

Université de Montréal

*Préparation de carbénoïdes gem-dizinciques: étude de réactivité et application à la  
synthèse stéréosélective de dérivés cyclopropanes 1,2,3-substitués via  
cyclopropylzinciques*

par

Jean-François Fournier

Département de chimie

Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de

*Philosophiæ Doctor* (Ph.D.)

en chimie

Janvier 2004

© Jean-François Fournier, 2004

Université de Montréal  
Faculté des arts et sciences

Cette thèse intitulée :

*Préparation de carbénoïdes gem-dizinciques : étude de réactivité et application à la  
synthèse stéréosélective de dérivés cyclopropanes 1,2,3-substitués via  
cyclopropylzinciques*

Présentée par :

Jean-François Fournier

a été évaluée par le jury composé des personnes suivantes :

Présidente-rapporteuse :	Hélène Lebel
Directeur de recherche :	André B. Charette
Membre du jury :	Shawn K. Collins
Examineur externe :	Steven P. Nolan
Représentant du doyen de la FES :	Hélène Lebel

Thèse acceptée le : 25 mars 2004

*À mes parents,*  
qui m'ont enseigné à rechercher la sagesse et l'intelligence  
Proverbes 4.5a

## *Sommaire*

Nous allons voir dans cet ouvrage que la formation de dérivés cyclopropanes non-halogénés lors de l'iodocyclopropanation d'alcènes avec  $\text{Et}_2\text{Zn}$  et  $\text{CHI}_3$  provient d'un carbénoïde *gem*-dizincique  $(\text{RZn})_2\text{CHI}$ . Ce carbénoïde n'a pas pu être isolé ni caractérisé par RMN, mais des expériences de captures au  $\text{D}_2\text{O}$  ont permis d'établir l'existence du réactif.

Par la suite, la réaction de zinciocyclopropanation a d'abord été optimisée pour les dérivés du 1,4-but-2-ène diol. Nous avons trouvé que lorsque le carbénoïde est préparé à partir de  $\text{Et}_2\text{Zn}$ , le rapport  $\text{Et}_2\text{Zn}:\text{CHI}_3$  optimal est de 1:1 pour les éthers allyliques alors qu'il est légèrement plus élevé pour les alcools allyliques, car une partie du  $\text{Et}_2\text{Zn}$  est utilisée pour déprotonner l'alcool. Puisque que ces deux réactifs possèdent deux groupes qui participent à une réaction d'échange halogène-métal et qu'ils sont utilisés de façon équimolaire, il s'ensuit que le carbénoïde formé est oligomérique linéaire ou cyclique. Avec  $\text{EtZnI}$ , le rapport optimal est de 2:1 puisque  $\text{EtZnI}$  ne possède qu'un seul groupe (Et) qui participe à un échange halogène-métal. Le carbénoïde *gem*-dizincique  $(\text{IZn})_2\text{CHI}$  formé est monomérique.

Le cyclopropylzincique ainsi obtenu de l'éther allylique a réagi avec une variété d'électrophile, ce qui a permis de préparer les dérivés cyclopropanes 1,2,3-substitués de façon stéréocontrôlée. Pour ces premiers substrats, l'électrophile est toujours *cis* par rapport au groupe le plus basique, indiquant que l'atome de zinc ayant le rôle de substituant du carbénoïde *gem*-dizincique y est probablement complexé. Même les dérivés cyclopropanes 1,2,3-*cis,cis*-trisubstitués, qui sont stériquement encombrés, sont obtenus à partir des dérivés *cis*.

Par contre, la réaction pour les substrats qui ne sont pas dérivés du 1,4-but-2-ène diol est moins efficace, car des quantités importantes d'iodocyclopropanes sont formés.

L'addition d'éther au carbénoïde *gem*-dizincique obtenu de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  permet d'augmenter considérablement le rapport de la zinciocyclopropanation vs

iodocyclopropanation, mais c'est en utilisant le carbénoïde *gem*-dizincique obtenu de  $\text{EtZnI} \cdot 2\text{Et}_2\text{O}$  que nous avons obtenu les meilleurs résultats.

De plus, l'addition de  $\text{ZnI}_2$  à la réaction permet de diminuer considérablement le temps réactionnel nécessaire pour que la réaction soit complète. Cette modification est particulièrement efficace pour la zinciocyclopropanation d'alcools allyliques.

Avec ce nouveau protocole, des alcools et un éther allylique chiraux dérivés du 1,4-but-2-ène diol ont été diastéréosélectivement zinciocyclopropanés. Dans le cas des dérivés *Z*, seul le diastéréoisomère *syn,cis* est formé tandis que les diastéréosélectivités *syn/anti* et *cis/trans* sont beaucoup moins bonnes pour les alcools allyliques *E*, surtout si le substituant allylique est petit.

Une étude avec des alcènes di- et trisubstitués a permis d'établir que pour les substrats où la tension allylique  $A^{1,3}$  est importante, les diastéréoisomères *syn* sont favorisés alors que la sélectivité *cis/trans* est dépendante de l'encombrement stérique et des groupes basiques à proximité. Pour les substrats où la tension allylique  $A^{1,2}$  est importante, les diastéréoisomères *anti,cis* seront formés. En effet, les contraintes géométriques imposées lors de la minimisation de la tension allylique  $A^{1,2}$  sont telles qu'il est très difficile de former les diastéréoisomères *trans*.

- MOTS-CLÉS:
- Carbénoïde
  - *Gem*-dizincique
  - Cyclopropylzincique
  - Zinciocyclopropanation
  - Diastéréosélectif
  - Cyclopropanes 1,2,3-substitués

## ***Abstract***

This work shows that the formation of non-halogenated cyclopropane derivatives upon iodocyclopropanation of alkenes using  $\text{Et}_2\text{Zn}$  and  $\text{CHI}_3$  occurs through a *gem*-dizinc carbenoid  $(\text{RZn})_2\text{CHI}$ . Although this carbenoid could not be isolated nor characterized by NMR, trapping experiments using  $\text{D}_2\text{O}$  and a GCMS have provided indirect evidence for the existence of the reagent.

The zinciocyclopropanation reaction was initially optimized for the derivatives of 1,4-but-2-ene diol. It was found that the optimal ratio of the reagents  $\text{Et}_2\text{Zn}:\text{CHI}_3$  was 1:1 for allylic ethers whereas it was slightly higher ( $\sim 1.33$ ) for allylic alcohols because part of the  $\text{Et}_2\text{Zn}$  was used to deprotonate the alcohol. It was suspected that the *gem*-dizinc carbenoid that formed is probably oligomeric linear or even cyclic since both reagents possess two exchangeable groups that participate in a metal-halogen exchange reaction and are used in an equimolar ratio. With  $\text{EtZnI}$ , the optimal ratio was 2:1 because this reagent possessed only one group (Et) that participated in the metal-halogen exchange reaction. The *gem*-dizinc carbenoid  $(\text{IZn})_2\text{CHI}$  obtained in this manner was monomeric.

The cyclopropylzinc, obtained from this allylic ether, was allowed to react with a variety of electrophiles. These reactions stereoselectively produced 1,2,3-substituted cyclopropane derivatives where the electrophile was always *cis* relative to the most basic group. This indicated that the zinc atom of the *gem*-dizinc carbenoid that served as a substituent was probably complexed to the basic group. This methodology facilitated the preparation of sterically hindered 1,2,3-*cis,cis*-trisubstituted cyclopropane derivatives.

The zinciocyclopropanation reaction was much less efficient with substrates that were not 1,4-but-2-ene diol derivatives since reactions with these substrates led to the formation of significant amounts of iodocyclopropanes.

The addition of diethyl ether to the *gem*-dizinc carbenoid obtained from  $\text{Et}_2\text{Zn}$  allows to greatly enhance the ratio of zinciocyclopropanation relative to

iodocyclopropanation. Moreover, it was with the use of the *gem*-dizinc carbenoid obtained from EtZnI·2Et<sub>2</sub>O that best results were obtained.

The addition of ZnI<sub>2</sub> to the zinciocyclopropanation reaction allows to greatly diminish the amount of time needed to reach complete conversions. This modification was particularly efficient for the zinciocyclopropanation of allylic alcohols.

Using this new improved protocol, chiral allylic alcohols and a chiral allylic ether derived from 1,4-but-2-ene diol were diastereoselectively zinciocyclopropanated. In the case of the *Z* alkenes where four diastereoisomeric products are possible, only the *syn,cis* diastereoisomer was obtained. In contrast, the *syn/anti* and *cis/trans* diastereoselectivity was much lower for the *E* allylic alcohols, especially for substrates with small allylic substituents.

Our study using di- and trisubstituted alkenes established that for substrates in which A<sup>1,3</sup> strain is great, the *syn* diastereoisomer is favored whereas the *cis/trans* selectivity is dependant upon both steric hindrance and proximal basic groups. For substrates in which A<sup>1,2</sup> strain is great, the *anti,cis* diastereoisomers are exclusively formed. Indeed, geometric constraints imposed in the transition state are such that it is very difficult to produce the *trans* isomer while maintaining the minimization of A<sup>1,2</sup> strain.

KEYWORDS:       - Carbenoid  
                          - *Gem*-dizinc  
                          - Cyclopropylzinc  
                          - Zinciocyclopropanation  
                          - Diastereoselective  
                          - 1,2,3-substituted cyclopanes

## *Table des matières*

	page
Sommaire	I
Abstract	III
Table des matières	V
Liste des figures	X
Liste des graphiques	XII
Liste des schémas	XIII
Liste des tableaux	XVII
Liste des abréviations	XX
Remerciements	XXVI
CHAPITRE 1 <i>Introduction: espèces gem-dimétalliques, cyclopropylmétaux et cyclopropanes 1,2,3-substitués</i>	1
1.1 Espèces <i>gem</i> -dimétalliques	1
1.1.1 Premières synthèses	1
1.1.2 Utilisations courantes des <i>gem</i> -dimétalliques	3
1.1.3 Les réactifs <i>gem</i> -dizinciques	9
1.2 Les carbénoïdes: réactifs de cyclopropanation	12
1.3 Cyclopropylmétaux	14
1.3.1 Synthèse des cyclopropylmétaux	14
1.3.1.1 Échange halogène-métal	15
1.3.1.2 Carbo- et hydrométallation des cyclopropènes	16
1.3.1.3 Cyclopropanation de vinylmétaux	18
1.3.1.4 Cyclisation 1,3 des dimétalliques	19



	VI
1.3.1.5	Méallation directe des cyclopropanes 20
1.3.1.6	Substitution nucléophile des $\alpha$ -halocyclopropylmétallates 21
1.3.2	Utilisation des cyclopropylmétaux 22
1.4	Cyclopropanes 1,2,3-substitués 26
1.4.1	Les cyclopropanes 1,2,3-substitués en synthèse organique 26
1.4.2	Synthèse des cyclopropanes 1,2,3-substitués 28
1.4.2.1	Décomposition des composés diazotés 28
1.4.2.2	Addition/élimination 30
1.4.2.3	Simmons-Smith 35
1.5	Conclusion 39
CHAPITRE 2	<i>Formation et structure de <math>(RZn)_2CHI</math>: premier exemple d'un carbénoïde gem-dizincique</i> 40
2.1	Antécédents et objectifs de recherche 40
2.2	Caractérisations du carbénoïde gem-dizincique et du cyclopropylzincique 43
2.3	Mécanisme de formation des cyclopropanes non-halogénés <b>5</b> , <b>7a</b> et <b>27a</b> 47
2.3.1	Mécanisme 1: réduction <i>in situ</i> de l'iodoforme en diiodométhane 48
2.3.2	Mécanisme 2: formation d'un cyclopropylcarbène 48
2.3.3	Mécanismes 3 et 4: réduction du <i>syn</i> - ou du <i>anti</i> -iodocyclopropane 50
2.3.4	Mécanisme 5: zinciocyclopropanation 51
2.4	Investigation sur la source de $H^+$ lors des parachèvements au $D_2O$ 55
2.5	Conclusion 58
CHAPITRE 3	<i>Optimisation de la zinciocyclopropanation avec <math>(RZn)_2CHI</math></i> 59
3.1	Antécédents et objectifs de recherche 59

3.2	Expériences GCMS: détermination du rapport EtZnX:CHI <sub>3</sub> optimal	60
3.3	Optimisation de la zinciocyclopropanation d'alcools allyliques	64
3.4	Étude de la réaction de zinciocyclopropanation d'éthers allyliques	67
3.4.1	Optimisation des conditions avec Et <sub>2</sub> Zn comme source de zinc	68
3.4.2	Optimisation des conditions avec EtZnI comme source de zinc	70
3.4.3	Proposition d'un modèle d'état de transition	72
3.5	Conclusion	74
CHAPITRE 4 <i>Étendue de la zinciocyclopropanation: électrophiles et substrats</i>		76
4.1	Antécédents et objectifs de recherche	76
4.2	Synthèse de cyclopropanes 1,2,3-substitués à partir de cyclopropylzincs	78
4.2.1	Réaction du cyclopropylzincique <b>26</b> avec divers électrophiles	78
4.2.2	Formation de liens C–C: réaction de cyclopropylmétaux après transmétallation	79
4.2.3	Retour sur la bromation du cyclopropylzincique <b>26</b>	83
4.3	Effet de la structure des alcènes dans la zinciocyclopropanation	91
4.3.1	Éthers et alcools allyliques dérivés du 1,4-but-2-ène diol	91
4.3.2	Substrats qui ne sont pas dérivés du 1,4-but-2-ène diol	94
4.4	Étude sur la source de la chimiosélectivité pour les dérivés du 1,4-but-2-ène diol	96
4.4.1	Polarité du substrat	97
4.4.2	Substrats chélatants	99
4.4.3	Substrats symétriques	101
4.5	Conclusion	102
CHAPITRE 5 <i>Carbénoides gem-dizinciques et additifs dans la zinciocyclopropanation</i>		104

5.1	Antécédents et objectifs de recherche	104
5.2	Effet des additifs et du substituant R sur la formation et la stabilité de $(RZn)_2CHI$	109
5.3	Effet des additifs et du substituant R de <b>15</b> dans la zinciocyclopropanation	112
5.4	Étude sur l'effet du $ZnI_2$ dans la zinciocyclopropanation: comparaison des protocoles	120
5.4.1	Comparaison des protocoles avec différentes quantités de $ZnI_2$ : conversions et profil des réactions	123
5.4.2	Comparaison des protocoles avec différentes quantités de $ZnI_2$ : rendements	125
5.5	Étendue de la zinciocyclopropanation avec le Protocole F	126
5.6	Propositions de conformations réactives	127
5.7	Conclusion	132
CHAPITRE 6 <i>Zinciocyclopropanation diastéréo- et énantiosélective d'alcools allyliques chiraux</i>		134
6.1	Antécédents et objectifs de recherche	134
6.2	Zinciocyclopropanation diastéréosélective d'alcools allyliques chiraux	140
6.2.1	Alcools allyliques <i>Z</i> chiraux	140
6.2.1.1	Optimisation de la zinciocyclopropanation	140
6.2.1.2	Étendue des alcools allyliques <i>Z</i> chiraux et des électrophiles	147
6.2.2	Alcools allyliques <i>E</i> chiraux	149
6.2.3	Propositions de modèles d'états de transition en fonction de la structure de l'alcène	153
6.3	Détermination de la stéréochimie relative	164
6.4	Effort vers la zinciocyclopropanation énantiosélective	167
6.4.1	Ligand dioxaborolane <b>17</b>	167

	IX
6.4.2 Acétal de l'ester éthylique de l'acide tartrique	170
6.4.3 Catalyseur disulfonamide chiral énantiorenrichi de Yamamoto-Denmark	171
6.4.4 Alcool allylique chiral énantio pur: clivage d'un auxiliaire par la réaction de Baeyer-Villiger	172
6.5 Conclusion	173
Conclusion et perspectives futures	175
Partie expérimentale	179
Notes générales	180
Procédures générales et réactions de contrôle	183
Synthèses et caractérisations des produits	237
Notes et Références	354
Annexe I	XXVIII

## Liste des figures

Figure 1.	<i>Gem</i> -dizinciques préparés selon le protocole de Takai-Utimoto	10
Figure 2.	Les carbénoïdes et leurs modes de préparation utilisés dans la cyclopropanation d'alcènes	12
Figure 3.	Cyclopropylboronates obtenus de la cyclopropanation de vinylboronates chiraux	19
Figure 4.	Exemples de produits naturels contenant un cyclopropane 1,2,3-substitué	27
Figure 5.	Cyclopropanation énantiosélective intermoléculaire avec diazoacétates	30
Figure 6.	Réaction stéréosélective de Simmons-Smith avec un carbénoïde substitué	37
Figure 7.	Modèle d'état de transition proposé pour la réaction de Charette-Lemay	38
Figure 8.	Orbitales impliqués dans la réaction de cyclopropanation de Simmons-Smith	73
Figure 9.	Chélation du carbénoïde <b>15</b> par les substrats <i>Z</i> et <i>E</i>	99
Figure 10.	Comparaison des états de transitions de la cyclopropanation de l'éthylène avec <b>2</b> et <b>15</b>	102
Figure 11.	Modèle d'état de transition proposé pour la cyclopropanation catalytique asymétrique de Denmark	108
Figure 12.	Modèles d'états de transitions proposées pour la cyclopropanation de Simmons-Smith catalysée par ZnX <sub>2</sub>	108
Figure 13.	Encombrement stérique élevé pour un carbénoïde <i>gem</i> -dizincique complexé avec Et <sub>2</sub> O	115
Figure 14.	Trois conformères réactifs possibles pour la zinciocyclopropanation diastéréosélective	129
Figure 15.	Substitution de R <sup>3</sup> dans <b>129</b> par un groupe complexant: formation du cyclopropylzincique <i>via</i> le conformère <b>137c</b>	131
Figure 16.	Modèle d'état de transition postulé par Nakamura pour l'alcool allylique: effet de ZnCl <sub>2</sub> et formation d'agrégats	132

Figure 17.	Modèles d'états de transition proposés pour la cyclopropanation diastéréosélective d'alcools et éthers allyliques chiraux	139
Figure 18.	Modèle d'état de transition proposé par Lautens	140
Figure 19.	Relations <i>syn/anti</i> et <i>cis/trans</i> pour les dérivés cyclopropanes chiraux	141
Figure 20.	Rappel des structures des complexes <b>137</b> , <b>137c</b> et <b>139</b> (section 5.6)	159
Figure 21.	Conformations réactives postulées expliquant la stéréosélectivité obtenue dans les réactions de zinciocyclopropanation d'alcools allyliques chiraux	162
Figure 22.	Modèles d'états de transition expliquant la stéréosélectivité obtenue dans les réactions de zinciocyclopropanation d'alcools allyliques chiraux	164
Figure 23.	Structure rayons-X du <i>syn,cis</i> -iodocyclopropane <b>147a</b>	165
Figure 24.	Différentiation des diastéréoisomères <i>syn</i> et <i>anti</i> par CCM: formation d'un pont-H intramoléculaire pour les cyclopropylméthanols <i>anti</i>	167

## *Liste des graphiques*

Graphique 1. Conversion et deutération en fonction du temps	56
Graphique 2. Conversion de l'éther allylique <b>81</b> en cyclopropane <b>87a</b> selon le protocole et le nombre d'équivalent utilisés.	122
Graphique 3. Comparaison de différents protocoles avec différentes quantités de ZnI <sub>2</sub> dans la zinciocyclopropanation de l'éther allylique <b>81</b> en cyclopropane <b>87a</b> .	124
Graphique 4. Comparaison de différents protocoles avec différentes quantités de ZnI <sub>2</sub> dans la zinciocyclopropanation de l'alcool allylique <b>64</b> en cyclopropane <b>73b</b> .	125
Graphique 5. Incorporation de deutérium en fonction du temps	145

## *Liste des schémas*

Schéma 1.	Réactions itératives de l'adduit du couplage de Gaudemar-Normant	7
Schéma 2.	Chimie des carbénoïdes vinyldéniques de Mioskowski	8
Schéma 3.	Chimie des <i>gem</i> -dichromiens de Takai	9
Schéma 4.	Formation du bis(iodozincio)méthane catalysée par le plomb(II)	10
Schéma 5.	Réactivité des <i>gem</i> -dizinciques	11
Schéma 6.	Mécanisme de formation du carbénoïde de Furukawa	13
Schéma 7.	Chimiosélectivité du carbénoïde de Yamamoto	14
Schéma 8.	Exemples de formation de cyclopropylmétaux par échange halogène-métal	16
Schéma 9.	Exemple de réactions entre divers électrophiles et des cyclopropylmétaux	23
Schéma 10.	Addition énantiosélective de dicyclopropylzinc sur des aldéhydes	24
Schéma 11.	Cycle catalytique de couplage des alkyl- et cyclopropylmétaux	25
Schéma 12.	Synthèse de produits naturels à l'aide d'un cyclopropylmétal	26
Schéma 13.	Synthèses de produits naturels avec un cyclopropane 1,2,3-substitué comme intermédiaire	27
Schéma 14.	Cyclopropanation énantiosélective intramoléculaire avec diazoacétates	30
Schéma 15.	MIRC selon le protocole d'Hanessian	32
Schéma 16.	Cyclopropanation à partir d'un ylure de phosphore et de 1,2-dioxines	33
Schéma 17.	Cyclopropanation énantiosélective avec un ylure de tellure de Tang	34
Schéma 18.	Cyclopropanation d'alcools allyliques avec l'iodoforme et le diéthylzinc	40
Schéma 19.	Mécanisme proposé par Alexandre Gagnon pour la formation du cyclopropane non-halogéné	42



Schéma 20.	Synthèse de cyclopropanes 1,2,3-substitués <i>via</i> un carbénoïde <i>gem</i> -dizincique: une approche complémentaire au protocole Charette-Lemay	43
Schéma 21.	Expérience RMN visant à caractériser le réactif <b>15</b> : complications causées par l'équilibre possible des espèces	44
Schéma 22.	Stratégie pour isoler un carbénoïde <i>gem</i> -dizincique: utilisation de bipyridine ou de biquinoline	45
Schéma 23.	Parachèvement des solides isolés suite à l'addition de bipy ou biqui	46
Schéma 24.	Mécanismes possibles pour expliquer la formation du cyclopropane non-halogéné <i>via</i> un cyclopropylzinc	47
Schéma 25.	Mécanisme 1: réduction <i>in situ</i> de l'iodoforme en diiodométhane à l'aide d'une source de proton présente dans le milieu réactionnel	48
Schéma 26.	Mécanisme 2: formation d'un cyclopropylcarbène	49
Schéma 27.	Réfutation du mécanisme 2: cyclopropanation avec le deutéroiodoforme	49
Schéma 28.	Mécanismes 3 et 4: réduction du <i>syn</i> - ou du <i>anti</i> -iodocyclopropane	50
Schéma 29.	Mécanisme 5: zinciocyclopropanation <i>via</i> un carbénoïde <i>gem</i> -dizincique	51
Schéma 30.	Détection qualitative par GCMS du dideutéroiodométhane: évidence pour la formation du carbénoïde <i>gem</i> -dizincique <b>15</b>	52
Schéma 31.	Décomposition de $RZnCHI_2$ <b>2</b> : mécanisme de formation du iodopropane	53
Schéma 32.	Polarisation de <b>15</b> : un carbénoïde <i>gem</i> -dizincique plus électrophile	53
Schéma 33.	Évidence pour la formation de <b>15</b> : oléfination à la Takai	54
Schéma 34.	L'iodoforme en tant que source de $H^+$	56
Schéma 35.	Validation de la thèse du transfert de proton à partir de l'iodoforme: expériences GCMS	57
Schéma 36.	Détection indirecte par GCMS des deux carbénoïdes (mono- et dizincique) <b>2</b> et <b>15</b> en solution	60
Schéma 37.	Formation et décomposition du carbénoïde <b>15a</b> : stœchiométrie $Et_2Zn:CHI_3$ de 2:1	61

Schéma 38.	Formation des carbénoïdes oligomériques <b>15c</b> et <b>15d</b> : stœchiométrie Et <sub>2</sub> Zn:CHI <sub>3</sub> de 1:1	62
Schéma 39.	Formation du carbénoïde <i>gem</i> -dizincique <b>15b</b> : stœchiométrie EtZnI:CHI <sub>3</sub> de 2:1	63
Schéma 40.	Incorporation d'hydrogène: élimination β-H	67
Schéma 41.	Mécanisme permettant théoriquement à 1 équivalent de Et <sub>2</sub> Zn de former 1 équivalent formel d'un réactif <i>gem</i> -dizincique	70
Schéma 42.	Modèle d'état de transition proposé	73
Schéma 43.	Formation de cyclopropanes 1,2,3-substitués par des cyclopropylzinciques	76
Schéma 44.	Réaction du cyclopropylzincique <b>26</b> avec divers électrophiles	78
Schéma 45.	Formation et réactions d'organocuivres à partir d'organozinciques	80
Schéma 46.	Formation de liens C–C suite à une transmétallation	82
Schéma 47.	Mécanisme de formation du iodocyclopropane <b>27c</b> lors de la bromation	84
Schéma 48.	Mécanisme de formation d' <i>épi</i> - <b>27d</b> .	87
Schéma 49.	Formation d'un nouvel agent ionique pour la bromation	90
Schéma 50.	Effet du DME sur la zinciocyclopropanation	101
Schéma 51.	Stabilisation de Zn(CH <sub>2</sub> I) <sub>2</sub> par DME	104
Schéma 52.	Produits secondaires de la zinciocyclopropanation selon le carbénoïde <i>gem</i> -dizincique utilisé	120
Schéma 53.	Mécanisme expliquant la sélectivité en fonction de la concentration	135
Schéma 54.	Synthèse de cyclopropane <i>anti</i> : les méthodes Charette-Lebel	137
Schéma 55.	Stratégie de Lautens pour l'obtention de cyclopropanes <i>anti</i>	139
Schéma 56.	Synthèses des substrats <b>165</b> et <b>169</b> devant favoriser respectivement la minimisation de la tension allylique A <sup>1,2</sup> et A <sup>1,3</sup>	154
Schéma 57.	Détermination de la stéréochimie relative: corrélations chimiques	166
Schéma 58.	Transmétallation: formation du cyclopropylborinate <b>185</b>	169

Schéma 59.	Échange bore-zinc de Knochel: synthèse de diorganozincs	169
Schéma 60.	Mécanisme de formation du cyclopropylborinate <b>185</b>	170
Schéma 61.	Zinciocyclopropanation asymétrique: CH( <i>t</i> -Bu)OH comme auxiliaire chiral clivable	172

## *Liste des tableaux*

Tableau 1.	Comparaison de la réaction d'oléfinations avec des réactifs <i>gem</i> -dimétallique et le réactif de Wittig	4
Tableau 2.	Oxydations de <i>gem</i> -diboranes en aldéhydes et cétones	5
Tableau 3.	Synthèse de composés <i>gem</i> -diiodés à partir de <i>gem</i> -dialanes	5
Tableau 4.	Cyclopropanation de Charette-Lemay avec le ligand dioxaborolane	38
Tableau 5.	Rapport des carbénoïdes en fonction de la stœchiométrie des réactifs au Schéma 36	63
Tableau 6.	Optimisation de la zinciocyclopropanation de l'alcool allylique <b>6</b>	65
Tableau 7.	Optimisation de la zinciocyclopropanation de l'éther allylique <b>25</b> avec Et <sub>2</sub> Zn et CHI <sub>3</sub>	69
Tableau 8.	Optimisation de la zinciocyclopropanation de l'éther allylique <b>25</b> avec EtZnI	71
Tableau 9.	Fonctionnalisation d'un cyclopropylmagnésien	77
Tableau 10.	Optimisation des réactions de formation de liens C–C après transmétallation.	81
Tableau 11.	Optimisation de la bromation: effet des additifs	85
Tableau 12.	Optimisation de la bromation: effet des agents d'halogénéation	86
Tableau 13.	Optimisation de la bromation avec <b>51</b> : effet du solvant	88
Tableau 14.	Optimisation de la bromation avec Br <sub>2</sub> : effet du solvant	89
Tableau 15.	Chloration du cyclopropylzincique <b>26</b>	91
Tableau 16.	Zinciocyclopropanation d'alcènes dérivés du 1,4-but-2-ène diol	92
Tableau 17.	Zinciocyclopropanation d'alcènes qui ne sont pas dérivés du 1,4-but-2-ène diol	95
Tableau 18.	Étude sur la richesse électronique de l'alcène	98
Tableau 19.	Étude de l'effet du pouvoir chélatant	100
Tableau 20.	Comparaison de la réactivité de différents carbénoïdes de zinc	105

Tableau 21.	Comparaison de la diastéréosélectivité de la cyclopropanation avec différents carbénoïdes de zinc	106
Tableau 22.	Effet de l'ajout d'un acide de Lewis dans la cyclopropanation d'alcools allyliques avec le bis(iodométhyl)zinc	107
Tableau 23.	Effet du $ZnI_2$ dans la cyclopropanation catalytique asymétrique de Kobayashi-Denmark	107
Tableau 24.	Rapport des carbénoïdes en fonction des additifs et du R de $(RZn)_2CHI$	110
Tableau 25.	Zinciocyclopropanation de l'éther allylique <b>80</b> : effet d'additifs et du R de $(RZn)_2CHI$	113
Tableau 26.	Progression et rapport des produits d'une cyclopropanation de l'alcène <b>80</b> en fonction de la température	117
Tableau 27.	Zinciocyclopropanation du diéther allylique <b>25</b> : effet d'additifs et du R de $(RZn)_2CHI$ <b>15</b>	119
Tableau 28.	Comparaison des rendements de la zinciocyclopropanation avec différents protocoles: effet du $ZnI_2$	126
Tableau 29.	Étendue de la zinciocyclopropanation avec le Protocole F	127
Tableau 30.	Cyclopropanation dirigée du ( $\pm$ )- <i>trans</i> -4-benzyloxy cyclohex-2-èn-1-ol: étude de Jean-François Marcoux	135
Tableau 31.	Travaux de Molander et Charette: cyclopropanation d'alcools allyliques chiraux <i>E</i>	136
Tableau 32.	Cyclopropanation <i>anti</i> d'éthers silylés allyliques avec le carbénoïde de Shi	138
Tableau 33.	Optimisation de la zinciocyclopropanation diastéréosélective avec $Et_2Zn$ : effet de la base	142
Tableau 34.	Optimisation de la zinciocyclopropanation diastéréosélective avec $EtZnI$	144
Tableau 35.	Influence de $ZnI_2$ dans la zinciocyclopropanation de l'alcool allylique chiral <b>145a</b>	146
Tableau 36.	Compatibilité des alcools allyliques <i>Z</i> chiraux et des électrophiles	148
Tableau 37.	Zinciocyclopropanation dirigée d'alcools allyliques <i>E</i> chiraux	150

Tableau 38.	Progression et rapport des produits d'une cyclopropanation de <b>152b</b> en fonction du temps et de la température	151
Tableau 39.	Zinciocyclopropanation dirigée d'alcools ou d'éthers allyliques <i>E</i> chiraux: effet des groupes protecteurs	152
Tableau 40.	Optimisation de la zinciocyclopropanation de <b>165a</b>	156
Tableau 41.	Optimisation de la zinciocyclopropanation de <b>152b</b>	155
Tableau 42.	Optimisation de la zinciocyclopropanation de <b>165b</b>	157
Tableau 43.	Optimisation de la zinciocyclopropanation de <b>169b</b>	158
Tableau 44.	Étude de la stéréosélectivité de la zinciocyclopropanation des alcools allyliques <i>trans</i> chiraux en fonction du motif de substitution	160
Tableau 45.	Tentatives de zinciocyclopropanation énantiosélective avec le dioxaborolane <b>17</b>	168
Tableau 46.	Zinciocyclopropanation de l'alcool allylique <b>6</b> avec le disulfonamide chiral énantioenrichi <b>121</b> de Yamamoto-Denmark	171

## *Liste des abréviations*

$[\alpha]_D$	rotation optique; raie D du sodium
Å	angström
Ac	acétyle
Ac <sub>2</sub> O	anhydre acétique
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile
anal.	analyse élémentaire
AL	acide de Lewis
anh.	anhydre
aq.	aqueuse ou aqueux
Ar	aryle
atm.	atmosphère
BINOL	1,1'-bi-2-naphthole
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
bipy	2,2'-bipyridine
biqui	2,2'-biquinoline
Bn	benzyle
BOX	bis(oxazoline)
BPE	1,2-bis(phospholano)éthane
br	large
Bu	butyle
Bz	benzoyle
<i>c</i>	concentration en g/mL ou cyclo
°C	degré Celsius
calc.	calculé
CAM	molybdate d'ammonium et sulfate cérique
cat	catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
conc.	concentré
cyclopro.	cyclopropane

$\delta$	déplacement chimique
d	doublet
dba	<i>trans,trans</i> -dibenzylidene acétone
dd	doublet de doublet
ddd	doublet de doublet de doublet
ddt	doublet de doublet de triplet
DET	tartrate de diéthyle
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	diméthylaminopyridine
DME	1,2-diméthoxyéthane ou éthylène glycol diméthyléther
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMPU	1,3-diméthyl-3,4,5,6—tétrahydro-2(1 <i>H</i> )-pyrimidone
DMS	sulfure de diméthyle
DMSO	diméthylsulfoxyde
dppp	1,2-bis(diphénylphosphino)propane
dq	doublet de quadruplet
<i>ds</i>	diastéréosélectivité
dt	doublet de triplet
DVB	divinylbenzène
<i>E</i>	entgegen
<i>ed</i>	excès diastéréoisomère
<i>ee</i>	excès énantiomère
EI	"Electronic impact"
équiv.	équivalent
<i>es</i>	énantiosélectivité
ES	"Electrospray"
Et	éthyle
FAB	"Fast Atom Bombardment"
g	gramme
GC	chromatographie en phase gazeuse à haute performance



GCMS	chromatographie en phase gazeuse à haute performance couplé et spectrométrie de masse
GEA	groupe électro-attracteur
GP	groupe partant
GPC	chromatographie par exclusion moléculaire
h	heure
hept	heptuplet
hex	hexyle
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HPLC	chromatographie en phase liquide à haute performance
HRMS	spectre de masse à haute résolution
Hz	hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
Inc.	incorporé ou incorporation
IR	infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage
L	litre
LAH	hydrure de lithium et d'aluminium
LDA	diisopropylamidure de lithium
LiTMP	2,2,6,6-tétraméthylpipérididure de lithium
LRMS	spectre de masse à basse résolution
m	multiplet
<i>m</i>	<i>méta</i>
M	molare ou métal
MAB	"Metastable Atom Bombardment"
MCPBA	acide <i>m</i> -chloroperoxybenzoïque
Me	méthyle
mg	milligramme
MHz	mégahertz
mL	millilitre
min	minute

MIRC	"Michael Initiated Ring Closure
mmHg	millimètre de mercure
mmol	millimoles
MOM	méthoxyméthyle
μL	microlitre
<i>n</i>	<i>normale</i>
N	normale
NaHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
NCS	N-chlorosuccinimide
n.d.	Non déterminé
NIS	N-iodosuccinimide
NMO	oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
nOe	effet Overhauser nucléaire
<i>o</i>	<i>ortho</i>
Pr	propyle
<i>p</i>	<i>para</i>
P <sub>éb</sub>	point d'ébullition
P <sub>fus.</sub>	point de fusion
PG	groupe protecteur
Ph	phényle
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
ppm	partie par million
py	pyridine
q	quadruplet
qd	quadruplet de doublet
qn	quintuplet
qnd	quintuplet de doublet
<i>R</i>	<i>rictus</i>
<i>rd</i>	rapport diastéréoisomère
<i>re</i>	rapport énantiomère
Red-Al	hydrure de sodium bis(2-méthoxyéthoxy)aluminium

réf.	référence
rend.	rendement
$R_f$	mobilité relative sur CCM
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
<i>s</i>	<i>sec</i>
<i>S</i>	sinister
sat.	saturé
sex	sextuplet
SFC	chromatographies en phase supercritique
sln.	solution
T	température
t	triplet
<i>t</i>	<i>tert</i>
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
td	triplet de doublet
Temp.	température
TES	triéthylsilyle
Tf	trifyle
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
Th	2-thiényle
THP	tétrahydropyranyl
TIPS	triisopropylsilyle
TMS	triméthylsilyle
TMSCl	chlorure de triméthylsilyle
THF	tétrahydrofurane
T.M.	tamis moléculaire
TMEDA	tétraméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilyle
tol-BINAP	2,2'-bis(ditolylphosphino)-1,1'-binaphthyle

T.P.	température ambiante (de la pièce)
T <sub>r</sub>	temps de rétention
TsOH	acide toluènesulfonique
UV	ultra violet
X	halogénure
Z	zusammen

## *Remerciements*

Il m'aurait été impossible d'accomplir ces travaux de recherche sans la collaboration de mes pairs et le support de mes proches. Ces remerciements bien mérités ont pour but de reconnaître leurs contributions autant scientifiques que morales.

En premier lieu, je tiens à exprimer ma gratitude à mon directeur de recherche, le professeur André B. Charette; il m'a accueilli au sein de son groupe de recherche alors que je n'étais qu'un débutant sans expérience. Son encadrement et sa direction m'ont permis de développer mon potentiel au maximum. Je voudrais le remercier parce qu'il a su s'investir dans mes études, remplissant à la perfection son rôle de directeur de recherche. Sans sa rigueur scientifique, sa grande expérience et son professionnalisme, ce projet de recherche n'aurait pas pu devenir ce qu'il est devenu.

Je voudrais également remercier tous les membres du groupe de recherche, passé et actuel. L'ambiance toute particulière créée par ceux-ci m'a encouragé et stimulé tout au long de mes études. Un merci tout particulier aux anciens du laboratoire D. Marc Janes pour les discussions stimulantes et le Dr Alessandro Boezio pour tous ses conseils et suggestions. Je tiens également à remercier ceux qui ont été de passage dans ce laboratoire; le Dr Aref Ratemi qui a pris le temps de m'enseigner plusieurs techniques de laboratoires lors de mon arrivée dans le groupe de recherche, le Dr Thierry Ollevier, le Dr Geoffrey Solberghe et finalement Jean-Manuel Cloarec pour son amitié, pour tous les innombrables services qu'il m'a rendus et pour la correction exhaustive de cet ouvrage.

Je tiens à remercier tout particulièrement le Dr Alexandre Gagnon qui m'a suffisamment fait confiance pour me léguer ce projet de recherche dont il a posé les fondations. Nos nombreuses discussions, même après son départ, ont été très fructueuses. Un grand merci également au professeur Hélène Lebel, à Sébastien Francœur et à Claude Legault qui ont mis leurs connaissances à ma disposition.

Je remercie également le Dr Tan Phan-Viet, Sylvie Bilodeau et Robert Mayer du laboratoire de résonance magnétique nucléaire pour le soutien apporté dans les expériences RMN. Je tiens à souligner les contributions de Francine Bélanger-Gariépy du laboratoire de diffraction des rayons-X, Julien Del Tesla, Jean-François Myre, Louis Beaumont et Martin Lambert de l'atelier électronique et mécanique, le Dr Michael Evans et les autres membres du personnel du Centre de spectrométrie de masse et du laboratoire d'analyse élémentaire, Lyne Laurin et finalement Dalbir Singh Sekhon.

Je tiens à souligner le travail assidu de mes collègues et parents qui ont bien voulu relire et corriger cet ouvrage, soit à Marie-Christine Lacasse, Benoît Moreau, Alexandre Lemire, Jean-Manuel Cloarec, Claude Legault, Yvan Fournier et Georgette Pruneau. Un merci tout particulier à Barbara Bessis qui ne m'a jamais refusé son aide.

Je suis évidemment reconnaissant envers le CRSNG et le FCAR pour l'aide financière accordée pendant toute la durée de mes études. Cette aide m'a permis de me consacrer pleinement à mes études.

Je ne pourrais pas passer sous silence toute la compréhension, le soutien et les encouragements de mon père Yvan Fournier, de ma mère Georgette Pruneau, de ma sœur Maryse Fournier et de mon frère Yanick Fournier. Sans vous, tout ceci n'aurait pas été possible. Cette thèse, elle est à nous tous! Un grand merci également pour les mêmes raisons à tous mes amis, en particulier Alexandre D'Aoust.

Finalement, mes derniers remerciements vont à Jahvé, l'Éternel mon Dieu, qui demeure fidèle à ses promesses. C'est avec sa force que j'ai pu surmonter toutes les épreuves au fil des ans.

*« Prends courage et tiens bon, ne crains rien et ne te laisse pas effrayer, car moi, l'Éternel ton Dieu je serai avec toi dans tout ce que tu entreprendras. »  
Josué 1.9b*

*Annexe I*

## CHAPITRE 1

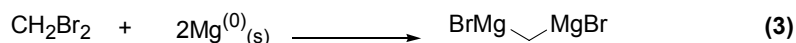
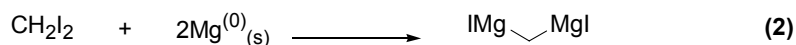
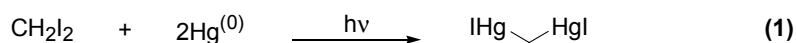
### *Introduction: espèces gem-dimétalliques, cyclopropylmétaux et cyclopropanes 1,2,3-substitués*

Malgré plus de 123 ans d'existence,<sup>1</sup> les espèces *gem*-dimétalliques demeurent à ce jour à peine exploitées.<sup>2</sup> Largement employées dans les réactions d'oléfinations,<sup>3</sup> elles commencent à peine à démontrer leur utilité dans des transformations plus complexes ou séquentielles.<sup>4</sup> Pourtant, ces réactifs peuvent effectuer des transformations synthétiquement très intéressantes, comme la synthèse de cyclopropylmétaux qui mènent aux cyclopropanes 1,2,3-substitués.<sup>5</sup> L'importance de ces derniers en chimie organique n'est plus à démontrer.<sup>6</sup> En effet, en plus d'être présents dans de nombreux produits naturels<sup>7</sup> et non-naturels ayant des activités biologiques intéressantes,<sup>7k</sup> les cyclopropanes 1,2,3-substitués sont utilisés en tant qu'intermédiaires réactionnels<sup>8</sup> ainsi qu'en tant que modèles pour des études mécanistiques<sup>9</sup> et peptidomimétiques.<sup>10</sup> Ainsi, leur capacité à rigidifier la structure tridimensionnelle des molécules les rend très utiles lors d'études de relation structure/activité en chimie médicinale.

#### 1.1 Espèces *gem*-dimétalliques

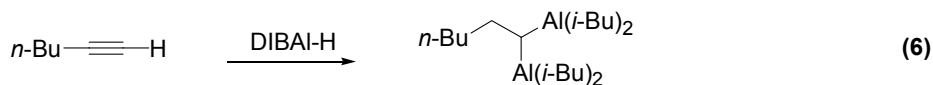
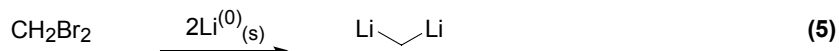
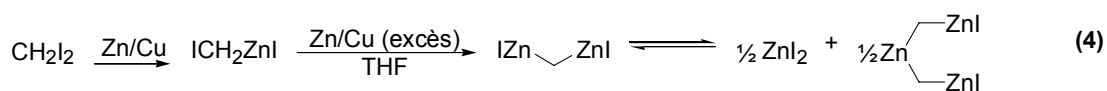
##### 1.1.1 Premières synthèses

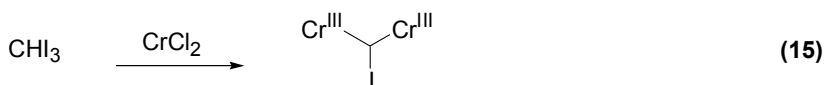
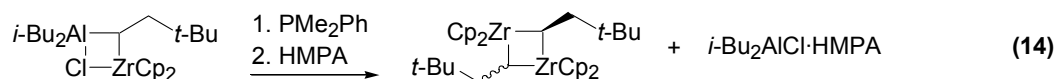
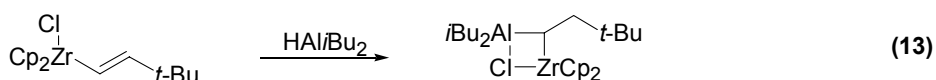
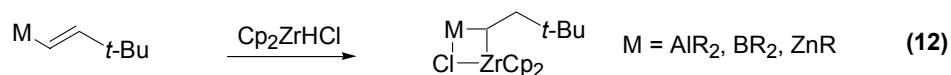
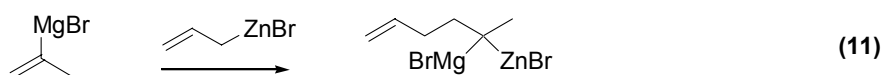
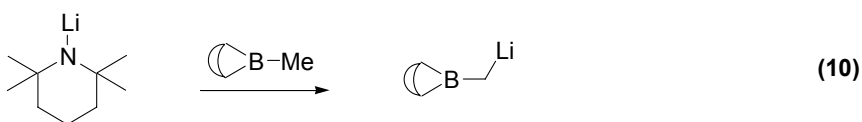
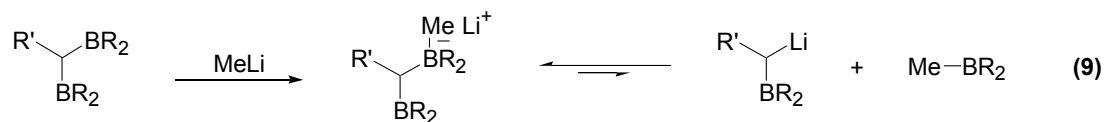
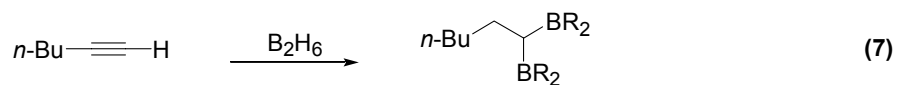
Le premier réactif *gem*-dimétallique à avoir été synthétisé est un *gem*-dimercurien.<sup>1</sup> Sakurai n'a néanmoins rapporté aucun rendement pour ce composé isolé sous forme de cristaux jaunes. Malgré une synthèse très simple (Équation 1) n'employant que du mercure métallique et une source de lumière, le réactif a rapidement sombré dans l'oubli.





Plus d'un demi-siècle s'est écoulé avant que l'intérêt de la communauté scientifique ne se porte à nouveau sur ces espèces dont l'existence défiait la raison. C'est alors qu'Emschwiller a publié en 1926 la première synthèse de *gem*-dimagnésiens (Équations 2 et 3).<sup>11</sup> Un peu plus tard, Fidler a amélioré le rendement de 11% à 38% (rendement basé sur le diiodométhane déterminé par la quantification du méthane dégagé après addition d'eau) pour le bis(iodomagnésium)méthane (Équation 2).<sup>12</sup> Ce dernier a rapporté que cette espèce était étonnamment peu réactive (aucune réactivité vis-à-vis le benzaldéhyde ou le chlorure de benzyle dans l'éther à reflux), probablement dû au fait que l'accumulation de charges négatives sur l'atome de carbone augmente la force électrostatique.<sup>2a</sup> À partir de cette époque, les travaux sur les *gem*-dimétalliques n'ont cessé d'être publiés et c'est ainsi que l'on a vu apparaître les *gem*-dizinciques (Équation 4),<sup>13</sup> les *gem*-dilithiens (Équation 5),<sup>14</sup> les *gem*-dialanes (Équation 6),<sup>15</sup> les *gem*-diboranes (Équation 7),<sup>16</sup> les *gem*-aluminotitanes (Équation 8),<sup>17</sup> les *gem*-borolithiens (Équations 9 et 10),<sup>18</sup> les *gem*-zinciomagnésiens (Équation 11),<sup>19</sup> les *gem*-borozirconiens (Équation 12),<sup>20</sup> les *gem*-zinciozirconiens (Équation 12),<sup>21</sup> les *gem*-aluminozirconiens (Équations 12 et 13),<sup>22</sup> les *gem*-dizirconiens (Équation 14)<sup>23</sup> et les *gem*-dichromiens (Équation 15).<sup>24</sup> En général, les *gem*-dimétalliques sont formés par addition oxydante, par carbo- ou hydrométallation ou par un échange halogène-métal. De plus, vu leur instabilité, ces espèces sont normalement caractérisées par parachèvement avec H<sub>2</sub>O, D<sub>2</sub>O ou un autre électrophile (Équation 16) et elles sont utilisées *in situ*.<sup>25</sup> Strictement parlant, les organoboranes ne sont pas des organométalliques, mais ils seront traités comme tels dans cette thèse. En effet, l'orbitale p vide et la faible électronégativité (2.0) du bore leur confèrent une réactivité similaire à celle des organométalliques.





### 1.1.2 Utilisations courantes des *gem*-dimétalliques

La réaction d'oléfination est de loin l'application la plus répandue des réactifs *gem*-dimétalliques.<sup>3</sup> D'ailleurs, à notre connaissance, les deux seuls réactifs de ce type disponibles commercialement, soit les réactifs de Tebbe<sup>3b</sup> et de Nysted,<sup>26</sup> sont utilisés à cette fin (Tableau 1). Ces réactifs sont nettement plus efficaces que les réactifs de

Wittig vis-à-vis des esters et des cétones, particulièrement lorsque ceux-ci sont énolisables.<sup>27</sup>

**Tableau 1.** Comparaison de la réaction d'oléfinations avec des réactifs *gem*-dimétallique et le réactif de Wittig

$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-\text{R}' \xrightarrow[\text{Nysted}]{\text{BrZn}-\text{O}-\text{ZnBr} \text{ ou } \text{Cp}_2\text{Ti}-\text{Cl}-\text{AlMe}_2 \text{ ou } \text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2} \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}'$

Entrée	Produit de départ	Rendement (%)		
		Nysted <sup>3p</sup>	Tebbe <sup>3i,27a</sup>	Wittig <sup>3i</sup>
1		99	n.d.	n.d.
2		76	93	90
3		n.d.	96	80
4		n.d.	77	4
5		n.d.	94	n.d.
6		n.d.	82	n.d.

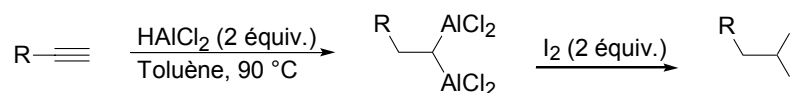
Toutefois, d'autres applications ont été trouvées pour ces réactifs,<sup>4</sup> quoique dans la plupart des cas, peu d'exemples existent. C'est ainsi que Brown a rapporté en 1961 la synthèse d'aldéhydes et de cétones à partir de *gem*-diboranes. Cependant, l'hydrolyse partielle des *gem*-diboranes (en organoborane) est une réaction secondaire importante qui mène aux alcools correspondants (Tableau 2).<sup>16b</sup>

**Tableau 2.** Oxydations de *gem*-diboranes en aldéhydes et cétones
$$R^1-C\equiv C-R^2 \xrightarrow[THF, 0^\circ C]{B_2H_6} R^1-CH_2-C(R^2)(BR_2)_2 \xrightarrow[30-50^\circ C, pH\ 7-8]{H_2O_2/NaOH} R^1-CH_2-C(=O)-R^2$$

Entrée	<i>Gem</i> -diborane	Rapport <sup>a</sup>			Rendement (%) <sup>a</sup>
		Carbonyle	Alcool	1,2-diol	
1		60	19	21	90
2		52	32	16	87

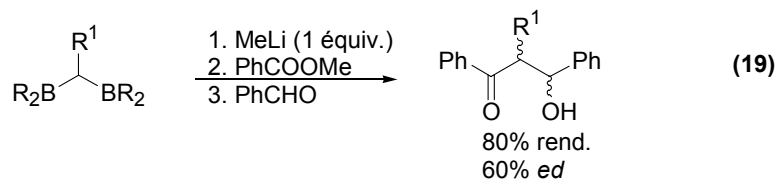
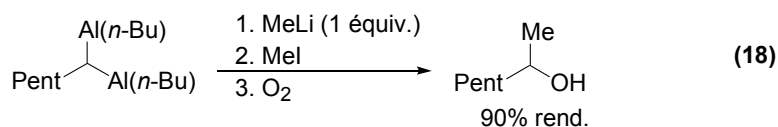
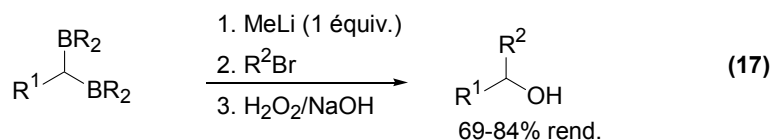
<sup>a</sup> Estimé par CG.

Marek et Knochel ont rapporté en 1999 que les *gem*-dialanes, obtenus à partir d'alcynes, pouvaient servir de précurseurs pour la synthèse de *gem*-diiodés (Tableau 3).<sup>28</sup> Vu le nombre relativement limité de méthodes de synthèse de ces réactifs<sup>29</sup> ainsi que leur grande utilité dans diverses réactions,<sup>30</sup> cette méthodologie revêt une certaine importance.

**Tableau 3.** Synthèse de composés *gem*-diiodés à partir de *gem*-dialanes

Entrée	Produit	Rendement (%)
1	Hex-	81
2	Oct-	75
3	<i>t</i> -Bu-	52
4	Ph-	50
5	Ph-	46
6	Ph-	75

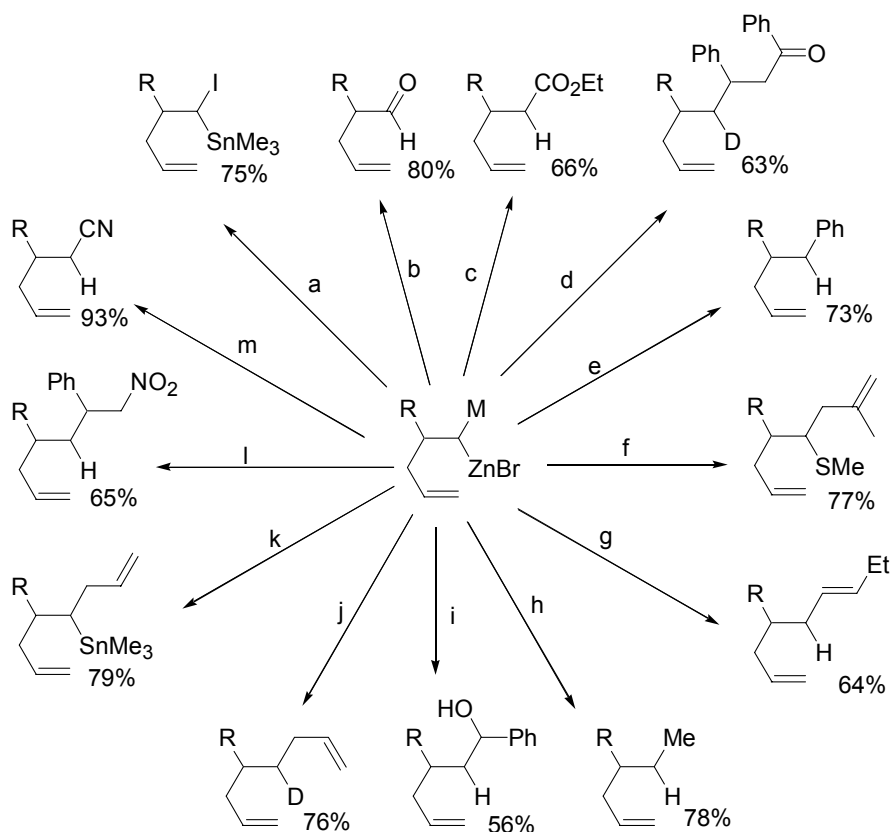
Une application particulièrement intéressante des réactifs *gem*-dimétalliques est la fonctionnalisation successive des deux liens C-M par deux électrophiles différents. Cette stratégie permet l'élaboration rapide de synthons complexes (Équations 17-19).<sup>31</sup> Par exemple, les *gem*-diboranes et les *gem*-dialanes peuvent être, après transmétallation, alkylés puis oxydés (Équations 17-18). D'autres exemples seront présentés dans la section 1.1.3.



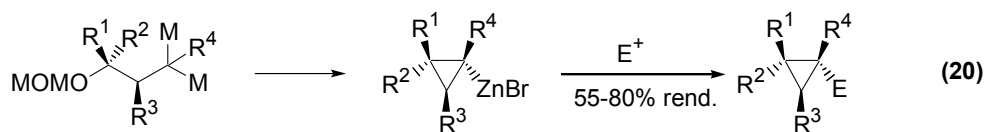
Normant, Knochel et Marek sont conjointement responsables d'une très grande contribution dans ce domaine (Schéma 1).<sup>32</sup> En se basant sur les travaux de Gaudemar,<sup>19a,b,e,f</sup> ils ont développé et étudié la réactivité de réactifs *gem*-dimétalliques mixtes.<sup>33,34</sup>

Plusieurs transformations intéressantes ont ainsi été développées, notamment la synthèse de cyclopropylzinciques (Équation 20)<sup>5</sup> et la synthèse d'alcyne *via* le réarrangement de Fritsch-Buttenberg-Wiechell (Équation 21).<sup>35,36</sup>

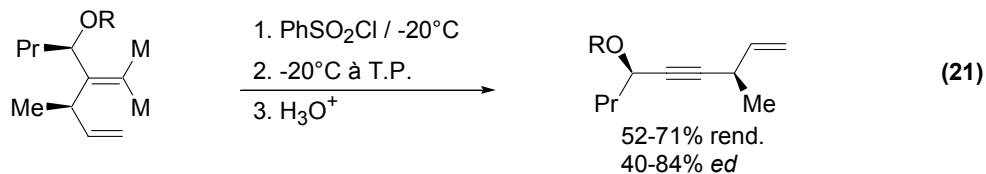
**Schéma 1.** Réactions itératives de l'adduit du couplage de Gaudemar-Normant



R = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>; M = Li, MgBr ou ZnBr; (a) Me<sub>3</sub>SnCl; I<sub>2</sub> (b) Me<sub>3</sub>SnCl; O<sub>2</sub>, TMSCl (c) MeOH; CICOEt (d) 1,3-diphénylpropénone; MeOD (e) *s*-BuOH; PhI, 5% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (f) MeSSMe; 3-bromo-2-méthylpropène (g) *s*-BuOH; (*E*)-iodo-1-butène, 5% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (h) *s*-BuOH; CuI; MeI (i) *s*-BuOH; TiCl(O*i*-Pr)<sub>3</sub>; PhCHO (j) MeOD; CuCN; Allyl-Br (k) Me<sub>3</sub>SnCl; CuCN; Allyl-Br (l) β-nitrostyrène; MeOH (m) TsCN; H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>.

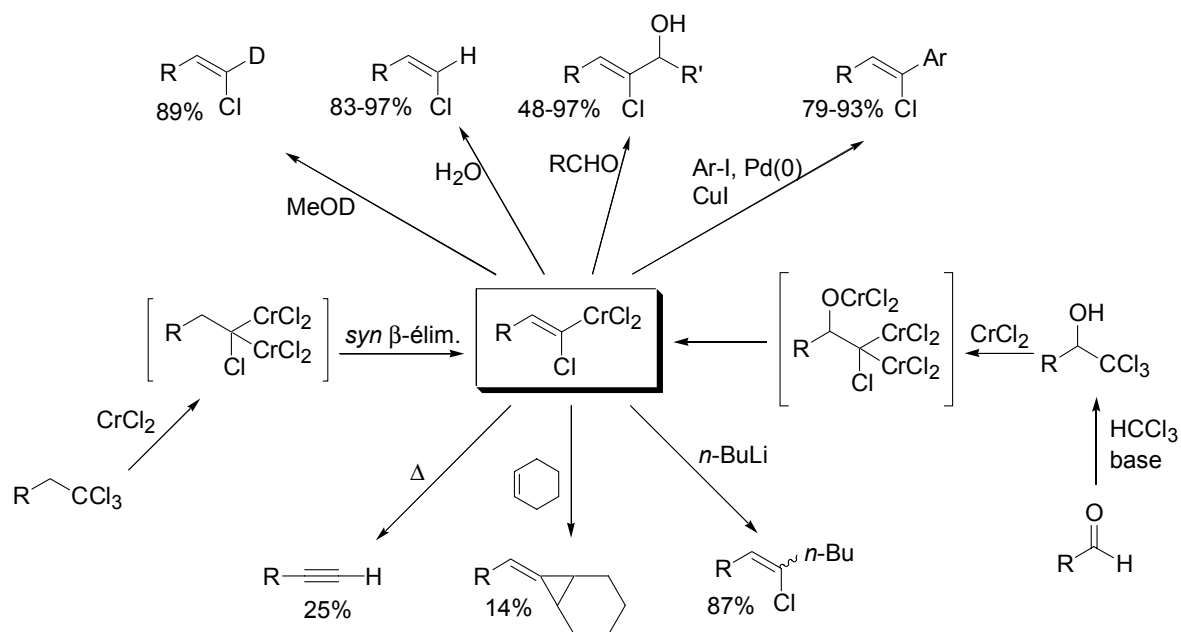


E<sup>+</sup> = H<sup>+</sup>, D<sup>+</sup>, Br<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>, Propiolate d'éthyle, allyl-I, *n*-BuOCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>



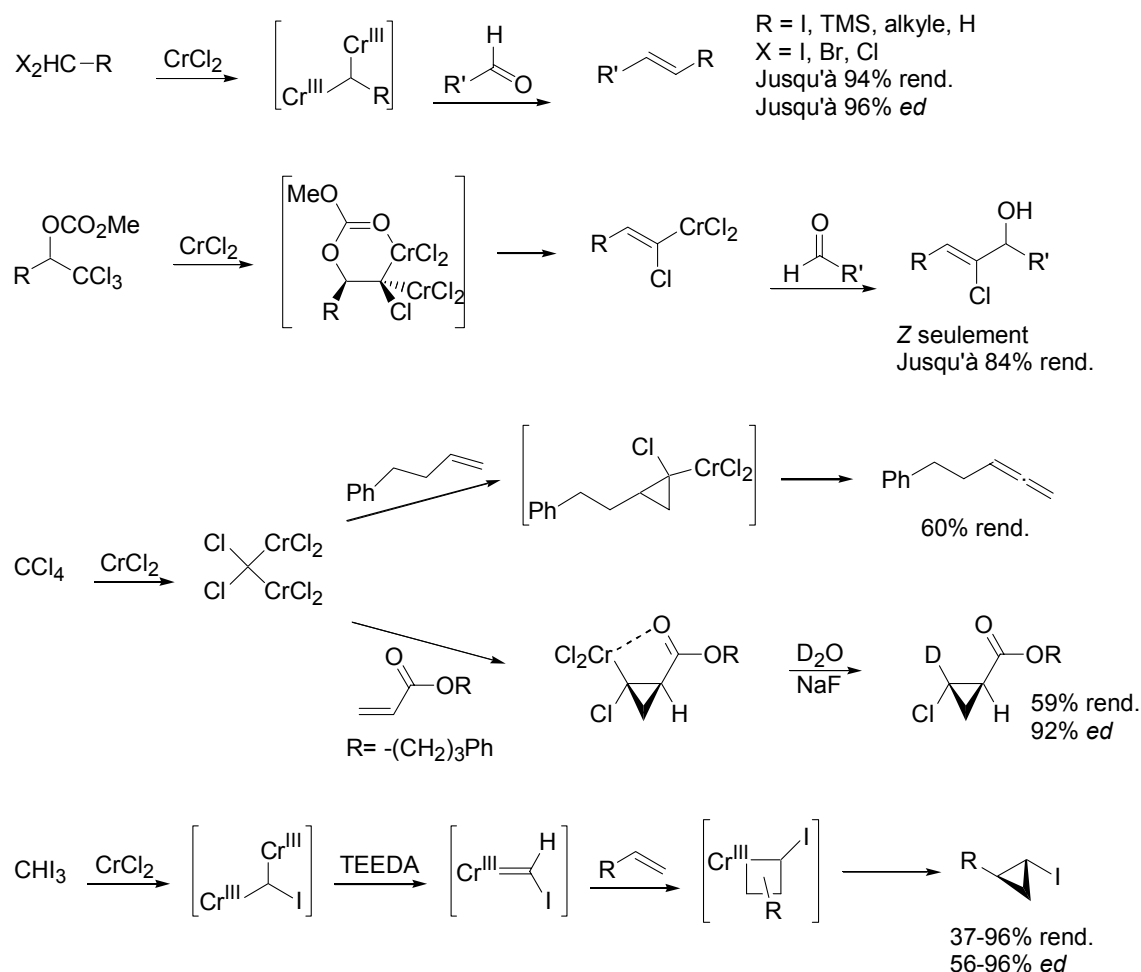
Finalement, Mioskowski et Takai ont tous deux rapporté des applications intéressantes pour les réactifs *gem*-dichromiens. Dans la méthodologie de Mioskowski, des dérivés trichlorés sont réduits en *gem*-dichromiens qui décomposent ensuite en carbénoïdes chlorovinylidéniques (Schéma 2). Ce nouveau réactif peut ensuite réagir avec une panoplie d'électrophiles et de nucléophiles.<sup>37</sup>

**Schéma 2.** Chimie des carbénoïdes vinylidéniques de Mioskowski



La réaction d'oléfination de Takai est une réaction très importante en synthèse organique, car elle permet, entre autres, la synthèse des (*E*)-iodoalcènes qui sont très utilisés dans les réactions de couplage au palladium.<sup>38</sup> Ce réactif, un *gem*-dichromien, peut également être utilisé pour obtenir des carbénoïdes vinylidéniques (voir la chimie de Mioskowski, Schéma 2),<sup>4c</sup> des allènes<sup>4g</sup> et des iodocyclopropanes (Schéma 3).<sup>4j</sup> Les allènes proviennent de la décomposition de carbénoïdes cyclopropylidéniques de chrome. Toutefois, dans le cas des esters conjugués, les carbonyles stabilisent les cyclopropylchromiens et les cyclopropanes peuvent être isolés.<sup>4g</sup>

### Schéma 3. Chimie des *gem*-dichromiens de Takai



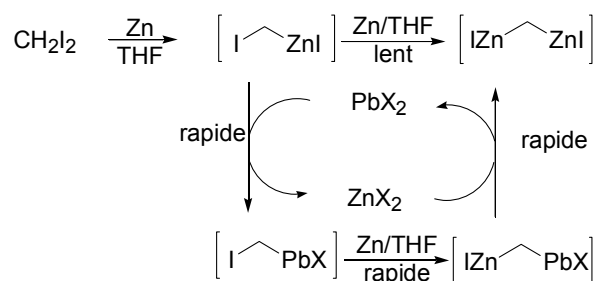
#### 1.1.3 Les réactifs *gem*-dizinciques

Les réactifs *gem*-dizinciques, avec les *gem*-dichromiens, occupent une place privilégiée parmi les espèces *gem*-dimétalliques.<sup>39</sup> En effet, les méthodes de synthèse et la réactivité de ces espèces ont été largement étudiées par Takai, Utimoto et Matsubara.<sup>2c,e</sup> La méthode de synthèse la plus commune consiste en l'addition oxydante du zinc(0) dans un composé *gem*-dihalogéné. Classiquement, la réaction entre le diiodométhane et le couple zinc-cuivre a toujours été associée à la formation du réactif de Simmons-Smith (*i.e.*  $I_2ZnCH_2I$ , un réactif communément utilisé pour la cyclopropanation des alcènes).<sup>40</sup> Toutefois, lorsque sont utilisés un excès de zinc et le THF (plutôt que l'éther diéthylique), alors l'iodure d'iodométhylzinc subit une

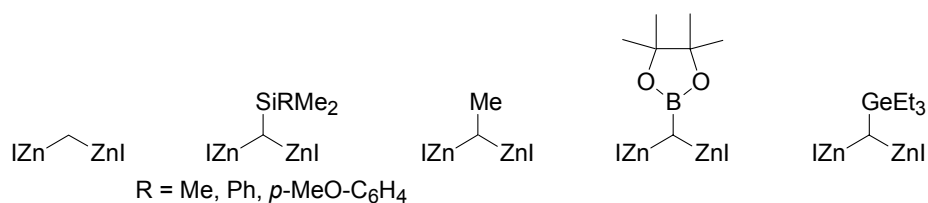


deuxième addition oxydante, donnant ainsi le bis(iodozincio)méthane (Équation 4).<sup>13b,g</sup> En 1994, Takai et Utimoto ont mis en évidence le rôle que jouaient les traces de plomb présentes dans le zinc lors de ces échanges. Ainsi, l'ajout de 1 mol% de PbCl<sub>2</sub> permet d'accélérer de façon significative la formation du réactif.<sup>41</sup> Selon eux, l'atome de zinc du carbénoïde serait transmétallé avec le plomb. Le lien carbone-plomb étant plus covalent, la deuxième addition oxydante du zinc devient plus facile.<sup>42</sup> Finalement, une dernière transmétallation avec l'halogénure de zinc donne le bis(iodozincio)méthane (Schéma 4).

**Schéma 4.** Formation du bis(iodozincio)méthane catalysée par le plomb(II)



Cette méthodologie a été utilisée pour développer toute une série de réactifs *gem*-dizinciques (Figure 1).<sup>43</sup> Ainsi, des réactifs *gem*-dizinciques substitués avec un silyle,<sup>43b</sup> un alkyle,<sup>43c</sup> un boronate<sup>43d,f</sup> et un germyle<sup>43e</sup> ont été synthétisés.

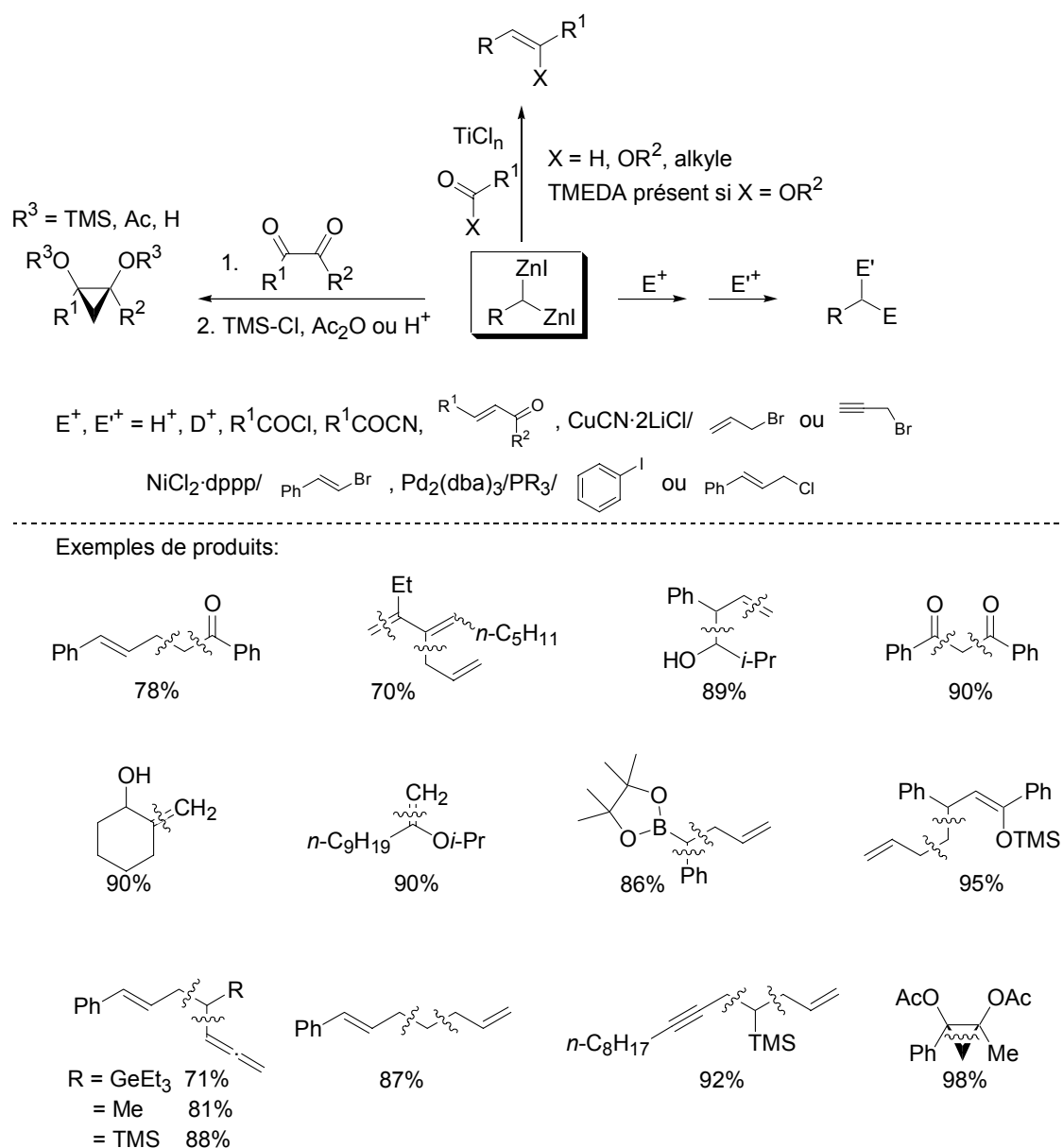


**Figure 1.** *Gem*-dizinciques préparés selon le protocole de Takai-Utimoto

Ces réactifs ont été utilisés pour effectuer une panoplie de transformations très intéressantes. Étonnamment, la réactivité des deux fonctions alkylzincique est suffisamment différente pour pouvoir effectuer des réactions séquentielles (Schéma 5). Ainsi, des couplages au palladium, au cuivre et au nickel avec des halogénures d'aryles, allyliques, propargyliques, vinyliques, et d'acides sont possibles.<sup>44</sup> De plus,

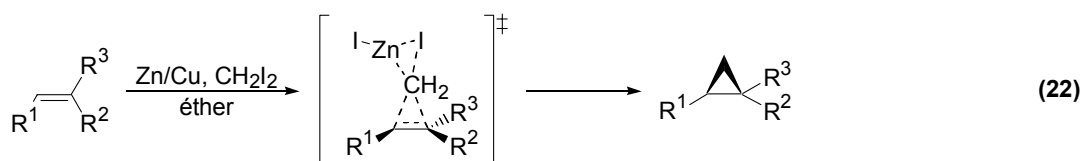
les zinciques (et *gem*-dizinciques) réagissent avec les protons ( $H^+$ ), les deutérons ( $D^+$ ), les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées,<sup>44d</sup> les cyanures d'acides,<sup>44b</sup> les chlorures d'acides<sup>44b</sup> et les dicétones<sup>45</sup> en plus de faire une réaction d'oléfination (*gem*-dizincique seulement) avec les aldéhydes,<sup>46</sup> les cétones<sup>47</sup> et les esters<sup>48</sup> lorsqu'ils sont en présence d'un acide de Lewis.

**Schéma 5.** Réactivité des *gem*-dizinciques

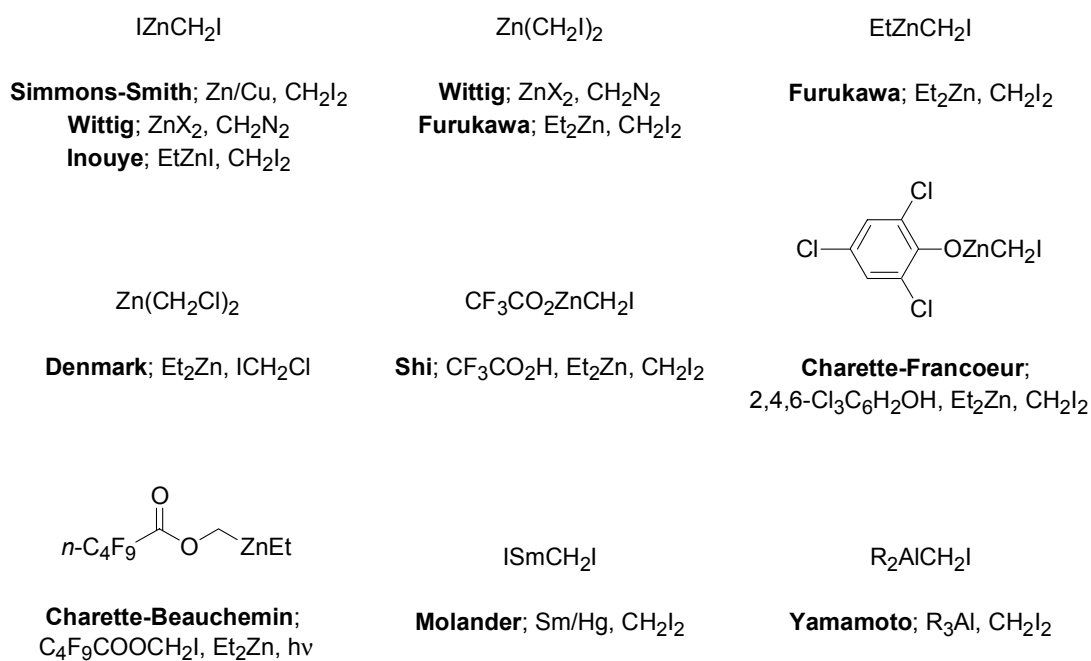


## 1.2 Les carbénoïdes: réactifs de cyclopropanation

Bien que l'on peut retracer les origines des carbénoïdes au XIX<sup>e</sup> siècle (ICH<sub>2</sub>HgI),<sup>49</sup> ce n'est que beaucoup plus tard que ces espèces ont été utilisées comme agents cyclopropanants.<sup>50</sup> Ainsi, malgré le fait qu'Emschwiller ait rapporté la première synthèse d'un carbénoïde de zinc (ICH<sub>2</sub>ZnI) dès 1929,<sup>13a</sup> ce n'est que 30 ans plus tard que Simmons et Smith ont reconnu son potentiel pour la synthèse des cyclopropanes.<sup>40</sup> La réaction qui convertit les alcènes en cyclopropanes de façon stéréospécifique procède *via* un état de transition papillon (Équation 22).<sup>51</sup>



Depuis cette époque, plusieurs types de carbénoïdes différents ont été développés (Figure 2), mais les carbénoïdes de zinc, avec le protocole de Simmons-Smith en tête de liste, demeurent les plus utilisés à ce jour.<sup>52</sup>

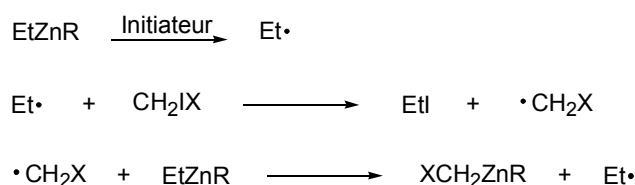


**Figure 2.** Les carbénoïdes et leurs modes de préparation utilisés dans la cyclopropanation d'alcènes

De façon générale, trois types de mécanismes de formation de carbénoïdes existent, soit l'addition oxydante (Simmons-Smith, Molander), l'échange halogène-métal (Furukawa, Inouye, Denmark, Shi, Charette, Yamamoto) et l'insertion d'un composé diazoté (Wittig).

