

2 m 11. 2875. 1

Université de Montréal

*Synthèse énantiosélective de spiropentanes à partir d'hydroxyméthylallènes
et application à la synthèse de l'acide spiropentylacétique*

par

Eric Jolicoeur

Département de chimie
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M. Sc.)
en chimie

Février 2001

© Eric Jolicoeur



QD

3

154

2001

v. 026

IDENTIFICATION DU JURY

Université de Montréal
Faculté des arts et des sciences

Ce mémoire intitulé :

*Synthèse énantiosélective de spiropentanes à partir d'hydroxyméthylallènes
et application à la synthèse de l'acide spiropentylacétique*

Présenté par :
Eric Jolicoeur

a été évalué par le jury composé des personnes suivantes :

Président-rapporteur : Stephen Hanessian
Directeur de recherche : André B. Charette
Membre du jury : Richard Giasson

Mémoire accepté le : _____

Sommaire

Ce mémoire présente les réalisations effectuées dans le domaine de la formation de spiropentanes énantiomériquement enrichis. Nous avons premièrement développé une méthodologie de (bis)cyclopropanation asymétrique d'alcools alléniques à l'aide du bis(iodométhyl)zinc en présence d'un ligand chiral. Nous avons tout d'abord optimisé les conditions réactionnelles afin d'obtenir une méthodologie qui soit plus générale. Elle a ensuite été appliquée à la formation d'une grande variété de spiropentanes. Nous avons obtenu une très bonne énantiosélectivité et de très bons rendements pour la formation du spiropentane *syn* dans tous les cas que nous avons étudiés.

Nous avons ensuite investi des efforts dans la formation du spiropentane *anti*. La synthèse d'un tel composé a été effectuée en série racémique. Cependant, nous n'avons pu appliquer notre méthodologie de (bis)cyclopropanation à la formation énantiosélective de ce diastéréoisomère. Toutefois, les données obtenues nous ont servi à l'élaboration de modèles d'états de transition pour expliquer les sélectivités observées lors de l'obtention du spiropentane *syn*.

Aussi, nous avons étudié la possibilité de former un spiropentane difonctionnalisé par notre méthodologie. Dû aux propriétés uniques de sa structure, ce produit pourrait servir dans la construction d'un ligand chiral de symétrie C_2 ou encore d'initiateur de tour- β dans la formation de polypeptides dont la structure tertiaire serait un feuillet- β . La synthèse d'un tel composé nous aurait de plus permis d'élargir les possibilités d'applications de la méthodologie que nous avons développée.

Finalement, nous nous sommes intéressés à la synthèse de systèmes contenant une unité spiropentane à cause de l'émergence de ce type de structure chez des composés ayant une activité biologique. L'acide

spiropentylacétique (SPA), qui est un inhibiteur de déshydrogénase d'acyl-CoA (DAC), nous semblait une cible intéressante. Ainsi, deux méthodes ont été développées pour former ce composé. L'une des méthodes repose sur la (bis)cyclopropanation d'un alcool homoallénique et la seconde sur l'utilisation de notre méthode de formation de spiropentanes à partir d'alcools alléniques. Dans les deux cas, la synthèse a pu être menée à terme, cependant, la synthèse du (+)-SPA en utilisant la deuxième méthodologie s'est avérée plus efficace. Ainsi, la synthèse de l'inhibiteur a été réalisée en 6 étapes avec une très bonne sélectivité.

MOTS-CLÉS :

- (Bis)cyclopropanation
- Ligand chiral
- Spiropentanes
- Alcools alléniques

Table des matières

Sommaire	I
Table des matières	III
Liste des figures	V
Liste des tableaux	VI
Liste des schémas	VII
Liste des abréviations	X
Remerciements	XIV
CHAPITRE I	1
1.1 Études sur les spiropentanes	2
1.1.1 Structure des spiropentanes	2
1.1.2 Tension de cycle	3
1.2 L'intérêt pour les spiropentanes	4
1.2.1 Triangulanes	4
1.2.2 Activité biologique des spiropentanes	6
1.3 Formation de systèmes spiropentyliques	7
1.3.1 Formation de triangulanes	7
1.3.2 Formation de monospiropentanes fonctionnalisés	9
1.3.3 Formation de monospiropentanes non racémiques	11
CHAPITRE II	14
2.1 Introduction et précédents	14
2.2 Objectifs de recherche	17
2.3 Spiropentylméthanols	18
2.3.1 Résultats préliminaires	18
2.3.2 Optimisation des conditions réactionnelles	21
2.3.3 Portée et limites de la réaction	31
2.3.4 Détermination de la stéréochimie	33
2.3.5 Analyse conformationnelle et modèles d'états de transition	34
2.4 Conclusions	39
CHAPITRE III	41
3.1 Introduction et objectifs de recherche	41
3.2 Analyse rétrosynthétique (première approche)	44
3.3 Tentative de synthèse du 1,4-bis(hydroxyméthyl)spiro[2.2]pentane par la première stratégie	45
3.3.1 Synthèse des éthers propargyliques	45

3.3.2 Synthèse du (<i>tert</i> -butyldiphénylsilyloxy)-acétaldéhyde	46
3.3.3 Additions d'éthers propargyliques sur l'aldéhyde 139	46
3.4 Analyse rétrosynthétique (deuxième approche).....	48
3.5 Tentative de synthèse du 1,4-bis(hydroxyméthyl)spiro[2.2]pentane par la stratégie 2	48
3.5.1 Synthèse de l'alcyne (141).....	48
3.5.2 Tentative de synthèse de l'allène 126.....	50
3.6 Conclusions	51
CHAPITRE IV	52
4.1 Introduction et objectifs de recherche	52
4.2 Analyse rétrosynthétique (première approche)	56
4.3 (Bis)cyclopropanation du 3,4-pentadiène-1-ol	57
4.4 Obtention du (+)-SPA par la stratégie I.....	60
4.5 Analyse rétrosynthétique (deuxième approche).....	61
4.6 (Bis)cyclopropanation du 2,3-butadiène-1-ol et excès énantiomérique... 62	
4.7 Obtention du SPA par la stratégie II.....	64
4.8 Conclusion	67
Partie expérimentale	69
Notes générales.....	70
Références	115

Liste des figures

Figure 1. Représentation Chem3D du spiropentane.....	2
Figure 2. Effet des substituants sur la longueur des liens des spiropentanes	3
Figure 3. Études sur la tension de cycle	4
Figure 4. La stéréochimie des triangulanes	5
Figure 5. Inhibiteurs avec des structures apparentées aux spiropentanes ...	6
Figure 6. Le SPA et les inhibiteurs naturels desquels il est dérivé.....	7
Figure 7. Les quatre paires d'énantiomères possibles lors de la (bis)cyclopropanation d'alcools alléniques secondaires.....	10
Figure 8. Mélange de diastéréoisomères obtenu lors de la cyclopropanation d'alcools alléniques secondaires.....	11
Figure 9. Les divers mécanismes d'inhibition du SPA selon la stéréochimie	14
Figure 10. Représentation de l'ORTEP du dérivé Mosher 106	34
Figure 11. Modèle d'états de transition pour la formation énantiosélective de spiropentanes	38
Figure 12. Comparaison des modèles d'état de transition pour la formation de spiropentanes (minoritaires) et la cyclopropanation d'alcools allyliques (minoritaires)	39
Figure 13. Représentation Chem3D du 1,4-bis(hydroxyméthyl)spiro- [2.2]pentane (120) et démonstration de la symétrie.....	41
Figure 14. Quelques ligands de symétrie C_2 utilisés dans les réactions asymétriques.....	42

Liste des tableaux

Tableau 1. Nombre de paires énantiomériques (N1) et nombre de stéréoisomères achiraux (N2) selon le nombre d'unités cyclopropanes (n) des triangulanes linéaires.....	5
Tableau 2. (Bis)cyclopropanation d'alcools alléniques 4,4-disubstitués et détermination du rapport diastéréomérique	20
Tableau 3. (Bis)cyclopropanation du 4-éthylhexa-2,3-diène-1-ol (72) sous différentes conditions	22
Tableau 4. Paramètres influençant la formation du [2-(1-propyl-butyldène)-cyclopropyl]-méthanol en présence de dioxaborolane 64a	26
Tableau 5. Effet de l'encombrement stérique sur la formation du spiropentane	29
Tableau 6. Effet de la variation de carbénoïde sur la formation du 2-(2,2-diéthyl-cyclopropylidène)-éthanol à partir de l'alkoxyde d'aluminium.....	30
Tableau 7. (Bis)cyclopropanation de divers alcools- α -alléniques en présence du dioxaborolane 64a	32
Tableau 8. Addition d'éthers propargyliques sur le (tert-butyldiphénylsilyloxy)-acétaldehyde	47
Tableau 9. (Bis)cyclopropanation du 3,4-pentadiène-1-ol (159).....	58
Tableau 10. (Bis)cyclopropanation du 3,4-pentadiène-1-ol (160) en deux étapes	59

Liste des schémas

Schéma 1. Espèces postulées par Gustavson et Zelinsky lors de la débromination du tétrabromure de pentaérythrityle	1
Schéma 2. Méthode générale pour la formation de triangulanes (spiropentanes).....	7
Schéma 3. Méthodes de formations de triangulanes	8
Schéma 4. Utilisation des ylures de soufre dans la formation de spiropentanes	9
Schéma 5. Fonctionnalisation du spiropentane.....	9
Schéma 6. Synthèse de spiropentanes fonctionnalisés à partir d'alcools alléniques selon la méthode de Bertrand et Maurin.....	10
Schéma 7. Synthèse du SPA énantiomériquement enrichi	11
Schéma 8. Application de la méthode de Lautens dans la formation de cyclopropylidènes et de spiropentanes	12
Schéma 9. Formations des quatre isomères des spiropentanes par la cyclopropanation d'alcools alléniques.....	15
Schéma 10. Formations des quatre isomères des spiropentanes par la cyclopropanation d'alcools alléniques.....	16
Schéma 11. Cyclopropanation énantiosélective d'alcools allyliques utilisant le dioxaborolane chiral (+)-64a	17
Schéma 12. Diastéréoisomères possibles lors de la biscyclopropanation d'alcools alléniques.....	18
Schéma 13. Synthèse d'alcools alléniques 4,4-disubstitués à partir de cétones	19
Schéma 14. Formation de l'isomère <i>syn</i> lors de la (bis)cyclopropanation des alcools alléniques	21
Schéma 15. Formation des deux énantiomères des spiropentanes <i>syn</i> en fonction de la stéréochimie du dioxaborolane.....	23
Schéma 16. Formation des quatre isomères des spiropentanes avec un carbénoïde d'aluminium.....	24

Schéma 17. Formation des quatre isomères des spiropentanes avec un carbénoïde de samarium	25
Schéma 18. Tentative de formation des quatre isomères des spiropentanes à partir de l'éther silylée du cyclopropylidène correspondant.....	26
Schéma 19. Protection du groupement hydroxyle des alcools alléniques....	28
Schéma 20. Formation du spiropentane <i>syn</i> à partir de l'alkoxyde d'aluminium.....	31
Schéma 21. Séquence réactionnelle proposée pour la formation du spiropentane <i>syn</i> en présence de dioxaborolane et de bis(iodométhyl)zinc	35
Schéma 22. Détermination des excès énantiomériques pour la (bis)cyclopropanation du 4,4-dicyclohexyl-buta-2,3-diène-1-ol ..	36
Schéma 23. Pouvoir directeur des oxygènes sur le penta-2,3-diène-1,5-diol lors de la (bis)cyclopropanation	43
Schéma 24. Transformations nécessaires pour obtenir un acide γ -aminé à partir du diol 120	44
Schéma 25. Analyse rétrosynthétique du 1,4-bis(hydroxyméthyl)spiro[2.2]pentane (120)	45
Schéma 26. Synthèse des éthers propargyliques	46
Schéma 27. Synthèse du (<i>tert</i> -butyldiphénylesilyloxy)-acétaldehyde (139) ...	46
Schéma 28. Analyse rétrosynthétique du 1,4-bis(hydroxyméthyl)spiro[2.2]pentane (120)	48
Schéma 29. Synthèse du (<i>tert</i> -butyldiméthylesilyloxy)-4-chloro-2,3-époxybutane (145)	49
Schéma 30. Synthèse de l'alcool propargylique 141	50
Schéma 31. Tentative de synthèse de l'allène 126	50
Schéma 32. Découverte du SPA par Tserng	52
Schéma 33. Mécanisme proposé par Liu pour l'inhibition de la MCAD par le SPA.....	53
Schéma 34. Synthèse du (\pm)-SPA par Price	55
Schéma 35. Synthèse du SPA non-racémique	56
Schéma 36. Analyse rétrosynthétique du SPA (27)	57

Schéma 37. Synthèse du SPA et détermination de l'excès énantiomérique	61
Schéma 38. Analyse rétrosynthétique du SPA (27)	62
Schéma 39. Synthèse du 2,3-butadiène-1-ol	62
Schéma 40. Obtention du spiro[2.2]pent-1-yl-méthanol et détermination de l'excès énantiomérique	63
Schéma 41. Tentative de synthèse du SPA par la méthode de Arndt-Eistert	64
Schéma 42. Tentative de synthèse du SPA par la méthode de Kowalski	65
Schéma 43. Tentative d'homologation du spiro[2.2]pent-1-yl-méthanol	65
Schéma 44. Tentative d'homologation du spiro[2.2]pent-1-yl-méthanol	66
Schéma 45. Tentative d'homologation du spiro[2.2]pent-1-yl-méthanol	66
Schéma 46. Synthèse du (+)-SPA à partir du spiro[2.2]pent-1-yl-méthanol	67

Liste des abréviations

∠	angle
[α] _D	rotation optique raie D du sodium
A ou Å	Angström
Ac	acétyle
anal.	analyse élémentaire
anh.	anhydre
aq	aqueuse
Ar	aryle
atm.	atmosphère
Bn	benzyle
Bz	benzoyle
c	concentration en g / 100ml
°C	degré Celsius
cat.	catalyseur ou catalytique
CI	« chemical ionisation »
CCM	chromatographie sur couche mince
CoA	coenzyme A
coll.	collègue
conc.	concentré
Cy	cyclohexyle
δ	déplacement chimique
d	doublet
DAC	déhydrogénase d'acyl CoA
dd	doublet de doublet
de	excès diastéréoisomère ou diastéréoisomérique
DHP	3,4-dihydrofuran-2H-pyrane
dt	doublet de triplet
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	diméthylaminopyridine
DME	1,2-diméthoxyéthane

DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
Dr	docteur
ee	excès énantiomère ou énantiomérique
Ei	« electronic impact »
éq.	équivalent
Et	éthyle
(fa)	absorption faible
FAD	flavine adénine dinucléotide
FAB	« fast atom bombardment »
(fo)	absorption forte
g	gramme
GC	Chromatographie en phase gazeuse
GP	groupe protecteur
hr(s)	heure(s)
HPLC	chromatographie en phase liquide haute performance
Hz	hertz
<i>i</i> -Bu	isobutyle
<i>i</i> -Pr	isopropyle
IR	infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage
LAH	hydrure de lithium aluminium
lar	large
LDA	diisopropylamidure de lithium
lit.	littérature
m	multiplet
(m)	absorption moyenne
M	molaire ou molarité
MAB	« metastable atome bombardement »
maj.	majoritaire
MCAD	déhydrogénases d'acyl CoA à chaîne moyenne
MCPA	acide méthylèncyclopropylacétique

<i>m</i> -CPBA	acide <i>m</i> -chloroperoxybenzoïque
Me	méthyle
mg	milligramme
MHz	mégahertz
ml	millilitre
min	minute
min.	minoritaire
mmHg	millimètre de mercure
mmol	millimole
μl	microlitre
Ms	méthanesulfonyle
<i>n</i> -Bu	néobutyle
<i>n</i> -Pr	néopropyle
NMO	oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
p. e.	point d'ébullition
PDC	pyridinium dichromate
p. f.	point de fusion
Ph	phényle
Piv	pivaloyle
ppm	partie par million
psi	libre / pouce ²
<i>p</i> -TsOH	acide <i>p</i> -toluènesulfonique
q	quadruplet
qn	quintuplet
Red-Al	hydrure de sodium bis(2-méthoxyéthoxy)aluminium
rdt	rendement
R _f	mobilité relative sur CCM
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
sat.	saturée
SCAD	déhydrogénase d'acyl CoA à chaîne courte
SMBR	spectre de masse basse résolution

SMHR	spectre de masse haute résolution
SPA	acide spiropentylacétique
t	triplet
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
td	triplet de doublet
temp.	température
TEMPO	radical libre du 2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxy
THF	tétrahydrofurane
THP	tétrahydropyrannyl
TM	tamis moléculaire
TMAD	1,1'-azobis(<i>N,N</i> -diméthylformamide)
TMP	2,2,6,6-tétraméthylpipéridine
tp	température ambiante
T_r	temps de rétention
UV	ultra violet
VIH	virus d'immunodéficience humaine

Remerciements

J'aimerais tout d'abord exprimer ma reconnaissance à mon directeur de recherche, le professeur André Charette. Je voudrais le remercier de m'avoir accueilli dans son groupe de recherche et d'avoir fourni les outils, instruments et appareils nécessaires à ma réalisation en tant que chimiste et étudiant.

Ensuite, je voudrais remercier tous les membres du groupe de recherche que j'ai eu la chance de fréquenter durant ces deux dernières années. Je les remercie d'avoir maintenu un atmosphère de travail agréable ainsi que d'avoir su stimuler la recherche par leurs échanges scientifiques de grande qualité. Je voudrais particulièrement remercier le Dr Greg Bydlinski qui a accumulé une grande quantité de données sur les spiropentanes au cours de son stage post-doctoral ainsi que tous les membres du groupe qui ont participé au développement de la méthode de cyclopropanation énantiosélective présentée dans ce manuscrit.

J'aimerais également souligner le travail des gens des différents services de l'Université de Montréal. Premièrement, je remercie le Dr tan Phan-Viet, Sylvie Bilodeau et Robert Mayer du laboratoire de résonance magnétique nucléaire pour leur aide et leur disponibilité. Je remercie également les membres des ateliers d'électronique et de mécanique, du Centre de spectrométrie de masse et du Laboratoire d'analyse élémentaire. En plus j'aimerais remercier tout le personnel enseignant de l'Université de Montréal avec qui j'ai eu la chance d'interagir et plus particulièrement les membre du jury de ce mémoire.

Finalement, je ne peux passer sous silence certaines personnes qui ont su m'encourager et m'aider dans les moments difficiles. Je pense d'abord à Alexandre Gagnon, Nicole Wilb, Carmela Molinaro et André Beauchemin qui ont été une source d'inspiration et de savoir tout au long de mes études.

Plus particulièrement à Nicole, Carmela, André et Pascale pour la relecture de ce mémoire.

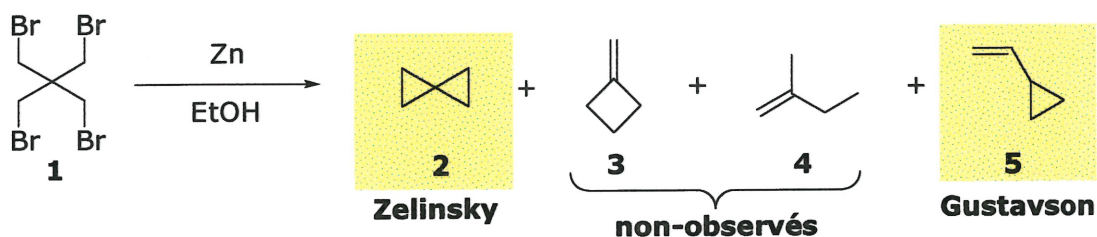
J'aimerais également remercier tous les membres de ma famille qui ont su m'encourager et me permettre de persévérer. En dernier lieu, j'en profite pour remercier la personne qui a vécu tous mes échecs et mes réussites de très près tout au long de mon cheminement. Merci Cynthia pour tes encouragements et ta compréhension.

CHAPITRE I

Introduction : Les spiropentanes et leur histoire

Les systèmes carbocycliques à trois chaînons constituent une source d'intérêt chez les chimistes depuis fort longtemps.¹ En raison de la tension de cycle et de la particularité des liens cyclopropyles, ces systèmes ont une tendance à subir une réaction d'ouverture de cycle.² Depuis plus de 100 ans, les chimistes se sont demandés quel serait l'effet de l'incorporation d'un deuxième cycle spirofusionné au cyclopropane. Les études visaient plus particulièrement l'influence d'un autre cyclopropane spirofusionné sur la tension de cycle. Le nom spiropentane a donc été donné aux systèmes comportant deux cycles cyclopropyles fusionnés par un carbone spiro avec un nombre d'atomes de carbone totalisant cinq. En 1896, Gustavson tenta de former le spiropentane par débromination du tétrabromure de pentaérythrile.³ Cependant, les conclusions de ce chercheur étaient que seul le triméthylène de vinyle (**5**) était formé durant le processus (Schéma 1).

Schéma 1. Espèces postulées par Gustavson et Zelinsky lors de la débromination du tétrabromure de pentaérythrile



Par la suite, Zelinsky suggéra que les conclusions de Gustavson étaient trop hâtives et il démontra que lui et Gustavson avaient bel et bien formé le spiropentane (**2**).⁴ Plusieurs articles se sont succédés entre 1913 et 1944 afin de prouver ou de réfuter la présence de spiropentanes dans le mélange réactionnel de Gustavson.^{5,6,7,8,9} Toutefois, en 1944, Murray et Stevenson prouvèrent la présence de spiropentanes à l'aide de la spectroscopie

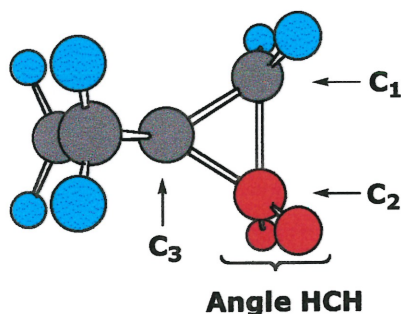
Raman.¹⁰ Leurs données furent appuyées par une expérience de diffraction électronique réalisée par le groupe de Donohue.¹¹ Depuis ce temps, la structure des spiropentanes n'a plus été contestée et plusieurs articles présentent des résultats de diffraction de rayons-X pour corroborer leur structure.^{12,13,14}

1.1 Études sur les spiropentanes

1.1.1 Structure des spiropentanes

Selon les résultats de diffraction électronique obtenus par Donohue *et al.*, la symétrie d'un spiropentane est de type D_{2d} en assumant que l'angle HCH est bissecteur à l'angle CCC.¹¹ De plus, ils ont pu décrire le spiropentane le plus simple (non-substitué, C_5H_8) avec les dimensions suivantes : C-H = 1.08 Å (assumé), $C_1-C_3 = 1.48 \pm 0.03$ Å, $C_1-C_2 = 1.51 \pm 0.04$ Å, $\angle C_2C_3C_1 = 61.5 \pm 2^\circ$, $\angle HCH = 120 \pm 8^\circ$. La géométrie de cet hydrocarbure est présentée à la figure 1.

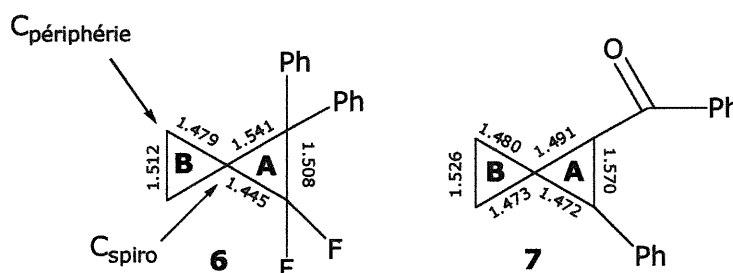
Figure 1. Représentation Chem3D du spiropentane



Depuis la démonstration faite par Donohue, quelques exemples de spiropentanes substitués ont été rapportés dans la littérature.^{12,13,14} L'étude de l'effet des substituants présentée par le groupe de Irngartinger¹³ montre que les liens qui relient l'atome central de carbone et ceux en périphérie sont de longueur généralement plus courte que ceux qui relient les atomes de carbone de périphérie entre eux. La présence de substituants sur les

carbones en périphérie a pour effet d'augmenter la longueur de tous les liens carbone-carbone du cycle (**A**) en influençant légèrement les liens C-C du cyclopropane (**B**). Cependant, la substitution par des groupements π -accepteurs (Ph, acide, ester) augmente grandement la longueur des liens $C_{\text{périphérie}}-C_{\text{périphérie}}$ avec peu d'influence sur les liens $C_{\text{spiro}}-C_{\text{périphérie}}$. En plus, ces groupements ont pour effet de diminuer la longueur du lien qui leur est *distal* alors qu'ils augmentent la longueur des liens qui sont *vicinaux*. Lorsque les substituants sont des groupements π -donneurs et σ -accepteurs (F, Cl) ils ont pour influence d'augmenter la longueur du lien $C_{\text{spiro}}-C_{\text{périphérie}}$ en plus de réduire la longueur des liens *vicinaux* et d'augmenter la longueur du lien *distal*. Malheureusement, seules les influences électroniques ont été étudiées sans tenir compte des effets stériques. Des exemples pertinents sont présentés à la figure 2.¹⁵

Figure 2. Effet des substituants sur la longueur des liens des spiropentanes



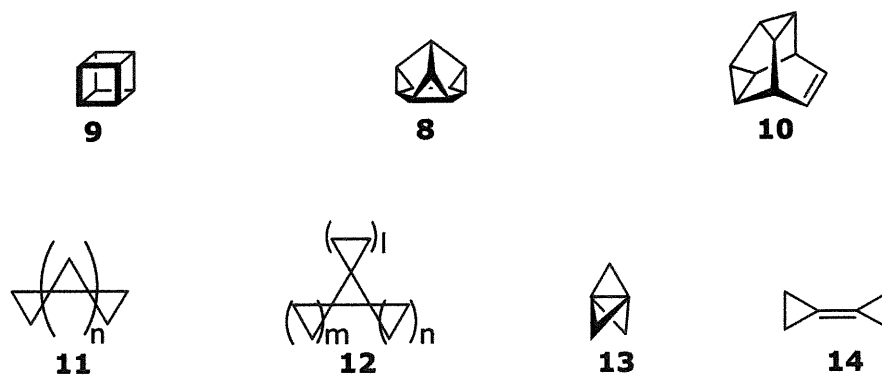
Grâce à leur structure peu commune, les spiropentanes ont été également le sujet de quelques études théoriques. Le calcul des énergies des divers orbitales moléculaires à l'état excité,¹⁶ le spectre vibrationnel théorique¹⁷ et l'énergie potentielle de surface du spiropentane protoné ($C_5H_9^+$)¹⁸ sont issus de telles études.

1.1.2 Tension de cycle

La tension de cycle peut être mesurée par la différence entre l'enthalpie de formation (qu'elle soit déterminée expérimentalement ou calculée

théoriquement) et celle d'un modèle hypothétique sans tension de cycle.² Dans la plupart des cas, la tension de cycle d'un système polycyclique peut être définie par l'addition de la tension de cycle de chacune de ses composantes monocycliques.² Cette règle s'applique, entre autre, au cubane (**8**), au diadémane (**9**) et au snoutène (**10**). Cependant, il y a plusieurs exceptions à cette règle dont les triangulanes linéaires et branchés (**11** et **12**), les propellanes (**13**) et les bicyclopropylidènes (**14**) (Figure 3). Bien que les triangulanes fassent partie des exceptions, ils sont toutefois stables et ne présentent pas une réactivité anormale même s'ils sont constitués d'un grand nombre de spiropentanes contigus.¹⁹ Finalement, la relation entre l'énergie de tension expérimentale et théorique des triangulanes a déjà été étudiée.²⁰ Cette étude a démontré que la tension de cycle excédentaire est d'environ 8.6 kcal/mol pour chacun des atomes de carbone spiro contenu dans le triangulane.

Figure 3. Études sur la tension de cycle



1.2 L'intérêt pour les spiropentanes

1.2.1 Triangulanes

L'attrait des spiropentanes est principalement dû aux triangulanes. La plupart des chimistes qui étudient les triangulanes sont surtout intéressés à l'aspect théorique de ces derniers car jusqu'à maintenant ils n'ont pas d'application pratique intéressante. Cependant, la synthèse de ces produits

permet d'affronter des défis synthétiques intéressants. Depuis environ une trentaine d'années, des méthodes de synthèse se sont multipliées dans le but de former des triangulanes de plus en plus complexes. Depuis les années 90 ces hydrocarbures à multiples cyclopropanes spirocondensés portent le nom de triangulanes.²¹ À cette époque, les chercheurs ont vite reconnu le problème stéréochimique qu'implique la synthèse de triangulanes contenant quatre unités ou plus de cyclopropanes.^{21,22} (Figure 4 et Tableau 1).

Figure 4. La stéréochimie des triangulanes

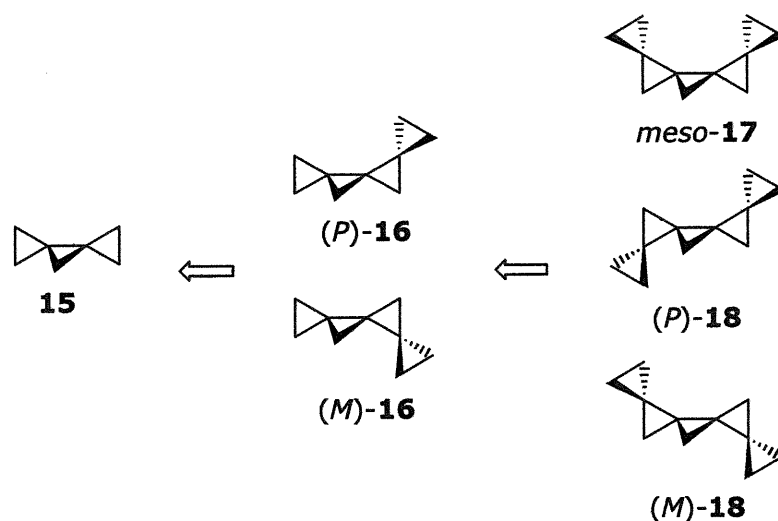


Tableau 1. Nombre de paires énantiomériques (N1) et nombre de stéréoisomères achiraux (N2) selon le nombre d'unités cyclopropanes (n) des triangulanes linéaires

	n									
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
N_1	0	0	1	1	3	4	10	16	36	
N_2	1	1	0	1	0	2	0	4	0	

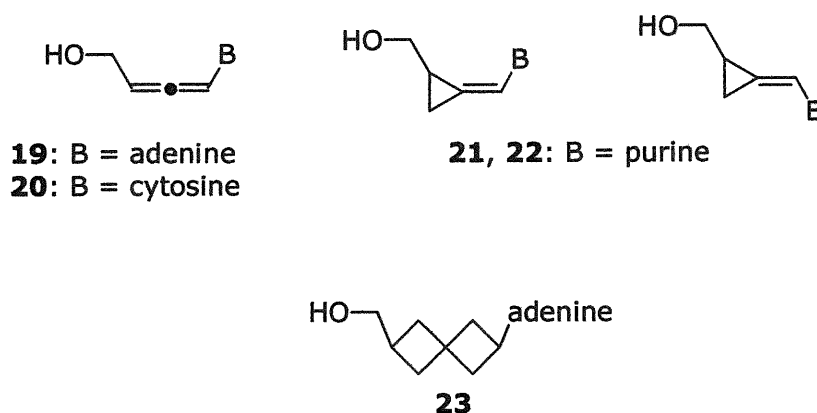
En effet, bien que le triangulane formé de quatre cyclopropanes ne contienne aucun centre chiral, il forme une hélice qui possède une activité optique. Les chercheurs ont donc utilisé la nomenclature appliquée aux hélices (*P* et *M*) pour définir les différents isomères des triangulanes. Le défi synthétique que constitue la synthèse énantiosélective de triangulanes est

une motivation suffisante pour intensifier les efforts de recherche dans le domaine des spiropentanes chiraux.

1.2.2 Activité biologique des spiropentanes

En ce qui concerne l'activité biologique, l'intérêt pour le groupement spiropentyle a été ravivé suite à la découverte de certains inhibiteurs comportant des structures similaires. L'adénallène (**19**) et le cytallène (**20**) sont des agents anti-VIH²³ très efficaces. Les méthylèncyclopropanes **21** et **22** sont des agents anti-viraux qui agissent sur un grand nombre de virus.²⁴ De plus, l'analogue spiro[3.3]heptane de l'adénosine (**23**) est efficace contre le cytomégalo virus humain²⁵ (Figure 5). Tous les dérivés mentionnés sont des proches parents des spiropentanes. Les études effectuées par le groupe de Guan ont pour but l'étude de l'activité biologique d'un grand nombre d'inhibiteurs dérivés de spiropentyles sur un nombre tout aussi grand de virus.²⁶

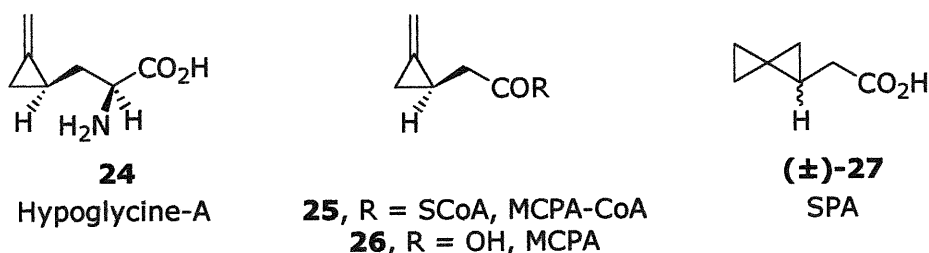
Figure 5. Inhibiteurs avec des structures apparentées aux spiropentanes



De plus, un inhibiteur de la déshydrogénase d'acyl CoA, l'hypoglycine-A (**24**), est un produit naturel dont la structure se rapproche de celle des spiropentanes. Le métabolite actif de cet inhibiteur est l'acide méthylèncyclopropaneacétique (**26**) (MCPA).²⁷ Les études sur le MCPA ont lancé la recherche sur les spiropentanes grâce à l'activité biologique

démontrée par l'acide spiropentylacétique (**27**) (SPA) présenté à la figure 6. Les détails des recherches sur le SPA seront présentés au chapitre IV.

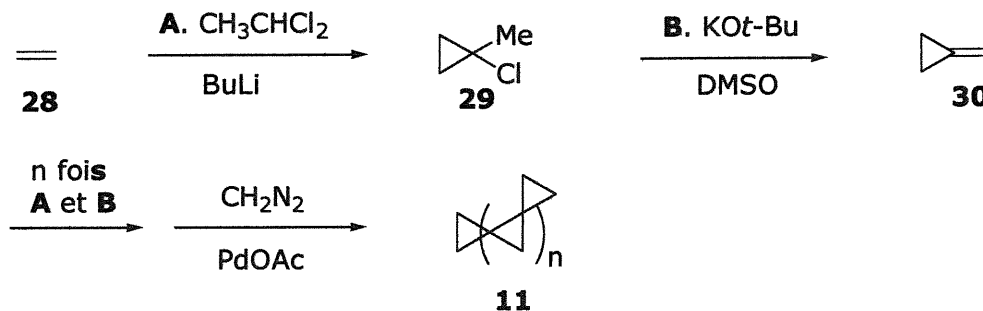
Figure 6. Le SPA et les inhibiteurs naturels desquels il est dérivé



1.3 Formation de systèmes spiropentyliques

1.3.1 Formation de triangulanes

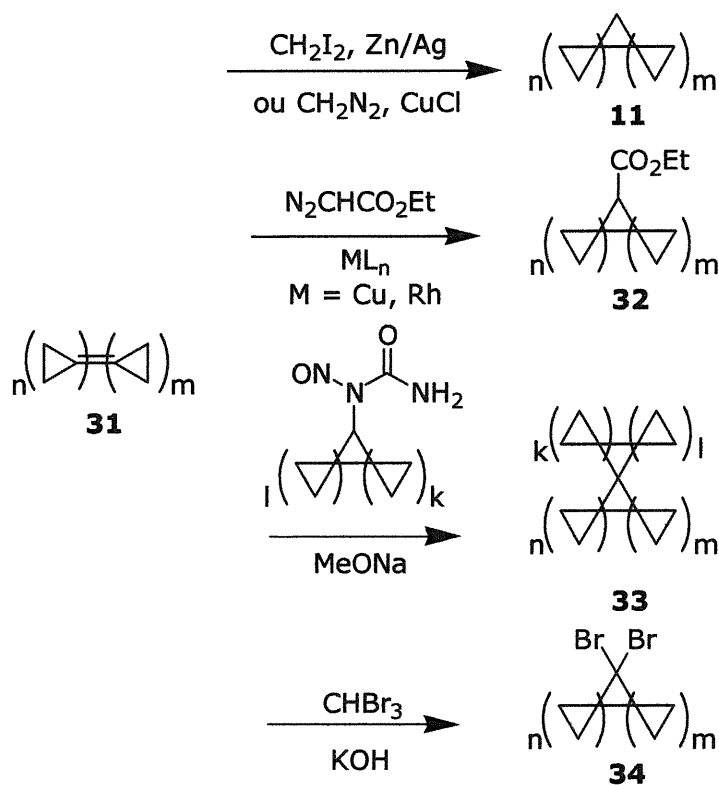
Schéma 2. Méthode générale pour la formation de triangulanes (spiropentanes)



Plusieurs méthodes de formation de spiropentanes ont été développées au cours des dernières années dans le but de former des triangulanes.²⁸ La méthode la plus courante est le traitement d'une oléfine avec un carbène dérivé du 1,1-dichloroéthane. Par la suite, le chlorocyclopropane obtenu est traité avec une base forte, généralement du *tert*-butoxyde de potassium, pour effectuer la déhydrochlorination. Il est alors possible de répéter ces deux étapes autant de fois que désiré. L'étape de terminaison se fait par le traitement de l'oléfine ainsi obtenue avec du diazométhane et de l'acétate de palladium^{29,30} (Schéma 2) ou d'autres catalyseurs (CuCl, CuBr, CuOTf, [Rh(OAc)₂]₂).³¹

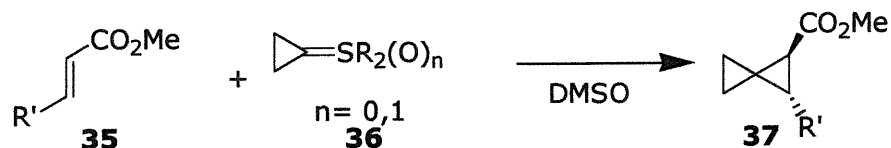
Toutefois, plusieurs autres méthodes ont été développées pour effectuer la cyclopropanation d'alcènes. Dans plusieurs cas, les oléfines sont mises en réaction avec un carbène. Par exemple, le protocole de Gaspar-Roth ($\text{CH}_2\text{N}_2/\text{CuCl}$),³² le réactif de Simmons-Smith,³³ les carbènes dérivés de composés diazotés³⁴ et les dihalocarbènes³⁵ sont toutes des procédures utilisées pour la formation de triangulanes.² Quelques exemples pertinents sont présentés au schéma 3.

Schéma 3. Méthodes de formations de triangulanes



Enfin, quelques réactions utilisent des ylures de soufre cyclopropaniques en présence d'oléfines pour obtenir les spiropentanes désirés (Schéma 4).³⁶ Cependant, cette méthodologie est peu utilisée.

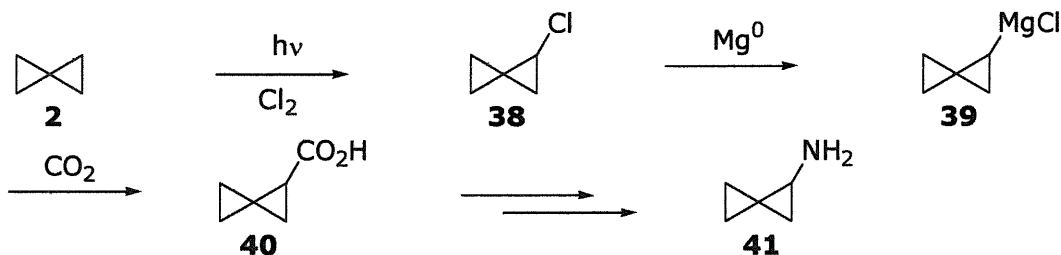
Schéma 4. Utilisation des ylures de soufre dans la formation de spiropentanes



1.3.2 Formation de monspiropentanes fonctionnalisés

Il est possible d'obtenir des spiropentanes par l'addition de carbènes cyclopropaniques sur des oléfines.³⁷ Cependant, avant 1970, peu de publications étaient disponibles sur la formation de monspiropentanes fonctionnalisés. Malgré ce fait, on peut relever le cas du chlorospiropentane préparé par chlorination photochimique du spiropentane.³⁸ Le chlorospiropentane peut également être traité avec du magnésium, puis mis en réaction avec le dioxyde de carbone pour obtenir l'acide spiropentanecarboxylique. Ce dernier peut à son tour être transformé en aminospiropentane en quatre étapes tel que démontré par Applequist³⁹ (schéma 5).

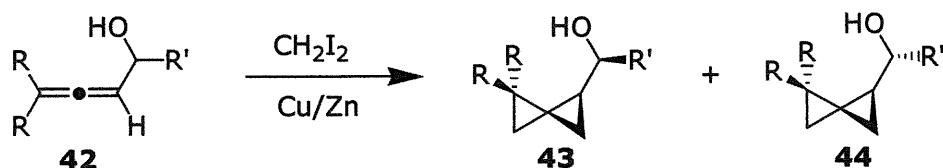
Schéma 5. Fonctionnalisation du spiropentane



Grâce aux travaux de Bertrand et Maurin, les spiropentanes fonctionnalisés sont maintenant plus accessibles. Les spiropentanes, le spiropentylacétate de méthyle et les spiropentylcarbinols sont tous obtenus par la réaction de cyclopropanation respective des substrats suivants : les hydrocarbures alléniques,⁴⁰ le 3,4-pentadiénoate de méthyle⁴¹ et les alcools

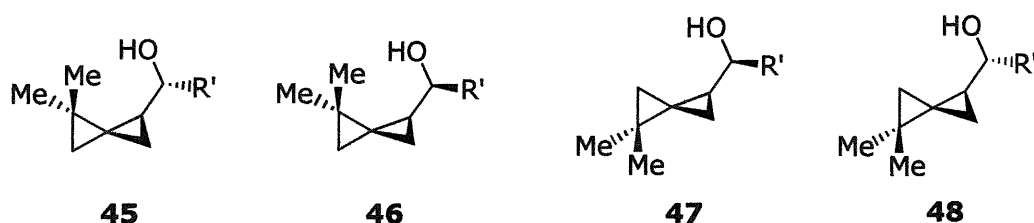
α -alléniques.⁴² Maurin et Bertrand ont démontré qu'il était aussi possible d'effectuer la cyclopropanation de plusieurs alcools α -alléniques secondaires⁴³ avec le couple zinc/cuivre et le diiodométhane (Schéma 6).

Schéma 6. Synthèse de spiropentanes fonctionnalisés à partir d'alcools alléniques selon la méthode de Bertrand et Maurin



Cependant, la diastéréosélectivité de la réaction reste faible (de 2 : 1 à 6 : 1)⁴⁴. De plus, lorsque $\text{R} = \text{Me}$, seules deux paires diastéréoisomériques sont détectées et analysées alors qu'il devrait y en avoir quatre (Figure 7). Avec l'aide de la spectrométrie infrarouge, Bertrand et Maurin ont proposé une structure pour ces deux diastéréoisomères (45 et 46). Ils ont également proposé une explication à l'absence des deux autres isomères (47 et 48).

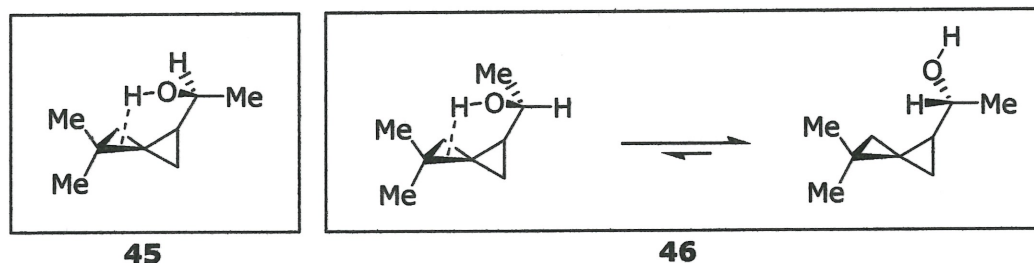
Figure 7. Les quatre paires d'énantiomères possibles lors de la (bis)cyclopropanation d'alcools alléniques secondaires



Leurs conclusions étant basées sur les interactions entre le groupement hydroxyle et le système cyclopropanique en position β (pont hydrogène). Les interactions stériques entre les divers groupements méthyles sur le spiropentane empêchent la formation de ponts hydrogènes dans un cas (46). Or, il a été démontré, que le groupement hydroxyle interagit suffisamment avec le cyclopropane en α pour expliquer la différence de polarité observée par Maurin et Bertrand^{45,46} (Figure 8). Ces derniers postulent que la cyclopropanation à la position qui est *distale* à l'alcool

s'effectue *anti* par rapport au groupement hydroxyle. Il y a pourtant plusieurs études qui démontrent que les groupements OH dirigent la cyclopropanation avec le couple zinc/cuivre de Simmons-Smith même en position homoallylique.^{47,48}

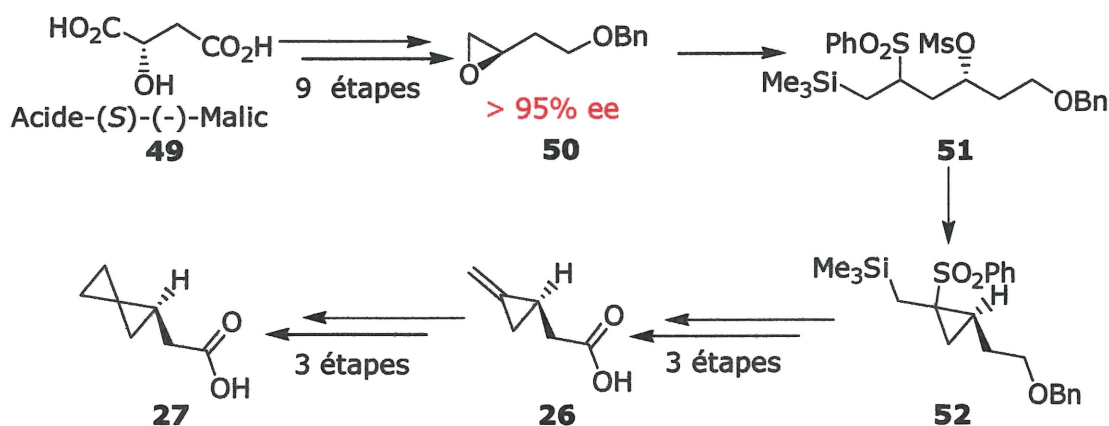
Figure 8. Mélange de diastéréoisomères obtenu lors de la cyclopropanation d'alcools alléniques secondaires



1.3.3 Formation de monspiropentanes non racémiques

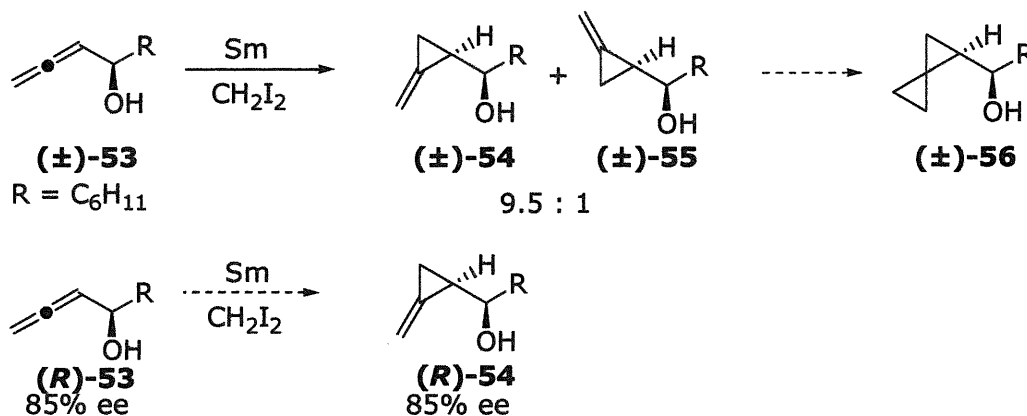
À notre connaissance, il n'existe pas à ce jour de synthèse énantiosélective de systèmes monspiropentaniques à partir de substrats non chiraux. Toutefois, il y a quelques années, la synthèse du (*R*) et du (*S*)-SPA a été réalisée par le groupe de Liu.⁴⁹ Cette synthèse nécessite cependant de 15 à 17 étapes et s'effectue à partir de l'acide (*S*)-(-)-malique énantiomériquement pur (Schéma 7). Néanmoins, quelques résolutions de spiropentanes racémiques ont été réalisées récemment avec succès.⁵⁰

Schéma 7. Synthèse du SPA énantiomériquement enrichi



Enfin, les travaux du groupe de Lautens présentent une très bonne possibilité pour la formation de spiropentanes. Leur méthodologie consiste au traitement d'alcools- α -alléniques avec un carbénoïde de samarium (formé par la réaction du couple Sm/Hg avec diiodométhane). Dans ce cas, la cyclopropanation s'effectue exclusivement en position *proximale*.⁵¹ Cette méthode permet d'obtenir les alcools secondaires racémiques avec une très bonne diastéréosélectivité et permet de maintenir le rapport énantiomérique avec des alcools secondaires non-racémiques (Schéma 8). Cependant, la méthodologie n'a pas été appliquée à la formation de spiropentanes scalémiques et elle nécessite un excès de carbène très important (10 équivalents).

Schéma 8. Application de la méthode de Lautens dans la formation de cyclopropylidènes et de spiropentanes



Le manque d'exemples pour la formation de spiropentanes optiquement actifs, l'activité biologique démontrée par les deux isomères de SPA ainsi que l'activité biologique de plusieurs proches parents des spiropentanes sont des raisons suffisantes pour poursuivre les études sur la formation de spiropentanes optiquement actifs et non-racémiques. De plus, ces spiropentanes pourraient servir de synthons lors de la formation de triangulanes optiquement actifs. Dans les prochains chapitres, nous

présenterons une nouvelle méthodologie de synthèse de spiropentanes non-racémiques ainsi que la synthèse du (+)-SPA.

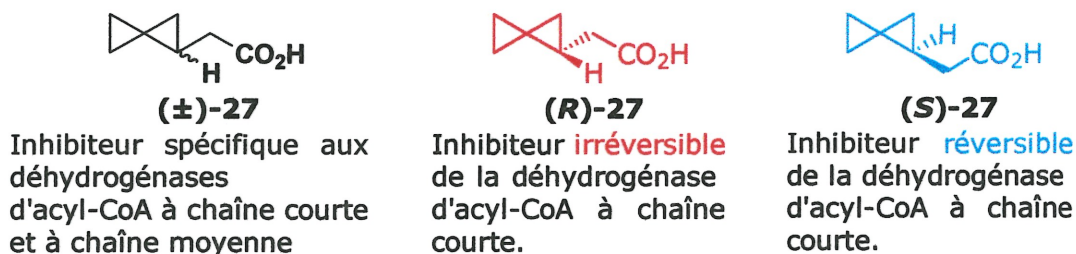
CHAPITRE II

Synthèse énantiosélective de spiropentanes par cyclopropanation d'alcools α -alléniques

2.1 Introduction et précédents

Tel que mentionné au précédemment, l'intérêt envers le système spiropentyle a connu un regain de popularité dans les dernières années surtout grâce à son activité biologique. Mentionnons tout particulièrement le cas de l'acide spiropentylacétique (SPA) (27) et du spiropentylacétate de coenzyme A (SPA-CoA) qui ont la capacité d'inhiber spécifiquement la déshydrogénase d'acyl-CoA à chaîne moyenne⁵² (MCAD). Non seulement le SPA est un inhibiteur de la MCAD, mais le (*R*)-SPA-CoA inhibe irréversiblement la déshydrogénase d'acyl-CoA à chaîne courte (SCAD) alors que l'énantiomère *S* n'est qu'un inhibiteur compétitif (Figure 9).

