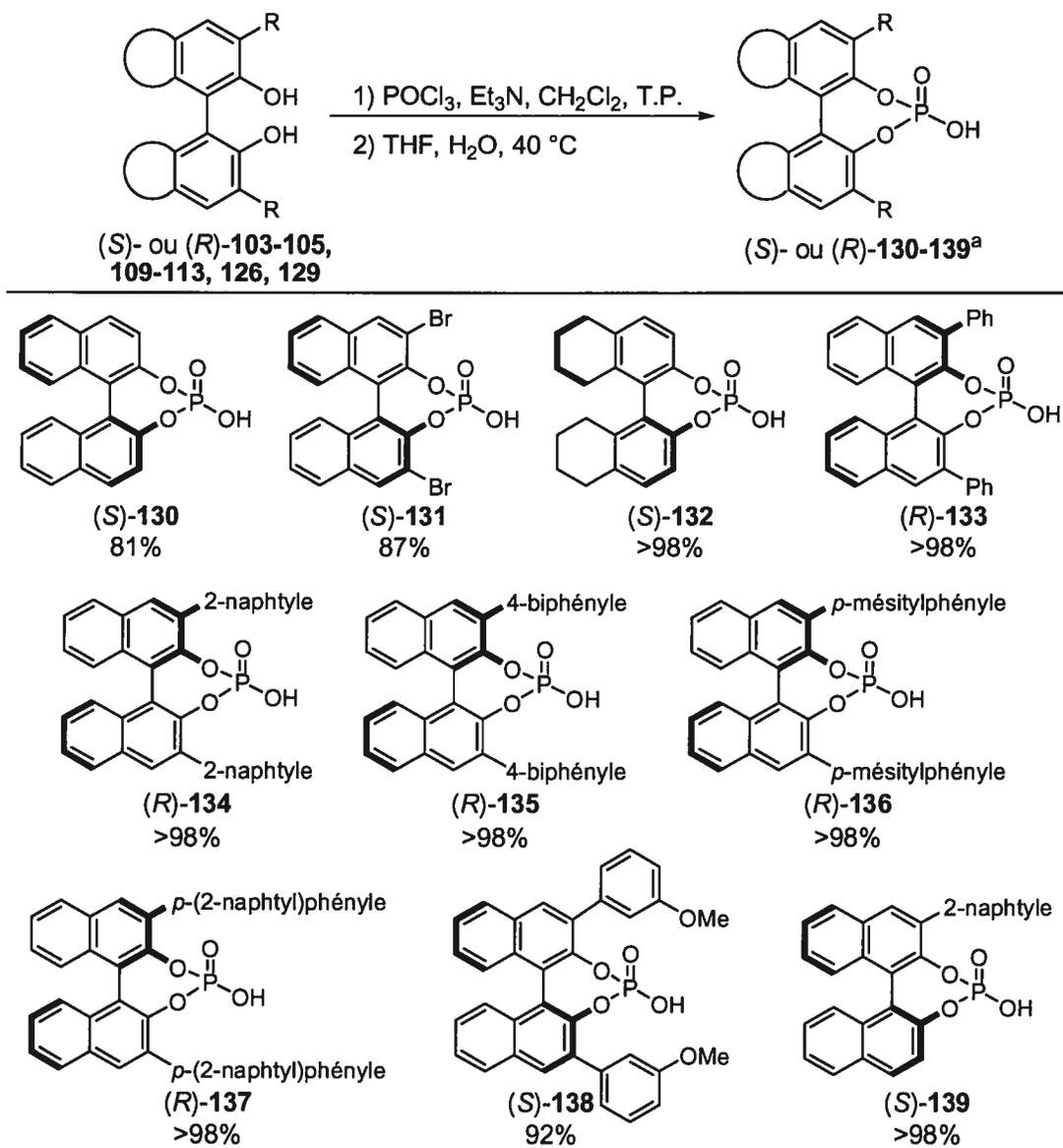


Schéma 37. Synthèse d'un dérivé de BINOL *C*₁-symétrique

Finalement, les acides phosphoriques de tous ces dérivés de BINOL ont été préparés selon les conditions présentées au Schéma 38. La condensation sur le POCl₃ forme un phosphochloridate qui est ensuite hydrolysé dans un mélange H₂O/THF à 40 °C. Les esters de l'acide phosphorique sont obtenus dans des rendements entre 81% et >98% dépendant de leur solubilité car ceux qui sont peu solubles sont plus difficiles à isoler.

Il est intéressant de noter que de nombreuses communications publiées récemment font état de l'utilisation d'acides phosphoriques de dérivés BINOL substitués comme catalyseurs dans plusieurs transformations énantiosélectives.²⁰²



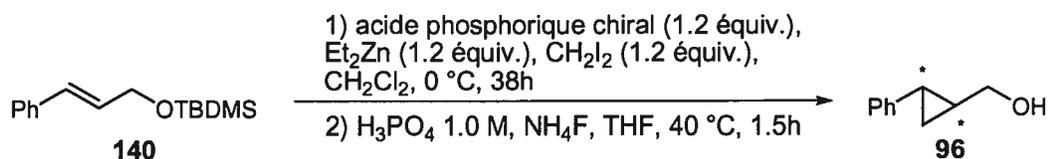
^a Voir la partie expérimentale pour le protocole et les références.

Schéma 38. Préparation des acides phosphoriques des dérivés de BINOL

5.3. Optimisation des conditions de la réaction

Les acides phosphoriques préparés tel que présenté à la section précédente ont été soumis à la réaction de cyclopropanation avec l'éther allylique silylé **140** (Tableau 19). Les conditions employées impliquent la préformation du carbénoïde de zinc par déprotonation de l'acide phosphorique chiral avec Et_2Zn suivie d'un échange I-Zn avec CH_2I_2 , puis l'éther allylique est ajouté. Le nombre d'équivalents de réactif (1.2 équiv.) est le même qu'employé dans le protocole développé par Cyril Poulard (section 5.1).

Tableau 19. Comparaison de la conversion et de l'énantiosélectivité de la cyclopropanation avec divers acides phosphoriques chiraux



Entrée	Acide phosphorique chiral	Conversion (%) ^a	ee (%) ^b
1	(S)- 130	80	12 (S,S)
2	(S)- 131	70	13 (S,S)
3	(S)- 132	92	10 (S,S)
4	(R)- 133	88	15 (R,R)
5	(R)- 134	94	65 (R,R)
6	(R)- 135	>95	62 (R,R)
7	(R)- 136	55	30 (S,S)
8	(R)- 137	86	65 (R,R)
9	(S)- 138	60	4 (S,S)
10	(S)- 139	>95	61 (S,S)

^a Déterminé par RMN ¹H avec un standard interne. ^b Déterminé par HPLC avec une phase stationnaire chirale. La stéréochimie absolue du cyclopropylméthanol **96** est indiquée entre parenthèses.

Des résultats préliminaires ont montré que l'utilisation de 1.5 équivalents de réactif de zinc, soit une augmentation de 30 mol%, n'a pas de grande influence sur l'issue de la réaction. Les cyclopropanations ont dans tous les cas été effectuées à température constante (0 °C) puisque des résultats préliminaires ont montré que les conversions de même que les *ee* sont plus bas lorsque la réaction est amenée de 0 °C à température de la pièce pendant 15h. Les conversions plus basses obtenues lorsque la température est supérieure à 0 °C sont expliquées par la décomposition lente du carbénoïde avec le temps à température plus élevée. Le fait de conserver le mélange réactionnel à basse température tout au long de la réaction augmente donc la durée de vie du carbénoïde. Comme entre 10 et 20% de déprotection de l'éther silylé a été observée dans le produit de la réaction puisque le parachèvement se fait en milieu acide, la totalité du produit est soumise à des conditions de désilylation de manière systématique pour la réaction de ce substrat afin de faciliter l'analyse des résultats.

Les acides phosphoriques du BINOL ((*S*)-130), du 6,6'-dibromo-2,2'-binaphtol ((*S*)-131) et du BINOL octahydrogéné ((*S*)-132) mènent tous trois à des sélectivités inférieures ou égales à 13% *ee* (entrées 1-3). La substitution des positions 3,3' avec un groupement phényle mène aussi à un faible excès d'énantiomères de 15% (entrée 4). Par contre, la substitution aux mêmes positions avec des groupements aryles plus volumineux qui projettent la chiralité plus loin vers le centre réactif du carbénoïde donnent de meilleurs résultats, supérieurs à 60% *ee* (entrées 5, 6, 8). La cyclopropanation avec l'acide phosphorique (*R*)-136 où les groupements aryles sont des *p*-mésitylphényles donne une conversion de 55% et une sélectivité de 30% *ee* (entrée 7), de sens opposé à celle des autres acides phosphoriques avec des aryles volumineux en 3,3'. L'encombrement du mésityle est probablement en cause. La réaction avec l'acide phosphorique (*S*)-138 qui porte des groupements méthoxyles complexants est beaucoup moins sélective et seulement 4% *ee* est observé (entrée 9). Ceci laisse supposer que ces groupes complexants interfèrent avec une interaction stabilisant l'état de transition dans une conformation où le transfert de chiralité

est efficace. Le résultat obtenu avec l'acide phosphorique monosubstitué (*S*)-**139** (entrée 10) est comparable avec celui obtenu avec son équivalent disubstitué (*R*)-**133** (61% vs 65% *ee*). La conversion complète obtenue avec (*S*)-**139** est probablement expliquée par son encombrement stérique réduit par rapport aux autres acides phosphoriques substitués en 3 et 3'.

Afin de déterminer quel est l'acide phosphorique optimal pour la transformation, les acides ayant donné les meilleures énantiosélectivités au Tableau 19 ont été utilisés dans la cyclopropanation d'un deuxième éther allylique, l'éther benzylique de l'alcool cinnamylique **141**, qui est connu pour être un bon substrat-test pour la réaction de Simmons-Smith (Tableau 20).

Tableau 20. Réactions comparatives de cyclopropanation de l'éther benzylique allylique **141** avec divers acides phosphoriques chiraux

Entrée	Acide phosphorique chiral	Conversion (%) ^a	<i>ee</i> (%) ^b
1	(<i>R</i>)- 134	>95	81 (<i>R,R</i>)
2	(<i>R</i>)- 135	>95	72 (<i>R,R</i>)
3	(<i>R</i>)- 137	>95	89 (<i>R,R</i>)
4	(<i>S</i>)- 138	>95	44 (<i>S,S</i>)
5	(<i>S</i>)- 139	70	18 (<i>S,S</i>)

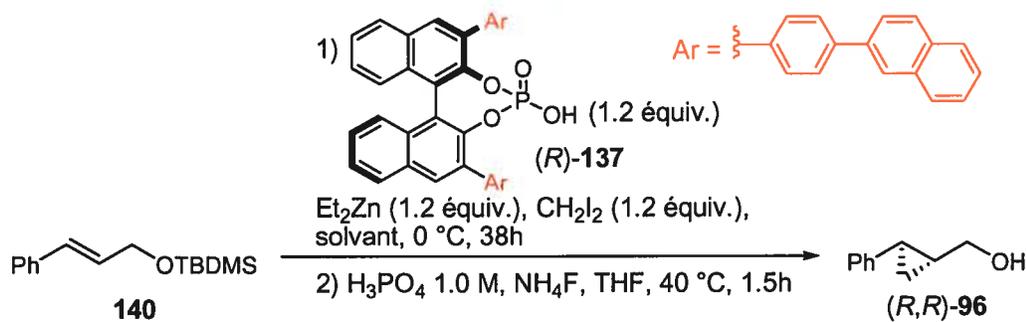
^a Déterminé par RMN ¹H avec un standard interne. ^b Déterminé par HPLC avec une phase stationnaire chirale. La stéréochimie absolue du cyclopropane **142** est indiquée entre parenthèses.

Des trois acides phosphoriques substitués avec des aryles volumineux en 3,3' (entrées 1-3), c'est celui dont les aryles sont des *p*-(2-naphtyl)phényles ((*R*)-**137**) qui donne le meilleur *ee* (89%, entrée 3). L'énantiosélectivité obtenue avec l'acide phosphorique (*S*)-**138** (44% *ee*, entrée 4) est plus élevée comparativement au résultat obtenu avec l'éther

silylé allylique **140** comme substrat (Tableau 19, entrée 9). Ceci indique que l'éther benzylique du substrat compétitionne probablement avec les groupements méthoxyles sur le carbénoïde pour la complexation d'une espèce de zinc, ce qui n'est pas le cas avec l'éther silylé qui est beaucoup moins basique. La sélectivité obtenue avec l'acide phosphorique monosubstitué ((*S*)-**139**, entrée 5) est quant à elle considérablement plus basse (18% *ee*) que les autres résultats rapportés. L'acide phosphorique (*R*)-**137** est donc celui qui sera utilisé pour la suite de l'étude.

Divers solvants ont ensuite été employés dans la cyclopropanation énantiosélective avec (*R*)-**137** (Tableau 21). Le 1,2-dichloroéthane (DCE, entrée 2) et le chlorobenzène (PhCl, entrée 3) mènent tous deux à des résultats comparables, c'est-à-dire que les conversions sont complètes et que les énantiosélectivités sont de 79% *ee*. Ceci constitue une hausse de 14% par rapport à la réaction dans le CH₂Cl₂ (entrée 1).

Tableau 21. Effet du solvant sur la cyclopropanation énantiosélective

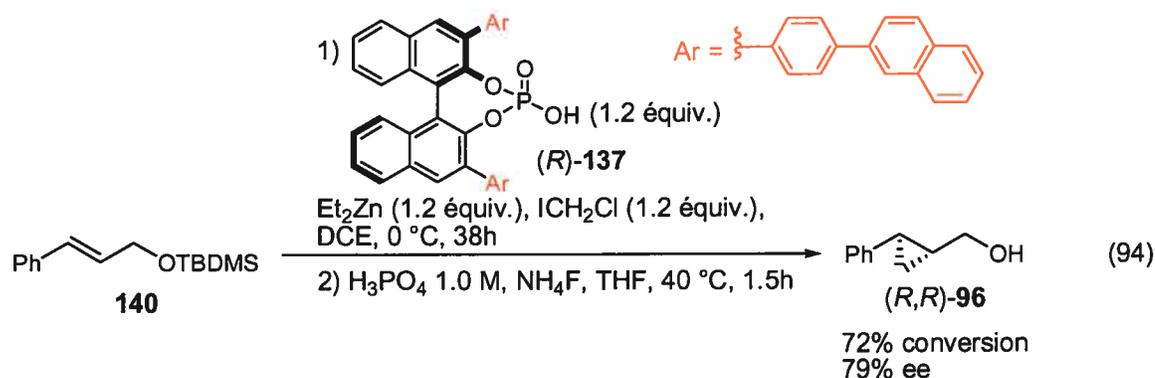


Entrée	Solvant	Conversion (%) ^a	<i>ee</i> (%) ^a
1	CH ₂ Cl ₂	86	65
2	DCE	>95	79
3	PhCl	>95	79
4	toluène	77	53

^a Déterminé par RMN ¹H avec un standard interne. ^b Déterminé par HPLC avec une phase stationnaire chirale.

Dans les trois premiers cas (entrées 1-3), le milieu réactionnel est homogène. Le toluène quant à lui mène à une baisse d'activité et de sélectivité (entrée 4). La conversion plus basse peut être attribuée au fait que le carbénoïde est moins soluble dans ce solvant et un milieu réactionnel hétérogène est par conséquent observé. Le DCE est plus facile à manipuler que le chlorobenzène puisqu'il est plus volatil, ce qui est avantageux lorsque les substrats sont eux-mêmes volatils, notamment dans le cas des alcènes non fonctionnalisés. Nous avons donc choisi d'utiliser le DCE comme solvant dans la poursuite de nos travaux.

Nous avons par la suite testé la possibilité de former un carbénoïde plus réactif en utilisant ICH_2Cl plutôt que CH_2I_2 (équation 94). L'énantiosélectivité observée reste la même (79% *ee*), alors que la conversion est considérablement diminuée (72%). Nous supposons que le carbénoïde chloré est en effet plus réactif, mais aussi moins stable que son équivalent iodé. La décomposition du réactif de zinc chloré est plus rapide que la cyclopropanation, ce qui mène à une conversion plus basse.

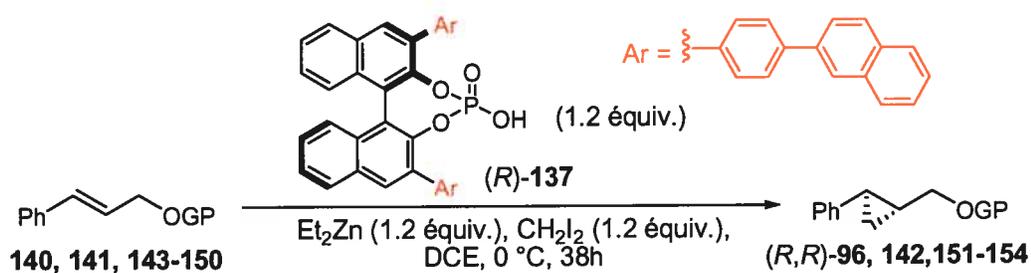


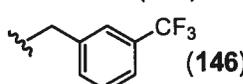
5.4. Étude de la généralité de la réaction de cyclopropanation énantiosélective

Suite aux travaux d'optimisation présentés à la section précédente, nous avons voulu explorer les limites de la réaction en ce qui a trait aux substrats. Pour ce faire, nous avons soumis divers éthers dérivés de l'alcool (*E*)-cinnamylique à la cyclopropanation avec

1.2 équivalents de réactif de zinc préformé à partir de l'acide phosphorique (*R*)-**137** dans le DCE à 0 °C pendant 38h (Tableau 22). Les éthers méthyliques, benzyliques et MOM mènent à des énantiosélectivités égales ou supérieures à 90% *ee* (entrées 1-3). L'éther MOM est un peu moins réactif et le cyclopropane correspondant est récupéré avec un rendement de 47% après dihydroxylation afin de séparer l'alcène résiduel du produit désiré.

Tableau 22. Cyclopropanation énantiosélective d'éthers allyliques



Entr\u00e9e	GP	Conversion (%) ^a	<i>ee</i> (%) ^b
1	Me (143)	>95 (73)	91
2	MOM (144)	75 (47)	90
3	Bn (141)	>95 (89)	90
4	PMB (145)	95 (78)	85
5	 (146)	>95 (62)	80
6	TBDMS (140)	>95 (80) ^c	79
7	TES (147)	>95 (79) ^c	87
8	TIPS (148)	56 ^c	79
9	ZnEt ^d (149)	>95 (80) ^e	39 ^f
10	ZnR* ^g (150)	>95 (63) ^e	39 ^f

^a D\u00e9termin\u00e9 par RMN ¹H avec un standard interne. Le rendement isol\u00e9 est indiqu\u00e9 entre parenth\u00e8ses.

^b D\u00e9termin\u00e9 par HPLC avec une phase stationnaire chirale. ^c L'alcool correspondant a \u00e9t\u00e9 r\u00e9cup\u00e9r\u00e9 apr\u00e8s d\u00e9protection (voir la partie exp\u00e9rimentale). ^d L'alkoxyde a \u00e9t\u00e9 pr\u00e9form\u00e9 par l'addition de Et₂Zn (1.0 \u00e9quiv.) sur l'alcool cinnamylique dans le DCE \u00e0 0 °C. ^e L'alcool correspondant a \u00e9t\u00e9 r\u00e9cup\u00e9r\u00e9 apr\u00e8s parach\u00e8vement en milieu aqueux acide. ^f L'\u00e9nantiom\u00e8re oppos\u00e9 (*S,S*) a \u00e9t\u00e9 obtenu majoritairement. ^g L'alkoxyde chiral a \u00e9t\u00e9 pr\u00e9form\u00e9 par l'addition de l'alcool cinnamylique sur un m\u00e9lange de (*R*)-**137** (1.0 \u00e9quiv.) et Et₂Zn (1.0 \u00e9quiv.) dans le DCE \u00e0 0 °C.

Les cyclopropanes des éthers benzyliques substitués (entrées 4-5) sont récupérés avec des rendements de 62 et 78%, mais avec des sélectivités plus basses, particulièrement dans le cas où le substituant de l'aromatique est un *m*-CF₃ (80% *ee*). La cyclopropanation de l'éther silylé TBDMS mène à un excès d'énantiomères de 79% dans un rendement de 80% (entrée 6). Ces résultats sont améliorés lorsque le groupement protecteur employé est un TES, dont l'excès d'énantiomères se rapproche de ceux des éthers benzyliques et méthyliques (87%, entrée 7). L'éther silylé TIPS, plus encombré, est beaucoup moins réactif (56% de conversion, entrée 8) et la sélectivité obtenue est similaire à celle de l'éther TBDMS (entrée 6).

Une diminution de sélectivité marquée est obtenue pour la cyclopropanation de l'alkoxyde de zinc préformé à partir de quantités équimolaires de l'alcool cinnamylique et de Et₂Zn (entrée 9). On note également une inversion de la chiralité par rapport aux alcools protégés. Ceci est significatif puisque, ainsi que présenté au chapitre 4, la majorité des systèmes énantiosélectifs efficaces de cyclopropanation de Simmons-Smith requièrent la formation d'un alkoxyde au cours de la réaction. La formation de l'alkoxyde chiral issu de la déprotonation de l'alcool (*E*)-cinnamylique avec 1.0 équivalent du carbénoïde de zinc préformé mène au même énantiomère avec une énantiosélectivité similaire (entrée 10). La cyclopropanation de l'alcool cinnamylique est peu reproductible et n'est pas présentée ici. Il est cependant pertinent de noter que les résultats obtenus dans ce dernier cas indiquent qu'il y a compétition entre la cyclopropanation et la déprotonation de l'alcool allylique par le carbénoïde. Le comportement du carbénoïde de zinc chiral est donc différent de celui formé à partir de l'acide phosphorique achiral **95**.

Divers autres éthers allyliques ont ensuite été soumis aux mêmes conditions réactionnelles (Tableau 23). De manière générale, le carbénoïde de zinc formé *in situ* est suffisamment réactif pour mener dans la plupart des cas à des conversions complètes.

Tableau 23. Cyclopropanation énantiosélective de divers alcènes 1,2-disubstitués

Ar =

Entrée	Substrat	Conversion (%) ^a	ee (%) ^b
1	155	>95 (85)	85
2	156	>95 (93) ^c	58
3	157	92 (61) ^c	62
4	158	85 (60) ^{c,d}	57
5	159	>95 (90)	34 ^e
6	160	>95 (88)	29 ^e
7	161	>95 (90)	44 ^e
8	162	>95 (87) ^c	79
9	163	>95 (86) ^c	51
10	164	>95 (85)	93
11	165	39	50

^a Déterminé par RMN ¹H avec un standard interne. Le rendement isolé est indiqué entre parenthèses.

^b Déterminé par HPLC ou GC chiral (voir la partie expérimentale). ^c L'alcool correspondant a été récupéré après déprotection: H₃PO₄ 1.0 M, NH₄F, 40 °C, 1.5h. ^d L'éther allylique a réagi avec une chimiosélectivité de >9 : 1. ^e L'énantiomère opposé a été obtenu.

Une diminution d'énantiosélectivité est obtenue pour la réaction d'alcènes substitués avec des cycles aromatiques autres qu'un phényle (entrées 1-3). Ceci laisse supposer que des interactions π - π sont impliquées dans l'état de transition. La cyclopropanation du diène **158** est chimiosélective à $>9 : 1$ en faveur de la double liaison de l'éther silylé allylique (entrée 4). Dans ce dernier cas, l'augmentation de la quantité de réactif de zinc à 1.5 équivalents n'amène pas une hausse significative de la conversion et la chimiosélectivité reste la même. Les éthers benzyliques allyliques *Z* (entrées 5 et 7) ou substitués par un groupement alkyle plutôt qu'aryle (entrée 6) mènent à une inversion de sélectivité de même qu'à des excès d'énantiomères inférieurs à 50%. Le cyclopropane du diéther allylique *Z* **162** est obtenu avec un bon rendement et 79% *ee* (entrée 8), ce qui rejoint le degré de sélectivité obtenu pour l'éther de TBDMS de l'alcool (*E*)-cinnamylique (entrée 6 du Tableau 22). L'importance de la présence d'un groupement aromatique sur la double liaison réactive pour le contrôle de la sélectivité est encore démontrée par la cyclopropanation du substrat **163** (entrée 9) qui est l'analogue cyclohexyle de l'éther de TES **147** (entrée 7 du Tableau 22). L'énantiosélectivité considérablement plus basse (51% vs 87% *ee*) mais de même sens indique que des facteurs électroniques plutôt que stériques sont prédominants dans l'énantiodiscrimination à l'état de transition.

Finalement, la cyclopropanation de l'éther benzylique homoallylique **164** mène à un excès d'énantiomères de 93% dans un bon rendement (entrée 10). Ceci constitue la meilleure énantiosélectivité rapportée pour un substrat homoallylique dont la cyclopropanation est effectuée avec un carbénoïde de zinc.^{148,177} Les alcools bishomoallyliques sont connus pour être moins réactifs en cyclopropanation que leurs pendants homoallyliques. Il n'est donc pas surprenant que le substrat **165** mène à une conversion faible (entrée 11). L'énantiosélectivité est également plus basse, indiquant que la distance entre l'éther et la double liaison est importante pour le contrôle de stéréosélectivité.

Les conditions de réaction ont été testées pour la cyclopropanation d'alcènes non fonctionnalisés, ce qui constituait un de nos objectifs de départ pour ce projet de recherche. Alors que le diphénylphosphate d'iodométhylzinc développé par Cyril Poulard menait à des conversions de 62% et 95% (Tableau 17, section 5.1), le carbénoïde dérivé de (*R*)-137 semble être moins réactif vis-à-vis de substrats sans groupe basique proximal (Schéma 39). La cyclopropanation de l'indène (177) ne se fait qu'avec une conversion basse (42%) et un excès d'énantiomères faible (9%). L'alcène trisubstitué 179 quant à lui n'est que très peu réactif et seules des traces du produit désiré sont détectées par RMN ^1H , la balance étant du produit de départ intouché. Quelques essais de réaction avec ajout d'une quantité catalytique d'un acide de Lewis (Et_2AlCl , TiCl_4) ont été effectués sans obtenir de résultat convaincant.

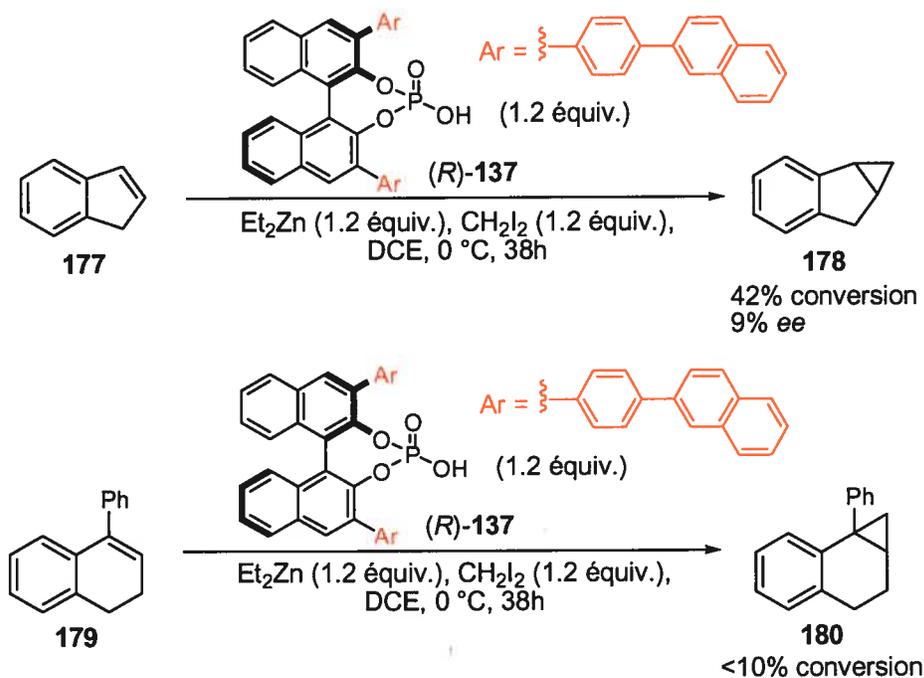
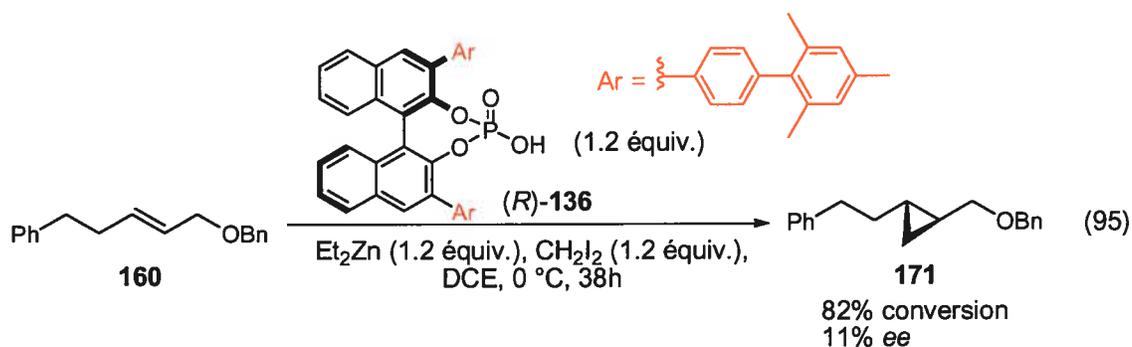


Schéma 39. Cyclopropanation énantiosélective d'alcènes non fonctionnalisés

La méthodologie n'est donc pas générale et se trouve limitée à la cyclopropanation d'éthers allyliques et homoallyliques. Comme aucune des méthodes énantiosélectives de

réaction de Simmons-Smith rapportées jusqu'à présent ne sont efficaces avec cette classe de substrats (voir le Chapitre 4), il s'agit d'un ajout notable aux outils déjà disponibles pour la cyclopropanation asymétrique d'oléfines.

Nous avons voulu vérifier si la cyclopropanation avec un acide phosphorique chiral qui a donné un moins bon résultat avec un alcène substitué par un aromatique (**140**, Tableau 19) pourrait mener à une meilleure énantiosélectivité pour la réaction d'un éther allylique substitué avec un groupement alkyle. Nous avons donc soumis le substrat **160** à la cyclopropanation avec le ligand (*R*)-**136** (équation 95). Une conversion de 82% a été obtenue, mais l'énantiosélectivité observée, soit 11% *ee*, est encore plus basse que les 30% *ee* obtenus avec le substrat **140**.



Nous avons ensuite voulu déterminer si il était possible d'améliorer les énantiosélectivités obtenues pour la cyclopropanation de certains substrats en utilisant un acide phosphorique chiral différent de (*R*)-**137**. Les éthers allyliques *Z* **159** et **161**, qui ont été cyclopropanés avec des énantiosélectivités inférieures à 45% (Tableau 23), ont été soumis à la réaction avec le carbénoïde de zinc dérivé du ligand (*R*)-**134** (Schéma 40). Les conversions sont diminuées par rapport à celles obtenues précédemment tout en restant supérieures à 85%. Une amélioration notable de l'énantiosélectivité est observée dans les deux cas, soit de 34% à 56% *ee* pour le cyclopropane **170** et de 44% à 67% *ee* pour **172**. Une optimisation de la structure de l'acide phosphorique chiral utilisé est donc recommandée afin d'obtenir une énantiosélectivité maximale avec un substrat donné.

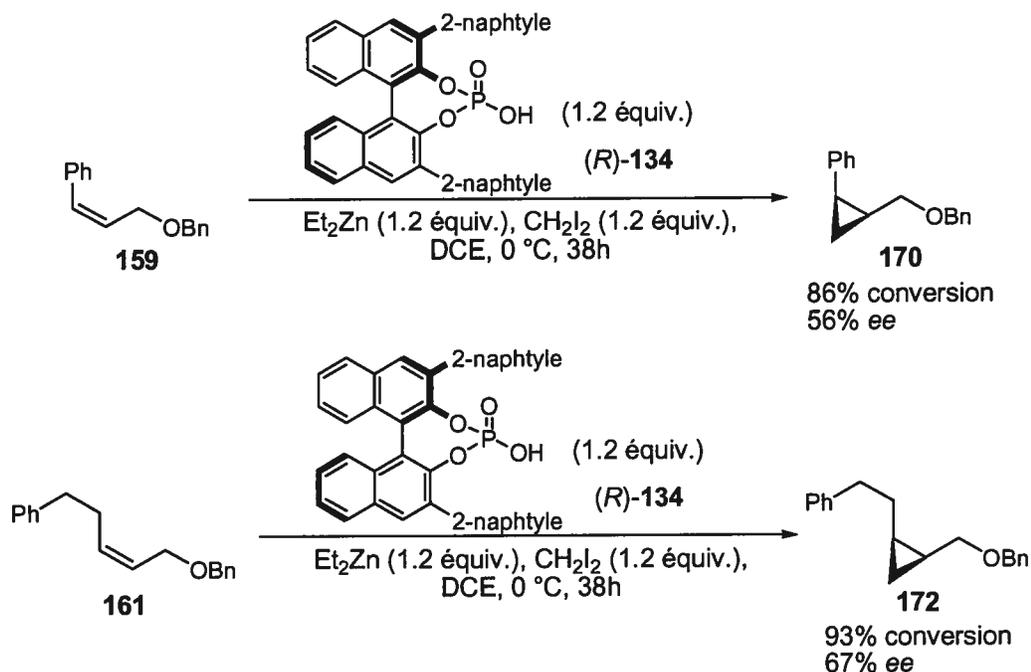
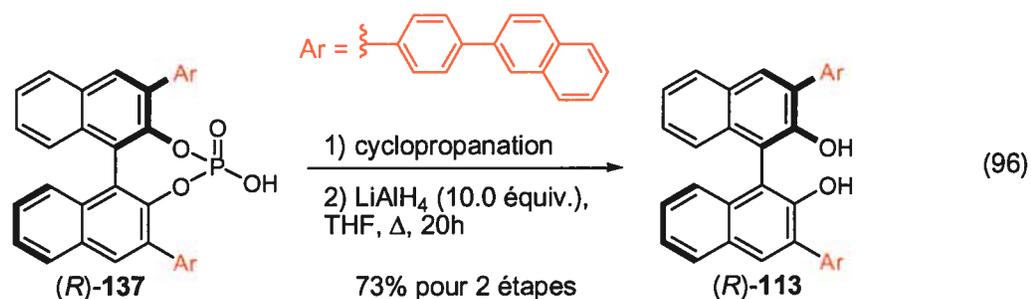
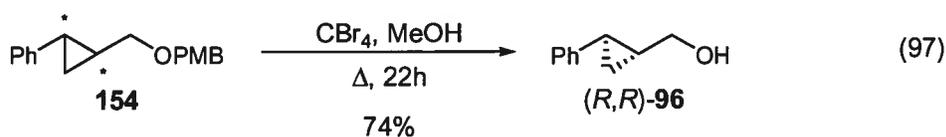


Schéma 40. Cyclopropanation énantiosélective d'éthers allyliques Z

Comme la méthode demande l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de l'acide phosphorique, nous avons développé un protocole de recyclage de la source de chiralité. Le processus est représenté pour l'acide phosphorique **(R)-137** (équation 96). Après la cyclopropanation, l'acide phosphorique chiral est récupéré par chromatographie sur silice sous la forme d'un mélange d'espèces de phosphore (RMN ^{31}P), probablement dû à la décomposition partielle des différentes espèces de zinc formées dans le milieu réactionnel. Ce mélange est ensuite chauffé à reflux avec un large excès de LiAlH_4 afin de cliver les liens P-O. Le 2,2'-binaphtol disubstitué est obtenu sans perte notable d'énantiopureté et peut être utilisé pour former de nouveau l'acide phosphorique pur selon les conditions rapportées à la section 5.2. Cette méthode s'applique à tous les acides phosphoriques qui supportent les conditions de réduction avec LiAlH_4 utilisées, ce qui exclut **(S)-131** et **(S)-138**.



La stéréochimie absolue a été déterminée dans presque tous les cas de manière individuelle. Les produits de la cyclopropanation des éthers silylés allyliques ont été analysés sous la forme des cyclopropylméthanol correspondants, qui sont rapportés dans la littérature. Une comparaison des pouvoirs rotatoires a alors permis de déterminer la stéréochimie absolue. L'éther MOM **152** a été déprotégé en milieu acide (H_3PO_4 1.0 M, 40 °C) pour obtenir le cyclopropylméthanol **96** auquel a été assigné la stéréochimie (*R,R*) après comparaison des chromatogrammes de HPLC chiral. L'éther de PMB **154** a aussi été déprotégé dans des conditions douces (voir la partie expérimentale) pour obtenir l'alcool connu **96**¹⁴⁸ qui, après la comparaison de leurs rotations optiques respectives, a été assigné comme étant l'énantiomère (*R,R*) (équation 97).



La stéréochimie absolue des éthers méthyliques et benzyliques **151** et **142** a été déterminée par comparaison des pouvoirs rotatoires des éthers formés à partir du cyclopropylméthanol énantiomériquement enrichi de stéréochimie connue (*R,R*)-**96** (Schéma 41). Dans les deux cas, les signes des pouvoirs rotatoires sont identiques avec ceux des cyclopropanes obtenus dans les conditions développées (Tableau 22).

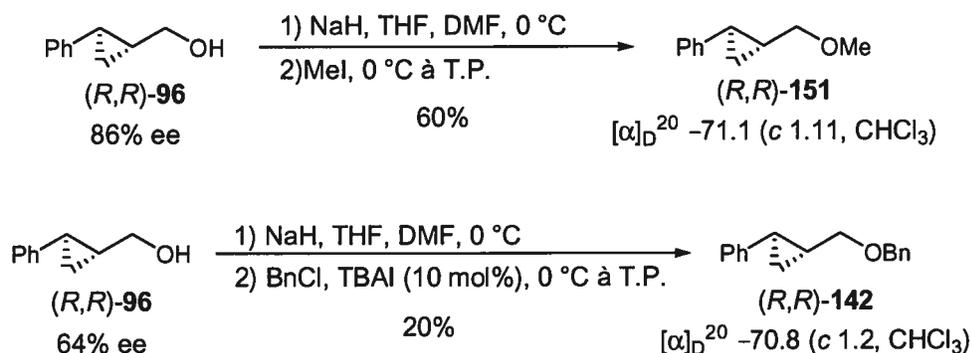


Schéma 41. Détermination de la stéréochimie absolue des éthers **151** et **142**

La stéréochimie absolue des autres éthers benzyliques a été déterminée par comparaison des pouvoirs rotatoires des éthers énanti enrichis de stéréochimie absolue connue. Ceux-ci ont été préparés selon la séquence réactionnelle présentée au Tableau 24. Ainsi, les alcools allyliques, homoallyliques et bishomoallyliques ont été soumis aux conditions de cyclopropanation énantiosélective de Charette-Juteau avec le ligand chiral (*R,R*)-**17**,^{148,170} puis les cyclopropanes correspondants ont été convertis en éthers benzyliques dans des conditions standard.

La stéréochimie absolue des composés **154** et **166**, issus de la cyclopropanation des éthers allyliques **146** et **155** respectivement, a été assignée comme étant (*R,R*) par comparaison des données spectrales et chromatographiques avec celles des autres éthers du 2-phénylcyclopropylméthanol (**96**).

Tableau 24. Détermination de la stéréochimie absolue d'éthers benzyliques de cyclopropylméthanol

1) Me_2NOC (1.2 équiv.)
 (R,R) -17

$\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2 \cdot \text{DME}$ (3.0 équiv.)
 CH_2Cl_2 , $-10\text{ }^\circ\text{C}$ à T.P.

2) NaH, THF, DMF, $0\text{ }^\circ\text{C}$;
 BnCl, TBAI (10 mol%), $0\text{ }^\circ\text{C}$ à T.P.

Entrée	Substrat	Rdt (%) ^a	$[\alpha]_D^{20}$ ^b	Énantiomère
1	181	81	+11.6 (c 1.08, CHCl_3)	(<i>R,S</i>)
2	182	77	+34.7 (c 1.0, CHCl_3)	(<i>S,S</i>)
3	183	54	-11.0 (c 1.0, CHCl_3)	(<i>S,R</i>)
4	184	63	+40.0 (c 1.06, CHCl_3)	(<i>S,R</i>)
5	185	39 ^c	+53.8 (c 1.06, CHCl_3)	(<i>S,S</i>)

^a Rendement isolé pour les deux étapes. ^b Concentration et solvant entre parenthèses. ^c Rendement pour 3 étapes incluant une dihydroxylation (voir partie expérimentale) puisque la cyclopropanation n'est pas complète (env. 66% conversion).

5.5. Développement d'une version catalytique de la réaction

Après avoir exploré la généralité de la réaction de cyclopropanation avec des carbénoïdes de zinc chiraux, nous avons voulu améliorer le système en développant une version catalytique de la réaction. En effet, un des inconvénients majeurs de la méthode est l'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'un acide phosphorique chiral qui est relativement coûteux et qui demande plusieurs étapes de synthèse. Un moyen permettant l'utilisation d'une quantité sous-stœchiométrique de la source de chiralité serait donc plus

économique. Pour ce faire, il faut pouvoir régénérer le carbénoïde de zinc chiral **186** après qu'il ait réagi une première fois (Schéma 42).

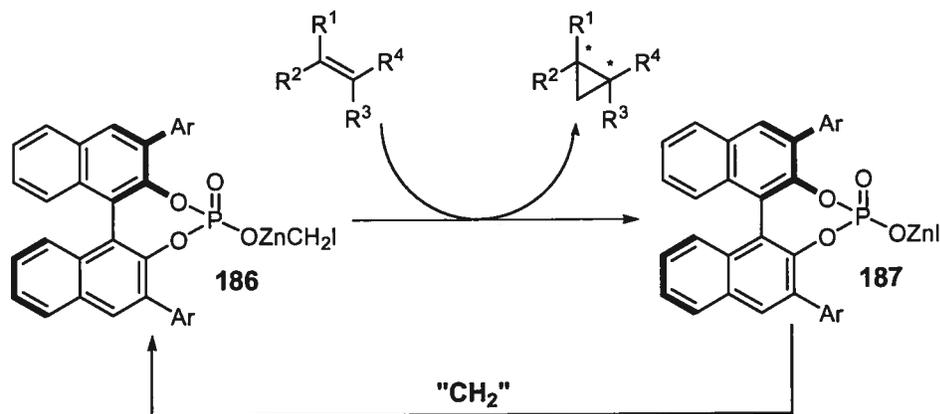


Schéma 42. Illustration de la régénération du carbénoïde de zinc chiral

Nous avons envisagé l'utilisation de deux sources possibles de l'unité méthylène permettant cette régénération. Tout d'abord, l'insertion de diazométhane (CH₂N₂) dans le lien Zn-I de **187** devrait pouvoir former de nouveau le carbénoïde de la manière introduite par Wittig (voir le Chapitre 1, section 1.4.1.).³⁷ La deuxième source possible est le carbénoïde de Wittig-Denmark Zn(CH₂I)₂ qui devrait avoir le même effet, mais cette fois via un équilibre de Schlenk qui favorise habituellement les espèces mixtes plus stables (Schéma 43). Comme Zn(CH₂I)₂ peut être formé à partir de Et₂Zn et CH₂I₂ qui sont déjà utilisés dans le protocole de la réaction, il nous a paru plus pratique d'utiliser ce dernier pour régénérer le carbénoïde chiral. Les problèmes liés à l'utilisation d'une substance dangereuse additionnelle, soit le CH₂N₂ qui est un gaz toxique et potentiellement explosif, sont donc évités.

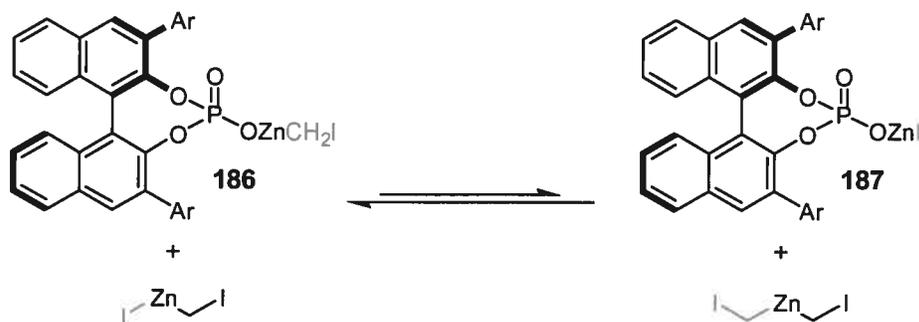
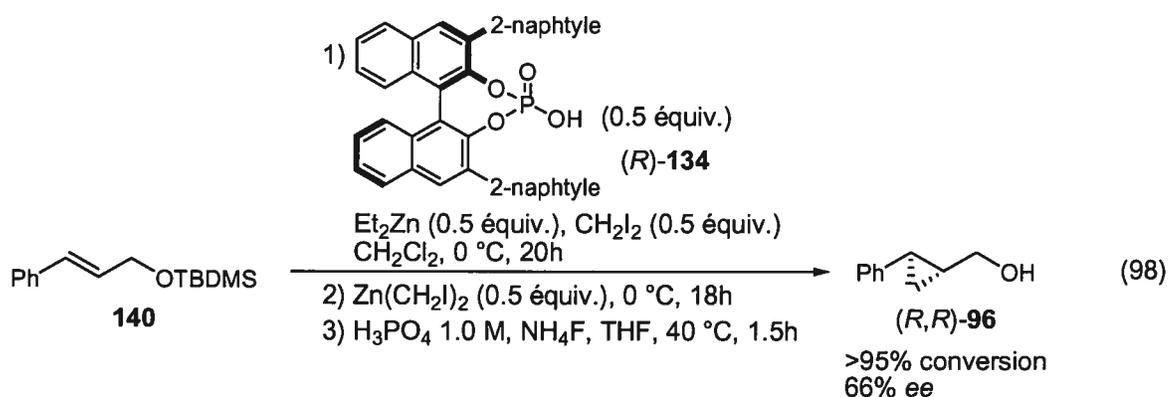
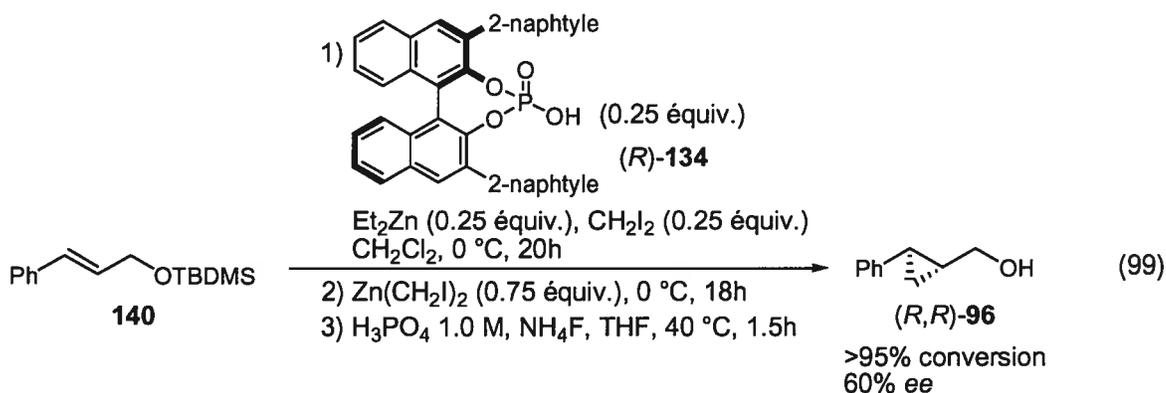


Schéma 43. Équilibre de Schlenk permettant de régénérer le carbénoïde de zinc chiral

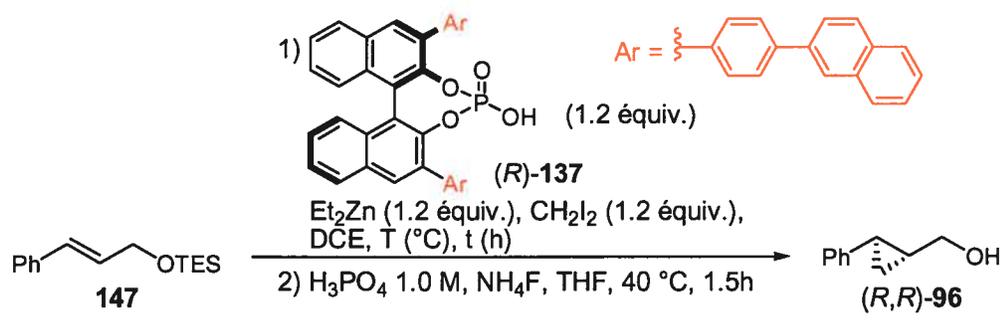
Quelques essais préliminaires ont permis d'obtenir des résultats encourageants (équations 98 et 99). La réaction de l'éther silylé **140** avec 0.5 équivalent du carbénoïde de zinc dérivé de l'acide phosphorique chiral (*R*)-**134** à 0 °C dans le CH₂Cl₂ suivi par l'addition de 0.5 équivalent de Zn(CH₂I)₂ (pour un total de 1.0 équivalent de carbénoïde chiral) a mené à une conversion complète en cyclopropane (équation 98). L'excès d'énantiomères de 66% est similaire à celui obtenu pour la réaction correspondante dans les conditions stœchiométriques (65% *ee*, Tableau 19, entrée 5). Une diminution de la quantité de réactif chiral à 0.25 équivalent mène également à une conversion complète, mais l'énantiosélectivité obtenue est légèrement diminuée (équation 99). Ceci indique qu'il y a une part significative d'une réaction secondaire: la cyclopropanation racémique avec le carbénoïde achiral Zn(CH₂I)₂.





Afin de minimiser la part de cyclopropanation racémique lors de la réaction sous-stœchiométrique, nous avons d'abord exploré la possibilité de diminuer la température du milieu réactionnel. De cette façon, la cyclopropanation serait peut-être plus lente que l'échange de ligands sur le zinc (équilibre de Schlenk), ce qui favoriserait la formation du carbénoïde de zinc chiral, donc la cyclopropanation énantiosélective. Les expériences de cyclopropanation stœchiométrique à basse température sont présentées au Tableau 25.

Tableau 25. Effet de la température sur la cyclopropanation énantiosélective



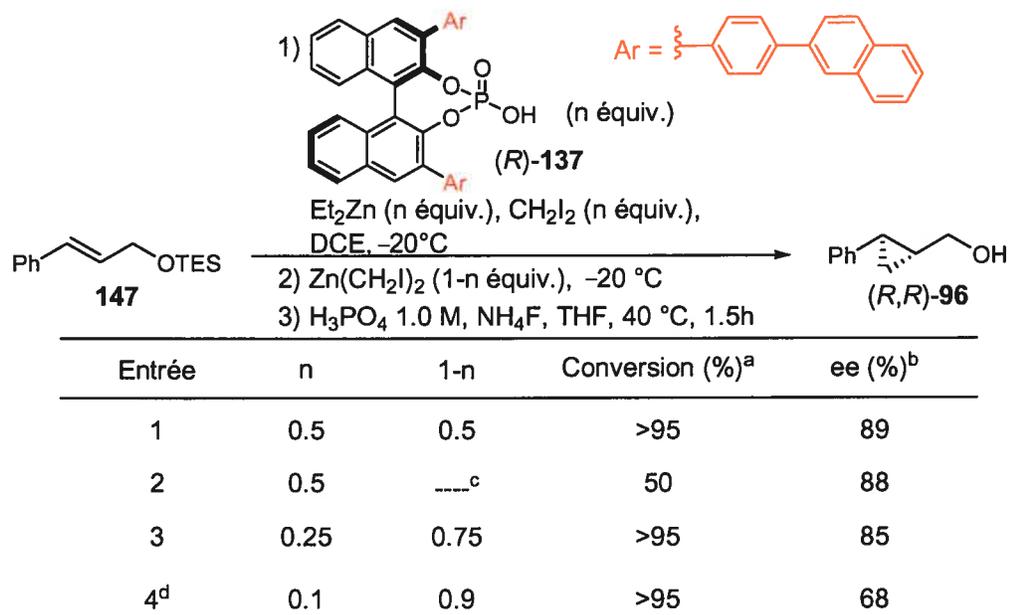
Entrée	T (°C)	t (h)	Conversion (%) ^a	ee (%) ^b
1	0	38	>95 (79)	87
2	-20	48	>95 (84)	91
3	-35	48	62	92

^a Déterminé par RMN ¹H avec un standard interne. Rendement isolé entre parenthèses.

^b Déterminé par HPLC avec une phase stationnaire chirale.

Un changement significatif dans l'énantiosélectivité est observé lorsque la température de la réaction passe de 0 °C à -20 °C (entrées 1-2). Ainsi, on note une amélioration de l'énantiosélectivité allant de 87% à 91% *ee*. La même réaction effectuée à -35 °C, soit juste au-dessus de la température à laquelle le milieu réactionnel devient solide, n'apporte pas d'amélioration significative dans la sélectivité alors qu'une baisse considérable de réactivité est observée. Nous avons par conséquent choisi de tester la réaction sous-stœchiométrique avec le carbénoïde chiral dérivé de l'acide phosphorique (*R*)-137 à -20 °C (Tableau 26).

Tableau 26. Cyclopropanation avec une quantité sous-stœchiométrique de source de chiralité



^a Déterminé par RMN ¹H avec un standard interne. ^b Déterminé par HPLC avec une phase stationnaire chirale. ^c Aucun Zn(CH₂I)₂ n'a été ajouté. ^d Le Zn(CH₂I)₂ a été ajouté immédiatement après l'addition du substrat au réactif chiral préformé.

La réaction utilisant 0.5 équivalent de réactif chiral mène à une énantiométrie comparable bien que légèrement inférieure à celle obtenue pour la réaction stœchiométrique (entrée 1). Puisque la conversion ainsi que l'énantiométrie sont

élevées, on peut conclure que l'échange de ligands a encore lieu à basse température. L'excès d'énantiomères quasi identique obtenu lorsque la réaction est parachevée avant l'addition du $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$ montre que la même espèce réactive est formée avant et après cet ajout (entrée 2). La réaction employant 0.25 équivalent de carbénoïde chiral est légèrement moins énantiosélective que celle à 0.5 équivalent, mais reste dans une limite raisonnable (entrée 3). Par contre, lorsque la quantité de carbénoïde chiral de départ est diminuée à 10 mol%, l'énantiosélectivité est de beaucoup diminuée (entrée 4). Dans ce dernier cas, le $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$ a été ajouté dès le début de la réaction. L'excès d'énantiomères plus bas (68%) indique qu'il y a une forte proportion de la réaction racémique avec un des deux carbénoïdes achiraux qui se produit. On peut également en déduire que la réaction n'est pas catalysée par le carbénoïde chiral, mais qu'il s'agit très probablement d'une réaction au cours de laquelle le réactif menant à la cyclopropanation énantiosélective est renouvelé.

Comme l'énantiosélectivité diminue fortement lorsque la quantité de réactif chiral de départ est réduite à 10 mol%, nous avons envisagé l'emploi d'un additif qui agirait comme base de Lewis.¹⁸⁴ Cette base de Lewis irait complexer à la fois $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$ et IZnCH_2I , soit les deux carbénoïdes présents dans le milieu réactionnel pouvant mener à la réaction secondaire racémique. Ceci devrait diminuer leur caractère électrophile, donc les rendre moins réactifs vis-à-vis la cyclopropanation, tout en permettant et peut-être même en augmentant la vitesse de l'échange de ligands. De plus, l'additif doit le moins possible aller complexer le carbénoïde chiral pour éviter de diminuer la vitesse de la réaction énantiosélective. Nous avons donc testé divers agents complexants dans la réaction de l'éther silylé allylique **147** avec 1.0 équivalent de $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$ dans le DCE à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ (Tableau 27) afin de vérifier leur efficacité à inhiber la cyclopropanation. Nous supposons qu'un additif qui ralentit de façon efficace la cyclopropanation avec $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$ doit avoir le même effet pour la réaction avec IZnCH_2I . Ainsi que prévu, la réaction sans additif mène à une conversion totale du cyclopropane **188** (entrée 1). Le *t*-BuOMe et le diméthylxalate sont des additifs insuffisamment complexants pour nos besoins puisque les deux permettent à la cyclopropanation de se produire de manière complète (entrées 2-3). Le méthoxyacétate

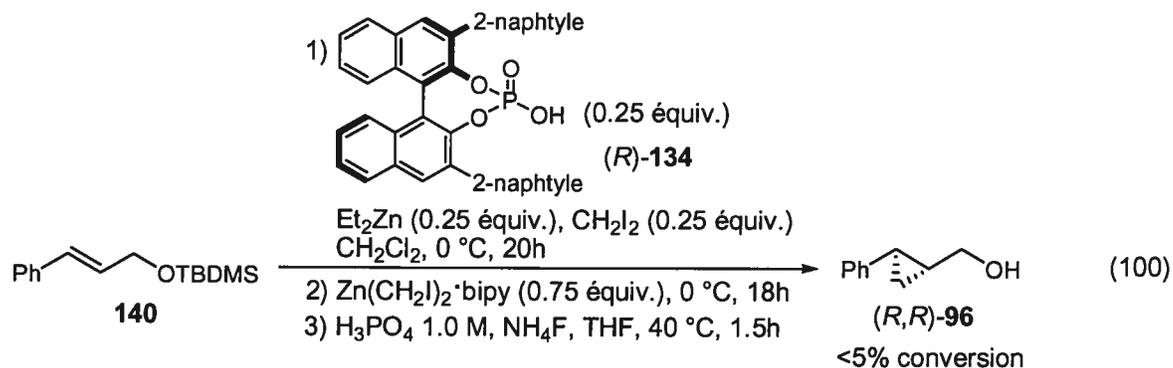
d'éthyle (EMA) utilisé par Shi,¹⁸⁴ la 2,2'-bipyridine (**189**), le 1,2-diméthoxyéthane (DME) et le 1,2-diéthoxyéthane (DEE) sont tous des additifs qui empêchent efficacement la cyclopropanation de se produire (entrées 4-7). Deux analogues du DME (**190** et **191**) qui apportent moins de flexibilité entre les groupements méthoxyles complexants et sont plus volumineux ont également été testés. Toutefois, aucun des deux n'a donné de résultat satisfaisant (entrées 8 et 9).

Tableau 27. Effet de différents additifs sur la cyclopropanation avec $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$

Entrée	Additif	Conversion (%) ^a
1	aucun	>95
2	<i>t</i> -BuOMe	>95
3	(CO ₂ Me) ₂	>95
4	EMA	<5
5		<5
6	DME	<5
7	DEE	<5
8		>95
9		95

^a Déterminé par RMN ¹H avec un standard interne.

Un essai préliminaire a démontré que la 2,2'-bipyridine **189** (bipy) est trop complexante et empêche complètement la cyclopropanation de se produire lorsque 0.25 équivalent du carbénoïde chiral dérivé de l'acide phosphorique (*R*)-**134** est utilisé à 0 °C dans le CH₂Cl₂ (équation 100).



Nous avons alors testé les trois autres additifs efficaces du Tableau 28, soit le EMA, le DME et le DEE, dans la cyclopropanation de l'éther silylé 147 avec 10 mol% du réactif chiral dérivé de l'acide phosphorique (*R*)-137 dans le DCE à -20 °C (Tableau 29).

Tableau 28. Effet de différents additifs sur la cyclopropanation catalytique

1) (10 mol%)
(*R*)-137

Ar =

Et₂Zn (10 mol%), CH₂I₂ (10 mol%),
DCE, -20 °C, 5h

2) Zn(CH₂I)₂ (0.9 équiv.), additif, -20 °C, 42h
3) H₃PO₄ 1.0 M, NH₄F, THF, 40 °C, 1.5h

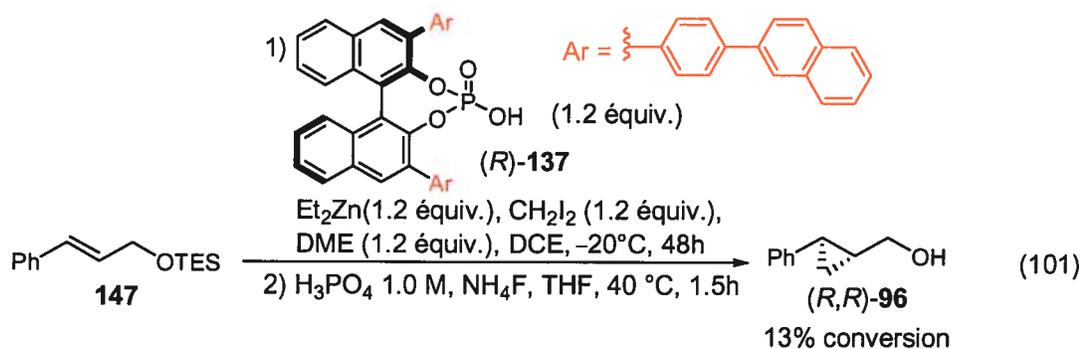
Ph-CH=CH-CH₂-OTES (147) → Ph-CH₂-CH₂-CH₂-OH (*R,R*)-96

Entrée	Additif	Zn(CH ₂ I) ₂ : additif ^a	Conversion (%) ^b	ee (%) ^c
1	EMA	1 : 1	68	87
2	EMA	1 : 0.5	>95	86
3	DME	1 : 1	56	87
4	DME	1 : 0.5	>95	86
5	DEE	1 : 1	25	n.d.
6	DEE	1 : 0.5	>95	86

^a Le mélange Zn(CH₂I)₂/additif est ajouté en deux portions égales à 21h d'intervalle. ^b Déterminé par RMN ¹H avec un standard interne. ^c Déterminé par HPLC avec une phase stationnaire chirale.

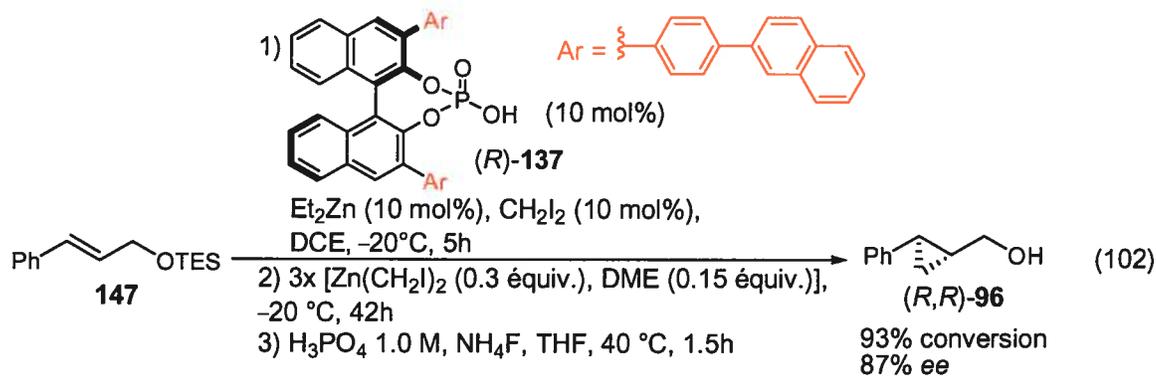
Lorsque le $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$ et l'additif sont utilisés dans des proportions de 1 : 1, les conversions en cyclopropane sont faibles, particulièrement dans le cas du DEE qui est plus basique (entrées 1, 3 et 5). Il y a donc de l'additif qui complexe le carbénoïde chiral, ce qui ralentit la cyclopropanation énantiosélective. Les énantiosélectivités pour le EMA et le DME sont identiques, soit 87% *ee*, ce qui est un peu plus bas que le 91% *ee* obtenu pour la réaction stœchiométrique (Tableau 25). La diminution de la quantité d'additif de manière à ce que le rapport $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$: additif soit de 1 : 0.5 mène dans les trois cas à des conversions totales (entrées 2, 4 et 6). L'excès d'énantiomères alors obtenu est le même pour les trois additifs utilisés, soit 86%. Comme les trois agents complexants semblent avoir un effet similaire sur la réaction, nous avons décidé d'utiliser le DME puisqu'il est moins coûteux et il est facile à manipuler ainsi qu'à séparer du cyclopropane désiré.

Afin de confirmer l'hypothèse selon laquelle le DME ralentit la cyclopropanation avec le carbénoïde chiral et de vérifier quelle est l'importance de ce ralentissement, nous avons ajouté 1.2 équivalents de DME à la réaction stœchiométrique avec (*R*)-137 à -20°C (équation 101). Une conversion faible de 13% a été obtenue, ce qui indique qu'en effet, le DME peut interagir avec le carbénoïde chiral comme avec les deux carbénoïdes achiraux.

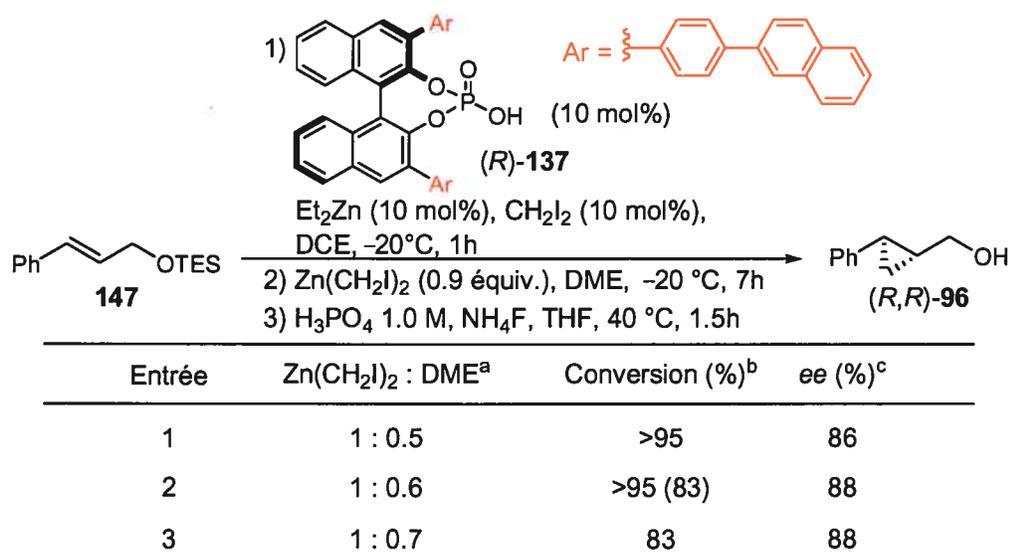


Pour obtenir une énantiosélectivité comparable dans la réaction catalytique par rapport à la réaction stœchiométrique, il faut diminuer la proportion de réaction secondaire racémique. Nous avons tout d'abord pensé à ajouter le mélange $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2/\text{DME}$ en trois

portions égales (à intervalles de 14 h) plutôt qu'en deux (équation 102). Ceci fait en sorte qu'il y a moins de $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$ par rapport à la source de chiralité, donc moins de chances qu'il y ait de la cyclopropanation racémique. L'énantiosélectivité obtenue est de 87% *ee*, ce qui est similaire au résultat obtenu lorsque l'addition du mélange de $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2/\text{DME}$ se fait en deux portions. Comme le protocole s'en trouve plus compliqué, nous avons décidé de passer à une autre stratégie.



Toujours dans le but de minimiser la proportion de réaction secondaire racémique, nous avons décidé d'optimiser la quantité de DME ajoutée au milieu réactionnel. Une étude sur la conversion et l'excès d'énantiomères en fonction du temps qui sera présentée à la section suivante nous a permis de constater que la réaction stœchiométrique de l'éther silylé allylique **147** à -20°C est complète après seulement 6.5 h. Nous avons donc ajusté le temps de la réaction catalytique en conséquence de façon à ce que le IZnCH_2I formé après l'échange de ligands ait le moins de temps possible pour réagir comme agent cyclopropanant entre les deux additions de $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$. Ainsi, seulement 2.5 h séparent les deux additions du mélange $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2/\text{DME}$. Les résultats sont présentés au Tableau 29.