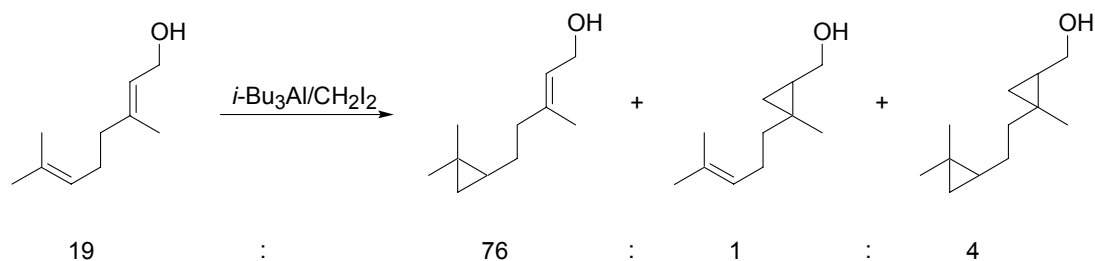
Les carbénoïdes de Simmons-Smith, de Wittig et de Denmark ont fait l'objet de plusieurs études. Denmark<sup>53</sup> et Charette<sup>54</sup> ont pu les caractériser en solution et à l'état solide à l'aide de différents agents complexants. Alors que le carbénoïde de Furukawa n'a pu être caractérisé à l'état solide, il a pu être étudié en solution grâce à la spectroscopie RMN.<sup>55</sup> Selon Miyano, ce réactif est formé selon un mécanisme radicalaire (Schéma 6). Un initiateur radicalaire (O<sub>2</sub> ou hv) serait donc requis.<sup>56</sup>

**Schéma 6.** Mécanisme de formation du carbénoïde de Furukawa

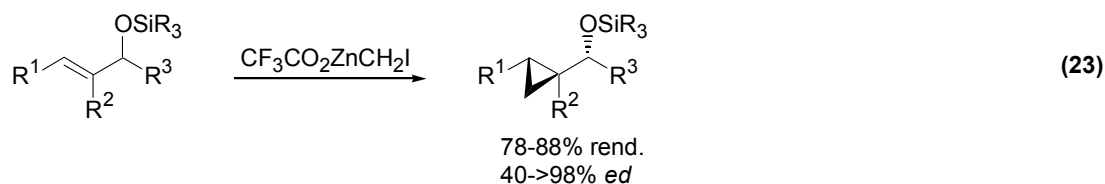


Ces différents carbénoïdes ont des utilités synthétiques différentes. Tandis que les carbénoïdes de Simmons-Smith, de Wittig, de Furukawa et de Denmark sont utilisés dans les cyclopropanations asymétriques,<sup>57</sup> les carbénoïdes de Shi,<sup>52n</sup> de Charette-Francoeur<sup>52o</sup> et de Charette-Beauchemin<sup>52p</sup> sont utilisés pour cyclopropaner des alcènes moins réactifs (styrène, indène, stilbène, etc.). Le carbénoïde de Molander permet de cyclopropaner diastéroselectivement les alcools allyliques *trans* chiraux,<sup>52k,1</sup> tandis que le carbénoïde de Yamamoto permet de cyclopropaner l'alcène distal du géranol, contrairement aux autres carbénoïdes qui cyclopropanent l'alcène proximal (Schéma 7).<sup>58</sup>

**Schéma 7.** Chimiosélectivité du carbénoïde de Yamamoto



Finale­ment, Marie-Christine Lacasse au sein de notre groupe de recherche a montré que le carbénoïde de Shi pouvait être utilisé pour cyclopropaner de façon *anti* les alcools allyliques protégés *trans* chiraux (Équation 23).<sup>59</sup> À ce titre, Hélène Lebel également de notre groupe de recherche avait déjà eu des résultats similaires avec les éthers benzyliques allyliques chiraux et le carbénoïde de Furukawa.<sup>60</sup> Ces travaux seront vus en détail aux sections 5.1 et 6.1.



### 1.3 Cyclopropylmétaux

Les réactifs organométalliques, incluant les cyclopropylmétaux, sont devenus essentiels dans la synthèse organique moderne.<sup>61</sup> Ainsi, dès les années 1950, on assiste à la synthèse du plus petit des organométalliques cycliques, soit un cyclopropylmétal.<sup>62</sup> Ce domaine est en pleine expansion depuis cette époque, surtout depuis la fin des années 1990. En effet, les cyclopropylmétaux ont l'avantage d'avoir souvent les mêmes réactivités et stabilités que les vinylmétaux (voir la section 1.3.2) en plus d'être configurationnellement stables,<sup>63</sup> contrairement à la majorité des autres alkylmétaux.<sup>64</sup>

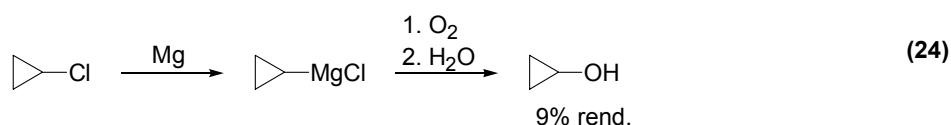
#### 1.3.1 Synthèse des cyclopropylmétaux

Parmi les nombreuses stratégies vers la synthèse des cyclopropylmétaux, on peut distinguer trois grandes classes: la métallation des halogénocyclopropanes *via* un

échange halogène-métal, la carbo- et l'hydroméallation des cyclopropènes et la cyclopropanation des vinylmétaux. Trois autres stratégies ont été rapportées, soit la cyclisation 1,3 des diméalliques, la méallation directe des cyclopropanes et la substitution nucléophile de  $\alpha$ -halocyclopropylméallates.

### 1.3.1.1 Échange halogène-métal

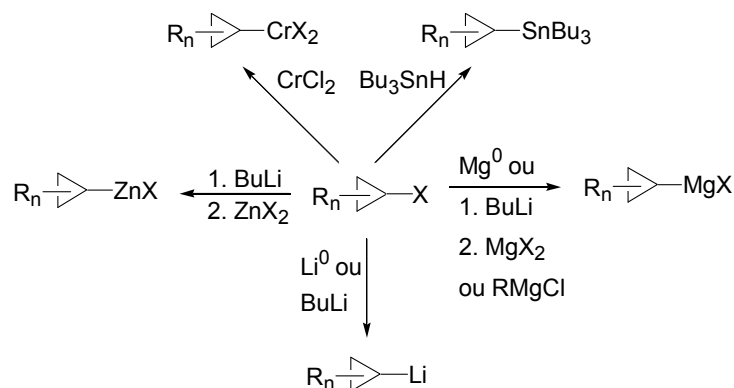
L'échange halogène-métal est le mode de préparation des cyclopropylmétaux le plus simple et le plus répandu et c'est d'ailleurs de cette façon que cette classe d'organoméalliques a vu le jour en 1951. Afin de synthétiser du cyclopropanol analytiquement pur, Roberts a décidé de procéder *via* l'oxydation du chlorure de cyclopropylmagnésium, lui-même obtenu par la réduction du chlorocyclopropane par du magnésium méallique (Équation 24).<sup>62a</sup>



Peu après, Walborsky a rapporté que ce protocole mène à la racémisation partielle, mais considérable, des cyclopropanes chiraux, et ce, malgré la stabilité configurationnelle des cyclopropylmagnésiens.<sup>63b</sup> De façon analogue, les cyclopropyllithiens préparés avec du lithium méallique présentent également une racémisation partielle,<sup>65</sup> contrairement à ceux qui sont préparés avec *n*-BuLi.<sup>66</sup> Walborsky a alors présenté un protocole procédant par la transméallation (avec MgBr<sub>2</sub>) des cyclopropyllithiens obtenus par l'échange halogène-métal entre l'halogénocyclopropane correspondant et *n*-BuLi (Schéma 8). Cette stratégie sera largement utilisée pour la synthèse des cyclopropylzinciques,<sup>67</sup> tandis que les cyclopropylmagnésiens, désormais beaucoup moins utilisés, seront surtout préparés par échange halogène-métal avec un autre réactif de Grignard.<sup>68</sup>

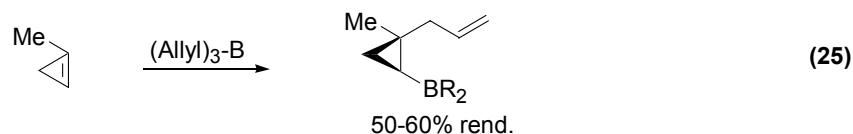
Bien que l'échange halogène-métal soit surtout employé pour préparer ces trois types de cyclopropylmétaux, d'autres métaux ont été utilisés, par exemple le chrome (chlorure de chrome(II) menant aux cyclopropylchromiens)<sup>69</sup> et l'étain (hydrure de tributylétain menant aux cyclopropylétains).<sup>70</sup>

**Schéma 8.** Exemples de formation de cyclopropylmétaux par échange halogène-métal

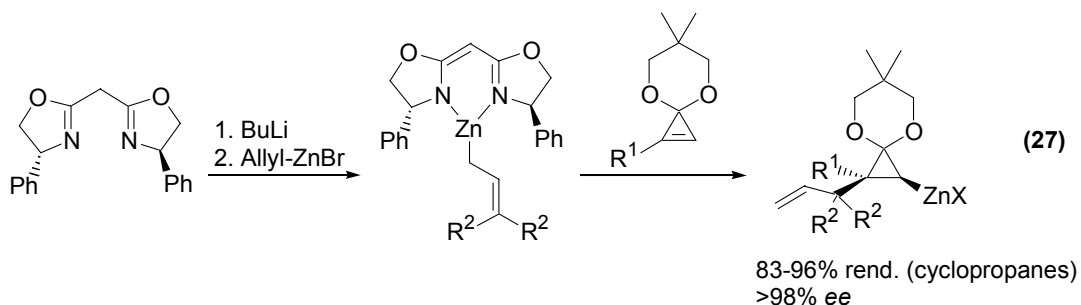
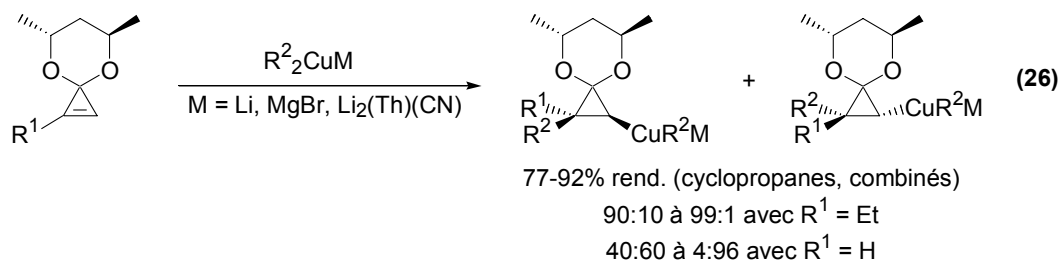


### 1.3.1.2 Carbo- et hydroméallation des cyclopropènes

Quoique la préparation des cyclopropènes pose parfois des problèmes, leur carboméallation a l'avantage d'augmenter le nombre de substituants sur le cyclopropane. Par exemple, Mikhailov a montré qu'il était possible d'effectuer l'allylboration *cis* du méthylcyclopropène de façon régiosélective, avec introduction de l'atome de bore sur l'atome de carbone le moins substitué (Équation 25).<sup>71</sup>

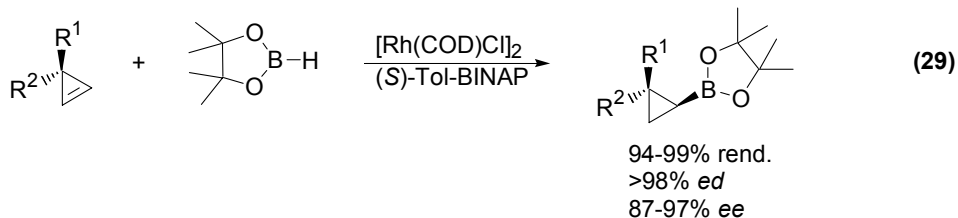
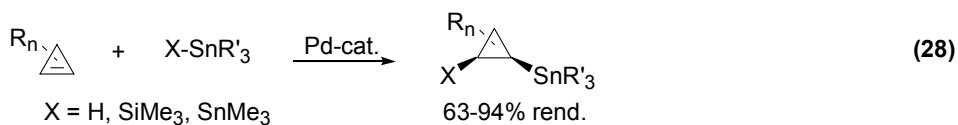


Plus tard, Nakamura a développé la carbocupration diastéréosélective (Équation 26)<sup>72</sup> et l'allylzincation énantiosélective des cyclopropénones protégées sous la forme de cétals (Équation 27).<sup>73</sup> Leurs rendements sont nettement meilleurs que ceux de la méthode de Mikhailov; les sélectivités obtenues sont bonnes et l'addition est uniquement *cis*. À noter que le sens d'induction de la carbocupration n'est pas le même selon que R<sup>1</sup> soit un alkyle ou un proton, alors que le ligand BOX dicte le sens d'induction peu importe R<sup>1</sup> dans l'allylzincation.



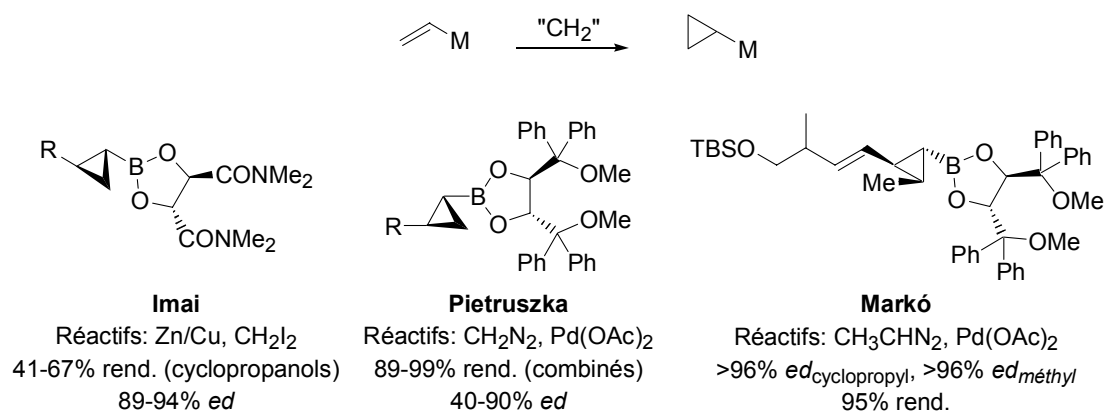
Plusieurs autres méthodologies de ce type ont été développées au cours des dernières années. Par exemple, Araki a effectué l'allylindation *cis*, quoique avec des rendements moyens,<sup>74</sup> alors que Fox a développé une addition de Grignard catalysée au cuivre donnant de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités.<sup>75</sup> Par ailleurs, Gevorgyan a publié une méthode pour l'hydro-, la sila- et la stannastannation des cyclopropènes grâce à la catalyse au palladium. Cette méthode permet la synthèse stéréosélective de cyclopropanes pentasubstitués. Les rendements sont généralement très bons et les sélectivités sont excellentes.<sup>76</sup> Le réactif additionne sur la face la moins encombrée; le trialkylétain se retrouve sur l'atome de carbone le moins substitué (Équation 28). L'année suivante, Gevorgyan a rapporté l'hydroboration catalytique énantiosélective de cyclopropènes disubstitués (Équation 29).<sup>77</sup> Les sélectivités sont presque parfaites et les rendements excellents. Seul inconvénient: la réaction ne tolère pas les cyclopropènes trisubstitués.





### 1.3.1.3 Cyclopropanation de vinylmétaux

Jusqu'à tout récemment, la cyclopropanation directe des vinylmétaux était réservée aux métaux moins réactifs (cyclopropylborane, -alane, -silane, -stannane).<sup>78</sup> Ce champ de recherche est devenu très populaire depuis peu. Un avantage considérable de cette réaction est l'aisance avec laquelle on peut installer des auxiliaires chiraux sur les vinylmétaux (Figure 3). Imai a été le premier à préparer des cyclopropylboranes énantiopurs de cette façon.<sup>57f</sup> Les rendements des cyclopropanols correspondants sont modestes, mais les diastéréosélectivités sont bonnes, quoique seulement pour les alcènes *trans*. Plus récemment, Pietruszka a aussi contribué dans ce domaine. Cependant, dans ce cas, le vinylboronate est cyclopropané par le biais de la décomposition du diazométhane catalysée par le palladium plutôt que par la réaction de Simmons-Smith.<sup>79</sup> Alors que les rendements sont nettement meilleurs,<sup>80</sup> les sélectivités le sont beaucoup moins. Les travaux de Markó sont également dignes de mention. Celui-ci a montré que le diazoéthane pouvait cyclopropaner de façon hautement diastéréosélective les vinylboronates, formant ainsi des cyclopropylboronates 1,2,3-trisubstitués. De plus, un exemple avec un auxiliaire chiral est donné et la stéréosélectivité ainsi que le rendement sont excellents.<sup>81</sup>



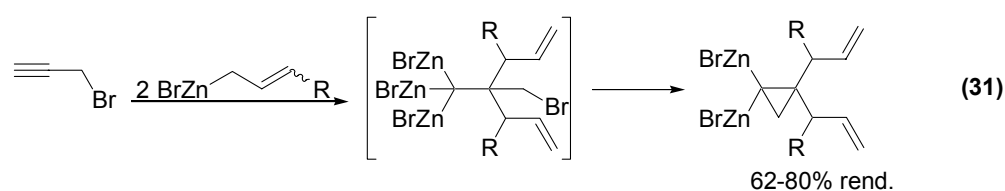
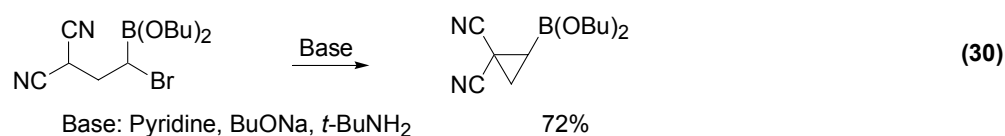
**Figure 3.** Cyclopropylboronates obtenus de la cyclopropanation de vinylboronates chiraux

Des cyclopropanations de vinylmétaux plus réactifs ont dernièrement été rapportés par Oshima (vinylzinciques)<sup>82</sup> et Takahashi (vinylzirconiens).<sup>83</sup> Les vinylzinciques sont obtenus après transmétallation par la lithiation d'iodures vinyliques ou par l'hydrozirconation d'alcynes suivi par la cyclopropanation (réactif de Wittig préparé selon la procédure de Furukawa). Les deutéro-cyclopropanes, qui proviennent des cyclopropylzinciques, sont obtenus stéréospécifiquement avec des rendements moyens (60-70%). Par ailleurs, les cyclopropylzirconiens de Takahashi sont obtenus à partir de zirconacyclopentadiènes, soit par la réaction de Simmons-Smith, soit avec un dihalocarbène (CBrCl<sub>3</sub> + *n*-BuLi) pour donner les deutéro-cyclopropanes après parachèvement au D<sub>2</sub>O (46-72%).

#### 1.3.1.4 Cyclisation 1,3 des dimétalliques

L'une des plus vieilles façons d'obtenir des cyclopropanes est la cyclisation 1,3, c'est-à-dire l'attaque intramoléculaire d'un organométallique comportant un groupe partant à la position  $\gamma$ . En outre, si l'atome de carbone  $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\gamma$  comporte un métal additionnel, alors le cyclopropane résultant de la cyclisation sera un cyclopropylmétal. Dans cet ordre d'idée, Matteson a cyclisé un composé 1,3-dimétallique pour obtenir un cyclopropylboronate avec 72% de rendement (Équation 30).<sup>84</sup>

La contribution de Miginiac dans ce domaine est très intéressante puisqu'elle implique un intermédiaire *gem*-trizincique menant à des cyclopropyles *gem*-dimétalliques (62-80% rendement).<sup>85</sup> Les réactifs *gem*-trimétalliques sont obtenus par la double addition du bromure d'allylzinc sur un acétylénure de zinc (Équation 31) de façon analogue à l'Équation 11.



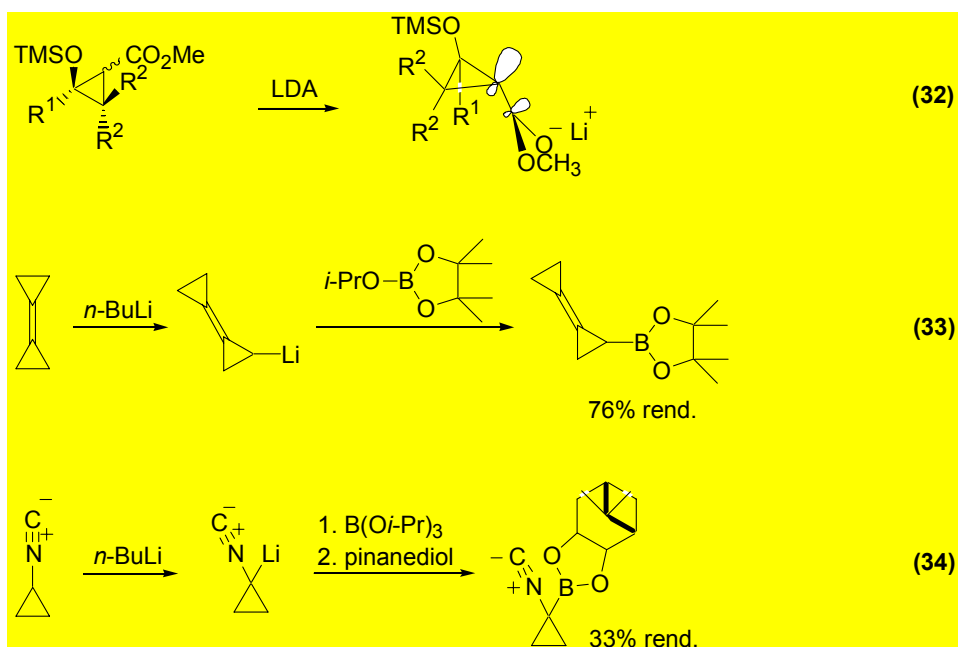
Les travaux de Normant, Marek et Knochel par rapport à la cyclisation 1,3 des dimétalliques ont déjà été brièvement discutés à la section 1.1.2 (Équation 20).<sup>5</sup> Cette réaction a été soigneusement étudiée et une variété d'électrophiles et de motifs de substitution ont été testés avec succès.

### 1.3.1.5 Métallation directe des cyclopropanes

Tandis que la déprotonation directe des alcanes normaux est très difficile ( $pK_A > 48$  dans l'eau), il suffit d'un groupe stabilisant (électroattracteur  $\pi$  ou  $\sigma$ ) pour rendre le processus aisé. Par exemple, le  $pK_A$  des protons en  $\alpha$  d'un carbonyle est abaissé de 23 à 32 unités!<sup>86</sup> Néanmoins, le cas des cyclopropanes est particulier puisque la formation de l'énolate habituel résulterait en une augmentation significative de la tension de cycle. À cet effet, Reissig a démontré que ces énolates étaient pyramidaux, mais que la densité de charge était tout de même localisée sur l'atome d'oxygène (Équation 32).<sup>87</sup>

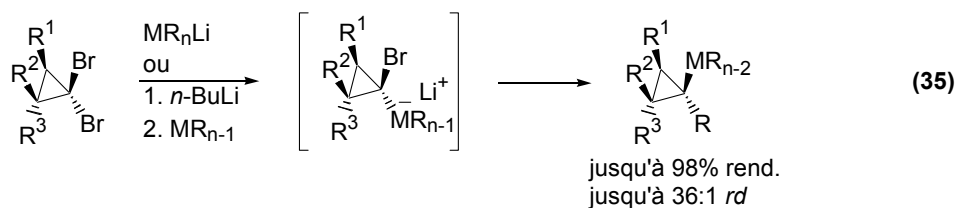
En outre, il est bien connu que la tension d'angle des cyclopropanes augmente l'acidité des protons qui y sont liés puisque le caractère  $s$  des orbitales périphériques des atomes de carbone (orbitales qui ne sont pas impliquées dans la

formation du carbocycle) est plus important.<sup>86</sup> Il est donc possible de déprotonner des cyclopropanes peu stabilisés avec du *n*-BuLi. Ainsi, de Meijere a pu déprotonner des bicyclopropylidènes où l'anion formé est allylique (Équation 33),<sup>88</sup> alors que Priestley a formé l'ylure d'isocyanocyclopropane (Équation 34).<sup>89</sup> Dans les deux cas, le cyclopropyllithien est ensuite transmétallé afin d'obtenir le cyclopropylboronate.



### 1.3.1.6 Substitution nucléophile des $\alpha$ -halocyclopropylmétallates

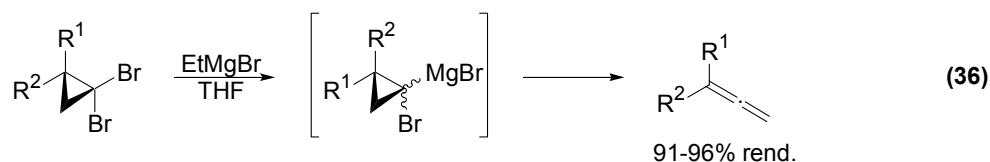
Une façon particulièrement rapide pour substituer des *gem*-dihalocyclopropanes consiste en l'échange halogène-métal avec un organométallate, suivi de la migration d'un groupe R concomitant avec le départ d'un halogénure (Équation 35). Le cyclopropylmétal peut ensuite réagir avec un électrophile (voir section 1.3.2). Cette stratégie a été exploitée principalement par Hiyama (cuprates),<sup>90</sup> Oku (zincates),<sup>91</sup> Danheiser (borates)<sup>92</sup> et Hirao (zincates).<sup>93</sup> Il est intéressant de noter que la substitution nucléophile a lieu avec inversion de configuration, et ce, malgré les tensions de cycles impliquées.<sup>94</sup> Les rendements obtenus vont habituellement de moyens à excellents, tandis que les diastéréosélectivités sont bonnes seulement si une face du cyclopropane est relativement plus encombrée que l'autre.



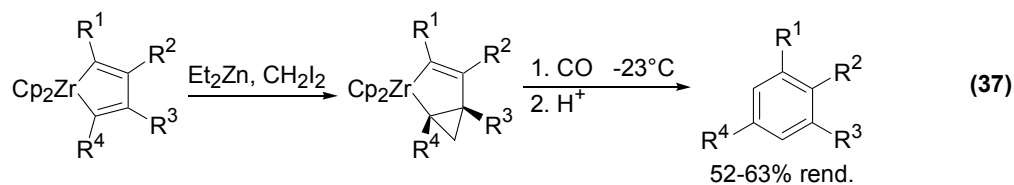
### 1.3.2 Utilisation des cyclopropylmétaux

En plus de leurs nombreuses applications synthétiques, (*vide infra*), les cyclopropylmétaux ont été utilisés dans des études mécanistiques. Par exemple, la stabilité configurationnelle des cyclopropylmétaux a permis à Walborsky d'étudier le mécanisme de formation des réactifs de Grignard. Il a ainsi pu démontrer que les radicaux (paires de radicaux libres ou radical-anion/radical-cation) demeurent adsorbés sur la surface du magnésium et que seul un faible pourcentage des radicaux quittent la surface.<sup>95</sup>

Certains chimistes les ont utilisés comme intermédiaires synthétiques pour obtenir des produits de réarrangement. Par exemple, Takai (Schéma 3),<sup>4g</sup> Nozaki<sup>69</sup> et Baird (Équation 36)<sup>68c</sup> ont tous trois rapporté la synthèse d'allènes *via* des carbénoïdes cyclopropylidéniques.

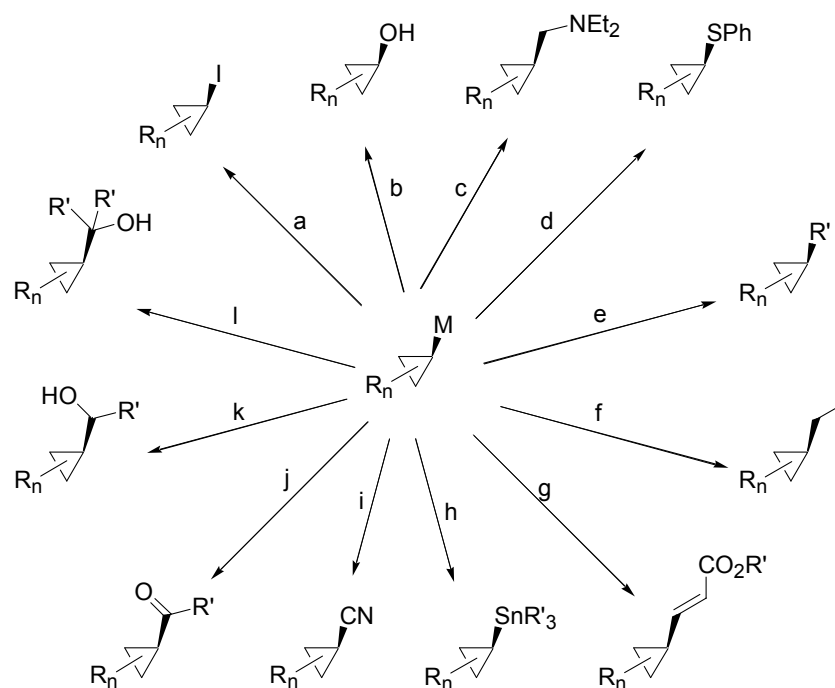


Quant à Takahashi, il a démontré que l'on pouvait préparer des benzènes substitués à partir de 1-zirconabicyclo[3.1.0]hexènes avec des rendements moyens (Équation 37).<sup>83</sup>



De plus, une variété d'électrophiles peuvent être utilisés afin d'obtenir des cyclopropanes fonctionnalisés. Ainsi, l'iode, l'oxygène, les halogénoalkanes, les halogénures d'allyles, les chlorures de trialkylétains, les chlorures d'acides, les aldéhydes, les cétones et le gaz carbonique peuvent réagir avec, entre autres (mais de façon non-inclusive), les cyclopropylmagnésiens,<sup>96</sup> les cyclopropyllithiens,<sup>97</sup> les cyclopropylindiens,<sup>74</sup> les cyclopropylzinciques<sup>98</sup> et les cyclopropylcuivres.<sup>98c</sup>

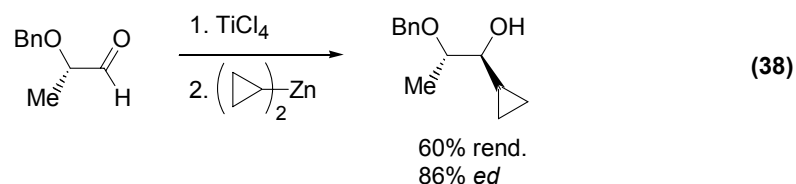
**Schéma 9.** Exemple de réactions entre divers électrophiles et des cyclopropylmétaux



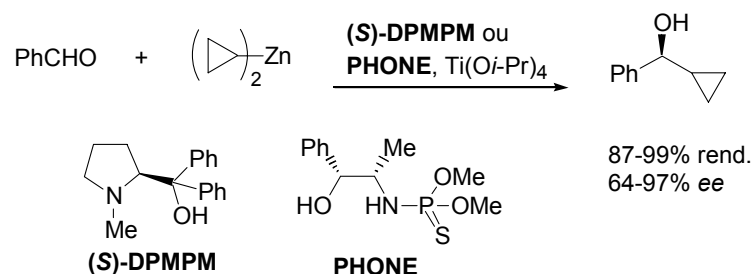
(a) I<sub>2</sub> ou NIS (b) O<sub>2</sub> (c) *n*BuOCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub> (d) PhSPh (e) R'-I (f) Allyl-X  
(g) HCCCO<sub>2</sub>R' (h) ClSnR'<sub>3</sub> (i) TsCN (j) R'COCl (k) R'CHO (l) R'<sub>2</sub>CO

Les additions diastéréo- et énantiosélectives sur des aldéhydes sont également possibles. En 1992, Reetz a rapporté que le dicyclopropylzinc additionne en présence de TiCl<sub>4</sub> sur un  $\alpha$ -alcoxy aldéhyde, donnant 60% de rendement et 86% d'excès diastéréomériques (Équation 38).<sup>98a</sup> Quelques années plus tard, Soai a rapporté que le même réactif additionne sur les aldéhydes en présence d'un ligand

chiral (**DPMPM** ou **PHONE** et  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ ), donnant les alcools correspondants avec de bons rendements et énantiosélectivités (Schéma 10).<sup>98d</sup>



**Schéma 10.** Addition énantiosélective de dicyclopropylzinc sur des aldéhydes



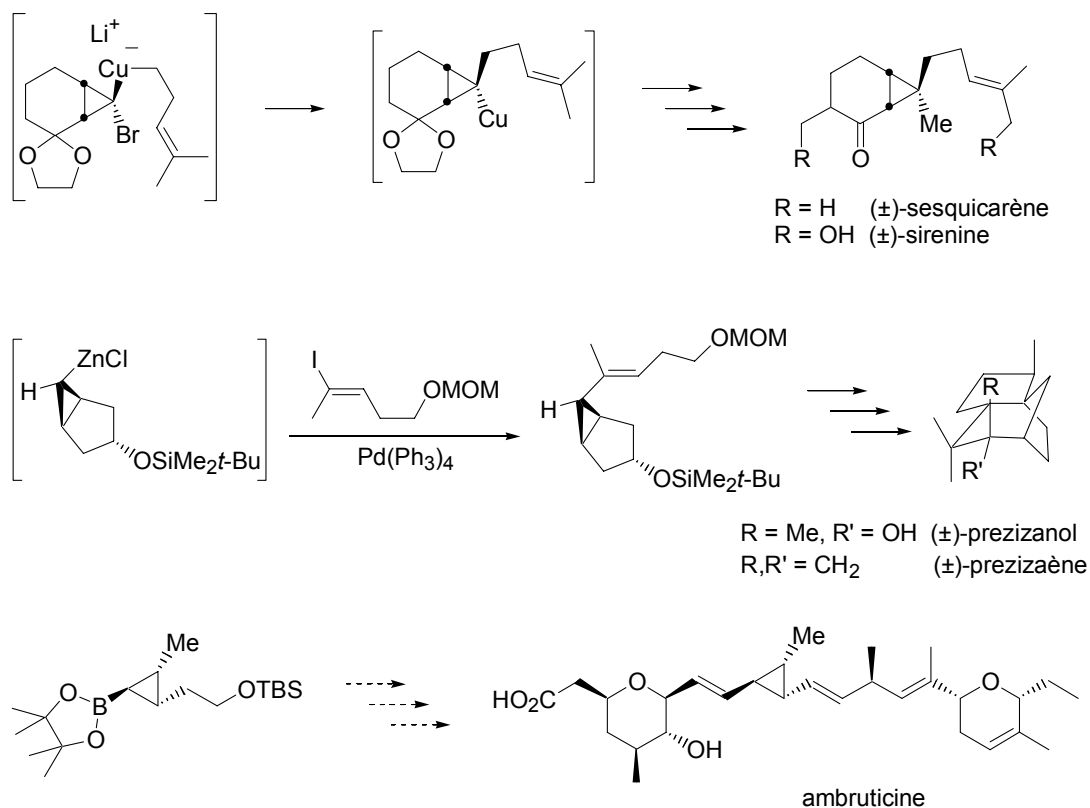
Outre les réactions nucléophiles et contrairement aux autres alkylmétaux, les cyclopropylmétaux sont des partenaires compatibles dans les réactions de couplage au palladium dans les conditions standards.<sup>99</sup> En effet, la coplanarité des atomes M-C-C-H requise pour l'élimination  $\beta$ -H, principale réaction secondaire chez la majorité des alkylmétaux, ne peut avoir lieu à cause de la forte tension de cycle qui en résulterait (Schéma 11).<sup>100</sup>

Les contributions dans ce domaine sont fort nombreuses,<sup>101</sup> citons notamment les travaux de Rossimiriam Pereira De Freitas-Gil au sein de notre groupe de recherche,<sup>101c</sup> qui a fait la synthèse de cyclopropanes contigus en couplant des iodocyclopropanes avec des cyclopropylboronates (Équation 39), ainsi que les travaux de Brandsma qui ont montré que le couplage de Negishi était possible avec les cyclopropylzinciques (Équation 40).<sup>67c</sup>





**Schéma 12.** Synthèse de produits naturels à l'aide d'un cyclopropylmétal

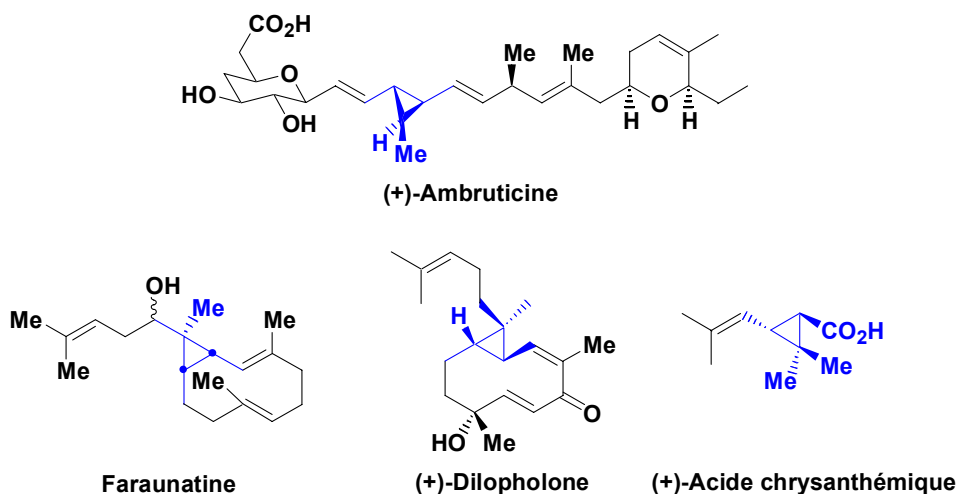


## 1.4 Cyclopropanes 1,2,3-substitués

### 1.4.1 Les cyclopropanes 1,2,3-substitués en synthèse organique

Plusieurs produits naturels contenant des cyclopropanes 1,2,3-substitués ont été isolés.<sup>7</sup> Ces produits sont particulièrement importants étant donné leur activité biologique, particulièrement en tant qu'insecticide.<sup>6</sup> Quelques exemples de cyclopropanes 1,2,3-substitués sont illustrés à la Figure 4 et au Schéma 12.

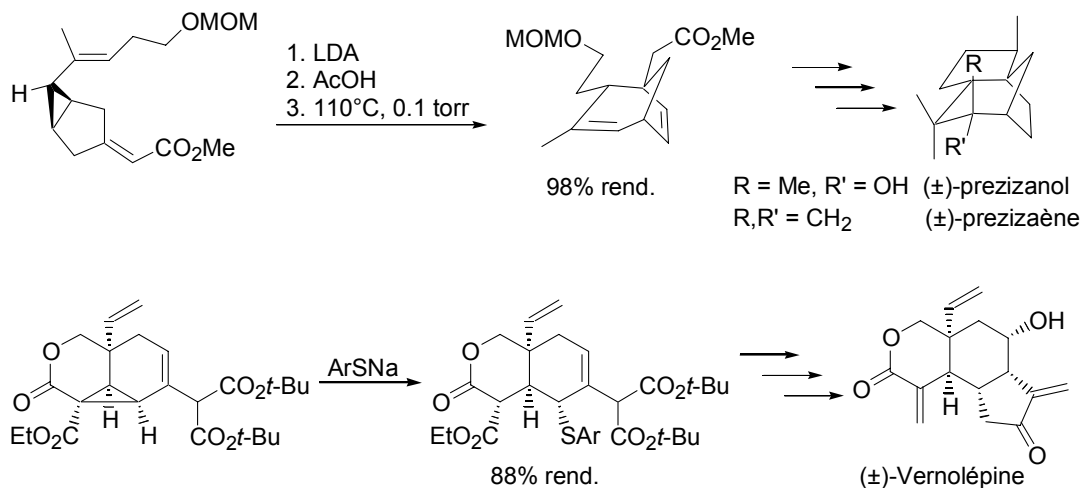
Alors que l'ambruticine est un antibiotique antifongique,<sup>7a</sup> la faraunatine est un diterpénoïde cytotoxique<sup>7f</sup> et l'acide chrysanthémique, un insecticide.<sup>7c</sup> Quant à la dilopholone, un diterpénoïde possédant un squelette prénylbicyclogermacone, aucune étude sur son activité biologique n'a encore été rapportée, mais compte tenu de sa ressemblance avec la faraunatine, on peut suspecter qu'elle pourrait être également cytotoxique.<sup>7d</sup>



**Figure 4.** Exemples de produits naturels contenant un cyclopropane 1,2,3-substitué

De plus, des cyclopropanes 1,2,3-substitués figurent comme intermédiaires dans plusieurs synthèses de produits naturels. Citons notamment le cas des synthèses du ( $\pm$ )-prezizanol et de la ( $\pm$ )-prezizaène de Piers, dans lesquelles un divinylcyclopropane subit un réarrangement de Cope pour donner un bicyclic (Schéma 13).<sup>67a</sup> Isobe a pour sa part ouvert un cyclopropane avec le *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SNa pour donner un bicyclic avec 88% de rendement.<sup>102</sup> Plusieurs autres exemples existent, puisque plusieurs méthodologies impliquant un réarrangement d'un cyclopropane 1,2,3-trisubstitué ont été développées.<sup>8</sup>

**Schéma 13.** Synthèses de produits naturels avec un cyclopropane 1,2,3-substitué comme intermédiaire



La capacité des cyclopropanes 1,2,3-substitués à fixer une conformation ainsi que leur réactivité connue face aux radicaux les rendent très utiles lors d'études mécanistiques.<sup>9,10</sup> Pour ne citer qu'un exemple, Baines a utilisé un cyclopropaldéhyde afin de déterminer si les carbonyles additionnent sur les digermènes selon un mécanisme radicalaire (ouverture du cyclopropane) ou cationique (cyclopropane intact).<sup>9c</sup>

#### 1.4.2 Synthèse des cyclopropanes 1,2,3-substitués

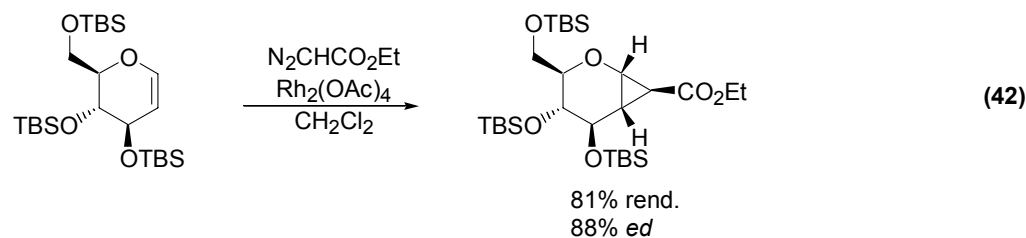
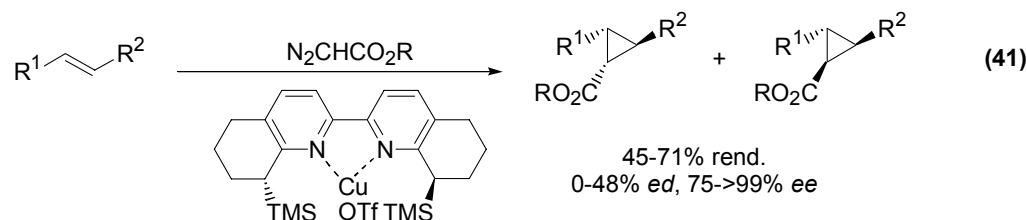
Plusieurs méthodes ont été développées pour la synthèse des cyclopropanes.<sup>50</sup> Par contre, la plupart de ces méthodes fonctionnent beaucoup moins bien pour les cyclopropanes 1,2,3-substitués, particulièrement à cause de problèmes de diastéréosélectivité. Mis à part la fonctionnalisation des cyclopropylmétaux (voir la section 1.3), on peut diviser en trois grandes classes les méthodes de synthèse des cyclopropanes 1,2,3-substitués, soit la décomposition de composés diazotés, la cyclisation *via* addition/élimination et la cyclopropanation de Simmons-Smith.

##### 1.4.2.1 Décomposition des composés diazotés

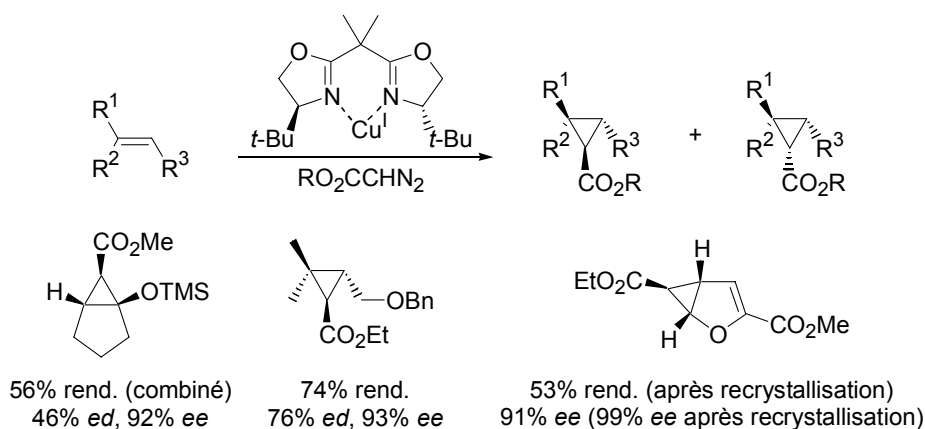
La cyclopropanation par décomposition de composés diazotés en présence d'alcènes est une réaction connue depuis près de 100 ans. Beaucoup d'efforts ont été investis dans le développement de ligands chiraux de façon à rendre énantio- et diastéréosélective cette réaction catalysée par un métal de transition. À cet égard, mentionnons brièvement les contributions de Pfaltz (semicorrinato),<sup>103</sup> d'Evans,<sup>104</sup> de Masamune<sup>105</sup> et de Pfaltz (bisoxazoline)<sup>106</sup> et de Katsuki (bipyridyle)<sup>107</sup> pour les catalyseurs au cuivre ainsi que de Doyle (carboxamidates chiraux)<sup>108</sup> pour les catalyseurs au rhodium.

Toutefois, dans la grande majorité des cas, soit les alcènes testés sont des alcènes mono- ou 1,1-disubstitués, tel que le styrène, soit le composé diazoté est le diazométhane. Pour former des cyclopropanes 1,2,3-substitués, l'alcène doit être 1,2-substitué et le composé diazoté doit être substitué (habituellement un diazocarbonyle). Malheureusement, dans les cas intermoléculaires, les

diastéréosélectivités sont habituellement de mauvaises à modestes, contrairement aux énantiosélectivités (par exemple, les conditions de Katsuki<sup>107</sup> avec le *trans*- $\beta$ -méthylstyrène à l'Équation 41 et les conditions de Pfaltz<sup>109</sup> à la Figure 5). Néanmoins, certaines exceptions existent. Par exemple la réaction du diazoacétate d'éthyle avec un *D*-glucal protégé avec un TBS procède avec un excellent stéréocontrôle avec l'acétate de dirhodium (Équation 42).<sup>110</sup>

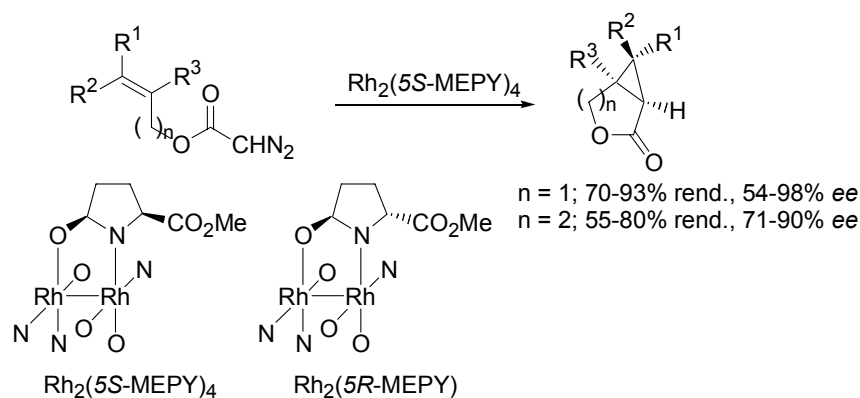


De façon générale, pour circonvier à ce problème, une version intramoléculaire est utilisée puisque celle-ci est nécessairement diastéréospécifique. En effet, lorsqu'on utilise les conditions rapportés par Doyle avec un catalyseur carboxamide de dirhodium(II) chiral et des diazoacétates allyliques ou homoallyliques, des cyclopropylactones fusionnées sont obtenues avec d'excellentes énantiosélectivités et de bons rendements (Schéma 14).<sup>111</sup> Il est également possible d'utiliser des diazoacétamides homoallyliques<sup>112</sup> ou des diazoacétones allyliques (conditions de Pfaltz).<sup>103</sup>



**Figure 5.** Cyclopropanation énantiosélective intermoléculaire avec diazoacétates

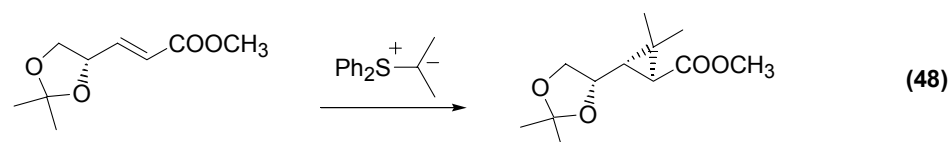
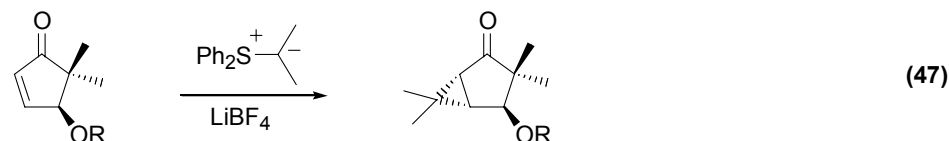
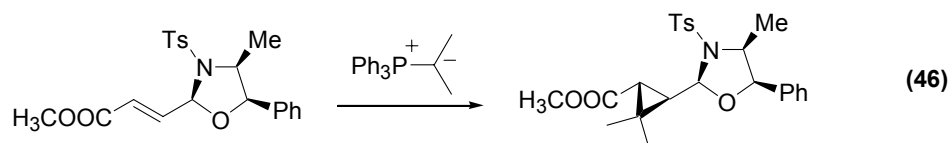
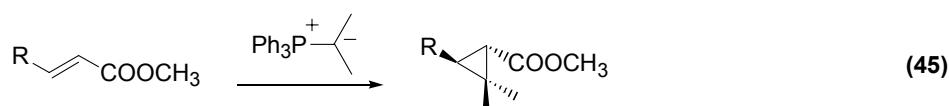
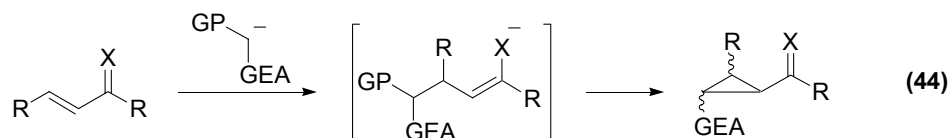
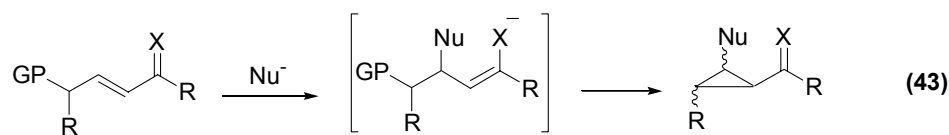
**Schéma 14.** Cyclopropanation énantiosélective intramoléculaire avec diazoacétates



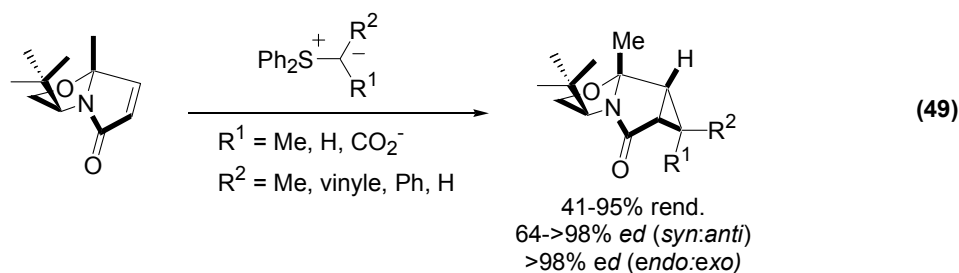
#### 1.4.2.2 Addition/élimination

Les réactions de cyclopropanation *via* addition/élimination procèdent le plus souvent par l'addition conjuguée d'un anion (la plupart du temps stabilisé, *e.g.* un ylure) sur un carbonyle  $\alpha,\beta$ -insaturé suivi de la cyclisation et l'éjection d'un groupe partant en  $\gamma$  de l'énolate. Ces réactions sont connues sous le nom de « Michael Initiated Ring Closure », ou MIRC. On distingue deux types de MIRC : celui où le groupe partant est sur le substrat électrophile (Équation 43) et celui où le groupe partant est sur le substrat nucléophile (Équation 44). Plusieurs réactifs, dont les  $\alpha$ -haloanions,<sup>113</sup> peuvent se classer dans l'une de ces deux classes de réaction, mais

dans le but de ne présenter qu'un bref aperçu, seuls quelques exemples seront présentés (Équations 45-48 et discussion).<sup>114</sup> Notons que, dans ces exemples, l'atome de carbone ajouté est symétriquement substitué de façon à éviter les problèmes de diastéréosélectivité.

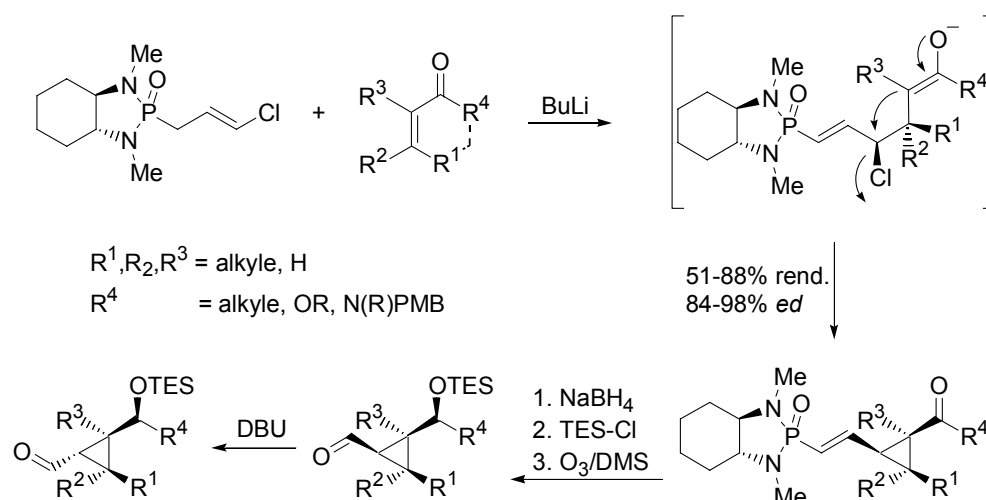


Les ylures de soufre, popularisés par Corey, sont parmi les réactifs les plus importants pouvant effectuer cette transformation.<sup>115</sup> Meyers a développé un auxiliaire chiral pour cette réaction permettant ainsi la synthèse énantiosélective de cyclopropanes 1,2,3-substitués (Équation 49).<sup>116</sup> De plus, des ylures de sulfonium non-symétriques ont été testés et donnent des excès diastéréomériques allant de 64% à >98%. Les produits formés sont toujours *endo,endo*, sauf lorsque l'ylure est substitué avec un carboxylate. Meyers postule alors que le produit *endo,endo* est initialement formé, mais que l'équilibre thermodynamique mène au produit *endo,exo*.



Hanessian a développé une méthode des plus pratiques en 1995.<sup>117</sup> Celle-ci utilise un anion stabilisé par un phosphonamide chiral. Le mécanisme proposé consiste en l'addition  $\gamma$  conjuguée de l'anion stabilisé dérivé du *trans*-chloroallylphosphonamide sur des carbonyles conjugués (Schéma 15). La substitution nucléophile intramoléculaire de l'énolate forme alors le cyclopropane 1,2,3-substitué *syn* avec d'excellentes diastéréosélectivités et des bons rendements. Parallèlement, l'utilisation du *cis*-chloroallylphosphonamide mène aux cyclopropanes *anti*. Une simple ozonolyse permet de se débarrasser de l'auxiliaire chiral et le cyclopropaldéhyde obtenu peut alors être épimérisé en isomère *anti*.

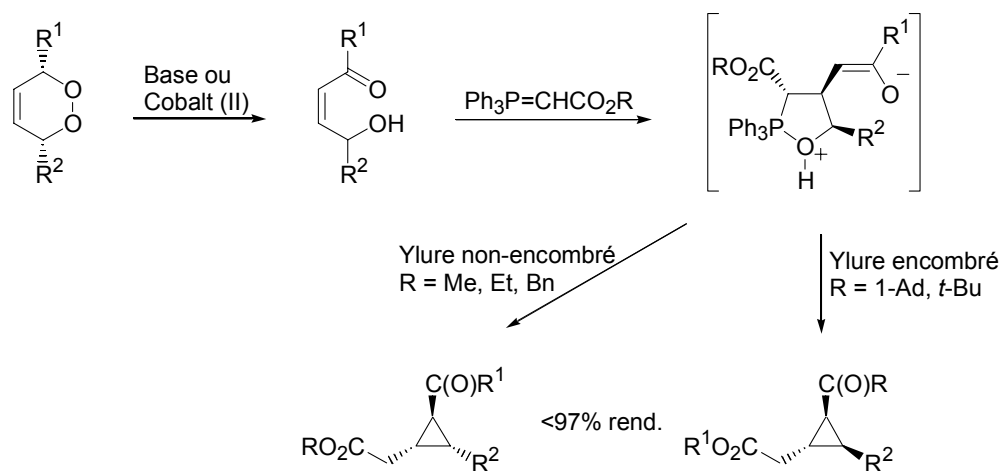
**Schéma 15.** MIRC selon le protocole d'Hanessian



Le groupe de Taylor a également développé des méthodes avec des ylures de phosphore et des phosphonates. Une particularité de la méthode est que le substrat de départ est une 1,2-dioxine.<sup>118</sup> Une ouverture induite par une base ou du cobalt mène à une  $\gamma$ -hydroxyénone qui réagit ensuite avec l'ylure de phosphore selon une addition

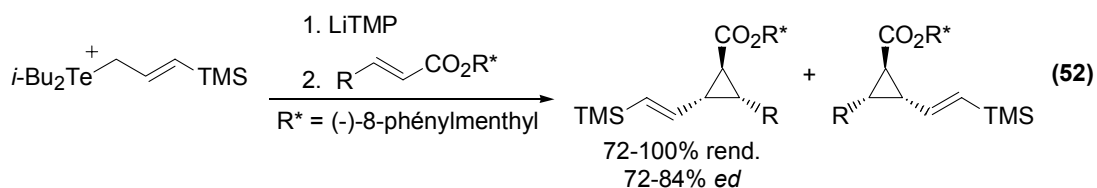
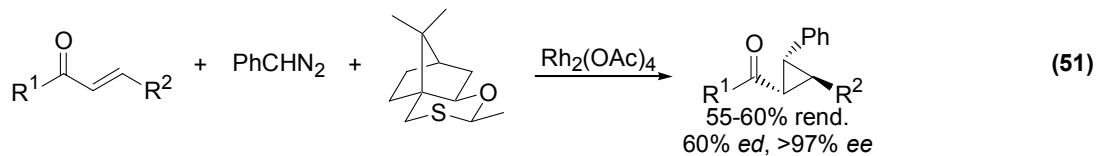
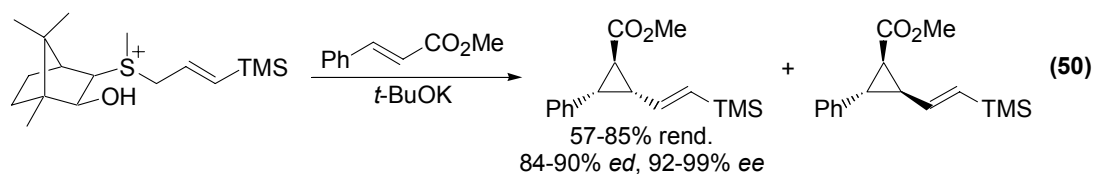
conjuguée (Schéma 16). L'oxaphospholane peut produire deux isomères différents selon l'encombrement stérique de l'ylure. Le même groupe de recherche a ensuite présenté une méthode diastéréosélective avec des phosphonates stabilisés dans laquelle la chiralité de la dioxine est transmise aux cyclopropanes.<sup>119</sup>

**Schéma 16.** Cyclopropanation à partir d'un ylure de phosphore et de 1,2-dioxines



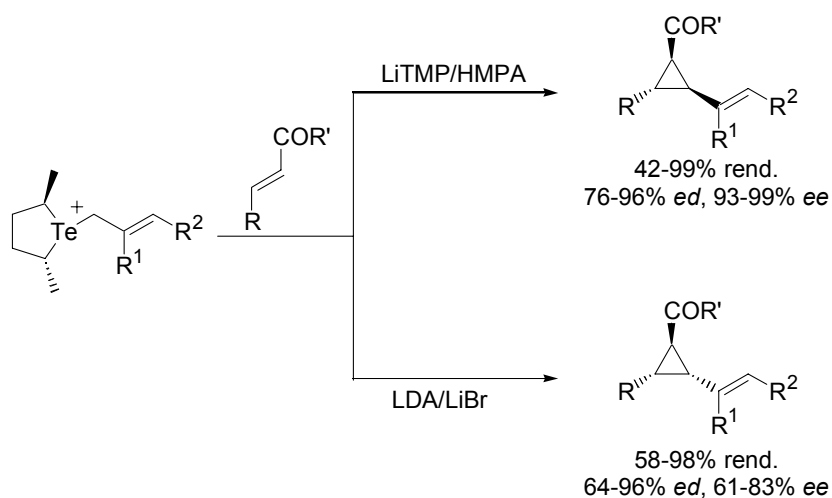
Une stratégie très intéressante que Tang (Équation 50)<sup>120</sup> et Aggarwal (Équation 51)<sup>121</sup> ont utilisée consiste à installer l'auxiliaire chiral sur le groupe partant, ce qui diminue le nombre de manipulations à effectuer en synthèse. Un aspect intéressant de la méthode d'Aggarwal est la génération *in situ* de l'ylure de soufre *via* décomposition de phényldiazométhane. Les énantiosélectivités sont excellentes, mais les diastéréosélectivités et les rendements de la méthode d'Aggarwal sont moyens. Cette stratégie peut également être utilisée avec des ylures de tellures.<sup>122</sup> Selon les conditions utilisées, on peut obtenir sélectivement l'un ou l'autre des deux diastéréoisomères avec d'excellents rendements, diastéréo- et énantiosélectivités lorsque R est un aryle (Schéma 17). Dans le cas d'un alkyle, les rendements et sélectivités diminuent un peu, mais demeurent néanmoins bons.



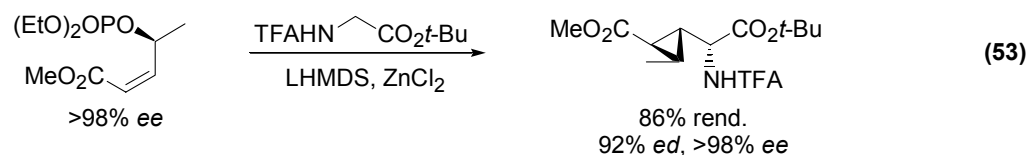


Alternativement, la source de chiralité peut être installée sur le substrat lorsque les ylures de tellures sont employés. Par exemple, Tang a rapporté la synthèse de cyclopropanes 1,2,3-substitués en utilisant le (-)-8-phénylmenthol comme auxiliaire chiral (Équation 52).<sup>123</sup> Les rendements sont excellents et les diastéréosélectivités sont bonnes. À noter que le seul autre isomère détecté est en fait l'énantiomère du cyclopropane une fois l'auxiliaire chiral clivé.

**Schéma 17.** Cyclopropanation énantiosélective avec un ylure de tellure de Tang

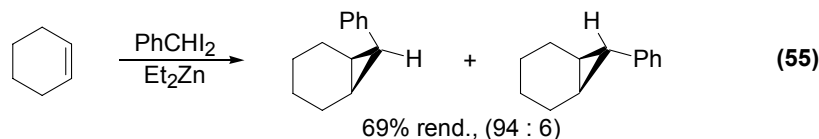
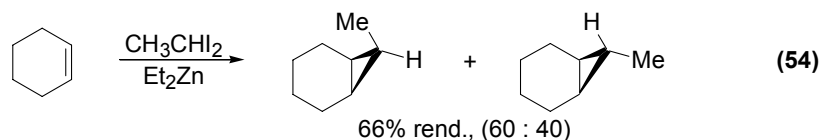


Finalement, Kazmaier a récemment développé la synthèse hautement stéréosélective de cyclopropanes 1,2,3-substitués à partir de phosphates allyliques chiraux.<sup>124</sup> Dans cette méthodologie, le groupe partant est sur l'électrophile (Équations 43 et 53) plutôt que sur le nucléophile, qui est en fait l'énolate de la glycine protégé, un acide aminé. Les produits obtenus sont donc doublement intéressants d'un point de vue chimie médicale, puisque ceux-ci sont des acides aminés non-naturels substitués par un cyclopropane.



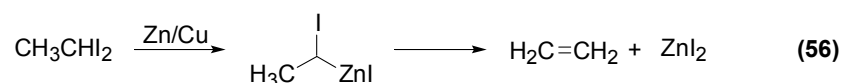
### 1.4.2.3 Simmons-Smith

Suite à ses travaux sur la formation du carbénoïde de Wittig et de Furukawa à partir du diéthylzinc, Furukawa et ses collaborateurs ont rapporté les premières synthèses efficaces de cyclopropanes 1,2,3-substitués à partir de la réaction de Simmons-Smith (Équations 54-55).<sup>125,126,127</sup> Les carbénoïdes étaient préparés à partir du diéthylzinc et du diiodoéthane ou du diiodométhylbenzène. Étonnamment, les produits de géométrie *endo*, donc les plus encombrés, sont formés majoritairement, quoique la sélectivité avec le diiodoéthane soit faible. Une autre limitation importante dans ce genre de système est la synthèse des *gem*-diiodés qui n'est pas triviale (voir discussion à ce sujet à la section 1.1.2).

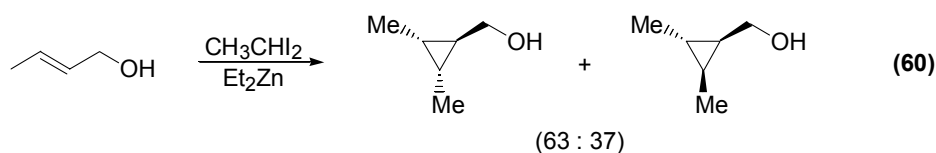
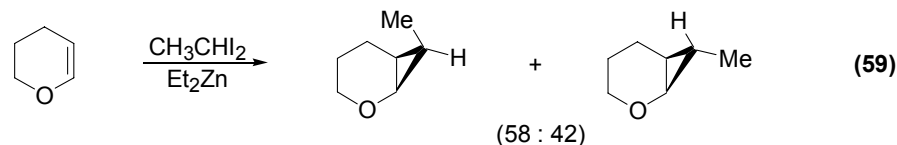
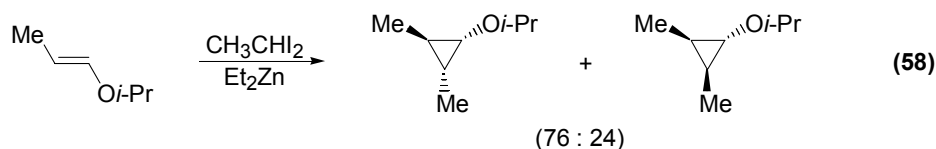
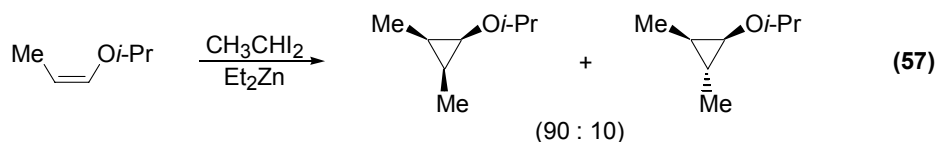


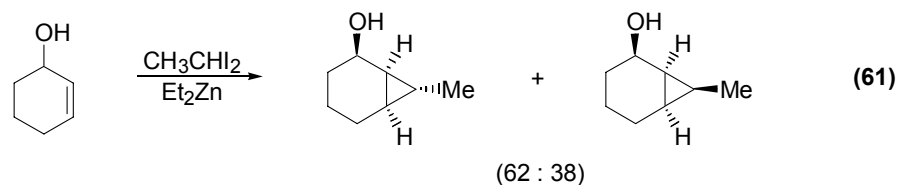
Depuis, plusieurs autres exemples de cyclopropanation avec des carbénoïdes de zinc substitués sont apparus dans la littérature. Dans la plupart des cas, les

substrats étaient oxygénés (éthers d'énol, alcools allyliques, éther allyliques). En effet, il est connu depuis longtemps que ces substrats sont cyclopropanés par les carbénoïdes de zinc beaucoup plus rapidement que les alcènes non-fonctionnalisés à cause de la pré-complexation du réactif à proximité de l'alcène.<sup>128</sup> La cyclopropanation devient alors plus compétitive par rapport à la décomposition du carbénoïde, puisque la cause principale des faibles conversions (<4% rendement) observées par Simmons et Smith lors de la cyclopropanation avec des carbénoïdes dérivés du diiodoéthane<sup>125a</sup> est la décomposition du réactif pour donner de l'éthylène (Équation 56).<sup>129</sup>

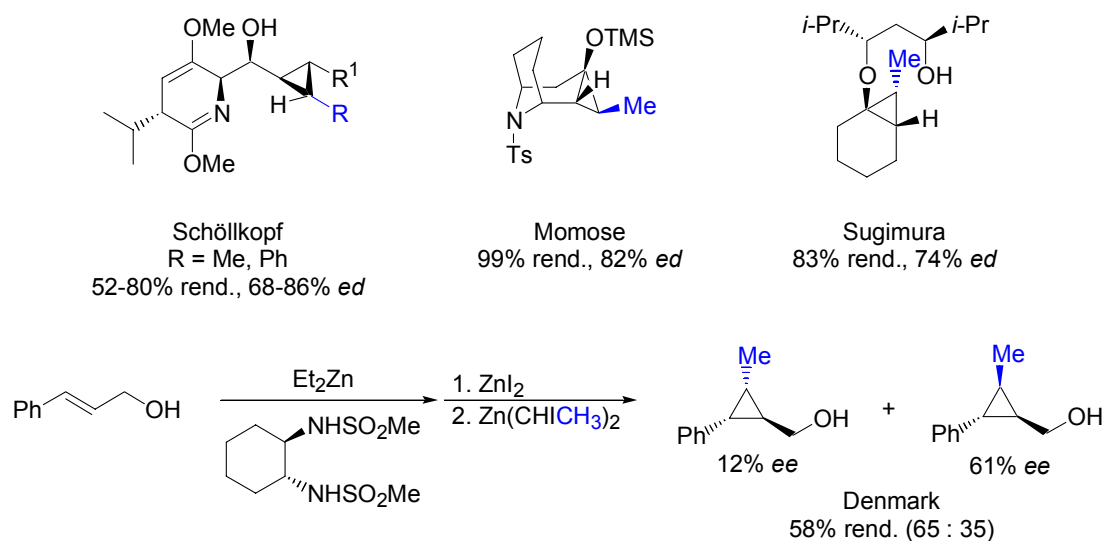


Suite à ces études, Furukawa et Kawabata ont cyclopropané des éthers d'énols et des alcools dans les mêmes conditions que précédemment, mais les diastéréosélectivités demeurent faibles (Équation 57-61).<sup>130</sup> Néanmoins, les alcools chiraux cycliques (cyclohexénol) dirigent la réaction et seuls les diastéréoisomères *syn* sont formés (Équation 61).



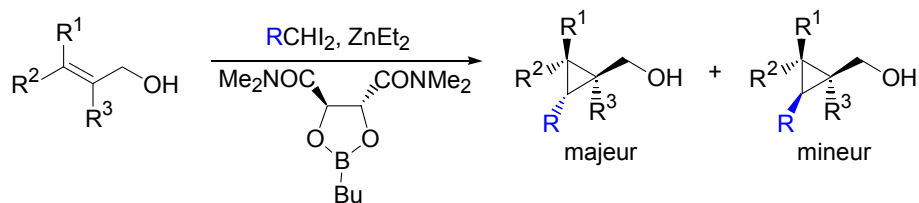


Ce problème de sélectivité est récurrent malgré l'utilisation de substrats chiraux complexants (Schöllkopf),<sup>131</sup> encombrés (Momose),<sup>132</sup> d'auxiliaires chiraux (Sugimura)<sup>133</sup> et de catalyseurs chiraux (Denmark) (Figure 6).<sup>134</sup> Dans tous ces systèmes, le carbénoïde est sélectivement livré sur une seule face de l'alcène, tout comme pour les carbénoïdes non-substitués.<sup>135</sup> Par contre, la diastéréosélectivité par rapport au substituant est habituellement de mauvaise à moyenne, sauf lorsque R = Ph (Schöllkopf), tout comme pour Furukawa (Équation 55).



**Figure 6.** Réaction stéréosélective de Simmons-Smith avec un carbénoïde substitué

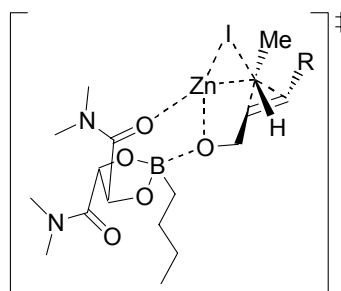
Cependant, Jacynthe Lemay de notre groupe de recherche a réussi à développer un système pour lequel les diastéréosélectivités, les énantiosélectivités et les rendements sont tous excellents.<sup>136</sup> La source de cette stéréosélectivité repose sur l'utilisation du ligand dioxaborolane développé dans notre groupe par Hélène Juteau en 1994.<sup>137</sup> Si ce ligand n'est pas utilisé, les excès diastéréomériques diminuent à 86% au lieu de >96% pour l'alcool cinnamylique (Tableau 4).

**Tableau 4.** Cyclopropanation de Charette-Lemay avec le ligand dioxaborolane

Entrée	Alcool allylique	R	ed (%)	ee (%)	Rend. (%)
1 <sup>a</sup>		Me	86	0	85
2		Me	>96	98	96
3		Me	87	90	83
4		Me	>96	94	80
5		Me	88	94	87
6		Me	82	93	80
7		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPIV	>92	>95	87
8		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OTIPS	>92	>95	77

<sup>a</sup> Sans le dioxaborolane

Le nouveau groupe R est introduit de manière *anti* par rapport à l'hydroxyméthyle et la réaction supporte très bien les alcènes *cis*, *trans* et trisubstitués. De plus, d'excellentes sélectivités sont également obtenues lorsque R est plus volumineux qu'un méthyle. Le modèle d'état de transition proposé est illustré à la Figure 7. La diastéréosélectivité provient de la minimisation des interactions stériques du carbénoïde (avec CH<sub>2</sub>O-ligand) lors de l'approche de la liaison double.

**Figure 7.** Modèle d'état de transition proposé pour la réaction de Charette-Lemay

## 1.5 Conclusion

En somme, la synthèse stéréocontrôlée des cyclopropanes 1,2,3-substitués demeurent un champ actif de recherche. Les méthodes directes (décompositions des composés diazotés, section 1.4.2.1 et Simmons-Smith, section 1.4.2.3) sont généralement peu sélectives ou peu versatiles. Bien que le protocole de Lemay-Charette supporte une gamme d'alcools allyliques, seuls les diastéréoisomères *anti* peuvent être obtenus. De plus, la synthèse des précurseurs *gem*-diiodés aux carbénoïdes est loin d'être triviale. Les méthodes indirectes (MIRC, section 1.4.2.2 et la fonctionnalisation des cyclopropylmétaux, section 1.3.2) donnent généralement de meilleurs résultats, mais des étapes additionnelles sont requises pour la préparation des substrats.

Il serait donc pertinent de développer une méthodologie permettant la synthèse stéréosélective de cyclopropanes 1,2,3-substitués en une seule étape à partir de l'alcène correspondant. Nous avons choisi d'utiliser les cyclopropylmétaux vu les succès au niveau de la stéréosélectivité et de la versatilité de l'installation du troisième substituant.

De plus, nous verrons, dans la présente thèse, comment nous pouvons préparer stéréosélectivement des cyclopropylmétaux à partir de carbénoïdes *gem*-dimétalliques.

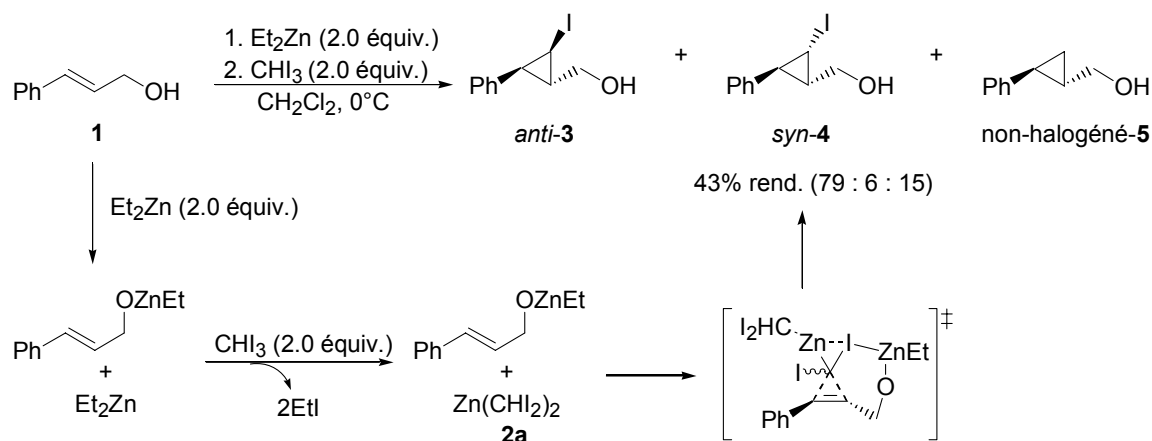
## CHAPITRE 2

### Formation et structure de $(RZn)_2CHI$ : premier exemple d'un carbénoïde gem-dizincique

#### 2.1 Antécédents et objectifs de recherche

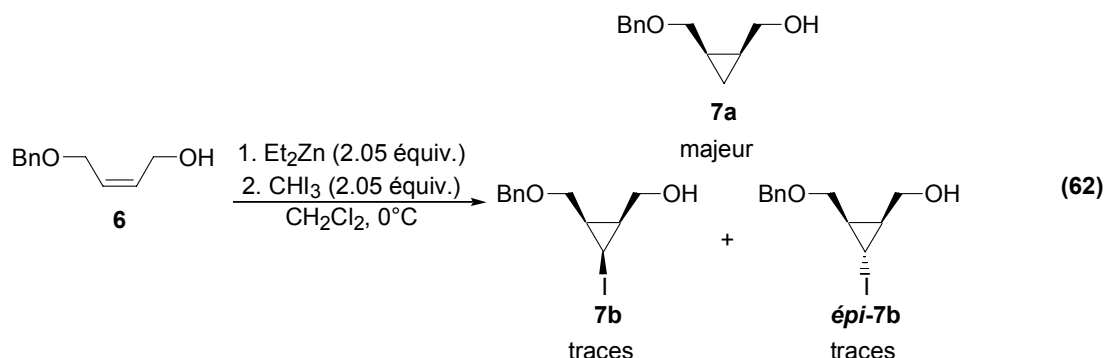
Dans le cadre de ses études sur l'halogénocyclopropanation d'alcools allyliques au sein de notre groupe, Alexandre Gagnon a observé la formation d'un produit inattendu.<sup>138</sup> Sa stratégie consistait à former un carbénoïde substitué avec un halogène **2a** à partir de l'iodoforme et du diéthylzinc de façon à ce que le cyclopropane généré soit substitué avec un halogène. Toutefois, dans certains cas, comme avec l'alcool cinnamylique **1**, le cyclopropane **5** a été formé en faibles quantités en plus des deux cyclopropanes diastéréoisomériques **3** et **4** (Schéma 18).<sup>139</sup>

**Schéma 18.** Cyclopropanation d'alcools allyliques avec l'iodoforme et le diéthylzinc

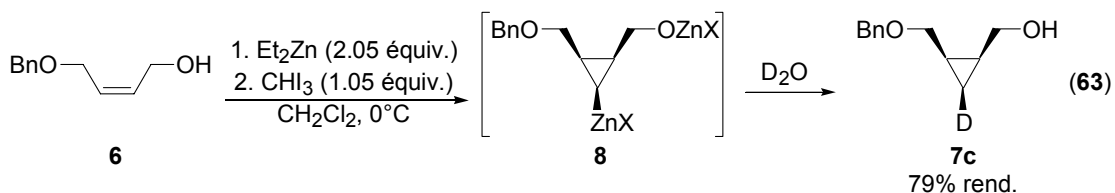


Les carbénoïdes halogénés (eg  $RZnCHI_2$  **2**) ont d'abord été rapportés par Furukawa et Nishimura en 1971.<sup>140</sup> Miyano a par la suite rapporté que ces réactifs étaient impliqués dans la formation de cyclopropanes non-halogénés (5 % de rendement), mais aucune explication concernant le mécanisme de formation n'a été donnée.<sup>141</sup> De plus, lorsqu'Alexandre Gagnon a tenté d'iodocyclopropaner l'alcool **6**,

le seul produit réactionnel formé a été le cyclopropane non-halogéné **7a** (Équation 62).