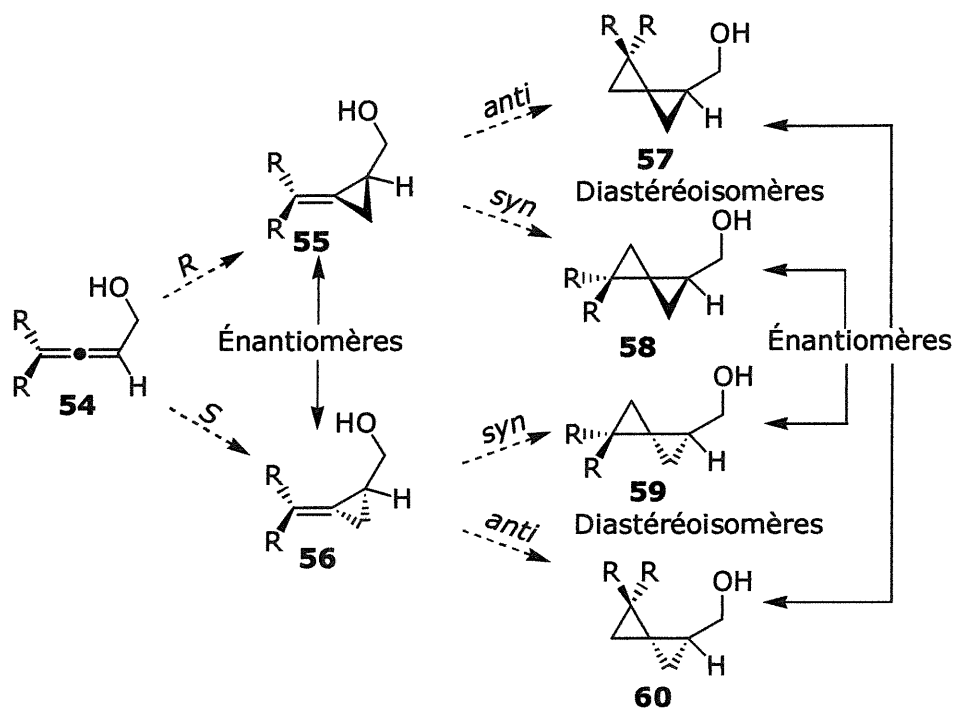
Figure 9. Les divers mécanismes d'inhibition du SPA selon la stéréochimie



Cependant, la synthèse des différents énantiomères du SPA s'avère très complexe⁴⁹ comme nous allons le voir dans un chapitre ultérieur. Il était donc de mise de trouver une stratégie de synthèse qui permettrait d'obtenir sélectivement les isomères désirés du groupement spiropentyle. Il est connu depuis longtemps qu'il est possible de tirer avantage de la présence d'un groupement directeur pour effectuer une transformation dont l'issue est la formation d'un ou plusieurs centres stéréogéniques.⁵³ Ceci est particulièrement vrai pour les alcools allyliques.⁵⁴

Nous avons reconnu qu'il y avait deux possibilités lors de la transformation d'alcools alléniques en spiropentanes. Les deux processus se différencient par l'ordre dans lequel les cyclopropanations peuvent se produire. Nous verrons que l'ordre dans lequel se produisent les cyclopropanations peut avoir un impact sur la stéréochimie du produit final. De plus, nous avons également indiqué que quatre produits peuvent être obtenus lors de la (bis)cyclopropanation de l'allène. Finalement, la capacité du groupement hydroxyle à diriger les réactions de cyclopropanation peut être déterminante sur la sélectivité.

Schéma 9. Formations des quatre stéréoisomères des spiropentanes par la cyclopropanation d'alcools alléniques

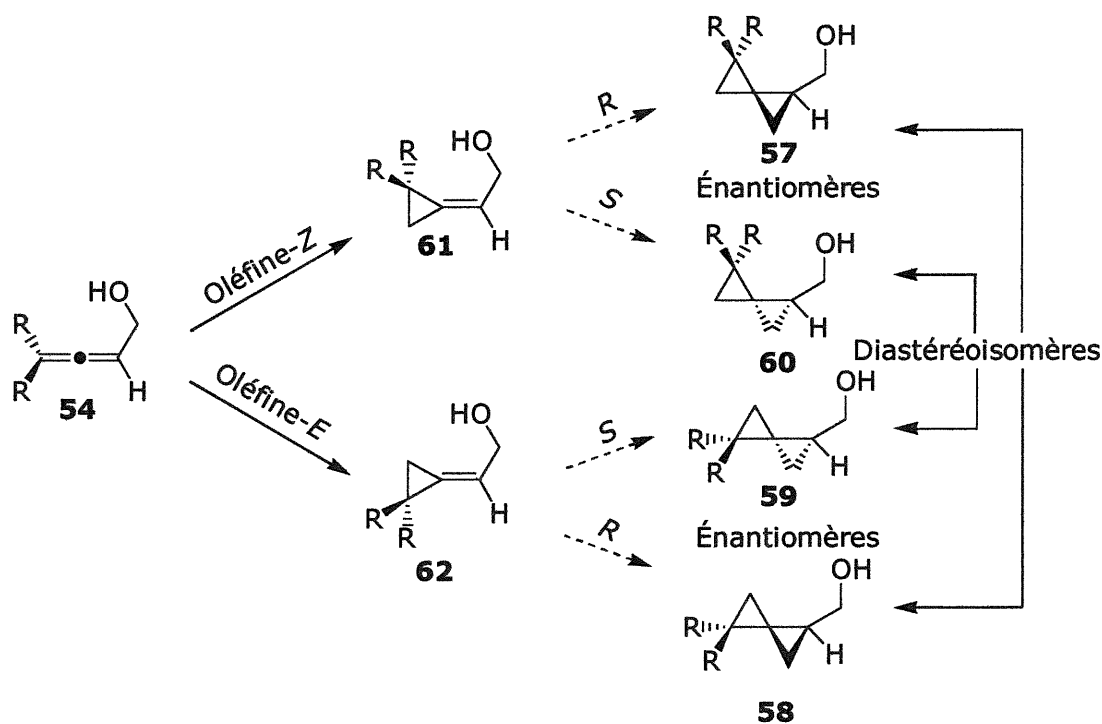


La première possibilité que nous avons reconnue est présentée au schéma 9 et elle permet de prendre avantage du pouvoir directeur du groupement hydroxyle. Ici, la première cyclopropanation s'effectue en position allylique (*proximale*) alors que la seconde s'effectue en position homoallylique (*distale*). La première cyclopropanation pourrait être contrôlée par la présence d'un promoteur chiral qui dirigerait l'approche du réactif sur

une face de l'alcène. De cette manière, il serait possible d'obtenir sélectivement **55** ou **56**. Par la suite, la deuxième cyclopropanation pourrait être effectuée de manière *syn* à l'alcool afin d'obtenir **58** ou **59** sélectivement. Cette deuxième étape pourrait également s'effectuer de manière *anti* au groupement hydroxyle pour obtenir **57** ou **60**. Cependant, cette dernière possibilité ne prend pas avantage du pouvoir directeur de l'alcool.

Une deuxième possibilité existe également : la première cyclopropanation pourrait s'effectuer à la position *distale* pour former des oléfines non chirales (*Z* ou *E*) du type **61** ou **62**. Ces dernières pourraient ensuite être cyclopropanées à l'aide d'un promoteur chiral qui établirait deux centres chiraux en une seule étape (Schéma 10).

Schéma 10. Formations des quatre isomères des spiropentanes par la cyclopropanation d'alcools alléniques



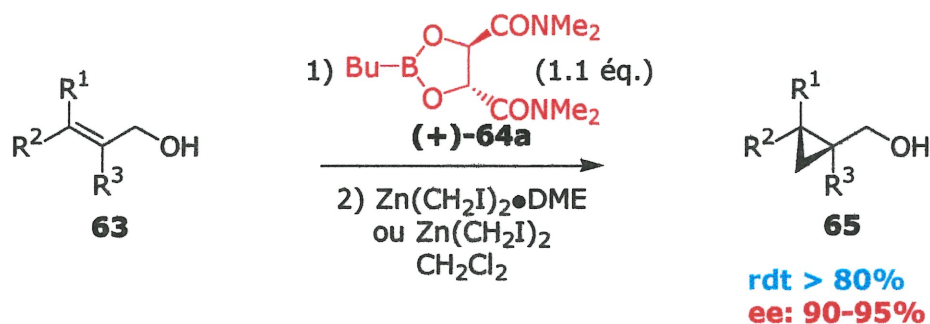
Tel que présenté au premier chapitre, seuls les travaux de Lautens et ceux de Maurin permettent de tirer des conclusions sur l'ordre de cyclopropanation des allènes. Selon les résultats que ces deux groupes de recherche ont obtenus, la première cyclopropanation s'effectue à la position

proximale et par la suite le cyclopropylidène obtenu est transformé en spiropentane.^{42,43,51} Toutefois, ces deux groupes utilisent des alcools alléniques secondaires sans établir avec rigueur l'effet du groupement hydroxyle sur la sélectivité de la réaction. Suite à ces résultats, nous nous sommes posés la question suivante : est-il possible d'utiliser des alcools alléniques non-chiraux pour permettre l'accès aux divers isomères des spiropentanes ?

2.2 Objectifs de recherche

Dans le groupe de recherche du professeur André B. Charette, une méthodologie de cyclopropanation asymétrique d'alcools allyliques à l'aide d'un promoteur chiral a déjà été développée.⁵⁵ Cette dernière donne accès à des cyclopropylméthanol avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomères (Schéma 11). Ce promoteur de chiralité semblait être un candidat idéal pour effectuer la cyclopropanation énantiosélective d'alcools alléniques car ces derniers ont une structure très similaire aux alcools allyliques. Dans le but de produire une méthode générale de (bis)cyclopropanation d'alcools alléniques, le dioxaborolane **64** dérivé de l'acide tartrique naturel pourrait être utilisé pour promouvoir la formation de spiropentanes non-racémiques.

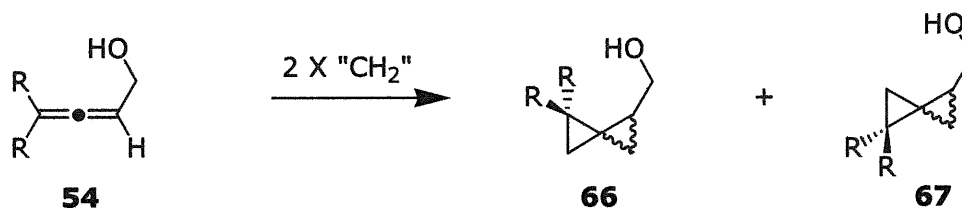
Schéma 11. Cyclopropanation énantiosélective d'alcools allyliques utilisant le dioxaborolane chiral (+)-**64a**



2.3 Spiropentylméthanols

Les résultats exposés dans ce chapitre portent sur la (bis)cyclopropanation énantiosélective d'alcools alléniques 4,4-disubstitués (Schéma 9). Afin de mettre en contexte de façon appropriée les travaux présentés dans ce manuscrit, certains résultats pertinents obtenus par le Dr Bydlinski seront également présentés.

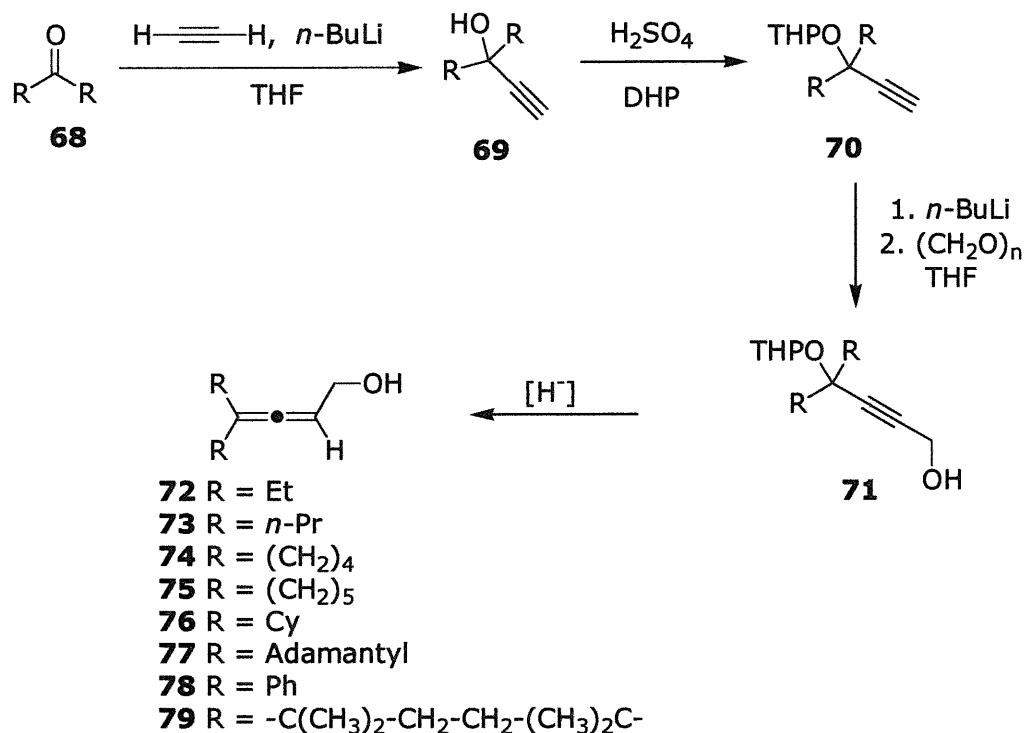
Schéma 12. Diastéréoisomères possibles lors de la biscyclopropanation d'alcools alléniques



2.3.1 Résultats préliminaires

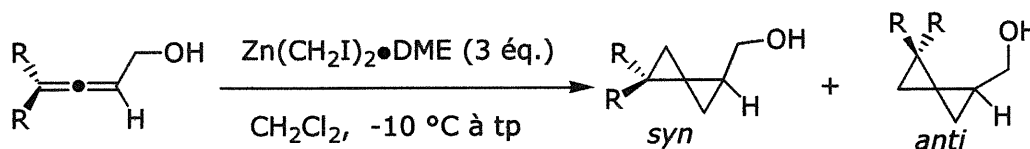
La première étape des travaux consistait en la formation des alcools alléniques de départ. Nous avons utilisé la méthode développée par Landor.⁵⁶ La synthèse comporte quatre étapes et s'effectue à partir d'une cétone ou d'un aldéhyde (Schéma 13). Dans tous les cas, les substrats de départ de type 4,4-disubstitués (alcools alléniques achiraux) ont été synthétisés par cette méthode en utilisant les cétones correspondantes. La première étape consiste en la condensation de l'acétylène et d'une cétone. Par la suite, l'alcool propargylique est protégé avec un groupement THP. Cet alcyne est alors mis en réaction avec le *n*-BuLi et acétylure obtenu est alors traité avec le *para*-formaldéhyde. L'alcool propargylique ainsi formé est traité avec une source d'hydrure pour obtenir les alcools alléniques désirés. Seuls les allènes finaux nécessitent une purification et les rendements globaux vont de 10% à 50%.

Schéma 13. Synthèse d'alcools alléniques 4,4-disubstitués à partir de cétones



Nous avons tout d'abord vérifié l'effet de la biscyclopropanation sur ces alcools alléniques sans l'effet de promoteur chiral. Nous avons démontré que la (bis)cyclopropanation d'alcools alléniques 4,4-disubstitués donne un rapport diastéréomérique supérieur à 95 : 5.⁵⁷ Afin de décrire le produit majoritaire, le terme spiropentane *syn* sera employé puisque la deuxième cyclopropanation se produit *syn* par rapport au groupement hydroxyméthyle. Nous ferons référence au second diastéréoisomère en tant que spiropentane *anti*. Les résultats obtenus lors de la (bis)cyclopropanation des alcools alléniques sans le dioxaborolane **64** sont présentés au tableau 2.

Tableau 2. (Bis)cyclopropanation d'alcools alléniques 4,4-disubstitués et détermination du rapport diastéréomérique

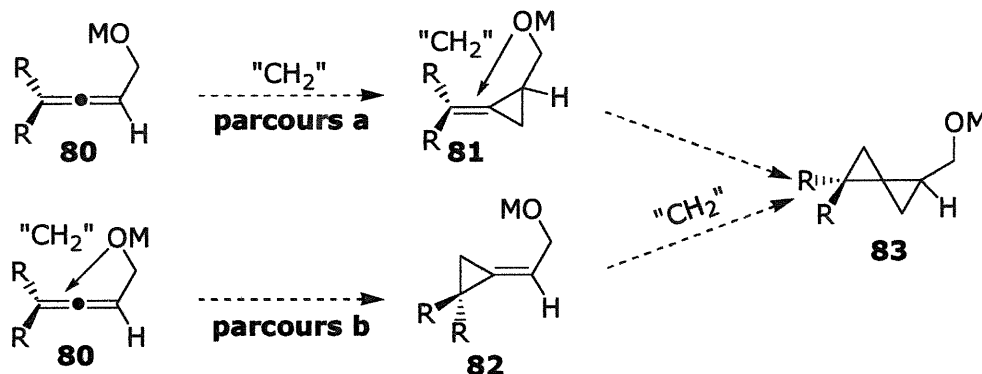


Entrée	R	Rapport ^a (<i>syn</i> : <i>anti</i>)
1	Et	>95 : 5
2	<i>n</i> -Pr	>95 : 5
3	Cyclohexyl	>95 : 5

^a Déterminé par RMN ¹H.

Notons que seul le diastéréoisomère *syn* est détectable par RMN ¹H.⁵⁸ (Nous présenterons une méthode de formation du diastéréoisomère *anti* dans une section ultérieure). Ces résultats préliminaires permettaient de déterminer le rôle du groupement hydroxyle dans la (bis)cyclopropanation des alcools alléniques. Les deux voies permettant l'obtention de tels résultats sont présentées au schéma 14. Les deux parcours montrent que l'hydroxyméthyle dirige la cyclopropanation *distale*. Ainsi, un seul diastéréoisomère est formé soit le spiropentane *syn*. L'un des deux parcours a pu être éliminé en établissant l'ordre dans lequel les cyclopropanations s'effectuent. Grâce à l'analyse par GC nous avons pu déterminer que la position *proximale* subit la première cyclopropanation et la position *distale*, la seconde.^{58,51} Ainsi nous avons établi que la séquence qui correspond au **parcours a** mène au diastéréoisomère tout en tenant compte de l'ordre des cyclopropanations (Schéma 14).

Schéma 14. Formation de l'isomère *syn* lors de la (bis)cyclopropanation des alcools alléniques

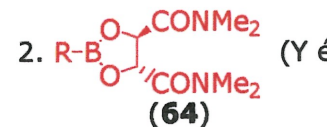


2.3.2 Optimisation des conditions réactionnelles

Par la suite, nous nous sommes penchés sur l'étude des différents paramètres susceptibles de faire varier les rendements et la sélectivité lors de la formation des spiropentanes. À moins de mention contraire, nous avons utilisé le réactif de (bis)iodométhylzinc,⁵⁹ formé par la réaction de Et₂Zn et de CH₂I₂ dans un rapport de 1 : 2. Pour stabiliser le réactif, la réaction est effectuée en présence de DME. En effet, la formation du carbénoïde est un procédé très exothermique. Lorsque la réaction est effectuée sur une grande quantité de réactif le dégagement de chaleur peut être tel qu'il en résulte une explosion. Cependant, en présence de DME, le dégagement de chaleur est beaucoup plus contrôlé dû au pouvoir complexant du DME.^{55b} Le promoteur chiral utilisé est le butyle ou le méthyle dioxaborolane (**64a** R = Bu et **64b** R = Me). En tenant compte des nombreux résultats obtenus dans le groupe de recherche,^{55,49,60} nous avons opté pour le dichlorométhane comme solvant réactionnel. Les quantités d'agent cyclopropanant, le type et la quantité de promoteur chiral ont été évalués lors de la biscyclopropanation du 4-éthylhexa-2,3-diène-1-ol. Les résultats de ces essais sont présentés au tableau 3.

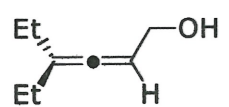
Tableau 3. (Bis)cyclopropanation du 4-éthylhexa-2,3-diène-1-ol (**72**) sous différentes conditions

1. $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2 \bullet \text{DME}$ (X éq.)


2.  (Y éq.)

(64)

CH_2Cl_2 , $-10\text{ }^\circ\text{C}$ à tp



(72)



(+)-(84)

Entrée	R	Y	X	Conversion (%) ^a	Rendement (%)	ee (%) ^a
1	Bu	1.2	2.0	69%	N.D.	N.D.
2	Bu	2.4	4.0	> 99%	49	97
3	Me	2.4	4.0	> 99%	87	96
4	Bu	1.2	2.5	85% ^b	N.D.	N.D.
5	Bu	1.2	3.0	> 99%	85	97
6	Bu	1.2	3.5	> 95% ^b	N.D.	N.D.

^a Déterminé par CG, ^b Déterminé par RMN ¹H.

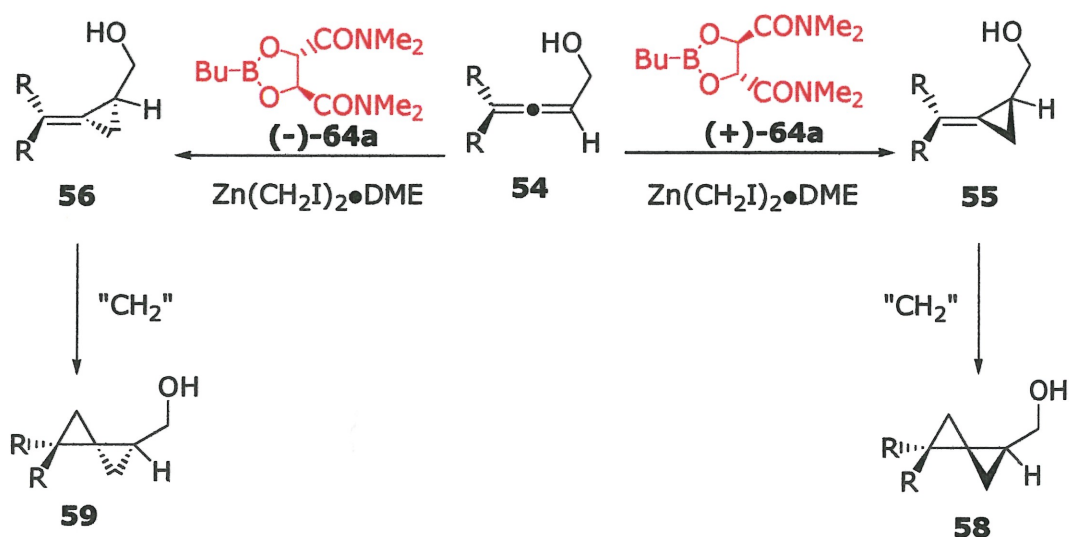
Lors du premier essai (entrée 1), Dr Bydlinski a utilisé les conditions réactionnelles de la méthode générale de cyclopropanation des alcools allyliques.^{55c} La conversion s'est avérée faible (69%), ce qui nous a poussés à utiliser une plus grande quantité de carbénoïde. La quantité de chaque réactif a alors été doublée (entrée 2). Bien que la conversion durant cet essai soit supérieure à 99% et que l'excès énantiomérique soit de 97%, le rendement s'élevait seulement à 49%. La faiblesse de ce rendement est causée par la méthode utilisée pour isoler le produit. En effet, lors du parachèvement de la réaction, le dioxaborolane est oxydé grâce au peroxyde d'hydrogène. La réaction chimique entre **64a** et H_2O_2 produit un alcool primaire (ROH) et de l'acide borique ($\text{B}(\text{OH})_3$). L'alcool et le spiropentane obtenus ont une polarité très semblable et il s'avère difficile de les séparer par chromatographie.

Pour remédier à cette situation, le méthyldioxaborolane **64b** a été utilisé comme promoteur chiral ce qui génère du méthanol plutôt que du butanol lors de l'oxydation. Le méthanol étant plus volatile que le butanol il

est facilement évaporé lors de l'isolation du produit (entrée 3). Cette fois, la conversion, le rendement et l'excès énantiomérique se sont tous avérés satisfaisants. Cependant, il y avait un problème majeur avec cette méthodologie car un excès de promoteur chiral était utilisé. En effet, selon les résultats obtenus sans promoteur chiral, il n'était pas nécessaire d'utiliser 2.4 équivalents de ligand pour obtenir un bon excès énantiomère puisque c'est la première cyclopropanation qui détermine la sélectivité.

Une modification à la procédure expérimentale a été apportée pour palier au problème d'utilisation de surplus du promoteur chiral. Aux entrées 4, 5 et 6 seulement 1.2 équivalents de **64a** ont été utilisés. De plus, dans le parachèvement de la réaction, le dioxaborolane n'a pas été oxydé à l'aide de peroxyde d'hydrogène, mais il a plutôt été hydrolysé avec une solution aqueuse de HCl à 10%. L'acide boronique obtenu est alors facilement séparable du produit désiré. Le spiropentane est ainsi obtenu sans perte de sélectivité (97% ee) et avec un rendement isolé de 85%. Les conditions réactionnelles optimales nécessitent donc 1.2 équivalents de dioxaborolane et 3.0 équivalents de (bis)iodométhylzinc.

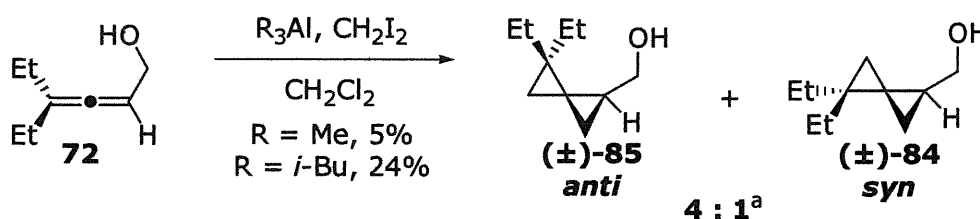
Schéma 15. Formation des deux énantiomères des spiropentanes *syn* en fonction de la stéréochimie du dioxaborolane



Bien que ces résultats s'avèrent plus que satisfaisants, cette méthode ne donnait accès qu'aux deux énantiomères *syn* des spiropentanes. En variant la stéréochimie du dioxaborolane **64a**, nous pourrions ainsi choisir l'énantiomères *syn* à volonté sans toutefois avoir accès aux isomères *anti* (**57** et **60**) (Schéma 15). Nous espérons donc modifier le protocole expérimental de manière à pouvoir avoir accès aux quatre stéréoisomères des spiropentanes.

Nous avons donc décidé de tenter de former les quatre stéréoisomères des spiropentanes. Les premières tentatives consistaient à former la paire de diastéréoisomères *anti* sous forme de mélange racémique. Nous avons dans un premier temps utilisé un carbénoïde formé par réaction d'un trialkylaluminium et de CH_2I_2 que nous avons fait réagir avec l'alcool allénique (Schéma 16). Le choix du carbénoïde était justifié par sa sélectivité pour les alcènes isolés.⁶¹ Les premiers essais ont été effectués par traitement direct de l'alcool allénique **72** avec le diiodométhane et d'un trialkylaluminium. Malheureusement, les mélanges réactionnels contenaient plusieurs produits de décomposition. De plus, les rendements et la sélectivité laissaient à désirer.

Schéma 16. Formation des quatre isomères des spiropentanes avec un carbénoïde d'aluminium

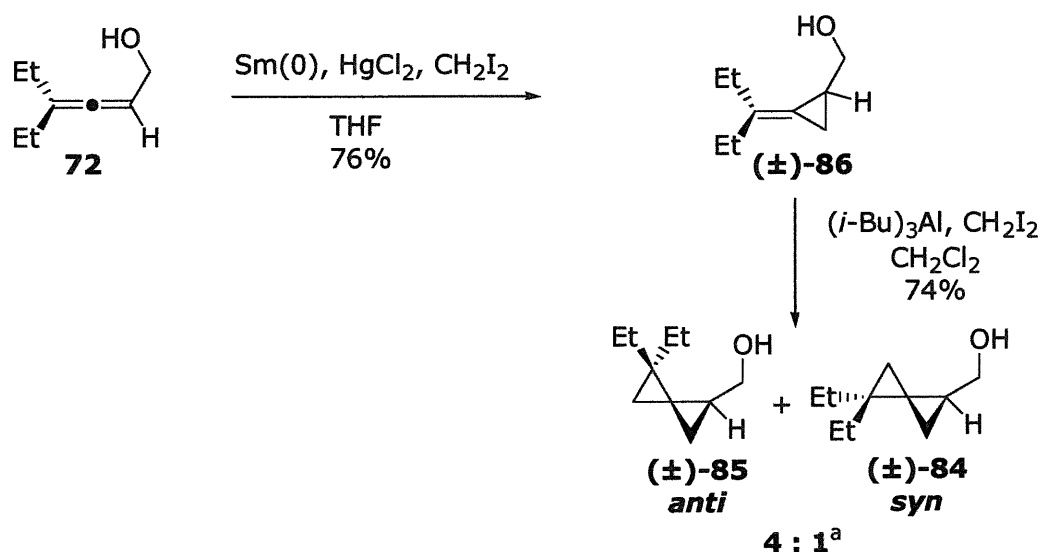


^a Déterminé par RMN ^1H .

Pour remédier à cette situation, la formation des spiropentanes a été effectuée en deux étapes distinctes (Schéma 17). Bien que la modification ait permis d'améliorer grandement le rendement, elle n'a cependant pas

augmenté la sélectivité (4:1 *anti:syn*). Le mélange de diastéréoisomères s'est avéré impossible à séparer. Toutefois, nous avons prouvé que la différence entre les diastéréoisomères *syn* et *anti* est observable par RMN ^1H . Une superposition des spectres RMN est présentée en annexe (Annexe XXI).

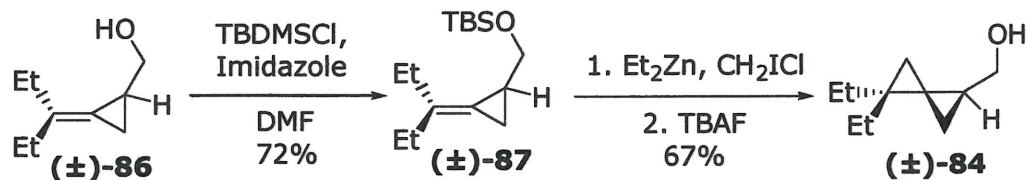
Schéma 17. Formation des quatre isomères des spiropentanes avec un carbénoïde de samarium



^a Déterminé par RMN ^1H .

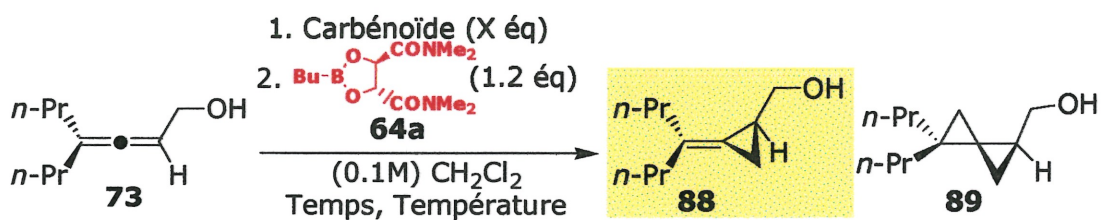
Dans le but d'améliorer la sélectivité, nous avons tenté de protéger le groupement hydroxyle pour éviter que celui-ci ne participe à la cyclopropanation du cyclopropylidène-méthanol **86** correspondant. Lorsque le carbénoïde d'aluminium a été mis en réaction avec cet éther, la réaction n'a pas eu lieu et seul le produit de départ a été récupéré. Cependant, la cyclopropanation a pu être effectuée en utilisant un carbénoïde de zinc obtenu par la réaction du chloriodométhane et du diéthylzinc. L'espèce obtenue a été déprotégée avec TBAF pour obtenir un rendement isolé global de 48% de spiropentane. Cependant, après analyse RMN ^1H , nous avons conclu que seul le spiropentane *syn* avait été obtenu par cette procédure. La séquence réactionnelle est présentée au schéma 18.

Schéma 18. Tentative de formation des quatre isomères des spiropentanes à partir de l'éther silylée du cyclopropylidène correspondant



Nous avons ensuite tenté d'utiliser la méthodologie utilisant le dioxaborolane **64a** pour former le dialkylcyclopropylidène **88** sous forme optiquement active. Plusieurs paramètres ont été étudiés pour tenter d'arrêter la réaction après la première cyclopropanation. Les résultats sont présentés au tableau 4.

Tableau 4. Paramètres influençant la formation du [2-(1-propyl-butylidène)-cyclopropyl]-méthanol en présence de dioxaborolane **64a**



Entrée	Carbénoïde	X	Temps (h)	Température (°C)	Rapports (73:88:89) ^a
1	Zn(CH ₂ I) ₂ •DME	3.0	4	-78	100 : 0 : 0
2	Zn(CH ₂ I) ₂ •DME	3.0	4	-40	100 : 0 : 0
3	Zn(CH ₂ I) ₂ •DME	3.0	4	-24	77 : 23 : 0
4	Zn(CH ₂ I) ₂ •DME	3.0	24	-24	75 : 22 : 3
5	Zn(CH ₂ I) ₂ •DME	6.0	4	-24	84 : 11 : 5
6	Zn(CH ₂ I) ₂ •DME	3.0	4	0	74 : 22 : 4
7	Zn(CH ₂ I) ₂ •DME	3.0	4	18	0 : 25 : 75
8	EtZnCH ₂ I•DME	1.5	48	25	69 : 31 : 0 (20) ^c
9	EtZnCH ₂ I•DME	2.5	48	25	61 : 39 : 0
10 ^b	EtZnCH ₂ I•DME	2.5	48	25	76 : 24 : 0

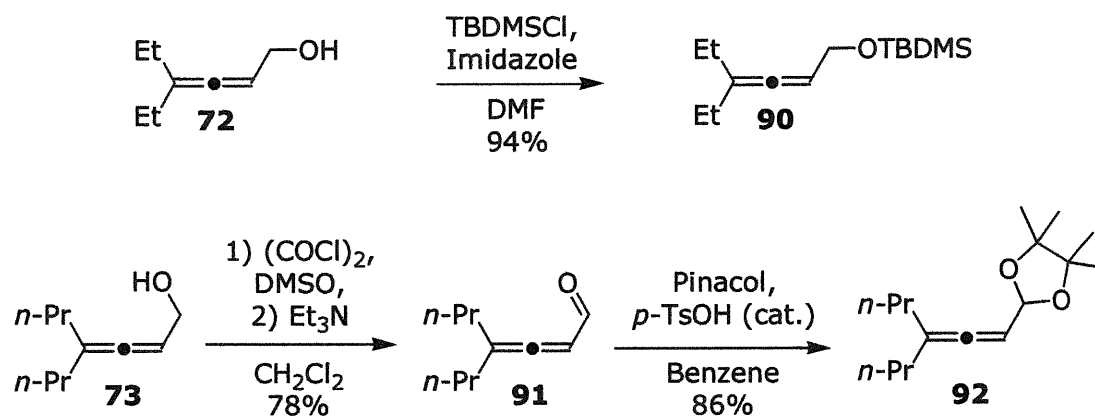
^a Déterminé par CG. ^b Concentration (0.2 M). ^c Rendement de produit isolé.

Les résultats du tableau 4 nous indiquent que la température est un paramètre qui influence grandement le rapport entre la quantité de spiropentane et de dialkylcyclopropylidène. En comparant les entrées 1, 3, 6 et 7, on peut observer qu'une certaine température est nécessaire pour initier la formation de **88**, mais qu'une température trop élevée conduit majoritairement à la formation de spiropentane (entrée 7). Nous croyons que le relâchement de la tension de cycle et la proximité du groupement hydroxyle sont deux facteurs qui rendent la cyclopropanation en position *distale* compétitive à celle en position *proximale*. Donc, compte tenu de ces données, il semble que -24 °C soit la température idéale pour former **88** (entrée 3). Toutefois, en laissant les produits réagir plus longtemps la formation de spiropentane devient observable (entrée 4). Nous voyons qu'une plus grande quantité de réactif sur une courte période n'a pas empêché la formation de spiropentane (entrée 5). Finalement, le remplacement du (bis)iodométhylzinc par le réactif de Furukawa^{59c,d} a montré des résultats plus intéressants (entrées 8 à 10). Ce dernier est complexé par le DME ce qui devrait permettre de diminuer sa réactivité. Bien que chacun des trois essais ne produise pas de spiropentane, les conversions observées pour une période de 48 heures sont très basses. Vu ces résultats peu prometteurs, nous nous sommes tournés vers une autre stratégie qui pourrait peut-être nous mener aux diastéréoisomères désirés plus efficacement.

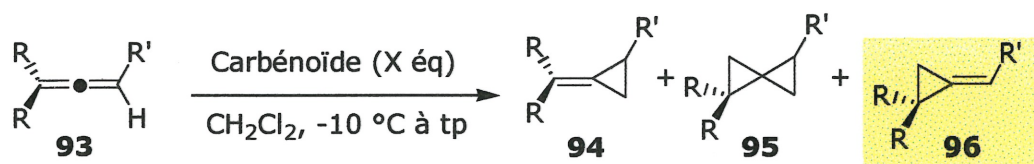
Nous avons donc tenté de former les dialkylcyclopropylidèneéthanol correspondants. Pour cela, nous avons cherché à effectuer la cyclopropanation en position *distale* uniquement. Nous avons protégé le groupement hydroxyle avec un groupe protecteur qui a une grande exigence stérique. Les deux groupements que nous avons utilisés sont le *tert*-butyldiméthylsilyle et l'acétal dérivé du pinacol (Schéma 19). La formation de l'éther silylé a été effectuée avec le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle en présence d'imidazole dans un rendement de 94%. Pour ce qui est de l'acétal, il a été obtenu en deux étapes dans un rendement global de 67%. L'oxydation de l'alcool par la méthode de Swern⁶² a procuré l'aldéhyde (78%

rdt) qui a été traité avec *p*-TsOH et le pinacol pour obtenir l'acétal dans un rendement isolé de 86%.

Schéma 19. Protection du groupement hydroxyle des alcools alléniques



Toutes les tentatives de former le cyclopropylidène **96** sont présentées au tableau 5. Lorsque l'alcool a été protégé avec un groupement silylé le substrat s'est montré très peu réactif à la cyclopropanation (entrées 2 à 4). Dans un seul cas (entrée 1) l'allène a réagi. Cependant, un mélange de produits inconnus a été obtenu. Il s'est avéré impossible de séparer et d'identifier les constituants du mélange. Par contre, le substrat comportant un acétal s'est montré beaucoup plus réactif (entrées 5 à 7). Une fois de plus, une bonne quantité de spiropentane *syn* a été formée. Le réactif de Shi,⁶³ formé de réactions consécutives du diéthylzinc avec l'acide trifluoroacétique et le diiodométhane, a démontré une grande réactivité étant donné que seulement un équivalent de ce réactif a été suffisant pour former une quantité importante de spiropentane (entrée 7) alors que trois équivalents de ce réactif ont suffi à former exclusivement le spiropentane *syn* du type de **95** (entrée 6). Il semble que l'encombrement stérique causé par l'acétal ne soit pas suffisant pour diriger la première cyclopropanation à la position *distale* pour donner le produit **96**.

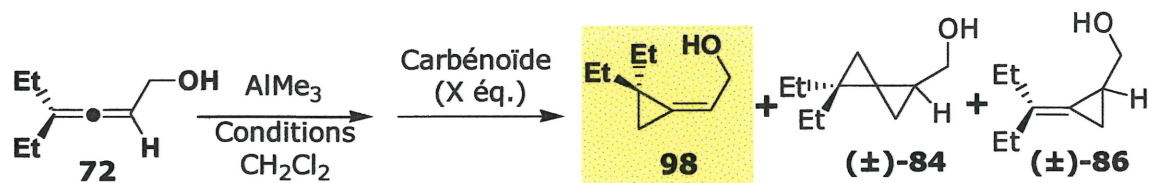
Tableau 5. Effet de l'encombrement stérique sur la formation du spiropentane

Entrée	Substrat	Carbénoloïde	X	Rapports (93:94:95:96) ^a
1		<i>i</i> -Bu) ₃ Al, CH ₂ I ₂ CH ₂ N ₂ , Pd(OAc) ₂ Zn(CH ₂ I) ₂ •DME CF ₃ CO ₂ ZnCH ₂ I	1.5	Mélange d'inconnus
2			10	>95 : 0 : 0 : 0
3			1.0	>95 : 0 : 0 : 0
4			1.0	>95 : 0 : 0 : 0
5		Zn(CH ₂ I) ₂ •DME CF ₃ CO ₂ ZnCH ₂ I CF ₃ CO ₂ ZnCH ₂ I CH ₂ N ₂ , Pd(OAc) ₂	2.0	0 : 37 : 63 : 0
6			2.0	0 : 0 : >95 : 0
7			1.0	33 : 37 : 30 : 0
8			10	>95 : 0 : 0 : 0

^a Déterminé par RMN ¹H

Nous avons ensuite essayé d'utiliser d'autres moyens pour encombrer la position allylique. Les premières tentatives en ce sens ont été inspirées d'une méthodologie développée par le groupe de Yamamoto.⁶⁴ En créant un encombrement stérique par la formation de l'alkoxyde d'aluminium très volumineux, il semblait possible de diriger la cyclopropanation en position homoallylique exclusivement. Les différents essais en ce sens sont présentés au tableau 6.

Tableau 6. Effet de la variation de carbénoïde sur la formation du 2-(2,2-diéthylcyclopropylidène)-éthanol à partir de l'alkoxyde d'aluminium



Entrée	Conditions	Carbénoïde	X	Résultats ^b (72 : 84 : 86 : 98)
1	A	(<i>i</i> -Bu) ₃ Al, CH ₂ I ₂	2.0	100 : 0 : 0 : 0
2	A	Zn(CH ₂ I) ₂ •DME	3.0	75 : 25 : 0 : 0
3	A	CF ₃ CO ₂ ZnCH ₂ I	3.0	13 : 87 : 0 : 0
4	A	CH ₂ N ₂ , Pd(OAc) ₂	10	100 : 0 : 0 : 0
5	A	CF ₃ CO ₂ ZnCH ₂ I	1.0	33 : 56 : 11 : 0
6	B	CF ₃ CO ₂ ZnCH ₂ I	3.0	12 : 88 : 0 : 0

A = 1. phénol^a; 2. ajouter Me₃Al; 3. ajouter substrat

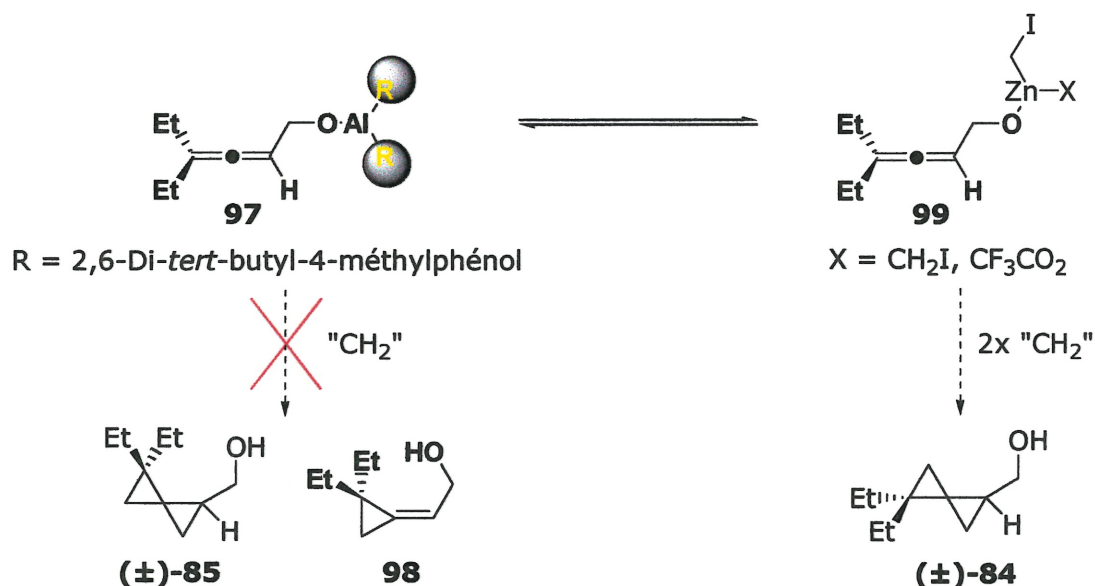
B = 1. substrat; 2. ajouter Me₃Al; 3. ajouter phénol

^a 2,6-Di-*tert*-butyl-4-méthylphénol. ^b Déterminé par RMN ¹H.

Ces résultats ont démontré que dans ces conditions également, la cyclopropanation en position *proximale* se produit préférentiellement à la réaction en position *distale*. De plus, ils confirment que les réactifs de zinc sont plus propices à effectuer la réaction (entrées 2, 3, 5 et 6). Le réactif de Shi a encore montré une grande réactivité alors qu'une quantité équimolaire de ce réactif a suffi à former le spiropentane *syn* (entrée 5). Aucun des essais n'a démontré la formation du produit désiré **98** ou la formation du spiropentane *anti*. L'existence d'un équilibre entre l'alkoxyde de zinc et celui d'aluminium serait une explication plausible à ces observations. En formant l'alkoxyde de zinc, l'encombrement généré par l'aluminium est perdu et la

cyclopropanation s'effectue selon le parcours défini à la section 2.3.1. Si l'équilibre entre les deux espèces d'alkoxyde est suffisamment rapide, la réaction de l'alkoxyde de zinc déplace l'équilibre vers la droite (Schéma 20). Ce dernier est cyclopropané et forme le spiropentane *syn*.

Schéma 20. Formation du spiropentane *syn* à partir de l'alkoxyde d'aluminium

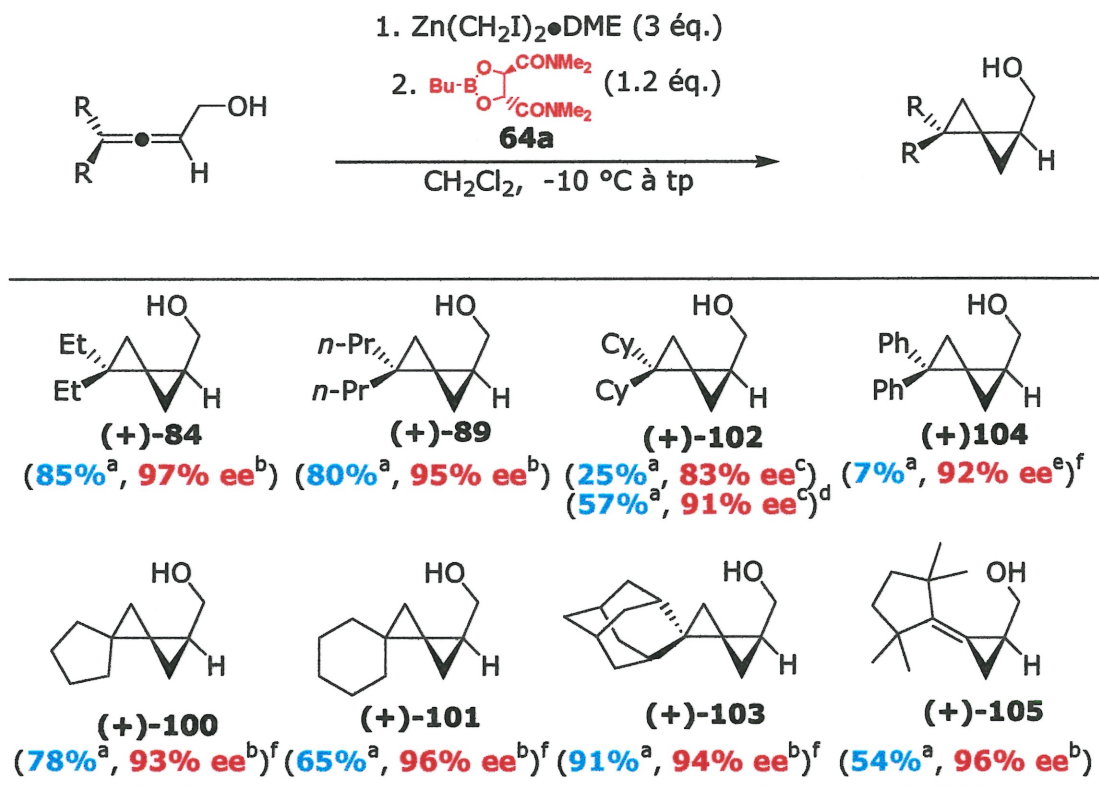


Donc, jusqu'à maintenant nous avons obtenu peu de succès pour la formation des quatre stéréoisomères des spiropentanes. Toutefois, nous avons obtenu de très bons résultats pour l'obtention sélective du diastéréoisomère *syn*. Selon nos résultats préliminaires, l'énantiosélectivité de la réaction de formation des isomères *syn* serait excellente. Les données obtenues sur la (bis)cyclopropanation menant au spiropentane *syn* énantiomériquement enrichi mérite qu'on s'y attarde.

2.3.3 Portée et limites de la réaction

Au tableau 3, nous avons présenté les conditions réactionnelles les plus efficaces pour effectuer la biscyclopropanation des alcools- α -alléniques. Différents substrats ont été traités selon ces conditions et les résultats sont présentés au tableau 7.

Tableau 7. (Bis)cyclopropanation de divers alcools- α -alléniques en présence du dioxaborolane **64a**



^a Rendement isolé. ^b Déterminé par CG. ^c Déterminé par RMN ^1H sur le dérivé ester de Mosher. ^d Deux traitements avec $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2 \bullet \text{DME}$ sont nécessaires. ^e Déterminé par HPLC. ^f G. Bydlinski.

La série de substrats a donné d'excellentes sélectivités. Les alcools alléniques acycliques comportant deux groupements alkyles primaires forment des spiropentanes avec d'excellents rendements et d'excellentes sélectivités (**84** et **89**). Les produits cycliques **100** et **101** ont également démontré d'excellents excès énantiomériques et de bons rendements. Lorsqu'un alcool allénique disubstitué avec deux alkyles secondaires non rigides est mis en réaction dans les conditions réactionnelles habituelles, le rendement observé est très bas.⁶⁵ De plus, la sélectivité diminue grandement (83% ee). Toutefois, en traitant le mélange réactionnel avec 3 équivalents d'agent de cyclopropanation, le produit final est obtenu avec un rendement acceptable et une très bonne sélectivité (57% rdt, 91% ee, **102**).⁶⁶ En fixant la conformation des alkyles secondaires (**103**), on obtient cependant

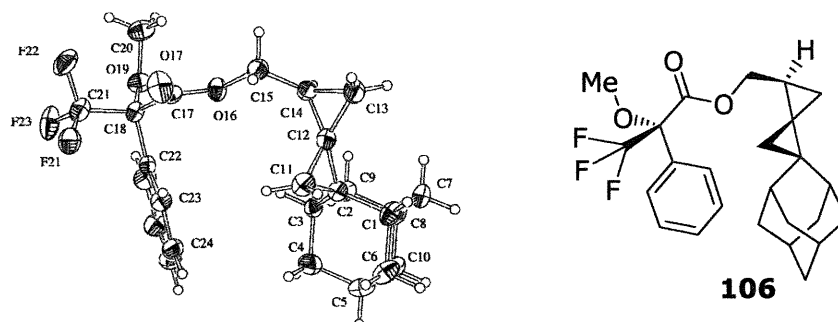
d'excellents rendements et d'excellentes sélectivités. Lorsque les substituants sur l'allène sont des groupements aryles la réactivité diminue beaucoup. La réaction devient malpropre et est à nouveau incomplète. Seulement 7% du produit désiré est isolé. Malgré un rendement médiocre, la réaction est très sélective (92% ee, **104**). Finalement, les alkyles tertiaires ne permettent pas d'obtenir les spiropentanes désirés. Toutefois, le cyclopropylidène correspondant est obtenu avec un rendement acceptable et une sélectivité à la hauteur de nos attentes (54% rdt, 96% ee, **105**).