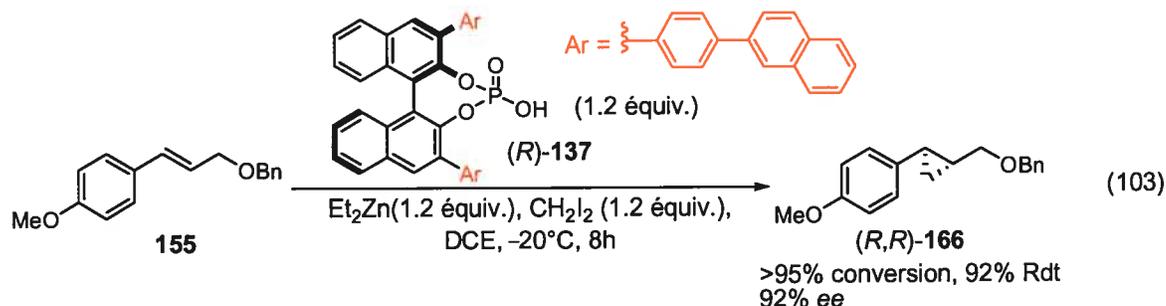
Tableau 29. Effet de la quantité de DME sur la cyclopropanation catalytique

^a Le mélange Zn(CH₂I)₂/DME est ajouté en deux portions égales à 2.5h d'intervalle. ^b Déterminé par RMN ¹H avec un standard interne. Rendement isolé entre parenthèses. ^c Déterminé par HPLC avec une phase stationnaire chirale.

L'augmentation de la quantité de DME pour atteindre un rapport Zn(CH₂I)₂ : DME de 1 : 0.6 mène à une conversion totale et un rendement isolé du cyclopropylméthanol (*R,R*)-96 de 83% (entrée 2). L'excès d'énantiomères est de 88%, ce qui est légèrement mais significativement plus élevé que dans les conditions précédentes (86% *ee*, entrée 1). En ajoutant encore un peu plus de DME, on obtient la même énantiosélectivité, mais la conversion est considérablement diminuée (entrée 3). Il y a alors probablement une quantité suffisante de DME pour qu'il aille se lier au carbénoïde chiral, ce qui ralentit la réaction. Les conditions idéales de cyclopropanation utilisant une quantité catalytique de l'acide phosphorique chiral (*R*)-137 sont donc celles décrites à l'entrée 2.

Nous avons ensuite voulu appliquer les mêmes conditions à un autre éther allylique. Nous avons choisi le substrat 155 puisque sa cyclopropanation à -20 °C avec (*R*)-137 ne prend que 8 h (équation 103), ce qui se rapproche de la réactivité de l'éther silylé allylique 147. Une énantiosélectivité de 92% *ee* est obtenue, ce qui constitue une augmentation

considérable comparativement au 85% *ee* obtenu lorsque la cyclopropanation est effectuée à 0 °C (Tableau 23, entrée 1).

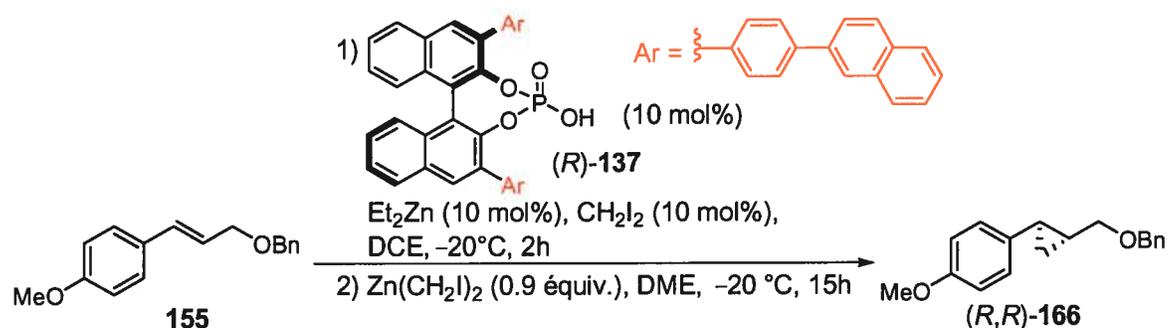


Toutefois, la cyclopropanation catalytique de l'ether benzylique allylique **155** dans les conditions optimis\u00e9es pr\u00e9c\u00e9demment n'a men\u00e9 qu' \u00e0 une \u00e9nantios\u00e9lectivit\u00e9 modeste, soit 32% *ee*. Cet alc\u00e8ne aromatique substitu\u00e9 par un groupement *p*-m\u00e9thoxy est plus r\u00e9actif en cyclopropanation parce que la double liaison est plus riche en \u00e9lectrons, donc elle est plus nucl\u00e9ophile (voir le Tableau 11, chapitre 2). Le substrat **155** r\u00e9agit probablement plus vite avec $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$ et/ou IZnCH_2I que ne le faisait l'ether silyl\u00e9 allylique **147**, ce qui expliquerait la diff\u00e9rence dans les s\u00e9lectivit\u00e9s (32% vs 88% *ee*). Pour r\u00e9soudre ce probl\u00e8me, il est n\u00e9cessaire d'ajouter du DME afin de minimiser le plus possible la proportion de r\u00e9action secondaire rac\u00e9mique. La quantit\u00e9 de DME ajout\u00e9e a donc \u00e9t\u00e9 optimis\u00e9e (Tableau 30).

Alors que sans agent complexant, l'\u00e9nantios\u00e9lectivit\u00e9 est tr\u00e8s faible (entr\u00e9e 1), l'ajout d'une quantit\u00e9 \u00e9quimolaire de DME au carb\u00e9no\u00efde $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$ m\u00e8ne \u00e0 une hausse significative de l'exc\u00e8s d'\u00e9nantiom\u00e8res (82%) avec une bonne conversion de 93% (entr\u00e9e 3). En augmentant le rapport $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$: DME \u00e0 1 : 1.5, on augmente l\u00e9g\u00e8rement l'\u00e9nantios\u00e9lectivit\u00e9 (84% *ee*), mais la conversion diminue de beaucoup (73%, entr\u00e9e 5). Un juste \u00e9quilibre entre la conversion et l'\u00e9nantios\u00e9lectivit\u00e9 est atteint lorsque le $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$ et le DME sont ajout\u00e9s dans une proportion de 1 : 1.2 (entr\u00e9e 4). L'exc\u00e8s d'\u00e9nantiom\u00e8res est alors plus bas que celui obtenu dans la r\u00e9action st\u00e9chiom\u00e9trique \u00e0 la m\u00eame temp\u00e9rature

(84% vs 92%), mais il reste acceptable. Il est d'ailleurs très près de celui obtenu lors de la réaction stœchiométrique effectuée à 0 °C (85% *ee*, Tableau 23, entrée 1).

Tableau 30. Optimisation de la quantité de DME pour la cyclopropanation catalytique de l'éther allylique **155**



Entrée	Zn(CH ₂ I) ₂ : DME ^a	Conversion (%) ^b	ee (%) ^c
1	aucun DME	>95	7
2	1 : 0.6	>95	32
3	1 : 1	93	82
4	1 : 1.2	80 (68)	84
5	1 : 1.5	73	84

^a Le mélange Zn(CH₂I)₂/DME est ajouté en deux portions égales à 5h d'intervalle. ^b Déterminé par RMN ¹H avec un standard interne. Rendement isolé entre parenthèses. ^c Déterminé par HPLC avec une phase stationnaire chirale.

Le cycle catalytique proposé pour cette transformation est représenté au Schéma 44. Le carbénoïde chiral **186** réagit avec un alcène pour former un cyclopropane énantiométrique, puis ce carbénoïde chiral est renouvelé par échange de ligands entre le zincique **187** et le Zn(CH₂I)₂ qui est en partie complexé au DME (voie A). Un complexe IZnCH₂I•DME ainsi qu'une partie de IZnCH₂I non complexé sont alors obtenus. D'autre part, la partie de Zn(CH₂I)₂ qui n'est pas complexé au DME peut réagir comme agent cyclopropanant pour former un cyclopropane de façon racémique (voie B). Il en est de même pour le IZnCH₂I. Le DME peut également être coordonné au zinc du carbénoïde chiral ou de son sous-produit

de cyclopropanation **187**, mais cette possibilité n'a pas été illustrée pour des fins de simplification.

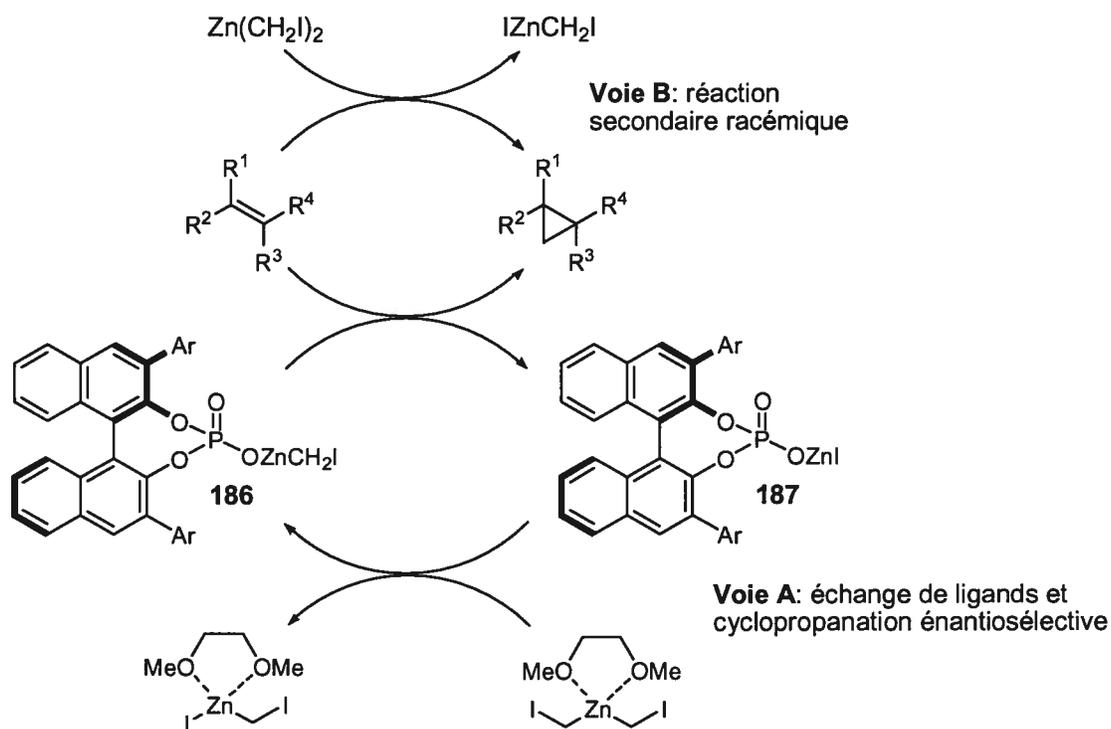


Schéma 44. Cycle catalytique proposé pour la cyclopropanation catalytique énantiosélective avec un acide phosphorique chiral

5.6. Études mécanistiques

5.6.1. Nature du réactif de cyclopropanation

Lors de la formation du carbénoïde de zinc à partir d'un acide phosphorique chiral, nous supposons qu'après l'addition séquentielle de Et_2Zn puis de CH_2I_2 , un réactif de zinc mixte **186** est formé (Schéma 45). Toutefois, il est possible que cette espèce soit en équilibre avec le diphosphate de zinc chiral **192** et le $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$. Le transfert de chiralité lors de la cyclopropanation pourrait alors provenir soit de la réaction avec le carbénoïde

chiral **186**, soit de la chélation de l'acide de Lewis chiral **192** sur le réactif de cyclopropanation achiral de Wittig-Denmark.

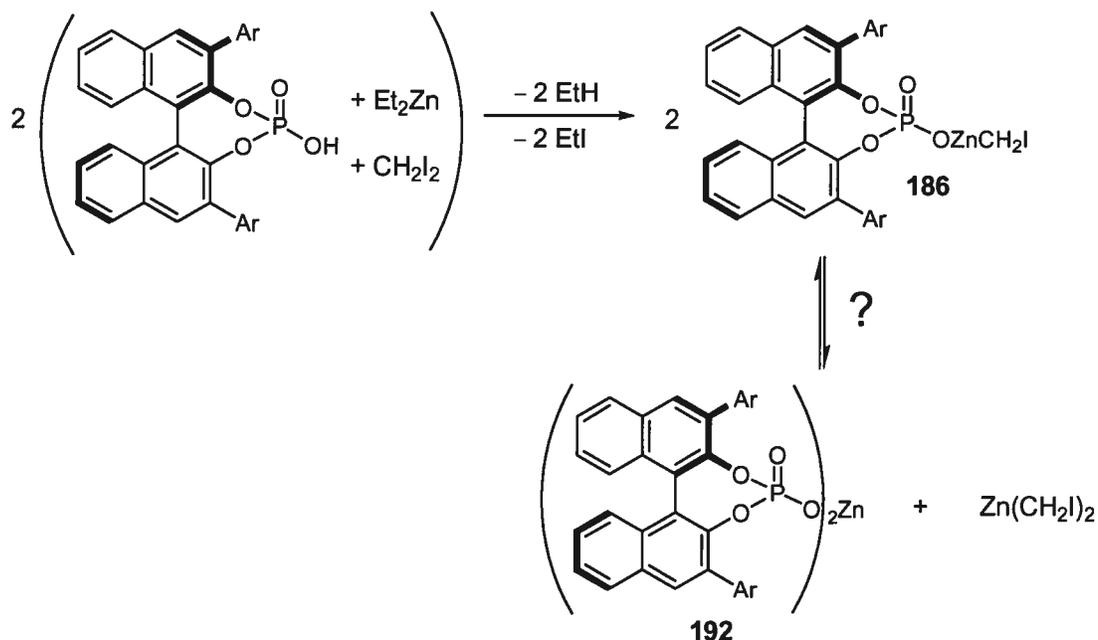


Schéma 45. Équilibre de Schlenk possible lors de la formation du carbénoïde de zinc chiral

Afin de vérifier si cet équilibre de Schlenk se produit en solution, deux protocoles de cyclopropanation ont été comparés (Schéma 46). Le premier consiste en la formation du carbénoïde chiral selon la séquence habituelle : le Et_2Zn est ajouté à l'acide phosphorique chiral suivi du CH_2I_2 , puis du substrat oléfinique. Le deuxième protocole implique la préformation du diphosphate de zinc chiral **193** qui est ajouté au $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$ avant l'ajout de l'alcène. Comme les deux réactions ont donné des résultats comparables, autant du point de vue de la conversion que de l'énantiosélectivité, on peut conclure que la même espèce est réactive dans les deux cas. L'équilibre de Schlenk postulé a donc bel et bien lieu.

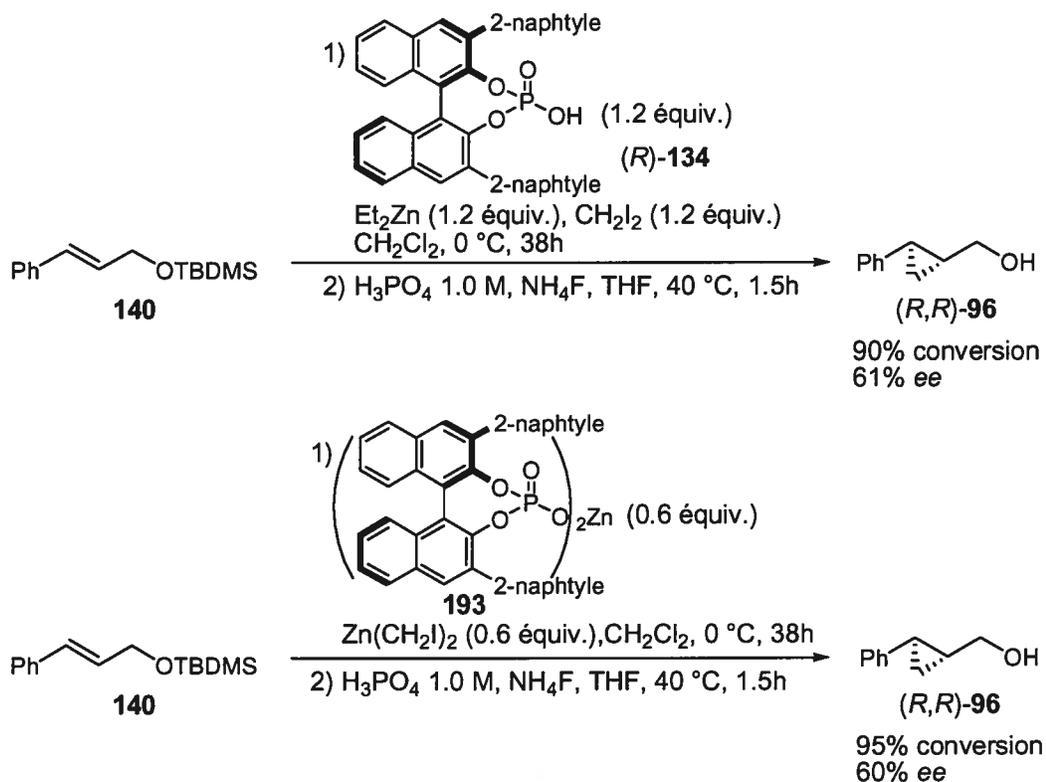
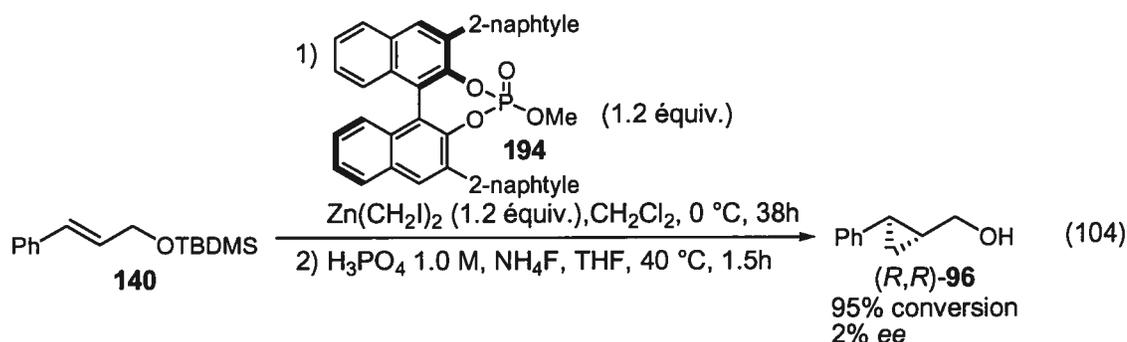


Schéma 46. Comparaison de deux protocoles pour vérifier l'existence d'un équilibre de Schlenk

Ces expériences confirment l'existence d'un équilibre de Schlenk entre le carbénoïde chiral mixte et les deux espèces portant des ligands identiques. Elles ne permettent toutefois pas de déterminer quelle est l'espèce à l'origine de la stéréosélectivité observée. Dans ce but, nous avons pensé comparer à notre système le résultat obtenu avec un autre complexe chiral de Zn(CH₂I)₂. Nous avons donc synthétisé l'ester de phosphate **194** qui a été ajouté à une quantité équimolaire de Zn(CH₂I)₂ (équation 104). Comme l'ester est une base de Lewis, le carbénoïde achiral peut s'y complexer avant la cyclopropanation du substrat. Si l'agent de cyclopropanation chiral effectif dans les conditions normales de la réaction est le complexe formé du diphosphate **193** et du Zn(CH₂I)₂, la réaction en présence de **194** devrait mener à un mélange scalémique de cyclopropanes.

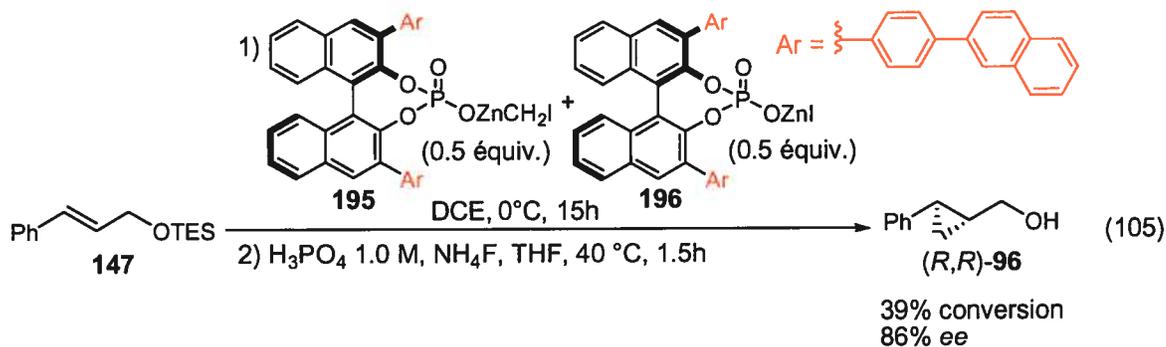


La conversion obtenue pour la cyclopropanation de l'éther silylé allylique **140** est élevée, mais l'énantiosélectivité est quant à elle presque nulle. Ce résultat laisse supposer que la complexation d'une espèce chirale sur le $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$ n'est pas une méthode efficace pour effectuer un transfert de chiralité lors d'une cyclopropanation de Simmons-Smith, donc le carbénoïde chirale est probablement l'espèce active en cyclopropanation énantiosélective. Il est également possible que le diphosphate **193** se complexe à l'éther allylique plutôt qu'au carbénoïde de zinc pour effectuer le transfert de chiralité. Puisque la cyclopropanation de l'alkoxyde de zinc chirale **150** ne mène qu'à une énantiosélectivité modeste (39% *ee*, Tableau 22, entrée 10), cette hypothèse est peu probable.

Comme la représentation ORTEP du carbénoïde formé à partir de l'acide diphénylphosphorique obtenue par Cyril Poulard (Figure 14, section 5.1) montre de manière claire la connectivité des atomes, il est raisonnable de supposer que cette connectivité s'applique à tous les carbénoïdes dérivés d'acides phosphoriques. L'hypothèse de la formation d'un carbénoïde chirale comme agent cyclopropanant énantiosélectif est alors favorisée. De plus, il est connu que les équilibres de Schlenk de réactifs zinciques penchent en majorité en faveur des espèces mixtes.^{59a,185}

5.6.2. Influence des sous-produits chiraux de la cyclopropanation sur l'énantiosélectivité

Une quantité croissante du composé zincique **196** est formée au cours de la cyclopropanation stœchiométrique avec un acide phosphorique chiral. Nous nous sommes interrogés à savoir si ce sous-produit à caractère acide de Lewis a une influence sur l'énantiosélectivité de la réaction, par exemple via une complexation à l'état de transition. Afin de répondre à cette question, nous avons effectué la cyclopropanation de l'éther silylé allylique **147** en présence de quantités équimolaires de carbénoïde **195** et de l'acide de Lewis **196** (équation 105). Puisqu'il y a beaucoup plus de l'espèce **196** dès le début de la réaction, l'influence de cette dernière sur la stéréosélectivité, si influence il y a, devrait être plus marquée que lors de la réaction stœchiométrique habituelle.



La conversion obtenue de 39% est raisonnable puisque seulement 0.5 équivalent de carbénoïde a été utilisé pour des fins d'économie de la source de chiralité. L'excès d'énantiomères quant à lui est similaire à celui observé pour la réaction stœchiométrique (Tableau 22, entrée 7). Le zincique **196** n'a donc pas d'influence marquée sur l'énantiosélectivité de la réaction. Une preuve supplémentaire appuyant cette conclusion sera présentée à la prochaine section.

5.6.3. Étude de la conversion et de l'énantiosélectivité en fonction du temps

Nous avons ensuite eu pour objectif de suivre la réaction de cyclopropanation afin de déterminer quel est le temps nécessaire pour que la réaction de l'éther silylé allylique **147** à -20 °C soit complétée. Ainsi, nous avons pu optimiser les temps d'addition lors du développement de la réaction catalytique (section 5.5.). Nous avons par la même occasion vérifié si l'énantiosélectivité observée est constante au cours de la réaction. Il est toutefois difficile de suivre une seule cyclopropanation puisque la faible quantité d'air et d'humidité qui pénètre le milieu réactionnel à chaque fois qu'un aliquot est prélevé influence considérablement les cinétiques de la réaction (voir la section 1.4.1. du chapitre 1). Nous avons donc effectué plusieurs fois la réaction dans les mêmes conditions réactionnelles en parachevant chacune à des temps différents. Les résultats sont présentés à la Figure 15.

La réaction est rapide au cours des premières heures et on obtient 80% de conversion après seulement 3 h. La vitesse est ensuite diminuée et la réaction est complétée après un peu plus de 7 h. Une période de latence pourrait avoir lieu lors de la première heure de la réaction, mais celle-ci devrait être de courte durée (moins de 60 min). Le degré d'énantiosélectivité est constant tout au long de la réaction, les excès d'énantiomères se situant entre 89 et 91%. Ceci est en accord avec l'observation faite à la section précédente selon laquelle l'acide de Lewis de zinc formé au cours de la réaction n'a pas d'influence marquée sur la stéréosélectivité. Nous pouvons extrapoler cette conclusion à tous les autres sous-produits de la cyclopropanation. De plus, l'énantiosélectivité reste la même plusieurs heures après que la réaction soit complétée, ce qui exclut l'hypothèse d'une racémisation du produit dans les conditions réactionnelles.

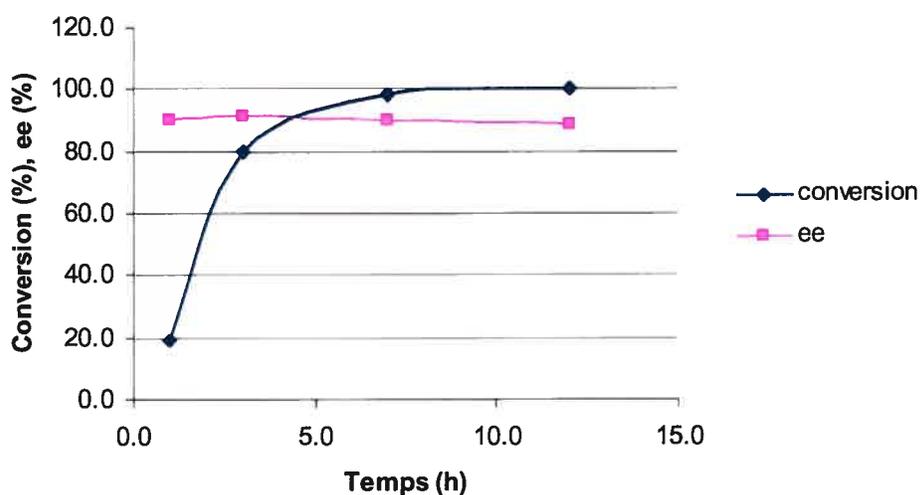
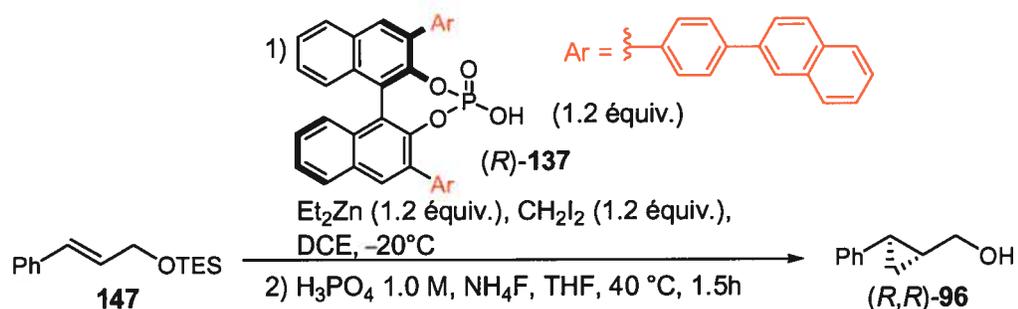


Figure 15. Conversion et énantiosélectivité de la cyclopropanation de l'éther silylé allylique 147 en fonction du temps

5.6.4. Explication du sens de la sélectivité observé

Les résultats observés dans la cyclopropanation d'éthers allyliques avec le carbénoïde chiral dérivé de l'acide phosphorique (R)-137 montre que l'attaque se fait de manière prédominante de la face *re-re* des éthers allyliques. Nous proposons que les deux composantes de la réaction adoptent une position l'un par rapport à l'autre similaire à la représentation faite à la Figure 16.

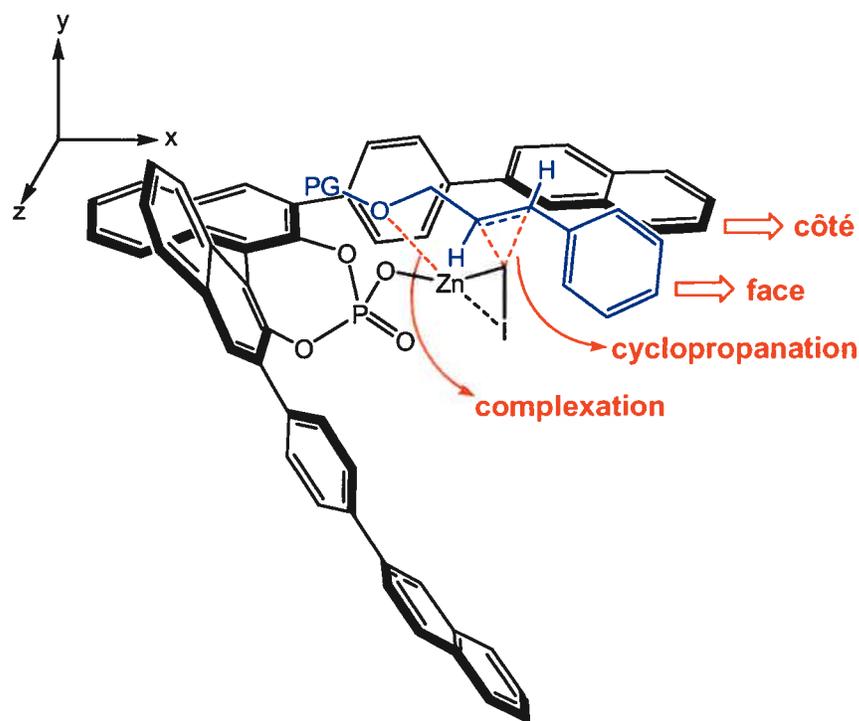


Figure 16. Modèle proposé pour la cyclopropanation énantiosélective d'éthers allyliques

Nous postulons que deux interactions contribuent principalement à fixer la position de l'éther allylique par rapport au carbénoïde chiral. La première est une complexation entre l'atome de zinc du carbénoïde et l'oxygène de l'éther qui incite le substrat à se placer de manière à ce que le groupement protecteur soit dirigé vers le 1,1'-binaphtyle afin que le méthylène du carbénoïde puisse interagir avec la double liaison. La deuxième est une interaction aryle-aryle entre le substituant en position 2 sur l'alcène et le groupement 2-naphtyle sur la chaîne aryle en position 3 ou 3'. Il est connu que les interactions π - π entre des aryles de polarités semblables sont majoritairement de type "edge-to-face" ou en forme de "T", c'est-à-dire que le côté d'un des aryles interagit avec la face de l'autre. Ceci évite des interactions répulsives entre les charges de même polarité à la surface des cycles.²⁰³ Une minimisation de la structure du carbénoïde (MM2) indique que le groupe 2-naphtyle placé derrière le substrat (substitution en position 3 sur le 2,2'-binaphtyle) dans la

représentation 3D est placé dans une orientation favorisant une telle interaction aryle-aryle avec la face de l'aryle sur l'alcène. L'aryle en position 3' qui pointe vers le bas est quant à lui trop éloigné puisque le carbénoïde est vers le haut du phosphate. La combinaison de ces deux interactions fait en sorte que c'est la face *re-re* de l'alcène qui est exposée au méthylène du carbénoïde, alors que la face *si-si* est du côté de la chaîne aryle et position 3.

Ce modèle permet d'expliquer pourquoi les éthers allyliques portant un groupe alkyle mènent à des énantiosélectivités plus basses. En effet, seule la complexation entre l'éther et l'atome de zinc est alors effective et la plus grande flexibilité du système fait en sorte que plusieurs états de transition différents sont possibles. L'inversion de sélectivité, donc l'attaque sur la face *si-si* de l'alkoxyde allylique chiral (150, Tableau 22) est possiblement due au fait que le phosphate de zinc sur l'oxygène du substrat est trop volumineux pour se placer vers le 1,1'-binaphtyle ainsi que représenté à la Figure 16. L'alkoxyde chiral se placerait alors vers l'extérieur de la pochette chirale formée par les deux chaînes en 3 et 3', exposant la face *si-si* de la double liaison.

L'hypothèse de l'existence d'une interaction aryle-aryle entre les aryles sur le carbénoïde et le substituant de l'alcène est renforcée par le fait que l'énantiosélectivité est influencée par des changements de groupements aryles sur l'alcène. Un autre indice de l'importance de cette interaction est la baisse de l'énantiosélectivité observée lorsque l'acide phosphorique (*R*)-136 est utilisé. Nous supposons que c'est le côté (les atomes d'hydrogène) de l'aryle en position 3 qui interagit avec la face de l'aryle sur l'alcène. Comme la distance entre deux aryles qui interagissent est typiquement entre 3 et 4 Å, le groupement mésityle du biaryle en 3,3' de (*R*)-136 est probablement trop encombré pour qu'une interaction de type "edge-to-face" se produise de manière efficace. Le système est alors moins stabilisé et plus flexible dans l'espace et la sélectivité d'attaque de l'alcène est diminuée. Il est aussi possible qu'un autre type d'interaction aryle-aryle se produise, ce qui peut mener à un état de transition moins énantiosélectif.

D'autre part, la diminution de l'énantiosélectivité lorsque l'acide phosphorique chiral (*S*)-138 est employé peut être expliquée par le fait que l'éther allylique et les groupements méthoxyles sur l'aryle en 3 et 3' compétitionnent pour la complexation avec l'atome de zinc du carbénoïde. Plusieurs états de transition sont alors possibles et la sélectivité d'attaque est faible.

Il faut toutefois considérer que ce modèle n'est qu'une ébauche et ne repose pas sur une structure de rayons-X du carbénoïde ou des calculs théoriques rigoureux. Les interactions proposées ne sont que spéculatives et sont basées sur des observations faites sur des systèmes qui ne sont qu'en partie semblables au nôtre. Certaines expériences pourraient être réalisées afin d'avoir plus d'indications sur l'aspect réel de l'état de transition stéréosélectif qui s'applique à cette cyclopropanation. Par exemple, une étude des variations de déplacement chimique se produisant lorsque l'acide phosphorique ou le phosphate d'éthylzinc correspondant est mis en contact avec le substrat peuvent indiquer s'il y a oui ou non des interactions aryle-aryle et si oui, de quel type elles sont. L'obtention d'une structure du carbénoïde à l'état solide par diffraction des rayons-X serait également très instructive sur ce point.

5.7. Conclusion

Nous avons développé une nouvelle méthodologie de cyclopropanation énantiosélective d'oléfines à l'aide de carbénoïdes chiraux dérivés d'acides phosphoriques de 2,2'-binaphthols substitués. Après optimisation des conditions réactionnelles, divers types de substrats ont été soumis à la réaction avec seulement 1.2 équivalents du carbénoïde de zinc. Nous avons trouvé que les éthers allyliques et homoallyliques sont les meilleurs substrats pour ce système, particulièrement lorsque l'alcène est substitué par un groupement aryle. Les conversions sont généralement élevées et les rendements isolés sont bons dans la plupart des cas. Des énantiosélectivités jusqu'à 93% *ee* ont été obtenues, l'excès d'énantiomères le plus élevé ayant été obtenu pour un éther benzylique homoallylique. Il

s'agit du meilleur résultat rapporté pour la cyclopropanation d'un substrat homoallylique pour la cyclopropanation avec un carbénoïde de zinc. Les alcènes non fonctionnalisés sont de mauvais substrats pour cette réaction, les conversions et les énantiosélectivités étant de modestes à faibles. Comme une variation importante des excès d'énantiomères a été observée pour un même substrat selon l'acide phosphorique chiral utilisé, il est préférable d'optimiser la structure de ce dernier afin de maximiser l'énantiosélectivité pour chaque type d'alcène. Un protocole de recyclage de la source de chiralité a été développé, diminuant ainsi le coût global relié à l'utilisation stœchiométrique d'un réactif chiral.

Une version catalytique de la réaction a également été développée. Ainsi, la cyclopropanation effectuée à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ en présence de DME avec 10 mol% de la source de chiralité mène à des énantiosélectivités se rapprochant de celles obtenues dans la réaction stœchiométrique. Pour chaque substrat, il est préférable d'optimiser la quantité de DME ainsi que le temps de réaction afin de maximiser l'énantiosélectivité puisque celle-ci est dépendante de la réactivité de l'alcène vis-à-vis des différentes espèces de carbénoïdes présentes dans le milieu réactionnel. Comme aucune des méthodes énantiosélectives de réaction de Simmons-Smith rapportées jusqu'à présent ne sont efficaces avec les éthers allyliques, la méthodologie présentée ici constitue un ajout notable aux outils déjà disponibles pour la cyclopropanation asymétrique d'oléfines.

Finalement, dans le but d'améliorer le système développé, il serait possible d'utiliser d'autres diols chiraux comme source de chiralité, par exemple des dérivés de TADDOL,²⁰⁴ de VAPOL,²⁰⁵ de PHANOL²⁰⁶ ou d'autres ligands similaires²⁰⁷ qui ont été utilisés en catalyse asymétrique. Il serait également intéressant d'étudier l'utilisation d'acides phosphoriques formés à partir de deux alcools chiraux identiques ou différents ainsi que de diamines comme source de chiralité.

Partie expérimentale

Notes générales

Les réactions nécessitant des conditions anhydre ont été effectuées sous atmosphère d'argon en accord avec les techniques standard pour la manipulation de réactifs sensibles à l'air.²⁰⁸ Les réactifs ou solvants suivants ont été purifiés avant utilisation selon la méthode décrite ci-dessous.

acétone	séchée sur CaSO ₄ puis distillée sous atmosphère inerte
n-Bu ₃ N	distillé sous pression réduite
chlorobenzène	distillé sur P ₂ O ₅
DCE	distillé sur CaH ₂
CH ₂ Cl ₂	filtré sur un système GlassContour
(<i>E</i>)-cinnamaldéhyde	distillé sous pression réduite
DEE	distillé sur sodium/benzophénone
DME	distillé sur sodium/benzophénone
DMF	filtré sur un système GlassContour
DMSO	séché sur tamis moléculaire
1,4-dioxanne	distillé sur sodium/benzophénone
Et ₂ O	filtré sur un système GlassContour
Et ₃ N	distillé sur CaH ₂
hexane	filtré sur un système GlassContour
HMPA	distillé sous pression réduite
MeCN	filtré sur un système GlassContour
MeOH	filtré sur un système GlassContour
NaI	recristallisé dans l'acétone et séché sous vide
3-phénylpropanal	distillé sous pression réduite
POCl ₃	distillé sous atmosphère inerte
pyridine	distillée sur CaH ₂
TFA	distillé sur P ₂ O ₅

Tf ₂ O	distillé sur P ₂ O ₅
THF	filtré sur un système GlassContour
TMEDA	distillé sur sodium/benzophénone
TMSCI	distillé sur CaH ₂
toluène	filtré sur un système GlassContour

Les autres réactifs et solvants sont utilisés sans purification supplémentaire. Les rendements rapportés réfèrent aux produits isolés après distillation ou chromatographie. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées avec des plaques de gel de silice commerciales (Merck GF-UV254, 0.25 mm) sur support de verre et imprégnées d'un indicateur de fluorescence. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants: solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM), solution aqueuse de permanganate de potassium et solution de 2,6-dinitrophénylhydrazine dans l'éthanol aqueux (DNP). La chromatographie sur colonne de type "flash"²⁰⁹ est réalisée avec du gel de silice Silicycle (40-63 µm; 230-240 mesh).

Les analyses par chromatographie en phase gazeuse (GC) ont été réalisées à l'aide d'un chromatographe Hewlett Packard série II équipé d'un injecteur capillaire et d'un détecteur à ionisation de flamme. La température des injecteurs et des détecteurs était de 250 °C, la pression en tête de colonne était de 25 psi et le débit total du gaz porteur (hélium ou hydrogène) était de 2 mL/min. Les conditions d'injection spécifiques sont décrites pour chacun des produits injectés.

Les analyses par chromatographie en phase liquide de haute performance (HPLC) ont été effectuées à l'aide d'un instrument Agilent 1100 équipé d'un détecteur UV à barette de diodes. Les conditions d'injection incluant la longueur d'onde de détection sont spécifiées pour chacun des produits injectés. Les solvants étaient de qualité HPLC et une pré-colonne était utilisée.

Les analyses par chromatographie en phase supercritique (SFC) ont été effectuées sur un appareil Berger Analytical muni d'un détecteur UV à barette de diodes. La phase mobile était du CO₂ supercritique avec du méthanol comme modificateur dans des proportions variables spécifiées pour chacun des produits.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (¹H, ¹³C, ³¹P, ¹⁹F, DEPT 135, HMQC) ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300, AV-300 (300, 75, 120, et 282 MHz), ARX-400 et AV-400 (400, 100, 160, 376 MHz). Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne (solvant résiduel non deutéré pour ¹H et ¹³C, l'acide phosphorique pour ³¹P et le α,α,α-trifluorotoluène pour ¹⁹F). L'analyse des spectres de RMN est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système suivi de la multiplicité, de la constante de couplage, de l'intégration et de l'assignation. Au besoin, l'assignation complète des différents systèmes a été appuyée par des expériences de type HMQC. Tous les rapports de diastéréoisomères ou les conversions déterminées par RMN ¹H l'ont été sans qu'il y ait de manipulation statistique du FID ("Gaussian" ou "Exponential Window Function").

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Büchi et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Toutes les mesures ont été effectuées à la température de la pièce dans une cellule Perkin-Elmer d'un volume de 1.00 mL et d'une longueur optique de 1.0 dm ou alors d'un volume de 0.30 mL et d'une longueur optique de 1.0 dm. La concentration est exprimée en g/100 mL. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil FTIR Perkin-Elmer Spectrum One et les bandes d'absorption sont exprimées en cm⁻¹.

Les spectres de masse de haute résolution ont été enregistrés au Centre régional de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal sur un appareil MS-50 KRATOS ou sur un appareil Agilent LC-MSD-Tof par la technique de "Metastable Atom Bombardment"

(MAB), "Fast Atom Bombardment" (FAB) ou par "Electrospray" (ES). Les spectres de masse de basse résolution ont été effectués sur un appareil LC-MS Agilent 1100 avec un détecteur UV à barette de diodes sans utiliser de colonne et avec 100% de méthanol ou d'acétonitrile comme éluant par la technique "atmospheric pressure chemical ionization" (APCI) ou sur un appareil GC Agilent 6890 muni d'une colonne HP-5MS de 30 m de longueur couplé avec un appareil MS Agilent 5973. L'hydrogène était le gaz porteur (débit de 1.5 mL/min), la température des injecteurs et des détecteurs était de 250 °C, la pression en tête de colonne était de 63 psi et la technique d'ionisation était l'impact électronique (EI). La méthode impliquait un gradient de température de 50 °C à 150 °C (20°/min).

Partie expérimentale: chapitre 2

(±)-Triisopropyl{[(2*E*)-1-méthyl-3-phénylprop-2-ényl]oxy}silane (**20**)

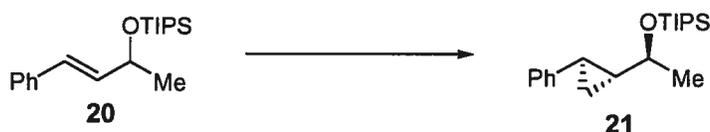


À une solution de (*E*)-cinnamaldéhyde (14.0 mL, 111 mmol) dans 350 mL d'éther anh. à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ est ajoutée lentement une solution de MeLi 1.23 M dans l'éther (136 mL, 167 mmol). La solution est agitée pendant 2.5 h à cette température, puis sont ajoutés successivement du méthanol (20 mL) et de l'eau (100 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec des solutions aqueuses de NH_4Cl sat., de NaHCO_3 sat. et de NaCl sat. La solution est séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (20% AcOEt/hexane) pour donner 16.0 g (99%) de (3*E*)-4-phénylbut-3-én-2-ol²¹⁰ comme une huile jaune pâle: R_f 0.26 (30% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, $J = 8$ Hz, 2H, *o*- C_6H_5), 7.32 (t, $J = 8$ Hz, 2H, *m*- C_6H_5), 7.25 (m, 1H, *p*- C_6H_5), 6.58 (d, $J = 16$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 6.27 (dd, $J = 16, 6$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 4.50 (qn, $J = 6$ Hz, 1H, CHOH), 1.56 (s, 1H, CHOH), 1.38 (d, $J = 6$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 137.1 (C), 134.0 (CH), 129.7 (CH), 129.0 (2CH), 128.0 (CH), 126.9 (2CH), 69.2 (CH), 23.8 (CH_3).

À une solution de (3*E*)-4-phénylbut-3-én-2-ol (1.50 g, 10.1 mmol) obtenu précédemment dans 90 mL de CH_2Cl_2 anh. à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ est ajoutée de la 2,6-lutidine (1.8 mL, 15.2 mmol) et du TIPSOTf (3.5 mL, 13.0 mmol). La solution est agitée pendant 5 h à cette température, puis une solution aqueuse de NH_4Cl sat. (50 mL) est ajoutée. La solution est diluée avec de l'éther (100 mL), les phases sont séparées puis la phase organique est lavée avec des solutions aqueuses de NaHCO_3 sat. et de NaCl sat. La solution est séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% AcOEt/hexane) pour donner 2.65 g (86%) de l'éther silylé **20** comme une huile incolore: R_f 0.50 (2.5% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 8$ Hz, 2H, *o*- C_6H_5), 7.35 (t, $J = 8$ Hz, 2H, *m*- C_6H_5), 7.25 (m, 1H, *p*-

C_6H_5), 6.57 (d, $J = 16$ Hz, 1H, PhCH=CH), 6.28 (dd, $J = 16, 6$ Hz, 1H, PhCH=CH), 4.61 (qn, $J = 6$ Hz, 1H, CHOTIPS), 1.38 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH(OTIPS)CH₃), 1.14 (m, 21H, TIPS); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 137.1 (C), 134.9 (CH), 128.4 (2CH), 127.7 (CH), 127.1 (CH), 126.2 (2CH), 69.3 (CH), 24.9 (CH₃), 18.0 (6CH₃), 12.2 (3CH); IR (film) 3026, 2944, 2866, 1491, 1460, 1367, 1146, 1084, 960, 883, 739, 688 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₁₉H₃₂OSi [M]⁺: 304.2222, trouvé 304.2237.

(±)-Triisopropyl({(1*S)-1-[(1*R**,2*R**)-2-phénylcyclopropyl]éthyl}oxy)silane (21)**



À une solution de Et₂Zn (205 µL, 2.0 mmol) dans 4.0 mL de CH₂Cl₂ anh. à 0 °C est ajoutée sur une période de 10 min une solution de TFA (154 µL, 2.0 mmol) dans 1.0 mL de CH₂Cl₂ anh. Le mélange est agité vigoureusement pendant 20 min, puis une solution de CH₂I₂ (160 µL, 2.0 mmol) dans 1.0 mL de CH₂Cl₂ est ajoutée sur une période de 6-8 min. Le mélange est agité 20 min puis une solution de l'éther allylique silylé **20** (304 mg, 1.0 mmol) dans 1.0 mL de CH₂Cl₂ est ajoutée. La suspension résultante est agitée pendant 0.5 h puis une solution de NaHCO₃ sat. (5 mL) est ajoutée. Le mélange est dilué avec de l'éther (15 mL) et lavé avec des solutions aqueuses de NH₄Cl sat., de Na₂SO₃ sat., de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat. La solution est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (2% AcOEt/hexane) pour donner 282 mg (88%) du composé cyclopropane **21** comme une huile incolore: R_f 0.49 (5% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.24 (m, 2H, *o*-C₆H₅), 7.14 (m, 1H, *p*-C₆H₅), 7.09 (m, 2H, *m*-C₆H₅), 3.83 (qn, $J = 6$ Hz, 1H, CHOTIPS), 1.94 (m, 1H, PhCH_{cyclopro.}), 1.31 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH(OTIPS)CH₃), 1.27 (m, 1H, CH_{cyclopro.}CHOTIPS) 1.15-0.92 (m, 21H, TIPS), 0.85 (m, 2H, (CH₂)_{cyclopro.}); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 143.5 (C), 128.0 (2CH), 125.8 (2CH), 125.0 (CH), 69.7 (CH), 31.0 (CH), 23.9 (CH₃), 20.1 (CH), 18.1 (6CH₃), 12.6 (CH₂), 12.4 (3CH); IR (film) 2962, 2944, 2867,

1498, 1464, 1370, 1118, 1013, 882, 751, 696, 678, 556 cm^{-1} ; HRMS (ES) calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{OSi}$ $[\text{M}]^+$: 318.2379, trouvé 318.2382. Le rapport de diastéréoisomères (>99 : 1 *anti* : *syn*) est mesuré par analyse GC des dérivés acétate correspondants qui ont été préparés par déprotection des éthers silylés (TBAF 1.0 M dans le THF (1.5 équiv.), 50 °C, 15 h) puis acétylation des alcools résultants (pyridine : Ac_2O 2 : 1, T.P., 30 min). GC (DB-1701, 30 m, isotherme 130 °C) T_r (majeur) 3.5 min, T_r (mineur) 3.8 min.

(±)-*tert*-Butyl(diméthyl){[(2*E*)-1-méthyl-3-phénylprop-2-ényl]oxy}silane (23)



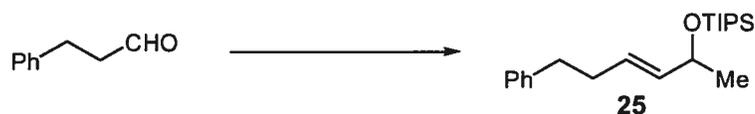
À une solution de (3*E*)-4-phénylbut-3-én-2-ol (750 mg, 5.1 mmol) obtenu précédemment (voir la synthèse de l'éther silylé **20**) dans 50 mL de DMF anh. à T.P. sont ajoutés de l'imidazole (698 mg, 10.3 mmol) et du TBDMSCl (1.16 g, 7.7 mmol). La solution est agitée 3 h à T.P. puis une solution aqueuse de NH_4Cl sat. est ajoutée (40 mL). Le mélange est extrait avec de l'AcOEt (2 x 30 mL) puis la phase organique est lavée avec des solutions aqueuses de NaHCO_3 sat. et de NaCl sat. La solution est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (2.5% AcOEt/hexane) pour donner 1.24 g (92%) de l'éther silylé **23** comme une huile incolore: R_f 0.40 (2.5% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J = 7$ Hz, 2H, *o*- C_6H_5), 7.31 (t, $J = 7$ Hz, 2H, *m*- C_6H_5), 7.22 (m, 1H, *p*- C_6H_5), 6.52 (d, $J = 16$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 6.22 (dd, $J = 16, 6$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 4.48 (qn, $J = 6$ Hz, 1H, CHOTBDMS), 1.31 (d, $J = 6$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{OTBDMS})\text{CH}_3$), 0.94 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.11 (s, 3H, SiCH_3), 0.10 (s, 3H, SiCH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 137.1 (C), 134.4 (CH), 128.4 (2CH), 127.8 (CH), 127.1 (CH), 126.2 (2CH), 69.3 (CH), 25.8 (3 CH_3), 24.5 (CH_3), 18.2 (C), -4.6 (CH_3), -4.8 (CH_3); IR (film) 3026, 2954, 2928, 2861, 1470, 1370, 1253, 1145, 1078, 964, 836, 774, 692 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{OSi}$ $[\text{M}]^+$: 262.1753, trouvé 262.1754.

(±)-Triéthyl{[(2*E*)-1-méthyl-3-phénylprop-2-ényl]oxy}silane (**24**)



À une solution de (3*E*)-4-phénylbut-3-én-2-ol (1.0 g, 6.8 mmol) précédemment obtenu (voir la synthèse de l'éther silylé **20**) dans 50 mL de DMF anh. à T.P. sont ajoutés de l'imidazole (920 mg, 13.5 mmol) et du TESCI (1.7 mL, 10.3 mmol). La solution est agitée 6 h à T.P. puis une solution aqueuse de NH₄Cl sat. est ajoutée (40 mL). Le mélange est extrait avec de l'AcOEt (2 x 30 mL) puis la phase organique est lavée avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat. La solution est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (2.5% AcOEt/hexane) pour donner 1.56 g (88%) de l'éther silylé **24** comme une huile incolore: *R_f* 0.38 (2.5% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, *J* = 8 Hz, 2H, *o*-C₆H₅), 7.34 (t, *J* = 8 Hz, 2H, *m*-C₆H₅), 7.25 (t, *J* = 8 Hz, 1H, *p*-C₆H₅), 6.55 (d, *J* = 16 Hz, 1H, PhCH=CH), 6.27 (dd, *J* = 16, 6 Hz, 1H, PhCH=CH), 4.51 (qn, *J* = 6 Hz, 1H, CHOTES), 1.36 (d, *J* = 6 Hz, 3H, CH(OTES)CH₃), 1.02 (t, *J* = 8 Hz, 9H, SiCH₂CH₃), 0.68 (q, *J* = 8 Hz, 6H, SiCH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 137.0 (C), 134.3 (CH), 128.4 (2CH), 127.9 (CH), 127.1 (CH), 126.2 (2CH), 69.0 (CH), 24.6 (CH₃), 6.7 (3CH₃), 4.8 (3CH₂); IR (film) 3031, 2959, 2877, 1496, 1460, 1367, 1146, 1084, 1002, 966, 770, 749, 692 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₁₆H₂₆OSi [M]⁺: 262.1753, trouvé 262.1747.

(±)-Triisopropyl{[(2*E*)-1-méthyl-5-phénylpent-2-ényl]oxy}silane (**25**)



À une solution de PPh₃ (74.0 g, 283 mmol) dans 450 mL de CH₂Cl₂ anh. à 0 °C est ajouté du CBr₄ (47.0 g, 142 mmol) suivi d'une solution de 3-phénylpropanal (9.4 mL, 71 mmol) dans 50 mL de CH₂Cl₂ anh. La solution est agitée pendant 45 min, puis du pentane (250 mL) est ajouté. Le mélange est laissé réchauffer à T.P. et est ensuite filtré sur célite en rinçant avec du pentane (400 mL). Le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu est purifié rapidement par chromatographie sur gel de silice (100% hexane) pour donner 16.1 g (78%) du dibromoalcène (huile incolore) qui est utilisé directement et rapidement dans l'étape suivante.

À une solution du dibromoalcène (16.1 g, 55.6 mmol) obtenu précédemment dans 400 mL de THF anh. à -78 °C est ajoutée une solution de n-BuLi 2.5 M dans l'hexane (47.0 mL, 117 mmol) sur une période de 35 min. La solution est agitée pendant 1 h avant de réchauffer à T.P. et de laisser agiter pendant 1 h de plus. La solution est de nouveau refroidie à -78 °C, puis de l'acétaldéhyde (6.2 mL, 111 mmol) est ajouté. Après 20 min, le mélange est laissé réchauffer à T.P. et est agité pendant 2 h. Le mélange réactionnel est versé dans de l'eau, puis le mélange est extrait avec de l'éther (2 x 200 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (20% AcOEt/hexane) pour donner 8.2 g (85%) de 6-phénylhex-3-yn-2-ol qui est utilisé directement dans la prochaine étape et est obtenu comme une huile incolore: R_f 0.17 (10% AcOEt/hexane).

À une solution de Red-Al[®] (15.0 mL d'une solution 65% dans le toluène, 50 mmol) dans 130 mL d'éther anh. à 0 °C est ajoutée lentement une solution de 6-phénylhex-3-yn-2-

ol (2.6 g, 14.9 mmol) obtenu précédemment. Après 15 min, le mélange est laissé réchauffer à T.P. et agiter pendant 15 h. Ensuite, une solution aqueuse de NH_4Cl sat. est ajoutée (100 mL). Le mélange est dilué avec de l'éther, puis les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec de l'eau et une solution aqueuse de NaCl sat., séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (20% AcOEt/hexane) pour donner 1.49 g (57%) de (3*E*)-6-phénylhex-3-én-2-ol comme une huile jaune pâle: $R_f = 0.44$ (30% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.27 (m, 2H, C_6H_5), 7.22-7.18 (m, 3H, C_6H_5), 5.69 (dtd, $J = 15, 7, 1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 5.54 (dtd, $J = 15, 7, 1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 4.27 (qn, $J = 6$ Hz, 1H, CHOH), 2.71 (t, $J = 7$ Hz, 2H, PhCH_2), 2.36 (q, $J = 7$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 1.44 (s, 1H, CHOH), 1.25 (d, $J = 6$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 142.2 (C), 135.4 (CH), 130.2 (CH), 128.9 (2CH), 128.8 (2CH), 126.3 (CH), 69.2 (CH), 36.1 (CH_2), 34.4 (CH_2), 23.8 (CH_3); IR (film) 3334 (large), 3027, 2970, 2926, 1496, 1453, 1367, 1135, 1059, 966, 931, 745, 697 cm^{-1} ; HRMS (ES) calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 199.1093, trouvé 199.1088.

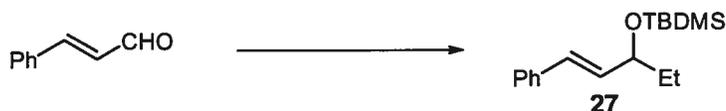
La protection en éther TIPS du (3*E*)-6-phénylhex-3-én-2-ol (700 mg, 4.0 mmol) précédemment obtenu a été effectuée selon le protocole décrit pour l'éther silylé **20**. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (2.5% AcOEt/hexane) pour donner 1.29 g (98%) de l'éther allylique silylé **25** comme une huile incolore: $R_f = 0.69$ (5% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.26 (m, 2H, C_6H_5), 7.21-7.17 (m, 3H, C_6H_5), 5.61 (dtd, $J = 15, 6, 1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 5.53 (dtd, $J = 15, 6, 1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 4.35 (qn, $J = 6$ Hz, 1H, CHOTIPS), 2.70 (m, 2H, PhCH_2), 2.35 (m, 2H, PhCH_2CH_2), 1.23 (d, $J = 6$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{OTIPS})\text{CH}_3$), 1.08 (m, 21H, TIPS); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 142.4 (C), 136.2 (CH), 128.8 (2CH), 128.7 (2CH), 128.3 (CH), 126.2 (CH), 69.7 (CH), 36.2 (CH_2), 34.3 (CH_2), 25.5 (CH_3), 18.5 (3CH), 12.7 (6 CH_3); IR (film) 3024, 2943, 2866, 1496, 1464, 1365, 1088, 966, 882, 745, 680 cm^{-1} ; HRMS (ES) calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{NOSi}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 350.2879, trouvé 350.2874.

Éther de (±)-benzyl(2*E*)-1-méthyl-3-phénylprop-2-ényle (26)²¹¹



À une solution de (3*E*)-4-phénylbut-3-én-2-ol (1.50 g, 10.1 mmol) obtenu précédemment (voir la synthèse de l'éther silylé **20**) dans 66 mL de THF anh. et 33 mL de DMF anh. à 0 °C est ajouté du NaH (suspension 60% dans l'huile, 825 mg, 20.2 mmol). La suspension est agitée pendant 40 min à cette température, puis du BnBr (1.8 mL, 15.2 mol) est ajouté. Le mélange est agité pendant 20 h en laissant la température lentement remonter jusqu'à T.P, puis de l'eau est ajoutée (40 mL). Le mélange est extrait avec de l'AcOEt (2 x 50 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient de 5% à 10% AcOEt/hexane) pour donner 2.39 g (99%) de l'éther allylique benzylique **26** comme une huile jaune pâle: $R_f = 0.64$ (15% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.28 (m, 10H, C₆H₅), 6.60 (d, $J = 16$ Hz, PhCH=CH), 6.22 (dd, $J = 16, 8$ Hz, 1H, PhCH=CH), 4.67 (d, $J = 12$ Hz, 1H, O(CH₂H_b)Ph), 4.49 (d, $J = 12$ Hz, 1H, O(CH₂H_b)Ph), 4.16 (qn, $J = 7$ Hz, 1H, CHOBn), 1.43 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH(OBn)CH₃).

(±)-*tert*-Butyl(diméthyl){[(2*E*)-1-éthyl-3-phénylprop-2-ényl]oxy}silane (27)



À une solution de (*E*)-cinnamaldehyde (13.5 mL, 107 mmol) dans 200 mL d'éther anh. à 0 °C est ajoutée lentement une solution de bromure d'éthylmagnésium 3.0 M dans l'éther (45.0 mL, 135 mmol). Le mélange est agité à cette température pendant 2 h, puis sont ajoutés successivement du MeOH (20 mL), de l'eau (50 mL) et une solution aqueuse

de HCl 10% (100 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec des solutions aqueuses de HCl 10%, de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat. La solution est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (20% AcOEt/hexane) pour donner 10.34 g (60%) de (1*E*)-1-phénylpent-1-én-3-ol²¹² comme une huile jaune: R_f 0.25 (20% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, J = 8 Hz, 2H, *o*-C₆H₅), 7.33 (t, J = 8 Hz, 2H, *m*-C₆H₅), 7.27-7.23 (m, 1H, *p*-C₆H₅), 6.59 (d, J = 16 Hz, 1H, PhCH=CH), 6.23 (dd, J = 16, 7 Hz, 1H, PhCH=CH), 4.22 (q, J = 6 Hz, 1H, CHOH), 1.75-1.58 (m, 3H, CH(OH)CH₂CH₃), 0.98 (t, J = 7 Hz, 3H, CH(OH)CH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 136.6 (C), 132.1 (CH), 130.3 (CH), 128.4 (2CH), 127.5 (CH), 126.3 (2CH), 74.2 (CH), 30.1 (CH₂), 9.6 (CH₃).

La protection du (1*E*)-1-phénylpent-1-én-3-ol (1.0 g, 6.2 mmol) précédemment obtenu en éther TBDMS a été effectuée selon le protocole employé pour l'éther silylé **23**. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (5% AcOEt/hexane) pour donner 1.52 g (89%) de l'éther silylé allylique **27** comme une huile incolore: R_f 0.58 (5% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.19 (m, 5H, C₆H₅), 6.47 (d, J = 16 Hz, 1H, PhCH=CH), 6.15 (dd, J = 16, 6 Hz, 1H, PhCH=CH), 4.17 (q, J = 6 Hz, 1H, CHOTBDMS), 1.57 (m, 2H, CH(OTBDMS)CH₂CH₃), 0.90 (t, J = 7 Hz, 3H, CH(OTBDMS)CH₂CH₃), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.06 (s, 3H, SiCH₃), 0.03 (s, 3H, SiCH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 137.7 (C), 133.8 (CH), 129.4 (CH), 129.0 (2CH), 127.7 (CH), 126.8 (2CH), 75.2 (CH), 31.7 (CH₂), 26.4 (3CH₃), 18.8 (C), 10.2 (CH₃), -3.8 (CH₃), -4.3 (CH₃); IR (film) 3027, 2957, 2929, 2857, 1494, 1472, 1463, 1361, 1255, 1068, 1005, 966, 835, 744, 692 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₁₇H₂₈OSi [M]⁺: 276.1909, trouvé 276.1904.

(±)-Triéthyl{[(2E)-1-éthyl-3-phénylprop-2-ényl]oxy}silane (28)



La protection du (1E)-1-phénylpent-1-én-3-ol (1.0 g, 6.2 mmol) précédemment obtenu (voir la synthèse du composé 27) en éther TES a été effectuée selon le protocole employé pour l'éther silylé 24. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (5% AcOEt/hexane) pour donner 1.59 g (93%) de l'éther silylé allylique 28 comme une huile incolore: R_f 0.49 (5% AcOEt/hexane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.17 (m, 5H, C_6H_5), 6.46 (d, $J = 16$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 6.14 (dd, $J = 16, 7$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 4.15 (q, $J = 7$ Hz, 1H, CHOTES), 1.56 (m, 2H, $\text{CH(OTES)CH}_2\text{CH}_3$), 0.92 (m, 12H, $\text{CH(OTES)CH}_2\text{CH}_3$ et SiCH_2CH_3), 0.59 (q, $J = 8$ Hz, 6H, SiCH_2CH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 137.6 (C), 133.7 (CH), 129.6 (CH), 129.0 (2CH), 127.7 (CH), 126.8 (2CH), 75.3 (CH), 31.8 (CH_2), 10.2 (CH_3), 7.3 (3 CH_3), 5.4 (3 CH_2); IR (film) 3026, 2955, 2875, 1600, 1494, 1457, 1362, 1238, 1063, 1005, 965, 743, 692 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{OSi}$ $[\text{M}]^+$: 276.1909, trouvé 276.1910.

(±)-Triéthyl{[(2E)-1-isopropyl-3-phénylprop-2-ényl]oxy}silane (29)



À une solution de bromure d'isopropylmagnésium (13.7 mL d'une solution 3.0 M dans l'éther, 41.2 mmol) dans 100 mL d'éther anh. à 0 °C est ajouté lentement du (E)-cinnamaldehyde (4.0 mL, 31.7 mmol). Le mélange est agité pendant 1.5 h puis sont ajoutés successivement du méthanol (20 mL), de l'eau (50 mL) et une solution aqueuse de HCl 10% (50 mL). Les phases sont séparées, puis la phase organique est lavée avec des solutions aqueuses de NaHCO_3 sat. et de NaCl sat. La solution est séchée sur MgSO_4 ,

filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% AcOEt/hexane) pour donner 3.52 g (63%) de (1*E*)-4-méthyl-1-phénylpent-1-én-3-ol²¹² comme une huile jaune: R_f 0.29 (20% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, $J = 7$ Hz, 2H, *o*-C₆H₅), 7.33 (t, $J = 7$ Hz, 2H, *m*-C₆H₅), 7.25 (d, $J = 7$ Hz, 1H, *p*-C₆H₅), 6.58 (d, $J = 16$ Hz, 1H, PhCH=CH), 6.24 (dd, $J = 16, 7$ Hz, 1H, PhCH=CH), 4.04 (dd, $J = 10, 7$ Hz, 1H, CHOH), 1.84 (oct, $J = 7$ Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1.56 (s, 1H, CHOH), 1.00 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.96 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CH(CH₃)₂).

La protection du (1*E*)-4-méthyl-1-phénylpent-1-én-3-ol (0.93 g, 5.3 mmol) obtenu précédemment en éther TES a été effectuée selon le protocole employé pour l'éther silylé **24**. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (5% AcOEt/hexane) pour donner 1.46 g (95%) de l'éther silylé allylique **29** comme une huile incolore: R_f 0.57 (5% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.18 (m, 5H, C₆H₅), 6.45 (d, $J = 16$ Hz, 1H, PhCH=CH), 6.16 (dd, $J = 16, 7$ Hz, 1H, PhCH=CH), 3.96 (t, $J = 7$ Hz, 1H, CHOTES), 1.74 (oct, $J = 7$ Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 0.92 (m, 15H, CH(CH₃)₂ et SiCH₂CH₃), 0.59 (q, $J = 8$ Hz, 6H, SiCH₂CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 137.7 (C), 132.3 (CH), 130.5 (CH), 129.0 (2CH), 127.7 (CH), 126.8 (2CH), 79.2 (CH), 35.5 (CH), 18.8 (CH₃), 7.4 (3CH₃), 5.5 (3CH₂); IR (film) 3031, 2959, 2908, 2877, 1496, 1465, 1383, 1367, 1239, 1069, 1007, 971, 806, 744, 692 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₁₈H₃₀OSi [M]⁺: 290.2066, trouvé 290.2068.