Les \u00e9tudes pr\u00e9liminaires visant \u00e0 expliquer ce ph\u00e9nom\u00e8ne ont montr\u00e9 que **5** est presque enti\u00e8rement form\u00e9 au d\u00e9but de la r\u00e9action. De plus, ni **3** ni **4** n'ont r\u00e9agi avec le di\u00e9thylzinc de fa\u00e7on \u00e0 g\u00e9n\u00e9rer **5**. Ces faits semblent *a priori* exclure un m\u00e9canisme de r\u00e9duction d'un iodocyclopropane form\u00e9 \u00e0 partir du carb\u00e9no\u00efde **2a**. Finalement, un parach\u00e8vement \u00e0 l'eau lourde ( $\text{D}_2\text{O}$ ) a men\u00e9 exclusivement au *syn*-deut\u00e9rocyclopropane **7c** (\u00c9quation 63), indication d'un interm\u00e9diaire cyclopropylzincique **8**.<sup>142</sup>

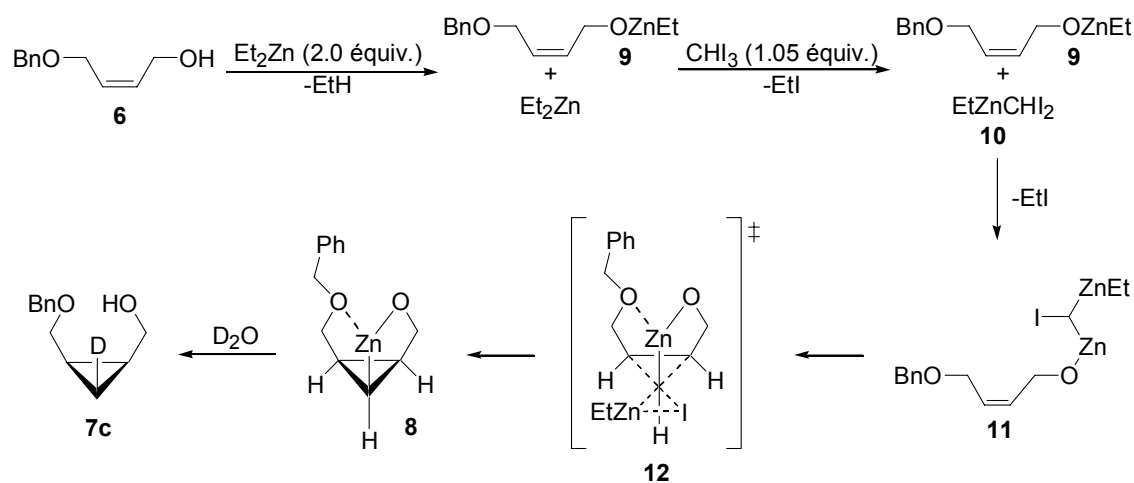


L'hypoth\u00e8se d'Alexandre Gagnon, illustr\u00e9e au Sch\u00e9ma 19, est la suivante: suite \u00e0 la d\u00e9protonation de l'alcool allylique par le di\u00e9thylzinc, un \u00e9change halog\u00e8ne-m\u00e9tal entre un atome d'iode du carb\u00e9no\u00efde **10** (obtenu par un \u00e9change halog\u00e8ne-m\u00e9tal) et l'\u00e9thyle de l'alcoxyde de zinc **9** m\u00e8ne au carb\u00e9no\u00efde *gem*-dizincique **11**. Ce dernier effectue alors la zinciocyclopropanation intramol\u00e9culaire *via* l'\u00e9tat de transition **12** dans lequel les atomes d'oxyg\u00e8ne complexent l'atome de zinc qui n'est pas impliqu\u00e9 dans la livraison du carb\u00e9no\u00efde,<sup>143</sup> expliquant la diast\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9



observée. Le cyclopropylzincique **8** est ensuite deutérolysé pour donner le deutérocyclopropane **7c**.

**Schéma 19.** Mécanisme proposé par Alexandre Gagnon pour la formation du cyclopropane non-halogéné<sup>138</sup>

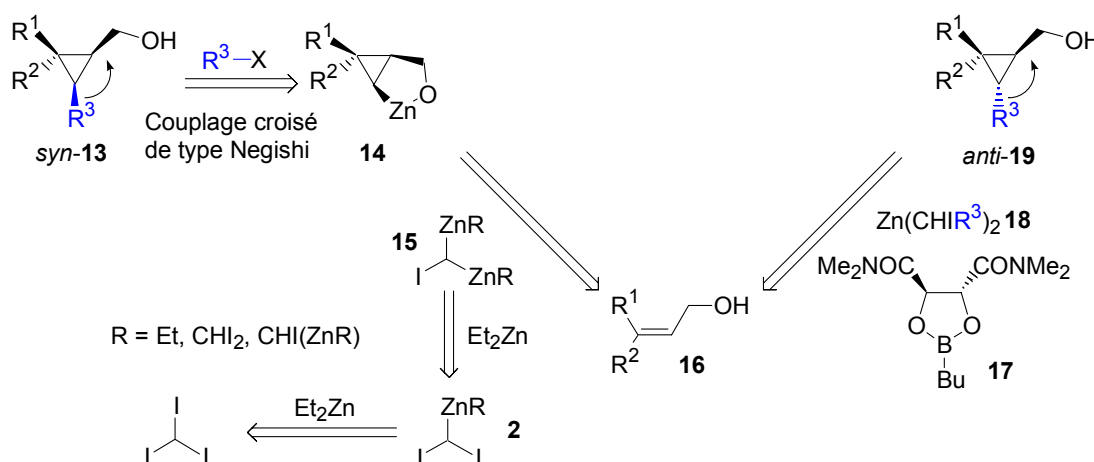


Étant donné que les cyclopropylzinciques peuvent être halogénés, alkylés et acylés (voir le Schéma 9 à la section 1.3.2), cette méthode permet la synthèse de cyclopropanes 1,2,3-substitués **13** dans lesquels le nouveau substituant est *syn* par rapport à l'hydroxyméthyle. Cette approche serait donc complémentaire à celle développée par Jacynthe Lemay qui donnait accès aux dérivés cyclopropanes 1,2,3-substitués **19** dans lesquels le nouveau substituant ( $\text{R}^3$ ) était *anti* par rapport à l'hydroxyméthyle (Schéma 20).<sup>136</sup> Un avantage considérable de l'utilisation de carbénoïdes *gem*-dizinciques est que la synthèse d'une panoplie de dérivés cyclopropanes pourrait être effectuée à partir du dérivé **14** par réaction de couplage de type Negishi croisé en utilisant différents électrophiles  $\text{R}^3\text{X}$ .

Or, bien que l'existence des réactifs *gem*-dizinciques soit établie depuis bien longtemps,<sup>144</sup> ce système est, à notre connaissance, le premier exemple de la formation de carbénoïdes *gem*-dizinciques (**11** et **15**).<sup>145</sup> Toutefois, une particularité de ce système est le mécanisme de formation du réactif *gem*-dizincique. En effet, ces espèces sont normalement formées *via* l'addition oxydante du zinc<sup>(0)</sup> dans deux liens

C-X géminaux alors que, dans le cas présent, elle est formée suite à deux échanges halogène-métal entre  $\text{Et}_2\text{Zn}$  et  $\text{CHI}_3$ .

**Schéma 20.** Synthèse de cyclopropanes 1,2,3-substitués *via* un carbénoïde *gem*-dizincique: une approche complémentaire au protocole Charette-Lemay



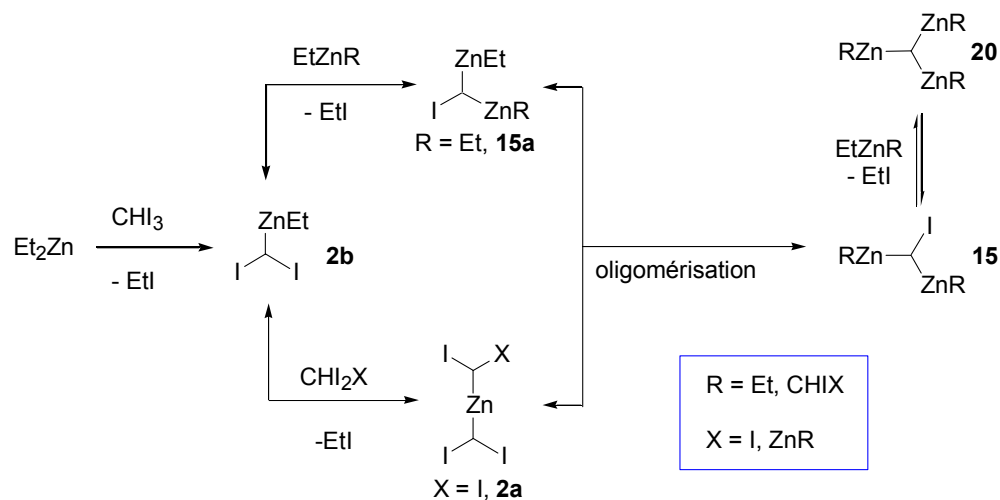
Les objectifs du présent chapitre visent à caractériser le carbénoïde *gem*-dimétallique  $(\text{RZn})_2\text{CHI}$  **15** et à élucider avec certitude le mécanisme de formation des cyclopropanes non-halogénés pour confirmer qu'ils sont intimement reliés à la formation de ces nouveaux réactifs. Ces observations pourront permettre de développer une synthèse efficace de dérivés cyclopropanes 1,2,3-substitués *via* les cyclopropylzinciques correspondants comme l'illustre le Schéma 20.

## 2.2 Caractérisations du carbénoïde *gem*-dizincique et du cyclopropylzincique

En premier lieu, nous avons tenté de détecter **15** par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  en mélangeant le diéthylzinc et l'iodoforme dans un rapport de 2:1 dans  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  et  $\text{CDCl}_3$ . Malheureusement, bien que les études spectroscopiques des dérivés  $\text{RZnCH}_2\text{X}$  soient possibles,<sup>55</sup> les résultats concernant les carbénoïdes *gem*-dizinciques se sont avérés non concluants, probablement à cause de la nature hétérogène du milieu et des nombreuses espèces en équilibre (Schéma 21). En effet, il est possible que les échanges halogènes-métaux ne soient pas complets et que plusieurs

carbénoides (carbénoides *gem*-diiodés de type  $\text{RZnCHI}_2$  **2** et carbénoides *gem*-dizinciques de type  $(\text{RZn})_2\text{CHI}$  **15**) soient présents et soient en équilibre en solution. Il est à noter que pour tous les intermédiaires du Schéma 21, X peut être soit un iodure, soit ZnR où R peut être un éthyle ou CHIX, ce qui augmente la complexité de l'étude spectroscopique. De plus, des carbénoides oligomériques (peut-être cycliques)<sup>146</sup> mixtes peuvent être présents, ce qui serait consistant avec les signaux RMN larges et non définis qui ont été observés. Cet état de choses est causé par le fait que le diéthylzinc ainsi que l'iodoforme peuvent tous deux participer à deux échanges halogènes-métaux, mais ne le font pas nécessairement.

**Schéma 21.** Expérience RMN visant à caractériser le réactif **15**: complications causées par l'équilibre possible des espèces

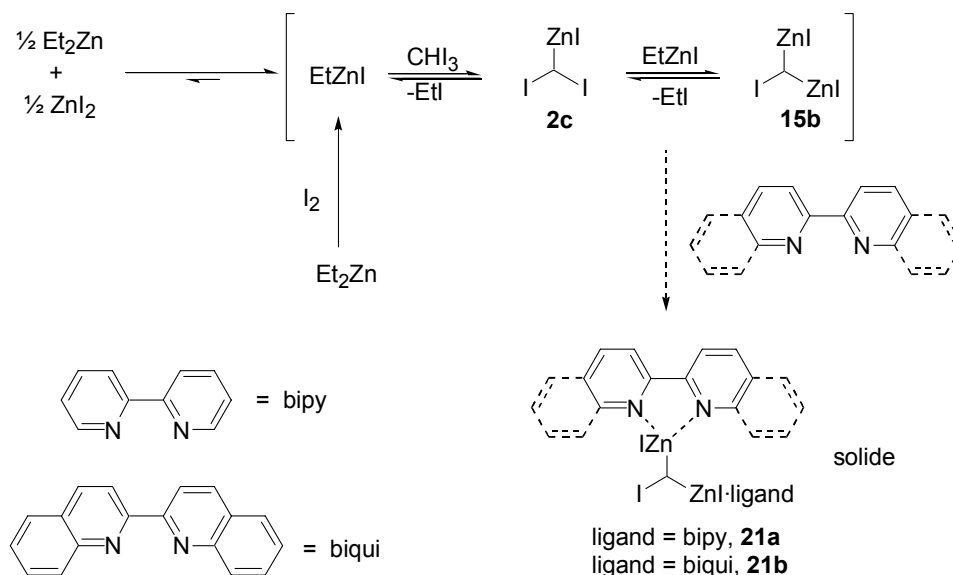


De plus, dans les conditions utilisées, le carbénoïde *gem*-dizincique **15** est instable et décompose, ce qui complique encore plus l'analyse (voir section 2.3.4). Finalement, quoique aucune preuve à cet effet n'ait été apportée, la possibilité d'un troisième échange halogène-métal pour former l'espèce *gem*-trizincique **20** n'est pas à exclure.<sup>147</sup>

Nous avons ensuite tenté d'isoler le carbénoïde  $(\text{RZn})_2\text{CHI}$  **15**. Tel que mentionné plus haut, une solution hétérogène est obtenue en mélangeant le diéthylzinc et l'iodoforme. Néanmoins, la suspension est tellement fine que nous n'avons pas pu l'isoler par filtration. Nous nous sommes donc tournés vers la 1,1'-

bipyridine (bipy) et la 1,1'-biquinoline (biqui) dans l'espoir de complexer sélectivement le carbénoïde *gem*-dizincique (IZn)<sub>2</sub>CHI **15b**, stratégie employée avec succès par notre groupe dans le passé pour isoler des complexes du type bipy·Zn(CH<sub>2</sub>X)<sub>2</sub>.<sup>54b</sup> L'idée étant que si le ligand chélate l'espèce *gem*-dizincique (IZn)<sub>2</sub>CHI **15b** plus rapidement et/ou fortement que le monozincique IZnCHI<sub>2</sub> **2c**, alors l'équilibre pourrait être déplacé vers **21** (complexe bipy/biqui avec **15b**), qui devrait être un solide. Afin de maximiser nos chances de succès et de faciliter l'analyse des résultats, il était nécessaire de diminuer le nombre d'espèces impliquées dans les équilibres et échanges. Pour ce faire, l'iodure d'éthylzinc (EtZnI, préparé par la réaction équimolaire entre l'iode et le diéthylzinc) a été utilisé pour préparer les carbénoïdes puisqu'un seul groupe sur l'atome de zinc peut échanger. Il est peu probable que des carbénoïdes oligomériques soient formés. Par ailleurs, il a déjà été démontré que l'équilibre de Schlenk favorise fortement les espèces de zinc mixtes par rapport aux dialkylzincs (éthyle ou iodométhyle) et à l'iodure de zinc correspondants (Schéma 22).<sup>55,56</sup>

**Schéma 22.** Stratégie pour isoler un carbénoïde *gem*-dizincique: utilisation de bipyridine ou de biquinoline

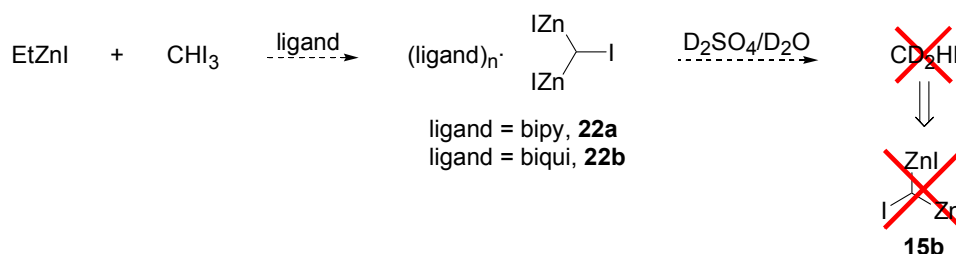


Différents ordres d'addition, solvants et rapports ligand:carbénoïde ont été testés à cette fin. De façon générale, l'ajout du ligand a causé la formation instantanée

d'un précipité jaune-orange.<sup>148</sup> L'ajout d'hexane au filtrat obtenu après filtration a donné un second solide très semblable au premier par RMN <sup>1</sup>H (même signaux, mais de différentes intensités relatives).

Lorsque ces solides, que nous n'avons pu que partiellement solubiliser dans le DMSO, ont été mis en contact avec D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/D<sub>2</sub>O, aucun dideutériodométhane (CHD<sub>2</sub>I), qui aurait été produit lors du parachèvement du complexe **21**, n'a été détecté par GCMS (Schéma 23). De plus, les seuls cristaux que nous avons pu obtenir se sont avérés être le complexe ZnI<sub>2</sub>·biqui.

**Schéma 23.** Parachèvement des solides isolés suite à l'addition de bipy ou biqui



Il s'avère donc que cette stratégie n'a pas fonctionné. Il est possible que l'ajout du ligand (bipy ou biqui) provoque la décomposition rapide des espèces de zinc (eg en ZnI<sub>2</sub>)<sup>149</sup> et/ou que le processus contraire à celui que nous espérons a lieu, possiblement à cause des répulsions stériques. En effet, dans l'optique où tous les ligands sont complexés sur un atome de zinc, beaucoup moins d'interactions stériques ont lieu si les ligands complexent des molécules de ZnI<sub>2</sub> et du carbénoïde monozincique IZnCHI<sub>2</sub> **2c** plutôt que des molécules du carbénoïde *gem*-dizincique (IZn)<sub>2</sub>CHI **15b** où deux ligands seraient complexés.

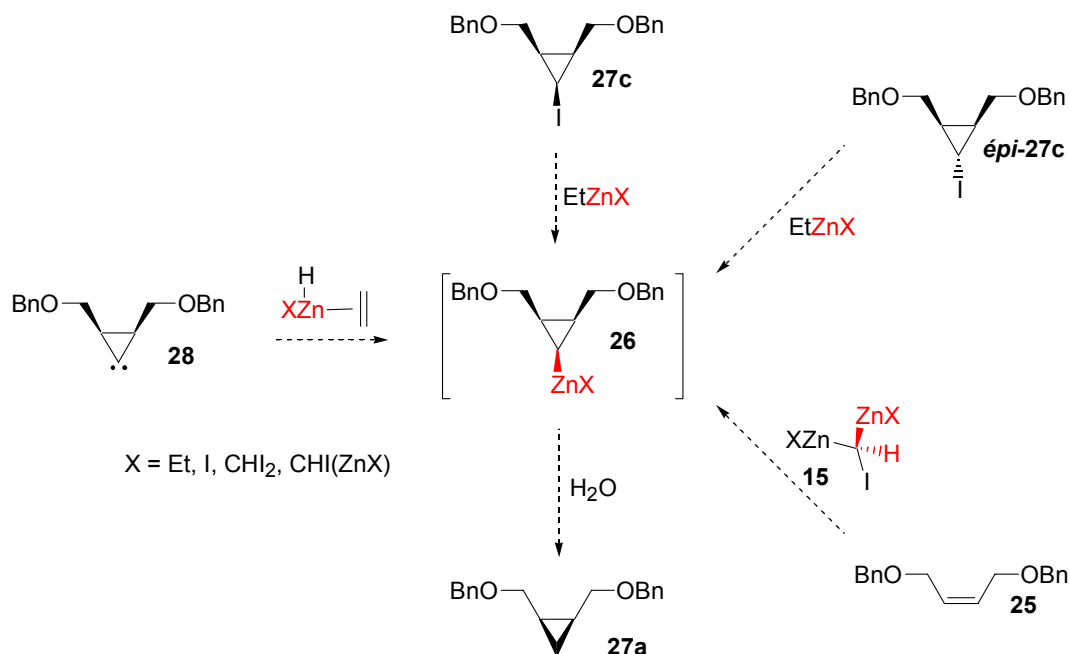
Nous n'avons donc pas encore réussi à caractériser le carbénoïde *gem*-dimétallique (RZn)<sub>2</sub>CHI **15** ni à l'état solide après isolation, ni même en solution par RMN <sup>1</sup>H. Cet échec est en bonne partie causé par le fait que plus d'une espèce zincique existe en solution et que **15** est instable.<sup>150</sup> Nous devons donc nous tourner vers des preuves indirectes, autrement il faudra envisager d'autres mécanismes pour

expliquer la formation des cyclopropanes non-halogénés **5** et **7a** (Schéma 18 et Équation 62).

### 2.3 Mécanisme de formation des cyclopropanes non-halogénés **5**, **7a** et **27a**

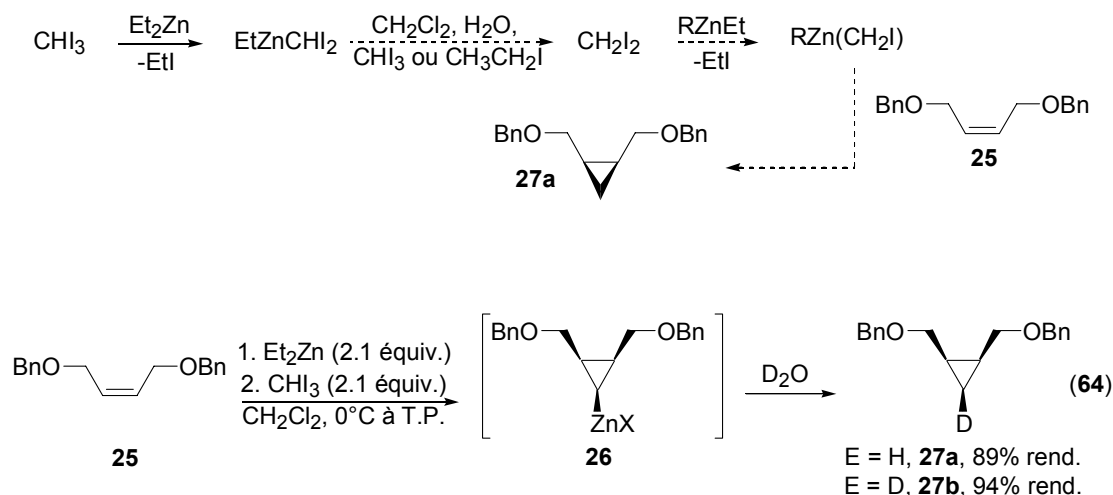
Vu l'impossibilité de caractériser l'espèce réactive postulée  $(RZn)_2CHI_2$  **15**, il devient impérieux d'étudier plus profondément tous les mécanismes possibles pouvant expliquer la formation des cyclopropanes non-halogénés **5** (Schéma 18), **7a** (Équation 62) et **27a** (Équation 64). Les cinq mécanismes envisagés sont illustrés aux Schémas 24 et 25; il s'agit de la réduction *in situ* d'iodoforme en diiodométhane,<sup>151</sup> de la formation d'un cyclopropylcarbène **28**, de la réduction du *syn*-iodocyclopropane **27c**, de la réduction du *anti*-iodocyclopropane *épi-27c* ou de la zinciocyclopropanation déjà élaborée dans les sections précédentes.

**Schéma 24.** Mécanismes possibles pour expliquer la formation du cyclopropane non-halogéné *via* un cyclopropylzinc



Nous avons choisi de tester ces différentes hypothèses mécanistiques avec le diéther benzylique **25**, qui ne donne également que le cyclopropane **27a** (Équation 64).<sup>152</sup>

**Schéma 25.** Mécanisme 1: réduction *in situ* de l'iodoforme en diiodométhane à l'aide d'une source de proton présente dans le milieu réactionnel



### 2.3.1 Mécanisme 1: réduction *in situ* de l'iodoforme en diiodométhane

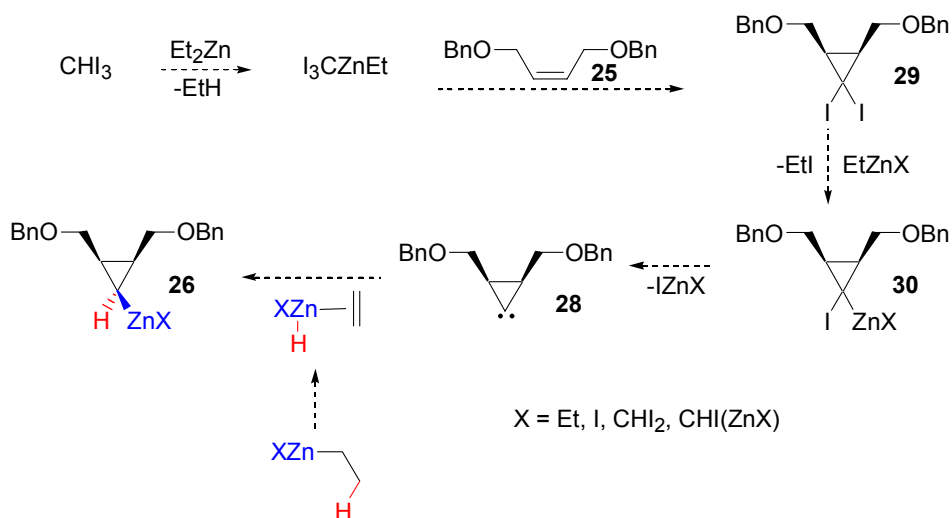
Nous pouvons d'emblée éliminer cette première possibilité,<sup>153</sup> car nous savons déjà que les parachèvements au D<sub>2</sub>O de la cyclopropanation de l'alcool allylique **6** (Équation 63) ou de l'éther allylique **25** (Équation 64) produisent respectivement les *syn*-deutéro-cyclopropanes **7c** ou **27b** et non les cyclopropanes **7a** ou **27a**, prouvant ainsi l'existence d'un intermédiaire de type *syn*-cyclopropylmétal (les cyclopropylzinciques **8** ou **26**, en l'occurrence, puisque le zinc est le seul métal impliqué dans la réaction).

### 2.3.2 Mécanisme 2: formation d'un cyclopropylcarbène

Le second mécanisme postulé implique la formation d'un cyclopropylcarbène qui serait produit de la façon suivante: la déprotonation de l'iodoforme par le diéthylzinc produirait un carbénoïde *gem*-triiodé qui diiodocyclopropanerait l'éther allylique **25** pour donner le diiodocyclopropane **29**. Celui-ci serait ensuite réduit par un échange halogène-métal avec un alkylzinc quelconque présent dans le milieu pour fournir le cyclopropylcarbénoïde **30** qui pourrait ensuite décomposer pour donner le cyclopropylcarbène **28** et l'iodure de zinc. L'insertion migratoire de **28** dans un hydrure de zinc, formel (mécanisme avec

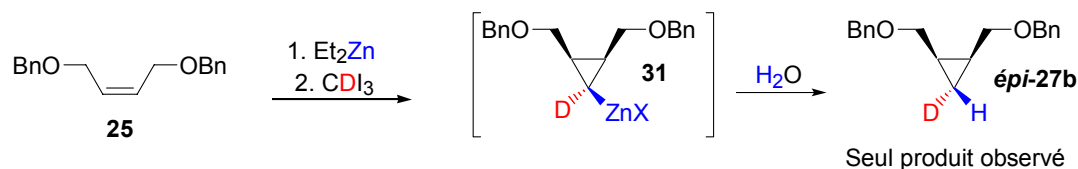
métallo-ène) ou réel (obtenu suite à une élimination  $\beta$ -H d'un éthylzinc), donnerait le cyclopropylzincique **26**.<sup>154</sup>

**Schéma 26.** Mécanisme 2: formation d'un cyclopropylcarbène



Cette possibilité est aisément écartée en effectuant la cyclopropanation de l'éther allylique **25** avec du deutéroiodoforme (Schéma 27). En effet, selon ce mécanisme, l'atome de deutérium ne devrait pas être incorporé dans le produit, puisque l'hydrure qui est éventuellement inséré dans le carbène **28** provient du groupe éthyle du diéthylzinc. En fait, le deutéron se ferait abstraire lors de la déprotonation initiale pour former de l'éthane monodeutééré. Or, avec CDI<sub>3</sub> et un parachèvement à l'eau, nous obtenons le deutérocyclopropane *épi*-**27b**, ce qui indique clairement que le proton/deutéron géminale à l'atome de zinc dans **26** provient de l'iodoforme.

**Schéma 27.** Réfutation du mécanisme 2: cyclopropanation avec le deutéroiodoforme

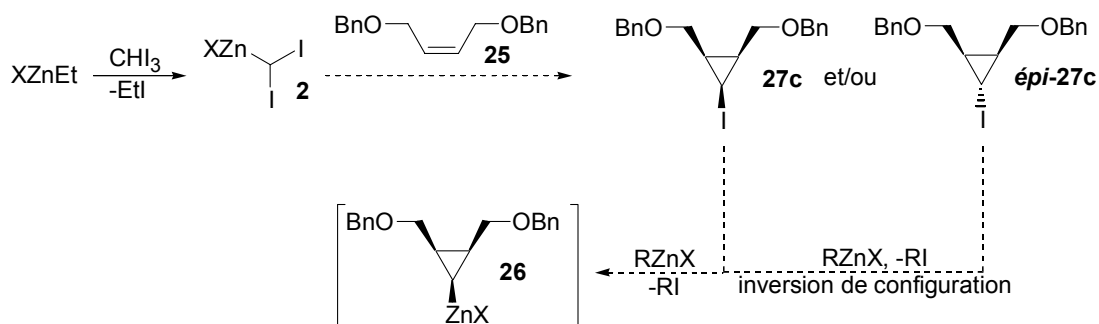




### 2.3.3 Mécanismes 3 et 4: réduction du *syn*- ou du *anti*-iodocyclopropane

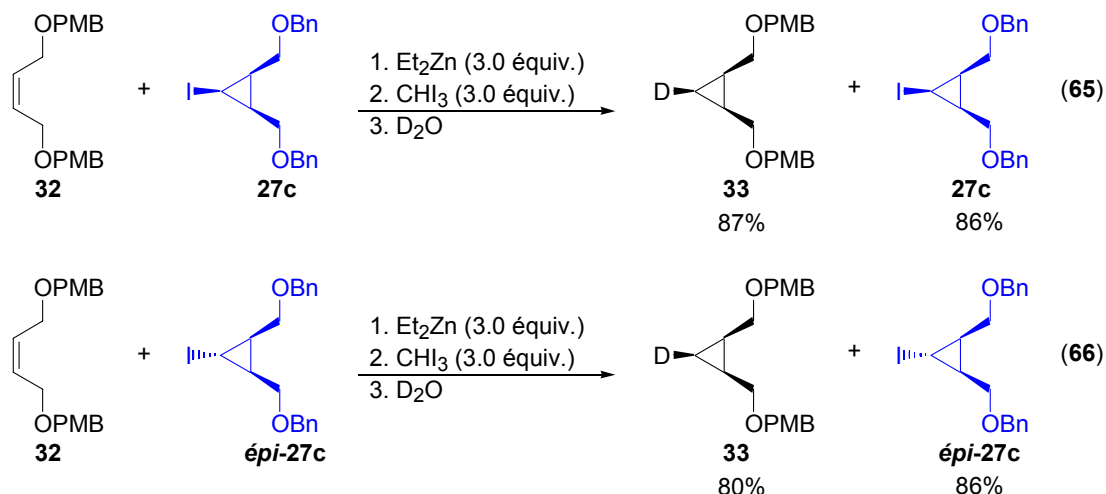
Le troisième mécanisme, illustré au Schéma 28, se résume comme suit: le carbénoïde *gem*-diiodé **2** est obtenu par un échange halogène-métal entre un alkylzinc et l'iodoforme. Ce carbénoïde iodocyclopropane ensuite l'alcène **25** pour donner le *syn*-iodocyclopropane **27c**. Ce dernier est ensuite réduit *via* un échange halogène-métal avec un alkylzinc pour fournir le cyclopropylzincique **26**.

**Schéma 28.** Mécanismes 3 et 4: réduction du *syn*- ou du *anti*-iodocyclopropane



Ce mécanisme est aisément écarté par l'expérience suivante: l'éther allylique **32**, qui ne diffère de l'éther allylique **25** que par le groupe protecteur utilisé (PMB au lieu de Bn), est cyclopropané en présence d'un équivalent du *syn*-iodocyclopropane **27c** avec un excès de réactif. Les deux seuls produits obtenus sont le deutéro-cyclopropane **33** provenant de **32** et l'iodocyclopropane **27c** récupéré (Équation 65). Aucune trace du deutéro-cyclopropane **27b** qui proviendrait de la réduction de **27c** n'a été détectée, ce qui prouve que ce dernier n'est pas un intermédiaire dans la réaction.

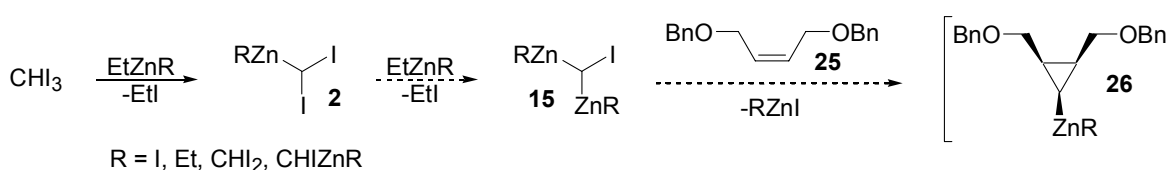
Le quatrième mécanisme est exclu de façon analogue (Équation 66). Selon ce mécanisme, le cyclopropylzincique **26** serait obtenu suite à un échange halogène-métal avec inversion de configuration entre un alkylzinc et le *anti*-iodocyclopropane *épi*-**27c**. Une expérience semblable à la précédente, mais avec *épi*-**27c**, n'a également produit aucun deutéro-cyclopropane **27b** provenant de la réduction d'*épi*-**27c**.



### 2.3.4 Mécanisme 5: zinciocyclopropanation

Ayant définitivement éliminé les autres mécanismes possibles, nous revenons à notre hypothèse de départ, soit que la zinciocyclopropanation procède *via* un carbénoïde *gem*-dimétallique  $(RZn)_2CHI$  **15** (Schéma 29). Puisque nous n'avons pu prouver directement l'existence d'une telle espèce par spectroscopie ou par analyse par diffraction des rayons-X, nous devons nous tourner vers des méthodes indirectes, c'est-à-dire vers la détection de produits découlant de la réaction de cette espèce avec d'autres réactifs.

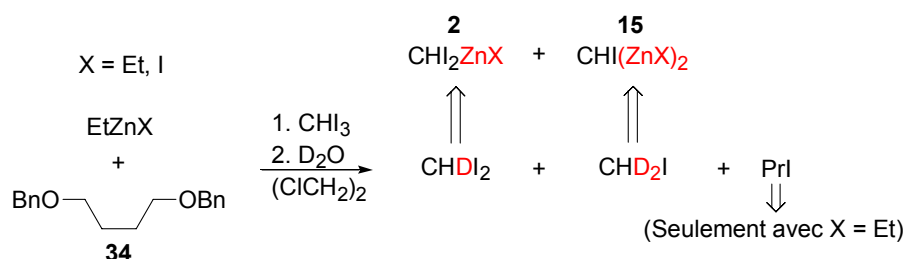
**Schéma 29.** Mécanisme 5: zinciocyclopropanation *via* un carbénoïde *gem*-dizincique



La première expérience consiste à reproduire les conditions réactionnelles de cyclopropanation (avec  $Et_2Zn$  et  $EtZnI$ ), mais en empêchant le carbénoïde  $(RZn)_2CHI$  **15** de réagir avec la double liaison du diéther benzylique **25**. Pour ce faire, nous avons tout simplement remplacé l'alcène **25** par le diéther benzylique **34**, qui ne comporte pas une double liaison. Le mélange ainsi obtenu devrait alors contenir l'espèce évasive. Or, en traitant cette solution avec  $H_2O$  et avec  $D_2O$ , nous devions

respectivement produire de l'iodométhane et du dideutéroiodométhane. Cette expérience fut concluante et l'analyse qualitative (une quantification de cette étude qualitative sera présentée plus en détail aux Chapitres 3 et 5) par GCMS de cette réaction indique que l'iodométhane et le dideutéroiodométhane sont effectivement produits (Schéma 30). Tandis que l'iodométhane pourrait provenir de la réduction *in situ* de l'iodoforme en diiodométhane puis en iodométhane selon un processus semblable à celui illustré au Schéma 25, il est inconcevable que le dideutéroiodométhane le soit. L'explication la plus simple pour la formation de ce produit est le parachèvement de l'espèce *gem*-dizincique **15**.

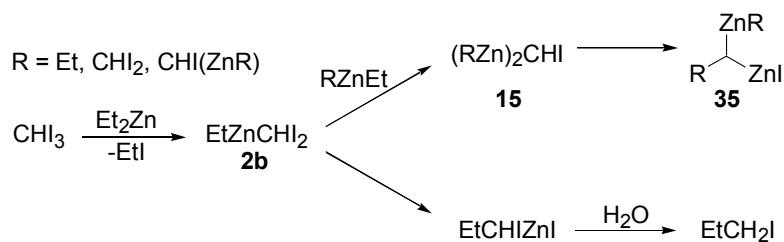
**Schéma 30.** Détection qualitative par GCMS du dideutéroiodométhane: évidence pour la formation du carbénoïde *gem*-dizincique **15**



Il est toutefois important de spécifier, qu'en plus du dideutéroiodométhane, du deutéroiodométhane et même une faible proportion d'iodométhane ont été produits, ce qui révèle la nature instable dudit carbénoïde dans les conditions réactionnelles. De plus, de faibles quantités de 1-iodopropane ont également été détectées lorsque le carbénoïde a été préparé à partir de diéthylzinc. Or, en accord avec les travaux de Jean-François Marcoux de notre groupe de recherche,<sup>55a</sup> l'iodopropane est précisément l'un des produits de décomposition du carbénoïde *gem*-diiodé EtZnCHI<sub>2</sub> **2b** attendu dans ce cas (Schéma 31). En effet, ce dernier avait observé que le carbénoïde EtZnCH<sub>2</sub>I réarrange partiellement en EtCH<sub>2</sub>ZnI à température ambiante.

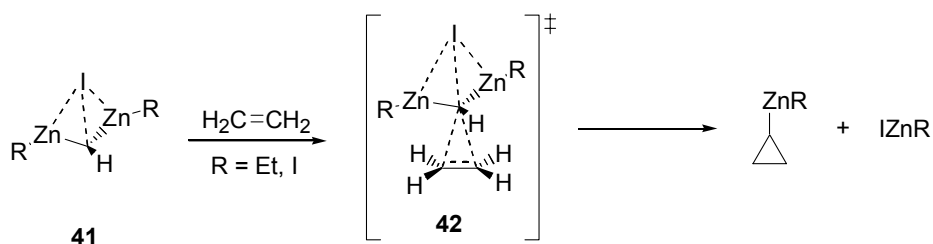
Finalement, tandis que l'iodoforme est entièrement consommé, le carbénoïde intermédiaire *gem*-diiodé RZnCHI<sub>2</sub> **2** ne l'est pas. En effet, une proportion non-négligeable de deutérodiiodométhane a également été détectée par GCMS.

**Schéma 31.** Décomposition de  $RZnCHI_2$  **2**: mécanisme de formation du iodopropane



De cette analyse, nous déduisons que la cyclopropanation de l'alcool allylique **6** et du diéther benzylique **25** est chimiosélective par rapport au carbénoïde  $((RZn)_2CHI$  **15** est plus réactif que  $RZnCHI_2$  **2**). Des études théoriques menées par Phillips à ce sujet ont montré que **15** est plus réactif que **2** à cause d'une plus grande électrophilie du premier.<sup>155</sup> Il semble surprenant, au premier abord, que l'atome de carbone central du carbénoïde **15** possède une plus grande charge partielle positive, mais les études de Phillips ont montré que les deux atomes de zinc de **15** sont pontés par l'atome d'iode, ce qui allonge le lien  $\sigma_{C-I}$  et diminue la densité électronique autour de l'atome de carbone (**41** au Schéma 32). Une deuxième conséquence du pontage est que le carbénoïde subit moins de changements structuraux pour atteindre l'état de transition **42**, ce qui, en accord avec le postulat d'Hammond,<sup>156</sup> correspond à un plus petit  $\Delta G^\ddagger$ . Finalement, le modèle utilisé (cyclopropanation de l'éthylène) montre que la cyclopropanation avec **15** est synchrone<sup>157</sup> et l'état de transition beaucoup plus tard qu'avec **2** dont la cyclopropanation est asynchrone.<sup>158,159</sup>

**Schéma 32.** Polarisation de **15**: un carbénoïde *gem*-dizincique plus électrophile

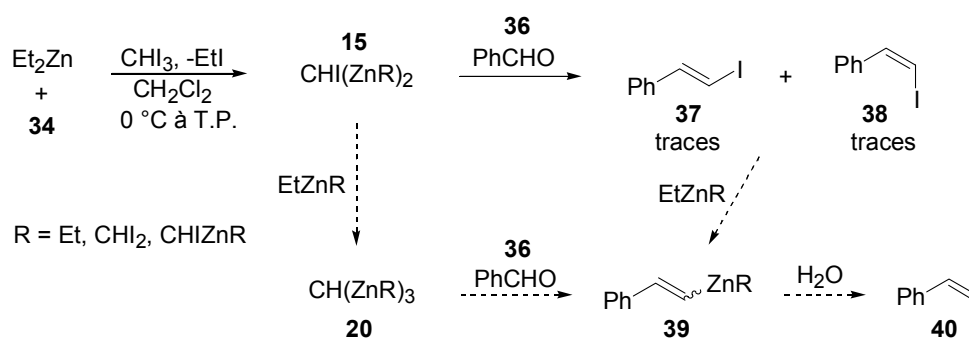


La seconde expérience a été inspirée de la réactivité du seul autre (à notre connaissance) carbénoïde *gem*-dimétallique connu à l'époque, soit la réaction

d'oléfination de Takai.<sup>160</sup> En effet, Takai a rapporté en 1986 que la réaction entre  $\text{CrCl}_2$ , l'iodoforme et un aldéhyde mène à l'iodoalcène et que l'espèce réactive intermédiaire postulée est un carbénoïde *gem*-dichromien (Schéma 3).<sup>38</sup>

Nous avons donc voulu voir si notre système avait la même réactivité que celui de Takai face aux aldéhydes. Lorsque nous avons mis le benzaldéhyde (**36**) en présence de diéthylzinc et iodoforme pré-mélangé, nous avons pu détecter par GCMS les deux  $\beta$ -iodostyrènes isomériques **37** et **38** (Schéma 33). Toutefois, ces produits n'ont pas été formés en quantités suffisantes pour être identifiés clairement par RMN  $^1\text{H}$ . Ceci n'est pas surprenant compte tenu du fait qu'il est connu que les alkylzincs, incluant  $\text{IZnCH}_2\text{I}$ , n'additionnent normalement pas sans agent activant (acide de Lewis, aminoalcools...) sur les carbonyles.<sup>161</sup> Il se peut également que le produit principal de la réaction, tout comme pour Miyano, ait été le styrène **40**, subséquemment évaporé lors de l'isolation.<sup>160</sup> Le styrène pourrait provenir soit du *gem*-trimétallique **20** (voir le Schéma 21), soit des  $\beta$ -iodostyrènes **37** et **38**.

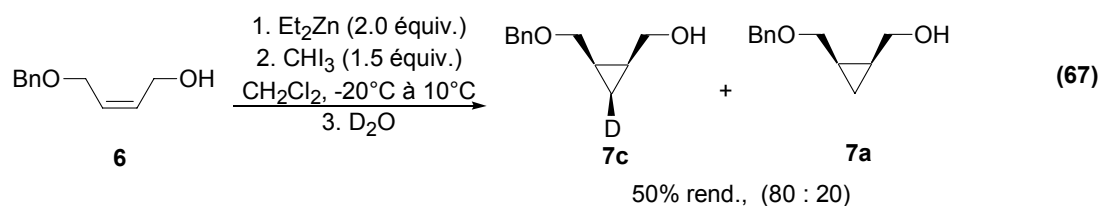
**Schéma 33.** Évidence pour la formation de **15**: oléfination à la Takai



L'existence d'un carbénoïde *gem*-dimétallique de type  $(\text{RZn})_2\text{CHI}$  **15** n'est donc plus en doute. De plus, il est clair qu'un cyclopropylzincique **26** est un intermédiaire dans la formation du cyclopropane non-halogéné. Finalement, les autres mécanismes (1 à 4) ayant été exclus, il est maintenant raisonnable de présumer que le mécanisme 5 (Schéma 29), soit la zinciocyclopropanation à l'aide d'un carbénoïde *gem*-dizincique **15**, est opérant.

## 2.4 Investigation sur la source de H<sup>+</sup> lors des parachèvements au D<sub>2</sub>O

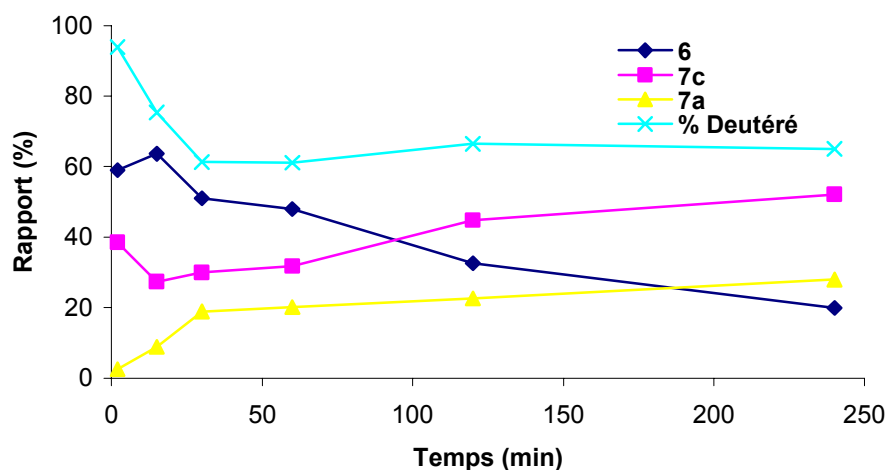
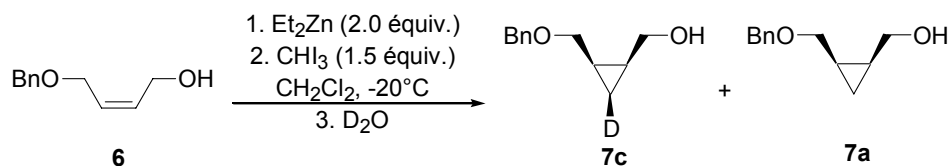
Lorsque nous avons utilisé les conditions développées par Alexandre Gagnon pour zinciocyclopropaner l'alcool allylique **6**, nous avons obtenu, après parachèvement au D<sub>2</sub>O, un mauvais rendement d'un mélange de **7a** et **7c** (Équation 67). Nous avons donc tenté de découvrir le mécanisme responsable de la production du cyclopropane non-deutééré.



Puisque deux équivalents de Et<sub>2</sub>Zn sont additionnés avant l'ajout de CHI<sub>3</sub>, il est peu probable que **7a** provienne du parachèvement du cyclopropylzincique **8** par un alcool non-déprotonné comme cela aurait pu être le cas si l'alcool allylique **6** avait été additionné sur le carbénoïde préformé.<sup>162</sup> Quant au proton de l'iodure d'éthyle (H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>I), son implication dans la déprotonation a été exclue par l'addition d'Et-I dans la réaction, ce qui n'a pas mené à la diminution de l'incorporation de deutérium. Parallèlement, le solvant, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, a été mis hors de cause par l'utilisation de CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> comme solvant.<sup>163</sup>

En suivant la disparition de l'alcool allylique **6**, l'apparition des cyclopropanes **7** (**7a** et **7c**) ainsi que la proportion de produit deutéré, nous constatons que l'incorporation de deutérium est initialement élevée, mais qu'elle chute rapidement dans les 30 premières minutes de réaction pour ensuite demeurer stable vers 65 % (Graphique 1).<sup>164</sup> D'autre part, nous constatons que les premiers 40 % de conversion sont rapidement effectués dans les deux premières minutes et que les conversions sont plus ou moins linéaires pendant les quatre heures qui suivent. Puisque le cyclopropane **7a** est formé tout au long des quatre heures de réaction, il est peu probable que la source de proton soit des traces d'eau présentes dans le milieu (*i.e.* introduit avec l'iodoforme), car dans un tel cas, la totalité du cyclopropane **7a** aurait été formée dès le début. Le profil du Graphique 1 serait plutôt consistant avec

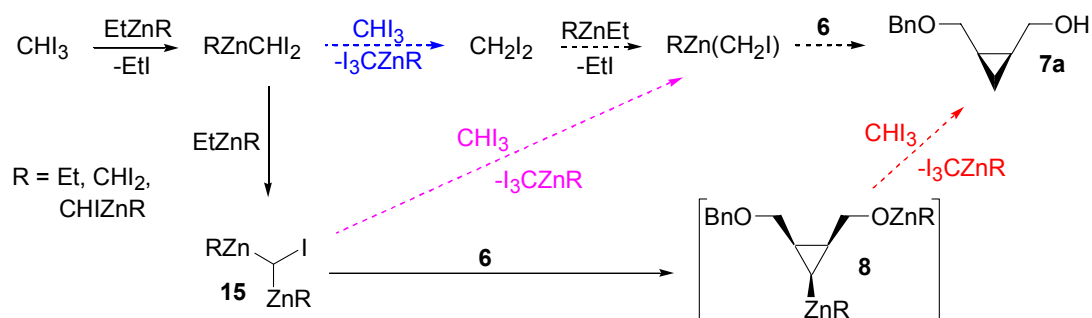
la déprotonation de  $\text{CHI}_3$  (*vide infra*) puisque ce produit est présent tout au long de la réaction, mais surtout dans les premières minutes, avant d'être entièrement consommé par  $\text{Et}_2\text{Zn}$  pour former les différents carbénoïdes.



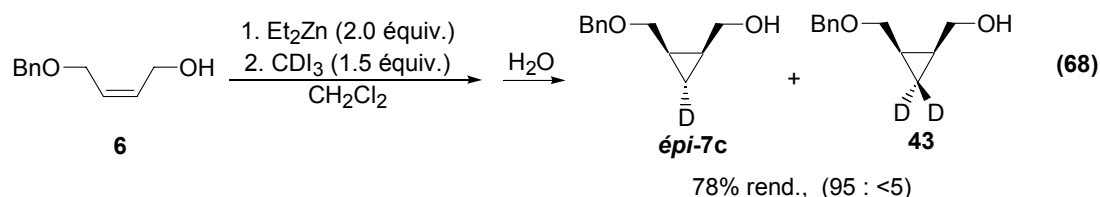
**Graphique 1.** Conversion et deutération en fonction du temps

Ainsi, les trois halogènes électroattracteurs contribuent à augmenter l'acidité du proton de l'iodoforme (*eg* réaction iodoformique) (Schéma 34). La déprotonation pourrait avoir lieu après le premier (en bleu) ou le deuxième échange (en mauve) ou même après la zinciocyclopropanation (en rouge).

**Schéma 34.** L'iodoforme en tant que source de  $\text{H}^+$

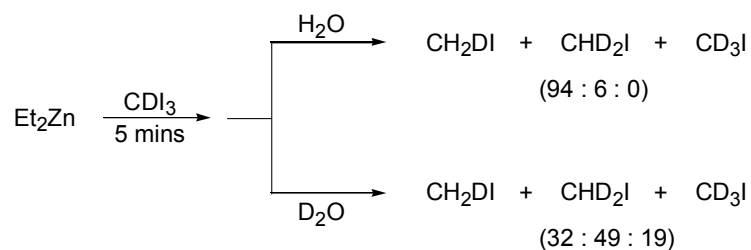


Afin de confirmer ou d'infirmer cette possibilité, nous avons cyclopropané l'alcool allylique **6** avec l'iodoforme deutéré (CDI<sub>3</sub>). Si l'hypothèse du Schéma 34 est correcte, alors, après un parachèvement au H<sub>2</sub>O, nous devrions retrouver une double incorporation de deutérium (soit **43**) d'environ 20 %, en accord avec les résultats de l'Équation 67 (Équation 68).



Or, tandis que nous observons effectivement la présence du cyclopropane dideutééré **43**, son rapport avec le cyclopropane mono-deutééré *épi-7c* est très faible (moins que 5 %).<sup>165</sup> Afin de déterminer si la *syn*-deutération a lieu avant ou après la cyclopropanation (*cf.* Schéma 34), nous avons parachevé un mélange de Et<sub>2</sub>Zn et CDI<sub>3</sub> avec H<sub>2</sub>O et avec D<sub>2</sub>O (Schéma 35). Les résultats après injection dans un GCMS confirment qu'il y a effectivement un transfert de proton à partir de l'iodoforme, puisqu'un parachèvement avec H<sub>2</sub>O produit tout de même 6 % de dideutéroiodométhane. Puisque le CDI<sub>3</sub> est la seule source de deutéron, le deuxième deutéron provient nécessairement d'une autre molécule d'iodoforme. Par ailleurs, le parachèvement au D<sub>2</sub>O produit quand même une proportion significative (81%) d'iodométhane qui n'est pas entièrement deutéré. Ainsi, l'iodoforme n'est pas la source principale de proton, en accord avec les résultats de l'Équation 68 où très peu de transfert de deutéron à partir de CDI<sub>3</sub> a lieu.

**Schéma 35.** Validation de la thèse du transfert de proton à partir de l'iodoforme: expériences GCMS





## 2.5 Conclusion

Ainsi, nous avons pu prouver que les cyclopropanes non-halogénés formés dans la cyclopropanation d'alcools et d'éthers allyliques avec  $\text{Et}_2\text{Zn}$  et  $\text{CHI}_3$  proviennent de la zinciocyclopropanation de l'alcène à partir d'un carbénoïde *gem*-dizincique  $(\text{RZn})_2\text{CHI}$  **15** et de la formation d'un intermédiaire cyclopropylzincique. Tandis que ledit carbénoïde n'a pu être isolé ou observé directement, des expériences de parachèvements au  $\text{D}_2\text{O}$  ont clairement montré que l'espèce est présente dans le milieu. De plus, les autres mécanismes possibles, soit la réduction *in situ* de l'iodoforme en diiodométhane, la formation d'un cyclopropylcarbène et la réduction du *syn*-iodocyclopropane ou du *anti*-iodocyclopropane ne sont pas opérants.

Tandis que les espèces *gem*-dizinciques sont connues depuis longtemps, c'est la première fois, à notre connaissance, que ce réactif est formé suite à deux échanges halogène-métal avec  $\text{Et}_2\text{Zn}$ . C'est ce qui a permis de préparer le réactif  $(\text{RZn})_2\text{CHI}$  **15** dans un solvant ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) plus compatible avec la cyclopropanation, car il est beaucoup moins complexant que l'éther et le THF habituellement utilisés.

Néanmoins, alors que la réaction fonctionne, elle n'a pas encore été développée au point d'être synthétiquement très utile, car les rendements sont encore trop faibles. De plus, des quantités appréciables, voir majoritaires, d'iodocyclopropane ont été observées par Alexandre Gagnon pour les substrats qui ne sont pas dérivés du 1,4-but-2-ène diol.

Nous verrons dans les prochains chapitres l'optimisation de la réaction, d'abord pour les substrats semblables aux dérivés du 1,4-but-2-ène diol **6** et **25** (Chapitre 3), puis pour des substrats ayant des structures plus variées (Chapitres 4 et 5).

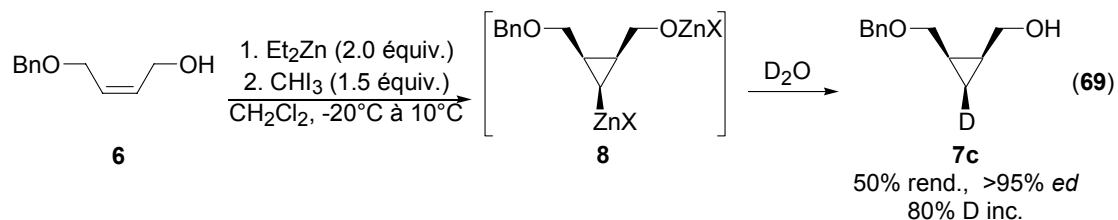
## CHAPITRE 3

### Optimisation de la zinciocyclopropanation avec $(RZn)_2CHI$

#### 3.1 Antécédents et objectifs de recherche

Les cyclopropylmétaux sont des réactifs très pratiques en synthèse organique, car ils permettent la synthèse diastéréosélective des dérivés cyclopropanes 1,2,3-substitués.<sup>166</sup> En effet, la réaction d'un cyclopropylmétal avec un électrophile procède généralement avec rétention de configuration.<sup>167</sup> De plus, leurs synthèses sont habituellement stéréospécifiques (eg la plupart des échanges halogènes-métaux, la carbo- et l'hydroméallation des cyclopropènes et la cyclopropanation des vinylmétaux) ou stéréosélectives (eg la cyclisation 1,3 des dimétalliques). Or, ces méthodes ont le désavantage de nécessiter au moins deux étapes synthétiques distinctes, soit la cyclopropanation et la métallation.

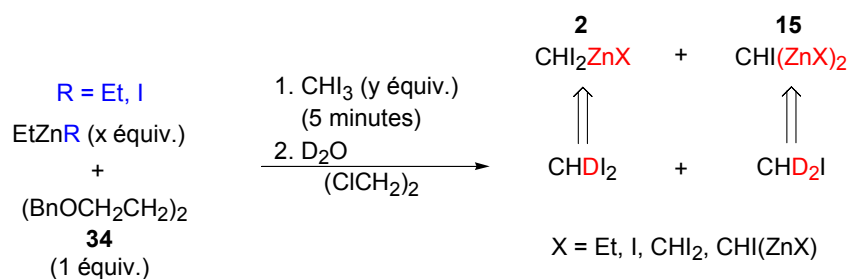
La zinciocyclopropanation présentée au Chapitre 2 (Équation 69), en plus d'être hautement diastéréosélective, effectue ces deux étapes en une seule réaction, ce qui représente un avantage important. Par contre, bien que la conversion soit complète, le rendement (50 %) obtenu lors des premiers essais laisse à désirer (à cause de la décomposition). Néanmoins, il devrait être possible d'augmenter ce rendement substantiellement puisque la réaction de Simmons-Smith sous les conditions de Furukawa ( $Et_2Zn + CH_2I_2$ ) avec des éthers ou des alcools allyliques procède généralement avec des rendements élevés (>80%).<sup>50</sup>



Les expériences GCMS de parachèvement au  $D_2O$  des carbénoïdes en solution ont montré en plus du carbénoïde *gem*-dizincique  $(RZn)_2CHI$  (**15**) que le carbénoïde *gem*-diiodé  $RZnCHI_2$  **2** était présent (Schéma 36, p. 60). Tandis qu'aucun

problème de chimiosélectivité par rapport au carbénoïde  $\text{RZnCHI}_2$  **2** (aucune iodocyclopropanation) n'ait été observé avec les substrats **6** et **25** (le diéther benzylique du 1,4-but-2-ène diol), cette espèce pourrait très bien avoir une influence sur les rendements. De plus, les deux groupes éthyliques du diéthylzinc sont potentiellement échangeables pour une unité "CHIX" alors qu'au moins un équivalent de Et-Zn doit être utilisé pour déprotonner l'alcool allylique. Il est donc crucial d'étudier l'influence du rapport  $\text{Et}_2\text{Zn}:\text{CHI}_3$  sur l'efficacité de la réaction.

**Schéma 36.** Détection indirecte par GCMS des deux carbénoïdes (mono- et dizincique) **2** et **15** en solution



Il est par ailleurs connu que les carbénoïdes d'alcoxydes de zinc(II)  $\text{ROZnCHIX}$  (eg **11**, Schéma 19, p. 42) sont moins réactifs que les carbénoïdes de zinc où le deuxième substituant est un alkyle  $\text{RZnCHIX}$  (eg  $(\text{EtZn})_2\text{CHI}$ , **15a**) ou un iodure  $\text{IZnCHIX}$  (eg  $(\text{IZn})_2\text{CHI}$ , **15b**).<sup>168</sup> Il serait donc intéressant d'optimiser la zinciocyclopropanation en utilisant des éthers allyliques (eg le diéther benzylique **25**), car il devient beaucoup plus simple de contrôler la nature de l'espèce réactive en jouant sur la stœchiométrie des réactifs de départ. De plus, ces substrats minimiseraient la complexité de la réaction en évitant la présence d'alcoxyde de zinc.

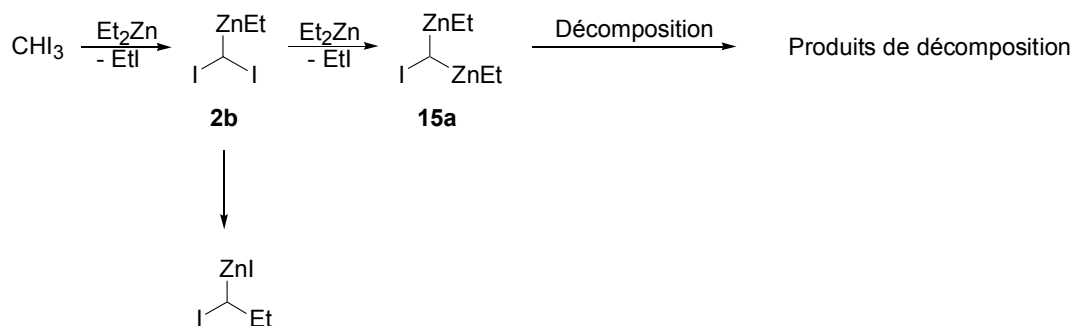
Finalement, la préparation du carbénoïde *gem*-dizincique en utilisant  $\text{EtZnI}$  sera également étudiée puisque ce dernier permet de préparer le carbénoïde *gem*-dizincique  $(\text{IZn})_2\text{CHI}$  **15b**.

### 3.2 Expériences GCMS: détermination du rapport $\text{EtZnX}:\text{CHI}_3$ optimal

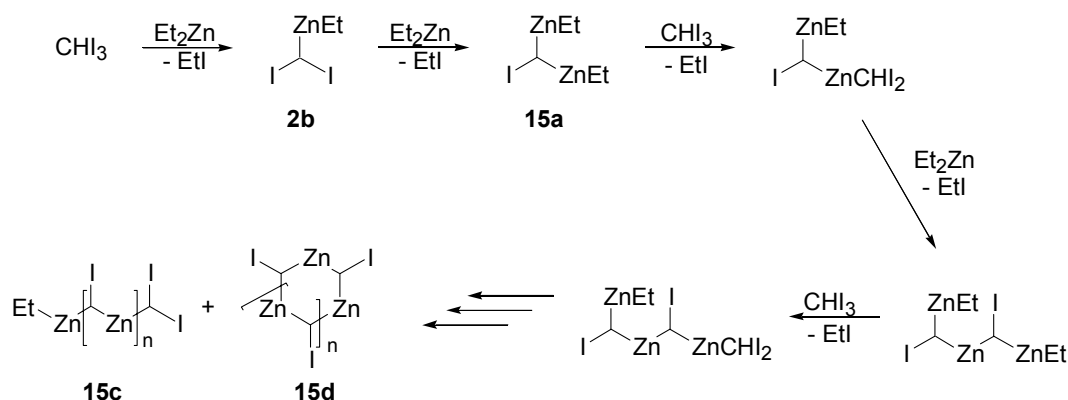
Afin de déterminer le rapport optimal  $\text{EtZnX}:\text{CHI}_3$  pour optimiser la formation du carbénoïde *gem*-dizincique  $(\text{RZn})_2\text{CHI}$  **15**, des expériences de piégeage

ont été effectuées de façon à déterminer les rendements et rapports des différentes espèces formés sous diverses conditions (Tableau 5). Ainsi, lorsque 2 équivalents de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  et 1 équivalent de  $\text{CHI}_3$  ont été mélangés en présence du ligand **34** (le diéther benzylique du 1,4-butane diol), le carbénoïde *gem*-dizincique  $(\text{RZn})_2\text{CHI}$  **15** a été obtenu de façon majoritaire (69:31) par rapport au carbénoïde monozincique  $\text{RZnCHI}_2$  **2**. Ce rapport a été établi par la détection quantitative du dideutéroiodométhane ( $\text{CHD}_2\text{I}$ ) et du deutérodiiiodométhane ( $\text{CHDI}_2$ ). Par contre, le rendement des deux espèces par GC n'est que de 13 % par rapport à un standard interne, ce qui indique que beaucoup de décomposition a lieu sous ces conditions (Entrée 1). Ce rendement correspond à la quantité de produits, quantifié par GC à l'aide d'un standard interne, dérivés du parachèvement des carbénoïdes **2** et **15** (iodométhane et diiodométhane) et de l'iodoforme récupéré par rapport à la quantité d'iodoforme injectée dans la réaction. Néanmoins, un meilleur rendement (85 %) est obtenu en utilisant des quantités équimolaires de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  et  $\text{CHI}_3$  quoique la proportion de **15** soit beaucoup plus faible (Entrée 2). De plus, un bon rendement (71%) est obtenu même en l'absence du ligand stabilisateur **34** (Entrée 3). Il semble donc que le carbénoïde  $(\text{EtZn})_2\text{CHI}$  **15a**, favorisé par une stœchiométrie 2:1 (Schéma 37), soit beaucoup plus instable que la forme oligomérique **15c** et/ou **15d**, favorisé par une stœchiométrie équimolaire (Schéma 38).

**Schéma 37.** Formation et décomposition du carbénoïde **15a**: stœchiométrie  $\text{Et}_2\text{Zn}:\text{CHI}_3$  de 2:1



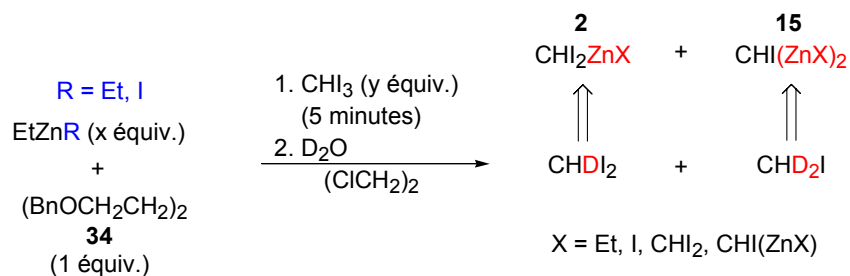
**Schéma 38.** Formation des carbénoïdes oligomériques **15c** et **15d**: stœchiométrie  $\text{Et}_2\text{Zn}:\text{CHI}_3$  de 1:1



En effet, la formation du carbénoïde  $(\text{EtZn})_2\text{CHI}$  **15a** nécessite deux équivalents de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  par équivalent de  $\text{CHI}_3$ . Lorsque des quantités équimolaires des deux réactifs sont utilisées, le carbénoïde **15a** peut alors réagir dans une autre réaction d'échange halogène-métal avec une molécule de  $\text{CHI}_3$ . Or, les groupes " $\text{CHI}_2$ " et " $\text{ZnEt}$ " de ce carbénoïde peuvent continuer de réagir à tour de rôle dans des réactions d'échanges halogènes-métaux. De plus, il est possible que les deux terminaisons du carbénoïde oligomérique **15c** réagissent dans une réaction d'échange halogène-métal, ce qui conduirait au carbénoïde oligomérique cyclique **15d**. La force motrice responsable des échanges halogènes-métaux conduisant aux carbénoïdes *gem*-dizinciques est la diminution de la basicité de l'alkylzincique ( $\text{Et-ZnX}$  vs  $\text{XZnCHI-ZnX}$ ) dû à la présence de l'atome d'iode sur l'atome de carbone lié à l'atome de zinc.<sup>169</sup> De plus, il est attendu que l'iodoéthane soit un produit plus stable que le carbénoïde *gem*-diiodé  $\text{RZnCHI}_2$ .<sup>170b</sup>

En irradiant la solution avec une lampe solaire de façon à favoriser les échanges halogènes-métaux,<sup>170</sup> les rendements ainsi que la quantité relative du carbénoïde  $(\text{RZn})_2\text{CHI}$  **15** diminuent légèrement (Entrée 4) si la réaction est conduite dans un ballon en pyrex et de façon significative si des tubes de quartz sont utilisés (le quartz n'absorbe pas les rayons UV  $<270$  nm) (Entrée 5).

**Tableau 5.** Rapport des carbénoïdes en fonction de la stœchiométrie des réactifs au Schéma 36

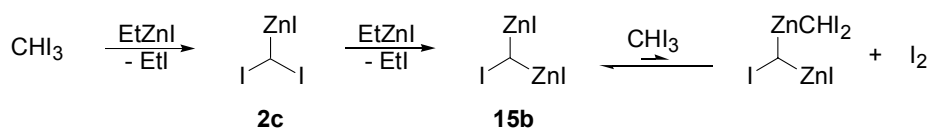


Entrée	R	x équiv.	y équiv.	Rend. (%) <sup>a</sup>	rapport (%)		
					CHI <sub>3</sub>	CHDI <sub>2</sub>	CHD <sub>2</sub> I
1	Et	2	1	13	<1	31	69
2	Et	2	2	85	1	81	18
3 <sup>b</sup>	Et	1	1	71	<1	77	23
4 <sup>c</sup>	Et	2	2	58	5	84	11
5 <sup>c,d</sup>	Et	2	2	24	<1	94	6
6 <sup>e</sup>	I	3	1.5	76	<1	57	42

<sup>a</sup> Pourcentage déterminé par:  $[\text{CHI}_3] + [\text{CHDI}_2] + [\text{CHD}_2\text{I}]/[\text{CHI}_3]_{\text{init.}} \times 100$ . Le *n*-heptane a été utilisé comme standard interne et les rapports quantitatifs ont été déterminés par un détecteur FID. Un petit pourcentage signifie que les carbénoïdes ont décomposé. <sup>b</sup> Les réactifs sont mélangés sans agent stabilisant (**34**). <sup>c</sup> La solution est irradiée pendant 5 minutes avec une lampe solaire avant d'être parachevée. <sup>d</sup> La réaction est effectuée dans un tube de quartz. <sup>e</sup> EtZnI est employé plutôt que Et<sub>2</sub>Zn.

Finalement, en utilisant EtZnI plutôt que Et<sub>2</sub>Zn, un seul échange halogène-métal avec CHI<sub>2</sub>X (X = I, ZnI) est possible par unité zincique puisque la formation des espèces oligomériques de type **15c** et **15d** n'est pas favorisée. Une stœchiométrie 2:1 de EtZnI:CHI<sub>3</sub> a par conséquent été utilisée, ce qui a conduit à une bonne proportion du carbénoïde (IZn)<sub>2</sub>CHI **15b** (42 %) avec un bon rendement (76 %) (Schéma 39).

**Schéma 39.** Formation du carbénoïde *gem*-dizincique **15b**: stœchiométrie EtZnI:CHI<sub>3</sub> de 2:1



Les résultats présentés au Tableau 5 indiquent donc qu'aucune des conditions utilisées ne mène exclusivement au carbénoïde *gem*-dizincique  $(\text{RZn})_2\text{CHI}$  **15**, car une proportion non-négligeable de  $\text{RZnCHI}_2$  **2** est toujours formée. De plus, moins de 5 minutes suffisent pour qu'il y ait décomposition de manière non négligeable, même en présence d'un ligand stabilisateur.<sup>171</sup> Deux conditions sont donc nécessaires pour avoir une réaction efficace. Premièrement, le carbénoïde *gem*-dizincique **15** doit être un agent de cyclopropanation plus réactif que le carbénoïde monozincique **2** pour éviter la formation concurrentielle d'iodocyclopropane. Deuxièmement, la zincio-cyclopropanation doit être suffisamment rapide pour éviter que le carbénoïde ne se décompose avant que la conversion de l'alcène en cyclopropane ne soit complète.

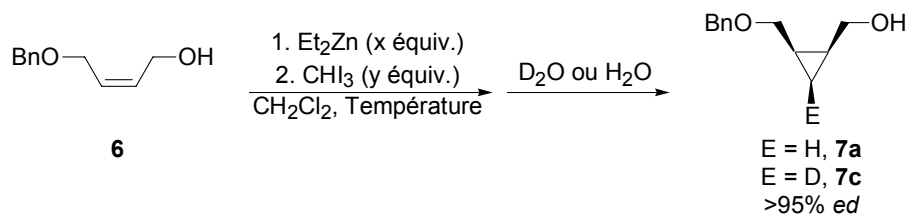
### 3.3 Optimisation de la zinciocyclopropanation d'alcools allyliques

Les résultats du Tableau 5 n'aident malheureusement pas beaucoup à l'élaboration d'un protocole pour la zinciocyclopropanation de l'alcool allylique **6**. En effet, un rapport équimolaire mène à une plus grande proportion de **15** (**15c** ou **15d**), mais à plus de décomposition. Or, dans les conditions réactionnelles utilisées, le carbénoïde est formé *in situ* en présence de l'alcoxyde de zinc. Si la réaction de zinciocyclopropanation est beaucoup plus rapide que la décomposition, alors un rapport 2:1 de  $\text{Et}_2\text{Zn}:\text{CHI}_3$  pourrait être optimal. Toutefois, si la décomposition est rapide, mais que la zinciocyclopropanation est beaucoup plus rapide que l'iodocyclopropanation, alors un rapport équimolaire pourrait être avantageux (principe de Curtin-Hammet). De plus, la déprotonation de l'alcool par 1 équivalent de  $\text{Et-ZnX}$  (où  $\text{X} = \text{Et}, \text{CHI}_2$  ou  $\text{CHIZnX}$ ) complique l'analyse de la stœchiométrie. L'optimisation des différents paramètres de la réaction –équivalents de  $\text{Et}_2\text{Zn}$ , équivalents de  $\text{CHI}_3$ , température, solvant et vitesse d'addition du  $\text{CHI}_3$ – est résumée au Tableau 6.

Il s'avère que la vitesse d'addition de  $\text{CHI}_3$  sur le mélange de l'alcoxyde de zinc de l'alcool allylique **6** et de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  a une légère importance puisque le rendement diminue de quelques pour-cent lorsqu'elle est lente (Entrée 3 vs 4). Une explication plausible à ce phénomène est que, lors d'une addition lente, la forme  $(\text{EtZn})_2\text{CHI}$  **15a** du carbénoïde est favorisée pendant l'addition de  $\text{CHI}_3$  à cause de l'excès de  $\text{Et}_2\text{Zn}$

dans le milieu. Or, comme nous l'avons vu à la section précédente (Schéma 37 et discussion), cette forme semble être moins stable et se décompose plus rapidement.

**Tableau 6.** Optimisation de la zinciocyclopropanation de l'alcool allylique **6**



Entrée	x équiv.	y équiv.	Temp. (°C)	D inc. (%) <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	2.0	1.2	-20 à 10	82	38
2	2.0	1.5	-20 à 10	80	50
3 <sup>c</sup>	2.0	1.5	-20 à 0	94	73
4 <sup>d</sup>	2.0	1.5	-20 à 0	78	66
5	3.0	1.5	-20 à 0	>95	60
6	3.0	2.25	-20 à 0	>95	72 <sup>e</sup>
7	2.0	1.5	-10	n.d.	81
8	2.1	1.5	0	>95	79
9	2.1	2.1	0 à T.P.	n.d.	42 <sup>f</sup>
10	2.6	2.1	0 à T.P.	n.d.	73
11	3.1	2.1	0 à T.P.	n.d.	66
12 <sup>g</sup>	2.0	1.5	0 à T.P.	84	61
13 <sup>h</sup>	2.0	1.5	0 à T.P.	n.d.	<5 <sup>c</sup>
14 <sup>i</sup>	2.0	1.5	0 à T.P.	n.d.	57 <sup>d</sup>
15 <sup>d</sup>	2.0	1.5	10	n.d.	67

<sup>a</sup> L'incorporation de deutérium (lors des parachèvements au D<sub>2</sub>O) est déterminé par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Rendement isolé. <sup>c</sup> Addition rapide (<10 secondes) de CHI<sub>3</sub>. <sup>d</sup> Addition lente (1 minute) de CHI<sub>3</sub>. <sup>e</sup> Rendement par RMN <sup>1</sup>H déterminé à l'aide d'un standard interne. <sup>f</sup> Conversion déterminée par RMN <sup>1</sup>H. <sup>g</sup> Réaction dans le CDCl<sub>3</sub>. <sup>h</sup> Réaction dans le THF. <sup>i</sup> Réaction dans Et<sub>2</sub>O.

L'influence du rapport des réactifs sur le rendement de la zinciocyclopropanation est considérable, tout comme elle l'était pour maximiser les rendements du produit désiré au Tableau 5. Le rendement augmente de façon significative lorsque la quantité de CHI<sub>3</sub> est augmentée de 1.2 équivalents à 1.5



équivalents pour 2 équivalents de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (Entrée 1 vs 2). De plus, un rapport des réactifs ( $\text{Et}_2\text{Zn}:\text{CHI}_3$ ) de 2:1 mène à des rendements nettement moins élevés (de 73 % à 60 %, Entrée 3 vs 5). Par contre, si, tout en maintenant le même rapport  $\text{Et}_2\text{Zn}:\text{CHI}_3$  (2:1.5), nous augmentons la quantité des réactifs, nous obtenons sensiblement le même rendement (*i.e.* 72-73 %, Entrée 3 vs 6). Ceci montre que c'est bien le rapport des réactifs qui est en cause pour la diminution de rendement de l'Entrée 5 (par rapport à l'Entrée 3) et non l'augmentation de la quantité de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  en soit (Entrée 5 vs 6). Par ailleurs, si le rapport des réactifs diminue au point d'être équimolaire, le rendement de la réaction devient de nouveau faible (Entrée 9 vs Entrées 10 et 11). Le rapport optimal est donc légèrement supérieur à 1.0. En fait, il est probable qu'il ne faille pas simplement parler d'un rapport de réactifs, mais plutôt d'un léger excès de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  par rapport à des quantités équimolaires pour déprotonner l'alcool.

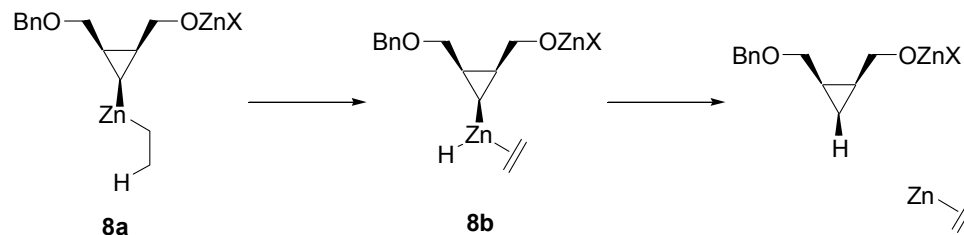
La température de la réaction est clairement un autre point important. En effet, si en comparant les rendements des réactions effectuées à diverses températures (avec les autres paramètres constants), nous remarquons que les rendements sont beaucoup moins élevés lorsque la réaction est amorcée (température du bain lors de l'addition de  $\text{CHI}_3$ ) à basse ( $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , Entrées 2 et 3) ou à haute ( $10\text{ }^\circ\text{C}$ , Entrée 15) température comparativement à une température entre  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  (Entrée 7) et  $0\text{ }^\circ\text{C}$  (Entrée 8). De plus, une différence significative  $-50\text{ } \% \text{ vs } 73\text{ } \%$  de rendement– existe également si, une fois l'addition de  $\text{CHI}_3$  complète, la réaction est agitée à  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  (Entrée 2) ou à  $0\text{ }^\circ\text{C}$  (Entrée 3) respectivement. L'influence de la température ne se limite pas aux rendements puisque l'incorporation de deutérium en est également tributaire. Nous remarquons qu'une température réactionnelle supérieure à  $0\text{ }^\circ\text{C}$  mène systématiquement à une moins bonne incorporation de deutérium, alors que celle-ci est excellente lorsqu'elle ne dépasse pas  $0\text{ }^\circ\text{C}$  (Entrées 1, 2 et 13 vs Entrées 3, 5, 6, 8 et 9), sauf dans le cas où  $\text{CHI}_3$  est additionné lentement (Entrée 4).<sup>172</sup> Une influence du rapport des réactifs et de la décomposition additionnelle des réactifs qui s'en suit sur l'incorporation de deutérium n'est donc pas à exclure.