2.3.4 Détermination de la stéréochimie

Au commencement de nos études, nous croyions que le modèle d'états de transition proposé pour la cyclopropanation de l'alcool cinnamylique s'appliquerait également aux alcools alléniques.^{55c} Le haut niveau de sélectivité (supérieur aux alcools allyliques dans plusieurs cas) nous motiva grandement à déterminer la stéréochimie absolue de manière non équivoque.

La diffraction des rayons X reste la méthode la plus sûre pour déterminer la stéréochimie de centres chiraux. Nous avons pu réaliser une analyse aux rayons X de l'ester de Mosher⁶⁷ dérivé du composé **103**. En connaissant la configuration de l'acide de Mosher utilisé, il était possible de déterminer la stéréochimie de chacun des centres chiraux présents sur le spiropentane. La structure du produit est présentée sous forme d'ORTEP à la figure 10. Ainsi, nous avons pu démontrer que le centre chiral C₁₄ est de configuration *S* alors que le carbone spiro (C₁₂) est de configuration *R*. Nous avons également établi la relation *syn* entre le groupement hydroxyméthyle et le cyclopropane en position *distale*. Par la suite, nous avons assumé que la stéréochimie des substrats de la même famille était établie de la même manière durant la (bis)cyclopropanation.

Figure 10. Représentation de l'ORTEP de l'ester de Mosher **106**

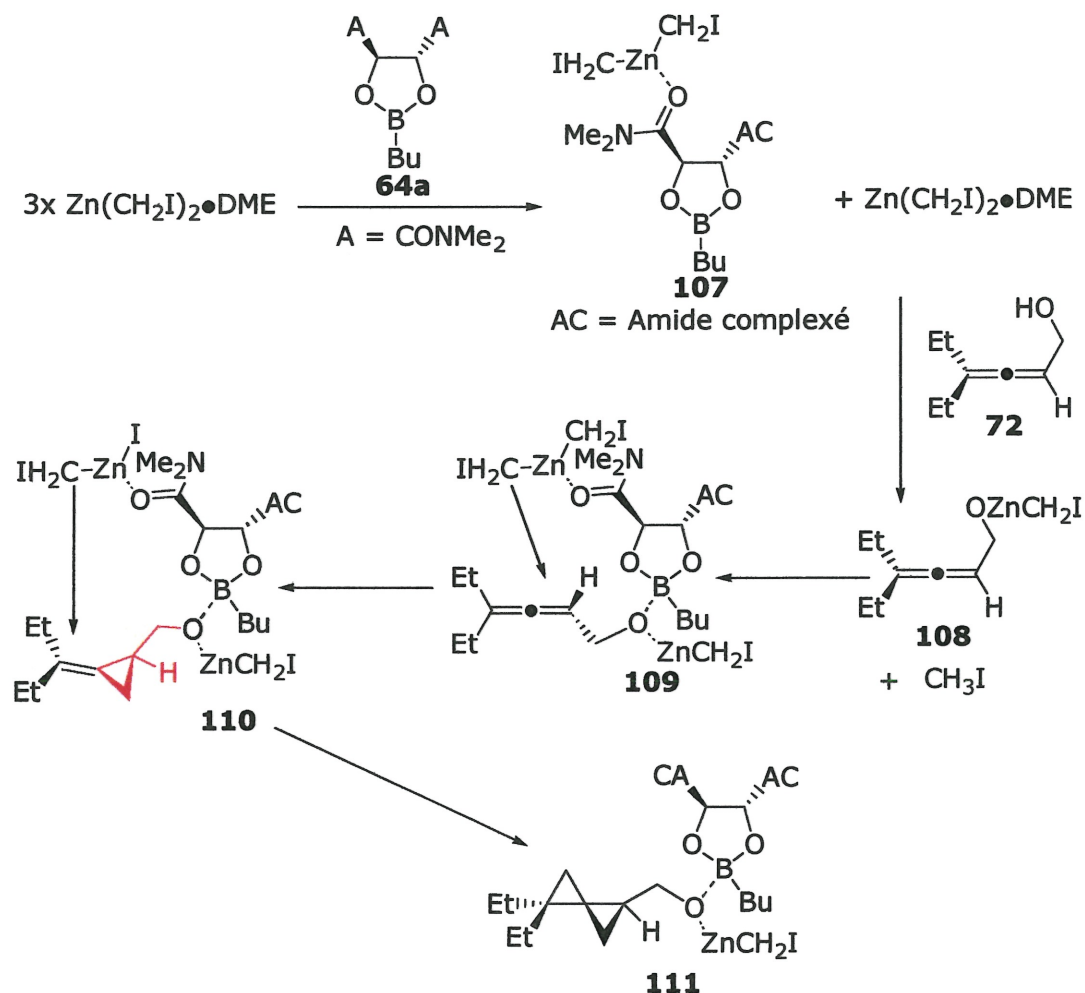


2.3.5 Analyse conformationnelle et modèles d'états de transition

Les résultats que nous avons présentés (*vide infra*) nous permettent de postuler un état de transition. Il est toutefois nécessaire de préciser les faits et la démarche qui nous permettent de tirer ces conclusions.

D'abord nous devons établir l'ordre des événements qui permettent d'obtenir les spiropentanes à partir des alcools alléniques en présence du dioxaborolane **64** et de $Zn(CH_2I)_2 \cdot DME$. Au schéma 21, nous proposons une séquence qui concorde avec les observations que nous avons faites.^{45a,55,60} Le réactif de zinc (pré-formé) est premièrement mis en présence du dioxaborolane **64**. Un complexe devrait alors se former (**107**) car c'est la fonction amide qui a le site le plus basique du système. Le (bis)iodométhylzinc peut alors effectuer la déprotonation pour former l'alkoxyde de zinc **108** et de l'iodométhane. Par la suite, l'alkoxyde se complexe sur le site acide du dioxaborolane, soit le bore, pour former **109**. Le complexe effectue alors la cyclopropanation en position allylique⁶⁸ pour fournir **110**. C'est à ce moment qu'une deuxième livraison assistée du groupement méthylène sur l'alcène permet d'obtenir le dérivé spiropentane **111**.

Schéma 21. Séquence réactionnelle proposée pour la formation du spiropentane *syn* en présence de dioxaborolane et de bis(iodométhyl)zinc

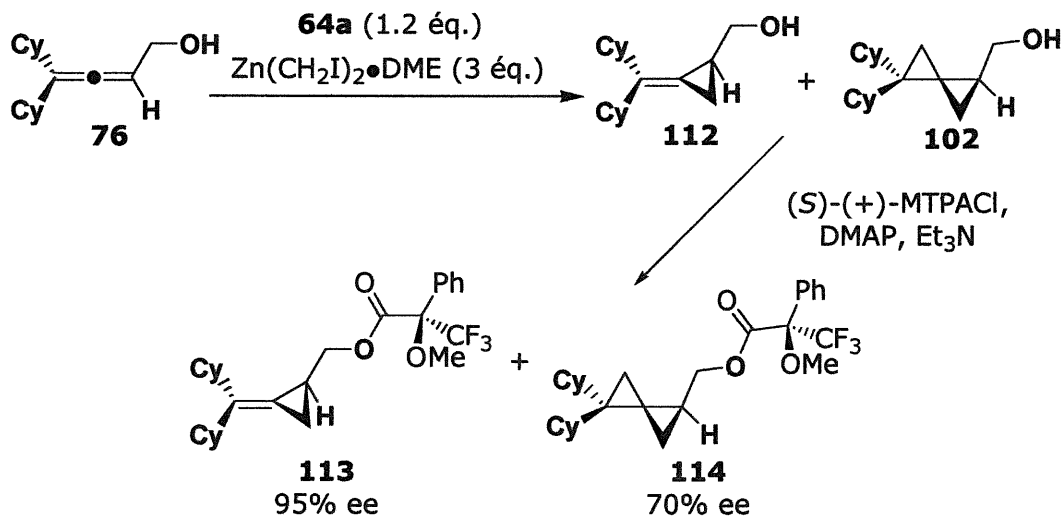


Selon le schéma présenté ci-dessus, il est évident que le dioxaborolane est responsable de la sélectivité en position *proximale* car ce modèle explique bien la sélectivité obtenue avec les alcools allyliques.^{55c} Cependant, bien que le dioxaborolane puisse participer à la deuxième cyclopropanation, la sélectivité observée s'explique uniquement par la position du groupe hydroxyméthyle par rapport à l'alcène (au-dessus). Cette affirmation est vérifiée par les résultats obtenus lors de la formation de spiropentanes *syn* sans la présence de promoteur chiral (section 2.3.1). Bien que dans ce schéma la stéréochimie du produit final soit démontrée, nous

proposerons, dans les paragraphes à venir, un état de transition qui permet une meilleure compréhension de la sélectivité observée.

Nous devons donc établir les raisons qui portent le ligand à forcer la cyclopropanation préférentiellement d'un côté de l'alcool allénique. En plus, nous devons expliquer les résultats obtenus avec le substrat **76**. Si la stéréochimie est établie lors de la première cyclopropanation, comment se fait-il que la sélectivité augmente lorsque **76** est traité deux fois avec l'agent cyclopropanant ? Une expérience très simple a été réalisée pour déterminer la raison de cette observation. Nous avons premièrement déterminé que le dérivé ester de Mosher des espèces **102** et **112** exhibaient des signaux RMN ^1H qui nous permettent de calculer l'excès énantiomérique de chacune de ces espèces. Par la suite, le mélange réactionnel obtenu après un seul traitement avec 3 équivalents de bis(iodométhyl)zinc a été traité avec le réactif de Mosher,⁶⁹ puis analysé par RMN.⁷⁰ L'analyse a établi que l'excès énantiomérique différait pour le cyclopropylidène et le spiropentane. Le spiropentane qui avait commencé à se former exhibait un excès énantiomérique de seulement 70% alors que le cyclopropylidène montrait 95% ee (Schéma 22)

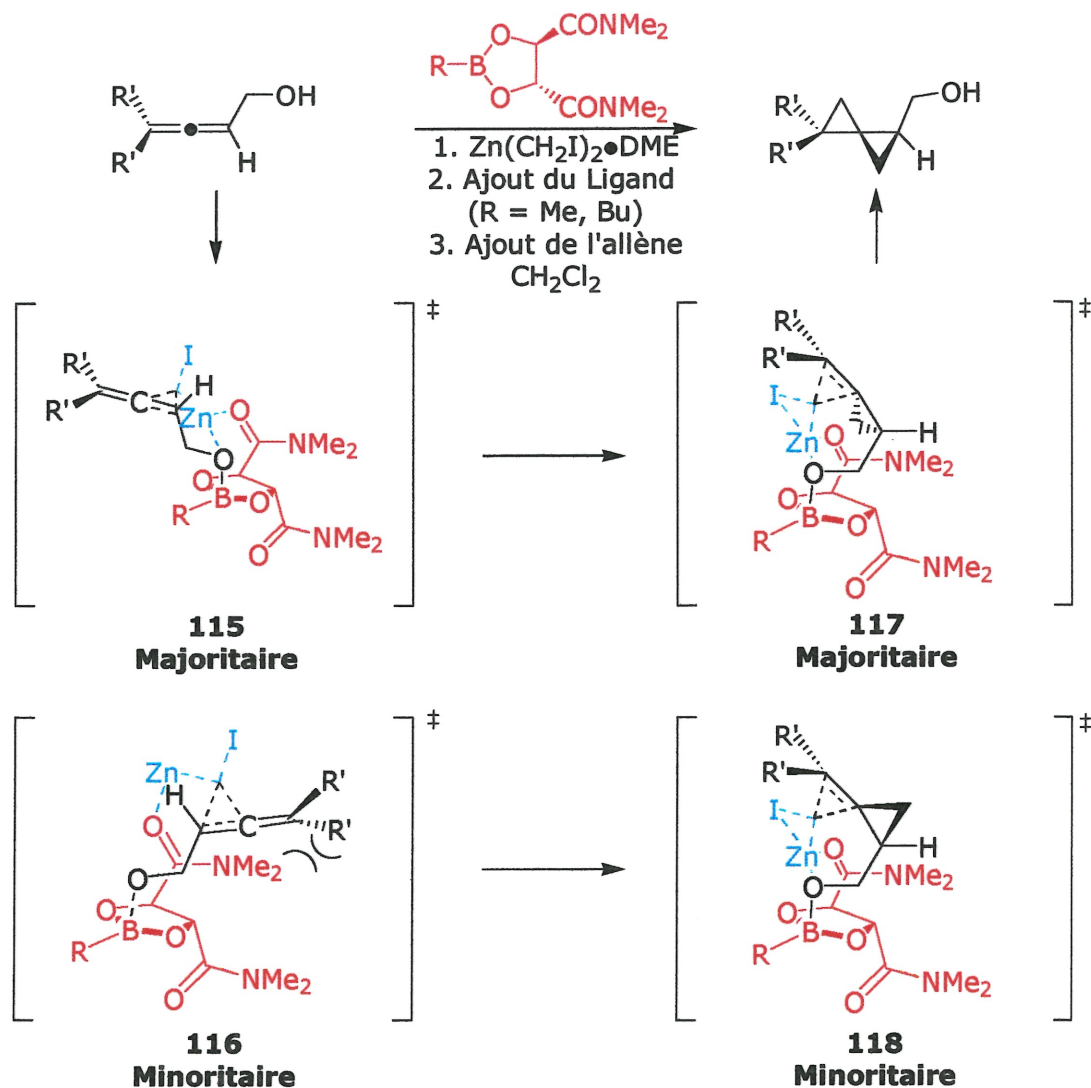
Schéma 22. Détermination des excès énantiomériques pour la (bis)cyclopropanation du 4,4-dicyclohexyl-buta-2,3-diène-1-ol



Ces résultats nous indiquent que la deuxième cyclopropanation se produit plus rapidement pour le cyclopropylidène minoritaire que pour l'espèce majoritaire. Le modèle d'état de transition que nous avons élaboré devrait tenir compte de ce fait.

La figure 11 représente le modèle d'état de transition que nous proposons. Ce modèle tient compte des résultats obtenus au tableau 7 de l'ordre de la cyclopropanation (section 2.3.1) et de la stéréochimie déterminée par diffraction aux rayons-X sur **106**. Tel que présenté au schéma 21, la première étape est la complexation du réactif par le site basique du ligand amphotérique. Par la suite, le site acide du promoteur chiral (bore) complexe l'alkoxyde de zinc. Alors, le transfert de méthylène s'effectue sur la face pro-S de l'alkoxyde de zinc **115**. Pour que la première cyclopropanation se produise sur la face pro-R (**116**), il faudrait que le substrat effectue une rotation qui placerait l'un des groupements R' en interaction stérique sévère avec la section amide du ligand. Les interactions stériques générées de cette manière défavorisent la cyclopropanation sur la face pro-R. La deuxième cyclopropanation est ensuite dirigée par l'alkoxyde. La partie oxygénée de la molécule est en fait située directement au-dessus de l'alcène à cyclopropaner. Il est donc très facile pour le complexe de diriger la réaction. Toutefois, pour effectuer la seconde réaction, l'intermédiaire majoritaire doit pivoter. En tournant, le méthylène nouvellement installé se retrouve directement au-dessus du cycle du dioxaborolane. Les interactions stériques induites ralentissent la seconde cyclopropanation. Dans le cas du produit minoritaire, le méthylène se retrouverait à l'extérieur du système cyclique du ligand. Ceci confère un avantage certain à l'intermédiaire minoritaire. De cette façon, le modèle explique les résultats obtenus avec le substrat **76**.

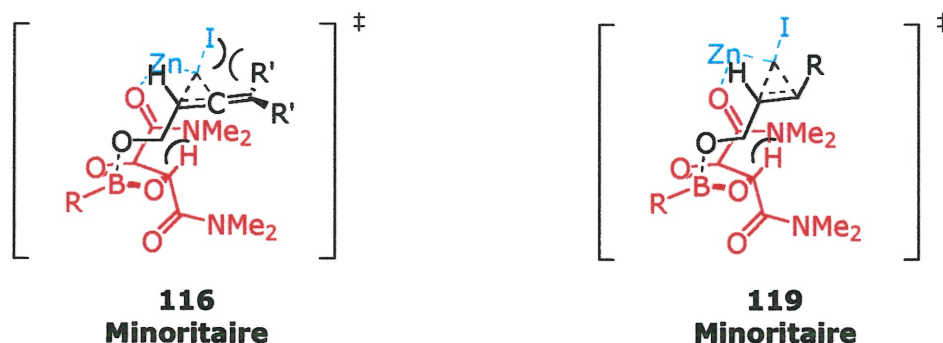
Figure 11. Modèle d'états de transition pour la formation énantiosélective de spiropentanes



Finalement, nous pouvons expliquer pourquoi la sélectivité est meilleure lors de la cyclopropanation des alcools alléniques que celle d'alcools allyliques. En effet, l'orientation des substituants sur l'allène permet une meilleure sélectivité. Dans les deux cas, des interactions stériques entre la structure cyclique du ligand et le substrat permettent une sélectivité faciale. De plus, dans le cas des alcools alléniques (54), la réaction en position α s'effectue dans le plan où les substituants (R') sont orientés. Lors de la livraison du méthylène, les substituants de l'allène sont orientés dans la

trajectoire de l'approche de ce dernier. Ceci constitue une barrière supplémentaire pour la formation du produit minoritaire. Dans le cas des alcools allyliques (**63**), les interactions ne sont pas dirigées directement contre l'approche du réactif. Un diagramme explicatif est présenté à la figure 12.

Figure 12. Comparaison des modèles d'état de transition pour la formation de spiropentanes (minoritaires) et la cyclopropanation d'alcools allyliques (minoritaires)



2.4 Conclusions

Nous avons donc présenté une méthode énantiosélective qui permet d'obtenir des spiropentanes disubstitués en position 4 à partir de substrats non-chiraux.⁷¹ La stéréochimie absolue du produit final a été déterminée par une méthode sûre, la diffraction aux rayons-X. Par le fait même, nous avons également prouvé l'assistance du groupement hydroxyle (alkoxyde) lors de la deuxième cyclopropanation. Aussi, l'ordre de méthylation a été déterminé par GC. Les résultats présentés au tableau 7 indiquent que la réaction semble être affectée par des facteurs électroniques (**104**), stériques (**84** vs **102**, **102** vs **105**), rotationnels et conformationnels (**102** vs **103**). Un modèle d'état de transition expliquant chacune des observations a également été proposé et présenté.

Enfin, avec cette nouvelle méthode, nous pouvons envisager la synthèse du SPA sous forme non-racémique. Elle nous permettrait de plus d'effectuer la synthèse de plusieurs analogues du SPA de façon efficace.

CHAPITRE III

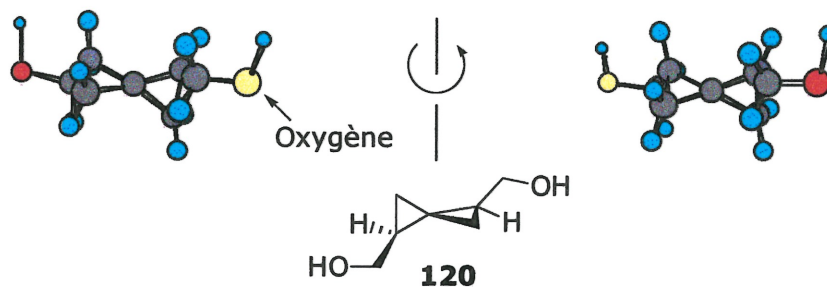
Synthèse du 1,4-bis(hydroxyméthyl)spiro[2.2]pentane

3.1 Introduction et objectifs de recherche

Au chapitre II, nous avons présenté une méthode de formation énantiosélective de spiropentylméthanol disubstitués. Cette méthode peut être appliquée à la synthèse de triangulanes⁷² et à certains inhibiteurs.⁷³ Cependant, un seul côté du spiropentane obtenu peut être transformé grâce à la présence de l'alcool. Dans le but d'élargir la portée de la réaction, nous cherchions à former un substrat difonctionnalisé pour ainsi permettre des transformations de chaque côté du système spiropentyle. Il nous est alors apparu intéressant d'effectuer la synthèse d'un diol comportant comme unité centrale un spiropentane.

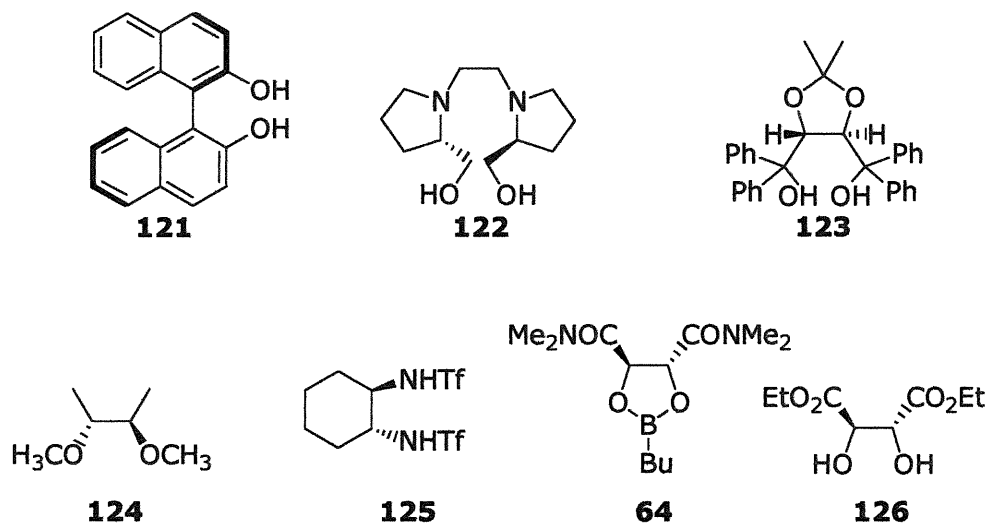
Nous nous sommes vite aperçus que ce type de substrat comporte un élément de symétrie C_2 , ce dont nous voulions tirer avantage. Notre méthode de (bis)cyclopropanation énantiosélective pourrait être appliquée à la formation du spiropentane **120**. La structure en trois dimensions du diol est présentée à la figure 13, de même que la démonstration de la symétrie C_2 .

Figure 13. Représentation Chem3D du 1,4-bis(hydroxyméthyl)spiro[2.2]pentane (**120**) et démonstration de la symétrie



Cette propriété de symétrie est souvent retrouvée chez les ligands utilisés dans les réactions asymétriques. À la figure 14, plusieurs ligands chiraux de symétrie C_2 sont présentés.⁷⁴ Il est également intéressant noter que la plupart des produits présentés sont des diols.

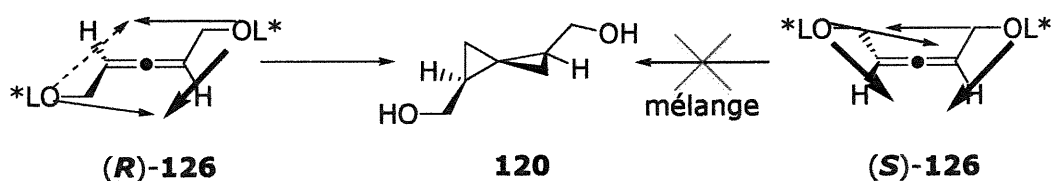
Figure 14. Quelques ligands de symétrie C_2 utilisés dans les réactions asymétriques






La formation du 1,4-bis(hydroxyméthyl)spiro[2.2]pentane pourrait être envisagée à partir du penta-2,3-diène-1,5-diol (**126**). Cette transformation est un exemple intéressant de (bis)cyclopropanation dû à la présence de deux groupements directeurs sur l'allène et à la chiralité de ce substrat. Il nous faudra alors utiliser le bon énantiomère du substrat pour effectuer la formation du spiropentane désiré (**120**). En utilisant l'énantiomère *R* de l'allène, la stéréochimie de chacun des centres chiraux est coordonnée par les deux groupements directeurs. En effet, en effectuant la (bis)cyclopropanation du (*R*)-penta-2,3-diène-1,5-diol, un effet directeur coopératif entre les groupements hydroxyméthyles pourrait être envisagé et le (1*S*,4*S*)-1,4-bis(hydroxyméthyl)spiro[2.2]pentane serait alors obtenu (Schéma 23). Quant à l'isomère *S* de l'allène, il occasionnerait des effets directeurs opposés de la part des groupements hydroxyméthyles et un mélange de produit devrait être obtenu. Lors de la (bis)cyclopropanation, le groupe hydroxyméthyle en position 1 imposerait une configuration *S* à la position qui

lui est *proximale*, le groupement hydroxyméthyle en position 3 imposerait une configuration *R* à ce même centre. Il nous faudra donc également développer une méthode pour obtenir le bon isomère de l'allène ou alors effectuer la séparation de ces isomères. Même en utilisant l'énantiomère *S* du dioxaborolane **64** le produit désiré ne pourrait être obtenu à partir du l'énantiomère *S* de l'allène **126**.

Schéma 23. Pouvoir directeur des oxygènes sur le penta-2,3-diène-1,5-diol lors de la (bis)cyclopropanation

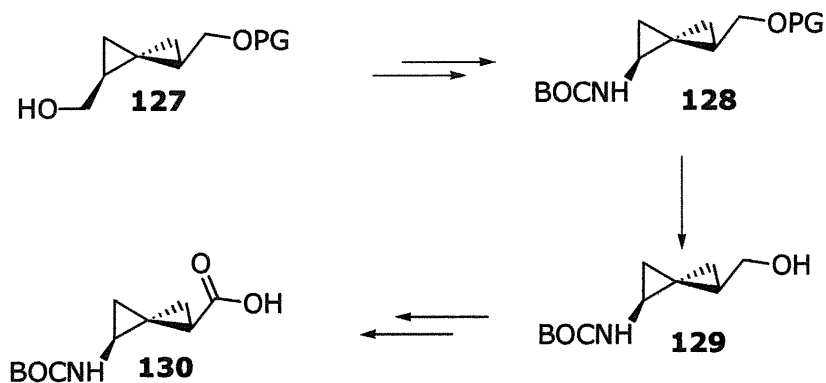


- | | |
|---|---|
|  | Dirige dans le même plan que l'atome d'oxygène |
|  | Dirige à l'avant plan (par rapport à l'atome d'oxygène) |
|  | Dirige à l'arrière plan (par rapport à l'atome d'oxygène) |

Étant pleinement conscient que le développement d'un tel ligand chiral représente un défi considérable, nous avons également en tête une autre application possible pour le 1,4-bis(hydroxyméthyl)spiro[2.2]pentane. Nous voulions donc prendre avantage de la rigidité de la fonction spiropentyle. Comme le remplacement de motifs dipeptidiques par une structure très rigidifiée est un sujet grandement étudié dans le but de simuler le tour- β ,⁷⁵ il nous a semblé approprié d'y impliquer un spiropentane. En effet, avec l'isomère (1*R*,4*S*) il serait possible d'imaginer que l'orientation de chaînes peptidiques aux positions 1 et 4 serait parallèle. Ceci aurait pour but de forcer les chaînes polypeptidiques à former des ponts hydrogènes entre eux. Comme le groupement hydroxyle peut être facilement transformé, la synthèse d'un acide γ aminé serait facilement réalisable à partir du diol (Schéma 24).⁷⁶ Le diol peut d'abord être monoprotégé pour ensuite être oxydé à l'acide, et ce dernier transformé en amine protégée **128** par un réarrangement de Curtius.

Finalement, la déprotection de l'alcool et son oxydation mènerait à l'acide aminé **130**.

Schéma 24. Transformations nécessaires pour obtenir un acide γ -aminé à partir du diol (**120**)



Ainsi, la synthèse du 1,4-bis(hydroxyméthyl)spiro[2.2]pentane (**120**) pourrait permettre d'en étudier les caractéristiques, d'augmenter l'étendue de la méthodologie de (bis)cyclopropanation et de vérifier les applications possibles pour ce genre de structure. Notre objectif de recherche est donc d'effectuer la synthèse du diol **120** en utilisant le dioxaborolane **64** comme inducteur de chiralité. Cependant, l'utilisation du diol **120** comme catalyseur ou ligand chiral impose certaines restrictions. Premièrement, la synthèse du diol doit être courte ou, dans le cas d'une synthèse plus longue, chacune des étapes doit se faire avec un excellent rendement. Deuxièmement, la sélectivité de la (bis)cyclopropanation doit être très bonne. En dernier lieu, l'obtention de l'allène **126** avec une grande pureté optique serait nécessaire.

3.2 Analyse rétrosynthétique (première approche)

La première coupure est évidemment celle qui correspond à la formation du spiropentane par la (bis)cyclopropanation à l'aide du dioxaborolane **64**. Le dihydroxyallène **126** pourrait quant à lui être obtenu par addition d'hydruure sur l'alcool propargylique correspondant. L'alcool **131**

pourrait être obtenu par la condensation de l'éther propargylique **133** sur un β -hydroxyaldéhyde (**132**) (Schéma 25).⁷⁷

Schéma 25. Analyse rétrosynthétique du 1,4-bis(hydroxyméthyl)spiro[2.2]pentane (**120**)

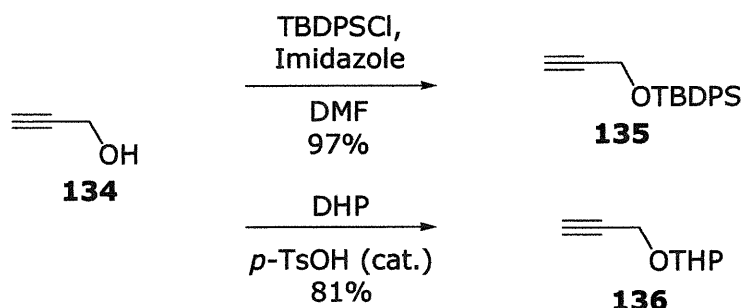


3.3 Tentative de synthèse du 1,4-bis(hydroxyméthyl)spiro[2.2]pentane par la première stratégie

3.3.1 Synthèse des éthers propargyliques

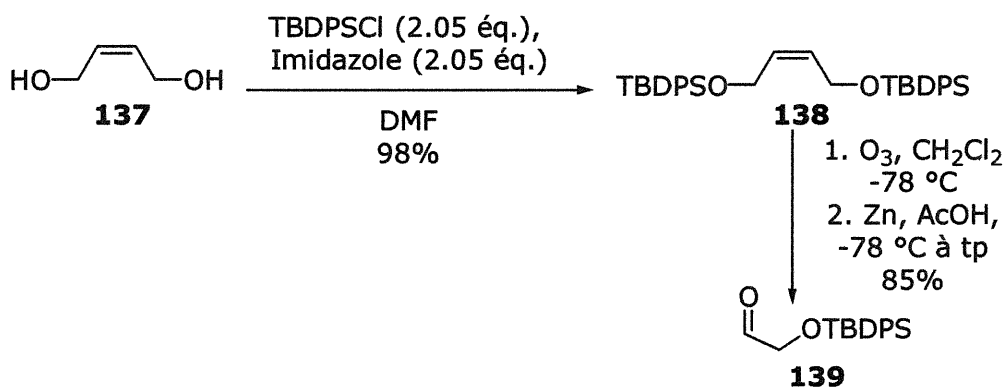
L'utilisation des éthers propargyliques n'a pas été aussi aisée que prévu (Schéma 26). Tout d'abord, nous avons tenté d'utiliser le 1-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)but-2-yne pour effectuer l'addition sur l'aldéhyde **132**. Nous avons observé que cet éther est extrêmement volatil et qu'un rendement reproductible et acceptable est difficile à atteindre. Toujours par souci de rendre la synthèse du diol **120** la plus aisée possible, nous avons facilement corrigé le problème en utilisant l'éther comportant un groupement TBDPS (**135**). La manipulation de cet éther s'est avérée beaucoup plus facile. Le produit a été obtenu dans un rendement de 97%. Nous avons également effectué la synthèse du 2-prop-2-ynyloxytétrahydropyrane (**136**). Cet éther propargylique est également volatil mais, il a été obtenu dans un rendement de 81% avec certaines précautions.

Schéma 26. Synthèse des éthers propargyliques



3.3.2 Synthèse du (*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-acétaldéhyde

L'intermédiaire clé de la première stratégie de synthèse était l'aldéhyde **139**. Cet intermédiaire peut facilement être obtenu à partir du (*Z*)-but-2-ène-1,4-diol diprotégé **138** selon une procédure décrite par Denmark (Schéma 27).⁷⁸ Le groupe protecteur *tert*-butyldiphénylsilyl éther a été choisi parce qu'il est facilement clivable et il forme des éthers moins volatils que le *tert*-butyldiméthylsilyl éther correspondant. Le (*Z*)-but-2-ène-1,4-diol (**137**) est donc disilylé puis ozonolysé pour générer l'aldéhyde **139** dans un rendement de 83% pour les deux étapes.

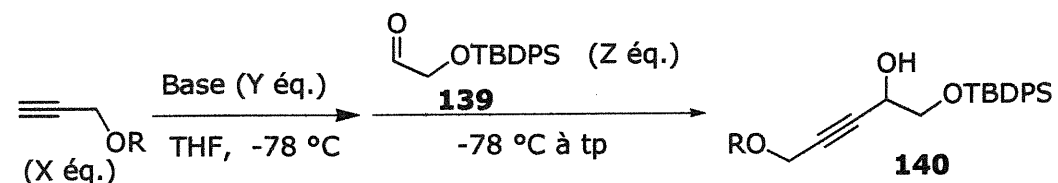
Schéma 27. Synthèse du (*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-acétaldéhyde (**139**)

3.3.3 Additions d'éthers propargyliques sur l'aldéhyde **139**

Plusieurs essais d'additions ont été tentés. Nous avons d'abord utilisé l'organolithien dérivé de l'éther propargylique **135**. De façon surprenante, ce

dernier n'additionne pas sur l'aldéhyde et les produit de départ sont récupérés. (entrée 1, Tableau 8). En tentant l'addition selon une procédure de Denmark,⁷⁸ à l'aide d'un magnésien nous avons également retrouvé le produit de départ (entrée 2).

Tableau 8. Addition d'éthers propargyliques sur le (tert-butyldiphénylsilyloxy)-acétaldéhyde



Entrée	R	X	Base	Y	Z	Rendement (%)
1	TBDPS (135)	1.0	<i>n</i> -BuLi	1.0	1.10	0
2	TBDPS (135)	1.25	EtMgBr ^a	1.25	1.0	0
3	H (134)	1.1	<i>n</i> -BuLi	2.2	1.0	0 ^b
4	H (134)	2.0	<i>n</i> -BuLi	4.0	1.0	10 ^b
5	THP (136)	1.1	<i>n</i> -BuLi	1.1	1.0	19
6	THP (136)	1.5	<i>n</i> -BuLi	1.5	1.0	34 ^b
7	THP (136)	2.0	<i>n</i> -BuLi	2.0	1.0	64

^a Réaction effectuée sous reflux de THF. ^b Formation de produits secondaires observée

Par la suite, nous avons tenté d'utiliser l'alcool propargylique **134** directement sans protéger la fonction hydroxyle (entrée 3 et 4). En ajoutant une plus grande quantité de l'alcool, nous avons observé une petite quantité du produit désiré mais sa formation était accompagnée de produits secondaires non identifiables (entrée 4).

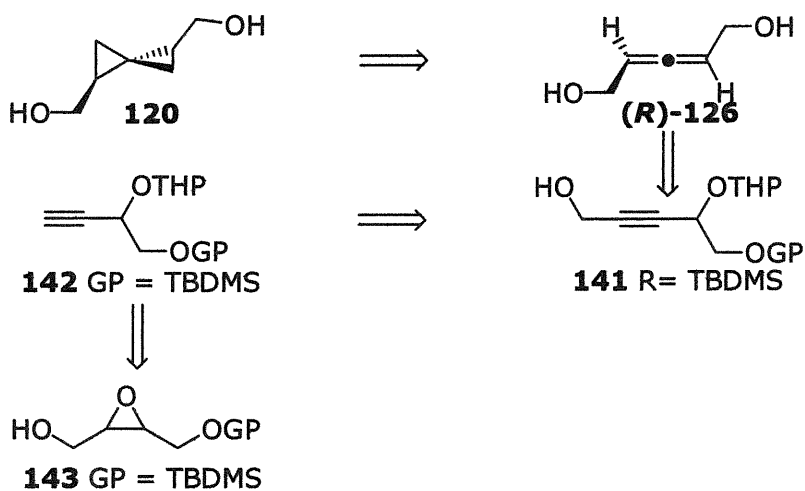
À ce moment, nous avons décidé d'utiliser un autre groupe protecteur sur l'alcool propargylique soit le tétrahydropyrane (**136**). Cette fois les résultats étaient plus encourageants. En augmentant la quantité de l'acétylure, nous avons réussi à obtenir jusqu'à 34% de produit désiré (entrée 6). En ajoutant du CeCl₃ selon une procédure de Denmark⁷⁹, nous avons augmenté le rendement de la réaction jusqu'à 64% (entrée 7).

Ayant notre trihydroxyalcyne en mains, il nous restait à effectuer plusieurs étapes avant d'arriver à l'allène **126** désiré. Devant la longueur de la procédure, nous avons également envisagé une autre stratégie de synthèse qui nous semblait plus prometteuse.

3.4 Analyse rétrosynthétique (deuxième approche)

Une nouvelle stratégie de synthèse était alors requise pour palier aux problèmes rencontrés durant la première approche de synthèse. La nouvelle méthode est tirée d'une procédure de Takano.⁸⁰ Cette procédure a été développée en vue de la formation de 3-hydroxyalcynes du genre de **142**. Ainsi l'alcool peut être formé par la double élimination d'un α -chloroépoxyde qui provient de l'halogénéation de l'alcool **144** (Schéma 28).⁸¹

Schéma 28. Analyse rétrosynthétique du 1,4-bis(hydroxyméthyl)spiro[2.2]pentane (**120**)

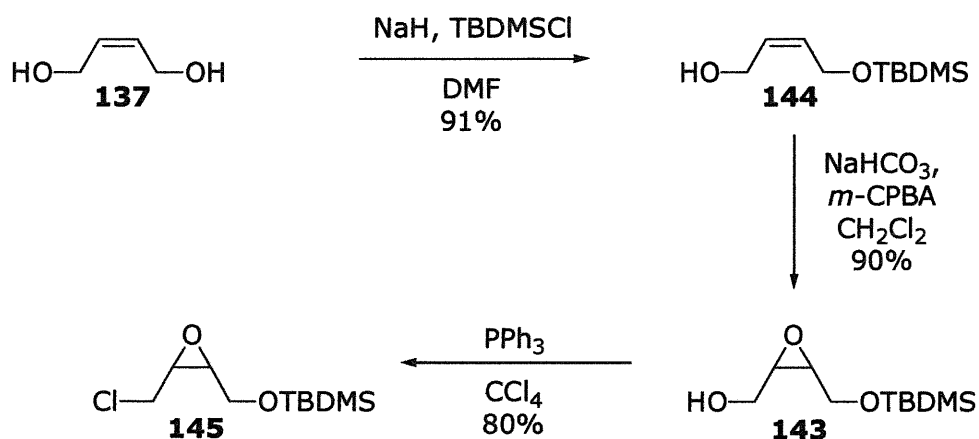


3.5 Tentative de synthèse du 1,4-bis(hydroxyméthyl)spiro[2.2]pentane par la stratégie 2

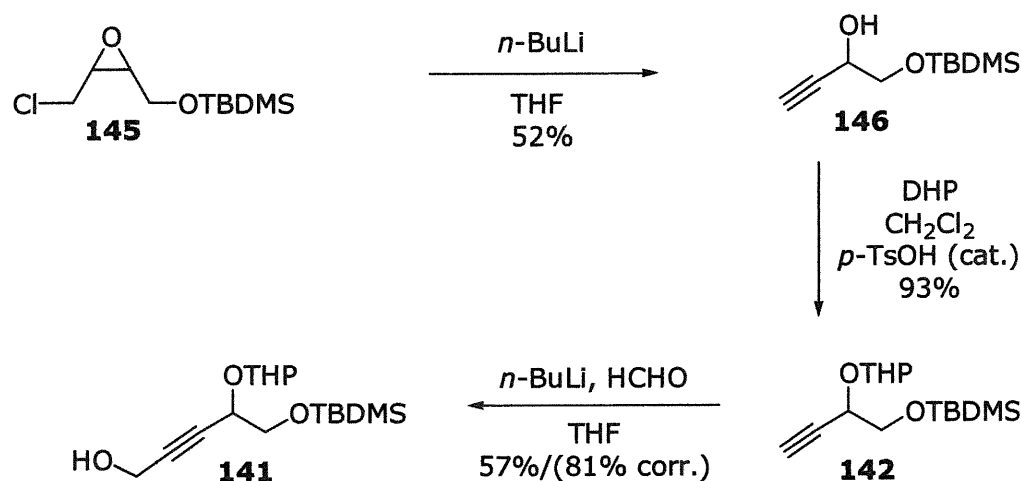
3.5.1 Synthèse de l'alcyne (**141**)

Comme il a été mentionné à la section 3.4, nous pourrions utiliser la procédure de Takano⁸⁰ pour effectuer la synthèse du produit désiré. Cette méthode demande la formation d'un chloroépoxyde qui subira ensuite double élimination pour former l'unité alcynique. Le (Z)-but-2-ène-1,4-diol a été monoprotégé sous forme d'éther silylé (**144**) dans un rendement de 91%. L'époxidation a alors été effectuée à l'aide du *m*-CPBA (90% rdt) suivi par la chloration de l'alcool **143** à l'aide de PPh₃ dans le CCl₄ pour obtenir le chlorure désiré dans un rendement de 80%.

Schéma 29. Synthèse du (*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-4-chloro-2,3-époxybutane(**145**)

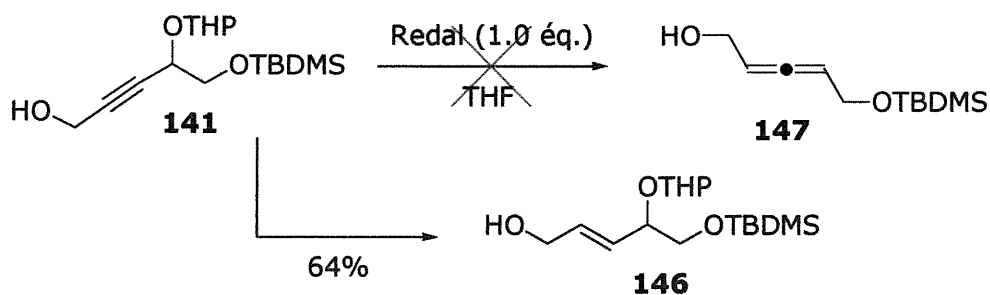


Le chloroépoxyde **145** est alors traité avec du *n*-BuLi (3 éq.) pour effectuer la double élimination. Ainsi, l'alcool propargylique **146** est formé dans un rendement de 52%. La protection de l'alcool est effectuée dans le DHP en présence d'acide pour obtenir **142**, sous forme d'un mélange diastéréoisomérique de 1.5 : 1, dans un rendement de 93%. Ce mélange de diastéréoisomères n'est pas séparé puisque lors de la formation de l'allène le centre chiral sur le THP sera perdu. Le produit est alors traité avec du *n*-BuLi puis avec du *para*-formaldéhyde pour donner l'alcool propargylique **141**. Le précurseur de l'allène est ainsi obtenu dans un rendement de 57% (81% basé sur la récupération du produit de départ). Le rendement global de la synthèse de ce précurseur est de 26% pour les 6 étapes (Schéma 30).

Schéma 30. Synthèse de l'alcool propargylique **141**

3.5.2 Tentative de synthèse de l'allène **126**

Après l'obtention de l'alcool propargylique **141**, il fallait effectuer l'addition d'hydrure pour permettre la formation de l'allène désirée. Lorsque nous avons tenté la réaction avec Redal un nouveau produit a été obtenu. Nous avons identifié le produit comme étant l'alcène *trans* **146** provenant de la réduction de la triple liaison pour un rendement de 64% (Schéma 31). Bien que nous savions qu'il est possible de réduire des alcynes à l'aide d'hydrure d'aluminium,⁸² ce type de produits n'avait pas été observé lors de nos nombreuses synthèses d'allènes. De plus, nous n'avons pas observé la moindre trace de l'allène **147**. Ce résultat représente un problème majeur. En effet, la réaction de réduction est tellement compétitive qu'il semble difficile de pouvoir obtenir l'allène désiré par un processus d'addition d'hydrure.

Schéma 31. Tentative de synthèse de l'allène (**126**)

3.6 Conclusions

Pour la synthèse du diol **120**, il semble que nous ne puissions respecter les conditions que nous avons établies à la section **3.1**. Bien qu'il soit possible de contrôler la stéréochimie de l'alcool propargylique **146** par la méthode développée par Takano,^{80,83} il semble que la synthèse de l'allène s'avère d'une trop grande complexité pour en permettre une utilisation intéressante. Des études sur la (bis)cyclopropanation d'allènes difonctionnalisés auraient servi à composer une base de données dans le but d'utiliser la méthode présentée au chapitre II avec un nouveau type de substrats. Cependant, nous avons décidé de concentrer nos efforts sur la synthèse de l'acide spiropentylacétique énantiomériquement enrichi. La synthèse d'un tel inhibiteur par notre méthodologie pourrait présenter une grande amélioration sur les méthodes déjà existantes.

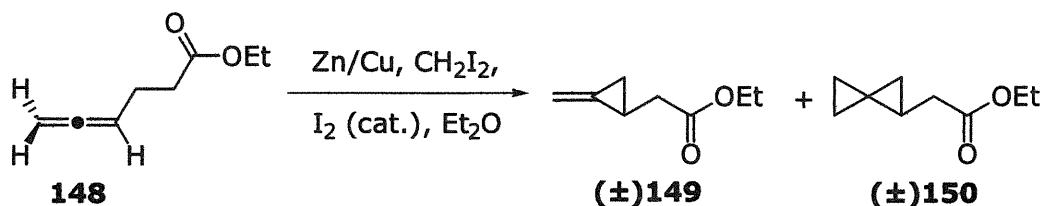
CHAPITRE IV

Synthèse énantiosélective de l'acide-(+)-spiropentylacétique

4.1 Introduction et objectifs de recherche

Comme il a été présenté au chapitre I, le groupe de Tserng^{27a} a découvert l'acide spiropentylacétique (SPA) lors de recherches sur la dégradation des acides gras à l'intérieur des mitochondries. Leurs recherches portaient sur le métabolisme des graisses par les déhydrogénases d'Acyl-CoA (DAC). En effet les DAC font partie de l'une des quatre classes d'enzymes responsables du métabolisme des acides gras. C'est lors de la synthèse d'un inhibiteur naturel de déhydrogénase d'Acyl-CoA que la découverte du SPA a été faite. En effet, lors de la synthèse de l'acide méthylèncyclopropylacétique (MCPA) (**26**), ces chercheurs ont observé la formation d'un produit secondaire qui inhibe spécifiquement la déhydrogénase d'acyl-CoA à chaîne moyenne (MCAD). En effectuant la cyclopropanation du 3,4-pentadiénoate d'éthyle (**148**) avec le réactif de Simmons-Smith, les chercheurs ont obtenu un mélange des esters éthyliques du MCPA (**149**) et du SPA (**150**) (Schéma 32). Ils sont parvenus à séparer les deux produits. Ils ont par la suite effectué l'hydrolyse du produit **150** et effectué des tests biologiques. Les chercheurs ont démontré que le SPA inhibait spécifiquement la MCAD autant *in vitro* que *in vivo*.

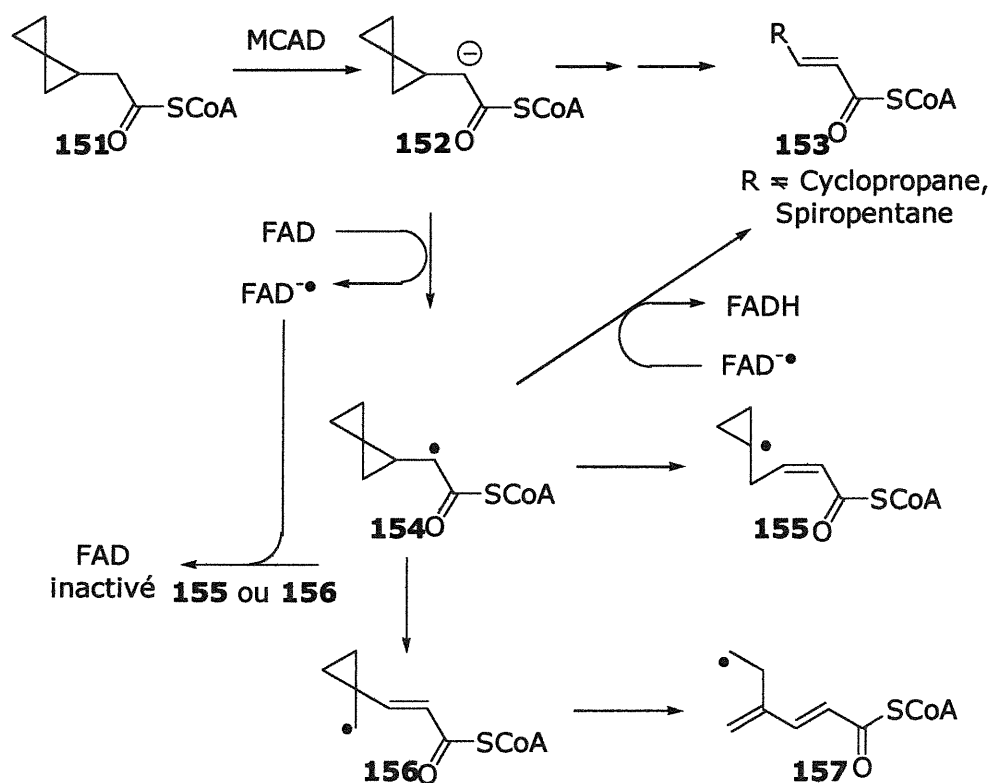
Schéma 32. Découverte du SPA par Tserng



Le groupe de Liu a par la suite effectué des études très poussées sur le mécanisme d'inhibition de la MCAD.^{27c} Les chercheurs postulent que

l'inhibition de la MCAD se produit en deux étapes. Après que le substrat ait pénétré le site actif sous forme de thioester de coenzyme A, un glutamate libre effectue l'enlèvement d'un proton en α de l'ester. La formation de l'énolate est réversible et elle s'effectue de manière pro-*R*. Comme toutes les DAC, la MCAD dépend de la flavine adénine dinucléotide (FAD) pour effectuer la prochaine étape. La FAD permet la conversion de l'énolate du thioester **151** en *trans*- α,β -énoate de coenzyme A (**153**). Selon les études de Liu, le mécanisme qui prévaut lors de cette transformation est radicalaire. Un transfert d'électron s'effectuerait alors du substrat à la FAD. Par la suite, le radical de la FAD effectuerait une abstraction d'hydrogène à la position en α du radical du substrat. Le *trans*- α,β -énoate de coenzyme A ainsi formé est ensuite métabolisé par une autre enzyme (Schéma 33).

Schéma 33. Mécanisme proposé par Liu pour l'inhibition de la MCAD par le SPA.