(±)-Triisopropyl{[(2*E*)-1-éthyl-3-phénylprop-2-ényl]oxy}silane (30)



La protection du (1*E*)-1-phénylpent-1-én-3-ol (1.5 g, 9.25 mmol) précédemment obtenu (voir la synthèse du composé **27**) en éther TIPS a été effectuée selon le protocole employé pour l'éther silylé **20**. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de

silice (5% AcOEt/hexane) pour donner 2.40 g (81%) de l'éther silylé allylique **30** comme une huile incolore: R_f 0.64 (5% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J = 8$ Hz, 2H, *o*- C_6H_5), 7.32 (t, $J = 8$ Hz, 2H, *m*- C_6H_5), 7.25 (m, 1H, *p*- C_6H_5), 6.50 (d, $J = 16$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 6.18 (dd, $J = 16, 8$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 4.34 (q, $J = 6$ Hz, 1H, CHOTIPS), 1.70-1.63 (m, 2H, $\text{CH(OTIPS)CH}_2\text{CH}_3$), 1.09 (m, 21H, TIPS), 0.92 (t, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{CH(OTIPS)CH}_2\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 137.7 (C), 133.8 (CH), 129.6 (CH), 128.9 (2CH), 127.6 (CH), 126.8 (2CH), 75.2 (CH), 31.9 (CH_2), 18.5 (6 CH_3), 12.8 (3CH), 9.6 (CH_3); IR (film) 3026, 2942, 2866, 1493, 1464, 1364, 1065, 966, 882, 745, 691 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{OSi}$ $[\text{M}]^+$: 318.2379, trouvé 318.2387.

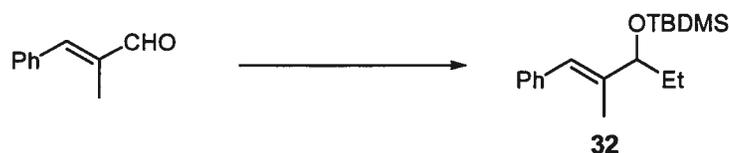
(±)-Triéthyl{[(*E*)-1,2-diméthyl-3-phénylprop-2-ényl]oxy}silane (31**)**



À une solution de (*E*)- α -méthylcinnamaldéhyde (10.0 mL, 71.6 mmol) dans 200 mL d'éther anh. à -78 °C est ajoutée lentement une solution de MeLi 1.23 M dans l'éther (136 mL, 167 mmol). La solution est agitée pendant 7 h en laissant progressivement la température remonter à T.P., puis sont ajoutés successivement du méthanol (20 mL), de l'eau (50 mL) et d'une solution aqueuse de HCl 10% (50 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec des solutions aqueuses de HCl 10%, de NaHCO_3 sat. et de NaCl sat. La solution est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner 10.21 g (88%) de (*E*)-3-méthyl-4-phénylbut-3-én-2-ol²¹³ comme une huile jaune pâle: R_f 0.20 (20% AcOEt/hexane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.16 (m, 5H, C_6H_5), 6.49 (s, 1H, $\text{PhCH}=\text{C}$), 4.40-4.32 (m, 1H, CHOH), 1.86 (d, $J = 1$ Hz, 3H, $\text{PhCH}=\text{CCH}_3$), 1.59 (d, $J = 4$ Hz, 1H, CHOH), 1.34 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH(OH)CH_3).

La protection du (3*E*)-3-méthyl-4-phénylbut-3-én-2-ol (1.50 g, 9.2 mmol) obtenu précédemment en éther TES a été effectuée selon le protocole employé pour l'éther silylé **24**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% AcOEt/hexane) pour donner 2.44 g (95%) de l'éther silylé allylique **31** comme une huile incolore: R_f 0.51 (5% AcOEt/hexane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.16 (m, 5H, C_6H_5), 6.46 (s, 1H, $\text{PhCH}=\text{C}$), 4.31 (q, $J = 6$ Hz, 1H, CHOTES), 1.83 (s, 3H, $\text{PhCH}=\text{CCH}_3$), 1.30 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH(OTES)CH_3), 0.96 (t, $J = 8$ Hz, 9H, SiCH_2CH_3), 0.61 (q, $J = 8$ Hz, 6H, SiCH_2CH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 142.6 (C), 138.6 (C), 129.4 (2CH), 128.5 (2CH), 126.5 (CH), 124.0 (CH), 74.3 (CH), 23.8 (CH_3), 13.8 (CH_3), 7.3 (3 CH_3), 5.3 (3 CH_2); IR (film) 2954, 2876, 1458, 1414, 1368, 1238, 1109, 1084, 1053, 1004, 986, 743, 697, 631 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{OSi}$ $[\text{M}]^+$: 276.1919, trouvé 276.1913.

(±)-tert-Butyl(diméthyl){[(2*E*)-1-éthyl-2-méthyl-3-phénylprop-2-ényl]oxy}silane (32**)**

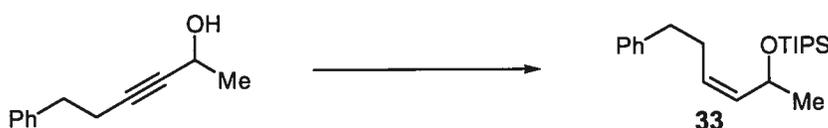


À une solution de (*E*)- α -méthylcinnamaldéhyde (8.0 mL, 57.3 mmol) dans 175 mL d'éther anh. à 0 °C est ajoutée lentement une solution de bromure d'éthylmagnésium 3.0 M dans l'éther (26 mL, 78.0 mmol). La solution est agitée pendant 2 h à cette température, puis sont ajoutés successivement du méthanol (20 mL), de l'eau (50 mL) et d'une solution aqueuse de HCl 10% (50 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec des solutions aqueuses de HCl 10%, de NaHCO_3 sat. et de NaCl sat. La solution est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner 5.57 g (55%) de (1*E*)-2-méthyl-1-phénylpent-1-én-3-ol²¹⁴ comme une huile jaune pâle: R_f 0.24 (20% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.21 (m, 5H, C_6H_5), 6.50 (s, 1H, $\text{PhCH}=\text{C}$), 4.11 (m, 1H, CHOH), 1.87 (s, 3H, $\text{PhCH}=\text{CCH}_3$), 1.68 (qn, $J = 7$ Hz, 2H,

CH(OH)CH₂CH₃), 1.60 (d, $J = 4$ Hz, 1H, CHOH), 0.95 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH(OH)CH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 140.5 (C), 138.0 (C), 129.4 (2CH), 128.6 (2CH), 126.8 (CH), 126.4 (CH), 80.0 (CH), 28.3 (CH₂), 13.5 (CH₃), 10.6 (CH₃).

La protection du (1*E*)-2-méthyl-1-phénylpent-1-én-3-ol (1.50 g, 8.5 mmol) obtenu précédemment en éther TBDMS a été effectuée selon le protocole employé pour l'éther silylé **23**. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (2.5% AcOEt/hexane) pour donner 2.21 g (89%) de l'éther silylé allylique **32** comme une huile incolore: R_f 0.64 (5% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.16 (m, 5H, C₆H₅), 6.40 (s, 1H, PhCH=C), 4.02 (t, $J = 6$ Hz, 1H, CHOTBDMS), 1.80 (s, 3H, PhCH=CCH₃), 1.58 (m, 2H, CH(OTBDMS)CH₂CH₃), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.88 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH(OTBDMS)CH₂CH₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃), 0.03 (s, 3H, SiCH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 141.1 (C), 138.5 (C), 129.3 (2CH), 128.5 (2CH), 126.6 (CH), 125.5 (CH), 80.5 (CH), 29.7 (CH₂), 26.3 (3CH₃), 18.7 (C), 13.6 (CH₃), 10.6 (CH₃), -4.1 (CH₃), -4.5 (CH₃); IR (film) 2957, 2929, 2857, 1472, 1463, 1361, 1251, 1096, 1064, 1014, 877, 835, 775, 698 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₁₈H₃₀OSi [M]⁺: 290.2066, trouvé 290.2072.

(±)-Triisopropyl{[(2*Z*)-1-méthyl-5-phénylpent-2-ényl]oxy}silane (33**)**

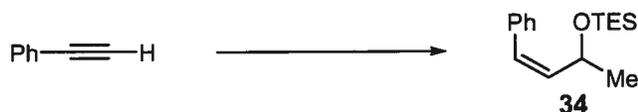


À un mélange hétérogène d'acétate de nickel tétrahydraté (7.49 g, 30.1 mmol) dans 280 mL d'éthanol 95% sous atmosphère d'hydrogène à T.P. est ajouté par petites portions du tétraborohydrure de sodium (1.2 g, 31.6 mmol). Lorsque le dégagement gazeux est terminé, le système est purgé trois fois à l'hydrogène, puis sont ajoutés de l'éthylènediamine (7.7 mL, 115 mmol) et une solution de 6-phénylhex-3-yn-2-ol (5.0 g, 28.7 mmol) obtenu précédemment (voir la synthèse de l'éther silylé **25**) dans 15 mL d'éthanol 95%. Le mélange est agité pendant 2 h à T.P. puis il est filtré sur célite en rinçant

bien à l'éther (300 mL). Le filtrat est lavé avec de l'eau et une solution aqueuse de NaCl sat., séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% AcOEt/hexane) pour donner 4.49 g (89%) de (3Z)-6-phénylhex-3-én-2-ol⁷³ comme une huile incolore: R_f 0.26 (10% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.15 (m, 5H, C₆H₅), 5.47-5.35 (m, 2H, CH₂CH=CHCHOH), 4.40 (dq, J = 8, 6 Hz, 1H, CHOH), 2.76-2.58 (m, 2H, PhCH₂CH₂), 2.47-2.32 (m, 2H, PhCH₂CH₂), 1.21 (s (large), 1H, CHOH), 1.08 (d, J = 6 Hz, 3H, CH(OH)CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 142.0 (C), 135.2 (CH), 130.0 (CH), 129.1 (2CH), 128.8 (2CH), 126.5 (CH), 64.0 (CH), 36.2 (CH₂), 30.0 (CH₂), 23.5 (CH₃).

La protection du (3Z)-6-phénylhex-3-én-2-ol (750 mg, 4.3 mmol) précédemment obtenu en éther TIPS a été effectuée selon le protocole employé pour l'éther silylé **20**. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (2.5% AcOEt/hexane) pour donner 1.36 g (96%) de l'éther silylé allylique **33** comme une huile incolore: R_f 0.74 (5% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.20 (m, 5H, C₆H₅), 5.49 (m, 1H, CH₂CH=CHCHOTIPS), 5.32 (m, 1H, CH₂CH=CHCHOTIPS), 4.68 (qn, J = 7 Hz, 1H, CHOTIPS), 2.72-2.66 (m, 2H, PhCH₂CH₂), 2.39-2.35 (m, 2H, PhCH₂CH₂), 1.15 (d, J = 6 Hz, 3H, CH(OTIPS)CH₃), 1.08 (m, 21H, TIPS); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 142.2 (C), 136.8 (CH), 128.9 (2CH), 128.8 (2CH), 126.7 (CH), 126.3 (CH), 65.5 (CH), 36.3 (CH₂), 30.2 (CH₂), 25.4 (CH₃), 18.5 (3CH), 12.7 (6CH₃); IR (film) 3024, 2943, 2866, 1494, 1464, 1366, 1126, 1090, 882, 726, 683 cm⁻¹; HRMS (ES) calculé pour C₂₁H₄₀NOSi [M+NH₄]⁺: 350.2879, trouvé 350.2884.

(±)-Triéthyl{[(2*E*)-1-méthyl-3-phénylprop-2-ényl]oxy}silane (**34**)



À une solution de phénylacétylène (3.8 mL, 34.6 mmol) dans 150 mL de THF anh. à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ est ajoutée lentement une solution de *n*-BuLi 2.5 M dans l'hexane (21.0 mL, 52.5 mmol). Le mélange est agité 10 min à cette température et est ensuite ramené à T.P. Le mélange est refroidi à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ puis de l'acétaldéhyde (3.8 mL, 68.0 mmol) est ajouté. Le mélange est agité pendant 0.5 h et est ensuite laissé réchauffer à T.P. Après 2.5 h, de l'eau (50 mL) est ajoutée et le mélange est extrait avec de l'AcOEt (2 x 70 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner 4.72 g (93%) de l'alcool propargylique comme une huile orangée: R_f 0.23 (20% AcOEt/hexane).

La réduction de l'alcool propargylique (4.50 g, 30.8 mmol) précédemment obtenu a été effectuée selon le protocole employé pour la formation de (3*Z*)-6-phénylhex-3-én-2-ol (voir la synthèse du composé **33**). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner 2.98 g (65%) de (3*Z*)-4-phénylbut-3-én-2-ol²¹⁵ comme une huile incolore: R_f 0.11 (10% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.25 (m, 5H, C_6H_5), 6.51 (d, $J = 12\text{ Hz}$, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 5.70 (dd, $J = 12, 9\text{ Hz}$, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 4.81-4.77 (m, 1H, CHOH), 1.68 (d, $J = 3\text{ Hz}$, CHOH), 1.37 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 137.0 (C), 136.1 (CH), 130.4 (CH), 129.2 (2CH), 128.7 (2CH), 127.6 (CH), 64.5 (CH), 24.0 (CH_3).

La protection du (3*Z*)-4-phénylbut-3-én-2-ol (1.0 g, 6.7 mmol) précédemment obtenu en éther TES a été effectuée selon le protocole employé pour l'éther silylé **24**. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% AcOEt/hexane) pour

donner 1.51 g (85%) de l'éther silylé allylique **34** comme une huile incolore: R_f 0.60 (5% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (m, 2H, $m\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.26 (m, 1H, $p\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.21 (m, 2H, $o\text{-C}_6\text{H}_5$), 6.40 (d, $J = 12$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 5.72 (dd, $J = 12, 9$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 4.79 (m, 1H, CHOTES), 1.38 (d, $J = 6$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{OTES})\text{CH}_3$), 0.87 (t, $J = 8$ Hz, 9H, SiCH_2CH_3), 0.48 (q, $J = 8$ Hz, 6H, SiCH_2CH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 137.8 (C), 137.5 (CH), 129.0 (2CH), 128.6 (2CH), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 65.1 (CH), 24.9 (CH_3), 7.1 (3CH_3), 5.3 (3CH_2); IR (film) 3014, 2954, 2876, 1493, 1458, 1368, 1238, 1116, 1080, 1066, 1003, 744, 699 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{OSi}$ $[\text{M}]^+$: 262.1753, trouvé 262.1754.

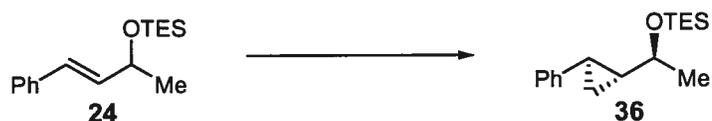
(±)-*tert*-Butyl(diméthyl){[(1*S**)-1-[(1*R**,2*R**)-2-phénylcyclopropyl]éthyl}oxy)silane
(**35**)



La cyclopropanation du *tert*-butyl(diméthyl){[(2*E*)-1-méthyl-3-phénylprop-2-ényl]-oxy}silane (**23**) (262 mg, 1.0 mmol) a été effectuée selon le protocole décrit pour le composé **21**. Le produit a été purifié par chromatographie sur gel de silice (2% AcOEt/hexane) pour donner 238 mg (86%) du composé cyclopropane **35** comme une huile incolore: R_f 0.41 (2.5% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.28 (m, 2H, $m\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.22-7.14 (m, 3H, o - et $p\text{-C}_6\text{H}_5$), 3.69 (qn, $J = 6$ Hz, 1H, CHOTBDMS), 1.98 (m, 1H, $\text{PhCH}_{\text{cyclopro.}}$), 1.33 (d, $J = 6$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{OTBDMS})\text{CH}_3$), 1.28 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CHOTBDMS}$), 0.99-0.95 (m, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)_{\text{cyclopro.}}$), 0.97 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.91 (m, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)_{\text{cyclopro.}}$), 0.14 (s, 3H, SiCH_3), 0.13 (s, 3H, SiCH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 143.4 (C), 128.0 (2CH), 125.9 (2CH), 125.1 (CH), 70.0 (CH), 30.6 (CH), 25.8 (3CH_3), 23.8 (CH_3), 20.1 (CH), 18.0 (C), 12.4 (CH_2), -4.5 (CH_3), -4.7 (CH_3); IR (film) 2957, 2930, 2858, 1606, 1499, 1463, 1370, 1255, 1116, 835, 775, 697, 559 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{OSi}$ $[\text{M}]^+$: 276.1909, trouvé 276.1913. Le rapport de diastéréoisomères (98 : 2 *anti* : *syn*) est mesuré par analyse GC des dérivés acétate

correspondants qui ont été préparés par déprotection des éthers silylés (TBAF 1.0 M dans le THF (1.5 équiv.), 50 °C, 15 h) puis acétylation des alcools résultants (pyridine : Ac₂O 2 : 1, T.P., 30 min). GC (DB-1701, 30 m, isotherme 130 °C) T_r (majeur) 3.5 min, T_r (mineur) 3.8 min.

(±)-Triéthyl({(1*S)-1-[(1*R**,2*R**)-2-phénylcyclopropyl]éthyl}oxy)silane (36)**



La cyclopropanation du triéthyl{[(2*E*)-1-méthyl-3-phénylprop-2-ényl]oxy}silane (**24**) (262 mg, 1.0 mmol) a été effectuée selon le protocole décrit pour le composé **21**. Le produit a été purifié par chromatographie sur gel de silice (2% AcOEt/hexane) pour donner 240 mg (87%) du composé cyclopropane **36** comme une huile incolore: R_f 0.32 (2.5% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.24 (m, 2H, *m*-C₆H₅), 7.16-7.08 (m, 3H, *o*- et *p*-C₆H₅), 3.60 (qn, *J* = 6 Hz, 1H, CHOTBDMS), 1.90 (dt, *J* = 9, 5 Hz, 1H, PhCH_{cyclopro.}), 1.28 (d, *J* = 6 Hz, 3H, CH(OTBDMS)CH₃), 1.26 (m, 1H, CH_{cyclopro.}CHOTBDMS), 0.97 (t, *J* = 8 Hz, 9H, SiCH₂CH₃), 0.95-0.84 (m, 2H, (CH₂)_{cyclopro.}), 0.61 (q, *J* = 8 Hz, 6H, SiCH₂CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 143.9 (C), 128.6 (2CH), 126.3 (2CH), 125.6 (CH), 70.8 (CH), 31.2 (CH), 24.3 (CH₃), 21.1 (CH), 13.3 (CH₂), 7.3 (3CH₃), 5.4 (3CH₂); IR (film) 2955, 2877, 1498, 1459, 1368, 1239, 1115, 1008, 746, 697, 574 cm⁻¹; HRMS (ES) calculé pour C₁₇H₂₈OSi [M]⁺: 276.1909, trouvé 276.1919. Le rapport de diastéréoisomères (>99 : 1 *anti* : *syn*) est mesuré par analyse GC des dérivés acétate correspondants qui ont été préparés par déprotection des éthers silylés (TBAF 1.0 M dans le THF (1.5 équiv.), 50 °C, 15 h) puis acétylation des alcools résultants (pyridine : Ac₂O 2 : 1, T.P., 30 min). GC (DB-1701, 30 m, isotherme 130 °C) T_r (majeur) 3.5 min, T_r (mineur) 3.8 min.

(±)-Triisopropyl({(1*S**)-1-[(1*R**,2*R**)-2-(2-phényléthyl)cyclopropyl]éthyl}oxy)silane
(37)



La cyclopropanation du triisopropyl{[(2*E*)-1-méthyl-5-phénylpent-2-ényl]oxy}-silane (**25**) (333 mg, 1.0 mmol) a été effectuée selon le protocole décrit pour le composé **21** (temps de réaction: 1.0 h). Le produit a été purifié par chromatographie sur gel de silice (2% AcOEt/hexane) pour donner 291 mg (84%) du composé cyclopropane **37** comme une huile incolore: R_f 0.70 (5% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (m, 2H, *m*- C_6H_5), 7.18 (m, 3H, *o*- et *p*- C_6H_5), 3.54 (dq, $J = 6, 6$ Hz, 1H, CHOTIPS), 2.70 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 1.64 (m, 1H, $\text{PhCH}_2(\text{CH}_a\text{H}_b)$), 1.45 (m, 1H, $\text{PhCH}_2(\text{CH}_a\text{H}_b)$), 1.21 (d, $J = 6$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{OTIPS})\text{CH}_3$), 1.05 (m, 21H, TIPS), 0.77 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CHOTIPS}$), 0.70 (m, 1H, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$), 0.40 (ddd, $J = 9, 5, 5$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)_{\text{cyclopro.}}$), 0.21 (ddd, $J = 9, 5, 5$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)_{\text{cyclopro.}}$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 142.5 (C), 128.3 (2CH), 128.1 (2CH), 125.5 (CH), 35.9 (CH), 27.0 (CH), 23.8 (CH_3), 18.1 (6 CH_3), 18.0 (CH_2), 16.4 (CH), 12.5 (3CH), 8.8 (CH_2); IR (film) 2943, 2866, 1464, 1369, 1150, 1115, 1014, 883, 745, 698, 632 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{OSi}$ $[\text{M}]^+$: 346.2692, trouvé 346.2688. Le rapport de diastéréoisomères (96 : 4 *anti* : *syn*) est mesuré par analyse GC des dérivés acétate correspondants qui ont été préparés par déprotection des éthers silylés (TBAF 1.0 M dans le THF (1.5 équiv.), 50 °C, 15 h) puis acétylation des alcools résultants (pyridine : Ac_2O 2 : 1, T.P., 30 min). GC (DB-1701, 30 m, isotherme 130 °C) T_r (majeur) 6.6 min, T_r (mineur) 7.3 min.

(±)-Éther de benzyl({(1*S**)-1-[(1*R**,2*R**)-2-phénylcyclopropyl]éthyle (38)¹⁰¹



La cyclopropanation de l'éther de benzyl(2*E*)-1-méthyl-3-phénylprop-2-ényle (**26**) (238 mg, 1.0 mmol) a été effectuée selon le protocole décrit pour le composé **21** (température: -20 °C, 40 min d'agitation avant l'ajout du substrat sur le carbénoïde, temps de réaction: 2.0 h). Le produit a été purifié par chromatographie sur gel de silice (10% AcOEt/hexane) pour donner 202 mg (80%) du composé cyclopropane **38** comme une huile incolore: R_f 0.47 (15% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.25 (m, 7H, Ar), 7.17 (t, $J = 7$ Hz, 1H, *p*-C₆H₅ de Ph ou Bn), 7.09 (d, $J = 7$ Hz, 2H, *o*-C₆H₅ de Ph ou Bn), 4.67 (d, $J = 12$ Hz, 1H, Ph(CH_aH_b)), 4.58 (d, $J = 12$ Hz, 1H, Ph(CH_aH_b)), 3.15 (qn, $J = 6$ Hz, 1H, CHOBn), 1.90 (q, $J = 5$ Hz, 1H, PhCH_{cyclopro.}), 1.34 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH(OBn)CH₃), 1.25 (m, 1H, CH_{cyclopro.}CHOBn), 0.92 (m, 1H, (CH_aH_b)_{cyclopro.}), 0.81 (m, 1H, (CH_aH_b)_{cyclopro.}). Le rapport de diastéréoisomères (94 : 6 *anti* : *syn*) est mesuré par analyse GC (DB-1701, 30 m, isotherme 170 °C) T_r (majeur) 5.9 min, T_r (mineur) 6.6 min.

(±)-*tert*-Butyl(diméthyl){(1*S**)-1-[(1*R**,2*R**)-2-phénylcyclopropyl]propyl}oxy)silane (39)



La cyclopropanation du *tert*-butyl(diméthyl){[(2*E*)-1-éthyl-3-phénylprop-2-ényl]-oxy}silane (**27**) (276 mg, 1.0 mmol) a été effectuée selon le protocole décrit pour le composé **21** (température: -20 °C, 40 min d'agitation avant l'ajout du substrat sur le carbénoïde, temps de réaction: 3.0 h). Le produit a été purifié par chromatographie sur gel de silice (2% AcOEt/hexane) pour donner 247 mg (85%) du composé cyclopropane **39** comme une huile incolore: R_f 0.60 (5% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ

7.25 (m, 2H, *m*-C₆H₅), 7.16-7.06 (m, 3H, *o*- et *p*-C₆H₅), 3.38 (q, *J* = 6 Hz, 1H, CHOTBDMS), 1.87 (ddd, *J* = 9, 5, 5 Hz, 1H, PhCH_{cyclopro.}), 1.62 (m, 2H, CH(OTBDMS)CH₂CH₃), 1.23 (m, 1H, CH_{cyclopro.}CHOTBDMS), 0.95 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH(OTBDMS)CH₂CH₃), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.88 (m, 2H, (CH₂)_{cyclopro.}), 0.06 (s, 3H, SiCH₃), 0.04 (s, 3H, SiCH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 143.9 (C), 128.6 (2CH), 126.3 (2CH), 125.6 (CH), 75.6 (CH), 31.3 (CH₂), 29.1 (CH), 26.3 (3CH₃), 20.8 (CH), 18.6 (C), 13.3 (CH₂), 10.0 (CH₃), -3.8 (CH₃), -4.0 (CH₃); IR (film) 2958, 2929, 2857, 1605, 1498, 1463, 1361, 1255, 1054, 1015, 835, 774, 696, 518 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₁₈H₃₀OSi [M]⁺: 290.2066, trouvé 290.2063. Le rapport de diastéréoisomères (97 : 3 *anti* : *syn*) est mesuré par analyse GC des dérivés acétate correspondants qui ont été préparés par déprotection des éthers silylés (TBAF 1.0 M dans le THF (1.5 équiv.), 50 °C, 15 h) puis acétylation des alcools résultants (pyridine : Ac₂O 2 : 1, T.P., 30 min). GC (DB-1701, 30 m, isotherme 160 °C) T_r (majeur) 2.1 min, T_r (mineur) 2.3 min.

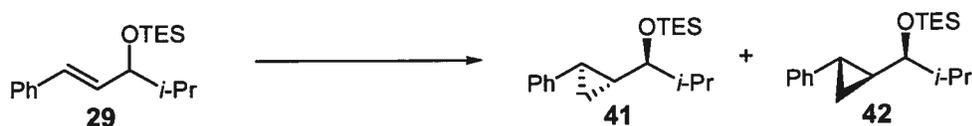
(±)-Triéthyl({(1*S*^{*})-1-[(1*R*^{*},2*R*^{*})-2-phénylcyclopropyl]propyl}oxy)silane (40)



La cyclopropanation du triéthyl{[(*2E*)-1-éthyl-3-phénylprop-2-ényl]oxy}silane (**28**) (276 mg, 1.0 mmol) a été effectuée selon le protocole décrit pour le composé **21** (temps de réaction: 1.0 h). Le produit a été purifié par chromatographie sur gel de silice (2% AcOEt/hexane) pour donner 253 mg (87%) du composé cyclopropane **40** comme une huile incolore: R_f 0.61 (5% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.21 (m, 2H, *m*-C₆H₅), 7.14 (m, 1H, *p*-C₆H₅), 7.07 (m, 2H, *o*-C₆H₅), 3.34 (q, *J* = 6 Hz, 1H, CHOTES), 1.86 (ddd, *J* = 9, 5, 5 Hz, 1H, PhCH_{cyclopro.}), 1.62 (m, 2H, CH(OTES)CH₂CH₃), 1.25 (m, 1H, CH_{cyclopro.}CHOTES), 0.96 (t, *J* = 5 Hz, 3H, CH(OTES)CH₂CH₃), 0.94 (t, *J* = 8 Hz, 9H, SiCH₂CH₃), 0.88 (m, 2H, (CH₂)_{cyclopro.}), 0.59 (q, *J* = 8 Hz, 6H, SiCH₂CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 143.9 (C), 128.6 (2CH), 126.2 (2CH), 125.6 (CH), 76.0 (CH), 31.4 (CH₂),

29.2 (CH), 21.0 (CH), 13.7 (CH₂), 10.2 (CH₃), 7.4 (3CH₃), 5.6 (3CH₂); IR (film) 2657, 2876, 1605, 1498, 1460, 1412, 1238, 1115, 1055, 1011, 840, 745, 697 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₁₈H₃₀OSi [M]⁺: 290.2066, trouvé 290.2067. Le rapport de diastéréoisomères (97 : 3 *anti* : *syn*) est mesuré par analyse GC des dérivés acétate correspondants qui ont été préparés par déprotection des éthers silylés (TBAF 1.0 M dans le THF (1.5 équiv.), 50 °C, 15 h) puis acétylation des alcools résultants (pyridine : Ac₂O 2 : 1, T.P., 30 min). GC (DB-1701, 30 m, isotherme 160 °C) T_r (majeur) 2.1 min, T_r (mineur) 2.3 min.

(±)-Triéthyl({(1*S*^{*})-2-méthyl-1-[(1*R*^{*},2*R*^{*})-2-phénylcyclopropyl]propyl}oxy)silane (**41**)
 et (±)-triéthyl({(1*S*^{*})-2-méthyl-1-[(1*S*^{*},2*S*^{*})-2-phénylcyclopropyl]propyl}oxy)silane (**42**)



La cyclopropanation du triéthyl{[(2*E*)-1-isopropyl-3-phénylprop-2-ényl]oxy}silane (**29**) a été effectuée selon le protocole décrit pour le composé **21** (température: -20 °C, 40 min d'agitation avant l'ajout du substrat sur le carbénoïde, temps de réaction: 7.0 h). Le produit a été purifié par chromatographie sur gel de silice (2% AcOEt/hexane) pour donner 238 mg (78%) des deux diastéréoisomères **41** et **42** comme une huile incolore: R_f 0.60 (5% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.22 (m, 4H, *m*-C₆H₅ **41** et **42**), 7.13 (m, 2H, *p*-C₆H₅ **41** et **42**), 7.05 (m, 4H, *o*-C₆H₅ **41** et **42**), 3.23 (dd, *J* = 7, 4 Hz, 1H, CHOTES **41**), 3.11 (dd, *J* = 7, 4 Hz, 1H, CHOTES **42**), 1.84 (m, 3H, PhCH_{cyclopro.} **41**, CH(CH₃)₂ **41** et **42**), 1.74 (m, 1H, PhCH_{cyclopro.} **42**), 1.23 (m, 2H, CH_{cyclopro.} CHOTES **41** et **42**), 0.99 (t, *J* = 8 Hz, 9H, SiCH₂CH₃ **42**), 0.99-0.82 (m, 4H, (CH₂)_{cyclopro.} **41** et **42**), 0.95 (d, *J* = 7 Hz, 6H, CH(CH₃)₂ **41**), 0.93 (t, *J* = 8 Hz, 9H, SiCH₂CH₃ **41**), 0.91 (d, *J* = 7 Hz, 6H, CH(CH₃)₂ **42**), 0.63 (q, *J* = 8 Hz, 6H, SiCH₂CH₃ **42**), 0.58 (q, *J* = 8 Hz, 6H, SiCH₂CH₃ **41**); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 143.9 (C), 143.5 (C), 128.7 (CH), 128.5 (2CH), 126.1 (2CH), 125.8 (CH), 125.6 (CH), 80.5 (CH), 79.5 (CH), 35.7 (CH), 35.5 (CH), 27.2 (CH), 26.7 (CH), 21.0 (CH), 21.5 (CH), 18.6 (CH₃), 18.5 (CH₃), 14.7 (CH₂), 13.9 (CH₂), 7.5 (3CH₃),

7.4 (3CH₃), 5.8 (3CH₂), 5.7(3CH₂); IR (film) 2957, 2876, 1605, 1498, 1460, 1365, 1238, 1058, 1009, 825, 743, 696, 562 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₁₉H₃₂OSi [M]⁺: 304.2222, trouvé 304.2220. Le rapport de diastéréoisomères (70 : 30 *anti* : *syn*) est mesuré par analyse GC des dérivés acétate correspondants qui ont été préparés par déprotection des éthers silylés (TBAF 1.0 M dans le THF (1.5 équiv.), 50 °C, 15 h) puis acétylation des cyclopropylcarbinols résultants (pyridine : Ac₂O 2 : 1, T.P., 30 min). GC (DB-1701, 30 m, isotherme 130 °C) T_r (majeur) 5.7 min, T_r (mineur) 6.3 min.

(±)-Triisopropyl({(1*S)-1-[(1*R**,2*R**)-2-phénylcyclopropyl]propyl}oxy)silane (**43**)**



La cyclopropanation du triisopropyl{[(*2E*)-1-éthyl-3-phénylprop-2-ényl]oxy}silane (**30**) (319 mg, 1.0 mmol) a été effectuée selon le protocole décrit pour le composé **21** (température: -20 °C, 40 min d'agitation avant l'ajout du substrat sur le carbénoïde, temps de réaction: 4.5 h). Le produit a été purifié par chromatographie sur gel de silice (2% AcOEt/hexane) pour donner 293 mg (88%) du composé cyclopropane **43** comme une huile incolore: R_f 0.65 (5% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (m, 2H, *m*-C₆H₅), 7.14 (m, 1H, *p*-C₆H₅), 7.07 (d, *J* = 7 Hz, 2H, *o*-C₆H₅), 3.62 (q, *J* = 6 Hz, 1H, CHOTIPS), 1.94 (dt, *J* = 9, 5 Hz, 1H, PhCH_{cyclopro.}), 1.68 (m, 2H, CH(OTIPS)CH₂CH₃), 1.29 (m, 1H, CH_{cyclopro.}CHOTIPS), 1.08 (m, 21H, TIPS), 0.98 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH(OTIPS)CH₂CH₃), 0.87 (m, 2H, (CH₂)_{cyclopro.}); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 144.0 (C), 128.6 (2CH), 126.1 (2CH), 125.6 (CH), 75.3 (CH), 31.5 (CH₂), 29.0 (CH), 20.7 (CH), 18.7 (6CH₃), 13.6 (CH₂), 13.2 (3CH), 9.7 (CH₃); IR (film) 2960, 2943, 2867, 1605, 1498, 1463, 1378, 1117, 1062, 1011, 883, 827, 750, 696, 566 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₂₁H₃₆OSi [M]⁺: 332.2535, trouvé 332.2535. Le rapport de diastéréoisomères (98 : 2 *anti* : *syn*) est mesuré par analyse GC des dérivés acétate correspondants qui ont été préparés par déprotection des éthers silylés (TBAF 1.0 M dans le THF (1.5 équiv.), 50 °C, 15 h) puis

acétylation des alcools résultants (pyridine : Ac₂O 2 : 1, T.P., 30 min). GC (DB-1701, 30 m, isotherme 130 °C) T_r (majeur) 4.6 min, T_r (mineur) 5.2 min.

(±)-Triéthyl({(1*S*^{*})-1-[(1*R*^{*},2*S*^{*})-1-méthyl-2-phénylcyclopropyl]éthyl}oxy)silane (44**)**



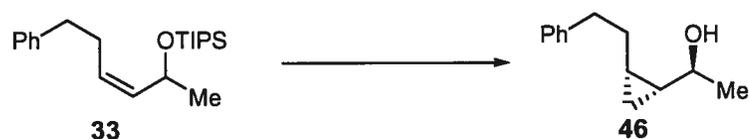
La cyclopropanation du triéthyl{[(*2E*)-1,2-diméthyl-3-phénylprop-2-ényl]oxy}-silane (**31**) (276 mg, 1.0 mmol) a été effectuée selon le protocole décrit pour le composé **21** (température: -20 °C, 40 min d'agitation avant l'ajout du substrat sur le carbénoïde, temps de réaction: 4.0 h). Le produit a été purifié par chromatographie sur gel de silice (2% AcOEt/hexane) pour donner 256 mg (88%) du composé cyclopropane **44** comme une huile incolore: R_f 0.52 (5% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.15 (m, 5H, C₆H₅), 3.50 (q, *J* = 6 Hz, CHOTES), 2.08 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1H, PhCH_{cyclopro.}), 1.24 (d, *J* = 6 Hz, 3H, CH(OTES)CH₃), 0.99 (t, *J* = 8 Hz, 9H, SiCH₂CH₃), 0.96 (m, 1H, (CH_aH_b)_{cyclopro.}), 0.74 (s, 3H, CH_{cyclopro.}CCH₃), 0.71 (m, 1H, (CH_aH_b)_{cyclopro.}), 0.63 (q, *J* = 8 Hz, 6H, SiCH₂CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 140.4 (C), 129.6 (2CH), 128.2 (2CH), 125.9 (CH), 73.8 (CH), 29.0 (C), 26.8 (CH), 21.6 (CH₃), 15.3 (CH₂), 14.8 (CH₃), 7.4 (3CH₃), 5.5 (3CH₂); IR (film) 2956, 2912, 2876, 1605, 1498, 1457, 1370, 1239, 1120, 1100, 1080, 1011, 967, 786, 743, 699, 562, 554 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₁₈H₃₀OSi [M]⁺: 290.2066, trouvé 290.2065. Le rapport de diastéréoisomères (>99 : 1 *anti* : *syn*) est mesuré par analyse GC des dérivés acétate correspondants qui ont été préparés par déprotection des éthers silylés (TBAF 1.0 M dans le THF (1.5 équiv.), THF, 50 °C, 15 h) puis acétylation des alcools résultants (pyridine : Ac₂O 2 : 1, T.P., 30 min). GC (DB-1701, 30 m, isotherme 160 °C) T_r (majeur) 1.8 min, T_r (mineur) 1.9 min.

(±)-(1*S**)-1-[(1*R**,2*S**)-1-Méthyl-2-phénylcyclopropyl]propan-1-ol (45)



La cyclopropanation du *tert*-butyl(diméthyl){[(2*E*)-1-éthyl-2-méthyl-3-phénylprop-2-ényl]oxy}silane (32) a été effectuée selon le protocole décrit pour le composé 21 (température: $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 40 min d'agitation avant l'ajout du substrat sur le carbénoïde, temps de réaction: 4.5 h). Le produit a été purifié par chromatographie sur gel de silice (2% AcOEt/hexane) pour donner 268 mg (88%) de l'éther de silylé qui a été caractérisé sous la forme du cyclopropylcarbinol correspondant 45 obtenu par déprotection dans des conditions standard (TBAF 1.0 M dans le THF (1.5 équiv.), THF, $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 h). Le cyclopropylcarbinol a été purifié par chromatographie sur gel de silice (25% AcOEt/hexane) pour obtenir une huile incolore: R_f 0.35 (25% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (m, 2H, *m*- C_6H_5), 7.20 (m, 3H, *o*- et *p*- C_6H_5), 2.99 (dd, $J = 8, 5$ Hz, 1H, CHOTBDMS), 2.04 (dd, $J = 9, 6$ Hz, 1H, $\text{PhCH}_{\text{cyclopro.}}$), 1.66 (m, 2H, $\text{CH(OH)CH}_2\text{CH}_3$), 1.48 (s (large), 1H, CHOH), 1.02 (t, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{CH(OH)CH}_2\text{CH}_3$), 0.94 (dd, $J = 9, 5$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)_{\text{cyclopro.}}$), 0.87 (dd, $J = 6, 5$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)_{\text{cyclopro.}}$), 0.76 (s, 3H, $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CCH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 138.8 (C), 129.0 (2CH), 127.9 (2CH), 125.7 (CH), 80.9 (CH), 27.3 (CH), 27.0 (CH_2), 15.4 (CH_2), 12.4 (CH_3), 10.8 (CH_3); IR (film) 3393 (large), 3055, 2963, 2929, 2876, 1604, 1498, 1451, 1383, 1103, 968, 779, 732, 700 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 190.1358, trouvé 190.1358. Le rapport de diastéréoisomères (99 : 1 *anti* : *syn*) est mesuré par analyse GC des dérivés acétate correspondants qui ont été préparés selon des conditions standard à partir du mélange brut des cyclopropylcarbinols (pyridine : Ac_2O 2 : 1, T.P., 30 min). GC (DB-1701, 30 m, isotherme $130\text{ }^{\circ}\text{C}$) T_r (majeur) 5.0 min, T_r (mineur) 5.5 min.

(±)-(1*S**)-1-[(1*R**,2*S**)-2-(2-Phénéthyl)cyclopropyl]éthanol (**46**)



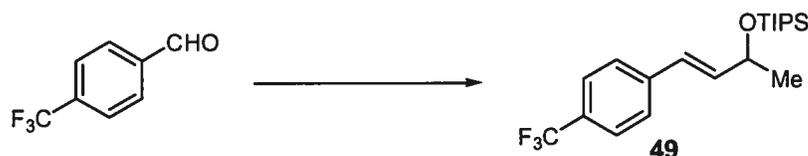
La cyclopropanation du triisopropyl{[(*Z*)-1-méthyl-5-phénylpent-2-ényl]oxy}-silane (**33**) (333 mg, 1.0 mmol) a été effectuée selon le protocole décrit pour le composé **21** (temps de réaction: 2.0 h). Le produit a été purifié par chromatographie sur gel de silice (2% AcOEt/hexane) pour donner 180 mg (52%) de l'éther de silylé qui a été caractérisé sous la forme du cyclopropylcarbinol correspondant **46** obtenu par déprotection dans des conditions standard (TBAF 1.0 M dans le THF (1.5 équiv.), THF, 50 °C, 15 h). Le cyclopropylcarbinol a été purifié par chromatographie sur gel de silice (25% AcoEt/hexane) pour obtenir une huile jaune pâle: R_f 0.28 (25% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (m, 2H, *m*- C_6H_5), 7.20 (m, 3H, *o*- et *p*- C_6H_5), 3.36 (dq, $J = 9, 6$ Hz, 1H, CHOH), 2.78 (m, 2H, PhCH_2), 1.88 (m, 1H, $\text{PhCH}_2(\text{CH}_a\text{H}_b)$), 1.61 (m, 1H, $\text{PhCH}_2(\text{CH}_a\text{H}_b)$), 1.30 (d, $J = 6$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$), 1.28 (s, 1H, CHOH), 0.89 (m, 2H, $\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ et $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CHOH}$), 0.72 (m, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)_{\text{cyclopro.}}$), -0.11 (m, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)_{\text{cyclopro.}}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 142.8 (C), 128.9 (2CH), 128.8 (2CH), 126.3 (CH), 69.4 (CH), 36.8 (CH_2), 31.1 (CH_2), 24.9 (CH_3), 23.8 (CH), 16.6 (CH), 9.6 (CH_2); IR (film) 3367 (large), 3055, 3024, 2992, 2967, 2930, 1602, 1494, 1452, 1367, 1162, 1074, 964, 795 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 190.1358, trouvé 190.1361. Le rapport de diastéréoisomères (97 : 3 *anti* : *syn*) est mesuré par analyse GC des dérivés acétate correspondants qui ont été préparés selon des conditions standard à partir du mélange brut des cyclopropylcarbinols (pyridine : Ac_2O 2 : 1, T.P., 30 min). GC (DB-1701, 30 m, isotherme 130 °C) T_r (majeur) 6.8 min, T_r (mineur) 7.6 min.

(±)-Triéthyl(((1*S**)-1-[(1*R**,2*S**)-2-phénylcyclopropyl]éthyl)oxy)silane (**47**) et
 (±)-triéthyl(((1*S**)-1-[(1*S**,2*R**)-2-phénylcyclopropyl]éthyl)oxy)silane (**48**)



La cyclopropanation du triéthyl{[(2*E*)-1-méthyl-3-phénylprop-2-ényl]oxy}silane (**34**) (262 mg, 1.0 mmol) a été effectuée selon le protocole décrit pour le composé **21** (temps de réaction: 6.0 h). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (2/2/96 Et₃N/AcOEt/hexane) pour donner 246 mg (89%) des deux diastéréoisomères **47** et **48** comme une huile jaune pâle: *R_f* 0.60 (2/2/96 Et₃N/AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (m, 4H, *m*-C₆H₅ **47** et **48**), 7.18 (m, 6H, *o*- et *p*-C₆H₅ **47** et **48**), 3.17 (dq, *J* = 9, 6 Hz, 1H, CHOTES **47**), 2.96 (dq, *J* = 9, 6 Hz, 1H, CHOTES **48**), 2.21 (m, 2H, CH_{cyclopro.}CHOTES **47** et **48**), 1.33 (m, 1H, PhCH_{cyclopro.} **47**), 1.26 (d, *J* = 6 Hz, 3H, CH(OTES)CH₃ **47**), 1.23 (m, 1H, PhCH_{cyclopro.} **48**), 1.07 (m, 4H, (CH₂)_{cyclopro.} **47** et **48**), 0.99 (d, *J* = 6 Hz, 3H, CH(OTES)CH₃ **48**), 0.95 (t, *J* = 8 Hz, 9H, SiCH₂CH₃ **48**), 0.78 (t, *J* = 8 Hz, 9H, SiCH₂CH₃ **47**), 0.56 (q, *J* = 8 Hz, 6H, SiCH₂CH₃ **48**), 0.25 (q, *J* = 8 Hz, 6H, SiCH₂CH₃ **47**); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 138.6 (C), 138.4 (C), 128.8 (2CH), 128.3 (2CH), 127.9 (2CH), 127.7 (2CH), 125.6 (CH), 69.5 (CH), 67.7 (CH), 28.2 (CH), 27.4 (CH), 24.1(CH₃), 23.6 (CH₃), 21.6 (CH), 20.9 (CH), 8.8 (CH₂), 7.1 (CH₂), 6.7 (3CH₃), 4.9 (3CH₂), 4.7 (3CH₂); IR (film) 3004, 2954, 2911, 2875, 1604, 1498, 1458, 1370, 1237, 1111, 1092, 1004, 970, 763, 741, 726, 698, 669 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₁₇H₂₈OSi [M]⁺: 276.1909, trouvé 276.1906. Le rapport de diastéréoisomères (25 : 75 *anti* : *syn*) est mesuré par analyse GC des dérivés acétate correspondants qui ont été préparés par déprotection des éthers silylés (TBAF 1.0 M dans le THF (1.5 équiv.), THF, 50 °C, 15 h) puis acétylation des cyclopropylcarbinols résultants (pyridine : Ac₂O 2 : 1, T.P., 30 min). GC (DB-1701, 30 m, isotherme 130 °C) T_r (mineur) 2.2 min, T_r (majeur) 3.0 min.

**(±)-Triisopropyl({(2*E*)-1-méthyl-3-[4-(trifluorométhyl)phényl]prop-2-ényl}oxy)silane
(49)**



L'oléfination du α,α,α -trifluoro-*p*-tolualdéhyde a été effectuée selon le protocole rapporté par Masamune et Roush,²¹⁶ sauf que l'AcOEt a été utilisé comme solvant plutôt que le MeCN: à un mélange de LiCl anh. (1.86 g, 44.0 mmol) et de triméthylphosphonoacétate (5.7 mL, 35.0 mmol) dans 80 mL de THF anh. à 0 °C est ajouté lentement du DBU (5.4 mL, 36.0 mmol). Le mélange est agité pendant 45 min à cette température, puis du α,α,α -trifluoro-*p*-tolualdéhyde (4.0 mL, 29 mmol) est ajouté. Le mélange est agité à T.P. pendant 3 h. Une solution aqueuse de NH₄Cl sat. (40 mL) est ajoutée, puis le mélange est extrait avec de l'AcOEt (3 x 50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner 6.7 g (>95%) de l'ester α,β -insaturé brut comme un solide blanc qui est utilisé directement dans la prochaine étape.

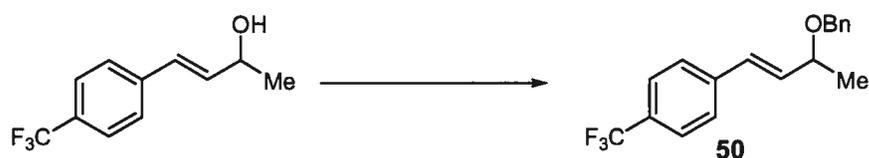
À une solution de l'ester α,β -insaturé (6.7 g, 29.0 mmol) obtenu précédemment dans 200 mL de CH₂Cl₂ anh. à -78 °C est ajouté lentement une solution de DIBAL-H 1.0 M dans l'hexane (90.0 mL, 90.0 mmol). Le mélange est agité pendant 15 h en laissant progressivement la température remonter à T.P. Le mélange est ensuite refroidi à 0 °C et du Na₂SO₄•10H₂O solide est ajouté par petites portions jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement gazeux. La suspension épaisse est filtrée, rincée avec de l'éther (200 mL) et le filtrat est concentré sous pression réduite pour donner 5.9 g (>95%) de l'alcool allylique brut qui est utilisé tel quel dans l'étape subséquente.

À une solution de chlorure d'oxalyle (3.8 mL, 43.5 mmol) dans 70 mL de CH_2Cl_2 anh. à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ est ajouté lentement du DMSO (4.1 mL, 58.0 mmol). Le mélange est agité pendant 20 min, puis l'alcool allylique (5.9 g, 29.0 mmol) précédemment obtenu est ajouté de manière à ce que la température interne reste sous $-70\text{ }^\circ\text{C}$. Le mélange est agité à cette température pendant 1.5 h, puis du Et_3N (20.0 mL, 145 mmol) est ajouté. Le mélange est agité à $0\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 3.5 h, puis il est versé dans un mélange d'éther (100 mL) et d'eau (100 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec de l'eau et une solution aqueuse de NaCl sat., séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (30% AcOEt /hexane) pour donner 4.78 g (82%) de (2*E*)-3-[4-(trifluorométhyl)phényl]acrylaldéhyde²¹⁷ comme une huile jaune: R_f 0.41 (30% AcOEt /hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.76 (d, $J = 8$ Hz, 1H, CHO), 7.71-7.67 (m, 4H, C_6H_4), 7.52 (d, $J = 16$ Hz, 1H, ArCH=CH), 6.78 (dd, $J = 16, 8$ Hz, 1H, ArCH=CH); RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -65.8.

À une solution de (2*E*)-3-[4-(trifluorométhyl)phényl]acrylaldéhyde (4.78 g, 40.3 mmol) précédemment obtenu dans 200 mL d'éther anh. à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ est ajoutée lentement une solution de MeLi 1.06 M dans l'éther (57.0 mL, 60.4 mmol). Le mélange est agité à cette température pendant 4 h, puis sont ajoutés graduellement du méthanol (20 mL) et de l'eau (100 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec des solutions aqueuses de NH_4Cl sat., de NaHCO_3 sat. et de NaCl sat., séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (25% AcOEt /hexane) pour donner 5.52 g (63%) de (3*E*)-4-[4-(trifluorométhyl)phényl]but-3-én-2-ol²¹⁸ comme un solide blanc: p.f. 29-30 $^\circ\text{C}$; R_f 0.20 (30% AcOEt /hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, $J = 8$ Hz, 2H, *m*- C_6H_4), 7.46 (d, $J = 8$ Hz, 2H, *o*- C_6H_4), 6.61 (d, $J = 16$ Hz, 1H, ArCH=CH), 6.37 (dd, $J = 16, 8$ Hz, 1H, ArCH=CH), 4.53 (qn, $J = 6$ Hz, 1H, CHO), 1.82 (s, 1H, CHO), 1.40 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH(OH)CH₃); RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -65.3.

À une solution de (3*E*)-4-[4-(trifluorométhyl)phényl]but-3-én-2-ol (2.16 g, 10.0 mmol) obtenu précédemment dans 100 mL de DMF anh. à T.P. sont ajoutés de l'imidazole (1.36 g, 20.0 mmol) et du TIPSCl (3.2 mL, 15.0 mmol). La solution est agitée 15 h à 50 °C, puis une solution aqueuse de NH₄Cl sat. est ajoutée (70 mL). Le mélange est extrait avec de l'AcOEt (3 x 50 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% AcOEt/hexane) pour donner 3.25 g (87%) de l'éther silylé allylique **49** comme une huile incolore: *R_f* 0.56 (5% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, *J* = 8 Hz, 2H, *m*-C₆H₄), 7.46 (d, *J* = 8 Hz, 2H, *o*-C₆H₄), 6.59 (d, *J* = 16 Hz, 1H, ArCH=CH), 6.35 (dd, *J* = 16, 6 Hz, 1H, ArCH=CH), 4.60 (qn, *J* = 5 Hz, 1H, CHOTIPS), 1.36 (d, *J* = 6 Hz, 3H, CH(OTIPS)CH₃), 1.16-1.04 (m, 21H, TIPS); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 140.4 (C), 137.3 (CH), 128.7 (q, *J* = 32 Hz, C), 126.1 (CH), 126.0 (2CH), 125.1 (q, *J* = 4 Hz, 2CH), 123.9 (q, *J* = 272 Hz, CF₃), 68.7 (CH), 24.4 (CH₃), 17.7 (6CH₃), 12.0 (3CH); RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -65.3; IR (film) 2944, 2893, 2867, 1617, 1464, 1323, 1164, 1124, 1093, 1066, 1016, 966, 882, 861, 815, 746, 679, 655, 598 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₂₀H₃₁F₃OSi [M]⁺: 372.2096, trouvé 372.2101.

Éther de (±)-benzyl-(2*E*)-1-méthyl-3-[4-(trifluorométhyl)phényl]prop-2-ényle (**50**)



La protection du (3*E*)-4-[4-(trifluorométhyl)phényl]but-3-én-2-ol (1.40 g, 6.5 mmol) précédemment obtenu (voir la synthèse du composé **49**) en éther benzylique a été effectuée selon le protocole utilisé pour la préparation de l'éther allylique **26**. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (15% AcOEt/hexane) pour donner 2.0 g (>95%) de l'éther benzylique allylique **50** comme une huile jaune: *R_f* 0.53 (20%

AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, $J = 8$ Hz, 2H, $m\text{-C}_6\text{H}_4$), 7.50 (d, $J = 8$ Hz, 2H, $o\text{-C}_6\text{H}_4$), 7.40-7.26 (m, 5H, C_6H_5), 6.60 (d, $J = 16$ Hz, $\text{ArCH}=\text{CH}$), 6.29 (dd, $J = 16$, 6 Hz, 1H, $\text{ArCH}=\text{CH}$), 4.63 (d, $J = 12$ Hz, 1H, $\text{Ph}(\text{CH}_a\text{H}_b)$), 4.48 (d, $J = 12$ Hz, 1H, $\text{Ph}(\text{CH}_a\text{H}_b)$), 4.16 (qn, $J = 6$ Hz, 1H, CHOBn), 1.41 (d, $J = 6$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{OBn})\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 140.0 (C), 138.4 (C), 134.3 (CH), 129.6 (CH), 129.3 (q, $J = 32$ Hz, C), 128.3 (2CH), 127.5 (2CH), 127.4 (CH), 126.7 (q, $J = 272$ Hz, CF_3), 126.5 (2CH), 125.4 (q, $J = 4$ Hz, 2CH), 75.4 (CH), 70.1 (CH_2), 21.4 (CH_3); RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -65.3; IR (film) 3035, 2972, 2928, 2868, 1613, 1455, 1323, 1163, 1103, 1065, 1015, 977, 871, 824, 746, 695, 609 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 306.1232, trouvé 306.1240.

(\pm)-Triisopropyl{[(2*E*)-3-(4-fluorophényl)-1-méthylprop-2-ényl]oxy}silane (51)



L'oléfination du 4-fluorobenzaldéhyde (4.3 mL, 40.0 mmol) a été effectuée selon le protocole rapporté par Masamune et Roush,²¹⁶ sauf que l'AcOEt a été utilisé comme solvant plutôt que le MeCN (voir la synthèse du composé **49**). L'ester méthylique α,β -insaturé brut (7.2 g, >95%) était suffisamment pur pour être utilisé tel quel dans l'étape subséquente.

La réduction de l'ester méthylique α,β -insaturé (7.2 g, 40.0 mmol) a été effectuée avec DIBAL-H selon le protocole utilisé pour la synthèse du précurseur de (2*E*)-3-[4-(trifluorométhyl)phényl]acrylaldéhyde (voir la synthèse du produit **49**). L'alcool allylique brut (5.41 g, 89%) a été utilisé tel quel dans la prochaine étape.

À une solution de l'alcool allylique (5.41 g, 35.5 mmol) précédemment obtenu dans 200 mL de CH_2Cl_2 à T.P. sous atmosphère ambiante est ajouté du $\gamma\text{-MnO}_2$ ²¹⁹ (21.3 g, 245

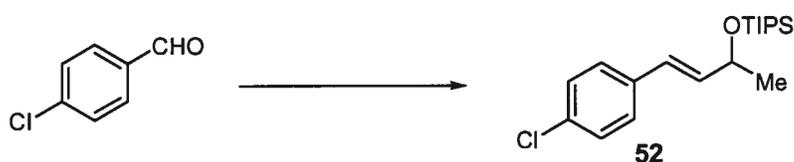
mmol) et la suspension résultante est agitée à T.P. pendant 18 h. Le mélange est filtré en rinçant avec de l'éther (100 mL) et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner 4.74 g (90%) de (2*E*)-3-(4-fluorophényl)acrylaldehyde (R_f 0.38 (30% AcOEt/hexane)) qui est utilisé directement dans l'étape suivante.

L'addition nucléophile de MeLi sur le (2*E*)-3-(4-fluorophényl)acrylaldehyde (4.74 g, 31.6 mmol) précédemment obtenu a été effectuée selon le protocole employé pour la préparation du (3*E*)-4-[4-(trifluorométhyl)phényl]but-3-én-2-ol (voir la synthèse du composé **49**). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner 4.65 g (89%) de (3*E*)-4-(4-fluorophényl)but-3-én-2-ol comme un solide blanc: p.f. 36-38 °C, litt.²²⁰ 38-40 °C; R_f 0.22 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.31 (m, 2H, *o*-C₆H₄), 7.03-6.97 (m, 2H, *m*-C₆H₄), 6.52 (d, J = 16 Hz, 1H, ArCH=CH), 6.17 (ddd, J = 16, 6, 1 Hz, 1H, ArCH=CH), 4.48 (qnd, J = 6, 1 Hz, 1H, CHOH), 1.88 (s, 1H, CHOH), 1.37 (d, J = 6 Hz, 3H, CH(OH)CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 162.2 (d, J = 247 Hz, CF), 133.1 (d, J = 2 Hz, 2CH), 132.7 (d, J = 3 Hz, C), 128.0 (CH), 127.8 (d, J = 8 Hz, 2CH), 115.3 (d, J = 22 Hz, 2CH), 68.7 (CH), 23.3 (CH₃); RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -117.3; IR (film) 3292 (large), 2976, 2871, 1598, 1508, 1454, 1230, 1134, 1059, 973, 940, 856, 810, 679 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₁₀H₁₁FO [M]⁺: 166.0794, trouvé 166.0795.

La protection du (3*E*)-4-(4-fluorophényl)but-3-én-2-ol (1.66 g, 10.0 mmol) obtenu précédemment en éther TIPS a été effectuée selon le protocole employé pour la préparation de l'éther silylé **49**. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur silice (5% AcOEt/hexane) pour donner 2.48 g (77%) de l'éther silylé **51** comme une huile incolore: R_f 0.63 (5% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.32 (m, 2H, *o*-C₆H₄), 7.03-6.98 (m, 2H, *m*-C₆H₄), 6.51 (d, J = 16 Hz, 1H, ArCH=CH), 6.16 (dd, J = 16, 6 Hz, 1H, ArCH=CH), 4.57 (qn, J = 6 Hz, 1H, CHOTIPS), 1.35 (d, J = 6 Hz, 3H, CH(OTIPS)CH₃), 1.15-1.06 (m, 21H, TIPS); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 162.5 (d, J = 246 Hz, CF), 135.2

(CH), 133.8 (d, $J = 3$ Hz, C), 128.1 (d, $J = 8$ Hz, 2CH), 127.0 (CH), 115.8 (d, $J = 22$ Hz, 2CH), 69.7 (CH), 25.4 (CH₃), 18.5 (6CH₃), 12.8 (3CH); RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ – 118.1; IR (film) 2944, 2892, 2867, 1603, 1509, 1464, 1231, 1146, 1090, 965, 882, 813, 741, 680 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₁₉H₃₀FOSi [M-H]⁺: 321.2050, trouvé 321.2061.

(±)-Triisopropyl{[(2*E*)-3-(4-chlorophényl)-1-méthylprop-2-ényl]oxy}silane (52)



L'oléfination du 4-chlorobenzaldéhyde (5.62 g, 40.0 mmol) a été effectuée selon le protocole rapporté par Masamune et Roush,²¹⁶ sauf que l'AcOEt a été utilisé comme solvant plutôt que le MeCN (voir la synthèse du composé **49**). L'ester méthylique α,β -insaturé brut (7.9 g, >95%) était suffisamment pur pour être utilisé tel quel dans l'étape subséquente.

La réduction de l'ester méthylique α,β -insaturé (7.9 g, 40.0 mmol) a été effectuée avec DIBAL-H selon le protocole utilisé pour la synthèse du précurseur de (2*E*)-3-[4-(trifluorométhyl)phényl]acrylaldéhyde (voir la synthèse du produit **49**). L'alcool allylique brut (6.29 g, 93%) a été utilisé directement dans la prochaine étape.

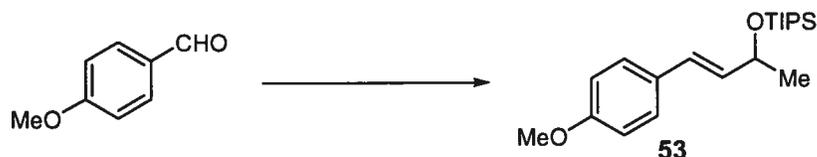
L'oxydation de l'alcool allylique (6.29 g, 37.0 mmol) avec γ -MnO₂ a été effectuée selon le protocole employé pour la préparation du (2*E*)-3-(4-fluorophényl)acrylaldéhyde (voir la synthèse du composé **51**) (temps de réaction: 2 h). Le (2*E*)-3-(4-chlorophényl)-acrylaldéhyde (4.76 g, 77%) brut obtenu comme un solide blanc (R_f 0.41 (30% AcOEt/hexane)) a été utilisé tel quel dans l'étape subséquente.

L'addition nucléophile de MeLi sur le (2*E*)-3-(4-chlorophényl)acrylaldéhyde (4.76 g, 28.6 mmol) précédemment obtenu a été effectuée selon le protocole employé pour la

préparation du (3*E*)-4-[4-(trifluorométhyl)phényl]but-3-én-2-ol (voir la synthèse du composé **49**). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (5/20/75 MeOH/AcOEt/hexane) pour donner 4.48 g (86%) de (3*E*)-4-(4-chlorophényl)but-3-én-2-ol²²¹ comme un solide blanc: p.f. 57-59 °C, litt.²²² 54-56 °C; R_f 0.24 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.29 (m, 4H, C₆H₄), 6.54 (d, J = 16 Hz, 1H, ArCH=CH), 6.26 (dd, J = 16, 6 Hz, 1H, ArCH=CH), 4.51 (qnd, J = 6, 1 Hz, 1H, CHOH), 1.66 (s, 1H, CHOH), 1.39 (d, J = 6 Hz, 3H, CH(OH)CH₃).

La protection du (3*E*)-4-(4-chlorophényl)but-3-én-2-ol (1.83 g, 10.0 mmol) obtenu précédemment en éther TIPS a été effectuée selon le protocole employé pour la préparation de l'éther silylé **49**. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (3% AcOEt/hexane) pour donner 2.84 g (84%) de l'éther silylé allylique **52** comme une huile incolore: R_f 0.63 (5% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.27 (m, 4H, C₆H₄), 6.50 (d, J = 16 Hz, 1H, ArCH=CH), 6.23 (dd, J = 16, 6 Hz, 1H, ArCH=CH), 4.57 (qn, J = 6 Hz, 1H, CHOTIPS), 1.34 (d, J = 6 Hz, 3H, CH(OTIPS)CH₃), 1.15-1.05 (m, 21H, TIPS); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 136.2 (C), 136.1 (CH), 133.2 (C), 129.1 (2CH), 127.9 (2CH), 127.0 (CH), 69.6 (CH), 25.3 (CH₃), 18.5 (6CH₃), 12.7 (3CH); IR (film) 2943, 2891, 2865, 1491, 1463, 1367, 1144, 1090, 1066, 1012, 999, 964, 881, 804, 749, 674, 656 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₁₉H₃₀ClOSi [M-H]⁺: 337.1754, trouvé 337.1760.

(±)-Triisopropyl{[(2*E*)-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthylprop-2-ényl]oxy}silane (53**)**



L'oléfination du *p*-anisaldéhyde (5.0 mL, 41.0 mmol) a été effectuée selon le protocole rapporté par Masamune et Roush,²¹⁶ sauf que l'AcOEt a été utilisé comme solvant plutôt que le MeCN (voir la synthèse du composé **49**). L'ester méthylique α,β -

insaturé brut (7.9 g, >95%) était suffisamment pur pour être utilisé tel quel dans l'étape subséquente.

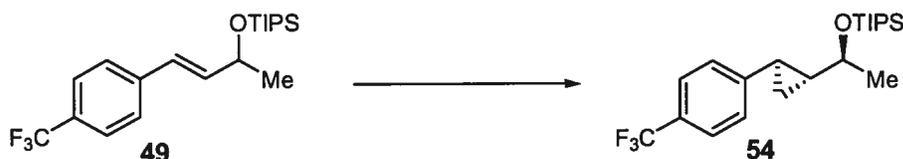
La réduction de l'ester méthylique α,β -insaturé (7.9 g, 41.0 mmol) a été effectuée avec DIBAL-H selon le protocole utilisé pour la synthèse du précurseur de (2*E*)-3-[4-(trifluorométhyl)phényl]acryaldéhyde (voir la synthèse du produit **49**). L'alcool allylique brut (5.96 g, 88%) a été utilisé directement dans la prochaine étape.

L'oxydation de l'alcool allylique (5.96 g, 36.3 mmol) précédemment obtenu avec γ -MnO₂ a été effectuée selon le protocole employé pour la préparation du (2*E*)-3-(4-fluorophényl)acryaldéhyde (voir la synthèse du composé **51**) (9.0 équiv. de γ -MnO₂ utilisé). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner 4.64 g (79%) de (2*E*)-3-(4-méthoxyphényl)acryaldéhyde²²³ obtenu comme un solide jaune-vert: p.f. 55-56 °C, litt.²²⁴ 58-59 °C; R_f 0.29 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9.66 (d, *J* = 8 Hz, CHO), 7.53 (m, 2H, *o*-C₆H₄), 7.43 (d, *J* = 16 Hz, 1H, ArCH=CH), 6.95 (m, 2H, *m*-C₆H₄), 6.62 (dd, *J* = 16, 8 Hz, 1H, ArCH=CH), 3.87 (s, 3H, OCH₃).

L'addition nucléophile de MeLi sur le (2*E*)-3-(4-méthoxyphényl)acryaldéhyde (2.88 g, 17.7 mmol) précédemment obtenu a été effectuée selon le protocole employé pour la préparation du (3*E*)-4-[4-(trifluorométhyl)phényl]but-3-én-2-ol (voir la synthèse du composé **49**). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner 3.03 g (96%) de (3*E*)-4-(4-méthoxyphényl)but-3-én-2-ol²²¹ comme un solide blanc: p.f. 75-77 °C, litt.²²⁰ 79-82 °C; R_f 0.20 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.30 (m, 2H, *o*-C₆H₄), 6.88-6.84 (m, 2H, *m*-C₆H₄), 6.51 (d, *J* = 16 Hz, 1H, ArCH=CH), 6.13 (dd, *J* = 16, 6 Hz, 1H, ArCH=CH), 4.47 (qn, *J* = 6 Hz, 1H, CHOH), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 1.64 (s, 1H, CHOH), 1.37 (d, *J* = 6 Hz, 3H, CH(OH)CH₃).

La protection du (3*E*)-4-(4-méthoxyphényl)but-3-én-2-ol (1.78 g, 10.0 mmol) précédemment obtenu en éther TIPS a été effectuée selon le protocole employé pour la préparation de l'éther silylé **49**. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur silice (3% AcOEt/hexane) pour donner 3.25 g (97%) de l'éther silylé **53** comme une huile incolore: R_f 0.60 (20% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (m, 2H, *o*- C_6H_4), 6.87 (m, 2H, *m*- C_6H_4), 6.48 (d, $J = 16$ Hz, 1H, ArCH=CH), 6.12 (dd, $J = 16, 6$ Hz, 1H, ArCH=CH), 4.56 (qn, $J = 6$ Hz, 1H, CHOTIPS), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 1.35 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH(OTIPS)CH $_3$), 1.17-1.04 (m, 21H, TIPS); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 159.4 (C), 133.3 (CH), 130.5 (C), 127.9 (2CH), 127.7 (CH), 114.4 (2CH), 69.9 (CH), 55.7 (CH $_3$), 25.5 (CH $_3$), 18.5 (6CH $_3$), 12.8 (3CH); IR (film) 2942, 2892, 2865, 1608, 1511, 1463, 1301, 1247, 1174, 1144, 1088, 1065, 1037, 999, 963, 882, 849, 814, 739, 677, 656 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^+$: 334.2328, trouvé 334.2333.