Finalement, le THF n'est pas un solvant compatible avec la réaction (Entrée 13) tandis que le  $\text{CDCl}_3$  et l'éther diéthylique sont un peu moins efficaces que le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Entrées 12 et 14 respectivement).

Pour toutes ces réactions, même lorsque les rendements sont faibles (*eg* Entrée 1, 38 % de rendement), les seuls produits détectés par RMN  $^1\text{H}$  du produit brut sont les cyclopropanes **7a** et **7c** (selon que la réaction est arrêtée avec  $\text{H}_2\text{O}$  ou  $\text{D}_2\text{O}$ ) ainsi que, à l'occasion, des traces (<5 %) de l'alcène de départ **6**. L'iodocyclopropane **7b** provenant de l'iodocyclopropanation *via* le carbénoïde *gem*-diiodé  $\text{RZnCHI}_2$  **2** n'a jamais été observé. Ainsi, les faibles rendements sont causés par la décomposition du cyclopropylzincique **8**, ou possiblement de l'alcène **6**, en produits volatiles.

Ce qui ressort de ces analyses est que la température et la stœchiométrie exacte des réactifs a une influence notable sur l'équilibre des espèces zinciques dans le milieu et que, selon les espèces présentes dans ce milieu, plus ou moins de décomposition a lieu.<sup>173</sup> Il est probable que les produits de décomposition agissent en tant que sources de protons, puisque les conditions moins favorables mènent souvent à de moins bonnes incorporations de deutérium. Par exemple, l'élimination réductrice de l'hydruire de cyclopropylzincique **8b** obtenu d'une élimination  $\beta$ -H d'un éthylzinc de **8a** conduirait à l'incorporation d'hydrogène, même lorsque la réaction est parachevée avec  $\text{D}_2\text{O}$  (Schéma 40).

**Schéma 40.** Incorporation d'hydrogène: élimination  $\beta$ -H



### 3.4 Étude de la réaction de zinciocyclopropanation d'éthers allyliques

Nous avons vu à la section 3.3 que le rapport optimal des réactifs ( $\text{Et}_2\text{Zn}:\text{CHI}_3$ ) pour la zinciocyclopropanation de l'alcool allylique **6** se situait vers

1.33 et, qu'en fait, la déviation par rapport aux quantités équimolaires était probablement due au fait qu'un équivalent de diéthylzinc est utilisé pour déprotonner l'alcool. Il serait donc intéressant d'étudier la zinciocyclopropanation d'un substrat ne contenant aucun proton acide. Le diéther allylique **25** a été choisi à cette fin. L'influence du rapport sera également étudiée lorsque le carbénoïde est préparé à partir de EtZnI, une source de zinc qui ne contient qu'un seul groupe alkyle.

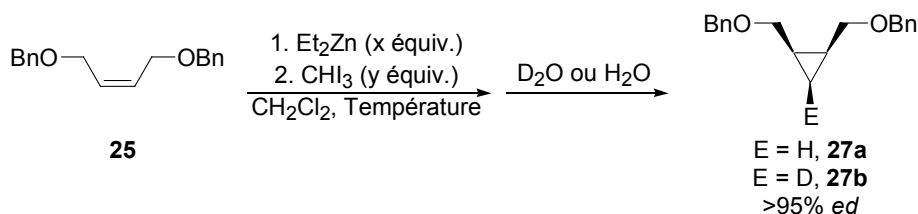
### 3.4.1 Optimisation des conditions avec Et<sub>2</sub>Zn comme source de zinc

Les résultats du Tableau 7 montrent que, lorsque le rapport Et<sub>2</sub>Zn:CHI<sub>3</sub>, pour une quantité constante de CHI<sub>3</sub> augmente de 1.33 (résultat optimal pour l'alcool allylique **6**) à 2.0, le rendement chute graduellement de 76 % à 66 % (Entrées 1 à 3).<sup>173</sup> De plus, en maintenant la quantité de Et<sub>2</sub>Zn constante à 2.1 équivalents, le rendement est optimal (89-94 %, Entrée 5) lorsque 2.1 équivalents de CHI<sub>3</sub> sont également utilisés. Un rapport de réactif plus (2, Entrée 4) ou moins (0.7, Entrée 10) élevé mène à un rendement plus faible en plus de former des traces d'iodocyclopropane **27c** et *épi*-**27c** (Entrée 10). L'hypothèse émise précédemment selon laquelle un rapport équimolaire (favorisant le carbénoïde **15c** et/ou **15d**) serait optimal pour les substrats n'ayant pas de protons acides est donc vérifiée. Cette situation correspond à un cas où le principe de Curtin-Hammet s'applique. En effet, dans ces conditions, c'est le carbénoïde minoritaire (RZn)<sub>2</sub>CHI (**2:15**, ~4:1, cf. Entrées 2 et 3, Tableau 5) qui réagit plus rapidement. La zinciocyclopropanation avec les carbénoïdes *gem*-dizinciques oligomériques **15c** et/ou **15d** est donc beaucoup plus rapide que la décomposition et l'iodocyclopropanation avec RZnCHI<sub>2</sub> **2**.

La réaction avec le diéther allylique **25** est beaucoup moins sensible qu'avec l'alcool allylique correspondant **6**. En effet, ni la température de la réaction (0 °C à température de la pièce, -20 °C et -20 °C à 10 °C, Entrées 5, 8 et 9 respectivement), ni l'ordre d'addition (addition de CHI<sub>3</sub> dans un mélange de **25** et Et<sub>2</sub>Zn, addition de Et<sub>2</sub>Zn dans un mélange de **25** et CHI<sub>3</sub>, addition de **25** dans un mélange de Et<sub>2</sub>Zn et CHI<sub>3</sub>, Entrées 5, 6 et 7 respectivement) n'ont eu une incidence sur le rendement de la réaction. De plus, l'incorporation de deutérium est complète dans tous les cas

mesurés, même lorsque les rendements sont bas (Entrées 3 et 10) ou lorsque la température est supérieure à 0 °C (Entrées 3, 5-10).

**Tableau 7.** Optimisation de la zinciocyclopropanation de l'éther allylique **25** avec Et<sub>2</sub>Zn et CHI<sub>3</sub>



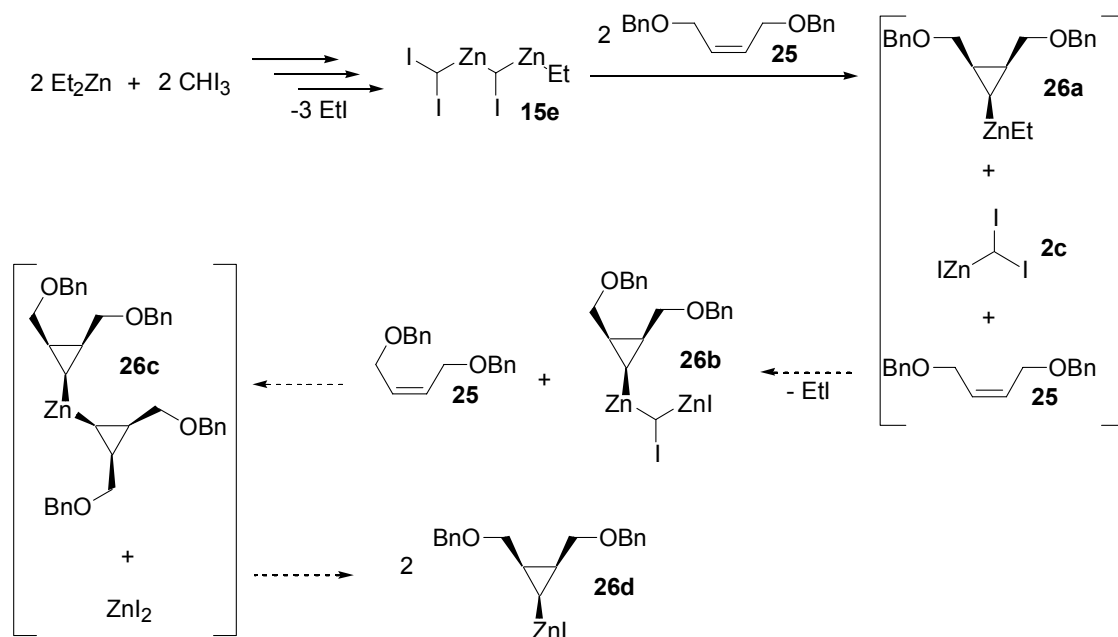
Entrée	x équiv.	y équiv.	Temp. (°C)	D inc. (%) <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	2.0	1.5	0 à T.P.	n.d.	76
2	2.5	1.5	0 à T.P.	n.d.	70
3	3.0	1.5	0 à T.P.	>95	66
4	2.1	1.0	0 à T.P.	n.d.	56 <sup>c</sup>
5	2.1	2.1	0 à T.P.	>95	89-94
6 <sup>d</sup>	2.1	2.1	0 à T.P.	>95	88
7 <sup>e</sup>	2.1	2.1	0 à T.P.	>95	88
8	2.1	2.1	-20	>95	89
9	2.1	2.1	-20 à 10	>95	88
10	2.1	3.0	0 à T.P.	>95	66 <sup>f</sup>
11	1.0	1.0	0 à T.P.	n.d.	50 <sup>c</sup>
12	3.0	3.0	0 à T.P.	n.d.	89

<sup>a</sup> L'incorporation de deutérium (lors des parachèvements au D<sub>2</sub>O) est déterminée par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Rendement isolé. <sup>c</sup> Conversion déterminée par RMN <sup>1</sup>H. <sup>d</sup> Les réactifs ont été additionnés dans l'ordre suivant: CHI<sub>3</sub> puis Et<sub>2</sub>Zn ont été additionnés à une solution de **25**. <sup>e</sup> Les réactifs ont été additionnés dans l'ordre suivant: Et<sub>2</sub>Zn a été additionné à CHI<sub>3</sub> et ce mélange a été additionné à une solution de **25**. <sup>f</sup> En plus de **27b**, <5 % d'iodocyclopropanes **27c** et *épi-27c* ont été produits.

Finalement, tandis qu'un plus grand excès de réactif n'affecte pas le rendement (Entrée 5 vs 12), la réaction n'atteint que 50% de conversion si un seul équivalent de carbénoïde est utilisé (Entrée 11). Malgré le fait que 1 équivalent de carbénoïde *gem*-dizincique correspond à 2 équivalents d'atomes de zinc, théoriquement, 1 équivalent de Et<sub>2</sub>Zn devrait suffire à fournir 1 équivalent de réactif *gem*-dizincique cyclopropanant à cause de la nature divalente de Et<sub>2</sub>Zn. En effet, nous

pouvons voir au Schéma 41 que 2 équivalents de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  et 2 équivalents de  $\text{CHI}_3$  mènent à 1 équivalent du carbénoïde *gem*-dizincique dimérique **15e**. Or, ce carbénoïde permet, théoriquement, de zinciocyclopropaner 2 équivalents du diéther allylique **25** puisque, suite à la première zinciocyclopropanation, l'équilibre de Schlenk permet de régénérer 1 équivalent de carbénoïde *gem*-dizincique **26b**. Or, selon le résultat de l'Entrée 11, tel n'est pas le cas. Soit que 50 % du réactif décompose, ce qui explique la nécessité de 2 équivalents de réactif; soit qu'une des étapes du Schéma 41 n'a pas lieu.

**Schéma 41.** Mécanisme permettant théoriquement à 1 équivalent de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  de former 1 équivalent formel d'un réactif *gem*-dizincique

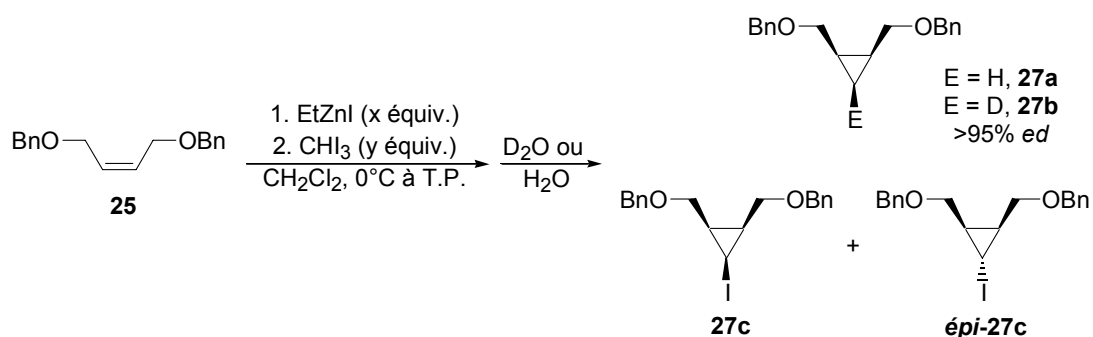


### 3.4.2 Optimisation des conditions avec $\text{EtZnI}$ comme source de zinc

L'une des principales différences en utilisant  $\text{EtZnI}$  comme source de zinc est que cette source de zinc est monovalente, c'est-à-dire que  $\text{EtZnI}$  ne possède qu'un seul groupe pouvant participer à des échanges halogènes-métaux. Cette différence devrait avoir des répercussions importantes au niveau de la stœchiométrie des réactifs utilisés: nous nous attendons à ce qu'un rapport 2:1 de  $\text{EtZnI}:\text{CHI}_3$  soit optimal puisque 2 équivalents de  $\text{EtZnI}$  seront nécessaires pour former 1 équivalent du réactif

*gem*-dizincique (IZn)<sub>2</sub>CHI **15b**, en accord avec l'Entrée 6 du Tableau 5 (p. 63). Une autre différence substantielle est que le carbénoïde formé ne peut plus être oligomérique. Les résultats de l'optimisation sont illustrés au Tableau 8.

**Tableau 8.** Optimisation de la zinciocyclopropanation de l'éther allylique **25** avec EtZnI



Entrée	x équiv.	y équiv.	27b:27c:épi-27c <sup>a</sup>	D inc. (%) <sup>b</sup>	Rend. (%) <sup>c</sup>
1	2.1	2.1	n.d.	n.d.	<5
2	2.1	1.05	61:25:14	n.d.	76 (93) <sup>d</sup>
3	3.0	1.5	>95:<5:<2	n.d.	91
4	4.0	2.0	>98:<2:<2	>95	94

<sup>a</sup> Rapport des produits déterminé par RMN <sup>1</sup>H du produit réactionnel brut. <sup>b</sup> L'incorporation de deutérium (lors des parachèvements au D<sub>2</sub>O) est déterminée par RMN <sup>1</sup>H. <sup>c</sup> Rendement combiné par RMN <sup>1</sup>H déterminé à l'aide d'un standard interne. <sup>d</sup> Rendement par RMN <sup>1</sup>H corrigé en fonction du produit de départ récupéré entre parenthèses.

Comme nous nous y attendions, l'utilisation équimolaire des réactifs est moins efficace que lorsque utilisé selon une stœchiométrie 2:1 (Entrée 1 vs 2). Néanmoins, il est surprenant que moins de 5 % de cyclopropanes aient été formés dans ces conditions. De plus, 1 équivalent du carbénoïde (IZn)<sub>2</sub>CHI **15b**, préparé en utilisant un rapport 2:1 de réactifs, a mené à une conversion incomplète avec formation concomitante non-négligeable d'iodocyclopropane **27c** et *épi-27c*. Par contre, l'utilisation de 1.5 équivalents de **15b** a pratiquement éliminé la formation de ces produits secondaires, quoique des traces aient été détectées par RMN <sup>1</sup>H. À 2.0 équivalents, seul le deutéro-cyclopropane **27b** a été détecté.

Ce phénomène peut être expliqué de la façon suivante: il est plausible qu'à 0 °C, seul le produit de zinciocyclopropanation est formé, mais à mesure que le milieu réactionnel se réchauffe, une proportion de plus en plus importante d'iodocyclopropane (**27c** et/ou *épi-27c*) est produite. Lorsqu'un plus grand excès de réactif est utilisée, l'alcène est entièrement cyclopropané avant que la température augmente. Nous n'avons aucune preuve pour supporter cette explication pour ce substrat, mais, pour un cas semblable, nous verrons au Chapitre 6 que la réaction à 0 °C ne produit que le cyclopropylzinc, alors que la réaction de 0 °C à température de la pièce produit également les iodocyclopropanes épimériques dans une proportion qui augmente au fur et à mesure que la réaction progresse.

### 3.4.3 Proposition d'un modèle d'état de transition

Les travaux de Simmons<sup>174</sup> et Furukawa<sup>130</sup> ont permis d'établir que les carbénoïdes de Simmons-Smith (IZnCH<sub>2</sub>I) et Furukawa (EtZnCH<sub>2</sub>I) sont des réactifs électrophiles. En effet, ces derniers ont montré que les alcènes substitués, donc plus électroniquement riches, sont cyclopropanés plus rapidement que les alcènes moins substitués. Conséquemment, l'utilisation de solvants complexants tel Et<sub>2</sub>O et THF diminue généralement la réactivité de ces espèces, car ces solvants basiques complexent les atomes de zinc des carbénoïdes, ce qui augmente leur densité électronique et diminue ainsi leur électrophilie.<sup>175</sup> Néanmoins, les travaux de Rickborn ont clairement démontré que la présence d'une fonction oxygénée (*i.e.* alcool ou éther) à proximité de l'alcène conduit à une cyclopropanation beaucoup plus rapide.<sup>128</sup> Cette dichotomie apparente provient du fait que l'atome d'oxygène de ces alcènes agit comme base de Lewis et complexe l'atome de zinc du carbénoïde (**44** au Schéma 42). Ainsi, même si l'électrophilie du carbénoïde est diminuée, la diminution du  $\Delta S^\ddagger$  à l'état de transition (la livraison intramoléculaire du réactif signifie que le transfert du carbénoïde est une étape unimoléculaire plutôt que bimoléculaire) est suffisamment importante pour que la réaction soit plus rapide pour ces substrats. Cette stratégie a par la suite été utilisée à de nombreuses reprises pour effectuer des réactions de cyclopropanations dirigés.<sup>176</sup>

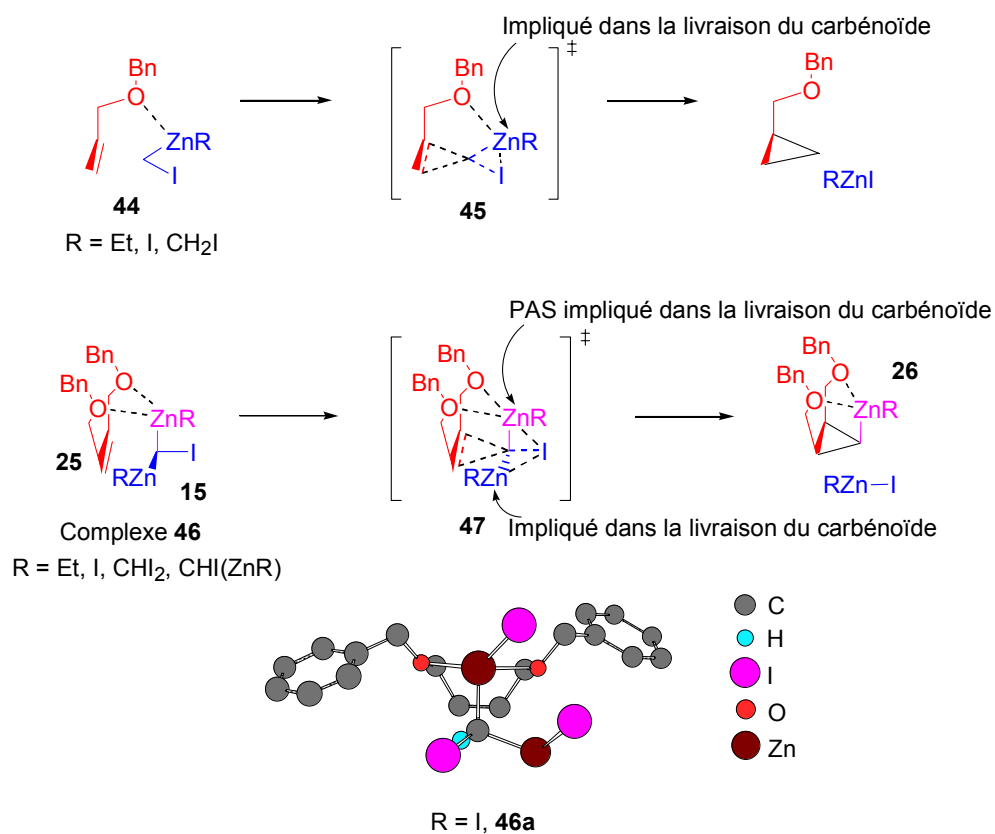


**Figure 8.** Orbitales impliqués dans la réaction de cyclopropanation de Simmons-Smith

De plus, dans la cyclopropanation de Simmons-Smith, il est généralement accepté que l'orbitale  $\sigma_{C-Zn}$  doit être aligné avec l'orbitale  $\pi^*_{C=C}$  de l'alcène alors que l'orbitale  $\sigma^*_{C-I}$  interagit avec l'orbitale  $\pi_{C=C}$  de l'alcène (Figure 8).<sup>177</sup>

Dans le cas de la zinciocyclopropanation avec le carbénoïde *gem*-dizincique **15**, deux atomes de zinc sont présents sur le réactif. De plus, la diastéréosélectivité obtenue pour le diéther benzyle **25** indique que l'atome de zinc dans le cyclopropylzincique **26** est *cis* par rapport au groupe  $CH_2OBn$ .

**Schéma 42.** Modèle d'état de transition proposé





Pour ces raisons, nous proposons que les atomes d'oxygènes du diéther allylique **25** complexent un seul des deux atomes de zinc pour former le complexe **46**.<sup>178</sup> Cet atome de zinc, en mauve au Schéma 42, ne fait pas partie de l'unité carbénoïde (en bleu), il n'est en fait qu'un substituant du carbénoïde qui sert de site acide permettant la livraison intramoléculaire du réactif. De cette façon, l'atome de zinc, en bleu au Schéma 42, qui fait partie de la fonction carbénoïde, n'est pas électroniquement enrichi par les atomes d'oxygène basique. En somme, à l'état de transition **47**, le carbénoïde est complexé à l'éther, mais sans que sa réactivité soit amoindrie, comme c'est normalement le cas pour les carbénoïdes monozinciques. De plus, l'atome de zinc du cyclopropylzincique est nécessairement *cis* au groupe directeur. La discussion sur ce modèle d'état de transition sera reprise au cours des chapitres suivants au fur et à mesure que de nouveaux éléments seront présentés.

### 3.5 Conclusion

Ainsi, nous avons réussi à optimiser la zinciocyclopropanation de l'alcool allylique **6** et du diéther allylique **25** correspondant de façon à rendre la réaction synthétiquement utile. La réaction est plus efficace avec l'éther allylique, car, avec ce substrat, la stœchiométrie exacte des réactifs est mieux contrôlée, ce qui est primordial pour la stabilité des espèces et ce qui conduit à un meilleur rendement.

Avec  $\text{Et}_2\text{Zn}$ , le rapport optimal  $\text{Et}_2\text{Zn}:\text{CHI}_3$  pour la stabilité des réactifs et pour les rendements de zinciocyclopropanation est de 1.0 pour le diéther allylique **25** alors qu'il est d'environ 1.33 pour l'alcool allylique **6**, où l'excédent de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  correspond probablement à une quantité nécessaire à la déprotonation de l'alcool (pour  $\sim 1.5$  équivalents de  $\text{CHI}_3$ ). Toutefois, avec  $\text{EtZnI}$ , un rapport de 2:1 est nécessaire pour effectuer la zinciocyclopropanation de façon efficace. Ceci correspond à la formation de  $(\text{IZn})_2\text{CHI}$  **15b**, où un seul groupe de  $\text{EtZnI}$  peut participer à un échange halogène-métal avec  $\text{CHI}_3$ .

Les excellents rendements obtenus avec  $\text{EtZnI}$  (94 %) et avec  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (89 à 94 %) pour le diéther benzylique **25** sont équivalents du point de vue de l'efficacité synthétique. Néanmoins, le protocole avec  $\text{Et}_2\text{Zn}$  sera utilisé étant donné sa plus

grande simplicité d'un point de vue opérationnel. De plus, ce protocole utilise beaucoup moins de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  ( $\text{EtZnI}$  est produit en faisant réagir  $\text{Et}_2\text{Zn}$  et  $\text{I}_2$  ensemble).

Nous verrons au prochain chapitre comment le cyclopropylzincique **26** obtenu peut être utilisé dans des réactions avec différents électrophiles de façon à obtenir une panoplie de cyclopropanes 1,2,3-substitués. Nous verrons aussi une étude visant à déterminer ce qui donne la réactivité particulière des substrats dérivés du 1,4-but-2-ène diol de façon à rendre la zinciocyclopropanation efficace avec une gamme plus étendue de substrats.

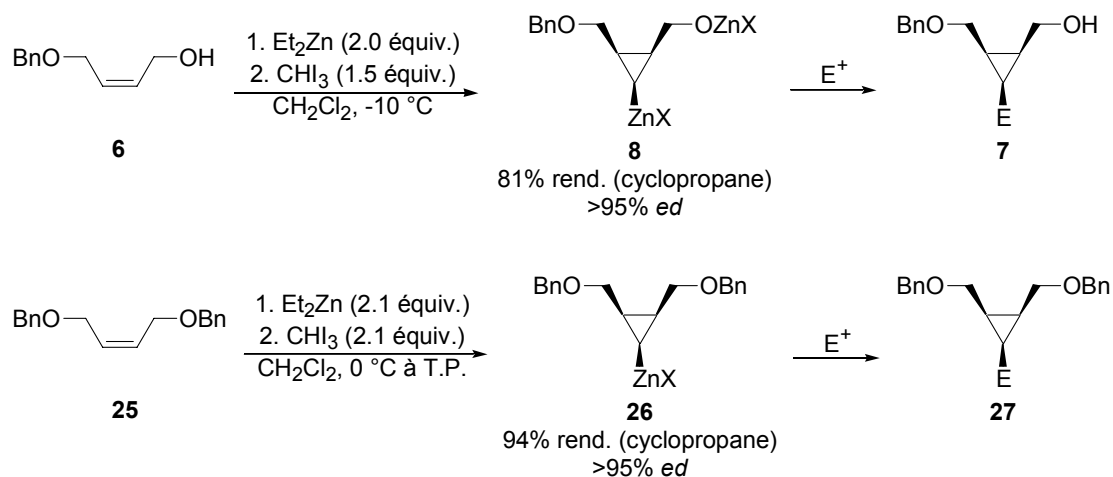
## CHAPITRE 4

### Étendue de la zinciocyclopropanation: électrophiles et substrats

#### 4.1 Antécédents et objectifs de recherche

Les cyclopropanes 1,2,3-substitués sont très importants en chimie organique. En effet, en plus de figurer dans de nombreux produits naturels, cette unité a souvent été utilisée en tant qu'intermédiaire synthétique, qu'outil pour déterminer les mécanismes réactionnels et dans l'élaboration de produits biologiquement actifs.<sup>179</sup> Or, leur synthèse efficace et stéréosélective présente encore à ce jour un défi pour les chimistes de synthèse. Nous avons vu au chapitre précédent que la zinciocyclopropanation que nous avons développée est synthétiquement utile pour préparer des cyclopropylzinciques de façon stéréosélective (Schéma 43).

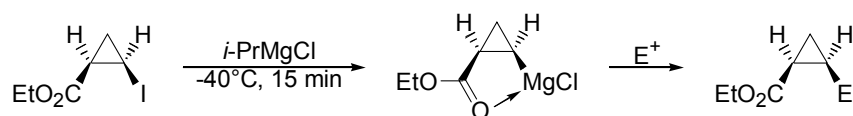
**Schéma 43.** Formation de cyclopropanes 1,2,3-substitués par des cyclopropylzinciques



Or, la dérivation des cyclopropylmétaux est un outil puissant pour la synthèse des cyclopropanes 1,2,3-substitués.<sup>166</sup> En s'appuyant sur les nombreux exemples de la littérature, il devrait être possible de fonctionnaliser stéréosélectivement les cyclopropylzinciques **8** et **26** en les faisant réagir avec divers électrophiles.<sup>180</sup> Par exemple, Knochel a récemment rapporté que les cyclopropylmagnésiens réagissent avec plusieurs électrophiles pour donner des

cyclopropanes 1,2-substitués (Tableau 9).<sup>68b</sup> De plus, il est connu que les alkylzinciques peuvent réagir directement, ou après transmétallation, avec une panoplie d'électrophiles, dont les chlorures d'acides et les halogénures d'allyles.<sup>181</sup> Il serait donc même possible de former un nouveau lien carbone-carbone.

**Tableau 9.** Fonctionnalisation d'un cyclopropylmagnésien



Entrée	Électrophile	Produit	Rend. (%)
1	Me <sub>3</sub> SnCl		67
2	PhCHO		90 <sup>a</sup>
3	bromure d'allyle		75
4	PhCOCl		73
5			92

<sup>a</sup> 30% *ed.*

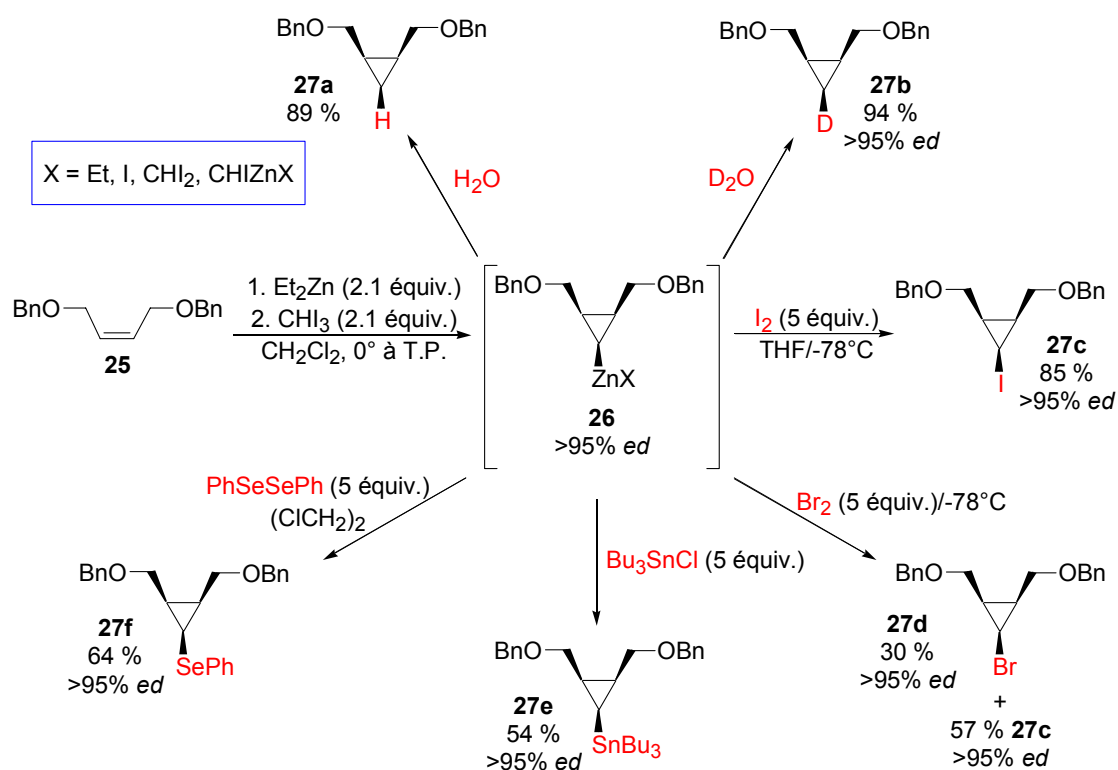
Toutefois, bien que les alcènes **6** et **25** soient d'excellents synthons facilement modifiables dans le cadre d'une synthèse, la zinciocyclopropanation devra être efficace avec une plus grande gamme de substrat que les dérivés du 1,4-but-2-ène diol pour être vraiment synthétiquement utile. Nous verrons donc dans le présent chapitre les diverses réactions du cyclopropylzincique **26** avec des électrophiles (Schéma 43) ainsi qu'une étude structure/réactivité de la réaction avec les conditions optimisées au Chapitre 3.

## 4.2 Synthèse de cyclopropanes 1,2,3-substitués à partir de cyclopropylzincs

### 4.2.1 Réaction du cyclopropylzincique **26** avec divers électrophiles

Sous les conditions que nous avons développées au Chapitre 3, 4.2 équivalents d'alkylzinc R-Zn sont générés (2 alkylzincs Et-Zn par E<sub>2</sub>Zn, multiplié par 2.1 équivalents de Et<sub>2</sub>Zn), mais 1 équivalent est utilisé pour cyclopropaner. Ainsi, la réaction du cyclopropylzincique **26** avec un électrophile nécessite au moins 3.2 équivalents d'électrophile afin d'être complète. Dans les cas testés, ces derniers n'étaient pas précieux et nous avons décidé d'en utiliser 5 équivalents, ce qui s'est révélé être amplement suffisant pour que la conversion du cyclopropylzincique **26** en cyclopropane 1,2,3-substitué **27c-f** soit complète (Schéma 44).<sup>182,183</sup>

**Schéma 44.** Réaction du cyclopropylzincique **26** avec divers électrophiles



Alors que la formation du *cis,cis*-iodocyclopropane **27c** procède avec un excellent rendement et rétention complète de sélectivité (un seul produit formé), tel

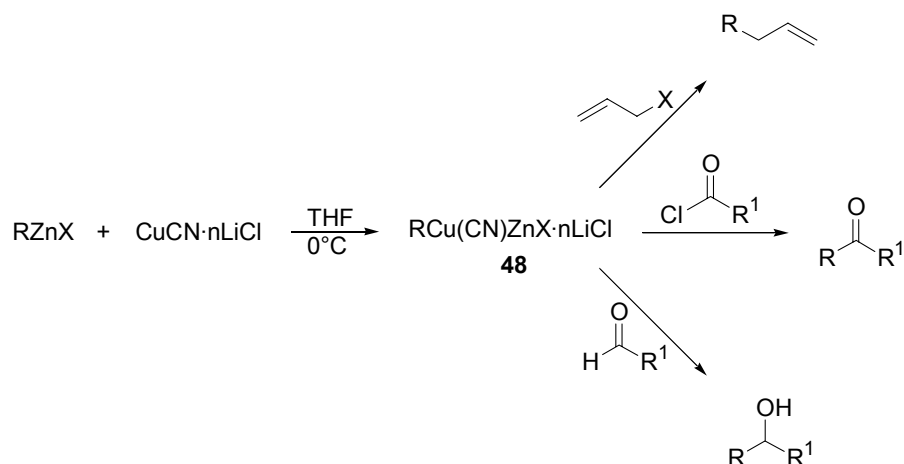
n'est pas le cas pour le *cis,cis*-bromocyclopropane **27d** obtenu de la bromation de **26**. En effet, bien que le seul électrophile utilisé ait été le brome ( $\text{Br}_2$ ), une quantité considérable de l'iodocyclopropane **27c** a été formée. Tandis que le rendement combiné des deux halogénocyclopropanes est bon (87 %), la faible proportion du produit désiré ainsi que l'étrangeté du phénomène nous oblige à le scruter plus à fond. Nous reviendrons donc sur ce point à la section 4.2.3.

Le traitement du cyclopropylzincique **26** avec 5 équivalents de chlorure de tributylétain à température ambiante a permis d'obtenir le cyclopropylétain **27e**, quoique avec un rendement modeste. Il est à noter que celui-ci pourrait certainement être amélioré, notamment en optimisant la température, la vitesse d'addition et l'ajout de solvant et/ou d'additifs. Or, ces substrats (**27c-e**) sont des synthons très pratiques puisqu'ils peuvent être utilisés dans des réactions de couplage catalysée par le palladium. En effet, les halogénocyclopropanes peuvent être utilisés directement<sup>184,185</sup> ou après métallation,<sup>186</sup> alors que les cyclopropylétains sont utilisés dans des couplages de Stille.<sup>187</sup> Finalement, la réaction du cyclopropylzincique avec le diphenyldisélenure permet d'obtenir le phénylsélanylcyclopropane **27f** correspondant avec un rendement moyen. Un produit secondaire important de cette réaction est le cyclopropane **27a**, même après un parachèvement au  $\text{D}_2\text{O}$ .<sup>188</sup> D'autres électrophiles contenant des hétéroatomes ( $\text{O}_2$ ,  $\text{PhSS(O)Ph}\dots$ ), qui ont déjà été utilisés avec des cyclopropylmétaux, devraient également fournir les cyclopropanes correspondants (*cf.* Schéma 9).

#### 4.2.2 Formation de liens C–C: réaction de cyclopropylmétaux après transmétallation

Les organozinciques, et même les diorganozincs sont peu réactifs, mais, après transmétallation au cuivre (dont  $\text{CuCN}\cdot n\text{LiCl}$ , où  $n = 1, 2$  est le plus populaire), un agrégat mixte de type  $\text{RCu(CN)ZnX}\cdot n\text{LiCl}$  beaucoup plus réactif est obtenu (Schéma 45). L'organocuiivre obtenu, qui est moins réactif que ses analogues de lithium et de magnésium, est capable d'additionner, entres autres, sur les aldéhydes, les chlorures d'acides et les halogénures d'allyles.<sup>61a</sup>

**Schéma 45.** Formation et réactions d'organocuvires à partir d'organozinciques

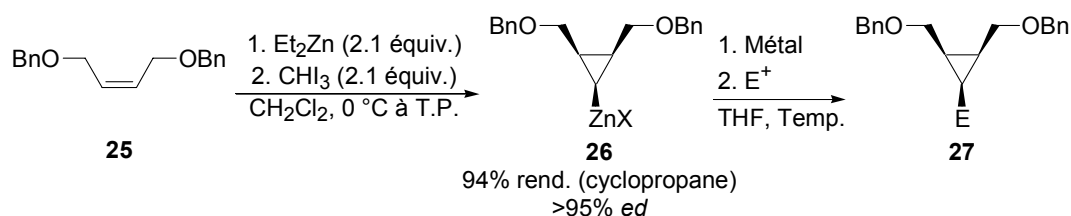


Cette méthode devrait être compatible avec notre méthodologie et nous avons ainsi entrepris de former des liens C–C dans le but de préparer des cyclopropanes 1,2,3-trialkylsubstitués. Une autre façon intéressante de former un lien C–C à partir du cyclopropylzincique **26** est le couplage de Negishi. Plusieurs précédents existent dans la littérature pour ce type de réaction.<sup>189</sup> Nous avons donc entrepris de tester ces méthodes et les résultats de l'optimisation sont illustrés au Tableau 10.

Pour ce qui est de la transmétallation au cuivre, un minimum de 3 équivalents de cuivre et de 5 équivalents d'électrophile sont requis pour atteindre des conversions acceptables, mais 5 équivalents de CuCN et 15 équivalents d'électrophile permettent d'atteindre un résultat optimal (Entrées 2 vs 4 et 3 vs 5). De plus, la comparaison entre deux sources distinctes de cuivre, soit Me<sub>2</sub>CuCNLi<sub>2</sub> et CuCN·2LiCl, révèle que le second est plus efficace que le premier, mais que la différence s'estompe avec un excès du métal (Entrées 2 vs 3 et 4 vs 5). L'atténuation de la différence peut être attribuée au fait qu'un excès de cuivre par rapport aux sels de zinc augmente la réactivité de l'agrégat mixte **48** (et probablement de l'analogue préparé avec MeLi) et que cette augmentation de la réactivité a pour résultat d'estomper l'importance du  $\Delta\Delta G^\ddagger$ .<sup>61a</sup> Les résultats optimaux avec le sel CuCN·2LiCl ont été obtenus en enlevant le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (solvant de zinciocyclopropanation) par distillation sous vide et en le remplaçant par le THF (solvant classique pour la

réaction du complexe **48**) (84 % pour l'acylation, Entrée 5, et 85 % pour l'allylation, Entrée 7). Afin de déterminer si cette opération était vraiment nécessaire, nous avons reproduit les conditions optimales, mais sans remplacer CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> par THF. Nous avons obtenu avec ces conditions un rendement diminué par 6 % autant pour l'acylation (78 %, Entrée 6) que pour l'allylation (79%, Entrée 8), ce qui indique que CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a effectivement un impact négatif sur la réaction et doit être enlevé. Parallèlement, un contrôle effectué pour nous assurer que le cyclopropylzincique **26** est stable sous vide et dans le THF a démontré la benignité de l'opération (Équation 71).

**Tableau 10.** Optimisation des réactions de formation de liens C–C après transmé-tallation.



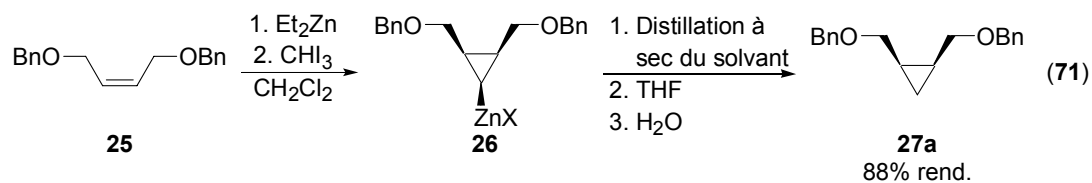
Entr\u00e9e	M\u00e9tal (\u00e9quiv.)	Temp. (\u00b0C)	R-X (\u00e9quiv.)	ed (%)	Rend. (%) <sup>a</sup>
1	Me <sub>2</sub> CuCNLi <sub>2</sub> (2)	-30 \u00e0 0	Allyl-I (2.0)	>95	21 ( <b>27g</b> )
2 <sup>b</sup>	Me <sub>2</sub> CuCNLi <sub>2</sub> (3)	-70 \u00e0 0	PhCOCl (5)	>95	47 ( <b>27i</b> )
3 <sup>b</sup>	CuCN\u00b72LiCl (3)	-70 \u00e0 0	PhCOCl (5)	>95	69 ( <b>27i</b> )
4 <sup>b</sup>	Me <sub>2</sub> CuCNLi <sub>2</sub> (5)	-30 \u00e0 0	PhCOCl (15)	>95	81 ( <b>27i</b> )
5 <sup>b</sup>	CuCN\u00b72LiCl (5)	-30 \u00e0 0	PhCOCl (15)	>95	84 ( <b>27i</b> )
6	CuCN\u00b72LiCl (5)	-30 \u00e0 0	PhCOCl (15)	>95	78 ( <b>27i</b> )
7 <sup>b</sup>	CuCN\u00b72LiCl (5)	-30 \u00e0 0	Allyl-I (15.0)	>95	85 ( <b>27g</b> )
8	CuCN\u00b72LiCl (5)	-30 \u00e0 0	Allyl-I (15.0)	>95	79 ( <b>27g</b> )
9	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (5 %)	T.P.	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> I	>95	17 ( <b>27h</b> )
10	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5 %), Pt-Bu <sub>3</sub> (7.5 %)	T.P.	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> I	>95	60 ( <b>27h</b> )

<sup>a</sup> Rendement isol\u00e9. <sup>b</sup> Le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a \u00e9t\u00e9 enlev\u00e9 par distillation sous vide puis remplac\u00e9 par du THF.

Pour ce qui est du couplage de Negishi, nous avons \u00e9vit\u00e9 des conditions \u00e0 haute temp\u00e9rature \u00e0 cause de la nature instable des carb\u00e9no\u00efdes dans le milieu r\u00e9actionnel. Les conditions standard avec Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> n'ont donn\u00e9 que tr\u00e8s peu de

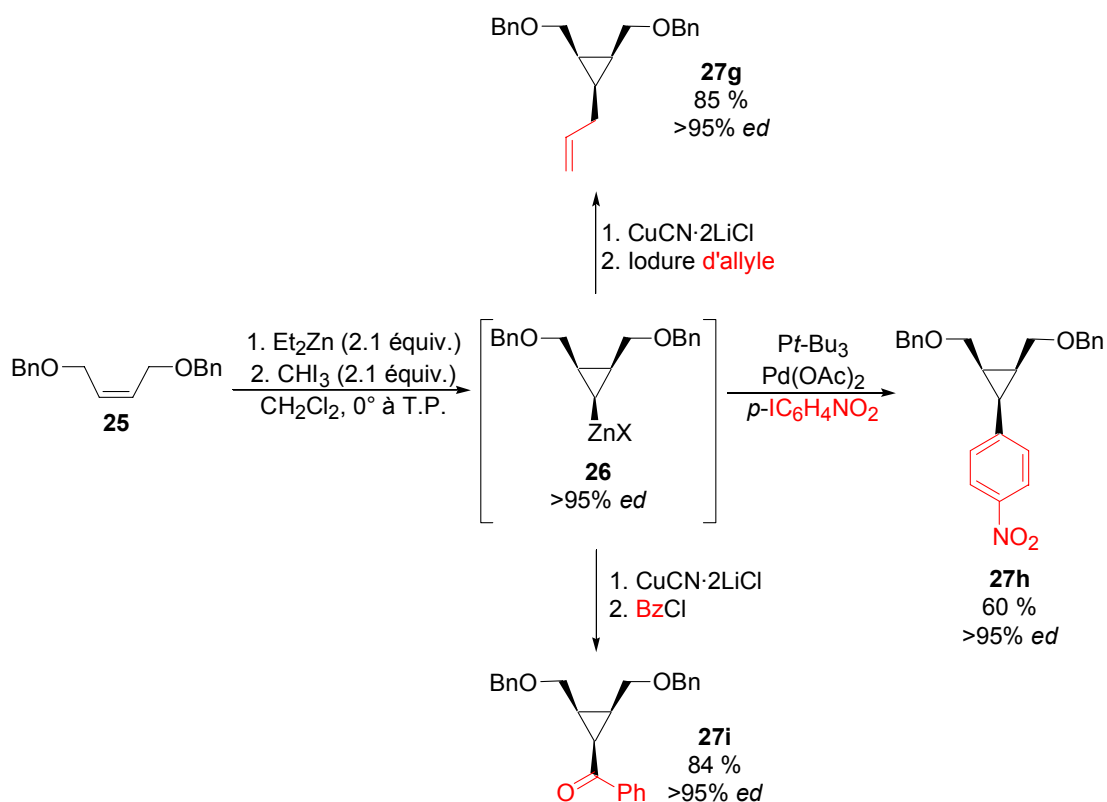


produit de couplage. Toutefois, l'utilisation du ligand  $Pt\text{-}Bu_3$  a permis d'atteindre un rendement acceptable en utilisant un protocole inspiré des conditions rapportées par Hartwig.<sup>190</sup>



En somme, les résultats des optimisations de formation de liens C–C, soit l'allylation, le couplage de Negishi et l'acylation sont résumés au Schéma 46. La diastéréosélectivité est supérieure à 95 % dans tous les cas, indiquant que la transmétallation ainsi que l'allylation, le couplage et l'acylations ont lieu avec rétention de la configuration.<sup>183,191</sup>

**Schéma 46.** Formation de liens C–C suite à une transmétallation

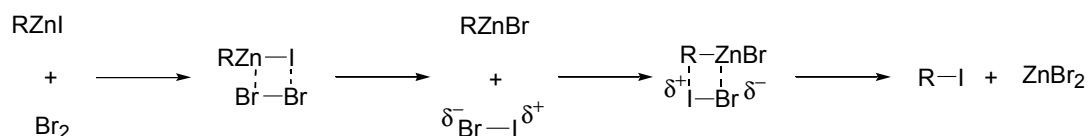


### 4.2.3 Retour sur la bromation du cyclopropylzincique **26**

La production de l'iodocyclopropane **27c** lors de la bromation du cyclopropylzincique **26** nous a d'abord rendu perplexe. Puisque nous savions pertinemment que l'iodocyclopropane n'était pas formé directement, mais que le cyclopropylzincique réagissait bel et bien avec une source de  $I^+$  quelconque,<sup>192</sup> nous avons postulé que  $RZnI$ , un produit secondaire de la zinciocyclopropanation (Schéma 29), devait en être la source (Schéma 47). En effet, la seule source d'iode dans le système provient de  $CHI_3$ ; il faut donc que la source soit  $CHI_3$  lui-même ou bien un des produits secondaires iodés générés à partir de  $CHI_3$ . En l'occurrence,  $EtI$ ,  $RZnCHI_2$  **2**,  $(RZn)_2CHI$  **15** et  $RZnI$ . L'iodoforme,  $EtI$  et même **2** et **15** semblent *a priori* de bons candidats puisqu'ils pourraient réagir avec le cyclopropylzincique **26** dans une réaction d'échange halogène-métal pour fournir l'iodocyclopropane **27c**. Or, nous savons que cette iodation indésirable n'a lieu qu'en présence de l'oxydant  $Br_2$ , ce qui ne devrait pas agir favorablement sur une réaction d'échange halogène-métal.

Une revue extensive de la littérature confirme notre hypothèse. Les travaux de Stanko et Zakharkin ont permis d'établir la règle suivante: lors de l'halogénéation d'un organométallique de type  $R_nMX_{m-n}$  (et aussi d'organolithium en présence de sels inorganiques  $LiX$ ) dans lequel l'halogène attaché au métal est plus électropositif que l'agent halogénant, alors les produits halogénés majoritairement formés seront ceux qui contiennent l'halogène présent dans l'organométallique.<sup>193,194</sup> En d'autres mots, les produits halogénés majoritaires seront halogénés avec le plus électropositif des halogènes présents dans le système, peu importe que cet halogène provienne ultimement de l'agent halogénant, d'un sel inorganique ou de l'organométallique. En autant que nous admettions que la transhalogénéation soit plus rapide que l'halogénéation, il n'y a rien de surprenant dans ce mécanisme, puisque  $I-Br$  est plus réactif que  $Br_2$ , car il est plus polarisé. C'est donc un cas où s'applique le principe de Curtin-Hammet.

**Schéma 47.** Mécanisme de formation du iodocyclopropane **27c** lors de la bromation

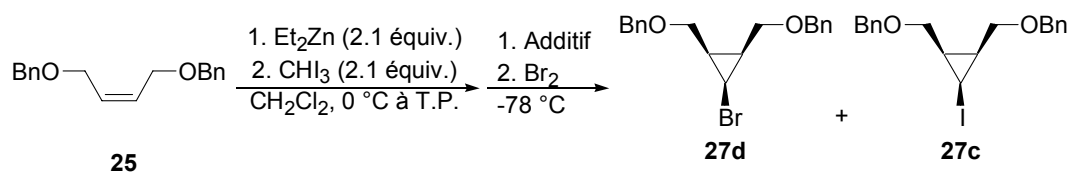


Nous avons donc tenté de diluer ou de séquestrer RZnI pour éviter que la transhalogénéation ait lieu (Tableau 11). L'ajout de 4 équivalents de Et<sub>2</sub>Zn a sensiblement changé le rapport des halogénocyclopropanes, mais de façon trop insuffisante (Entrées 1 vs 2). L'addition de pyridine a favorisé la formation d'iodocyclopropane, alors que AgOTf, BuLi (formation du zincate) et CuCN·2LiCl ont plutôt favorisé le bromocyclopropane, quoique de très peu (Entrées 3, et 7 à 9 respectivement).

En nous basant sur les travaux antérieurs dans notre groupe de recherche qui ont montré la capacité de la 2,2'-bipyridine (bipy) de complexer fortement les espèces de zinc, nous avons pensé que la formation (par l'équilibre de Schlenk) et la séquestration de ZnI<sub>2</sub> par la bipy permettrait peut-être de former exclusivement le bromocyclopropane. Or, l'addition de bipy n'a pas influencé le rapport (Entrée 4). Par contre, si après l'addition de bipy, nous ajoutons la solution obtenue à une solution de Br<sub>2</sub> en prenant soin de ne pas canuler le solide qui est formé, alors la sélectivité augmente considérablement (Entrée 5) et atteint finalement 90 % de bromocyclopropane **27d** si de l'hexane est ajouté à la solution (pour favoriser la formation de précipité) (Entrée 6). Malheureusement, le faible rendement (54 %), possiblement causé par la formation et précipitation d'un complexe bipy·cyclopropylzincique, rend cette méthodologie inefficace. Finalement, le cyclopropylzincique **26** a été synthétisé à partir de EtZnBr plutôt que Et<sub>2</sub>Zn, mais, une fois encore, nos efforts n'ont pas porté fruit, puisque le rapport qui en résulte favorise encore plus l'iodocyclopropane qu'avec Et<sub>2</sub>Zn (Entrées 1 vs 11 et 6 vs 12). Pour fins de comparaison, la formation du cyclopropylzincique **26** *via* EtZnI a également été examinée. Tel que prévu, des résultats encore plus médiocres ont été

obtenus puisque les sels d'iodure de zinc sont encore plus nombreux (Entrée 10 vs 6 et 12).<sup>195</sup>

**Tableau 11.** Optimisation de la bromation: effet des additifs



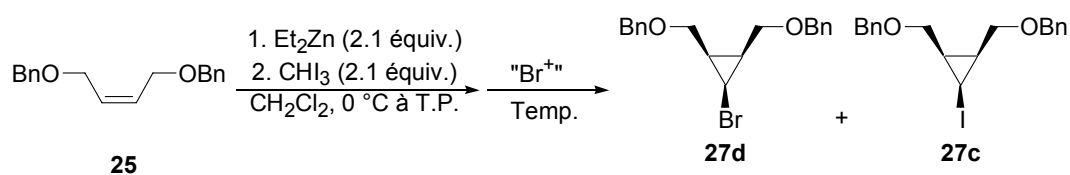
Entrée	Additif	27d : 27c <sup>a</sup>
1	aucun	34 : 66
2	Et <sub>2</sub> Zn	48 : 52
3	pyridine	11 : 89
4	bipyridine	32 : 68
5 <sup>b,c</sup>	bipyridine	68 : 32
6 <sup>b,c</sup>	1. bipy 2. hexane	90 : 10 <sup>d</sup>
7	AgOTf	61 : 39
8 <sup>e</sup>	<i>n</i> -BuLi	69 : 31
9 <sup>f</sup>	CuCN·2LiCl/THF	60 : 40
10 <sup>b,c,g</sup>	1. bipy 2. hexane	25 : 75
11 <sup>h</sup>	aucun	25 : 75
12 <sup>b,c,h</sup>	1. bipy 2. hexane	68 : 32

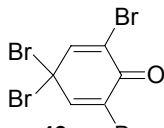
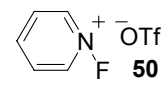
<sup>a</sup> Rapport déterminé par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> L'addition inverse, c'est-à-dire le cyclopropylzincique sur Br<sub>2</sub>, a été effectuée. <sup>c</sup> Le précipité formé n'a pas été additionné. <sup>d</sup> Le rendement, déterminé par RMN <sup>1</sup>H à l'aide d'un standard interne, n'est que de 54 %. <sup>e</sup> Formation du zincate. <sup>f</sup> Formation du cuprate. <sup>g</sup> Le protocole avec EtZnI a été utilisé pour préparer **26**.<sup>196</sup> <sup>h</sup> Le protocole avec EtZnI, mais en utilisant EtZnBr, a été utilisé pour préparer **26**.<sup>196</sup>

Nous avons ensuite testé différentes sources de Br<sup>+</sup> dans l'espoir que, pour l'une d'elles, la transhalogénéation serait plus lente que l'halogénéation (Tableau 12). Le NBS, le dibromocétone **49**,<sup>197</sup> BrCN, PPh<sub>3</sub>·Br<sub>2</sub> et CuBr<sub>2</sub><sup>198</sup> ont malheureusement tous donné de pires résultats que Br<sub>2</sub> (Entrées 1, 3, 6-8). Certains ont même mené à la formation exclusive d'iodocyclopropane (Entrées 7 et 8). C'est également le cas de l'agent de fluoration **50**,<sup>199</sup> qui n'a donné aucune trace du fluorocyclopropane (Entrée

5). Quant au bromure de phénylsélénium,<sup>200</sup> seuls les produits d'iodation (majoritaire) et de phénylséléation (minoritaire) ont été obtenus (Entrée 4). Finalement, aucune réaction avec le CBr<sub>4</sub> n'a eu lieu à température ambiante (Entrée 3). Lorsque nous avons utilisé (BrCl<sub>2</sub>C)<sub>2</sub> **51** comme source de Br<sup>+</sup>, nous avons été agréablement surpris de constater que seules des traces d'iodocyclopropane avaient été formées. Néanmoins, le bromocyclopropane épimérique *épi*-**27d** est un produit secondaire significatif (71:29), ce qui diminue l'attrait de cette méthode. Elle demeure tout de même prometteuse.

**Tableau 12.** Optimisation de la bromation: effet des agents d'halogénéation



Entrée	Br <sup>+</sup>	Temp. (° C)	27c : 27d <sup>a</sup>
1	NBS	-78 à T.P.	17 : 83
2	CBr <sub>4</sub>	T.P.	0 : 0
3		T.P.	7 : 93
4	PhSeBr	T.P.	0 : 71 : 29 <sup>b</sup>
5		T.P.	<2 : >98 <sup>c</sup>
6	BrCN/Et <sub>2</sub> O	0 à T.P.	11 : 89
7 <sup>d</sup>	PPh <sub>3</sub> ·Br <sub>2</sub>	80	<2 : >98
8	CuBr <sub>2</sub> /THF	reflux	<2 : >98
9	(BrCl <sub>2</sub> C) <sub>2</sub> /THF ( <b>51</b> )	-78 à T.P.	>95 : <5 <sup>e</sup>

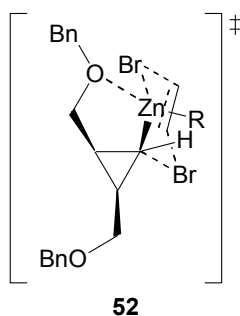
<sup>a</sup> Rapport déterminé par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Le troisième produit formé est le sélanyl cyclopropane **27f**. <sup>c</sup> Le produit attendu était le fluorocyclopropane **27j**. <sup>d</sup> Le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a été enlevé par distillation sous vide puis remplacé par du DMF. <sup>e</sup> Le bromocyclopropane **27d** a été formé avec l'épimère *épi*-**27d** dans un rapport de 71:29.

Les deux mécanismes que nous proposons pour expliquer l'épimérisation du centre chiral sont illustrés au Schéma 48. La première possibilité consiste en un

mécanisme anionique dans lequel le centre chiral du cyclopropane est inversé *via* un état de transition à 6 maillons de forme chaise **52** (les chlorures de **51** ont été omis afin de clarifier le schéma).<sup>94</sup> La deuxième explication consiste en un mécanisme radicalaire dans lequel le radicale **53** a perdu son information chirale. Le brome radicalaire peut alors attaquer la face  $\alpha$  (flèche rouge) ou  $\beta$  (flèche bleue).

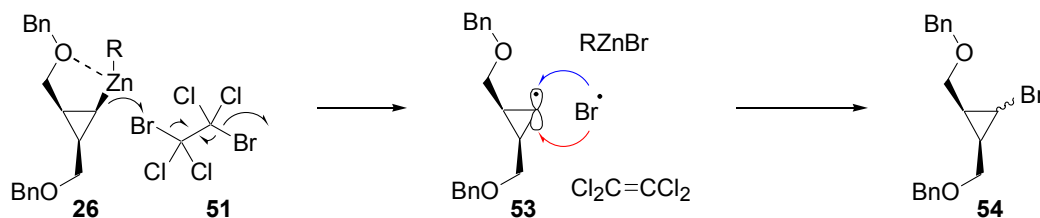
**Schéma 48.** Mécanisme de formation d'*épi*-**27d**.

Mécanisme anionique:

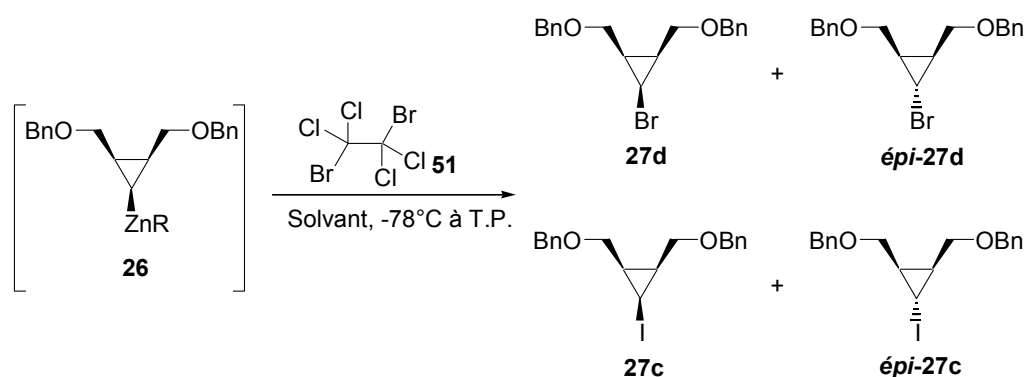


Les 4 Cl ont été omis du réactif pour des raisons de clarté

Mécanisme radicalaire:



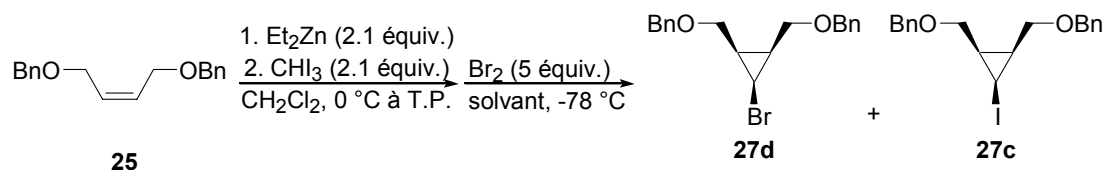
Le solvant de la réaction devrait affecter ces mécanismes; nous avons donc testé différents solvants afin d'éliminer la formation du *trans,trans*-bromocyclopropane *épi*-**27d** indésirable. Nous n'avons malheureusement pas eu le succès escompté. En fait, il est difficile d'établir des liens entre les différents résultats du Tableau 13 à part le fait que l'utilisation des solvants éthers (Entrées 3, 5 et 6) n'aient pas mené à la formation d'iodocyclopropanes. Les autres solvants ont favorisé la formation d'une quantité appréciable des deux iodocyclopropanes épimériques **27c** et *épi*-**27c**. Dans ce cas-ci, le meilleur résultat a été le premier.

**Tableau 13.** Optimisation de la bromation avec **51**: effet du solvant

Entrée	Solvant <sup>a</sup>	27d : épi-27d : 27c : épi-27c <sup>b</sup>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /hexane	28 : 31 : 22 : 19
2	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	31 : 37 : 20 : 12
3	Et <sub>2</sub> O	35 : 65 : <2 : <2
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25 : 35 : 23 : 17
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /THF	71 : 29 : <2 : <5
6	THF	12 : 88 : <2 : <2
7	CH <sub>3</sub> CN	16 : 34 : 25 : 25
8	DMF	décomposition

<sup>a</sup> Le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a été enlevé par distillation sous vide sauf lorsqu'un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/solvant est utilisé. <sup>b</sup> Rapport déterminé par RMN <sup>1</sup>H.

Étant donné l'importance de l'effet du solvant avec **51**, nous avons décidé d'étudier cet effet avec Br<sub>2</sub>. De façon générale, autant les solvants très peu polaires (hexane, benzène et DMS, Entrées 1-3) que très polaires (THF, CH<sub>3</sub>CN et DMSO, Entrées 6, 7 et 12) ont largement favorisé l'iodocyclopropane **27c**, alors que les solvants avec une polarité intermédiaire (Et<sub>2</sub>O et CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Entrées 4 et 5) n'ont que très légèrement favorisé l'un des deux halogénocyclopropanes. Toutefois, l'halogénéation dans le DMF fait exception. En effet, avec ce solvant, nous avons finalement réussi à ne former que le bromocyclopropane **27c** avec un excellent rendement (Entrées 8 et 10-11).

**Tableau 14.** Optimisation de la bromation avec Br<sub>2</sub>: effet du solvant

Entrée	Solvant <sup>a</sup>	Indice de polarité	Constante diélectrique	27d : 27c <sup>b</sup>	Rend. (%) <sup>c</sup>
1	hexane	0	1.9	11 : 89	n.d.
2	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	2.7	2.3	23 : 77	n.d.
3	DMS	n.d.	n.d.	<2 : >98	n.d.
4	Et <sub>2</sub> O	2.8	4.3	59 : 41	n.d.
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3.1	n.d.	34 : 66	n.d.
6	THF	4.0	7.6	15 : 85	n.d.
7	CH <sub>3</sub> CN	5.8	38	2 : 98	n.d.
8	DMF	6.4	37	>98 : <2	n.d.
9 <sup>d</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /DMF	6.4	n.d.	59 : 41	n.d.
10 <sup>e</sup>	DMF	6.4	37	>98 : <2	87
11 <sup>f</sup>	DMF	6.4	37	>98 : <2	91
12 <sup>g</sup>	DMSO	7.2	47	28 : 72	n.d.

<sup>a</sup> Le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a été enlevé par distillation sous vide et remplacé par le solvant spécifié. <sup>b</sup> Le rapport a été déterminé par RMN <sup>1</sup>H. <sup>c</sup> Rendement isolé. <sup>d</sup> Le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> n'a pas été enlevé. <sup>e</sup> 3.5 équivalents de Br<sub>2</sub> ont été utilisés. <sup>f</sup> 10 équivalents de Br<sub>2</sub> ont été utilisés. <sup>g</sup> Réaction effectuée à température de la pièce. P<sub>f</sub> (DMSO), 18 °C.

Ce revirement exceptionnel de sélectivité est difficilement explicable. En effet, il ne peut être attribué à la grande polarité ou constante diélectrique du DMF, car, à ce titre, CH<sub>3</sub>CN et DMSO sont très semblables, mais favorisent la formation de l'iodocyclopropane **27c** (Entrées 7 et 12 vs 8).<sup>201</sup>

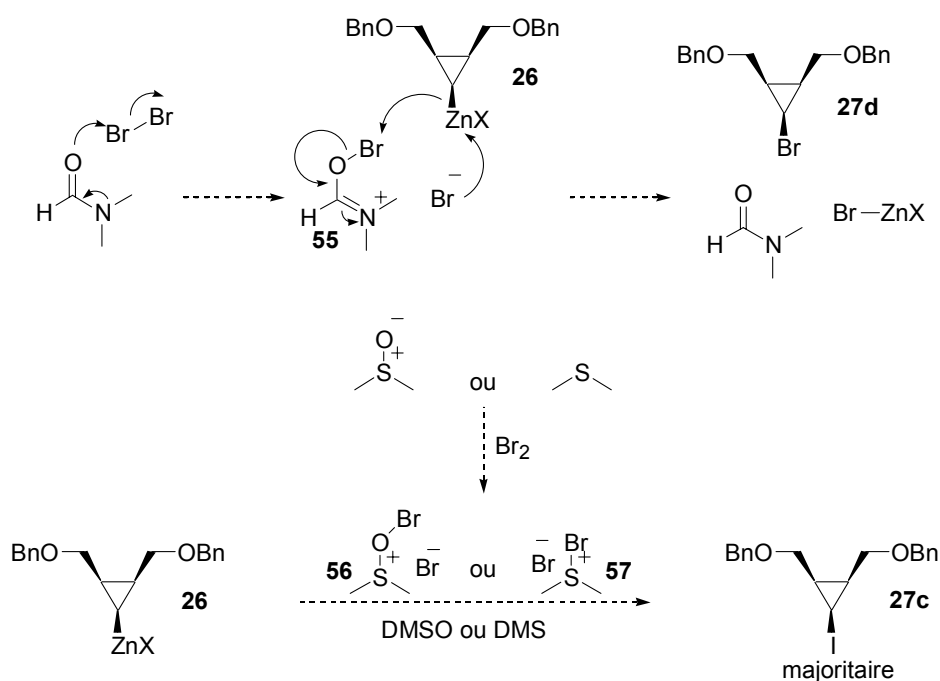
La formation d'un nouvel agent ionique **55** pour la bromation, issu de la réaction entre Br<sub>2</sub> et DMF (Schéma 49), peut être invoquée pour expliquer la sélectivité, mais les espèces analogues qui seraient issues du DMSO et du DMS (**56** et **57** respectivement) ont formé l'iodocyclopropane **27c** de façon majoritaire. De plus, selon le mécanisme illustré au Schéma 49, seule une quantité catalytique de DMF serait nécessaire. Or, lorsque Br<sub>2</sub> a été additionné au cyclopropylzincique **26** dans un



mélange de DMF et  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , un mélange des deux halogénocyclopropanes a été produit (Entrée 9). Finalement, un seul ensemble de signaux correspondant au DMF a été détecté par RMN  $^1\text{H}$  lorsque  $\text{Br}_2$  a été additionné au DMF dans un tube RMN. Toutefois, cette expérience a été conduite à température de la pièce alors que la réaction de bromation a été effectuée à basse température.

En somme, quoique la raison exacte pour expliquer la sélectivité demeure obscure, nous avons pu obtenir le bromocyclopropane **27d** désiré avec un excellent rendement (91 %, Entrée 11).

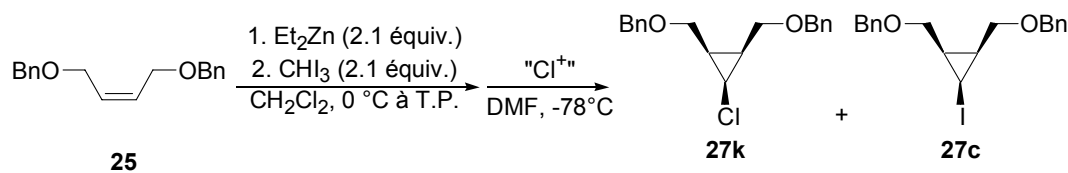
**Schéma 49.** Formation d'un nouvel agent ionique pour la bromation



Ce résultat encourageant nous a incité à tester ces conditions pour la chloration du cyclopropylzincique **26** (Tableau 15). Étant donné que  $\text{Cl}_2$  est un gaz, nous avons tout d'abord essayé de le remplacer par N-chlorosuccinimide (NCS), mais seul l'iodocyclopropane a été obtenu (Entrée 1). Nous avons ensuite préparé une solution de  $\text{Cl}_2/\text{DMF}$  et le chlorocyclopropane **27k** a bel et bien été formé sélectivement par rapport à l'iodocyclopropane **27c**, mais un autre produit, que nous n'avons pas pu identifier, a été formé de manière significative (Entrée 2). De plus,

beaucoup de décomposition et d'oxydation d'un benzyle en benzoate rendent cette réaction peu pratique.<sup>202</sup> Le rendement a pu être amélioré (38 %, Entrée 3) en faisant passer le chlore gazeux directement dans le milieu réactionnel pendant 10 minutes.<sup>203</sup>

**Tableau 15.** Chloration du cyclopropylzincique **26**



Entrée <sup>a</sup>	Cl <sup>+</sup>	27k : 27c <sup>b</sup>	Rend. (%) <sup>c</sup>
1	NCS	<2 : >98	na
2	Cl <sub>2</sub> /DMF	>95 : <5	11
3	Cl <sub>2(g)</sub>	>95 : <5	38

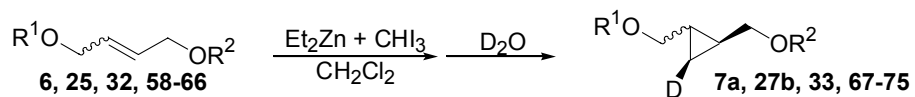
<sup>a</sup> Le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a été enlevé par distillation sous vide puis remplacé par du DMF. <sup>b</sup> Rapport déterminé par RMN <sup>1</sup>H. <sup>c</sup> Rendement isolé.

### 4.3 Effet de la structure des alcènes dans la zinciocyclopropanation

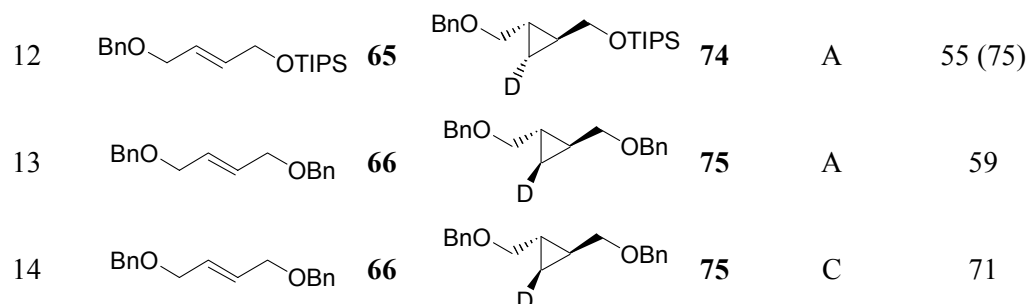
L'étude de la compatibilité des éthers et des alcools allyliques dans la zinciocyclopropanation se divise en deux parties, soit les substrats qui sont dérivés du 1,4-but-2-ène diol et ceux qui ne le sont pas.

#### 4.3.1 Éthers et alcools allyliques dérivés du 1,4-but-2-ène diol

Plusieurs alcènes peuvent être préparés à partir du 1,4-but-2-ène diol. De nombreux groupes protecteurs pour les alcools existent, ce qui permet d'obtenir une variété de diols allyliques mono- ou diprotégés (symétriquement ou orthogonalement).<sup>204</sup> Le potentiel en synthèse organique pour ces synthons versatiles est grand et nous avons donc entrepris d'étudier la réactivité de la zinciocyclopropanation face à ces alcènes *Z* et *E* avec différents motifs de protection (Tableau 16).

**Tableau 16.** Zinciocyclopropanation d'alcènes dérivés du 1,4-but-2-ène diol

Entrée	Alcène		Produit	Protocole <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	THPO-CH=CH-OH <b>58</b>		THPO-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-D	<b>67</b> A	(<5)
2	THPO-CH=CH-OTHP <b>59</b>		THPO-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-D	<b>68</b> A	(<5)
3	AcO-CH=CH-OH <b>60</b>		AcO-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-D	<b>69</b> A	(<5)
4	AcO-CH=CH-OAc <b>61</b>		AcO-CH <sub>2</sub> -CH(OAc)-D	<b>70</b> A	(<5)
5	BnO-CH=CH-OH <b>6</b>		BnO-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-D	<b>7a</b> A	81
6	BnO-CH=CH-OTIPS <b>62</b>		BnO-CH <sub>2</sub> -CH(OTIPS)-D	<b>71</b> A	22 (39)
7	BnO-CH=CH-OBn <b>25</b>		BnO-CH <sub>2</sub> -CH(OBn)-D	<b>27b</b> B	94
8	MeO-CH=CH-OMe <b>63</b>		MeO-CH <sub>2</sub> -CH(OMe)-D	<b>72</b> C	(>98)
9	PMBO-CH=CH-OPMB <b>32</b>		PMBO-CH <sub>2</sub> -CH(OPMB)-D	<b>33</b> C	87
10	BnO-CH=CH-CH <sub>2</sub> -OH <b>64</b>		BnO-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-D	<b>73a</b> A	51 (86)
11	BnO-CH=CH-CH <sub>2</sub> -OH <b>64</b>		BnO-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-D	<b>73a</b> D	75



<sup>a</sup> Protocole A: 1. Et<sub>2</sub>Zn (2.1 équiv.) 2. CHI<sub>3</sub> (1.5 équiv.). Protocole B: 1. Et<sub>2</sub>Zn (2.1 équiv.) 2. CHI<sub>3</sub> (2.1 équiv.). Protocole C: 1. Et<sub>2</sub>Zn (3.0 équiv.) 2. CHI<sub>3</sub> (3.0 équiv.). Protocole D: 1. Et<sub>2</sub>Zn (0.5 équiv.) 2. Et<sub>2</sub>Zn (4.0 équiv.) + CHI<sub>3</sub> (4.0 équiv.). <sup>b</sup> Rendement isolé et, entre parenthèses, la conversion déterminée par RMN <sup>1</sup>H.

Tout d'abord, lorsque les groupes protecteurs THP et Ac ont été utilisés pour mono- ou diprotéger le 1,4-but-2-ène diol, seules des traces de cyclopropane ont été observées (Entrées 1-4). Ces résultats peuvent être attribués à la présence de groupes basiques pouvant complexer fortement le réactif de zinc, ce qui a alors deux conséquences. Premièrement, la densité électronique du carbénoïde augmente, ce qui diminue sa réactivité. Deuxièmement, le réactif est complexé de façon à l'éloigner de l'alcène. Il est possible qu'un large excès de carbénoïde de zinc ait permis d'effectuer la cyclopropanation, mais cette expérience n'a pas été effectuée. Les substrats protégés avec des groupes protecteurs moins complexants (éther méthylique, éther benzylique et éther *p*-méthoxybenzylique) sont zinciocyclopropanés efficacement (Entrées 5, 7, 8, 9-11 et 13-14).

En comparant les résultats des diols monoprotégés avec ceux des diols diprotégés, nous constatons que la zinciocyclopropanation est plus efficace avec les diols diprotégés (Entrées 5 vs 7 et 10 vs 14). Toutefois, un nouveau protocole<sup>205</sup> a permis de zinciocyclopropaner l'alcool allylique *E* **64** avec 75 % de rendement, ce qui est plus élevé que le rendement obtenu pour le diéther allylique *E* analogue **66** (Entrée 11 vs 14).

Par ailleurs, la zinciocyclopropanation est beaucoup plus efficace pour les alcènes *Z* que pour les alcènes *E* (Entrées 5 vs 10 et 7 vs 14), sauf si l'un des groupes protecteurs est très encombrant. En effet, avec les éthers silylés (TIPS), le rendement est plus élevé pour l'alcène *E* (Entrée 6 vs 12). À ce sujet, la réaction est très peu

efficace avec l'alcène *Z*, alors qu'un rendement semblable est obtenu pour les alcènes *E* diprotégé en éther benzylique **66** et en diéther monosilylé monobenzylique **65** (Entrée 7 vs 12 et 13).<sup>206</sup> Ceci montre clairement que la diminution des conversions et rendements avec les éthers silylés est causée par l'encombrement stérique, et non par un effet électronique.<sup>207</sup> Ces deux observations (réaction plus efficace avec les alcènes *Z* qu'avec les alcènes *E*, sauf lorsqu'un groupe protecteur stériquement très encombré est utilisé) est en accord avec le modèle d'état de transition **47** proposé au Chapitre 3, dans lequel les deux éthers coordonnent l'atome de zinc du carbénoïde qui joue le rôle de substituant (Schéma 42, p. 73). À ce titre, lorsque des alcènes *E* sont employés, il est important de remarquer que l'atome de zinc jouant le rôle de substituant et, après le parachèvement, l'électrophile, est toujours livré de façon *syn* au groupe le plus complexant. C'est-à-dire *syn* à l'hydroxyméthyle lorsqu'en compétition avec un éther benzylique (Entrées 10 et 11, **73**) et *syn* à l'éther benzylique lorsqu'en compétition avec un éther silylé (Entrée 12, **74**).<sup>183</sup>

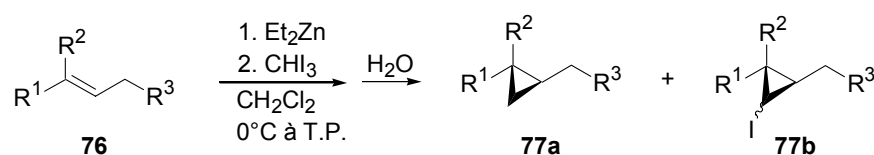
#### 4.3.2 Substrats qui ne sont pas dérivés du 1,4-but-2-ène diol

Tout comme pour les alcools allyliques, la cyclopropanation des éthers allyliques (qui ne sont pas dérivés du 1,4-but-2-ène diol) avec Et<sub>2</sub>Zn et CHI<sub>3</sub> ne produit que très peu de cyclopropylzinciques (Tableau 17).<sup>138</sup> Nous ne discuterons pas ici des rapports des iodocyclopropanes diastéréomériques, car ce n'est pas le but de cette étude,<sup>208</sup> mais nous étudierons plutôt le rapport des produits de zinciocyclopropanation vs iodocyclopropanation (*i.e.* **77a** vs **77b**).