Durant leurs études, les chercheurs ont observé la modification covalente du FAD. Ces résultats indiquent que c'est l'inactivation de la FAD

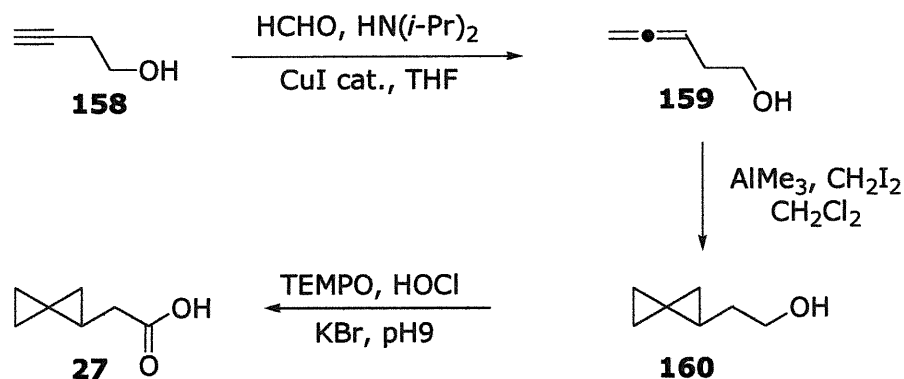
de l'enzyme qui la rend inerte. Liu croit que le radical formé lors du transfert d'électron permet au substrat de subir une ouverture de cycle radicalaire qui permet de stabiliser la molécule en relâchant une grande quantité de la tension de cycle. Ainsi, deux ouvertures sont possibles. L'une forme un radical tertiaire (**155**) alors que l'autre un radical primaire (**156**). Le radical tertiaire **155** ainsi obtenu peut alors réagir avec l'anion radicalaire du FAD pour mener à l'inactivation de l'enzyme. Le radical primaire **156**, quant à lui, peut également effectuer la réaction radicalaire menant à l'inhibition de l'enzyme ou il peut subir une deuxième ouverture de cycle. Les résultats obtenus par Liu montre que l'intermédiaire **157** n'est pas formé et que c'est **155** ou **156** qui sont responsables de la perte d'activité de l'enzyme (Schéma 33)

Le processus radicalaire présenté ci-dessus est irréversible. Ainsi, il était surprenant de voir que malgré le fait que l'inhibition de la MCAD par le SPA soit irréversible et non-stéréospécifique, l'inactivation de la déhydrogénase d'Acyl-CoA à chaîne courte (SCAD) peut être irréversible ou non selon la stéréochimie du SPA. En effet, l'énantiomère *R* du SPA inhibe irréversiblement la SCAD alors que son homologue *S* n'est qu'un inhibiteur réversible. Les chercheurs croient que l'énantiomère *S* subit la déprotonation (première étape) mais que sa stéréochimie ne permet pas le transfert d'électron par la FAD. Ainsi, ce substrat n'est qu'un inhibiteur compétitif. Des études plus poussées sont cependant nécessaires pour permettre de vérifier ces affirmations.

Dû à l'intérêt suscité par cet inhibiteur à la structure peu commune, quelques groupes de recherche se sont intéressés à la synthèse du SPA. Le groupe de Price s'est d'abord attardé à la synthèse racémique du SPA,^{27b} obtenu en seulement trois étapes pour un rendement global de 26% (Schéma 34). Price utilise le 3-butyn-1-ol comme produit de départ. À l'aide d'une méthode développée dans ce groupe de recherche,⁸⁴ le produit de départ est traité avec le formaldéhyde et la diisopropylamine en présence d'iodure de

cuire pour obtenir l'intermédiaire **159**. Ensuite, l'allène est (bis)cyclopropané par un carbénoïde d'aluminium pour obtenir le spiropentane **160**. Finalement, l'alcool est oxydé avec TEMPO et HOCl pour donner le SPA.

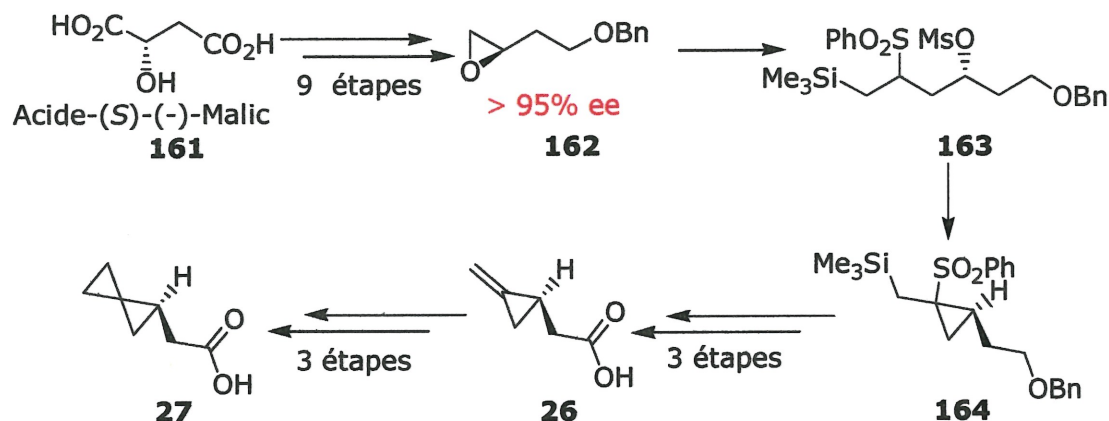
Schéma 34. Synthèse du (±)-SPA par Price



Pour effectuer leurs recherches sur le mécanisme d'inhibition de la MCAD, le groupe de Liu a effectué la synthèse de l'inhibiteur en série racémique⁸⁵ et en série optiquement enrichie (Schéma 35).^{27c}

La synthèse du SPA optiquement enrichi est beaucoup plus compliquée et nécessite 17 étapes. La formation de l'époxyde énantiomériquement enrichi (*R*)-**162** est effectuée en neuf étapes à partir de l'énantiomère *S* de l'acide malique. L'énantiomère *S* de cet époxyde peut également être obtenu en 7 étapes. L'époxyde est alors traité avec l'anion formé par la réaction du 2-benzènesulfonyltriméthylsilanyléthane et du *n*-BuLi. L'intermédiaire obtenu est subséquemment traité avec le chlorure de méthanesulfonyle pour obtenir **163**. Ce produit est ensuite mis en réaction avec du LDA pour effectuer la formation du cyclopropane. La fonction hydroxyle est alors libérée de son groupe protecteur et le produit est traité avec du TBAF pour former le groupement méthylène. L'alcool est ensuite oxydé à l'aide du réactif de Jones pour obtenir MCPA (**26**). L'acide est d'abord protégée, puis l'alcène est cyclopropané et finalement l'hydrolyse de l'ester fournit le SPA énantiomériquement enrichi.

Schéma 35. Synthèse du SPA non-racémique



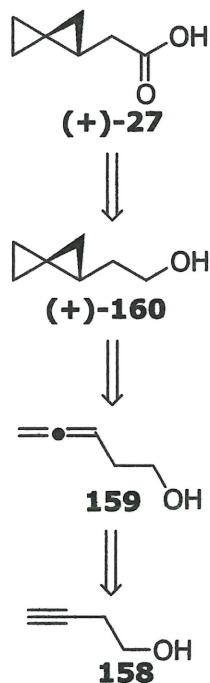
Les résultats obtenus par Liu et coll. sur le mécanisme d'inhibition du SPA justifient l'intérêt pour le développement d'une synthèse énantiosélective de ce dernier. L'énantiomère S étant un inhibiteur réversible de la SCAD et irréversible de la MCAD, il est une cible intéressante pour inhiber spécifiquement la MCAD. Nous pourrions ainsi profiter de la grande sélectivité de notre méthodologie de (bis)cyclopropanation (chapitre II) pour permettre d'accéder au SPA sous forme énantiomériquement enrichie. De plus, l'application de notre méthodologie permettrait potentiellement de diminuer grandement le nombre d'étapes nécessaire pour accéder au SPA optiquement enrichi. Or, notre objectif de recherche est d'exploiter la méthode de (bis)cyclopropanation énantiosélective en utilisant le dioxaborolane chiral **64a** pour effectuer la synthèse totale du (+) ou du (-) SPA.

4.2 Analyse rétrosynthétique (première approche)

Lors de l'analyse rétrosynthétique de la molécule cible (Schéma 36), nous avons déterminé que le SPA pouvait être obtenu par l'oxydation de l'alcool **160** correspondant. Le 2-spiro[2.2]pentyl-éthanol pourrait, quant à lui, être obtenu par (bis)cyclopropanation de l'alcool homoallénique **159**. Ce

dernier proviendrait du 3-butyn-1-ol tel que démontré par le groupe de Price.^{27b} Cette synthèse offre l'avantage de nécessiter peu d'étapes.

Schéma 36. Analyse rétrosynthétique du SPA (27)



4.3 (Bis)cyclopropanation du 3,4-pentadiène-1-ol

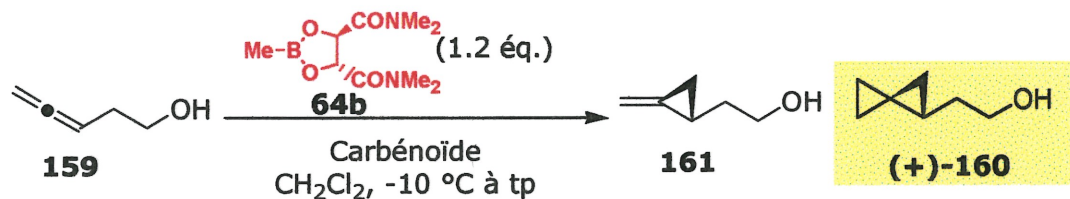
La stratégie de synthèse requiert l'utilisation du 3,4-pentadiène-1-ol (**159**). La synthèse de ce substrat a été présentée dans la synthèse du SPA par Price.⁸⁶ Nous avons donc utilisé la méthode de synthèse décrite dans la littérature sans y apporter aucune modification. Nous avons donc obtenu le produit désiré dans un faible rendement de 21%. Tout comme Price, nous avons utilisé cet intermédiaire pour en effectuer la (bis)cyclopropanation afin d'obtenir le spiropentane désiré, mais en série non-racémique.

Avec l'allène en main, nous n'avons plus qu'à effectuer la (bis)cyclopropanation énantiosélective que nous avons développée pour arriver à la formation du spiropentane non-racémique. Il était intéressant de

tester cette méthodologie sur des systèmes homoallyliques. Ceci s'est avéré une tâche difficile car, malgré les essais répétés, la conversion du produit de départ était toujours faible et peu de spiropentane était formé (33% de conversion) (entrée 1, Tableau 9). Le manque de réactivité du substrat est probablement dû à la faible densité électronique de l'allène. En effet, les allènes que nous avons testés avec la méthodologie présentée au chapitre II⁸⁷ possèdent une densité électronique accrue par la présence de groupements donneurs en position 4. Pour essayer de remédier au problème, nous avons donc tenté de varier les protocoles expérimentaux.

Lorsque qu'un mélange du substrat et du ligand a été ajouté à une solution de (bis)iodométhylzinc sur une longue période, la décomposition rendait les spectres RMN difficilement interprétables (entrée 2). Nous pouvions cependant observer que le produit de départ était toujours présent. Ces résultats infructueux nous ont poussés à utiliser un carbénoïde plus réactif avec les alcènes isolés soit le réactif de Shi.⁶³ Nous étions surpris de ne pas observer la formation de spiropentane (entrées 3 et 4). Tous les résultats présentés au tableau 9 démontrent que l'alcool homoallénique effectue difficilement la (bis)cyclopropanation.

Tableau 9. (Bis)cyclopropanation du 3,4-pentadiène-1-ol (**159**)

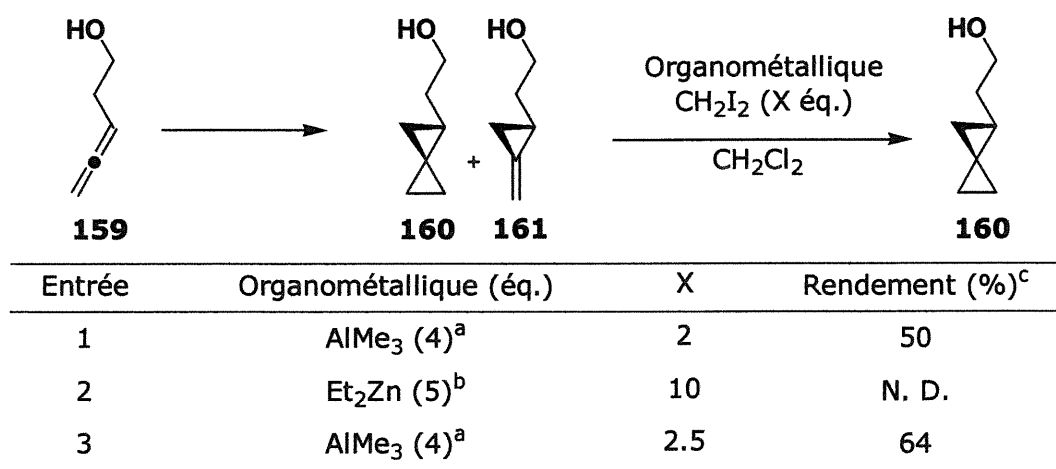


Entrée	Carbénoïde (éq.)	Conditions	159 : 161 : 160 ^d
1	$\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2 \bullet \text{DME}$ (4)	Méthode générale ^a	0 : 66 : 33
2	$\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2 \bullet \text{DME}$ (4)	Prémélanger le ligand/substrat ^b	N. D.
3	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{ZnCH}_2\text{I}$ (4)	Prémélanger le ligand/substrat ^c	95 : 5 : 0
4	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{ZnCH}_2\text{I}$ (4)	Prémélanger le Et_2Zn /substrat ^b	60 : 40 : 0

^a Tel que présenté au chapitre II. ^b Addition lente du mélange sur une solution de $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2 \bullet \text{DME}$. ^c Addition du mélange sur une solution de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{ZnCH}_2\text{I}$. ^d Déterminé par RMN ^1H .

Au tableau ci-dessus nous avons vu qu'une modification à la méthode générale⁸⁸ nous a permis d'obtenir un mélange de l'espèce monocyclopropanée et du spiropentane (entrée 1). Nous espérons donc effectuer la cyclopropanation de la position *distale* et ainsi compléter la formation du spiropentane à partir du mélange obtenu. Ce procédé ne pourrait pas influencer la sélectivité de la réaction puisque le seul centre chiral de la molécule est formé lors de la cyclopropanation de la position *proximale*. Les essais pour compléter la deuxième cyclopropanation sont présentés au tableau 10.

Tableau 10. (Bis)cyclopropanation du 3,4-pentadiène-1-ol (**160**) en deux étapes



^a 1. Substrat 2. Ajouter le CH₂I₂ 3. Ajouter le Me₃Al. ^b 1. Préformer le (bis)iodométhylzinc 2. Ajouter le substrat. ^c Rendement isolé après deux étapes.

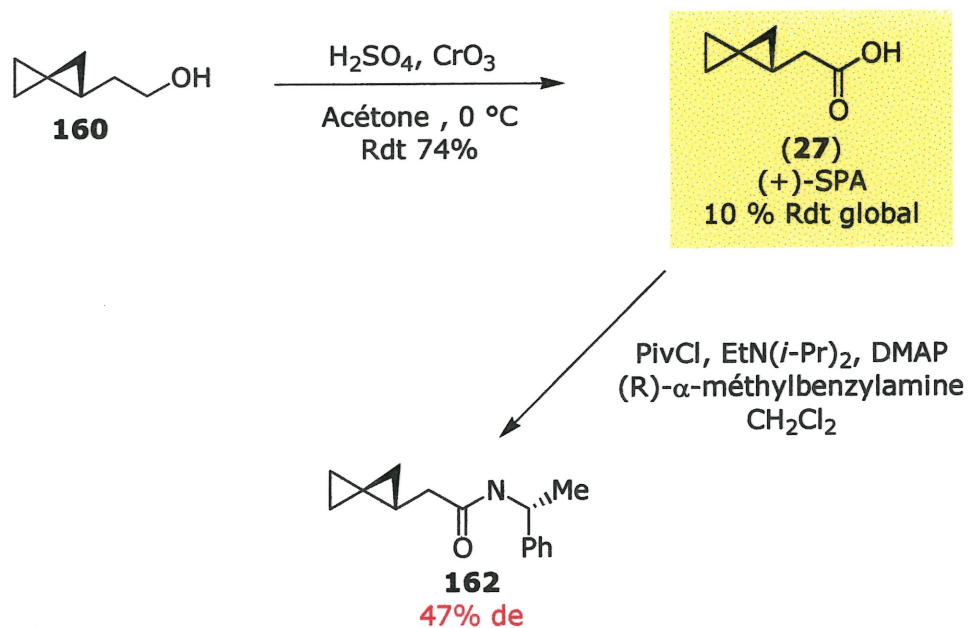
En comparant les trois entrées du tableau 10, nous voyons que le carbénoïde d'aluminium est plus efficace pour la formation du spiropentane. Le problème rencontré avec le carbénoïde de zinc est la présence de plusieurs produits de décomposition (entrée 2). La purification du mélange brut obtenu avec le (bis)iodométhylzinc s'est avérée inefficace. Les meilleures conditions pour obtenir le 2-spiro[2.2]pentyl-éthanol nécessitent une cyclopropanation énantiosélective avec 4 équivalents de réactif de zinc en présence de 1.2 équivalents du ligand **64b**, suivi d'une seconde réaction

de cyclopropanation avec 4 équivalents de Me_3Al et de 2.5 équivalents de CH_2I_2 (entrée 3). Cette séquence réactionnelle a permis d'obtenir le produit désiré avec un rendement de 64%.

4.4 Obtention du (+)-SPA par la stratégie I

Une fois l'alcool désiré obtenu, il suffisait de l'oxyder pour obtenir le SPA. Nous avons donc utilisé la méthode d'oxydation choisie par Liu et coll.^{27c} pour obtenir 29 mg de l'inhibiteur (74% rendement pour cette étape, 10% rendement global⁸⁹). Il nous restait à en déterminer l'excès énantiomérique. Il nous a été impossible de déterminer l'excès énantiomérique sur l'alcool **160** par les méthodes classiques d'analyse.⁹⁰ Toutefois, en mettant le SPA en réaction avec la (*R*)-(α)-méthylbenzylamine, nous avons obtenu des diastéréoisomères qui montraient des signaux différents en RMN ^{13}C . Il nous était possible de déterminer les excès diastéréomériques par intégration relative de ces signaux. Nous avons ainsi déterminé que l'amide **162** était obtenu dans un excès diastéréomérique de 47%, ce qui se traduit en excès énantiomérique de 47% pour l'alcool **160** (Schéma 37). Bien que nous attendions une légère baisse de sélectivité en passant d'un alcool allénique à un alcool homoallénique, nous espérons des résultats similaires à ceux obtenus avec les alcools allyliques et homoallyliques.⁹¹ Nous avons ainsi obtenu le SPA en peu d'étapes mais la sélectivité était loin d'être à la hauteur de nos espérances (47% ee) et nous devons améliorer notre synthèse totale.

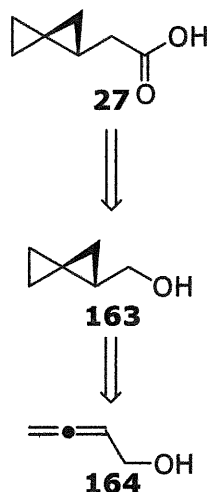
Schéma 37. Synthèse du SPA et détermination de l'excès énantiomérique



4.5 Analyse rétrosynthétique (deuxième approche)

Devant la faiblesse de la sélectivité de la stratégie I, nous avons décidé d'utiliser le 2,3-butadien-1-ol comme allène de départ. Ce substrat étant un alcool allénique (plutôt qu'un alcool homoallénique), nous pouvions espérer une meilleure sélectivité. Cet alcool pourrait évidemment subir la (bis)cyclopropanation énantiosélective pour mener au spiropentylméthanol 163 correspondant. L'homologation de la chaîne pourrait ensuite être effectuée pour permettre d'obtenir le SPA (Schéma 38).

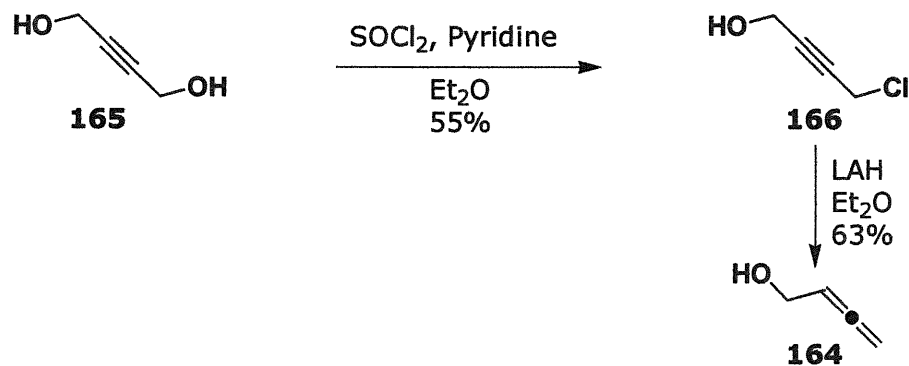
Schéma 38. Analyse rétrosynthétique du SPA (27)



4.6 (Bis)cyclopropanation du 2,3-butadiène-1-ol et excès énantiomérique

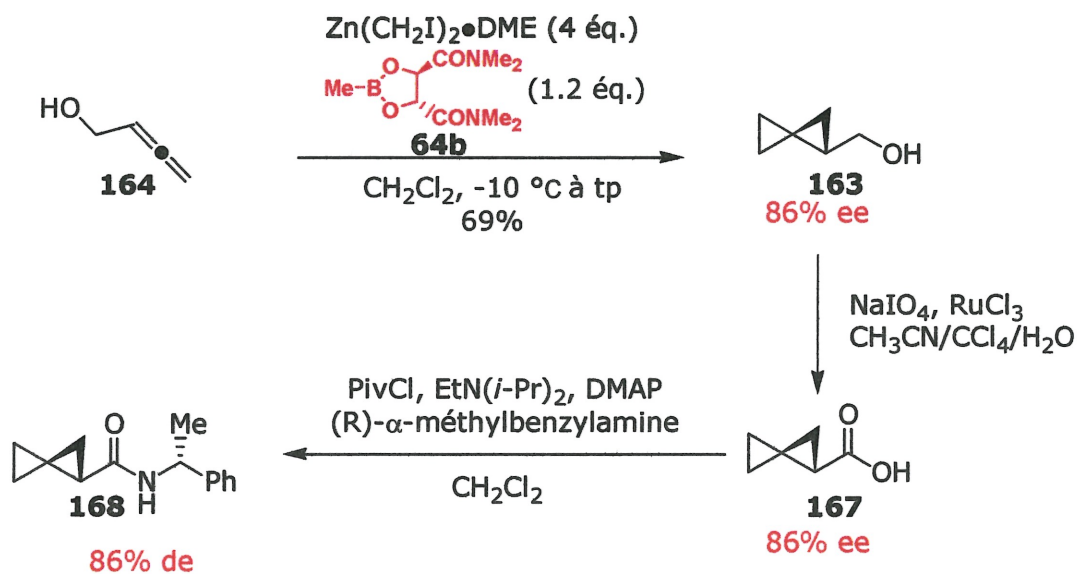
Nous avons donc utiliser la méthode choisie par le groupe de Posner⁹² pour effectuer la formation de **164**. Le 4-chlorobut-2-yne-1-ol (**166**) est obtenue par le traitement du but-2-yne-1,4-diol avec le chlorure de thionyle. Le produit monochloré est séparé par distillation pour un rendement de 55%. Par la suite, l'alcool allénique est obtenu par traitement de l'intermédiaire **166** avec le LAH. Un liquide très volatile a ainsi été obtenu dans un rendement global de 35% pour deux étapes (Schéma 39).

Schéma 39. Synthèse du 2,3-butadiène-1-ol



Tel que présenté à la section 4.3, les allènes dépourvus de substituants sont très difficiles à cyclopropaner. Toutefois, grâce à l'expérience que nous avons acquise avec l'alcool homoallénique **159**, les conditions nécessaires à la (bis)cyclopropanation ont été plus facilement mises au point. La transformation de l'allène **164** en spiropentane **163** s'effectue en une seule étape. Comme attendu, l'alcool allénique **164** s'est avéré plus réactif que l'alcool homoallénique. Ainsi, il a été possible d'obtenir le spiropentane **163** en traitant l'allène correspondant avec 4 équivalents de (bis)iodométhylzinc en présence de 1.2 équivalents de dioxaborolane **64b**. dans un rendement de 69%. Il nous restait à déterminer la sélectivité de la (bis)cyclopropanation. Une fois de plus, nous avons dû avoir recours à la formation de l'amide chiral dérivé de la (*R*)- α -méthylbenzylamine pour vérifier la sélectivité de la réaction. En admettant que les condition réactionnelles menant à l'acide **167** ne permettent pas l'épimérisation du centre chiral de la molécule l'excès diastéréomérique de l'amide est égale à celui de l'alcool de départ **163**. L'excès diastéréomérique de l'amide a été évalué à 86% par intégration relative des signaux δ_{maj} 126.1 ppm et δ_{min} 126.0 ppm en RMN ^{13}C quantitatif (Schéma 40).

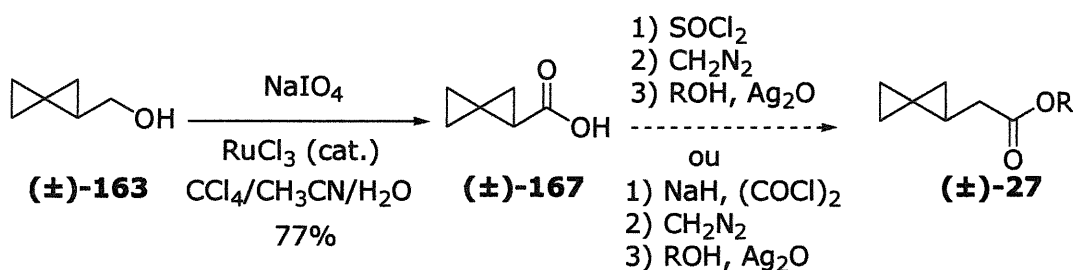
Schéma 40. Obtention du spiro[2.2]pent-1-yl-méthanol et détermination de l'excès énantiomérique



4.7 Obtention du SPA par la stratégie II

Afin de terminer la synthèse du SPA, il ne restait qu'à homologuer d'un carbone. Les premiers essais que nous avons effectués consistaient en l'homologation de Arndt-Eistert (Schéma 41). L'obtention de l'acide de départ s'est avérée plutôt facile en utilisant les conditions d'oxydation de Sharpless.⁹³ Par la suite, la volatilité des intermédiaires rendait l'homologation plus difficile. Le chlorure d'acide n'a donc pas été isolé et il a été traité avec le diazométhane directement. La diazocétone a ensuite été traitée directement avec l'oxyde d'argent et le méthanol. À chaque essai, la réaction s'est soldée par un échec. Nous n'avons observé que des produits de décomposition. Nous avons également tenté de former le chlorure d'acide par le chlorure d'oxalyle et l'hydrure de sodium. Par la suite nous avons ajouté directement le diazométhane à la solution obtenue. Le solvant était alors évaporé et remplacé par du méthanol en présence d'oxyde d'argent. Nous avons de nouveau observé la décomposition du produit. Ceci peut être dû à l'instabilité de la fonction spiropentyle.

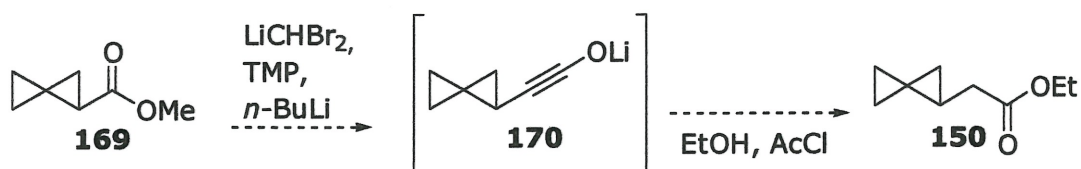
Schéma 41. Tentative de synthèse du SPA par la méthode de Arndt-Eistert



Étant donné l'insuccès obtenu avec l'homologation de Arndt-Eistert, une nouvelle méthode était nécessaire. Des efforts ont alors été investis dans la procédure développée par le groupe de Kowalski.⁹⁴ La méthode permet l'homologation directe d'une unité « CH₂ » à partir d'un ester. Ainsi, l'ester méthylique était facilement accessible par traitement de l'acide **167** avec du

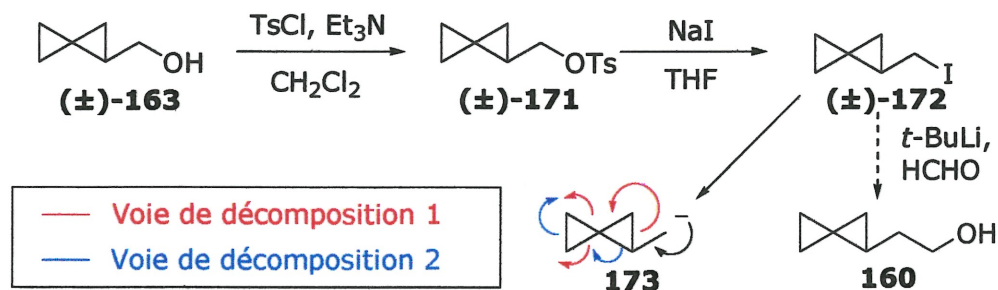
diazométhane. L'ester est alors traité avec l'anion formé par réaction du *n*-BuLi et du bromoforme. Par la suite, l' α -halo- α -céto-dianion subit un réarrangement pour former l'anion alcynolate **170** qui est alors traité avec de l'éthanol acidifié (chlorure d'acétyle) pour obtenir l'ester désiré. Tous les essais d'homologation suivant la procédure de Kowalski ont mené à la décomposition rapide du produit de départ (Schéma 42).

Schéma 42. Tentative de synthèse du SPA par la méthode de Kowalski



Une deuxième série d'essais consistait à effectuer la formation du tosylate⁹⁵ **171** pour ensuite permettre la substitution avec NaI. Alors, une solution de *t*-BuLi a été ajoutée pour effectuer le transfert métal halogène avec **172**. L'addition de formaldéhyde sur cet organométallique aurait pu mener à l'alcool spiropentyle (Schéma 43). Cependant, la formation de l'organométallique en α du spiropentane provoque probablement l'ouverture d'un ou des cyclopropane(s) ce qui explique la décomposition observée.

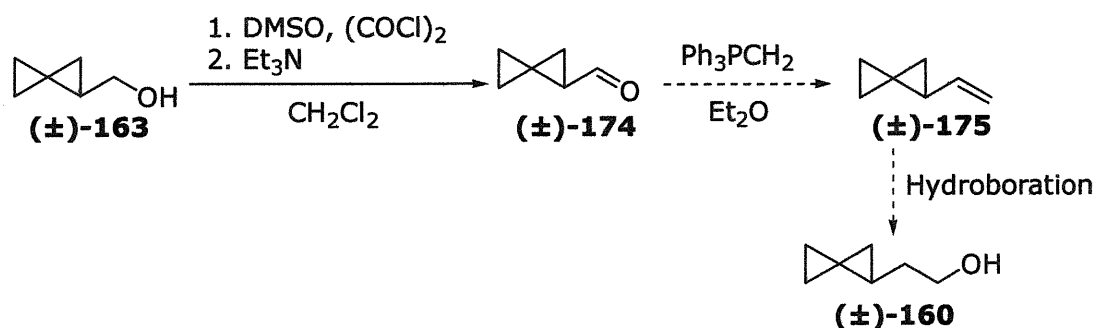
Schéma 43. Tentative d'homologation du spiro[2.2]pent-1-yl-méthanol



Nous avons également tenté d'effectuer l'homologation en effectuant l'oxydation de Swern⁶² de **163**, suivi d'une réaction de Wittig⁹⁶ pour finalement réaliser l'hydroboration de **175** (Schéma 44). Cette fois c'est

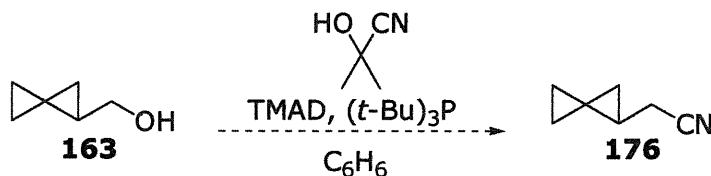
l'isolation des produits obtenus qui s'est avérée difficile. Les deux premiers intermédiaires (**174** et **175**) sont tellement volatils que leur isolation dans un rendement reproductible et acceptable est impossible sur une petite échelle.

Schéma 44. Tentative d'homologation du spiro[2.2]pent-1-yl-méthanol



Finalement, nous avons tenté de prendre avantage d'une procédure de Tsunoda.⁹⁷ Cette fois, c'est la réactivité du produit de départ qui s'est montrée problématique. En effet, seul le produit de départ a pu être récupéré. Nous devons donc trouver d'autres alternatives pour effectuer l'homologation.

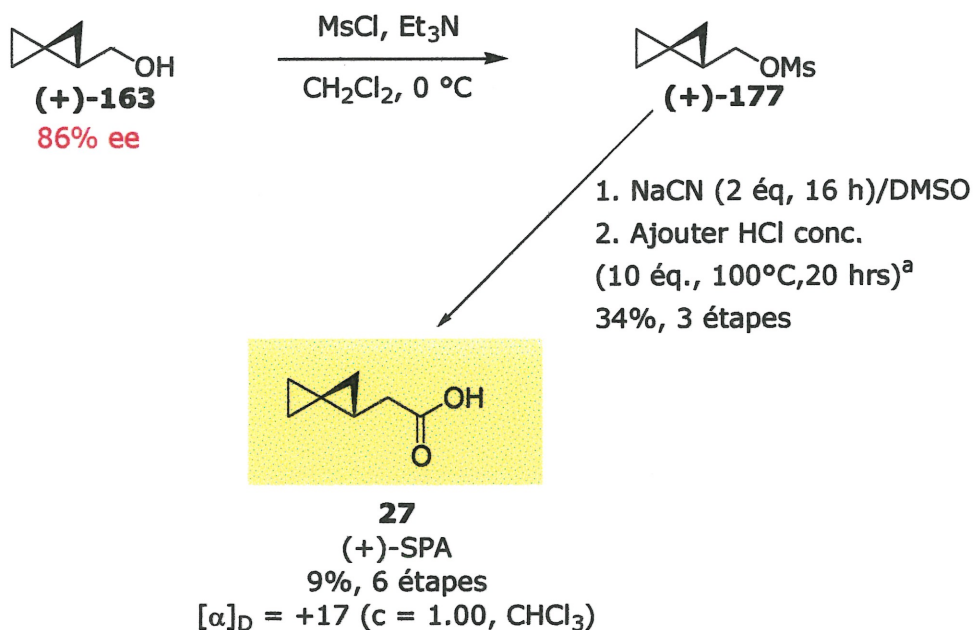
Schéma 45. Tentative d'homologation du spiro[2.2]pent-1-yl-méthanol



Malgré ces nombreux insuccès, nous avons finalement synthétisé le SPA en effectuant l'homologation *via* un groupement nitrile. Nous avons donc formé le mésylate **177** en mettant en réaction l'alcool **163** et le chlorure de méthanesulfonyl, par la suite, nous avons effectué la formation du nitrile sans effectuer la purification du mésylate. Alors, le nitrile qui a été formé est hydrolysé *in situ* (Schéma 46). Le SPA a ainsi pu être isolé dans un rendement de 34% pour les trois étapes présentées ci-dessus. Bien que

l'hydrolyse puisse être effectuée en milieu acide et basique, les conditions d'hydrolyse acide fournissent un produit plus facile à purifier.

Schéma 46. Synthèse du (+)-SPA à partir du spiro[2.2]pent-1-yl-méthanol



^a L'hydrolyse basique fournit également le SPA dans un rendement de 34% (10 éq. NaOH aq. 50%, 100°C, 3 hrs)

4.8 Conclusion

Ainsi, nous avons présenté deux voies de synthèse possibles pour l'obtention du SPA. La première (alcool homoallénique), ne nous a pas permis d'exploiter le plein potentiel de la (bis)cyclopropanation d'allènes en présence du dioxaborolane **64**. Bien que cette méthode ait donné une sélectivité modeste, elle aurait pu permettre un rendement acceptable du produit final si la synthèse de l'allène de départ ne s'était pas avérée aussi inefficace.⁸⁹ La stratégie utilisant l'alcool allénique, quant à elle, a permis d'obtenir une bonne sélectivité lors de la (bis)cyclopropanation de l'allène en présence du contrôleur de chiralité **64**. Notre synthèse a pour attraits majeurs la diminution du nombre d'étapes et l'utilisation d'un substrat achiral comme

produit de départ. À ce jour, c'est la synthèse la plus courte du SPA énantiomériquement enrichi qui ait été réalisée. Les deux synthèses présentées démontrent une fois de plus la versatilité du dioxaborolane **64** pour effectuer des cyclopropanations asymétriques. La première synthèse a cependant démontrée une sélectivité plus basse avec les alcools homoalléniques qu'avec les alcools homoallyliques. Finalement nous avons démontré que la méthodologie que nous avons développée pour la (bis)cyclopropanation des alcools alléniques peut être appliquée à la synthèse de l'inhibiteur de la MCAD.

Partie expérimentale

Notes générales

Les réactions chimiques nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère d'azote ou d'argon avec de la verrerie séchée à l'étuve ou à la flamme et refroidie sous argon. Certains produits ont été purifiés avant utilisation selon la méthode décrite ci-dessous :

Benzène :	distillé sur sodium
Dichlorométhane :	distillé sur CaH_2
DME :	distillé sur sodium/benzophénone
DMF :	séché sur TM 4Å
Éther :	distillé sur sodium/benzophénone
Et_3N :	distillée sur CaH_2
Pyridine :	distillée sur CaH_2
THF :	distillé sur sodium/benzophénone
Toluène :	distillé sur sodium

Les autres produits ou solvants, lesquels sont de qualité réactif sont utilisés directement. Les rendements rapportés réfèrent aux produits isolés après distillation ou chromatographie.

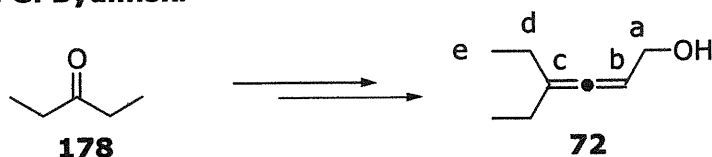
Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont effectuées avec des plaques de gel de silice commerciales (MERCK GF-UV254, 0.25 mm) imprégnées d'un indicateur de fluorescence sur support de verre. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants : iode/ SiO_2 , solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM), solution aqueuse de permanganate de potassium et solution d'acide phosphomolybdique dans $\text{EtOH}_{(\text{aq})}$ 95%. La chromatographie sur colonne est de type « flash »⁹⁸ et est réalisé avec le 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 Parckard 5890 série II, équipé d'un injecteur capillaire et d'un détecteur à ionisation de flamme. Les produits ont été injectés sur la colonne capillaire DB-1701, et sur des colonnes capillaires chirales Cyclodex B et G-TA, en mode «split». La température des injecteurs et des détecteurs était de 250 °C; la pression en tête de colonne est de 25 psi et le débit total d'hélium est ajusté à 2 mL/min. Les conditions d'injection sont décrites de façon spécifique pour chacun des produits injectés dans la partie expérimentale. Les analyses par chromatographie en phase liquide haute performance (HPLC) ont été effectuées à l'aide d'un système Waters 600E muni d'un mélangeur automatique à basse pression pour quatre solvants. Les signaux sont enregistrés à l'aide d'un détecteur UV Waters 486 à la longueur d'onde spécifiée pour chacun des produits injectés. Les solvants d'élution sont de qualité HPLC et sont préalablement filtrés sur une membrane Supelco d'une porosité de 0.45 µm.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ^1H , ^{13}C et ^{19}F ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 (300 MHz et 75 MHz), ARX-400 (400 MHz et 100 MHz) et DMX-600 (600 MHz et 150 MHz). Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré. L'analyse des spectres de RMN est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système, suivie de la multiplicité, de la constante de couplage, de l'intégration et de l'assignation. Tous les systèmes sont analysés en première approximation comme des systèmes de premier ordre. Au besoin, l'assignation complète des différents systèmes est appuyée par des expériences de type COSY et HMQC. Tous les rapports de diastéréoisomères évalués par RMN ^1H ou ^{13}C l'ont été sous des conditions d'accumulation quantitative en n'effectuant aucune manipulation statistique du FID («Gaussian » ou « Exponential Window Function »).

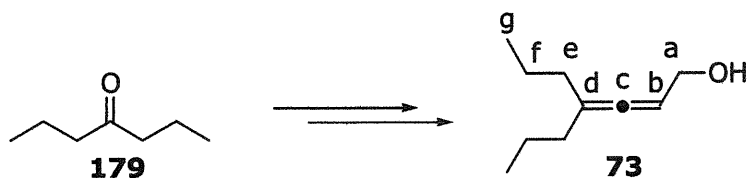
Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Thomas Hoover et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (Na). Toutes les mesures ont été effectuées à la température ambiante, dans une cellule Perkin-Elmer d'un volume de 1.00 ml. Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer (783 ou Spectrum One) sur une plaque de NaCl pour les huiles et sous forme d'une pastille de KBr pour les échantillons solides; les bandes d'absorption majeures sont exprimées en cm^{-1} . Les analyses élémentaires ont été effectuées au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal sur des composés repurifiés soit par distillation fractionnée, par chromatographie avec des solvants de qualité HPLC ou par recristallisation avec des solvants de qualité HPLC; les échantillons sont séchés 24 heures sous vide avant d'être analysés. Les spectres de masse de basse résolution ont été enregistrés au Centre régional de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal sur un appareil de type Autospec Vg de géométrie EBEQQ et les masses exactes ont été déterminées sur le spectromètre de masse MS-50 KRATOS par la technique d'impact électronique (EI), d'ionisation chimique (CI), « Metastable Atom Bombardment » (MAB) ou par « Fast Atom Bombardment » (FAB). Les résolutions de structure par diffraction des rayons X ont été réalisées à l'aide des appareils Enraf-Nonius CAD-3 et CAD-4 au Laboratoire de diffraction des rayons X de l'université de Montréal

**4-Éthyl-hexa-2,3-diène-1-ol (72),
protocole G. Bydlinski**



L'alcool allénique **72** a été préparé par G. Bydlinski selon une procédure décrite dans la littérature⁵⁶ mais l'huile transparente obtenue a été repurifiée sur gel de silice avant utilisation (10% Et₂O/Hexanes → 20% Et₂O/Hexane); R_f 0.54 (3/1 : Hexanes/EtOAc); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.41 (m, 1H, H_b), 4.08 (d, J = 5.6 Hz, 2H, 2 x H_a), 1.99 (ddd, J = 14.8, 7.4, 3.2 Hz, 4H, H_c), 1.43 (s, 1H, OH), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 6H, H_d); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 198.8, 112.0, 94.0, 61.1, 2.5, 12.3; IR film ν 3329(m), 2966(fo), 2933(m), 1960(m), 1458(m), 1377(fa), 1012(m) cm⁻¹; SMHR MAB calculé pour C₈H₁₄O [M]⁺: 126.1045, trouvé 126.1041.

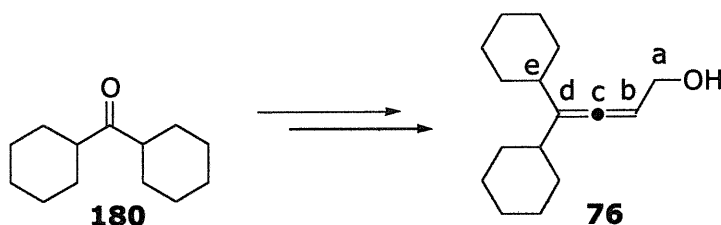
**4-Propyl-hepta-2,3-diène-1-ol (73),
protocole (4 étapes) EJ3-079, 080, 084, 085**



L'alcool allénique **73** a été préparé selon une procédure décrite dans la littérature⁵⁶ à partir de 30 ml de 4-heptanone (214 mmol). Le liquide incolore obtenu est purifié sur gel de silice (100% Hexanes → 10% AcOEt/Hexanes). Ainsi un liquide incolore a été obtenu (7.0 g, 50% rdt, 4 étapes);⁹⁹ R_f 0.42 (30% EtOAc/Hexane); ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 5.24 (heptuplet, J = 3.0 Hz, 1H, H_b), 4.00 (d, J = 6.0 Hz, 2H, H_a), 2.38 (s lar, 1H, OH), 1.88 (td, J = 2.8, 7.1 Hz, 4H, H_e), 1.37 (sixtuplet, J = 7.4 Hz, 4H, H_f), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 6H, H_g); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 199.8, 106.5, 92.2, 61.0, 34.4, 20.6, 13.5; IR film ν 3350(fo), 2959(fo), 2930(fo), 1963(m), 1455(m), 1013(m) cm⁻¹; SMHR EI calculé pour C₁₀H₁₈O [M]⁺: 154.1358, trouvé

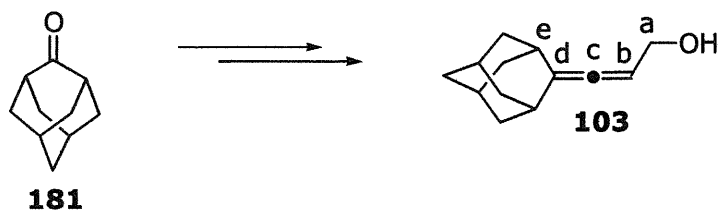
154.1351; Analyse GC: DB-1701 (30m, 60 °C; 0min; 10 °C/min; 150 °C; 1min, $T_r=5.1$ min).

**4,4-Dicyclohexylbuta-2,3-diène-1-ol (76),
protocole G. Bydlinski**



L'alcool allénique **76** a été préparé par G. Bydlinski selon une procédure décrite dans la littérature⁵⁶ mais le solide obtenu a été repurifié sur gel de silice avant utilisation (10% AcOEt/Hexanes → 20% AcOEt/Hexanes); R_f 0.27 (3/1 : Hexane/EtOAc); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.42 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, H_b), 4.06 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, H_a), 1.80-1.70 (m, 10H, H_{cy}), 1.65 (m, 2H, H_e), 1.39 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, OH), 1.27-1.01 (m, 10H, H_{cy}); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 198.7, 120.2, 94.9, 61.0, 39.4, 33.1, 32.7, 26.5, 26.1; IR film v 3310(m), 2923(fo), 2812(fo), 1955(fa), 1449(fo), 1013(fo) cm^{-1} ; SMHR IE calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}$ $[\text{M}-\text{H}]^+$: 233.1905, trouvé 233.1895; SMBR (IC) $[\text{M}]^+$ 234; Analyse GC: DB-1701 (30m, 200 °C isotherme, $T_r=7.70$ min).

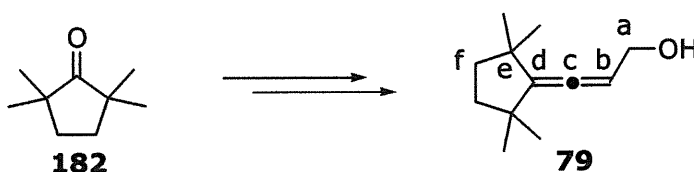
**3-adamantan-2-ylidène-prop-2-èn-1-ol (103),
protocole G. Bydlinski**



L'alcool allénique **103** a été préparé par G. Bydlinski, selon une procédure décrite dans la littérature⁵⁶ mais le solide obtenu a été repurifié sur gel de silice avant utilisation (10% AcOEt/Hexanes → 20% AcOEt/Hexanes). Ainsi un solide blanc a été obtenu (1.93 g, 31% rdt à partir de l'adamantone) $\text{pf}=38-40$ °C; R_f 0.38 (3/1 Hexanes/EtOAc); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.24 (t,

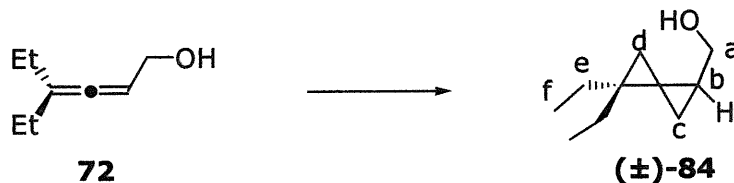
$J = 5.3$ Hz, $1H_b$), 4.06 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, H_a), 2.50 (s, 2H, H_e), 1.97-1.81 (m, 12H, $H_{adamantyl}$), 1.58 (s, 1H, OH); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 192.9, 113.8, 90.5, 64.3, 39.2, 38.5, 36.9, 35.0, 28.0, 27.9; IR (film) ν 3349(fo), 2913(fo), 2849(fo), 1966(fa), 1447(m) cm^{-1} ; SMHR(EI) calculé pour $C_{13}H_{18}O$ $[M]^+$: 190.1358, trouvé 190.1356.

**3-(2,2,5,5-Tétraméthyl-cyclopentylidène)-prop-2-èn-1-ol (79),
protocole G. Bydlinski**



L'alcool allénique **79** a été préparé par G. Bydlinski selon une procédure décrite dans la littérature⁵⁶ mais l'huile transparente obtenue a été repurifiée sur gel de silice avant utilisation (10% Et_2O /Hexanes \rightarrow 20% Et_2O /Hexanes). Ainsi une huile incolore a été obtenue; R_f 0.50 (3/1 : Hexanes/ $EtOAc$); 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.53 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, H_b), 4.09 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H, H_a), 1.63 (s, 4H, H_f), 1.10 (s, 6H, 2 x Me), 1.09 (s, 6H, 2 x Me); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 195.0, 129.0, 97.1, 60.9, 43.1, 39.3, 30.1, 29.4; IR (film) ν 3349(fo), 2950(fo), 2850(fo), 1960(m), 1461(fo), 1362(m), 1022(fo) cm^{-1} ; SMHR(IE) calculé pour $C_{12}H_{20}O$ $[M]^+$: 180.1514, trouvé 180.1509: Analyse GC; DB-1701 (30m, 60 °C; 1min; 5 °C/min; 100°C; 25min, $T_r=14.7$ min)

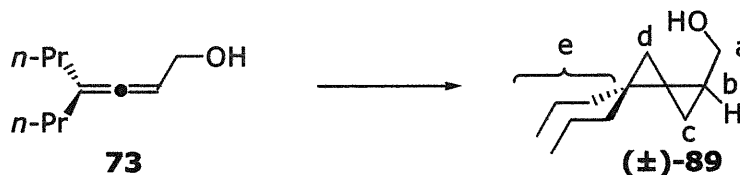
**(±)-(4,4-Diéthyl-spiro[2.2]pent-1-yl)-méthanol ((±)-84),
protocole EJ3-119**



Le spiropentyl alcool **84** a été préparé à partir de l'alcool allénique (**72**). Une solution de DME (309 μ l, 2.976 mmol) dans 3.5 ml de CH_2Cl_2 est refroidie à $-10\text{ }^\circ\text{C}$ suivi d'une addition lente de Et_2Zn (305 μ l, 2.976 mmol). CH_2I_2 (480 μ l, 5.952 mmol) a ensuite été ajouté goutte-à-goutte. Une faible quantité d'oxygène fut ensuite introduite en piquant une aiguille à travers le septum. La solution a été agitée durant douze minutes à cette température. Après ce délai, une solution de 125 mg de l'alcool **72** (0.992 mmol) dans 3 ml de CH_2Cl_2 a été transféré *via* une canule sur une période de 1 minute. Le bain froid a alors été retiré et la solution fut agitée sous argon pendant 18 heures à température de la pièce. Le parachèvement de la réaction s'est fait de la façon suivante : une solution de $\text{HCl}(\text{aq})$ 10% (3 ml) et de l'éther (3ml) ont été ajoutés au mélange réactionnel et le système biphasique fut agité durant 30 minutes, le mélange a ensuite été placé dans une ampoule à décantation et séparé. La phase aqueuse a alors été extraite exhaustivement (4 à 6 fois) avec de l'éther (5 ml). Les phases organiques furent réunies et lavées avec une solution de $\text{NaOH}(\text{aq})$ 10% (5 ml), une solution saturée de $\text{Na}_2\text{SO}_3(\text{aq})$ (5ml) et de la saumure (5 ml). La solution fut séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été dissous dans 10 ml d'acétone, 3.5 ml d'eau ont été ajoutés suivi de 113 μ l de $\text{NMO}(\text{aq})$ 50% et deux gouttes de $\text{OsO}_4(\text{aq})$ [0.157M]. La solution a été agitée à température ambiante durant 16 heures. Na_2SO_3 (~100 mg) a été ajouté et la suspension a été agitée durant 1 heure. De l'eau (5 ml) a été ajoutée à la suspension et cette dernière a été extraite exhaustivement (4 à 6 fois) avec de l'éther (5 ml) et lavée avec de la saumure (5 ml). La phase organique a été séchée avec MgSO_4 et filtrée. Le solvant a été évaporé sous pression

réduite. L'huile obtenue fut purifiée sur gel de silice (100% hexanes → 20%Et₂O/Hexanes). Ainsi une huile incolore a été obtenue (118 mg, 77% rdt); R_f 0.33 (3/1 Hexanes/EtOAc); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.57 (dd, J = 11.1, 6.5 Hz, 1H, H_a), 3.49 (dd, J = 11.1, 7.1 Hz, 1H, H_{a'}), 1.54 (s lar, 1H, OH), 1.40-1.30 (m, 5H, 4H_e et 1H_b), 0.94 (dd, J = 4.2, 3.5 Hz, 1H, H_c), 0.84 (m, 6H, H_f), 0.54 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H_d), 0.51 (t, J = 4.2 Hz, 1H, H_c), 0.48 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H_{d'}); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 66.5, 26.9, 26.4, 25.4, 24.0, 17.6, 15.0, 10.3, 10.2, 8.8; IR (film) ν 3338(fo, lar), 3049(fo), 2961(fo), 1461(m), 1375(m), 1141(fo), 1036(fo) cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₀H₁₇ [M-OH]⁺: 137.1331, trouvé 137.1330: SMBR(IC) [M]⁺ 154: Analyse GC; DB-1701 (30m, 60 °C; 1 min; 5 °C/min; 100 °C; 5 min, T_r=11.6 min).