(±)-Triisopropyl[$\{((1S^*)-1-\{(1R^*,2R^*)-2-[4-(\text{trifluorométhyl})\text{phényl}]cyclopropyl\}-\text{éthyl})\text{oxy}\}$ silane (54**)**



La cyclopropanation du triisopropyl($\{(2E)\text{-1-méthyl-3-[4-(\text{trifluorométhyl})\text{phényl}]\text{-prop-2-ényl}\}$ oxy)silane (**49**) (373 mg, 1.0 mmol) a été effectuée selon le protocole décrit pour le composé **21** (température: de 0 °C à T.P., temps de réaction: 6.0 h). Le produit a été purifié par chromatographie sur gel de silice (5% AcOEt/hexane) pour donner 373 mg (96%) du composé cyclopropane **54** comme une huile incolore: R_f 0.53 (5% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, $J = 8$ Hz, 2H, *m*- C_6H_4), 7.15 (d, $J = 8$ Hz, 2H, *o*- C_6H_4), 3.84 (qn, $J = 6$ Hz, 1H, CHOTIPS), 1.98 (dt, $J = 9, 5$ Hz, 1H, ArCH $_{\text{cyclopro.}}$), 1.30 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH(OTIPS)CH $_3$), 1.28 (m, 1H, CH $_{\text{cyclopro.}}$ CHOTIPS), 1.09-0.95 (m, 21H, TIPS), 0.92-0.87 (m, 2H, (CH $_2$) $_{\text{cyclopro.}}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 147.7 (C), 127.1 (q, $J = 32$ Hz, C), 125.6 (2CH), 124.7 (q, $J = 4$ Hz, 2CH), 124.1 (q, $J =$

271 Hz, CF₃), 69.2 (CH), 31.7 (CH), 23.7 (CH₃), 19.7 (CH), 17.8 (6CH₃), 13.1 (CH₂), 12.2 (3CH); RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -65.0; IR (film) 2946, 2868, 1620, 1464, 1326, 1164, 1124, 1070, 1016, 883, 834, 679 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₂₁H₃₃F₃OSi [M]⁺: 386.2253, trouvé 386.2253. Le rapport de diastéréoisomères (99 : 1 *anti* : *syn*) est mesuré par analyse GC des dérivés acétate correspondants qui ont été préparés par déprotection des éthers silylés (TBAF 1.0 M dans le THF (1.5 équiv.), THF, 50 °C, 15 h) puis acétylation des cyclopropylcarbinols résultants (pyridine : Ac₂O 2 : 1, T.P., 30 min). GC (DB-1701, 30 m, isotherme 100 °C) T_r (majeur) 11.7 min, T_r (mineur) 14.1 min.

Éther de (±)-benzyl(1*S*^{*})-1-{(1*R*^{*},2*R*^{*})-2-[4-(trifluorométhyl)phényl]cyclopropyl}-éthyle (55)



La cyclopropanation de l'éther du benzyl-(2*E*)-1-méthyl-3-[4-(trifluorométhyl)phényl]prop-2-ényle (**50**) (306 mg, 1.0 mmol) a été effectuée selon le protocole décrit pour le composé **21** (température: de 0 °C à T.P., temps de réaction: 6.0 h). Le produit a été purifié par chromatographie sur gel de silice (15% AcOEt/hexane) pour donner 282 mg (88%) du composé cyclopropane **55** comme une huile jaune: R_f 0.52 (20% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, *J* = 8 Hz, 2H, *m*-C₆H₄), 7.39-7.27 (m, 5H, C₆H₅), 7.16 (d, *J* = 8 Hz, 2H, *o*-C₆H₄), 4.64-4.56 (m, 2H, CH₂Ph), 3.18 (dq, *J* = 7, 6 Hz, 1H, CHOBn), 1.94 (dt, *J* = 9, 5 Hz, 1H, ArCH_{cyclopro.}), 1.35 (d, *J* = 6 Hz, 3H, CH(OBn)CH₃), 1.36-1.26 (m, 1H, CH_{cyclopro.}CHOBn), 0.99-0.89 (m, 2H, (CH₂)_{cyclopro.}); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 147.0 (C), 138.6 (C), 128.6 (q, *J* = 27 Hz, C), 128.2 (2CH), 127.3 (2CH), 125.8 (CH), 125.7 (2CH), 125.9 (q, *J* = 272 Hz, CF₃), 125.1 (q, *J* = 4 Hz, 2CH), 77.3 (CH), 70.1 (CH₂), 29.2 (CH), 22.4 (CH₃), 20.0 (CH), 12.7 (CH₂); RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -65.1; IR (film) 3066, 2966, 2928, 2857, 1618, 1453, 1323, 1162, 1112, 1067, 1016, 909, 833, 733, 696, 599 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₁₉H₁₉F₃O [M]⁺: 320.1388, trouvé

320.1385. Le rapport de diastéréoisomères (93 : 7 *anti* : *syn*) est mesuré par analyse GC du mélange brut des éthers benzyliques des cyclopropylcarbinols: GC (DB-1701, 30 m, isotherme 170 °C) T_r (majeur) 4.8 min, T_r (mineur) 5.5 min.

(±)-Triisopropyl[[(1*S*^{*})-1-{(1*R*^{*},2*R*^{*})-2-(4-fluorophényl)cyclopropyl}éthyl]oxy]silane (56)



La cyclopropanation du triisopropyl[[(2*E*)-3-(4-fluorophényl)-1-méthylprop-2-ényl]oxy]silane (**51**) (322 mg, 1.0 mmol) a été effectuée selon le protocole décrit pour le composé **21** (température: de 0 °C à T.P., temps de réaction: 6.0 h). Le produit a été purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et₂O/pentane) pour donner 269 mg (80%) du composé cyclopropane **56** comme une huile incolore: R_f 0.58 (5% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (m, 4H, C₆H₄), 3.79 (qn, *J* = 6 Hz, 1H, CHOTIPS), 1.91 (dt, *J* = 9, 4 Hz, 1H, ArCH_{cyclopro.}), 1.29 (d, *J* = 6 Hz, 3H, CH(OTIPS)CH₃), 1.27-1.17 (m, 1H, CH_{cyclopro.}CHOTIPS), 1.09-0.87 (m, 21H, TIPS), 0.80-0.76 (m, 2H, (CH₂)_{cyclopro.}); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 160.8 (d, *J* = 243 Hz, CF), 138.9 (C), 127.2 (d, *J* = 8 Hz, 2CH), 114.7 (d, *J* = 21 Hz, 2CH), 69.8 (CH), 30.8 (CH), 23.9 (CH₃), 19.5 (CH), 18.0 (6CH₃), 17.8 (CH₂), 12.4 (3CH); RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -121.4; IR (film) 2939, 2892, 2860, 1605, 1510, 1462, 1370, 1228, 1156, 1114, 1098, 1011, 882, 829, 679, 653 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₂₀H₃₃FOSi [M]⁺: 336.2285, trouvé 336.2280. Le rapport de diastéréoisomères (>99 : 1 *anti* : *syn*) est mesuré par analyse GC des dérivés acétate correspondants qui ont été préparés par déprotection des éthers silylés (TBAF 1.0 M dans le THF (1.5 équiv.), THF, 50 °C, 15 h) puis acétylation des cyclopropylcarbinols résultants (pyridine : Ac₂O 2 : 1, T.P., 30 min). GC (DB-1701, 30 m, isotherme 100 °C) T_r (majeur) 7.3 min, T_r (mineur) 8.5 min.

(±)-Triisopropyl[[(1*S**)-1-[(1*R**,2*R**)-2-(4-chlorophényl)cyclopropyl]éthyl]oxy]silane
(57)



La cyclopropanation du triisopropyl[[(2*E*)-3-(4-chlorophényl)-1-méthylprop-2-ényl]oxy]silane (**52**) (339 mg, 1.0 mmol) a été effectuée selon le protocole décrit pour le composé **21** (température: de 0 °C à T.P., temps de réaction: 6.0 h). Le produit a été purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et₂O/pentane) pour donner 304 mg (86%) du composé cyclopropane **57** comme une huile incolore: R_f 0.63 (5% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (d, *J* = 8 Hz, 2H, *m*-C₆H₄), 7.00 (d, *J* = 8 Hz, 2H, *o*-C₆H₄), 3.80 (qn, *J* = 6 Hz, 1H, CHOTIPS), 1.90 (dt, *J* = 9, 5 Hz, 1H, ArCH_{cyclopro.}), 1.30 (d, *J* = 6 Hz, 3H, CH(OTIPS)CH₃), 1.22 (m, 1H, CH_{cyclopro.}CHOTIPS), 1.07-0.99 (m, 21H, TIPS), 0.97 (m, 1H, (CH_aH_b)_{cyclopro.}), 0.81 (m, 1H, (CH_aH_b)_{cyclopro.}); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 142.6 (C), 131.1 (C), 128.6 (2CH), 127.6 (2CH), 70.2 (CH), 31.8 (CH), 24.5 (CH₃), 20.2 (CH), 18.6 (6CH₃), 13.4 (CH₂), 13.0 (3CH); IR (film) 2943, 2891, 2866, 1495, 1463, 1370, 1148, 1116, 1091, 1058, 1013, 881, 823, 798, 749, 676, 588 cm⁻¹; HRMS (ES) calculé pour C₂₀H₃₃ClOSiNa [M+Na]⁺: 375.1881, trouvé 375.1875. Le rapport de diastéréoisomères (>99 : 1 *anti* : *syn*) est mesuré par analyse GC des dérivés acétate correspondants qui ont été préparés par déprotection des éthers silylés (TBAF 1.0 M dans le THF (1.5 équiv.), THF, 50 °C, 15 h) puis acétylation des cyclopropylcarbinols résultants (pyridine : Ac₂O 2 : 1, T.P., 30 min). GC (DB-1701, 30 m, isotherme 100 °C) T_r (majeur) 22.7 min, T_r (mineur) 26.7 min.

(±)-Triisopropyl[[(1*S**)-1-[(1*R**,2*R**)-2-(4-méthoxyphényl)cyclopropyl]éthyl]oxy]-silane (**58**)



La cyclopropanation du triisopropyl[[(2*E*)-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthylprop-2-ényl]-oxy}silane (**53**) (335 mg, 1.0 mmol) a été effectuée selon le protocole décrit pour le composé **21** (température: $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 40 min de temps d'agitation avant l'ajout du substrat au carbénoïde préformé, temps de réaction: 2.0 h). Le produit a été purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et_2O /pentane) pour donner 254 mg (73%) du composé cyclopropane **58** comme une huile incolore: R_f 0.39 (5% AcOEt /hexane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.01 (m, 2H, *o*- C_6H_4), 6.80 (m, 2H, *m*- C_6H_4), 3.79 (qn, $J = 6$ Hz, 1H, CHOTIPS), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 1.87 (dt, $J = 9, 5$ Hz, $\text{ArCH}_{\text{cyclopro.}}$), 1.28 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH(OTIPS)CH_3), 1.19-1.13 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CHOTIPS}$), 1.06-0.99 (m, 21H, TIPS), 0.92-0.86 (m, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)_{\text{cyclopro.}}$), 0.78-0.72 (m, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)_{\text{cyclopro.}}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 157.9 (C), 136.0 (C), 127.5 (2CH), 114.0 (2CH), 70.4 (CH), 55.7 (CH_3), 30.9 (CH), 24.4 (CH_3), 20.0 (CH), 18.6 (6 CH_3), 13.0 (3CH), 12.6 (CH_2); IR (film) 2997, 2943, 2865, 1613, 1515, 1463, 1369, 1244, 1177, 1148, 1116, 1038, 1013, 881, 826, 799, 754, 675, 654 cm^{-1} ; HRMS (ES) calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 371.2377, trouvé 371.2361. Le rapport de diastéréoisomères ($>99 : 1$ *anti* : *syn*) est mesuré par analyse GC des dérivés acétate correspondants qui ont été préparés par déprotection des éthers silylés (TBAF 1.0 M dans le THF (1.5 équiv.), THF, $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 h) puis acétylation des cyclopropylcarbinols résultants (pyridine : Ac_2O 2 : 1, T.P., 30 min). GC (DB-1701, 30 m, isotherme $120\text{ }^{\circ}\text{C}$) T_r (majeur) 11.6 min, T_r (mineur) 12.9 min.

Partie expérimentale: chapitre 3

Éther de (±)-benzyl(2*E*)-3-chloro-1-méthylprop-2-ényle (66)



À une solution de lactate d'éthyle²²⁵ (5.7 mL, 50.0 mmol) dans 100 mL de THF anh. et 40 mL de DMF anh. à 0 °C est ajouté par petites portions du NaH (suspension 60% dans l'huile, 2.20 g, 55.0 mmol). La suspension est agitée à cette température pendant 40 min, puis du BnBr (7.7 mL, 65.0 mmol) est ajouté. Le mélange est agité à 0 °C pendant 15 h, puis de l'eau (50 mL) est ajoutée. Le mélange est extrait avec de l'AcOEt (3 x 50 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (25% AcOEt/hexane) pour donner 8.58 g (82%) de 2-(benzyloxy)propanoate d'éthyle²²⁶ comme une huile incolore: R_f 0.55 (40% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.30 (m, 5H, C₆H₅), 4.71 (d, J = 12 Hz, 1H, Ph(CH_aH_b)), 4.46 (d, J = 12 Hz, 1H, Ph(CH_aH_b)), 4.23 (m, 2H, CH₃CH₂O), 4.06 (q, J = 7 Hz, 1H, CHOBn), 1.45 (d, J = 7 Hz, 3H, CH(OBn)CH₃), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H, OCH₂CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 173.7 (C=O), 138.0 (C), 128.9 (2CH), 128.4 (2CH), 128.3 (CH), 74.5 (CH), 72.4 (CH₂), 61.3 (CH₂), 19.2 (CH₃), 14.7 (CH₃).

À une suspension de LiAlH₄ (2.30 g, 61.8 mmol) dans 100 mL d'éther anh. à 0 °C est ajoutée lentement une solution de 2-(benzyloxy)propanoate d'éthyle (8.58 g, 41.2 mmol) précédemment obtenu dans 100 mL d'éther anh. Le mélange est agité 1 h à cette température, puis est laissé réchauffer à T.P. et agité pendant 2 h supplémentaires. Une solution de sel de Rochelle 1.0 M (100 mL) est ajoutée lentement et le mélange est agité pendant 15 h. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner 6.55 g (96%) de 2-(benzyloxy)propan-1-ol²²⁷ comme une huile incolore: R_f 0.25

(40% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.30 (m, 5H, C_6H_5), 4.67 (d, $J = 12$ Hz, 1H, $\text{Ph}(\text{CH}_a\text{H}_b)$), 4.50 (d, $J = 12$ Hz, 1H, $\text{Ph}(\text{CH}_a\text{H}_b)$), 3.71-3.67 (m, 1H, CHOBn), 3.63 (dd, $J = 11, 3$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)\text{OH}$), 3.51 (dd, $J = 11, 7$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)\text{OH}$), 1.19 (d, $J = 6$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{OBn})\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 138.3 (C), 128.3 (2CH), 127.6 (2CH), 127.5 (CH), 75.4 (CH), 70.7 (CH_2), 66.2 (CH_2), 15.8 (CH_3).

À une solution de chlorure d'oxalyle (5.0 mL, 58.0 mmol) dans 60 mL de CH_2Cl_2 anh. à -78 °C est ajouté lentement du DMSO (5.5 mL, 77.4 mmol). Le mélange est agité pendant 20 min, puis une solution de 2-(benzyloxy)propan-1-ol (6.43 g, 38.7 mmol) précédemment obtenu dans 20 mL de CH_2Cl_2 anh. est ajoutée de manière à ce que la température interne reste sous -70 °C. Le mélange est agité à cette température pendant 2.5 h, puis du Et_3N (27.0 mL, 193.5 mmol) est ajouté. Le mélange est agité à 0 °C pendant 2.5 h, puis il est versé dans un mélange d'éther (100 mL) et d'eau (100 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec de l'eau et une solution aqueuse de NaCl sat., séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner 4.73 g (74%) de 2-(benzyloxy)propanal²²⁷ comme une huile jaune: R_f 0.50 (40% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.67 (d, $J = 2$ Hz, 1H, CHO), 7.38-7.32 (m, 5H, C_6H_5), 4.66 (d, $J = 12$ Hz, 1H, $\text{Ph}(\text{CH}_a\text{H}_b)$), 4.61 (d, $J = 12$ Hz, 1H, $\text{Ph}(\text{CH}_a\text{H}_b)$), 3.90 (qd, $J = 7, 2$ Hz, 1H, CHOBn), 1.34 (d, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{OBn})\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 203.3 (C=O), 137.2 (C), 128.4 (2CH), 127.9 (CH), 127.8 (2CH), 79.3 (CH), 71.9 (CH_2), 15.2 (CH_3).

À une solution de *t*-BuOK (3.74 g, 33.3 mmol) dans 75 mL de THF anh. à -78 °C est ajoutée une solution de diméthyl(diazométhyl)phosphonate (réactif de Seyferth/Gilbert²²⁸) (5.0 g, 33.3 mmol) dans 10 mL de THF anh. Le mélange orangé est agité 30 min, puis une solution de 2-(benzyloxy)propanal (3.65 g, 15.8 mmol) précédemment obtenu dans 10 mL de THF anh. est ajoutée. Le mélange est agité à -78 °C pendant 15 h, puis de l'eau est ajoutée (50 mL). Le mélange est extrait avec du CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) et les

phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner 2.49 g (70%) d'éther de benzyl-1-méthylprop-2-ynyle²²⁹ comme une huile jaune pâle: R_f 0.58 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.27 (m, 5H, C₆H₅), 4.81 (d, J = 12 Hz, 1H, Ph(CH_aH_b)), 4.52 (d, J = 12 Hz, 1H, Ph(CH_aH_b)), 4.22 (qd, J = 7, 2 Hz, 1H, CHOBn), 2.47 (d, J = 2 Hz, 1H, C≡CH), 1.34 (d, J = 7 Hz, 3H, CH(OBn)CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 138.2 (C), 128.8 (2CH), 128.5 (2CH), 128.2 (CH), 84.1 (C), 73.6 (CH), 70.9 (CH₂), 64.6 (CH), 22.5 (CH₃).

À une solution de 2-méthyl-2-butène (1.85 mL, 17.4 mmol) dans 7 mL de THF anh. à -15 °C est ajouté du BH₃•THF (solution 1.0 M dans le THF, 8.7 mL, 8.7 mmol). Le mélange est agité 30 min, puis il est placé dans un bain de glace et agité à 0 °C pendant 1.5 h. Le mélange est refroidi à -15 °C et une solution d'éther de benzyl-1-méthylprop-2-ynyle (1.40 g, 8.7 mmol) précédemment obtenu dans 7 mL de THF anh. est ajoutée. Le mélange est agité 30 min, puis il est placé dans un bain de glace et agité à 0 °C pendant 3.5 h. Sont ensuite ajoutés séquentiellement du HMPA (8.3 mL, 47.9 mmol), du CuCl₂•2H₂O (3.58 g, 21.0 mmol), de l'eau (190 µL, 10.4 mmol) et du THF (7 mL). Le mélange est agité 1 h à 0 °C puis est laissé réchauffer à T.P. pendant 15 h. Le mélange est chauffé à 70 °C pendant 4 h et est ensuite refroidi à T.P., puis du NaBO₃•4H₂O (4.3 g, 28.0 mmol), de l'eau (7 mL) et du THF (7 mL) sont ajoutés. Le mélange résultant est agité 8 h à T.P. Une solution aqueuse de NH₄Cl sat. est ajoutée (50 mL) et le mélange est extrait à l'éther (70 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et₂O/pentane) pour donner 1.26 g (74%) de l'éther allylique chloré **66** comme une huile incolore: R_f 0.36 (5% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.29 (m, 5H, C₆H₅), 6.20 (d, J = 13 Hz, 1H, ClCH=CH), 5.91 (dd, J = 13, 8 Hz, 1H, ClCH=CH), 4.58 (d, J = 12 Hz, 1H, Ph(CH_aH_b)), 4.40 (d, J = 12 Hz, 1H, Ph(CH_aH_b)), 3.97 (qn, J = 6 Hz, 1H, CHOBn), 1.32 (d, J = 6 Hz, 3H, CH(OBn)CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ

138.1 (C), 135.3 (CH), 128.3 (2CH), 127.9 (CH), 127.5 (2CH), 119.9 (CH), 73.4 (CH), 70.0 (CH₂), 21.2 (CH₃); IR (film) 3061, 3029, 2978, 2929, 2860, 1626, 1452, 1370, 1280, 1140, 1075, 937, 798, 737, 695 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₁₁H₁₃ClO [M]⁺: 196.0655, trouvé 196.0651.

(±)-Triisopropyl{[(2E)-3-chloro-1-méthylprop-2-ényl]oxy}silane (67)



À une solution de lactate d'éthyle²²⁵ (3.5 mL, 31.0 mmol) dans 250 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C est ajouté de la 2,6-lutidine (5.4 mL, 46.5 mmol) et du TIPSOTf (11.0 mL, 40.0 mmol). La solution est agitée 4.5 h à cette température, puis une solution aqueuse de NH₄Cl sat. (80 mL) est ajoutée. La solution est diluée avec de l'éther (250 mL), les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat. La solution est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% AcOEt/hexane) pour donner 7.71 g (91%) de 2-[(triisopropylsilyl)oxy]propanoate d'éthyle²³⁰ comme un liquide incolore: R_f 0.70 (40% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.41 (q, *J* = 7 Hz, 1H, CHOTIPS), 4.21-4.15 (m, 2H, CH₃CH₂O), 1.42 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CH(OTIPS)CH₃), 1.28 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH₃CH₂O), 1.14-1.05 (m, 21 H, TIPS); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 174.5 (C=O), 68.8 (CH), 60.9 (CH₂), 22.1 (CH₃), 18.1 (6CH₃), 14.5 (CH₃), 12.4 (3CH).

La réduction du 2-[(triisopropylsilyl)oxy]propanoate d'éthyle précédemment obtenu a été effectuée selon le protocole rapporté par Nicolaou:²³¹ à une solution de BH₃•THF (solution 1.0 M dans le THF, 58.0 mL, 58.0 mmol) dans 100 mL de THF anh. à T.P. est ajoutée lentement une solution de 2-[(triisopropylsilyl)oxy]propanoate d'éthyle (6.37 g, 23.2 mmol) dans 20 mL de THF anh. Le mélange est agité à cette température pendant 20 h, puis sont ajoutés de l'eau (20 mL) et une solution aqueuse de NH₄Cl sat (60 mL). Le

mélange est extrait avec de l'éther (100 mL), puis la phase organique est lavée avec des solutions aqueuses de NaHCO_3 sat. et de NaCl sat., séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (25% AcOEt /hexane) pour donner 4.95 g (92%) du 1,2-diol monosilylé est directement utilisé dans la prochaine étape.

L'oxydation de l'alcool primaire du 1,2-diol monosilylé (4.90 g, 21.1 mmol) précédemment obtenu a été effectuée selon le protocole employé pour la synthèse du 2-(benzyloxy)propanal (voir la préparation du composé **66**). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner 4.65 g (96%) de l'aldéhyde correspondant qui a été directement utilisé dans l'étape subséquente.

L'alcynylation de l'aldéhyde (3.65 g, 15.8 mmol) précédemment obtenu avec le réactif de Seyferth/Gilbert²²⁸ a été effectuée selon le protocole employé pour la préparation de l'éther de benzyl-1-méthylprop-2-ynyle (voir la synthèse du composé **66**). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (30% AcOEt /hexane) pour donner 2.49 g (70%) de triisopropyl[(1-méthylprop-2-ynyl)oxy]silane comme une huile jaune pâle: R_f 0.68 (20% AcOEt /hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.60 (qd, $J = 6, 2$ Hz, 1H, CHOTIPS), 2.38 (d, $J = 2$ Hz, 1H, $\text{HC}\equiv\text{C}$), 1.46 (d, $J = 6$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{OTIPS})\text{CH}_3$), 1.16-1.03 (m, 21H, TIPS); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 87.1 (C), 71.5 (CH), 59.2 (CH), 26.0 (CH), 18.4 (6 CH_3), 12.6 (3CH); IR (film) 3313, 2945, 2868, 1465, 1367, 1249, 1123, 1103, 1061, 974, 883, 633 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{OSi}$ $[\text{M}]^+$: 226.1753, trouvé 226.1754.

L'hydroboration/chloration du triisopropyl[(1-méthylprop-2-ynyl)oxy]silane (2.26 g, 10.0 mmol) précédemment obtenu a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse de l'éther allylique chloré **66**. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (1% Et_2O /hexane) pour donner 1.44 g (55%) de l'éther silylé allylique chloré **67** comme une huile incolore: R_f 0.67 (5% AcOEt /hexane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.13 (d, $J = 13$ Hz, 1H, $\text{ClCH}=\text{CH}$), 5.93 (dd, $J = 13, 6$ Hz, 1H, $\text{ClCH}=\text{CH}$), 4.40

(qn, $J = 6$ Hz, 1H, CHOTIPS), 1.23 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH(OTIPS)CH₃), 1.08-0.95 (m, 21H, TIPS); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 138.6 (CH), 118.0 (CH), 68.2 (CH), 25.1 (CH₃), 18.4 (6CH₃), 12.7 (3CH); IR (film) 2945, 2868, 1629, 1464, 1370, 1145, 1094, 999, 933, 883, 828, 680, 634 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₁₃H₂₇ClOSi [M]⁺: 262.1520, trouvé 262.1522.

Éther de (±)-benzyl(2*E*)-3-bromo-1-méthylprop-2-ényle (68)



À une solution de PPh₃ (23.9 g, 91.2 mmol) dans 180 mL de CH₂Cl₂ anh. à 0 °C est ajouté du CBr₄ (15.1 g, 45.6 mmol) suivi d'une solution de 2-(benzyloxy)propanal (3.74 g, 22.8 mmol) précédemment obtenu dans 30 mL de CH₂Cl₂ anh. La solution est agitée pendant 45 min, puis du pentane (200 mL) est ajouté. Le mélange est laissé réchauffer à T.P. et est ensuite filtré sur célite en rinçant avec du pentane (300 mL). Le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu est purifié rapidement par chromatographie sur gel de silice (100% pentane) pour donner 5.78 g (79%) du dibromoalcène correspondant (R_f 0.71 (40% AcOEt/hexane)) qui est utilisé immédiatement dans la prochaine étape.

À une solution du dibromoalcène (5.76 g, 18.0 mmol) obtenu précédemment dans 150 mL de THF anh. à -78 °C est ajoutée une solution de n-BuLi 2.5 M dans l'hexane (15.0 mL, 36.9 mmol) sur une période de 15 min. La solution est agitée 1 h avant de réchauffer à T.P. et de laisser agiter pendant 1 h de plus. La solution est de nouveau refroidie à -78 °C, puis du TMSCl (4.6 mL, 36.0 mmol) est ajouté. Après 1 h, le mélange est laissé réchauffer à T.P. et est agité pendant 3 h. Le mélange réactionnel est versé dans de l'eau et le mélange résultant est extrait à l'éther (2 x 100 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur

gel de silice (15% Et₂O/pentane) pour donner 3.18 g (76%) de l'éther propargylique silylé correspondant (R_f 0.65 (25% AcOEt/hexane)) qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

L'hydroalumination/bromation de l'éther propargylique silylé obtenu précédemment a été effectuée selon le protocole rapporté par Zweifel:²³² à une solution de l'éther propargylique (3.0 g, 12.9 mmol) dans 7.0 mL d'éther anh. à T.P. (bain d'eau) est ajoutée une solution 1.0 M de DIBAL-H dans l'hexane (14.0 mL, 14.0 mmol) de manière à ce que la température interne ne dépasse pas 25 °C. Le bain d'eau est retiré et le mélange est agité à T.P. 15 min, puis il est chauffé à 40 °C pendant 1.25 h et ensuite refroidi à 0 °C. Sont ajoutés de l'éther anh. (13 mL) et de la pyridine (2.1 mL, 25.8 mmol) et la solution est refroidie à -78 °C. Une solution de Br₂ (860 µL, 16.8 mmol) dans 10 mL de CH₂Cl₂ anh. est ajoutée de manière à ce que la température interne reste inférieure à -60 °C. Le mélange est agité 30 min à cette température, puis il est versé lentement sur un mélange de solution aqueuse de NaOH 1.0 M (60 mL) et d'éther (20 mL) à 0 °C. Le mélange hétérogène est agité jusqu'à ce que les phases soient claires, puis il est extrait à l'éther (3 x 40 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de CdCl₂ 20%, de HCl 10% et de NaHCO₃ sat., séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous pression réduite. L'huile jaune obtenue est solubilisée dans 30 mL de MeOH anh. et une solution 25% de NaOMe dans le MeOH (12.0 mL, 12.9 mmol) est ajoutée. La solution est chauffée à 40 °C pendant 4 h, puis le mélange refroidi à T.P. est versé dans de l'eau. Le mélange est extrait à l'éther (3 x 40 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et₂O/pentane) pour donner 2.31 g (74%) de l'éther allylique bromé **68** comme une huile jaune: R_f 0.63 (15% Et₂O/pentane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.28 (m, 5H, C₆H₅), 6.32 (d, *J* = 14 Hz, 1H, BrCH=CH), 6.20 (dd, *J* = 14, 8 Hz, 1H, BrCH=CH), 4.59 (d, *J* = 12 Hz, 1H, Ph(CH_aH_b)), 4.41 (d, *J* = 12 Hz, 1H, Ph(CH_aH_b)), 3.96 (m, 1H, CHOBn), 1.32 (d, *J* = 6 Hz, 3H, CH(OBn)CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 139.5 (CH), 138.1 (C), 128.3 (2CH), 127.5 (3CH), 107.3 (CH), 74.9 (CH), 70.1 (CH₂), 21.0 (CH₃); IR (film) 3030, 2976, 2930,

2862, 1618, 1496, 1454, 1371, 1333, 1272, 1201, 1139, 1109, 1074, 941, 736, 697, 615 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}$ $[\text{M}]^+$: 240.0150, trouvé 240.0153.

(±)-1-({[(2*E*)-3-Bromo-1-méthylprop-2-ényl]oxy}méthyl)4-méthoxybenzène (69)



À une solution de MeLi (solution 1.3 M dans l'éther, 19.0 mL, 24.0 mmol) dans 150 mL d'éther anh. à 0 °C est ajouté lentement du (triméthylsilyl)acétylène (3.4 mL, 24.0 mmol). Le mélange est amené à T.P. et est agité pendant 1.5 h. Le mélange est ensuite refroidi à -60 °C et de l'acétaldéhyde (2.0 mL, 36.0 mmol) est ajouté, puis le mélange est laissé réchauffer à 0 °C sur 2.5 h. De l'eau (50 mL) est ajoutée graduellement, puis les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec des solutions aqueuses de NH_4Cl sat. et de NaCl sat., séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. L'alcool propargylique (3.01 g, 88%) obtenu est utilisé tel quel dans l'étape subséquente.

À une solution d'alcool *p*-méthoxybenzylique (3.5 mL, 28.0 mmol) dans 25 mL de THF anh. à 0 °C est ajouté du NaH (suspension 60% dans l'huile, 56 mg, 1.4 mmol) et la suspension est agitée 30 min à cette température. Du trichloroacétonitrile (5.6 mL, 56.0 mmol) est ajouté, le mélange orangé est agité pendant 30 min, puis il est versé sur un mélange de solution aqueuse de NaHCO_3 sat. (25 mL) et d'éther (50 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec des solutions aqueuses de NaHCO_3 sat. et de NaCl sat., séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le trichloroacétamide résultant (huile jaune) et l'alcool propargylique (3.0 g, 17.7 mmol) obtenu précédemment sont solubilisés dans 25 mL de CH_2Cl_2 anh. à T.P. et de l'acide *p*-toluènesulfonique monohydraté (70 mg, 0.36 mmol) est ajouté. Le mélange est agité 5 h à cette température, puis de l'hexane (100 mL) est ajouté et le mélange est filtré sur célite. Le filtrat est lavé avec des solutions aqueuses de NaHCO_3 sat. et de NaCl sat., séché sur

MgSO₄, filtré et concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (15% Et₂O/pentane) pour donner 4.65 g (>95%) de l'éther de PMB correspondant qui est utilisé directement dans la prochaine étape.

L'hydroalumination/bromation de l'éther de PMB propargylique (4.65 g, 17.7 mmol) obtenu précédemment a été effectuée selon le protocole rapporté par Zweifel²³² et utilisé pour la synthèse du composé **68**. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 5 à 10% Et₂O/pentane) pour donner 4.17 (85%) de l'éther allylique bromé **69** comme une huile incolore: R_f 0.40 (15% Et₂O/pentane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.23 (m, 2H, *o*-C₆H₄), 6.91-6.86 (m, 2H, *m*-C₆H₄), 6.29 (d, *J* = 14 Hz, 1H, BrCH=CH), 6.17 (dd, *J* = 14, 8 Hz, 1H, BrCH=CH), 4.51 (d, *J* = 11 Hz, 1H, Ar(CH_aH_b)), 4.33 (d, *J* = 11 Hz, 1H, Ar(CH_aH_b)), 3.97-3.90 (m, 1H, CHOPMB), 3.81 (s, 3H, *p*-CH₃OC₆H₄), 1.29 (d, *J* = 6 Hz, 3H, CH(OPMB)CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 159.1 (C), 139.6 (CH), 130.1 (C), 129.1 (2CH), 113.7 (2CH), 107.2 (CH), 74.6 (CH), 69.8 (CH₂), 55.2 (CH₃), 21.0 (CH₃); IR (film) 2974, 2931, 2861, 2836, 1615, 1513, 1464, 1371, 1302, 1247, 1173, 1077, 1035, 940, 824, 722, 631 cm⁻¹; LRMS (ES) calculé pour C₁₂H₁₅BrO₂ [M]⁺: 270.02, trouvé 269.98.

(±)-Triisopropyl{[(2*E*)-3-bromo-1-méthylprop-2-ényl]oxy}silane (70**)**



À une solution de l'alcool propargylique (2.70 g, 15.8 mmol) précédemment obtenu (voir la synthèse du composé **69**) dans 100 mL de DMF anh. à T.P. sont ajoutés de l'imidazole (2.15 g, 31.6 mmol) et du TIPSCl (5.0 mL, 23.7 mmol). Le mélange est agité à 50 °C pendant 18 h, puis il est refroidi à T.P. et une solution aqueuse de NH₄Cl sat. (60 mL) est ajoutée. Le mélange est extrait avec de l'AcOEt (3 x 50 mL) puis la phase organique est lavée avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat. La solution

est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et_2O /pentane) pour donner 4.70 g (>95%) de triisopropyl{[1-méthyl-3-(triméthylsilyl)prop-2-ynyl]oxy}silane comme une huile jaune: R_f 0.78 (10% AcOEt /hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.59 (q, $J = 7$ Hz, 1H, CHOTIPS), 1.43 (d, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{OTIPS})\text{CH}_3$), 1.17-1.05 (m, 21H, TIPS), 0.15 (s, 9H, TMS); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 109.2 (C), 87.6 (C), 59.7 (CH), 25.8 (CH_3), 18.4 (6CH_3), 12.6 (3CH), 0.20 (3CH_3); IR (film) 2945, 2894, 2867, 1464, 1367, 1251, 1125, 1100, 1066, 900, 843, 759, 739, 682, 649 cm^{-1} ; HRMS (ES) calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{OSi}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 321.2041, trouvé 321.2040.

L'hydroalumination/bromation du triisopropyl{[1-méthyl-3-(triméthylsilyl)prop-2-ynyl]oxy}silane (4.62 g, 15.5 mmol) obtenu précédemment a été effectuée selon le protocole rapporté par Zweifel²³² et utilisé pour la synthèse du composé **68**. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et_2O /pentane) pour donner 3.52 g (74%) de l'éther silylé allylique bromé **70** comme une huile incolore: R_f 0.70 (10% AcOEt /hexane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.29-6.21 (m, 2H, $\text{BrCH}=\text{CH}$), 4.40 (qd, $J = 6, 4$ Hz, 1H, CHOTIPS), 1.27 (d, $J = 6$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{OTIPS})\text{CH}_3$), 1.12-1.01 (m, 21H, TIPS); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 142.7 (CH), 105.5 (CH), 69.6 (CH), 24.8 (CH_3), 18.4 (6CH_3), 12.7 (3CH); IR (film) 2944, 2892, 2867, 1622, 1464, 1369, 1143, 1095, 998, 935, 882, 717, 680, 567, 558 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{BrOSi}$ $[\text{M}]^+$: 306.1014, trouvé 306.1015.

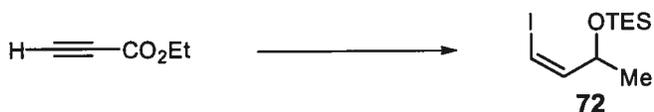
(±)-Triisopropyl{[(2*E*)-3-iodo-1-méthylprop-2-ényl]oxy}silane (71)



L'hydroalumination/iodation du triisopropyl{[1-méthyl-3-(triméthylsilyl)prop-2-ynyl]oxy}silane obtenu précédemment (voir la synthèse du composé **70**) a été effectuée

selon le protocole rapporté par Zweifel:²³² à une solution de triisopropyl{[1-méthyl-3-(triméthylsilyl)prop-2-ynyl]oxy}silane (5.2 g, 17.6 mmol) dans 10.0 mL d'éther anh. à T.P. (bain d'eau) est ajoutée une solution 1.0 M de DIBAL-H dans l'hexane (19.4 mL, 19.4 mmol) de manière à ce que la température interne ne dépasse pas 25 °C. Le bain d'eau est retiré et le mélange est agité à T.P. 15 min, puis il est chauffé à 40 °C pendant 1.5 h et ensuite refroidi à -78 °C. Une solution de I₂ (5.8 g, 23.0 mmol) dans 55 mL d'éther anh. est ajoutée de manière à ce que la température interne reste inférieure à -65 °C. Le mélange est agité 1 h à cette température, puis il est amené à 0 °C et agité pendant 1.5 h. Le mélange est versé lentement sur une solution aqueuse glacée de HCl 10% (70 mL) et le tout est agité jusqu'à ce que le précipité formé soit solubilisé, puis il est extrait à l'éther (3 x 40 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaOH 1.0 M, de Na₂SO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous pression réduite. L'huile jaune obtenue est solubilisée dans 40 mL de MeOH anh. et une solution 25% de NaOMe dans le MeOH (12.0 mL, 12.9 mmol) est ajoutée. Le mélange est chauffé à 40 °C pendant 4 h, puis est refroidi à T.P. et versé dans de l'eau. Le mélange est extrait à l'éther (3 x 50 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et₂O/hexane) pour donner 5.47 g (87%) de l'éther silylé allylique iodé **71** comme une huile jaune: R_f 0.68 (5% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.58 (dd, *J* = 14, 6 Hz, 1H, ICH=CH), 6.25 (dd, *J* = 14, 1 Hz, 1H, ICH=CH), 4.37 (qnd, *J* = 6, 1 Hz, 1H, CHOTIPS), 1.25 (d, *J* = 6 Hz, 3H, CH(OTIPS)CH₃), 1.23-1.04 (m, 21H, TIPS); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 150.9 (CH), 75.5 (CH), 71.7 (CH), 24.6 (CH₃), 18.4 (6CH₃), 12.7 (3CH); IR (film) 2944, 2891, 2867, 1608, 1464, 1369, 1163, 1133, 1094, 998, 943, 883, 684, 634 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₁₃H₂₇IOSi [M]⁺: 354.0876, trouvé 354.0875.

(±)-Triéthyl{[(*Z*)-3-iodo-1-méthylprop-2-ényl]oxy}silane (72)



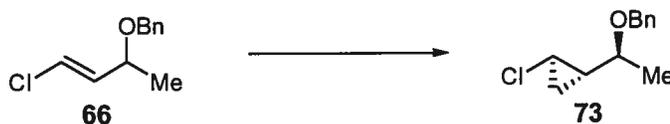
L'hydroiodation du propiolate d'éthyle a été effectuée d'après de protocole rapporté par Marek:²³³ à une solution de NaI (3.0 g, 20.0 mmol) dans 10 mL de AcOH glacial sous argon à T.P. est ajouté du propiolate d'éthyle (1.9 mL, 20.0 mmol). La solution jaune résultante est placée à l'abri de la lumière et est agitée à 70 °C pendant 22 h. La solution est refroidie à T.P. et versée dans un mélange d'eau (40 mL) et d'éther (40 mL), puis les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2 x 50 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de KOH 3.0 M (75 mL) et de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le (*Z*)-3-iodoacrylate d'éthyle²³⁴ brut (3.89 g, 86%) obtenu sous la forme d'une huile jaune analytiquement pure est utilisé tel quel dans l'étape subséquente: *R_f* 0.56 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, *J* = 9 Hz, 1H, ICH=CH), 6.90 (d, *J* = 9 Hz, 1H, ICH=CH), 4.26 (q, *J* = 7 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 1.33 (t, *J* = 7 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

À une solution de (*Z*)-3-iodoacrylate d'éthyle (1.83 g, 8.1 mmol) précédemment obtenu dans 20 mL de CH₂Cl₂ anh. à -78 °C est ajoutée lentement une solution de DIBAL-H 1.0 M dans l'hexane (8.5 mL, 8.5 mmol) de manière à ce que la température interne reste inférieure à -75 °C. Le mélange est agité 45 min, puis une solution de MeMgBr à 2.8 M dans l'éther (3.2 mL, 8.9 mmol) est ajoutée de manière à ce que la température interne reste inférieure à -75 °C. Le mélange est amené à T.P. et agité pendant 1.5 h, puis il est refroidi à 0 °C et une solution aqueuse de HCL 10% est ajoutée (40 mL). Le mélange est extrait à l'éther (3 x 30 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (15% Et₂O/pentane) pour

donner 1.47 g (91%) de l'alcool allylique secondaire iodé qui est utilisé directement dans la prochaine étape.

À une solution de l'alcool allylique iodé (1.47 g, 7.4 mmol) précédemment obtenu dans 30 mL de DMF anh. à T.P. sont ajoutés de l'imidazole (756 mg, 11.1 mmol) et du TESCl (1.6 mL, 9.6 mmol). La solution est agitée 5 h à T.P. puis une solution aqueuse de NH₄Cl sat. est ajoutée (30 mL). Le mélange est extrait avec de l'éther (3 x 30 mL) puis la phase organique est lavée avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat. La solution est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% Et₂O/pentane) pour donner 2.25 g (97%) de l'éther silylé allylique iodé **72** comme un liquide jaune pâle: R_f 0.82 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.24 (dd, *J* = 7, 7 Hz, 1H, ICH=CH), 6.13 (dd, *J* = 7, 1 Hz, 1H, ICH=CH), 4.50 (dq, *J* = 7, 6, 2 Hz, 1H, CHOTES), 1.23 (d, *J* = 6 Hz, 3H, CH(OTES)CH₃), 0.96 (t, *J* = 8 Hz, 9H, SiCH₂CH₃), 0.61 (q, *J* = 8 Hz, 6H, SiCH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 145.3 (CH), 78.7 (CH), 71.6 (CH), 22.7 (CH₃), 6.6 (3CH₃), 4.6 (3CH₂); IR (film) 2954, 2911, 2876, 1609, 1458, 1414, 1269, 1238, 1116, 1091, 1062, 1003, 990, 878, 787, 707, 603 cm⁻¹; LRMS (EI) calculé pour C₁₀H₂₁IOSi [M]⁺: 312.0, trouvé 185 m/z (C₁₀H₂₁OSi) et 127 m/z (I).

Éther de (±)-benzyl(1*S**)-1-[(1*S**,2*R**)-2-chlorocyclopropyl]éthyle (**73**)



À une solution de Et₂Zn (310 μL, 3.0 mmol) dans 15 mL de CH₂Cl₂ anh. à 0 °C est ajoutée sur une période de 10 min une solution de TFA (230 μL, 3.0 mmol) dans 1 mL de CH₂Cl₂ anh. Le mélange est agité vigoureusement pendant 20 min, puis une solution de CH₂I₂ (240 μL, 3.0 mmol) dans 1 mL de CH₂Cl₂ est ajoutée sur une période de 6-8 min. Le mélange est agité 20 min puis une solution de l'éther allylique chloré **66** (125 mg, 0.6

mmol) dans 1 mL de CH_2Cl_2 est ajoutée. La suspension résultante est amenée à T.P. et agitée pendant 6 h, puis une solution de NaHCO_3 sat. (5 mL) est ajoutée. Le mélange est dilué avec de l'éther (20 mL) et lavé avec des solutions aqueuses de NH_4Cl sat., de Na_2SO_3 sat., de NaHCO_3 sat. et de NaCl sat. La solution est séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (3% Et_2O /pentane) pour donner 68 mg (54%) du composé cyclopropane **73** comme une huile incolore: R_f 0.35 (5% AcOEt /hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.27 (m, 5H, C_6H_5), 4.65 (d, $J = 12$ Hz, 1H, $\text{Ph}(\text{CH}_a\text{H}_b)$), 4.56 (d, $J = 12$ Hz, 1H, $\text{Ph}(\text{CH}_a\text{H}_b)$), 3.08 (dq, $J = 7, 6$ Hz, 1H, CHOBN), 2.94 (dt, $J = 7, 4$ Hz, 1H, $\text{ClCH}_{\text{cyclopro.}}$), 1.34 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CHOBN}$), 1.26 (d, $J = 6$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{OBN})\text{CH}_3$), 0.98 (m, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)_{\text{cyclopro.}}$), 0.79 (dt, $J = 13, 7$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)_{\text{cyclopro.}}$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 138.4 (C), 128.3 (2CH), 127.4 (CH), 127.4 (2CH), 75.1 (CH), 70.1 (CH_2), 31.7 (CH), 27.5 (CH), 19.5 (CH_3), 12.2 (CH_2); IR (film) 3029, 2974, 2929, 2869, 1496, 1454, 1373, 1309, 1246, 1201, 1109, 1053, 938, 737, 698, 605 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClO}$ $[\text{M}]^+$: 210.0811, trouvé 210.0810. Le rapport de diastéréoisomères (92 : 8 *anti* : *syn*) est mesuré par analyse GC du mélange brut des éthers benzyliques de cyclopropylcarbinols (DB-1701, 30 m, 115-122 °C à 0.5 °/min) T_r (majeur) 5.0 min, T_r (mineur) 5.2 min.

(±)-Triisopropyl(1*S)-1-{[(1*S**,2*R**)-2-chlorocyclopropyl]éthoxy}silane (**74**)**



La cyclopropanation de l'éther silylé chloré **67** (263 mg, 1.0 mmol) a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du composé **73** en utilisant du Et_2Zn (205 μL , 2.0 mmol), du TFA (150 μL , 2.0 mmol) et du CH_2I_2 (160 μL , 2.0 mmol) (temps de réaction: 5 h). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (2% Et_2O /pentane) pour donner 238 mg (86%) du composé cyclopropane **74** comme une huile incolore: R_f 0.67 (5% AcOEt /hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.79 (qn, $J = 6$ Hz, 1H,

CHOTIPS), 3.00 (dt, $J = 7, 4$ Hz, 1H, $\text{CICH}_{\text{cyclopro.}}$), 1.32 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CHOTIPS}$), 1.27 (d, $J = 6$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{OTIPS})\text{CH}_3$), 1.05 (m, 21H, TIPS), 0.97-0.89 (m, 2H, $(\text{CH}_2)_{\text{cyclopro.}}$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 67.5 (CH), 30.0 (CH), 23.5 (CH_3), 18.0 (CH), 17.9 (6CH_3), 12.8 (CH_2), 12.3 (3CH); IR (film) 2944, 2892, 2867, 1464, 1372, 1245, 1149, 1121, 1058, 1013, 912, 883, 751, 686, 632 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{ClOSi}$ $[\text{M}]^+$: 276.1676, trouvé 276.1674. Le rapport de diastéréoisomères (97 : 3 *anti* : *syn*) a été mesuré par analyse GC des éthers benzyliques correspondants qui ont été préparés par déprotection des éthers silylés (TBAF 1.0 M dans le THF (1.5 équiv.), THF, 50 °C, 15 h) puis benzylation des alcools résultants dans des conditions standard (NaH, THF:DMF 2:1, 0 °C, puis BnBr). GC (DB-1701, 30 m, 115-122 °C à 0.5 °/min) T_r (majeur) 5.0 min, T_r (mineur) 5.2 min.

Éther de (\pm)-benzyl(1*S*^{*})-1-[(1*S*^{*},2*R*^{*})-2-bromocyclopropyl]éthyle (75)



La cyclopropanation de l'éther allylique bromé **68** (241 mg, 1.0 mmol) a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du composé **73** en utilisant du Et_2Zn (310 μL , 3.0 mmol), du TFA (230 μL , 3.0 mmol) et du CH_2I_2 (240 μL , 3.0 mmol) (temps de réaction: 6 h). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et_2O /pentane) pour donner 161 mg (63%) du composé cyclopropane **75** comme une huile incolore: R_f 0.55 (5% Et_2O /pentane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.28 (m, 5H, C_6H_5), 4.67 (d, $J = 12$ Hz, 1H, $\text{Ph}(\text{CH}_a\text{H}_b)$), 4.57 (d, $J = 12$ Hz, 1H, $\text{Ph}(\text{CH}_a\text{H}_b)$), 3.08 (dq, $J = 7, 6$ Hz, 1H, CHOBn), 2.81 (dt, $J = 8, 4$ Hz, 1H, $\text{BrCH}_{\text{cyclopro.}}$), 1.43-1.40 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CHOBn}$), 1.29 (d, $J = 6$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{OBn})\text{CH}_3$), 1.07-1.02 (m, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)_{\text{cyclopro.}}$), 0.87 (dt, $J = 8, 6$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)_{\text{cyclopro.}}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 138.9 (C), 128.8 (2CH), 128.0 (CH), 127.9 (2CH), 76.1 (CH), 70.7 (CH_2), 28.2 (CH), 20.1 (CH_3), 19.0 (CH), 12.8 (CH_2); IR (film) 3029, 2975, 2929, 2865, 1494, 1454, 1372, 1225,

1104, 906, 736, 698, 599, 567, 559 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrO}$ $[\text{M}]^+$: 254.0306, trouvé 254.0302. Le rapport de diastéréoisomères (93 : 7 *anti* : *syn*) a été mesuré par analyse GC du mélange brut des diastéréoisomères (DB-1701, 30m, 115-122 °C à 0.5 °/min) T_r (majeur) 7.5 min, T_r (mineur) 7.9 min.

(±)-Triisopropyl(1*S)-1-[(1*S**,2*R**)-2-bromocyclopropyl]éthoxy)silane (76)**



La cyclopropanation de l'éther silylé bromé **70** (307 mg, 1.0 mmol) a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du composé **73** en utilisant du Et_2Zn (510 μL , 5.0 mmol), du TFA (380 μL , 5.0 mmol) et du CH_2I_2 (400 μL , 5.0 mmol) (temps de réaction: 6 h). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et_2O /pentane) pour donner 257 mg (80%) du composé cyclopropane **76** comme une huile incolore: R_f 0.63 (5% AcOEt /hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.80 (qn, $J = 6$ Hz, 1H, CHOTIPS), 2.88 (dt, $J = 7, 4$ Hz, 1H, $\text{BrCH}_{\text{cyclopro.}}$), 1.43-1.37 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CHOTIPS}$), 1.28 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH(OTIPS)CH_3), 1.08-1.03 (m, 21H, TIPS), 1.03-0.95 (m, 2H, $(\text{CH}_2)_{\text{cyclopro.}}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 68.3 (CH), 30.7 (CH), 24.0 (CH_3), 18.5 (6 CH_3), 17.6 (CH), 13.5 (CH_2), 12.9 (3CH); IR (film) 2944, 2867, 1464, 1372, 1224, 1148, 1120, 1058, 1013, 921, 882, 678, 655, 573 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{BrOSi}$ $[\text{M}]^+$: 320.1171, trouvé 320.1186. Le rapport de diastéréoisomères (99 : 1 *anti* : *syn*) a été mesuré par analyse GC des éthers benzyliques correspondants qui ont été préparés par déprotection des éthers silylés (TBAF 1.0 M dans le THF (1.5 équiv.), THF, 50 °C, 15 h) puis benzylation des alcools résultants dans des conditions standard (NaH, THF:DMF 2:1, 0 °C, puis BnBr). GC (DB-1701, 30 m, 115-122 °C à 0.5 °/min) T_r (majeur) 7.5 min, T_r (mineur) 7.9 min.

(±)-Triisopropyl(1*S**)-1-{[(1*S**,2*R**)-2-iodocyclopropyl]éthoxy}silane (**77**)



La cyclopropanation de l'éther silylé iodé **71** (354 mg, 1.0 mmol) a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du composé **73** en utilisant du Et_2Zn (510 μL , 5.0 mmol), du TFA (380 μL , 5.0 mmol) et du CH_2I_2 (400 μL , 5.0 mmol) (temps de réaction: 6 h). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et_2O /pentane) pour donner 302 mg (82%) du composé cyclopropane **77** comme une huile incolore: R_f 0.63 (5% AcOEt /hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.78 (qn, $J = 6$ Hz, 1H, CHOTIPS), 2.37 (dt, $J = 8, 4$ Hz, 1H, $\text{ICH}_{\text{cyclopro.}}$), 1.35 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CHOTIPS}$), 1.27 (d, $J = 6$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{OTIPS})\text{CH}_3$), 1.07-1.01 (m, 21H, TIPS), 1.00 (m, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)_{\text{cyclopro.}}$), 0.87 (m, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)_{\text{cyclopro.}}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 68.3 (CH), 31.0 (CH), 23.4 (CH_3), 18.0 (6CH_3), 13.6 (CH_2), 12.3 (3CH), -18.1 (CH); IR (film) 2960, 2944, 2892, 2867, 1464, 1367, 1193, 1146, 1117, 1057, 914, 882, 680, 634 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{IOSi}$ $[\text{M}]^+$: 368.1032, trouvé 368.1038. Le rapport de diastéréoisomères (99 : 1 *anti* : *syn*) a été mesuré par analyse SFC des alcools correspondants qui ont été préparés par déprotection des éthers silylés (TBAF 1.0 M dans le THF (1.5 équiv.), THF, 50 °C, 15 h). SFC (silice, 1.5% MeOH, 1.5 mL/min) T_r (majeur) 7.2 min, T_r (mineur) 8.5 min.

(±)-Triéthyl(1*S**)-1-[[*(1S**,*2S**)-2-iodocyclopropyl]éthoxy]silane (**78**) et (±)-triéthyl(1*S**)-1-[[*(1R**,*2R**)-2-iodocyclopropyl]éthoxy]silane (**79**)



La cyclopropanation de l'éther silylé iodé **72** (156 mg, 0.5 mmol) a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du composé **73** en utilisant du Et_2Zn (510 μL , 5.0 mmol), du TFA (380 μL , 5.0 mmol) et du CH_2I_2 (400 μL , 5.0 mmol) (temps de réaction: 15 h). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et_2O /pentane) pour donner 287 mg (88%) des deux diastéréoisomères **78** et **79** comme une huile incolore: R_f 0.43 (5% AcOEt /hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.51 (dq, $J = 8, 6$ Hz, 1H, CHOTES **78**), 3.37 (dq, $J = 9, 6$ Hz, 1H, CHOTES **79**), 2.64 (dt, $J = 5, 7$ Hz, 1H, $\text{ICH}_{\text{cyclopro.}}$ **78**), 2.55 (dt, $J = 5, 8$ Hz, 1H, $\text{ICH}_{\text{cyclopro.}}$ **79**), 1.39-1.29 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ CHOTES **78** et **79**), 1.34 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH(OTES)CH_3 **78** ou **79**), 1.32 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH(OTES)CH_3 **78** ou **79**), 1.00 (t, $J = 8$ Hz, 9H, SiCH_2CH_3 **78** ou **79**), 0.97 (t, $J = 8$ Hz, 9H, SiCH_2CH_3 **78** ou **79**), 0.75 (m, 2H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)_{\text{cyclopro.}}$ **78** et **79**), 0.71-0.59 (m, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)_{\text{cyclopro.}}$ **78** ou **79**), 0.68 (q, $J = 8$ Hz, 6H, SiCH_2CH_3 **78** ou **79**), 0.64 (q, $J = 8$ Hz, 6H, SiCH_2CH_3 **78** ou **79**), 0.48 (m, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)_{\text{cyclopro.}}$ **78** ou **79**); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 75.4 (CH), 73.8 (CH), 23.7 (CH_3), 23.6 (CH_3), 23.1 (CH), 22.6 (CH), 15.7 (CH_2), 13.7 (CH_2), 6.9 (3CH_3), 6.7 (3CH_3), 5.4 (3CH_2), 4.8 (3CH_2), -8.7 (CH), -11.5 (CH); IR (film) 2954, 2911, 2875, 1458, 1414, 1370, 1241, 1169, 1113, 1092, 1005, 742, 631 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{IOSi}$ $[\text{M-H}]^+$: 325.0485, trouvé 325.0492. Le rapport de diastéréoisomères (50 : 50 *anti* : *syn*) est mesuré par RMN ^1H par intégration des signaux à 3.51 et 3.37 ppm.

(2S)-2-[(E)-2-Iodovinyl]-1,4-dioxaspiro[4.5]décane (80)

La protection du D-mannitol a été effectuée selon le protocole rapporté par Franck:²³⁵ à une solution de D-mannitol (9.11 g, 50.0 mmol) dans 20 mL de DMSO anh. à T.P. sont ajoutés de la cyclohexanone (15.5 mL, 150 mmol), du triéthylorthoformate (8.3 mL, 50.0 mmol) et du $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (630 μL , 5.0 mmol). Le mélange est agité à cette température pendant 36 h. Il est ensuite versé sur une solution aqueuse de NaHCO_3 sat. (50 mL) et le tout est extrait avec de l'AcOEt (3 x 50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le 1,2,5,6-dicyclohexylidène-D-mannitol²³⁶ brut (16.39 g, 96%) est utilisé tel quel dans l'étape subséquente. Le produit est obtenu sous la forme d'un solide blanc: p.f. 100-102 °C, litt.²³⁵ 104-105 °C; $[\alpha]_D +0.58$ (c 5.0, MeOH), litt.²³⁶ $[\alpha]_D +2.1$ (c 5.0, MeOH); R_f 0.80 (100% AcOEt); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (m, 2H, GPO(CH_aH_b)CHOGP), 4.11 (m, 2H, GPOCH $_2$ CHOGP), 3.97 (dd, $J = 8, 5$ Hz, 2H, GPO(CH_aH_b)CHOGP), 3.74 (m, 2H, CHOH), 2.78 (s large, 2H, CHOH), 1.65-1.40 (m, 16H, *c*-Hex), 1.39-1.30 (m, 4H, *c*-Hex); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 110.4 (2C), 76.3 (CH), 76.2 (CH), 71.7 (2CH), 66.8 (2CH $_2$), 36.8 (2CH $_2$), 35.1 (2CH $_2$), 25.5 (2CH $_2$), 24.4 (2CH $_2$), 24.2 (2CH $_2$).

Le clivage oxydatif du 1,2,5,6-dicyclohexylidène-D-mannitol obtenu précédemment a été effectué selon le protocole rapporté par Evans:^{10e} à une solution de KIO_4 (1.26 g, 5.5 mmol) et de KHCO_3 (50 mg, 0.5 mmol) dans 9 mL d'eau à T.P. est ajoutée goutte à goutte une solution de 1,2,5,6-dicyclohexylidène-D-mannitol (1.71 g, 5.0 mmol) dans 3 mL de THF. Le mélange est agité vigoureusement à cette température pendant 3 h, puis il est filtré et rincé avec de l'AcOEt (25 mL). Au filtrat est ajoutée une solution aqueuse de NaCl sat.

(50 mL) et le mélange résultant est filtré de nouveau. Les phases du filtrat sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 x 40 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. L'aldéhyde brut (1.57 g, 93%) est obtenu sous la forme d'une huile visqueuse incolore qui est utilisée directement dans la prochaine étape.

À une solution de PPh₃ (30.4 g, 116 mmol) dans 150 mL de CH₂Cl₂ anh. à 0 °C sont ajoutés du CBr₄ (19.2 g, 58.0 mmol) et une solution de l'aldéhyde (5.1 g, 29.0 mmol) précédemment obtenu dans 30 mL de CH₂Cl₂ anh. La solution est agitée pendant 30 min, puis du pentane (200 mL) est ajouté. Le mélange est laissé réchauffer à T.P. et est ensuite filtré sur célite en rinçant avec du pentane (200 mL). Le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu est purifié rapidement par chromatographie sur gel de silice (40% Et₂O/pentane) pour donner 8.34 (88%) du dibromoalcène comme une huile incolore qui est utilisée immédiatement dans la prochaine étape.

À une solution du dibromoalcène (5.9 g, 18.1 mmol) obtenu précédemment dans 100 mL de THF anh. à -78 °C est ajoutée une solution de n-BuLi 2.5 M dans l'hexane (16.0 mL, 40.0 mmol) sur une période de 25 min. La solution est agitée pendant 1 h avant d'être réchauffée à T.P. et d'être agitée pendant 1 h de plus. La solution est de nouveau refroidie à -78 °C, puis du TMSCl (5.2 mL, 41.0 mmol) est ajouté. Après 1 h, le mélange est laissé réchauffer à T.P. et est agité pendant 15 h. Le mélange réactionnel est versé dans de l'eau, puis le mélange est extrait avec de l'éther (2 x 40 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (100% CH₂Cl₂) pour donner 3.41 g (79%) de l'alcyne correspondant comme une huile jaune qui est utilisée directement dans l'étape subséquente.

L'hydroalumination/iodation de l'alcyne (5.68 g, 23.8 mmol) obtenu précédemment a été effectuée selon le protocole rapporté par Zweifel²³² et utilisé pour la synthèse du composé **71**. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (15%

Et₂O/pentane) pour donner 5.06 g (72%) de l'éther allylique iodé **80** comme une huile jaune: $[\alpha]_D +43.9$ (*c* 1.02, CHCl₃), litt.²²⁵ $[\alpha]_D -38.3$ (*c* 0.99, CHCl₃) pour (*R*)-**80**; *R_f* 0.56 (20% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.54 (dd, *J* = 15, 6 Hz, 1H, ICH=CH), 6.48 (d, *J* = 15 Hz, ICH=CH), 4.47 (q, *J* = 6 Hz, 1H, CHOGP), 4.08 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 1H, (CH_aH_b)OGP), 3.63 (dd, *J* = 8, 7 Hz, 1H, (CH_aH_b)OGP), 1.63-1.56 (m, 8H, *c*-Hex), 1.40 (m, 2H, *c*-Hex); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 144.2 (CH), 110.8 (C), 80.1 (CH), 78.1 (CH), 68.5 (CH₂), 36.6 (CH₂), 35.7 (CH₂), 24.3 (CH₂), 24.2 (CH₂); IR (film) 2933, 2860, 1609, 1447, 1364, 1332, 1278, 1232, 1161, 1095, 1042, 942, 925, 908, 846, 782, 732, 657, 609 cm⁻¹; HRMS (ES) calculé pour C₁₀H₁₆IO₂ [M+H]⁺: 295.0189, trouvé 295.0184.

(2*S*,3*E*)-4-Iodobut-3-ène-1,2-diol (81)



À une solution de l'éther allylique iodé **80** (2.01 g, 6.8 mmol) dans 30 mL de MeOH à T.P. sous atmosphère ambiante est ajouté de la résine DOWEX[®] 50WX8-200 (8.8 g). La suspension résultante est agitée vigoureusement à cette température pendant 24 h. Le mélange est ensuite filtré et rincé avec du MeOH, puis le filtrat est concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 50% Et₂O/pentane à 100% Et₂O) pour donner 1.21 g (84%) du diol **81** comme un solide blanc: p.f. 53-55 °C; $[\alpha]_D +29.6$ (*c* 1.0, CHCl₃); *R_f* 0.10 (40% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 5.05 (ddd, *J* = 14, 6, 1 Hz, 1H, ICH=CH), 4.90 (td, *J* = 14, 1 Hz, 1H, ICH=CH), 2.52-2.46 (m, 1H, CHOH), 1.92-1.84 (m, 2H, CH₂OH), 1.73 (m, 2H, CHOH et CH₂OH); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 144.8 (CH), 75.6 (CH), 73.3 (CH), 63.7 (CH₂); IR (film) 3232 (large), 3059, 2960, 2935, 2881, 1600, 1428, 1300, 1277, 1210, 1186, 1066, 1040, 951, 863, 763, 697 cm⁻¹; HRMS (ES) calculé pour C₄H₇IO₂Na [M+Na]⁺: 236.9383, trouvé 236.9382.

(2*S*,3*E*)-4-Iodo-1-[(triisopropylsilyl)oxy]but-3-én-2-ol (82)

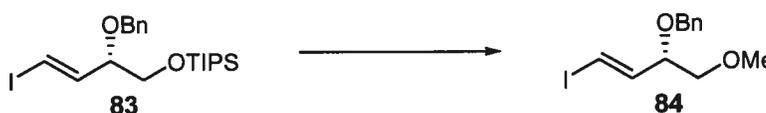
À une solution du diol **81** (2.46 g, 11.5 mmol) dans 50 mL de DMF anh. à T.P. sont ajoutés de l'imidazole (1.1 g, 16.1 mmol) et du TIPSCl (2.9 mL, 13.8 mmol). Le mélange est agité à T.P. pendant 20h, puis une solution aqueuse de NH₄Cl sat. (60 mL) est ajoutée. Le mélange est extrait avec AcOEt (3 x 50 mL) puis la phase organique est lavée avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat. La solution est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% Et₂O/pentane) pour donner 3.99 g (94%) du composé **82** comme une huile jaune pâle: $[\alpha]_D +9.2$ (*c* 1.25, CHCl₃); *R_f* 0.51 (40% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.56 (dd, *J* = 15, 5 Hz, 1H, ICH=CH), 6.48 (d, *J* = 15 Hz, 1H, ICH=CH), 4.17 (m, 1H, CHOH), 3.76 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 1H, (CH_aH_b)OTIPS), 3.56 (dd, *J* = 10, 7 Hz, 1H, (CH_aH_b)OTIPS), 2.70 (s large, 1H, CHOH), 1.16-1.06 (m, 21H, TIPS); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 144.6 (CH), 79.2 (CH), 74.9 (CH), 66.7 (CH₂), 18.3 (6CH₃), 12.3 (3CH); IR (film) 2942, 2865, 1611, 1463, 1384, 1247, 1170, 1122, 1063, 944, 882, 801, 686, 631 cm⁻¹; LRMS (ES) calculé pour C₄H₇IO₂ [M]⁺: 370.08, trouvé 370.04.