En plus du protocole développé pour **25** (Protocoles B et C), nous avons testé l'addition du ligand **34** (diéther benzylique du 1,4-butane diol) dans la réaction pour simuler la présence du diéther benzylique **25** (Protocole A). Les rapports de la zinciocyclopropanation vs la iodocyclopropanation ne sont que légèrement altérés, mais les conversions sont diminuées avec le ligand, indiquant que le diéther **34** ne réussit qu'à diminuer la réactivité des réactifs (Entrées 1 vs 2 et 5 vs 6). Quant au chloroalcène **79**, il est trop peu réactif (à cause du chlore électronégatif) et aucune cyclopropanation, même sans le ligand **34**, n'a été observée (Entrées 3 et 4). Il en est de même pour le chlorure allylique **83** (Entrée 9). L'alcène non-fonctionnalisé et non-

conjugué **82** n'a également pas été cyclopropané, probablement en raison de l'absence de groupe activant ou complexant qui aurait pu effectuer la livraison intramoléculaire du réactif.<sup>59</sup> Finalement, tandis que la substitution ( $R^1$ ) par un groupe propyle plutôt que par un groupe phényle favorise la zinciocyclopropanation (Entrée 2 vs 7), la géométrie de l'oléfine ne semble pas avoir une très grande influence pour ce substrat (Entrée 6 vs 7).

**Tableau 17.** Zinciocyclopropanation d'alcènes qui ne sont pas dérivés du 1,4-but-2-ène diol



Entrée	Alcène	Protocole <sup>a</sup>	Conv. (%) <sup>b</sup>	77a : 77b <sup>c</sup>	Rend. (%) <sup>d</sup>
1	<b>78</b>	A	40	16 : 84 ( <b>84</b> )	n.d.
2	<b>78</b>	B	>95	22 : 78 ( <b>84</b> )	n.d.
3	<b>79</b>	A	<5	n.d. ( <b>85</b> )	n.d.
4	<b>79</b>	B	<5	n.d. ( <b>85</b> )	n.d.
5	<b>80</b>	A	53	56 : 44 ( <b>86</b> )	23
6	<b>80</b>	B	>95	59 : 41 ( <b>86</b> )	46
7	<b>81</b>	C	>98	51 : 49 <sup>e</sup> ( <b>87</b> )	38
8	<b>82</b>	C	<5	n.d. ( <b>88</b> )	n.d.
9	<b>83</b>	C	<5 <sup>f</sup>	n.d. ( <b>89</b> )	n.d.

<sup>a</sup> Protocole A: 1. **34** (1.0 équiv.) 2.  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (2.0 équiv.) 3.  $\text{CHI}_3$  (2.0 équiv.) 4. **76** (1.0 équiv.). Protocole B: 1. **76** (1.0 équiv.) 2.  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (2.1 équiv.) 3.  $\text{CHI}_3$  (2.1 équiv.). Protocole C: **76** (1.0 équiv.) 2.  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (3.0 équiv.) 3.  $\text{CHI}_3$  (3.0 équiv.). <sup>b</sup> Conversion de **76** en **77a** + **77b** déterminée par RMN  $^1\text{H}$ . <sup>c</sup> Rapport déterminé par RMN  $^1\text{H}$  du produit pré-purifié. <sup>d</sup> Rendement non-isolé de **77a** pré-purifié déterminé par le rapport des produits déterminé par RMN  $^1\text{H}$ . <sup>e</sup> Rapport déterminé par RMN  $^1\text{H}$  du produit brut. <sup>f</sup> Le produit de départ décompose dans les conditions réactionnelles.

Tandis que la conversion est complète pour les substrats **78**, **80** et **81**, le temps de réaction est beaucoup plus long (>30 minutes) que pour le diéther benzylique **25** (<5 minutes). De cette étude, nous pouvons tirer quelques conclusions.

Premièrement, la zinciocyclopropanation est très efficace avec les dérivés du 1,4-but-2-ène diol de sorte qu'aucun d'iodocyclopropane n'est observé alors que pour les autres substrats, la iodocyclopropanation est compétitrice. Deuxièmement, tandis que nous ne pouvons pas éliminer la possibilité que la iodocyclopropanation soit moins efficace pour les dérivés du 1,4-but-2-ène diol, le fait que les temps de réaction soient plus courts avec les substrats qui ne donnent que des produits dérivés des cyclopropylzinciques nous porte à conclure que c'est la zinciocyclopropanation qui est beaucoup plus rapide avec les substrats de type **25**, alors que le  $\Delta G^\ddagger$  de la iodocyclopropanation demeurerait à peu près constant. Troisièmement, l'activation du carbénoïde *gem*-dizincique (RZn)<sub>2</sub>CHI **15** (ou l'inhibition du carbénoïde *gem*-diiodé RZnCHI<sub>2</sub> **2**) par chélation n'est pas en cause en soit, mais pourrait tout de même jouer un rôle par rapport à la livraison du réactif du fait que celle-ci est intramoléculaire avec le diéther benzylique **25** alors qu'elle est intermoléculaire lorsque le ligand **34** est utilisé avec un des éthers allyliques **78** à **80**.

#### 4.4 Étude sur la source de la chimiosélectivité pour les dérivés du 1,4-but-2-ène diol

En analysant la structure du diéther benzylique **25**, nous pouvons déduire trois sources potentielles de l'augmentation de la réactivité de ce substrat face au carbénoïde *gem*-dizincique **15**. Premièrement, deux atomes d'oxygène électronégatifs allyliques peuvent conférer une densité électronique légèrement amoindrie à l'alcène par rapport aux autres substrats, mais pas suffisamment pour la rendre inerte vis-à-vis du carbénoïde *gem*-dizincique **15**. Deuxièmement, les deux atomes d'oxygène ont la capacité de chélater le réactif dizincique de façon à effectuer la livraison intramoléculaire du carbénoïde à l'alcène. Troisièmement, malgré la mono- ou diprotection orthogonale, les dérivés du 1,4-but-2-ène diol sont des molécules comportant un élément de symétrie justement centré sur le site réactif, c'est-à-dire la double liaison. Ces aspects seront étudiés dans les prochaines sections.

#### 4.4.1 Polarité du substrat

Afin d'étudier l'importance de la richesse électronique de l'alcène, il était nécessaire de nous assurer qu'un minimum de facteurs puisse changer d'un substrat à l'autre. C'est pourquoi nous avons décidé de tenter la zinciocyclopropanation d'un motif de base (styrène) qui ne change pas d'un substrat à l'autre, mais dont le substituant (R dans **90**) pourrait être aisément modifié avec des groupes de différentes polarités. Les résultats de cette étude sont résumés au Tableau 18. Les groupes donneurs n'ont pas été évalués puisque le substrat par excellence, le diéther benzylique **25**, n'en comporte aucun.

Le styrène, qui ne comporte aucun groupe électroattracteur, a bel et bien été partiellement iodocyclopropané, mais aucun produit de zinciocyclopropanation n'a été détecté (Entrée 1). Il est intéressant de noter que ce substrat, tout comme l'alcène non-fonctionnalisé **82**, ne comporte aucun groupe complexant. Pourtant, ce dernier n'avait pas été cyclopropané. La différence principale réside dans la conjugaison de l'alcène avec le phényle. La zincio- ainsi que la iodocyclopropanation de l'alcool cinnamylique **1** sont tous deux plus importants que pour le styrène, car la conversion passe de 44 % à 82 % avec 10 % des produits formés provenant d'un cyclopropylzincique (Entrée 2). Tout comme pour les dérivés du 1,4-but-2-ène diol, la cyclopropanation de l'éther benzylique **78** est plus efficace que celle de l'alcool libre **1**. Mais, tandis que la conversion est complète, les iodocyclopropanes sont encore de loin les produits majoritaires (Entrée 3). Si l'alcool est plutôt protégé par un acétate, alors les conversions chutent dramatiquement, et seule une très petite (<10 %) quantité d'iodocyclopropanes a été détectée (Entrée 5). Si l'éther est remplacé par un halogénure (*i.e.* un bromure), alors nous n'observons que de la décomposition (Entrée 4). Avec des groupes plus électroattracteurs, tels que des carbonyles, aucune réaction, ou uniquement de la décomposition et de l'iodocyclopropanation, n'a été observée (Entrées 6 et 7).



**Tableau 18.** Étude sur la richesse électronique de l'alcène

Entrée	Alcène		Conv. (%) <sup>a</sup>	91a : 91b <sup>b</sup>
1		(40)	44	<5 : 95 (98)
2		(1)	82	10 : 90 (5)
3 <sup>c</sup>		(78)	>95	15 : 85 <sup>d</sup> (84)
4		(92)	<5	n.d. (99)
5		(93)	<10	<5 : 95 (100)
6		(94)	<5	n.d. (101)
7		(95)	n.d. <sup>e</sup>	<5 : 95 (102)
8		(96)	<5	n.d. (103)
9		(97)	n.d. <sup>e</sup>	<5 : 95 (104)

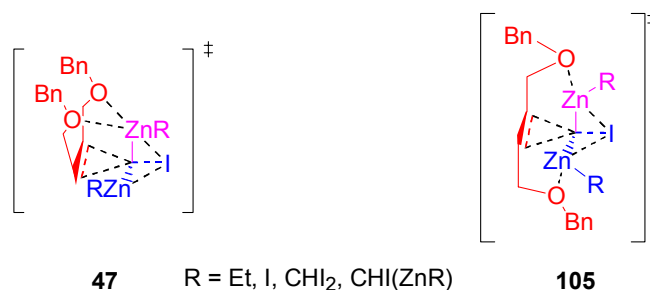
<sup>a</sup> Conversion de **90** en **91a** + **91b** déterminée par RMN <sup>1</sup>H du produit brut. <sup>b</sup> Rapport déterminé par RMN <sup>1</sup>H du produit brut. <sup>c</sup> 2.0 équivalents de réactifs ont été utilisés. <sup>d</sup> Rapport déterminé par HPLC du produit brut. <sup>e</sup> L'étendue de la décomposition rend la quantification de la conversion sans signification.

En utilisant un acétal comme groupe protecteur, nous avons espoir que les deux atomes d'oxygène allyliques auraient le même effet, même s'ils sont sur le même atome de carbone, que ceux dans le diéther benzylique **25**. De plus, Yamamoto avait déjà rapporté la cyclopropanation diastéréosélective des acétals allyliques obtenus de la condensation de l'ester diisopropylique ou éthylique de l'acide tartrique avec un aldéhyde.<sup>57a</sup> Toutefois, aucun cyclopropane n'a été observé par RMN <sup>1</sup>H dans notre cas (Entrée 8). Comme il était déjà connu que les carbonyles inhibent la réaction, nous avons également essayé l'acétal **97**, mais aucun cyclopropane provenant du cyclopropylzincique n'a été détecté, quoique les iodocyclopropanes **104b** l'aient été (Entrée 9).

En somme, nous avons analysé l'effet de la substitution du styrène et nous avons observé qu'aucune des fonctions électroattractrices utilisées n'a permis de former exclusivement, ni même majoritairement, le cyclopropylzincique. En fait, dans la majorité des cas, très peu de produit et/ou beaucoup de décomposition ont été observés.<sup>209</sup>

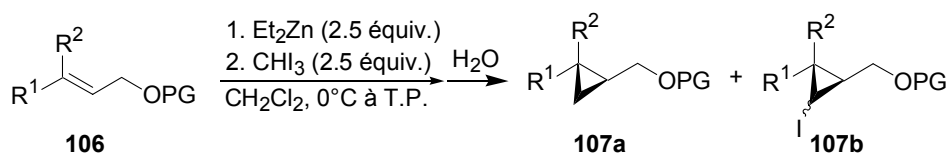
#### 4.4.2 Substrats chélatants

La chélation du carbénoïde *gem*-dizincique par les deux fonctions oxygénées des substrats analogues au diéther benzylique **25** est également une possibilité pour expliquer que l'alcène ne subit aucune iodocyclopropanation, et ce, même avec les substrats *E* (une dicoordination pour être exact). En effet, nous avons déjà présenté un modèle d'état de transition pour le substrat *Z*-**25** (**47**), mais ce modèle n'est évidemment pas possible pour les alcènes *E*. Or, la présence de deux atomes de zinc dans le carbénoïde (RZn)<sub>2</sub>CHI **15** permet aux deux atomes d'oxygène, même s'ils sont *trans* l'un par rapport à l'autre, de complexer le réactif (**105**, Figure 9).<sup>210</sup> Évidemment, un tel état de transition devrait être plus élevé en énergie puisque l'atome de zinc (en bleu) impliqué dans la livraison du carbénoïde est alors plus dense électroniquement, ce qui est en accord avec les résultats obtenus à la section 4.3.1.<sup>211</sup>



**Figure 9.** Chélation du carbénoïde **15** par les substrats *Z* et *E*

Afin d'étudier l'effet du pouvoir chélatant, nous avons cyclopropané divers substrats obtenus en protégeant l'alcool cinnamylique **1** et l'hex-2-én-1-ol avec des groupes protecteurs ayant la capacité de chélater le carbénoïde de zinc (Tableau 19).

**Tableau 19.** Étude de l'effet du pouvoir chélatant

Entrée	Alcène	Conv. (%) <sup>a</sup>	107a : 107b <sup>b</sup>
1	<b>108</b>	>90	25 : 75 ( <b>114</b> )
2	<b>109</b>	85	41 : 59 ( <b>115</b> )
3	<b>110</b>	21	75 : 25 ( <b>116</b> )
4	<b>111</b>	66	24 : 76 ( <b>117</b> )
5	<b>112</b>	71	52 : 48 ( <b>118</b> )
6	<b>113</b>	17	80 : 20 ( <b>119</b> )

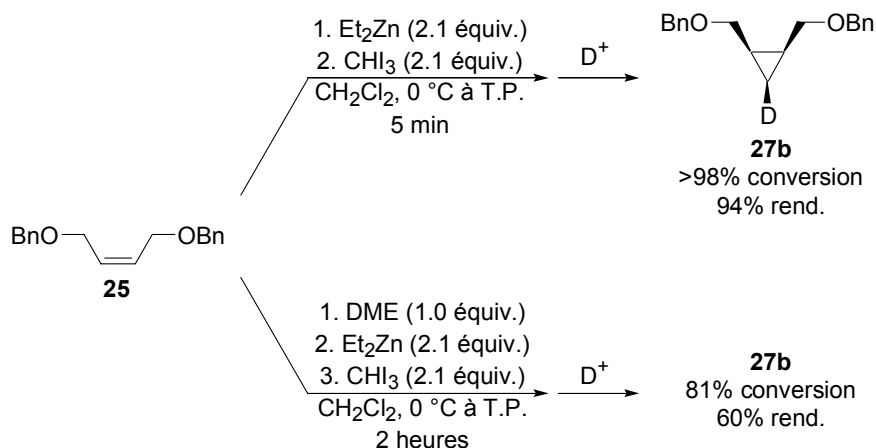
<sup>a</sup> Conversion de **106** en **107a** + **107b** déterminée par RMN <sup>1</sup>H du produit brut.

<sup>b</sup> Rapport déterminé par RMN <sup>1</sup>H du produit brut.

À partir des résultats du Tableau 19, nous pouvons dégager deux tendances, autant pour les dérivés de l'alcool cinnamylique que pour ceux de l'hex-2-énol. Premièrement, plus le groupe protecteur est un bon agent chélatant,<sup>212</sup> plus le rapport zinciocyclopropanation vs iodocyclopropanation est élevé. En contrepartie, la deuxième tendance montre que les conversions sont inversement proportionnelles à cette même capacité de chélation. Il apparaît donc que la chélation du réactif par le substrat est bonne pour les rapports **107a:107b**, mais mauvaise pour les conversions. Des groupes protecteurs très chélatants sont donc indésirables. Cette conclusion est supportée par le fait que 1.0 équivalent de DME (que les substrats **110** et **113** miment) inhibe la zinciocyclopropanation du diéther benzylique **25**. En effet, en l'absence de DME, l'alcène est entièrement consommé en quelques minutes pour donner jusqu'à 94 % rendement alors qu'en présence de DME, seulement 81 % de conversion et 60 % de rendement sont obtenus après plus de 2 heures (Schéma 50).

De plus, nous avons déjà observé que le ligand chélatant **34** inhibait également la cyclopropanation des éthers allyliques **78** et **80** (Tableau 17, Entrées 1 vs 2 et 5 vs 6).

**Schéma 50.** Effet du DME sur la zinciocyclopropanation

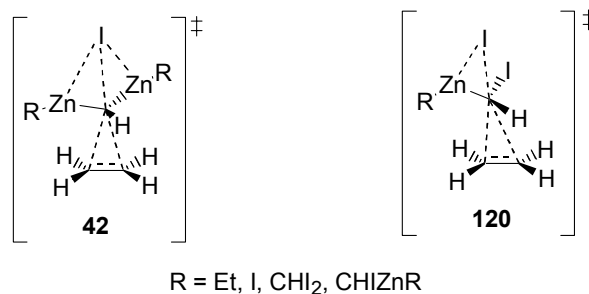


#### 4.4.3 Substrats symétriques

Nous avons déjà discuté au Chapitre 2 que, selon les travaux théoriques de Phillips, la cyclopropanation de l'éthylène par le carbénoïde *gem*-dimétallique **15** s'effectue de façon synchrone et mène à un état de transition symétrique de type **42**. À l'opposé, avec le carbénoïde *gem*-diiodé  $\text{RZnCHI}_2$  **2**, la cyclopropanation, tout en étant concertée, s'effectue de façon asynchrone<sup>158</sup> et mène à un état de transition asymétrique de type **120** (Figure 10).<sup>155</sup> Cette raison avait été invoquée par les auteurs comme étant une des explications de la réactivité accrue de  $(\text{RZn})_2\text{CHI}$  **15** par rapport à  $\text{RZnCHI}_2$  **2**.

Or, dans nos études expérimentales, nous avons observé que  $(\text{RZn})_2\text{CHI}$  **15** n'est plus réactif que  $\text{RZnCHI}_2$  **2** que pour un type de substrat qui, comme l'éthylène dans l'étude théorique de Phillips, est symétrique. Ainsi, il est possible que l'état de transition symétrique **42** dans lequel les deux liens C–C en formation sont égaux en longueur ne soit largement favorisé que pour les substrats électroniquement symétriques. Soit que la polarisation de la double liaison favorise (plus que ne le fait une liaison double non-polarisée) un état de transition asynchrone et, par le fait même, la iodocyclopropanation *via* **120**; soit qu'elle défavorise (par rapport à une

double liaison non-polarisée) un état de transition synchrone et, par le fait même, la zinciocyclopropanation *via* **42**.



**Figure 10.** Comparaison des états de transitions de la cyclopropanation de l'éthylène avec **2** et **15**

Afin d'illustrer cette théorie, nous avons voulu mesurer qualitativement l'asymétrie des différents substrats présentés dans le présent chapitre. Pour ce faire, les déplacements chimiques moyens en RMN <sup>13</sup>C et <sup>1</sup>H des deux atomes de carbone (et leurs protons) de la double liaison ainsi que l'écart séparant les déplacements chimiques des deux atomes de carbone (et leurs protons) ont été comparés pour les substrats clés. Malheureusement, plusieurs facteurs, outre la densité électronique (*eg* l'anisotropie), influent sur les déplacements chimiques en RMN et aucune conclusion ne peut être tirée de cette analyse.

Cette théorie n'a donc été ni infirmée ni confirmée, car il semble douteux que la spectroscopie RMN donne réellement une idée précise de la polarisation des liens. Une analyse plus fiable pourrait être obtenue avec des substrats qui ne comportent aucun groupe aromatique ou par évaluation de l'énergie de la HOMO.

#### 4.5 Conclusion

En conclusion, nous avons démontré que le cyclopropylzincique obtenu à partir de la zinciocyclopropanation d'alcènes peut réagir avec une panoplie d'électrophile de façon à synthétiser des cyclopropanes 1,2,3-substitués. Cette méthode peut même être appliquée pour former des nouveaux liens C–C après transmétallation avec le cuivre ou le palladium (catalytique).

Tandis que la majorité des analogues du diéther benzylique **25** (monoprotection, alcènes *E* et *Z*, éther méthylique, éther silylé, etc.) sont compatibles avec la zinciocyclopropanation (en autant qu'il n'y ait pas de groupes très basiques tels que des carbonyles), les autres types de substrats donnent de moins bons résultats. Soit des quantités substantielles d'iodocyclopropanes sont formées, soit beaucoup de décomposition a lieu, soit le substrat n'est pas, ou très peu, réactif dans les conditions utilisées.

Par notre étude, nous avons relevé trois raisons à l'origine de cette situation: la densité électronique de l'alcène, le pouvoir chélatant du substrat et la polarisation de la double liaison. Nous avons vu que, de toutes les fonctions en position allylique testées (halogénure, acétal, carbonyle, alcool, éther, etc.), l'éther benzylique est celle qui a donné le meilleur résultat, mais que la sélectivité obtenue était loin d'être bonne. Quant au pouvoir chélatant, nous avons vu que la réactivité paie le prix de l'augmentation de la sélectivité lorsque la capacité chélatante du groupe protecteur de l'alcool est augmentée, de sorte que, synthétiquement parlant, cette approche n'a pas mené à un protocole efficace.

Finalement, l'hypothèse voulant que seuls les substrats symétriques (dont la double liaison n'est pas polarisée) sont sélectivement zinciocyclopropanés n'a pas pu être vérifiée, mais advenant une telle éventualité, cette explication ne nous permettrait pas d'étendre la compatibilité de la méthodologie à d'autres substrats simplement par l'ajout d'un groupe protecteur ou le changement d'une fonction. De plus, nous avons déjà vu avec le substrat non-fonctionnalisé et non-complexant **82** que le substrat doit être activé (*eg* le styrène **40**) ou comporter un groupe légèrement basique permettant la livraison intramoléculaire du réactif.

Les travaux devront donc se porter sur l'ajout d'additifs et la modification du carbénoïde si nous voulons parvenir à étendre la compatibilité de la réaction à d'autres substrats.

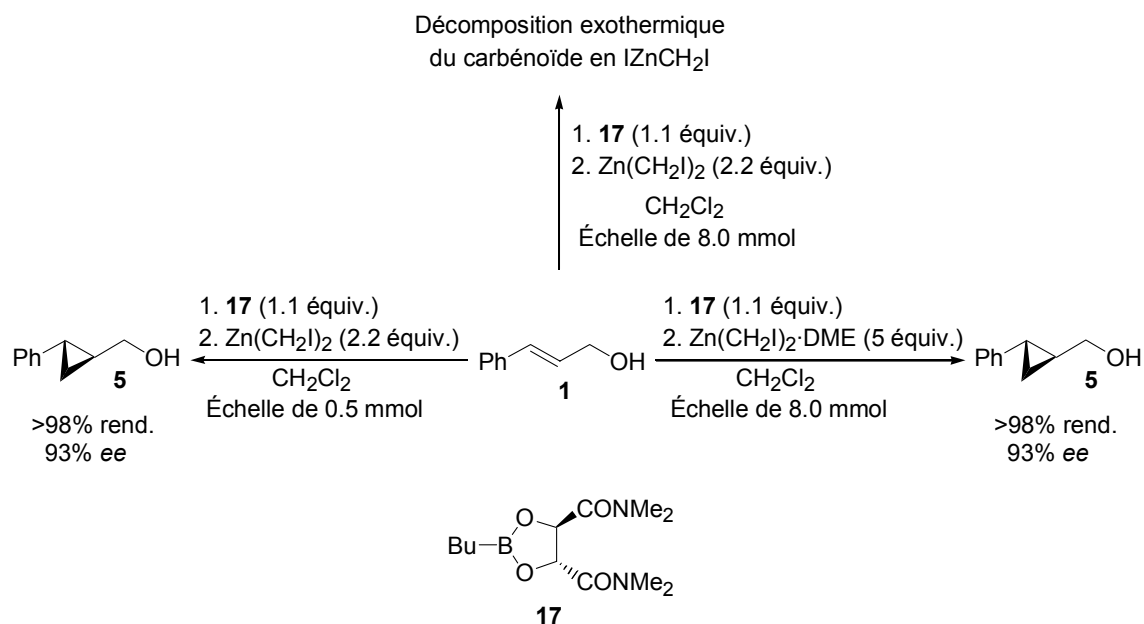
## CHAPITRE 5

### Carbénoides gem-dizinciques et additifs dans la zinciocyclopropanation

#### 5.1 Antécédents et objectifs de recherche

Sylvie Prescott et Christian Brochu ont déjà démontré qu'une quantité stœchiométrique d'une base de Lewis peut avoir un impact important dans la cyclopropanation asymétrique des alcools allyliques avec le ligand dioxaborolane **17**.<sup>213</sup> En effet, tandis que, sur une petite échelle (0.5 mmol), la cyclopropanation de l'alcool cinnamylique **1** sans DME a lieu avec un rendement quantitatif et 93 % *ee*, sur une plus grosse échelle (8 mmol), la préparation du réactif Zn(CH<sub>2</sub>I) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a mené à une explosion causée par l'exothermicité de la réaction. Toutefois, l'utilisation de 1 équivalent de DME (par rapport au carbénoïde) stabilise le carbénoïde, il rend la réaction homogène et permet un meilleur contrôle du réactif (Schéma 51). En fait, il est connu que ce carbénoïde se décompose rapidement en IZnCH<sub>2</sub>I dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à température ambiante,<sup>55</sup> mais peu de décomposition a été détectée par RMN <sup>1</sup>H après 24h à température ambiante en présence de DME.

#### Schéma 51. Stabilisation de Zn(CH<sub>2</sub>I)<sub>2</sub> par DME



D'autre part, des études, notamment au sein de notre groupe, ont démontré l'importance du substituant R et du groupe partant X dans  $RZnCH_2X$ . En effet, en modulant ce groupe, des carbénoïdes particulièrement réactifs ont été synthétisés. De façon générale, moins le groupe R est basique (plus l'acide conjugué est acide), plus le carbénoïde sera réactif, car il sera électroniquement appauvri, donc plus électrophile. C'est ainsi que les carbénoïdes de Shi, Denmark, Charette-Francœur et Charette-Beauchemin sont même aptes à cyclopropaner des alcènes réputés pour être peu réactifs tel que le styrène (Tableau 20).<sup>52op</sup>

**Tableau 20.** Comparaison de la réactivité de différents carbénoïdes de zinc

Entrée	Alcène	Réactif	x équiv.	Conv. (%)
1		2,4,6-Cl <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> OZnCH <sub>2</sub> I	2.0	>95
2	"	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ZnCH <sub>2</sub> I	2.0	>95
3	"	EtZnCH <sub>2</sub> I	2.0	50
4	"	Zn(CH <sub>2</sub> I) <sub>2</sub>	1.0	47
5	"	Zn(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	1.0	>95
6		2,4,6-Cl <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> OZnCH <sub>2</sub> I	2.0	>95
7	"	EtZnCH <sub>2</sub> I	2.0	58
8	"	Zn(CH <sub>2</sub> I) <sub>2</sub>	1.0	50
9	"	Zn(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	1.0	93
10	"	EtZnCH <sub>2</sub> OCOC <sub>4</sub> F <sub>9</sub>	1.5	88

De plus, la grosseur du substituant est également importante dans les systèmes diastéréosélectifs. Dans ce cas, les groupements volumineux, tel qu'un éthyle, donnent généralement de meilleures sélectivités avec des alcools allyliques chiraux *E* (Tableau 21).<sup>214</sup>



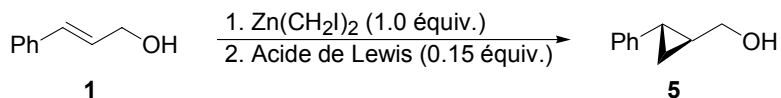
**Tableau 21.** Comparaison de la diastéréosélectivité de la cyclopropanation avec différents carbénoïdes de zinc

Entrée	PG	Réactif	x équiv.	<i>anti</i> : <i>syn</i>	Conv. (%)
1	TIPS	IZnCH <sub>2</sub> I	2.0	84 : 16	8
2	TIPS	EtZnCH <sub>2</sub> I	2.0	92 : 8	48
3	TIPS	Zn(CH <sub>2</sub> I) <sub>2</sub>	1.0	90 : 10	44
4	TIPS	EtZnCH <sub>2</sub> Cl	2.0	94 : 6	92
5	TIPS	Zn(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	1.0	97 : 3	88
6	TIPS	2,4,6-Cl <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> OZnCH <sub>2</sub> I	2.0	89 : 11	60
7	TIPS	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ZnCH <sub>2</sub> I	2.0	>99 : 1	>99
8	H	EtZnCH <sub>2</sub> Cl	5.0	21 : 79	80
9	H	EtZnCH <sub>2</sub> I	5.0	12 : 88	>95
10	H	Zn(CH <sub>2</sub> I) <sub>2</sub>	5.0	24 : 76	>95

Finale­ment, le rôle des acides de Lewis a été analysé par Christian Brochu au sein de notre groupe il y a quelques années.<sup>162a</sup> Ce dernier a montré qu'une quantité catalytique d'un acide de Lewis permet de cyclopropaner les alcools allyliques avec un seul équivalent de bis(iodométhyl)zinc (Tableau 22). Sans acide de Lewis, 2 équivalents sont nécessaires pour atteindre des conversions complètes. Grâce à ces études, Christian Brochu et Carmela Molinaro ont développé la cyclopropanation catalytique asymétrique d'alcools allyliques avec un complexe titane-TADDOLate.<sup>57p</sup>

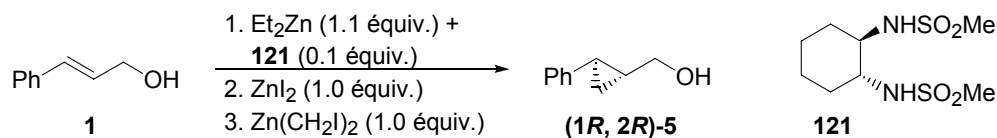
L'effet du ZnI<sub>2</sub> dans la cyclopropanation de Simmons-Smith a, par ailleurs, été le sujet de plusieurs investigations. Par exemple, Denmark a montré que l'addition de ZnI<sub>2</sub> augmente le taux de la réaction ainsi que les énantiosélectivités lorsque la réaction est effectuée en présence d'un catalyseur disulfonamide chiral (Tableau 23).<sup>215</sup> Bien que cet effet soit spectaculaire dans certains cas, cet acide de Lewis n'était pas optimal dans la réaction impliquant le complexe titane-TADDOLate (Tableau 22).

**Tableau 22.** Effet de l'ajout d'un acide de Lewis dans la cyclopropanation d'alcools allyliques avec le bis(iodométhyl)zinc



Entr\u00e9e	Acide de Lewis	Conv. (%)
1	Aucun	23
2	BBr <sub>3</sub>	93
3	B(OMe) <sub>3</sub>	50
4	TiCl <sub>4</sub>	94
5	Ti(O <i>i</i> -Pr) <sub>4</sub>	50
6	TiCl <sub>2</sub> (O <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub>	85
7	SiCl <sub>4</sub>	90
8	SnCl <sub>4</sub>	83
9	Et <sub>2</sub> AlCl	93
10	Zn(OTf) <sub>2</sub>	45
11	ZnI <sub>2</sub>	50

**Tableau 23.** Effet du ZnI<sub>2</sub> dans la cyclopropanation catalytique asym\u00e9trique de Kobayashi-Denmark

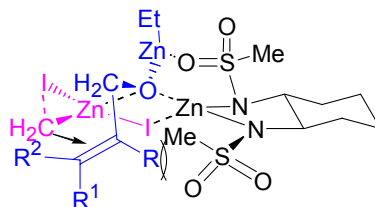


Entr\u00e9e	Acide de Lewis	t <sub>1/2</sub> (min)	ee (%)
1	aucun	8	80
2	ZnI <sub>2</sub>	<3	86
3 <sup>a</sup>	ZnI <sub>2</sub>	n.d.	89

<sup>a</sup> Le ZnI<sub>2</sub> est pr\u00e9par\u00e9 *in situ* et le ZnEt<sub>2</sub> est distill\u00e9 avant usage.

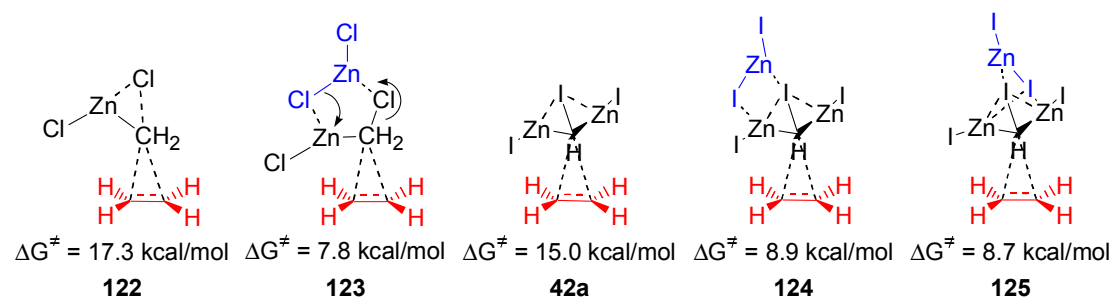
Par ailleurs, le ZnI<sub>2</sub> joue un r\u00f4le indirect dans la cyclopropanation catalytique asym\u00e9trique de Kobayashi-Denmark en d\u00e9pla\u00e7ant l'\u00e9quilibre de Schlenk

entre  $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$  et  $\text{ZnI}_2$  du côté de  $\text{IZnCH}_2\text{I}$  et conséquemment, le  $\text{ZnI}_2$  n'est pas impliqué dans l'état de transition (Figure 11).



**Figure 11.** Modèle d'état de transition proposé pour la cyclopropanation catalytique asymétrique de Denmark

Des études théoriques récentes par Nakamura ont mené à une nouvelle suggestion quant au rôle des halogénures de zinc dans la réaction de Simmons-Smith avec des carbénoïdes de zinc.<sup>216</sup> Des calculs DFT ont permis de démontrer que l'énergie d'activation de la cyclopropanation d'alcènes avec  $\text{ClZnCH}_2\text{Cl}$  est baissée de façon significative lorsqu'en présence de  $\text{ZnCl}_2$ . L'acide de Lewis joue vraisemblablement le rôle de navette pour chlorure *via* un état de transition à 5 membres (**123**, Figure 12).<sup>217</sup>



**Figure 12.** Modèles d'états de transitions proposées pour la cyclopropanation de Simmons-Smith catalysée par  $\text{ZnX}_2$

Phillips et collaborateurs ont récemment rapporté une investigation théorique par DFT sur la réactivité du carbénoïde *gem*-dizincique  $(\text{RZn})_2\text{CHI}$  **15** en tant que réactif de cyclopropanation. Leurs calculs comparent la géométrie des différents carbénoïdes *gem*-dizinciques  $(\text{EtZn})_2\text{CHI}$  **15a**,  $(\text{IZn})_2\text{CHI}$  **15b** et  $\text{EtZnCHIZnI}$  **15f** ainsi que leurs états de transitions respectifs dans la cyclopropanation de l'éthylène.

Phillips a trouvé que l'énergie de l'état de transition est abaissée par 6.3 kcal/mol par l'ajout de 1 équivalent de  $ZnI_2$  (**125** par rapport à **42a**). Il a aussi trouvé un état de transition compétitif **124** 0.2 kcal/mol plus élevé en énergie que **125** dans lequel l'iodure du  $ZnI_2$  n'est complexé qu'à un seul des deux atomes de zinc du carbénoïde.

Le présent chapitre consistera donc en l'étude systématique du rôle d'additifs (bases de Lewis,  $ZnI_2$ ) ainsi que du groupe R de  $(RZn)_2CHI$  **15** dans la zinciocyclopropanation d'alcènes. Le but de cette étude étant évidemment de trouver une méthodologie permettant d'étendre la compatibilité des substrats à des alcènes plus généraux que les dérivés du 1,4-but-2-ène diol.

## 5.2 Effet des additifs et du substituant R sur la formation et la stabilité de $(RZn)_2CHI$

Des expériences de piégeages des carbénoïdes avec  $D_2O$  ont à nouveau été utilisées afin d'évaluer l'effet des additifs et du substituant R de  $(RZn)_2CHI$  **15** sur la formation et la stabilité du carbénoïde *gem*-dizincique **15**. De plus, les rapports des différents iodométhanés  $CH_{3-n}D_nI$  ( $n = 0, 1$  ou  $2$ ) et diiodométhanés  $CH_{2-n}D_nI_2$  ( $n = 0$  ou  $1$ ) ont également été mesurés à l'aide d'un GCMS de façon à évaluer la décomposition des carbénoïdes (Tableau 24).

Tout d'abord, nous remarquons que le groupe R est effectivement très important. Nous avons déjà vu au Chapitre 3 que, si le groupe éthyle est remplacé par un iodure, alors la production d'iodométhane devient plus importante (Entrée 1 vs 2). Avec le trifluoroacétate, inspiré du carbénoïde de Shi (Figure 2),<sup>52f</sup> l'iodométhane est nettement l'espèce majoritaire formée (83 %, Entrée 4). De plus, l'iodométhane est majoritairement constitué de dideutéroiodométhane (84 %), indiquant ainsi que le carbénoïde *gem*-dimétallique  $(RZn)_2CHI$  **15** est bien l'espèce présente en solution. En effet, si  $CH_3I$  avait été l'espèce majoritaire, alors le mécanisme de réduction-protonation-réduction illustré au Schéma 25 (Section 2.3.1, p. 48) n'aurait pas pu être exclu. Avec  $R = Me$ , aucun iodométhane n'a été détecté.

**Tableau 24.** Rapport des carbénoïdes en fonction des additifs et du R de (RZn)<sub>2</sub>CHI

					$\begin{array}{c} \mathbf{2} \\ \text{CHI}_2\text{ZnR} \\ \uparrow\uparrow \\ \text{CHDI}_2 \end{array} + \begin{array}{c} \mathbf{15} \\ \text{CHI}(\text{ZnR})_2 \\ \uparrow\uparrow \\ \text{CHD}_2\text{I} \end{array}$		
$\text{RZnEt (x \text{ \u00e9quiv.})} \xrightarrow[\text{solvant}]{\begin{array}{l} 1. \text{ CHI}_3 \text{ (1 \u00e9quiv.)} \\ \text{(5 minutes)} \\ 2. \text{ D}_2\text{O} \end{array}}$					$\text{CHI}_3 + \text{CHDI}_2 + \text{CHD}_2\text{I}$		
					rapport (%) <sup>a</sup>		
Entr\u00e9e	RZnEt	x \u00e9quiv.	Additif (\u00e9quiv.)	Solvant	CHI <sub>3</sub>	CH <sub>2-n</sub> D <sub>n</sub> I <sub>2</sub> <sup>b</sup>	CH <sub>3-n</sub> D <sub>n</sub> I <sup>c</sup>
1 <sup>d</sup>	Et <sub>2</sub> Zn	1.0	aucun	(ClCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<1	77	23
2 <sup>d</sup>	EtZnI·THF	2.0	<b>34</b> <sup>e</sup> (0.67)	(ClCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1	57	42
3 <sup>d</sup>	EtZnI·THF	2.0	ZnI <sub>2</sub> (1.0) + <b>34</b> <sup>e</sup> (0.67)	(ClCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	8	65	27
4	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ZnEt	2.0	aucun	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<1	17 (97:3)	83 (84:10:6)
5	Me <sub>2</sub> Zn	1.0	aucun	(ClCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	99	1 (4:96)	<1 (<1:<1:99)
6	MeZnI·Et <sub>2</sub> O	2.0	aucun	(ClCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	70	28 (87:13)	2 <sup>f</sup> (<1:99:n.d.)
7	Et <sub>2</sub> Zn	1.0	aucun	DME	30	64 (82:18)	6 (2:4:94)
8	Et <sub>2</sub> Zn	2.0	aucun	DME	<1	36 (93:7)	64 (1:15:84)
9	Et <sub>2</sub> Zn	2.0	aucun	THF	<1	45 (70:30)	55 (33:44:23)
10	EtZnI·THF	2.0	aucun	THF	4	96 (42:58)	<1 (44:37:19)
11 <sup>g</sup>	Zn <sup>0</sup>	2.3	PbCl <sub>2</sub> (0.001)	THF	13	67 (5:95)	20 (1:71:28)

<sup>a</sup> Les rapports sont d\u00e9termin\u00e9s par GCMS. <sup>b</sup> Le rapport des esp\u00e8ces CHDI<sub>2</sub>:CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> entre parenth\u00e8ses. <sup>c</sup> Le rapport des esp\u00e8ces CHD<sub>2</sub>I:CH<sub>2</sub>DI:CH<sub>3</sub>I entre parenth\u00e8ses. <sup>d</sup> Le rapport des esp\u00e8ces est d\u00e9termin\u00e9 par GC avec le *n*-heptane comme standard interne. <sup>e</sup> **34** = (BnOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> <sup>f</sup> La pr\u00e9paration de MeZnI implique la formation de CH<sub>3</sub>I comme produit secondaire. Par cons\u00e9quent, CH<sub>3</sub>I n'a pas \u00e9t\u00e9 comptabilis\u00e9 pour \u00e9tablir le rapport. <sup>f</sup> La solution est agit\u00e9e pendant 6 heures avant l'addition de D<sub>2</sub>O.

Il semblerait donc que le carbénoïde *gem*-dizincique **15** ne soit pas, ou très peu, formé dans ces conditions (Entrée 5). Afin de distinguer si le problème réside dans l'échange halogène-métal entre Me-Zn et C-I ou plutôt dans le substituant spectateur R (qui n'est pas échangé), le MeZnI a été testé (Entrée 6). Nous avons trouvé, qu'avec ce réactif, très peu d'échange halogène-métal a lieu (70 % iodoforme) et très peu d'iodométhane (2 %) est formé. De plus, aucune trace de dideutéroiodométhane n'a été détecté, ce qui porte à croire que les traces d'iodométhane formées sont en fait issues de la réduction de diiodométhane comme l'illustre le Schéma 25 (section 2.3.1). Ces résultats indiquent que l'utilisation de Me<sub>2</sub>Zn est problématique à cause de l'échange halogène-métal avec Me-Zn, mais le groupe R de **15** demeure néanmoins important.

L'effet de l'acide de Lewis ZnI<sub>2</sub> a également été examiné et nous avons trouvé que celui-ci n'a pas un grand impact dans la distribution des différents produits de réaction (Entrée 2 vs 3). Toutefois, il semblerait que le ZnI<sub>2</sub> ralentisse légèrement les échanges halogènes-métaux, mais de façon peu significative.<sup>218</sup>

Si la réaction a lieu dans le DME plutôt que dans le dichloroéthane, alors la proportion d'iodométhane chute de façon significative (Entrée 1 vs 7). Qui plus est, le peu d'iodométhane formé est pratiquement entièrement hydrogéné, indiquant que le peu de carbénoïde *gem*-dizincique (RZn)<sub>2</sub>CHI **15** formé dans ce solvant chélatant est instable. L'utilisation d'un excès de Et<sub>2</sub>Zn permet de former l'iodométhane, mais, encore une fois, très peu de dideutéroiodométhane est formé (Entrée 8). En utilisant le THF, un solvant polaire qui n'est pas chélatant dans les mêmes conditions, nous obtenons un rapport des produits iodés semblable à celui obtenu dans le DME, sauf que l'iodométhane est constitué, en bonne partie (33 %), de dideutéroiodométhane. Ceci indique que ce solvant est plus approprié que le DME. Néanmoins, avec EtZnI plutôt qu'avec Et<sub>2</sub>Zn, seules des traces d'iodométhane sont formées (Entrée 10).

Les travaux de Takai, Utimoto et Matsubara, qui utilisent une quantité catalytique de PbCl<sub>2</sub> pour effectuer la diaddition oxydante du Zn<sup>0</sup> dans CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> de façon à former le bis(iodozincio)méthane, nous ont inspirés à tester si le carbénoïde *gem*-dizincique (IZn)<sub>2</sub>CHI **15b** ne pouvait pas être formé selon leur protocole, mais

avec  $\text{CHI}_3$  plutôt que  $\text{CH}_2\text{I}_2$ .<sup>219</sup> Nous voyons à l'Entrée 11 que, dans ces conditions, 20 % d'iodométhane est formé, mais que le dideutéroiodométhane ne représente seulement en fait que 1 % de ce produit. Il faut toutefois remarquer ici que la réaction a été agitée pendant 6 heures avant l'addition de  $\text{D}_2\text{O}$ , parce que l'addition oxydante est lente. Or, nous savons que le carbénoïde  $(\text{RZn})_2\text{CHI}$  **15** n'est pas indéfiniment stable; il est donc tout à fait possible que des conditions de type Barbier (formation du réactif en présence de l'électrophile) permettent d'atteindre de bonnes conversions. Tandis que la zinciocyclopropanation dans un solvant complexant tel le THF n'est pas possible, une réaction d'oléfination l'est.<sup>220</sup>

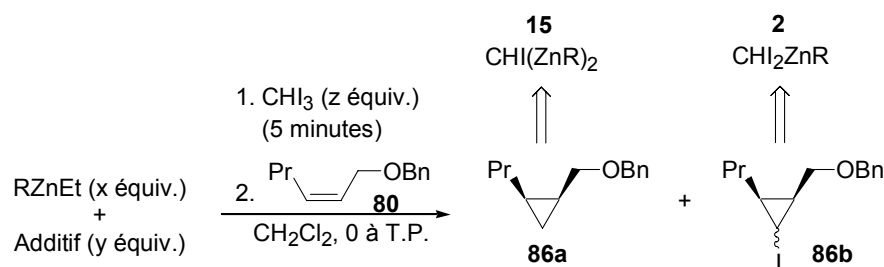
### 5.3 Effet des additifs et du substituant R de **15** dans la zinciocyclopropanation

Néanmoins, comme nous l'avons vu au Chapitre 3, la formation du carbénoïde *gem*-dizincique n'a pas besoin d'être complète pour que la cyclopropanation d'un alcène soit efficace. Selon le principe de Curtin-Hammet, même si le carbénoïde *gem*-dizincique **15** est minoritaire, il suffit que l'iodocyclopropanation d'un substrat soit plus lente que la zinciocyclopropanation ainsi que de la formation du carbénoïde *gem*-dizincique  $(\text{RZn})_2\text{CHI}$  **15** à partir du carbénoïde *gem*-diiodé  $\text{RZnCHI}_2$  **2** pour que le cyclopropylzincique soit le cyclopropane majoritaire. En effet, dans les conditions utilisées pour cyclopropaner le diéther benzylique **25** à l'Entrée 7 du Tableau 7 (section 3.4.1, p. 69), le carbénoïde *gem*-dizincique **15** ne constitue que 23 % des carbénoïdes présents en solution (Entrée 3, Tableau 5, p. 63). Or, aucun produit d'iodocyclopropanation n'a été observé dans ces conditions et le cyclopropane **27a** dérivé du cyclopropylzincique **26** a été isolé avec 88 % de rendement.

Ainsi, les conditions de formation de carbénoïdes présentées à la section précédente peuvent être testées pour la zinciocyclopropanation de l'éther allylique **80** dans l'espoir d'éviter la formation indésirable de l'iodocyclopropane **86b** (Tableau 25). Toutefois, nous savons que la zinciocyclopropanation de l'alcool allylique **6** dérivé du 1,4-but-2-ène diol n'a pas lieu dans le THF avec les conditions développées

au Chapitre 2 (Tableau 6, Entrée 13). Nous testerons donc la présence du DME, du THF et de Et<sub>2</sub>O comme bases de Lewis stœchiométriques plutôt que comme solvants.

**Tableau 25.** Zinciocyclopropanation de l'éther allylique **80**: effet d'additifs et du R de (RZn)<sub>2</sub>CHI



Entrée	x:z	RZnEt	Add. (équiv.)	Conv. (%) <sup>a</sup>	86a : 86b <sup>b</sup>
1	2:1	Et <sub>2</sub> Zn	DME/aucun	<5	n.d.
2 <sup>c</sup>	2:2	Et <sub>2</sub> Zn	aucun	70	53 : 47
3	2:2	Et <sub>2</sub> Zn	aucun	83	37 : 63
4 <sup>d</sup>	2:2	Et <sub>2</sub> Zn	aucun	65	35 : 65
5 <sup>e</sup>	2:2	Et <sub>2</sub> Zn	aucun	44	45 : 55
6	2:2	Et <sub>2</sub> Zn	DME (1.0)	23	96 : 4
7 <sup>c</sup>	2:2	Et <sub>2</sub> Zn	DME (2.0)	18	>98 : 2
8	2:2	Et <sub>2</sub> Zn	THF (1.0)	57	50 : 50
9	2:2	Et <sub>2</sub> Zn	THF (2.0)	14	71 : 29
10	2:2	Et <sub>2</sub> Zn	Et <sub>2</sub> O (4.0)	52	91 : 9
11	3:1.5	IZnEt	aucun <sup>f</sup>	77	97 : 3
12	3:1.5	IZnEt	ZnI <sub>2</sub> (1.5) <sup>f</sup>	98	>98 : 2
13 <sup>g</sup>	3:1.5	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ZnEt	aucun	89	73 : 27

<sup>a</sup> Conversion de **80** en **86a** + **86b** déterminée par RMN <sup>1</sup>H du produit brut. <sup>b</sup> Rapport déterminé par RMN <sup>1</sup>H du produit brut. <sup>c</sup> Le Et<sub>2</sub>Zn est ajouté à une solution de CHI<sub>3</sub>. <sup>d</sup> L'éther allylique **80** est rajouté au carbénoïde après 15 minutes plutôt que 5. <sup>e</sup> L'éther allylique **80** est rajouté au carbénoïde après 30 minutes plutôt que 5. <sup>f</sup> Deux équivalents de Et<sub>2</sub>O par équivalent d'atome de zinc sont nécessaires pour la préparation des réactifs EtZnI et ZnI<sub>2</sub>. <sup>g</sup> L'éther allylique **80** est rajouté au carbénoïde après 10 minutes plutôt que 5.

Dans le cas du diéther allylique **25**, un rapport 2:1 de réactif (Et<sub>2</sub>Zn:CHI<sub>3</sub>) est désavantageux, mais il produit tout de même 56 % de conversion (Entrée 4, Tableau 7, p. 69). Avec l'éther allylique **80**, aucun produit de cyclopropanation n'est

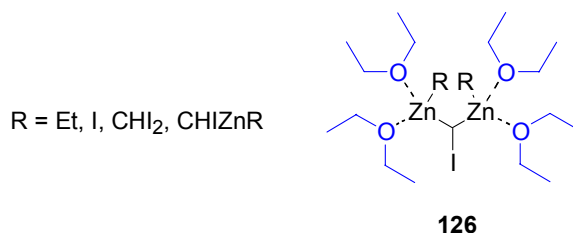


observé, et ce, même lorsque du DME est ajouté (Entrée 1). Avec un rapport équimolaire de réactif, l'ordre d'addition des réactifs pour la préformation du carbénoïde est importante, autant du point de vue du rapport des cyclopropanes formés que du point de vue des conversions. Ainsi, si nous additionnons le  $\text{Et}_2\text{Zn}$  à une solution de  $\text{CHI}_3$ , nous obtenons une plus grande proportion de cyclopropane **86a**, mais avec une moins bonne conversion que si nous additionnons le  $\text{CHI}_3$  à une solution de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (Entrée 2 vs 3). De plus, nous voyons que, plus le délai entre l'addition de  $\text{CHI}_3$  et de l'éther allylique est long, plus les conversions diminuent (Entrées 3, 4 et 5). Cette tendance tend à confirmer l'instabilité du carbénoïde  $(\text{RZn})_2\text{CHI}$  **15**. Le carbénoïde est partiellement détruit après seulement quelques minutes.

Par ailleurs, au fur et à mesure que nous ajoutons du DME, une base de Lewis bidentate, nous favorisons la formation du cyclopropylzincique par rapport à l'iodocyclopropane (de 37 % à >98 % **86a**), mais ce, au détriment des conversions qui chutent de 83 % à 18 % (Entrées 3, 6 et 7). Lorsque 1 équivalent de THF, une base de Lewis monodentate, est utilisé, la conversion et le rapport des cyclopropanes obtenus se situent entre ceux obtenus sans base de Lewis et ceux obtenus avec 1 équivalent de DME (Entrées 8 vs 3 et 6). Avec 2 équivalents de THF, la proportion du cyclopropane **86a** (71 %) est plus élevée qu'avec 0 ou 1 équivalent (Entrées 9 vs 8 et 3), mais elle est loin d'égaliser celles obtenues avec DME (Entrées 6 et 7). Finalement, avec 4 équivalents de  $\text{Et}_2\text{O}$ , une faible base de Lewis monodentate, le cyclopropane **86a** est obtenu de façon nettement majoritaire (91 %), quoique avec seulement 52 % de conversion (Entrée 10).

En somme, comme lors de l'utilisation de groupes protecteurs complexants, il semble que les bases de Lewis augmentent le rapport zinciocyclopropanation vs iodocyclopropanation, mais diminuent la conversion de l'alcène en cyclopropane (*cf.* Tableau 19). Néanmoins, avec l'éther diéthylique, une très bonne amélioration de sélectivité est obtenue en échange d'une diminution de réactivité beaucoup moins importante qu'avec les autres bases de Lewis. Une raison, peut-être simpliste, pour expliquer cette tendance serait que l'encombrement stérique occasionné par la

complexation des bases de Lewis sur les atomes de zinc est beaucoup plus important pour les carbénoïdes *gem*-dizinciques à cause de la proximité de deux atomes de zinc (Figure 13).



**Figure 13.** Encombrement stérique élevé pour un carbénoïde *gem*-dizincique complexé avec Et<sub>2</sub>O

Ainsi, la décomplexation (partielle ou totale) d'une des bases de Lewis serait alors plus favorisée que pour les carbénoïdes *gem*-diiodés, ce qui aurait comme effet d'augmenter le caractère électrophile du carbénoïde et, par conséquent, sa réactivité. Selon cette hypothèse, l'ajout de bases de Lewis diminue effectivement la réactivité du carbénoïde *gem*-dizincique (RZn)<sub>2</sub>CHI **15** et encore plus celle du carbénoïde *gem*-diiodé RZnCHI<sub>2</sub> **2**, d'où les meilleures sélectivités. Dans le cas de Et<sub>2</sub>O, l'analyse de modèles moléculaires montre que la formation du complexe **126** serait stériquement très défavorisée. Une telle tétracomplexation implique huit pendants éthyliques (plus les deux R des deux atomes de zinc) dans un espace très limité. D'un autre côté, cette baisse globale de réactivité implique que les réactions sont plus lentes, et les carbénoïdes ont alors plus de temps pour décomposer, ce qui expliquerait les plus faibles conversions.

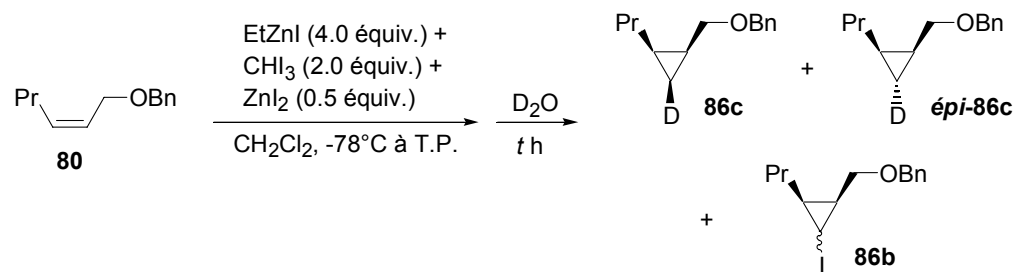
Pour pallier à cette baisse de réactivité, nous avons pensé à utiliser ZnI<sub>2</sub> puisque, selon les études théoriques de Phillips, ZnI<sub>2</sub> permet d'atteindre un état de transition beaucoup plus bas en énergie (6.3 kcal/mol plus bas). De plus, nous avons pensé que ce catalyseur permettrait la zinciocyclopropanation à une température pour laquelle l'iodocyclopropanation n'a pas lieu. Pour tester cette théorie, nous avons préparé le carbénoïde *gem*-dizincique (IZn)<sub>2</sub>CHI **15b** à partir de EtZnI en présence de 0.5 équivalent de ZnI<sub>2</sub>.<sup>221</sup> Les réactifs ont alors été refroidis à -78 °C et l'éther

allylique **80** a été ajouté. Cette réaction a été suivie en analysant des aliquots par RMN  $^1\text{H}$  (Tableau 26). Tout d'abord, après 3 heures, seulement 18 % de conversion ont eu lieu. Ceci est très surprenant, car la réaction de Simmons-Smith est connue pour ne pas avoir lieu à des températures inférieures à  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ . En accord avec le rapport des carbénoïdes obtenus à partir des expériences de parachèvement au  $\text{D}_2\text{O}$  (Tableau 24, Entrée 1), nous supposons que le peu de carbénoïde *gem*-dizincique présent dans la solution à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  est effectivement capable de zinciocyclopropaner l'éther allylique **80**, mais qu'une fois consommé, le carbénoïde ne peut plus être généré à partir de  $\text{CHI}_3$ , du carbénoïde *gem*-diiodé  $\text{RZnCHI}_2$  **2** et de  $\text{EtZnI}$  à cette température.<sup>222</sup> Plus remarquable encore, aucun produit d'iodocyclopropanation n'a été détecté dans cet aliquot! Qui plus est, lorsque nous avons graduellement réchauffé la réaction à  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , nous avons observé, après 2 heures (5 heures au total avec les 3 heures à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ), que la conversion atteignait alors 88 % et qu'aucun iodocyclopropane **86b** n'était produit. Nous avons alors enlevé le bain à  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  et parachevé la réaction avec  $\text{D}_2\text{O}$  une heure plus tard. Tandis que l'éther allylique **80** était presque entièrement consommé ( $<2\%$  par RMN  $^1\text{H}$ ), le rendement est demeuré néanmoins faible (42 %), et ce, malgré le fait qu'aucun iodocyclopropane **86b** n'ait été formé. Nous n'avons toutefois isolé aucun autre produit. De toute évidence, l'alcène **80** et/ou le cyclopropylzincique décomposent partiellement dans les conditions réactionnelles pour donner un produit volatile. Une possibilité serait la débenzylation catalysée par les espèces acides de zinc. Un autre résultat, tout aussi décevant, est la mauvaise diastéréosélectivité obtenue. En effet, les deux deutérocyclopropanes **86c** et *épi*-**86c** ont été obtenus avec un rapport de 31:69, favorisant cette fois le *trans,trans*-cyclopropane, ce qui est en désaccord avec notre modèle d'état de transition actuel. Selon ce modèle, l'éther allylique aurait dû complexer l'atome de zinc qui n'est pas impliqué dans la livraison du carbénoïde (en mauve) et produire le *cis,cis*-deutérocyclopropane **86c** de façon majoritaire (voir **47**, Schéma 42, p. 73).<sup>223</sup> Ce point sera développé à la section 5.6.

En partant de ces résultats encourageants, nous avons testé le rôle du R de  $(\text{RZn})_2\text{CHI}$  **15**. En utilisant le même carbénoïde que lorsque l'ajout de  $\text{ZnI}_2$  a été testé, soit **15b** ( $\text{R} = \text{I}$ ), nous avons trouvé que la sélectivité (zinciocyclopropanation *vs*

iodocyclopropanation), même sans  $\text{ZnI}_2$ , est excellente (97:3, Tableau 25, Entrée 11), mais que la conversion n'était pas complète (77 %), contrairement au résultat que nous avons obtenu en utilisant 1.5 équivalents de  $\text{ZnI}_2$  (Entrée 12). Une étude plus approfondie sur la différence de réactivité entre l'utilisation de  $\text{EtZnI}$ ,  $\text{EtZnI}+\text{ZnI}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{Zn}$ ,  $\text{Et}_2\text{Zn}+\text{Et}_2\text{O}$  sera présentée à la section 5.4. Pour ce qui est de l'analogie *gem*-dizincique du carbénoïde de Shi ( $\text{R} = \text{CF}_3\text{CO}_2$ , **15g**), son utilisation mène à une bonne sélectivité (73:27, Entrée 13). Celle-ci est nettement supérieure à celle obtenue avec  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (37:63, Entrée 3) et permet même d'augmenter légèrement la conversion (de 83 % à 89 %). En nous fiant aux résultats avec  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (*cf.* Entrées 3 et 10) et avec  $\text{EtZnI}$  (*cf.* Entrées 11 et 12), nous supposons que l'ajout de  $\text{Et}_2\text{O}$  et de  $\text{ZnI}_2$  devrait permettre d'atteindre une excellente sélectivité tout en évitant la diminution concomitante de conversion. Cette hypothèse n'a néanmoins pas été testée.

**Tableau 26.** Progression et rapport des produits d'une cyclopropanation de l'alcène **80** en fonction de la température



Entrée	Temp. (°C)	Temps (h)	Conv. (%) <sup>a</sup>	<b>86c</b> : <b>86b</b> <sup>b</sup>	<i>dr</i> <sup>c</sup>
1	-78	3	18	>98 : 2	n.d. <sup>d</sup>
2	-78 à -20	5	88	>98 : 2	n.d. <sup>d</sup>
3	-20 à T.P.	6	>98 (42) <sup>e</sup>	>98 : 2	31:69

<sup>a</sup> Conversion de **80** en **86** déterminée par RMN  $^1\text{H}$  du produit brut. <sup>b</sup> Rapport de (**86c**+*épi*-**86c**):**86b** déterminé par RMN  $^1\text{H}$  du produit brut. <sup>c</sup> Rapport diastéréomérique de **86c** et *épi*-**86c** déterminé par RMN  $^1\text{H}$  du mélange de diastéréoisomères purifié. <sup>d</sup> Rapport non déterminé, car les aliquots de la réaction ont été parachèvés avec  $\text{H}_2\text{O}$ . <sup>e</sup> Rendement isolé de **86c** + *épi*-**86c** après chromatographie sur gel de silice entre parenthèses.

Pour fins de comparaisons, la zinciocyclopropanation du diéther benzylique **25** dérivé du *Z*-1,4-but-2-ène diol a également été évaluée avec divers additifs et carbénoïdes (Tableau 27). Avec ce substrat, aucun iodocyclopropane (**27c** ou *épi*-**27c**)

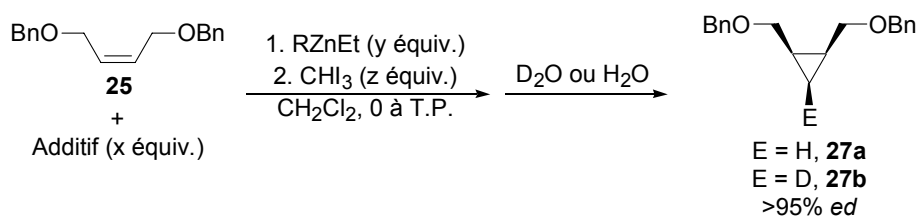
n'est observé dans les conditions standards. L'ajout de la base de Lewis DME diminue effectivement la conversion (Entrée 2 vs 1). En variant la nature du R de  $(RZn)_2CHI$  **15**, nous observons une diminution des conversions lorsque  $R = CF_3CO_2$  (Entrée 7)<sup>224</sup> et une perte totale de la réactivité lorsque  $R = Me$  (Entrée 8). Toutefois, tout comme lors des expériences de parachèvement des carbénoïdes au  $D_2O$  (Tableau 24), il semble que les échanges halogènes-métaux avec Me-Zn soient en cause, puisque aucune réaction n'a été observée lorsque MeZnI a été utilisé pour préparer le carbénoïde (Entrée 9). Or, avec EtZnI, qui devrait mener au même carbénoïde, la conversion totale de l'alcène est observée (Entrée 3).

Les résultats avec 1.05 équivalents du carbénoïde  $(IZn)_2CHI$  **15b** nécessitent une attention particulière. Tout d'abord, contrairement à l'utilisation de 2.0 équivalents, une proportion importante d'iodocyclopropanes (39 % des cyclopropanes formés) est produite (Entrée 3 vs 4). Nous avons expliqué ce phénomène au Chapitre 3 en attribuant la formation d'iodocyclopropane à température ambiante alors, qu'à 0 °C, seul le cyclopropylzincique serait formé. Avec 2.0 équivalents, la totalité de l'alcène est consommée à basse température tandis, qu'avec 1.05 équivalents, la réaction est plus lente et la température devient suffisamment élevée avant la fin de la réaction pour que la formation d'iodocyclopropane ait lieu. Cette explication concorde avec l'observation que l'ajout de  $ZnI_2$  élimine pratiquement la formation d'iodocyclopropane (5 % des cyclopropanes formés, Entrée 5). Toutefois, contrairement aux résultats avec l'éther allyliques **80**, la conversion est plus basse lorsque  $ZnI_2$  est utilisé.

Nous ne pouvons expliquer ce phénomène avec certitude, mais il semblerait *a priori* que le  $ZnI_2$  augmente initialement la décomposition du carbénoïde *gem*-dizincique  $(IZn)_2CHI$  **15b**. Ceci résulte en une diminution des conversions lorsque 1 équivalent du réactif est utilisé, mais avec un excès de réactif (comme c'est le cas avec l'éther allylique **80**), la balance du réactif zincique réagit avec l'alcène plus rapidement qu'il ne décompose, ce qui est en accord avec l'effet accélérateur postulé par Phillips. D'autre part, si en plus d'ajouter l'acide de Lewis  $ZnI_2$  nous ajoutons la base de Lewis DME, alors non seulement nous récupérons la baisse de conversion,

mais en plus la formation d'iodocyclopropane est totalement éliminée (Entrée 6). Ce résultat met de nouveau en évidence le balancement ténu entre l'acidité du milieu, qui catalyse la décomposition, mais qui augmente la réactivité, et la basicité du milieu, qui stabilise les espèces, mais qui diminue leur réactivité. De plus, il semble avantageux d'utiliser à la fois les bases de Lewis et le  $\text{ZnI}_2$ , car, tout en maintenant les mêmes conversions, la sélectivité (zinciocyclopropanation vs iodocyclopropanation) est améliorée.

**Tableau 27.** Zinciocyclopropanation du diéther allylique **25**: effet d'additifs et du R de  $(\text{RZn})_2\text{CHI}$  **15**



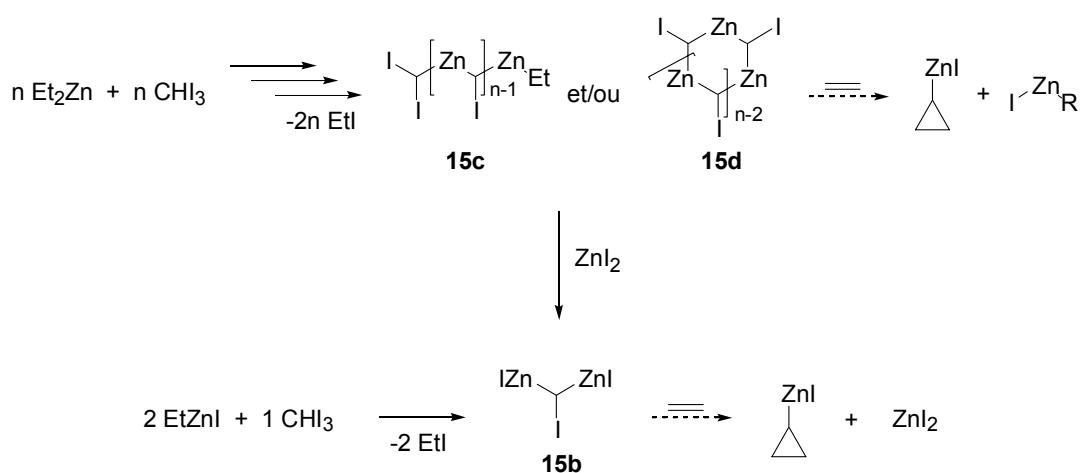
Entrée	y : z	RZnEt	Add. (équiv.)	Conv. (%) <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	2.1 : 2.1	$\text{Et}_2\text{Zn}$	aucun	>95	94
2	2.1 : 2.1	$\text{Et}_2\text{Zn}$	DME (1.0)	81	60
3	4.0 : 2.0	$\text{IZnEt}$	aucun	>95	94 <sup>c</sup>
4	2.1 : 1.05	$\text{IZnEt}$	aucun	83 <sup>d</sup>	46 <sup>c</sup>
5	2.1 : 1.05	$\text{IZnEt}$	$\text{ZnI}_2$ (0.5)	50 <sup>e</sup>	19
6	2.1 : 1.05	$\text{IZnEt}$	$\text{ZnI}_2$ (0.5) + DME (1.0)	78	55
7 <sup>f</sup>	3.0 : 1.5	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{ZnEt}$	aucun	90	70
8	2.1 : 2.1	$\text{Me}_2\text{Zn}$	aucun	<5	n.d.
9	4.0 : 2.0	$\text{IZnMe}$	aucun	<5	n.d.

<sup>a</sup> Conversion de **25** en **27** déterminée par RMN  $^1\text{H}$  du produit brut. <sup>b</sup> Rendement isolé après chromatographie sur gel de silice de **27a** ou **27b**. <sup>c</sup> Rendement de **27a** ou **27b** déterminé par RMN  $^1\text{H}$  à l'aide d'un standard interne. <sup>d</sup> Les iodocyclopropanes épimériques sont également formés selon un rapport 61:39 en faveur du cyclopropylzincique. <sup>e</sup> Les iodocyclopropanes épimériques sont également formés selon un rapport 95:5 en faveur du cyclopropylzincique. <sup>f</sup> L'éther allylique **25** est rajouté aux réactifs pré-mélangés après 10 minutes.

#### 5.4 Étude sur l'effet du $ZnI_2$ dans la zinciocyclopropanation: comparaison des protocoles

Une étude plus approfondie sur l'effet du  $ZnI_2$  dans la zinciocyclopropanation est nécessaire. Étant donné la stœchiométrie (1:1) des réactifs utilisés dans la formation du carbénoïde  $(RZn)_2CHI$  **15** à partir de  $Et_2Zn$  et  $CHI_3$ , une représentation plus appropriée de l'espèce obtenue se doit d'être oligomérique (*cf.* section 3.2, p. 62). L'une des possibilités est la forme linéaire **15c**, dont l'une des extrémités consiste en un éthyle et l'autre, en un carbénoïde diiodométhylzinc. L'autre possibilité est la forme cyclique **15d**. Ce réactif, après cyclopropanation, ne devrait pas mener à la formation de  $ZnI_2$ , mais à un iodure d'alkylzinc (Schéma 52). De plus, l'addition de  $ZnI_2$  à ce système détruirait les carbénoïdes oligomériques **15c** et **15d** et mènerait plutôt au carbénoïde monomérique  $(IZn)_2CHI$  **15b**. Ce carbénoïde, qui peut également être préparé à partir de  $EtZnI$  et  $CHI_3$  selon une stœchiométrie de réactif de 2:1, mène, après cyclopropanation, à la formation de  $ZnI_2$ . Ce réactif est donc particulièrement intéressant, puisqu'il génère du  $ZnI_2$  et que l'équilibration de Schlenk n'est pas un problème. Une étude sur l'effet du  $ZnI_2$  devrait donc comprendre un protocole avec  $Et_2Zn$  (absence totale de  $ZnI_2$ ), un protocole avec  $EtZnI$  (formation de  $ZnI_2$  tout au long de la réaction) et un protocole avec  $EtZnI$  et  $ZnI_2$ .

**Schéma 52.** Produits secondaires de la zinciocyclopropanation selon le carbénoïde *gem*-dizincique utilisé

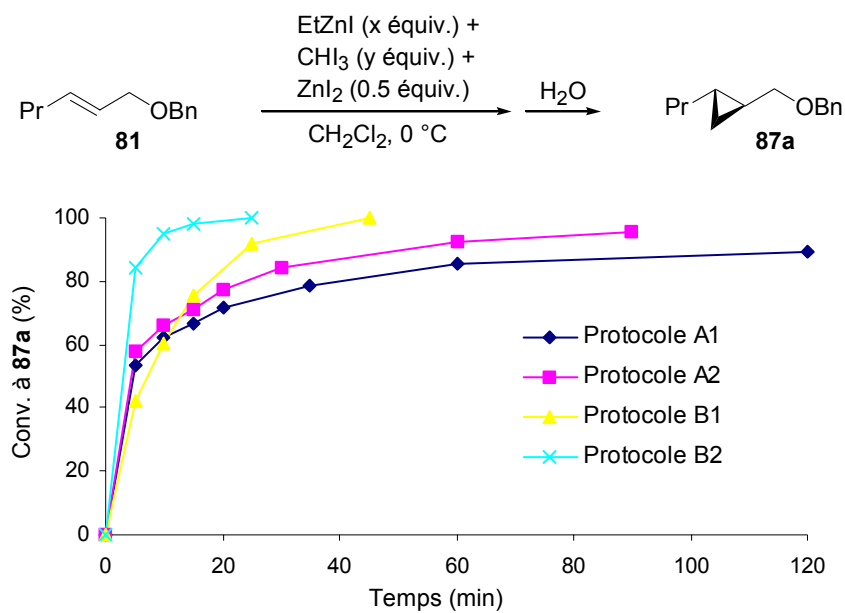


Les substrats choisis en vue de cette étude sont l'alcool allylique *E*-**64** (Graphique 4, p. 125) et l'éther allylique *E*-**81** (Graphique 3, p. 124). L'alcool allylique **64** a pour objet de représenter les dérivés du 1,4-but-2-ène diol. La zinciocyclopropanation de cet alcool allylique est suffisamment lente pour que nous puissions facilement détecter les différences dans le profil de la réaction selon les divers protocoles. L'éther allylique **81**, quant à lui, a été choisi pour représenter les substrats qui ne sont pas dérivés du 1,4-but-2-ène diol pour la même raison. De plus, la zinciocyclopropanation de cet alcène ne donne qu'un seul diastéréoisomère, contrairement à l'éther allylique *Z* analogue **80**.

L'ordre d'addition des réactifs pour l'alcool allylique **64** a été établi à partir du protocole optimal pour la cyclopropanation des alcools allyliques chiraux que nous verrons au Chapitre 6. Cet ordre d'addition consiste à ajouter l'alcoxyde de zinc de l'alcool allylique à une solution contenant le carbénoïde préformé.

Dans le cas de l'éther allylique **81**, l'étape de formation d'un alcoxyde n'est pas nécessaire. Lorsque ce substrat a été ajouté à une solution de 1.5 équivalents du carbénoïde *gem*-dizincique (IZn)<sub>2</sub>CHI **15b** et à 0.5 équivalent de ZnI<sub>2</sub>, alors 89 % de l'alcène a été transformé en cyclopropane **87a** après 2 heures (Protocole A1, Graphique 2). En augmentant la quantité de carbénoïde à 2 équivalents, la conversion est augmentée à 96 % après 1 h 30 (Protocole A2). Le profil de ces courbes indique que la réaction est initialement très rapide (>50 % conversion après 5 minutes), mais que le taux de conversion diminue abruptement par la suite. Tandis qu'aucun traitement mathématique n'a été entrepris,<sup>225</sup> il semble que cette diminution est trop importante pour être simplement due à la baisse de la concentration du substrat **81**. Une explication plausible est que le carbénoïde initialement formé réagit très rapidement avec l'alcène lorsque celui-ci est ajouté aux réactifs. Par la suite, le substrat, le cyclopropane, un produit secondaire de cyclopropanation (*eg* ZnI<sub>2</sub>) ou un produit de décomposition inhiberait la formation du réactif (RZn)<sub>2</sub>CHI **15** ou ralentirait la zinciocyclopropanation de l'alcène. À l'opposé, il est possible que la réaction soit initialement rapide à cause de la grande concentration des réactifs, mais à mesure que ceux-ci décomposent la réaction ralentirait.





**Graphique 2** Conversion de l'éther allylique **81** en cyclopropane **87a** selon le protocole et le nombre d'équivalent utilisés.

Protocole A1: EtZnI (3.0 équiv.) + CHI<sub>3</sub> (1.5 équiv.) + ZnI<sub>2</sub> (0.5 équiv.). Protocole A2: EtZnI (4.0 équiv.) + CHI<sub>3</sub> (2.0 équiv.) + ZnI<sub>2</sub> (0.5 équiv.). Protocole B1: 1. EtZnI (3.0 équiv.) + ZnI<sub>2</sub> (0.5 équiv.) 2. CHI<sub>3</sub> (1.5 équiv.). Protocole B2: 1. EtZnI (4.0 équiv.) + ZnI<sub>2</sub> (0.5 équiv.) 2. CHI<sub>3</sub> (2.0 équiv.). Les conversions (rapport 87a:81+87a) sont évaluées par RMN <sup>1</sup>H des aliquots pris après différents temps de réaction. Voir la partie expérimentale pour plus de détails.

Nous avons donc testé un protocole alternatif dans lequel le carbénoïde est formé en présence de l'alcène (condition de type Barbier). Ainsi, lorsque nous avons ajouté 2 équivalents de CHI<sub>3</sub> à une solution de l'éther allylique **81**, de EtZnI (4.0 équivalents) et de ZnI<sub>2</sub> (0.5 équivalent), nous avons observé que le substrat est très rapidement consommé en totalité (<25 minutes, Protocole B2). Ainsi, ni le substrat **81**, ni le produit **87a**, ni un produit secondaire n'inhibent la zinciocyclopropanation. Le problème des protocoles A1 et A2 serait plutôt au niveau de la décomposition des réactifs, en accord avec les résultats du Tableau 25 (Entrées 3, 4 et 5) selon lesquels la conversion de l'alcène **80** en cyclopropane **86** diminue lorsque le délai entre l'addition de CHI<sub>3</sub> et du substrat au Et<sub>2</sub>Zn est augmenté. Il est donc logique que, lorsque ce délai est nul (Protocole B2), la conversion soit maximale. De plus, seulement 1.5 équivalents du carbénoïde (IZn)<sub>2</sub>CHI **15b** sont suffisants pour zinciocyclopropaner entièrement l'éther allylique **81**, même si la réaction est un peu

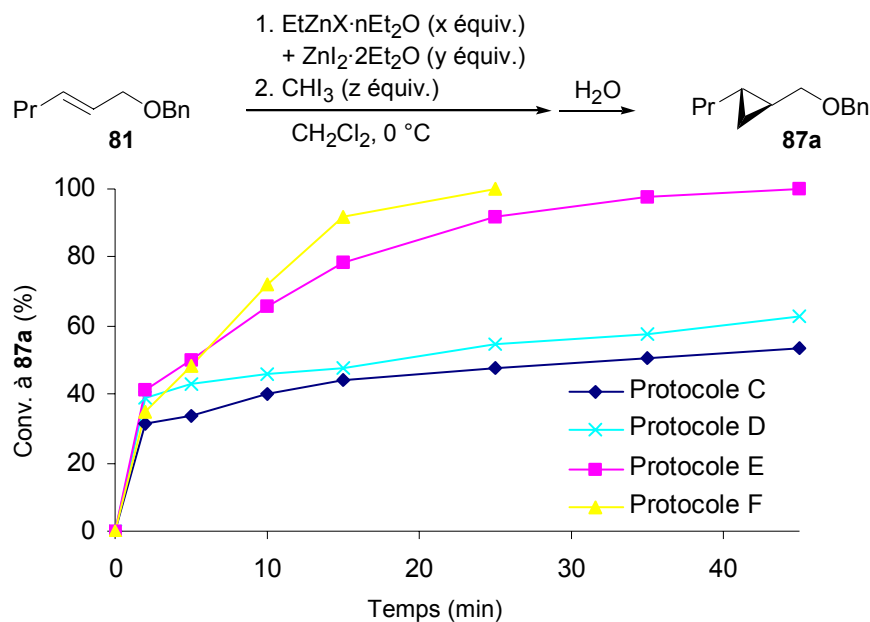
moins rapide qu'avec 2.0 équivalents (Protocole B1). Ainsi, le protocole qui est le plus efficace avec les éthers allyliques qui ne sont pas dérivés du 1,4-but-2-ène diol (eg **81**) est différent de celui utilisé pour les alcools allyliques dérivés du 1,4-but-2-ène diol (eg **64**).<sup>226</sup>

#### 5.4.1 Comparaison des protocoles avec différentes quantités de ZnI<sub>2</sub>: conversions et profil des réactions

Quatre protocoles, dans lesquels différentes quantités de ZnI<sub>2</sub> sont ajoutées ou formées *in situ*, ont été testés avec ces deux substrats (**81** et **64**) en utilisant l'ordre d'addition et le rapport des réactifs (EtZnX:CHI<sub>3</sub>) optimal à chacun.