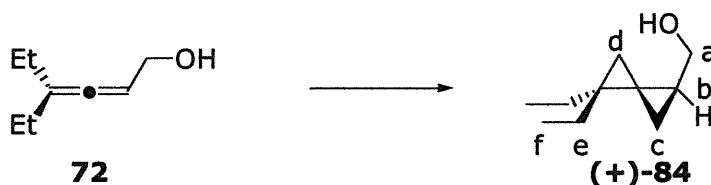
**(4,4-Dipropyl-spiro[2.2]pent-1-yl)-méthanol ((±)-89),
protocole EJ1-178**



Le spiropentyl alcool **89** a été préparé selon la procédure décrite pour **±84** à partir de l'alcool allénique **73** (1.00 g, 6.483 mmol). Le produit brut a été purifié sur gel de silice (100% Hexanes → 15% Et₂O/Hexane). Ainsi une huile incolore a été obtenue (596 mg, 51% rdt); R_f 0.44 (3/1 Hexanes/EtOAc); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.57 (dd, J = 11.1, 6.5 Hz, 1H, H_a), 3.47 (dd, J = 11.1, 7.2 Hz, 1H, H_{a'}), 1.59 (s, 1H, OH), 1.37-1.20 (m, 9H, H_b et 8H_e), 0.92 (dd, J = 7.7, 4.3 Hz, 1H, H_c), 0.89-0.83 (m, 6H, H_f), 0.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H, 1H_d), 0.50 (m, 2H, H_{d'} et H_{c'}); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 66.6, 37.0, 36.6, 25.4, 22.3, 19.4, 19.3, 18.0, 15.9, 14.5, 14.5, 9.1; IR (film) ν 3305(fo), 3048(m), 2955(fo), 1464(fo), 1457(fo), 1378(m), 1140(fa), 1120 (fa), 1015 (fo) cm⁻¹; SMHR(MAB) calculé pour C₁₂H₂₂O [M]⁺: 182.1671, trouvé 182.1673; SMBR(IC) [M]⁺: 182; Analyse GC: DB-1701 (30m, 60 °C; 1 min; 5 °C/min; 100 °C; 25 min, T_r=21.7 min).

phases organiques sont réunies et lavées avec une solution saturée de NaHCO_3 (aq.) (5 ml) et de saumure (5 ml). La phase organique est séchée avec MgSO_4 et filtrée. Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée sur gel de silice (100% Hexanes \rightarrow 20% Et_2O /Hexanes) Ainsi un solide blanc fut obtenu (67 mg, 64% rdt); $\text{pf}=83\text{-}87\text{ }^\circ\text{C}$; R_f 0.45 (30% EtOAc /Hexanes); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.67 (dd, $J = 1.0, 6.0$ Hz, 1H, H_a), 3.42 (dd, $J = 11.0, 7.5$ Hz, 1H, H_a'), 1.71-1.00 (2m, 25H, H_{cy} , H_b , H_c , OH), 0.52 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H_d), 0.51 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H, H_c'), 0.48 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H_d); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 66.7, 43.3, 43.2, 31.2, 31.2, 30.8, 30.6, 30.5, 27.2, 27.2, 27.1, 26.6, 26.6, 23.7, 18.3, 12.3, 9.9; IR (film) ν 3338(m), 3051(fa), 2924(fo), 2851(fo), 1449(m), 1036(m), 1014(m) cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 262.2297, trouvé 262.2293; Analyse GC: DB-1 (30m, $130\text{ }^\circ\text{C}$; 0min; $5\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$; $250\text{ }^\circ\text{C}$; 10min, $T_r=12.1$ min).

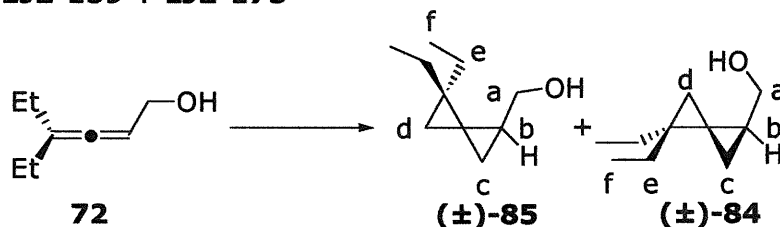
**(1*S*, 4*R*)-(4,4-Diéthyl-spiro[2.2]pent-1-yl)-méthanol ((+)-84),
protocole EJ1-100**



L'alcool (+)-84 a été préparé à partir de l'alcool allénique 72. Une solution de DME (234 μl , 2.250 mmol) dans du CH_2Cl_2 (2 ml) fut refroidie à $-10\text{ }^\circ\text{C}$ et du Et_2Zn (231 μl , 2.250 mmol) a été ajouté lentement. Du CH_2I_2 (362 μl , 4.500 mmol) fut alors soigneusement ajouté goutte-à-goutte. Une faible quantité d'oxygène fut ensuite introduite en piquant une aiguille à travers le septum. La solution est alors agitée durant douze minutes à cette température. Après ce délai, une solution de 243 mg de (4*R*-trans)-2-butyl-*N,N,N',N'*-tétraméthyl [1,3,2] dioxaborolane [4,5] dicarboxamide (64a) (0.900 mmol) dans 1 ml de CH_2Cl_2 a été transférée *via* canule sur une période de 1 minute. Finalement une solution de 95 mg de l'alcool 72 (0.750 mmol) fut transféré *via* canule sur une période de 1 minute. Le bain froid fut alors retiré et la solution agitée sous argon pendant 18 heures. Le parachèvement de la réaction se fait de la

façon suivante : une solution de HCl(aq) 10% (3 ml) et de l'éther (3 ml) ont été ajoutés au mélange réactionnel et le système biphasique est agité durant 30 minutes, le mélange est ensuite placé dans une ampoule à décantation et séparé. La phase aqueuse est alors extraite exhaustivement (4 à 6 fois) avec de l'éther (5 ml). Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution de NaOH(aq) 10% (5 ml), une solution saturée de Na₂SO₃(aq) (5 ml) et de la saumure (5 ml). La solution a été séchée sur MgSO₄, filtrée et le solvant fut distillé à 40 °C. Le produit brut obtenu fut dissout dans 7.8 ml d'acétone, 2.5 ml d'eau furent ajoutés suivi de 86 µl de NMO (aq) (50%) et deux gouttes de OsO₄(aq) [0.157M]. La solution a été agitée à température ambiante durant 16 heures. Na₂SO₃ (~100 mg) a été ajouté et la suspension a été agitée durant 1 heure. De l'eau (5 ml) fut ajoutée à la suspension et cette dernière a été extraite exhaustivement (4 à 6 fois) avec de l'éther (5 ml) et lavée avec de la saumure (5 ml). La phase organique fut séchée avec MgSO₄ et filtrée. Le solvant a été évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue fut purifiée sur gel de silice (100% Hexanes → 20%Et₂O/Hexanes) Ainsi une huile incolore a été obtenue (99 mg, 85% rdt); Les données spectrales sont identiques à celle décrites pour (**±**)-**84**; Analyse GC Chiral: Cyclodex B (30m, 80 °C isotherme, T_{rmaj} = 16.5 min, T_{rmin} = 17.3 min) : ee 97 %; [α]_D²⁰ = +50.6 (c=1.00, CHCl₃).

**(±)-(4,4-Diéthyl-spiro[2.2]pent-1-yl)-méthanol ((±)-85),
protocole EJ2-159 + EJ2-173**

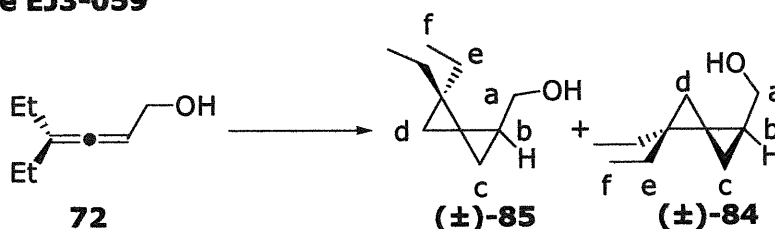


Procédure A. L'alcool allénique **72** (75 mg, 0.595 mmol) a été placé en solution dans du CH₂Cl₂ (2 ml) et la solution fut refroidie à 0 °C. Alors, du CH₂Cl₂ (120 µl, 1.488 mmol) a été ajouté suivi de 285 µl (2.976 mmol) de Me₃Al au goutte-à-goutte. Le bain froid fut retiré et l'agitation a été maintenue

durant 16 heures. Ensuite, la solution fut refroidie à 0 °C de nouveau et une solution aqueuse de NaOH (10%) (2 ml) fut ajoutée lentement suivi de 2 ml de CH₂Cl₂. Le précipité formé fut dissous avec une solution aqueuse de HCl (10%) (4 ml), le mélange a été ensuite placé dans une ampoule à décantation et séparé. La phase aqueuse fut extraite avec 3 portions de dichlorométhane (5 ml). Les phases organiques sont réunies et lavées avec de la saumure (5 ml). La solution fut séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le mélange brut obtenu fut dissous dans 3 ml de CH₂Cl₂, placé sous argon et refroidi à -78 °C. Le septum et la ligne d'argon furent retirés et remplacés par une ligne d'ozone. L'ozone a été bullée jusqu'à ce que la coloration bleue persiste. Par la suite, la ligne d'ozone fut retirée et de la poudre de zinc métallique ajoutée (62 mg, 0.893 mmol) suivie de 1.5 ml d'une solution aqueuse d'acide acétique (50%). Le bain froid fut remplacé par un bain de glace (0 °C) et la solution fut agitée durant 1.5 heures. Après ce délai, la suspension a été transférée dans une ampoule à décantation à l'aide de dichlorométhane (3 ml) et la phase organique fut lavée 3 fois avec de l'eau (3 ml). Les phases aqueuses furent réunies et extraites avec 3 portions de CH₂Cl₂ (5 ml). Les phases organiques alors réunies furent lavées avec une solution saturée de NaHCO₃ (aq.) (5 ml) et de saumure (5 ml). La phase organique a été séchée sur MgSO₄ et filtrée. Le solvant a été évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue fut purifiée sur gel de silice (100% Hexanes → 15%Et₂O/Hexanes). Ainsi une huile incolore a été obtenu (5 mg, 5% rdt); R_f 0.33 (3/1 : Hexane/EtOAc); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.79 (dd, J = 11.1, 5.7 Hz, 0.28H, 1H_{a(maj)}), δ 3.57 (dd, J = 11.1, 6.5 Hz, 0.28H, 1H_{a(min)}), 3.49 (dd, J = 11.1, 7.1 Hz, 0.28H, 1H_{a'(min)}), 3.33 (dd, J = 11.1, 8.4 Hz, 1H, 1H_{a'(maj)}), 1.68 (m, 2H, 2 H_{e(maj)}), 1.50 (m lar, 2.28H, H_{b(maj)} + OH_(maj + min)), 1.40-1.30 (m, 1.43H, 4H_{e(min)}, H_{b(min)}), 1.17 (m, 1H, 1 H_{e(maj)}), 1.02 (m, 1H, 1 H_{e(maj)}), 0.94 (dd, J = 4.2, 3.5 Hz, 0.28H, H_{c(min)}), 0.91 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_{f(maj)}), 0.84 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H_{f(min)}), 0.84 (m, 1.73H, 6H_{f(min)}), 0.80 (dd, J = 4.2 Hz, 1H, 1H_{c(maj)}), 0.64 (t, J = 4.2 Hz, 1H, H_{c'(maj)}), 0.59 (d, J = 3.9 Hz, 1H, H_{d'(maj)} ou H_{d(maj)}), 0.54 (d, J = 4.0 Hz, 0.28H, H_{d(min)}), 0.51 (d, J = 3.9 Hz, 1H, H_{d'(maj)} ou H_{d(maj)}), 0.51 (t, J = 4.2 Hz, 0.28H, H_{c'(min)}), 0.48 (d, J = 4.0 Hz,

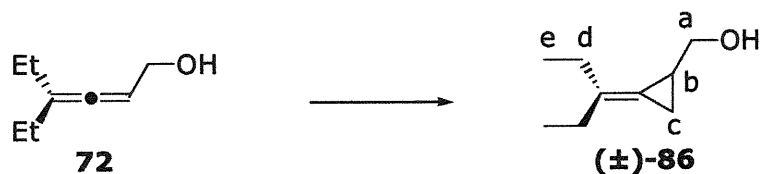
0.28H, H_{d'}(min)); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 66.5_(min), 66.4_(maj), 27.1_(maj), 27.0_(maj), 26.9_(min), 26.4_(min), 25.9_(maj), 25.6_(maj), 25.4_(min), 24.0_(min), 21.1_(maj), 17.9_(maj), 17.6_(min), 15.0_(min), 10.6_(maj), 10.3_(maj), 10.3_(min), 10.2_(min), 8.9_(maj), 8.8_(min); IR (film) ν 3338(fo, lar), 3049(fo), 2961(fo), 1461(m), 1375(m), 1141(fo), 1036(fo) cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₀H₁₇ [M-H₂O]⁺: 136.1252, trouvé 136.1248.

**(±)-(4,4-Diéthyl-spiro[2.2]pent-1-yl)-méthanol ((±)-85),
protocole EJ3-059**



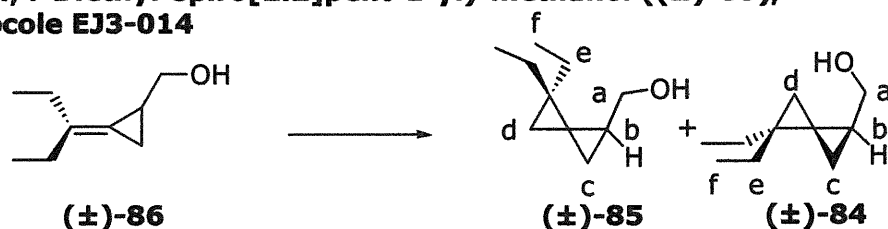
Procédure B. L'alcool allénique **72** (50 mg, 0.397 mmol) a été placé en solution dans du CH₂Cl₂ (2.5 ml), la solution a été refroidie à -10 °C et du (*i*-Bu)₃Al (125 μl, 0.496 mmol) fut ajouté avec précaution. Ensuite, un carbénoïde d'aluminium fut préparé séparément de la façon suivante: de l'(*i*-Bu)₃Al (500 μl, 1.985 mmol) a été dissous dans du CH₂Cl₂ (2.5 ml) et la solution est refroidie à -10 °C. Alors, du CH₂Cl₂ (128 μl, 1.588 mmol) fut ajouté goutte-à-goutte. L'agitation fut maintenue durant 10 minutes avant que cette solution ait été transférée à la solution de substrat *via* canule sur une période d'une minute. Le bain froid est alors retiré et l'agitation est maintenue durant 16 heures. Le parachèvement de la réaction s'effectue de la même manière que décrit pour **(±)-85**, (procédure **A**) sans effectuer l'ozonolyse du produit brut. L'huile obtenue est purifiée sur gel de silice (100% Hexanes → 15% Et₂O/Hexanes). Ainsi une huile incolore a été obtenus (15 mg, 24% rdt); les données spectrales sont identiques à celle décrites pour **(±)-85**.

**(±)-[2-(1-éthyl-propylidène)-cyclopropyl]-méthanol ((±)-86),
protocole EJ3-012**



L'(alkylidène-cyclopropyl)-méthanol **86** a été préparé à partir de l'alcool allénique **72** (89 mg, 0.706 mmol) avec du samarium(0) (1.06 g, 7.050 mmol), du diiodométhane (569 μ l, 7.064 mmol) et du chlorure de mercure(II) (191 mg, 0.704 mmol) selon une procédure décrite dans la littérature.⁵¹ L'huile obtenue a été purifiée sur gel de silice (100% Hexanes \rightarrow 15% AcOEt/Hexanes). Ainsi une huile incolore a été obtenue (76 mg, 77% rdt); R_f 0.33 (3/1 : Hexane/EtOAc); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.80 (dd, $J = 11.0, 4.6$ Hz, 1H, H_a), 3.30 (dd, $J = 11.0, 8.2$ Hz, 1H, H_a'), 2.21-2.13 (m, 4H, H_d), 1.73 (m, 1H, H_b), 1.40 (s, 1H, OH), 1.23 (m, 1H, H_c), 1.08-1.01 (m, 6H, H_e), 0.90 (m, 1H, H_c'); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 133.7, 115.0, 66.0, 28.2, 27.7, 17.1, 13.0, 12.5, 7.1; IR (film) ν 3360(fo), 3032(fa), 2964(fo), 2933(fo), 2875(fo), 1461(fo), 1442(m), 1082(fa), 1025 (fo) cm^{-1} ; SMHR(IE) calculé pour C_9H_{14} $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$: 122.1097, trouvé 122.1096; SMBR(IC) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 141; Analyse GC: DB-1701 (30m, 60°C/1min/5°C/min/100°C/5min, $T_r=10.5$ min).

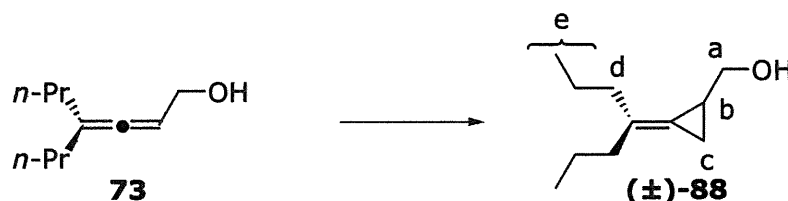
**(±)-(4,4-Diéthyl-spiro[2.2]pent-1-yl)-méthanol ((±)-85),
protocole EJ3-014**



L'(alkylidène-cyclopropyl)-méthanol **(±)-86** (25 mg, 0.178 mmol) a été placé dans du CH_2Cl_2 (1 ml) et la solution a été refroidie à -10 °C et du $(i\text{-Bu})_3\text{Al}$ (56 μ l, 0.223 mmol) a été ajouté lentement. Par la suite, une solution de carbénoïde d'aluminium a été ajoutée goutte-à-goutte. La solution de

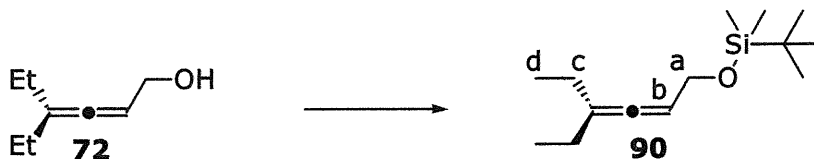
carbénolide a été préparée de la façon suivante: du $(i\text{-Bu})_3\text{Al}$ (22 μl , 0.891 mmol) a été placé dans du CH_2Cl_2 (1 ml) et la solution a été refroidie à $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Du CH_2I_2 (57 μl , 0.713 mmol) a ensuite été ajouté goutte-à-goutte. Une faible quantité d'oxygène fut ensuite introduite en piquant une aiguille à travers le septum. L'agitation a été maintenue durant 10 minutes et ensuite la solution a été transférée *via* canule dans la solution contenant le substrat (\pm)-**86**. Le bain froid a été retiré et l'agitation maintenue durant 48 heures. L'isolation du produit et l'ozonolyse du mélange s'est effectuée de la même manière que (\pm)-**85**, (procédure A); Les données spectrales sont identiques à celle décrites pour (\pm)-**85**.

(\pm)-[2-(1-Propyl-butylidène)-cyclopropyl]-méthanol ((\pm)-88**),
protocole EJ3-092**



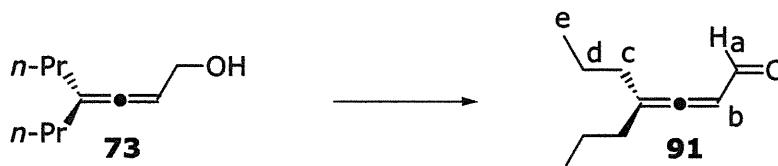
L'(alkylidène-cyclopropyl)-méthanol **88** a été préparé à partir de l'alcool allénique **73** (600 mg, 3.893 mmol) avec du samarium(0) (5.85 g, 38.93 mmol), du diiodométhane (3.14 ml, 38.93 mmol) et du chlorure de mercure(II) (1.056 g, 3.893 mmol) selon une procédure décrite dans la littérature.⁵¹ Ainsi une huile incolore a été obtenue (438 mg, 67% rdt, 92% rdt corrigé); R_f 0.44 (3/1 : Hexane/EtOAc); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.78 (dd, $J = 11.1, 5.2$ Hz, 1H, H_a), 3.28 (dd, $J = 11.1, 8.2$ Hz, 1H, H_a'), 2.13-2.06 (m, 4H, H_d), 1.72 (m, 1H, H_b), 1.55-1.42 (m, 5H, H_e et OH), 1.23 (td, $J = 7.8, 0.8$ Hz, 1H, H_c), 0.89-0.85 (m, 7H, H_f et H_c'); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 130.4, 116.9, 66.0, 37.3, 36.6, 21.1, 20.8, 17.6, 14.0, 7.6; IR (film) ν 3336(m), 2957(fo), 2930(fo), 2871(fo), 1464(m), 1456(m), 1437(m), 1025 (fo) cm^{-1} ; SMHR(BAM) calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 168.1514, trouvé 168.1513; SMBR(IC) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 169; Analyse GC: DB-1701 (30m, $60\text{ }^\circ\text{C}$; 1min; $5\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$; $100\text{ }^\circ\text{C}$; 25 min, $T_r=19.0$ min).

***tert*-Butyldiméthylsilyloxy-4-éthyl-hexa-2,3-diène (90),
protocole EJ3-065**



L'éther silylé **90** est préparé à partir de l'alcool allénique **72**. L'alcool (200 mg, 1.587 mmol) fut dissous dans 16 ml de DMF et TBDMSCI (287 mg, 1.905 mmol) a été ajouté suivi d'imidazole (130 mg, 1.905 mmol). L'agitation fut maintenue durant 18 heures et de l'eau (10 ml) a été ajoutée suivie par de l'éther (20 ml). Le mélange fut ensuite placé dans une ampoule à décantation et séparé. La phase aqueuse a été extraite 4 fois avec de l'éther (5 ml). Les phases organiques furent réunies et lavées 4 fois avec de l'eau (5 ml). La solution fut séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. L'huile obtenue a été purifiée sur gel de silice (100% Hexanes). Ainsi une huile incolore a été obtenue (358 mg, 94% rdt); R_f 0.78 (30% EtOAc/Hexane); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.27 (heptuplet, J = 3.1 Hz, 1H, H_b), 4.15 (d, J = 6.2 Hz, 2H, H_a), 1.98 (m, 4H, H_c), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 6H, H_d), 0.90 (s, 9H, *t*-Bu), 0.08 (s, 6H, 2 x Me); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 194.0, 107.8, 92.8, 63.1, 28.2, 27.8, 21.0, -1.3; IR (film) ν 2964(fo), 2931(fo), 2857(fo), 1962(fa), 1462(m), 1254(fo), 1095(fo), 837(fo), cm⁻¹; SMHR(MAB) calculé pour C₁₄H₂₈O₂Si [M]⁺: 240.1909, trouvé 240.1921.

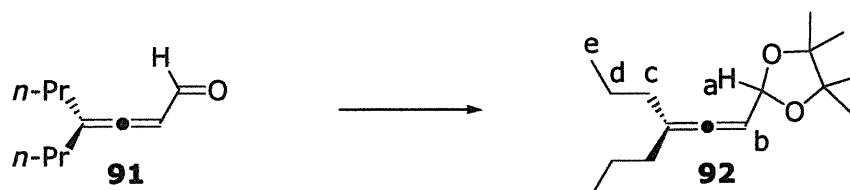
**4-Propyl-hepta-2,3-dièneal (91),
protocole EJ3-100**



L'aldéhyde **91** a été préparé à partir de l'alcool allénique **73** (500 mg, 7.139 mmol) à l'aide de chlorure d'oxalyle (310 µl, 3.570 mmol), de DMSO (505 µl, 7.139 mmol) et de Et₃N (2.26 ml, 16.225 mmol) selon une procédure de la

littérature.⁶² Le produit brut a été purifié sur gel de silice (100% Hexanes → 10% Et₂O/Hexanes). Ainsi une huile incolore a été obtenue (385 mg, 78% rdt); R_f 0.65 (30% EtOAc/Hexanes); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H_a), 5.79 (m, 1H, H_b), 2.05 (t dédoublé, J = 7.5, 2.6 Hz, 4H, H_c), 1.45 (sextuplet, J = 7.4 Hz, 4H, H_d), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 6H, H_e); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 216.9, 192.9, 110.0, 99.4, 33.7, 20.5, 13.5; IR (film) ν 3359(tr fa), 2961(fo), 2934(fo), 2874(m), 2798(fa), 1942(m), 1894(fo), 1464(m), 1178(fa), 1104(m) cm⁻¹; SMHR(MAB) calculé pour C₁₀H₁₆O [M]⁺: 152.1201, trouvé 152.1190.

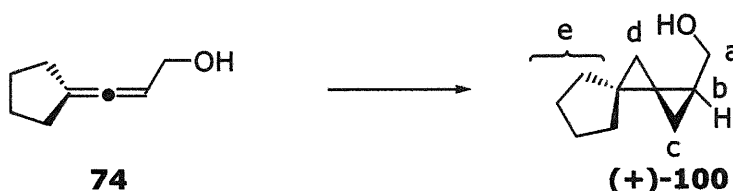
4,4,5,5-Tétraméthyl-2-(3-propyl-hexa-1,2-diényl)-[1,3]dioxolane (92), protocole EJ3-098



L'acétal **92** a été préparé à partir de l'aldéhyde **91**. L'aldéhyde (384 mg, 2.522 mmol) fût dissous dans 12 ml de benzène, le pinacol (600 mg, 5.050 mmol) et le *p*-TsOH (4 mg) furent ajoutés. Le ballon est surmonté d'un « Dean-Stark » rempli de benzène et équipé d'un réfrigérant. La solution a été mise à reflux durant 7 heures. Le parachèvement de la réaction se fait de la façon suivante : la solution a été refroidie à la température ambiante, une solution saturée de K₂CO₃(aq) (5 ml) et de l'éther (15 ml) sont ajoutés. Le mélange a ensuite été placé dans une ampoule à décantation et a été séparé. La phase aqueuse a été extraite 3 fois avec de l'éther (5 ml). Les phases organiques furent réunies et lavées avec une solution saturée en NaCl et K₂CO₃ (5 ml). La solution fût séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée sur gel de silice (100% Hexanes → 8%AcOEt/Hexanes). Ainsi une huile légèrement jaune a été obtenue (549 mg, 86% rdt); R_f 0.76 (30% EtOAc/Hexane); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H_a), 5.08 (m, 1H, H_b), 1.93 (m, 4H, H_c), 1.43 (sextuplet, J = 7.4 Hz, 4H, H_d), 1.22 (s, 6H, 2 x Me), 1.20 (s, 6H, 2 x Me), 0.89

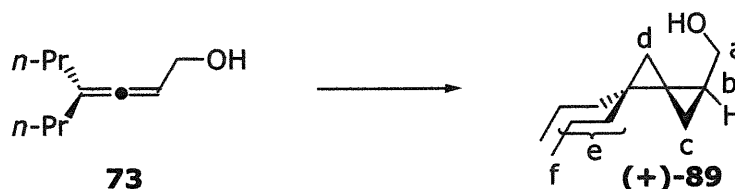
(t, $J = 7.3$ Hz, 6H, H_e); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 203.1, 106.8, 100.6, 92.6, 82.0, 34.3, 23.9, 21.9, 20.9, 13.8; IR (film) ν 3584(tr fa), 2960(fo), 2933(fo), 2874(m), 1966(fa), 1456(m), 1377(m), 1367(m), 1159(fo), 1120(fo), 1049(m), 981(m) cm^{-1} ; SMHR(MAB) calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 252.2089, trouvé 252.2088.

**[(1S,3R)-Dispiro[2.0.4.1]non-1-yl]-méthanol ((+)-100),
protocole G. Bydlinski**



Le spiropentyl alcool (+)-100 a été préparé selon la procédure décrite pour (+)-84 par G. Bydlinski. Le produit brut a été purifié sur gel de silice (100% Hexanes \rightarrow 15% Et_2O /Hexanes). Ainsi une huile incolore a été obtenue (87 mg, 78% rdt); R_f 0.29 (3/1 Hexanes/ EtOAc); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.60 (dd, $J = 11.0, 6.6$ Hz, 1H, H_a), 3.52 (dd, $J = 11.0, 7.1$ Hz, 1H, H_a'), 1.72-1.43 (m, 8H, H_e), 1.35 (m, 1H, H_b), 1.26 (s, 1H, OH), 0.91 (dd, $J = 7.7, 4.2$ Hz, 1H, H_c), 0.83 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H_d), 0.77 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H_d'), 0.59 (t, $J = 4.2$, 1H, H_c); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 66.4, 33.9, 33.4, 26.6, 26.5, 26.0, 25.4, 19.2, 16.5, 10.1; IR (film) ν 3348(fo), 3044(m), 2950(fo), 2861(fo), 1448(m), 1373(fa), 1143(fo), 1111(fo) cm^{-1} ; SMHR(EI) calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{16}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$: 133.1017, trouvé 148.1011; SMBR(CI) $[\text{M}]^+$ 152; Analyse GC : DB-1701 (30m, 60 $^\circ\text{C}$; 1min; 5 $^\circ\text{C}/\text{min}$; 100 $^\circ\text{C}$; 12min, $T_r = 14.9$ min); Analyse GC Chiral : Cyclodex B (30m, 80 $^\circ\text{C}$ isotherme, $T_{\text{min}} = 31.9$ min, $T_{\text{maj}} = 32.3$ min): ee 93%: $[\alpha]_D = +59.1$ ($c = 1.07$, CHCl_3).

**[(1*S*,3*R*)-(4,4-Dipropyl-spiro[2.2]pent-1-yl)]-méthanol ((+)-89),
protocole EJ1-105**



Le spiropentyl alcool (+)-89 a été préparé selon la procédure décrite pour (+)-84 à partir de l'alcool allénique 73 (116 mg, 0.750 mmol). Le produit brut a été purifié sur gel de silice (100% Hexanes \rightarrow 15% Et₂O/Hexanes). Ainsi une huile incolore a été obtenue (109 mg, 80% rdt); Les données spectrales sont identiques à celle décrites pour (\pm)-89; Analyse GC Chiral: Cyclodex B (30m, 75 °C isotherme, T_{maj}=42.6 min, T_{min}=43.8 min): ee 94%; [α]_D = +42.5 (c=1.25, CHCl₃).

**[(1*S*,3*R*)-Dispiro[2.0.5.1]déc-1-yl]-méthanol ((+)-101),
protocole G. Bydlinski**



Le spiropentyl alcool (+)-101 a été préparé selon la procédure décrite pour (+)-84 par G. Bydlinski. Le produit brut a été purifié sur gel de silice (100% Hexanes \rightarrow 15% Et₂O/Hexanes). Ainsi une huile incolore a été obtenue (80 mg, 65% rdt); R_f 0.29 (3/1 Hexane/EtOAc); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.54 (m, 2H, H_a et H_{a'}), 1.62-1.28 (m, 12 H, 4H_e, 6H_f, 1H_b, OH), 0.97 (dd, J = 7.5, 4.0 Hz, 1H, H_c), 0.57 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H_d), 0.5 (m, 2H, H_c et H_{d'}); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 66.6, 34.4, 33.9, 26.0, 25.52, 24.4, 25.3, 21.7, 17.3, 16.3, 8.3; IR (film) ν 3340(fo), 3007(fa), 2923(fo), 2851(fo), 1445(m), 1036(m), 1006(m) cm⁻¹; SMHR(IE) calculé pour C₁₁H₁₆ [M-H₂O]⁺: 148.1252, trouvé 148.1247; SMBR(IC) [M]⁺ 166; Analyse GC : DB-1701 (30m, 60 °C; 1min; 5 °C/min; 100 °C; 25min, T_r = 22.8 min); Analyse GC chiral : GTA (30m,

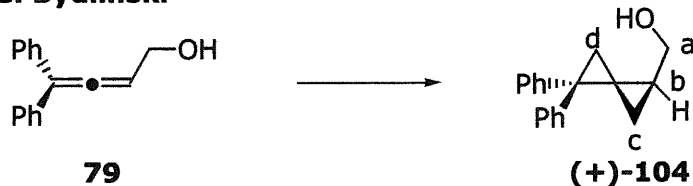
saturée de NaHCO₃(aq) (5 ml) et de la saumure (5 ml). La solution fut séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut a été purifié sur gel de silice (100% Hexanes → 6% Et₂O/Hexanes). Ainsi un solide blanc a été obtenu (76 mg, 57% rdt); Les données spectrales sont identiques à celle décrites pour (\pm)-102. $[\alpha]_D = +36.0$ (c=1.00, CHCl₃). L'excès énantiomérique (91%) a été évalué par ¹⁹F RMN par intégration relative des signaux δ_{maj} -72.9 ppm, δ_{min} -73.2 ppm sur le dérivé ester de Mosher correspondant.

**[(1*S*, 3*R*)-4,4-Adamentylspiro[2.2]pent-1-yl]-méthanol ((+)-103),
protocole G. Bydlinski**



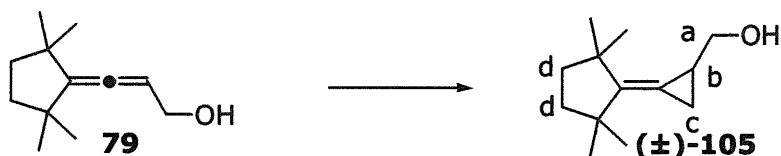
Le spiropentyle alcool (+)-103 a été préparé selon la procédure décrite pour (+)-84 par G. Bydlinski. Le produit brut a été purifié sur gel de silice (100% Hexanes → 15% Et₂O/Hexanes). Ainsi un solide blanc a été obtenu (149 mg, 91% rdt); $p_f=52-55$ °C; R_f 0.40 (3/1 Hexanes/EtOAc); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, H_a et H_{a'}), 1.92 (m, 2H, H_e et H_{e'}), 1.90 (m, 1H, OH), 1.83 (m, 2H, 2H_{adamantyl}), 1.76-1.70 (m, 5H, H_{adamantyl}), 1.60-1.48 (m, 3H, 2H_{adamantyl} et H_b), 1.28 (m, 2H, 2H_{adamantyl}), 1.22 (m, 1H, 1H_{adamantyl}), 1.06 (dd, $J = 4.3, 3.5$ Hz, 1H, H_c), 0.58 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H_d), 0.51 (m, 2H, H_{c'} et H_{d'}); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 66.7, 37.1, 36.3, 36.3, 36.1, 35.9, 28.9, 28.0, 27.3, 25.5, 16.5, 16.2, 7.6; IR (film) ν 3342(m), 2900(fo), 1447(m), 1068(m), 1019(m) cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₅H₂₂O [M]⁺: 218.1672, trouvé 218.1665; SMBR(Cl) [M]⁺ 218; Analyse GC Chiral: Cyclodex B (30m, 120 °C; 45min; 10 °C/min; 140 °C; 25 min, $T_{\text{maj}}=57.8$ min, $T_{\text{min}}=59.5$ min): ee 94%; $[\alpha]_D = +28.4$ (c=1.00, CCl₄).

**[(1*S*,3*R*)-4,4-Diphénylspiro[2.2]pent-1-yl]-méthanol ((+)-104),
protocole G. Bydlinski**



Le spiropentyl alcool (+)-104 a été préparé selon la procédure décrite pour (+)-84 par G. Bydlinski. Le produit brut a été purifié sur gel de silice (100% Hexanes → 15% Et₂O/Hexanes). Ainsi un solide blanc a été obtenu (25 mg, 7% rdt); pf=73-75 °C; R_f 0.25 (3/1 Hexane/EtOAc); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.14 (m, 10H, H_{aryl}), 3.70 (dd, *J* = 11.1, 6.6 Hz, 1H, H_a), 3.63 (dd, *J* = 11.1, 7.0 Hz, 1H, H_{a'}), 1.76 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, H_d), 1.70 (m, 1H, H_b), 1.67 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, H_{d'}), 1.35 (s, 1H, OH), 1.28 (dd, *J* = 8.2, 4.7 Hz, 1H, H_c), 0.90 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H_{c'}); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 144.1, 144.0, 128.3, 128.3, 128.2, 128.2, 128.2, 128.1, 128.1, 128.1, 128.1, 125.9, 65.9, 32.4, 28.9, 22.2, 20.1, 11.4; IR (film) ν 3367(m), 3082(m), 3056(m), 3026(m), 1494(fo), 1445(fo), 1023(fo) cm⁻¹; SMHR(EI) calculé pour C₁₁H₁₆ [M-CH₂OH]⁺: 219.1174, trouvé 219.1174; SMBR(CI) [M]⁺: 250; Analyse HPLC Chiral: Chiracel OJ (99/1: Hexanes/Isopropanol, 1ml/min, T_{maj}=39.7 min, T_{min}=47.7 min): ee 92%; [α]_D = +41.5 (c=1.88, CHCl₃).

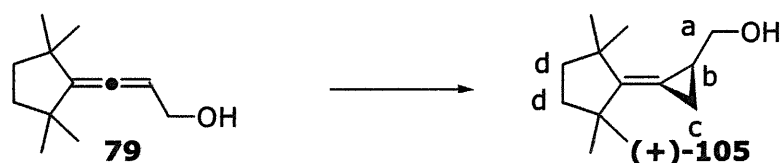
**(±)-[2-(2,2,5,5-Tétraméthyl-cyclopentylidène)-cyclopropyl]-méthanol
(±)-105),
protocole G. Bydlinski**



L'(alkylidène-cyclopropyl)-méthanol ±-105 suivant a été préparé par Greg Bydlinski, Ph. D. selon une procédure de la littérature⁵¹ mais l'huile obtenue a été repurifiée sur gel de silice. (10% AcOEt/Hexanes → 20% AcOEt/Hexanes); R_f 0.50 (3/1 : Hexane/EtOAc); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.98 (dd, *J* = 11.1, 8.6 Hz, 1H, H_a), 3.17 (dd, *J* = 11.1, 8.6 Hz, 1H, H_{a'}), 1.68

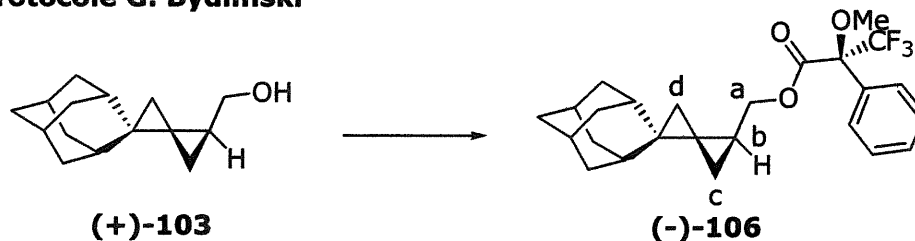
(m, 1H, H_b), 1.65-1.55 (m, 4H, H_d), 1.34 (s, 1H, OH), 1.20 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_c), 1.14 (s, 3H, Me), 1.11 (s, 3H, Me), 1.10 (s, 3H, Me), 1.03 (s, 3H, Me), 0.87 (dd, $J = 7.8, 4.3$ Hz, 1H, H_c); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 150.5, 109.6, 66.0, 43.6, 39.1, 39.1, 29.9, 29.1, 28.6, 28.5, 14.9, 4.9; IR (film) ν 3326(m), 3032(fa), 2938(fo), 2863(fo), 1455(m), 1378(m), 1361(m), 1110(m), 1023(fo) cm⁻¹; SMHR (IE) calculé pour C₁₃H₂₂O [M-H₂O]⁺: 176.1565, trouvé: 176.1558; SMBR(IC) [M+H]⁺: 195; Analyse GC: DB-1701 (30m, 60 °C; 1 min; 5 °C/min; 100 °C; 15 min, T_r=26.8 min).

**(S)-[2-(2,2,5,5-Tétraméthyl-cyclopentylidène)-cyclopropyl]-méthanol ((+)-105),
protocole EJ1-113**



L'(alkylidène-cyclopropyl)-méthanol (+)-105 a été préparé selon la procédure décrite pour (+)-84 à partir de l'alcool allénique 79 (60 mg, 0.333 mmol). Le mélange réactionnel n'a cependant pas été traité avec OsO₄ et a été purifié sur gel de silice (100% Hexanes → 15% Et₂O/Hexanes). Ainsi une huile incolore a été obtenue (35 mg, 54% rdt); Les données spectrales sont identiques à celle décrites pour (±)-105; Analyse GC Chiral: Cyclodex B (30m, 120 °C isotherme, T_{maj}=22.2 min, T_{min}=23.8 min):ee 96%; [α]_D = +28.3 (c=0.61, CCl₄).

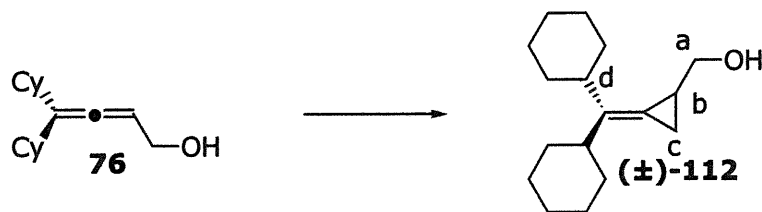
**(2S)-3,3,3-Trifluoro-2-méthoxy-2-phényl-propionate de [(1S,3R)-4,4-adamentylspiro[2.2]pent-1-yl]méthyl ((-)-106),
protocole G. Bydlinski**



L'ester (-)-106 a été préparé selon la procédure décrite de la littérature⁶⁷ par G. Bydlinski à partir de l'alcool (+)-103. Le produit brut a été purifié par

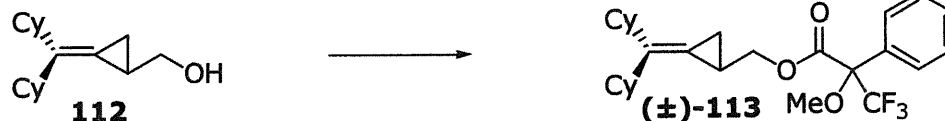
recristallisation dans un mélange isopropanol/eau. Ainsi un solide blanc a été obtenu (33 mg, 27% rdt); pf=63-64 °C; R_f 0.77 (3/1 Hexanes/EtOAc); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (m, 2H, H_{aryl}), 7.41 (m, 3H, H_{aryl}), 4.40 (dd, $J = 11.1, 6.8$ Hz, 1H, H_a), 4.11 (dd, $J = 11.1, 7.9$ Hz, 1H, H_a'), 3.57 (s, 3H, OMe), 1.91-1.47 (m, 13H, $12\text{H}_{\text{adamantyl}}$, 1H_b), 1.24 (m, 1H, $1\text{H}_{\text{adamantyl}}$), 1.14 (dd, $J = 7.8, 4.5$ Hz, 1H, H_c), 1.06 (m, 1H, $1\text{H}_{\text{adamantyl}}$), 0.61 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H, 1H_d), 0.50 (m, 2H, $1\text{H}_d'$ et 1H_c); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 132.4, 129.4, 128.2, 127.2, 123.0 (q, $J = 352.1$ Hz, CF_3), 70.7, 55.3, 37.1, 36.2, 36.2, 36.1, 35.9, 35.9, 35.7, 29.3, 27.9, 27.2, 26.1, 16.1, 12.5, 8.2; IR (film) ν 2910(fo), 2849(m), 2371(m), 1749(fo), 1448(m), 1173(fo) cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{F}_3$ $[\text{M}]^+$: 434.2069, trouvé 434.2089; $[\alpha]_D = -10.7$ ($c=1.19$, CHCl_3).

**(±)-(2-Dicyclohexylméthylène-cyclopropyl)-méthanol ((±)-112),
protocole G. Bydlinski**



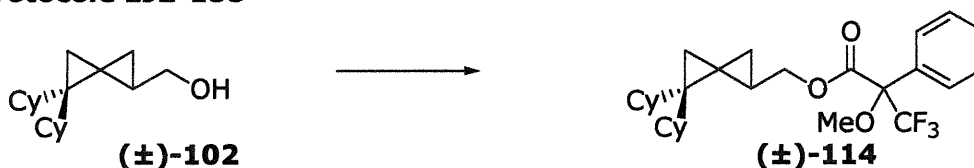
L'(alkylidène-cyclopropyl)-méthanol (±)-112 suivant a été préparé par G. Bydlinski selon une méthode de la littérature⁵¹ mais l'huile obtenue a été repurifiée sur gel de silice avant utilisation (10% AcOEt/Hexanes \rightarrow 20% AcOEt/Hexanes); R_f 0.58 (3/1 Hexanes/EtOAc); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.93 (dd, $J = 11.0, 4.4$ Hz, 1H, H_a), 3.15 (dd, $J = 11.0, 8.5$ Hz, 1H, H_a'), 1.96 (m, 2H, H_d), 1.75-1.57 (m, 12H, H_b , OH et 10H_{cy}), 1.37-1.07 (m, 11H, H_c et 10H_{cy}), 0.88 (dd, $J = 7.8, 4.2$ Hz, 1H, H_c); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 141.4, 113.4, 66.0, 44.4, 43.8, 33.2, 32.6, 32.4, 32.3, 26.9, 26.8, 26.8, 26.8, 26.3, 26.3, 16.3, 6.8; IR (film) ν 3370(fo, lar), 2920(fo), 2845(fo), 1448(fo), 1018(fo) cm^{-1} ; SMHR(IE) calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 249.2219, trouvé 249.2209.

**(±)-3,3,3-Trifluoro-2-méthoxy-2-phényl-propionate de
2,2-dicyclohexylméthylène-cyclopropylméthyl ((±)-113),
protocole EJ3-048**



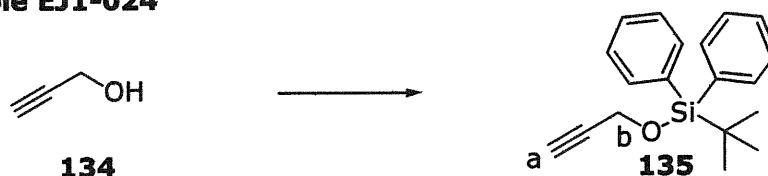
L'ester (±)-113 a été préparé à partir du (dialkylidène-cyclopropyl)-méthanol (±)-112 (6 mg, 0.024 mmol) à l'aide de Et₃N (17 µl, 0.120 mmol), de MTPACI (7 µl, 0.037 mmol), et de DMAP (1 mg) selon une procédure de la littérature.⁶⁷ Le produit brut a été filtré sur gel de silice. L'huile obtenue a été utilisée tel quelle pour déterminer l'excès énantiomérique du produit de départ. L'excès diastéréoisomérique est déterminé par RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) par intégration relative des signaux δ_{maj} 4.73-4.69, δ_{min} 4.66-4.62 et δ_{maj} 3.86-3.81, δ_{min} 3.80-3.75.

**(±)-3,3,3-Trifluoro-2-méthoxy-2-phényl-propionate de
[4,4-dicyclohexyl-spiro[2.2]pent-1-yl]méthyl ((±)-114),
protocole EJ2-155**



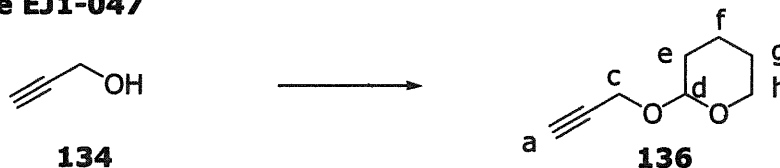
L'ester 114 a été préparé à partir du spiropentyl alcool 102 (6 mg, 0.023 mmol) selon une procédure décrite dans la littérature.⁶⁷ Le produit brut a été filtré sur gel de silice. L'huile obtenue a été utilisée tel quelle pour déterminer l'excès énantiomérique du produit de départ. L'excès diastéréoisomérique du produit pur a été déterminé par RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) par intégration relative des signaux δ_{maj} -72.9 ppm, δ_{min}-73.2. L'excès diastéréoisomérique du mélange contenant 113 et 114 a été déterminé par RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) par intégration relative des signaux δ_{maj} 4.35-4.31, δ_{min} 4.41-4.36 et δ_{maj} 4.18-4.13, δ_{min} 4.11-4.06;

***tert*-Butyldiphénylsilyloxyprop-2-yne (135),
protocole EJ1-024**



L'alcool **134** (150 μ l, 2.577 mmol) fut placé dans 26 ml de DMF, la solution a été refroidie à -10 °C et le TBDPSCI (703 μ l, 2.577 mmol) fut ajouté. Par la suite l'imidazole (184 mg, 2.706 mmol) a été ajouté, le bain froid fut retiré et l'agitation maintenue durant 16 heures. Le parachèvement de la réaction se fait de la façon suivante : de l'eau (20 ml) et de l'éther (45 ml) ont été ajoutés au mélange réactionnel et le système biphasique a été placé dans une ampoule à décantation et séparé. La phase aqueuse fut extraite avec quatre portions d'éther (25 ml). Les phases organiques furent réunies et lavées avec trois portions d'eau (20 ml), séchées sur MgSO_4 et la suspension a été filtrée. Le solvant est évaporé et l'huile obtenue est purifiée sur gel de silice (100% Hexanes \rightarrow 4% Et_2O /Hexanes) pour donner un solide blanc (737 mg, 97% rdt); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (m, 4H, H_{aryl}), 7.42 (m, 6H, H_{aryl}), 4.22 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, H_b), 2.40 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H, H_a), 0.90 (s, 9H, *t*-Bu); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 130.0, 127.6, 124.8, 122.9, 81.5, 73.4, 54.8, 31.4, 24.6; IR (poudre) ν 3310(m), 3070(fa), 3053(fa), 2908(m), 2962(m), 2933(m), 2857(m), 1587(fa), 1473(fa), 1426 (m), 1370(m), 1260(m), 1106(m), 1069(fo), 796(fo), 699(fo) cm^{-1} ; SMHR(IE) calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{OSi}$ $[\text{M}]^+$: 294.1440, trouvé 294.1446.