Triisopropyl{[(2*S*, 3*E*)-2-(benzyloxy)-4-iodobut-3-enyl]oxy}silane (83)

À une solution du composé **82** (1.60 g, 4.3 mmol) dans 30 mL de THF anh. et 10 mL de DMF anh. à 0 °C est ajouté par petites portions du NaH (suspension 60% dans l'huile, 210 mg, 5.2 mmol). La suspension est agitée à cette température pendant 1 h, puis du BnBr (620 μL, 5.2 mmol) et du TBAI (160 mg, 0.4 mmol) sont ajoutés. Le mélange est

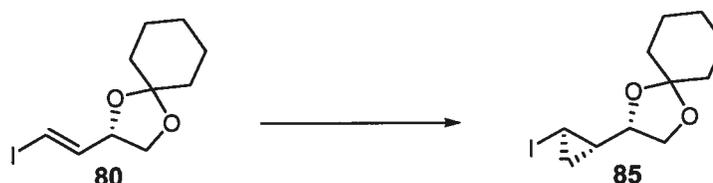
agité à 0 °C pendant 4.5 h, puis de l'eau (30 mL) est ajoutée. Le mélange est extrait avec de l'AcOEt (3 x 30 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% Et₂O/pentane) pour donner 1.84 g (93%) du composé **83** comme une huile incolore: $[\alpha]_D^{25} +39.6$ (*c* 1.0, CHCl₃); *R_f* 0.73 (20% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.29 (m, 5H, C₆H₅), 6.57 (dd, *J* = 15, 7 Hz, 1H, ICH=CH), 6.42 (dd, *J* = 15, 1 Hz, 1H, ICH=CH), 4.68 (d, *J* = 12 Hz, 1H, (CH_aH_b)Ph), 4.51 (d, *J* = 12 Hz, 1H, (CH_aH_b)Ph), 3.93 (ddd, *J* = 13, 6, 1 Hz, 1H, CHOBn), 3.83 (dd, *J* = 10, 6 Hz, 1H, (CH_aH_b)OTIPS), 3.70 (dd, *J* = 10, 6 Hz, 1H, (CH_aH_b)OTIPS), 1.14-1.05 (m, 21H, TIPS); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 144.1 (CH), 137.7 (C), 128.0 (2CH), 127.3 (CH), 127.2 (2CH), 81.7 (CH), 78.9 (CH), 70.7 (CH₂), 65.2 (CH₂), 17.6 (6CH₃), 11.5 (3CH); IR (film) 2942, 2865, 1606, 1462, 1383, 1248, 1173, 1126, 1096, 1068, 996, 946, 881, 795, 732, 680, 658 cm⁻¹; HRMS (ES) calculé pour C₂₀H₃₃IO₂Si [M]⁺: 461.1367, trouvé 461.1355.

{{[(1*S*,2*E*)-3-Iodo-1-(méthoxyméthyl)prop-2-enyl]oxy}méthyl)benzène (84)

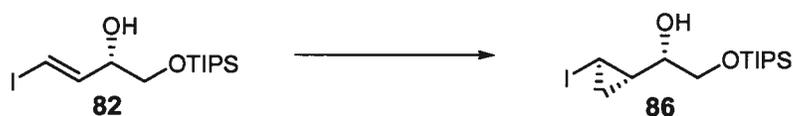


À une solution du composé **83** (1.33 g, 2.9 mmol) dans 15 mL de THF anh. à T.P. est ajouté du TBAF (solution 1.0 M dans le THF, 5.8 mL, 5.8 mmol). La solution est agitée à 50 °C pendant 20 h. La solution est refroidie à T.P. et une solution aqueuse de NaHCO₃ sat. (10 mL) est ajoutée. Le mélange est extrait à l'éther (2 x 30 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (20% Et₂O/pentane) pour donner 731 mg (83%) du diol monoprotégé comme une huile jaune qui est directement utilisée dans la prochaine étape.

À une solution du diol monoprotégé (731 mg, 2.4 mmol) obtenu précédemment dans 16 mL de THF anh. et 8 mL de DMF anh. à 0 °C est ajouté par petites portions du NaH (suspension à 60% dans l'huile, 116 mg, 2.9 mmol). La suspension est agitée à cette température pendant 30 min, puis du MeI (210 µL, 3.4 mmol) est ajouté. Le mélange est agité à 0 °C pendant 3.5 h, puis de l'eau (30 mL) est ajoutée. Le mélange est extrait avec de l'éther (3 x 20 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% Et₂O/pentane) pour donner 659 mg (86%) du composé **84** comme une huile incolore: $[\alpha]_D^{25} +92.3$ (*c* 1.01, CHCl₃); *R_f* 0.53 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.29 (m, 5H, C₆H₅), 6.56 (dd, *J* = 15, 7 Hz, 1H, ICH=CH), 6.44 (dd, *J* = 15, 1 Hz, 1H, ICH=CH), 4.65 (d, *J* = 12 Hz, 1H, (CH_aH_b)Ph), 4.47 (d, *J* = 12 Hz, 1H, (CH_aH_b)Ph), 3.97 (ddd, *J* = 11, 6, 1 Hz, 1H, CHOBn), 3.50 (dd, *J* = 10, 6 Hz, 1H, (CH_aH_b)OMe), 3.44 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 1H, (CH_aH_b)OMe), 3.38 (s, 3H, OCH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 143.5 (CH), 137.7 (C), 128.3 (2CH), 127.6 (CH), 127.5 (2CH), 79.8 (CH), 79.7 (CH), 74.4 (CH₂), 70.7 (CH₂), 59.2 (CH₃); IR (film) 3030, 2923, 2856, 1735, 1605, 1496, 1454, 1337, 1200, 1171, 1130, 1093, 1027, 946, 733, 696, 677 cm⁻¹; HRMS (ES) calculé pour C₁₂H₁₅IO₂Na [M+Na]⁺: 341.0009, trouvé 341.0009.

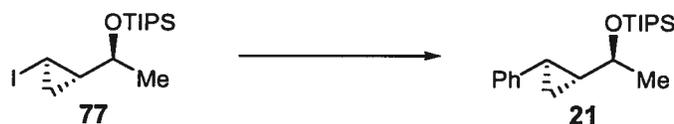
(2S)-2-[(1S,2R)-2-Iodocyclopropyl]-1,4-dioxaspiro[4.5]décane (85)

La cyclopropanation de l'éther allylique iodé **80** (294 mg, 1.0 mmol) a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du composé **73** en utilisant du Et_2Zn (410 μL , 4.0 mmol), du TFA (308 μL , 4.0 mmol) et du CH_2I_2 (320 μL , 4.0 mmol) (temps de réaction: 6 h). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (10% Et_2O /pentane) pour donner 268 mg (87%) du composé cyclopropane **85** comme une huile jaune pâle: $[\alpha]_D -58.3$ (c 1.09, CHCl_3); R_f 0.54 (20% AcOEt /hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.08 (dd, $J = 8, 6$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)\text{OGP}$), 3.84 (q, $J = 6$ Hz, 1H, CHOGP), 3.67 (dd, $J = 8, 7$ Hz, $(\text{CH}_a\text{H}_b)\text{OGP}$), 2.29 (ddd, $J = 9, 4, 4$ Hz, 1H, $\text{ICH}_{\text{cyclopro.}}$), 1.60-1.47 (m, 8H, c -Hex), 1.41-1.32 (m, 3H, c -Hex et $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CHOGP}$), 1.15 (dtd, $J = 8, 6, 1$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)_{\text{cyclopro.}}$), 0.96 (ddd, $J = 11, 6, 5$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)_{\text{cyclopro.}}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 109.3 (C), 75.2 (CH), 68.1 (CH_2), 35.8 (CH_2), 34.7 (CH_2), 25.4 (CH), 24.7 (CH_2), 23.5 (CH_2), 23.4 (CH_2), 13.4 (CH_2), -20.0 (CH); IR (film) 2932, 2860, 1448, 1364, 1279, 1208, 1192, 1162, 1097, 1040, 923, 846, 829, 775, 658, 563 cm^{-1} ; HRMS (ES) calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{IO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 309.0346, trouvé 309.0340. Le rapport de diastéréoisomères (>99 : 1 *syn* : *anti*) a été mesuré par analyse GC du mélange brut des diastéréoisomères (DB-1701, 30 m, 115-125 $^\circ\text{C}$ à 0.5 $^\circ/\text{min}$) T_r (mineur) 7.6 min, T_r (majeur) 8.5 min.

(1S)-1-[(1S,2R)-2-Iodocyclopropyl]-2-[(triisopropylsilyl)oxy]éthanol (86)

La cyclopropanation de l'éther allylique iodé **82** (370 mg, 1.0 mmol) a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du composé **73** en utilisant du Et_2Zn (1.02 mL, 10.0 mmol) dans 24 mL de CH_2Cl_2 anh., du TFA (770 μL , 10.0 mmol) dans 2 mL de CH_2Cl_2 anh. et du CH_2I_2 (810 μL , 10.0 mmol) dans 2 mL de CH_2Cl_2 anh. (temps de réaction: 15 h). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (10% Et_2O /pentane) pour donner 312 mg (81%) du composé cyclopropane **86** comme une huile incolore: $[\alpha]_{\text{D}} -20.0$ (c 1.07, CHCl_3); R_f 0.59 (30% AcOEt /hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.82 (dd, $J = 10, 4$ Hz, 1H, (CH_aH_b)OGP), 3.64 (dd, $J = 10, 7$ Hz, 1H, (CH_aH_b)OGP), 3.40 (m, 1H, CHOH), 2.45 (s large, 1H, CHOH), 2.32 (m, 1H, $\text{ICH}_{\text{cyclopro.}}$), 1.34-1.29 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CHOH}$), 1.21-1.01 (m, 22H, TIPS et (CH_aH_b) $_{\text{cyclopro.}}$), 0.98-0.93 (m, 1H (CH_aH_b) $_{\text{cyclopro.}}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 72.2 (CH), 66.7 (CH_2), 25.8 (CH), 17.8 (6 CH_3), 13.3 (CH_2), 11.7 (3CH), -19.4 (CH); IR (film) 2943, 2866, 1464, 1383, 1191, 1116, 1061, 882, 819, 689, 631 cm^{-1} ; HRMS (FAB) calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{IO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 385.2304, trouvé 385.2305. Le rapport de diastéréoisomères (92 : 8 *syn* : *anti*) a été mesuré par RMN ^1H dans le CD_3OD par intégration des signaux à 2.42 ppm (mineur) et 2.38 ppm (majeur).

(±)-Triisopropyl({(1S*)-1-[(1R*,2R*)-2-phénylcyclopropyl]éthyl}oxy)silane (21)
 (équation 69)



Le couplage de Suzuki de l'iodocyclopropane **77** avec l'acide phénylboronique³⁹ a été effectué selon le protocole rapporté par Charette:¹²⁸ à un mélange de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (9 mg,

0.04 mmol), de PPh₃ (52 mg, 0.2 mmol), de n-Bu₄NCl (222 mg, 0.8 mmol), d'acide phénylboronique (73 mg, 0.6 mmol) et de K₂CO₃ (166 mg, 1.2 mmol) à T.P. est ajoutée une solution de l'iodocyclopropane **77** (147 mg, 0.4 mmol) dans 1 mL de DMF anh. Sont ajoutés 3 mL d'eau et 11 mL de DMF anh., puis le mélange est dégazé en le gelant dans l'azote liquide et en le plaçant sous pression réduite 5 min avant de le ramener à T.P. sous argon (le cycle est effectué 2 fois). Le mélange est agité à 90 °C pendant 12 h, puis il est refroidi à T.P. et dilué avec de l'éther (30 mL). Le mélange est ensuite lavé avec de l'eau et une solution aqueuse de NaCl sat., séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et₂O/pentane) pour donner 60 mg (48%) du composé **21** comme une huile incolore. La stéréochimie relative est déterminée par comparaison des chromatogrammes d'analyse GC des dérivés acétate correspondants avec ceux des acétates dérivés des diastéréoisomères obtenus par la cyclopropanation directe du composé **20** (voir la partie expérimentale du chapitre 2). Ces dérivés acétate ont été préparés par déprotection des éthers silylés (TBAF 1.0 M dans le THF (1.5 équiv.), 50 °C, 15 h) puis acétylation des alcools (pyridine : Ac₂O 2 : 1, T.P., 30 min). GC (DB-1701, 30 m, isotherme 130 °C) T_r (majeur) 3.5 min, T_r (mineur) 3.8 min.

(±)-(1*S**)-1-[(1*S**,2*R**)-2-(Triméthylsilyl)cyclopropyl]éthanol (**87**)^{24e}



À une solution de Red-Al[®] (1.4 mL, 4.4 mmol) dans 10 mL d'éther anh. à 0 °C est ajoutée lentement une solution de l'alcool propargylique (340 mg, 2.4 mmol) obtenu précédemment (voir la synthèse du composé **69**) dans 5 mL d'éther anh. Le solution est agitée à cette température pendant 3 h, puis elle est laissée réchauffer à T.P. sur 2 h avant d'ajouter une solution aqueuse de Na₂SO₄ sat. (30 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec de l'eau et une solution aqueuse de NaCl sat., séchée sur

MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% Et₂O/pentane) pour donner 238 mg (69%) de (3*E*)-4-(triméthylsilyl)but-3-én-2-ol²³⁸ comme une huile incolore: R_f 0.45 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.08 (dd, *J* = 19, 5 Hz, 1H, TMSCH=CH), 5.83 (d, *J* = 19 Hz, 1H, TMSCH=CH), 4.28 (dddd, *J* = 13, 6, 6, 1 Hz, 1H, CHOH), 1.54 (s, 1H, CHOH), 1.27 (d, *J* = 6 Hz, 3H, CH(OH)CH₃), 0.07 (s, 9H, TMS); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 150.0 (CH), 128.6 (CH), 70.9 (CH), 23.3 (CH₃), -0.9 (3CH₃).

La cyclopropanation du (3*E*)-4-(triméthylsilyl)but-3-én-2-ol précédemment obtenu a été effectuée selon le protocole rapporté par Lautens:^{24d} à un mélange de Sm métallique (750 mg, 5.0 mmol) et de HgCl₂ (136 mg, 0.5 mmol) dans 3 mL de THF anh. à T.P. est ajoutée une solution de (3*E*)-4-(triméthylsilyl)but-3-én-2-ol (86 mg, 0.5 mmol) dans 2 mL de THF anh. Le mélange est refroidi à -78 °C et du CH₂I₂ (360 μL, 4.5 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est laissé lentement réchauffer à T.P. sur 7 h, puis une solution aqueuse de K₂CO₃ sat. (10 mL) est ajoutée. Le mélange est extrait à l'éther (2 x 20 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% Et₂O/pentane) pour donner 55 mg (70%) du cyclopropylméthanol **87** comme une huile jaune: R_f 0.45 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.13 (dq, *J* = 12, 6 Hz, 1H, CHOH), 1.43 (s, 1H, CHOH), 1.28 (d, *J* = 6 Hz, 3H, CH(OH)CH₃), 0.81 (dddd, *J* = 12, 6, 6, 5 Hz, 1H, CH_{cyclopro.}CHOH), 0.48-0.41 (m, 2H, (CH₂)_{cyclopro.}), -0.04 (s, 9H, TMS), -0.42 (dt, *J* = 10, 6 Hz, 1H, TMSCH_{cyclopro.}). Le rapport de diastéréoisomères (91 : 9 *anti* : *syn*) est mesuré par analyse GC des dérivés acétate correspondants qui ont été préparés par acétylation des cyclopropylcarbinols (pyridine : Ac₂O 2 : 1, T.P., 30 min). GC (DB-1701, 30 m, gradient 40-50 °C, 0.5 °/min) T_r (majeur) 10.1 min, T_r (mineur) 12.5 min.

(±)-(1*S**)-1-[(1*S**,2*R**)-2-(Triméthylsilyl)cyclopropyl]éthanol (**87**)^{24e} (Schéma 23)



À une solution du composé cyclopropane **76** (128 mg, 0.4 mmol) dans 10 mL de THF anh. à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ est ajoutée goutte à goutte une solution de *n*-BuLi 2.5 M dans l'hexane (440 μL , 1.1 mmol). La solution est agitée 20 min à cette température, puis du TMSCl (200 μL , 1.6 mmol) est ajouté et la solution résultante est agitée pendant 2 h. Le mélange est versé sur une solution aqueuse de NaCl sat. et le tout est extrait avec de l'éther (30 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et_2O /pentane) pour donner 83 mg (65%) du cyclopropane silylé qui est directement solubilisé dans 3 mL de THF anh. à T.P. Du TBAF (solution 1.0 M dans le THF, 520 μL , 0.52 mmol) est ajouté et la solution est agitée à T.P. pendant 15 h. Une solution aqueuse de NaHCO_3 (10 mL) est ajoutée et le mélange est extrait avec de l'éther (20 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le mélange brut de diastéréoisomères est acétylé (pyridine : Ac_2O 2 : 1, T.P., 30 min) et analysé par GC (DB-1701, 30 m, gradient $40\text{-}50\text{ }^{\circ}\text{C}$, $0.5\text{ }^{\circ}/\text{min}$) T_r (majeur) 10.1 min, T_r (mineur) 12.5 min.

(±)-(1*S**)-1-[(1*S**,2*R**)-2-(Triméthylsilyl)cyclopropyl]éthanol (**87**)^{24e} (Schéma 23)



La métallation/silylation de l'iodocyclopropane **77** (147 mg, 0.4 mmol) a été effectuée selon le protocole utilisé pour la métallation/silylation du bromocyclopropane **76**. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et_2O /pentane) pour

donner 100 mg (79%) de l'éther silylé qui a été déprotégé dans les conditions utilisées précédemment (2.0 équiv. de TBAF en solution 1.0 M dans le THF anh. à T.P. pendant 15 h) pour donner un mélange brut de diastéréoisomères qui a été acétylé (pyridine : Ac₂O 2 : 1, T.P., 30 min) et analysé par GC (DB-1701, 30 m, gradient 40-50 °C, 0.5 °/min) T_r (majeur) 10.1 min, T_r (mineur) 12.5 min.

[(1*S*,2*R*)-2-Iodocyclopropyl]méthanol (88**)¹⁴⁸ (Schéma 24)**



À une solution du composé **85** (853 mg, 2.7 mmol) dans 10 mL de MeOH à T.P. sous atmosphère ambiante est ajouté de la résine DOWEX[®] 50WX8-200 (5.0 g). La suspension résultante est agitée vigoureusement à cette température pendant 17 h. Le mélange est ensuite filtré et rincé au MeOH, puis le filtrat est concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 50% Et₂O/pentane) pour donner 301 mg (48%) du diol correspondant qui est directement utilisé dans la prochaine étape.

À une solution de KIO₄ (322 mg, 1.4 mmol) et de KHCO₃ (13 mg, 0.13 mmol) dans 3 mL d'eau à T.P. est ajoutée goutte à goutte une solution du diol (301 mg, 1.3 mmol) précédemment obtenu dans 2 mL de THF. Le mélange est agité vigoureusement à cette température pendant 4 h, puis il est filtré et rincé avec de l'éther (25 mL). Au filtrat est ajoutée une solution aqueuse de NaCl sat. (50 mL) et ce mélange est filtré. Les phases du filtrat sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2 x 20 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. L'aldéhyde brut (199 mg, 77%) est solubilisé dans 5 mL de MeOH anh. à 0 °C et du NaBH₄ (76 mg, 2.0 mmol) est ajouté. Le mélange est agité à cette température pendant 3 h, puis une solution aqueuse de NH₄Cl sat. (10 mL) est ajoutée. Ce mélange est extrait à

l'éther (2 x 20 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% Et₂O/pentane) pour donner 140 mg (70%) du cyclopropylméthanol **88** comme une huile jaune pâle: $[\alpha]_D -68.9$ (*c* 1.98, CHCl₃), litt.¹⁴⁸ $[\alpha]_D +63.7$ (*c* 1.92, CHCl₃) pour (1*S*,2*R*)-**88** de 90% *ee*; *R_f* 0.19 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.59 (dd, *J* = 11, 6 Hz, 1H, (CH_aH_b)OH), 3.49 (dd, *J* = 11, 7 Hz, 1H, (CH_aH_b)OH), 2.26 (m, 1H, CH_{cyclopro.}CH₂OH), 2.00-1.95 (m, 1H, CH₂OH), 1.56-1.48 (m, 1H, ICH_{cyclopro.}), 1.03-0.96 (m, 2H, (CH₂)_{cyclopro.}).

[(1*S*,2*R*)-2-Iodocyclopropyl]méthanol (88**)¹⁴⁸ (Schéma 24)**



À une solution du composé **86** (717 mg, 1.8 mmol) dans 10 mL de THF anh. à T.P. est ajouté du TBAF (solution 1.0 M dans le THF, 2.7 mL, 2.7 mmol). La solution est agitée à 50 °C pendant 15 h. La solution est refroidie à T.P. et une solution aqueuse de NaHCO₃ sat. (10 mL) est ajoutée. Le mélange est extrait à l'éther (2 x 20 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (30% Et₂O/pentane) pour donner 307 mg (72%) du diol comme une huile jaune qui est directement utilisée dans la prochaine étape.

Le clivage oxydatif du diol obtenu précédemment et la réduction de l'aldéhyde résultant avec NaBH₄ ont été effectués selon le protocole utilisé précédemment pour la synthèse du cyclopropylméthanol **88** à partir du composé **85** déprotégé. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (10% Et₂O/pentane) pour donner 103 mg (40% sur 2 étapes) du cyclopropylméthanol **88** comme une huile jaune pâle: $[\alpha]_D -50.8$ (*c* 1.92, CHCl₃), litt.¹⁴⁸ $[\alpha]_D +63.7$ (*c* 1.92, CHCl₃) pour un (1*R*,2*S*)-2-iodocyclopropylméthanol de 90% *ee*.

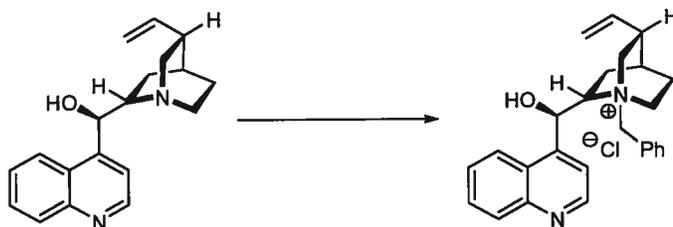
Partie expérimentale: chapitre 5

(±)-2-Phénylcyclopropylméthanol (**96**)¹⁴⁸ (Schéma 32)



À une solution d'acide diphenylphosphorique (125 mg, 0.5 mmol) et d'alcool (*E*)-cinnamylique **95** (74 mg, 0.5 mmol) dans 5 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C est ajouté goutte à goutte du Et₂Zn (102 µL, 1.0 mmol). La solution est agitée pendant 20 min à cette température, puis du CH₂I₂ (40 µL, 0.5 mmol) est ajouté goutte à goutte. La solution est agitée pendant 15 h en laissant la température monter lentement jusqu'à T.P. Sont ensuite ajoutés une solution aqueuse de NH₄Cl sat. (10 mL) et de l'éther (30 mL). Du 2-(benzyloxy)naphthalène²³⁹ (58.6 mg, 0.25 mmol) est ajouté comme standard interne et le mélange est lavé successivement avec des solutions aqueuses de NH₄Cl sat., de NaHCO₃ sat. (3 x 10 mL), de Na₂SO₃ sat. (2 x 10 mL) et de NaCl sat. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée, et concentrée sous pression réduite. La conversion (79%) est déterminée par RMN ¹H par intégration des signaux à 6.60 ppm (**95**) et 5.27 ppm (standard). R_f 0.14 (30% AcOEt/hexane).

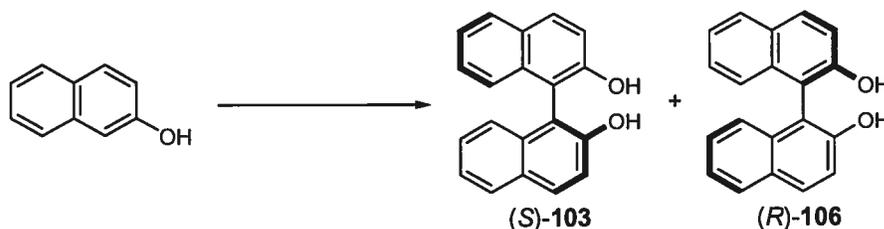
Chlorure de (-)-*N*-benzylcinchonidinium²⁴⁰



Le chlorure de (-)-*N*-benzylcinchonidinium disponible commercialement a été préparé selon le protocole rapporté par Colonna:²⁴⁰ à une suspension de (-)-cinchonidine (37.0 g, 126 mmol) dans 1.3 L d'acétone anh. à T.P. est ajouté du chlorure de benzyle (14.5 mL, 126 mmol). Le mélange est agité à 75 °C pendant 5 jours, puis il est refroidi à T.P. La suspension est filtrée et le solide est lavé avec de l'acétone (20 mL). Le solide est séché sous pression réduite pour donner 41.8 g (80%) de chlorure de (-)-*N*-benzylcinchonidinium

comme un solide blanc: $[\alpha]_D -187.3$ (c 0.5, H_2O), litt. $[\alpha]_D -175.4$ (c 0.5, H_2O); p.f. (déc.) 212 °C, litt. 210 °C. Le spectre de RMN 1H (DMSO- d_6) correspond à celui rapporté dans la littérature.²⁴¹

(S)-1,1'-Binaphtyl-2,2'-diol (103) et (R)-1,1'-binaphtyl-2,2'-diol (106)²⁴²



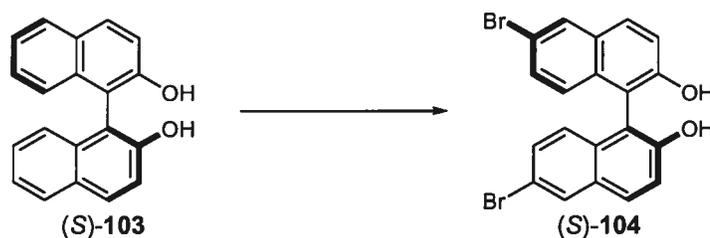
La synthèse du (\pm)-1,1'-binaphtyl-2,2'-diol a été effectuée selon le protocole rapporté par Nakajima:²⁴³ à une solution de 2-naphtol (14.4 g, 100 mmol) dans 1.3 L de CH_2Cl_2 contenu dans un ballon tricol de 5 L à T.P. sous atmosphère ambiante est ajouté du $Cu(OH)Cl \cdot TMEDA$ ²⁴³ (232 mg, 1.0 mmol). Le mélange est agité à T.P. pendant 15 h, puis il est concentré sous pression réduite. Le résidu est rapidement dilué avec de l'AcOEt (300 mL) et le mélange est filtré sur gel de silice en rinçant avec de l'AcOEt. Le filtrat est concentré sous pression réduite et recristallisé deux fois dans le benzène pour donner 12.3 g (86%) de (\pm)-1,1'-binaphtyl-2,2'-diol disponible commercialement comme un solide jaune pâle ou blanc: p.f. 212-213 °C, litt.²⁴⁴ 209-210 °C; R_f 0.42 (40% AcOEt/hexane); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, $J = 9$ Hz, 2H, binaphtyle), 7.91 (d, $J = 8$ Hz, 2H, binaphtyle), 7.41-7.36 (m, 4H, binaphtyle), 7.34-7.30 (m, 2H, binaphtyle), 7.16 (d, $J = 8$ Hz, 2H, binaphtyle), 5.04 (s, 2H, ArOH).

La résolution du 1,1'-binaphtyl-2,2'-diol racémique a été effectuée selon le protocole rapporté par Reider:²⁴² à une suspension de 1,1'-binaphtyl-2,2'-diol (42.9 g, 150 mmol) dans 600 mL de MeCN anh. est ajouté du chlorure de (-)-*N*-benzylcinchonidinium (34.7 g, 82.5 mmol). Le mélange est chauffé à reflux pendant 4 h, puis il est agité à T.P. pendant 20 h. Le mélange est ensuite refroidi à 0 °C et agité 2 h de plus avant d'être filtré. Le solide est mis de côté, le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu obtenu est

dissous dans l'AcOEt. La solution est lavée avec une solution aqueuse de HCl 10% (2 x 150 mL) et de NaCl sat., séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. Le produit brut est recristallisé dans le benzène pour donner 17.6 g (83%) de (*S*)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol **103** de 99% *ee* comme un solide cristallin blanc: p.f. 212-213 °C, litt.²⁴⁴ 209-210 °C; [α]_D -25.4 (*c* 1.0, THF), litt.²⁴² [α]_D -27.6~-29.4 (*c* 1, THF); R_f 0.42 (40% AcOEt/hexane). Les excès d'énantiomères sont mesurés par analyse HPLC (Chiralpak AS, 25% *i*-PrOH/hexane, 0.5 mL/min, 254 nm) T_r (majeur) 13.0 min, T_r (mineur) 16.1 min.

Le solide mis de côté est rincé avec 90 mL de MeCN, puis est ajouté à 270 mL de MeOH et la suspension est chauffée à reflux pendant 24 h. Le mélange est refroidi à T.P. et filtré en rinçant avec 40 mL de MeOH. Le solide est ajouté à un mélange d'AcOEt (600 mL) et d'une solution aqueuse de HCl 10% (300 mL) et le tout est agité à T.P. jusqu'à dissolution complète du solide. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse de HCl 10% et de NaCl sat., séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. Le produit brut est recristallisé dans le benzène pour donner 18.2 g (85%) de (*R*)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol **106** de >99% *ee* comme un solide cristallin blanc: p.f. 212-213 °C, litt.²⁴⁴ 209-210 °C; [α]_D +42.6 (*c* 1.04, THF), litt.²⁴² [α]_D +26.2~+30.9 (*c* 1, THF); R_f 0.42 (40% AcOEt/hexane). Les excès d'énantiomères sont mesurés par analyse HPLC (Chiralpak AS, 25% *i*-PrOH/hexane, 0.5 mL/min, 254 nm) T_r (mineur) 13.0 min, T_r (majeur) 16.1 min.

(*S*)-6,6'-Dibromo-2,2'-dihydroxy-1,1'-dinaphtyle (104**)**¹⁹¹



La préparation du composé (*S*)-**104** a été effectuée selon le protocole rapporté par Cram:¹⁹¹ à une solution de (*S*)-BINOL (**103**) (1.43 g, 5.0 mmol) dans 30 mL de CH₂Cl₂

anh. à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ est ajoutée lentement une solution de Br_2 ($690\text{ }\mu\text{L}$, 13.5 mmol) dans 6 mL de CH_2Cl_2 anh. La solution est agitée pendant 2.5 h en laissant la température remonter à T.P., puis le bain est enlevé et la solution est agitée à T.P. pendant 1 h supplémentaire. Une solution aqueuse de Na_2SO_3 sat. (30 mL) est ajoutée lentement, puis les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec des solutions aqueuses de Na_2SO_3 sat. et de NaCl sat., séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par recristallisation dans un mélange benzène/cyclohexane pour donner 2.13 g (96%) du BINOL substitué **104** comme un solide blanchâtre: p.f. $195\text{-}197\text{ }^{\circ}\text{C}$, litt.²⁴⁵ $198\text{-}199.5\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}} +132.3$ ($c\ 1.0$, CHCl_3), litt.²⁴⁵ $+98.0$ ($c\ 1.05$, CHCl_3); $R_f\ 0.58$ (60% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz , CDCl_3) $\delta\ 8.06$ (d, $J = 2\text{ Hz}$, 2H , Ar), 7.91 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 2H , Ar), $7.42\text{-}7.37$ (m, 4H , Ar), 6.97 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 2H , Ar), 1.43 (s, 2H , ArOH).

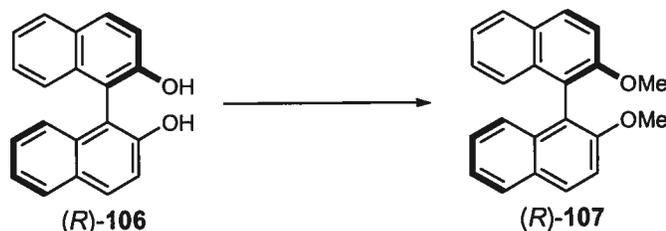
(S)-2,2'-Dihydroxy-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-1,1'-dinaphtyle (105)¹⁹²



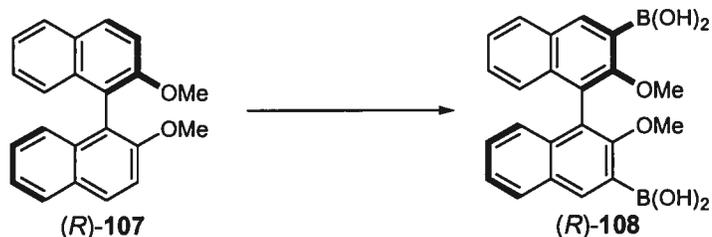
La synthèse du composé (*S*)-**105** a été effectuée selon le protocole rapporté par Cram:¹⁹² à une solution de (*S*)-BINOL (**103**) (2.86 g , 10.0 mmol) dans 100 mL d'acide acétique glacial est ajouté du PtO_2 (81% pur, 533 mg , 1.9 mmol). La solution brune résultante est placée sous atmosphère d'hydrogène (90 psi) et agitée à T.P. pendant 40 h . La pression est ensuite ramenée à la pression atmosphérique et le mélange est filtré sur célite en rinçant avec du CHCl_3 (50 mL). Le filtrat est ajouté à 300 mL d'eau et 100 mL de CHCl_3 , puis les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec de l'eau ($2 \times 150\text{ mL}$) et une solution aqueuse de NaHCO_3 sat. La solution est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (20% AcOEt/hexane) pour donner 2.87 g (98%) du composé **105** comme un solide blanc: p.f. $153\text{-}156\text{ }^{\circ}\text{C}$, litt. $165\text{-}166\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}} -45.1$ ($c\ 1.07$, CHCl_3), litt. $+52.8$ ($c\ 1.1$,

CHCl₃) pour (*R*)-**105**; R_f 0.46 (20% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ar), 6.83 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ar), 4.56 (s, 2H, ArOH), 2.76 (m, 4H, CH₂Ar), 2.35-2.11 (m, 4H, CH₂Ar), 1.78-1.63 (m, 8H, ArCH₂CH₂CH₂CH₂Ar).

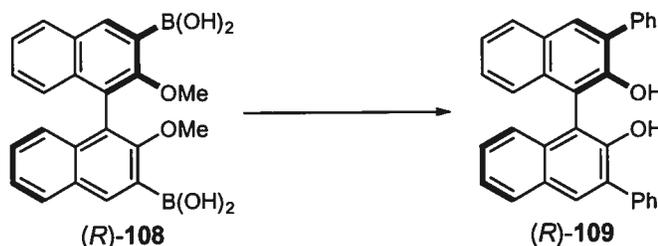
(*R*)-2,2'-Diméthoxy-1,1'-dinaphtyle (107)¹⁹³



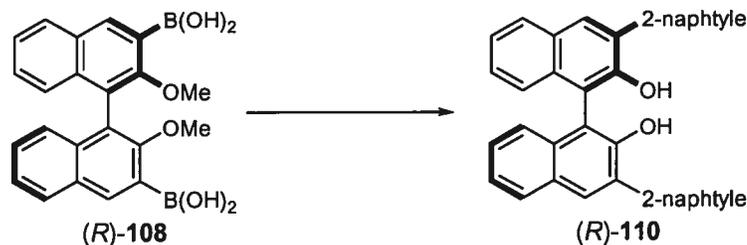
Le composé (*R*)-**107** a été synthétisé selon le protocole rapporté par Cram:¹⁹³ à une solution de (*R*)-BINOL (**106**) (8.6 g, 30.0 mmol) dans 300 mL d'acétone anh. sont ajoutés du K₂CO₃ (13.7 g, 99.0 mmol) et du MeI (7.5 mL, 120 mmol). Le mélange est chauffé à reflux pendant 24 h, puis il est refroidi à T.P. et une quantité supplémentaire de MeI (1.8 mL, 28.9 mmol) est ajoutée. Le mélange est chauffé à reflux pendant 12 h. Il est ensuite refroidi à T.P. et concentré sous pression réduite de manière à ne laisser que environ 50 mL de liquide. De l'eau (300 mL) est ensuite ajoutée et le mélange résultant est agité à T.P. pendant 8 h. Le mélange est filtré en rinçant avec de l'eau et le solide est séché sous pression réduite à 90 °C pendant 24 h pour donner 9.25 g (98%) du composé **107** comme un solide blanc: p.f. 216-218 °C, litt. 224-225 °C; [α]_D +70.4 (*c* 1.1, THF), litt. +72.8 (*c* 1.0, THF); R_f 0.52 (20% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Ar), 7.88 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ar), 7.48 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Ar), 7.33 (m, 2H, Ar), 7.22 (m, 2H, Ar), 7.11 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ar), 3.78 (s, 6H, OCH₃).

(R)-3,3'-Bis(dihydroxyborane)-2,2'-diméthoxy-1,1'-dinaphtyle (108)¹⁹⁴

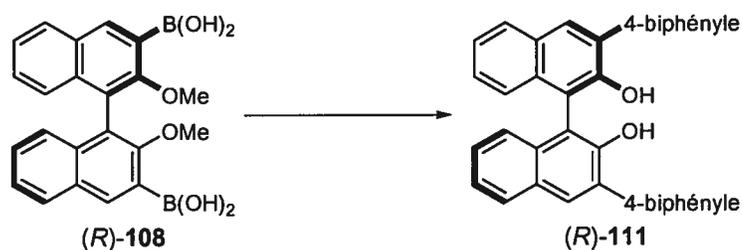
La synthèse du composé **(R)-108** a été effectuée selon le protocole rapporté par Jørgensen:¹⁹⁴ à une solution de TMEDA (12.7 mL, 84.0 mmol) dans 500 mL d'éther anh. à T.P. est ajoutée lentement une solution de n-BuLi 1.6 M dans l'hexane (56.0 mL, 90.0 mmol). La solution est agitée 30 min, puis est ajouté le composé **(R)-107** (9.43 g, 30.0 mmol). La suspension obtenue est agitée à T.P. pendant 4 h, est ensuite refroidie à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et du $\text{B}(\text{OEt})_3$ (30.6 mL, 180 mmol) est ajouté sur 10 min. Le mélange est laissé réchauffer à T.P. sur 18 h, puis il est refroidi à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ et une solution aqueuse de HCl 10% (250 mL) est ajoutée. Le mélange est agité pendant 2 h, puis les phases sont séparées. La phase organique est lavée avec des solutions aqueuses de HCl 10% (2 x 75 mL) et de NaCl sat., séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est recristallisé dans le toluène pour donner 10.34 g (86%) du composé **108** comme un solide blanc: p.f. $>250\text{ }^{\circ}\text{C}$, litt. $>250\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}} -157.7$ (c 1.0, CHCl_3), litt. -153.4 (c 1.0, CHCl_3); R_f 0.09 (50% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, acétone- d_6) δ 8.59 (s, 2H, CH en 4,4'), 8.08 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H, Ar), 7.48 (m, 2H, Ar), 7.41-7.37 (m, 2H, Ar), 7.15 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H, Ar), 3.45 (s, 6H, OCH_3).

(R)-3,3'-Diphényl-2,2'-dihydroxy-1,1'-dinaphtyle (109)¹⁹⁴

La préparation du composé (R)-109 a été effectuée selon le protocole rapporté par Jørgensen:¹⁹⁴ à un mélange de (R)-108 (5.10 g, 12.7 mmol), de Pd(PPh₃)₄ (740 mg, 0.64 mmol) et de Ba(OH)₂·8H₂O (11.7 g, 37.0 mmol) dans un montage purgé par trois séquences consécutives de vide/argon est ajouté un mélange précédemment dégazé de 1,4-dioxanne (80 mL) et d'eau (27 mL). Le montage est purgé par trois séquences consécutives de vide/argon et du bromobenzène (4.0 mL, 38.0 mmol) est ajouté. Le mélange est chauffé à reflux pendant 24 h, puis il est refroidi à T.P. et concentré sous pression réduite. Une solution aqueuse de HCl 10% (70 mL) est ajoutée et le mélange est extrait avec du CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de HCl 10% et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 300 mL de CH₂Cl₂ anh. à 0 °C et du BBr₃ (6.6 mL, 70.0 mmol) est ajouté sur 10 min. Le mélange est agité pendant 18 h en laissant la température remonter à T.P., puis il est refroidi à 0 °C et de l'eau (100 mL) est lentement ajoutée. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau et une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% AcOEt/hexane) pour donner 3.67 g (66%) du BINOL disubstitué 109 comme un solide jaune: p.f. 192-193°C, litt. 202-204 °C; [α]_D +79.0 (c 1.02, CHCl₃), litt. +69.1 (c 1, CHCl₃); R_f 0.51 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 2H, CH en 4,4'), 7.94 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar), 7.75 (m, 4H, Ar), 7.53-7.48 (m, 4H, Ar), 7.45-7.38 (m, 4H, Ar), 7.36-7.24 (m, 4H, Ar), 5.36 (m, 2H, ArOH).

(R)-3,3'-Bis(2-naphtyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-dinaphtyle (110)¹⁹⁴

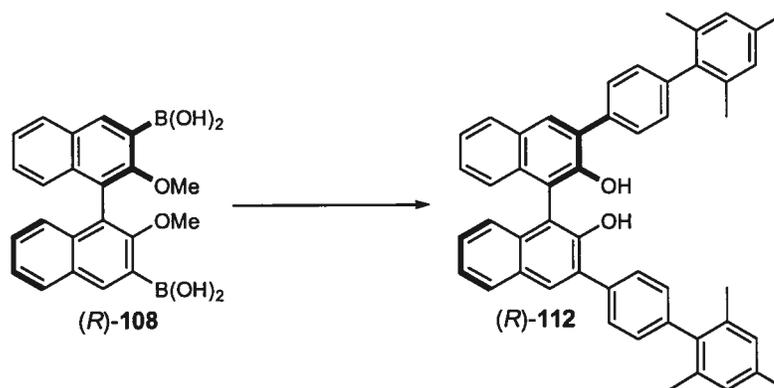
La synthèse du composé (R)-110 a été effectuée selon le protocole décrit pour la préparation du composé (R)-109 en utilisant du (R)-108 (6.03 g, 15.0 mmol) et du triflate d'aryle 115 (12.4 g, 45.0 mmol). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (50% CH₂Cl₂/hexane), puis il a été recristallisé dans le CH₂Cl₂ pour donner 5.49 g (68%) du BINOL disubstitué 110 comme un solide blanc: p.f. 238-239 °C, litt. 248-249 °C; [α]_D -44.0 (c 1.0, CHCl₃), litt. -40.2 (c 1, CHCl₃); R_f 0.28 (50% CH₂Cl₂/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (s, 2H, CH en 4,4'), 8.17 (s, 2H, CH en 1 des naphtyles), 8.01-7.90 (m, 10H, Ar), 7.58-7.54 (m, 4H, Ar), 7.47-7.43 (m, 2H, Ar), 7.39 (td, J = 8, 1 Hz, 2H, Ar), 7.33 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar), 5.49 (s, 2H, ArOH).

(R)-3,3'-Bis(4-biphényl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-dinaphtyle (111)¹⁹⁴

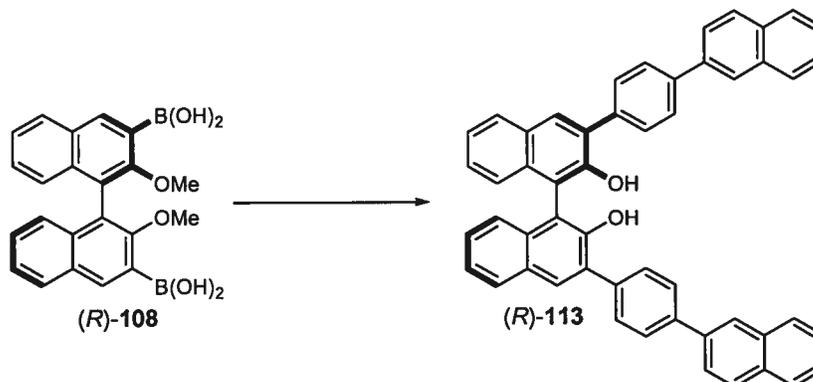
La synthèse du composé (R)-111 a été effectuée selon le protocole décrit pour la préparation du BINOL substitué (R)-109 en utilisant du (R)-108 (4.82 g, 12.0 mmol) et du 4-bromobiphényl (8.39 g, 36.0 mmol). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (50% CH₂Cl₂/hexane) pour donner 4.33 g (61%) du BINOL disubstitué 111 comme un solide jaune: p.f. 155-158 °C, litt. 220-222 °C; [α]_D -63.0 (c 1.0, CHCl₃),

litt. -70.3 (c 1.0, CHCl_3); R_f 0.24 (50% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexane}$); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (s, 2H, CH en 4,4'), 7.99 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 7.88 (dd, $J = 7, 1$ Hz, 4 H, Ar), 7.76 (d, $J = 8$ Hz, 4H, Ar), 7.72-7.70 (m, 4H, Ar), 7.53-7.36 (m, 10 H, Ar), 7.29 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 5.45 (s, 2H, ArOH).

(*R*)-3,3'-Bis(2',4',6'-triméthylbiphényl-4-yl)[1,1']-binaphtalène-2,2'-diol (112)²⁴⁶



La synthèse du composé (*R*)-112 a été effectuée selon le protocole décrit pour la préparation du composé (*R*)-109 en utilisant du (*R*)-108 (2.1 g, 5.2 mmol) et du triflate d'aryle 117 (5.35 g, 15.5 mmol). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (30% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexane}$) pour donner 1.78 g (50%) du BINOL disubstitué 112 comme un solide beige: p.f. 192 °C, litt. >185 °C; $[\alpha]_D -24.3$ (c 0.59, CHCl_3), litt. -25.5 (c 1.03, CHCl_3); R_f 0.70 (20% $\text{AcOEt}/\text{hexane}$); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 2H, CH en 4,4'), 7.98 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 7.84 (d, $J = 8$ Hz, 4H, Ar), 7.46-7.34 (m, 4H, Ar), 7.30 (m, 6H, Ar), 7.00 (s, 4H, $\text{CH}_{\text{mésityle}}$), 5.48 (s, 2H, ArOH), 2.37 (s, 6H, $p\text{-CH}_3\text{Ar}$), 2.10 (s, 12H, $o\text{-CH}_3\text{Ar}$).

(*R*)-3,3'-Bis(4-naphtalèn-2-yl-phényl)[1,1']-binaphtalènyl-2,2'-diol (113)²⁴⁶

La synthèse du composé (*R*)-113 a été effectuée selon le protocole décrit pour la préparation du composé (*R*)-109 en utilisant du (*R*)-108 (3.02 g, 7.5 mmol) et du triflate d'aryle **118** (7.12 g, 22.5 mmol) pour un temps de réaction de 36 h (reflux). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (25% CH₂Cl₂/hexane) pour donner 3.76 g (73%) du BINOL disubstitué **113** comme un solide blanc: p.f. 195-197 °C, litt. 205-207 °C; [α]_D -151.6 (*c* 1.0, CHCl₃), litt. +149.2 (*c* 1.0, CHCl₃) pour le (*S*)-113; R_f 0.70 (20% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 4H, Ar), 8.04-7.88 (m, 18H, Ar), 7.58 (m, 4H, Ar), 7.49 (t, *J* = 7 Hz, 2H, Ar), 7.44-7.36 (m, 4H, Ar), 5.53 (s, 2H, ArOH); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 150.0 (2C), 140.1 (2C), 137.7 (2C), 136.2 (2C), 133.4 (2C), 132.7 (2C), 132.4 (2C), 131.2 (2CH), 130.0 (2C), 129.8 (4CH), 129.3 (2C), 128.2 (4CH), 128.0 (2CH), 127.2 (2CH), 127.1 (4CH), 126.1 (2CH), 125.7 (2CH), 125.5 (2CH), 125.2 (2CH), 124.2 (2CH), 124.0 (2CH), 112.1 (2C).

Trifluorométhanesulfonate de naphtalèn-2-yle (115)¹⁹⁸

À une solution de 2-naphtol (14.4 g, 100 mmol) et de pyridine (12.1 mL, 150 mmol) dans 500 mL de CH₂Cl₂ anh. à 0 °C est ajoutée lentement une solution de Tf₂O (20.2 mL,

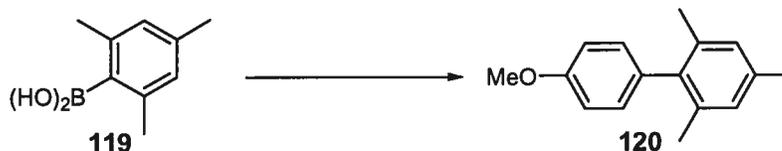
120 mmol) dans 30 mL de CH_2Cl_2 anh. Le mélange est agité 2.5 h à cette température, puis une solution aqueuse de HCl 10% (100 mL) est ajoutée. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec des solutions aqueuses de HCl 10% et de NaCl sat., séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut **115** (27.1 g, 98%) est obtenu sous la forme d'un solide beige et est suffisamment pur pour être utilisé tel quel: p.f. 29-30 °C, litt.²⁴⁷ 31-32 °C; R_f 0.50 (30% AcOEt/hexane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95-7.87 (m, 3H, Ar), 7.76 (d, $J = 3$ Hz, 1H, Ar), 7.62-7.56 (m, 2H, Ar), 7.38 (dd, $J = 9$, 3 Hz, 1H, Ar); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -75.6.

Acide 2,4,6-triméthylphénylboronique (**119**)¹⁹⁵



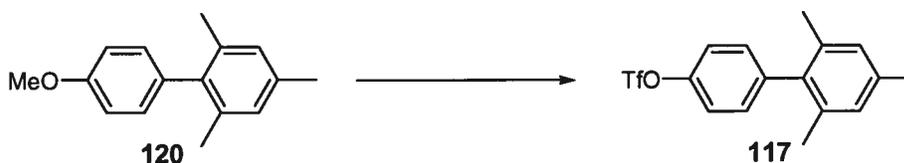
À une suspension de copeaux de magnésium métallique (1.94 g, 80.0 mmol) dans 80 mL de THF anh. est ajouté lentement du bromomésitylène (9.1 mL, 60.0 mmol). Le mélange est agité 2 min, puis l'agitation est arrêtée et un cristal d'iode est ajouté. Le mélange est laissé reposer 10 min, puis il est agité de nouveau et chauffé à reflux pendant 20 h. Le mélange est ensuite refroidi à -78 °C et du $\text{B}(\text{OEt})_3$ (19.0 mL, 112 mmol) est ajouté de manière à ce que la température reste sous -70 °C. Le mélange est réchauffé à T.P. et agité pendant 5 h, puis il est refroidi à 0 °C et une solution aqueuse de HCl 10% (100 mL) est ajoutée lentement. Le mélange est agité 2 h à T.P., puis il est extrait à l'éther (3 x 70 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **119** obtenu (9.76 g, 99%) est suffisamment pur pour être utilisé tel quel, mais il peut être recristallisé dans le benzène pour donner le composé disponible commercialement sous la forme d'un solide blanc: p.f. 143-145 °C, litt. 143-145 °C; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.86 (s, 2H, *m*-CH), 4.60 (s, 2H, $\text{B}(\text{OH})_2$), 2.38 (s, 6H, *o*- CH_3Ar), 2.30 (s, 3H, *p*- CH_3Ar).

4'-Méthoxy-2,4,6-triméthyl-1,1'-biphényle (120)¹⁹⁶



Le couplage du composé **119** avec le 4-bromoanisole a été effectué selon le protocole rapporté par Suzuki:²⁴⁸ à un mélange du composé **119** (6.40 g, 39.0 mmol), de Pd(PPh₃)₄ (810 mg, 0.7 mmol) et de Ba(OH)₂·8H₂O (16.7 g, 53.0 mmol) sous atmosphère d'argon est ajouté un mélange précédemment dégazé de DME (160 mL) et d'eau (30 mL). À cette suspension est ajouté du 4-bromoanisole (4.4 mL, 35.5 mmol) et le mélange est chauffé à reflux pendant 60 h. Le mélange est ensuite refroidi à T.P. et extrait avec du benzène (2 x 100 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (20% CH₂Cl₂/hexane) pour donner 3.86 g (48%) du biaryle **120** comme un solide blanc: p.f. 67-69 °C, litt. 71-73 °C; R_f 0.50 (30% CH₂Cl₂/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.10-7.06 (m, 2H, CHCHCOCH₃), 6.98 (m, 4H, CHCOCH₃ et CH_{mésityle}), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 2.35 (s, 3H, *p*-CH₃Ar), 2.04 (s, 6H, *o*-CH₃Ar).

Trifluorométhanesulfonate de 2',4',6'-triméthyl-1,1'-biphényl-4-yle (117)

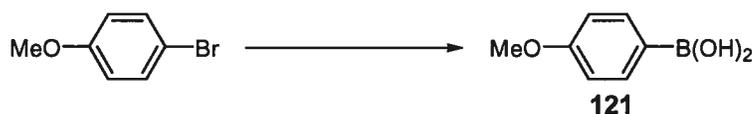


À une solution du composé **120** (3.85 g, 17.0 mmol) dans 200 mL de CH₂Cl₂ anh. à 0 °C est ajouté lentement du BBr₃ (3.2 mL, 34.0 mmol). La solution est agitée pendant 15 h en laissant la température remonter à T.P., puis elle est de nouveau refroidie à 0 °C et de l'eau (100 mL) est ajoutée lentement. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec de l'eau et une solution aqueuse de NaCl sat., séchée sur Na₂SO₄, filtrée et

concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (50% CH₂Cl₂/hexane) pour donner 3.37 g (93%) de 2',4',6'-triméthyl-1,1'-biphényl-4-ol²⁴⁹ comme un solide blanc: p.f. 140-143 °C, litt. 148 °C; R_f 0.20 (60% CH₂Cl₂/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (d, *J* = 9 Hz, 2H, CHCHCOH), 6.96 (s, 2H, CH_{mésityle}), 6.90 (d, *J* = 9 Hz, 2H, CHCOH), 4.73 (s, 1H, ArOH), 2.35 (s, 3H, *p*-CH₃Ar), 2.03 (s, 6H, *o*-CH₃Ar).

La dérivation du 2',4',6'-triméthyl-1,1'-biphényl-4-ol (3.37 g, 15.8 mmol) obtenu précédemment en triflate a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du triflate d'aryle **115**. Le produit brut **117** (5.37 g, 99%) était suffisamment pur pour être utilisé tel quel et a été récupéré sous la forme d'un solide beige: p.f. 46-47 °C; R_f 0.50 (10% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, *J* = 9 Hz, 2H, CHCOTf), 7.25 (d, *J* = 9 Hz, CHCHCOTf), 6.98 (s, 2H, CH_{mésityle}), 2.36 (s, 3H, *p*-CH₃Ar), 2.01 (s, 6H, *o*-CH₃Ar); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 148.0 (CF₃), 141.3 (C), 137.0 (C), 136.6 (C), 135.4 (C), 130.9 (2CH), 127.9 (2CH), 121.0 (2CH), 76.9 (C), 20.7 (CH₃), 20.3 (2CH₃); RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -73.2; IR (film) 2922, 2855, 1505, 1478, 1422, 1249, 1205, 1136, 1101, 1008, 881, 841, 782, 757, 608, 588 cm⁻¹; HRMS (ES) calculé pour C₁₆H₁₆F₃O₃S [M+H]⁺: 345.0767, trouvé 345.0755.

Acide 4-méthoxyphénylboronique (**121**)¹⁹⁷



À une solution de 4-bromoanisole (18.8 mL, 150 mmol) dans 300 mL de THF anh. à -78 °C est ajoutée lentement une solution de n-BuLi 1.6 M dans l'hexane (103 mL, 165 mmol). La solution est agitée 2 h à cette température, puis du B(OMe)₃ (34.0 mL, 300 mmol) est ajouté lentement. Le mélange est laissé réchauffer à T.P. sur 16 h, puis il est refroidi à 0 °C et une solution aqueuse de HCl 20% (250 mL) est ajoutée. Le mélange est agité vigoureusement à T.P. pendant 8 h, les phases sont ensuite séparées et la phase

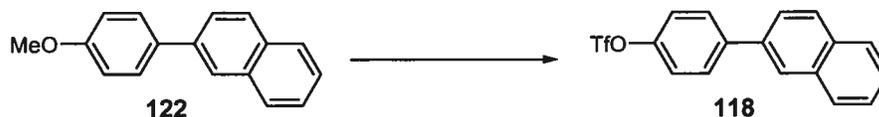
aqueuse est extraite à l'éther (2 x 100 mL). Les phases organiques combinées sont lavées à l'eau et concentrées sous pression réduite. Au résidu est ajoutée une solution aqueuse de NaOH 20% (300 mL) et le mélange est lavé avec de l'éther (2 x 80 mL). La phase aqueuse est refroidie à 0 °C et acidifiée (pH 3-4) avec une solution aqueuse de HCl 20%. Le mélange est filtré et le solide est séché sous pression réduite pendant 50 min. Le produit **121** brut (22.9 g, >95%) est suffisamment pur pour être utilisé tel quel, mais peut être recristallisé dans le benzène pour donner un solide blanc: p.f. 198-200 °C, litt. 209-210 °C; RMN ¹H (300 MHz, acétone-d₆) δ 7.81 (d, *J* = 9 Hz, 2H, *CHCB(OH)*₂), 6.95 (s, 2H, *B(OH)*₂), 6.89 (d, *J* = 9 Hz, 2H, *CHCOMe*), 3.80 (s, 3H, *OCH*₃).

2-(4-Méthoxyphényl)naphthalène (**122**)¹⁹⁹



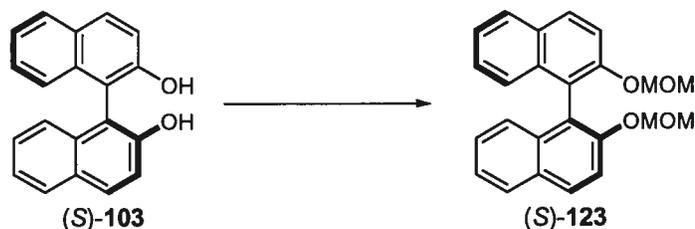
La synthèse du composé **122** a été effectuée selon le protocole rapporté par Fu:²⁵⁰ à un mélange du composé **115** (24.7 g, 89.3 mmol), de l'acide boronique **121** (16.3 g, 107 mmol), de KF (17.1 g, 295 mmol), de Pd(OAc)₂ (292 mg, 1.3 mmol) et d'une solution de PCy₃ 20% dans le toluène (2.5 mL, 1.6 mmol) sous atmosphère inerte à 0 °C est ajouté 530 mL de THF anh. précédemment dégazé. Le mélange est agité à T.P. pendant 36 h, puis il est filtré sur gel de silice en rinçant avec du CH₂Cl₂ (600 mL) et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (25% CH₂Cl₂/hexane) pour donner 14.6 g (70%) du composé **122** comme un solide blanc: p.f. 124-127 °C, litt.²⁵¹ 132 °C; *R_f* 0.34 (40% CH₂Cl₂/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H, *CH* en 1 du naphthyle), 7.94-7.87 (m, 3H, Ar), 7.77-7.68 (m, 3H, Ar), 7.55-7.49 (m, 2H, Ar), 7.08-7.05 (m, 2H, Ar), 3.91 (s, 3H, *OCH*₃).

Trifluorométhanesulfonate de 4-(2-naphtyl)phényle (118)



La déprotection du composé **122** (13.9 g, 59.5 mmol) a été effectuée selon le protocole utilisé pour la déprotection du composé **120**. Le produit brut a été purifié par recristallisation dans CHCl_3 pour donner 10.9 g (83%) du phénol correspondant qui a été directement dérivatisé en triflate selon le protocole utilisé pour la synthèse du triflate d'aryle **115**. Le produit brut **118** (15.7 g, >95%) était assez pur pour être utilisé tel quel et a été récupéré sous la forme d'un solide beige: p.f. 74-76 °C; R_f 0.54 (30% AcOEt/hexane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J = 2$ Hz, 1H, CH en 1 du naphthyle), 7.99-7.90 (m, 3H, Ar), 7.83-7.78 (m, 2H, Ar), 7.72 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H, CH en 3 du naphthyle), 7.59-7.53 (m, 2H, Ar), 7.45-7.40 (m, 2H, Ar); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 148.8 (CF_3), 141.5 (C), 136.4 (C), 133.4 (C), 132.7 (C), 129.0 (2CH), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 127.5 (CH), 126.5 (CH), 126.3 (CH), 126.1 (CH), 125.0 (CH), 121.6 (2CH), 120.2 (C); RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -73.1; IR (film) 3067, 1499, 1426, 1410, 1250, 1211, 1131, 1011, 883, 841, 828, 812, 748, 661, 605, 583 cm^{-1} ; HRMS (ES) calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 353.0454, trouvé 353.0449.

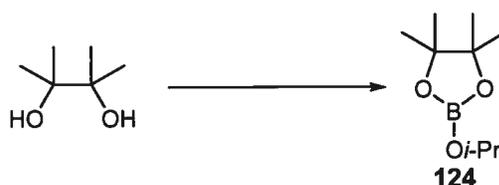
(*S*)-2,2'-Bis(méthoxyméthoxy)-1,1'-dinaphtyle (**123**)²⁰⁰



La protection du (*S*)-BINOL (**103**) a été effectuée selon le protocole rapporté par Kellogg:²⁰⁰ à une suspension de NaH dans 60 mL de THF anh. et 30 mL de DMF anh. à 0 °C est ajoutée une solution de (*S*)-**103** (4.30 g, 15.0 mmol) dans 18 mL de THF anh. Le

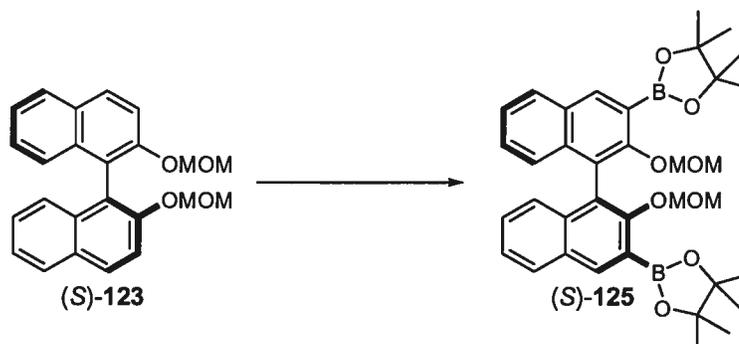
mélange est agité 40 min à cette température, puis du MOMCl (3.0 mL, 39.0 mmol) est ajouté. Le mélange est agité pendant 3 h, puis il est refroidi à 0 °C et de l'eau (50 mL) est ajoutée. Le mélange est extrait avec AcOEt (3 x 50 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est recristallisé dans un mélange MeOH/hexane pour donner 5.73 g (>95%) du composé **123** comme un solide blanc: p.f. 93-95 °C, litt. 95.1-96.6 °C; $[\alpha]_D -82.5$ (*c* 1.23, THF), litt. -79.0 (*c* 0.99, THF); R_f 0.52 (40% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Ar), 7.88 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ar), 7.58 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Ar), 7.35 (ddd, *J* = 8, 7, 1 Hz, 2H, Ar), 7.25-7.21 (m, 2H, Ar), 7.16 (m, 2H, Ar), 5.09 (d, *J* = 7 Hz, 2H, O(CH_aH_b)OCH₃), 4.98 (d, *J* = 7 Hz, 2H, O(CH_aH_b)OCH₃), 3.15 (s, 6H, OCH₂OCH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 152.5 (2C), 133.9 (2C), 129.7 (2C), 129.3 (2CH), 127.7 (2CH), 126.2 (2CH), 125.4 (2CH), 123.9 (2CH), 121,2 (2C), 117.2 (2CH), 95.1 (2CH₂), 55.7 (2CH₃).

2-Isopropoxy-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane (PINBOP, **124**)²⁵²

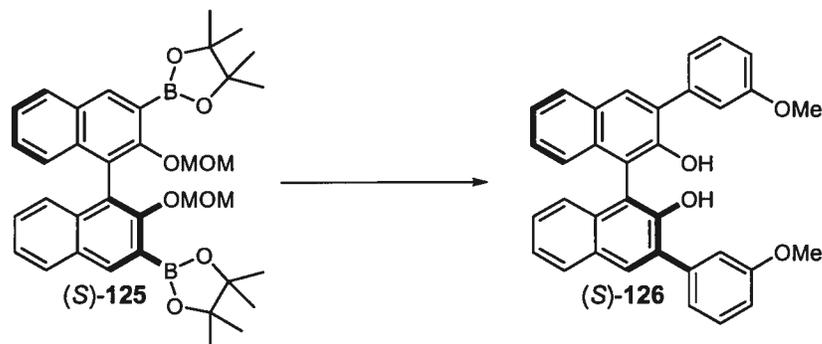


Un mélange de pinacol (4.73 g, 40.0 mmol), de H₃BO₃ (2.47 g, 40.0 mmol) et d'isopropanol (24.5 mL, 320 mmol) dans 35 mL de benzène est chauffé à reflux avec un appareil Dean-Stark pendant 20 h. Le solvant est ensuite séparé par distillation sous pression atmosphérique, puis le produit désiré est isolé par distillation du résidu sous pression réduite pour donner 6.49 g (87%) du composé **124** disponible commercialement comme un liquide incolore: p.é. 44-45 °C/1 Torr, litt.²⁵³ 80 °C/5 Torr; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.33 (sept, *J* = 6 Hz, 1H, OCH(CH₃)₂), 1.25 (s, 12H, (CH₃)_{pinacol}), 1.20 (d, *J* = 6 Hz, 6H, OCH(CH₃)₂).

(S)-2-[2,2'-Bis(méthoxyméthoxy)-3'-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,1'-binaphtalèn-3-yl]-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane (125)



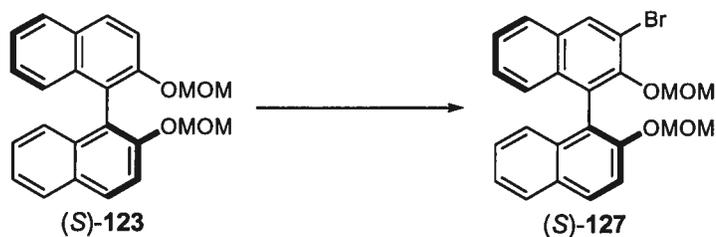
La synthèse du composé **125** a été effectuée selon les conditions rapportées par Pu:²⁵² à une solution de (*S*)-**123** (6.54 g, 17.5 mmol) dans 150 mL d'éther anh. à T.P. est ajoutée goutte à goutte une solution de *n*-BuLi 1.5 M dans l'hexane (35.0 mL, 52.5 mmol). Le mélange est agité 3.5 h à cette température, puis il est refroidi à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et du PINBOP (**124**) (19.5 g, 105 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est laissé réchauffer à T.P. sur 14 h et de l'eau (50 mL) est ajoutée. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther (2 x 50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par filtration d'un mélange du résidu dans du CH_2Cl_2 chaud, puis le filtrat est concentré sous pression réduite pour donner 6.06 g (55%) du composé **125** comme un solide jaune: p.f. 182-183 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}} -28.4$ (c 1.4, CHCl_3); R_f 0.37 (30% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 2H, CH en 4,4'), 7.92 (d, $J = 8$ Hz, 2H, CH en 5,5' ou 8,8'), 7.39 (ddd, $J = 8, 7, 1$ Hz, 2H, CH en 6,6' ou 7,7'), 7.28 (m, 2H, CH en 6,6' ou 7,7'), 7.21 (d, $J = 9$ Hz, 2H, CH en 5,5' ou 8,8'), 4.90 (m, 4H, OCH_2OCH_3), 2.29 (s, 6H, OCH_2OCH_3), 1.41 (s, 24H, $(\text{CH}_3)_{\text{pinacol}}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 156.7 (2C), 138.8 (2CH), 135.7 (2C), 129.8 (4C), 127.8 (2CH), 126.8 (2CH), 126.4 (2CH), 125.5 (2C), 124.2 (2CH), 99.6 (2 CH_2), 83.4 (4C), 55.1 (2 CH_3), 24.5 (8 CH_3); IR (film) 2977, 2940, 2821, 1621, 1587, 1447, 1372, 1346, 1314, 1233, 1196, 1157, 1136, 1035, 984, 913, 865, 748, 670, 580 cm^{-1} ; HRMS (ES) calculé pour $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{B}_2\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 649.3115, trouvé 649.3125.