Les réactions avec l'éther allylique **81** sont beaucoup plus efficaces lorsque le réactif *gem*-dizincique (RZn)<sub>2</sub>CHI **15** est préparé à partir de EtZnI plutôt qu'à partir de Et<sub>2</sub>Zn (Graphique 3, Protocoles C, D vs E, F). Non seulement les conversions sont incomplètes avec Et<sub>2</sub>Zn, mais en plus les RMN <sup>1</sup>H de la réaction montrent des signes de décomposition importante et la formation de quantités significatives des iodocyclopropanes épimériques **86b** (**86a:86b** = 56:44) (Protocole C). Comme précédemment, l'ajout de Et<sub>2</sub>O, qui est présent lors de la formation de EtZnI et de ZnI<sub>2</sub>, inhibe la formation des iodocyclopropanes épimériques (**86a:86b** = 94:6), mais la conversion demeure faible (Protocole D). Finalement, l'ajout de ZnI<sub>2</sub> supplémentaire (Protocole F)<sup>227</sup> conduit à une réaction très propre qui se compare favorablement au Protocole E. L'alcène est consommé en moins de 25 minutes plutôt que 45 minutes. Néanmoins, tandis que la réaction est terminée beaucoup plus rapidement avec le Protocole F qu'avec le Protocole E, une différence significative n'est observée qu'après environ 15 minutes. Par conséquent, il n'est toujours pas clair si le ZnI<sub>2</sub> catalyse la réaction avec un état de transition plus bas en énergie (**124** et/ou **125**, Figure 11, p. 108), tel que proposé par Phillips, ou s'il n'inhibe tout simplement pas la décomposition du réactif, soit en diminuant la vitesse de formation du réactif, soit en le stabilisant. Des tentatives d'expériences cinétiques et de parachèvement ont été non concluantes, principalement à cause de la nature hétérogène du milieu réactionnel et de l'impossibilité de contrôler la concentration initiale exacte du

carbénioïde *gem*-dizincique **15** (ces carbénioïdes sont sujets à la décomposition et plusieurs équilibres).

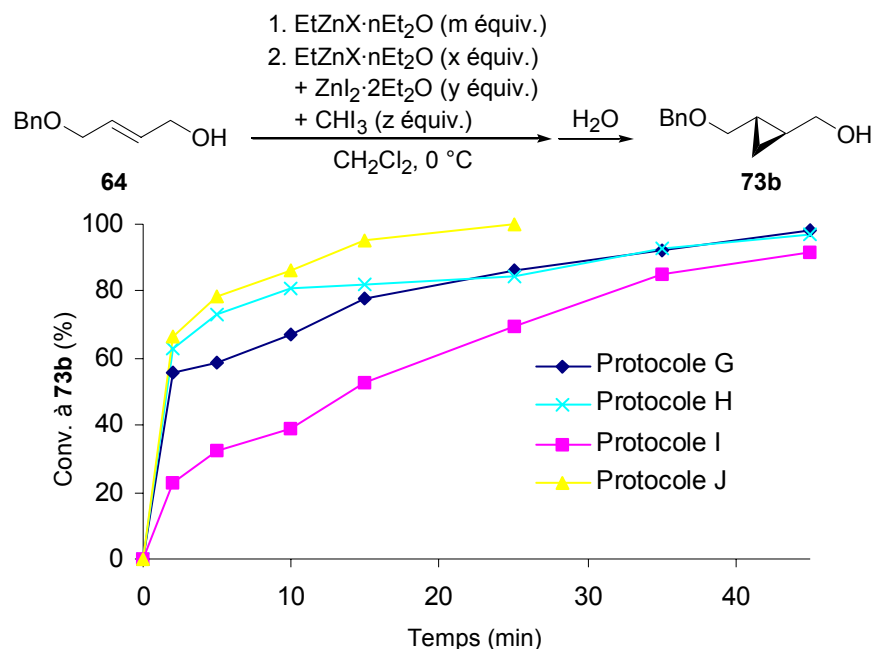


**Graphique 3.** Comparaison de différents protocoles avec différentes quantités de ZnI<sub>2</sub> dans la zinciocyclopropanation de l'éther allylique **81** en cyclopropane **87a**.

Chaque point des quatre courbes est établi à partir de la moyenne de trois réactions. Protocole C: 1. Et<sub>2</sub>Zn (3.0 équiv.) 2. CHI<sub>3</sub> (3.0 équiv.). Protocole D: 1. Et<sub>2</sub>Zn·2Et<sub>2</sub>O (3.0 équiv.) 2. CHI<sub>3</sub> (3.0 équiv.). Protocole E: 1. EtZnI·2Et<sub>2</sub>O (3.0 équiv.) 2. CHI<sub>3</sub> (1.5 équiv.). Protocole F: 1. EtZnI·2Et<sub>2</sub>O (3.0 équiv.) + ZnI<sub>2</sub>·2Et<sub>2</sub>O (1.5 équiv.) 2. CHI<sub>3</sub> (1.5 équiv.). Les conversions (rapport 87a:81+87a) sont évaluées par RMN <sup>1</sup>H des aliquots pris après différents temps de réaction. Voir la partie expérimentale pour plus de détail.

Le même effet bénéfique du ZnI<sub>2</sub> est également observé dans la zinciocyclopropanation de l'alcool allylique *E*-**64** dérivé du 1,4-but-2-ène diol. Il est intéressant de noter que, dans ce cas, la combinaison des réactifs EtZnI+CHI<sub>3</sub> (Protocole I) n'est pas plus efficace que ceux impliquant Et<sub>2</sub>Zn et CHI<sub>3</sub> (Protocoles G et H). Néanmoins, le protocole avec l'ajout de ZnI<sub>2</sub> supplémentaire (Protocole J) est le plus efficace : la réaction est terminée en moins de 25 minutes. Il est important de mentionner que moins de 1 équivalent de ZnI<sub>2</sub> n'est pas suffisant pour que l'alcène soit cyclopropané plus rapidement. Cette observation, et le fait que le protocole avec EtZnI (Protocole I) ne soit pas plus efficace que les protocoles avec Et<sub>2</sub>Zn (Protocoles

G et H) avec cet alcool allylique, peut être expliqué par le fait que le  $\text{ZnI}_2$  initialement formé est capturé par l'alcoxyde de zinc basique. Il n'est, par conséquent, pas disponible pour l'activation ou la stabilisation du réactif. Le véritable effet activant ou stabilisant n'a lieu que lorsque plus de 1 équivalent de  $\text{ZnI}_2$  est présent en solution.



**Graphique 4.** Comparaison de différents protocoles avec différentes quantités de  $\text{ZnI}_2$  dans la zinciocyclopropanation de l'alcool allylique **64** en cyclopropane **73b**.

Chaque point des quatre courbes est établi à partir de la moyenne de trois réactions. Protocole G: 1.  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (0.5 équiv.) 2.  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (4.0 équiv.) +  $\text{CHI}_3$  (4.0 équiv.). Protocole H: 1.  $\text{Et}_2\text{Zn}\cdot 2\text{Et}_2\text{O}$  (0.5 équiv.) 2.  $\text{Et}_2\text{Zn}\cdot 2\text{Et}_2\text{O}$  (4.0 équiv.) +  $\text{CHI}_3$  (4.0 équiv.). Protocole I: 1.  $\text{EtZnI}\cdot 2\text{Et}_2\text{O}$  (1.0 équiv.) 2.  $\text{EtZnI}\cdot 2\text{Et}_2\text{O}$  (4.0 équiv.) +  $\text{CHI}_3$  (2.0 équiv.). Protocole J: 1.  $\text{EtZnI}\cdot 2\text{Et}_2\text{O}$  (1.0 équiv.) 2.  $\text{EtZnI}\cdot 2\text{Et}_2\text{O}$  (4.0 équiv.) +  $\text{ZnI}_2\cdot 2\text{Et}_2\text{O}$  (2.0 équiv.) +  $\text{CHI}_3$  (2.0 équiv.). Les conversions (rapport 73b:64+73b) sont évaluées par RMN  $^1\text{H}$  des aliquots pris après différents temps de réaction. Voir la partie expérimentale pour plus de détail.

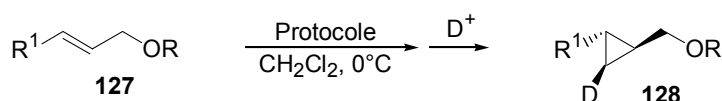
#### 5.4.2 Comparaison des protocoles avec différentes quantités de $\text{ZnI}_2$ : rendements

Les rendements des protocoles avec  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (Protocoles C et D) pour l'éther allylique **81** sont à l'image de leurs conversions : faibles. De plus, le Protocole C, qui

ne comporte pas d'éther, donne un rendement encore plus faible qu'avec le Protocole D à cause de la formation d'iodocyclopropane.

Bien que les protocoles avec EtZnI+ZnI<sub>2</sub> (Protocoles F et J) aient été ceux qui permettaient à la réaction d'être terminée le plus rapidement, les rendements avec les protocoles utilisant seulement EtZnI (Protocoles E et I) ont donné des rendements légèrement supérieurs. Cette légère diminution de rendement est probablement causée par l'augmentation de l'acidité du milieu. Néanmoins, les rendements avec EtZnI+ZnI<sub>2</sub> (Protocoles F et J) demeurent supérieurs à ceux obtenus avec Et<sub>2</sub>Zn, même avec l'alcool allylique **64**.

**Tableau 28.** Comparaison des rendements de la zinciocyclopropanation avec différents protocoles: effet du ZnI<sub>2</sub>



Alcène		Rendement (%) avec Protocole <sup>a</sup>			
		C/G	D/H	E/I	F/J
	<b>81</b>	38	49	87	85
	<b>64</b>	75	72	82	78

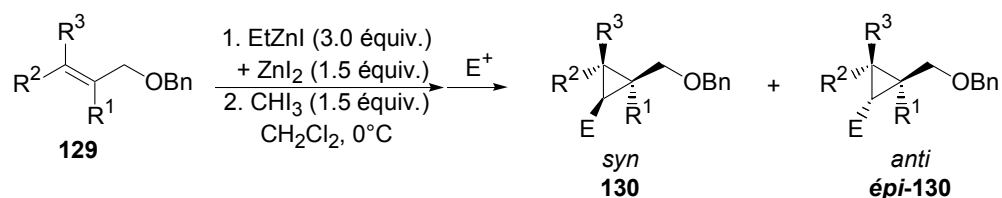
<sup>a</sup> Rendement isolé après chromatographie sur gel de silice du deutéro-cyclopropane **128**.

### 5.5 Étendue de la zinciocyclopropanation avec le Protocole F

En utilisant ce nouveau protocole avec ZnI<sub>2</sub> (Protocole F), nous avons pu diastéréosélectivement zinciocyclopropaner des éthers allyliques avec différents motifs de substitution sans que l'iodocyclopropanation compétitrice avec le *gem*-diiodocarbénoïde **2c** n'ait lieu (Tableau 29). Néanmoins, la diastéréosélectivité de la zinciocyclopropanation de ces substrats, contrairement à celle des dérivés du 1,4-but-2-ène diol qui était complète, est clairement sujette à l'encombrement stérique. Tandis que l'alcène *E*-**81** ne donne qu'un diastéréoisomère (*syn*) (Entrée 1), l'alcène *Z* donne un mélange qui favorise le diastéréoisomère *anti* (Entrée 6). Les autres motifs de substitution (1,1-disubstitué et aucune substitution) donnent également le

diastéréoisomère *syn* avec une bonne sélectivité (Entrées 2-5). Le rendement pour le cyclopropane **135a** est peu élevé (59 %), parce que ce produit est volatile (Entrée 4). Lorsque le cyclopropylzincique correspondant a été parachevé avec I<sub>2</sub> plutôt qu'avec H<sub>2</sub>O, l'iodocyclopropane **135b** a été obtenu avec un meilleur rendement (74 %, Entrée 5). Toutefois, aucune conversion n'a été détectée, ni avec l'alcène **82** qui ne possède aucun groupe complexant, ni avec l'éther propargylique **133**.

**Tableau 29.** Étendue de la zinciocyclopropanation avec le Protocole F



Entr\u00e9e	Alc\u00e8ne		E <sup>+</sup>	<i>rd</i> (130 : \u00e9pi-130)	Rend. (%) <sup>a</sup>
1	Pr-	<b>81</b>	D <sub>2</sub> O	>98 : 2 ( <b>87c</b> )	85
2		<b>131</b>	H <sub>2</sub> O	n.d. ( <b>134a</b> )	76
3		<b>131</b>	I <sub>2</sub>	96 : 4 ( <b>134b</b> )	69
4		<b>132</b>	H <sub>2</sub> O	n.d. ( <b>135a</b> )	59
5		<b>132</b>	I <sub>2</sub>	90 : 10 ( <b>135b</b> )	74
6	Pr-	<b>80</b>	D <sub>2</sub> O	36 : 64 ( <b>86c</b> )	60 <sup>b</sup>
7	Ph-	<b>82</b>	H <sub>2</sub> O	n.d. ( <b>88a</b> )	<5
8		<b>133</b>	D <sub>2</sub> O	n.d. ( <b>136a</b> )	<5

<sup>a</sup> Rendement isol\u00e9 apr\u00e8s chromatographie sur gel de silice du cyclopropane *syn* (**130**). <sup>b</sup> Rendement isol\u00e9 apr\u00e8s chromatographie sur gel de silice du m\u00e9lange de cyclopropanes \u00e9pim\u00e9riques.

## 5.6 Propositions de conformations r\u00e9actives

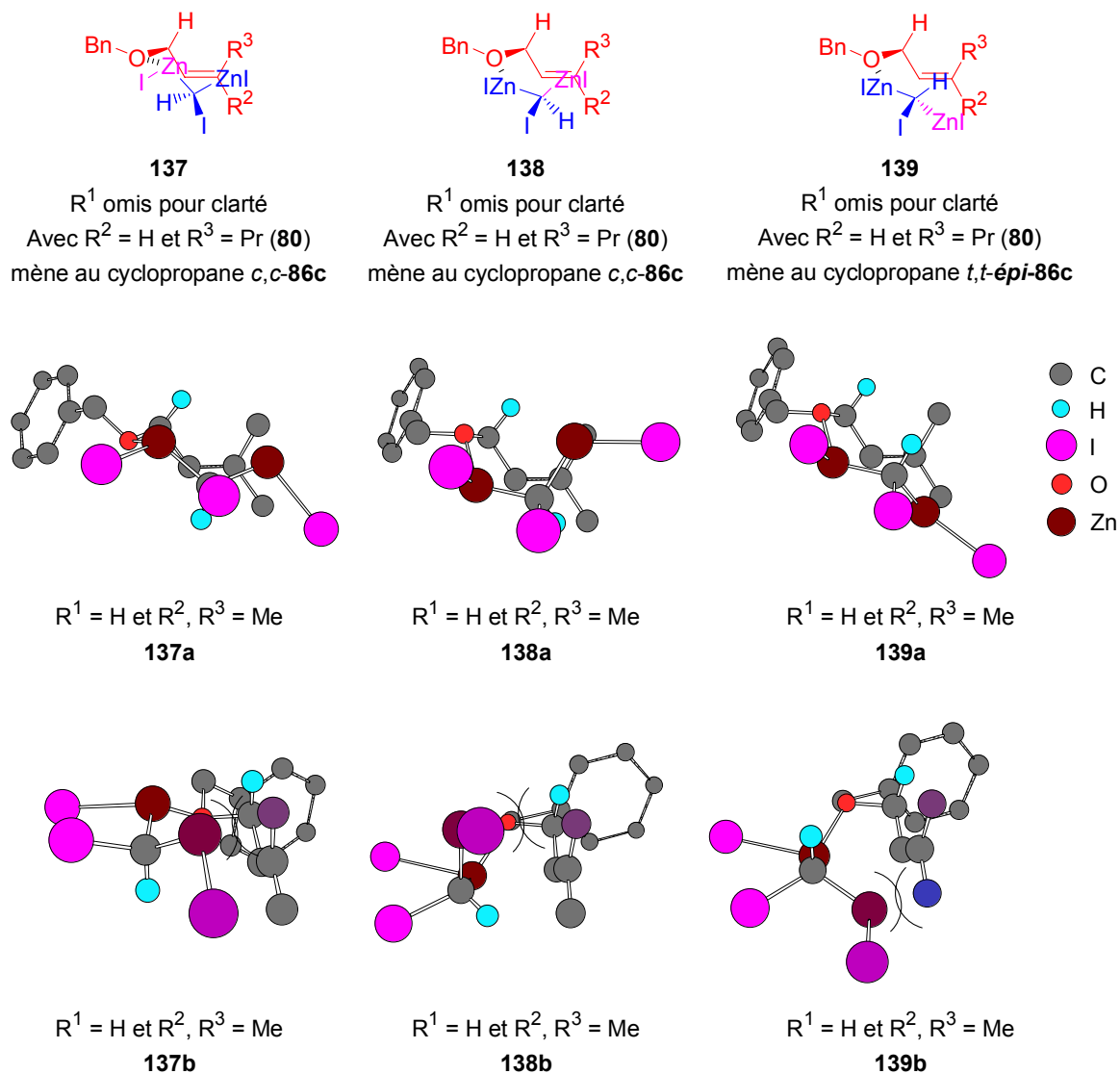
Afin d'expliquer le sens d'induction de la zinciocyclopropanation de l'\u00e9ther allylique **Z-80** (Tableau 29, Entr\u00e9e 6), l'analyse des diff\u00e9rents conform\u00e8res de l'\u00e9ther

allylique **129** ( $R^1$  omis afin de minimiser la complexité des schémas) complexé au carbénoïde *gem*-dizincique  $(IZn)_2CHI$  **15b** est nécessaire. Premièrement, pour tous les substrats présentés dans ce chapitre, la tension allylique  $A^{1,3}$  devrait être minimisée.<sup>228,229</sup> Deuxièmement, seuls les conformères propices au recouvrement des orbitales pertinentes, tel que nous l'avons discuté à la section 3.4.3 (Figure 8, p. 73), sont présentés (Figure 14).

En plus de répondre à ces deux critères, l'atome d'oxygène du conformère **137** complexe l'atome de zinc (en mauve) qui agit en tant que substituant du carbénoïde (celui qui n'est pas impliqué dans la livraison du carbénoïde), ce qui, conformément à la discussion de la section 3.4.3, résulte en un carbénoïde plus électrophile. Ainsi, les cyclopropylzinciques obtenus de la zinciocyclopropanation de ce conformère devraient être *cis*. Par exemple, pour l'éther allylique *Z*-**80** ( $R^3 = Pr$ ,  $R^1, R^2 = H$ ), le *cis,cis*-deutéro-cyclopropane **86c** serait obtenu. De plus, ce conformère conduit à un état de transition de forme chaise. Néanmoins, pour les substrats tel que l'éther allylique *Z*-**80** dans lesquels  $R^3 \neq H$ , des interactions stériques importantes avec l'un des deux groupes  $ZnI$  (légèrement teintés avec du violet dans **137b**, vu de profil) sont présentes.

Il est important de spécifier que le complexe diastéréomérique du conformère **137** dans lequel l'atome de zinc en bleu est permuté avec l'atome d'hydrogène du carbénoïde, après réalignement des orbitales pertinentes (*cf* section 3.4.3), est également possible. Ces deux conformations conduisant au même produit, nous ne pouvons donc pas distinguer entre ces différentes possibilités.

Dans le second conformère **138**, l'éther complexe l'atome de zinc (en bleu) impliqué dans la livraison du carbénoïde. Ce conformère conduit également au *cis,cis*-deutéro-cyclopropane **86c** à partir de l'éther allylique *Z*-**80** ( $R^3 = Pr$ ,  $R^1, R^2 = H$ ), mais, cette fois, *via* un état de transition de forme bateau. Enfin, des interactions stériques entre le groupe  $ZnI$  et  $R^3$  (légèrement teintés avec du violet dans **138b**, vu de profil) demeurent présentes. Pour ces raisons, ce second conformère **138** est probablement moins réactif que le premier conformère **137**.



**Figure 14.** Trois conformères réactifs possibles pour la zinciocyclopropanation diastéréosélective

Finalement, le troisième conformère **139** est en fait l'épimère de **138** dans lequel la configuration optique de l'atome de carbone du carbénoïde est inversée. La zinciocyclopropanation de ce conformère de l'éther allylique *Z*-**80** (R<sup>3</sup> = Pr, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H) conduit au *trans,trans*-deutéro-cyclopropane *épi-86c*, puisque l'atome de zinc (en mauve) qui a le rôle de substituant dans le carbénoïde (IZn)<sub>2</sub>CHI **15b** est *trans* au groupe CH<sub>2</sub>OBn. D'autre part, les interactions stériques entre R<sup>3</sup> et le groupe ZnI (légèrement teintés avec du violet dans **139b**, vu de profil) sont éliminées. Néanmoins, la réactivité de ce conformère, d'un point de vue électronique, est plus



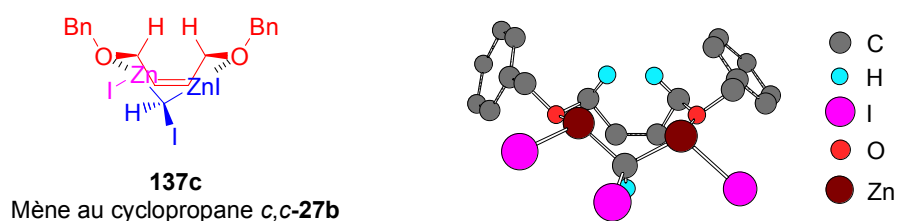
faible que celle du conformère **137** puisque l'éther complexe l'atome de zinc (en bleu dans **139**) impliqué dans la livraison du carbénoïde. De plus, des interactions stériques existent entre l'un des deux groupes ZnI (légèrement teinté avec du violet dans **139b**) et R<sup>2</sup> (légèrement teinté avec du bleu dans **139b**) lorsque ce dernier n'est pas un hydrogène. Par ailleurs, ce conformère conduit à un état de transition de forme bateau.

En somme, les conformères **137** et **138**, qui conduisent aux cyclopropylzinciques *cis*, devraient être défavorisés, par rapport au conformère **139**, par la présence d'un groupe alkyle en R<sup>3</sup>. À l'opposé, le conformère **139**, qui conduit aux cyclopropylzinciques *trans*, devrait être défavorisé par rapport aux conformères **137** et **138** par la présence d'un groupe alkyle en R<sup>2</sup>. De plus, le carbénoïde *gem*-dizincique dans le conformère **137** devrait être plus électrophile, donc plus réactif, que dans les conformères **138** et **139**. Ainsi, la mauvaise diastéréosélectivité entre **86c** et *épi*-**86c** lors de la zinciocyclopropanation de l'éther allylique *Z*-**80** serait le résultat, d'une part, d'un état de transition électroniquement favorisé **137** qui mène au *cis,cis*-deutérocyclopropane **86c** et, d'autre part, d'un état de transition stériquement favorisé **139** qui mène au *trans,trans*-deutérocyclopropane *épi*-**86c**.

Les résultats du Tableau 29 sont cohérents avec ces modèles d'états de transition. En effet, pour l'alcène *E*-**81**, les interactions stériques avec le second atome de zinc (en mauve) sont maintenant avec R<sup>2</sup> (R<sup>2</sup> = Pr, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H); par conséquent celui-ci sera *cis* à l'éther benzylique. Pour les éthers allyliques *E*, les facteurs électroniques (complexation de l'éther avec l'atome de zinc qui n'est pas impliqué dans la livraison du carbénoïde, conformère **137**) ainsi que stériques (entre le groupe ZnI et l'alcène) favorisent tous deux la formation du cyclopropane *cis*, en accord avec la diastéréosélectivité (>98 % *cis*) observée pour ce substrat. Dans le cas du 3-benzyloxypropène **132**, R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> sont des hydrogènes. Par conséquent, la formation du cyclopropane *cis* est moins favorisée que pour l'alcène *E*-**81**, mais plus que pour l'alcène *Z*-**80**, en accord avec le résultat obtenu (90 % *cis*). Pour l'éther allylique 1,1-disubstitué **131**, R<sup>1</sup> est un groupe méthyle (R<sup>1</sup> absent à la Figure 14). Ce groupe

obstrue partiellement la face  $\alpha$  du cyclopropyle, ce qui conduit à une diastéréosélectivité *cis* de 96 %.

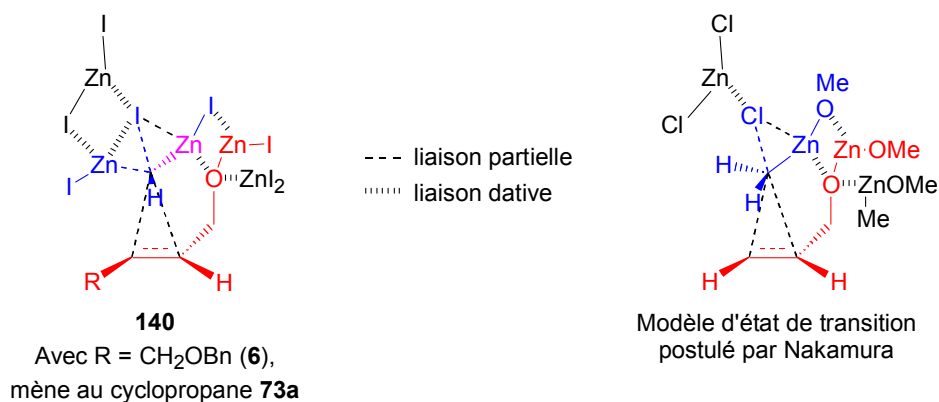
Dans le cas des dérivés du *Z*-1,4-but-2-ène diol **6** (Tableau 6, p. 65) et **25** (Tableau 7, p. 69), nous avons vu qu'une excellente diastéréosélectivité *cis* est obtenue (>95 %). La différence avec l'alcène *Z*-**80** tient au fait que le substituant *cis* de l'alcène est un groupe complexant qui peut alors complexer, soit l'atome de zinc qui agit en tant que substituant (voir **47** au Schéma 42, p. 73), soit l'atome de zinc impliqué dans la livraison du carbénoïde (**137c**, Figure 15), de façon analogue au modèle d'état de transition **105** invoqué pour le substrat *trans*-**66** (Figure 9, p. 99).



**Figure 15.** Substitution de  $R^3$  dans **129** par un groupe complexant: formation du cyclopropylzincique *via* le conformère **137c**

Dans l'éventualité où le  $ZnI_2$  active effectivement la zinciocyclopropanation selon le mécanisme proposé par Phillips, nous proposons que le  $ZnI_2$  soit complexé seulement à l'atome de zinc qui n'est pas impliqué dans la livraison du carbénoïde (en mauve) de façon similaire au modèle d'état de transition **124** (Figure 12, p. 108) proposé par Phillips. Selon ce modèle d'état de transition, les orbitales atomiques d des atomes de zinc du carbénoïde sont remplies. Par ailleurs, dans le cas des alcools allyliques (*eg* **64**, Graphique 4, p. 56), le premier équivalent de  $ZnI_2$  est capturé par l'alcoxyde de zinc basique (**140**, Figure 16). Ce modèle d'état de transition est semblable à celui postulé par Nakamura dans le cas de l'activation de la réaction de Simmons-Smith de l'alcool allylique par  $ZnCl_2$  ( $\Delta\Delta G^\ddagger = 0.8$  kcal/mol avec  $CH_3ZnOMe$  plutôt que  $ZnI_2$  complexé à l'alcoxyde de zinc).<sup>51f</sup> Le  $ZnI_2$  a été omis des complexes **137**, **138** et **139** afin de garder ces schémas clairs. De plus, le rôle exact du  $ZnI_2$  n'a pas été élucidé.

Une conséquence intéressante de cette analyse conformationnelle est qu'elle permet de prédire une diastéréosélectivité *syn* dans le cas de substrats allyliques chiraux, puisque la tension allylique  $A^{1,3}$  est minimisée dans tous les conformères réactifs. Cet aspect sera étudié en détail au Chapitre 6.



**Figure 16.** Modèle d'état de transition postulé par Nakamura pour l'alcool allylique: effet de ZnCl<sub>2</sub> et formation d'agrégats

## 5.7 Conclusion

En somme, nous avons vu que les bases de Lewis augmentent la sélectivité zinciocyclopropanation:iodocyclopropanation pour les substrats qui ne sont pas dérivés du 1,4-but-2-ène diol, mais ce, au détriment de la conversion. L'utilisation de l'éther est optimale et permet d'atteindre une très bonne sélectivité en maintenant une conversion acceptable.

La zinciocyclopropanation la plus efficace est accomplie en préparant le carbénoïde *gem*-dizincique (IZn)<sub>2</sub>CHI **15b** à partir de EtZnI. En ajoutant du ZnI<sub>2</sub>, la réaction est terminée plus rapidement, surtout avec les alcools, mais une légère diminution de rendement est également observée.

Le mécanisme responsable de l'accélération de la réaction avec ZnI<sub>2</sub> n'a pas pu être prouvé, mais une activation du carbénoïde, telle que proposée par Phillips, pourrait très bien être en cause. Ce protocole a été utilisé pour la zinciocyclopropanation diastéréosélective et efficace d'une panoplie d'éthers

allyliques qui ne sont pas dérivés du 1,4-but-2-ène diol. Il permet en plus d'augmenter le rendement pour l'alcool allylique *E*-**64**, dont la zinciocyclopropanation était un peu problématique. Étonnamment, l'éther allylique *Z*-**80** a donné le diastéréoisomère *trans* de façon majoritaire, mais peu sélective. Ce résultat a mené à une réévaluation de notre modèle d'état de transition.

Selon nos nouveaux modèles, la diastéréosélectivité *cis/trans* dépend de la présence de groupes complexants et/ou stériquement encombrants. De plus, la zinciocyclopropanation d'éthers ou d'alcools allyliques chiraux devrait conduire au diastéréoisomère *syn* puisque la tension allylique  $A^{1,3}$  est minimisée.

Le prochain chapitre portera donc sur la zinciocyclopropanation d'alcools allyliques chiraux possédant différents motifs de substitution. Cette étude devrait permettre de valider ou d'invalider notre analyse conformationnelle.

## CHAPITRE 6

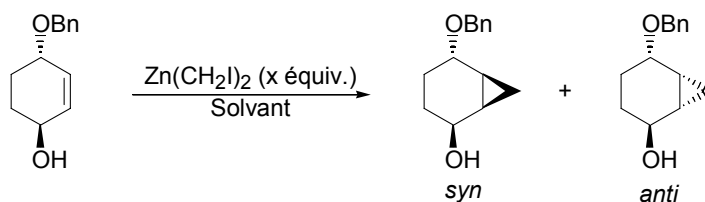
### *Zinciocyclopropanation diastéréo- et énantiosélective d'alcools allyliques chiraux*

#### 6.1 Antécédents et objectifs de recherche

Au cours des chapitres précédents, nous avons élaboré une méthodologie permettant la synthèse efficace des cyclopropanes 1,2,3-substitués. Or, les exemples de produits naturels contenant une unité cyclopropyle 1,2,3-substituée présentés à la section 1.4.1 (Figure 4) sont des produits énantiomériquement purs. Ainsi, le développement d'une nouvelle méthode de synthèse de ces dérivés cyclopropanes 1,2,3-substitués serait un atout considérable de notre méthodologie.<sup>230</sup>

Il est bien établi que les groupes basiques des alcools ou éthers allyliques acycliques chiraux conduisent souvent à des réactions de cyclopropanation dirigées.<sup>231</sup> Marcoux, au sein de notre groupe, a étudié la cyclopropanation dirigée de l'alcool allylique chiral ( $\pm$ )-*trans*-4-benzyloxycyclohex-2-èn-1-ol (Tableau 30).<sup>175a</sup> Ses travaux ont permis de tirer quelques conclusions très intéressantes. Tout d'abord, l'alcool dirige la réaction pour donner le produit *syn* (83:17 *syn:anti*) lorsque 2.0 équivalents du bis(iodométhyl)zinc sont utilisés dans le toluène (Entrée 1). Par contre, la sélectivité est renversée lorsqu'un excès (10 équivalents) de réactif est utilisé (<10:90 *syn:anti*, Entrée 2). Ces résultats sont expliqués de la façon suivante. Le premier équivalent du carbénoïde déprotonne l'alcool, et le second complexe l'alcoxyde, car cet atome d'oxygène est plus basique que l'atome d'oxygène de l'éther benzylique. La livraison du réactif par l'alcoxyde de zinc fournit le cyclopropane *syn*. Toutefois, si un excès de réactif est utilisé, alors l'atome d'oxygène de l'éther benzylique sera également complexé par une molécule du carbénoïde. Étant donné que cet atome d'oxygène est le moins basique, le carbénoïde qui y est complexé est le plus réactif car il peut se décomplexer plus aisément.

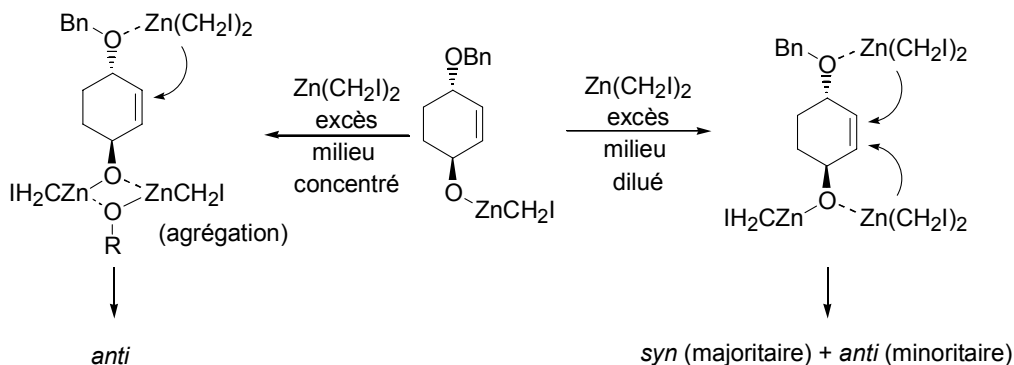
**Tableau 30.** Cyclopropanation dirigée du ( $\pm$ )-*trans*-4-benzyloxycyclohex-2-èn-1-ol: étude de Jean-François Marcoux



Entrée	Solvant	x équiv.	Molarité (M)	Rend. (%)	rd ( <i>syn</i> : <i>anti</i> )
1	toluène	2	0.20	85	83 : 17
2	toluène	10	0.20	>95	<10 : 90
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	0.05	>98	33 : 67
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	0.10	>98	20 : 80
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	0.20	>98	10 : 90
6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	0.35	>98	<4 : 96

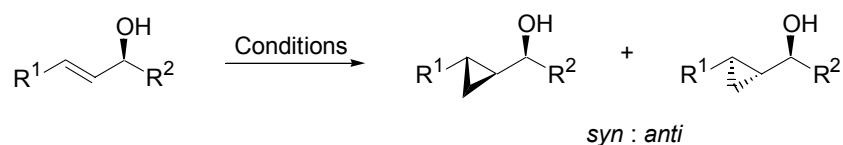
D'autre part, la concentration de la réaction a également une influence sur la diastéréosélection de la réaction. Plus la réaction est concentrée dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, plus l'isomère *anti* sera favorisé (Entrées 3 à 6). Selon Jean-François Marcoux, à concentration élevée, les carbénoïdes auraient tendance à former des agrégats afin de combler les orbitales d vides des atomes de zinc. Ces agrégats ont pour effet d'éloigner le réactif de l'alcène, de diminuer sa réactivité et d'augmenter l'encombrement stérique d'une des deux faces de la double liaison du substrat (Schéma 53).

**Schéma 53.** Mécanisme expliquant la sélectivité en fonction de la concentration



Pereyre et collaborateurs ont été les premiers à montrer qu'un alcool allylique acyclique chiral pouvait être stéréosélectivement cyclopropané en utilisant le réactif de Simmons-Smith ( $\text{IZnCH}_2\text{I}$ ).<sup>232</sup> Ceux-ci ont trouvé une très forte induction *syn* (>200:1) pour les alcènes *Z* disubstitués, contrairement aux alcènes *E* disubstitués (<2:1). Nous avons vu, plus tôt, quelques exemples montrant que la nature du carbénoïde influence la diastéréosélectivité obtenue avec les alcools et les éthers allyliques acycliques *E* chiraux (Tableau 21, Section 5.1, p. 106). Les travaux de Molander<sup>52kl</sup> et Charette<sup>60</sup> abondent dans ce sens (Tableau 31).

**Tableau 31.** Travaux de Molander et Charette: cyclopropanation d'alcools allyliques chiraux *E*

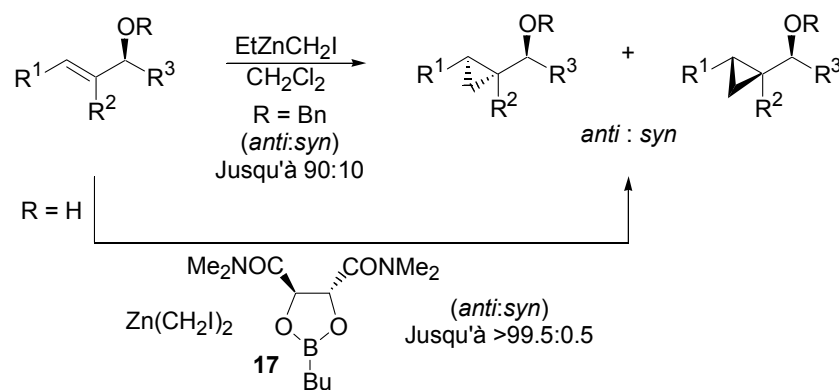


Entrée	Alcène	Conditions	<i>rd</i> ( <i>syn</i> : <i>anti</i> )	Rend. (%)
1		Zn/Cu, CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub> , Et <sub>2</sub> O	57 : 43	n.d.
2	"	EtZnCH <sub>2</sub> I, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	86 : 14	75
3	"	Sm(Hg), CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub> , THF	25 : 75	>95
4		EtZnCH <sub>2</sub> I, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	88 : 12	86
5	"	Sm(Hg), CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub> , THF	14 : 86	98
6		Sm(Hg), CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub> , THF	>98 : 2	87
7		EtZnCH <sub>2</sub> I, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99.1 : 0.9	97
8		EtZnCH <sub>2</sub> I, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99.3 : 0.7	98
9		EtZnCH <sub>2</sub> I, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	>99.5 : 0.5	97
10		EtZnCH <sub>2</sub> I, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	>99.5 : 0.5	84

Ainsi, les carbénoïdes de zinc favorisent habituellement la formation de cyclopropanes *syn* (Entrées 1, 2, 4 et 7-10) alors que les carbénoïdes de samarium favorisent parfois les cyclopropanes *anti* (Entrées 3 et 5) et parfois les cyclopropanes *syn* (Entrée 6), dépendamment du substrat.

Suite à ces travaux, Lebel et Gagnon ont montré que les cyclopropanes *anti* pouvaient être obtenus à partir d'éthers benzyliques *E* chiraux correspondants avec des sélectivités de modestes à bonnes. Plus important encore, il a été démontré que les alcools allyliques *E* chiraux donnaient les cyclopropanes *anti* avec des sélectivités de modestes à excellentes lorsque le ligand dioxaborolane **17** était utilisé (Schéma 54).<sup>233</sup>

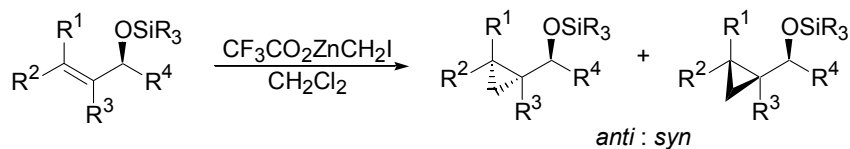
**Schéma 54.** Synthèse de cyclopropane *anti*: les méthodes Charette-Lebel



Tout récemment, Lacasse a élaboré une méthodologie efficace pour obtenir les cyclopropanes *anti*. Cette méthodologie consiste en la cyclopropanation d'éthers silylés allyliques chiraux avec le carbénoïde de Shi (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>ZnCH<sub>2</sub>I) (Tableau 32).<sup>59</sup> Les sélectivités sont excellentes avec R<sup>4</sup> = Me ou Et, et ce, même avec les alcènes *Z* (Entrée 6).

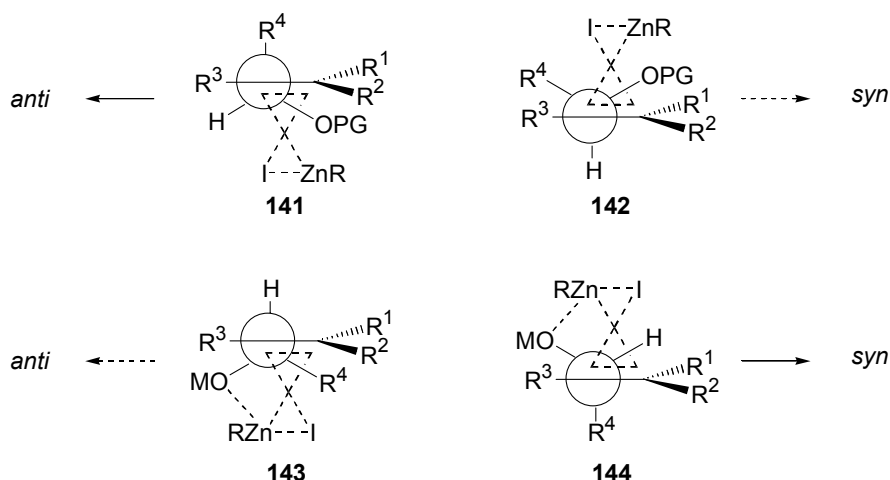


**Tableau 32.** Cyclopropanation *anti* d'éthers silylés allyliques avec le carbénoïde de Shi



Entrée	Alcène	<i>rd</i> ( <i>anti</i> : <i>syn</i> )	Rend. (%)
1		>99 : 1	88
2		96 : 4	84
3		70 : 30	78
4		98 : 2	88
5		99 : 1	88
6		97 : 3	52

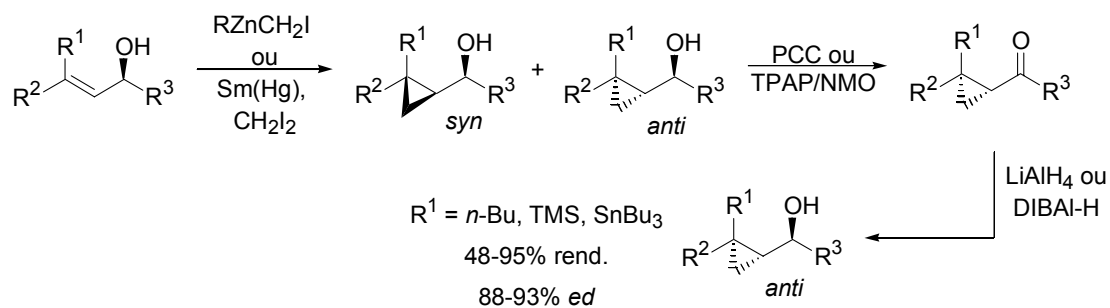
Dans le cas des alcools allyliques, les sélectivités de ces systèmes sont habituellement expliquées en supposant que le réactif est livré par l'alcoxyde de zinc et que la tension allylique  $A^{1,3}$  est minimisée (voir **144**, Figure 17).<sup>234</sup> Avec les alcènes *Z*, la différence d'énergie entre les deux conformères est très grande, contrairement aux alcènes *E* disubstitués. Dans le cas des éthers silylés encombrés, le réactif n'est pas complexé à l'atome d'oxygène. Selon les travaux de Gung, pour un groupe  $R^4$  petit, le conformère le plus stable est celui dans lequel le groupe silyloxy est synclinal avec l'alcène.<sup>235</sup> Par ailleurs, en raison d'arguments de nature stéréoélectronique, il est attendu que ce conformère soit le plus réactif. Le carbénoïde approche ensuite la face de l'alcène qui est le moins stériquement encombrée (voir **141**).



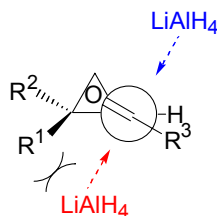
**Figure 17.** Modèles d'états de transition proposés pour la cyclopropanation diastéréosélective d'alcools et éthers allyliques chiraux

Une méthode en trois étapes pour l'obtention de cyclopropanes *anti* a été développée par Lautens.<sup>236</sup> Cette stratégie consiste en la réduction de cyclopropylcétones qui peuvent être simplement obtenus par l'oxydation du mélange diastéromérique des cyclopropylcarbinols correspondants (Schéma 55).

**Schéma 55.** Stratégie de Lautens pour l'obtention de cyclopropanes *anti*



Cette méthode ne donne d'excellentes sélectivités qu'avec les cyclopropylcétones dont  $R^1 \neq H$ . Afin d'expliquer cette sélectivité, Lautens suggère le modèle d'état de transition à la Figure 18. Lautens invoque la capacité des groupes cyclopropyles à se conjuguer avec les électrons  $\pi$  d'un groupe carbonyle adjacent.<sup>237</sup> L'attaque de l'hydrure sur la face  $\alpha$  (en rouge) est défavorisée à cause des interactions stériques avec le groupe  $R^1$  alors que la face  $\beta$  (en bleue) est beaucoup plus libre d'accès.



**Figure 18.** Modèle d'état de transition proposé par Lautens

Selon les modèles d'états de transition que nous avons proposés au Chapitre 5 pour la zinciocyclopropanation, les cyclopropanes *syn* devraient être obtenus pour les substrats où la minimisation de la tension allylique  $A^{1,3}$  est favorisée. Par contre, pour les substrats où la minimisation de la tension allylique  $A^{1,2}$  est favorisée pour des raisons stériques, la formation des cyclopropanes *anti* devrait être favorisée.

Nous verrons, dans ce chapitre, la zinciocyclopropanation dirigée des alcools allyliques acycliques chiraux (dérivés du 1,4-but-2-ène diol) avec le carbénoïde *gem*-dizincique  $(IZn)_2CHI$  **15b**. Les cyclopropanes chiraux obtenus sont des synthons très utiles, car ils sont orthogonalement fonctionnalisés. Une étude de la stéréosélectivité obtenue en fonction du motif de substitution de l'alcène nous permettra de proposer des modèles d'états de transition. Finalement, nous verrons des travaux vers la synthèse énantiosélective de cyclopropanes 1,2,3-substitués à partir du carbénoïde *gem*-dizincique  $(RZn)_2CHI$  **15**.

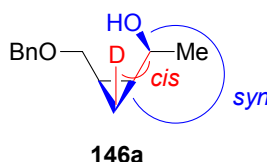
## 6.2 Zinciocyclopropanation diastéréosélective d'alcools allyliques chiraux

### 6.2.1 Alcools allyliques *Z* chiraux

#### 6.2.1.1 Optimisation de la zinciocyclopropanation

Lorsque nous avons zinciocyclopropané l'alcool allylique chiral **145a** en utilisant les conditions développées pour l'alcool allylique **6** dérivé du 1,4-but-2-ène diol (Chapitre 3), les résultats préliminaires ont été très encourageants. Le seul cyclopropane isolé de la réaction a été le diastéréoisomère *syn,cis*-**146a**. Les trois autres diastéréoisomères possibles et les iodocyclopropanes correspondants n'ont

pas été détectés (Tableau 33, Entrée 1).<sup>238</sup> Dans ce chapitre, la stéréochimie *syn/anti* fait référence à la relation *syn/anti* entre le méthylène du cyclopropane et l'hydroxyle (liaisons en bleu à la Figure 19) alors que la stéréochimie *cis/trans* fait référence à la relation *cis/trans* entre l'atome de zinc du cyclopropylzincique (et subséquemment l'électrophile) et l'hydroxyalkyle (liaisons en rouge à la Figure 19).



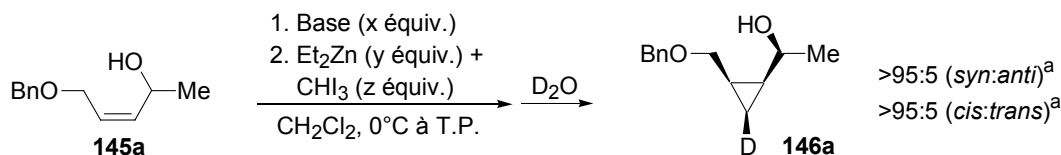
**Figure 19.** Relations *syn/anti* et *cis/trans* pour les dérivés cyclopropanes chiraux

Toutefois, le rendement et l'incorporation de deutérium avec ces conditions n'étaient pas très bons; nous avons donc entrepris d'optimiser cette réaction.<sup>239</sup> Nous avons montré au Chapitre 3 qu'un rapport équimolaire de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  et  $\text{CHI}_3$  était optimal pour la zinciocyclopropanation du diéther benzylique dérivé du 1,4-but-2-ène diol **25** (Tableau 7, p. 69).

Dans le cas de l'alcool allylique dérivé du 1,4-but-2-ène diol **6** (Tableau 6, p. 65), le rapport optimal était un peu plus élevé, et nous avons alors supposé qu'un excès de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  était nécessaire pour déprotonner l'alcool. Alternativement, d'autres bases pourraient être utilisées plutôt que  $\text{Et}_2\text{Zn}$ , ce qui permettrait d'utiliser le rapport de réactif optimal (1:1) (Tableau 33).

Beaucoup de décomposition a lieu avec  $\text{KH}$ , car seulement 26 % du cyclopropane **146a** (deuté à 30 % seulement de surcroît) a été isolé bien que la conversion ait atteint 72 % (Entrée 2). Les conversions obtenues avec  $\text{MeMgBr}$  et  $\text{EtAlCl}_2$  ont été très basses (<20 %), peut-être à cause de la formation d'agrégats (Entrées 3 et 4). Par contre, l'utilisation de  $\text{EtZnI}$  (qui est monovalent, contrairement à  $\text{Et}_2\text{Zn}$ ) a conduit à une conversion de 83 % pour donner 55 % de rendement, mais l'incorporation au deutérium est demeuré peu élevée (Entrée 5).

**Tableau 33.** Optimisation de la zinciocyclopropanation diastéréosélective avec  $\text{Et}_2\text{Zn}$ : effet de la base



Entrée	Base (x équiv.)	y équiv.	z équiv.	Conv. (%) <sup>b</sup>	Rend. (%) <sup>c</sup>	D inc. (%) <sup>d</sup>
1 <sup>e</sup>	aucune	2.1	1.6	95	61	84
2 <sup>e</sup>	KH (1.0)	2.1	2.1	72	26	30
3	MeMgBr (1.0)	2.5	2.5	14	n.d.	n.d.
4	EtAlCl <sub>2</sub> (1.0)	2.5	2.5	8	n.d.	n.d.
5	EtZnI (1.0)	2.5	2.5	83	55	74
6	Et <sub>2</sub> Zn (0.5)	2.6	2.6	98	72	80
7	Et <sub>2</sub> Zn (1.0)	2.6	2.6	82	65	93
8	Et <sub>2</sub> Zn (1.0)	2.1	2.6	84	44	90

<sup>a</sup> Rapports des diastéréoisomères *syn:anti* et *cis:trans* déterminés par RMN <sup>1</sup>H du produit brut. <sup>b</sup> Rapport **146a:145a+146a** déterminé par RMN <sup>1</sup>H du produit brut. <sup>c</sup> Rendement isolé de **146a** après chromatographie sur gel de silice. <sup>d</sup> Incorporation de deutérium déterminé par RMN <sup>1</sup>H. <sup>e</sup> Le CHI<sub>3</sub> est additionné à une solution contenant **145a**, la base et Et<sub>2</sub>Zn.

Nous avons alors pensé que le rendement pourrait être amélioré par rapport à l'Entrée 1 si l'alcool allylique était déprotonné avec Et<sub>2</sub>Zn dans une étape séparée de la formation du carbénoïde *gem*-dizincique. Avec 0.5 équivalent de Et<sub>2</sub>Zn (minimum théorique nécessaire pour déprotonner 1.0 équivalent d'alcool), un meilleur rendement (72 %) a effectivement été obtenu, mais l'incorporation de deutérium demeure insatisfaisante (80 % D inc.) puisque le rendement réel de cyclopropylzincique n'est que de 58 % (80 % de 72 %) (Entrée 6). En utilisant 1.0 équivalent (minimum requis pour former 1.0 équivalent d'alcoxyde d'éthylzinc ROZnEt), l'incorporation de deutérium atteint 93 %, mais la conversion (82 %) et le rendement (65 %) sont diminués (Entrée 7). L'augmentation de l'incorporation de deutérium de 80 % à 93 % est une indication que l'alcool allylique n'est pas entièrement déprotonné avec 0.5 équivalent de Et<sub>2</sub>Zn, peut-être à cause de la formation d'agrégats.<sup>162a</sup> Une autre tentative pour augmenter le rendement, tout en

maintenant une incorporation de deutérium élevée, a été de balancer la stœchiométrie pour qu'elle soit un peu plus proche d'un rapport équimolaire, mais cette démarche a également été infructueuse, même avec 1.0 équivalent de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  pour déprotonner l'alcool (Entrée 8).

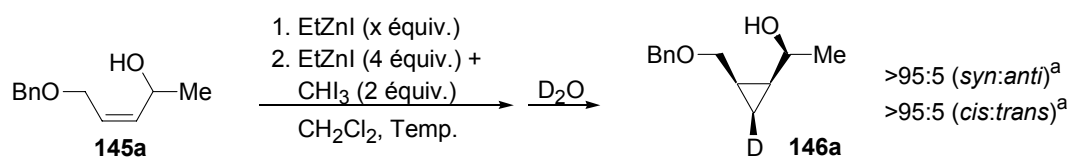
Nous avons alors réalisé que le problème était la nature divalente de  $\text{Et}_2\text{Zn}$ , qui permet la formation d'un carbénoïde d'alcoxyde de zinc (voir **11**, Schéma 19, p. 42) soit directement (protocole utilisé à l'Entrée 1) ou après équilibre de Schlenk (protocole utilisé aux Entrées 3 à 8). Or, en plus de poser des complications au niveau du nombre d'équivalent requis à cause de la déprotonation de l'alcool, il est connu que les carbénoïdes d'alcoxydes de zinc  $\text{ROZnCHIX}$  sont peu réactifs.<sup>168</sup> Nous avons donc pensé utiliser  $\text{EtZnI}$  pour préparer le carbénoïde *gem*-dizincique **15b**. Ainsi, les équilibres de Schlenk ne posent pas de problème et nous ne devrions pas former un carbénoïde d'alcoxyde de zinc (Tableau 34).

Des résultats médiocres (72 % conversion, 47 % rendement, 74 % deutérium incorporé) ont été obtenus lorsqu'une solution de  $\text{CHI}_3$  (2.0 équivalents) a été additionnée à une solution de l'iodure d'alcoxyde de zinc de **145a** (1.0 équivalent) et de  $\text{EtZnI}$  (4.0 équivalents) (Entrée 1). En effectuant l'addition inverse ( $\text{EtZnI}$  additionné à une solution de  $\text{CHI}_3$  et de **145a** ou de l'alcoxyde d'iodure de zinc de **145a**), les conversions obtenues sont complètes et les rendements sont conséquemment meilleurs (Entrées 2 et 3). Cet ordre d'addition permet une réaction beaucoup plus rapide que les autres protocoles (<20 minutes comparativement à 1 à 5 heures). De plus, l'incorporation de deutérium est supérieure lorsque l'alcool allylique est déprotonné avant la formation *in situ* du carbénoïde (Entrée 2 vs 3). Ceci est en accord avec l'observation de Christian Brochu selon laquelle la déprotonation de l'alcool par le réactif de Simmons-Smith ( $\text{IZnCH}_2\text{I}$ ) est compétitrice avec la cyclopropanation de l'alcène pour l'alcool cinnamylique.<sup>162</sup> Si tel est le cas dans notre système, alors le cyclopropylzincique serait formé en présence de  $\text{R-OH}$  qu'il pourrait alors déprotonner.

Un meilleur protocole consiste en la déprotonation de l'alcool allylique par  $\text{EtZnI}$  qui est ensuite ajouté à une solution du carbénoïde *gem*-dizincique  $(\text{IZn})_2\text{CHI}$

**15b** préformé (Entrée 4). De cette façon, nous obtenons le deutérocyclopropane **146a** avec 81 % de rendement et 93 % d'incorporation de deutérium. Si la réaction est amorcée à -20 °C, alors un produit non-identifié est également obtenu, et le rendement est inférieur (61 %, Entrée 5). La préparation du carbénoïde *gem*-dizincique **15b** à température ambiante conduit à la décomposition dudit carbénoïde, et la conversion chute à 81 % (Entrée 6).

**Tableau 34.** Optimisation de la zinciocyclopropanation diastéréosélective avec EtZnI

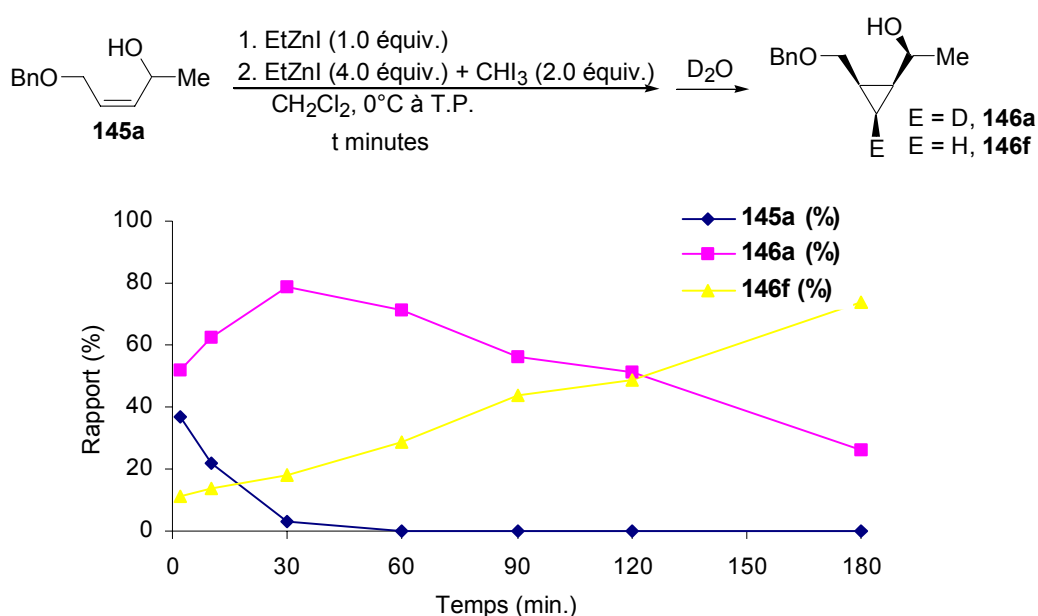


Entrée	x équiv.	Temp. (°C)	Conv. (%) <sup>b</sup>	Rend. (%) <sup>c</sup>	D inc. (%) <sup>d</sup>
1 <sup>e</sup>	1.0	0 à T.P.	72	47	74
2 <sup>f</sup>	1.0	0 à T.P.	98 <sup>g</sup>	65	78
3 <sup>h</sup>	1.0	0 à T.P.	>98 <sup>g</sup>	50	92
4	1.0	0 à T.P.	>98	81	93
5	1.0	-20 à T.P.	>98 <sup>g</sup>	61	60
6	1.0	T.P.	81	62	78
7	1.1	0 à T.P.	>98	n.d.	94
8	1.2	0 à T.P.	>98	76	98

<sup>a</sup> Rapports des diastéréoisomères *syn:anti* et *cis:trans* déterminés par RMN <sup>1</sup>H du produit brut. <sup>b</sup> Rapport **146a:145a+146a** déterminé par RMN <sup>1</sup>H du produit brut. <sup>c</sup> Rendement isolé de **146a** après chromatographie sur gel de silice. <sup>d</sup> Incorporation de deutérium déterminé par RMN <sup>1</sup>H. <sup>e</sup> Le CHI<sub>3</sub> (1.5 équiv.) est additionné à une solution contenant **145a** et EtZnI (4.0 équiv.). <sup>f</sup> Le EtZnI (5.0 équiv.) est additionné à une solution contenant **145a** et CHI<sub>3</sub> (2.0 équiv.). <sup>g</sup> Une quantité importante d'un produit non-identifié a été produite. <sup>h</sup> Le EtZnI (4.0 équiv.) est additionné à une solution contenant l'iodure d'alcoxyde de zinc de **145a** et CHI<sub>3</sub> (2.0 équiv.).

Pour ce qui est de la protonation partielle du cyclopropylzincique observée lors de la deutération, des réactions de contrôle ont mis hors de cause Et-I, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et CHI<sub>3</sub> en tant que sources potentielles de protons.<sup>240</sup> Par contre, un graphique de l'incorporation de deutérium en fonction du temps a permis d'établir que le cyclopropylzincique réagit lentement avec une source de proton tout au long de la

réaction (Graphique 5). Il est donc important d'arrêter la réaction aussitôt qu'elle est terminée. Nous avons également pensé que l'incorporation de deutérium incomplète pouvait, en partie, être due à une déprotonation incomplète de l'alcool allylique **145a**. Il est possible que l'iodure d'alcoxyde de zinc de **145a** forme des agrégats avec EtZnI, désactivant ainsi celui-ci. Nous avons donc augmenté la quantité de EtZnI utilisée pour déprotoner l'alcool allylique **145a** à 1.1 puis à 1.2 équivalents, ce qui a éventuellement permis d'atteindre 98 % d'incorporation de deutérium (Entrées 7 et 8).



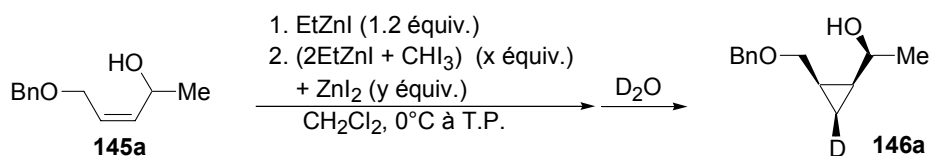
**Graphique 5.** Incorporation de deutérium en fonction du temps

Malheureusement, l'augmentation de la quantité de EtZnI occasionne un déséquilibre du rapport optimal des réactifs et conduit à un rendement un peu plus faible, soit 76 %, et ce, bien que la conversion soit complète (Tableau 34, Entrée 8).<sup>241</sup> Afin de diminuer le temps réactionnel, nous avons décidé d'utiliser l'iodure de zinc, en accord avec les résultats obtenus au Chapitre 5 qui montraient que les réactions de cyclopropanations, surtout des alcools allyliques, sont terminées plus rapidement avec cet acide de Lewis (Tableau 35). L'hypothèse sous-jacente est que le cyclopropylzincique se décompose après sa formation. Si la réaction est parachevée plus rapidement, alors moins de cyclopropylzincique devrait se décomposer.



Lorsque le  $ZnI_2$  a été additionné par incréments de 0 à 2.0 équivalents, le temps requis pour atteindre 95 % conversion a été diminué de 30 à 2 minutes (Entrées 1 à 3). Néanmoins, un excès de  $ZnI_2$  est nuisible pour les rendements (Entrée 2 vs 3), possiblement à cause de l'acidité de celui-ci. Heureusement, avec un système aussi réactif, 1.5 équivalents du carbénoïde *gem*-dizincique  $(IZn)_2CHI$  **15b** sont suffisants pour atteindre une conversion complète, et la balance entre des temps de réaction plus courts et l'acidité du milieu est optimale avec 0.5 équivalent de  $ZnI_2$  (Entrées 4 et 5).

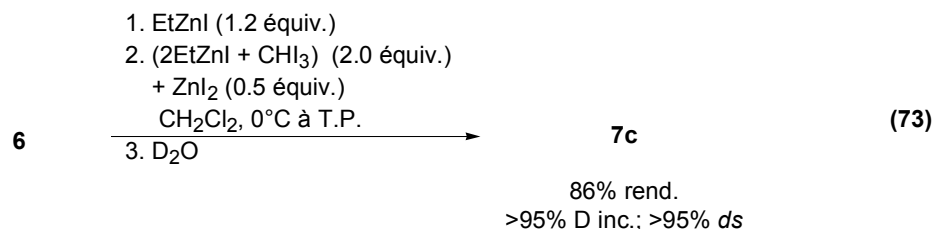
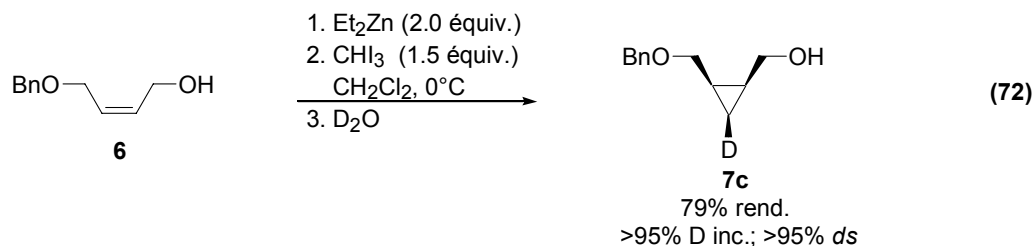
**Tableau 35.** Influence de  $ZnI_2$  dans la zinciocyclopropanation de l'alcool allylique chiral **145a**



Entrée	x équiv.	y équiv.	Temps (min) <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	2.0	0	30	76
2	2.0	1.0	10	80
3	2.0	2.0	2	65
4	1.5	0.5	20	82
5	1.5	1.0	<20	71

<sup>a</sup> Temps requis pour atteindre 95 % conversion tel que déterminé par le rapport **146a:145a+146a** par RMN <sup>1</sup>H . <sup>b</sup> Rendement isolé de **146a** après chromatographie sur gel de silice.

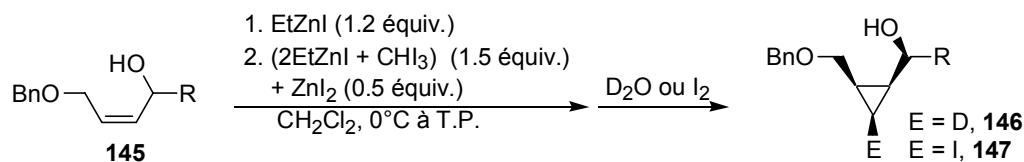
Ce nouveau protocole se compare avantageusement avec celui que nous avons développé au Chapitre 3. Le rendement pour la zinciocyclopropanation de l'alcool allylique **6** est augmenté de 79 % avec le protocole classique (Équation 72) à 86 % avec celui-ci (Équation 73).



### 6.2.1.2 Étendue des alcools allyliques *Z* chiraux et des électrophiles

Nous avons étudié la compatibilité des substrats avec ce nouveau protocole optimal. Nous avons été ravis de constater que la réaction était générale avec les alcènes *Z* ayant un groupe alkyle en position allylique (Tableau 36, Entrées 1 à 4 et 6).

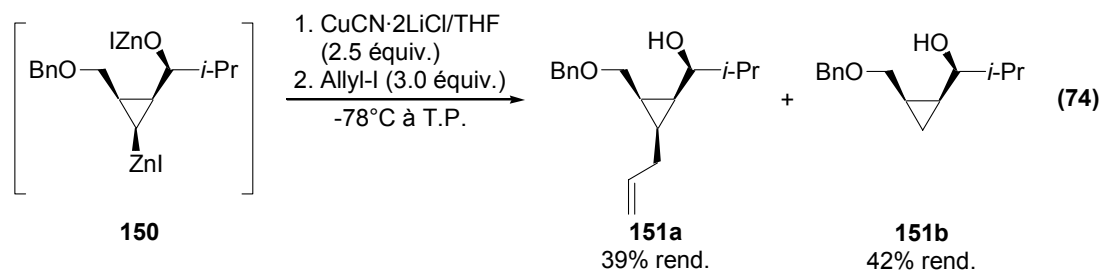
Par contre, la RMN  $^1H$  du produit de la réaction lorsque l'alcool allylique est substitué par un aryle (alcène **145e**) montre des signes évidents de décomposition et la réaction est arrêtée après 77 % de conversion (Entrée 5). De plus, le rendement n'est pas aussi bon qu'avec les substrats substitués avec un alkyle. L'iodation est également possible, et les rendements des *syn,cis,cis*-iodocyclopropanes 1,2,3-substitués obtenus sont comparables à ceux obtenus en parachevant les cyclopropylzinciques avec  $D_2O$ . De plus, l'alcool peut être protégé sous la forme d'un éther benzylique **148** sans que le rendement ni même la stéréosélectivité soient affectés.<sup>242</sup> Finalement, tous les cyclopropanes ont été obtenus diastéréosélectivement sans qu'aucun des trois autres diastéréoisomères puissent être détectés par RMN  $^1H$  du produit brut.

**Tableau 36.** Compatibilité des alcools allyliques *Z* chiraux et des électrophiles

Entrée	Substrat		<i>rd</i>	<i>rd</i>	Rend. (%) <sup>b</sup>	Rend. (%) <sup>c</sup>
			( <i>syn</i> : <i>anti</i> ) <sup>a</sup>	( <i>cis</i> : <i>trans</i> ) <sup>a</sup>		
1		<b>145a</b>	>95 : 5	>95 : 5	82 ( <b>146a</b> )	75 ( <b>147a</b> )
2		<b>145b</b>	>95 : 5	>95 : 5	85 ( <b>146b</b> )	84 ( <b>147b</b> )
3		<b>145c</b>	>95 : 5	>95 : 5	86 ( <b>146c</b> )	87 ( <b>147c</b> )
4 <sup>d</sup>		<b>145d</b>	>95 : 5	>95 : 5	91 ( <b>146d</b> )	91 ( <b>147d</b> )
5 <sup>d</sup>		<b>145e</b>	>95 : 5	>95 : 5	62 <sup>e</sup> ( <b>146e</b> )	58 <sup>e</sup> ( <b>147e</b> )
6		<b>148</b>	>95 : 5	>95 : 5	86 ( <b>149</b> )	n.d.

<sup>a</sup> Rapport déterminé par RMN <sup>1</sup>H du produit brut. <sup>b</sup> Rendement isolé en parachevant la réaction avec D<sub>2</sub>O. <sup>c</sup> Rendement isolé en parachevant la réaction avec I<sub>2</sub>. <sup>d</sup> 2.0 équivalents de **15b** utilisés. <sup>e</sup> La réaction a été arrêtée après 77 % conversion à cause de la décomposition excessive.

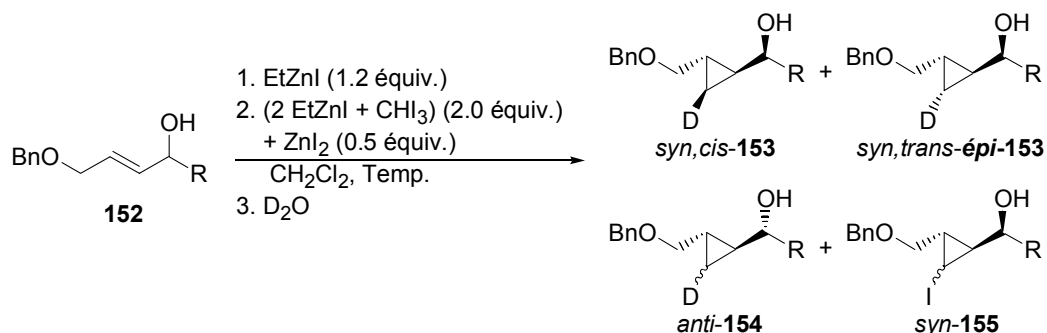
Un essai préliminaire de transmétallation du cyclopropylzincique **150** (obtenu de **145c** en utilisant 1.5 équivalents du carbénoïde *gem*-dizincique (IZn)<sub>2</sub>CHI **15b**) avec CuCN·2LiCl a permis d'obtenir l'allylcyclopropane **151a** avec un rendement de 39 %. Ce rendement est médiocre certes, mais nous sommes confiants qu'un rendement supérieur à 75 % pourrait être obtenu en utilisant les conditions réactionnelles développées au Chapitre 4 (Tableau 10, p. 81). En effet, nous avons vu au Tableau 10 qu'en augmentant les quantités de cuivre et d'électrophile (de 2.0 et 2.0 à 5.0 et 15.0 équivalents respectivement) et en enlevant le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> par distillation sous pression réduite, que le rendement avait augmenté de 21 % à 85 % pour le diéther benzylique **25**.



### 6.2.2 Alcools allyliques *E* chiraux

À l'image de la cyclopropanation avec les carbénoïdes de zinc classiques (Simmons-Smith, Furukawa, Wittig...), la sélectivité est beaucoup moins bonne avec les alcools allyliques *E* chiraux qu'avec les isomères *Z* (Tableau 37). Avec  $R = \text{Me}$ , l'isomère *syn* n'est favorisé par rapport à l'isomère *anti* que par un rapport de 60:40 (Entrée 1). La sélectivité *cis:trans* n'a pas été mesurée, car la réaction a été parachevée avec  $\text{H}_2\text{O}$ .

Avec  $R = t\text{-Bu}$ , la minimisation de la tension allylique  $A^{1,3}$  est plus importante et, conséquemment, la sélectivité est meilleure (~94 % *syn*, Tableau 38, p. 151). Nous voyons également que la température a peu d'incidence sur le rapport *syn:anti*. Toutefois, avec le protocole utilisé initialement, un des iodocyclopropanes **155b** a également été produit. L'analyse de la distribution des produits en fonction du temps de la réaction indique que l'iodocyclopropane est formé de façon de plus en plus importante au cours des 25 premières minutes de réaction (Entrées 1 à 3). Toutefois, le rapport des produits demeure le même entre 25 minutes (83 % conversion) et 60 minutes (>98 % conversion). Nous déduisons de ces résultats que l'iodocyclopropane **155b** n'est pas (ou à peine) produit à 0 °C (température initiale de la réaction), mais qu'à mesure que la réaction se réchauffe, sa production devient de plus en plus importante. Cette hypothèse est aisément validée en maintenant la température de la réaction à 0 °C (Tableau 37, Entrée 2). En parachevant avec  $\text{D}_2\text{O}$ , on obtient le rapport *cis:trans* de la réaction (26:74, Tableau 37, Entrée 3). Ce résultat est surprenant puisque c'est le premier exemple d'une mauvaise sélectivité *cis:trans*, favorisant l'isomère *trans* en plus, pour un dérivé du 1,4-but-2-ène diol.

**Tableau 37.** Zinciocyclopropanation dirigée d'alcools allyliques *E* chiraux

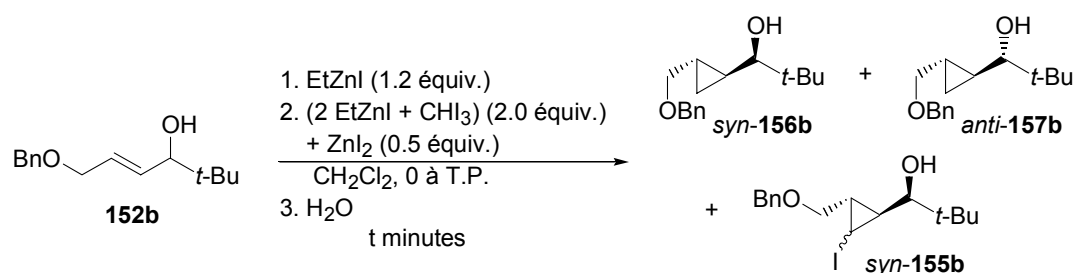
Entrée	R	Temp. (°C)	Conv. (%) <sup>a</sup>	<i>rd</i>		Rend. (%) <sup>c</sup>
				( <i>syn</i> : <i>anti</i> ) <sup>b</sup>	( <i>cis</i> : <i>trans</i> ) <sup>b</sup>	
1 <sup>d</sup>	Me ( <b>152a</b> )	0 à T.P.	>95	60 : 40	n.d. <sup>e</sup>	85 <sup>f</sup>
2	<i>t</i> -Bu ( <b>152b</b> )	0	>98	95 : 5	n.d. <sup>e</sup>	59
3	<i>t</i> -Bu ( <b>152b</b> )	0	93	95 : 5	26 : 74	69
4 <sup>g</sup>	<i>t</i> -Bu ( <b>152b</b> )	0	>98	94 : 6	28 : 72	73
5 <sup>h</sup>	<i>t</i> -Bu ( <b>152b</b> )	0	>95	92 : 8	51 : 49	71
6 <sup>i</sup>	<i>t</i> -Bu ( <b>152b</b> )	0	33 (43) <sup>j</sup>	>95 : 5	24 : 76	17

<sup>a</sup> Rapport (**153**+*épi*-**153**+**154**+**155**):(**146a**+**153**+*épi*-**153**+**154**+**155**) déterminé par RMN <sup>1</sup>H du produit brut. <sup>b</sup> Les rapports des diastéréoisomères *syn:anti* et *cis:trans* sont déterminés par RMN <sup>1</sup>H du produit brut. <sup>c</sup> Rendement isolé de **153** après chromatographie sur gel de silice. <sup>d</sup> Pour ce **152a**, 1.5 équivalents du carbénoïde *gem*-dizinciques **15b** sont utilisés <sup>f</sup> Réaction parachevée avec H<sub>2</sub>O. <sup>e</sup> Rendement isolé des deux épimères **153** et **154**. <sup>g</sup> La concentration de la réaction est 0.02M plutôt que 0.06M et le temps de déprotonation 3 minutes plutôt que 10. <sup>h</sup> Pour cette entrée, 5.7 équivalents de DME sont ajoutés à la réaction. <sup>i</sup> Pour cette entrée, EtZnI et ZnI<sub>2</sub> ont été formés sans Et<sub>2</sub>O ni aucune autre base de Lewis. <sup>j</sup> Proportion du iodocyclopropane **155** (**155**:(**153**+*épi*-**153**+**154**+**155**)), entre parenthèses.

Une hypothèse pour expliquer ce résultat consiste en la complexation du carbénoïde *gem*-dizincique sur l'atome d'oxygène de l'éther benzylique. Par analogie avec les travaux de Jean-François Marcoux avec Zn(CH<sub>2</sub>I)<sub>2</sub>, ce carbénoïde serait plus réactif puisqu'il est moins fortement complexé qu'avec l'atome d'oxygène basique (voir la discussion à la section 6.1). L'encombrement stérique élevé pour ce substrat pourrait être à l'origine de la différence de sélectivité par rapport à l'alcool allylique *E* dérivé du 1,4-but-2-ène diol **64** (R = H dans **152**). Jean-François Marcoux a trouvé qu'avec Zn(CH<sub>2</sub>I)<sub>2</sub>, des conditions plus diluées défavorisent la formation d'agrégats, lesquels favorisent la livraison du carbénoïde par l'atome

d'oxygène de l'éther benzylique. Dans notre système, des conditions trois fois plus diluées (0.06 M plutôt que 0.02 M) donnent, à toutes fins pratiques, les mêmes résultats (Tableau 37, Entrée 4). Ceci n'est pas très surprenant étant donné que la formation d'agrégats est stabilisante dans la mesure où elle comble les orbitales d vides des atomes de zinc. Or, dans notre système, 2 équivalents d'éthers par atome de zinc sont présents, ce qui devrait être suffisant pour empêcher la formation d'agrégats. Il est donc normal que la dilution du système ne change pas l'état d'agrégation.

**Tableau 38.** Progression et rapport des produits d'une cyclopropanation de **152b** en fonction du temps et de la température



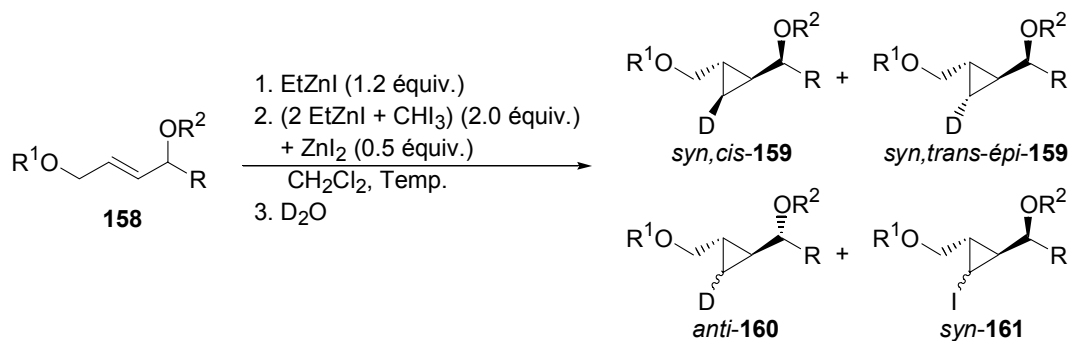
Entrée	Temps (min)	Conv. (%) <sup>a</sup>	rd (syn : anti) <sup>b</sup>	156b : 155b <sup>c</sup>
1	4	66	93 : 7	97 : 3
2	15	75	95 : 5	91 : 9
3	25	83	95 : 5	86 : 14
4	60	>98	94 : 6	85 : 15

<sup>a</sup> Rapport (**156b+157b+155b**):(**152b+156b+157b+155b**) déterminé par RMN <sup>1</sup>H du produit brut. <sup>b</sup> Rapport des diastéréoisomères *syn:anti* déterminé par RMN <sup>1</sup>H du produit brut. <sup>c</sup> Rapport des cyclopropanes **156b:155b** déterminé par RMN <sup>1</sup>H du produit brut.