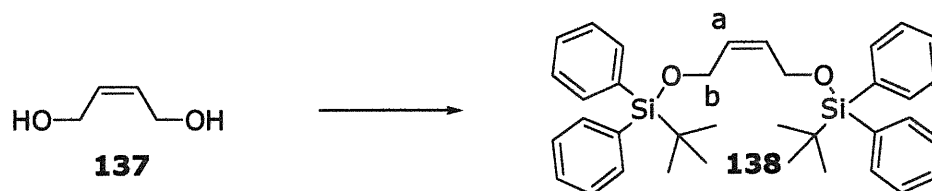
**2-Prop-2-ynyloxy-tétrahydro-pyran (136),
protocole EJ1-047**



Le pyranil alcool **136** a été préparé à partir de l'alcool propargylique **134** (650 μ l, 7.104 mmol), de DHP (1.90 ml, 21.31 mmol) et de *p*-TsOH (14 mg, 0.071

mmol) dans le CH_2Cl_2 (35 ml) selon une procédure décrite dans la littérature⁸² et l'huile obtenue a été purifiée sur gel de silice (10% EtOAc/Hexanes) pour donner une huile incolore et volatile (316 mg, 32% rdt); R_f 0.71 (40% EtOAc/Hexanes); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.80 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H, H_d), 4.24 (q dédoublé, $J = 2.4, 15.7$ Hz, 2H, H_c), 3.83 (m, 1H, H_h ou H_h'), 3.52 (m, 1H, H_h ou H_h'), 2.40 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_a), 1.86-1.48 (m, 6H, H_e et H_f et H_g); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 98.8, 80.0, 73.6, 60.3, 51.5, 25.3, 19.9, 12.9; IR (film) ν 3292(fa), 2945(fo), 2872(fo), 2100(fa), 1624(fa), 1443(m), 1346(m), 1121(fo), 1058(fo), 902(m) cm^{-1} .

**1,4-Bis-(*tert*-butyl-diphényl-silanyloxy)-but-2-ène (138),
protocole EJ1-064**



Le diol **137** (300 μl , 3.643 mmol) a été placé dans 36 ml de DMF, la solution fut refroidie à -10 °C et le TBDPSCI (2.00 ml, 7.691 mmol) fut ajouté. Par la suite l'imidazole (521 mg, 7.650 mmol) a été ajouté, le bain froid fut retiré et l'agitation maintenue durant 16 heures. Le parachèvement de la réaction se fait de la façon suivante : de l'eau (30 ml) et de l'éther (60 ml) ont été ajoutés au mélange réactionnel et le système biphasique fut placé dans une ampoule à décantation et séparé. La phase aqueuse fut extraite avec quatre portions d'éther (30 ml). Les phases organiques sont réunies et lavées avec cinq portions d'eau (30 ml), séchées sur MgSO_4 et la suspension a été filtrée. Le solvant fut évaporé et l'huile obtenue purifiée sur gel de silice (5% Et₂O/Hexanes) pour donner une huile incolore (2.02 g, 98% rdt). L'huile cristallise après plusieurs jours, pour formé un solide blanc; R_f 0.80 (100% EtOAc); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (m, 8H, H_{aryl}), 7.42-7.32 (m, 12H, H_{aryl}), 5.63 (t, $J = 3.8$ Hz, 2H, H_a), 4.11 (d, $J = 3.8$ Hz, 4H, H_b), 1.01 (s, 18H, *t*-Bu); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 135.4, 113.5, 129.7, 129.4, 127.4, 60.3,

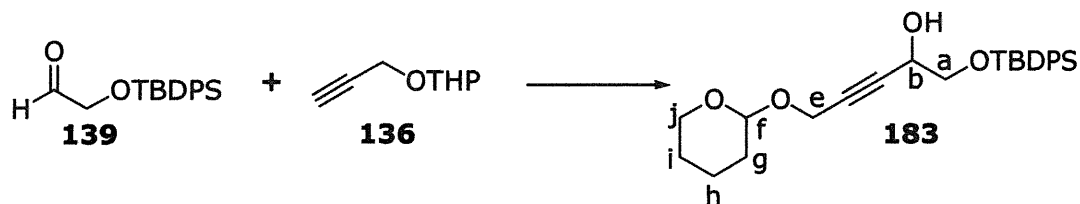
26.6, 18.9; IR (film) ν 3134(fa), 3070(fo), 2999(m), 2931(fo), 2857(fo), 1959(fa), 1888(fa), 1823(fa), 1589(m), 1472 (m), 1427(m), 1111(fo), 822(fo), 701(fo) cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{Si}_2$: C, 76.54; H, 7.85. Trouvée: C, 76.22; H, 7.94.

**(*tert*-Butyl-diphényl-silanyloxy)-acétaldéhyde (139),
protocole EJ1-037**



L'aldéhyde **139** a été préparé à partir du diol diprotégé **138** (500 mg, 0.885 mmol) par ozonolyse¹⁰¹ et quench avec du Zn(0) (88 mg, 1.346 mmol) et une solution d'acide acétique 50% v/v dans l'eau (2.3 ml) selon une procédure décrite dans la littérature⁷⁸ et l'huile obtenue a été purifiée sur gel de silice (100% Hexanes \rightarrow 15% Et₂O/Hexanes) pour donner une huile incolore (439 mg, 83% rdt); R_f 0.47 (20% EtOAc/Hexanes); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.73 (t, $J = 0.8$ Hz, 1H, H_a), 7.69-7.6 (m, 4H, H_{aryl}), 7.49-7.38 (m, 6H, H_{aryl}), 4.22 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H, H_b), 1.11 (s, 9H, *t*-Bu); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 201.7, 135.5, 132.5, 130.0, 127.9, 70.0, 26.7, 19.2; IR (film) ν 3200(tr fa), 3071(fa), 2932(m), 2858(m), 2709(tr fa), 1739(m), 1472(fa), 1428(m), 1113(fo), 823 (m), 701(fo) cm^{-1} .

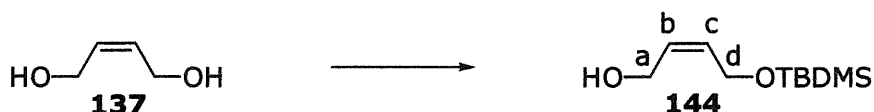
**1-(*tert*-Butyldiphénylsilanyloxy)-5-(tétrahydropyran-2-yloxy)
pent-3-yn-2-ol (183),
protocole EJ1-078**



L'alcool propargylique **183** a été préparé à partir de l'éther propargylique **136** grâce à une modification d'une procédure décrite dans la littérature.⁷⁹ L'éther

propargylique **136** (56 mg, 0.885 mmol) a été dissous dans 1 ml THF et refroidi à -78°C . Du *n*-BuLi (191 μl , 0.402 mmol) est ajoutée goutte-à-goutte. La solution est agitée durant 10 min. et transférée sur une suspension de CeCl_3 (33 mg, 0.134 mmol) dans 2 ml de THF à -78°C . La suspension est agitée à -78°C durant 1 heure. Par la suite, une solution de l'aldéhyde **139** (60 mg, 0.201 mmol) dans le THF (0.5 ml) a été ajoutée goutte-à-goutte et la solution a été réchauffée à la température de la pièce. L'agitation est maintenue durant 16 heures. Le parachèvement de la réaction se fait de la façon suivante : une solution de $\text{HCl}(\text{aq})$ 10% (3 ml), le mélange fut placé dans une ampoule à décantation et séparé. La phase aqueuse a été extraite (4 fois) avec de l'éther (5 ml). Les phases organiques furent réunies et lavées avec de la saumure (5 ml). La solution a été séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite et l'huile obtenue fut purifiée sur gel de silice (100% Hexanes \rightarrow 15% EtOAc /Hexanes) pour donner une huile incolore (56 mg, 64% rdt); R_f 0.17 (20% EtOAc/Hexane); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (m, 4H, H_{aryl}), 7.68 (m, 6H, H_{aryl}), 4.77 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H, H_f), 4.52 (m, 1H, H_b), 4.35-4.19 (qdd, $J = 26.7, 15.6, 2.6, 1.8$ Hz, 2H, H_j), 3.78 (m, 3H, $\text{H}_e + \text{H}_a$), 3.50 (m, 1H, H_a), 2.63 (dd, $J = 5.2, 2.0$ Hz, 1H, OH), 1.85-1.45 (m, 6H, $\text{H}_i + \text{H}_h + \text{H}_g$), 1.08 (s, 9H, *t*-Bu); IR (film) ν 3401(m), 2930(m), 2857(m), 1427(fa), 1113(tr fo), 1023(m), 702(m) cm^{-1} .

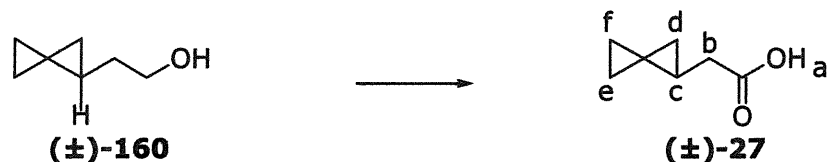
4-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-but-2-ène-1-ol (144**),
protocole EJ1-101**



Le diol monoprotégé **144** a été préparé à partir de *cis*-1,4-but-2-enediol **137** (900 μl , 9.546 mmol) avec du *tert*-butylchlorodiméthyl silane (439 mg, 9.546 mmol) et du NaH (382 mg, 9.546 mmol) selon une procédure décrite dans la littérature¹⁰² et l'huile obtenue a été purifiée sur gel de silice (20% AcOEt/Hexanes) Ainsi une huile incolore a été obtenue (1.759 g, 91% rdt); R_f 0.65 (100% EtOAc); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.64 (m, 2H, H_b et H_c), 4.23

agité durant 24 heures à la température de la pièce. Le mélange est refroidi à 0 °C et une solution de NaOH 10% (3 ml) a été ajoutée très lentement. Les deux phases furent ensuite séparées et la phase aqueuse a été extraite avec CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). Les phases organiques ont été réunies et lavées avec de la saumure (5 ml). La phase organique a été séchée sur MgSO₄ et filtrée. Le solvant a été évaporé et l'huile obtenue purifiée sur gel de silice (5% Et₂O/Hexanes → 25% Et₂O/Hexanes) pour donner une huile incolore (85 mg, 64% rdt); R_f 0.54 (2/1 Hexanes/EtOAc); ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 3.60 (t, J = 6.7 Hz, 2H, H_a), 2.7 (s, 1H, OH), 1.67-1.52 (sextuplet, J = 6.8 Hz, 1H, H_b ou H_{b'}), 1.50-1.38 (sextuplet, J = 6.9 Hz, 1H, H_b ou H_{b'}), 1.1-1.0 (m, 1H, H_c), 0.90-0.85 (dd, J = 11.8, 6.8 Hz, 1H, H_d ou H_{d'}), 0.78-0.54 (m, 4H, H_e et H_f), 0.49-0.39 (dd, J = 8.2, 4.0 Hz, 1H, H_d ou H_{d'}); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 62.8, 35.8, 14.1, 14.1, 12.0, 6.1, 3.6; IR film ν 3340(fo, lar), 3063(m), 2990(fo), 2928(fo), 1422(fa), 1047(fo), 996(fo), 949(fa) cm⁻¹; [α]_D = +36.0 (c=1.00, CHCl₃).

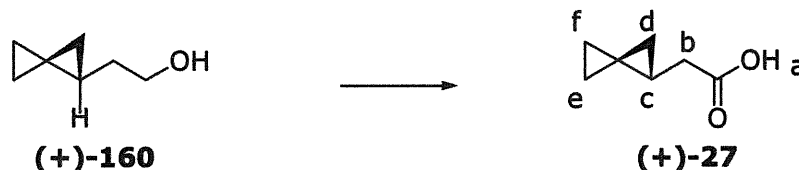
**Acide (±)-spiro[2.2]pent-1-yl-acétique (SPA) ((±)-27),
protocole EJ1-012**



Le SPA ((±)-27) a été préparé à partir de l'alcool (±)-160 (70 mg, 0.624 mmol) qui a été dissous dans l'acétone (1.9 ml). La solution a été refroidie à 0 °C et le réactif de Jones¹⁰⁴ a été ajouté goutte-à-goutte (formation d'agrégats métalliques) jusqu'à ce que la coloration orangée du mélange persiste. L'agitation à 0 °C est maintenue durant 1 ½ heures. Le parachèvement de la réaction se fait de la façon suivante : l'excédant d'oxydant a été quenché avec de l'isopropanol (3 ml), le mélange a été dilué avec de l'éther (5 ml), séparé et extrait à quatre reprises avec de l'éther (5 ml). Les phases organiques ont été réunies et le produit a été extrait avec trois portions de NaOH 10% (5 ml), les phases aqueuses ont été réunies et acidifiées avec HCl(aq) 6N jusqu'à pH 2. Les phases aqueuses ont été extraites de nouveau

avec cinq portions d'éther (5 ml). La solution a été séchée sur MgSO_4 et filtrée. Le solvant a été évaporé sous pression et le produit analysé sans plus de purification. Ainsi une huile incolore a été obtenue (50 mg, 64% rdt); R_f 0.16 (30% EtOAc/Hexanes); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10.0-8.0 (s lar, 1H, OH), 4.24 (dd, $J = 16.4, 6.7$ Hz, 1H, H_a), 4.17 (dd, $J = 16.4, 7.4$ Hz, 1H, H_a), 1.40 (m, 1H, H_b), 1.06 (dd, $J = 7.7, 4.4$ Hz, 1H, H_c), 0.85-0.75 (m, 3H, H_e et/ou H_f), 0.68-0.65 (m, 1H, H_e ou H_f); 0.59 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_c); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 179.5, 37.5, 14.5, 13.0, 12.1, 6.1, 3.5; IR (film) ν 3400-2400(m), 3060(fo), 3000(fo), 2926(fo), 2860(fo), 1709(fo), 1420(m), 1303(m), 1231 (m) cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 126.0681, trouvé 126.0676;

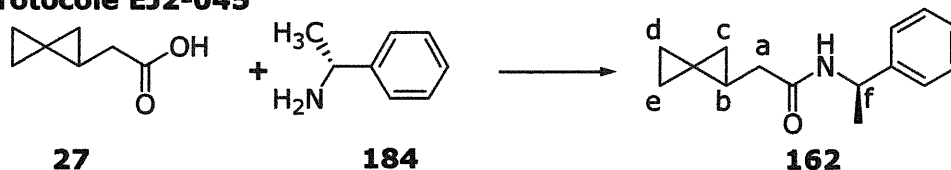
**Acide (*R*)-spiro[2.2]pent-1-yl-acétique (SPA) ((+)-27),
protocole EJ1-109**



Analyse GC: DB-1 (H_2) (30 m, 55 °C; 10 °C/min; 105 °C; 1min, $T_r=4.2$ min).

Le SPA ((+)-27) a été préparé à partir de l'alcool (+)-160 (35 mg, 0.312 mmol) selon la procédure décrite pour (\pm)-27. Ainsi une huile incolore a été obtenue (29 mg, 74% rdt); les données spectrales sont identiques à celle décrites pour (\pm)-27; L'excès énantiomérique (47%) fût évalué par ^{13}C RMN par intégration relative des signaux δ_{maj} 22.25 ppm, δ_{min} 22.15 ppm sur le dérivé α -méthylbenzyl amide correspondant.

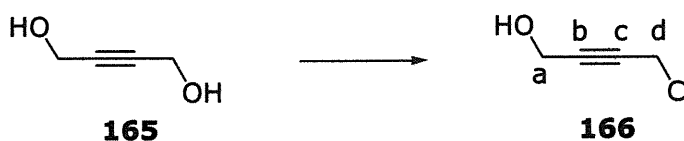
***N*-(1-Phényl-éthyl)-2-spiro[2.2]pent-1-yl-acétamide (162),
protocole EJ2-045**



L'acide 27 (18 mg, 0.143 mmol) a été placé dans un ballon équipé d'un agitateur magnétique. Le CH_2Cl_2 (600 μl) a été ajouté et la solution refroidie à

0 °C. Le chlorure de pivaloyle (17 μ l, 0.140 mmol) a été ajouté goutte-à-goutte suivi de diisopropyléthylamine (74 μ l, 0.429 mmol). L'amine optiquement pure **184** a ensuite été ajoutée (37 μ l, 0.290 mmol). Après une agitation d'une minute, du DMAP (2 mg, 0.014 mmol) a été ajouté à la solution et l'agitation a été maintenue durant 16 heures en laissant le mélange revenir à la température de la pièce. Le parachèvement de la réaction a été fait de la façon suivante : le mélange a été dilué avec du CH_2Cl_2 (5 ml) et lavé avec une portion d'une solution saturée de bicarbonate de sodium (2 ml) pour amener le pH de la solution à 8-9. Par la suite, la solution a été lavée avec deux portions d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (2 ml). Les phases aqueuses obtenues ont été réunies et réextraites avec deux portions de CH_2Cl_2 (2 ml). Les phases organiques furent recombinaées, lavées avec une portion de saumure et séchées avec du MgSO_4 . La solution a été filtrée et le solvant évaporé sous pression réduite pour obtenir un solide poudreux blanc-cassé. Le solide a été dissous dans l'éther (2 ml) et filtré sur silice à l'aide d'éther pour donner un solide blanc. Ce dernier a été dissous dans le chloroforme deutéré et analysé par spectre RMN ^{13}C quantitatif; R_f 0.12 (20% EtOAc/Hexane); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.23 (m, 5H, C_6H_5), 6.0 (s lar, 1H, NH), 5.20-5.09 (quintuplet, $J = 7.1$ Hz, 1H, H_f), 2.26 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_a), 1.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, Me), 1.39 (m, 1H, H_b), 1.10 (m, 1H, H_c ou H_c'), 0.90-0.70 (m, 4H, H_d et H_e), 0.58 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H, H_c ou H_c'); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 143.6, 129.1, 127.8, 126.5, 48.9, 40.4, 22.2, 15.0, 14.0, 12.8, 6.5, 4.0; L'excès diastéréoisomérique (47%) a été déterminé par RMN ^{13}C par intégration relative des signaux δ_{maj} 22.25, δ_{min} 22.15 sur spectromètre 150 MHz; SMHR (FAB) calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ON}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 230.1545, trouvé 230.1538; SMBR (FAB) $[\text{M}]^+$: 230.

**4-Chloro-but-2-yn-1-ol (166),
protocole EJ1-063**



L'alcool propargylique **166** a été préparé à partir du diol **165** (20.0 g, 232 mmol) avec du chlorure de thionyle (170 ml, 233 mmol) et de la pyridine (17.0 ml, 233 mmol) selon une procédure décrite dans la littérature.¹⁰⁵ Ainsi une huile incolore a été obtenue (10.4 g, 43% rdt); Pt. éb: 94-95 °C/11 mm Hg (lit. 96 °C/14 mm Hg); R_f 0.59 (100% EtOAc); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.27 (td, $J = 0.3, 2.0$ Hz, 2H, H_a), 4.16 (td, $J = 0.5, 2.0$ Hz, 2H, H_d), 3.40 (s lar, 1H, OH), ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 84.5, 80.1, 50.5, 30.3; IR film ν 3400(fo, lar), 2997(fo), 2924(fo), 2867(fo), 1726(fa), 1630(fa), 1430(fo), 1333(fo) cm^{-1} ; SMHR(MAB) calculé pour $\text{C}_4\text{H}_4\text{OCl}$ $[\text{M}-\text{H}]^+$: 102.9951, trouvé 102.9950; Anal. Calculée pour $\text{C}_4\text{H}_5\text{ClO}$: C, 45.96; H, 4.82. Trouvée: C, 45.94; H, 4.91.

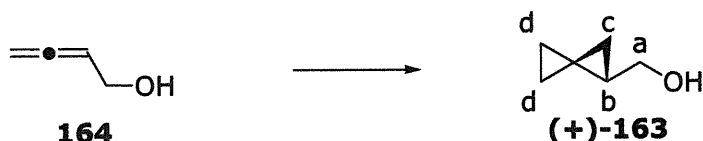
**Buta-2,3-diène-1-ol (164),
protocole EJ2-034**



L'alcool allénique **164** a été préparé à partir du chlorobutynol (**166**) (9.48 g, 90.69 mmol) avec du LiAlH_4 (4.13 g, 108.8 mmol) selon une procédure décrite dans la littérature.⁹² Ainsi un liquide incolore a été obtenu (4.02 g, 63% rdt); Pt. éb: 47-50 °C/20 mm Hg (lit. 48 °C/20 mm Hg); R_f 0.32 (2/1 Hexanes/EtOAc); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.30 (quintuplet, $J = 6.3$ Hz, 1H, H_b), 4.80 (dt, $J = 6.6, 3.0$ Hz, 2H, H_d), 4.08 (dt, $J = 6.1, 3.0$ Hz, 2H, H_a), 2.70 (s lar, 1H, OH); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 207.8, 90.6, 76.7, 60.0; IR film ν 3333(fo, lar), 3000(fa), 2955(m), 2860(m), 1950(fo), 1428(m), 1355(m), 1162(fa), 1120(m), 1050(fo), 1110(fo), 830(fo) cm^{-1} ; SMHR(MAB) calculé

pour C_4H_6O $[M]^+$: 70.0419, trouvé 70.0510; Analyse GC: DB-1(H_2) (30 m, 55 °C; 0 min; 10 °C/min; 150 °C; 1min, $T_r=0.876$ min).

**(S)-Spiro[2.2]pent-1-yl-méthanol, ((+)-163),
protocole EJ2-145**



L'alcool (+)-163 a été préparé à partir de l'alcool allénique **164**. Une solution de DME (742 μ l, 7.134 mmol) dans du CH_2Cl_2 (5 ml) a été refroidie à -10 °C et du Et_2Zn (732 μ l, 7.134 mmol) a été ajouté lentement. Du CH_2I_2 (1.15 ml, 14.267 mmol) a alors été soigneusement ajouté goutte-à-goutte. Une faible quantité d'oxygène fut ensuite introduite en piquant une aiguille à travers le septum. La solution a alors été agitée durant douze minutes à cette température. Après ce délai, une solution de dioxaborolane **64a** (578 mg, 2.140 mmol) dans du CH_2Cl_2 (2.5 ml) a été transférée *via* canule sur une période de 2-3 minutes. Finalement, une solution de l'alcool **164** de (125 mg, 1.783 mmol) a été transféré *via* canule sur une période de 2-3 minutes. Le bain froid a alors été retiré et la solution agitée sous argon pendant 19 heures. Le parachèvement de la réaction se fait de la façon suivante: une solution de $HCl(aq)$ 10% (3 ml) et de l'éther (5 ml) ont été ajoutés au mélange réactionnel et le système biphasique a été agité durant 30 minutes, le mélange a ensuite été placé dans une ampoule à décantation et séparé. La phase aqueuse est alors extraite exhaustivement (4 à 6 fois) avec de l'éther (5 ml). Les phases organiques ont été réunies et lavées avec une solution de $NaOH$ 10% (5 ml), une solution saturée de $Na_2SO_3(aq)$ (5 ml) et de la saumure (5 ml). La solution a été séchée sur $MgSO_4$, filtrée et le solvant a été distillé à 40 °C. Le produit brut obtenu a été dissous dans de l'acétone (7.8 ml), et de l'eau (2.5 ml) puis $NMO(aq)$ 50% (86 μ l) de et deux gouttes de $OsO_4(aq)$ [0.157M] ont été ajoutés. La solution a été agitée à température ambiante durant 16 heures. Du Na_2SO_3 (~100 mg) a alors été ajouté et la suspension agitée durant 1 heure. De l'eau (5 ml) est alors ajoutée à la

suspension et cette dernière a été extraite exhaustivement (4 à 6 fois) avec du CH_2Cl_2 (5 ml) et lavée avec de la saumure (5 ml). La phase organique a été séchée sur MgSO_4 et filtrée. Le solvant a été distillé à 41 °C et l'huile obtenue a été purifiée sur gel de silice (50% CH_2Cl_2 /Pentane \rightarrow 100% CH_2Cl_2). Ainsi une huile incolore a été obtenue (121 mg, 69% rdt); R_f 0.28 (30% EtOAc/Hexane); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.63 (dd, $J = 11.1, 6.7$ Hz, 1H, H_a), 3.55 (dd, $J = 11.0, 7.1$ Hz, 1H, H_a'), 1.52 (s, 1H, OH), 1.44 (m, 1H, H_b), 0.99 (dd, $J = 7.7, 4.2$ Hz, 1H, H_c), 0.82-0.70 (m, 4H, H_d), 0.64 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H, H_c'); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 70.2, 13.4, 10.6, 5.3, 3.4; IR (film) ν 3306(fo), 3067(fo), 2998(fo), 2919(fo), 2871(fo), 1423(m), 1017(fo) cm^{-1} ; $[\alpha]_D = +43.0$ (c=1.00, CHCl_3). L'excès énantiomérique (86%) fût évalué par ^{13}C RMN par intégration relative des signaux δ_{maj} 126.1 ppm, δ_{min} 126.0 ppm sur le dérivé α -méthylbenzyl amide correspondant (?1).

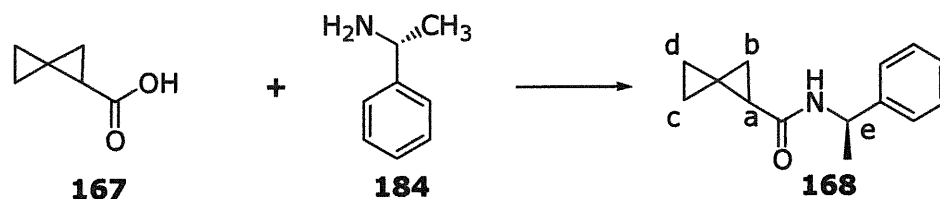
**Acide spiro[2.2]pentane-1-carboxylique (167),
protocole EJ2-036**



L'oxydation de l'alcool (+)-163 (56 mg, 0.571 mmol) a été effectuée par l'addition de periodate de sodium (488 mg, 2.282 mmol) et du chlorure de ruthénium (3 mg, 0.014 mmol) selon une procédure de la littérature.⁹³ Le parachèvement de la réaction se fait de la façon suivante: du CH_2Cl_2 (5 ml) fut ajouté et le mélange a été séparé, la phase aqueuse a été extraite avec trois portions de CH_2Cl_2 (5 ml). Les phases organiques ont été réunies et lavées avec de l'eau (5 ml). La solution a été séchée sur MgSO_4 et filtrée. Le solvant a été évaporé sous pression réduite et l'huile obtenue fut purifiée sur gel de silice (50% CH_2Cl_2 /Hexanes \rightarrow 100% CH_2Cl_2) pour donner un solide légèrement rose (46 mg, 72% rdt); R_f 0.34 (40% EtOAc/Hexane); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 12.0 (s lar, 1H, H_a), 1.97 (dd, $J = 7.5, 4.2$ Hz, 1H, H_b), 1.56 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H, H_c), 1.45 (dd, $J = 7.5, 3.8$ Hz, 1H, H_c), 1.02-0.89 (m, 4H, H_d et H_e); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 181.0, 20.4, 19.5, 16.0, 6.8, 5.3,

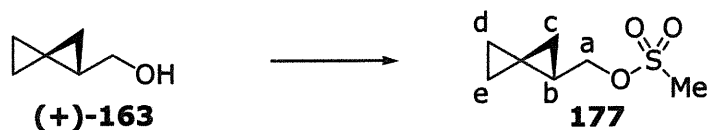
IR film ν 3400-2400(fo, lar), 3006(fo), 1694(fo), 1428(m), 1329(m), 1288(m), 1224(m) cm^{-1} .

**Spiro[2.2]pentane-1-carboxylic acid (1-phényléthyl)-amide (168),
protocole EJ2-046**



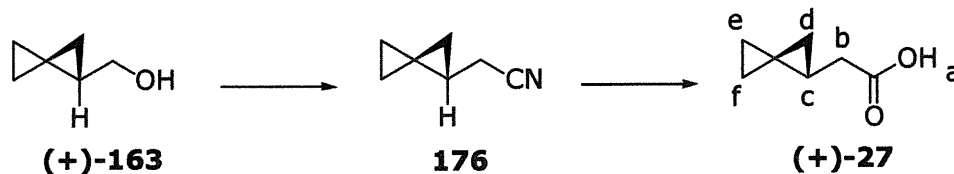
L'amide **168** a été préparée par l'addition de chlorure de pivaloyle (33 μl , 0.268mmol), de diisopropyléthylamine (140 μl , 0.803 mmol) et de l'amine optiquement pure **184** (68 μl , 0.535 mmol) sur l'acide **167** (30 mg, 0.268 mmol) dans le CH_2Cl_2 (1.3 ml) avec du DMAP (3 mg, 0.027 mmol) comme catalyseur selon la procédure décrite pour **162**. Le solide blanc obtenu après extraction a été dissous dans le chloroforme deutéré et analysé par spectre RMN ^{13}C quantitatif; R_f 0.18 (30% EtOAc/Hexane); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19-7.39 (m, 5H, C_6H_5), 5.88 (s lar, 1H, NH), 5.15 (m, 1H, H_e), 1.78 (dd, $J = 7.7, 4.3$ Hz, 1 H_a), 1.47 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, Me), 1.40 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H, H_b), 1.29 (dd, $J, 7.7, 4.0\text{Hz}$, 1H, H_b) 0.99-0.86 (m, 4H, H_c et H_d); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 143.4, 128.5, 127.1, 126.0, 48.5, 22.3, 21.8, 16.9, 14.0, 6.5, 4.9; L'excès diastéréoisomérique (86%) a été déterminé par RMN ^{13}C par intégration relative des signaux δ_{maj} 126.12, δ_{min} 126.05 ppm sur spectromètre 150 MHz; IR film ν 3330-3060(m), 2965(fa), 3088(fa), 2915(fa), 1639(fo), 1547(m), 1231(m) cm^{-1} ; SMHR(IE) calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ON}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 216.1388, trouvé 216.1396.

**(S)-Méthanesulfonate de spiro[2.2]pent-1-ylméthyl (177),
protocole EJ2-162**



Le mésylate **177** a été préparé à partir du spiropentyl alcool **(+)-163** selon une procédure tirée du groupe de recherche.¹⁰⁶ Une solution de l'alcool (75 mg, 0.764 mmol) dans du CH₂Cl₂ (7.5 ml) a été refroidie à 0 °C et de la Et₃N (213 µl, 1.529 mmol) a été ajoutée. Le chlorure de méthane sulfonyle a alors été ajouté goutte-à-goutte. La solution a été agitée durant vingt minutes à cette température. Après ce délai, environ 50 µl de la solution ont été retirés du mélange réactionnel et dilués avec de l'éther (1 ml). La solution a été lavée avec une portion d'eau (0.5 ml), séchée et filtrée. La solution a été analysée par GC (0.5 µl, selon les conditions mentionnées). La présence de l'alcool n'étant plus détectée, le parachèvement de la réaction a été fait de la façon suivante: de l'eau (3 ml) a été ajoutée et le mélange a ensuite été placé dans une ampoule à décantation et séparé. La phase organique a alors été lavée avec de l'eau (2 x 3ml). Les phases aqueuses ont été réunies et extraites avec du CH₂Cl₂ (5 ml). Les phases organiques ont été réunies et séchées sur MgSO₄. La solution a alors été filtrée et le solvant soigneusement distillé à 41 °C. Ainsi une huile légèrement jaune a été obtenue (184 mg, >135mg, 100% rendement brut); R_f 0.28 (30% EtOAc/Hexane); R_f 0.35 (30% EtOAc/Hexane); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.24 (dd, J = 10.4, 7.4 Hz, 1H, H_a), 4.17 (dd, J = 10.4, 7.5 Hz, 1H, H_{a'}), 3.01 (s, 3H, Me), 1.59 (m, 1 H, H_b), 1.14 (dd, J = 7.7, 4.7 Hz, 1H, H_c), 0.86-0.75 (m, 5H, H_d, H_e et H_{c'}); Analyse GC: DB-1 (30 m, 55 °C; 0 min; 10 °C/min; 105 °C; 1 min, T_r=1.13 min).

**Acide (*R*)-spiro[2.2]pent-1-yl-acétique (SPA) ((+)-27),
protocole EJ3-003**



Le SPA ((+)-27) a été préparé à partir du mésylate correspondant (0.510 mmol/assumé) dans un tube scellé. Le mésylate brut a été transféré à l'aide de DMSO sec (2.5 ml). Du NaCN a été ajouté (50 mg, 1.020 mmol) et le tube fut scellé. La solution a tourné orange et l'agitation a été maintenue durant 16 heures. Environ 50 μ l de la solution ont été retirés du mélange réactionnel et dissous avec de l'éther (1 ml). La solution a été lavée avec une portion d'eau (0.5 ml), séchée, filtrée puis analysée par GC (0.5 μ l, selon les conditions mentionnées). La présence du mésylate n'étant plus détectée, l'hydrolyse de la fonction nitrile a été effectuée. Le bouchon fut retiré et du HCl conc. (425 μ l) a été ajouté et le tube a été scellé de nouveau. Le mélange a été chauffé à 100 °C pour une période de 20 heures. Le parachèvement de la réaction s'est fait de la façon suivante: le mélange a été refroidi à la température de la pièce, du CH₂Cl₂ (5 ml) et de l'eau (3 ml) ont été ajoutés et le mélange a été séparé, la phase aqueuse fut extraite avec du CH₂Cl₂ (4 x 5 ml). Les phases organiques ont été réunies et le produit a été extrait avec du NaOH 10% (4 x 5 ml), les phase aqueuses ont été réunies et acidifiées avec HCl conc. jusqu'à pH 3. Les phases aqueuses ont été extraites de nouveau avec du CH₂Cl₂ (4 x 5 ml). Les phases organiques ont été réunies et lavées avec une portion de HCl(aq) 10% (5 ml). La solution a été séchée sur MgSO₄ et filtrée. Le solvant fut évaporé sous pression réduite et l'huile obtenue a été purifiée sur gel de silice (100% Hexanes \rightarrow 100% CH₂Cl₂) Ainsi une huile incolore a été obtenue (22 mg, 34% rdt à partir de l'alcool (+)-163, 3 étapes); R_f 0.16 (30% EtOAc/Hexane); Les données spectrales sont identiques à celle décrites pour (\pm)-27; L'excès énantiomérique (86%) a été déterminé par RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) sur le dérivé α -méthylbenzyl amide 168 par intégration relative des signaux δ_{maj} 126.12, δ_{min} 126.05 ppm avant élongation de la

chaîne; $[\alpha]_D = +17.0$ ($c=1.00$, CHCl_3) pour un échantillon d'un excès énantiomérique de 84%.

Références

- ¹ Pour une référence générale : Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*, Wiley and Sons, New York, **1987**.
- ² Pour une revue récente sur les spiropentanes: de Meijere, A.; Kozhushkov, S. I. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 93.
- ³ Gustavson, G. *J. Prakt. Chem.* **1896**, *54*, 97.
- ⁴ Zelinszy, N. *Ber.* **1913**, *46*, 160.
- ⁵ Philipov, J. *Prakt. Chem.* **1916**, *93*, 163.
- ⁶ Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.* **1923**, 123, 1710.
- ⁷ Rogowski, F. *Chem. Ber.* **1939**, *72B*, 2021.
- ⁸ Bauer, S. H.; Beach, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1142.
- ⁹ Shaud, W. Jr.; Schomaker, V.; Fischer, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 636.
- ¹⁰ Murray, M.J.; Stevenson, E. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 812.
- ¹¹ Donohue, J.; Humphrey, G. L.; Schomaker, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 332.
- ¹² Wade, P. A.; Kondracki, P. A.; Carrol, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8807.
- ¹³ Irgartinger, H.; Gries, S.; Klaus, P.; Gleiter, R. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2503.
- ¹⁴ Wiberg, K. B.; Österle, C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7763.
- ¹⁵ Pour un plus grand nombre d'exemples, consulter la référence 13.
- ¹⁶ Galasso V. *Chem. Phys.* **1996**, *206*, 289.
- ¹⁷ Schaad, L. J.; Jarzęcki, A. A. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1995**, *341*, 271.
- ¹⁸ Cecchi, P.; Pizzabiocca, A.; Renzi, G.; Grandinetti, F.; Sparapani, C.; Buzek, P.; Schleyer, P. v. R.; Speranza, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10338.
- ¹⁹ Pour des références sur la réactivité des spiropentanes face à certaines conditions, voir : a) Wu, G.-x.; Jones, W. Jr.; Doering, W. v. E.; Knox, L. H. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9913. b) Fajgar, R.; Pola, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7709. c) voir la référence 17.
- ²⁰ Beckhaus, H.-D.; Rüdhardt, C.; Kozhushkov, S. I.; Belov, V. N.; Verevkin, S. P.; de Meijere A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11854.
- ²¹ Zefirov, N. S.; Kozhuskov, S. I.; Kuznetsova, T. S.; Kokoreva, O. V.; Lukin, K. A.; Ugrak, B. I.; Tratch, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7702.
- ²² de Meijere, A.; Khlebnikov, A. F.; Kostikov, R. R.; Kozhushkov, S. I.; Schreiner, P. R.; Wittkopp, A.; Yufit, D. S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3474.
- ²³ a) Chu, C. K.; Baker, D. C.; Éditeurs *Nucleosides and Nucleotides as Antitumor and Antiviral Agents 1993 Plenum Press*, New York. b) Zemlicka, J. *Nucleosides Nucleotides* **1997**, *16*, 1003.
- ²⁴ a) Qiu, Y.-L.; Ksebati, M. B.; Ptak, R. G.; Fan, B. Y.; Breitenbach, J. M.; Lin, J.-S.; Cheng, Y. C.; Kern, E. R.; Drach, J. C.; Zemlicka J. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 10. b) Qiu, Y.-L.; Ptak, R. G.; Breitenbach, J. M.; Lin, J.-S.; Cheng, Y. C.; Kern, E. R.; Drach, J. C.; Zemlicka, J. *Antiviral Chem. Chemother.* **1998**, *9*, 341.
- ²⁵ Jones, B. C. N. M.; Drach, J. C.; Corbett, T. H.; Kessel, D.; Zemlicka, J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6277.
- ²⁶ Guan, H.-P.; Ksebati, M. B.; Cheng, Y.-C.; Drach, J. C.; Kern, E. R.; Zemlicka, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1280.

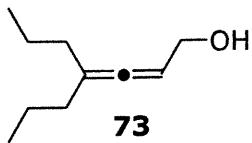
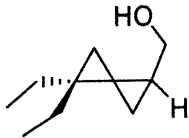
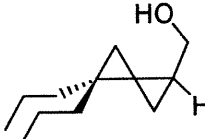
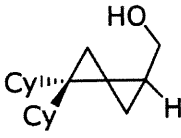
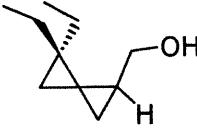
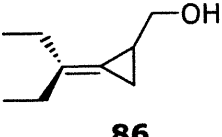
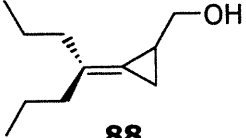
- ²⁷ a) Tserng, K.-Y.; Jin, S.-J.; Hoppel, C. L. *Biochemistry* **1991**, *30*, 10755. b) Russo, J. M.; Price, W. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3589. c) Li, D.; Zhou, H.-q.; Dakoji, S.; Shin, I.; Oh, E.; Liu, H.-w. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2008.
- ²⁸ Pour une revue compréhensive des exemples de formation de spiropentanes, voir la référence 2.
- ²⁹ Zefirov, N. S.; Lukin, K. A.; Kozhuskov, S. I.; Kuznetsova, T. S.; Domarev, A. M.; Sosonkin, I. M. *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1989**, *25*, 278.
- ³⁰ Zefirov, N. S.; Kozhushkov, S. I.; Kuznetsova, T. S.; Kokoreva, O.V.; Lukin, K. A.; Ugrak, B. I.; Tratch, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7702.
- ³¹ Pour une revue sur les catalyseurs employés : Tomilov, Yu. V.; Dokichev, V. A.; Dzhemilev, U. M.; Nefedov, O. M. *Usp. Khim.* **1993**, *62*, 847.
- ³² a) Doering, W. v. E.; Roth, W. R. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 715; b) Denis, J. M.; Girard, G.; Conia, J.-M. *Synthesis*, **1972**, 549.
- ³³ a) de Meijere, A.; Khlebnikov, A. F.; Kostikov, R. R.; Kozhushkov, S. I.; Schreiner, P. R.; Wittkopp, A.; Yufit, D. S. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3682; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3474; b) Fitjer, L.; Conia, J.-M. *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 349; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 334.
- ³⁴ Kozhushkov, S. I.; Haumann, T.; Boese, R.; de Meijere, A. *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 426; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 401.
- ³⁵ a) Dunkelblum, E.; Singer, B. *Synthesis* **1975**, 323. b) Akhachinskaya, T. V.; Donskaya, N. A.; Kalyakina, I. V.; Oprenenko, Yu. F.; Shabarov, Yu. S. *Zh. Org. Khim.* **1989**, *25*, 1645; *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1989**, *25*, 1485. c) Lukin, K. A.; Kozhushkov, S. I.; Andrievski, A. A.; Ugrak, B. I.; Zefirov, N. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6176.
- ³⁶ a) Johnson, C. R.; Janiga, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7692. b) Johnson, C. R.; Katekar, G. F.; Huxol, R. F.; Janiga, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3771. c) Trost, B. M.; Bogdanowicz, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3773. d) Krief, A.; Dumont, W.; De Maheu, A. F. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3269.
- ³⁷ a) Moore, W. R.; Ward, H. R. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 2073; *ibid* **1962**, *27*, 4179. b) Jones, M.; Petrillo, E. W. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3953. c) Rostek, C. J.; Jones W. M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3957.
- ³⁸ Applequist, D. E.; Fanta, G. F.; Enrickson, B. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2368.
- ³⁹ Applequist, D. E.; Fanta, G. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6393.
- ⁴⁰ a) Voquang, Y.; Voquang, L.; Emptoz, G.; Savignat, P. C. *R. Acad. Sci.* **1966**, *262*, 220. b) Battioni- Savignat, P.; Voquang, Y.; Voquang, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 3929.
- ⁴¹ Ullmann, E. F.; Fanshawe, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2379.
- ⁴² Bertrand, M.; Maurin, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 2779.
- ⁴³ Maurin, R.; Bertrand, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 2261.
- ⁴⁴ Pour une amélioration de la diastéréosélectivité avec les systèmes acycliques, voir: Charette, A. B.; Lebel, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2966.
- ⁴⁵ a) Lebel H., Thèse de doctorat, Université de Montréal, **1997**. b) Joris, L.; Schleyer, P.; Von R.; Gleiter, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 327. b) Gault, Y.; Felkin, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, 742.

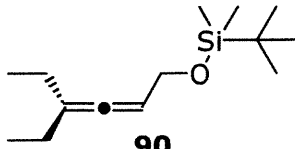
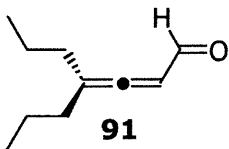
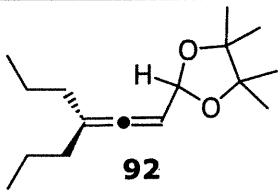
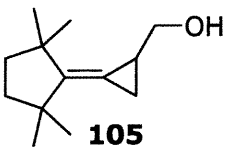
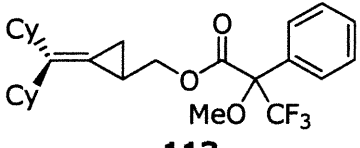
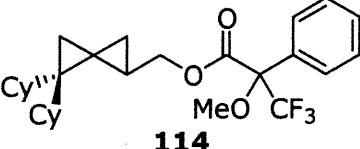
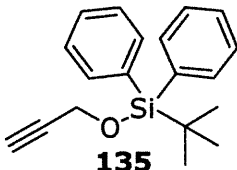
- ⁴⁶ Pour des travaux récents sur l'étude des ponts hydrogène avec les alcools cyclopropanés, voir : a) Allen, F. H.; Lommerse, J. P. M.; Hoy, V. J.; Howard, J. A. K.; Desiraju, G. R. *Acta Cryst. Sect. B* **1996**, *52*, 734. b) Hopf, H.; Marstokk, K.-M.; de Meijeire, A.; Mlynek, C.; Mollendal, H.; Sveiczler, A.; Stenstrom, Y.; Traetteberg, M. *Acta Chem. Scand.* **1993**, *47*, 739. c) Marstokk, K.-M.; Mollendal, H. *Acta Chem. Scand* **1992**, *46*, 861.
- ⁴⁷ a) Mohr, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7221. b) Chan, J. H.-H.; Rickborn, B. J. *Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6406. c) Cope, A. C.; Moon, S.; Park, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4843. d) Staroscik, J. A.; Rickborn, B. J. *Org. Chem.* **1972**, *37*, 738. e) Winstein, S.; Sonnenberg, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3235. f) Winkler, J. D.; Gretler, E. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5733.
- ⁴⁸ Nous croyons que les conclusions, basées uniquement sur les données infrarouges, faites par le groupe de Maurin sont un peu hâtives et que les résultats qui seront présentés dans ce manuscrit vont dans un autre sens.
- ⁴⁹ Lai, M.-T.; Oh, E.; Liu, H.-W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 1423.
- ⁵⁰ a) Voir référence 14. b) de Meijere, A.; Khlebnikov, A. F.; Kostikov, R. R.; Kozhushkov, S. I.; Schreiner, P. R.; Wittkopp, A.; Yufit, D. S. *Angew. Chem.* **1999**, voir référence 21.
- ⁵¹ a) Lautens, M.; Delanghe, P. H. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5037. b) Lautens, M.; Delanghe, P. H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8526.
- ⁵² Li, D.; Zhou, H.-q; Dakoji, S.; Shin, J.; Oh, E.; Liu, H.-w. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2008.
- ⁵³ Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307.
- ⁵⁴ Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841.
- ⁵⁵ a) Charette, A. B.; Juteau, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2651. b) Charette, A. B.; Prescott, S.; Brochu, C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1081. c) Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943.
- ⁵⁶ Cowie, J. S.; Landor, P. D.; Landor, S. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1973**, 720.
- ⁵⁷ Conclusions tirées des résultats obtenus au tableau 2 et de ceux de G. Bydlinsky.
- ⁵⁸ Charette, A. B.; Bydlinsky, G. A. S. résultats non-publiés.
- ⁵⁹ a) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323. b) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256. c) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 3353. d) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 53.
- ⁶⁰ Juteau, H. Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, **1994**.
- ⁶¹ Maruoka, K.; Fukutani, F.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4412.
- ⁶² Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165.
- ⁶³ Yang, Z.; Lorenz, J. C.; Shi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8621.
- ⁶⁴ Maruoka, K.; Imoto, H.; Salto, S.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4131.
- ⁶⁵ La purification du produit final nécessite une attention particulière. Se référer à la section expérimentale.
- ⁶⁶ Les implications de ce résultat seront présentées à la section 2.3.5.
- ⁶⁷ Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *93*, 512.

- ⁶⁸ Tel que présenté à la section 2.3.1.
- ⁶⁹ Voir la section expérimentale pour la procédure.
- ⁷⁰ Voir le spectre RMN ¹H présenté en annexe (XXII)
- ⁷¹ Charette, A. B.; Jolicoeur, E.; Bydlinski, G. *manuscrit en préparation*.
- ⁷² Se référer à la section 1.2.1 du chapitre I.
- ⁷³ Se référer à la section 1.2.2 du chapitre I.
- ⁷⁴ Charette, A. B. *Synthèse stéréosélective de composés organiques (CHM-6315)*, Université de Montréal, 1999 et les références qui y sont citées.
- ⁷⁵ a) Hanessian, S.; McNaughton-Smith, G.; Lombart, H.-G.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **1997**, 53, 12789 et les références qui y sont citées. b) Nowick, J. S.; Smith, E. M.; Pairish, M. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 402.
- ⁷⁶ Pour une procédure de formation d'acide aminé à partir d'un bis(hydroxyméthyl)cyclopropane voir: Charette, A. B.; Côté, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12721.
- ⁷⁷ Cet aldéhyde pourrait être formé par l'ozonolyse du diol diprotégé correspondant provenant du (Z)-but-2-ène-1,4-diol qui est disponible commercialement
- ⁷⁸ Denmark, S. E.; Seierstad, M.; Herbert, B. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 884.
- ⁷⁹ Denmark, S. E.; Edwards, J. P.; Nicaise, O. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 569.
- ⁸⁰ a) Takano, S.; Sugihara, T.; Samizu, K.; Akiyama, M.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* **1989**, 1781. b) Takano, S.; Samizu, K.; Sugihara, T.; Ogasawara, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1344. c) Yadav, J. Y.; Chander, M. C.; Joshi, B. V. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2737.
- ⁸¹ L'époxyde pourrait être formé à partir du diol monoprotégé qui proviendrait du (Z)-but-2-ène-1,4-diol.
- ⁸² Bernady K. F.; Brawner, M. F.; Poletto, J. F.; Weiss, M. J. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1438.
- ⁸³ Grâce à la méthode d'époxydation de Sharpless il est possible de contrôler la stéréochimie de l'alcool propargylique (146).
- ⁸⁴ Price, W. A.; Patten, T. E. *J. Chem. Educ.* **1991**, 68, 256.
- ⁸⁵ La synthèse a été effectuée en huit étapes à partir du 3-butène-1-ol pour un rendement global de 20%. Voir la référence 27c.
- ⁸⁶ Voir le schéma 20 à la Section 3.1.
- ⁸⁷ À l'exception du substrat (78)
- ⁸⁸ Quatre équivalents du réactif de zinc ont du être utilisés plutôt que trois. Se référer à la méthode présentée au chapitre II.
- ⁸⁹ La faiblesse de notre rendement s'explique en grande partie par la difficulté de formation de l'alcool homoallénique. Bien que le groupe de Price rapporte des rendements de 41% pour la formation du 3,4-pentadiène-1-ol, le meilleur rendement que nous ayons obtenu est de seulement 21%.
- ⁹⁰ Plusieurs méthodes de séparation ont été essayées sans succès. La séparation en GC, HPLC et spectroscopie RMN de l'ester de Mosher, les essais de séparation GC et HPLC sur l'ester du *p*-nitrobenzoate correspondant et les tentatives de séparation en GC de l'alcool 160 se sont tous avérés vains.
- ⁹¹ Pour fin de comparaison, voir la référence 55c renvoi

- ⁹² Posner, G. H.; Carry, J.-C.; Crouch, R. D.; Johnson, N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6987. b) Brandsma, L.; Verkuijsse, H. D. *Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes*; Elsevier: New York, **1981**.
- ⁹³ Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, B. K. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936.
- ⁹⁴ a) Kowalski, C. J.; Haque, M. S.; Fields, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1429. b) Kowalski, C. J.; Fields, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 321.
- ⁹⁵ Crossland, R. K.; Servis, K. L. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3195.
- ⁹⁶ Pour une revue récente, voir: a) Vedejs, E.; Peterson, M. *Topics in Stereochemistry* **1994**, *21*, 1. b) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863 et les références qui y sont citées.
- ⁹⁷ a) Tsunoda, T.; Uemoto, K.; Nagino, C.; Kawamura, M.; Kaku, H.; Itô, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7355. b) Wilk, B. K. *Synth. Comm.* **1993**, *23*, 2481.
- ⁹⁸ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- ⁹⁹ Seulement 50% du précurseur a été utilisé à la dernière étape de la synthèse.
- ¹⁰⁰ Denmark, S. E.; J. P. Edwards *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6974.
- ¹⁰¹ L'ozonolyse a été effectué tel que décrit pour le produit (**102**)
- ¹⁰² Mc Dougal, P. G.; Rico, J. G.; Oh, Y. I.; Condon B. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388.
- ¹⁰³ Fieser, L. F.; Fieser, M. *Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, **1967**.
- ¹⁰⁴ Miller J. G.; Oehlschlager, A. C.; Wong, J. W. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4404
- ¹⁰⁵ Colonge, J.; Poilane, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1955**, 502.
- ¹⁰⁶ Naud, J. Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, **1996**.