(S)-3,3'-Bis(3-méthoxyphényl)-1,1'-binaphtalène-2,2'-diol (126)

Le couplage du composé (S)-125 avec le 3-bromoanisole a été effectué selon les conditions rapportées par Pu.²⁵⁴ à un mélange du composé 125 (3.13 g, 5.0 mmol), de Pd(PPh₃)₄ (289 mg, 0.25 mmol) et de K₂CO₃ (2.00 g, 14.5 mmol) à T.P. sous atmosphère inerte sont ajoutés un mélange précédemment dégazé de THF (40 mL) et d'eau (10 mL) et du 3-bromoanisole (1.9 mL, 15.0 mmol). Le mélange est chauffé à reflux pendant 24 h, puis il est refroidi à T.P. et une solution aqueuse de HCl 10% (50 mL) est ajoutée. Le mélange est extrait avec du CH₂Cl₂ (2 x 50 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 25 mL de THF et une solution aqueuse de HCl 4 M (25 mL) est ajoutée. Le mélange est chauffé à reflux pendant 7.5 h, puis il est refroidi à T.P. et de l'eau (15 mL) est ajoutée. Le mélange est extrait avec du CH₂Cl₂ (3 x 30 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10/10/80 CH₂Cl₂/AcOEt/hexane) pour donner 1.57 g (63%) du composé 126 comme un solide blanc: p.f. 92-94 °C; [α]_D -43.8 (c 1.09, CHCl₃); R_f 0.37 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 2H, CH en 4,4'), 7.96 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar), 7.47-7.31 (m, 12H, Ar), 7.00 (dd, J = 8, 3 Hz, 2H, Ar), 5.46 (s, 2H, ArOH), 3.89 (s, 6H, OCH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 159.3 (2C), 149.6 (2C), 138.4 (2C), 132.7 (2C), 130.9 (2CH), 130.1 (2C), 129.2 (2CH), 129.0 (2C), 128.1 (2CH), 127.0 (2CH), 124.0 (2CH), 121.6 (2CH), 114.9 (2CH), 113.2 (2CH), 112.3 (2C), 55.0 (2CH₃); IR (film) 3489 (large), 3050, 2934, 2828, 1596, 1489, 1417, 1359, 1284,

1244, 1213, 1165, 1124, 1045, 1010, 880, 788, 748, 725, 698 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_{34}\text{H}_{27}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 499.2, trouvé 499.2.

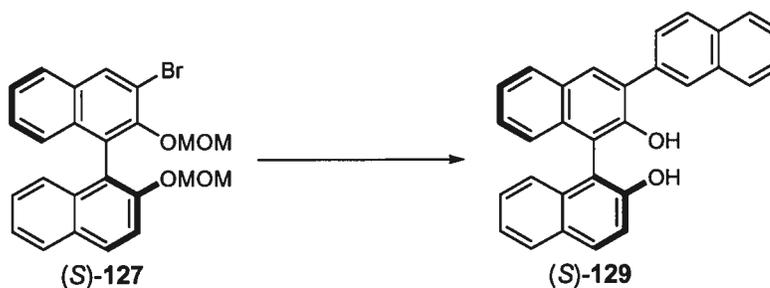
(S)-3-Bromo-2,2'-bis(méthoxyméthoxy)-1,1'-binaphtalène (127)



La synthèse du composé (S)-127 a été effectuée d'après les conditions rapportées par Snieckus:²⁰¹ à une solution de (S)-123 (5.62 g, 15.0 mmol) dans 150 mL de THF anh. à -78 °C est ajoutée une solution de *t*-BuLi 1.6 M dans le pentane (21.0 mL, 33.0 mmol). Le mélange est agité 2 h à cette température, puis une solution de Br_2 (3.1 mL, 60.0 mmol) dans 15 mL de pentane est ajoutée lentement. Le mélange est agité pendant 14 h en laissant la température remonter à T.P., puis il est refroidi à 0 °C et une solution aqueuse de Na_2SO_3 sat. (70 mL) est ajoutée lentement. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther (50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (100% CH_2Cl_2) pour donner 4.76 g (70%) du composé 127 comme un solide jaune pâle: p.f. $92-93$ °C, litt.²⁰¹ $91-92$ °C; $[\alpha]_D -63.6$ (*c* 1.04, CHCl_3); R_f 0.43 (100% CH_2Cl_2); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H, *CHCBr*), 8.00 (d, $J = 9$ Hz, 1H, Ar), 7.90 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 7.83 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 7.63 (d, $J = 9$ Hz, 1H, Ar), 7.44 (ddd, $J = 8, 7, 1$ Hz, 1H, Ar), 7.40 (ddd, $J = 8, 7, 1$ Hz, 1H, Ar), 7.33-7.19 (m, 4H, Ar), 5.18 (d, $J = 7$ Hz, 1H, $\text{O}(\text{CH}_a\text{H}_b)\text{OCH}_3$), 5.07 (d, $J = 7$ Hz, 1H, $\text{O}(\text{CH}_a\text{H}_b)\text{OCH}_3$), 4.82 (d, $J = 5$ Hz, 1H, $\text{O}(\text{CH}_a\text{H}_b)\text{OCH}_3$), 4.78 (d, $J = 5$ Hz, 1H, $\text{O}(\text{CH}_a\text{H}_b)\text{OCH}_3$), 3.23 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 2.74 (s, 3H, OCH_2OCH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 152.6 (C), 149.3 (C), 133.5 (C), 132.8 (C), 132.0 (CH), 131.4 (C), 129.7 (CH), 129.2 (C), 127.5 (CH), 127.4 (C), 126.6 (CH), 126.4 (CH), 126.2 (CH), 125.8 (CH),

125.5 (CH), 125.1 (CH), 123.8 (CH), 119.7 (C), 117.4 (C), 115.9 (CH), 98.6 (CH₂), 94.5 (CH₂), 56.2 (CH₃), 55.6 (CH₃); IR (film) 3050, 2968, 2902, 1595, 1508, 1471, 1390, 1353, 1259, 1243, 1202, 1144, 1087, 1074, 1033, 1015, 991, 948, 919, 903, 803, 763, 751, 616 cm⁻¹; HRMS (ES) calculé pour C₂₄H₂₁BrO₄Na [M+Na]⁺: 475.0515, trouvé 475.0526.

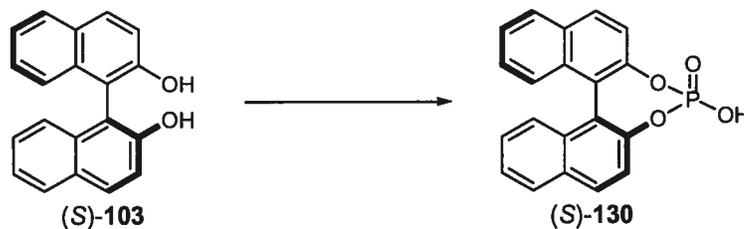
(S)-1,1':3',2''-Ternaphtalène-2,2'-diol (129)



À un mélange de (S)-129 (3.17 g, 7.0 mmol), d'acide naphthalèn-2-ylboronique²⁵⁵ (2.41 g, 14.0 mmol), de Pd(PPh₃)₄ (162 mg, 0.14 mmol) et de Ba(OH)₂•8H₂O (4.42 g, 14.0 mmol) sont ajoutés 54 mL de DME anh. et 9 mL d'eau. Le mélange est dégazé en le gelant dans l'azote liquide et en le plaçant sous pression réduite 5 min avant de le ramener à T.P. sous argon (le cycle est effectué 4 fois). Le mélange est chauffé à 80 °C pendant 18 h, puis il est refroidi à T.P. et filtré sur célite en rinçant avec de l'éther (30 mL). Au filtrat est ajouté une solution aqueuse de NH₄Cl sat. (50 mL) et le mélange est extrait à l'éther (2 x 50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 13 mL de THF, une solution aqueuse de HCl 4 M (13 mL) est ajoutée et le mélange est chauffé à reflux 6 h en agitant vigoureusement. Le mélange est ensuite refroidi à T.P., de l'eau (30 mL) est ajoutée et le mélange est extrait à l'éther (2 x 40 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (1/1/10 CH₂Cl₂/AcOEt/hexane) pour donner 1.64 g (57%) du composé 129 comme un solide blanc: p.f. 108-110 °C; [α]_D -146.2 (c 1.0, CHCl₃); R_f 0.14 (1/1/10 CH₂Cl₂/AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s,

1H, *CHC*(2-naphtyle) ou *CH* en 1 du naphtyle), 8.16 (s, 1H, *CHC*(2-naphtyle) ou *CH* en 1 du naphtyle), 8.03-7.88 (m, 7H, Ar), 7.57-7.53 (m, 2H, Ar), 7.46-7.28 (m, 6H, Ar), 7.21 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 5.39 (s, 1H, ArOH), 5.18 (s, 1H, ArOH); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 152.3 (2C), 150.1 (2C), 133.1 (2C), 131.4 (CH), 131.0 (CH), 128.1 (CH+C), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.3 (2CH+C), 127.1 (2CH), 125.9 (2CH), 124.0 (CH), 123.9 (CH), 123.8 (CH), 123.6 (CH), 117.4 (CH), 111.5 (2C), 111.0 (2C), 76.8 (CH); IR (film) 3496 (large), 3050, 1618, 1594, 1505, 1382, 1198, 1173, 1132, 961, 905, 817, 747, 693 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_{30}\text{H}_{19}\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 411.1, trouvé 411.2.

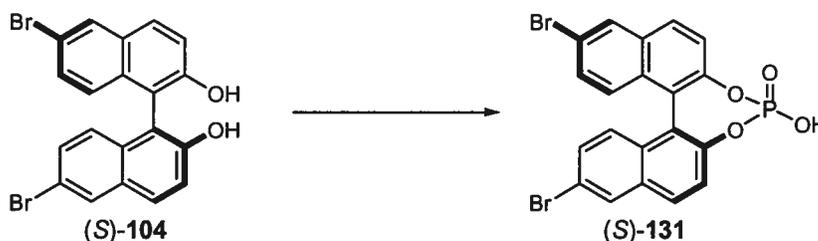
4-Oxyde de (*S*)-dinaphto[1,2-*f*:2',1'-*d'*][1,3,2]dioxaphosphépin-4-ol (**130**)²⁵⁶



À une solution de (*S*)-BINOL (**103**) (430 mg, 1.5 mmol) dans 15 mL de CH_2Cl_2 anh. à T.P. est ajouté goutte à goutte du POCl_3 (185 μL , 2.0 mmol) suivi par une addition lente de triéthylamine (2.0 mL, 15.0 mmol). Le mélange obtenu est agité 2.5 h à cette température, puis il est concentré sous pression réduite. Au résidu est ajouté du THF (8 mL) et de l'eau (8 mL) et le mélange est agité à 40 °C pendant 16 h. Le mélange est refroidi à T.P., puis une solution aqueuse de HCl 10% (15 mL) est ajoutée et le mélange est extrait avec du CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau jusqu'à ce que la solution organique soit claire, puis celle-ci est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est lyophilisé dans le benzène pendant 15 h, puis transféré dans une boîte à gants. L'acide phosphorique **130** (425 mg, 81%) est suffisamment pur pour être utilisé tel quel et est obtenu comme un solide blanc: p.f. 240 °C (déc.), litt. 232-235 °C; $[\alpha]_{\text{D}} +532.5$ (c 1.05, EtOH), litt.²⁵⁷ $[\alpha]_{\text{D}} +605$ (c non spécifiée, CHCl_3); R_f 0.04 (10% MeOH/ CH_2Cl_2); RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.13 (d, $J = 9$ Hz,

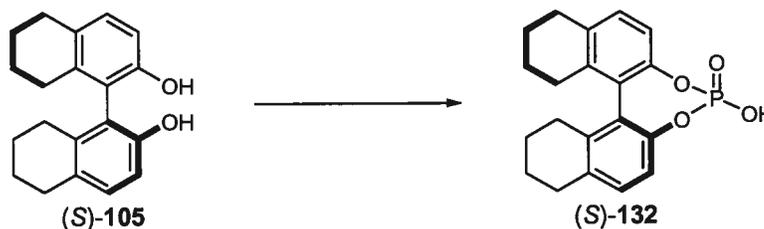
2H, Ar), 8.07 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 7.49 (m, 4H, Ar), 7.35 (m, 2H, Ar), 7.23 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 4.03 (s large, 1H, P(O)OH); RMN ^{31}P (160 MHz, DMSO- d_6) δ 4.08.

4-Oxyde de (*S*)-9,14-dibromodinaphto[1,2-*f*:2',1'-*d'*][1,3,2]dioxaphosphépin-4-ol (131)



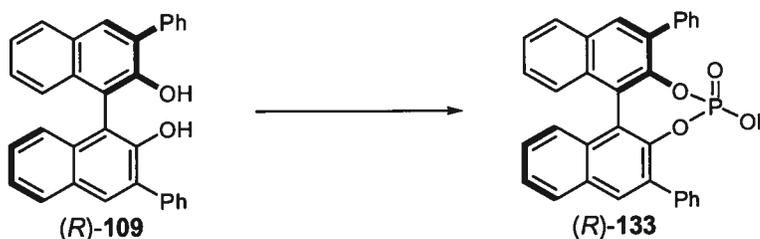
La transformation du composé (*S*)-104 (666 mg, 1.5 mmol) en l'acide phosphorique correspondant a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse de l'acide phosphorique chiral (*S*)-130. Le produit brut est lyophilisé dans le benzène pendant 15 h, puis transféré dans une boîte à gants. L'acide phosphorique 131 (670 mg, 87%) est suffisamment pur pour être utilisé tel quel et est obtenu sous la forme d'un solide jaune: p.f. 173 °C (déc.); $[\alpha]_D +294.0$ (c 0.91, CHCl_3); R_f 0.06 (10% MeOH/ CH_2Cl_2); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10.3 (s large, 1H, P(O)OH), 8.04 (d, $J = 2$ Hz, CH en 5,5'), 7.78 (d, $J = 9$ Hz, Ar), 7.49 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 7.35 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 2H, CH en 7,7'), 7.15 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 147.0 (d, $J = 9$ Hz, 2C), 132.7 (2C), 130.4 (4CH), 130.1 (2CH), 128.3 (2CH), 121.7 (2CH), 121.0 (2C), 119.8 (4C); RMN ^{31}P (160 MHz, CDCl_3) δ 4.18; IR (film) 3055, 2933, 2828, 1583, 1491, 1456, 1410, 1323, 1213, 1189, 1012, 944, 876, 827, 805, 777, 750, 693, 571 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_9\text{Br}_2\text{O}_4\text{P}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 506.9 et 504.9, trouvé 506.9 et 504.8.

4-Oxyde de (*S*)-8,9,10,11,12,13,14,15-octadihydrodinaphto[1,2-*f*:2',1'-*d*][1,3,2]dioxaphosphépin-4-ol (132)²⁵⁸



La transformation du composé (*S*)-105 (422 mg, 1.4 mmol) en l'acide phosphorique correspondant a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse de l'acide phosphorique chiral (*S*)-130. Le produit brut est lyophilisé dans le benzène pendant 15 h, puis transféré dans une boîte à gants. L'acide phosphorique 132 (500 mg, >98%) est suffisamment pur pour être utilisé tel quel et est obtenu sous la forme d'un solide blanc: p.f. >250 °C, litt. 289 °C (déc.); $[\alpha]_D +236.0$ (*c* 1.18, EtOH), litt. $[\alpha]_D -249.9$ (*c* 1.0, EtOH) pour (*R*)-132; R_f 0.06 (10% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (d, *J* = 8 Hz, CH en 3,3'), 7.10 (d, *J* = 8 Hz, 2H, CH en 4,4'), 5.32 (s large, 1H, P(O)OH), 2.89-2.78 (m, 4H, cyclohexényle), 2.73-2.65 (m, 2H, cyclohexényle), 2.33-2.26 (m, 2H, cyclohexényle), 1.83-1.77 (m, 6H, cyclohexényle), 1.60-1.53 (m, 4H, cyclohexényle); RMN ³¹P (160 MHz, CDCl₃) δ 4.02.

4-Oxyde de (*R*)-2,6-diphényldinaphto[1,2-*f*:2',1'-*d*][1,3,2]dioxaphosphépin-4-ol (133)



La transformation du composé (*R*)-109 (658 mg, 1.5 mmol) en l'acide phosphorique correspondant a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse de l'acide phosphorique chiral (*S*)-130. Le produit brut est lyophilisé dans le benzène pendant 15 h,

puis transféré dans une boîte à gants. L'acide phosphorique **133** (760 mg, >98%) est suffisamment pur pour être utilisé tel quel et peut être purifié par précipitation dans un mélange hexane/CH₂Cl₂ pour obtenir un solide jaune pâle: p.f. 196 °C (déc.); [α]_D -290.2 (*c* 0.58, CHCl₃); R_f 0.27 (10% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 2H, CH en 4,4'), 7.96 (d, 2H, *J* = 8 Hz, 2H, Ar), 7.59 (m, 4H, Ar), 7.50 (m, 2H, Ar), 7.44 (s large, 1H, P(O)OH), 7.39 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ar), 7.34-7.30 (m, 2H, Ar), 7.27-7.23 (m, 4H, Ar), 7.18 (m, 2H, Ar); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 145.0 (d, *J* = 9 Hz, 2C), 136.6 (2C), 133.9 (d, *J* = 3 Hz, 2C), 131.8 (2C), 131.4 (2C), 131.2 (2CH), 129.6 (4CH), 128.3 (2CH), 128.0 (4CH), 127.5 (2CH), 126.9 (2CH), 126.4 (2CH), 125.8 (2CH), 122.3 (d, *J* = 2 Hz, 2C); RMN ³¹P (160 MHz, CDCl₃) δ 2.80; IR (film) 3050, 2933, 2828, 1596, 1490, 1409, 1249, 1180, 1151, 1022, 961, 894, 865, 749, 698, 677, 616, 571 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₃₂H₁₉O₄P [M-H]⁻: 499.1, trouvé 499.1.

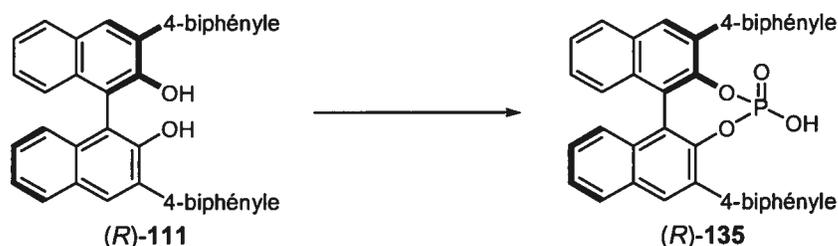
4-Oxyde de (*R*)-2,6-di-2-naphtyldinaphto[1,2-*f*.2',1'-*d*][1,3,2]dioxaphosphépin-4-ol (134)



La transformation du composé (*R*)-**110** (2.89 g, 5.4 mmol) en l'acide phosphorique correspondant a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse de l'acide phosphorique chiral (*S*)-**130**. Le produit brut est lyophilisé dans le benzène pendant 15 h, puis transféré dans une boîte à gants. L'acide phosphorique **134** (3.27 g, >98%) est suffisamment pur pour être utilisé tel quel et peut être purifié par précipitation dans un mélange hexane/CH₂Cl₂ pour obtenir un solide blanc: p.f. 210 °C (déc.); [α]_D -342.8 (*c* 1.08, CHCl₃); R_f 0.15 (10% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 2H, CH 4,4'), 8.04 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ar), 7.96 (s, 2H, CH en 1 des naphtyles), 7.68 (d, *J* = 8 Hz,

2H, Ar), 7.61-7.55 (m, 6H, Ar), 7.48 (m, 4H, Ar), 7.40 (td, $J = 7, 1$ Hz, 2H, Ar), 7.16 (t, $J = 7$ Hz, 2H, Ar), 7.09 (t, $J = 7$ Hz, 2H, Ar), 2.18 (s large, 1H, P(O)OH); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 145.0 (d, $J = 9$ Hz, 2C), 133.8 (2C), 133.7 (d, $J = 3$ Hz, 2C), 132.7 (2C), 132.2 (2C), 131.2 (2C), 131.1 (2CH), 128.4 (2CH), 128.1 (2CH), 127.7 (2CH), 127.2 (4CH), 126.9 (2CH), 126.8 (2CH), 126.2 (2CH), 125.7 (2CH), 125.4 (2CH), 125.3 (2CH), 122.1 (2C); RMN ^{31}P (160 MHz, CDCl_3) δ 3.11; IR (film) 3034, 3004, 2936, 2851, 1655, 1605, 1508, 1456, 1362, 1287, 1247, 1174, 1095, 1032, 975, 940, 844, 807, 751, 704, 616, 564 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_{40}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{P}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 599.1, trouvé 599.1.

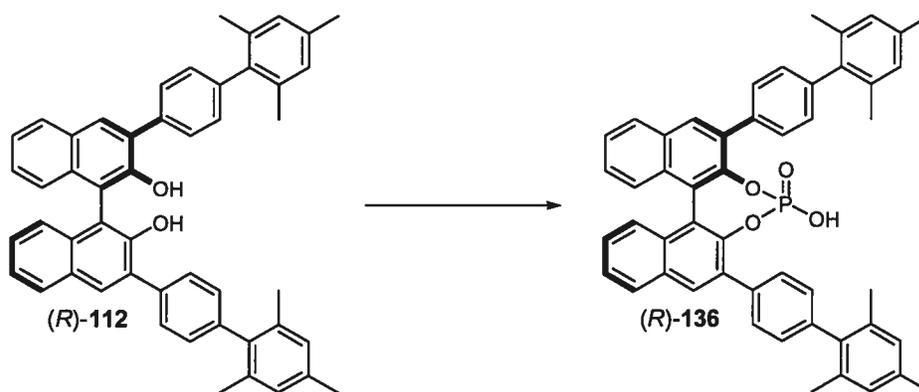
4-Oxyde de (*R*)-2,6-di-1,1'-biphényl-4-ylidinaphto[1,2-*f*:2',1'-*d*][1,3,2]dioxaphosphépin-4-ol (135)



La transformation du composé (*R*)-111 (3.71 g, 6.3 mmol) en l'acide phosphorique correspondant a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse de l'acide phosphorique chiral (*S*)-130. Le produit brut est lyophilisé dans le benzène pendant 15 h, puis transféré dans une boîte à gants. L'acide phosphorique 135 (4.10 g, >98%) est suffisamment pur pour être utilisé tel quel et peut être purifié par précipitation dans un mélange hexane/ CH_2Cl_2 pour obtenir un solide jaune pâle: p.f. 213 °C (déc.); $[\alpha]_{\text{D}} -313.3$ (c 1.25, CHCl_3); R_f 0.51 (10% MeOH/ CH_2Cl_2); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.6(s large, 1H, P(O)OH), 8.07 (s, 2H, CH en 4,4'), 8.00 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 7.67 (d, $J = 8$ Hz, 4H, Ar), 7.57-7.53 (m, 2H, Ar), 7.48-7.33 (m, 12H, Ar), 7.27-7.21 (m, 6H, Ar); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 144.2 (d, $J = 9$ Hz, 2C), 140.4 (2C), 140.1 (2C), 135.3 (2C), 133.3 (d, $J = 3$ Hz, 2C), 131.6 (2C), 131.2 (2C), 131.0 (2CH), 129.8 (2CH), 128.2 (4CH), 126.8 (4CH), 126.7 (2CH), 126.6 (2CH), 126.2 (2CH), 125.7 (2CH), 122.2 (d, $J = 2$ Hz, 2C); RMN ^{31}P

(160 MHz, CDCl₃) δ 3.42; IR (film) 3055, 3024, 1599, 1487, 1418, 1394, 1243, 1179, 1150, 1018, 961, 886, 837, 765, 749, 736, 695, 666, 616, 578 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₄₄H₂₇O₄P [M-H]⁻: 651.2, trouvé 651.1.

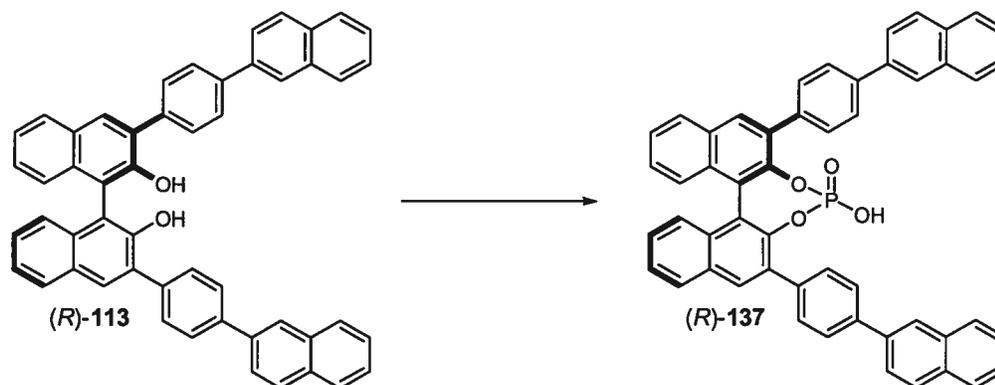
4-Oxyde de (R)-2,6-bis(2',4',6'-triméthyl-1,1'-biphényl-4-yl)dinaphto[1,2-f:2',1'-d][1,3,2]dioxaphosphépin-4-ol (136)



La transformation du composé (R)-112 (2.08 g, 3.1 mmol) en l'acide phosphorique correspondant a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse de l'acide phosphorique chirale (S)-130. Le produit brut est lyophilisé dans le benzène pendant 15 h, puis transféré dans une boîte à gants. L'acide phosphorique 136 (2.24 g, >98%) est suffisamment pur pour être utilisé tel quel et peut être purifié par filtration sur gel de silice (100 % CH₂Cl₂) pour obtenir un solide jaune pâle: p.f. 119 °C (déc.); [α]_D -188.9 (*c* 1.3, CHCl₃); R_f 0.59 (10% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10.50 (s, 1H, P(O)OH), 8.23 (s, 2H, CH en 4,4'), 8.12 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ar), 7.79 (d, *J* = 8 Hz, 4H, phényl-mésityle), 7.66 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH en 6,6' ou 7,7'), 7.54 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ar), 7.46 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH en 6,6' ou 7,7'), 7.23 (d, *J* = 8 Hz, 4H, phényl-mésityle), 6.67 (s, 4H, CH_{mésityle}); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 144.4 (d, *J* = 9 Hz, 2C), 140.6 (2C), 138.5 (2C), 136.2 (2C), 136.0 (2C), 134.7 (2C), 133.8 (2C), 131.9 (2C), 131.8 (2C), 131.3 (2CH), 129.7 (4CH), 129.0 (4CH), 128.5 (2CH), 127.7 (4CH), 127.2 (2CH), 126.5 (2CH), 126.0 (2CH), 122.7 (2C), 20.9 (2CH₃), 20.4 (4CH₃); RMN ³¹P (160 MHz, CDCl₃) δ 4.81; IR (film) 2918,

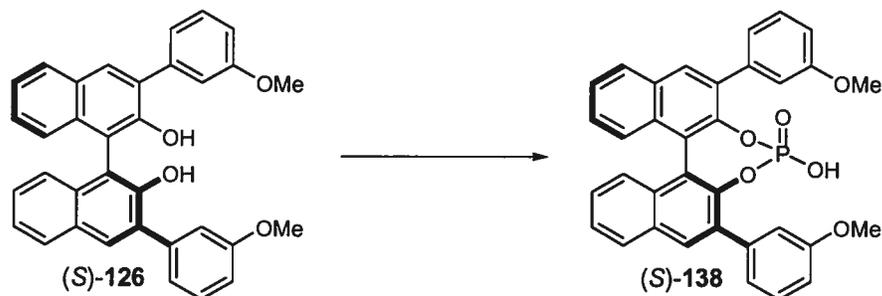
2850, 1598, 1478, 1449, 1417, 1330, 1258, 1188, 1150, 1019, 962, 904, 834, 748, 702, 656, 576 cm^{-1} ; LRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_{50}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{P}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 735.3, trouvé 735.2.

4-Oxyde de (*R*)-2,6-bis(4-naphtalèn-2-yl-phényl)dinaphto[1,2-*f*.2',1'-*d*][1,3,2]dioxaphosphépin-4-ol (137)^{202a}



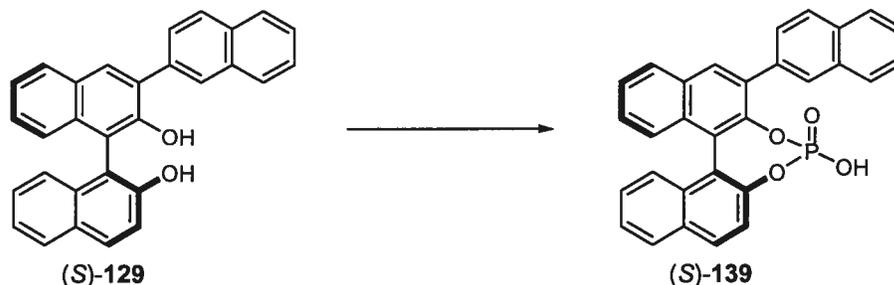
La transformation du composé (*R*)-113 (3.28 g, 4.7 mmol) en l'acide phosphorique correspondant a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse de l'acide phosphorique chiral (*S*)-130. Le produit brut est lyophilisé dans le benzène pendant 15 h, puis transféré dans une boîte à gants. L'acide phosphorique 136 (3.56 g, >98%) est suffisamment pur pour être utilisé tel quel et peut être purifié par filtration sur gel de silice (9% *i*-PrOH/ CH_2Cl_2) pour obtenir un solide jaune pâle: p.f. 206 °C (déc.); $[\alpha]_{\text{D}} -300.1$ (*c* 1.16, CHCl_3); R_f 0.65 (9% *i*-PrOH/ CH_2Cl_2); RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.37 (s, 2H, CH en 4,4'), 8.33 (m, 2H, Ar), 8.18 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 8.06-8.96 (m, 16H, Ar), 7.59-7.52 (m, 6H, Ar), 7.39 (td, $J = 8, 1$ Hz, 2H, Ar), 7.22 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 5.20 (s large, 1H, P(O)OH); RMN ^{31}P (160 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.36.

4-Oxyde de (S)-2,6-bis(3-méthoxyphényl)dinaphto[1,2-f:2',1'-d][1,3,2]dioxaphosphépin-4-ol (138)



La transformation du composé (S)-126 (1.57 g, 3.2 mmol) en l'acide phosphorique correspondant a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse de l'acide phosphorique chiral (S)-130. Le produit brut est lyophilisé dans le benzène pendant 15 h, puis transféré dans une boîte à gants. L'acide phosphorique 138 (1.63 g, 92%) est suffisamment pur pour être utilisé tel quel et peut être purifié par précipitation dans un mélange hexane/CH₂Cl₂ pour obtenir un solide blanc: p.f. 170-172 °C (déc.); [α]_D +268.1 (c 1.03, CHCl₃); R_f 0.29 (10% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10.48 (s large, 1H, P(O)OH), 8.05 (s, 2H, CH en 4,4'), 7.99 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar), 7.55-7.51 (m, 2H, Ar), 7.40-7.34 (m, 4H, Ar), 7.24-7.17 (m, 6H, Ar), 6.75 (dt, J = 5, 2 Hz, 2H, Ar), 3.63 (s, 6H, OCH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 158.9 (2C), 144.1 (d, J = 9 Hz, 2C), 137.7 (2C), 133.5 (d, J = 3 Hz, 2C), 131.6 (2C), 131.1 (2C), 131.0 (2CH), 128.8 (2CH), 128.1 (2CH), 126.7 (2CH), 126.3 (2CH), 125.7 (2CH), 122.1 (2C), 121.9 (2CH), 114.8 (2CH), 113.4 (2CH), 54.8 (2CH₃); RMN ³¹P (160 MHz, CDCl₃) δ 2.47; IR (film) 3050, 2932, 2828, 1598, 1489, 1455, 1412, 1283, 1254, 1220, 1181, 1151, 1010, 963, 896, 785, 750, 700, 675, 619, 575 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₃₄H₂₃O₆P [M-H]⁻: 559.1, trouvé 559.0.

4-Oxyde de (*S*)-2-(2-naphtyl)dinaphto[1,2-*f*:2',1'-*d*][1,3,2]dioxaphos-phépin-4-ol (**139**)



La transformation du composé (*S*)-129 (1.29 g, 3.1 mmol) en l'acide phosphorique correspondant a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse de l'acide phosphorique chiral (*S*)-130. Le produit brut est lyophilisé dans le benzène pendant 15 h, puis transféré dans une boîte à gants. L'acide phosphorique **139** (1.47 g, >98%) est suffisamment pur pour être utilisé tel quel et peut être purifié par précipitation dans un mélange hexane/CH₂Cl₂ pour obtenir un solide jaune pâle: p.f. 202 °C (déc.); [α]_D +261.9 (*c* 0.86, CHCl₃); *R_f* 0.24 (10% MeOH/CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H, CH en 4 ou 4'), 8.07 (s, 1H, CH en 4 ou 4'), 7.98 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 7.94-7.86 (m, 3H, Ar), 7.75-7.67 (m, 3H, Ar), 7.60 (m, 1H, Ar), 7.53 (d, *J* = 7 Hz, 1H, Ar), 7.49 (d, *J* = 7 Hz, 1H, Ar), 7.45 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 7.39-7.30 (m, 4H, Ar), 7.21-7.19 (m, 2H, Ar); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 146.7 (d, *J* = 9 Hz, C), 144.5 (d, *J* = 9 Hz, C), 134.2 (C), 134.0 (C), 133.0 (C), 132.5 (C), 132.2 (C), 131.7 (C), 131.6 (C), 131.5 (CH), 131.4 (C), 131.0 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 127.0 (2CH), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 125.9 (CH), 125.8 (CH), 125.7 (CH), 125.5 (CH), 122.1 (C), 121.5 (C), 120.4 (CH); RMN ³¹P (160 MHz, CDCl₃) δ 3.69; IR (film) 3055, 2923, 2828, 1594, 1490, 1458, 1413, 1325, 1255, 1214, 1151, 1021, 955, 886, 816, 748, 711, 569 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₃₀H₁₇O₄P [M-H]⁻: 473.1, trouvé 473.0.

***tert*-Butyl(diméthyl){[(2*E*)-3-phényl prop-2-ényl]oxy}silane (140)²⁵⁹**

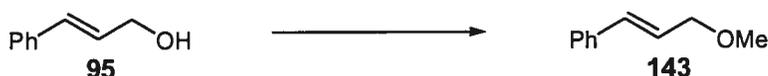
À une solution d'alcool (*E*)-cinnamylique (2.68 g, 20.0 mmol) dans 200 mL de DMF anh. à T.P. sont ajoutés successivement de l'imidazole (1.63 g, 24.0 mmol) et du TBDMSCl (3.32 g, 22.0 mmol). La solution est agitée à cette température pendant 4 h, puis une solution aqueuse de NH₄Cl (80 mL) est ajoutée. Le mélange est extrait avec de l'AcOEt (3 x 70 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% AcOEt/hexane) pour donner 3.72 g (75%) de l'éther silylé **140** comme une huile jaune: R_f 0.75 (5% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.22 (m, 5H, C₆H₅), 6.63 (dt, $J = 16$, 2 Hz, 1H, PhCH=CH), 6.32 (dt, $J = 16$, 5 Hz, 1H, PhCH=CH), 4.39 (dd, $J = 5$, 2 Hz, 2H, CH₂OTBDMS), 0.98 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.15 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

Éther de benzyl(2*E*)-3-phénylprop-2-ényle (141)²⁶⁰

À une solution d'alcool (*E*)-cinnamylique (2.68 g, 20.0 mmol) dans 140 mL de THF anh. et 60 mL de DMF anh. à 0 °C est ajouté du NaH (60% dans l'huile, 960 mg, 24.0 mmol). La suspension est agitée 1 h à cette température, puis sont ajoutés du BnCl (3.0 mL, 26.0 mmol) et du TBAI (740 mg, 2.0 mmol). Le mélange est agité pendant 22 h en laissant réchauffer à T.P., puis de l'eau (70 mL) est lentement ajoutée. Le mélange est extrait à l'éther (3 x 50 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% AcOEt/hexane) pour donner 3.38 g (75%) de l'éther benzylique **141** comme une huile jaune: R_f 0.83 (30%

AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.26 (m, 10H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}$ et $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6.65 (d, $J = 16$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 6.35 (dt, $J = 16, 6$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 4.59 (s, 2H, CH_2Ph), 4.22 (dd, $J = 6, 2$ Hz, 2H, CH_2OBn).

Éther de méthyl(2*E*)-3-phénylprop-2-ényle (143)²⁶¹



À une solution d'alcool (*E*)-cinnamylique (1.34 g, 10.0 mmol) dans 60 mL de THF anh. et 30 mL de DMF anh. à 0 °C est ajouté du NaH (60% dans l'huile, 520 mg, 13.0 mmol). La suspension est agitée 30 min à cette température, puis du MeI (930 μL , 15.0 mmol) est ajouté et le mélange est agité pendant 17 h. De l'eau (50 mL) est ajoutée et le mélange est extrait à l'éther (2 x 50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau et une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% Et_2O /pentane) pour donner 1.25 g (84%) de l'éther méthylique 143 comme une huile jaune: R_f 0.54 (30% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (m, 2H, *o*- C_6H_5), 7.32 (m, 2H, *m*- C_6H_5), 7.26-7.23 (m, 1H, *p*- C_6H_5), 6.62 (d, $J = 16$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 6.29 (dt, $J = 16, 6$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 4.10 (dd, $J = 6, 2$ Hz, CH_2OMe), 3.40 (s, 3H, OCH_3).

[(1*E*)-3-(méthoxyméthoxy)prop-1-ényl]benzène (144)^{144,262}



À une solution d'alcool (*E*)-cinnamylique (1.34 g, 10.0 mmol) dans 60 mL de THF anh. et 30 mL de DMF anh. à 0 °C est ajouté du NaH (60% dans l'huile, 600 mg, 15.0 mmol). La suspension est agitée 1 h, puis du MOMCl (1.54 mL, 20.0 mmol) est ajouté. Le mélange est agité 20 h en laissant réchauffer à T.P., puis de l'eau (50 mL) est ajoutée et le mélange est extrait avec de l'AcOEt (2 x 50 mL). Les phases organiques combinées sont

lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et₂O/pentane) pour donner 766 mg (43%) de l'éther allylique **144** comme une huile jaune: R_f 0.51 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.41 (m, 2H, *o*-C₆H₅), 7.38-7.27 (m, 3H, *m*-C₆H₅ et *p*-C₆H₅), 6.67 (d, *J* = 16 Hz, 1H, PhCH=CH), 6.33 (dt, *J* = 16, 6 Hz, 1H, PhCH=CH), 4.73 (s, 2H, OCH₂OCH₃), 4.27 (dd, *J* = 6, 2 Hz, 2H, CH₂OMOM), 3.44 (s, 3H, OCH₂OCH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 135.5 (C), 132.5 (CH), 128.4 (2CH), 127.6 (CH), 126.4 (2CH), 125.4 (CH), 95.5 (CH₂), 67.7 (CH₂), 55.2 (CH₃).

Éther de 4-méthoxybenzyl(2*E*)-3-phénylprop-2-ényle (145)²⁶³



À une solution d'alcool *p*-méthoxybenzylique (1.80 g, 13.0 mmol) dans 10 mL de THF anh. à 0 °C est ajouté du NaH (60% dans l'huile, 28 mg, 0.7 mmol) et la suspension est agitée 15 min à cette température. Du trichloroacétonitrile (2.6 mL, 26.0 mmol) est ajouté, le mélange orangé est agité pendant 1 h, puis il est versé sur un mélange de solution aqueuse de NaHCO₃ sat. (10 mL) et d'éther (20 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le trichloroacétamdate résultant (huile jaune) et l'alcool (*E*)-cinnamylique (1.34 g, 10.0 mmol) sont solubilisés dans 10 mL de CH₂Cl₂ anh. à T.P. et de l'acide *p*-toluènesulfonique monohydraté (29 mg, 0.15 mmol) est ajouté. Le mélange est agité 22 h à cette température, puis de l'hexane (40 mL) est ajouté et le mélange est filtré sur célite. Le filtrat est lavé avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10/10/80 CH₂Cl₂/AcOEt/hexane) pour donner 1.54 g (61%) de l'éther de PMB **145** comme une huile jaune: R_f 0.51 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (m, 2H, *o*-C₆H₅), 7.36-7.32 (m, 4H, *o*-C₆H₅ et *o*-C₆H₄OMe), 7.27 (m, 1H, *p*-C₆H₅), 6.92 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 2H, *m*-C₆H₄OMe), 6.65

(d, $J = 15$ Hz, 1H, PhCH=CH), 6.35 (dt, $J = 16$, 6 Hz, 1H, PhCH=CH), 4.54 (s, 2H, CH₂C₆H₄OMe), 4.20 (dd, $J = 6$, 2 Hz, 2H, CH₂OPMB), 3.84 (s, 3H, OCH₃).

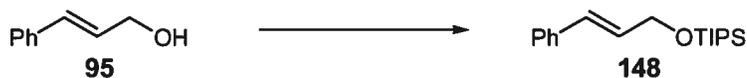
Éther de 3-(trifluorométhyl)benzyl(2*E*)-3-phénylprop-2-ényle (146)



À une solution d'alcool (*E*)-cinnamylique (1.34 g, 10.0 mmol) dans 60 mL de THF anh. et 30 mL de DMF anh. à 0 °C est ajouté du NaH (60% dans l'huile, 440 mg, 11.0 mmol). La suspension est agitée 1 h, puis sont ajoutés du 1-(chlorométhyl)-3-(trifluorométhyl)benzène (1.60 mL, 11.0 mmol) et du TBAI (740 mg, 2.0 mmol). Le mélange est agité pendant 20 h en laissant réchauffer à T.P., puis de l'eau (50 mL) est ajoutée et le mélange est extrait avec de l'AcOEt (2 x 70 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (4% AcOEt/hexane) pour donner 1.79 g (61%) de l'éther allylique **146** comme une huile jaune: R_f 0.57 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 1H, CH₂CCHCCF₃), 7.59 (d, $J = 8$ Hz, 2H, *o*-C₆H₅), 7.51 (t, $J = 8$ Hz, CHCHCCF₃), 7.44 (m, 2H, CH₂CCHCHCHCCF₃), 7.38-7.34 (m, 2H, *m*-C₆H₅), 7.31-7.27 (m, 1H, *p*-C₆H₅), 6.68 (d, $J = 16$ Hz, 1H, PHCH=CH), 6.37 (dt, $J = 16$, 6 Hz, 1H PhCH=CH), 4.65 (s, 2H, OCH₂Ar), 4.27 (dd, $J = 6$, 2 Hz, 2H, PhCH=CHCH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 139.0 (C), 136.1 (C), 132.6 (CH), 130.5 (CH), 130.4 (q, $J = 32$ Hz, C), 128.5 (CH), 128.2 (2CH), 127.5 (CH), 126.2 (2CH), 125.2 (CH), 124.1 (q, $J = 4$ Hz, CH), 124.0 (q, $J = 4$ Hz, CH), 123.8 (d, $J = 272$ Hz, CF₃), 70.9 (CH₂), 70.8 (CH₂); RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -65.4; IR (film) 3028, 2853, 1495, 1449, 1327, 1162, 1117, 1071, 965, 796, 743, 701, 691, 661, 589 cm⁻¹; HRMS (APCI) calculé pour C₁₇H₁₅F₃OAg [M+Ag]⁺: 399.0120, trouvé 399.0123.

Triéthyl{[(2*E*)-3-phénylprop-2-ényl]oxy}silane (147)


À une solution d'alcool (*E*)-cinnamylique (1.34 g, 10.0 mmol) dans 100 mL de DMF anh. à T.P. sont ajoutés successivement de l'imidazole (885 mg, 13.0 mmol) et du TESCl (1.80 mL, 11.0 mmol). La solution est agitée à cette température pendant 15 h, puis une solution aqueuse de NH₄Cl (50 mL) est ajoutée. Le mélange est extrait avec de l'AcOEt (3 x 40 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et₂O/hexane) pour donner 1.84 g (74%) de l'éther silylé **147** comme une huile incolore: R_f 0.80 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, *J* = 7 Hz, 2H, *o*-C₆H₅), 7.34 (t, *J* = 7 Hz, 2H, *m*-C₆H₅), 7.25 (t, *J* = 7 Hz, 1H, *p*-C₆H₅), 6.63 (d, *J* = 16 Hz, 1H, PhCH=CH), 6.33 (dt, *J* = 16, 5 Hz, 1H, PhCH=CH), 4.38 (dd, *J* = 5, 2 Hz, 2H, CH₂OTES), 1.02 (t, *J* = 8 Hz, 9H, SiCH₂CH₃), 0.69 (q, *J* = 8 Hz, 6H, SiCH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 136.7 (C), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 128.1 (2CH), 127.0 (CH), 126.0 (2CH), 63.2 (CH₂), 6.4 (3CH₃), 4.2 (3CH₂); IR (film) 3027, 2954, 2911, 2876, 1496, 1458, 1414, 1379, 1240, 1127, 1074, 1010, 963, 731, 692, 633 cm⁻¹; HRMS (APCI) calculé pour C₁₅H₂₄OSiAg [M+Ag]⁺: 355.0642, trouvé 355.0651.

Triisopropyl{[(2*E*)-3-phénylprop-2-ényl]oxy}silane (148)²⁶⁴


À une solution d'alcool (*E*)-cinnamylique (670 mg, 5.0 mmol) dans 50 mL de DMF anh. à T.P. sont ajoutés successivement de l'imidazole (442 mg, 6.5 mmol) et du TIPSCl (1.20 mL, 5.5 mmol). La solution est agitée à cette température pendant 17 h, puis une solution aqueuse de NH₄Cl (30 mL) est ajoutée. Le mélange est extrait avec de l'AcOEt (2

x 30 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et₂O/pentane) pour donner 1.31 (90%) de l'éther silylé **148** comme une huile incolore: R_f 0.62 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.17 (m, 5H, C₆H₅), 6.51 (d, *J* = 16 Hz, 1H, PhCH=CH), 6.29 (dt, *J* = 16, 5 Hz, 1H, PhCH=CH), 4.43 (dd, *J* = 5, 2 Hz, 2H, CH₂OTIPS), 1.13-0.98 (m, 21H, TIPS).

[(1*R*,2*R*)-2-méthoxyméthyl]cyclopropyl]benzène (151**) (Tableau 22, entrée 1)**



À une solution de l'acide phosphorique chiral (*R*)-**137** (226 mg, 0.30 mmol) dans 2.0 mL de DCE anh. à 0 °C est ajouté goutte à goutte du Et₂Zn (31 μL, 0.30 mmol). La solution est agitée 20 min, puis du CH₂I₂ (24 μL, 0.30 mmol) est ajouté goutte à goutte et la solution résultante est agitée 20 min. Une solution de l'éther allylique **143** (37 mg, 0.25 mmol) dans 0.5 mL de DCE anh. est ajoutée et la solution est agitée à cette température pendant 38 h. Une solution aqueuse de H₃PO₄ 1.0 M (2 mL) et du CH₂Cl₂ (20 mL) sont ajoutés de même que du 3-(benzyloxy)phénol²⁶⁵ (25 mg, 0.125 mmol) comme standard interne, puis les phases sont séparées. La phase organique est lavée avec des solutions aqueuses de H₃PO₄ 1.0 M et de NaCl sat., séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. La conversion est déterminée par RMN ¹H du mélange brut par intégration des signaux à 6.62 ppm (**143**) et 4.95 ppm (standard). Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et₂O/hexane) pour donner 29.8 mg (73%) du composé cyclopropane **151** comme une huile incolore: [α]_D -102.6 (*c* 1.08, CHCl₃); R_f 0.54 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.27 (m, 2H, *m*-C₆H₅), 7.20-7.16 (m, 1H, *p*-C₆H₅), 7.12-7.09 (m, 2H, *o*-C₆H₅), 3.47 (dd, *J* = 10, 7 Hz, 1H, (CH_aH_b)OMe), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 3.39 (dd, *J* = 10, 7 Hz, 1H, (CH_aH_b)OMe), 1.84 (dt, *J* = 9, 5 Hz, 1H, PhCH_{cyclopro.}), 1.47-1.43 (m, 1H, CH_{cyclopro.}CH₂OMe), 1.04-0.94 (m, 2H, (CH₂)_{cyclopro.});

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 142.2 (C), 127.9 (2CH), 125.2 (2CH), 125.2 (CH), 75.7 (CH₂), 58.0 (CH₃), 22.1 (CH), 21.0 (CH), 13.7 (CH₂); IR (film) 3026, 2924, 2826, 1604, 1498, 1463, 1200, 1104, 913, 745, 697, 630 cm^{-1} ; HRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{OAg}$ $[\text{M}+\text{Ag}]^+$: 269.0090, trouvé 269.0100. L'excès d'énantiomères (91%) est mesuré par HPLC (Chiralcel OJ, 2% *i*-PrOH/hexane, 1.0 mL/min, 211 nm) T_r (majeur) 7.3 min, T_r (mineur) 9.6 min.

{(1*R*,2*R*)-2-[(méthoxyméthoxy)méthyl]cyclopropyl}benzène (152) (Tableau 22, entrée 2)



La cyclopropanation de l'éther allylique **144** (44 mg, 0.25 mmol) a été effectuée selon le protocole utilisé pour la formation du composé cyclopropane **151**. La conversion a été déterminée par RMN ^1H du mélange brut par intégration des signaux à 6.67 ppm (**144**) et 4.95 ppm (standard). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et_2O /pentane) pour donner un mélange de **144** et du cyclopropane **152** qui ont été séparés par dihydroxylation (OsO_4 (2.5 mol%), NMO (1.2 équiv.), acétone/eau 4/1, 0 °C à T.P., 24 h). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (10% Et_2O /pentane) pour donner 22.6 mg (47%) du composé cyclopropane **152** comme une huile incolore: $[\alpha]_D -89.1$ (c 0.76, CHCl_3); R_f 0.27 (10% AcOEt /hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (t, $J = 7$ Hz, 2H, *m*- C_6H_5), 7.18 (t, $J = 7$ Hz, 1H, *p*- C_6H_5), 7.11 (m, 2H, *o*- C_6H_5), 4.70 (s, 2H, OCH_2OCH_3), 3.61 (dd, $J = 11, 7$ Hz, 1H, (CH_aH_b)OMOM), 3.55 (dd, $J = 11, 7$ Hz, 1H, (CH_aH_b)OMOM), 3.40 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 1.86 (dt, $J = 9, 5$ Hz, 1H, $\text{PhCH}_{\text{cyclopro.}}$), 1.48-1.45 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CH}_2\text{OMOM}$), 1.05-0.95 (m, 2H, (CH_2) $_{\text{cyclopro.}}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 142.2 (C), 128.0 (2CH), 125.5 (2CH), 125.2 (CH), 95.6 (CH₂), 70.7 (CH₂), 54.8 (CH₃), 22.1 (CH), 21.1 (CH), 13.7 (CH₂); IR (film) 3001, 2930, 2881, 1605, 1498, 1463, 1144, 1105, 1043, 918, 745, 697, 607 cm^{-1} ; HRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Ag}$ $[\text{M}+\text{Ag}]^+$: 299.0196, trouvé 229.0199. L'excès d'énantiomères (90%) a

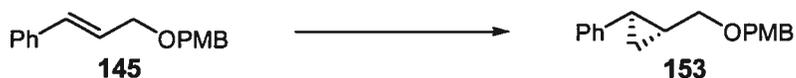
été mesuré par HPLC (Chiralcel OJ, 2% *i*-PrOH/hexane, 1.0 mL/min, 211 nm) T_r (majeur) 9.6 min, T_r (mineur) 11.3 min.

{(1*R*,2*R*)-2-[(benzyloxy)méthyl]cyclopropyl}benzène (142) (Tableau 22, entrée 3)



La cyclopropanation de l'éther allylique **141** (56 mg, 0.25 mmol) a été effectuée selon le protocole utilisé pour la formation du composé cyclopropane **151**. La conversion a été déterminée par RMN ^1H du mélange brut par intégration des signaux à 6.65 ppm (**141**) et 4.95 ppm (standard). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et₂O/pentane) pour donner 53 mg (89%) du composé cyclopropane **142** comme une huile incolore: $[\alpha]_D -96.1$ (*c* 1.22, CHCl₃); R_f 0.63 (30% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (m, 4H, Ar), 7.36-7.28 (m, 3H, Ar) 7.21-7.17 (m, 1H, Ar), 7.11 (d, $J = 7$ Hz, 2H, *o*-C₆H₅ de Ph ou Bn), 4.61 (s, 2H, CH₂Ph), 3.59 (dd, $J = 10, 7$ Hz, 1H, (CH_aH_b)OBn), 3.47 (dd, $J = 10, 7$ Hz, 1H, (CH_aH_b)OBn), 1.85 (dt, $J = 9, 5$ Hz, 1H, PhCH_{cyclopro.}), 1.53-1.48 (m, 1H, CH_{cyclopro.}CH₂OBn), 1.06-0.96 (m, 2H, (CH₂)_{cyclopro.}); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl₃) δ 142.3 (C), 138.1 (C), 128.0 (2CH), 127.9 (2CH), 127.3 (2CH), 127.2 (CH), 125.5 (2CH), 125.2 (CH), 73.2 (CH₂), 72.2 (CH₂), 22.3 (CH), 21.1 (CH), 13.9 (CH₂); IR (film) 3063, 3027, 2854, 1604, 1497, 1454, 1361, 1096, 1074, 909, 735, 696, 609 cm⁻¹; HRMS (APCI) calculé pour C₁₇H₁₈OAg [M+Ag]⁺: 345.0403, trouvé 345.0403. L'excès d'énantiomères (90%) a été mesuré par HPLC (Chiralcel OJ, 2% *i*-PrOH/hexane, 1.0 mL/min, 211 nm) T_r (majeur) 16.8 min, T_r (mineur) 22.4 min.

1-Méthoxy-4-({(1*R*,2*R*)-2-phénylcyclopropyl}méthoxy)méthyl)benzène (142) (Tableau 22, entrée 4)



La cyclopropanation de l'éther allylique **145** (64 mg, 0.25 mmol) a été effectuée selon le protocole utilisé pour la formation du composé cyclopropane **151**. La conversion a

été déterminée par RMN ^1H du mélange brut par intégration des signaux à 6.65 ppm (**145**) et 4.95 ppm (standard). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et_2O /pentane) pour donner 52.3 mg (78%) du composé cyclopropane **153** comme une huile incolore: $[\alpha]_{\text{D}} -87.9$ (c 1.03, CHCl_3); R_f 0.53 (30% AcOEt /hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.26 (m, 4H, Ar), 7.17 (m, 1H, $p\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.09 (d, $J = 7$ Hz, 2H, $o\text{-C}_6\text{H}_5$), 6.90 (d, $J = 9$ Hz, 2H, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 4.52 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 3.83 9s, 3H, OCH_3), 3.55 (dd, $J = 10, 7$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)\text{OPMB}$), 3.42 (dd, $J = 10, 7$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)\text{OPMB}$), 1.82 (dt, $J = 9, 5$ Hz, 1H, $\text{PhCH}_{\text{cyclopro.}}$), 1.50-1.45 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CH}_2\text{OPMB}$), 1.03-0.93 (m, 2H, $(\text{CH}_2)_{\text{cyclopro.}}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 158.8 (C), 142.3 (C), 130.2 (C), 128.9 (2CH), 127.9 (2CH), 125.4 (2CH), 125.2 (CH), 113.4 (2CH), 72.9 (CH_2), 71.8 (CH_2), 54.9 (CH_3), 22.3 (CH), 21.1 (CH), 13.9 (CH_2); IR (film) 3001, 2934, 2836, 1611, 1511, 1463, 1360, 1301, 1244, 1172, 1075, 1033, 818, 755, 697, 631 cm^{-1} ; HRMS (ES) calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 291.1356, trouvé 291.1361. L'excès d'énantiomères (85%) a été mesuré par HPLC (Chiralcel OJ, 5% $i\text{-PrOH}$ /hexane, 1.0 mL/min, 211 nm) T_r (majeur) 26.1 min, T_r (mineur) 39.7 min.

Éther de 3-(trifluorométhyl)benzyl[(1*R*,2*R*)-2-phénylcyclopropyl]méthyle (154)
(Tableau 22, entrée 5)



La cyclopropanation de l'éther allylique **146** (73 mg, 0.25 mmol) a été effectuée selon le protocole utilisé pour la formation du composé cyclopropane **151**. La conversion a été déterminée par RMN ^1H du mélange brut par intégration des signaux à 6.68 ppm (**146**) et 4.95 ppm (standard). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et_2O /pentane) pour donner 47.2 mg (62%) du composé cyclopropane **154** comme une huile jaune pâle: $[\alpha]_{\text{D}} -53.1$ (c 1.0, CHCl_3); R_f 0.57 (30% AcOEt /hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (s, 1H, $\text{CH}_2\text{CCHCCF}_3$), 7.57 (m, 2H, $o\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.49 (t, $J = 8$ Hz, 1H, CHCHCCF_3), 7.31-7.28 (m, 2H, $m\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.21-7.17 (m, 1H, $p\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.11 (d, $J = 8$ Hz,

1H, CH₂CCHCH ou CHCHCCF₃), 7.10 (d, *J* = 8 Hz, 1H, CH₂CCHCH ou CHCHCCF₃), 4.64 (s, 2H, CH₂Ar), 3.60 (dd, *J* = 10, 7 Hz, 1H, (CH_aH_b)OCH₂Ar), 3.51 (dd, *J* = 10, 7 Hz, 1H, (CH_aH_b)OCH₂Ar), 1.86 (dt, *J* = 9, 5 Hz, 1H, PhCH_{cyclopro.}), 1.60-1.49 (m, 1H, CH_{cyclopro.}CH₂O), 1.07-1.02 (m, 1H, (CH_aH_b)_{cyclopro.}), 1.01-0.96 (m, 1H, (CH_aH_b)_{cyclopro.}); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 142.0 (C), 139.2 (C), 130.4 (CH), 130.3 (q, *J* = 32 Hz, C), 128.5 (CH), 128.0 (2CH), 125.5 (2CH), 125.3 (CH), 124.0 (q, *J* = 4 Hz, CH), 123.9 (q, *J* = 4 Hz, CH), 123.8 (q, *J* = 272 Hz, CF₃), 73.6 (CH₂), 71.4 (CH₂), 22.1 (CH), 21.2 (CH), 13.8 (CH₂); RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -65.4; IR (film) 3027, 2858, 1605, 1498, 1450, 1327, 1162, 1119, 1087, 1071, 919, 886, 796, 744, 696, 662 cm⁻¹; HRMS (APCI) calculé pour C₁₈H₁₇F₃OAg [M+Ag]⁺: 413.0277, trouvé 413.0278. L'excès d'énantiomères (80%) a été mesuré par HPLC (Chiralcel OJ, 2% *i*-PrOH/hexane, 1.0 mL/min, 211 nm) T_r (majeur) 10.0 min, T_r (mineur) 11.3 min.

(1*R*,2*R*)-2-Phénylcyclopropylméthanol (96)¹⁴⁸ (Tableau 22, entrée 6)



La cyclopropanation de l'éther allylique **140** (62 mg, 0.25 mmol) a été effectuée selon le protocole utilisé pour la formation du composé cyclopropane **151** avec un parachèvement modifié pour effectuer directement le clivage de l'éther silylé: après l'ajout d'une solution aqueuse de H₃PO₄ 1.0 M (5 mL) et de 2-(benzyloxy)naphthalène²³⁹ (29.3 mg, 0.125 mmol) comme standard interne, les phases sont séparées et la phase organique est concentrée sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 5 mL de THF, puis une solution aqueuse de H₃PO₄ 1.0 M (10 mL) et du NH₄F (37 mg, 1.0 mmol) sont ajoutés. Le mélange est agité à 40 °C pendant 1.5 h, puis il est extrait avec du CH₂Cl₂ (20 mL) et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. La conversion est déterminée par RMN ¹H du mélange brut par intégration des signaux à 6.60 ppm (**95**) et 5.27 ppm (standard). Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (30% Et₂O/hexane) pour

donner 29.6 mg (80%) du composé (*R,R*)-**96** comme une huile jaune: $[\alpha]_D -58.5$ (*c* 1.08, CHCl_3), litt.¹⁸⁰ $[\alpha]_D -66.4$ (*c* 2.0, CHCl_3) pour un cyclopropylméthanol (*R,R*)-**96** de 92% *ee*; R_f 0.14 (30% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.24 (m, 2H, *m*- C_6H_5), 7.18 (t, $J = 7$ Hz, 1H, *p*- C_6H_5), 7.09-7.07 (m, 2H, *o*- C_6H_5), 3.65-3.59 (m, 2H, CH_2OH), 1.84 (dt, $J = 9, 5$ Hz, 1H, $\text{PhCH}_{\text{cyclopro.}}$), 1.52 (s, 1H, CH_2OH), 1.51-1.46 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CH}_2\text{OH}$), 0.99-0.92 (m, 2H, $(\text{CH}_2)_{\text{cyclopro.}}$). L'excès d'énantiomères (79%) est mesuré par HPLC (Chiralcel OD, 5% *i*-PrOH/hexane, 1.0 mL/min, 230 nm) T_r (mineur) 13.5 min, T_r (majeur) 20.2 min.

(1*R*,2*R*)-2-Phénylcyclopropylméthanol (96)¹⁴⁸ (Tableau 22, entrée 7)



La cyclopropanation de l'éther allylique **147** (62 mg, 0.25 mmol) a été effectuée selon le protocole utilisé pour la formation du composé cyclopropane (*R,R*)-**96** (Tableau 23, entrée 6). La conversion a été déterminée par RMN ^1H du mélange brut par intégration des signaux à 6.60 ppm (**95**) et 5.27 ppm (standard). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (30% Et_2O /hexane) pour donner 29.3 mg (79%) du composé (*R,R*)-**96** comme une huile jaune: $[\alpha]_D -75.5$ (*c* 0.84, CHCl_3), litt.¹⁸⁰ $[\alpha]_D -66.4$ (*c* 2.0, CHCl_3) pour un cyclopropylméthanol (*R,R*)-**96** de 92% *ee*. L'excès d'énantiomères (87%) a été mesuré par HPLC (Chiralcel OD, 5% *i*-PrOH/hexane, 1.0 mL/min, 230 nm) T_r (mineur) 13.5 min, T_r (majeur) 20.2 min.

(1*R*,2*R*)-2-Phénylcyclopropylméthanol (96)¹⁴⁸ (Tableau 22, entrée 8)



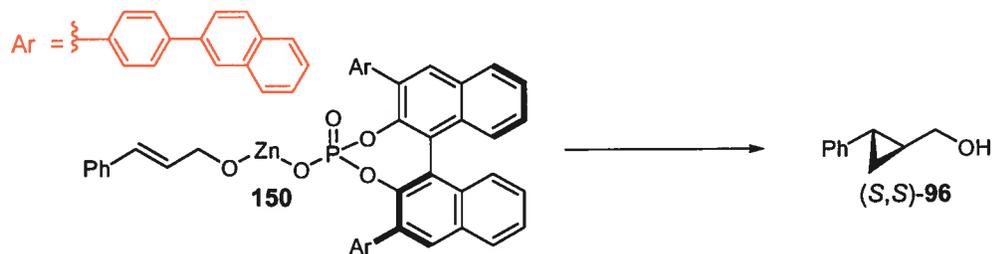
La cyclopropanation de l'éther allylique **148** (73 mg, 0.25 mmol) a été effectuée selon le protocole utilisé pour la formation du composé cyclopropane (*R,R*)-**96** (Tableau 23,

entrée 6) (temps de déprotection: 3.5 h). La conversion a été déterminée par RMN ^1H du mélange brut par intégration des signaux à 6.60 ppm (**95**) et 5.27 ppm (standard). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (30% Et_2O /hexane) pour donner un mélange d'alcène non réagit (**95**) et du composé cyclopropane (*R,R*)-**96**. L'excès d'énantiomères (87%) a été mesuré par HPLC (Chiralcel OD, 5% *i*-PrOH/hexane, 1.0 mL/min, 230 nm) T_r (mineur) 13.5 min, T_r (majeur) 20.2 min.

(1*S*,2*S*)-2-Phénylcyclopropylméthanol (96**)**¹⁴⁸ (Tableau 22, entrée 9)

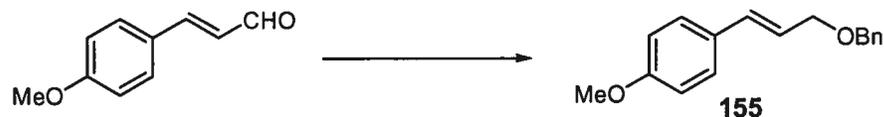


À une solution de l'acide phosphorique chiral (*R*)-**137** (226 mg, 0.30 mmol) dans 2.0 mL de DCE anh. à 0 °C est ajouté goutte à goutte du Et_2Zn (31 μL , 0.30 mmol). La solution est agitée 20 min, puis du CH_2I_2 (24 μL , 0.30 mmol) est ajouté goutte à goutte et la solution résultante est agitée 20 min. Une solution de l'alkoxyde de zinc **149** préparé par le traitement de l'alcool (*E*)-cinnamylique (34 mg, 0.25 mmol) dans 1.5 mL de DCE anh. à 0 °C avec du Et_2Zn (26 μL , 0.25 mmol) (agiter 20 min) est ajoutée et la solution résultante est agitée à cette température pendant 38 h. Une solution aqueuse de H_3PO_4 1.0 M (2 mL) et du CH_2Cl_2 (20 mL) sont ajoutés de même que du 2-(benzyloxy)naphthalène²³⁹ (29.3 mg, 0.125 mmol) comme standard interne, puis les phases sont séparées. La phase organique est lavée avec des solutions aqueuses de H_3PO_4 1.0 M et de NaCl sat., séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. La conversion est déterminée par RMN ^1H du mélange brut par intégration des signaux à 6.60 ppm (**95**) et 5.27 ppm (standard). Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (30% Et_2O /hexane) pour donner 29.7 mg (80%) du composé (*S,S*)-**96** comme une huile jaune: $[\alpha]_D +18.0$ (*c* 0.84, CHCl_3), litt.¹⁸⁰ $[\alpha]_D -66.4$ (*c* 2.0, CHCl_3) pour un cyclopropylméthanol (*R,R*)-**96** de 92% *ee*. L'excès d'énantiomères (39%) est mesuré par HPLC (Chiralcel OD, 5% *i*-PrOH/hexane, 1.0 mL/min, 230 nm) T_r (majeur) 13.5 min, T_r (mineur) 20.2 min.

(1*S*,2*S*)-2-Phénylcyclopropylméthanol (96)¹⁴⁸ (Tableau 22, entrée 10)

À une solution de l'acide phosphorique chiral (*R*)-137 (226 mg, 0.30 mmol) dans 2.0 mL de DCE anh. à 0 °C est ajouté goutte à goutte du Et₂Zn (31 µL, 0.30 mmol). La solution est agitée 20 min, puis du CH₂I₂ (24 µL, 0.30 mmol) est ajouté goutte à goutte et la solution résultante est agitée 20 min. Dans un deuxième ballon, à une solution d'acide phosphorique chiral (*R*)-137 (188 mg, 0.25 mmol) dans 2.0 mL de DCE anh. à 0 °C est ajouté goutte à goutte du Et₂Zn (26 µL, 0.25 mmol). La solution est agitée 20 min, puis une solution d'alcool (*E*)-cinnamylique (34 mg, 0.25 mmol) dans 0.5 mL de DCE anh. et le mélange obtenu est agité 20 min. La solution de l'alkoxyde de zinc chiral **150** ainsi préparée est ajoutée au contenu du premier ballon et la solution résultante est agitée à cette température pendant 38 h. Une solution aqueuse de H₃PO₄ 1.0 M (2 mL) et du CH₂Cl₂ (20 mL) sont ajoutés de même que du 2-(benzyloxy)naphthalène²³⁹ (29.3 mg, 0.125 mmol) comme standard interne, puis les phases sont séparées. La phase organique est lavée avec des solutions aqueuses de H₃PO₄ 1.0 M et de NaCl sat., séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. La conversion est déterminée par RMN ¹H du mélange brut par intégration des signaux à 6.60 ppm (**95**) et 5.27 ppm (standard). Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (30% Et₂O/hexane) pour donner 23.5 mg (63%) du composé (*S,S*)-**96** comme une huile jaune: [α]_D +19.2 (*c* 1.0, CHCl₃), litt.¹⁸⁰ [α]_D -66.4 (*c* 2.0, CHCl₃) pour un cyclopropylméthanol (*R,R*)-**96** de 92% *ee*. L'excès d'énantiomères (39%) est mesuré par HPLC (Chiralcel OD, 5% *i*-PrOH/hexane, 1.0 mL/min, 230 nm) T_r (majeur) 13.5 min, T_r (mineur) 20.2 min.