D'autre part, l'ajout de 5.7 équivalents de DME (qui devrait défaire les agrégats), soit 1.0 équivalent par équivalent d'atome de zinc, augmente le rapport *cis:trans* jusqu'à former les deux épimères selon une proportion de 51:49 (Tableau 37, Entrée 5). À l'inverse, en préparant le EtZnI et ZnI<sub>2</sub> sans base de Lewis (Et<sub>2</sub>O), la réactivité du système a été amoindrie (33 % de conversion), les iodocyclopropanes **155b** formés en quantité importante et le rapport *cis:trans* n'a, de surcroît, pas diminué (Tableau 37, Entrée 6).

Afin de moduler la diastéréosélection (*syn:anti* et *cis:trans*), nous avons pensé à protéger l'atome d'oxygène distal avec un groupe protecteur encombré ( $R^1 = \text{TIPS}$  dans **158**), qui défavoriserait la complexation du carbénoïde *gem*-dizincique ( $(\text{IZn})_2\text{CHI}$  **15b** sur cet atome d'oxygène (Tableau 39).

**Tableau 39.** Zinciocyclopropanation dirigée d'alcools ou d'éthers allyliques *E* chiraux: effet des groupes protecteurs



Entrée	Substrat	Temp. (°C)	Conv. (%) <sup>a</sup>	<i>rd</i> ( <i>syn : anti</i> ) <sup>b</sup>	<i>rd</i> ( <i>cis : trans</i> ) <sup>b</sup>
1 <sup>c</sup>		<b>158a</b> 0 à T.P.	63	59 : 41	n.d. <sup>d</sup>
2		<b>158b</b> 0	>95 (10) <sup>e</sup>	>95 : 5	75 : 25
3 <sup>f</sup>		<b>158c</b> 0	<5	n.d.	n.d.
4 <sup>f</sup>		<b>158d</b> 0	<5	n.d.	n.d.

<sup>a</sup> Rapport (**159+épi-159+160+161**):(**158+159+épi-159+160+161**) déterminé par RMN <sup>1</sup>H du produit brut. <sup>b</sup> Les rapports des diastéréoisomères *syn:anti* et *cis:trans* sont déterminés par RMN <sup>1</sup>H du produit brut. <sup>c</sup> 1.5 équivalents du carbénoïde *gem*-dizincique **15b** ont été utilisés. <sup>d</sup> Réaction parachevée avec H<sub>2</sub>O. <sup>e</sup> Proportion du iodocyclopropane **161**, **161**:(**159+épi-159+160+161**), entre parenthèses. <sup>f</sup> 1.2 équivalents de EtZnI n'ont pas été additionnés pour déprotonner l'alcool puisqu'il est protégé.

Pour l'alcool allylique *E* chiral avec R = Me **158a**, la sélectivité *syn:anti* n'est pas meilleure que lorsque ce groupe protecteur est un éther benzylique (Tableau 39, Entrée 1 vs Tableau 37, Entrée 1). À l'opposé, la sélectivité *cis:trans* pour l'alcool allylique *E* chiral avec R = *t*-Bu **158b** est inversée (75:25 en faveur du

*cis*) lorsque le groupe protecteur est un éther silylé (Tableau 39, Entrée 2 vs Tableau 37, Entrée 3).

Le diéther benzylique **158c** a été préparé pour favoriser la complexation du carbénoïde (IZn)<sub>2</sub>CHI **15b** sur l'atome d'oxygène distal du centre chiral. Le but était de déterminer l'effet sur les sélectivités de la complexation du réactif (IZn)<sub>2</sub>CHI **15b** à cet atome d'oxygène. Toutefois, ce substrat n'est pas zinciocyclopropané dans les conditions réactionnelles que nous avons mises au point (Tableau 39, Entrée 3). Enfin, l'éther benzylique **158d**, qui ne possède qu'un seul groupe complexant, n'est pas non plus zinciocyclopropané avec le protocole utilisé. L'alcool libre correspondant serait un meilleur substrat pour voir l'effet sur les sélectivités d'un alcène *E* ne possédant qu'un seul groupe complexant. Néanmoins, cette réaction n'a pas été testée.

En somme, le groupe protecteur de l'atome d'oxygène distal a une incidence sur la stéréosélectivité de la zinciocyclopropanation des alcools allyliques *E* chiraux. Néanmoins, l'isomère *trans* est obtenu de façon importante, même avec un groupe protecteur qui inhibe la coordination du carbénoïde sur l'atome d'oxygène distal (TIPS) et même en l'absence d'agrégats (avec DME). Ainsi, la différence de sélectivité n'est peut-être due qu'à l'augmentation d'encombrement stérique de la face *pro-trans*. Si la complexation et la livraison du carbénoïde par cet atome d'oxygène selon un mécanisme analogue à celui présenté au Schéma 53 (p. 135) est en cause dans notre système, ce n'est probablement pas le seul facteur. Une explication des résultats en fonction de la structure des alcènes sera donnée avec des modèles d'états de transition à la prochaine section.

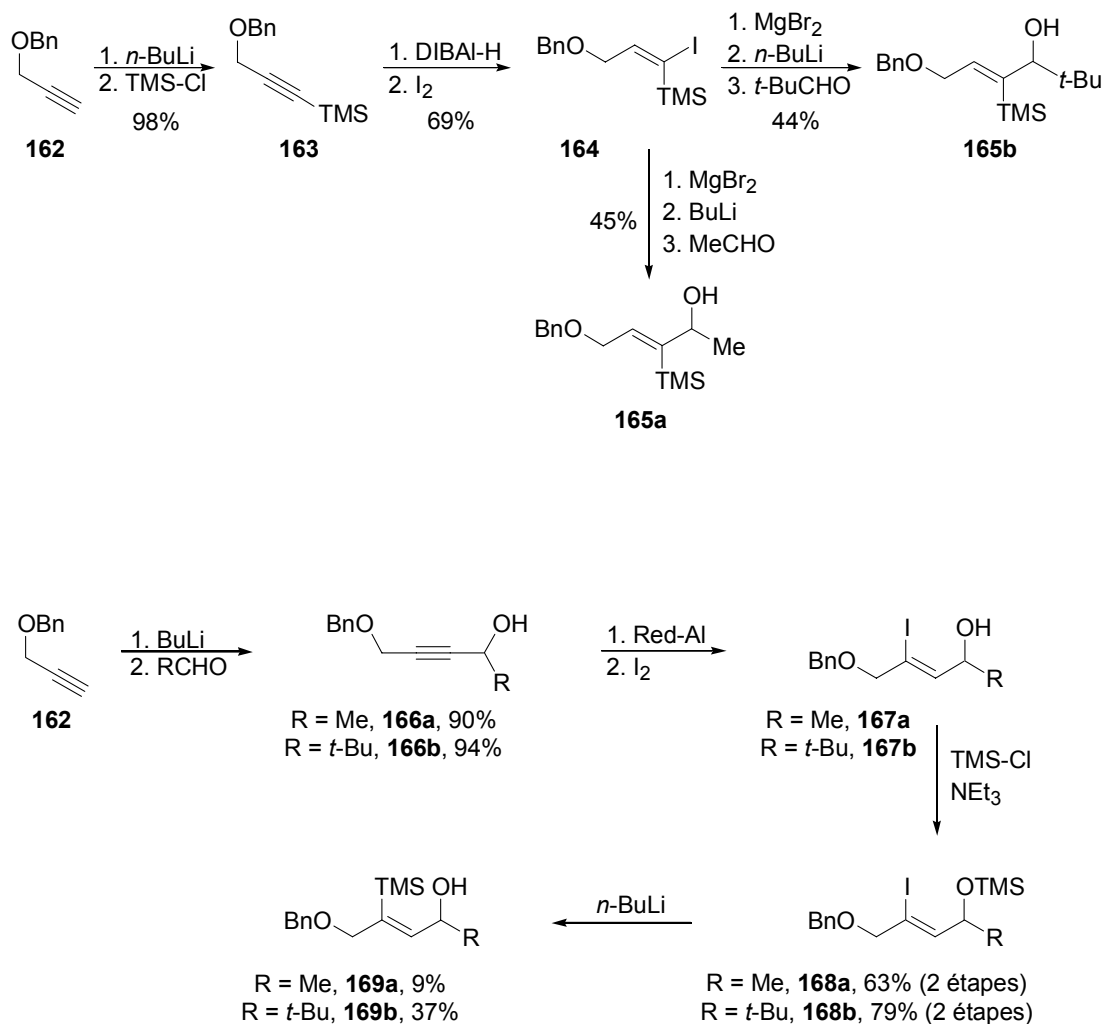
### 6.2.3 Propositions de modèles d'états de transition en fonction de la structure de l'alcène

Nous avons vu à la section 5.6, lors de l'analyse conformationnelle des complexes d'éthers allyliques-carbénoïde *gem*-dizincique (IZn)<sub>2</sub>CHI **15b**, que la tension allylique A<sup>1,3</sup> est minimisée, ce qui devrait conduire aux dérivés cyclopropanes *syn*. De plus, la diastéréosélectivité *cis/trans* est dépendante à la fois



de la présence de groupes complexants et de groupes stériquement encombrants. Afin de confirmer ou d'infirmer ces hypothèses ainsi que d'expliquer les différents résultats obtenus au cours de ce chapitre, nous avons entrepris d'étudier attentivement la sélectivité obtenue lors de la zinciocyclopropanation d'alcools allyliques *trans* chiraux, dont les motifs de substitution devraient bloquer la face *pro-trans* ou *pro-cis* de l'alcène (Tableau 44). Les synthèses de ces différents substrats sont présentées au Schéma 56. Les différentes étapes n'ont été que sommairement optimisées.

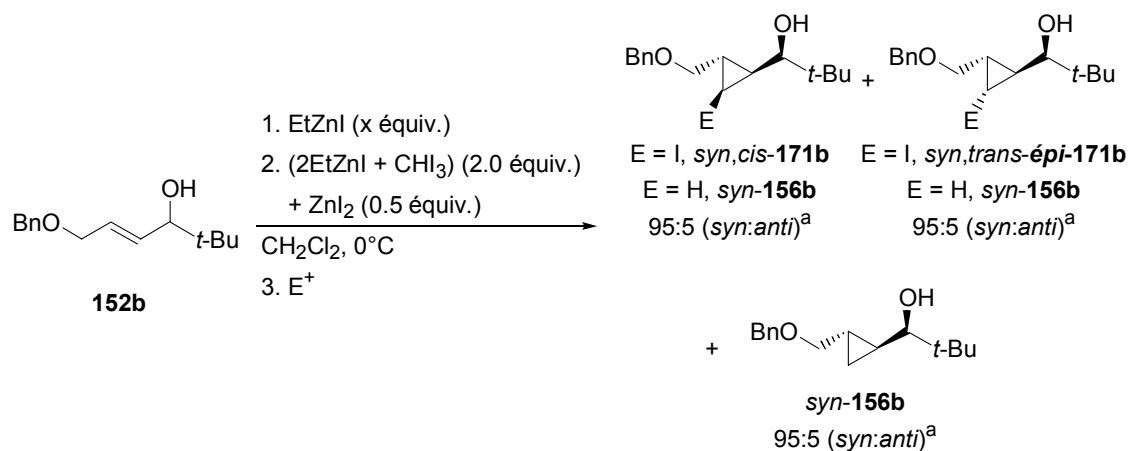
**Schéma 56.** Synthèses des substrats **165** et **169** devant favoriser respectivement la minimisation de la tension allylique A<sup>1,2</sup> et A<sup>1,3</sup>



La stratégie générale consiste en la réduction d'alcynes en vinylalanes qui sont parachevés *in situ* avec l'iode pour donner les iodures vinyliques **164** et **167**. La métallation de ces iodures vinyliques avec *n*-BuLi permet l'addition sur des aldéhydes ou le réarrangement de Brook inverse pour donner les alcènes désirés **165** et **169**.

La zinciocyclopropanation de certains de ces alcènes stériquement encombrés est problématique. Le problème le plus courant est l'incorporation incomplète de l'électrophile (iode ou deutérium). De façon générale, ce problème est résolu en augmentant la quantité de EtZnI utilisée pour la déprotonation de l'alcool allylique (Tableaux 40 à 43).

**Tableau 40.** Optimisation de la zinciocyclopropanation de **152b**



Entrée	x équiv.	E <sup>+</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>		
			<b>171b</b>	<i>épi</i> - <b>171b</b>	<b>156b</b>
1	1.2	I <sub>2</sub>	16	52	7
2	1.5	I <sub>2</sub>	22	61	0
3	1.5	H <sub>2</sub> O	0	0	80

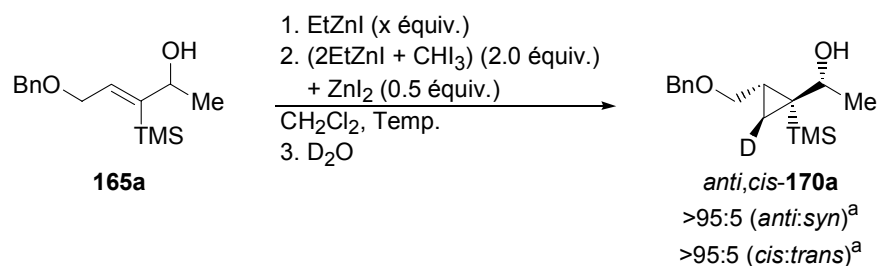
<sup>a</sup> Rapport des diastéréoisomères *syn:anti* déterminé par RMN <sup>1</sup>H du produit brut. <sup>b</sup> Rendement isolé après chromatographie sur gel de silice.

Dans le cas de l'alcool allylique **152b**, la formation du cyclopropane non désiré **156b** est éliminée en utilisant 1.5 équivalents de EtZnI (Entrée 2 vs 5, Tableau 40). Les rendements sont probablement plus élevés qu'avec 1.5 équivalents

du carbénoïde (IZn)<sub>2</sub>CHI **15b** (*cf.* Entrées 3 et 4, Tableau 37, p. 150) parce que le temps réactionnel est plus court, ce qui résulte en une diminution de la décomposition.

La zinciocyclopropanation de l'alcène **165a** (Tableau 41) est beaucoup plus difficile. L'augmentation de la quantité de la base conduit à une diminution des conversions (Entrée 3 *vs* 4) que, ni l'augmentation de la quantité du carbénoïde **15b** (Entrée 2 *vs* 3), ni l'augmentation de la température (Entrée 4 *vs* 5) ne peuvent palier. En fait, au-dessus de -20 °C, beaucoup de décomposition a lieu, et la réaction ne fonctionne pas très bien. L'incorporation de deutérium n'est complète que lorsque plus de 1.5 équivalents (*ie* 2.0, Entrées 4 et 5) sont utilisés, mais ces conditions ne produisent que très peu de cyclopropane **170a**.

**Tableau 41.** Optimisation de la zinciocyclopropanation de **165a**



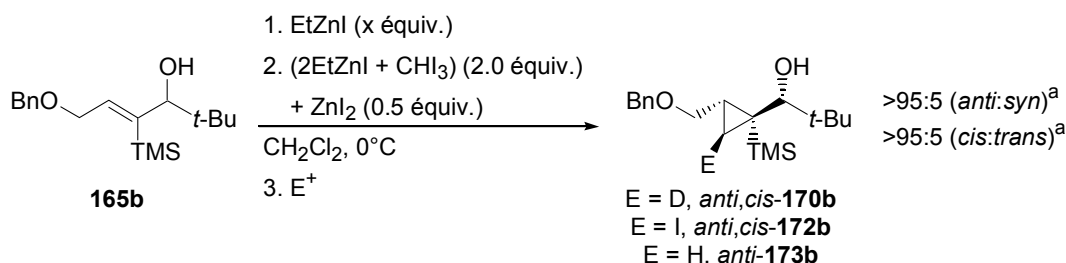
Entr\u00e9e	x \u00e9quiv.	Temp. (\u00b0C)	Conv. (%) <sup>b</sup>	D inc. (%) <sup>c</sup>
1	1.2	0	63	76
2 <sup>d</sup>	1.5	0	60	84
3	1.5	-20	60	91
4	2.0	-20	30	>95
5	2.0	-15	41	>95

<sup>a</sup> Rapports des diast\u00e9roisom\u00e8res *syn:anti* et *cis:trans* d\u00e9termin\u00e9s par RMN <sup>1</sup>H du produit brut. <sup>b</sup> Rapport **170a:170a+165a** d\u00e9termin\u00e9 par RMN <sup>1</sup>H du produit brut. <sup>c</sup> Incorporation de deut\u00e9rium d\u00e9termin\u00e9e par RMN <sup>1</sup>H. <sup>d</sup> 3.0 \u00e9quivalents du carb\u00e9no\u00efde *gem*-dizincique **15b** sont utilis\u00e9s.

Quant \u00e0 l'alcool allylique st\u00e9riquement encombr\u00e9 **165b**, m\u00eame 2.0 \u00e9quivalents de EtZnI ne suffisent pas pour avoir une incorporation compl\u00e8te d'iode (Tableau 42, Entr\u00e9e 3). Avec 2.5 \u00e9quivalents, la formation du cyclopropane **173b**

est éliminée (Entrée 4), mais comme l'iodocyclopropane **172b** n'est pas stable sur gel de silice (Entrées 3 et 4), nous avons isolé le deutérocyclopropane **170b** pour avoir les rapports *cis:trans* et l'incorporation sur un produit isolé et pur (Entrée 5) (*vide infra*).

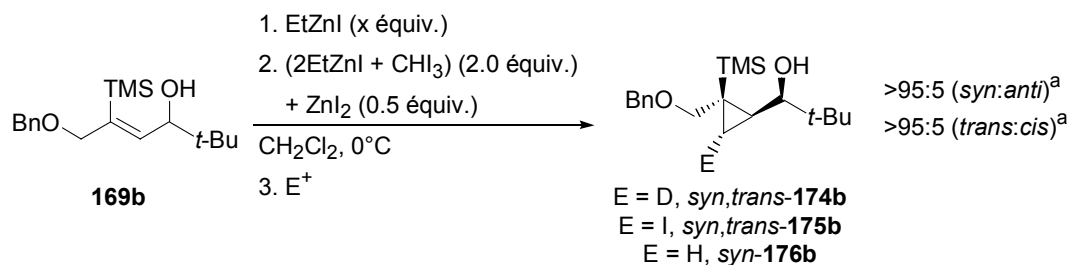
**Tableau 42.** Optimisation de la zinciocyclopropanation de **165b**



Entrée	x équiv.	E <sup>+</sup>	Conv. (%) <sup>b</sup>	E inc. (%) <sup>c</sup>	Rend. (%) <sup>d</sup>
1	1.2	H <sub>2</sub> O	>98	n.d.	77
2	1.2	D <sub>2</sub> O	>98	66	68
3	2.0	I <sub>2</sub>	85	86	Décomposé
4	2.5	I <sub>2</sub>	>98	>98	Décomposé
5	2.5	D <sub>2</sub> O	>98	>98	73

<sup>a</sup> Rapports des diastéréoisomères *syn:anti* et *cis:trans* déterminés par RMN <sup>1</sup>H du produit brut. <sup>b</sup> Rapport **170b:170b+165b** ou **172b:172b+165b** déterminé par RMN <sup>1</sup>H du produit brut. <sup>c</sup> Incorporation de l'électrophile (deutérium ou iode) déterminée par RMN <sup>1</sup>H. <sup>d</sup> Rendement isolé de **170b** ou **172b** après chromatographie sur gel de silice.

Finalement, pour l'alcool allylique **169b**, 2.0 équivalents de EtZnI sont nécessaires pour enrayer la formation du cyclopropane **176b** (Tableau 43, Entrées 1, 2 et 3 vs 4). Aucune différence significative dans les résultats n'est observée en permettant à l'alcool de réagir avec EtZnI plus longtemps (Entrée 1 vs 2). Ceci indique que le temps de réaction n'est pas la source du problème. Il est à noter que le rendement du iodocyclopropane **175b** avec 1.2 équivalents de EtZnI (Entrée 2) est plus faible que celui du deutérocyclopropane **174b** (Entrée 1), simplement parce que la quantité du cyclopropane **176b** n'est pas comptabilisée dans le rendement du iodocyclopropane **175b** (puisque'ils sont séparés par chromatographie sur gel de silice). Dans le cas du deutérocyclopropane **174b**, les deux produits sont inséparables puisqu'ils ne diffèrent que par un isotope.

**Tableau 43.** Optimisation de la zinciocyclopropanation de **169b**

Entrée	x équiv.	E <sup>+</sup>	Conv. (%) <sup>b</sup>	E inc. (%) <sup>c</sup>	Rend. (%) <sup>d</sup>
1	1.2	D <sub>2</sub> O	>98	77	84
2 <sup>e</sup>	1.2	I <sub>2</sub>	>98	79	72 (16) <sup>f</sup>
3	1.5	I <sub>2</sub>	>98	87	72 (11) <sup>f</sup>
4	2.0	I <sub>2</sub>	>98	>98	81
5	2.0	H <sub>2</sub> O	>98	>98	83

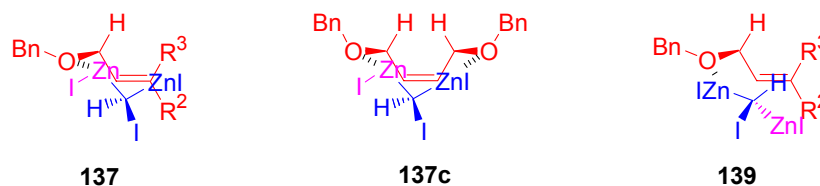
<sup>a</sup> Rapports des diastéréoisomères *syn:anti* et *cis:trans* déterminés par RMN <sup>1</sup>H du produit brut. <sup>b</sup> Rapport **174b:174b+169b** ou **175b:175b+169b** ou **176b:176b+169b** selon l'électrophile utilisé déterminé par RMN <sup>1</sup>H du produit brut. <sup>c</sup> Incorporation de l'électrophile (deutérium ou iode) déterminé par RMN <sup>1</sup>H. <sup>d</sup> Rendement isolé après chromatographie sur gel de silice de **174b**, **175b** ou **176b** selon l'électrophile utilisé. <sup>e</sup> L'alcool allylique est déprotonné par EtZnI pendant 30 minutes plutôt que 10. <sup>f</sup> Rendement de **176b** entre parenthèses.

Les résultats de la zinciocyclopropanation de tous les substrats pertinents pour l'étude sont résumés au Tableau 44. Nous voyons que la minimisation de la tension allylique A<sup>1,3</sup> est dominante pour les substrats **152** où R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> = H (dans l'alcène **177**) même si elle n'est guère élevée (Entrées 1 et 4). En effet, les diastéréoisomères *syn* sont obtenus majoritairement. Dans ces cas, la grosseur de R<sup>3</sup> est déterminante, puisque la sélectivité n'est que de 60:40 en faveur des diastéréoisomères *syn* avec R<sup>3</sup> = Me, mais qu'elle est de 95:5 lorsque R<sup>3</sup> = *t*-Bu, quoique les deux épimères *cis* et *trans* aient été formés. Ceci est en accord avec le fait que pour le 3-méthyl-1-butène, le conformère où le méthyle plutôt que le H est éclipsé avec la liaison double n'est plus élevé en énergie que par 0.73 kcal/mol.<sup>228b</sup>

Les substrats **165**, dont la face *pro-trans* est bloquée par la présence du groupe TMS (R<sup>2</sup> = TMS dans **177**), n'ont formé que les diastéréoisomères *anti,cis*-**179** (Entrées 2 et 5). La diastéréosélectivité *anti* provient du fait que le groupe

TMS, qui est très stériquement encombrant, à la position  $R^2$  a pour effet de favoriser la minimisation de la tension allylique  $A^{1,2}$  puisque  $R^1 = H$  pour ces substrats. Nous proposons que **165** réagit *via* le conformère **182** (Figure 21).

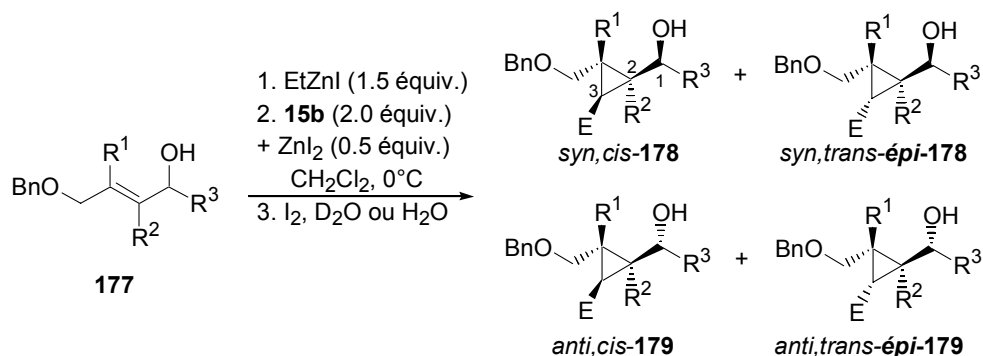
À l'opposé, les substrats **169**, qui favorisent largement la minimisation de la tension allylique  $A^{1,3}$  ( $R^1 = TMS$  dans **177**), n'ont formé que les diastéréoisomères *syn,trans-épi-178* (Entrées 3 et 6). La conformation réactive postulée **181** est la même que la conformation **139** (Figure 20), mais pour un alcool allylique chiral. Quant aux alcools allyliques *Z* chiraux **145**, la minimisation de la tension allylique  $A^{1,3}$  est également favorisée, et seuls les diastéréoisomères *syn,cis-146* sont observés (Tableau 36, p. 148). La conformation réactive est semblable à **180** (analogue de **137** (Figure 20) pour un alcool allylique chiral), avec en plus la complexation de l'atome d'oxygène de l'éther avec l'atome de zinc du carbénoïde tel qu'illustré pour **137c** (Figure 20).



**Figure 20.** Rappel des structures des complexes **137**, **137c** et **139** (section 5.6)

Ainsi, la stéréochimie *syn/anti* est déterminée par la tension allylique. Pour les substrats favorisant largement la minimisation de la tension allylique  $A^{1,3}$  ( $R^1 \neq H$ ) ou  $A^{1,2}$  ( $R^2 = TMS$ ), les diastéréoisomères *syn* ou *anti* sont respectivement produits. Pour les substrats où  $R^1$  et  $R^2$  sont des atomes d'hydrogène, alors un mélange des diastéréoisomères, favorisant les produits *syn*, est obtenu, à moins que le substituant allylique (*i.e.*  $R^3$ ) soit très encombrant (*eg t-Bu*). Dans ce cas, seuls les diastéréoisomères *syn* sont obtenus.

**Tableau 44.** Étude de la stéréosélectivité de la zinciocyclopropanation des alcools allyliques *trans* chiraux en fonction du motif de substitution



Entrée	Alcène		<i>rd</i>		Rend. (%) <sup>b</sup>	Rend. (%) <sup>c</sup>
			( <i>syn</i> : <i>anti</i> ) <sup>a</sup>	( <i>cis</i> : <i>trans</i> ) <sup>a</sup>		
1 <sup>d</sup>		<b>152a</b>	60 : 40	40 : 60	77	85
2 <sup>e</sup>		<b>165a</b>	<2 : 95	>95 : 5	43 <sup>f,g</sup>	n.d.
3		<b>169a</b>	>95 : 5	<5 : 95	16 <sup>h</sup>	13 <sup>i</sup>
4		<b>152b</b>	95 : 5	29 : 71	82	83
5 <sup>j</sup>		<b>165b</b>	<5 : 95	>95 : 5	73 <sup>g</sup>	n.d.
6 <sup>k</sup>		<b>169b</b>	>95 : 5	<5 : 95	81	83

<sup>a</sup> Rapports des diastéréoisomères *syn:anti* et *cis:trans* déterminés par RMN <sup>1</sup>H du produit brut. <sup>b</sup> Rendement isolé de tous les cyclopropanes diastéréomériques combinés après parachèvement à l'iode. <sup>c</sup> Rendement isolé des cyclopropanes *syn* et *anti* combinés après parachèvement avec H<sub>2</sub>O. <sup>d</sup> 1.2 équivalents de EtZnI et 1.5 équivalents de **15b** sont utilisés dans cette réaction. <sup>e</sup> La réaction est effectuée à -20 °C. <sup>f</sup> 37 % du produit de départ **165a** est récupéré. <sup>g</sup> Rendement isolé de tous les cyclopropanes diastéréomériques combinés après parachèvement avec D<sub>2</sub>O. <sup>h</sup> 52 % du produit de départ **169a** est récupéré. <sup>i</sup> 56 % du produit de départ **169a** est récupéré. <sup>j</sup> 2.5 équivalents de EtZnI sont utilisés. <sup>k</sup> 2.0 équivalents de EtZnI sont utilisés.

Pour ce qui est de la stéréochimie *cis/trans*, elle est contrôlée par deux facteurs dans le cas des substrats qui minimisent la tension allylique A<sup>1,3</sup>; soit la

préassociation avec des groupes basiques et l'encombrement stérique. Dans le cas des substrats où  $R^1$  est petit (*eg* H) comme pour l'alcène **152**, alors l'atome de zinc (en mauve) qui agit comme substituant du carbénoïde peut être complexé sur l'atome d'oxygène de l'alcoxyde de zinc, favorisant ainsi les dérivés cyclopropanes *cis* (voir le conformère **180**, Figure 21). Par contre, lorsque  $R^3$  est encombrant (*eg* *t*-Bu) comme dans l'alcène **152b**, alors l'atome de zinc (en bleu), impliqué dans la livraison du carbénoïde, peut être complexé sur l'atome d'oxygène de l'alcoxyde de zinc, alors que l'atome de zinc (en mauve), agissant en tant que substituant, serait alors complexé sur l'atome d'oxygène de l'éther benzylique, favorisant ainsi les cyclopropanes *trans* (voir le conformère **181**). Selon cette hypothèse, l'encombrement stérique autour de l'alcoxyde de zinc diminuerait la force de la complexation entre cet atome d'oxygène et l'atome de zinc impliqué dans la livraison du carbénoïde. Ce faisant, le carbénoïde conserve son caractère électrophile.

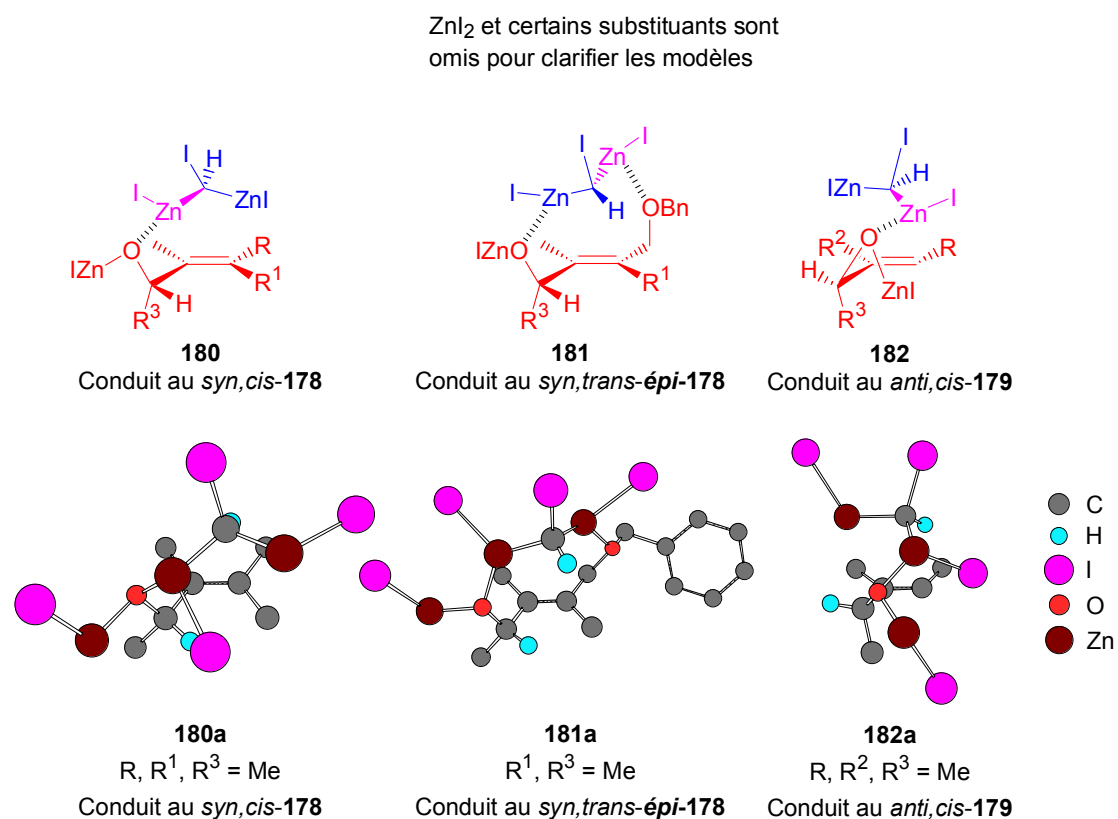
Dans le cas des alcools allyliques *cis* chiraux **145** (Tableau 36, p. 148), la complexation de l'atome d'oxygène de l'alcoxyde de zinc s'effectue avec l'atome du zinc (en mauve), qui a le rôle de substituant (voir le conformère **180**). Le second atome de zinc (en bleu), celui qui est impliqué dans la livraison du carbénoïde, est complexé par l'atome d'oxygène de l'éther benzylique tel qu'illustré pour **137c** (Figure 20). Ce modèle est en accord avec la formation des dérivés cyclopropanes *syn,cis*-**146** obtenus à partir de ces alcènes.

Le rôle de l'encombrement stérique est mis en évidence par la comparaison des résultats de la zinciocyclopropanation des alcènes **152b** et **169b** (Tableau 44, Entrées 4 et 6). Ces deux substrats sont cyclopropanés à partir de la même conformation **181** (Figure 21), mais la diastéréosélectivité *cis:trans*, qui n'était que 29:71 pour l'alcène disubstitué **152b**, atteint <5:95 pour l'alcène trisubstitué **169b**. En effet, nous avons vu à la section 5.6 que les conformères de type **137** et **180** (conduisant à un état de transition de forme chaise) sont défavorisés lorsque  $R^1$  (voir la structure **177**) est stériquement encombrant. Ainsi, le TMS, stériquement



très encombrant, force le groupe ZnI, qui est beaucoup plus gros qu'un atome d'hydrogène, à se positionner sur la face *pro-trans*.

Ces arguments sont en accord avec les résultats obtenus avec l'alcool allylique *E* chiral protégé avec éther silylé **158**. Pour ce substrat, le diastéréoisomère *syn,cis-159* est favorisé selon un rapport de 75:25 par rapport au diastéréoisomère *syn,trans-épi-159* (Tableau 39, Entrée 2). Or, pour ce substrat, la coordination de l'atome de zinc en mauve, comme dans **181**, n'est pas favorisée avec l'éther silylé stériquement encombré. En fait, la chaîne CH<sub>2</sub>OTIPS agit plutôt comme bouclier pour la face *pro-trans*. Ce qui explique que l'isomère *cis* soit favorisé.



**Figure 21.** Conformations réactives postulées expliquant la stéréosélectivité obtenue dans les réactions de zinciocyclopropanation d'alcools allyliques chiraux

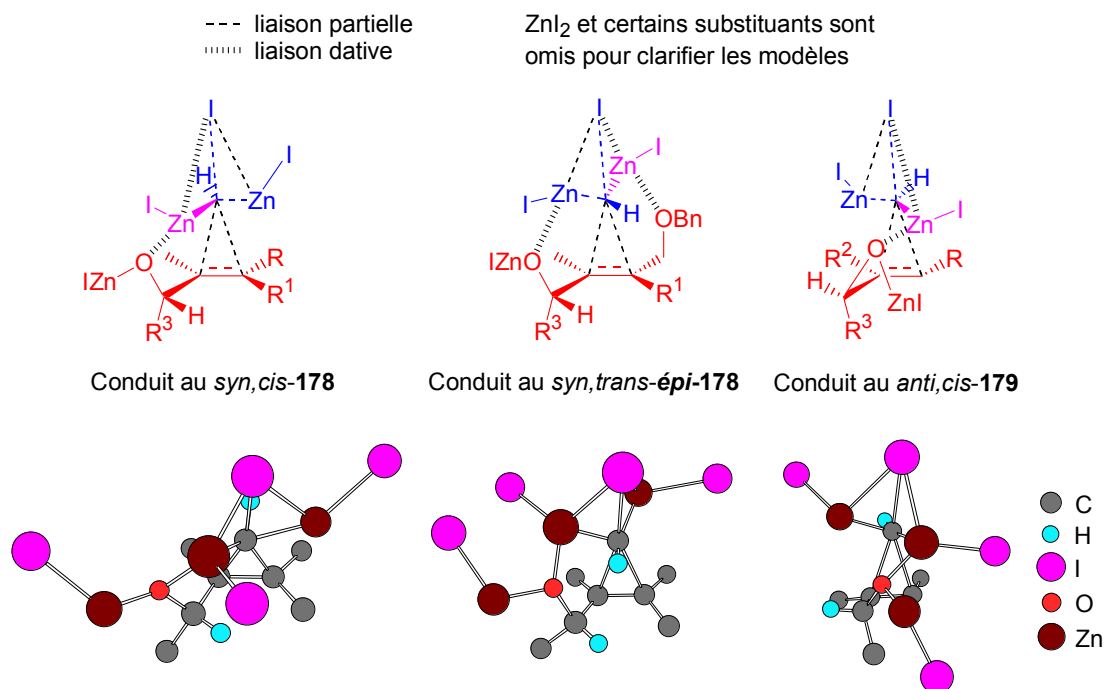
Dans le cas des substrats **165** favorisant la minimisation de la tension allylique A<sup>1,2</sup> (R<sup>2</sup> = TMS), plus d'une conformation réactive est possible. En effet,

en plus du conformère **182**, le complexe diastéréomérique dans lequel l'atome de zinc en bleu est permuté avec l'atome d'hydrogène du carbénoïde, après réalignement des orbitales pertinentes (*cf* section 3.4.3), est également possible. Dans le conformère **182**, la complexation entre le groupe OZnI et le groupe ZnI en bleu (non illustrée) est favorisée. Ces deux conformations conduisant au même produit, nous ne pouvons donc pas distinguer entre ces différentes possibilités.

Il a été discuté à la section 3.4.3 que, pour que la cyclopropanation puisse avoir lieu, il doit y avoir recouvrement entre les orbitales  $\sigma_{C-Zn}$  et  $\pi^*_{C=C}$ . Or, lorsque la tension allylique  $A^{1,2}$  est minimisée, comme dans **182**, seul le diastéréoisomère *cis*-**179** est attendu, puisque la géométrie du conformère **182** est telle que la cyclopropanation doit avoir lieu *via* l'atome de zinc (en bleu), qui n'est pas complexé à l'alcoxyde. En effet, l'atome de zinc en mauve (complexé à l'alcoxyde) ne peut pas livrer le carbénoïde, car l'orbital  $\sigma_{C-Zn}$  est perpendiculaire à l'orbitale  $\pi^*_{C=C}$ . Cet atome de zinc demeure donc dans le produit, donnant lieu aux dérivés cyclopropanes *anti,cis*-**179**.

À partir des conformères **180**, **181** et **182** illustrés à la Figure 21, nous avons élaboré les trois modèles d'états de transition correspondants en utilisant les angles et distances de liaisons obtenus des études théoriques par Nakamura<sup>51</sup> et Phillips (Figure 22).<sup>155</sup> Il est important de spécifier que ces modèles ne sont pas obtenus de calculs théoriques, mais ne servent qu'à aider le lecteur à mieux visualiser la réaction.<sup>243</sup>

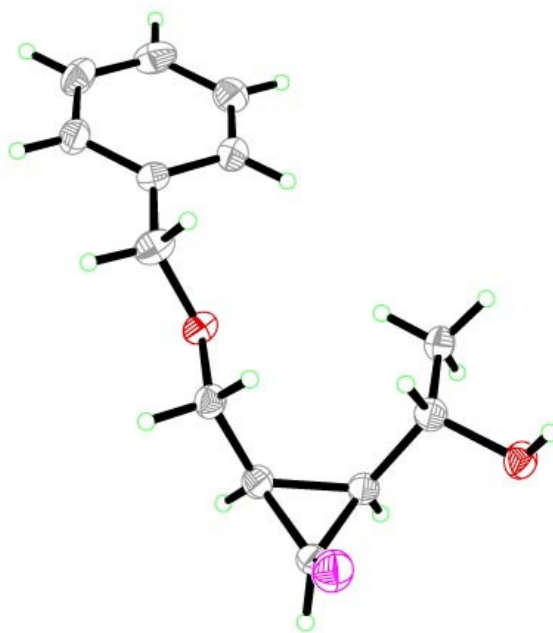
Bien que les triméthylsilanes vinyliques **165a** et **169a** n'aient pas conduit à des conversions très élevées, les cyclopropylsilanes obtenus sont des produits très versatiles. De plus, les rendements isolés sont très bons avec  $R^3 = t\text{-Bu}$  (**165b** et **169b**). Ainsi, la substitution de l'alcène par un TMS peut être utilisée pour obtenir le diastéréoisomère désiré. Ce groupement peut être subséquemment hydrolysé,<sup>244</sup> oxydé<sup>245</sup> ou subir une substitution électrophile.<sup>246,247</sup>



**Figure 22.** Modèles d'états de transition expliquant la stéréosélectivité obtenue dans les réactions de zinciocyclopropanation d'alcools allyliques chiraux

### 6.3 Détermination de la stéréochimie relative

Afin d'assigner la stéréochimie relative des cyclopropanes obtenus des alcools allyliques *Z* chiraux **145**, la structure rayons-X de l'iodocyclopropane **147a** a été résolue (Figure 23). La structure révèle clairement la relation *syn* entre le méthylène du cyclopropane et l'hydroxyle ainsi que la relation *cis* entre l'iodure (qui provient du cyclopropylzinc) et l'hydroxyméthylène. De plus, des expériences nOe par RMN <sup>1</sup>H ainsi que les constantes de couplages en RMN <sup>1</sup>H ont confirmé que tous les cyclopropanes **146** et **147** sont *cis*. Finalement, il est présumé que l'induction *syn* soit maintenue dans la zinciocyclopropanation de tous les alcènes *Z* chiraux.



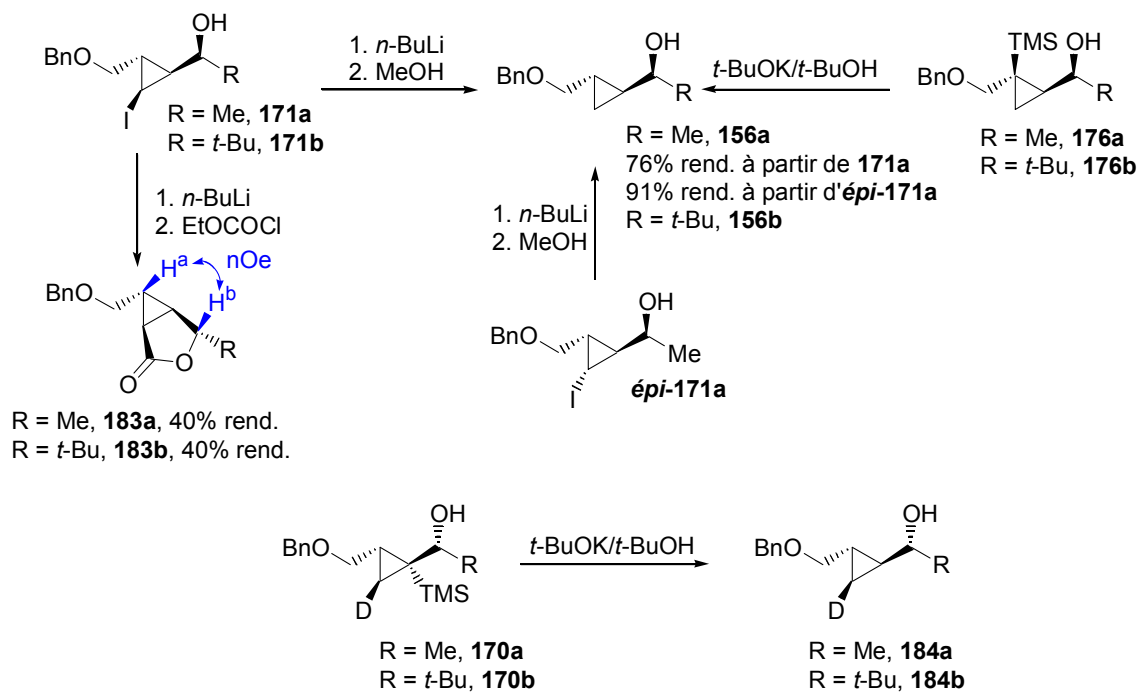
**Figure 23.** Structure rayons-X du *syn,cis*-iodocyclopropane **147a**

La stéréochimie *cis/trans* de tous les deutéro-cyclopropanes et iodocyclopropanes issus des alcools allyliques *trans* chiraux **152**, **158ab**, **165** et **169** a été déterminée par des expériences nOe par RMN  $^1\text{H}$ . La stéréochimie *syn/anti* quant à elle a été déterminée par des corrélations chimiques et des expériences nOe par RMN  $^1\text{H}$  (Schéma 57).

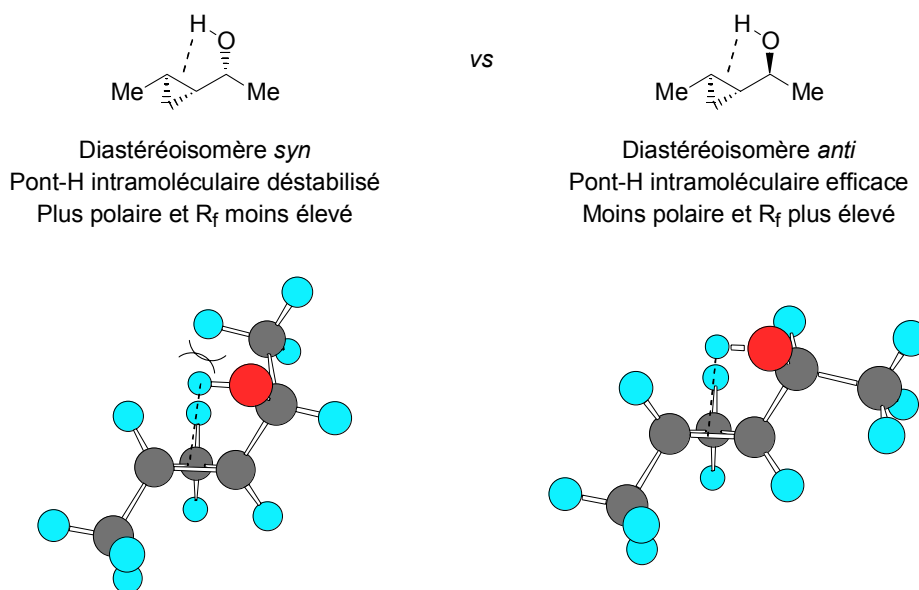
En effet, les cyclisations des iodocyclopropanes *cis*-**171** avec *n*-BuLi et le chloroformate d'éthyle permettent de rigidifier les structures. Des expériences nOe par RMN  $^1\text{H}$  des produits **183** obtenus indiquent une corrélation entre  $\text{H}^{\text{a}}$  et  $\text{H}^{\text{b}}$ . De plus, les réductions par *n*-BuLi des iodures des iodocyclopropanes *syn,cis*-**171a** et *trans-épi*-**171a** conduisent au même cyclopropane, soit **156a**. Ceci prouve que le cyclopropane **156a** et l'iodocyclopropane *épi*-**171a** sont également *syn*. Enfin, la stéréochimie des cyclopropylsilanes est établie en hydrolysant le TMS des cyclopropanes **176** et **170**. Les spectres RMN  $^1\text{H}$  des produits bruts obtenus ont été comparés avec ceux de produits authentiques des cyclopropanes *syn*-**156** et

deutérocyclopropanes *anti*-**184** respectivement, établissant ainsi que les cyclopropanes **176** sont *syn* alors que les cyclopropanes **184** sont *anti*.

**Schéma 57.** Détermination de la stéréochimie relative: corrélations chimiques



La stéréochimie *syn* des éthers silylés **159b** et *épi*-**159b** est attribuée en présumant que le même diastéréoisomère est obtenu indépendamment que le groupe protecteur de l'éther soit un silyle ou un benzyle. Dans le cas où le substituant serait un méthyle (**159a** et **160a**), la stéréochimie est assignée en se fiant au  $R_f$  des deux diastéréoisomères. En effet, il est connu que le  $R_f$  du diastéréoisomère *syn* d'un cyclopropylméthanol élué sur une CCM avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes est environ 0.2 plus bas que celui du diastéréoisomère *anti*.<sup>248,249</sup> Il est proposé que le diastéréoisomère *anti* soit moins polaire à cause de la présence d'un pont hydrogène intramoléculaire entre l'alcool et le lien C-C le plus riche en électron, *i.e.* le plus substitué. Le diastéréoisomère *syn* serait plus polaire, car ce pont-H est déstabilisé par les interactions stériques entre le groupement allylique et le méthylène du cyclopropane (Figure 24).



**Figure 24.** Différentiation des diastéréoisomères *syn* et *anti* par CCM: formation d'un pont-H intramoléculaire pour les cyclopropylméthanols *anti*

## 6.4 Effort vers la zinciocyclopropanation énantiosélective

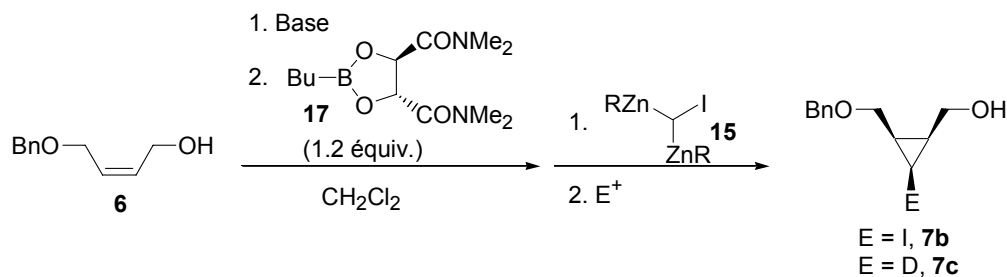
### 6.4.1 Ligand dioxaborolane 17

Le ligand dioxaborolane développé par Hélène Juteau au sein de notre groupe permet la synthèse énantiosélective de cyclopropylméthanols.<sup>57k</sup> Ce ligand a également été utilisé par Jacynthe Lemay pour la synthèse énantiosélective de cyclopropanes 1,2,3-substitués à partir de carbénoïdes de zinc substitués (Tableau 4).<sup>136</sup> Différentes tentatives pour adapter ce ligand à notre méthodologie de zinciocyclopropanation sont résumées au Tableau 45.

Aucune conversion n'a été observée lorsque l'alcool allylique **6** a été déprotonné avec KH avant d'y ajouter le carbénoïde  $(RZn)_2CHI$  **15** préparé à partir de  $Et_2Zn$  (Entrée 1). L'ajout séquentiel de  $Et_2Zn$  suivit de  $CHI_3$  (formation du carbénoïde *in situ*) n'a pas non plus permis d'amorcer la réaction (Entrée 2). Par contre, lorsque le carbénoïde *gem*-dizincique **15b** a été préparé à partir de  $EtZnI$  en présence de  $ZnI_2$ , alors l'alcène a été entièrement consommé. Toutefois, à peine 5 % du deutéro-cyclopropane **7c** attendu a été isolé après chromatographie sur gel de

silice (Entrée 3). Le produit majoritaire isolé s'est révélé être extrêmement polaire, et le spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit possède des signaux caractéristiques d'un cyclopropane et de deux alcools. Le spectre de masse du produit a alors permis de confirmer notre hypothèse: le produit isolé est le cyclopropanol **7d**.

**Tableau 45.** Tentatives de zinciocyclopropanation énantiosélective avec le dioxaborolane **17**

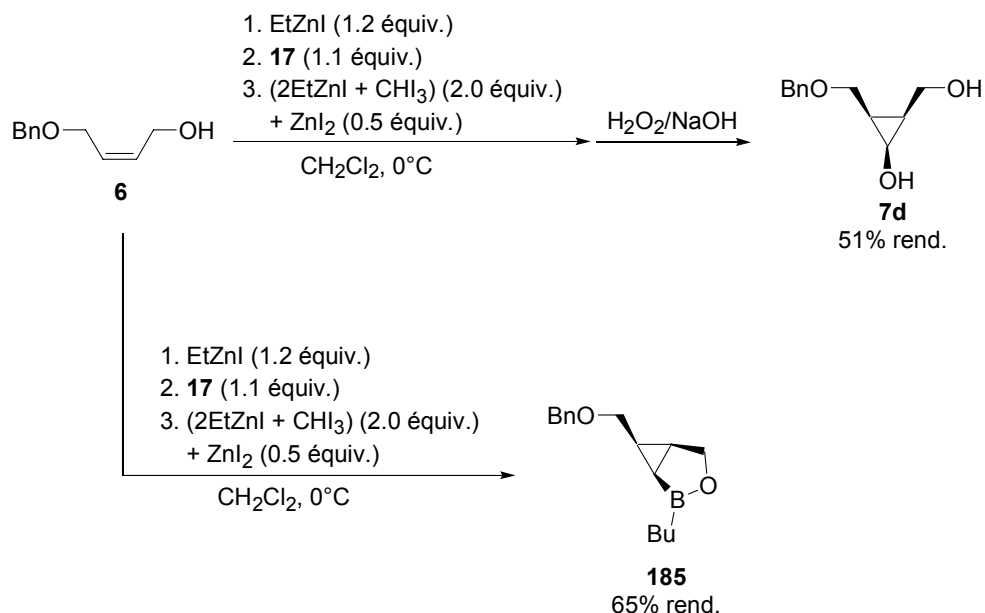


Entrée	Base (équiv.)	Protocole	E <sup>+</sup>	Conv. (%) <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>	ee (%)
1	KH (1.1 équiv.)	(Et <sub>2</sub> Zn + CHI <sub>3</sub> ) (2.1 équiv.)	I <sub>2</sub>	<5	n.d.	n.d.
2	EtZnI (1.2 équiv.)	1. Et <sub>2</sub> Zn (2.1 équiv.) 2. CHI <sub>3</sub> (2.1 équiv.)	I <sub>2</sub>	<5	n.d.	n.d.
3 <sup>c</sup>	EtZnI (1.2 équiv.)	(2EtZnI + CHI <sub>3</sub> ) (2.0 équiv.) + ZnI <sub>2</sub> (0.5 équiv.)	D <sub>2</sub> O	>95	5	n.d.

<sup>a</sup> Rapport **7**:**7**+**6** déterminé par RMN  $^1\text{H}$  du produit brut. <sup>b</sup> Rendement isolé de **7b** ou **7c** selon l'électrophile utilisé. <sup>c</sup> 1.1 équivalent de **17** sont utilisés.

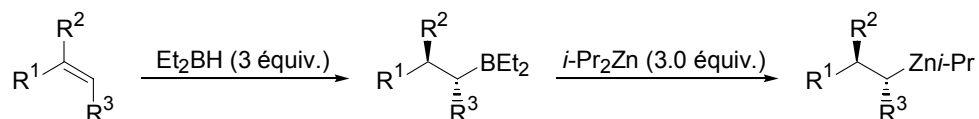
En effet, lors de l'isolation du produit brut, la phase organique a été traitée avec une solution de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/NaOH afin de détruire le dioxaborolane **17**, ce qui facilite la purification. Il s'ensuit que le produit de la cyclopropanation serait un cyclopropylborane, probablement le cyclopropylborinate **185**. Nous avons donc reproduit la réaction, mais en évitant le parachèvement oxydant (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/NaOH) et nous avons pu isoler le cyclopropylborinate **185** tel que prévu (Schéma 58).

**Schéma 58.** Transmétallation: formation du cyclopropylborinate **185**



Malheureusement, le cyclopropanol **7d** n'est pas significativement énantiométrique (les deux énantiomères n'ont pas été entièrement séparés par HPLC chiral). Cette méthode n'est donc pas utile pour obtenir les cyclopropanes énantiopurs. Néanmoins, le potentiel synthétique de cette réaction est très intéressant. En effet, la réaction de transmétallation inverse (borane à zincique), découverte par Zakharkin,<sup>250</sup> et développée par Knochel,<sup>251</sup> serait normalement attendue (Schéma 59).

**Schéma 59.** Échange bore-zinc de Knochel: synthèse de diorganozincs

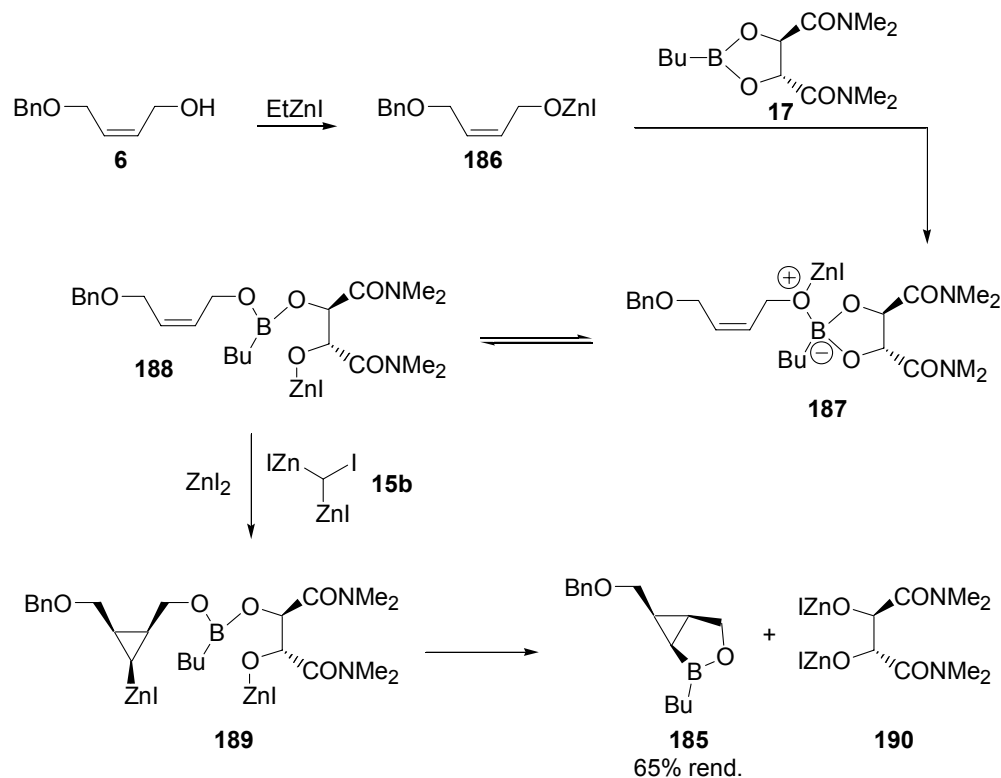


Or, la situation est différente dans le cas présent, puisque le cyclopropylzincique est en présence d'un boronate **188** et non d'un trialkylborane. En effet, selon le mécanisme proposé (Schéma 60), le complexe borate **187** est formé après la déprotonation de l'alcool allylique **6** par EtZnI. Selon les études de Carmela Molinaro au sein de notre groupe, ce complexe est en équilibre avec la



forme ouverte **188**.<sup>252</sup> L'une ou l'autre de ces deux formes réagit avec le carbénoïde *gem*-dizincique **15b** pour former le cyclopropylzincique **189**. Le bore étant beaucoup plus électronégatif que le zinc (2.0 vs 1.6), les liens B-C et O-Zn sont favorisés par rapport aux liens B-O et C-Zn. L'échange a lieu de façon intramoléculaire, produisant ainsi le cyclopropylborinate **185**.

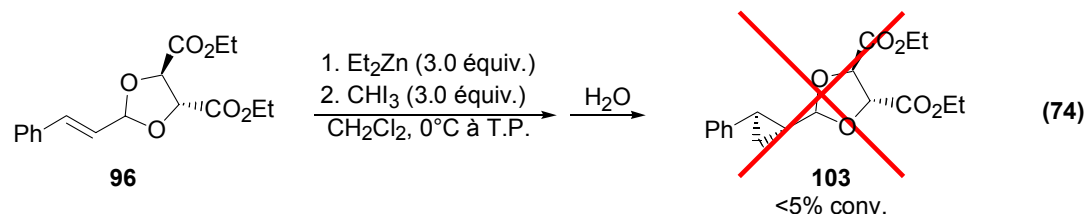
**Schéma 60.** Mécanisme de formation du cyclopropylborinate **185**



#### 6.4.2 Acétal de l'ester éthylique de l'acide tartrique

Une autre méthode pour synthétiser des cyclopropanes énantiopurs, développée par Yamamoto consiste en la cyclopropanation de Simmons-Smith d'acétals allyliques obtenus de la condensation de l'ester diisopropylique ou éthylique de l'acide tartrique avec un aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé.<sup>57a</sup> Nous avons vu au Chapitre 4 (Tableau 18, Entrée 8) que cette méthodologie n'a pas fonctionné avec le carbénoïde *gem*-dizincique  $(\text{RZn})_2\text{CHI}$  **15** obtenu à partir de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (Équation 74). Néanmoins, il n'est pas exclu que le cyclopropane **103** puisse être obtenu en utilisant plutôt le carbénoïde *gem*-dizincique  $(\text{IZn})_2\text{CHI}$  **15b** obtenu à partir de  $\text{EtZnI}$  et  $\text{ZnI}_2$ . En effet, nous avons vu à la section 6.4.1 que le dioxaborolane **17**

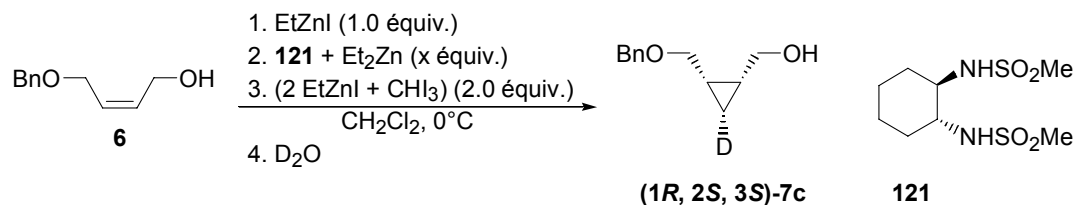
inhibe la zinciocyclopropanation avec **15** obtenu de  $\text{Et}_2\text{Zn}$ , mais que le cyclopropylzincique est obtenu avec >95 % avec **15b** obtenu de  $\text{EtZnI}$  et  $\text{ZnI}_2$  (Tableau 45, Entrées 1 et 2 vs 3).



#### 6.4.3 Catalyseur disulfonamide chiral énantiométrique de Yamamoto-Denmark

Yamamoto a développé un catalyseur disulfonamide chiral pour la cyclopropanation catalytique asymétrique d'alcools allyliques.<sup>253</sup> Peu après, Denmark a modifié le protocole, notamment par l'addition de  $\text{ZnI}_2$ , ce qui a considérablement amélioré l'efficacité du système.<sup>254</sup> Ce système a même été utilisé pour la synthèse de cyclopropanes 1,2,3-trisubstitués énantiométriques, quoique les résultats aient été de médiocres à modestes (Figure 6, p. 37).<sup>134</sup> Dans le cas de la zinciocyclopropanation de l'alcool allylique **6**, aucun enrichissement optique significatif n'a été observé avec des quantités catalytiques ni même stœchiométriques du catalyseur chiral énantiométrique **121** (Tableau 46).

**Tableau 46.** Zinciocyclopropanation de l'alcool allylique **6** avec le disulfonamide chiral énantiométrique **121** de Yamamoto-Denmark



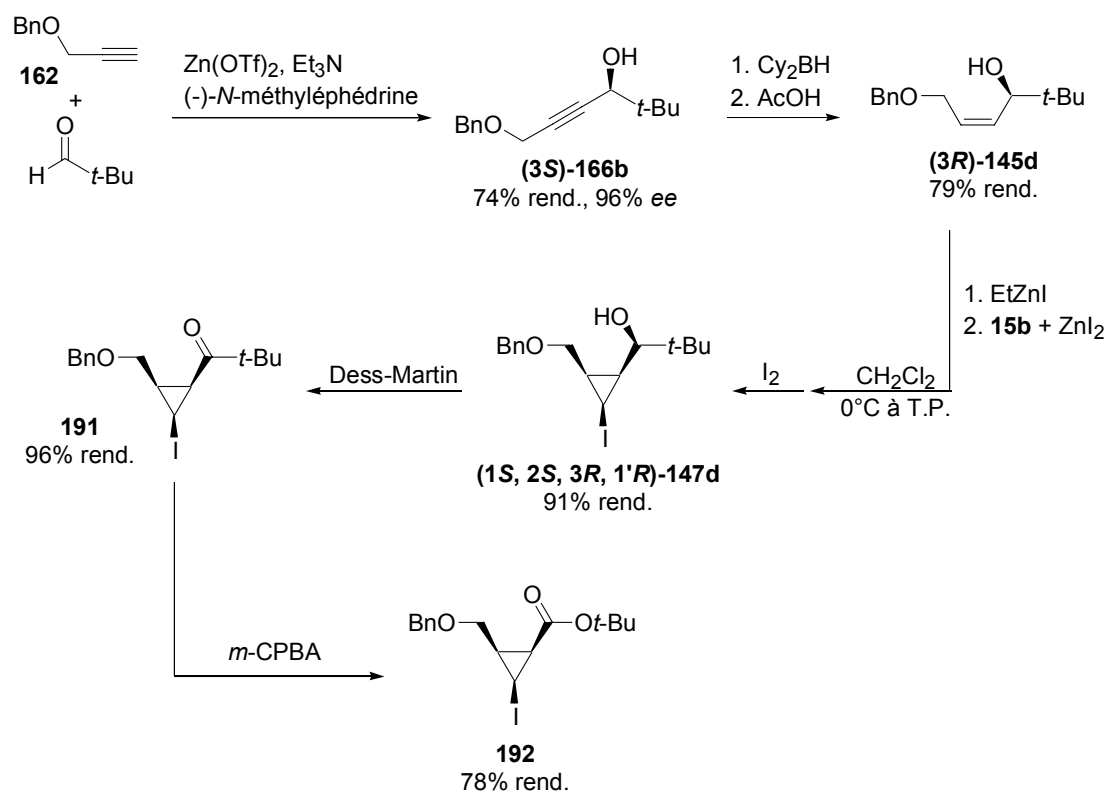
Entrée	x équiv.	Conv. (%) <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	0.1	94	83	<5
2	1.0	90	62	<10

<sup>a</sup> Rapport  $(1R, 2S, 3S)\text{-}7c:6+(1R, 2S, 3S)\text{-}7c$  déterminé par RMN  $^1\text{H}$  du produit brut. <sup>b</sup> Rendement isolé du cyclopropane après chromatographie sur gel de silice. <sup>c</sup> ee déterminé par HPLC chiral.

#### 6.4.4 Alcool allylique chiral énantiopur: clivage d'un auxiliaire par la réaction de Baeyer-Villiger

Ainsi, nous n'avons pas pu préparer des cyclopropanes énantiopurs à partir d'alcènes achiraux en utilisant la réaction de zinciocyclopropanation que nous avons développée. Cependant, nous tirons parti du fait que la zinciocyclopropanation d'alcools allyliques est diastéréosélective. Ainsi, l'iodocyclopropane (**1R, 2S, 3S, 1'R**)-**147d** énantiopure (96 % *ee*) peut être obtenu par la zinciocyclopropanation diastéréosélective de l'alcool allylique (**3R**)-**145d** énantiopure. Ce produit est obtenu par la réaction catalytique asymétrique d'alcynylation d'aldéhydes de Carreira (Schéma 61).<sup>255</sup>

**Schéma 61.** Zinciocyclopropanation asymétrique: CH(*t*-Bu)OH comme auxiliaire chiral clivable



Le groupement CH(*t*-Bu)OH a le même rôle qu'un auxiliaire chiral. En effet, après l'oxydation de l'alcool en cétone (**191**, 96 % rendement), une réaction de Baeyer-Villiger permet de transformer la cétone en ester (**192**, 78 % rendement).

L'iodocyclopropane 1,2,3-trisubstitués **192** ainsi obtenu peut être utilisé en synthèse. L'ester peut subir, selon les besoins, une réaction d'hydrolyse, de réduction ou d'addition nucléophile.

## 6.5 Conclusion

La zinciocyclopropanation d'alcools allyliques *Z* chiraux dérivés du 1,4-but-2-ène diol **145** procède de façon hautement diastéréosélective, ne donnant que les *syn,cis*-cyclopropanes **146** et **147** selon l'électrophile utilisé. Le protocole optimal pour ce type de dérivé consiste en la déprotonation de l'alcool allylique par EtZnI, suivi par l'ajout du carbénoïde *gem*-dizincique (IZn)<sub>2</sub>CHI **15b** (préparé avec EtZnI) et de 0.5 équivalent de ZnI<sub>2</sub>. Dans le cas des alcools allyliques *E* chiraux dérivés du 1,4-but-2-ène diol **152**, les diastéréosélectivités *syn/anti* et *cis/trans* sont beaucoup moins bonnes. Néanmoins, les diastéréoisomères *syn* sont favorisés, surtout lorsque le substituant de l'alcool allylique est volumineux.

Une étude sur la diastéréosélectivité en fonction du motif de substitution a révélé que les cyclopropanes *syn* sont favorisés pour les substrats où la tension allylique A<sup>1,3</sup> est dominante. Dans le cas des alcools allyliques où la tension allylique A<sup>1,2</sup> est dominante, les cyclopropanes *anti* sont favorisés.

Quant à la stéréosélectivité *cis/trans*, elle est déterminée par deux facteurs, soit la présence de groupes basiques à proximité et l'encombrement stérique. Cependant, le diastéréoisomère *cis* est toujours obtenu pour les substrats qui forcent la minimisation de la tension allylique A<sup>1,2</sup> à cause de contraintes géométriques.

Ainsi, le positionnement d'un groupe volumineux et facilement clivable, tel un TMS ou Bu<sub>3</sub>Sn devrait permettre d'obtenir le diastéréoisomère désiré.

Quelques essais préliminaires ont été tentés pour rendre la zinciocyclopropanation énantiosélective, mais aucune activité optique significative n'a pu être obtenue. Néanmoins, ces études ont permis de découvrir une nouvelle méthode pour la synthèse en une étape d'un dérivé cyclopropylborinate 1,2,3-substitué à partir d'un alcène. De plus, la synthèse énantiosélective de l'alcool

allylique *Z* chiral **145** permet d'obtenir le zinciocyclopropane correspondant énantiopure. Le *t*-Bu peut être subséquemment enlevé grâce à une réaction de Bayer-Villiger qui le transforme en ester *tert*-butylique.

## *Conclusion et perspectives futures*

Nous avons vu dans cet ouvrage que la formation de dérivés cyclopropanes non-halogénés lors de l'iodocyclopropanation d'alcènes avec  $\text{Et}_2\text{Zn}$  et  $\text{CHI}_3$  provient d'un carbénoïde *gem*-dizincique  $(\text{RZn})_2\text{CHI}$  **15**. Ce carbénoïde n'a pas pu être isolé ni caractérisé par RMN, mais des expériences de captures au  $\text{D}_2\text{O}$  ont permis d'établir l'existence du réactif.

Par la suite, la réaction de zinciocyclopropanation a d'abord été optimisée pour les dérivés du 1,4-but-2-ène diol (mono- et diprotégé avec un éther benzylique). Nous avons trouvé que lorsque le carbénoïde est préparé à partir de  $\text{Et}_2\text{Zn}$ , le rapport  $\text{Et}_2\text{Zn}:\text{CHI}_3$  optimal est de 1:1 pour les éthers allyliques alors qu'il est légèrement plus élevé pour les alcools allyliques, car une partie du  $\text{Et}_2\text{Zn}$  est utilisée pour déprotonner l'alcool. Puisque que ces deux réactifs possèdent deux groupes qui participent à une réaction d'échange halogène-métal et qu'ils sont utilisés de façon équimolaire, il s'ensuit que le carbénoïde formé est oligomérique linéaire **15c** ou cyclique **15d**. Avec  $\text{EtZnI}$ , le rapport optimal est de 2:1 puisque  $\text{EtZnI}$  ne possède qu'un seul groupe (Et) qui participe à un échange halogène-métal. Le carbénoïde *gem*-dizincique  $(\text{IZn})_2\text{CHI}$  **15b** formé est monomérique.

Le cyclopropylzincique **26** ainsi obtenu de l'éther allylique **25** a réagi avec une variété d'électrophile (Ar-I, allyl-I,  $\text{RCOCl}$ ,  $\text{I}_2$ ,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$ ,  $\text{PhSeSePh}$ ), ce qui a permis de préparer les dérivés cyclopropanes 1,2,3-substitués de façon stéréocontrôlée. Pour ces premiers substrats, l'électrophile est toujours *cis* par rapport au groupe le plus basique, indiquant que l'atome de zinc ayant le rôle de substituant du carbénoïde *gem*-dizincique y est probablement complexé. De cette manière, même les dérivés cyclopropanes 1,2,3-*cis,cis*-trisubstitués, qui sont très stériquement encombrés, sont obtenus à partir des dérivés *cis*.

Par contre, la réaction pour les substrats qui ne sont pas dérivés du 1,4-but-2-ène diol est beaucoup moins efficace, car des quantités importantes, voire majoritaires, de iodocyclopropanes sont formés. Des études sur l'influence de la structure et des additifs dans la réaction de zinciocyclopropanation ont permis

d'établir que ni la richesse électronique ni le pouvoir chélatant des dérivés du 1,4-but-2-ène diol ne sont responsables de la sélectivité zinciocyclopropanation vs iodocyclopropanation exceptionnelle de ces substrats. En fait, il est supposé que des éléments de symétrie au niveau électronique (polarisabilité) seraient en causes, bien que cette hypothèse n'a pas pu être prouvée.

L'addition d'éther au carbénoïde *gem*-dizincique **15** obtenu de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  permet d'augmenter considérablement le rapport de la zinciocyclopropanation vs iodocyclopropanation, mais c'est en utilisant le carbénoïde *gem*-dizincique  $(\text{IZn})_2\text{CHI}$  **15b** obtenu de  $\text{EtZnI}\cdot 2\text{Et}_2\text{O}$  que nous avons obtenu les meilleurs résultats.

De plus, l'addition de  $\text{ZnI}_2$  à la réaction permet de diminuer considérablement le temps réactionnel nécessaire pour que la réaction soit complète, en accord avec les travaux théoriques de Phillips. Cette modification est particulièrement efficace pour la zinciocyclopropanation d'alcools allyliques.

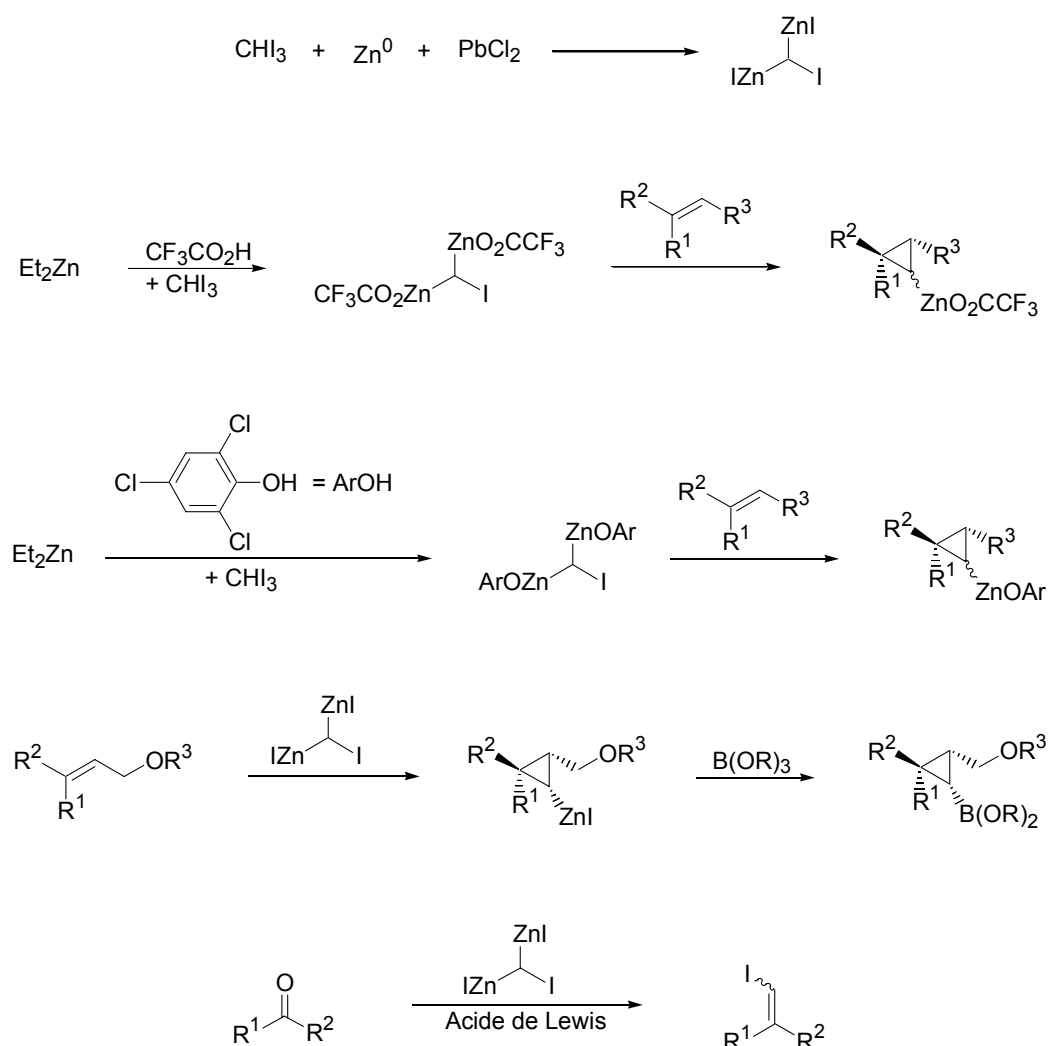
Avec ce nouveau protocole, des alcools et un éther allylique chiraux dérivés du 1,4-but-2-ène diol ont été diastéréosélectivement zinciocyclopropanés. Dans le cas des dérivés *Z*, seul le diastéréoisomère *syn,cis* est formé tandis que les diastéréosélectivités *syn/anti* et *cis/trans* sont beaucoup moins bonnes pour les alcools allyliques *E*, surtout si le substituant allylique est petit.

Une étude avec des alcènes di- et trisubstitués a permis d'établir que, pour les substrats où la tension allylique  $\text{A}^{1,3}$  est importante, les diastéréoisomères *syn* sont favorisés alors que la sélectivité *cis/trans* est dépendante de l'encombrement stérique et des groupes basiques à proximité. Pour les substrats où la tension allylique  $\text{A}^{1,2}$  est importante, les diastéréoisomères *anti,cis* seront formés. En effet, les contraintes géométriques imposées lors de la minimisation de la tension allylique  $\text{A}^{1,2}$  sont telles qu'il est très difficile de former les diastéréoisomères *trans*.

Au cours de nos travaux, plusieurs réactivités intéressantes ont été observées sans que nous ayons pu leur donner court. Par exemple, le carbénoïde *gem*-dizincique pourrait être formé à partir de  $\text{Zn}^0$  et de  $\text{PbCl}_2$ . Cette méthode a l'avantage de ne pas

utiliser le  $\text{Et}_2\text{Zn}$  qui est pyrophorique. De plus, elle est compatible avec des solvants complexants tel le THF.

Alternativement, plutôt que de préparer le carbénoïde à partir de  $\text{EtZnI}$ , l'analogie de Shi avec  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{ZnEt}$  ou de Charette-Francœur avec le 2,4,6-trichlorophénoxyde d'éthylzinc pourraient être utilisés pour zinciocyclopropaner des alcènes peu réactifs. Par exemple, des alcènes qui ne comportent aucun groupe complexant à la position allylique ou encore des alcènes avec un auxiliaire chiral permettant la synthèse énantiosélective de zinciocyclopropanes.