Annexe
Table des RMN

Structure et numéro	RMN ¹ H	RMN ¹³ C	DEPT	RMN 2D
 <p>73</p>	EJ3-085 exp. 101	EJ3-085 exp. 113	EJ3-085 exp. 114	N. D.
 <p>84</p>	EJ1-100 exp. 101	EJ1-100 exp. 113	EJ1-100 exp. 114	N. D.
 <p>89</p>	EJ1-105 exp. 20	EJ1-105 exp. 22	EJ1-105 exp. 21	N. D.
 <p>102</p>	EJ2-144 exp. 20	EJ2-144 exp. 21	EJ2-144 exp. 22	EJ2-144 exp. 200, 202
 <p>85</p>	EJ3-010 exp. 20	EJ3-010 exp. 91	EJ3-010 exp. 90	EJ3-010 exp. 100, 102
 <p>86</p>	EJ3-012 exp. 101	EJ3-012 exp. 113	EJ3-012 exp. 112	N. D.
 <p>88</p>	EJ3-092 exp. 101	EJ3-092 exp. 113	EJ3-092 exp. 114	N. D.

Structure et numéro	RMN ¹ H	RMN ¹³ C	DEPT	RMN 2D
 <p>90</p>	EJ3-065 exp. 101	EJ3-065 exp. 113	EJ3-065 exp. 114	N. D.
 <p>91</p>	EJ3-100 exp. 101	EJ3-100 exp. 113	EJ3-100 exp. 114	N. D.
 <p>92</p>	EJ3-098 exp. 101	EJ3-098 exp. 113	EJ3-098 exp. 112	N. D.
 <p>105</p>	EJ1-113 exp. 101	EJ1-113 exp. 113	EJ1-113 exp. 114	N. D.
 <p>113</p>	EJ2-157 exp. 3	N. D.	N. D.	N. D.
 <p>114</p>	EJ2-155 exp. 1	N. D.	N. D.	¹⁹ F EJ2-155 exp. 2
 <p>135</p>	EJ1-024 exp. 3	EJ1-024 exp. 1	EJ1-024 exp. 4	N. D.

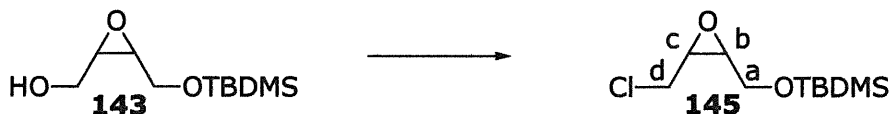
(m, 2H, H_a), 4.14 (m, 2H, H_d), 2.70 (s lar, 1H, OH), 0.88 (s, 9H, *t*-Bu), 0.06 (s, 6H, 2 x Me); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 131.0, 130.0, 59.4, 58.4, 25.8, 18.2, -5.3; IR (film) ν 3352(fo, lar), 3025(fa), 2956(fo), 2930(fo), 2888(fo), 2858(fo), 1473(m), 1255(fo), 1087(fo), 1035 (fo), 837(fo), 777(fo) cm⁻¹; SMHR(BAM) calculé pour C₁₀H₂₃O₂Si [M+H]⁺: 203.1467, trouvé 203.1462; SMBR(IC) [M+H]⁺: 203.2.

**[3-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxyméthyl)-oxiranyl]-méthanol (143),
protocole EJ1-104**



L'époxide **143** a été préparé à partir du diol monoprotégé **144** (1.657 g, 8.188 mmol) avec du *m*-CPBA (3.028 g, 9.826 mmol) et du NaHCO₃ (991 mg, 11.791 mmol) selon une procédure décrite dans la littérature⁸⁰ et l'huile obtenue n'a pas été purifiée. Ainsi une huile légèrement jaune a été obtenue (1.610 g, 90% rdt brute); R_f 0.44 (40% EtOAc/Hexane); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.82 (dd, *J* = 11.8, 5.6 Hz, 1H, H_d ou H_{d'}), 3.74 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H, H_a), 3.73 (dd, *J* = 11.7, 5.2 Hz, 1H, H_d ou H_{d'}), 3.19 (heptuplet, *J* = 5.0 Hz, 2H, H_b et H_c), 2.75 (s lar, 1H, OH), 0.87 (d, *J* = 0.4 Hz, 9H, *t*-Bu), 0.07 (d, *J* = 3.5 Hz, 6H, 2 x Me); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 61.5, 60.7, 56.4, 56.1, 25.7, 18.2, -5.4; -5.5; IR (film) ν 3428(fo, lar), 2930(fo), 2858(fo), 1472(fo), 1390(m), 1362(m), 1257(fo), 1099(fo), 1048(fo) cm⁻¹.

***tert*-butyl-(3-Chlorométhyl-oxiranylméthoxy)-diméthyl-silane (145),
protocole EJ1-108**



Le chlorure **145** a été préparé à partir de l'alcool correspondant (**143**) (1.610 g, 7.372 mmol) avec de la triphénylphosphine (3.867 g, 14.744 mmol) et du CCl₄ (75 ml) selon une procédure décrite dans la littérature⁸⁰ et l'huile

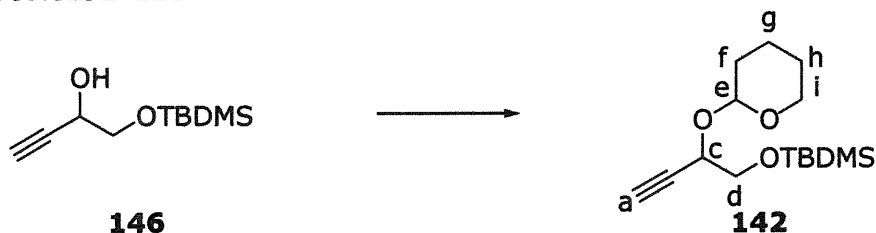
obtenue a été distillée au Kugelrohr sous pression réduite. Ainsi une huile transparente a été obtenue (1.393 g, 80% rdt); R_f 0.44 (40% EtOAc/Hexanes); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.85 (dd, $J = 4.6, 11.9$ Hz, 1H, H_a ou H_a'), 3.79 (dd, $J = 5.4, 11.9$ Hz, 1H, H_a ou H_a'), 3.69 (dd, $J = 6.7, 11.7$ Hz, 1H, H_d ou H_d'), 3.57 (dd, $J = 6.0, 11.7$ Hz, 1H, H_d ou H_d'), 3.30 (m, 1H, H_b), 3.22 (m, 1H, H_c), 0.91 (s, 9H, *t*-Bu), 0.10 (d, $J = 2.9$ Hz, 6H, 2 x Me); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 60.9, 57.8, 55.6, 41.8, 25.8, 18.3, -5.3; -5.4; IR (film) ν 2956(m), 2931(m), 2858(m), 1472(fa), 1258(m), 1101(fo), 838(fo), 778(fo) cm^{-1} .

**1-(*tert*-Butyldiméthyl-silyloxy)-but-3-yn-2-ol (146),
protocole EJ1-117**



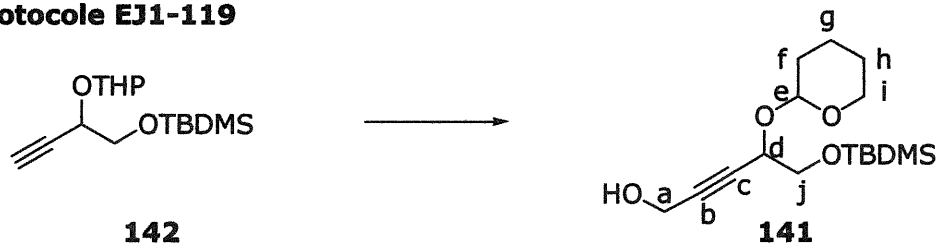
L'alcool propargylique **146** a été préparé à partir de l' α -chloro époxyde **145** (1.200 g, 5.0678 mmol) avec du *n*-BuLi [2.35M] (6.47 ml, 15.202 mmol) dans du THF 50 ml selon une procédure décrite dans la littérature⁸⁰ et l'huile obtenue a été distillée au Kugelrohr (50 °C, 20 mmHg). Ainsi une huile transparente et volatile a été obtenue (528 mg, 52% rdt); R_f 0.40 (20% EtOAc/Hexanes); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.40 (m, 1H, H_c), 3.78 (dd, $J = 3.8, 10.0$ Hz, 1H, H_d ou H_d'), 3.67 (dd, $J = 6.8, 10.0$ Hz, 1H, H_d ou H_d'), 2.65 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, OH), 2.43 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H_a), 0.91 (s, 9H, *t*-Bu), 0.10 (d, $J = 1.5$ Hz, 6H, 2 x Me); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 81.9, 73.4, 66.8, 62.9, 25.8, 18.3, -5.4; IR (film) ν 3500(fo, lar), 3312(fo), 2930(fo), 2858(fo), 2200(tr fa), 1472(m), 1256(fo), 1123 (fo), 838(fo) cm^{-1} ; SMHR(IE) calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 201.1310, trouvé 201.1309.

***tert*-Butyldiméthyl-[2-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-but-3-ynyloxy]-silane (142),
protocole EJ1-118**



L'alcool protégé **142** a été préparé à partir de l'alcool correspondant (**146**) (325 mg, 1.622 mmol) avec du DHP (434 μ l, 4.757 mmol) et du *p*-TsOH (3 mg, 0,016 mmol) dans CH_2Cl_2 (8 ml) selon une procédure décrite dans la littérature⁸² et l'huile obtenue est purifiée sur gel de silice (100% Hexanes \rightarrow 14% Et_2O /Hexanes). Ainsi une huile transparente et volatile a été obtenue (427 mg, 93% rdt). Le produit obtenu est un mélange 2 : 1 de diastéréoisomères qui ne sont pas séparés et dont la description spectrale correspond au produit majoritaire; R_f 0.56 (20% EtOAc /Hexane); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2.43 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H, H_e), 4.48 (m, 1H, H_c), 3.88 (m, 1H, H_i ou H_d), 3.81 (m, 2H, H_i ou H_d), 3.52 (m, 1H, H_i ou H_d), 2.36 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_a), 1.90-1.45 (m, 6H, H_f , H_g et H_h), 0.90 (s, 9H, *t*-Bu), 0.09 (d, $J = 1.7$ Hz, 6H, 2 x Me); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 96.7, 81.2, 73.6, 64.7, 64.7, 59.6, 25.2, 20.5, 20.0, 12.5, 12.2, -5.5; IR (film) ν 2930(fo), 2935(fo), 2857(fo), 2100(tr fa), 1472(fa), 1258(m), 1125 (fo), 1076(fo), 839 (fo), 778(fo) cm^{-1} ; SMBR(FAB) $[\text{M}-\text{H}]^+$: 283.

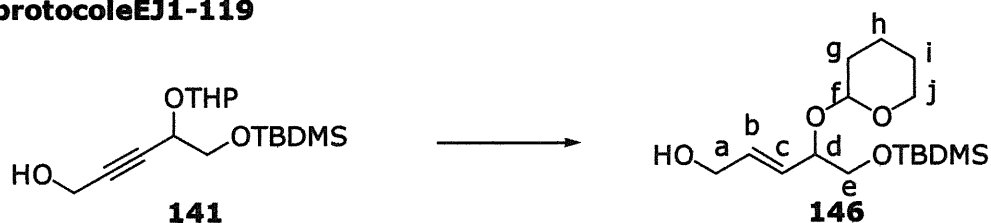
**5-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-4-(tétrahydropyran-2-yloxy)-pent-2-yn-1-ol (141),
protocole EJ1-119**



L'alcool propargylique **141** a été préparé à partir de l'alcyne **142** (300 mg, 1.055 mmol) avec du *n*-BuLi [2.35] (470 μ l, 1.107 mmol) et du

paraformaldéhyde (40 mg, 1.318 mmol) dans du THF (2 ml) selon une procédure décrite dans la littérature⁸⁰ et l'huile obtenue a été purifiée sur gel de silice (20% Et₂O/Hexanes → 30% Et₂O/Hexanes). Ainsi une huile légèrement brune a été obtenue (188 mg, 57% rdt, 81% rdt corrigé (basé sur la récupération de produit de départ)); R_f 0.12 (20% EtOAc/Hexane); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.01 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H, H_c), 4.50 (tt, 3.8, 10.0 Hz, 1H, H_d), 4.29 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H, H_a), 4.00-3.72 (m, 3H, H_i et H_j), 3.50 (m, 1H, H_i ou H_j), 2.00-1.50 (m, 6H, H_f + H_g + H_h), 0.91 (s, 9H, *t*-Bu), 0.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 6H, 2 x Me).

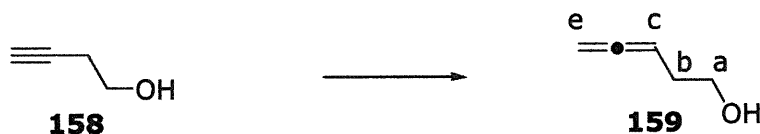
**5-(*tert*-Butyldiméthyl-silyloxy)-4-(tétrahydropyran-2-yloxy)-pent-2-ène-1-ol (146),
protocoleEJ1-119**



L'alcool allylique **146** est le produit majoritaire non désiré obtenu lorsque l'alcool propargylique **141** a été traité avec une source d'hydrure. L'alcool **141** (75 mg, 0.239 mmol) a été dissous dans du THF (1 ml), la solution fut refroidie à 0 °C et une solution 65% p/v de Red-Al dans le toluène (72 µl, 0.239 mmol) est ajoutée goutte-à-goutte. Une fois l'addition terminée, la température a été maintenue durant 10 minutes et le bain de glace a été retiré. L'agitation a été poursuivie durant 16 heures à température de la pièce. Par la suite deux portions de Red-Al (36 µl, 0.119 mmol) ont été ajoutées à deux heures d'intervalle pour compléter la réaction. Le parachèvement de la réaction se fait selon une procédure décrite dans la littérature.¹⁰³ L'huile obtenue est purifiée sur gel de silice (100% Hexanes → 30% Et₂O/hexane). Ainsi 48 mg d'une huile transparente sont obtenus (64% rdt). Le produit obtenu est un mélange 2 : 1 de diastéréoisomères qui n'ont pas été séparés et dont la description spectrale ci-dessous correspond au produit majoritaire; R_f 0.16 (40% EtOAc/Hexane); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.88 (dtd, *J* = 0.7, 4.9, 15.6 Hz, 1H, H_b), 5.59 (dtd,

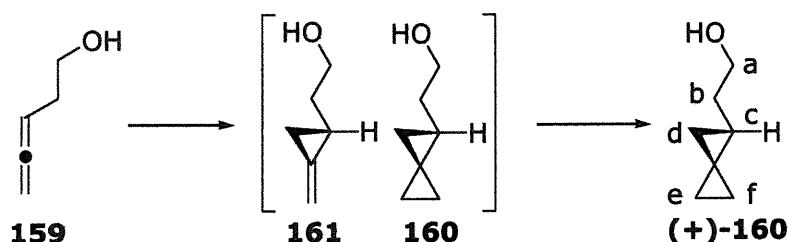
$J = 1.5, 7.4, 15.6$ Hz, 1H, H_c), 4.71 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H, H_f), 4.21 (m, 2H, H_a), 4.15 (td, $J = 1.0, 5.3$ Hz, 2H, H_j), 3.60 (m, 2H, H_e), 3.47 (m, 1H, H_d), 1.90-1.45 (m, 7H, OH, H_g, H_h et H_i), 0.89 (s, 9H, *t*-Bu), 0.06 (s, 6H, 2 x Me); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 133.0, 128.6, 94.6, 75.6, 66.0, 62.9, 61.3, 30.3, 25.7, 25.4, 18.8, 18.2, -5.4, -5.5; IR (film) ν 3437(m, lar), 2929(fo), 2857(fo), 1471(m), 1256(fo), 1120 (fo), 1022(fo), 838(fo), 778(fo) cm^{-1} ; SMHR(IE) calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 317.2148, trouvé 317.2139.

**Penta-3,4-diène-1-ol (159),
protocole EJ1-008**

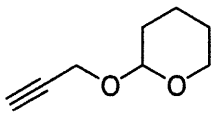
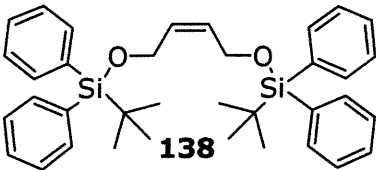
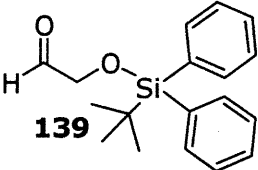
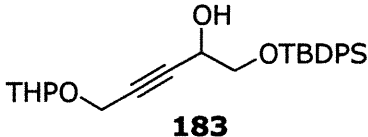
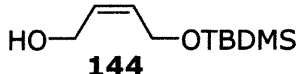
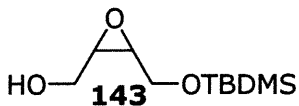
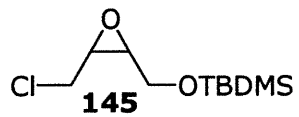


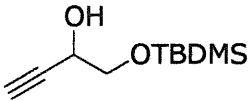
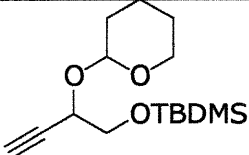
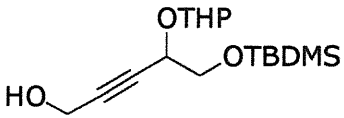
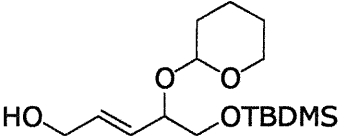
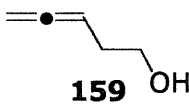
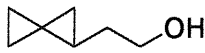
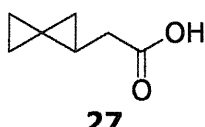
L'alcool homo-allénique **159** a été préparé à partir du 3-butyn-1-ol (5.40 ml, 71.3 mmol) avec para-formaldéhyde du (5.575 g, 185.48 mmol), de la diisopropylamine (20.5 ml, 37.1 mmol) et de l'iodure de cuivre (I) (7.060 g, 37.08 mmol) selon une procédure décrite dans la littérature.⁸⁴ Ainsi une huile incolore a été obtenue (1.270 g, 21% rdt); Pt. éb: 54-56 °C/15 mm Hg (lit. 57-58 °C/16 mm Hg); R_f 0.31 (40% EtOAc/Hexanes); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.15 (quintuplet, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_c), 4.68 (dt, $J = 6.8, 3.2$ Hz, 2H, H_e), 3.65 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, H_a), 2.25 (m, 2H, H_b), 2.10 (s, 1H, OH); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 208.9, 86.3, 75.0, 61.7, 31.4; IR film ν 3347(fo, lar), 2947(m), 2881(m), 1957(fo), 1429(fa), 1049(fo), 845(fo) cm^{-1} .

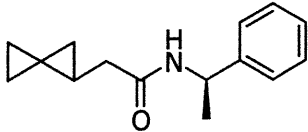
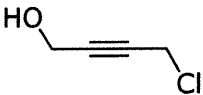
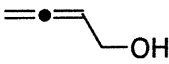
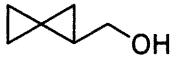
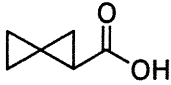
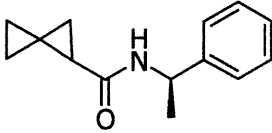
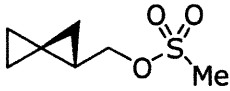
**(S)-2-Spiro[2.2]pent-1-yl-éthanol ((+)-160),
protocole EJ1-122+123**



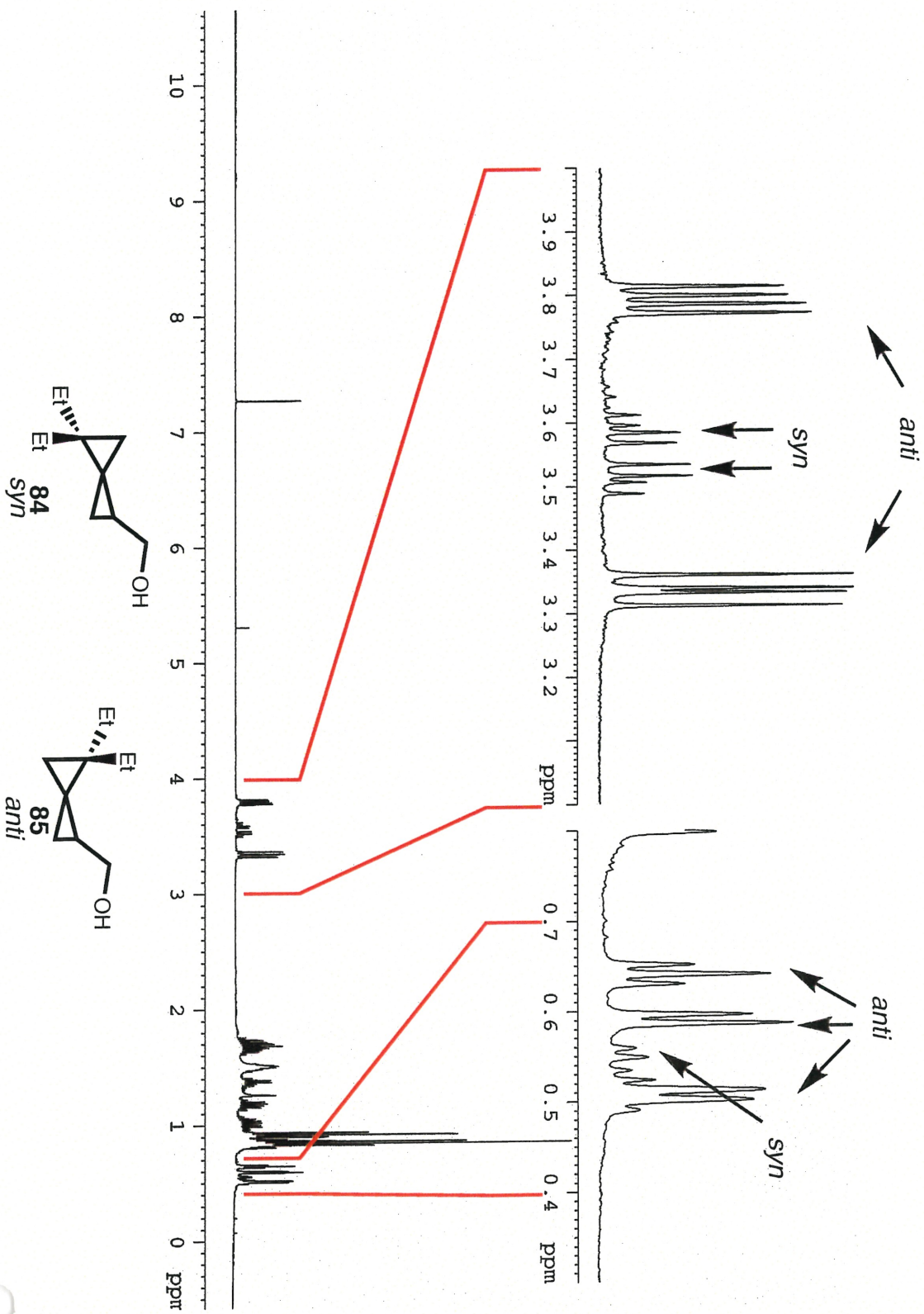
À une solution de DME (494 μ l, 4.755 mmol) dans de CH_2Cl_2 (4 ml) refroidie à $-10\text{ }^\circ\text{C}$ du diéthylzinc (487 μ l, 4.755 mmol) a été ajouté. du diiodométhane (766 μ l 9.510 mmol) a été ajouté goutte-à-goutte très lentement. Une faible quantité d'oxygène fut ensuite introduite en piquant une aiguille à travers le septum. La solution fut agitée durant douze minutes à cette température. Après ce délai, une solution du dioxaborolane **64 b** (385 mg, 1.427 mmol) dans du CH_2Cl_2 (2 ml) est transférée *via* canule sur une période de 1 minute. Finalement une solution de l'alcool **159** (100 mg, 1.189 mmol) dans du CH_2Cl_2 (2 ml) est transféré *via* canule sur une période de 1 minute. Le bain froid fut retiré et la solution a été agitée sous argon pendant 19 heures. Le parachèvement de la réaction se fait de la façon suivante : une solution aqueuse de HCl 10% (3 ml) et de l'éther (5 ml) a été ajouté au mélange réactionnel et le système biphasique fut agité durant 15 à 30 minutes, le mélange fut ensuite placé dans une ampoule à décantation et séparé. La phase aqueuse est alors extraite exhaustivement (4 à 6 fois) avec de l'éther (5 ml). Les phases organiques furent réunies et lavées avec une solution aqueuse de NaOH 10% (5 ml), une solution saturée de Na_2SO_3 (5 ml) et de la saumure (5 ml). La solution a été séchée sur MgSO_4 et filtrée. Le solvant fut évaporé et le mélange ainsi obtenu a été placé dans un ballon équipé d'un agitateur magnétique et dissout dans du CH_2Cl_2 (6 ml) Alors du diiodométhane (239 μ l, 2.973 mmol) a été ajouté et la solution fut refroidie à $0\text{ }^\circ\text{C}$. Par la suite, du Me_3Al (570 μ l, 5.945 mmol) a été ajouté très lentement à la solution (réaction très exothermique), le bain froid fut retiré et le mélange

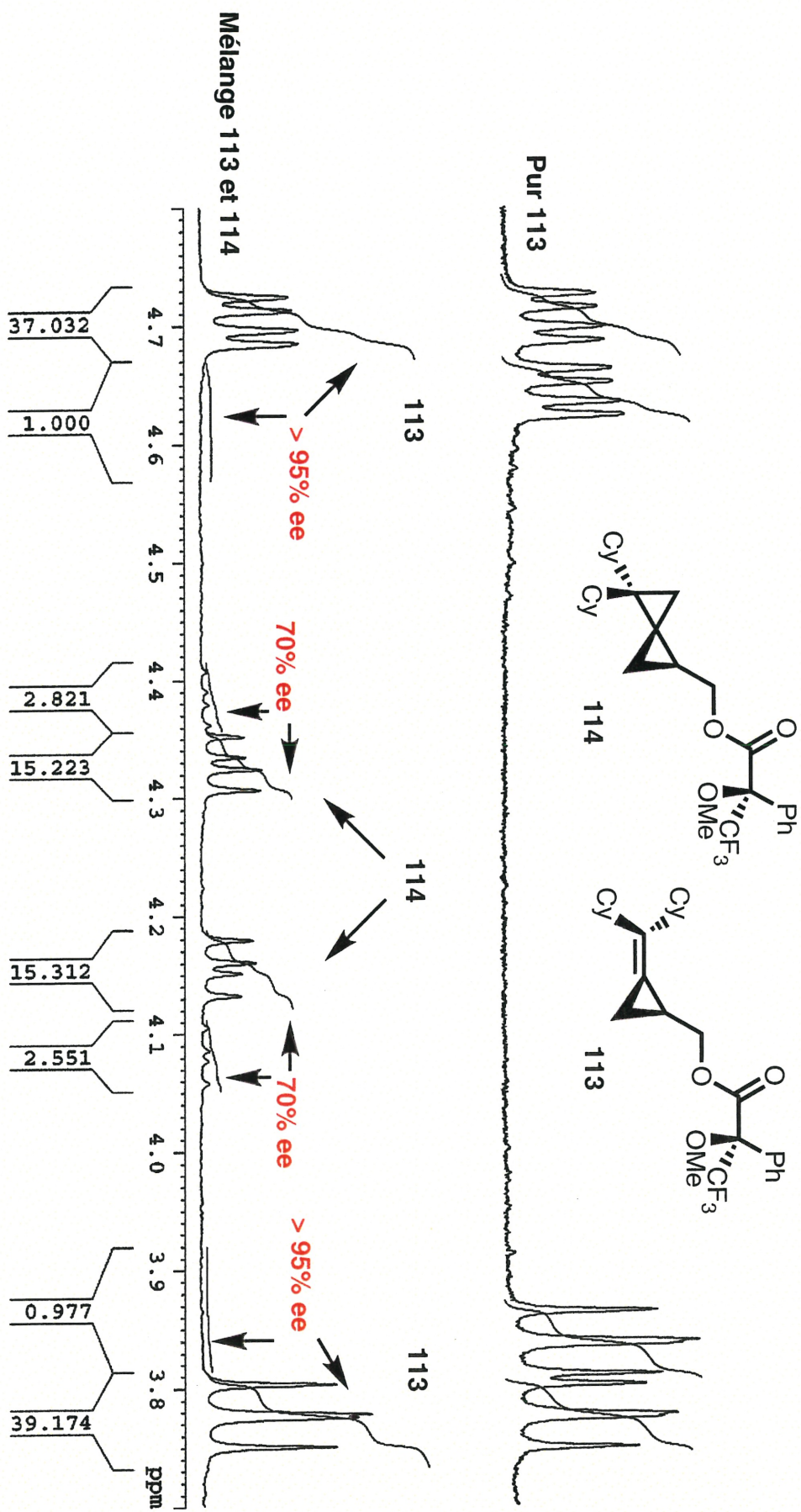
Structure et numéro	RMN ¹ H	RMN ¹³ C	DEPT	RMN 2D
 136	EJ1-047 exp. 101	EJ1-047 exp. 113	EJ1-047 exp. 114	N. D.
 138	EJ1-064 exp. 101	EJ1-064 exp. 113	EJ1-064 exp. 112	N. D.
 139	EJ1-028 exp. 20	EJ1-037 exp. 23	EJ1-037 exp. 22	N. D.
 183	EJ1-078 exp. 101	EJ1-078 exp. 113	EJ1-078 exp. 114	N. D.
 144	EJ1-101 exp. 101	EJ1-101 exp. 113	EJ1-101 exp. 114	N. D.
 143	EJ1-104 exp. 101	EJ1-104 exp. 113	EJ1-104 exp. 114	N. D.
 145	EJ1-108 exp. 101	EJ1-101 exp. 113	EJ1-101 exp. 114	N. D.

Structure et numéro	RMN ¹ H	RMN ¹³ C	DEPT	RMN 2D
 146	EJ1-117 exp. 101	EJ1-117 exp. 113	EJ1-117 exp. 114	N. D.
 142	EJ1-118 exp. 101	EJ1-118 exp. 113	EJ1-118 exp. 114	N. D.
 141	N. E.	N. D.	N. D.	N. D.
 146	EJ1-120 exp. 112	EJ1-120 exp. 113	EJ1-120 exp. 114	N. D.
 159	EJ1-008 exp. 20	EJ1-121 exp. 22	EJ1-121 exp. 21	N. D.
 160	EJ1-123	EJ1-123	EJ1-123	N. D.
 27	EJ3-spa exp. 22	EJ3-spa exp. 90	EJ3-spa exp. 3	EJ3-spa exp. 201, 203

Structure et numéro	RMN ¹ H	RMN ¹³ C	DEPT	RMN 2D
 162	EJ1-017 exp. 70	EJ1-017 exp. 71	EJ1-017 exp. 72	N. D.
 166	EJ1-063 exp. 11	EJ1-063 exp. 12	EJ1-063 exp. 13	N. D.
 164	EJ2-034w exp. 1	EJ2-allene exp. 2	EJ2-allene exp. 3	N. D.
 163	EJ2-142 exp. 30	EJ2-142 exp. 92	EJ2-142 exp. 91	N. D.
 167	EJ2-053 exp. 10	EJ2-053 exp. 12	EJ1-053 exp. 11	N. D.
 168	EJ2-163 exp. 64	EJ1-163 exp. 62	EJ1-163 exp. 61	N. D.
 177	EJ2-162 exp. 1	N. D.	N. D.	N. D.

Comparaison des RMN ^1H des isomères *syn* et *anti*



Détermination de l'excès énantiomérique de 113 et 114 par RMN ^1H 

Données rayons-X

Acta Cryst. (1998). C54, 000-000

CHAR42

ANDRÉ CHARETTE, GREGORY BYDLINSKI AND FRANCINE BÉLANGER-
GARIÉPY

*Département de Chimie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-ville,
Montréal, Québec, Canada H3C 3J7. E-mail: charetta@ere.umontreal.ca*

Abstract

resume

Comment

comment

Experimental

Synthesis was carried out by reaction of ...

Crystal data

$C_{25}H_{29}F_3O_3$

$M_r = 434.482$

Monoclinic

$P2_1$

$a = 11.039(3) \text{ \AA}$

$b = 8.548(2) \text{ \AA}$

$c = 11.816(4) \text{ \AA}$

$\beta = 99.92(3)^\circ$

$V = 1098.3(5) \text{ \AA}^3$

$Z = 2$

$D_x = 1.3138 \text{ Mg m}^{-3}$

D_m not measured

Cu $K\alpha$ radiation

$\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$

Data collection

Nonius CAD-4 diffractometer

$\omega/2\theta$ scan

Absorption correction:

by integration ABSORP in *NRC-VAX* (Gabe *et al.* 1989)

$T_{\min} = 0.8070$, $T_{\max} = 0.9372$

8175 measured reflections

4147 independent reflections

Cell parameters from 25 reflections

XXIV

$\theta = 20.00\text{--}25.00^\circ$

$\mu = 0.851 \text{ mm}^{-1}$

$T = 220(2) \text{ K}$

Needle

$0.57 \times 0.09 \times 0.09 \text{ mm}$

Colourless

Crystal source: synthesized by the authors, see text

3374 reflections with

$>2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.024$

$\theta_{\max} = 69.82^\circ$

$h = -13 \rightarrow 13$

$k = -10 \rightarrow 10$

$l = -14 \rightarrow 14$

5 standard reflections

frequency: 60 min

intensity decay: 15.2%

Refinement

Refinement on F^2

$$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.0434$$

$$wR(F^2) = 0.1066$$

$$S = 1.017$$

4147 reflections

282 parameters

H-atom parameters constrained

$$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0476P)^2]$$

$$\text{where } P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$$

$$(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.004$$

$$\Delta\rho_{\max} = 0.172 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$$

$$\Delta\rho_{\min} = -0.134 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$$

Extinction correction: *SHELXL96*

(Sheldrick, 1996)

Extinction coefficient: 0.0041 (6)

Scattering factors from *International*

Tables for Crystallography (Vol. C)

Absolute structure: Flack (1983)

Flack parameter = -0.03 (16)

XXV

Table 1. *Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)*

$$U_{\text{eq}} = (1/3)\Sigma_i\Sigma_j U^{ij} a^i a^j \mathbf{a}_i \cdot \mathbf{a}_j.$$

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	U_{eq}
C1	0.5107 (2)	0.2142 (3)	0.3081 (2)	0.0488 (7)
C2	0.6273 (2)	0.1439 (3)	0.2780 (2)	0.0380 (5)
C3	0.7242 (2)	0.2665 (3)	0.2714 (2)	0.0396 (5)
C4	0.7545 (3)	0.3507 (4)	0.3872 (2)	0.0582 (8)
C5	0.6377 (3)	0.4236 (4)	0.4178 (3)	0.0616 (8)
C6	0.5430 (3)	0.2965 (4)	0.4249 (3)	0.0637 (8)
C7	0.4607 (2)	0.3332 (4)	0.2146 (3)	0.0544 (7)
C8	0.5563 (3)	0.4609 (3)	0.2087 (2)	0.0507 (7)
C9	0.6723 (3)	0.3861 (3)	0.1789 (2)	0.0449 (6)
C10	0.5855 (3)	0.5424 (4)	0.3248 (3)	0.0654 (9)
C11	0.6701 (3)	-0.0164 (3)	0.3266 (2)	0.0488 (6)
C12	0.6210 (2)	0.0058 (3)	0.2027 (2)	0.0391 (5)
C13	0.5299 (2)	-0.0742 (3)	0.1149 (2)	0.0503 (7)
C14	0.6601 (2)	-0.0420 (3)	0.0942 (2)	0.0407 (5)
C15	0.7459 (2)	-0.1766 (3)	0.0964 (3)	0.0481 (6)
O16	0.87111 (15)	-0.1153 (2)	0.11667 (15)	0.0441 (4)
C17	0.9582 (2)	-0.2092 (3)	0.1699 (2)	0.0394 (5)
O17	0.94209 (18)	-0.3348 (2)	0.2096 (2)	0.0657 (6)
C18	1.0846 (2)	-0.1293 (3)	0.1777 (2)	0.0375 (5)
O19	1.10322 (16)	-0.0707 (2)	0.07106 (14)	0.0467 (4)
C20	1.0703 (3)	-0.1676 (4)	-0.0278 (2)	0.0583 (8)
C21	1.1878 (2)	-0.2473 (3)	0.2223 (3)	0.0511 (7)
F21	1.18482 (16)	-0.2989 (2)	0.32728 (15)	0.0626 (5)
F22	1.18569 (18)	-0.3735 (2)	0.15420 (16)	0.0713 (5)
F23	1.29747 (15)	-0.1807 (2)	0.22488 (19)	0.0808 (6)
C22	1.0922 (2)	0.0078 (3)	0.2618 (2)	0.0359 (5)
C23	1.0429 (2)	-0.0037 (3)	0.3615 (2)	0.0432 (6)

C24	1.0490 (2)	0.1215 (3)	0.4365 (2)	0.0488 (6)	
C25	1.1045 (3)	0.2592 (4)	0.4117 (3)	0.0542 (7)	XXVII
C26	1.1542 (3)	0.2707 (4)	0.3150 (3)	0.0614 (8)	
C27	1.1498 (2)	0.1461 (3)	0.2389 (2)	0.0487 (6)	

Table 2. *Selected geometric parameters* (\AA , $^\circ$)

C1—C2	1.517 (3)	C14—C15	1.488 (4)
C1—C7	1.533 (4)	C15—O16	1.458 (3)
C1—C6	1.535 (4)	O16—C17	1.325 (3)
C2—C12	1.473 (3)	C17—O17	1.197 (3)
C2—C3	1.508 (3)	C17—C18	1.542 (3)
C2—C11	1.529 (4)	C18—O19	1.404 (3)
C3—C4	1.531 (3)	C18—C22	1.530 (3)
C3—C9	1.534 (3)	C18—C21	1.545 (3)
C4—C5	1.530 (4)	O19—C20	1.427 (3)
C5—C6	1.520 (5)	C21—F21	1.321 (3)
C5—C10	1.534 (4)	C21—F23	1.334 (3)
C7—C8	1.529 (4)	C21—F22	1.344 (3)
C8—C10	1.523 (4)	C22—C23	1.383 (3)
C8—C9	1.526 (4)	C22—C27	1.391 (3)
C11—C12	1.483 (3)	C23—C24	1.383 (4)
C12—C14	1.479 (3)	C24—C25	1.381 (4)
C12—C13	1.482 (4)	C25—C26	1.354 (4)
C13—C14	1.524 (3)	C26—C27	1.389 (4)

C2—C1—C7	108.0 (2)	C12—C13—C14	58.92 (16)
C2—C1—C6	108.5 (2)	C12—C14—C15	118.6 (2) ^{XXVIII}
C7—C1—C6	110.0 (3)	C12—C14—C13	59.13 (16)
C12—C2—C3	119.1 (2)	C15—C14—C13	118.2 (2)
C12—C2—C1	120.3 (2)	O16—C15—C14	107.9 (2)
C3—C2—C1	112.0 (2)	C17—O16—C15	116.7 (2)
C12—C2—C11	59.18 (16)	O17—C17—O16	125.8 (2)
C3—C2—C11	117.8 (2)	O17—C17—C18	124.6 (2)
C1—C2—C11	119.1 (2)	O16—C17—C18	109.6 (2)
C2—C3—C4	109.2 (2)	O19—C18—C22	108.05 (19)
C2—C3—C9	108.60 (19)	O19—C18—C17	112.0 (2)
C4—C3—C9	108.7 (2)	C22—C18—C17	109.07 (18)
C5—C4—C3	109.9 (2)	O19—C18—C21	109.0 (2)
C6—C5—C4	109.7 (3)	C22—C18—C21	108.9 (2)
C6—C5—C10	109.6 (3)	C17—C18—C21	109.7 (2)
C4—C5—C10	109.2 (2)	C18—O19—C20	118.1 (2)
C5—C6—C1	109.5 (2)	F21—C21—F23	106.9 (2)
C8—C7—C1	110.0 (2)	F21—C21—F22	107.1 (2)
C10—C8—C9	110.1 (2)	F23—C21—F22	106.2 (2)
C10—C8—C7	109.0 (2)	F21—C21—C18	113.7 (2)
C9—C8—C7	108.9 (2)	F23—C21—C18	110.0 (2)
C8—C9—C3	109.9 (2)	F22—C21—C18	112.6 (2)
C8—C10—C5	109.8 (2)	C23—C22—C27	119.1 (2)
C12—C11—C2	58.52 (16)	C23—C22—C18	120.9 (2)
C2—C12—C14	139.0 (2)	C27—C22—C18	120.0 (2)
C2—C12—C13	138.5 (2)	C24—C23—C22	120.5 (2)
C14—C12—C13	61.94 (16)	C25—C24—C23	119.9 (3)
C2—C12—C11	62.30 (17)	C26—C25—C24	120.0 (3)
C14—C12—C11	135.1 (2)	C25—C26—C27	121.1 (3)
C13—C12—C11	136.1 (2)	C26—C27—C22	119.4 (3)
C7—C1—C2—C12	-87.7 (3)	C12—C2—C3—C9	88.3 (3)
C6—C1—C2—C12	153.1 (2)	C1—C2—C3—C9	-59.7 (3)
C7—C1—C2—C3	59.8 (3)	C11—C2—C3—C9	156.6 (2)
C6—C1—C2—C3	-59.4 (3)	C2—C3—C4—C5	-57.8 (3)
C7—C1—C2—C11	-157.0 (2)	C9—C3—C4—C5	60.6 (3)
C6—C1—C2—C11	83.8 (3)	C3—C4—C5—C6	59.6 (3)
C12—C2—C3—C4	-153.3 (2)	C3—C4—C5—C10	-60.5 (3)
C1—C2—C3—C4	58.7 (3)	C4—C5—C6—C1	-60.5 (3)
C11—C2—C3—C4	-85.0 (3)	C10—C5—C6—C1	59.4 (3)

C2—C1—C6—C5	59.4 (3)	C14—C15—O16—C17	151.4 (2)
C7—C1—C6—C5	-58.6 (3)	C15—O16—C17—O17	-5.6 XX
C2—C1—C7—C8	-59.5 (3)	C15—O16—C17—C18	176.78 (19)
C6—C1—C7—C8	58.8 (3)	O17—C17—C18—O19	132.3 (3)
C1—C7—C8—C10	-59.5 (3)	O16—C17—C18—O19	-50.0 (3)
C1—C7—C8—C9	60.7 (3)	O17—C17—C18—C22	-108.1 (3)
C10—C8—C9—C3	59.4 (3)	O16—C17—C18—C22	69.5 (2)
C7—C8—C9—C3	-60.1 (3)	O17—C17—C18—C21	11.1 (3)
C2—C3—C9—C8	59.0 (3)	O16—C17—C18—C21	-171.3 (2)
C4—C3—C9—C8	-59.7 (3)	C22—C18—O19—C20	-164.6 (2)
C9—C8—C10—C5	-59.0 (3)	C17—C18—O19—C20	-44.4 (3)
C7—C8—C10—C5	60.5 (3)	C21—C18—O19—C20	77.2 (3)
C6—C5—C10—C8	-60.9 (3)	O19—C18—C21—F21	174.3 (2)
C4—C5—C10—C8	59.2 (3)	C22—C18—C21—F21	56.6 (3)
C3—C2—C11—C12	-109.0 (2)	C17—C18—C21—F21	-62.7 (3)
C1—C2—C11—C12	109.9 (3)	O19—C18—C21—F23	54.4 (3)
C3—C2—C12—C14	-21.2 (4)	C22—C18—C21—F23	-63.2 (3)
C1—C2—C12—C14	124.1 (3)	C17—C18—C21—F23	177.5 (2)
C11—C2—C12—C14	-128.0 (4)	O19—C18—C21—F22	-63.7 (3)
C3—C2—C12—C13	-123.7 (3)	C22—C18—C21—F22	178.6 (2)
C1—C2—C12—C13	21.6 (4)	C17—C18—C21—F22	59.3 (3)
C11—C2—C12—C13	129.4 (4)	O19—C18—C22—C23	160.8 (2)
C3—C2—C12—C11	106.8 (2)	C17—C18—C22—C23	38.7 (3)
C1—C2—C12—C11	-107.9 (3)	C21—C18—C22—C23	-81.0 (3)
C2—C11—C12—C14	132.9 (3)	O19—C18—C22—C27	-19.5 (3)
C2—C11—C12—C13	-132.4 (3)	C17—C18—C22—C27	-141.5 (2)
C2—C12—C13—C14	133.4 (3)	C21—C18—C22—C27	98.8 (3)
C11—C12—C13—C14	-127.1 (3)	C27—C22—C23—C24	1.0 (4)
C2—C12—C14—C15	119.6 (3)	C18—C22—C23—C24	-179.3 (2)
C13—C12—C14—C15	-107.6 (3)	C22—C23—C24—C25	0.2 (4)
C11—C12—C14—C15	20.9 (4)	C23—C24—C25—C26	-0.9 (4)
C2—C12—C14—C13	-132.9 (4)	C24—C25—C26—C27	0.5 (5)
C11—C12—C14—C13	128.5 (3)	C25—C26—C27—C22	0.7 (5)
C12—C13—C14—C15	108.2 (3)	C23—C22—C27—C26	-1.4 (4)
C12—C14—C15—O16	-91.4 (3)	C18—C22—C27—C26	178.8 (3)
C13—C14—C15—O16	-159.7 (2)		

Space group confirmed by *PLATON* program (Spek, 1995). Data reduction performed using a locally modified version of the NRC-2 program (Ahmed *et al.* 1973). The structure was solved by direct method using *SHELXS96* (Sheldrick, 1990) and difmap synthesis using *NRCVAX* (Gabe *et al.*(1989) and *SHELXL96* (Sheldrick, 1996). All non-H atoms anisotropic, H atoms isotropic. H atoms constrained to the parent site using a riding model; *SHELXL96* defaults, C—H 0.93 to 0.98 Å. The isotropic factors, U_{iso} , were adjusted to 50% higher value of the parent site (methyl) and 20% higher (others). A final verification of possible voids was performed using the VOID routine of the *PLATON* program (Spek, 1995).

Data collection: CAD-4 software (Enraf-Nonius, 1989). Cell refinement: CAD-4 software (Enraf-Nonius, 1989). Data reduction: NRC-2, NRC-2A (Ahmed *et al.* 1973). Program(s) used to solve structure: *SHELXS96* (Sheldrick, 1990). Program(s) used to refine structure: *NRCVAX* (Gabe *et al.* 1989) and *SHELXL96* (Sheldrick, 1996). Molecular graphics: *ORTEPII* (Johnson (1976) in *NRCVAX* (Gabe *et al.*(1989)). Software used to prepare material for publication: *NRCVAX* (Gabe *et al.*(1989) and *SHELXL96* (Sheldrick (1996)).

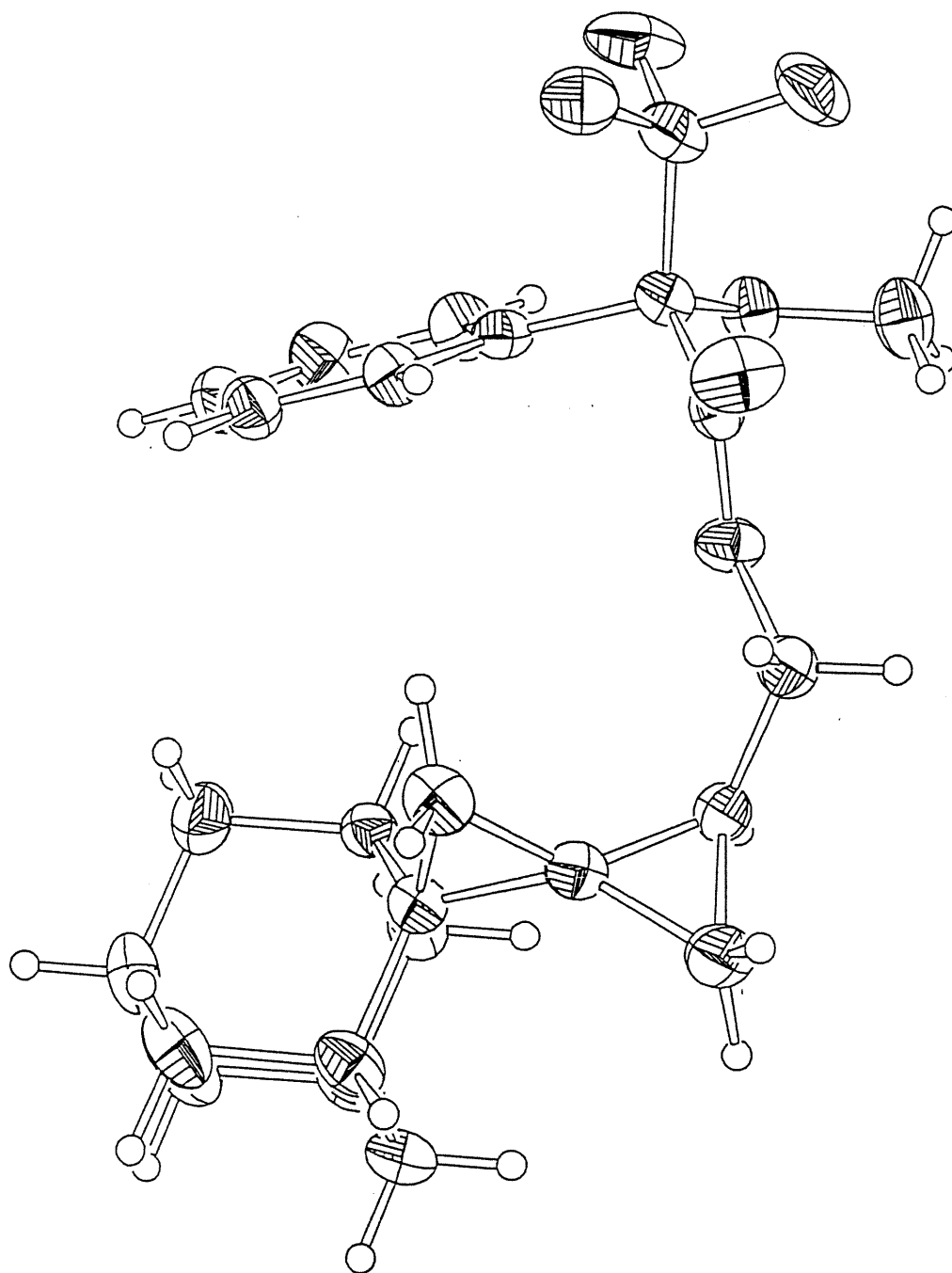
The financial supports of the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and the Fonds FCAR du Ministère de l'Éducation du Québec are gratefully acknowledged.