1-[(1*E*)-3-(benzyloxy)prop-1-ényl]-4-méthoxybenzène (155)

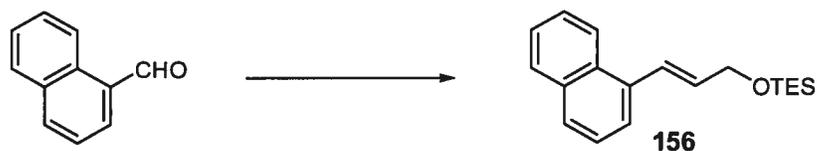


À une solution de (*E*)-3-(4-méthoxyphényl)acrylaldehyde²²³ (5.56 g, 28.9 mmol) précédemment obtenu (voir la synthèse du composé **53**) dans 300 mL de CH₂Cl₂ à -80 °C est ajouté goutte à goutte du DIBAL-H (11.4 mL, 64.0 mmol). La solution est agitée pendant 5 h en laissant lentement réchauffer à T.P., puis elle est refroidie à 0 °C et du Na₂SO₄·10H₂O est ajouté jusqu'à ce que le dégagement gazeux cesse. La suspension est filtrée et le solide est rincé avec du CH₂Cl₂ (400 mL), puis le filtrat est concentré sous pression réduite. Le (*E*)-3-(4-méthoxyphényl)prop-2-én-1-ol²⁶⁶ brut (4.06 g, 85%) est suffisamment pur pour être utilisé tel quel dans la prochaine étape et est obtenu sous la forme d'un solide blanc: p.f. 71-73 °C, litt. 72-74 °C; R_f 0.13 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 2H, *o*-C₆H₄), 6.88 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 2H, *o*-C₆H₄), 6.58 (d, *J* = 16 Hz, 1H, ArCH=CH), 6.26 (dt, *J* = 16, 6 Hz, 1H, ArCH=CH), 4.33 (m, 2H, CH₂OH), 3.83 (s, 3H, OCH₃).

À une solution de (*E*)-3-(4-méthoxyphényl)prop-2-én-1-ol (1.64 g, 10.0 mmol) précédemment obtenu dans 60 mL de THF anh. et 30 mL de DMF anh. à 0 °C est ajouté du NaH (60% dans l'huile, 520 mg, 13.0 mmol). La suspension est agitée 45 min à cette température, puis sont ajoutés du BnCl (1.6 mL, 14.0 mmol) et du TBAI (369 mg, 1.0 mmol). Le mélange est agité pendant 14 h en laissant réchauffer à T.P., puis de l'eau (50 mL) est lentement ajoutée. Le mélange est extrait avec de l'AcOEt (2 x 50 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (4% AcOEt/hexane) pour donner 1.88 g (74%) de l'éther allylique **155** comme un solide blanc: p.f. 50-52 °C; R_f 0.53 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.31 (m, 5H, C₆H₅), 7.37 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 2H, *o*-C₆H₄), 6.89

(dd, $J = 7, 2$ Hz, 2H, $m\text{-C}_6\text{H}_4$), 6.61 (d, $J = 16$ Hz, 1H, ArCH=CH), 6.24 (dt, $J = 16, 6$ Hz, 1H, ArCH=CH), 4.61 (s, 2H, CH_2Ph), 4.22 (dd, $J = 6, 1$ Hz, 2H, CH_2OBn), 3.84 (s, 3H, OCH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 158.9 (C), 138.0 (C), 131.9 (CH), 129.1 (C), 128.1 (2CH), 127.5 (2CH), 127.3 (2CH), 127.2 (CH), 123.4 (CH), 113.6 (2CH), 71.7 (CH_2), 70.6 (CH_2), 54.9 (CH_3); IR (film) 3003, 2936, 2883, 2851, 1655, 1605, 1509, 1456, 1362, 1287, 1246, 1174, 1095, 1044, 1033, 975, 844, 807, 752, 704, 616, 564 cm^{-1} ; HRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Ag}$ $[\text{M}+\text{Ag}]^+$: 361.0352, trouvé 361.0347.

Triéthyl[[(*E*)-3-(1-naphtyl)prop-2-ényl]oxy]silane (156)



L'oléfination du 1-naphtaldéhyde (2.0 mL, 15.0 mmol) a été effectuée selon le protocole rapporté par Masamune et Roush,²¹⁶ sauf que le THF a été utilisé comme solvant plutôt que le MeCN (voir la synthèse du composé 49). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (15% AcOEt/hexane) pour donner 3.06 g (96%) de (*E*)-3-(1-naphtyl)prop-2-énoate de méthyle²⁶⁷ comme une huile jaune: R_f 0.51 (30% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (d, $J = 16$ Hz, 1H, ArCH=CH), 8.23 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 7.92 (t, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 7.78 (d, $J = 7$ Hz, 1H, Ar), 7.61-7.50 (m, 3H, Ar), 6.56 (d, $J = 16$ Hz, CHCO_2Me), 3.89 (s, 3H, CO_2CH_3).

À une solution de (*E*)-3-(1-naphtyl)prop-2-énoate de méthyle (3.0 g, 14.1 mmol) précédemment obtenu dans 120 mL de CH_2Cl_2 anh. à -78 °C est ajoutée lentement une solution de DIBAL-H (5.5 mL, 31.0 mmol) dans 20 mL d'hexane anh. Le mélange est agité 3.5 h à cette température, puis une solution aqueuse saturée de sel de Rochelle (60 mL) est lentement ajoutée. Le mélange est agité 15 h à T.P., puis les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther (2 x 50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NH_4Cl sat., de NaHCO_3 sat. et de NaCl sat., séchées

sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (20% AcOEt /hexane) pour donner 2.51 g (97%) de (2*E*)-3-(1-naphtyl)prop-2-éno²⁶⁷ comme une huile jaune: R_f 0.18 (30% AcOEt /hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (m, 1H, Ar), 7.88 (dd, $J = 7, 2$ Hz, 1H, Ar), 7.82 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 7.63 (d, $J = 7$ Hz, 1H, Ar), 7.57-7.46 (m, 4H, Ar), 7.41 (d, $J = 16$ Hz, 1H, ArCH=CH), 6.43 (dt, $J = 16, 6$ Hz, 1H, ArCH=CH), 4.47 (dd, $J = 6, 2$ Hz, 2H, CH_2OH), 1.72 (s large, 1H, CH_2OH).

La protection du (2*E*)-3-(1-naphtyl)prop-2-éno²⁶⁷ (920 g, 5.0 mmol) précédemment obtenu en éther TES a été effectuée selon le protocole employé pour la synthèse de l'éther silylé **147** en utilisant de l'imidazole (511 mg, 7.5 mmol) et du TESCl (1.10 mL, 6.5 mmol). Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (2% Et_2O /hexane) pour donner 1.25 g (84%) de l'éther allylique **156** comme une huile incolore: R_f 0.71 (30% AcOEt /hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 7.89 (m, 1H, Ar), 7.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 7.64 (d, $J = 7$ Hz, 1H, Ar), 7.57-7.47 (m, 3H, Ar), 7.42 (d, $J = 16$ Hz, ArCH=CH), 6.38 (dt, $J = 16, 5$ Hz, 1H, ArCH=CH), 4.51 (dd, $J = 5, 2$ Hz, CH_2OTES), 1.09 (t, $J = 8$ Hz, 9 Hz, SiCH_2CH_3), 0.75 (q, $J = 8$ Hz, 6H, SiCH_2CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 134.6 (C), 133.3 (C), 131.9 (CH), 130.8 (C), 128.1 (CH), 127.4 (CH), 126.4 (CH), 125.6 (CH), 125.4 (CH), 125.3 (CH), 123.5 (CH), 123.4 (CH), 63.4 (CH_2), 6.5 (3 CH_3), 4.2 (3 CH_2); IR (film) 3045, 2953, 2910, 2875, 1591, 1509, 1457, 1377, 1237, 1115, 1064, 1010, 960, 779, 726, 670 cm^{-1} ; HRMS (ES) calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{OSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 321.1645, trouvé 321.1646.

Triéthyl{[(2*E*)-3-(2-furyl)prop-2-ényl]oxy}silane (**157**)



L'oléfination du 2-furaldéhyde (1.24 mL, 15.0 mmol) a été effectuée selon le protocole rapporté par Masamune et Roush,²¹⁶ sauf que le THF a été utilisé comme solvant

plutôt que le MeCN (voir la synthèse du composé **49**). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (15% AcOEt/hexane) pour donner 1.96 g (86%) de (2*E*)-3-(2-furyl)prop-2-énoate de méthyle²⁶⁸ comme une huile jaune qui brunit avec le temps: R_f 0.49 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, $J = 2$ Hz, 1H, OCH=CH), 7.46 (d, $J = 16$ Hz, 1H, ArCH=CH), 6.63 (d, $J = 3$ Hz, 1H, OCH=CH), 6.49 (dd, $J = 3, 2$ Hz, 1H, OC=CH), 6.34 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CHCO₂Me), 3.81 (s, 3H, CO₂CH₃).

La réduction du (2*E*)-3-(2-furyl)prop-2-énoate de méthyle (1.95 g, 12.8 mmol) précédemment obtenu a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du (2*E*)-3-(1-naphtyl)prop-2-énol (voir la synthèse du composé **156**). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner 1.42 g (89%) de (2*E*)-3-(2-furyl)prop-2-én-1-ol²⁶⁹ comme une huile jaune pâle: R_f 0.20 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (d, $J = 2$ Hz, 1H, OCH=CH), 6.47 (d, $J = 16$ Hz, 1H, ArCH=CH), 6.39 (dd, $J = 3, 2$ Hz, 1H, OCH=CH), 6.32 (dt, $J = 16, 6$ Hz, 1H, ArCH=CH), 6.27 (d, $J = 3$ Hz, 1H, OC=CH), 4.32 (dd, $J = 6, 1$ Hz, 2H, CH₂OH), 1.60 (s large, 1H, CH₂OH).

La protection de (2*E*)-3-(2-furyl)prop-2-én-1-ol (620 mg, 5.0 mmol) précédemment obtenu en éther de TES a été effectuée selon le protocole employé pour la synthèse du composé **156**. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (2% Et₂O/hexane) pour donner 833 mg (70%) de l'éther allylique **157** comme une huile jaune: R_f 0.67 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (m, 1H, OCH=CH), 6.46 (d, $J = 16$ Hz, 1H, ArCH=CH), 6.38 (m, 1H, OCH=CH), 6.29-6.25 (m, 1H, ArCH=CH), 6.23 (d, $J = 4$ Hz, 1H, OC=CH), 4.35 (m, 2H, CH₂OTES), 1.01 (t, $J = 8$ Hz, 9H, SiCH₂CH₃), 0.66 (q, $J = 8$ Hz, 6H, SiCH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 152.5 (C), 141.3 (CH), 127.4 (CH), 117.5 (CH), 110.8 (CH), 106.9 (CH), 62.6 (CH₂), 6.4 (3CH₃), 4.1 (3CH₂); IR (film) 2955, 2911, 2876, 1490, 1457, 1376, 1239, 1152, 1122, 1076, 1060, 1011, 958, 923, 835, 725, 594 cm⁻¹; HRMS (APCI) calculé pour C₁₃H₂₂O₂SiAg [M+Ag]⁺: 345.0434, trouvé 345.0427.

Triéthyl{[(2*E*,4*E*)-5-phénylpenta-2,4-diényl]oxy}silane (158)



L'oléfination du (*E*)-cinnamaldéhyde (1.9 mL, 15.0 mmol) a été effectuée selon le protocole rapporté par Masamune et Roush,²¹⁶ sauf que le THF a été utilisé comme solvant plutôt que le MeCN (voir la synthèse du composé **49**). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (15% AcOEt/hexane) pour donner 2.93 g (>95%) de (2*E*,4*E*)-5-phénylpenta-2,4-diénoate de méthyle²⁷⁰ comme un solide blanc: p.f. 65-66 °C, litt.^{270b} 68 °C; R_f 0.52 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.48 (m, 3H, *o*- et *p*-C₆H₅), 7.41-7.33 (m, 3H, *m*-C₆H₅ et CH_{oléfine}), 6.91 (m, 2H, CH_{oléfine}), 6.02 (d, $J = 15$ Hz, 1H, CH_{oléfine}), 3.80 (s, 3H, CO₂CH₃).

La réduction du (2*E*,4*E*)-5-phénylpenta-2,4-diénoate de méthyle (2.80 g, 15.0 mmol) précédemment obtenu a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du (2*E*)-3-(1-naphtyl)prop-2-énol (voir la synthèse du composé **156**). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (30% AcOEt/hexane) pour donner 2.26 g (94%) de (2*E*,4*E*)-5-phénylpenta-2,4-dién-1-ol²⁷¹ comme un solide blanc: p.f. 56-57 °C, litt. 57-59 °C; R_f 0.19 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (m, 2H, *o*-C₆H₅), 7.34 (t, $J = 8$ Hz, 2H, *m*-C₆H₅), 7.28-7.24 (m, 1H, *p*-C₆H₅), 6.82 (dd, $J = 16, 10$ Hz, 1H, PhCH=CH), 6.58 (d, $J = 16$ Hz, 1H, PhCH=CH), 6.45 (ddd, $J = 15, 10, 1$ Hz, 1H, CH=CHCH₂OH), 5.99 (dt, $J = 15, 6$ Hz, 1H, CHCH₂OH), 4.28 (d, $J = 6$ Hz, 2H, CH₂OH), 1.57 (s large, 1H, CH₂OH).

La protection de (2*E*,4*E*)-5-phénylpenta-2,4-dién-1-ol (800 mg, 5.0 mmol) précédemment obtenu en éther de TES a été effectuée selon le protocole employé pour la synthèse du composé **156**. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (2% Et₂O/hexane) pour donner 937 mg (68%) de l'éther silylé **158** comme une huile incolore: R_f 0.67 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (m, 2H, *o*-

C_6H_5), 7.34 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $m-C_6H_5$), 7.26-7.22 (m, 1H, $p-C_6H_5$), 6.82 (dd, $J = 16, 11$ Hz, 1H, PhCH=CH), 6.56 (d, $J = 16$ Hz, 1H, PhCH=CH), 6.44 (ddd, $J = 15, 11, 1$ Hz, 1H, CH=CHCH₂OTES), 5.94 (dt, $J = 15, 5$ Hz, 1H, CHCH₂OTES), 4.31 (dd, $J = 5, 1$ Hz, 2H, CH₂OTES), 1.02 (t, $J = 8$ Hz, 9H, SiCH₂CH₃), 0.67 (q, $J = 8$ Hz, 6H, SiCH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 137.0 (C), 132.8 (CH), 131.6 (CH), 129.9 (CH), 128.2 (2CH), 128.1 (CH), 127.0 (CH), 125.9 (2CH), 62.9 (CH₂), 6.44 (3CH₃), 4.1 (3CH₂); IR (film) 3025, 2954, 2875, 1457, 1413, 1377, 1238, 1103, 1054, 1005, 986, 813, 772, 738, 690 cm⁻¹; HRMS (APCI) calculé pour C₁₇H₂₆OSiAg [M+Ag]⁺: 381.0798, trouvé 381.0792.

Éther de benzyl(2*Z*)-3-phénylprop-2-ényle (159)



À une solution de phénylacétylène (11.0 mL, 100 mmol) dans 500 mL de THF anh. à -78 °C est ajoutée lentement une solution de n-BuLi 1.6 M dans l'hexane (82.0 mL, 130 mmol). La solution est agitée en laissant réchauffer à T.P. pendant 1.5 h, puis elle est refroidie à 0 °C et du paraformaldéhyde (4.20 g, 140 mmol) est ajouté. Le mélange est agité à T.P. pendant 3 h, puis une solution aqueuse de NH₄Cl sat. est ajoutée (150 mL). Le mélange est extrait à l'éther (3 x 100 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (20% Et₂O/pentane) pour donner 11.58 g (88%) de 3-phénylprop-2-ynol²⁷² comme une huile jaune: R_f 0.30 (20% Et₂O/pentane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (m, 2H, $o-C_6H_5$), 7.40-7.23 (m, 3H, $m-C_6H_5$ et $p-C_6H_5$), 4.54 (d, $J = 6$ Hz, 2H, CH₂OH), 2.82 (s large, 1H, CH₂OH).

La réduction du 3-phénylprop-2-ynol (11.6 g, 87.5 mmol) obtenu précédemment a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du (3*Z*)-6-phénylhex-3-én-2-ol (voir la synthèse du composé 33). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de

silice pour donner 8.32 g (71%) de (2*Z*)-3-phénylprop-2-éno²⁷³ comme une huile jaune: R_f 0.38 (30% AcOEt/hexane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.23 (m, 5H, C_6H_5), 6.60 (d, $J = 12$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 5.90 (dt, $J = 12, 5$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 4.47 (t, $J = 5$ Hz, 2H, CH_2OH), 1.78 (t, $J = 5$ Hz, 1H, CH_2OH).

La protection du (2*Z*)-3-phénylprop-2-éno²⁷³ (2.68 g, 20.0 mmol) précédemment obtenu en éther benzylique a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du composé **141**. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (3% AcOEt/hexane) pour donner 4.16 g (93%) de l'éther allylique **159** comme une huile jaune: R_f 0.34 (3% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.28 (m, 5H, C_6H_5), 6.72 (d, $J = 12$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 6.04-5.98 (m, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 4.61 (s, 2H, CH_2Ph), 4.40 (dd, $J = 6, 2$ Hz, 2H, CH_2OBn); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 137.9 (C), 136.3 (C), 131.5 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (2CH), 128.1 (2CH), 127.9 (2CH), 127.6 (2CH), 127.4 (CH), 126.9 (CH), 72.2 (CH_2), 66.6 (CH_2); IR (film) 3060, 3026, 2854, 1495, 1452, 1341, 1093, 1072, 914, 772, 734, 695, 608 cm^{-1} ; HRMS (ES) calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 247.1093, trouvé 247.1103.

Éther de benzyl(2*E*)-5-phénylpent-2-ényle (**160**)



À une solution de PPh_3 (52.5 g, 200 mmol) dans 350 mL de CH_2Cl_2 anh. à 0 °C est ajouté du CBr_4 (33.2 g, 100 mmol) suivi d'une solution de 3-phénylpropanal (6.6 mL, 50 mL) dans 50 mL de CH_2Cl_2 anh. La solution est agitée pendant 50 min, puis du pentane (250 mL) est ajouté. Le mélange est laissé réchauffer à T.P. et est ensuite filtré sur célite en rinçant avec du pentane (250 mL). Le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu est purifié rapidement par chromatographie sur gel de silice (100% hexane) pour donner 12.8 g (88%) de dibromoalcène qui est utilisé immédiatement dans l'étape suivante.

À une solution du dibromoalcène (12.8 g, 44.2 mmol) obtenu précédemment dans 400 mL de THF anh. à $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ est ajoutée une solution de *n*-BuLi 1.6 M dans l'hexane (55.5 mL, 88 mmol) sur une période de 30 min. La solution est agitée pendant 1 h avant de réchauffer à T.P. et de laisser agiter pendant 1 h de plus. La solution est refroidie à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, puis du paraformaldéhyde (2.65 g, 88 mmol) est ajouté. Le mélange est laissé réchauffer à T.P. et agiter pendant 15 h. Le mélange réactionnel est versé dans de l'eau, puis le mélange est extrait avec de l'éther (2 x 100 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO_4 , filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (15% Et_2O /pentane) pour donner 4.44 g (63%) de 5-phénylpent-2-ynol qui est directement utilisé dans la prochaine étape.

La réduction du 5-phénylpent-2-ynol (2.40 g, 15.0 mmol) précédemment obtenu a été effectuée selon le protocole employé pour la préparation du (3*E*)-6-phénylhex-3-én-2-ol (voir la synthèse du composé **25**). Le (2*E*)-5-phénylpent-2-éno²⁷⁴ brut (2.54 g, >95%) était suffisamment pur pour être utilisé tel quel dans la prochaine étape et a été obtenu comme une huile jaune: R_f 0.29 (30% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.18 (m, 5H, C_6H_5), 5.79-5.64 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.09 (d, $J = 5\text{ Hz}$, 2H, CH_2OH), 2.72 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 2H, PhCH_2), 2.42-2.36 (m, 2H, PhCH_2CH_2), 1.27 (m, 1H, CH_2OH).

La protection du (2*E*)-5-phénylpent-2-éno²⁷⁴ (1.46 g, 9.0 mmol) précédemment obtenu en éther benzylique a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du composé **141**. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (4% AcOEt/hexane) pour donner 1.42 g (62%) de l'éther allylique **160** comme une huile jaune: R_f 0.63 (30% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.21 (m, 10H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ et $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.85 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OBn}$), 5.72-5.65 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OBn}$), 4.51 (d, $J = 1\text{ Hz}$, 2H, OCH_2Ph), 4.01 (dd, $J = 6, 1\text{ Hz}$, 2H, CH_2OBn), 2.76 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 2H, PhCH_2CH_2), 2.44 (q, $J = 8\text{ Hz}$, 2H, PhCH_2CH_2); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 141.4 (C), 138.1 (C), 133.5 (CH), 128.1 (2CH), 128.0 (2CH), 127.9 (2CH), 127.5 (2CH), 127.2 (CH),

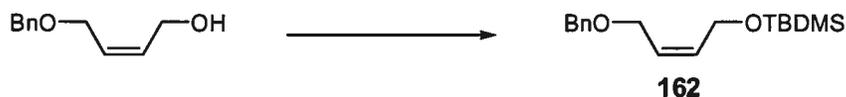
126.6 (CH), 125.5 (CH), 71.5 (CH₂), 70.5 (CH₂), 35.2 (CH₂), 33.8 (CH₂); IR (film) 3027, 2922, 2850, 1496, 1453, 1360, 1091, 1060, 1028, 969, 734, 696 cm⁻¹; HRMS (ES) calculé pour C₁₈H₂₀ONa [M+Na]⁺: 275.1406, trouvé 275.1411.

Éther de benzyl(2*Z*)-5-phénylpent-2-ényle (161)

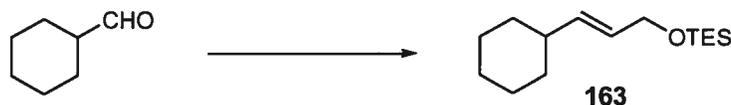


La réduction du 5-phénylpent-2-ynol (2.72 g, 17.0 mmol) précédemment obtenu (voir la synthèse du composé **161**) a été effectuée selon le protocole employé pour la préparation du (3*Z*)-6-phénylhex-3-én-2-ol (voir la préparation du composé **33**). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (20% Et₂O/hexane) pour donner 2.57 g (93%) de (2*Z*)-5-phénylpent-2-énol²⁷⁵ comme une huile jaune pâle: R_f 0.25 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.20 (m, 5H, C₆H₅), 5.65-5.56 (m, 2H, CH=CHCH₂OH), 4.03 (m, 2H, CH₂OH), 2.72 (t, *J* = 7 Hz, 2H, PhCH₂), 2.43 (q, *J* = 7 Hz, 2H, PhCH₂CH₂), 0.88 (m, 1H, CH₂OH).

La protection du (2*Z*)-5-phénylpent-2-énol (1.46 g, 9.0 mmol) précédemment obtenu en éther benzylique a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du composé **141**. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (4% AcOEt/hexane) pour donner 1.30 g (57%) de l'éther allylique **161** comme une huile jaune: R_f 0.61 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.30 (m, 7H, C₆H₅CH₂ et OCH₂C₆H₅), 7.28-7.19 (m, 3H, C₆H₅CH₂ et OCH₂C₆H₅), 5.715.64 (m, 2H, CH=CHCH₂OBn), 4.48 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.03 (m, 2H, CHCH₂O), 2.72 (t, *J* = 8 Hz, 2H, PhCH₂CH₂), 2.41 (q, *J* = 8 Hz, 2H, PhCH₂CH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 141.2 (C), 138.0 (C), 132.2 (CH), 128.1 (2CH), 128.0 (2CH), 127.9 (2CH), 127.4 (2CH), 127.2 (CH), 126.5 (CH), 125.6 (CH), 71.7 (CH₂), 65.3 (CH₂), 35.4 (CH₂), 29.2 (CH₂); IR (film) 3026, 2923, 2854, 1495, 1453, 1346, 1073, 1028, 944, 733, 695, 607, 583 cm⁻¹; HRMS (ES) calculé pour C₁₈H₂₀ONa [M+Na]⁺: 275.1406, trouvé 275.1403.

***tert*-Butyl(diméthyl){[(2*Z*)-4-(benzyloxy)but-2-ényl]oxy}silane (162)²⁷⁶**

La protection du (2*E*)-4-benzyloxybut-2-éno²⁷⁷ (1.25 g, 7.0 mmol) en éther de TBDMS a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du composé **140**. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner 1.83 g (90%) du diéther allylique **162** comme un liquide incolore: R_f 0.64 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.28 (m, 5H, C₆H₅), 5.73-5.63 (m, 2H, CH=CH), 4.52 (d, $J = 4$ Hz, 2H, OCH₂Ph), 4.22 (dd, $J = 5, 1$ Hz, 2H, CH₂OTBDMS), 4.09 (dd, $J = 7, 1$ Hz, 2H, CH₂OBn), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

Triéthyl{[(2*E*)-3-cyclohexylprop-2-ényl]oxy}silane (163)

L'oléfination du cyclohexanecarboxaldéhyde (2.4 mL, 20.0 mmol) a été effectuée selon le protocole rapporté par Masamune et Roush,²¹⁶ sauf que le THF a été utilisé comme solvant plutôt que le MeCN (voir la synthèse du composé **49**). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (5% AcOEt/hexane) pour donner 1.52 g (45%) de (2*E*)-3-cyclohexylprop-2-énoate de méthyle²⁷⁸ comme une huile incolore: R_f 0.38 (10% AcOEt/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.95 (dd, $J = 16, 7$ Hz, 1H, *c*-HexCH=CH), 5.80 (dd, $J = 16, 1$ Hz, 1H, *c*-HexCH=CH), 3.75 (d, $J = 1$ Hz, 3H, CO₂CH₃), 2.23-2.05 (m, 1H, CHCH=CH), 1.80-1.65 (m, 5H, *c*-Hex), 1.30-1.18 (m, 5H, *c*-Hex).

La réduction du (2*E*)-3-cyclohexylprop-2-énoate de méthyle (2.10 g, 12.5 mmol) obtenu précédemment a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du (2*E*)-3-(1-naphtyl)prop-2-éno^l (voir la synthèse du composé **156**). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (15% Et₂O/pentane) pour donner 1.55 g (89%) de (2*E*)-3-

cyclohexylprop-2-éno²⁷⁹ comme une huile incolore: R_f 0.31 (30% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.69-5.57 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.11 (m, 2H, CH_2OH), 1.99 (m, 1H, CH_2OH), 1.74 (d, $J = 10$ Hz, 4H, *c*-Hex), 1.68 (m, 1H, *c*-Hex), 1.34-1.04 (m, 6H, *c*-Hex).

La protection du (2*E*)-3-cyclohexylprop-2-éno^l (700 mg, 5.0 mmol) précédemment obtenu en éther de TES a été effectuée selon le protocole employé pour la synthèse de l'éther silylé **156**. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (3% Et_2O /pentane) pour donner 913 mg (72%) de l'éther allylique **163** comme une huile incolore: R_f 0.78 (30% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.64-5.58 (m, 1H, *c*-Hex $\text{CH}=\text{CH}$), 5.52 (dtd, $J = 15, 5, 1$ Hz, 1H, *c*-Hex $\text{CH}=\text{CH}$), 4.13 (dt, $J = 5, 1$ Hz, 2H, CH_2OTES), 1.97 (m, 1H, $\text{CHCH}=\text{CH}$), 1.76-1.71 (m, 4H, *c*-Hex), 1.68-1.64 (m, 1H, *c*-Hex), 1.29-1.01 (m, 5H, *c*-Hex), 0.98 (t, $J = 8$ Hz, 9H, SiCH_2CH_3), 0.63 (q, $J = 8$ Hz, 6H, SiCH_2CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 137.3 (CH), 126.1 (CH), 63.7 (CH_2), 39.9 (CH), 32.4 (2CH_2), 25.8 (CH_2), 25.7 (2CH_2), 6.4 (3CH_3), 4.2 (3CH_3); IR (film) 2953, 2923, 2876, 2852, 1449, 1414, 1379, 1238, 1114, 1096, 1058, 1005, 967, 817, 725, 670 cm^{-1} ; HRMS (ES) calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{OSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 277.1958, trouvé 277.1950.

[(1*E*)-4-(Benzyloxy)but-1-éno^l]benzène (164)



Un mélange de BnCl (5.8 mL, 50.0 mmol), d'acrylate de méthyle (5.8 mL, 65.0 mmol), de $n\text{-Bu}_3\text{N}$ (11.9 mL, 50.0 mmol) et de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (112 mg, 0.5 mmol) est chauffé à 110 °C pendant 15 h. Le mélange est ensuite refroidi à T.P. et une solution aqueuse de HCl 10% (100 mL) est ajoutée. Le mélange est extrait à l'éther (2 x 100 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions aqueuses de NaHCO_3 sat. et de NaCl sat., séchées sur MgSO_4 , filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par distillation sous pression réduite (p.é. 98-102 °C/4 Torr) pour donner 5.10 g

(58%) de (3*E*)-4-phénylbut-3-énoate de méthyle²⁸⁰ comme un liquide jaune pâle qui est utilisé directement dans l'étape suivante.

À une suspension de LiAlH₄ (1.21 g, 32.0 mmol) dans 75 mL d'éther anh. à 0 °C est ajoutée lentement une solution de (3*E*)-4-phénylbut-3-énoate de méthyle (5.10 g, 29.0 mmol) précédemment obtenu dans 25 mL d'éther anh. Le mélange est agité 1 h à cette température, puis il est amené à T.P. et agité 1 h supplémentaire. Il est ensuite versé sur un mélange d'éther (100 mL) et d'une solution aqueuse saturée de sel de Rochelle (100 mL) à 0 °C. Le mélange est agité pendant 15 h en laissant réchauffer à T.P. Les phases sont ensuite séparées et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (20% Et₂O/pentane) pour donner 3.48 g (81%) de (3*E*)-4-phénylbut-3-éno²⁸⁰ comme un solide blanc: p.f. 35 °C, litt. 34 °C; R_f 0.20 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.36 (m, 2H, *o*-C₆H₅), 7.33-7.28 (m, 2H, *m*-C₆H₅), 7.25-7.20 (m, 1H, *p*-C₆H₅), 6.51 (d, *J* = 16 Hz, 1H, PhCH=CH), 6.25-6.18 (dt, *J* = 16, 6 Hz, 1H, PhCH=CH), 3.77 (dt, *J* = 10, 6 Hz, 2H, CH₂OH), 2.50 (dq, *J* = 6, 1 Hz, 2H, CH₂CH₂OH), 1.55 (m, 1H, CH₂OH).

La protection du (3*E*)-4-phénylbut-3-éno²⁸⁰ (1.48 g, 10.0 mmol) précédemment obtenu en éther benzylique a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du composé **141**. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (4% AcOEt/hexane) pour donner 1.07 g (45%) de l'éther homoallylique **164** comme une huile jaune: R_f 0.64 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.37 (m, 6H, Ar), 7.36-7.28 (m, 3H, Ar), 7.25 (t, *J* = 7 Hz, 1H, *p*-C₆H₅ de Ph ou Bn), 6.51 (d, *J* = 16 Hz, 1H, PhCH=CH), 6.29 (dt, *J* = 16, 7 Hz, 1H, PhCH=CH), 4.60 (s, 2H, CH₂Ph), 3.64 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂OBn), 2.58 (dq, *J* = 7, 1 Hz, 2H, CH₂CH₂OBn); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 138.1 (C), 137.2 (C), 131.3 (CH), 128.1 (2CH), 128.0 (2CH), 127.4 (2CH), 127.2 (CH), 126.7 (CH), 126.6 (CH), 125.7 (2CH), 72.6 (CH₂), 69.5 (CH₂), 33.2 (CH₂); IR (film) 3060,

3026, 2853, 1598, 1495, 1453, 1362, 1205, 1094, 964, 735, 693, 639, 606 cm^{-1} ; HRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{OAg}$ $[\text{M}+\text{Ag}]^+$: 345.0403, trouvé 345.0401.

Éther de benzyl(4E)-5-phénylpent-4-ényle (165)²⁸¹



Du sodium métallique (952 mg, 41.4 mmol) est ajouté lentement à 45 mL d'éthanol à 0 °C et le mélange est agité jusqu'à ce que tout le Na ait réagi (environ 1.5 h). Du diéthylmalonate (12.4 mL, 82.0 mmol) est ajouté et le mélange est agité 15 min, puis du bromure de cinnamyle²⁸² (8.01 g, 41.0 mmol) est ajouté et le mélange résultant est agité pendant 6 h en laissant réchauffer à T.P. Une solution aqueuse de NaCl sat. (50 mL) est ajoutée et le mélange est extrait à l'éther (4 x 50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO_4 , filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (15% Et_2O /pentane), puis le diéthylmalonate résiduel est distillé sous pression réduite (65 °C/5 Torr) pour donner 10.4 g (91%) de (2E)-3-phénylprop-2-énylpropanedioate de diéthyle²⁸⁰ comme une huile jaune: R_f 0.25 (10% AcOEt /hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.28 (m, 4H, *o*- et *m*- C_6H_5), 7.26-7.23 (m, 1H, *p*- C_6H_5), 6.50 (d, $J = 16$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 6.18 (dt, $J = 16, 7$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 4.27-4.19 (m, 4H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.51 (t, $J = 7$ Hz, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$), 2.82 (td, $J = 7, 1$ Hz, 2H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 1.28 (t, $J = 7$ Hz, 6H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

À une solution du (2E)-3-phénylprop-2-énylpropanedioate de diéthyle (10.4 g, 37.5 mmol) précédemment obtenu dans 25 mL d'éthanol à T.P. est ajoutée une solution de KOH (7.35 g, 131 mmol) dans 10 mL d'eau. Le mélange est chauffé à reflux pendant 4 h, puis il est refroidi à T.P. et l'éthanol est évaporé sous pression réduite. De l'eau (50 mL) est ajoutée puis le mélange est acidifié avec une solution aqueuse de HCl 6 M (pH 2-3). Le mélange est extrait à l'éther (2 x 75 mL) et les phases organiques combinées sont séchées

sur MgSO_4 , filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par distillation sous pression réduite pour donner 5.61 g (85%) d'acide (4*E*)-5-phényl-4-penténoïque²⁸⁰ comme un solide blanc: p.é. 149-159 °C/5 Torr, litt. 170-180 °C/15 Torr; p.f. 78-79 °C, litt. 88 °C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.30 (m, 4H, *o*- et *m*- C_6H_5), 7.26-7.21 (m, 1H, *p*- C_6H_5), 6.47 (d, $J = 16$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 6.24 (dtd, $J = 16, 3, 1$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 2.57 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$).

À une suspension de LiAlH_4 (1.68 g, 44.4 mmol) dans 60 mL de THF anh. à 0 °C est ajoutée lentement une solution d'acide (4*E*)-5-phényl-4-penténoïque (5.58 g, 31.7 mmol) précédemment obtenu dans 30 mL de THF anh. Le mélange est agité 30 min à cette température, puis il est chauffé à reflux pendant 2 h. Il est ensuite refroidi à 0 °C et un mélange d'éther (150 mL) et d'une solution aqueuse saturée de sel de Rochelle (100 mL) est ajouté. Le mélange est agité pendant 18 h en laissant réchauffer à T.P. Les phases sont ensuite séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther (50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par distillation sous pression réduite pour donner 4.72 g (92%) de (4*E*)-5-phénylpent-4-éno²⁸⁰ comme une huile incolore: p.é. 110-112 °C/1 Torr, litt. 132-135 °C/4 Torr; R_f 0.20 (30% AcOEt /hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.26 (m, 4H, *o*- et *m*- C_6H_5), 7.23-7.19 (m, 1H, *p*- C_6H_5), 6.43 (d, $J = 16$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 6.24 (dt, $J = 16, 7$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 3.72 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2OH), 2.32 (dt, $J = 7, 1$ Hz, 2H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 1.80-1.73 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1.32 (s large, 1H, CH_2OH).

La protection du (4*E*)-5-phénylpent-4-éno²⁸⁰ (1.62 g, 10.0 mmol) précédemment obtenu en éther benzylique a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du composé 141. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (4% AcOEt /hexane) pour donner 1.76 g (70%) de l'éther bishomoallylique 165 comme une huile incolore: R_f 0.63 (30% AcOEt /hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.26 (m, 8H, Ar), 7.22-7.18 (m, 1H, *p*- C_6H_5 de Ph ou Bn), 6.40 (d, $J = 16$ Hz, 1H, PhCH), 6.22 (dt, J

= 16, 7 Hz, 1H, PhCH=CH), 4.53 (s, 2H, CH₂Ph), 3.54 (t, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂OBn), 2.33 (qd, *J* = 7, 1 Hz, 2H, CH=CHCH₂), 1.85-1.78 (m, 2H, CH₂CH₂OBn); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 138.3 (C), 137.4 (C), 129.9 (2CH), 128.1 (2CH), 128.0 (2CH), 127.3 (2CH), 127.2 (CH), 126.5 (CH), 125.6 (2CH), 72.6 (CH₂), 69.3 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.1 (CH₂).

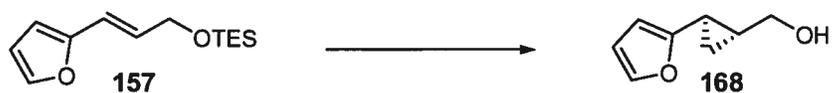
(1*R*,2*R*)-1-{2-[(Benzyloxy)méthyl]cyclopropyl}-4-méthoxybenzène (166)¹²⁸ (Tableau 23, entrée 1)



La cyclopropanation de l'éther allylique **155** (64 mg, 0.25 mmol) a été effectuée selon le protocole utilisé pour la formation du composé cyclopropane **151**. La conversion a été déterminée par RMN ¹H du mélange brut par intégration des signaux à 6.61 ppm (**155**) et 4.95 ppm (standard). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et₂O/hexane) pour donner 57.0 mg (85%) du composé cyclopropane **166** comme une huile incolore: [α]_D -78.1 (*c* 1.0, CHCl₃); R_f 0.52 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.30 (m, 5H, C₆H₅), 7.04 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 2H, *o*-C₆H₄), 6.84 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 2H, *m*-C₆H₄), 4.60 (m, 2H, CH₂Ph), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.56 (dd, *J* = 10, 7 Hz, 1H, (CH_aH_b)OBn), 3.45 (dd, *J* = 10, 7 Hz, 1H, (CH_aH_b)OBn), 1.80 (dt, *J* = 9, 5 Hz, 1H, ArCH_{cyclopro.}), 1.43-1.41 (m, 1H, CH_{cyclopro.}CH₂OBn), 0.97-0.88 (m, 2H, (CH₂)_{cyclopro.}); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 157.3 (C), 138.1 (C), 134.2 (C), 128.0 (2CH), 127.3 (2CH), 127.2 (CH), 126.6 (2CH), 113.4 (2CH), 73.3 (CH₂), 72.1 (CH₂), 54.9 (CH₃), 21.7 (CH), 20.4 (CH), 13.3 (CH₂). L'excès d'énantiomères (85%) a été mesuré par HPLC (Chiralcel OJ, 2% *i*-PrOH/hexane, 1.0 mL/min, 230 nm) T_r (mineur) 43.1 min, T_r (majeur) 49.6 min.

(1*R*,2*R*)-[2-(1-Naphtyl)cyclopropyl]méthanol (167)¹⁸⁰ (Tableau 23, entrée 2)

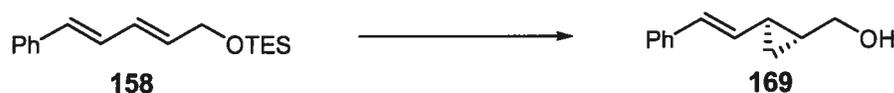
La cyclopropanation de l'éther allylique **156** (75 mg, 0.25 mmol) a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du composé cyclopropane (*R,R*)-**96** (Tableau 23, entrée 6). La conversion a été déterminée par RMN ¹H du mélange brut par intégration des signaux à 6.43 ppm (alcool allylique correspondant) et 5.27 ppm (standard). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (30% Et₂O/hexane) pour donner 46.3 mg (93%) du composé cyclopropane **167** comme une huile jaune: [α]_D -9.1 (*c* 1.02, CHCl₃), litt. +14 (*c* 2.4, CHCl₃) pour (*S,S*)-**167** de 83% *ee*; R_f 0.17 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 7.88 (m, 1H, Ar), 7.75 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 7.41 (t, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 7.30 (d, *J* = 7 Hz, 1H, Ar), 3.85 (qd, *J* = 11, 7 Hz, 2H, CH₂OH), 2.33 (dt, *J* = 9, 5 Hz, 1H, ArCH_{cyclopro.}), 1.54 (m, 1H, CH₂OH), 1.52 (m, 1H, CH_{cyclopro.}CH₂OH), 1.14-1.04 (m, 2H, (CH₂)_{cyclopro.}). L'excès d'énantiomères (58%) a été mesuré par HPLC (Chiralcel OD, 10% *i*-PrOH/hexane, 1.0 mL/min, 230 nm) T_r (majeur) 17.2 min, T_r (mineur) 25.1 min.

(1*R*,2*R*)-[2-(2-Furyl)cyclopropyl]méthanol (168)¹⁸⁰ (Tableau 23, entrée 3)

La cyclopropanation de l'éther allylique **157** (60 mg, 0.25 mmol) a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du composé cyclopropane (*R,R*)-**96** (Tableau 23, entrée 6). La conversion a été déterminée par RMN ¹H du mélange brut par intégration des signaux à 6.47 ppm (alcool allylique correspondant) et 5.27 ppm (standard). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (30% Et₂O/hexane) pour donner 21.0 mg (61%) du composé cyclopropane **168** comme une huile jaune: [α]_D -52.2 (*c* 0.75, CHCl₃),

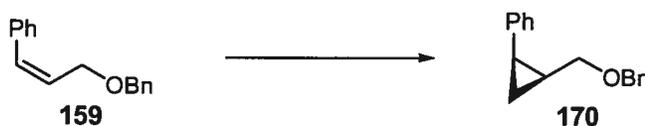
litt. +73.5 (c 2.4, CHCl₃) pour (*S,S*)-**168** de 88% *ee*; R_f 0.18 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (dd, *J* = 2, 1 Hz, 1H, OCH=CH), 6.29 (dd, *J* = 3, 2 Hz, 1H, OCH=CH), 5.99 (d, *J* = 3 Hz, 1H, OC=CH), 3.63 (dd, *J* = 8, 3 Hz, 1H, (CH_aH_b)OH), 3.60 (dd, *J* = 8, 3 Hz, 1H, (CH_aH_b)OH), 1.86 (dt, *J* = 9, 5 Hz, 1H, ArCH_{cyclopro.}), 1.59-1.51 (m, 1H, CH_{cyclopro.}CH₂OH), 1.06 (dt, *J* = 9, 5 Hz, 1H, (CH_aH_b)_{cyclopro.}), 0.90-0.85 (m, 1H, (CH_aH_b)_{cyclopro.}). L'excès d'énantiomères (62%) a été mesuré par HPLC (Chiralcel OJ, 2% *i*-PrOH/hexane, 1.0 mL/min, 230 nm) T_r (majeur) 26.5 min, T_r (mineur) 30.9 min.

(1*R*,2*S*)-[2-(2-Phényléthényl)cyclopropyl]méthanol (169)¹⁸⁰ (Tableau 23, entrée 4)



La cyclopropanation de l'éther allylique **158** (69 mg, 0.25 mmol) a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du composé cyclopropane (*R,R*)-**96** (Tableau 23, entrée 6). La conversion a été déterminée par RMN ¹H du mélange brut par intégration des signaux à 5.99 ppm (double liaison allylique de l'alcool correspondant) et 5.27 ppm (standard). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (30% Et₂O/hexane) pour donner 25.8 mg (60%) du composé cyclopropane **169** comme une huile jaune: [α]_D -93.3 (c 0.68, CHCl₃), litt. +94 (c 0.90, CHCl₃) pour (*S,R*)-**169** de 84% *ee*; R_f 0.15 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (m, 4H, *o*- et *m*-C₆H₅), 7.20 (m, 1H, *p*-C₆H₅), 6.48 (d, *J* = 16 Hz, 1H, PhCH=CH), 5.80 (dd, *J* = 16, 9 Hz, 1H, PhCH=CH), 3.59 (d, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂OH), 1.59-1.53 (m, 1H, CH_{cyclopro.}), 1.41 (s, 1H, CH₂OH), 1.34-1.28 (m, 1H, CH_{cyclopro.}), 0.81 (t, *J* = 7 Hz, 2H, (CH₂)_{cyclopro.}). L'excès d'énantiomères (57%) a été mesuré par HPLC du composé hydrogéné correspondant (Pd/C 10% (0.1 équiv.), MeOH, 1 atm H₂, T.P., 3 h) (Chiralcel OD, 2% *i*-PrOH/hexane, 1.0 mL/min, 211 nm) T_r (mineur) 24.6 min, T_r (majeur) 31.2 min.

{(1*R*,2*S*)-2-[(Benzyloxy)méthyl]cyclopropyl}benzène (170)¹²⁸ (Tableau 23, entrée 5)



La cyclopropanation de l'éther allylique **159** (56 mg, 0.25 mmol) a été effectuée selon le protocole utilisé pour la formation du composé cyclopropane **151**. La conversion a été déterminée par RMN ¹H du mélange brut par intégration des signaux à 6.72 ppm (**159**) et 4.95 ppm (standard). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et₂O/hexane) pour donner 53.6 mg (90%) du composé cyclopropane **170** comme une huile jaune: [α]_D +5.4 (c 1.0, CHCl₃); R_f 0.61 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.22 (m, 8H, Ar), 7.19-7.17 (m, 2H, Ar), 4.35 (d, *J* = 12 Hz, 1H, (CH_aH_b)Ph), 4.28 (d, *J* = 12 Hz, 1H, (CH_aH_b)Ph), 3.28 (dd, *J* = 10, 7 Hz, 1H, (CH_aH_b)OBn), 3.15 (dd, *J* = 10, 8 Hz, 1H, (CH_aH_b)OBn), 2.31 (td, *J* = 8, 6 Hz, 1H, PhCH_{cyclopro.}), 1.55-1.51 (m, 1H, CH_{cyclopro.}CH₂OBn), 1.10 (td, *J* = 8, 5 Hz, 1H, (CH_aH_b)_{cyclopro.}), 0.86 (q, *J* = 6 Hz, 1H, (CH_aH_b)_{cyclopro.}). L'excès d'énantiomères (34%) a été mesuré par HPLC (Chiralcel OJ, 2% *i*-PrOH/hexane, 1.0 mL/min, 211 nm) T_r (mineur) 13.0 min, T_r (majeur) 16.4 min.

Éther de benzyl[(1*S*,2*S*)-2-(2-phényléthyl)cyclopropyl]méthyle (171) (Tableau 23, entrée 6)



La cyclopropanation de l'éther allylique **160** (63 mg, 0.25 mmol) a été effectuée selon le protocole utilisé pour la formation du composé cyclopropane **151**. La conversion a été déterminée par RMN ¹H du mélange brut par intégration des signaux à 5.85-5.78 ppm (**160**) et 4.95 ppm (standard). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et₂O/hexane) pour donner 58.3 mg (88%) du composé cyclopropane **171** comme

une huile jaune: $[\alpha]_D +1.52$ (c 1.04, CHCl_3); R_f 0.63 (30% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.28 (m, 7H, Ar), 7.23-7.20 (m, 3H, Ar), 4.56 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.37 (dd, $J = 10, 7$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)\text{OBn}$), 3.30 (dd, $J = 10, 7$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)\text{OBn}$), 2.75 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 1.65-1.57 (m, 2H, PhCH_2CH_2), 0.93-0.89 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$), 0.68-0.65 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$), 0.45-0.37 (m, 1H, $(\text{CH}_2)_{\text{cyclopro.}}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 142.0 (C), 138.3 (C), 128.1 (2CH), 128.0 (2CH), 127.9 (2CH), 127.3 (2CH), 127.1 (CH), 125.3 (CH), 73.9 (CH_2), 72.1 (CH_2), 35.5 (CH_2), 35.3 (CH_2), 18.0 (CH), 16.6 (CH), 10.0 (CH_2); IR (film) 3062, 3026, 2920, 2852, 1495, 1453, 1362, 1093, 1073, 905, 734, 695, 607, 573 cm^{-1} ; HRMS (ES) calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 289.1563, trouvé 289.1564. L'excès d'énantiomères (29%) a été mesuré par HPLC (Chiralcel OJ, 2% *i*-PrOH/hexane, 1.0 mL/min, 211 nm) T_r (majeur) 14.1 min, T_r (mineur) 18.4 min.

Éther de benzyl[(1*S*,2*R*)-2-(2-phényléthyl)cyclopropyl]méthyle (172) (Tableau 23, entrée 7)



La cyclopropanation de l'éther allylique **161** (63 mg, 0.25 mmol) a été effectuée selon le protocole utilisé pour la formation du composé cyclopropane **151**. La conversion a été déterminée par RMN ^1H du mélange brut par intégration des signaux à 5.71-5.64 ppm (**161**) et 4.95 ppm (standard). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et_2O /hexane) pour donner 59.7 mg (90%) du composé cyclopropane **172** comme une huile jaune: $[\alpha]_D -2.2$ (c 1.7, CHCl_3); R_f 0.61 (30% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.29 (m, 7H, Ar), 7.23-7.20 (m, 3H, Ar), 4.58 (d, $J = 12$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)\text{Ph}$), 4.53 (d, $J = 12$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)\text{Ph}$), 3.59 (dd, $J = 10, 6$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)\text{OBn}$), 3.37 (dd, $J = 10, 8$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)\text{OBn}$), 2.80-2.75 (m, 2H, PhCH_2CH_2), 1.79-1.74 (m, 1H, $\text{PhCH}_2(\text{CH}_a\text{H}_b)$), 1.61-1.54 (m, 1H, $\text{PhCH}_2(\text{CH}_a\text{H}_b)$), 1.23-1.17 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$), 0.97-0.92 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$), 0.77 (td, $J = 8, 5$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)_{\text{cyclopro.}}$), 0.02

(q, $J = 5$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)_{\text{cyclopro.}}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 142.2 (C), 138.2 (C), 128.1 (2CH), 128.0 (2CH), 127.9 (2CH), 127.5 (2CH), 127.2 (CH), 125.3 (CH), 72.4 (CH_2), 70.1 (CH_2), 35.9 (CH_2), 30.4 (CH_2), 15.4 (CH), 15.1 (CH), 9.2 (CH_2); IR (film) 3062, 3026, 2925, 2854, 1603, 1495, 1453, 1373, 1074, 1028, 905, 734, 696, 608 cm^{-1} ; HRMS (ES) calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 289.1563, trouvé 289.1558. L'excès d'énantiomères (44%) a été mesuré par HPLC (Chiralcel OD, 1% *i*-PrOH/hexane, 0.5 mL/min, 211 nm) T_r (mineur) 22.3 min, T_r (majeur) 26.2 min.

{{(1*R*,2*S*)- 2-[(Benzyloxy)méthyl]cyclopropyl}méthanol (173)²⁸³ (Tableau 23, entrée 8)



La cyclopropanation de l'éther allylique **162** (73 mg, 0.25 mmol) a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du composé cyclopropane (*R,R*)-**96** (Tableau 23, entrée 6). La conversion a été déterminée par RMN ^1H du mélange brut par intégration des signaux à 5.87-5.72 ppm ((*2E*)-4-benzyloxybut-2-énol) et 5.27 ppm (standard). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (30% Et_2O /hexane) pour donner 41.8 mg (87%) du composé cyclopropane **173** comme une huile incolore: $[\alpha]_D -35.4$ (c 1.02, CHCl_3), litt. -4.0 (c 1.05, CHCl_3) pour (*R,S*)-**173** de 13% *ee*; R_f 0.14 (30% AcOEt /hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.32 (m, 5H, C_6H_5), 4.61 (d, $J = 12$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)\text{Ph}$), 4.54 (d, $J = 12$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)\text{Ph}$), 3.97 (dd, $J = 10, 5$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)\text{OBn}$), 3.94 (dd, $J = 8, 5$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)\text{OBn}$), 3.22 (d, $J = 10$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)\text{OH}$), 3.19 (d, $J = 10$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)\text{OH}$), 1.41-1.33 (m, 2H, $\text{BnOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CH}_2\text{OH}$), 0.83 (td, $J = 8, 5$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)_{\text{cyclopro.}}$), 0.02 (q, $J = 5$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)_{\text{cyclopro.}}$). L'excès d'énantiomères (79%) a été mesuré par HPLC (Chiralcel OJ, 1% *i*-PrOH/hexane, 1.0 mL/min, 211 nm) T_r (mineur) 30.9 min, T_r (majeur) 33.8 min.

(1*R*,2*R*)-2-Cyclohexylcyclopropylméthanol (174)¹⁸⁰ (Tableau 23, entrée 9)

La cyclopropanation de l'éther allylique **163** (64 mg, 0.25 mmol) a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du composé cyclopropane (*R,R*)-**96** (Tableau 23, entrée 6). La conversion a été déterminée par RMN ¹H du mélange brut par intégration des signaux à 5.69-5.57 ppm (alcool allylique correspondant) et 5.27 ppm (standard). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (10% Et₂O/hexane) pour donner 33.3 mg (86%) du cyclopropylméthanol **174** comme une huile incolore: [α]_D -15.3 (*c* 1.08, CHCl₃), litt. +26.0 (*c* 2.2, CHCl₃) pour (*S,S*)-**173** de 66% *ee*; R_f 0.29 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.47 (dd, *J* = 11, 7 Hz, 1H, (CH_aH_b)OH), 3.41 (d, *J* = 11, 7 Hz, 1H, (CH_aH_b)OH), 1.79-1.72 (m, 4H, *c*-Hex), 1.65 (m, 1H, *c*-Hex), 1.36 (s large, 1H, CH₂OH), 1.21-1.15 (m, 3H, *c*-Hex), 1.09-1.03 (m, 2H, *c*-Hex), 0.91-0.87 (m, 1H, CH_{cyclopro.}CH₂OH), 0.60-0.57 (m, 1H, *c*-HexCH_{cyclopro.}), 0.46-0.42 (m, 1H, *c*-Hex), 0.40-0.34 (m, 2H, (CH₂)_{cyclopro.}). L'excès d'énantiomères (51%) a été mesuré par GC des trifluoroacétates correspondants (TFAA, CH₂Cl₂, T.P., 30 min) (Beta Dex, 25m, isotherme 110°C) T_r (majeur) 29.7 min, T_r (mineur) 30.7 min.

{(1*R*,2*S*)-2-[2-(Benzyloxy)éthyl]cyclopropyl}benzène (175) (Tableau 23, entrée 10)

La cyclopropanation de l'éther allylique **164** (60 mg, 0.25 mmol) a été effectuée selon le protocole utilisé pour la formation du composé cyclopropane **151**. La conversion a été déterminée par RMN ¹H du mélange brut par intégration des signaux à 6.51 ppm (**164**) et 4.95 ppm (standard). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et₂O/hexane) pour donner 53.9 mg (85%) du composé cyclopropane **175** comme une

huile jaune: $[\alpha]_D -44.0$ (c 1.0, CHCl_3); R_f 0.63 (30% AcOEt /hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.25 (m, 7H, Ar), 7.16 (t, $J = 7$ Hz, 1H, $p\text{-C}_6\text{H}_5$ de Ph ou Bn), 7.06 (d, $J = 7$ Hz, 2H, Ar), 4.55 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.62 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2OBn), 1.73 (q, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$), 1.70-1.67 (m, 1H, $\text{PhCH}_{\text{cyclopro.}}$), 1.20-1.15 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$), 0.93 (td, $J = 9, 5$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)_{\text{cyclopro.}}$), 0.83 (dt, $J = 9, 5$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)_{\text{cyclopro.}}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 143.3 (C), 138.2 (CH), 128.0 (2CH), 127.9 (2CH), 127.2 (2CH), 127.1 (CH), 125.3 (2CH), 124.9 (CH), 72.6 (CH_2), 69.8 (CH_2), 34.2 (CH_2), 22.6 (CH), 20.2 (CH), 15.6 (CH_2); IR (film) 3063, 3027, 2925, 2854, 1604, 1496, 1454, 1362, 1211, 1102, 1028, 735, 696, 630 cm^{-1} ; HRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{OAg}$ $[\text{M}+\text{Ag}]^+$: 359.0560, trouvé 359.0554. L'excès d'énantiomères (93%) a été mesuré par HPLC (Chiralcel OJ, 2% $i\text{-PrOH}$ /hexane, 1.0 mL/min, 211 nm) T_r (majeur) 17.1 min, T_r (mineur) 23.7 min.

Éther de benzyl-3-[(1*R*,2*R*)-2-phénylcyclopropyl]propyle (176) (Tableau 23, entrée 11)



La cyclopropanation de l'éther allylique **165** (63 mg, 0.25 mmol) a été effectuée selon le protocole utilisé pour la formation du composé cyclopropane **151**. La conversion a été déterminée par RMN ^1H du mélange brut par intégration des signaux à 6.40 ppm (**165**) et 4.95 ppm (standard). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et_2O /pentane) pour donner un mélange de **165** et du cyclopropane **176** qui ont été séparés par dihydroxylation (OsO_4 (2.5 mol%), NMO (1.2 équiv.), acétone/eau 4/1, 0 °C à T.P., 24 h). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (10% Et_2O /pentane) pour donner 16.7 mg (25%) du composé cyclopropane **176** comme une huile incolore: $[\alpha]_D -25.5$ (c 0.71, CHCl_3); R_f 0.62 (30% AcOEt /hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.26 (m, 7H, Ar), 7.19-7.15 (m, 1H, Ar), 7.08 (m, 1H, Ar), 4.55 (s, 2H, CH_2Ph), 3.56 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2OBn), 1.82 (qn, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$), 1.66 (dt, $J = 9, 5$ Hz, 1H, $\text{PhCH}_{\text{cyclopro.}}$), 1.56-1.50 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.06 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.93 (td, $J = 8, 5$ Hz, 1H, $(\text{CH}_a\text{H}_b)_{\text{cyclopro.}}$), 0.81 (dt, $J = 9, 5$ Hz, 1H,

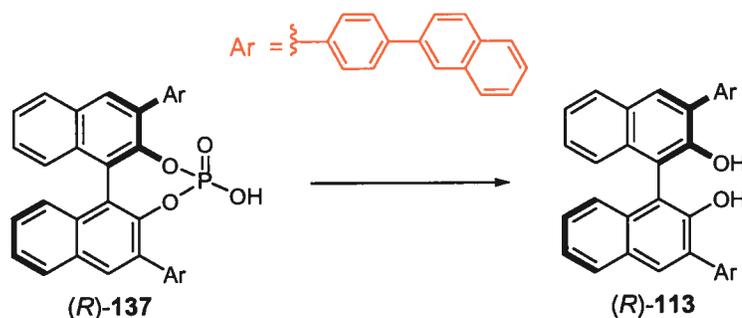
(CH₂H_b)_{cyclopro.}); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 143.5 (C), 138.3 (C), 128.0 (2CH), 127.9 (2CH), 127.3 (2CH), 127.2 (CH), 125.2 (2CH), 124.8 (CH), 72.6 (CH₂), 69.6 (CH₂), 30.6 (CH₂), 29.2 (CH₂), 23.1 (CH), 22.9 (CH), 15.8 (CH₂); IR (film) 3063, 3027, 2925, 2852, 1604, 1496, 1453, 1364, 1205, 1102, 1028, 965, 734, 696, 630 cm⁻¹; HRMS (ES) calculé pour C₁₉H₂₃O [M+H]⁺: 267.1743, trouvé 267.1740. L'excès d'énantiomères (50%) a été mesuré par HPLC (Chiralcel OD, 1% *i*-PrOH/hexane, 1.0 mL/min, 230 nm) T_r (mineur) 7.0 min, T_r (majeur) 11.9 min.

Benzobicyclo[3.1.0]hex-2-ène (179)



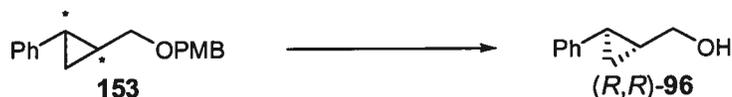
La cyclopropanation de l'indène **178** (29 mg, 0.25 mmol) a été effectuée selon le protocole utilisé pour la formation du composé cyclopropane **151** en utilisant du 2-méthylnaphtalène (35.5 mg, 0.25 mmol) comme standard interne et en utilisant de l'AcOEt plutôt que de l'éther pour le parachèvement. La solution obtenue après le séchage et la filtration a été directement utilisée pour l'analyse GC afin de déterminer la conversion et l'excès d'énantiomères (Cyclodex G-TA, 25 m, 30 à 115 °C, 3 °C/min) T_r (indène) 15.5 min, T_r (majeur) 19.8 min, T_r (mineur) 20.1 min, T_r (standard) 26.0 min.

(*R*)-3,3'-Bis(4-naphtalèn-2-yl-phényl)[1,1']-binaphtalène-2,2'-diol (113)²⁴⁶ (équation 96)



Après la cyclopropanation telle que décrite pour les composés (*R,R*)-**96** ou **151** en utilisant (*R*)-**137** (226 mg, 0.30 mmol), un mélange de dérivés de l'acide phosphorique sont récupérés par élution de la colonne chromatographique utilisée pour purifier les composés cyclopropanes avec un mélange 5% MeOH/CH₂Cl₂. Après concentration sous pression réduite, le résidu brun obtenu (205 mg, 0.27 mmol) est dissous dans 6 mL de THF anh. à 0 °C. Du LiAlH₄ (102 mg, 2.7 mmol) est ajouté et la suspension est chauffée à reflux pendant 20 h. Le mélange est refroidi à 0 °C et de l'eau (5 mL) est lentement ajoutée, suivie par une solution aqueuse de HCl 50% (20 mL). Le mélange est extrait avec AcOEt (2 x 15 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (25% CH₂Cl₂/hexane) pour donner 151 mg (81%, 73% pour les deux étapes) du BINOL substitué (*R*)-**111** comme un solide blanc: [α]_D -63.0 (*c* 1.0, CHCl₃), litt. -70.3 (*c* 1.0, CHCl₃).

(1*R*,2*R*)-2-Phénylcyclopropylméthanol (96)¹⁴⁸ (équation 97)



La déprotection de l'éther de PMB **153** a été effectuée selon le protocole rapporté par Yadav:²⁸⁴ à une solution du composé **153** (52 mg, 0.19 mmol) dans 2 mL de MeOH est

ajouté du CBr_4 (63 mg, 0.19 mmol). La solution est chauffée à reflux pendant 20 h, puis elle est refroidie à T.P. et de l'eau (10 mL) est ajoutée. Le mélange est extrait à l'éther (2 x 15 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient 5 à 30% Et_2O /hexane) pour donner 21.3 mg (74%) du cyclopropylméthanol (*R,R*)-**96** comme une huile jaune: $[\alpha]_{\text{D}} -73.3$ (c 1.05, CHCl_3), litt.¹⁸⁰ $[\alpha]_{\text{D}} -66.4$ (c 2.0, CHCl_3) pour (*R,R*)-**96** de 92% *ee*.

[(1*R*,2*R*)-2-méthoxyméthyl]cyclopropyl]benzène (151**) (Schéma 41)**



La protection du cyclopropylméthanol (*R,R*)-**96** (60 mg, 0.4 mmol) en éther méthylique a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du composé **143**. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et_2O /pentane) pour donner 39.1 mg (60%) du composé cyclopropane **151** obtenu comme une huile incolore: $[\alpha]_{\text{D}} -71.1$ (c 1.11, CHCl_3).

{(1*R*,2*R*)-2-[(benzyloxy)méthyl]cyclopropyl}benzène (142**) (Schéma 41)**



La protection du cyclopropylméthanol (*R,R*)-**96** (45 mg, 0.3 mmol) en éther benzylique a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du composé **141**. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (2% Et_2O /hexane) pour donner 14.4 mg (20%) du composé cyclopropane **142** obtenu comme une huile incolore: $[\alpha]_{\text{D}} -70.8$ (c 1.2, CHCl_3).

{{(1*R*,2*S*)-2-[(Benzyloxy)méthyl]cyclopropyl}benzène (170)¹²⁸ (Tableau 24, entrée 1)



La cyclopropanation énantiosélective de l'alcool allylique **181** (voir la synthèse du composé **159**) a été effectuée selon le protocole rapporté par Charette.³⁹ à une solution de Et₂Zn (310 µL, 3.0 mmol) et de DME (300 µL, 2.9 mmol) dans 6 mL de CH₂Cl₂ anh. à -10 °C est ajouté goutte à goutte du CH₂I₂ (480 µL, 6.0 mmol). Le mélange est agité 15 min et une solution du dioxaborolane (*R,R*)-**17** (324 mg, 1.2 mmol) et de l'alcool allylique **181** (134 mg, 1.0 mmol) dans 1.0 mL de CH₂Cl₂ anh. est ajoutée. Le mélange est agité à T.P. pendant 15 h, puis une solution aqueuse de NH₄Cl sat. (10 mL) est ajoutée et le mélange est extrait avec de l'AcOEt (25 mL). La phase organique est lavée avec des solutions aqueuses de NH₄Cl sat., de NaOH/H₂O₂ 2.5 M, de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le (1*S*,2*R*)-2-phénylcyclopropylméthanol¹⁸⁰ brut (153 mg, >95%) est suffisamment pur pour être utilisé tel quel dans la prochaine étape.

La protection du (1*S*,2*R*)-2-phénylcyclopropylméthanol (120 mg, 0.8 mmol) précédemment obtenu en éther benzylique a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du composé **141**. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (2% AcOEt/hexane) pour donner 155 mg (81%) du composé cyclopropane **170** comme une huile jaune: [α]_D +11.6 (*c* 1.08, CHCl₃).

Éther de benzyl[(1*S*,2*S*)-2-(2-phényléthyl)cyclopropyl]méthyle (171) (Tableau 24, entrée 2)

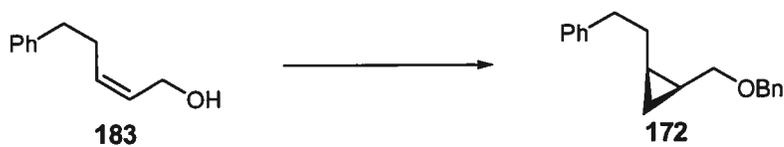


La cyclopropanation de l'alcool allylique **182** (voir la synthèse du composé **160**) (162 mg, 1.0 mmol) a été effectuée selon le protocole employé pour la cyclopropanation de

l'alcool allylique **181** (voir la synthèse du composé **170**, Tableau 25, entrée 1). Le (1*S*,2*S*)-2-(2-phényléthyl)-cyclopropylméthanol¹⁸⁰ brut (183 mg, >95%) était suffisamment pur pour être utilisé tel quel dans la prochaine étape.

La protection du (1*S*,2*S*)-2-(2-phényléthyl)cyclopropylméthanol (157 mg, 0.9 mmol) précédemment obtenu en éther benzylique a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du composé **141**. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (2% AcOEt/hexane) pour donner 184 mg (77%) du composé cyclopropane **171** comme une huile jaune: $[\alpha]_D +34.7$ (*c* 1.0, CHCl₃).

Éther de benzyl[(1*S*,2*R*)-2-(2-phényléthyl)cyclopropyl]méthyle (172) (Tableau 24, entrée 3)



La cyclopropanation de l'alcool allylique **183** (voir la synthèse du composé **161**) (162 mg, 1.0 mmol) a été effectuée selon le protocole employé pour la cyclopropanation de l'alcool allylique **181** (voir la synthèse du composé **170**, Tableau 25, entrée 1). Le (1*R*,2*S*)-2-(2-phényléthyl)-cyclopropylméthanol^{177h} brut (184 mg, >95%) était suffisamment pur pour être utilisé tel quel dans la prochaine étape.