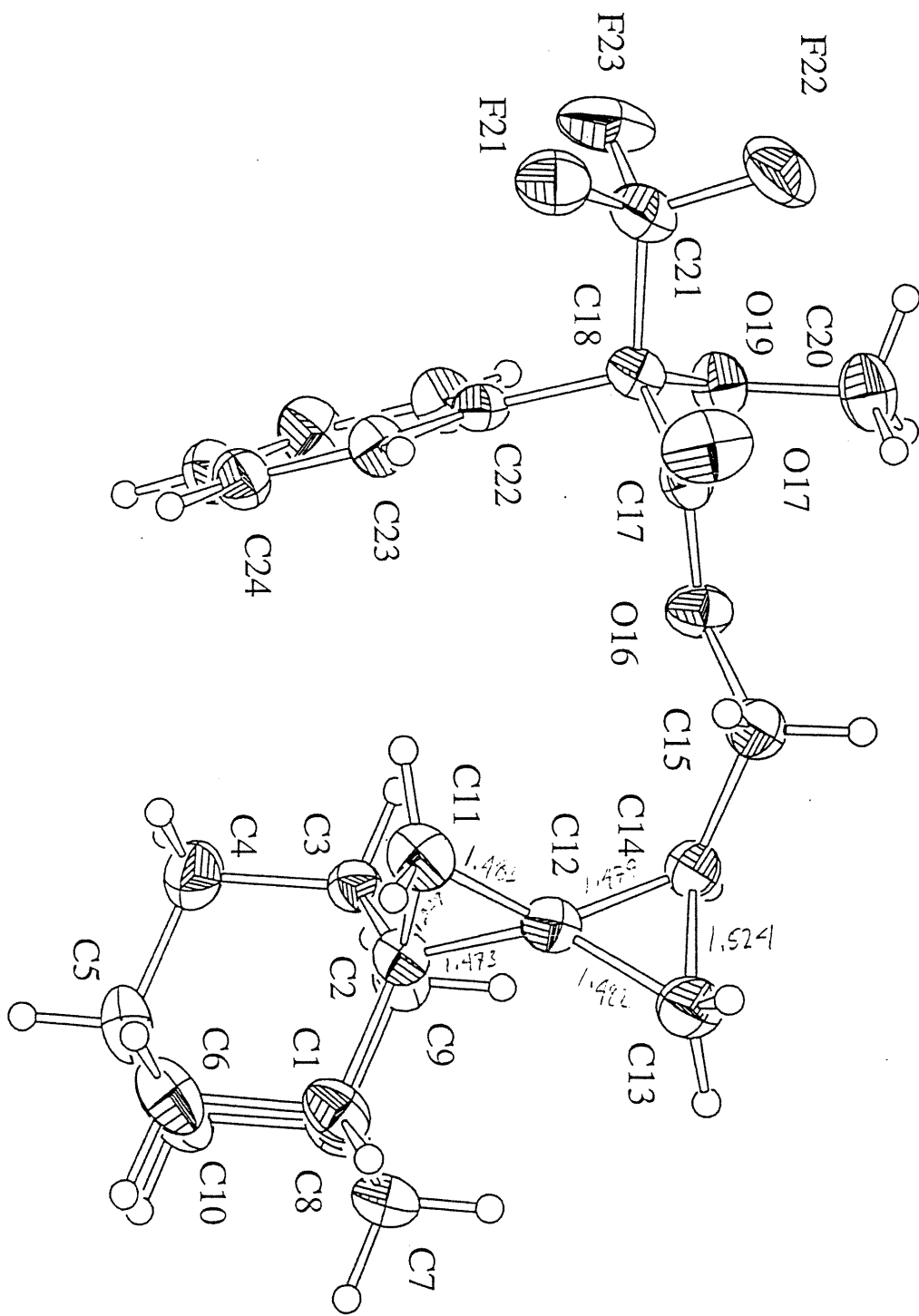
Supplementary data for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: PRINTCIF). Services for accessing these data are described at the back of the journal.

References

- Ahmed, F. R., Hall, S. R., Pippy, M. E. & Huber, C. P. (1973). NRC Crystallographic Computer Programs for the IBM/360. Accession Nos. 133-147 in *J. Appl. Cryst.* **6**, 309-346.
- Enraf-Nonius (1989). CAD-4 Software. Version 5.0. Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands.
- Flack, H. D. (1983). *Acta Cryst.* **A39**, 876-881.
- Flack, H. D. & Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* **A44**, 499-506.
- Gabe, E. J., Le Page, Y., Charland, J.-P., Lee, F. L. & White, P. S. (1989). *J. Appl. Cryst.* **22**, 384-387.
- International Tables for Crystallography* (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- Johnson, C. K. (1976). *ORTEPII* - A Fortran Thermal Ellipsoid Plot Program, Technical Report ORNL-5138. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA.
- Sheldrick, G. M. (1990). *SHELXS96*. Program for the Solution of *Crystal Structures*. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (1996). *SHELXL96*. Program for the Refinement of *Crystal Structures*. University of Göttingen, Germany.
- Spek, A. L. (1995). *PLATON* Molecular Geometry Program, July 1995 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.

Fig. 1 *ORTEP* (Johnson, 1976) drawing of the molecule. Ellipsoids correspond to 40% probability.





Enantioselective Synthesis of Spiropentanes From Hydroxymethyl-Allenenes

André B. Charette*, Eric Jolicoeur and Gregory A.S. Bydlinski

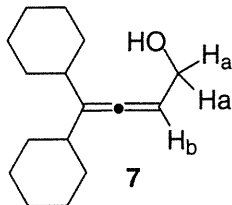
Contribution from the Département de Chimie, Université de Montréal, Québec, Canada H3C 3J7

Supporting Information

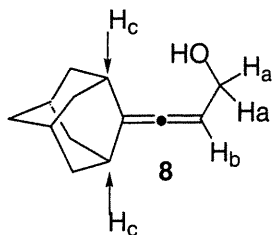
General: Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on precoated, glass-backed silica gel (Merck 60 F₂₅₄). Flash column chromatography was performed using 230-400 mesh silica according to standard technique.¹⁷ Melting points were obtained on a Buchi melting point apparatus and are uncorrected. Infrared spectra were taken on a Mattson Genesis Series FTIR, a Perkin Elmer Spectrum One FTIR or a Bomem, Hartmann & Braun MB-Series FTIR spectrometer. ¹H, ¹³C, DEPT 135, COSY, HMQC and NOESY NMR were recorded on a Bruker AMX 300, a Bruker AMX R400 or Bruker DMX 600 spectrometer. Chemical shifts for ¹H NMR spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard (chloroform, δ 7.27 ppm). Chemical shifts for ¹³C NMR spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard (chloroform, δ 77.00 ppm). Proton and Carbon assignments were based on COSY, HMQC, and DEPT experiments. High-resolution and low-resolution mass spectra were recorded on a Kratos MS50 TCTA. Optical rotations were taken with a Perkin-Elmer 341 polarimeter. Capillary GC analyses were obtained from a Hewlett-Packard 5890 Series II gas-liquid chromatograph equipped with stated columns. HPLC analyses were obtained from a Waters 600E system controller/486 tunable UV detector equipped with stated columns. All glassware was stored in the oven and/or was flame-dried prior to use under an inert atmosphere of argon gas.

Reagents: Unless otherwise stated commercial reagents were used without purification. Tetrahydrofuran and diethyl ether were freshly-distilled from sodium/benzophenone. Methylene chloride was freshly-distilled from calcium hydride. Diiodomethane was purchased from Acros Chemicals, Montreal, PQ and was washed with aqueous sodium sulfite followed by drying prior to use. Samarium metal (40 mesh) was purchased from Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wi. Diethylzinc was purchased from Akzo Nobel, Chicago, Il.

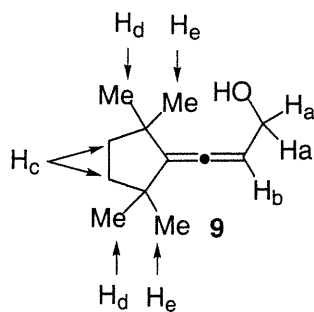
Starting Materials: Hydroxymethylallene **2** was prepared from 4-chlorobut-2-yn-1-ol¹⁸ according to a protocol described in the literature.¹⁹ Hydroxymethylallenes **3**²⁰, **4**²⁰, **5**²⁰, **6**²⁰, **7**, **8**, **9**, **10**²¹ and **28**²² were prepared from the parent ketones according to a four step protocol described in the literature¹⁰.



Compound 7. 6.94g, 30% yield (from dicyclohexylketone) Colorless oil; R_f 0.27 (3/1:Hexane/EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.42 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H_b), 4.06 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H_a), 1.80-1.70 (m, 10H), 1.65 (m, 2H), 1.39 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.27-1.01 (m, 10H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 198.69 (C_{allene}), 120.2 (C_{alkene}), 94.9 (C_b), 61.0 (C_a), 39.4 (2xCH), 33.1 (2x CH_2), 32.7 (2x CH_2), 26.5 (2x CH_2), 26.5 (2x CH_2), 26.1 (2x CH_2); IR (neat) ν 3310(m), 2923(s), 2812(s), 1955(w), 1449(s), 1013(s) cm^{-1} ; HRMS(EI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}$ $[\text{M}-\text{H}]^+$: 233.1905, found 233.1895; LRMS(CI) $[\text{M}]^+$ 234; GC Analysis; DB-1701 (30m, 200°C isothermal, RT=7.70 min).



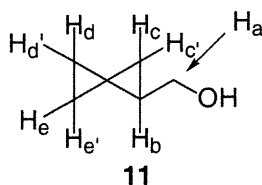
Compound 8. 1.93g, 31% yield (from adamantanone) white solid mp=38-40°C; R_f 0.38 (3/1:Hexane/EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.24 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H_b), 4.06 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H_a), 2.50 (s, 2H_c) 1.97-1.81 (m, 14H), 1.58 (s, -OH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 192.9 (C_{allene}), 113.8 (C_{alkene}), 90.5 (C_b), 64.3 (C_a), 39.2 (2x CH_2), 38.5 (2x CH_2), 36.9 (CH_2), 35.0 (2xCH), 28.0 (CH), 27.9 (CH); IR (neat) ν 3349(s), 2913(s), 2849(s), 1966(w), 1447(m) cm^{-1} ; HRMS(EI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 190.1358, found 190.1356.



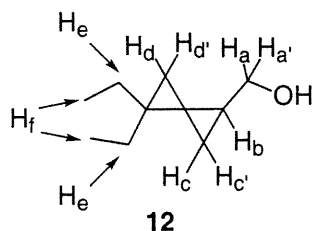
Compound 9. 6.48g, 48% yield (from cyclopentanone) Colorless oil; R_f 0.50 (3/1:Hexane/EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.53 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H_b), 4.09 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H_a), 1.63 (s, 4H_c), 1.10 (s, 6H_d), 1.09 (s, 6H_e); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 195.0 (C_{allene}), 129.0 (C_{alkene}), 97.1 (C_b), 60.9 (C_a), 43.1 ($2\times\text{C}_q$), 39.3 ($2\times\text{C}_c$), 30.1 ($2\times\text{C}_d$), 29.4 ($2\times\text{C}_e$); IR (neat) ν 3349(s), 2950(s), 2850(s), 1960(m), 1461(s), 1362(m), 1022(s) cm^{-1} ; HRMS(EI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 180.1514, found 180.1509; GC Analysis; DB-1701 (30m, $60^\circ\text{C}/1\text{min}/5^\circ\text{C}/\text{min}/100^\circ\text{C}/25\text{min}$, $\text{RT}=14.7$ min)

Synthesis of Spirocyclopentanes: Compounds **12**, **13**, **14**, **15**, **17**, **18** and **19** were prepared according to the following general procedure. A dry, 10 mL, one-necked, round-bottomed flask equipped with a magnetic stirbar was charged with methylene chloride (2 mL) and DME (0.23 mL, 2.25 mmol, 3.0 equiv). The solution was cooled in an acetone/ice bath (-10°C) and diethyl zinc (0.23 mL, 2.25 mmol, 3.0 equiv) was charged cautiously in the reaction flask. Next, diiodomethane (0.36 mL, 4.5 mmol, 6.0 equiv) was charged dropwise over a 5 minute period; the resulting clear solution was stirred at -10°C for an additional 10-12 minutes. A solution of butyl-dioxaborolane ligand **1a** (243 mg, 0.9 mmol, 1.2 equiv) in methylene chloride (1 mL) was charged dropwise *via* canula over a 2 minute period to the cooled reaction mixture. Without hesitation a solution of hydroxymethyl-allene starting material (0.75 mmol, 1.0 equiv) in methylene chloride (1 mL) was charged dropwise *via* canula over the course of 2 minutes. The acetone/ice bath was removed and the solution was allowed to stir for 16 hours at room temperature under a static atmosphere of argon gas. The reaction was quenched with 10% HCl aqueous (5 mL). The resulting biphasic solution was stirred for 30 minutes at room temperature, transferred to a separatory funnel and diluted with diethyl ether (10 mL). The mixture was agitated and the bottom aqueous layer was separated and was back-extracted with diethyl ether (exhaustively). The combined organic layers were then washed successively with 10% aqueous NaOH (1x5 mL), saturated aqueous Na_2SO_3 (1x 5mL),

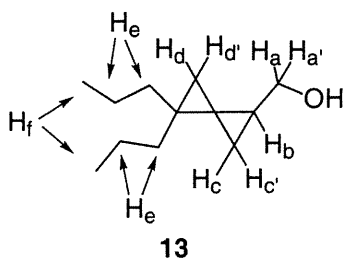
and brine (1x5 mL). The organic solution was dried over MgSO_4 , filtered and reduced in volume to give crude spiropentane. The crude product was subjected to GC analysis to determine if any residual allene or methylene cyclopropane is present. Typically, for unhindered substrates there is complete conversion to the spiropentane. However, to remove double-bond containing impurities the crude product was dissolved in acetone (3 mL) and water (0.8 mL). Next, aqueous OsO_4 (0.157M, 20 μL) and morpholine N-oxide (50% aqueous solution, 75 μL) were charged and the mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was treated with NaHSO_3 and was stirred for 1 hour. The mixture was dissolved with water (1mL) and extracted with diethyl ether (5x10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (1x5mL). The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered, and purified. Unless otherwise stated purification consisted of preabsorbtion on silica gel and flash chromatography (100% hexanes to 95/5% diethyl ether) of the silica residu to give analytically pure spiropentane.



Compound 11²³. General procedure was followed but 4 equiv of DME-complexed bis-iodomethylzinc was used. Work-up procedure was executed as described in the general procedure. Purification on silica gel was performed from the crude material without preabsorption on silica (1 : 1 dichloromethane : pentane to 100% dichloromethane) to provide analytically pure title compound. Colorless liquid, R_f 0.28 (30% EtOAc/Hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.63 (dd, $J = 11.1, 6.7$ Hz, 1 H_a), 3.55 (dd, $J = 11.0, 7.1$ Hz, 1 $H_{a'}$), 1.52 (s, -OH), 1.44 (m, 1 H_b), 0.99 (dd, $J = 7.7$ Hz, 4.2 Hz 1 H_c), 0.82-0.70 (m, 4 H_d), 0.64 (t, $J = 4.3$ Hz, 1 $H_{c'}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 70.2 (C_a), 13.4 (C_q), 10.6 (C_x), 5.3 (C_x), 3.4 (C_x); IR (neat) ν 3306(s), 3067(s), 2998(s), 2919(m), 2871(s), 1423(m), 1017(s) cm^{-1} ; The enantiomeric excess (86%) was evaluated by ^{13}C NMR by relative integration of the signals δ_{maj} 126.1ppm, δ_{min} 126.0 ppm of the corresponding α -methyl benzyl amide derivative of the corresponding acid; $(\alpha)^{20}_D = +43.0^\circ$ ($c=1.00$, CHCl_3).

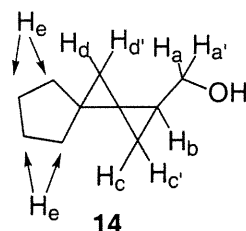


Compound 12. (79 mg, 70% yield): Colorless oil; R_f 0.33 (3/1:Hexane/EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.57 (dd, $J = 11.1, 6.5$ Hz, 1H_a), 3.49 (dd, $J = 11.1, 7.1$ Hz, $1\text{H}_{a'}$), 1.54 (bs, -OH), 1.40-1.30 (m, 4H_e , 1H_b), 0.94 (dd, $J = 4.2, 3.5$ Hz, 1H_c), 0.84 (m, 6H_f), 0.54 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H_d), 0.51 (t, $J = 4.2$ Hz, $1\text{H}_{c'}$), 0.48 (d, $J = 4.0$ Hz, $1\text{H}_{d'}$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 66.5 (C_a), 26.9 (C_e), 26.4 (C_e), 25.4 (C_q), 24.0 (C_q), 17.6 (C_b), 15.0 (C_d), 10.3 (C_f), 10.2 (C_f), 8.8 (C_c); IR (neat) ν 3338(bs), 3049(s), 2961(s), 1461(m), 1375(m), 1141(s), 1036(s) cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}$ $[\text{M}-\text{OH}]^+$:137.1331, found 137.1330: LRMS(CI) $[\text{M}]^+$ 154: GC Analysis; DB-1701 (30m, $60^\circ\text{C}/1\text{min}/5^\circ\text{C}/\text{min}/100^\circ\text{C}/5\text{min}$, $\text{RT}=11.6$ min): Chiral GC Analysis; Cyclodex B (30m, 80°C isothermal, $\text{RT}_{\text{maj}}=16.5$ min, $\text{RT}_{\text{min}}=17.3$ min): ee% 97: $(\alpha)^{20}_{\text{D}} = +50.6^\circ$ ($c=1.00$, CHCl_3).

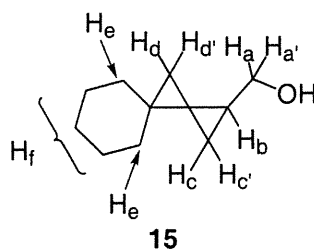


Compound 13. (112 mg, 83% yield): Colorless oil; R_f 0.44 (3/1:Hexane/EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.57 (dd, $J = 11.1, 6.5$ Hz, H_a), 3.47 (dd, $J = 11.1, 7.2$ Hz, $1\text{H}_{a'}$), 1.59 (s, -OH), 1.37-1.20 (m, 1H_b , 8H_e), 0.92 (dd, $J = 7.7, 4.3$ Hz, 1H_c), 0.89-0.83 (m, 6H_f), 0.55 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H_d), 0.50 (m, $1\text{H}_{d'}$, $1\text{H}_{c'}$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 66.6 (C_a), 37.0 (C_e), 36.6 (C_e), 25.4 (C_q), 22.3 (C_q), 19.4 (C_e), 19.3 (C_e), 18.0 (C_b), 15.9 (C_d), 14.5 (C_f), 14.5 (C_f), 9.1 (C_c); IR (neat) ν 3305(s), 3048(m), 2955(s), 1464(s), 1457(s), 1378(m), 1140(w), 1120(w), 1015(vs) cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_1$ $[\text{M}]^+$:182.1671, found 182.1673: LRMS(CI) $[\text{M}]^+$ 182: GC Analysis; DB-1701 (30m, $60^\circ\text{C}/1\text{min}/5^\circ\text{C}/\text{min}/100^\circ\text{C}/25\text{min}$, $\text{RT}=21.7$ min): Chiral GC

Analysis; Cyclodex B (30m, 75°C isothermal, $RT_{\text{maj}}=42.6$ min, $RT_{\text{min}}=43.8$ min): ee% 94: $(\alpha)_D^{20} = +42.5^\circ$ ($c=1.25$, CHCl_3).

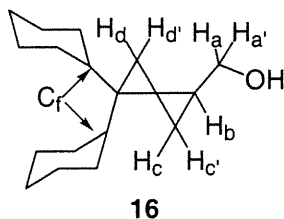


Compound 14. (87 mg, 78% yield): Colorless oil; R_f 0.29 (3/1:Hexane/EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.60 (dd, $J = 11.0, 6.6$ Hz, $1H_a$), 3.52 (dd, $J = 11.0, 7.1$ Hz, $1H_{a'}$), 1.72-1.43 (m, $8H_e$), 1.35 (m, $1H_b$), 1.26 (s, -OH), 0.91 (dd, $J = 7.7, 4.2$ Hz, $1H_c$), 0.83 (d, $J = 4.0$ Hz, $1H_d$), 0.77 (d, $J = 4.0$ Hz, $1H_{d'}$), 0.59 (t, $J = 4.2$, $1H_{c'}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 66.4 (C_a), 33.9 (C_e), 33.4 (C_e), 26.6 (C_e), 26.5 (C_e), 26.0 (C_e), 25.4 (C_e), 19.2 (C_b), 16.5 (C_d), 10.1 (C_c); IR (neat) ν 33488(s), 3044(m), 2950(s), 2861(s), 1448(m), 1373(w), 1143(s), 1111(s) cm^{-1} ; HRMS(EI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$: 133.1017, found 148.1011; LRMS(CI) $[\text{M}]^+$ 152; GC Analysis; DB-1701 (30m, 60°C/1min/5°C/min/100°C/12min, $RT=14.9$ min): Chiral GC Analysis; Cyclodex B (30m, 80°C isothermal, $RT_{\text{min}}=31.9$ min, $RT_{\text{maj}}=32.3$ min): ee% 93: $(\alpha)_D^{20} = +59.1^\circ$ ($c=1.07$, CHCl_3).



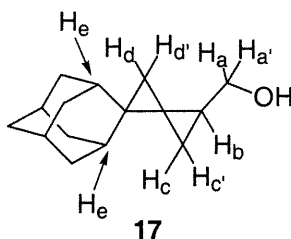
Compound 15. (80 mg, 65% yield): Colorless oil; R_f 0.29 (3/1:Hexane/EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.54 (m, $1H_a, 1H_{a'}$), 1.62-1.28 (m, $4H_e, 6H_f, 1H_b, -\text{OH}$), 0.97 (dd, $J = 7.5, 4.0$ Hz, $1H_c$), 0.57 (d $J = 3.0$ Hz, $1H_d$), 0.5 (m, $1H_{c'}, 1H_{d'}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 66.6 (C_a), 34.4 (C_e), 33.9 (C_e), 26.0 (C_f), 25.52 (C_f), 24.4 (C_f), 25.3 (C_q), 21.7 (C_q), 17.3 (C_b), 16.3 (C_d), 8.3 (C_c); IR (neat) ν 3340(s), 3007(w), 2923(s),

2851(s), 1445(m), 1036(m), 1006(m) cm^{-1} ; HRMS(EI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$: 148.1252, found 148.1247; LRMS(CI) $[\text{M}]^+$ 166; GC Analysis; DB-1701 (30m, 60°C/1min/5°C/min/100°C/25min, $\text{RT}=22.8$ min): Chiral GC Analysis; GTA (30m, 75°C isothermal, $\text{RT}_{\text{min}}=27.2$ min, $\text{RT}_{\text{maj}}=28.7$ min): ee% 96: $(\alpha)_{\text{D}}^{20} = +46.0^\circ$ ($c=1.00$, CHCl_3).

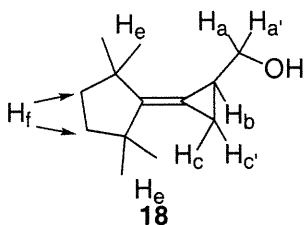


Compound 16 (76 mg, 57% yield): General procedure was performed on 0.51 mmol of substrate and after the 16 hour waiting period, a solution of DME-complexed bis-iodomethylzinc in CH_2Cl_2 is prepared as follows: a dry, 10 mL, one-necked, round-bottomed flask equipped with a magnetic stirbar was charged with methylene chloride (1.8 mL) and DME (0.16 mL, 1.54 mmol, 3.0 equiv). The solution was cooled in an acetone/ice bath (-10°C) and diethyl zinc (0.16 mL, 1.54 mmol, 3.0 equiv) was charged cautiously in the reaction flask. Next, diiodomethane (0.25 mL, 3.1 mmol, 6.0 equiv) was charged dropwise over a 5 minute period; the resulting clear solution was stirred at -10°C for an additional 10-12 minutes. Then, this solution is transferred *via* canula over a period of 2 minutes to the pre-cooled (-10°C) reaction vessel. Cooling bath is then removed and another 16 hour hold period is observed. Work-up procedure is executed as mentioned in the general procedure. The consumption of any residual alkene is executed by ozonolysis of the crude mixture. The crude material is placed in a 10 mL, one-necked, round-bottomed flask equipped with a magnetic stirbar, dissolved in CH_2Cl_2 and cooled in an acetone/dry ice bath (-78°C). Ozone is then bubbled until a blue coloration is persistent. The ozone line is then removed and zinc dust is added to the solution (50 mg, 0.77 mmol, 1.5 equiv) followed by a solution of 50% v/v acetic acid/water (1.3 mL). The acetone/ice cooling bath is then replaced by an ice/water bath and stirred at 0°C for 2 hours. The mixture is then transferred to a separatory funnel and washed twice with water (2 mL). The aqueous phase is then extracted with dichloromethane three times (5 mL). All organic phases are then combined and washed once with saturated aqueous NaHCO_3 (5 mL) and once with brine (5 mL). The organic layer was then

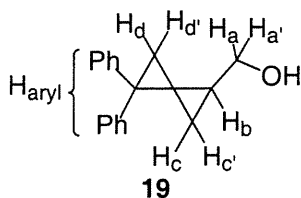
dried on MgSO₄ filtered, concentrated and purified. white solid mp=83-87°C; R_f 0.45 (30% EtOAc/ Hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.67 (dd, *J* = 11., 6.0 Hz, 1H_a), 3.42 (dd, *J* = 11.0, 7.5 Hz, 1H_{a'}), 1.71-1.00 (2m, 25H, H_{chx}, H_b, H_c, -OH), 0.52 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H_d), 0.51 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H_{c'}), 0.48 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H_d); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 66.7(C_a), 43.3 (C_f), 43.2 (C_f), 31.23 (C_{chx}), 31.21 (C_{chx}), 30.8 (C_q), 30.6 (C_{chx}), 30.5 (C_{chx}), 27.24 (C_{chx}), 27.21 (C_{chx}), 27.16 (C_{chx}), 26.58 (C_{chx}), 26.56 (C_{chx}), 23.7(C_q), 18.3 (C_b), 12.3 (C_d), 9.9 (C_d); IR (neat) ν 3338(m), 3051(w), 2924(s), 2851(s), 1449(m), 1036(m), 1014(m) cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₈H₃₀O₁ [M]⁺: 262.229666, found 262.229332. GC Analysis; DB-1 (30m, 130°C/0min/5°C/min/250°C/10min, RT=12.1min). The enantiomeric excess (91%) was evaluated by ¹⁹F NMR by relative integration of the signals δ_{maj} -72.9 ppm, δ_{min}-73.2 ppm of the corresponding Mosher; (α)_D²⁰ = +36.0° (c=1.00, CHCl₃).



Compound 17. (149 mg, 91% yield): white solid mp=52-55°C; R_f 0.40 (3/1:Hexane/EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H_a, 1H_{a'}), 1.92 (m, 1H_e, 1H_{e'}), 1.90 (m, -OH), 1.83 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 6H), 1.60-1.48 (m, 2H, 1H_b), 1.28 (m, 2H), 1.22 (m, 1H), 1.06 (dd, *J* = 4.3, 3.5 Hz, 1H_c), 0.58 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H_d), 0.51 (m, 1H_{c'}, 1H_{d'}); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 66.7 (C_a), 37.1 (CH₂), 36.3 (CH), 36.3 (CH₂), 36.1 (CH₂), 35.9 (CH), 28.9 (C_q), 28.0 (CH), 27.3 (CH), 25.5 (C_q), 16.5 (C_b), 16.2 (C_d), 7.6 (C_c); IR (neat) ν 3342(m), 2900(s), 1447(m), 1068(m), 1019(m) cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₅H₂₂O [M]⁺: 218.1672, found 218.1665: LRMS(CI) [M]⁺ 218: Chiral GC Analysis; Cyclodex B (30m, 120°C/45min/10°C/min/140°C/25min, RT_{maj}=57.8 min, RT_{min}=59.5 min): ee% 94: (α)_D²⁰ = +28.4° (c=1.00, CCl₄).



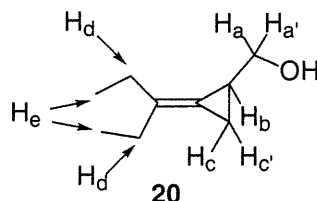
Compound 18. (85 mg, 55% yield): Colorless oil; R_f 0.50 (3/1:Hexane/EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.98 (dd, $J = 11.1, 8.6$ Hz, 1H_a), 3.17 (dd, $J = 11.1, 8.6$ Hz, $1\text{H}_a'$), 1.68 (m, 1H_b), 1.65-1.55 (m, 4H_b), 1.34 (s, -OH), 1.20 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H_c), 1.14 (s, 3H_e), 1.11 (s, 3H_e), 1.10 (s, 3H_e), 1.03 (s, 3H_e), 0.87 (dd, $J = 7.8, 4.3$ Hz, 1H_c); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 150.5 (C_{alkene}), 109.6 (C_{alkene}), 66.0 (C_a), 43.6 ($2\times\text{C}_q$), 39.1 (C_d), 39.1 (C_d), 29.9 (C_e), 29.1 (C_e), 28.6 (C_e), 28.5 (C_e), 14.9 (C_b), 4.9 (C_c); IR (neat) ν 3326(m), 3032(w), 2938(s), 2863(s), 1455(m), 1378(m), 1361(m), 1110(m), 1023(s) cm^{-1} ; HRMS(EI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$: 176.1565, found 176.1558: LRMS(CI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 195: GC Analysis; DB-1701 (30m, $60^\circ\text{C}/1\text{min}/5^\circ\text{C}/\text{min}/100^\circ\text{C}/15\text{min}$, $\text{RT}=26.8$ min): Chiral GC Analysis; Cyclodex B (30m, 120°C isothermal, $\text{RT}_{\text{maj}}=22.2$ min, $\text{RT}_{\text{min}}=23.8$ min): ee% 96: $(\alpha)_D^{20} = +28.3^\circ$ ($c=0.61$, CCl_4).



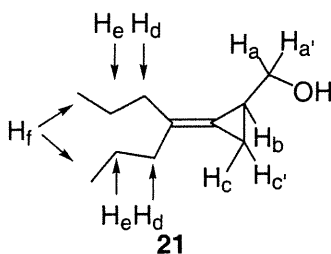
Compound 19. (25 mg, 7% yield): white solid $\text{mp}=73-75^\circ\text{C}$; R_f 0.25 (3/1:Hexane/EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.14 (m, 10H_{aryl}), 3.70 (dd, $J = 11.1, 6.6$ Hz, 1H_a), 3.63 (dd, $J = 11.1, 7.0$ Hz, $1\text{H}_a'$), 1.76 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H_d), 1.70 (m, 1H_b), 1.67 (d, $J = 4.2$ Hz, $1\text{H}_d'$), 1.35 (s, -OH), 1.28 (dd, $J = 8.2, 4.7$ Hz, 1H_c), 0.90 (d, $J = 4.9$ Hz, $1\text{H}_c'$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 144.1, 144.00, 128.3, 128.3, 128.2, 128.2, 128.2, 128.1, 128.1, 128.1, 128.1, 125.9, 65.9 (C_a), 32.4 (C_q), 28.9 (C_q), 22.2 (C_d), 20.1 (C_b), 11.4 (C_c); IR (neat) ν 3367(m), 3082(m), 3056(m), 3026(m), 1494(s), 1445(s), 1023(s) cm^{-1} ; HRMS(EI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}$ $[\text{M}-\text{CH}_2\text{OH}]^+$: 219.1174, found 219.1174 : LRMS(CI) $[\text{M}]^+$ 250: Chiral HPLC Analysis; Chiralcel OJ

(99/1: Hex/IPA, 1mL/min, RT_{maj}=39.7 min, RT_{min}=47.7 min): ee% 92: (α)_D²⁰ = +41.5° (c=1.88, CHCl₃).

Synthesis of (Alkylidene-cyclopropyl)-methanol: 18, 21, 22, 23, 24, 25 and 26 were prepared according to the literature.¹³

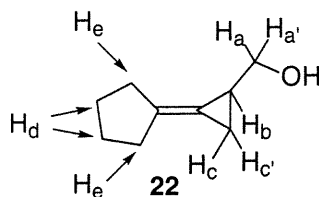


Compound 20. (65 mg, 77% yield): Colorless oil; R_f 0.33 (3/1:Hexane/EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.80 (dd, *J* = 11.0, 4.6 Hz, 1H_a), 3.30 (dd, *J* = 11.0, 8.2 Hz, 1H_{a'}), 2.21-2.13 (m, 4H_d), 1.73 (m, 1H_b), 1.40 (s, -OH), 1.23 (m, 1H_c), 1.08-1.01 (m, 6H_e), 0.90 (m, 1H_{c'}); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 133.7 (C_{alkene}), 115.0 (C_{alkene}), 66.0 (C_a), 28.2 (C_d), 27.7 (C_d), 17.1 (C_b), 13.0 (C_e), 12.5 (C_e), 7.1 (C_c); IR (neat) ν 3360(s), 3032(w), 2964(s), 2933(s), 2875(s), 1461(s), 1442(m), 1082(w), 1025(s) cm⁻¹; HRMS(EI) calcd for C₉H₁₄ [M-H₂O]⁺: 122.1097, found 122.1096; LRMS(CI) [M+H]⁺ 141; GC Analysis: DB-1701 (30m, 60°C/1min/5°C/min/100°C/5min, RT=10.5 min).

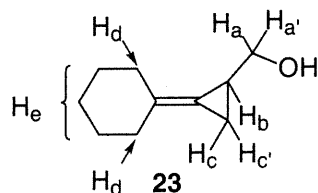


Compound 21. (74 mg, 73% yield): Colorless oil; R_f 0.44 (3/1:Hexane/EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.78 (dd, *J* = 11.1, 5.2 Hz, 1H_a), 3.28 (dd, *J* = 11.1, 8.2 Hz, 1H_{a'}), 2.13-2.06 (m, 4H_d), 1.72 (m, H_b), 1.55-1.42 (m, 4H_e, -OH), 1.23 (td, *J* = 7.8, 0.8 Hz 1H_c), 0.89-0.85 (m, 6H_f, 1H_{c'}); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 130.4 (C_{alkene}), 116.9 (C_{alkene}), 66.0 (C_a), 37.3 (C_d), 36.6 (C_d), 21.1 (C_e), 20.8 (C_e), 17.6 (C_b), 14.0 (2xC_f), 7.6 (C_c); IR (neat) ν 3336(m), 2957(s), 2930(s), 2871(s), 1464(m), 1456(m), 1437(m), 1024(s) cm⁻¹ ;

HRMS(EI) calcd for $C_{11}H_{20}O$ $[M]^+$: 168.1514, found 168.1513 LRMS(CI) $[M+H]^+$ 169: GC Analysis: DB-1701 (30m, 60°C/1min/5°C/min/100°C/25min, RT=19.0 min).

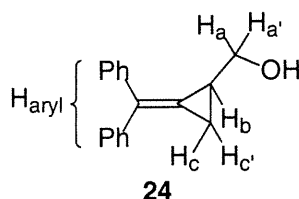


Compound 22. (43 mg, 52% yield): Colorless oil; R_f 0.29 (3/1:Hexane/EtOAc); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.64 (dd, $J = 11.0, 6.0$ Hz, $1H_a$), 3.40 (dd, $J = 11.0, 7.7$ Hz, $1H_{a'}$), 2.30 (m, $4H_d$), 1.75-1.67 (m, $4H_e, 1H_b, -OH$), 1.21 (m, $1H_c$), 0.85 (m, $1H_{c'}$); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 133.5 (C_q), 112.0 (C_q), 65.8 (C_a), 32.3 (C_d), 32.0 (C_d), 26.6 (C_e), 26.5 (C_e), 18.1 (C_b), 7.8 (C_c); IR (neat) ν 3338(s), 2865(s), 2887(s), 1436(m), 1128(m), 1025(s) cm^{-1} ; HRMS(EI) calcd for C_9H_{12} $[M-H_2O]^+$: 120.0939, found 120.0939: LRMS(CI) $[M+H]^+$ 139: GC Analysis; DB-1701 (30m, 60°C/1min/5°C/min/100°C/12min, RT=14.9 min).

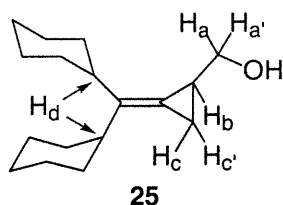


Compound 23. (64 mg, 66% yield): Colorless oil; R_f 0.29 (3/1:Hexane/EtOAc); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.66 (dd, $J = 11.0, 5,7$ Hz, $1H_a$), 3.42 (dd, $J = 11.0, 7.7$ Hz, $1H_{a'}$), 2.24 (m, $4H_d$), 1.77 (m, $1H_b$), 1.56 (m, $6H_e$), 1.39 (s, $-OH$), 1.23 (t, $J = 8.0$ Hz, $1H_c$), 0.85 (dd, $J = 7.8, 4.0$ Hz, $1H_{c'}$); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 130.5 (C_{alkene}), 113.7 (C_{alkene}), 66.0 (C_a), 34.0 (C_d), 33.4 (C_d), 28.1 (C_e), 27.8 (C_e), 26.6 (C_e), 17.8 (C_b), 7.1 (C_c); IR (neat) ν 3309(s), 3033(s), 2930(s), 2853(s), 1445(m), 1262(w), 1239(w), 1150(w), 1089(w), 1025(w) cm^{-1} ; HRMS(EI) calcd for $C_{10}H_{14}$ $[M-H_2O]^+$: 134.1096, found 134.1094: LRMS(CI) $[M+H]^+$ 153:

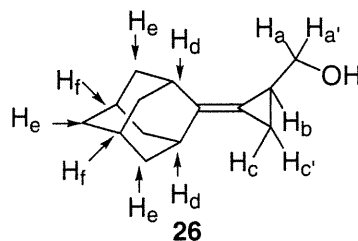
GC Analysis; DB-1701 (30m, 60°C/1min/5°C/min/100°C/15min, RT=20.7 min).



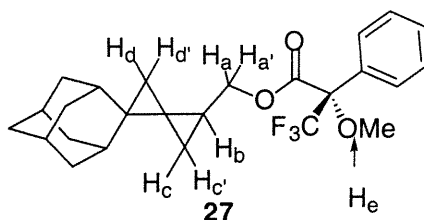
Compound 24. (43 mg, 30% yield): Colorless oil; R_f 0.25 (3/1:Hexane/EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.26 (m, 10H_{aryl}), 3.69 (dd, $J = 11.0, 6.2$ Hz, 1H_a), 3.57 (dd, $J = 11.0, 7.2$ Hz, $1\text{H}_{a'}$), 2.13 (m, 1H_b), 1.68 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H_c), 1.39 (dd, $J = 9.4, 4.8$ Hz, $1\text{H}_{c'}$), 1.26 (s, -OH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 140.8, 140.2, 131.17, 128.4, 128.4, 128.1, 128.1, 127.3, 127.2, 126.0, 65.6 (C_a), 18.1 (C_b), 9.0 (C_c); IR (neat) ν 3361(s), 3058(m), 3030(m), 2969(m), 2874(m), 1598(w), 1494(s), 1445(m), 1030(s) cm^{-1} ; HRMS(EI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 236.1201, found 236.1204.



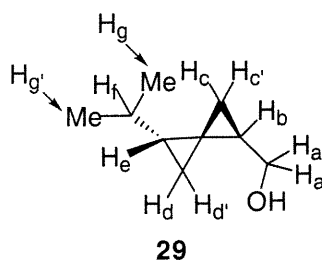
Compound 25. (110 mg, 74% yield): Colorless oil; R_f 0.58 (3/1:Hexane/EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.93 (dd, $J = 11.0, 4.4$ Hz, 1H_a), 3.15 (dd, $J = 11.0, 8.5$ Hz, $1\text{H}_{a'}$), 1.96 (m, 2H_d), 1.75-1.57 (m, 1H_b , -OH, $10\text{H}_{\text{cyclohexyl}}$), 1.37-1.07 (m, 1H_c , $10\text{H}_{\text{cyclohexyl}}$), 0.88 (dd, $J = 7.8, 4.2$ Hz, $1\text{H}_{c'}$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 141.4 (C_{alkene}), 113.4 (C_{alkene}), 66.0 (C_a), 44.4, (C_d), 43.8 (C_d), 33.2, 32.6, 32.4, 32.3, 26.9, 26.8, 26.8, 26.8, 26.3, 26.3, 16.3(C_b), 6.8(C_c); IR (neat) ν 3370(b), 2920(s), 2845(s), 1448(s), 1018(s) cm^{-1} ; HRMS(EI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 249.2219, found 249.2209.



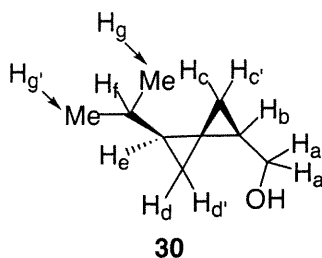
Compound 26. (78 mg, 64% yield): white solid, mp=54-56°C; R_f 0.40 (3/1:Hexane/EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.64 (dd, $J = 11.1, 5.9$ Hz, 1H_a), 3.39 (dd, $J = 11.1, 7.7$ Hz, $1\text{H}_{a'}$), 2.65 (bs, 1H_d), 2.61 (bs, $1\text{H}_{d'}$), 1.95-1.61 (m, 10H_e , 2H_f , 1H_b , -OH), 1.22 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H_c), 0.83 (dd, $J = 7.7, 3.9$ Hz, $1\text{H}_{c'}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 138.3 (C_{alkene}), 108.1 (C_{alkene}), 66.1 (C_a), 39.9 (C_e), 39.3 (C_e), 39.0 (C_e), 38.9 (C_e), 37.8 (C_d), 37.3 (C_e), 37.0 (C_d), 28.5 (C_f), 28.4 (C_f), 17.3 (C_b), 6.6 (C_c); IR (neat) ν 3349(m), 2912(s), 1447(m), 1134(m), 1019(s) cm^{-1} ; HRMS(EI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 204.1514, found 204.1512.



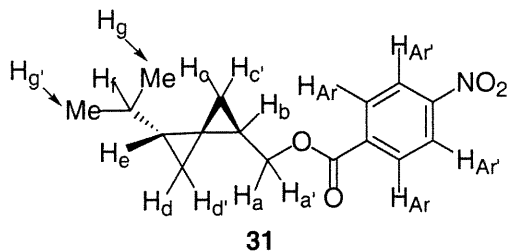
Compound 27. (33 mg, 27% yield): white solid mp=63-64°C; R_f 0.77 (3/1:Hexane/EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (m, 2H_{aryl}), 7.41 (m, 3H_{aryl}), 4.40 (dd, $J = 11.1, 6.8$ Hz, 1H_a), 4.11 (dd, $J = 11.1, 7.9$ Hz, $1\text{H}_{a'}$), 3.57 (s, 3H_e), 1.91-1.47 (m, 12H , 1H_b), 1.24 (m, 1H), 1.14 (dd, $J = 7.8, 4.5$ Hz, 1H_c), 1.06 (m, 1H), 0.61 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H_d), 0.50 (m, $1\text{H}_{d'}$, $1\text{H}_{c'}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.5 (C=O), 132.4 (C_{aryl}), 129.4 (C_{aryl}), 128.2 (C_{aryl}), 127.2 (C_{aryl}), 123.0 (q, $J = 352.1$ Hz, CF_3), 70.7 (C_a), 55.3 (OMe), 37.1 (CH_2), 36.2 (CH_2), 36.2 (CH_2), 36.1 (CH_2), 35.9 (CH_2), 35.9 (CH), 35.7 (CH), 29.3 (C_q), 27.9 (CH), 27.2 (CH), 26.1 (C_q), 16.1 (C_d), 12.5 (C_b), 8.2 (C_c); IR (neat) ν 2910(s), 2849(m), 2371(m), 1749(s), 1448(m), 1173(s), cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{F}_3$ $[\text{M}]^+$: 434.2069, found 434.2089. $(\alpha)_D^{20} = -10.7^\circ$ ($c=1.19$, CHCl_3).



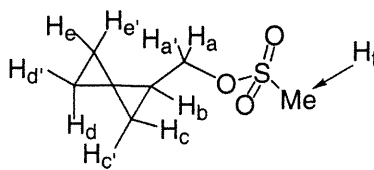
Compound 29. (major diastereomer) Colorless oil; R_f 0.46 (3/1:Hexane/EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.59 (dd, $J = 11.0, 6.6$ Hz, 1H_a), 3.53 (dd, $J = 11.0, 7.0$ Hz, $1\text{H}_{a'}$), 1.49 (m, 1H_b), 1.42 (s, -OH), 1.10 (m, 1H_f), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H_g), 0.93 (dd, $J = 7.8, 4.2$ Hz, 1H_c), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, $3\text{H}_{g'}$), 0.85 (m, 1H_e), 0.78 (m, 1H_d), 0.60 (t, $J = 4.2$ Hz, $1\text{H}_{c'}$), 0.46 (t, $J = 4.2$ Hz, $1\text{H}_{d'}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 66.8 (C_a), 32.4 (C_f), 24.6 (C_e), 22.0 (C_g), 21.8 ($\text{C}_{g'}$), 18.9 (C_q), 17.0 (C_b), 10.9 (C_c), 8.7 (C_d); IR (neat) ν 3389(s), 3053(m), 2956(s), 2923(s), 2861(s), 1465(m), 1411(w), 1386(m), 1363(m), 1038(s) cm^{-1} ; LRMS(CI) ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$ 122; GC Analysis; DB-1 (30m, $60^\circ\text{C}/1\text{min}/5^\circ\text{C}/\text{min}/100^\circ\text{C}/10\text{min}$, $\text{RT}_{\text{maj}}=6.7$ min).



Compound 30. (minor diastereomer) Colorless oil; R_f 0.42 (3/1:Hexane/EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.61 (dd, $J = 11.1, 6.6$ Hz, 1H_a), 3.52 (dd, $J = 11.1, 7.1$ Hz, $1\text{H}_{a'}$), 1.45 - 1.34 (m, 1H_b + -OH), 1.17 (m, 1H_f), 1.06 (dd, $J = 7.7, 4.3$ Hz, H_c), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H_g), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, $3\text{H}_{g'}$), 0.87 - 0.85 (m, 1H_d + 1H_e), 0.54 (t, $J = 4.3$ Hz, $1\text{H}_{c'}$), 0.41 (t, $J = 10.1$ Hz, $1\text{H}_{d'}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 66.5 (C_a), 31.9 (C_f), 24.7 (C_e), 22.0 (C_g), 21.9 ($\text{C}_{g'}$), 19.6 (C_b), 18.9 (C_q), 8.6 (C_d), 8.1 (C_c); IR (neat) ν 3327(s), 2954(m), 2860(s), 1465(s), 1380(s), 1363(m), 1039(w) cm^{-1} ; LRMS(CI) ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$ 122; GC Analysis; DB-1 (30m, $60^\circ\text{C}/1\text{min}/5^\circ\text{C}/\text{min}/100^\circ\text{C}/10\text{min}$, $\text{RT}_{\text{min}}=7.0\text{min}$).

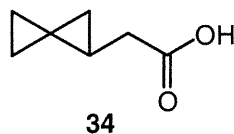


Compound 31. white solid mp=38-40°C; R_f 0.60 (5/1:Hexane/EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H_{Ar}), 8.18 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H_{Ar}), 4.40 (dd, $J = 11.3, 7.0$ Hz, 1H_a), 3.53 (dd, $J = 11.3, 7.5$ Hz, $1\text{H}_a'$), 1.68 (m, 1H_b), 1.15 (m, 1H_f), 1.07 (m, 1H_c), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H_g), 0.92 (m, 1H_e), 0.87 (d, $J = 6.7$ Hz, $3\text{H}_g'$), 0.83 (dd, $J = 8.0, 4.2$ Hz, 1H_d), 0.77 (t, $J = 4.3$ Hz, $1\text{H}_c'$), 0.54 (t, $J = 4.4$ Hz, $1\text{H}_d'$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 164.6 ($\text{C}_{\text{C=O}}$), 150.4 (C_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 130.5 (C_{Ar}), 123.4 (C_{Ar}), 70.2 (C_a), 32.2 (C_f), 24.7 (C_e), 21.8 (C_g), 21.7 (C_g'), 19.4 (C_q), 13.3 (C_b), 11.5 (C_c), 8.7 (C_d); IR (neat) ν 2958(m), 2869(m), 1726(s), 1608(w), 1531(s), 1348(m), 1274(s), 1101(m) cm^{-1} ; LRMS(CI) (M)⁺ 289.



Compound 33 (> 135mg, 100% crude yield): The alcohol **11** (75 mg, 0.76 mmol, 1.0 equiv) was placed in a flame dried 25 mL round bottomed flask. Dichloromethane (7.5mL) was added and the flask was cooled to 0°C. Triethylamine was then added (0.21 mL, 1.53 mmol, 2.0 equiv) followed by the slow addition of methanesulfonylchloride (0.12 mL, 1.53 mmol, 2.0 equiv). The reaction was monitored by GC. When reaction is complete, add water, separate, repeat water wash twice, back extract aqueous phase once with dichloromethane, and dry organic phases on MgSO_4 , filter and concentrate on rotary evaporator with no heating. Use crude material in subsequent reaction. Colorless oil; R_f 0.35 (30% EtOAc/Hexane); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.24 (dd, $J = 10.4, 7.4$ Hz, 1H_a), 4.17 (dd, $J = 10.4, 7.5$ Hz, $1\text{H}_a'$), 3.01 (s, 3H_f), 1.59(m, 1H_b), 1.14 (dd, $J = 7.7, 4.7$

Hz, 1H_c), 0.86-0.75 (m, 5H, 2H_d, H_e, 1H_c). GC Analysis; DB-1 (30m, 55°C/0 min/10°C/min/105°C/1 min, RT=1.13 min)



Compound 34 (22 mg, 34% from alcohol) The crude mesylate is transferred in a flame dried sealed-tube fitted with a rubber septum and equipped with a stirbar using dry DMSO. The septum is then removed, NaCN is added to the solution and the tube is capped with a polyethylene screw cap. The yellow solution is stirred at rt for 16 hours. Then, the screw cap is removed and HCl conc. is added to the orange solution and cap is quickly replaced. The solution is then heated to 100°C for 20 hours. Dichloromethane and water are then added the layers are separated and the aqueous layer is back extracted 4 times with dichloromethane. The combined organic layers are extracted 4 times with an aqueous solution of NaOH 10%. The combined aqueous layers are acidified using HCl 10% to pH of 3. The aqueous phase is then extracted 4 times with dichloromethane. The combined organic phases are then washed once with HCl 10% and dried on MgSO₄. The solution is concentrated to a residue and then purified by flash chromatography (100% hexane to 100% dichloromethane) to provide analytically pure (+)-**SPA**. Light yellow oil; R_f 0.16 (30% EtOAc/Hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.0–8.0 (bs, -OH), 4.24 (dd, *J* = 16.4, 6.7 Hz, 1H_a), 4.17 (dd, *J* = 16.4, 7.4 Hz, 1H_a'), 1.40 (m, 1H_b), 1.06 (dd, *J* = 7.7, 4.4 Hz, 1H_c), 0.85-0.75 (m, 3H, H_e, H_f), 0.68-0.65 (m, 1H, H_e or H_f), 0.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H_c); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 179.5 (Carbonyl), 37.5 (C_a), 14.5 (C_q), 13.0 (C_b), 12.1(C_c), 6.1(C_e or f), 3.5(C_e or f); IR (neat) ν 3400-2400(m), 3060(s) 3000(s), 2926(s), 2860(s), 1709(s), 1420(m), 1303(m), 1231(m) cm⁻¹; HRMS calcd for C₇H₁₀O₂ [M]⁺: 126.0681, found 126.0676. GC Analysis; DB-1 (30m, 55°C/0min/10°C/min/105°C/1min, RT=4.2min); (α)_D²⁰ = +17.0° (c=1.00, CHCl₃) for an 84% *ee* sample.

¹⁷ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

¹⁸ Colonge, J.; Poilane, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1955**, 502.

¹⁹ (a) Procedure: Brandsma, L.; Verkruijsse, H. D. *Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes*; Elsevier: Amsterdam, 1981; p 188. (b) Spectral data: Djahanbini, D.; Cazes, B.; Gore, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3645.

²⁰ Alper, H.; Piotti, M. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1956.

²¹ Keck, G. E.; Webb, R. R., II *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3051.

²² Landor, P. D.; Landor, S. R.; Mukasa, S. *J. Chem. Soc. D.* **1971**, *24*, 1638.