La protection du (1*R*,2*S*)-2-(2-phényléthyl)cyclopropylméthanol (176 mg, 1.0 mmol) précédemment obtenu en éther benzylique a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du composé **141**. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (2% AcOEt/hexane) pour donner 144 mg (54%) du composé cyclopropane **172** comme une huile jaune: $[\alpha]_D -11.0$ (*c* 1.0, CHCl₃).

{{(1*S*,2*R*)-2-[2-(Benzyloxy)éthyl]cyclopropyl}benzène (175) (Tableau 24, entrée 4)

La cyclopropanation de l'alcool allylique **184** (voir la synthèse du composé **164**) (148 mg, 1.0 mmol) a été effectuée selon le protocole employé pour la cyclopropanation de l'alcool allylique **181** (voir la synthèse du composé **170**, Tableau 25, entrée 1) en utilisant du DME (200 μ L, 1.9 mmol), du Et_2Zn (205 μ L, 2.0 mmol), du CH_2I_2 (320 μ L, 4.0 mmol) et du dioxaborolane (*R,R*)-**17** (324 mg, 1.2 mmol). Le mélange brut contenant de l'alcool allylique de départ **184** et du cyclopropylméthanol correspondant a ensuite été soumis à des conditions de dihydroxylation (OsO_4 (2.5 mol%), NMO (1.2 équiv.), acétone/eau 4/1, 0 °C à T.P., 24 h). Le (1*R*,2*S*)-2-(2-phénylcyclopropyl)éthan-1-ol¹⁴⁸ brut (117 mg, 72%) a été utilisé tel quel dans la prochaine étape.

La protection du (1*R*,2*S*)-2-(2-phénylcyclopropyl)éthan-1-ol (104 mg, 0.64 mmol) précédemment obtenu en éther benzylique a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du composé **141**. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (2% Et_2O /pentane) pour donner 141 mg (88%) du composé cyclopropane **175** comme une huile jaune: $[\alpha]_{\text{D}} +40.0$ (*c* 1.06, CHCl_3).

Éther de benzyl-3-[(1*S*,2*S*)-2-phénylcyclopropyl]propyle (176) (Tableau 24, entrée 5)

La cyclopropanation de l'alcool allylique **185** (voir la synthèse du composé **165**) (162 mg, 1.0 mmol) a été effectuée selon le protocole employé pour la cyclopropanation de l'alcool allylique **181** (voir la synthèse du composé **170**, Tableau 25, entrée 1). Le mélange brut contenant de l'alcool allylique de départ **185** et du cyclopropylméthanol correspondant a ensuite été soumis à des conditions de dihydroxylation (OsO_4 (2.5 mol%), NMO (1.2

équiv.), acétone/eau 4/1, 0 °C à T.P., 24 h). Le (1*R*,2*S*)-2-(2-phénylcyclopropyl)propan-1-ol¹⁴⁸ brut (93 mg, 53%) était suffisamment pur pour être utilisé tel quel dans la prochaine étape.

La protection du (1*R*,2*S*)-2-(2-phénylcyclopropyl)propan-1-ol (93 mg, 0.53 mmol) précédemment obtenu en éther benzylique a été effectuée selon le protocole utilisé pour la synthèse du composé 141. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (2% AcOEt/hexane) pour donner 104 mg (74%) du composé cyclopropane 176 comme une huile incolore: $[\alpha]_D +53.8$ (*c* 1.06, CHCl₃).

(1*R*,2*R*)-2-Phénylcyclopropylméthanol (96)¹⁴⁸ (Tableau 25, entrée 2)



À une solution de l'acide phosphorique chiral (*R*)-137 (226 mg, 0.30 mmol) dans 2 mL de DCE anh. à -20 °C est ajouté goutte à goutte du Et₂Zn (31 µL, 0.30 mmol). La solution est agitée 30 min, puis du CH₂I₂ (24 µL, 0.30 mmol) est ajouté goutte à goutte et la solution résultante est agitée 60 min. Une solution de l'éther allylique 147 (62 mg, 0.25 mmol) dans 0.5 mL de DCE anh. est ajoutée et la solution est agitée à -20 °C pendant 48 h (la réaction est toutefois complète après 7.5 h, voir la section 5.6.3. du chapitre 5). Une solution aqueuse de H₃PO₄ 1.0 M (2 mL) et du CH₂Cl₂ (20 mL) sont ajoutés de même que du 2-(benzyloxy)naphthalène²³⁹ (29.3 mg, 0.125 mmol) comme standard interne, les phases sont séparées et la phase organique est concentrée sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 5 mL de THF, puis une solution aqueuse de H₃PO₄ 1.0 M (10 mL) et du NH₄F (37 mg, 1.0 mmol) sont ajoutés. Le mélange est agité à 40 °C pendant 1.5 h, puis il est extrait avec du CH₂Cl₂ (20 mL) et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. La conversion est déterminée par RMN ¹H du mélange brut par intégration des signaux à 6.60 ppm (95) et 5.27 ppm (standard). Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (30%

Et₂O/hexane) pour donner 31.1 mg (84%) du composé (*R,R*)-**96** comme une huile jaune: $[\alpha]_D -71.1$ (*c* 1.0, CHCl₃), litt.¹⁸⁰ $[\alpha]_D -66.4$ (*c* 2.0, CHCl₃) pour un cyclopropylméthanol (*R,R*)-**96** de 92% *ee*. L'excès d'énantiomères (91%) est mesuré par HPLC (Chiralcel OD, 5% *i*-PrOH/hexane, 1.0 mL/min, 230 nm) T_r (mineur) 13.5 min, T_r (majeur) 20.2 min.

Triéthyl[(2-phénylcyclopropyl)méthoxy]silane (**188**)



À une solution de Et₂Zn (26 µL, 0.25 mmol) (avec additif (0.25 mmol) s'il y a lieu) dans 2 mL de DCE anh. à -20 °C est ajouté goutte à goutte du CH₂I₂ (40 µL, 0.50 mmol). Le mélange est agité 20 min, puis une solution de l'éther allylique **147** (62 mg, 0.25 mmol) dans 0.5 mL de DCE anh. est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est agité à cette température pendant 15 h, puis une solution aqueuse de NH₄Cl sat. (5 mL) et du 2-(benzyloxy)naphthalène²³⁹ (29.3 mg, 0.125 mmol) comme standard interne sont ajoutés. Le mélange est extrait à l'éther (20 mL) est la phase organique est lavée avec des solutions aqueuses de NH₄Cl sat., de Na₂SO₃ sat., de NaHCO₃ sat. et de NaCl sat., séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. La conversion est déterminée par RMN ¹H du mélange brut par intégration des signaux à 6.63 ppm (**147**) et 5.27 ppm (standard). Le produit brut peut être purifié par chromatographie sur gel de silice (3% Et₂O/hexane) pour donner 57.8 mg (88%) du composé cyclopropane **188** comme une huile incolore: R_f 0.80 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.26 (m, 2H, *m*-C₆H₅), 7.19-7.15 (m, 1H, *p*-C₆H₅), 7.10-7.08 (m, 2H, *o*-C₆H₅), 3.76 (dd, *J* = 11, 6 Hz, 1H, (CH_aH_b)OTES), 3.60 (dd, *J* = 11, 6 Hz, 1H, (CH_aH_b)OTES), 1.82 (m, 1H, PhCH_{cyclopro.}), 1.41 (m, 1H, CH_{cyclopro.}CH₂OTES), 1.00-0.94 (m, 2H, (CH₂)_{cyclopro.}), 0.99 (t, *J* = 8 Hz, 9H, SiCH₂CH₃), 0.64 (q, *J* = 8 Hz, 6H, SiCH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 142.7 (C), 127.9 (2CH), 125.5 (2CH), 125.0 (CH), 65.5 (CH₂), 24.9 (CH), 20.5 (CH), 13.6 (CH₂), 6.4 (3CH₃), 4.1 (3CH₂); IR (film) 3027, 2954, 2908, 2876, 1606, 1498, 1460, 1413, 1381,

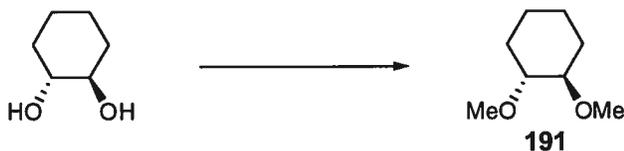
1239, 1096, 1010, 812, 742, 697, 633 cm^{-1} ; HRMS (APCI) calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{OSiAg}$ $[\text{M}+\text{Ag}]^+$: 369.0798, trouvé 369.0810.

1,2-Diméthoxybenzène (190)²⁸⁵



À une solution de catéchol (2.20 g, 20.0 mmol) dans 100 mL d'acétone anh. à T.P. sont ajoutés du K_2CO_3 (9.12 g, 66.0 mmol) et du MeI (6.2 mL, 100 mmol). Le mélange est chauffé à reflux 15 h, puis il est refroidi à T.P. et une quantité supplémentaire de MeI (3.1 mL, 50.0 mmol) est ajoutée. Le mélange est de nouveau chauffé à reflux pendant 18 h, puis il est refroidi à T.P. et concentré sous pression réduite. De l'AcOEt (150 mL) est ajouté et le mélange est filtré en rinçant avec AcOEt (150 mL). Le filtrat est lavé avec de l'eau et une solution aqueuse de NaCl sat., séché sur MgSO_4 , filtré et concentré sous pression réduite. Le 1,2-diméthoxybenzène brut (2.59 g, 94%) est suffisamment pur pour être utilisé tel quel et est obtenu comme une huile jaune: R_f 0.42 (30% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.96-6.91 (m, 4H, C_6H_4), 3.91 (s, 6H, OCH_3).

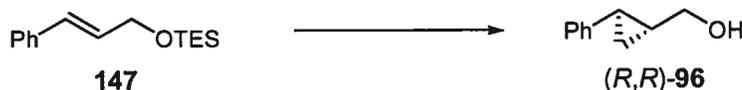
(1*R*,2*R*)-1,2-Diméthoxycyclohexane (191)²⁸⁶



À une solution de (1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diol^{67b} (1.00 g, 8.6 mmol) dans 45 mL de THF anh. et 15 mL de DMF anh. à 0 °C est ajouté du NaH (60% dans l'huile, 1.04 g, 26.0 mmol). La suspension est agitée 1 h, puis du MeI (2.7 mL, 43.0 mmol) est ajouté et le mélange est agité 18 h en laissant réchauffer lentement à T.P. De l'eau (30 mL) est ensuite ajoutée et le mélange est extrait avec AcOEt (2 x 50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (10 x 10 mL) et une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur

MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (3% Et₂O/hexane) pour donner 929 mg (74%) du diéther **191** comme une huile incolore: $[\alpha]_D -5.8$ (*c* 1.06, CHCl₃); R_f 0.83 (30% AcOEt/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.61-3.56 (m, 2H, *c*-Hex), 3.45 (s, 3H, OCH₃), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 3.16 (m, 1H, CHOMe), 3.09 (m, 1H, CHOMe), 2.07-1.96 (m, 2H, *c*-Hex), 1.69-1.62 (m, 4H, *c*-Hex).

(1*R*,2*R*)-2-Phénylcyclopropylméthanol (96)¹⁴⁸ (Tableau 29, entrée 2)



À une solution de l'acide phosphorique chiral (*R*)-**137** (75 mg, 0.10 mmol) dans 4 mL de DCE anh. à -20 °C est ajouté goutte à goutte du Et₂Zn (10 μ L, 0.10 mmol). La solution est agitée 30 min, puis du CH₂I₂ (8 μ L, 0.10 mmol) est ajouté goutte à goutte et la solution résultante est agitée 60 min. Une solution de l'éther allylique **147** (248 mg, 1.00 mmol) dans 1 mL de DCE anh. est ajoutée et la solution est agitée à -20 °C pendant 1 h. Dans un deuxième ballon contenant une solution de Et₂Zn (46 μ L, 0.45 mmol) et de DME (28 μ L, 0.27 mmol) dans 2.5 mL de DCE anh. à -20 °C est ajouté goutte à goutte du CH₂I₂ (72 μ L, 0.90 mmol). Le mélange est agité 25 min, puis il est ajouté au premier mélange. La solution résultante est agitée 2.5 h. Dans un troisième ballon contenant une solution de Et₂Zn (46 μ L, 0.45 mmol) et de DME (28 μ L, 0.27 mmol) dans 2.5 mL de DCE à -20 °C est ajouté goutte à goutte du CH₂I₂ (72 μ L, 0.90 mmol). Le mélange est agité 25 min, puis il est ajouté au premier mélange. Le mélange obtenu est agité pendant 4.5 h. Une solution aqueuse de H₃PO₄ 1.0 M (10 mL) et du CH₂Cl₂ (20 mL) sont ajoutés de même que du 2-(benzyloxy)naphthalène²³⁹ (117 mg, 0.50 mmol) comme standard interne, les phases sont séparées et la phase organique est concentrée sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 10 mL de THF, puis une solution aqueuse de H₃PO₄ 1.0 M (20 mL) et du NH₄F (148 mg, 4.0 mmol) sont ajoutés. Le mélange est agité à 40 °C pendant 1.5 h, puis il est extrait

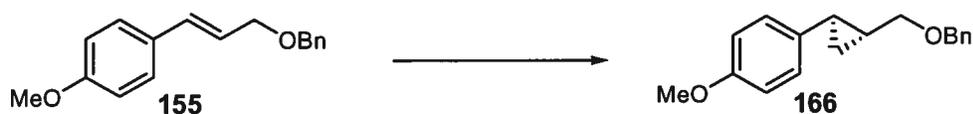
avec du CH_2Cl_2 (40 mL) et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. La conversion est déterminée par RMN ^1H du mélange brut par intégration des signaux à 6.60 ppm (**95**) et 5.27 ppm (standard). Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (30% Et_2O /hexane) pour donner 122.5 mg (83%) du composé (*R,R*)-**96** comme une huile jaune: $[\alpha]_{\text{D}} -78.6$ (*c* 1.52, CHCl_3), litt.¹⁸⁰ $[\alpha]_{\text{D}} -66.4$ (*c* 2.0, CHCl_3) pour un cyclopropylméthanol (*R,R*)-**96** de 92% *ee*. L'excès d'énantiomères (88%) est mesuré par HPLC (Chiralcel OD, 5% *i*-PrOH/hexane, 1.0 mL/min, 230 nm) T_{r} (mineur) 13.5 min, T_{r} (majeur) 20.2 min.

(1*R*,2*R*)-1-{2-[(Benzyloxy)méthyl]cyclopropyl}-4-méthoxybenzène (166)¹²⁸ (équation 103)



À une solution de l'acide phosphorique chiral (*R*)-**137** (226 mg, 0.30 mmol) dans 2 mL de DCE anh. à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ est ajouté goutte à goutte du Et_2Zn (31 μL , 0.30 mmol). La solution est agitée 30 min, puis du CH_2I_2 (24 μL , 0.30 mmol) est ajouté goutte à goutte et la solution résultante est agitée 60 min. Une solution de l'éther allylique **155** (64 mg, 0.25 mmol) dans 0.5 mL de DCE anh. est ajoutée et la solution est agitée à cette température pendant 8 h. Une solution aqueuse de H_3PO_4 1.0 M (2 mL) et du CH_2Cl_2 (20 mL) sont ajoutés de même que du 3-(benzyloxy)phénol²⁸⁷ (25 mg, 0.125 mmol) comme standard interne, puis les phases sont séparées. La phase organique est lavée avec des solutions aqueuses de H_3PO_4 1.0 M et de NaCl sat., séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. La conversion a été déterminée par RMN ^1H du mélange brut par intégration des signaux à 6.61 ppm (**155**) et 4.95 ppm (standard). Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et_2O /hexane) pour donner 61.7 mg (92%) du composé cyclopropane **166** comme une huile incolore: $[\alpha]_{\text{D}} -90.6$ (*c* 1.11, CHCl_3). L'excès d'énantiomères (92%) est mesuré par HPLC (Chiralcel OJ, 2% *i*-PrOH/hexane, 1.0 mL/min, 230 nm) T_{r} (mineur) 43.1 min, T_{r} (majeur) 49.6 min.

(1*R*,2*R*)-1-{2-[(Benzyloxy)méthyl]cyclopropyl}-4-méthoxybenzène (166)¹²⁸ (Tableau 30, entrée 4)



À une solution de l'acide phosphorique chiral (*R*)-137 (75 mg, 0.10 mmol) dans 4 mL de DCE anh. à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ est ajouté goutte à goutte du Et_2Zn (10 μL , 0.10 mmol). La solution est agitée 30 min, puis du CH_2I_2 (8 μL , 0.10 mmol) est ajouté goutte à goutte et la solution résultante est agitée 60 min. Une solution de l'éther allylique **155** (254 mg, 1.00 mmol) dans 1 mL de DCE anh. est ajoutée et la solution est agitée à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 2 h. Dans un deuxième ballon contenant une solution de Et_2Zn (46 μL , 0.45 mmol) et de DME (56 μL , 0.54 mmol) dans 2.5 mL de DCE anh. à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ est ajouté goutte à goutte du CH_2I_2 (72 μL , 0.90 mmol). Le mélange est agité 25 min, puis il est ajouté au premier mélange. La solution résultante est agitée 5 h. Dans un troisième ballon contenant une solution de Et_2Zn (46 μL , 0.45 mmol) et de DME (56 μL , 0.54 mmol) dans 2.5 mL de DCE à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ est ajouté goutte à goutte du CH_2I_2 (72 μL , 0.90 mmol). Le mélange est agité 25 min, puis il est ajouté au premier mélange. Le mélange obtenu est agité pendant 15 h. Une solution aqueuse de H_3PO_4 1.0 M (10 mL) et du CH_2Cl_2 (20 mL) sont ajoutés de même que du 3-(benzyloxy)phénol²⁸⁷ (100 mg, 0.50 mmol) comme standard interne, puis les phases sont séparées. La phase organique est lavée avec des solutions aqueuses de H_3PO_4 1.0 M et de NaCl sat., séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. La conversion a été déterminée par RMN ^1H du mélange brut par intégration des signaux à 6.61 ppm (**155**) et 4.95 ppm (standard). Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% Et_2O /hexane) pour donner un mélange de **155** et du cyclopropane **166** qui sont séparés par dihydroxylation (OsO_4 (2.5 mol%), NMO (1.2 équiv.), acétone/eau 4/1, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ à T.P., 24 h). Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% Et_2O /pentane) pour donner 182 mg (68%) du composé cyclopropane **166** comme une huile incolore: $[\alpha]_{\text{D}}$

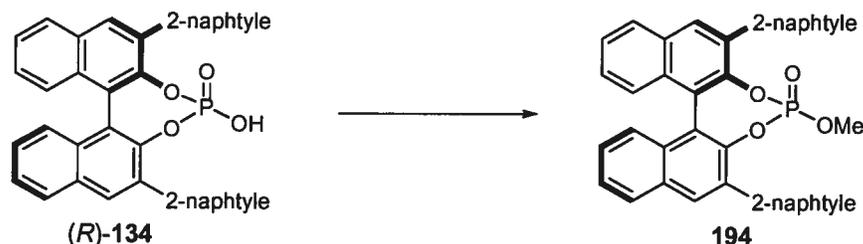
-78.0 (*c* 1.04, CHCl₃). L'excès d'énantiomères (84%) est mesuré par HPLC (Chiralcel OJ, 2% *i*-PrOH/hexane, 1.0 mL/min, 230 nm) T_r (mineur) 43.1 min, T_r (majeur) 49.6 min.

(1*R*,2*R*)-2-Phénylcyclopropylméthanol (96)¹⁴⁸ (Schéma 46)

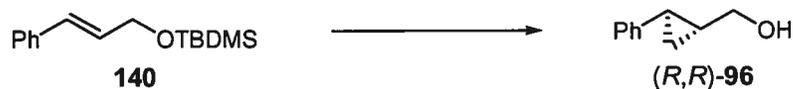


À une solution de Et₂Zn (30 μL, 0.3 mmol) dans 2.5 mL de CH₂Cl₂ anh. à 0 °C est ajouté goutte à goutte du CH₂I₂ (50 μL, 0.6 mmol). Le mélange est agité pendant 15 min. Dans un deuxième ballon, une solution du bis(phosphate) de zinc **193** est préparé de la manière suivante: à une solution d'acide phosphorique (*R*)-**134** (360 mg, 0.6 mmol) dans 2 mL de CH₂Cl₂ anh. à 0 °C est ajouté goutte à goutte du Et₂Zn (30 μL, 0.3 mmol) et la solution est agitée 30 min. Cette solution de **193** est ajoutée au contenu du premier ballon, puis une solution de l'éther allylique **140** (124 mg, 0.5 mmol) dans 0.5 mL de CH₂Cl₂ anh. est ajoutée. Le mélange est agité à 0 °C pendant 15 h, puis une solution aqueuse de H₃PO₄ 1.0 M (5 mL) et du CH₂Cl₂ (20 mL) sont ajoutés de même que du 2-(benzyloxy)naphthalène²³⁹ (58.6 mg, 0.25 mmol) comme standard interne. Les phases sont séparées et la phase organique est concentrée sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 10 mL de THF, puis une solution aqueuse de H₃PO₄ 1.0 M (20 mL) et du NH₄F (74 mg, 2.0 mmol) sont ajoutés. Le mélange est agité à 40 °C pendant 1.5 h, puis il est extrait avec du CH₂Cl₂ (40 mL) et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. La conversion est déterminée par RMN ¹H du mélange brut par intégration des signaux à 6.60 ppm (**95**) et 5.27 ppm (standard). Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (30% Et₂O/hexane) pour donner un mélange de l'alcool allylique **95** et du composé (*R,R*)-**96**. L'excès d'énantiomères (60%) est mesuré par HPLC (Chiralcel OD, 5% *i*-PrOH/hexane, 1.0 mL/min, 230 nm) T_r (mineur) 13.5 min, T_r (majeur) 20.2 min.

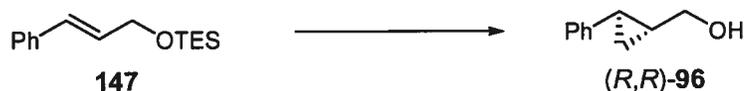
4-Oxyde de (R)-4-Méthoxy-2,6-di-2-naphtyldinaphto[1,2-f:2',1'-d][1,3,2]dioxaphosphépine (194)



À une solution de l'acide phosphorique (R)-134 (1.31 g, 2.2 mmol) dans 50 mL de DMA anh. à T.P. sont ajoutés successivement du Me₂SO₄ (380 μL, 4.0 mmol) et du NaHCO₃ (386 mg, 4.6 mmol). Le mélange est agité à cette température pendant 20 h, puis une solution aqueuse de NaHCO₃ sat. (50 mL) est ajoutée. Le mélange est extrait à l'éther (3 x 50 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (7 x 15 mL) et une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. L'ester phosphorique **194** brut (1.02 g, 76%) est suffisamment pur pour être utilisé tel quel et est obtenu sous la forme d'un solide blanc: p.f. 152-154 °C; [α]_D -261.1 (c 1.5, CHCl₃); R_f 0.74 (80 : 20 AcOEt : hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, J = 16 Hz, 2H, Ar), 8.26 (d, J = 17 Hz, 2H, Ar), 8.09-7.92 (m, 10H, Ar), 7.62-7.49 (m, 7H, Ar), 7.44 (m, 1H, Ar), 7.42-7.38 (m, 2H, Ar), 3.00 (d, J = 12 Hz, 3H, OCH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 144.7 (d, J = 11 Hz, 2C), 143.7 (d, J = 8 Hz, C), 134.1 (C), 134.0 (C), 133.9 (d, J = 3 Hz, 2C), 133.1 (2C), 133.0 (C), 132.5 (C), 132.4 (C), 131.8 (CH), 131.5 (C), 131.4 (C), 131.3 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (2CH), 127.4 (CH), 127.3 (2CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 126.5 (CH), 126.3 (CH), 126.2 (CH), 126.0 (CH), 125.9 (CH), 125.8 (CH), 125.7 (CH), 122.5 (C), 122.4 (C), 122.3 (C), 54.5 (d, J = 5 Hz, CH₃); RMN ³¹P (160 MHz, CDCl₃) δ 3.25; IR (film) 3050, 3013, 1496, 1411, 1298, 1233, 1199, 1151, 1047, 985, 965, 949, 893, 858, 819, 746, 591 cm⁻¹; LRMS (APCI) calculé pour C₄₁H₂₈O₄P [M+H]⁺: 615.2, trouvé 615.2.

(1*R*,2*R*)-2-Phénylcyclopropylméthanol (96)¹⁴⁸ (équation 104)

À une solution de Et_2Zn (60 μL , 0.6 mmol) dans 3 mL de CH_2Cl_2 anh. à 0 °C est ajouté goutte à goutte du CH_2I_2 (97 μL , 1.2 mmol). Le mélange est agité pendant 20 min, puis une solution de l'ester phosphorique **194** (369 mg, 0.6 mmol) dans 1.5 mL de CH_2Cl_2 anh. est ajoutée goutte à goutte. Après 5 min d'agitation, une solution de l'éther allylique **140** (124 mg, 0.5 mmol) dans 0.5 mL de CH_2Cl_2 anh. est ajoutée goutte à goutte, puis le mélange est agité à 0 °C pendant 15 h. Une solution aqueuse de H_3PO_4 1.0 M (5 mL) et du CH_2Cl_2 (20 mL) sont ajoutés de même que du 2-(benzyloxy)naphthalène²³⁹ (58.6 mg, 0.25 mmol) comme standard interne. Les phases sont séparées et la phase organique est concentrée sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 10 mL de THF, puis une solution aqueuse de H_3PO_4 1.0 M (20 mL) et du NH_4F (74 mg, 2.0 mmol) sont ajoutés. Le mélange est agité à 40 °C pendant 1.5 h, puis il est extrait avec du CH_2Cl_2 (40 mL) et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. La conversion est déterminée par RMN ^1H du mélange brut par intégration des signaux à 6.60 ppm (**95**) et 5.27 ppm (standard). Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (30% Et_2O /hexane) pour donner un mélange de l'alcool allylique **95** et du composé (*R,R*)-**96**. L'excès d'énantiomères (2%) est mesuré par HPLC (Chiralcel OD, 5% *i*-PrOH/hexane, 1.0 mL/min, 230 nm) T_r (majeur) 13.5 min, T_r (mineur) 20.2 min.

(1*R*,2*R*)-2-Phénylcyclopropylméthanol (96)¹⁴⁸ (équation 105)

À une solution de l'acide phosphorique chiral (*R*)-137 (150 mg, 0.2 mmol) dans 1.5 mL de DCE anh. à 0 °C est ajouté goutte à goutte du Et₂Zn (21 µL, 0.2 mmol). La solution est agitée 20 min, puis du CH₂I₂ (16 µL, 0.2 mmol) est ajouté goutte à goutte et la solution résultante est agitée 20 min. Dans un deuxième ballon, du Et₂Zn (21 µL, 0.2 mmol) est ajouté goutte à goutte à une solution d'iode (25 mg, 0.2 mmol) dans 1.5 ml de DCE anh. à 0 °C. Le mélange est agité 20 min, puis une solution de l'acide phosphorique chiral (*R*)-137 (150 mg, 0.2 mmol) dans 1.5 mL de DCE anh. est ajoutée. La suspension résultante est agitée 20 min, puis la solution contenue dans le premier ballon est ajoutée au contenu du deuxième ballon. Une solution de l'éther allylique 147 (99 mg, 0.4 mmol) dans 0.5 mL de DCE anh. est ajoutée et le mélange obtenu est agité à 0 °C pendant 15 h. Une solution aqueuse de H₃PO₄ 1.0 M (5 mL) et du CH₂Cl₂ (20 mL) sont ajoutés de même que du 2-(benzyloxy)naphthalène²³⁹ (46.9 mg, 0.2 mmol) comme standard interne, les phases sont séparées et la phase organique est concentrée sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 5 mL de THF, puis une solution aqueuse de H₃PO₄ 1.0 M (10 mL) et du NH₄F (59 mg, 1.6 mmol) sont ajoutés. Le mélange est agité à 40 °C pendant 1.5 h, puis il est extrait avec du CH₂Cl₂ (35 mL) et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse de NaCl sat., séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. La conversion est déterminée par RMN ¹H du mélange brut par intégration des signaux à 6.60 ppm (**95**) et 5.27 ppm (standard). Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (30% Et₂O/hexane) pour donner un mélange de l'alcool allylique **95** et du composé (*R,R*)-**96**. L'excès d'énantiomères (86%) est mesuré par HPLC (Chiralcel OD, 5% *i*-PrOH/hexane, 1.0 mL/min, 230 nm) T_r (mineur) 13.5 min, T_r (majeur) 20.2 min.

Bibliographie

1. Schleyer, P. v. R.; Williams, J. E.; Blanchard, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2377-2386.
2. Wiberg, K. B.; Bader, R. F.; Lau, C. D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1001-1012.
3. de Meijere, A.; Koshushkov, S. I. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 93-142.
4. (a) Salaün, J. *Curr. Med. Chem.* **1995**, *2*, 511-542. (b) Salaün, J. dans *Small Ring Compounds in Organic Synthesis VI*, vol. 207, de Meijere, A., Ed.; Springer: Berlin, 2000, 1-67.
5. Isolation: (a) Gerwick, W. H.; Proteau, P. J.; Nagle, D. G.; Hamel, E.; Blokhin, A.; Slate, D. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1243-1245. Synthèses totales ou partielles: (b) Onoda, T.; Shirai, R.; Koiso, Y.; Iwasaki, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5765-5768. (c) White, J. D.; Kim, T.-S.; Nambu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5612-5613. (d) Hoemann, M. Z.; Agrios, K. A.; Aubé, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 953-956. (e) Ito, H.; Imai, N.; Tanikawa, S.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1795-1798. (f) Onoda, T.; Shirai, R.; Koiso, Y.; Iwasaki, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4397-4400. (g) Wipf, P.; Xu, W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6556-6562. (h) Lai, J.-Y.; Yu, J. Mekonnen, B.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7167-7170. (i) Onoda, T.; Shirai, R.; Koiso, Y.; Iwasaki, S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13327-13338. (j) Onoda, T.; Shirai, R.; Koiso, Y.; Iwasaki, S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14543-14562. (k) Hoemann, M. Z.; Agrios, K. A.; Aubé, J. *Tetrahedron*. **1997**, *53*, 11087-11098. (l) White, J. D.; Kim, T.-S.; Nambu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 103-111. (m) Muir, J. C.; Pattenden, G.; Ye, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2861-2864. (n) Muir, J. C.; Pattenden, G.; Ye, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2243-2250.
6. Isolation et détermination de la structure: (a) Connor, D. T.; Greenough, R. C.; von Strandtmann, M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3664-3669. (b) Connor, D. T.; Greenough, R. C.; von Strandtmann, M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4606-4607. (c) Just, G.; Potvin, P. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 2173-2177. Synthèses totales: (d) Kende, A. S.; Fujii, Y.; Mendoza, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9645-9646. (e) Kende, A. S.; Mendoza, J. S.; Fujii, Y. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8015-8038. (f) Kirkland, T. A.; Colucci, J.; Geraci, L. S.; Marx, M. A.; Schneider, M.; Kaelin, D. E., Jr.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12432-12433. (g) Berberich, S. M.; Cherney, R. J.; Colucci, J.; Courillon, C.; Geraci, L. S.; Kirkland, T. A.; Marx, M. A.; Schneider, M. F.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6819-6832.
7. Isolation: (a) Kuo, M. S.; Zielinski, R. J.; Cialdella, J. I.; Marschke, C. K.; Dupuis, M. J.; Li, G. P.; Kloosterman, D. A.; Spilman, C. H.; Marshall, V. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10629-10634. Synthèses totales ou partielles: (b) Barrett, A. G. M.; Hamprecht, D.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7863-7864. (c) Theberge, C. R.; Verbicky, C. A.; Zercher, C. K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8792-8798. (d) Charette, A. B.; Lebel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10327-10328. (e) Barrett, A. G. M.; Doubleday, W. W.; Hamprecht, D.; Kasdorf, K.; Tustin, G. J.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Chem. Commun.* **1997**, 1693-1700. (f) McDonald, W. S.; Verbicky, C. A.; Zercher, C. K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*,

- 1215-1222. (g) Barrett, A. G. M.; Hamprecht, D.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8608-8615.
8. Isolation et détermination de la structure: (a) Nagle, D. G.; Gerwick, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2995-2998. (b) Nagle, D. G.; Gerwick, W. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7227-7237. Synthèses totales ou partielles: (c) White, J. D.; Jensen, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6224-6233. (d) Miyaoka, H.; Shigemoto, T.; Yamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7407-7408. (e) Varadarajan, S.; Mohapatra, D. K.; Datta, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5667-5670. (f) Barloy-Da Silva, C.; Benkouider, A.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3077-3081. (g) Yu, J.; Lai, J.-Y.; Ye, J.; Balu, N.; Reddy, M.; Duan, W.; Fogel, E. R.; Capdevila, J. H.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3939-3941. (h) Pietruszka, J.; Wilhelm, T. *Synlett* **2003**, 1698-1700.
9. (a) Sebffleber, F. C.; Geiger, W. E., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5020-5021. (b) Keith, D. D.; Teng, J.; Rossman, P.; Tobar, I.; Weigle, M. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2445-2458. (c) Atherton, F. R.; Hassall, C. H.; Lambert, R. W. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 29-40. (d) Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Challis, G. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8537-8540.
10. Isolation: (a) Zampella, A.; D'Auria, M. V.; Minale, L.; Debitus, C.; Roussakis, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11085-11088. Synthèses totales ou partielles: (b) Hoye, T. R.; Zhao, H. Y. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 169-171. (c) Velazquez, F.; Olivo, H. F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1931-1933. (d) Olivo, H. F.; Velazquez, F.; Trevisan, H. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4055-4058. (e) Evans, D. A.; Burch, J. D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 503-505. (c) Evans, D. A.; Hu, E.; Tedrow, J. S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3133-3136. (f) Paterson, I.; Davies, R. D. M.; Marquez, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 603-607. (g) Trost, B. M.; Dirat, O.; Gunzner, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 841-843. (h) Evans, D. A.; Hu, E.; Burch, J. D.; Jaeschke, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5654-5655. (i) Trost, B. M.; Gunzner, J. L.; Dirat, O.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396-10415. (j) Paterson, I.; Davies, R. D. M.; Heimann, A. C.; Marquez, R.; Meyer, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4477-4480. (h) Huang, H. B.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4383-4385.
11. Nonhelel, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 347-359.
12. (a) *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*, Rappoport, Z., Ed., Wiley: Chichester, 1987. (b) Wong, H. N. C.; Hon, M.-T.; Tse, C.-W.; Yip, Y.-C.; Tanko, J.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165-198. (c) de Meijere, A.; Wessjohan, L. *Synlett* **1990**, 20-32.
13. Doering, W. v. E.; Hoffman, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 6162-6165.
14. Pour des revues de la littérature, voir: (a) Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339-345. (b) Singh, V. K.; DattaGupta, A.; Sekar, G. *Synthesis* **1997**, 137-149. (c) Doyle, M. P.; Forbes, D. C. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911-935. (d) Pfaltz, A. dans *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Jacobsen, E. P., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds., Springer-Verlag: Berlin, 1999, Vol. II, pp. 513-538. (e) Lydon, K. M.; McKerverey, M. A. dans *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Jacobsen, E. P., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds., Springer-Verlag:

- Berlin, 1999, Vol II, pp. 539-580. (f) Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977-1050.
15. Ma, D.; Ma, Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *43*, 7599-7602.
16. Hanessian, S.; Andreotti, D.; Gomtsyan, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10393-10394.
17. (a) Nagasawa, T.; Handa, Y.; Onoguchi, Y.; Ohba, S.; Suzuki, K. *Synlett* **1995**, 739-741. (b) Nagasawa, T.; Onoguchi, Y.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Synlett* **1995**, 1023-1024.
18. Burgess, K.; Ho, K.-K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5931-5936.
19. Sakurai, J. *J. Chem. Soc.* **1880**, *39*, 658-661.
20. Emschwiller, G. *Compt. Rend.* **1929**, *188*, 1555.
21. (a) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323-5324. (b) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256-4264.
22. Wender, P. A.; Eck, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1871-1874.
23. Motherwell, W. B.; Nutley, C. J. *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 219-241.
24. (a) Molander, G. A.; Etter, J. B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3942-3944. (b) Molander, G. A.; Haring, L. S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3525-3532. (c) Yamazaki, T.; Lin, J. T.; Takeda, M.; Kitazume, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 351-354. (d) Lautens, M.; Delanghe, P. H. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 798-800. (e) Lautens, M.; Delanghe, P. H. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2474-2487. (f) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Gómez, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1917-1919.
25. (a) Hoberg, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *656*, 1-14. (b) Miller, D. B. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 989-993. (c) Hoberg, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *703*, 1-16. (d) Maruoka, K.; Fukutani, Y.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4412-4414. (e) Dzhemilev, U. M.; Ramazanov, I. R.; Ibragimov, A. G.; Djyachenko, L. I.; Lukjyanova, M. P.; Nefedov, O. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *636*, 91-95.
26. (a) Villiéras, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 1520-1532. (b) Villiéras, J. *Organomet. Chem. Rev. Sect. A* **1971**, *7*, 81. (c) Bolm, C.; Pupowicz, D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7349-7352. (d) Schulze, V.; Löwe, R.; Fau, S.; Hoffmann, R. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 463-465.
27. Kawabata, N.; Naka, M.; Yamashita, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2676-2677.
28. Furukawa, J.; Kawabata, N.; Fujita, T. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 243-250.
29. Seyferth, D.; Eisert, M. A.; Todd, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 121-122.
30. Maeda, T.; Tada, H.; Yasuda, K.; Okawara, R. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *27*, 13-18.
31. Imamoto, T.; Kamiya, Y.; Hatijima, T.; Takahashi, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5149-5152.
32. Charette, A. B.; Marcoux, J.-F. *Synlett* **1995**, 1197-1207.
33. (a) Shank, R. S.; Shechter, H. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1825-1826. (b) Smith, R. D.; Simmons, H. E. *Org. Synth.* **1973**, *Coll. Vol. V*, 855-858.
34. LeGoff, E. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2048-2050.

35. (a) Rawson, R. J.; Harrison, I. T. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2057-2058. (b) Schudardt, U.; Nery, J. H., S.; Zuiani, M. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **1991**, *2*, 61-65.
36. Denis, J. M.; Girard, C.; Conia, J. M. *Synthesis*, **1972**, 549-551.
37. (a) Wittig, G.; Schwarzenbach, K. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 652. (b) Wittig, G.; Schwarzenbach, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *650*, 1-20. (c) Wittig, G.; Wingler, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *656*, 18-21. (d) Wittig, G.; Wingler, F. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 2139-2145. (e) Wittig, G.; Wingler, F. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 2146-2164. (f) Wittig, G.; Jautelat, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *702*, 24-37. (g) Goh, S. H.; Closs, L. E.; Closs, G. L. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 25-31.
38. (a) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 3353-3354. (b) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 53-58.
39. Charette, A. B.; Lebel, H. *Org. Synth.* **1999**, *76*, 86-100.
40. Charette, A. B.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Beauchemin, A.; Brochu, C.; Isabel, É. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4508-4509.
41. Denmark, S. E.; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6976-6981.
42. (a) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *31*, 3495-3498. (b) Nishimura, J.; Kawabata, N.; Furukawa, J. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 2647-2659.
43. Charette, A. B.; Wilb, N. *Synlett* **2002**, 176-178.
44. Charette, A. B.; Molinaro, C.; Brochu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12160-12167.
45. Charette, A. B.; Francoeur, S.; Martel, J.; Wilb, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4539-4542.
46. Yang, Z. Q.; Lorenz, J. C.; Shi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8621-8624.
47. Beauchemin, A. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 2001.
48. Charette, A. B.; Beauchemin, A.; Francoeur, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8139-8140.
49. Lorenz, J. C.; Long, J.; Yang, Z.; Xue, S.; Xie, Y.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 327-334.
50. (a) Charette, A. B.; Gagnon, A.; Fournier, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *124*, 386-387. (b) Fournier, J.-F.; Charette, A. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1401-1404. (c) Charette, A. B.; Mathieu, S.; Fournier, J.-F. *Synlett* **2005**, 1779-1782.
51. (a) Miyano, S.; Hashimoto, H. *Chem. Commun.* **1971**, 1418-1419. (b) Miyano, S.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 892-897. (c) Miyano, S.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 3665-3668.
52. Miyano, S.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1895-1896.
53. Armstrong, A.; Washington, I.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6297-6298.
54. Bach, R. D.; Glukhovtsev, M. N.; Gonzalez, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9902-9910.

55. (a) Mareda, J.; Rondan, N. G.; Houk, K. N.; Clark, T.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6997-6999. (b) Bernardi, F.; Bottoni, A.; Miscione, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12300-12305. (c) Dargel, T. K.; Koch, W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 877-881.
56. Nakamura, M.; Hirai, A.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2341-2350.
57. Nakamura, E.; Hirai, A.; Nakamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5844-5845.
58. (a) Takahashi, H.; Yoshioka, M.; Shibasaki, M.; Ohno, M.; Imai, N.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12013-12026. (b) Charette, A. B.; Brochu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11367-11368.
59. (a) Charette, A. B.; Marcoux, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4539-4549. (b) Denmark, S. E.; O'Connor, S. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3390-3401.
60. Fang, W.-H.; Phillips, D. L.; Wang, D.-q.; Li, Y.-L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 154-160.
61. Pour d'autres structures cristallines de carbénoïdes de zinc, voir : (a) Denmark, S. E.; Edwards, J. P.; Wilson, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 723-725. (b) Denmark, S. E.; Edwards, J. P.; Wilson, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2592-2602. (c) Charette, A. B.; Marcoux, J.-F.; Bélanger-Gariépy, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6792-6793.
62. Charette, A. B.; Beauchemin, A.; Francoeur, S.; Bélanger-Gariépy, F.; Enright, G. D. *Chem. Commun.* **2002**, 466-467.
63. Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307-1370.
64. Winstein, S.; Sonnenberg, J.; de Vries, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6523-6524.
65. Poulter, C. D.; Freidrich, E. C.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6892-6894.
66. Dauben, W. G.; Berezin, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 468-472.
67. (a) Prescott, S. Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, 1995. (b) Marcoux, J.-F. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 1996.
68. Ratier, M.; Castaing, M.; Godet, J.-P.; Pereyre, M. *J. Chem. Res. (M)* **1978**, 2306-2315.
69. Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841-1860.
70. Mohamadi, F.; Still, W. C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 893-896.
71. Schöllkopf, U.; Tiller, T.; Bardenhagen, J. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5293-5305.
72. Charette, A. B.; Lebel, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2966-2967.
73. Lebel, H. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 1998.
74. Cheng, D.; Kreethadumrongdat, T.; Cohen, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2121-2123.
75. Kim, H. Y.; Lurain, A. E.; García, P.; Carroll, P.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13138-13139.
76. (a) Fleming, I.; Lawrence, N. J.; Sarkar, A. K.; Thomas, A. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 3303-3308. (b) Panek, J. S.; Garbaccio, R. M.; Jain, N. F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6453-6456. (c) Landais, Y.; Parra-Rapado, L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1205-1208. (d) Cossy, J.; Blanchard, N.; Meyer, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5728-5729.

77. Barrett, A. G. M.; Tustin, G. J. *Chem. Commun.* **1995**, 355-356.
78. Pour une revue exhaustive des réactions de cyclopropanation de Simmons-Smith diastéréosélectives depuis 1973, voir : Charette, A. B.; Beauchemin, A. *Org. React.* **2001**, *58*, 1-415.
79. Gaoni, Y.; Tomažič, A.; Potgieter, E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2943-2947.
80. (a) Harada, S.; Kowase, N.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1957-1960. (b) Harada, S.; Kowase, N.; Tabuchi, N.; Taguchi, T.; Dobashi, Y.; Dobashi, A.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 753-766.
81. (a) Agami, C.; Couty, F.; Evano, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8301-8305. (b) Agami, C.; Couty, F.; Evano, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 29-38.
82. Hodgson, D. M.; Chung, Y. K.; Paris, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8664-8665.
83. (a) Nagasawa, T.; Handa, Y.; Onoguchi, Y.; Ohba, S.; Suzuki, K. *Synlett* **1995**, 739-741. (b) Nagasawa, T.; Handa, Y.; Onoguchi, Y.; Suzuki, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 31-39.
84. (a) Taylor, R. E.; Schmitt, M. J.; Yuan, H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 601-603. (b) Taylor, R. E.; Engelhardt, F. C.; Schmitt, M. J.; Yuan, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2964-2969.
85. (a) Jacobsen, E. N. dans *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Ojima, I. Ed., VCH: New York, 1993, chap. 4.2. (b) Katsuki, T.; Martin, V. S. *Org. React.* **1996**, *48*, 1-299.
86. (a) Sharpless, K. B. dans *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Ojima, I. Ed., VCH: New York, 1993, p. 227. (b) Kolb, H. C.; Vannieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
87. Gao, Y.; Klunder, J. M.; Hanson, R. M.; Masamune, H.; Ko, S. Y.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780 et références incluses.
88. Rocquet, F.; Sevin, A.; Chodkiewicz, W. *Seances Acad. Sci. Ser. C* **1970**, *270*, 848.
89. Barrett, A. G. M.; Kasdorf, K.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Chem. Commun.* **1995**, 649-650.
90. Delanghe, P. H. M.; Lautens, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9513-9516.
91. Sakaguchi, K.; Hagashino, M.; Ohfuné, Y. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 6647-6658.
92. Kazuta, Y.; Abe, H.; Yamamoto, T.; Matsuda, A.; Shuto, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3511-3521.
93. (a) Mohapatra, D. K.; Datta, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 642-646. (b) Varadarajan, S.; Mohapatra, D. K.; Datta, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5667-5670.
94. Yokomatsu, T.; Yamagishi, T.; Suemune, K.; Abe, H.; Kihara, T.; Soeda, S.; Shimeno, H.; Shibuya, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7099-7108.
95. Ono, S.; Shuto, S.; Matsuda, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 221-224.
96. Kazuta, Y.; Abe, H.; Yamamoto, T.; Matsuda, A.; Shuto, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6689-6703.
97. (a) Roush, W. R.; Walts, A. E.; Hoong, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8186-8190. (b) Roush, W. R. *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, dans *Stereoselective Synthesis*, Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E., Eds., Thieme Verlag: Stuttgart, 1996, Vol. 3, p. 1410.

98. Pietruszka, J.; Wilhelm, T. *Synlett* **2003**, 1698-1700.
99. Böhm, C.; Schinner, M.; Bubert, C.; Zabel, M.; Labahn, T.; Parisini, E.; Reiser, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2955-2965.
100. Chhor, R. B.; Nosse, B.; Sörgel, S.; Böhm, C.; Seitz, M.; Reiser, O. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 260-270.
101. Charette, A. B.; Lebel, H.; Gagnon, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *55*, 8845-8856.
102. (a) Wipf, P.; Kendall, C.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5122-5123. (b) Wipf, P.; Kendall, C.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 761-768.
103. Fleming, I.; Sarkar, A. K.; Thomas, A. P., *Chem. Commun.* **1987**, 157-159.
104. Landais, Y.; Parra-Rapado, L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1205-1208.
105. (a) Tamao, K.; Ishida, N.; Tanaka, T.; Kumada, M. *Organometallics* **1983**, *2*, 1694-1696. (b) Murakami, M.; Sugimoto, M.; Fujimoto, K.; Nakamura, H.; Andersson, P. G.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6487-6498. (c) Smitrovich, J. H.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6044-6046 et références incluses.
106. (a) Crichter, D. J.; Connolly, S.; Mahon, M. F.; Wills, M. *Chem. Commun.* **1995**, 139-140. (b) Crichter, D. J.; Connolly, S.; Mahon, M. F.; Wills, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6638-6657.
107. Krief, A.; Dumont, W.; Pasau, P.; Lecomte, P. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3039-3052.
108. Zohar, E.; Marek, I. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 341-343.
109. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley: New York, 1999.
110. (a) Sternbach, B.; MacDiarmid, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3384-3388. (b) West, R.; Wilson, L. S.; Powell, D. L. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *178*, 5-9.
111. Morikawa, T.; Sasaki, H.; Hanai, R.; Shibuya, A.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 97-103.
112. (a) Gung, B. W.; Wolf, M. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7038-7044. (b) Gung, B. W.; Melnick, J. P.; Wolf, M. A.; King, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1947-1951.
113. Shambayati, S.; Blake, J. F.; Wierschke, S. G.; Jorgensen, W. L.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 697-703.
114. Houk, K. N.; Moses, S. R.; Wu, Y.-D.; Rondan, N. G.; Jäger, V.; Schohe, R.; Fronczek, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3880-3882.
115. Seeman, J. I. *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 83-134.
116. Broecker, J. L.; Hoffmann, R. W.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5006-5017.
117. Charette, A. B.; Lacasse, M.-C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3351-3353.
118. (a) Atarashi, S.; Imamura, M.; Kimura, Y.; Yoshida, A.; Hayakawa, I. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3444-3448. (b) Kimura, Y.; Atarashi, S.; Kawakami, K.; Sato, K.; Hayakawa, I. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3344-3352.
119. Csuk, R.; Eversmann, L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6445-6456.

120. Johnson, J.; Kim, S.-H.; Bifano, M.; DiMarco, J.; Fairchild, C.; Gougoutas, J.; Lee, F.; Tokarski, J.; Vite, G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1537-1540.
121. (a) O'Neal, H. E.; Benson, S. W.; *J. Phys. Chem.* **1968**, *72*, 1866-1887. (b) Gunter, H. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 5173-5176. (c) Hoffmann, R.; Stohrer, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6941-6948.
122. Itoh, T.; Mitsukura, K.; Ishida, N.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1431-1434.
123. (a) Graham, J. D.; Rogers, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2249-2252. (b) Patel, D.; Howden, M. E. H.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3218-3223. (c) Closs, G. L.; Coyle, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4270-4279.
124. Trost, B. M.; Oslob, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3057-3064.
125. Lee, G. A.; Huang, A. N.; Chen, C. S.; Li, Y. C.; Jann, Y. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3355-3359.
126. Seyferth, D.; Yamazaki, H.; Alleston, D. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *28*, 703-707.
127. Vu, V. A.; Marek, I.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 351-352.
128. Charette, A. B.; Giroux, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8718-8719.
129. Charette, A. B.; De Freitas-Gil, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2809-2812.
130. (a) Piers, E.; Jean, M.; Marrs, P.S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5075-5078. (b) Piers, E.; Coish, P. D. G. *Synthesis* **2001**, 251-261.
131. Pour des revues récentes sur la synthèse, la structure et la chimie des halogénocyclopropanes, voir : (a) Dolbier, W. R.; Battiste, M. A. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1071-1098. (b) Fedoryński, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1099-1132 et références incluses.
132. Doering, W. von E.; Hoffmann, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 6162-6165.
133. Yang, N.-C.; Marolewski, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5644-5646.
134. Seyferth, D.; Woodruff, R. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4031-4039.
135. Nishimura, J.; Furukawa, J. *Chem. Commun.* **1971**, 1375-1376.
136. Miyano, S.; Matsumoto, Y.; Hashimoto, H. *Chem. Commun.* **1975**, 364-365.
137. Tamura, O.; Hashimoto, M.; Kobayashi, Y.; Katoh, T.; Nakatani, K.; Kamada, M.; Hayakawa, I.; Akiba, T. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3889-3904.
138. Gagnon, A. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 2001.
139. Piers E.; Coish, P. D. *Synthesis* **1995**, 47-55.
140. Lin, W.; Charette, A. B. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, manuscrit accepté.
141. Martinez-Perez, J. A.; Sarandeses, L.; Granja, J.; Palenzuela, J. A.; Mourino, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4725-4728.
142. Ramana, C. V.; Murali, R.; Nagarajan, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7694-7703.
143. Morikawa, T.; Sasaki, H.; Mori, K.; Shiro, M.; Tagushi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 3189-3193.
144. Fournier, J.-F. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 2004.

145. Shibuya, A.; Kurishita, M.; Ago, C.; Taguchi, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 271-278.
146. Taguchi, T.; Shibuya, A.; Sasaki, H. Endo, J. I.; Morikawa, T.; Shiro, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1423-1426.
147. Akiba, T.; Tamura, O.; Hashimoto, M.; Kobayashi, Y.; Katoh, T.; Nakatani, K.; Kamada, M.; Hayakawa, I.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3905-3914.
148. Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943-11952.
149. Johnson, C. R.; Barbachyn, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4290-4291.
150. (a) Charette, A. B.; Côté, B.; Marcoux, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8166-8167. (b) Charette, A. B.; Côté, B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 933-936. (c) Charette, A. B.; Turcotte, N.; Marcoux, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 513-516.
151. Charette, A. B.; Marcoux, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7157-7160.
152. Charette, A. B.; Côté, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12721-12731.
153. (a) Arai, I.; Mori, A.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8254-8256. (b) Mori, A.; Arai, I.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6447-6458.
154. (a) Mash, E. A.; Nelson, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8256-8258. (b) Mash, E. A.; Nelson, K. A. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 679-692. (c) Mash, E. A.; Math, S. K.; Aterburn, J. B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4951-4953.
155. Mash, E.A.; Hemperley, S. B.; Nelson, K. A.; Heidt, P. C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2045-2055.
156. Yeh, S.-M.; Huang, L.-H.; Luh, T.-Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3906-3908.
157. Kang, J.; Lim, G. J.; Yoon, S. K.; Kim, M. Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 564-577.
158. (a) Ambler, P. W.; Davies, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6979-6982. (b) Ambler, P. W.; Davies, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6983-6984.
159. Tanaka, K.; Uno, H.; Osuga, H.; Suzuki, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1175-1178.
160. Imai, T.; Mineta, H.; Nishida, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4986-4988.
161. (a) Pietruszka, J. Widenmeyer, M. *Synlett* **1997**, 977-979. (b) Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J. *Liebigs Ann. Recl.* **1997**, 2297-2302. (c) Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J.; Witt, A. *Chem. Commun.* **1998**, 2651-2652. (d) Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2557-2562. (e) Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9194-9200. (f) Pietruszka, J.; Witt, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 4293-4300.
162. (a) Sugimura, T.; Futagawa, T.; Tai, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5775-5778. (b) Sugimura, T.; Futagawa, T.; Yoshikawa, M.; Tai, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3807-3810. (c) Sugimura, T.; Yoshikawa, M.; Futagawa, T.; Tai, A. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5955-5966. (d) Sugimura, T.; Yoshikawa, M.; Mizuguchi, M.; Tai, A. *Chem. Lett.* **1999**, 831-832.
163. Sugimura, T.; Katagiri, T.; Tai, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 367-368.
164. Cheeseman, M.; Feuillet, F. J. P.; Johnson, A. L.; Bull, S. D. *Chem. Commun.* **2005**, 2372-2374.

165. Sawada, S.; Oda, J.; Inouye, Y. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2141-2143.
166. Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3495-3498.
167. Denmark, S. E.; Edwards, J. P. *Synlett* **1992**, 229-230.
168. Ukaji, Y.; Nishimura, M.; Fujisawa, T. *Chem. Lett.* **1992**, 61-64.
169. Ukaji, Y.; Sada, K.; Inomata, K. *Chem. Lett.* **1993**, 1227-1230.
170. (a) Charette, A. B.; Juteau, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2651-2652. (b) Charette, A. B.; Prescott, S.; Brochu, C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1081-1083.
171. Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Deschênes, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7925-7928.
172. Charette, A. B.; Jolicœur, É.; Bydlinski, G. A. S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3293-3295.
173. Charette, A. B.; Lemay, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1090-1092.
174. (a) Kitajima, H.; Aoki, Y.; Ito, K.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* **1995**, 1113-1114. (b) Kitajima, H.; Ito, K.; Aoki, Y.; Katsuki, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 207-217.
175. Lorenz, J. C.; Long, J.; Yang, Z.; Xue, S.; Xie, Y.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 327-334.
176. (a) Long, J.; Yuan, Y.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13632-13633. (b) Shi, Y. *Asymmetric cyclopropanation*, brevet international #WO 2005/033050 A2 émis le 14 avril 2005.
177. (a) Takahashi, H.; Yoshioka, M.; Ohno, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2575-2578. (b) Imai, N.; Takahashi, H.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1994**, 177-180. (c) Imai, N.; Sakamoto, K.; Takahashi, H.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7045-7048. (d) Takahashi, H.; Yoshioka, M.; Shibasaki, M.; Ohno, M.; Imai, N.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12013-12026. (e) Denmark, S. E.; Christenson, B. L.; Coe, D. M.; O'Connor, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2215-2218. (f) Denmark, S. E.; Christenson, B. L.; O'Connor, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2219-2222. (g) Denmark, S. E.; Christenson, B. L.; O'Connor, S. P.; Noriaki, M. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 23-27. (h) Denmark, S. E.; O'Connor, S. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 584-594.
178. Denmark, S. E.; O'Connor, S. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3390-3401.
179. Denmark, S. E.; O'Connor, S. P.; Wilson, S. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1149-1151.
180. Charette, A. B.; Molinaro, C.; Brochu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12168-12175.
181. Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92-138.
182. Imai, N.; Sakamoto, K.; Maeda, M.; Kouge, K.; Yoshizane, K.; Nokami, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1423-1428.
183. Balsells, J.; Walsh, P. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5005-5008.
184. Long, J.; Du, H.; Li, K.; Shi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2737-2740.
- 185 (a) Dessy, R. E.; Coe, G. R. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3592-3593. (b) Blanchard, E. P.; Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1337-1347. (c) Marcoux, J.-F. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 1995 et références incluses.

186. Poulard, C. Travaux non publiés.
187. Lacasse, M.-C.; Poulard, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12440-12441.
188. Pour une revue sur la synthèse du BINOL et ses utilisations en synthèse asymétrique, voir : Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857-898.
189. Pour une revue sur la synthèse de ligands BINOL modifiés et leur utilisation en catalyse asymétrique, voir : Chen, Y.; Yekta, S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155-3211.
190. (a) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933. (b) Whisler, M. C.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206-2225.
191. Sogah, G. D. Y.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3035-3042.
192. Cram, D. J.; Helgeson, R. C.; Peacock, S. C.; Kaplan, L. J.; Domeier, L. A.; Moreau, P.; Koga, K.; Mayer, J. M.; Chao, Y.; Siegel, M. G.; Hoffman, D. H.; Sogah, G. D. Y. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1930-1946.
193. Lingenfelter, D. S.; Helgeson, R. C.; Cram, D. J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 393-406.
194. Simonsen, K. B.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7536-7538.
195. Hawthorne, M. F. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1579-1580.
196. Molander, G. A.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302-4314.
197. Percec, V.; Bera, T. K.; De, B. B.; Sanai, Y.; Smith, J.; Holerca, M.; Barboiu, B.; Grubbs, R. B.; Fréchet, J. M. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2104-2117.
198. Neuville, L.; Bigot, A.; Tran Huu Dau, M. E.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7638-7642.
199. Shen, H.-C.; Pal, S.; Lian, J.-J.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15762-15763.
200. Stock, H. T.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3093-3105.
201. Cox, P. J.; Wang, W.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2253-2256.
202. (a) Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356-5357. (b) Uraguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804-11805. (c) Akiyama, T.; Morita, H.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2583-2585. (d) Uraguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9360-9361.
203. Pour une revue sur les interactions avec les cycles aromatiques, voir : Meyer, E. A.; Castellano, R. K.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1210-1250.
204. Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92-138.
205. Bao, J.; Wulff, W. D.; Dominy, J. B.; Fumo, M. J.; Grant, E. B.; Rob, A. C.; Whitcomb, M. C.; Yeung, S.-M.; Ostrander, R. L.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3392-3405.
206. Braddock, D. C.; MacGilp, I. D.; Perry, B. G. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1117-1130.
207. Liu, Y.; Ding, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10488-10489.
208. Shriver, D. F.; Drezdson, M. A. *The Manipulation of Air-sensitive Compounds*, 2e édition, Wiley: New York, 1986.

209. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
210. Carman, L.; Kwart, L. D.; Hudlicky, T. *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 169-182.
211. Fuganti, C.; Grasselli, P.; Servi, S.; Spreafico, F.; Zirotti, C. *J. Chem. Res. Miniprint* **1984**, *4*, 976-984.
212. Tietze, T. F.; Henrich, M.; Nicklaus, A.; Buback, M. *Chem. Eur. J.* **1999**, *1*, 297-304.
213. Tanno, N.; Terashima, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 837-851.
214. Matsuo, N.; Yano, T.; Ohno, N. *Agric. Biol. Chem.* **1985**, *49*, 3029-3036.
215. Thummel, R. P.; Rickborn, B. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3919-3923.
216. Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essensfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183-2186.
217. Baldwin, J. E.; Turner, S. C. M.; Moloney, M. G. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9411-9424.
218. Melpolder, J. B.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 265-272.
219. Fatiadi, A. J. *Synlett* **1976**, 65.
220. Cervinka, K. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1973**, 294.
221. Wang, D.; Chen, D.; Haberman, J. X.; Li, C.-J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5129-5142.
222. Shi, D. Q.; Chen, R. Y. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2000**, *164*, 229-238.
223. Dwantini, E. N. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 4201-4222.
224. Rao, C. S.; Chandrasekharan, M.; Patro, B.; Ila, H.; Junjappa, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5783-5794.
225. Bette, V.; Mortreux, A.; Lehmann, C. W.; Carpentier, J.-F. *Chem. Commun.* **2003**, 332-333.
226. Brodsky, B. H.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2619-2622.
227. Takai, K.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3247-3251.
228. Brown, D. G.; Velthuisen, E. J.; Commerford, J. R.; Brisbois, R. G.; Hoye, T. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2540-2541.
229. Ortiz, J.; Ariza, X.; Garcia, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1127-1132.
230. Cainelli, G.; Panunzio, M.; Bandini, E.; Martelli, G.; Spunta, G. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1685-1698.
231. Nicolaou, K. C.; Randall, J. L.; Furst, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5556-5558.
232. (a) Zweifel, G.; Lewis, W. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2739-2744. (b) On, H. P.; Lewis, W.; Zweifel, G. *Synthesis* **1981**, 999-1001.
233. Marek, I.; Alexakis, A.; Normant, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5329-5332.
234. Beruben, D.; Marek, I.; Normant, J.-F.; Platzer, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2488-2501.
235. Yin, H.; Franck, R. W.; Chen, S. L.; Quigley, G. J.; Todaro, L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 644-651.
236. Sugiyama, T.; Sugawara, H.; Wanatabe, M.; Yamashita, K. *Agric. Biol. Chem.* **1984**, *48*, 1841-1844.
237. Samizu, K.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* **1995**, 543-544.
238. Procter, G.; Russel, A. T.; Murphy, P. J.; Tan, T. S.; Mather, A. N. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3953-3973.
239. Shintou, T.; Mukaiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7359-7367.

240. Colonna, S.; Re, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1981**, 547-552.
241. *The Aldrich Library of ¹³C and ¹H FT-NMR Spectra*. Pouchert, C. J. et Behnke, J. éd. Aldrich Chemical Co.: Milwaukee, 1993.
242. Cai, D.; Hugues, D. L.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *Org. Synth.* **1999**, 76, 1-5.
243. Nakajima, M.; Miyoshi, I.; Kanayama, K.; Hashimoto, S.-i. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2264-2271.
244. Fabbri, D.; Delogu, G. De Lucchi, O. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1748-1750.
245. Cuntze, J.; Owens, L.; Alcazar, V.; Seiler, P.; Diederich, F. *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 367-390.
246. Wipf, P.; Jung, K.-J. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6319-6337.
247. Hendrickson, J. B.; Bergeron, R. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4607-4610.
248. Watanabe, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Synlett* **1992**, 207-210.
249. Häefelinger, G.; Hack, F.; Westermayer, G. *Chem. Ber.* **1978**, 111, 1323-1329.
250. Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020-4028.
251. Chebaane, K.; Guyot, M.; Molho, D. *Bull. Chem. Soc. Fr.* **1975**, 2521-2526.
252. Smoun, R.; Rubinstein, A.; Srebnik, M. *Bioorg. Chem.* **2003**, 31, 464-474.
253. Mehrotra, R. C.; Srivastava, G. *J. Chem. Soc.* **1962**, 3819-3821.
254. Huang, W.-S.; Pu, L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 145-149.
255. American Cyanamid Co. brevet #GB 877874, 1960.
256. Koy, C.; Michalik, M.; Oehme, G.; Fisher, C.; Tillack, A.; Baudisch, H.; Kempe, R. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1999**, 52, 203-228.
257. Kato, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 254-257.
258. Furuno, H.; Hayano, T.; Kambara, T.; Sugimoto, Y.; Hanamoto, T.; Tanaka, Y.; Jin, Y. Z.; Kagawa, T.; Inanaga, J. *Tetrahedron* **2003**, 59, 10509-10523.
259. Ikawa, T.; Hattori, K.; Sajiki, H.; Hirota, K. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6901-6912.
260. Denmark, S. E.; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6974-6981.
261. (a) Barluenga, J.; Alonso-Cires, L.; Asensio, G. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2239-2240. (b) Huang, X.; Xu, X.-H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 3321-3322.
262. Goff, D. A.; Harris, R. N.; Bottaro, J. C.; Bedford, C. D. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 504-516.
263. Kim, D.; Han, G.; Jeong, L. S.; Park, H.-J.; Zee, O. P.; Jung, Y. H. *Tetrahedron* **2002**, 58, 4395-4402.
264. Ikawa, T.; Sajiki, H.; Hirota, K. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6189-6196.
265. Amabilino, D. B.; Ashton, P. R.; Boyd, S. E.; Gomez-Lopez, M.; Hayes, W.; Stoddart, J. F. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3062-3075.
266. Engler, T. A.; LaTessa, K. O.; Iyengar, R.; Chai, W.; Agrios, K. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 1755-1769.
267. Brochu, C. Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, 1997.

268. Jung, M. E.; Kiankarimi, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2968-2974.
269. Takeuchi, M.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Synthesis* **1999**, 341-354.
270. (a) O'Donnell, M. E.; Sanvoisin, J.; Gani, D. *J. Chem. soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1696-1708. (b) Cho, C. S.; Uemura, S. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *465*, 85-92.
271. Barrett, A. G. M.; Doubleday, W. W.; Tustin, G. J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15325-15338.
272. Ishikawa, T.; Mizuta, T.; Hagiwara, K.; Aikawa, T.; Kudo, T.; Saito, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3702-3705.
273. Takeuchi, R.; Kashio, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8647-8655.
274. Nunez, M. T.; Martin, V. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1928-1932.
275. Martyn, D. C.; Hoult, D. A.; Abell, A. D. *Aust. J. Chem.* **2001**, *54*, 391-396.
276. Qiu, Y.-L.; Zemlicka, J. *Nucleosides Nucleotides* **1999**, *18*, 2285-2300.
277. Danishefsky, S.; Berman, E. M.; Ciufolini, M.; Etheredge, S. J.; Segmuller, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3891-3898.
278. Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3237-3242.
279. Takeuchi, R.; Ue, N.; Tanabe, K.; Yamashita, K.; Shiga, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9525-9534.
280. Hashem, M. A.; Weyerstahl, P. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2003-2009.
281. Crowe, W. E.; Zhang, Z. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10998-10999.
282. Olah, G. A.; Gupta, B. G. B.; Malhotra, R.; Narang, S. C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1638-1639.
283. Takahashi, H.; Yoshioka, M.; Shibasaki, M.; Ohno, m.; Imai, N.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12013-12026.
284. Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V. *Chem. Lett.* **2000**, *29*, 566-567.
285. Janssen, R. H. A. M.; Lousberg, R. J. J. Ch.; Wijkens, P.; Kruk, C.; Theuns, H. G. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 2833-2840.
286. Zefirov, N. S.; Samoshin, V. V.; Sulbotin, O. A.; Baranenkov, V. I.; Wolfe, S. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2953-2959.
287. Amabilino, D. B.; Ashton, P. R.; Boyd, S. E.; Gomez-Lopez, M.; Hayes, W.; Stoddart, J. F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3062-3075.
288. Amabilino, D. B.; Ashton, P. R.; Boyd, S. E.; Gomez-Lopez, M.; Hayes, W.; Stoddart, J. F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3062-3075.