De plus, les cyclopropylzinciques obtenus de la zinciocyclopropanation peuvent être transmétallés avec un trialkylborates pour donner les



cyclopropylboronates correspondants. Ces derniers pourraient être utilisés dans des réactions de couplages de Suzuki au palladium.

Finalemment, d'autres réactivités du carbénoïde *gem*-dizincique pourraient être exploitées, notamment la réaction d'oléfination qui donnerait des iodures vinyliques. Ces substrats sont très utiles en synthèse organique, car ils sont utilisés abondamment dans des réactions de couplages au palladium.

## *Partie expérimentale*

### Notes générales

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère inerte d'argon ou d'azote dans de la verrerie séchée 8 heures à l'étude à 120 °C ou à la flamme et refroidie sous courant d'argon ou d'azote en utilisant les techniques standards.<sup>256</sup> Tous les produits utilisés proviennent des compagnies Sigma-Aldrich Chemical Company, Strem Chemicals et Akzo Nobel Chemicals et sont de «qualité réactif». Ces produits sont utilisés directement sans purification supplémentaire. Les solvants usuels proviennent de VWR. Les solvants anhydres ont été séchés et désoxygénés sur une colonne de type GlassContour system (Irvine CA) à l'exception du DME et du toluène qui sont distillés sur sodium / benzophénone. Les rendements rapportés sont des rendements isolés et, à moins d'avis contraire, réfèrent aux produits purs isolés après distillation, chromatographie sur gel de silice ou recristallisation.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont effectuées à l'aide de plaques de gel de silice (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 : lampe UV, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et sulfate cérique (CAM), solution aqueuse de permanganate de potassium et solution aqueuse de l'acide phosphomolybdique (PMA). Les chromatographies éclairées sur silice sont faites selon la procédure de W. C. Still<sup>257</sup> et utilisent un gel de silice Merck 9385 ou Silicycle (40-63 nm; 230-240 mesh).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et  $^{11}\text{B}$  ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 (300 MHz, 75 MHz et 96 MHz), Bruker ARX-400 (400 MHz et 100 MHz) et DMX-600 (600 MHz). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré. L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système, suivi de la multiplicité, de la constante de couplage ou des constantes de couplage, de l'intégration et de l'assignation. Tous les systèmes sont analysés comme des systèmes

de premier ordre. Au besoin, l'assignation complète des différents systèmes est appuyée par des expériences de type COSY, HMQC, HMBC, NOESY et DEPT135.

Les chromatographies analytiques en phase liquide à haute performance (HPLC) sont effectuées à l'aide d'un HPLC HP 1100 muni d'un détecteur UV à diode. Les chromatographies en phase liquide à haute performance semi-préparative sont effectuées à l'aide d'un Gilson Liquid Handler 215/Pompe Gilson 322 équipé d'un détecteur de masse à "electrospray" et d'un détecteur UV. Dans tous les cas, les valeurs obtenues sont rapportées selon : (le type de colonne, l'éluant, la vitesse d'écoulement et le temps de rétention ( $T_r$ )).

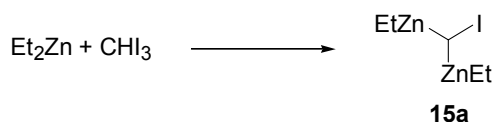
Les chromatographies analytiques en phase gazeuse à haute performance (GC) sont effectuées à l'aide d'un GC Hewlett Packard 5880A équipé avec un injecteur capillaire et un détecteur à ionisation de flamme. Les produits ont été injectés sur les colonnes capillaires achirales DB-1701 ou DB1 ou sur la colonne chirale Cyclodex B. La température des injecteurs et des détecteurs étaient de 250 °C; la pression en tête de colonne est de 25 psi et le débit total d'hydrogène 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 chromatographies analytiques en phase gazeuse à haute performance avec spectrométrie de masse (GCMS) sont effectuées à l'aide d'un Agilent 5973 avec détecteur de masse "Electron Impact". La température des injecteurs et des détecteurs étaient de 250 °C et la pression en tête de colonne est de 63 psi et le débit total d'hydrogène est ajusté à 1.5 mL/min. Les conditions d'injection sont décrites de façon spécifique pour chacun des produits injectés dans la partie expérimentale. Dans tous les cas, les résultats sont reportés de la façon suivante: (type de colonne, longueur de la colonne, température initiale, temps initial, taux de chauffage, température finale, temps de rétention ( $T_r$ )).

Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Thomas Hoover et ne sont pas corrigés. Tous les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil FT-IR Perkin-Elmer Spectrum One par ATR. Les bandes d'absorption importantes sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ . Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Toutes les mesures

ont été effectuées à la température ambiante dans une cellule d'un volume de 1.00 mL et d'un parcours optique de 0.1 dm. La concentration est exprimée en g/100 mL. Les analyses élémentaires ont été effectuées au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal sur des composés séchés sous vide au moins 24 heures avant l'analyse. Les spectres de masse de haute résolution sont déterminés par la technique d'impact électronique (EI), par "Fast Atom Bombardment" (FAB) ou par "Metastable Atom Bombardment" (MAB). La résolution de structure par diffraction des rayons-X a été réalisée à l'aide des appareils Ebraf-Nonius CAD-3 et CAD-4 au Laboratoire de diffraction des rayons X de l'Université de Montréal.

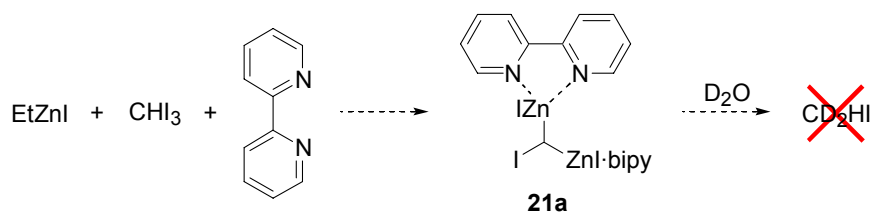
## Procédures générales et réactions de contrôle

### Schéma 21. Expérience RMN. Bis(éthylzincio)iodométhane (**15a**).



À un tube RMN sous argon contenant 31  $\mu\text{L}$  (0.305 mmol, 2.0 équiv.) de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  dans 0.6 mL de  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  est ajoutée une solution de  $\text{CHI}_3$  (45 mg, 0.153 mmol, 1.0 équiv.) dans 0.6 mL de  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ . Le tube est agité 5 minutes, puis un  $^1\text{H}$  RMN est pris. Le spectre RMN obtenu est complexe et **15a** (ou un carbénoïde *gem*-dizincique analogue) ne peut être identifié clairement.

### Schéma 23. Protocole A. Complexe bis(iodozincio)iodométhane-1,1'-bipyridine (**21a**) et Didéutéroiodométhane.



À 248 mg d'iode (0.98 mmol, 2.0 équiv.) dans 2.0 mL de solvant ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ou THF) à 0 °C est ajouté  $\text{Et}_2\text{O}$  (204  $\mu\text{L}$ , 1.95 mmol, 4.0 équiv., ou THF, seulement si le solvant est  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), puis  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (100  $\mu\text{L}$ , 0.98 mmol, 2.0 équiv.). Après 5 minutes, la 1,1'-bipyridine (76 mg, 0.49 mmol, 1.0 équiv., ou 152 mg, 0.98 mmol, 2.0 équiv.) dans 1 mL de solvant est ajoutée par canule. L'iodoforme (192 mg, 0.49 mmol, 1.0 équiv.) dans 3 mL de solvant est ensuite ajoutée. Le filtrat est recueilli sous atmosphère inerte (boîte-à-gant). On ajoute ensuite délicatement de l'hexane de façon à former deux couches. Un second précipité est recueilli. L'analyse  $^1\text{H}$  RMN des deux solides est très semblable, mais tandis que plusieurs produits sont présents, le complexe **21a** ne l'est pas, tel que démontré par l'expérience qui suit.

À 30 mg du solide isolé, on ajoute 1 mL de solvant (THF ou DMSO) puis 0.5 mL de  $D_2SO_4/D_2O$  (pH <1). La solution est filtrée sur du gel de silice puis injectée dans un GCMS. Colonne: HP 5MS 5% Phenyl Methyl Siloxane, 0.25 mm x 30 m x 0.25  $\mu$ m. Pression 3.25 psi. Débit 1.5 mL/min. Isotherme: 35°C pendant 2 minutes; 7°C/minutes jusqu'à 80°C; 10°C/minutes jusqu'à 250°C, maintenu pendant 5 minutes; 10°C/minutes jusqu'à 35°C. Aucun ion de masse 144 ( $CD_2HI$ ), à 0.6 minute n'a été détecté.

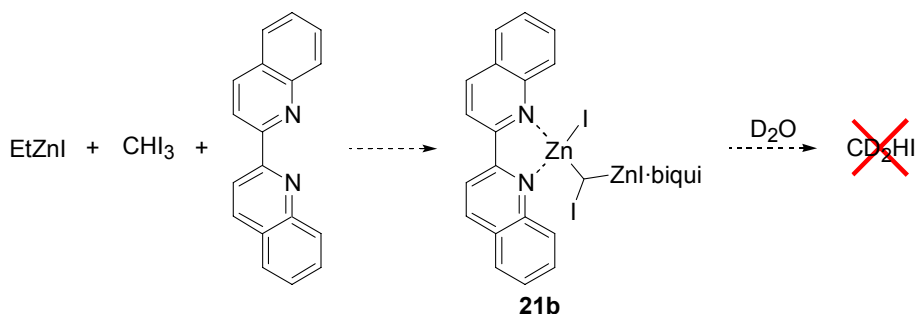
### Schéma 23. Protocole B.

À 248 mg d'iode (0.98 mmol, 2.0 équiv.) dans 2.0 mL de solvant (THF ou DME) à 0 °C est ajouté  $Et_2Zn$  (100  $\mu$ L, 0.98 mmol, 2.0 équiv.). Après 5 minutes,  $CHI_3$  (192 mg, 0.49 mmol, 1.0 équiv.) dans 1.0 mL de solvant est ajouté. La 1,1'-bipyridine (152 mg, 0.98 mmol, 2.0 équiv.) dans 1 mL de solvant est ajoutée par canule. Le filtrat est recueilli sous atmosphère inerte (boîte-à-gant). On ajoute ensuite délicatement de l'hexane de façon à former deux couches. Un second précipité est recueilli. L'analyse  $^1H$  RMN des deux solides est très semblable, mais tandis que plusieurs produits sont présents, le complexe **21a** ne l'est pas, tel que démontré par l'expérience présentée pour le protocole A.

### Schéma 23. Protocole C.

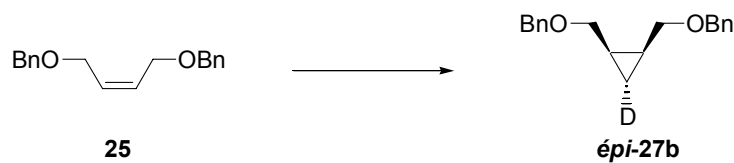
À 152 mg de 1,1'-bipyridine (0.98 mmol, 2.0 équiv.) dans 1 mL de solvant (THF ou  $CH_2Cl_2$ ) 0 °C est ajouté  $Et_2Zn$  (100  $\mu$ L, 0.98 mmol, 2.0 équiv.) puis 248 mg d'iode (0.98 mmol, 2.0 équiv.) dans 1.0 mL de solvant. Après 1 minute,  $CHI_3$  (192 mg, 0.49 mmol, 1.0 équiv.) dans 1.0 mL de solvant est ajouté. Après une heure, le filtrat est recueilli sous atmosphère inerte (boîte-à-gant). On ajoute ensuite délicatement de l'hexane de façon à former deux couches. Un second précipité est recueilli. L'analyse  $^1H$  RMN des deux solides est très semblable, mais tandis que plusieurs produits sont présents, le complexe **21a** ne l'est pas, tel que démontré par l'expérience présentée pour le protocole A.

**Schéma 23. Protocoles A, B et C. Complexe bis(iodozincio)iodométhane-1,1'-biquinoline (21b) et dideutériodométhane.**



La 1,1'-bipyridine a été remplacé par la 1,1'-biquinoline dans les protocoles A, B et C menant au complexe **21a** et les mêmes résultats négatifs ont été obtenus.

**Schéma 27. ( $\pm$ )-*r*-1,*c*-2-Bis(benzyloxyméthyl)-*t*-3-deutéro-cyclopropane (*épi*-27b).**

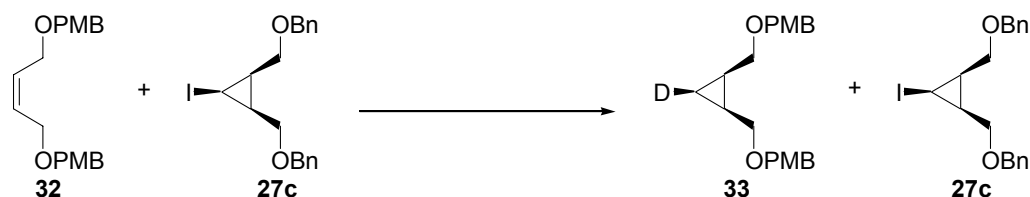


À une solution de l'éther allylique **25** (159 mg, 0.592 mmol, 1.0 équiv.) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) à 0 °C est d'abord ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (127  $\mu\text{L}$ , 1.24 mmol, 2.1 équiv.) puis une solution de  $\text{CDI}_3$  (467 mg, 1.18 mmol, 2.0 équiv.) dans un minimum de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (~ 7 mL) par canule. Le bain de glace est enlevé et la réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition totale de **25** (quelques minutes).

Le cyclopropylzincique obtenu est ensuite parachevé en ajoutant  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat. La phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL), les phases organiques combinés sont lavées avec  $\text{NaHCO}_3_{(\text{aq.})}$  sat. (4 mL) puis avec  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (5 %  $\text{EtOAc}$ /hexanes) pour donner le cyclopropane *épi*-27b (134 mg, 80 %) en tant qu'huile claire incolore. La configuration relative d'*épi*-27b a été déterminée à l'aide des constantes de couplages et d'expériences nOes.



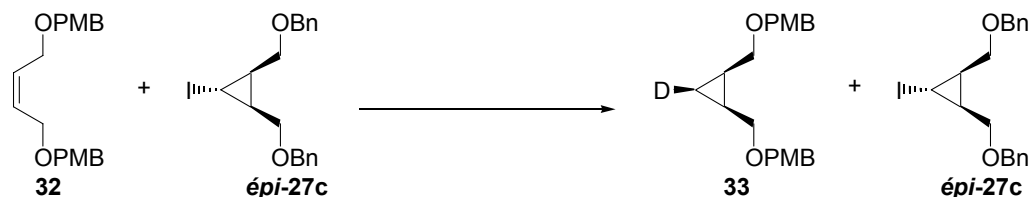
**Équation 65. (±)-*r*-1,*c*-2-Bis(4-méthoxybenzyloxyméthyl)-*c*-3-deutéro-cyclopropane (**33**) en présence de **27c**.**



À une solution de l'éther allylique **32** (67 mg, 0.204 mmol) et du iodocyclopropane **27c** (84 mg, 0.206 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) à 0 °C sont d'abord ajouté Et<sub>2</sub>Zn (63 µL, 0.612 mmol) puis une solution de CHI<sub>3</sub> (241 mg, 0.612 mmol) dans un minimum de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~ 3.5 mL) par canule. Le bain de glace est enlevé et la réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse de CCM montre la disparition totale de **32** (quelques minutes).

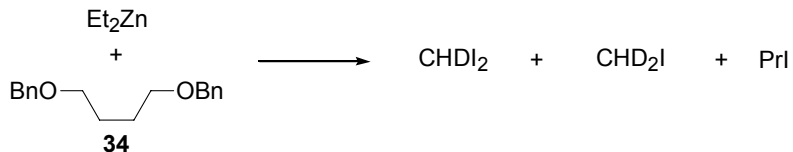
Le cyclopropylzincique obtenu est ensuite parachevé en ajoutant une solution de DCl/D<sub>2</sub>O jusqu'à pH acide. La phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 3 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat. (3 mL) puis avec NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (3 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (15 % EtOAc/hexanes) pour donner le deutéro-cyclopropane **33** (61 mg, 87 %) en tant qu'huile claire incolore: *R<sub>f</sub>* 0.76 (33 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (d, *J* = 8 Hz, 4H, Ar), 6.89 (d, *J* = 8 Hz, 4H, Ar), 4.48 (d, *J* = 12 Hz, 2H, 2xPhCH<sub>2</sub>O), 4.42 (d, *J* = 12 Hz, 2H, 2xPhCH<sub>2</sub>O), 3.83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.50-3.40 (m, 4H, BnOCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 1.30-1.24 (m, 2H, CH<sub>cyclopro.</sub>), 0.85 (t, *J* = 8 Hz, 1H, CHD<sub>cyclopro.</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.5 2xC, 131.0 2xC, 129.8 4xCH, 114.1 4xCH, 72.7 CH<sub>2</sub>, 70.2 CH<sub>2</sub>, 55.7 CH<sub>3</sub>, 15.6 2xCH, 8.9 (t) CHD; IR (neat) 3006, 2856, 1613, 1513, 1248, 1079, 819 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calc. pour C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>DO<sub>4</sub> 342.1816, trouvé 342.1824. La configuration relative de **33** a été déterminée à l'aide des constantes de couplages et d'expériences nOes.

**Équation 66. ( $\pm$ )-*r*-1,*c*-2-Bis(4-méthoxybenzyloxyméthyl)-*c*-3-deutérocyclopropane (**33**) en présence d'*épi*-27c.**



La cyclopropanation de **32** en présence d'*épi*-27c est effectuée en suivant la même procédure que lorsque **32** est cyclopropané en présence de **27c** (Équation 65) en utilisant 40.4 mg **32** (0.123 mmol) et 50.1 mg d'*épi*-27c (0.123 mmol). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (10-25 % EtOAc/hexanes) pour donner le deutérocyclopropane **33** (33.7 mg, 80 %) en tant qu'huile claire incolore en plus de récupérer l'iodocyclopropane *épi*-27c (42.9 mg, 86 %) en tant qu'huile claire incolore.

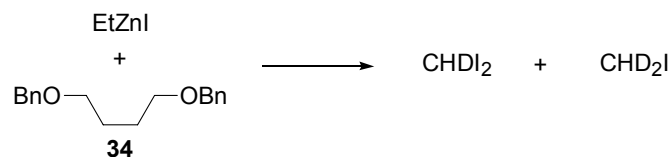
**Schéma 30. Dideutéroiodométhane à partir du diéthylzinc.**



À une solution de **34** (58.5 mg, 0.216 mmol) dans 1,2-dichloroéthane (0.7 mL) à 0 °C est ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (47  $\mu\text{L}$ , 0.454 mmol) puis une solution de  $\text{CHI}_3$  (170 mg, 0.432 mmol) dans un minimum de 1,2-dichloroéthane (~ 2.3 mL) par canule. Le bain de glace est enlevé et la solution est agitée pendant 10 minutes avant d'être parachevée avec  $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$  jusqu'à pH acide. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec 1,2-dichloroéthane (2 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$  sat., séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées sur du gel de silice puis injectées dans un GCMS. Colonne: HP 5MS 5% Phenyl Methyl Siloxane, 0.25 mm x 30 m x 0.25  $\mu\text{m}$ . Pression 3.25 psi. Débit 1.5 mL/min. Isotherme: 35°C pendant 2 minutes; 7°C/minutes jusqu'à 80°C; 10°C/minutes jusqu'à 250°C, maintenu pendant 5 minutes; 10°C/minutes jusqu'à 35°C.  $T_r$  ( $\text{CHD}_2\text{I}$ ) 0.64 minute (ion 144),  $T_r$  (Pr-I et

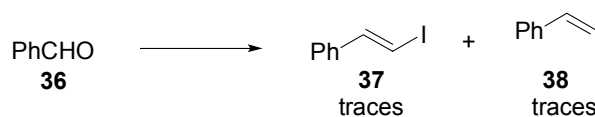
Pr-I-*d*<sub>1</sub>) 1.66 minute (ion 170 et 171), T<sub>r</sub> (CHDI<sub>2</sub>) 4.65 minutes (ion 269), T<sub>r</sub> (**34**) 14.82 minutes (ion 270).

**Schéma 30. Dideutéroiodométhane à partir de l'iodure d'éthylzinc.**



À une solution de **34** (59.9 mg, 0.222 mmol) dans 1,2-dichloroéthane (0.5 mL) à 0 °C est ajoutée une solution de EtZnI (0.886 mmol) puis une solution de CHI<sub>3</sub> (175 mg, 0.443 mmol) dans un minimum de 1,2-dichloroéthane (~ 2.3 mL) par canule. Le bain de glace est enlevé et la solution est agitée pendant 10 minutes avant d'être parachevée avec D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/D<sub>2</sub>O jusqu'à pH acide. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec 1,2-dichloroéthane (2 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat., séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées sur du gel de silice puis injectées dans un GCMS. Colonne: HP 5MS 5% Phenyl Methyl Siloxane, 0.25 mm x 30 m x 0.25 μm. Pression 3.25 psi. Débit 1.5 mL/min. Isotherme: 35°C pendant 2 minutes; 7°C/minutes jusqu'à 80°C; 10°C/minutes jusqu'à 250°C, maintenu pendant 5 minutes; 10°C/minutes jusqu'à 35°C. T<sub>r</sub> (CHD<sub>2</sub>I) 0.75 minute (ion 144), T<sub>r</sub> (CHDI<sub>2</sub>) 5.07 minutes (ion 269), T<sub>r</sub> (**34**) 15.05 minutes (ion 270).

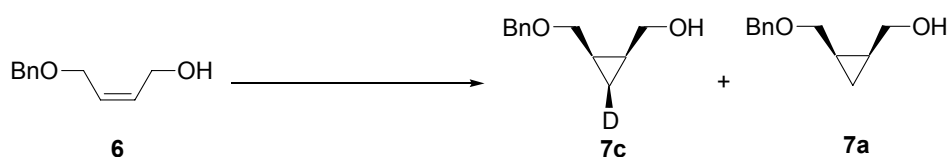
**Schéma 33. Évidence pour la formation de 15: oléfination à la Takai.**



À une solution de **34** (186 mg, 0.689 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) à 0 °C sont ajoutés Et<sub>2</sub>Zn (282 μL, 2.76 mmol, 4.0 équiv.) puis une solution de CHI<sub>3</sub> (1.09 g, 2.76 mmol, 4.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 mL) par canule. Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'ajouter **36**. Après 4 heures, la solution est parachevée avec NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. et un aliquot de la phase

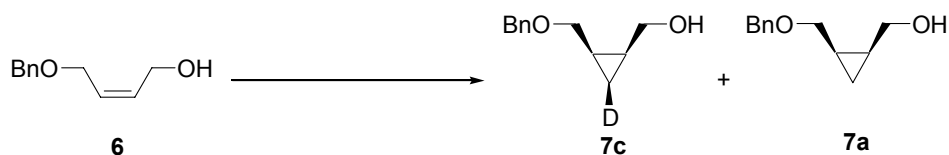
organique est évaporé puis analysé par  $^1\text{H}$  RMN, mais **37** et **38** ne sont pas observés. Un autre aliquot de la phase organique est filtré sur gel de silice et injecté dans un GCMS de détecter des traces des iodostyrènes **37** et **38**. Colonne: HP 5MS 5% Phenyl Methyl Siloxane, 0.25 mm x 30 m x 0.25  $\mu\text{m}$ . Pression 3.25 psi. Débit 1.5 mL/min. Isotherme: 200°C.  $T_r$  (mineur, **38**) 10.2 minutes (ion 230),  $T_r$  (majeur, **37**) 10.5 minutes (ion 230).<sup>258</sup>

**Équation 67. Protocole d'Alexandre Gagnon. ( $\pm$ )-*r*-1-Benzyloxyméthyl-*c*-3-deutéro-*c*-2-hydroxyméthylcyclopropane (**7c**).**



À l'alcool allylique **6** (105 mg, 0.589 mmol, 1.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) à  $-20^\circ\text{C}$  est ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (121  $\mu\text{L}$ , 1.178 mmol, 2.0 équiv.). La solution est agitée 10 minutes puis  $\text{CHI}_3$  (348 mg, 0.884 mmol, 1.5 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.0 mL) est ajouté. Le bain à  $-20^\circ\text{C}$  est remplacé par un bain à  $10^\circ\text{C}$ . La réaction est agitée pendant 3 heures avant d'être parachevée par l'addition de  $\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$  1M jusqu'à pH acide. La phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$  sat. (4 mL) puis avec  $\text{NaCl}(\text{aq.})$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (25 %  $\text{EtOAc}/\text{hexanes}$ ) pour donner le deutéro-cyclopropane **7c** (56 mg, 50 %, 80 % deutéré) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.18 (33 %  $\text{EtOAc}/\text{hexanes}$ );  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.16-7.10 (m, 5H, Ph), 4.37 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.30 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.74-3.68 (m, 2H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 2.99-2.91 (m, 3H,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ , OH), 1.19-1.07 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.59 (t,  $J = 8$  Hz, 1H,  $\text{CHD}_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.8 C, 129.0 2xCH, 128.4 2xCH, 128.3 CH, 73.5  $\text{CH}_2$ , 71.1  $\text{CH}_2$ , 63.4  $\text{CH}_2$ , 18.7 CH, 15.1 CH, 8.8 (t) CHD; IR (neat) 3430 (br), 3029, 2866, 1066, 1027, 731, 698  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{DO}_2$  193.1213, trouvé 193.1207. La configuration relative de **7c** a été déterminée à l'aide des constantes de couplages.

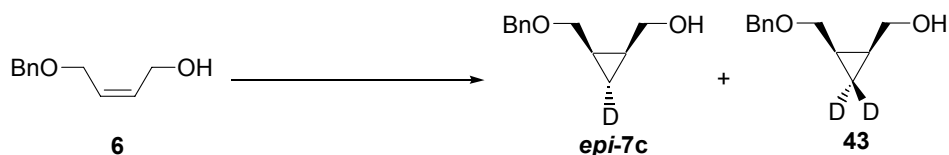
**Graphique 1. ( $\pm$ )-*r*-1-Benzyloxyméthyl-*c*-3-deutéro-*c*-2-hydroxyméthylcyclopropane (**7c**).**



Le cyclopropylzincique **8** est préparé selon la procédure d'Alexandre Gagnon décrite pour **7c**. Des aliquots (1 mL) sont pris après 2, 15, 30, 60 et 120 minutes et parachevés avec DCI/D<sub>2</sub>O 1M jusqu'à pH acide. La phase organique est séparée de la phase aqueuse qui est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat. (1 mL) puis avec NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (1 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. La conversion et l'incorporation de deutérium est déterminé par <sup>1</sup>H RMN quantitatif pour donner les résultats ci-dessous.

Entrée	Temps (minutes)	Rapport (%)		
		<b>6</b>	<b>7c</b>	<b>7a</b>
1	2	59	38,5	2,5
2	15	63,7	27,3	8,9
3	30	51	30	18,9
4	60	48	31,8	20,2
5	120	32,6	44,8	22,6
6	240	19,9	52,1	28

**Équation 68. Protocole d'Alexandre Gagnon. ( $\pm$ )-*r*-1-Benzyloxyméthyl-*t*-3-deutéro-*c*-2-hydroxyméthylcyclopropane (*épi*-**7c**).**



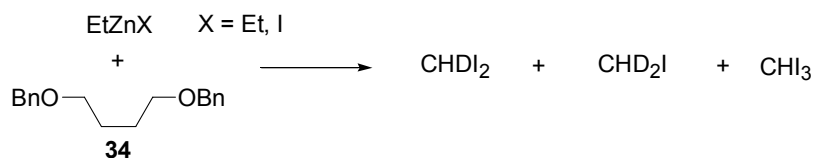
À l'alcool allylique **6** (107 mg, 0.600 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) à 0 °C est ajouté Et<sub>2</sub>Zn (129 µL, 1.26 mmol, 2.1 équiv.). La solution est agitée 10 minutes puis CDI<sub>3</sub> (355 mg, 0.900 mmol, 1.5 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.0 mL) est

ajouté. La réaction est agitée pendant 2 h 30 avant d'être parachevée en ajoutant  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat. La phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL), les phases organiques combinés sont lavées avec  $\text{NaHCO}_3_{(\text{aq.})}$  sat. (4 mL) puis avec  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (25 % EtOAc/hexanes) pour donner le deutérocyclopropane *épi-7c* (78 %, 97:3 *épi-7c*:**41**) en tant qu'huile claire légèrement jaune:  $R_f$  0.18 (33 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.16-7.10 (m, 5H, Ph), 4.37 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.30 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.74-3.68 (m, 2H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 2.99-2.91 (m, 3H,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ , OH), 1.19-1.07 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), -0.01 (t,  $J = 5$  Hz, 1H,  $\text{CHD}_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.8 C, 129.0 2xCH, 128.4 2xCH, 128.3 CH, 73.5  $\text{CH}_2$ , 71.2  $\text{CH}_2$ , 63.5  $\text{CH}_2$ , 18.7 CH, 15.0 CH, 8.8 (t) CHD;  $^2\text{H}$  RMN (46 MHz,  $\text{C}_6\text{H}_6$ )  $\delta$  0.21 (s, 1D, CDH), -0.32 (s, 0.03D de 1D,  $\text{CD}_2$ ); IR (neat) 3461 (br), 3027, 2867, 1069, 1029, 737, 699  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (FAB) calc. pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{DO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 194.1, trouvé 194.1. La configuration relative d'*épi-7c* a été déterminée à l'aide des constantes de couplages.

### Schéma 35. Trideutéroiodométhane et dideutéroiodométhane.



À une solution de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (50  $\mu\text{L}$ , 0.488 mmol, 2.0 équiv.) dans THF (1 mL) à 0 °C est ajouté  $\text{CDI}_3$  (96 mg, 0.244 mmol, 1.0 équiv.) dans THF (1 mL) par canule. La solution est agitée 5 minutes avant d'être parachevée avec  $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$  ou  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$  jusqu'à pH acide. La phase organique est filtrée sur du gel de silice puis injectée dans un GCMS. Colonne: HP 5MS 5% Phenyl Methyl Siloxane, 0.25 mm x 30 m x 0.25  $\mu\text{m}$ . Pression 3.25 psi. Débit 1.5 mL/min. Isotherme: 35°C pendant 2 minutes; 7°C/minutes jusqu'à 80°C; 10°C/minutes jusqu'à 250°C, maintenu pendant 5 minutes; 10°C/minutes jusqu'à 35°C.  $T_r$  ( $\text{CH}_n\text{D}_{3-n}\text{I}$ ) 0.79 minute (ions 143, 144 et 145),  $T_r$  ( $\text{CH}_n\text{D}_{2-n}\text{I}_2$ ) 4.89 minutes (ions 269 et 270). Pour l'addition de  $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$ ; rapport  $\text{CH}_2\text{DI} : \text{CHD}_2\text{I} : \text{CD}_3\text{I}$ , 32 : 49 : 19; rapport  $\text{CHDI}_2 : \text{CD}_2\text{I}_2$ , 27 : 73.

**Tableau 5. Dideutéroiodométhane, deutérodiiodométhane et iodoforme.**

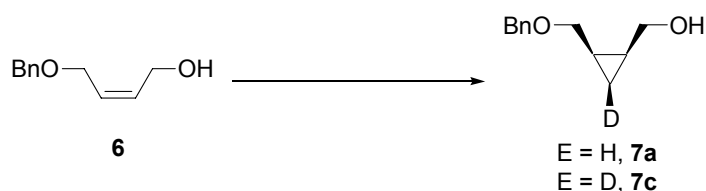
À une solution de **34** (51.9 mg, 0.192 mmol, 1.0 équiv.) dans 1,2-dichloroéthane (0.5 mL) à 0 °C est ajouté Et<sub>2</sub>Zn (39 µL, 0.384 mmol, 2.0 équiv.) puis une solution de CHI<sub>3</sub> (151 mg, 0.384 mmol, 2.0 équiv.) dans un minimum de 1,2-dichloroéthane (3 mL) par canule. Le bain de glace est enlevé et la solution est agitée pendant 5 minutes avant d'être parachevée avec D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/D<sub>2</sub>O jusqu'à pH acide. Le standard interne (*n*-heptane, 25 µL, 0.171 mmol, 0.89 équiv.) est ajouté à la phase organique qui est ensuite filtrée sur du gel de silice puis injectée dans un GCMS. Colonne: HP 5MS 5% Phenyl Methyl Siloxane, 0.25 mm x 30 m x 0.25 µm. Pression 3.25 psi. Débit 1.5 mL/min. Isotherme: 35°C pendant 2 minutes; 7°C/minutes jusqu'à 80°C; 10°C/minutes jusqu'à 250°C, maintenu pendant 5 minutes; 10°C/minutes jusqu'à 35°C. T<sub>r</sub> (CHD<sub>2</sub>I) 0.64 minute (ion 144), T<sub>r</sub> (CHDI<sub>2</sub>) 4.65 minutes (ion 269), T<sub>r</sub> (**34**) 14.82 minutes (ion 270) et dans un GC pour les résultats quantitatifs. Colonne: DB1, 0.25 mm x 30 m x 0.25 µm. Pression 25 psi. Isotherme: 35°C pendant 2 minutes; 7°C/minutes jusqu'à 80°C; 10°C/minutes jusqu'à 250°C, maintenu pendant 5 minutes; 10°C/minutes jusqu'à 35°C. T<sub>r</sub> (CHD<sub>2</sub>I) 0.64 minute, T<sub>r</sub> (*n*-heptane) 1.4 minute, T<sub>r</sub> (CHDI<sub>2</sub>) 4.1 minutes, T<sub>r</sub> (CHI<sub>3</sub>) 10.2 minutes.

Pour l'Entrée 1, 1 équivalent de CHI<sub>3</sub> a été additionné. Pour l'Entrée 3, le ligand **34** n'a pas été utilisé. Pour l'Entrée 6, 3 équivalent de EtZnI et 1.5 équivalent de CHI<sub>3</sub> ont été utilisés. Pour les Entrées 4 et 5, la réaction est irradié par une sunlamp et la réaction est effectuée dans un tube de quartz pour l'Entrée 5. Les résultats ont été dupliqués et les moyennes utilisées pour arriver aux rapport donnés ci-dessous.

Entrée	x équiv.	y équiv.	% <sup>a</sup>	rapport(%)		
				CHI <sub>3</sub>	CHDI <sub>2</sub>	CHD <sub>2</sub> I
1	2	1	13	<1	31	69
2	2	2	85	1	81	18
3 <sup>b</sup>	1	1	71	<1	77	23
4 <sup>c</sup>	2	2	58	5	84	11
5 <sup>d,e</sup>	2	2	24	<1	94	6
6 <sup>e</sup>	3	1.5	76	<1	57	42

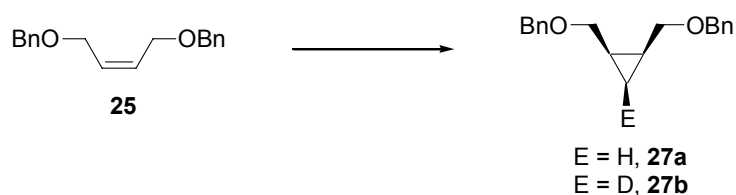
<sup>a</sup> Pourcentage déterminé par:  $[(\text{CHI}_3) + (\text{CHDI}_2) + (\text{CHD}_2\text{I})]/[\text{CHI}_3]_{\text{init.}} \times 100$ . Le *n*-heptane a été utilisé comme standard interne et les rapports quantitatifs furent déterminés par un détecteur FID. Un petit pourcentage signifie que les carbénoïdes ont décomposé. <sup>b</sup> Les réactifs sont mélangés sans agent stabilisant (**34**). <sup>c</sup> La solution est irradiée pendant 5 minutes avec une sunlamp avant d'être parachevée. <sup>d</sup> La réaction est effectuée dans un tube de quartz. <sup>e</sup> EtZnI est employé plutôt que Et<sub>2</sub>Zn.

**Tableau 6. Optimisation (7a ou 7c).**



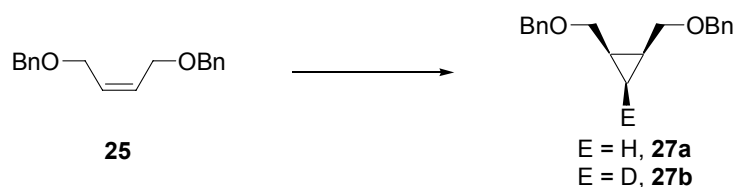
À l'alcool allylique **6** (108 mg, 0.606 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (ou THF, ou CDCl<sub>3</sub>, ou Et<sub>2</sub>O) (2 mL) à la température spécifiée est ajouté Et<sub>2</sub>Zn (x équiv.). La solution est agitée 10 minutes puis CHI<sub>3</sub> (y équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (ou THF, ou CDCl<sub>3</sub>, ou Et<sub>2</sub>O) (4.0 mL) est ajouté. La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète de l'alcène **6** ou pendant 3 heures avant d'être parachevée par l'addition de DCI/D<sub>2</sub>O 1M jusqu'à pH acide ou NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. La phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 4 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL) puis avec NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (4 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu<sup>260</sup> est purifié par chromatographie sur gel de silice (25 % EtOAc/hexanes) pour donner le cyclopropane **7a** ou **7c**. La configuration relative de **7c** a été déterminée à l'aide des constantes de couplages.



**Tableau 7. Optimisation avec Et<sub>2</sub>Zn (27a ou 27b).**

À une solution de l'éther allylique **25** (166 mg, 0.619 mmol, 1.0 équiv.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) à la température indiquée est d'abord ajouté Et<sub>2</sub>Zn (x équiv.) puis une solution de CHI<sub>3</sub> (y équiv.) dans un minimum de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~ 7 mL) par canule. La réaction est réchauffée à la température spécifiée elle est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition totale de **25** (quelques minutes).

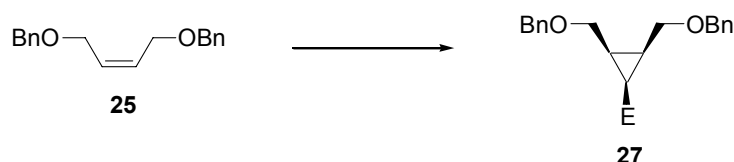
Le cyclopropylzincique obtenu est ensuite parachevé en ajoutant DCI/D<sub>2</sub>O ou NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. La phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 4 mL), les phases organiques combinés sont lavés avec NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL) puis avec NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (4 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (5 % EtOAc/hexanes) pour donner le cyclopropane **27a** ou **27b**.

**Tableau 8. Optimisation avec EtZnI. (27b ou 27a).**

À I<sub>2</sub> (x équiv.) et Et<sub>2</sub>O (2x équiv.) à -40 °C est ajouté Et<sub>2</sub>Zn (x équiv.) puis la solution est réchauffée à 0°C. Une fois que l'iode a entièrement réagi, la solution de EtZnI est ajoutée à l'éther allylique **25** (1.0 équiv.) dans 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à 0 °C. Le CHI<sub>3</sub> (y équiv.) est ensuite additionné. La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse de CCM montre la disparition complète de **25** jusqu'à concurrence de 3 h. Le cyclopropylzincique est ensuite parachevé en ajoutant une solution de DCI/D<sub>2</sub>O ou NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. La phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 4 mL), les phases

organiques combinées sont lavées avec  $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$  sat. (4 mL) puis avec  $\text{NaCl}(\text{aq.})$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Un standard interne (1,4-diméthoxybenzène, ~1 équiv.) est ajouté au résidu brut et l'analyse quantitative par RMN  $^1\text{H}$  donne le rendement des produits.

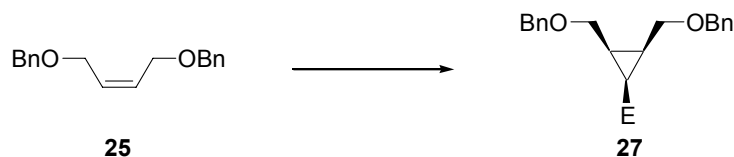
**Schéma 44. Réaction du cyclopropylzincique **26** avec divers électrophiles.**



À une solution de l'éther allylique **25** (~0.620 mmol, 1.0 équiv.) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (ou 1,2-dichloroéthane) (2 mL) à 0 °C est d'abord ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (2.1 équiv.) puis une solution de  $\text{CHI}_3$  (2.1 équiv.) dans un minimum de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (ou 1,2-dichloroéthane) (~ 7 mL) par canule. La réaction est réchauffée à température ambiante et elle est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition totale de **25** (quelques minutes).

La solution est refroidie à la température spécifiée et le cyclopropylzincique obtenu est parachevé avec l'électrophile spécifié (5 équiv.) ou avec  $\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$  ou  $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{aq.})$  sat. La phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL), les phases organiques combinés sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_3(\text{aq.})$  sat. (4 mL),  $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$  sat. (4 mL) puis avec  $\text{NaCl}(\text{aq.})$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner le cyclopropane désiré **27**.

**Tableau 10 et Schéma 46. (27g, 27h ou 27i).**

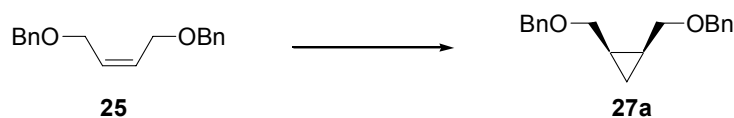


À une solution de l'éther allylique **25** (~0.620 mmol, 1.0 équiv.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) à 0 °C est d'abord ajouté Et<sub>2</sub>Zn (2.1 équiv.) puis une solution de CHI<sub>3</sub> (2.1 équiv.) dans un minimum de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~ 7 mL) par canule. La réaction est réchauffée à température ambiante et elle est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition totale de **25** (quelques minutes).

Pour les Entrées 2, 3, 4, 5 et 7 du Tableau 10, le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est distillé sous vide et du THF (2 mL) est ajouté au résidu. La solution est refroidie à la température spécifiée et CuCN·2LiCl (CuCN: x équiv.; LiCl: 2x équiv.) ou CuCN·2MeLi (CuCN: x équiv.; MeLi: 2x équiv.) dans du THF (6 mL) à la température spécifiée est ajouté par canule. La solution est graduellement réchauffée à la température spécifiée pendant 1 heure et agitée pendant une autre heure avant de la refroidir à nouveau à la première température et d'ajouter de l'iodure d'allyle (y équiv.). La réaction est agitée pendant 1 heure à cette température, 1 heure à 0 °C et 2 heures à température ambiante avant d'être parachevée avec NH<sub>4</sub>OH 28 % et NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. Les sels de cuivres sont enlevés par filtration et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 x 5 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (4 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner le cyclopropane désiré **27**.

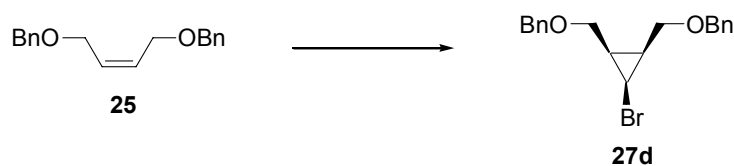
Dans le cas des couplages au palladium, le cyclopropylzincique est préparé selon la procédure décrite plus haut. Cette solution est agitée pendant 15 minutes à température ambiante avant d'ajouter par canule soit une solution de Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.05 équiv.) et de *Pt*-Bu<sub>3</sub> (0.075 équiv.), soit une solution de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.05 équiv.) dans THF (3 mL) suivi 5 minutes plus tard par une solution de 1-iodo-4-nitrobenzène (5.0 équiv.) dans 10 mL THF. La réaction est agitée pendant 20 heures avant d'être parachevée avec NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 x 10 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (10 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (10 % EtOAc/hexanes) pour donner le cyclopropane **27h** en tant qu'huile rouge visqueuse.

**Équation 71. (±)-*cis*-1,2-Bis(benzyloxyméthyl)cyclopropane (27a).**



À une solution de l'éther allylique **25** (166 mg, 0.618 mmol, 1.0 équiv.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) à 0 °C est d'abord ajouté Et<sub>2</sub>Zn (133 μL, 1.30 mmol, 2.1 équiv.) puis une solution de CHI<sub>3</sub> (487 mg, 1.24 mmol, 2.0 équiv.) dans un minimum de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~ 7 mL) par canule. La réaction est réchauffée à température ambiante et elle est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition totale de **25** (quelques minutes). Le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est distillé sous vide et du THF (8 mL) est ajouté au résidu. La réaction est agitée pendant une heure puis elle est parachevée avec NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. La phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 4 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL) puis avec NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (4 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (5 % EtOAc/hexanes) pour donner le cyclopropane **27a** (154 mg, 0.545 mmol, 88 % de rendement).

**Tableau 11. Optimisation de la bromation: effet des additifs.**

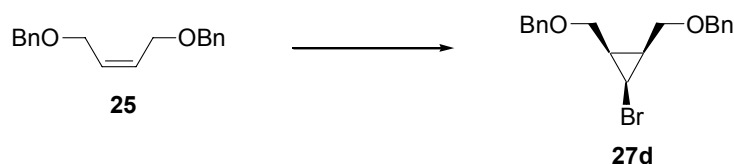


À une solution de l'éther allylique **25** (~0.620 mmol, 1.0 équiv.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) à 0 °C est d'abord ajouté Et<sub>2</sub>Zn (2.1 équiv.) (ou 4.0 équiv. de EtZnI ou EtZnBr) puis une solution de CHI<sub>3</sub> (2.1 équiv.) dans un minimum de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~ 7 mL) par canule. La réaction est réchauffée à température ambiante et elle est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition totale de **25** (quelques minutes).

La solution est refroidie à -78 °C et l'additif est ajouté. Le brome est ensuite ajouté et la réaction est parachevée avec Na<sub>2</sub>SO<sub>3(aq.)</sub> sat. La phase aqueuse est extraite

avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL), les phases organiques combinés sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_3(\text{aq.})$  sat. (4 mL),  $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$  sat. (4 mL) puis avec  $\text{NaCl}(\text{aq.})$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le rapport des produits est déterminé par RMN  $^1\text{H}$ .

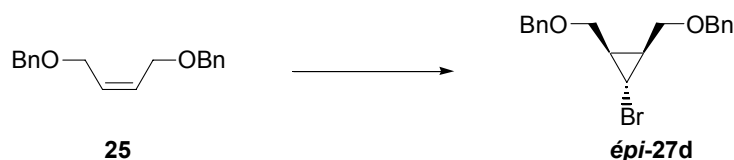
**Tableau 12. Optimisation de la bromation: effet des agents d'halogénations.**



À une solution de l'éther allylique **25** (~0.620 mmol, 1.0 équiv.) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) à 0 °C est d'abord ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (2.1 équiv.) (ou 4.0 équiv. de  $\text{EtZnI}$  ou  $\text{EtZnBr}$ ) puis une solution de  $\text{CHI}_3$  (2.1 équiv.) dans un minimum de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (~ 7 mL) par canule. La réaction est réchauffée à température ambiante et elle est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition totale de **25** (quelques minutes).

La solution est refroidie à la température spécifiée puis l'agent halogénant (5.0 équiv.) dans le solvant spécifié est ajouté au cyclopropylzincique. La réaction est suivie par CCM puis elle est arrêtée avec  $\text{Na}_2\text{SO}_3(\text{aq.})$  sat. La phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL), les phases organiques combinés sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_3(\text{aq.})$  sat. (4 mL),  $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$  sat. (4 mL) puis avec  $\text{NaCl}(\text{aq.})$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le rapport des produits est déterminé par RMN  $^1\text{H}$ .

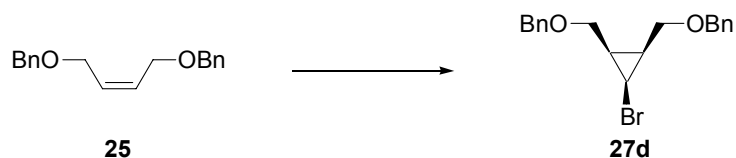
**Tableau 13. Optimisation de la bromation avec 51: effet du solvant. ( $\pm$ )-*t*-2,*t*-3-Bis(benzyloxyméthyl)-*r*-1-bromocyclopropane (*épi*-27d).**



À une solution de l'éther allylique **25** (~0.620 mmol, 1.0 équiv.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) à 0 °C est d'abord ajouté Et<sub>2</sub>Zn (2.1 équiv.) (ou 4.0 équiv. de EtZnI ou EtZnBr) puis une solution de CHI<sub>3</sub> (2.1 équiv.) dans un minimum de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~ 7 mL) par canule. La réaction est réchauffée à température ambiante et elle est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition totale de **25** (quelques minutes).

Le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est distillé sous vide et le solvant spécifié (2 mL) est ajouté au résidu. La solution est refroidie à -78 °C et une solution de (BrCl<sub>2</sub>C)<sub>2</sub> (**51**) (5.0 équiv.) dans 8 mL du solvant spécifié est ajoutée. Le bain à -78 °C est enlevé et la réaction est agitée pendant 2 heures après quoi elle est parachevée avec NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. (10 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 x 5 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec de Na<sub>2</sub>SO<sub>3 (aq.)</sub> sat. (5 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le rapport des produits est déterminé par RMN <sup>1</sup>H.

**Tableau 14. Optimisation de la bromation avec Br<sub>2</sub>: effet du solvant. (±)-*t*-2,*t*-3-Bis(benzyloxyméthyl)-*r*-1-bromocyclopropane (**27d**).**

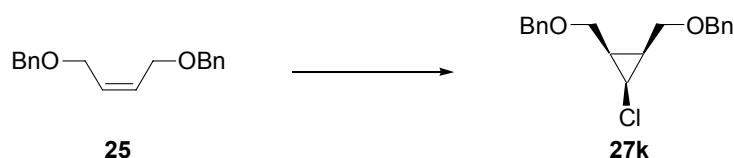


À une solution de l'éther allylique **25** (~0.620 mmol, 1.0 équiv.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) à 0 °C est d'abord ajouté Et<sub>2</sub>Zn (2.1 équiv.) (ou 4.0 équiv. de EtZnI ou EtZnBr) puis une solution de CHI<sub>3</sub> (2.1 équiv.) dans un minimum de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~ 7 mL) par canule. La réaction est réchauffée à température ambiante et elle est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition totale de **25** (quelques minutes).

Le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est distillé sous vide et le solvant spécifié (7 mL) est ajouté au résidu. La solution est refroidie à -78 °C en agitant vigoureusement et Br<sub>2</sub> (3, 5 ou 10 équiv.). La réaction est agitée 10 minutes, parachevée avec Na<sub>2</sub>SO<sub>3 (aq.)</sub> sat. (10 mL) et

diluée dans l'éther (10 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (5 x 8 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (3 x 4 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (10 % EtOAc/hexanes) pour donner le bromocyclopropane **27d**.

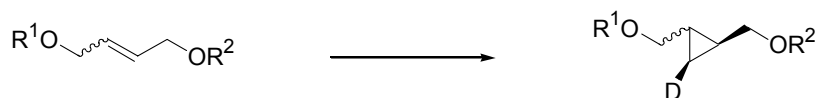
**Tableau 15. Chloration du cyclopropylzincique 26. (±)-*c*-2,*c*-3-Bis(benzyloxyméthyl)-*r*-1-chlorocyclopropane (27k).**



À une solution de l'éther allylique **25** (~0.620 mmol, 1.0 équiv.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) à 0 °C est d'abord ajouté Et<sub>2</sub>Zn (2.1 équiv.) (ou 4.0 équiv. de EtZnI ou EtZnBr) puis une solution de CHI<sub>3</sub> (2.1 équiv.) dans un minimum de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~ 7 mL) par canule. La réaction est réchauffée à température ambiante et elle est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition totale de **25** (quelques minutes).

Le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est distillé sous vide et du DMF (7 mL) est ajouté au résidu. La solution est refroidie à -78 °C en agitant vigoureusement (pour éviter que le DMF gèle, P<sub>f</sub> -61 °C) et la source de Cl<sup>+</sup> est ajoutée à la solution. La réaction est agitée pendant 10 minutes après quoi elle est parachevée avec HCl 1M jusqu'à pH acide. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (4 x 8 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (3 x 4 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (10 % EtOAc/hexanes) pour donner le chlorocyclopropane **27k**.

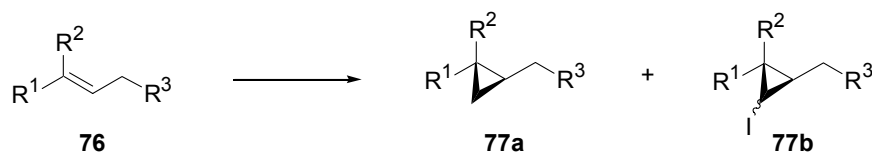
**Tableau 16. Zinciocyclopropanation d'alcènes dérivés du 1,4-but-2-ène diol.**



À une solution de l'alcène (~0.620 mmol, 1.0 équiv.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) à 0 °C est d'abord ajouté Et<sub>2</sub>Zn (x équiv.) puis une solution de CHI<sub>3</sub> (y équiv.) dans un minimum de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~ 7 mL) par canule. La réaction est réchauffée à température ambiante et elle est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition totale de l'alcène.

Le cyclopropylzincique est ensuite parachevé en ajoutant une solution de DCl/D<sub>2</sub>O jusqu'à pH acide. La phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 mL), les phases organiques combinés sont lavées avec NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat. (15 mL) puis avec NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (15 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner le cyclopropane désiré.

**Tableau 17. Zinciocyclopropanation d'alcènes qui ne sont pas dérivés du 1,4-but-2-ène diol.**



#### Protocole A.

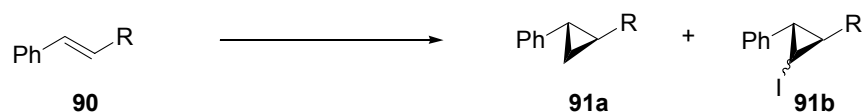
À une solution de 1,4-dibenzyloxybutane (~0.550 1.0 équiv.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) à 0 °C est d'abord ajouté le Et<sub>2</sub>Zn (2.0 équiv.) puis une solution de CHI<sub>3</sub> (2.0 équiv.) dans un minimum de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~ 7 mL) par canule. Cette solution est agitée pendant 5 minutes puis une solution de l'alcène (~0.550 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) est ajoutée par canule. La réaction est réchauffée à température ambiante et elle est agitée pendant 2 heures après quoi elle est parachevée avec NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. La phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 4 mL), les phases organiques combinés sont lavées avec NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL) puis avec NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (4 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le rapport des produits est déterminé par RMN <sup>1</sup>H et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.



### Protocoles B et C.

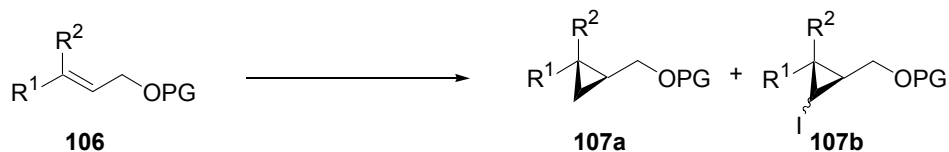
À une solution de l'éther allylique **25** (~0.620 mmol, 1.0 équiv.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) à 0 °C est d'abord ajouté Et<sub>2</sub>Zn (x équiv.) puis une solution de CHI<sub>3</sub> (x équiv.) dans un minimum de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~ 7 mL) par canule. La réaction est réchauffée à température ambiante et elle est agitée pendant 2 heures après quoi elle est parachevée avec NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. La phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 4 mL), les phases organiques combinés sont lavées avec NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL) puis avec NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (4 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le rapport des produits est déterminé par RMN <sup>1</sup>H et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

### Tableau 18. Étude sur la richesse électronique de l'alcène.



À une solution de l'alcène **90** (~0.620 mmol, 1.0 équiv.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) à 0 °C est d'abord ajouté Et<sub>2</sub>Zn (3.0 équiv.) puis une solution de CHI<sub>3</sub> (3.0 équiv.) dans un minimum de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~ 7 mL) par canule. La réaction est réchauffée à température ambiante et elle est agitée pendant 2 heures après quoi elle est parachevée avec NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. La phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 4 mL), les phases organiques combinés sont lavées avec NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL) puis avec NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (4 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le rapport des produits est déterminé par RMN <sup>1</sup>H.

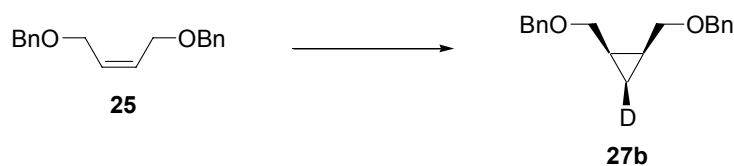
### Tableau 19. Étude de l'effet du pouvoir chélatant.



À une solution de l'alcène **106** (~0.620 mmol, 1.0 équiv.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) à 0 °C est d'abord ajouté Et<sub>2</sub>Zn (2.5 équiv.) puis une solution de CHI<sub>3</sub> (2.5

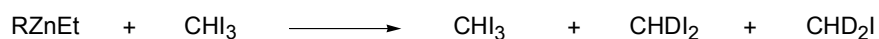
équiv.) dans un minimum de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (~ 7 mL) par canule. La réaction est réchauffée à température ambiante et elle est agitée pendant 2 heures après quoi elle est parachevée avec  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat. La phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL), les phases organiques combinés sont lavées avec  $\text{NaHCO}_{3(\text{aq.})}$  sat. (4 mL) puis avec  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le rapport des produits est déterminé par RMN  $^1\text{H}$ .

**Schéma 50. Effet du DME sur la zinciocyclopropanation.**



La première méthode (sans DME) est celle utilisée au Tableau 7. La seconde méthode, avec DME, va comme suit. À une solution de l'éther allylique **25** (158 mg, 0.589 mmol, 1.0 équiv.) et de DME (53 mg, 0.589 mmol, 1.0 équiv.) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) à 0 °C est d'abord ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (153 mg, 1.236 mmol, 2.1 équiv.) puis une solution de  $\text{CHI}_3$  (487 mg, 1.236 mmol, 2.1 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) par canule. La réaction est réchauffée à température ambiante puis elle est agitée pendant 2 h avant d'être parachevée avec  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat. La phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL), les phases organiques combinés sont lavées avec  $\text{NaHCO}_{3(\text{aq.})}$  sat. (4 mL) puis avec  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu (81 % conversion, déterminé par RMN  $^1\text{H}$ ) est purifié par chromatographie sur gel de silice (10 % EtOAc/hexanes) pour donner le deutérocyclopropane **27b** (100 mg, 0.353 mmol, 60 % de rendement).

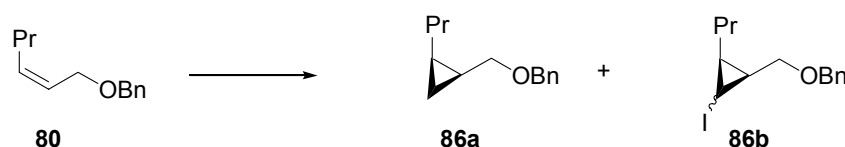
**Tableau 24. Rapport des carbénoïdes en fonction des additifs et du R dans 15**



À une solution de  $\text{RZnEt}$  (x équiv.) dans le solvant spécifié (1 mL) à 0 °C est ajouté  $\text{CHI}_3$  (~0.5 mmol, 1.0 équiv.) dans THF (1 mL) par canule. La solution est agitée 5 minutes avant d'être parachevée avec  $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$  jusqu'à pH acide. La phase

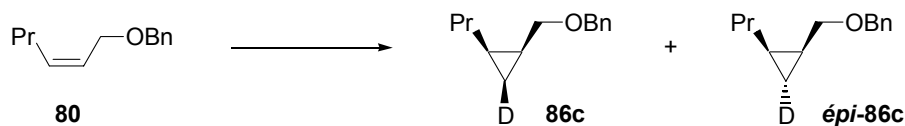
organique est filtrée sur du gel de silice puis injectée dans un GCMS. Colonne: HP 5MS 5% Phenyl Methyl Siloxane, 0.25 mm x 30 m x 0.25  $\mu$ m. Pression 3.25 psi. Débit 1.5 mL/min. Isotherme: 35°C pendant 2 minutes; 7°C/minutes jusqu'à 80°C; 10°C/minutes jusqu'à 250°C, maintenu pendant 5 minutes; 10°C/minutes jusqu'à 35°C.  $T_r$  ( $\text{CH}_n\text{D}_{3-n}\text{I}$ ) 0.79 minute (ions 142, 143 et 144),  $T_r$  ( $\text{CH}_n\text{D}_{2-n}\text{I}_2$ ) 4.89 minutes (ions 268 et 269).

**Tableau 25. Zinciocyclopropanation de l'éther allylique 80: effet d'additifs et du R de  $(\text{RZn})_2\text{CHI}$ .**



À une solution de l'additif (y équiv.) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) à 0 °C est d'abord ajouté le  $\text{RZnEt}$  (x équiv.) puis une solution de  $\text{CHI}_3$  (y équiv.) dans un minimum de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (~ 7 mL) par canule. Cette solution est agitée pendant 5 minutes puis une solution de l'alcène (~0.550 mmol, 1.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) est ajoutée par canule. La réaction est réchauffée à température ambiante et elle est agitée pendant 2 heures après quoi elle est parachevée avec  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat. La phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL), les phases organiques combinés sont lavées avec  $\text{NaHCO}_3_{(\text{aq.})}$  sat. (4 mL) puis avec  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le rapport des produits est déterminé par RMN  $^1\text{H}$ .

**Tableau 26. Progression et rapport des produits d'une cyclopropanation de 80 en fonction de la température.**



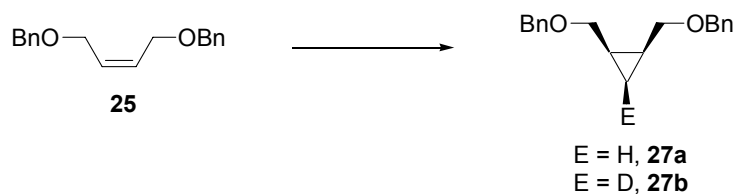
À une solution d'iode (800 mg, 3.153 mmol, 5.0 équiv.) et  $\text{Et}_2\text{O}$  (589  $\mu$ L, 5.676 mmol, 9.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (291  $\mu$ L, 2.838 mmol, 4.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée

pendant 10 minutes, avant d'être refroidie à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Une solution de  $\text{CHI}_3$  (497 mg, 1.261 mmol, 2.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivi l'éther benzylique **80** (120 mg, 0.631 mmol, 1.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL).

La réaction est agitée à cette température pendant 5 h, puis elle est réchauffée à  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Après 1 h à cette température, la réaction est réchauffée à température ambiante. Après 30 minutes à cette température, la réaction est parachevée par l'addition de  $\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$  jusqu'à pH acide. La phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_3(\text{aq.})$  sat. (4 mL),  $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$  sat. (4 mL) puis  $\text{NaCl}(\text{aq.})$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (3 %  $\text{EtOAc}/\text{hexanes}$ ) pour donner les deutérocyclopropanes épimériques **86c** et *épi*-**86c** (54 mg, 0.263 mmol, 42 % rend., 31:69 *dr*) en tant qu'huile claire incolore.

Des aliquots (0.3 mL) sont pris avec une canule de téflon et parachevés avec  $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{aq.})$  sat. après 3 h et 5 h. La phase aqueuse est extraite deux fois avec  $\text{Et}_2\text{O}$  et les phases organiques combinées sont filtrées sur du gel de silice puis concentrées sous pression réduite sont pris. Le rapport des produits est déterminé par RMN  $^1\text{H}$ .

**Tableau 27. Zinciocyclopropanation de l'éther allylique 25: effet d'additifs et du R de  $(\text{RZn})_2\text{CHI}$ .**

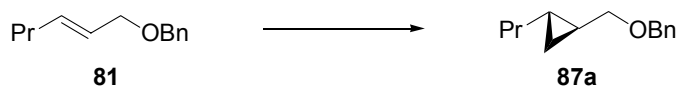


À une solution de l'éther allylique **25** (~0.620 mmol, 1.0 équiv.) et du DME (x équivalent) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) à  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  est d'abord ajouté  $\text{RZnEt}$  (y équiv.) et  $\text{ZnI}_2$  (s'il y a lieu, x équiv.) puis une solution de  $\text{CHI}_3$  (z équiv.) dans un minimum de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (~ 7 mL) par canule. La réaction est réchauffée à température ambiante et elle

est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition totale de **25** ou pendant 3 h.

Le cyclopropylzincique obtenu est ensuite parachevé en ajoutant DCI/D<sub>2</sub>O ou NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. La phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 4 mL), les phases organiques combinés sont lavées avec NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL) puis avec NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (4 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (5 % EtOAc/hexanes) pour donner le cyclopropane **27a** ou **27b**.

**Graphique 2, Protocole A1. Conversion de l'éther allylique **81** en cyclopropane **87a**.**



À une solution d'iode (640 mg, 2.523 mmol, 4.0 équiv.) et Et<sub>2</sub>O (458 μL, 4.415 mmol, 7.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) à 0 °C est ajouté lentement Et<sub>2</sub>Zn (226 μL, 2.207 mmol, 3.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant de la refroidir à nouveau à 0 °C. Une solution de CHI<sub>3</sub> (372 mg, 0.946 mmol, 1.5 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivit par l'éther benzylique **81** (120 mg, 0.631 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL).

Des aliquots (0.3 mL) sont pris avec une canule de téflon et parachevés avec NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. après 5, 10, 15, 20, 35, 60 et 120 minutes. La phase aqueuse est extraite deux fois avec Et<sub>2</sub>O et les phases organiques combinées sont filtrées sur du gel de silice puis concentrées sous pression réduite.

Cyclopropane **87a** en tant qu'huile claire incolore: *R<sub>f</sub>* 0.19 (3 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.25 (m, 5H, Ph), 4.54 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.37 (dd, *J* = 10 Hz, 7 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 3.28 (dd, *J* = 10 Hz, 7 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 1.42 (sex, *J* = 7 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.35-1.14 (m, 2H, EtCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 0.92 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 0.88-0.80 (m, 1H,

OCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 0.65-0.55 (m, 1H, PrCH<sub>cyclopro.</sub>), 0.39-0.29 (m, 2H, CH<sub>2cyclopro.</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.1 C, 128.7 2xCH, 128.0 2xCH, 127.8 CH, 74.8 CH<sub>2</sub>, 72.7 CH<sub>2</sub>, 36.2 CH<sub>2</sub>, 23.0 CH<sub>2</sub>, 18.5 CH, 17.5 CH, 14.3 CH<sub>3</sub>, 10.6 CH<sub>2</sub>; IR (neat) 2960, 1454, 1261, 1095, 1019, 802 cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O 204.1514, trouvé 204.1517.

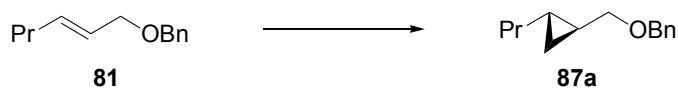
### Résultats du Graphique 2, Protocole A1.

Les rapports de **81:87a** sont déterminés par RMN <sup>1</sup>H.

Temps (min.) **81 : 87a**

0	100 : 0
5	46 : 54
10	38 : 62
15	33 : 67
20	29 : 71
35	21 : 79
60	14 : 86
120	11 : 89

### Graphique 2, Protocole A2. Conversion de l'éther allylique **81** en cyclopropane **87a**.



À une solution d'iode (800 mg, 3.153 mmol, 5.0 équiv.) et Et<sub>2</sub>O (589 μL, 5.676 mmol, 9.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) à 0 °C est ajouté lentement Et<sub>2</sub>Zn (291 μL, 2.838 mmol, 4.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant

10 minutes avant de la refroidir à nouveau à 0 °C. Une solution de CHI<sub>3</sub> (497 mg, 1.261 mmol, 2.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivit par l'éther benzylique **81** (120 mg, 0.631 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL).

Des aliquots (0.3 mL) sont pris avec une canule de téflon et parachevés avec NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq)</sub> sat. après 5, 10, 15, 20, 30, 60 et 90 minutes. La phase aqueuse est extraite deux fois avec Et<sub>2</sub>O et les phases organiques combinées sont filtrées sur du gel de silice puis concentrées sous pression réduite.

### Résultats du Graphique 2, Protocole A2

Les rapports de **81**:**87a** sont déterminés par RMN <sup>1</sup>H.

Temps (min.) **81** : **87a**

0            100 : 0

5            42 : 58

10           34 : 66

15           29 : 71

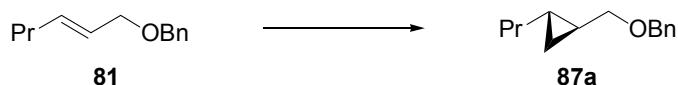
20           23 : 77

30           16 : 84

60           8 : 92

90           4 : 96

**Graphique 2, Protocole B1. Conversion de l'éther allylique 81 en cyclopropane 87a.**



À une solution d'iode (640 mg, 2.523 mmol, 4.0 équiv.) et Et<sub>2</sub>O (458 μL, 4.415 mmol, 7.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) à 0 °C est ajouté lentement Et<sub>2</sub>Zn (226 μL, 2.207 mmol, 3.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant de la refroidir à nouveau à 0 °C. L'éther benzylique **81** (120 mg, 0.631 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) est alors ajouté par canule à cette solution claire et incolore suivit par une solution de CHI<sub>3</sub> (372 mg, 0.946 mmol, 1.5 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL).

Des aliquots (0.3 mL) sont pris avec une canule de téflon et parachevés avec NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. après 5, 10, 15, 25 et 45 minutes. La phase aqueuse est extraite deux fois avec Et<sub>2</sub>O et les phases organiques combinées sont filtrées sur du gel de silice puis concentrées sous pression réduite.

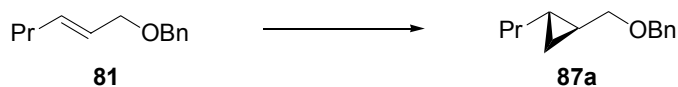
### Résultats du Graphique 2, Protocole B1.

Les rapports de **81:87a** sont déterminés par RMN <sup>1</sup>H et la moyenne de trois réactions est utilisée pour tracer le graphique.

Temps (min.) **81** : **87a**

0	100 : 0
5	58 : 42
10	40 : 60
15	25 : 75
25	8 : 92
45	0 : 100

### Graphique 2, Protocole B2. Conversion de l'éther allylique **81** en cyclopropane **87a**.







À une solution de l'éther benzylique **81** (120 mg, 0.631 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) à 0 °C sont ajoutés Et<sub>2</sub>Zn (194 µL, 1.892 mmol, 3.0 équiv.) suivi par une solution de CHI<sub>3</sub> (745 mg, 1.892 mmol, 3.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 mL).

Des aliquots (0.3 mL) sont pris avec une canule de téflon et parachevés avec NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. après 2, 5, 10, 15, 25, 35 et 45 minutes. La phase aqueuse est extraite deux fois avec Et<sub>2</sub>O et les phases organiques combinées sont filtrées sur du gel de silice puis concentrées sous pression réduite.

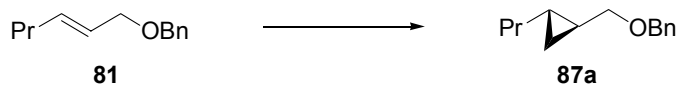
### Résultats du Graphique 3, Protocole C.

Les rapports de **81:87a** sont déterminés par RMN <sup>1</sup>H et la moyenne de trois réactions est utilisée pour tracer les graphiques.

Temps (min.) **81** : **87a**

0	100 : 0
2	69 : 31
5	66 : 34
10	60 : 40
15	56 : 44
25	53 : 47
35	49 : 51
45	47 : 53

**Graphique 3, Protocole D (Et<sub>2</sub>Zn + Et<sub>2</sub>O). Comparaison de différents protocoles dans la zinciocyclopropanation de l'éther allylique **81** en cyclopropane **87a**.**



À une solution de l'éther benzylique **81** (120 mg, 0.631 mmol, 1.0 équiv.) et Et<sub>2</sub>O (393 µL, 3.784 mmol, 6.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) à 0 °C sont ajoutés Et<sub>2</sub>Zn (194 µL, 1.892 mmol, 3.0 équiv.) suivi par une solution de CHI<sub>3</sub> (745 mg, 1.892 mmol, 3.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 mL).

Des aliquots (0.3 mL) sont pris avec une canule de téflon et parachevés avec NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. après 2, 5, 10, 15, 25, 35 et 45 minutes. La phase aqueuse est extraite deux fois avec Et<sub>2</sub>O et les phases organiques combinées sont filtrées sur du gel de silice puis concentrées sous pression réduite.

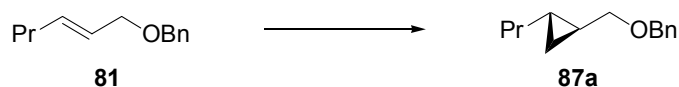
### Résultats du Graphique 3, Protocole D.

Les rapports de **81:87a** sont déterminés par RMN <sup>1</sup>H et la moyenne de trois réactions est utilisée pour tracer les graphiques.

Temps (min.) **81:87a**

0	100 : 0
2	61 : 39
5	57 : 43
10	54 : 46
15	52 : 48
25	45 : 55
35	42 : 58
45	37 : 63

**Graphique 3, Protocole E (EtZnI + Et<sub>2</sub>O). Comparaison de différents protocoles dans la zinciocyclopropanation de l'éther allylique **81** en cyclopropane **87a**.**



À une solution d'iode (480 mg, 1.892 mmol, 3.0 équiv.) et Et<sub>2</sub>O (393 µL, 3.784 mmol, 6.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) à 0 °C est lentement ajouté Et<sub>2</sub>Zn (194 µL, 1.892 mmol, 3.0 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à 0 °C de nouveau. L'éther benzylique **81** (120 mg, 0.631 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) est alors ajouté par canule à cette solution claire et incolore suivi par une solution de CHI<sub>3</sub> (372 mg, 0.946 mmol, 1.5 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL).

Des aliquots (0.3 mL) sont pris avec une canule de téflon et parachevés avec NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. après 2, 5, 10, 15, 25, 35 et 45 minutes. La phase aqueuse est extraite deux fois avec Et<sub>2</sub>O et les phases organiques combinées sont filtrées sur du gel de silice puis concentrées sous pression réduite.

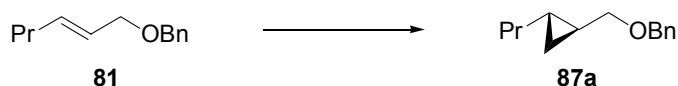
### Résultats du Graphique 3, Protocole E.

Les rapports de **81:87a** sont déterminés par RMN <sup>1</sup>H et la moyenne de trois réactions est utilisée pour tracer les graphiques.

Temps (min.) **81:87a**

0	100 : 0
2	59 : 41
5	50 : 50
10	34 : 66
15	21 : 79
25	8 : 92
35	2 : 98
45	0 : 100

**Graphique 3, Protocole F (EtZnI + Et<sub>2</sub>O + ZnI<sub>2</sub>). Comparaison de différents protocoles dans la zinciocyclopropanation de l'éther allylique **81** en cyclopropane **87a**.**



À une solution d'iode (960 mg, 3.784 mmol, 6.0 équiv.) et Et<sub>2</sub>O (589 μL, 5.676 mmol, 9.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) à 0 °C est lentement ajouté Et<sub>2</sub>Zn (291 μL, 2.838 mmol, 4.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à 0 °C de nouveau. L'éther benzylique **81** (120 mg, 0.631 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) est alors ajouté par canule à cette solution claire et incolore suivi par une solution de CHI<sub>3</sub> (372 mg, 0.946 mmol, 1.5 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) et par 100 μL d'air sec.

Des aliquots (0.3 mL) sont pris avec une canule de téflon et parachevés avec NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq)</sub> sat. après 2, 5, 10, 15, 25, 35 et 45 minutes. La phase aqueuse est extraite deux fois avec Et<sub>2</sub>O et les phases organiques combinées sont filtrées sur du gel de silice puis concentrées sous pression réduite.

**Résultats du Graphique 3, Protocole F.**

Les rapports de **81:87a** sont déterminés par RMN <sup>1</sup>H et la moyenne de trois réactions est utilisée pour tracer les graphiques.

Temps (min.) **81:87a**

0            100 : 0

2            65 : 35

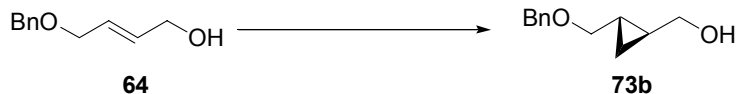
5            52 : 48

10           28 : 72

15           8 : 92

25 0 : 100

**Graphique 4, Protocole G (Et<sub>2</sub>Zn). Comparaison de différents protocoles dans la zinciocyclopropanation de l'alcool allylique **64** en cyclopropane **73b**.**



À une solution de Et<sub>2</sub>Zn (253 μL, 2.469 mmol, 4.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) à 0 °C sont ajoutés par canule une solution de CHI<sub>3</sub> (972 mg, 2.469 mmol, 4.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 mL) suivie par l'iodure d'alcoxyde de zinc de **64** (*vide infra*).

L'iodure d'alcoxyde de zinc de **64** est préparé de la façon suivante: à une solution de l'alcool allylique **64** (110 mg, 0.617 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) est ajouté Et<sub>2</sub>Zn (32 μL, 0.309 mmol, 0.5 équiv.). Cette solution est agitée à température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

Des aliquots (0.3 mL) sont pris avec une canule de téflon et parachevés avec NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq)</sub> sat. après 2, 5, 10, 15, 25, 35 et 45 minutes. La phase aqueuse est extraite deux fois avec Et<sub>2</sub>O et les phases organiques combinées sont filtrées sur du gel de silice puis concentrées sous pression réduite.

**Résultats du Graphique 4, Protocole G.**

Les rapports de **64:73b** sont déterminés par RMN <sup>1</sup>H et la moyenne de trois réactions est utilisée pour tracer les graphiques.

Temps (min.) **64:73b**

0 100 : 0

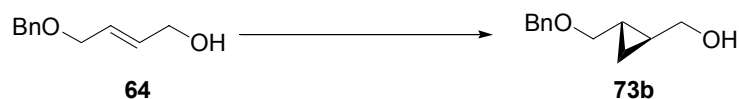
2 44 : 56

5 41 : 59

10 33 : 67

15	22 : 78
25	14 : 86
35	8 : 92
45	2 : 98

**Graphique 4, Protocole H (Et<sub>2</sub>Zn + Et<sub>2</sub>O). Comparaison de différents protocoles dans la zinciocyclopropanation de l'alcool allylique **64** en cyclopropane **73b**.**



À une solution de Et<sub>2</sub>Zn (253 μL, 2.469 mmol, 4.0 équiv.) et Et<sub>2</sub>O (513 μL, 4.937 mmol, 8.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) à 0 °C est ajoutée par canule une solution de CHI<sub>3</sub> (972 mg, 2.469 mmol, 4.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 mL) suivie par l'iodure d'alcoxyde de zinc de **64** (*vide infra*).

L'iodure d'alcoxyde de zinc de **64** est préparé de la façon suivante: à une solution de l'alcool allylique **64** (110 mg, 0.617 mmol, 1.0 équiv.) et Et<sub>2</sub>O (64 μL, 0.617 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) est ajouté Et<sub>2</sub>Zn (32 μL, 0.309 mmol, 0.5 équiv.). Cette solution est agitée à température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

Des aliquots (0.3 mL) sont pris avec une canule de téflon et parachevés avec NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq)</sub> sat. après 2, 5, 10, 15, 25, 35 et 45 minutes. La phase aqueuse est extraite deux fois avec Et<sub>2</sub>O et les phases organiques combinées sont filtrées sur du gel de silice puis concentrées sous pression réduite.

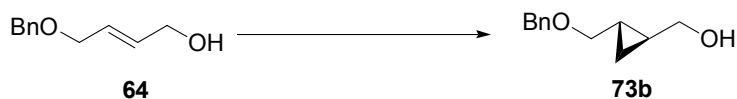
**Résultats du Graphique 4, Protocole H.**

Les rapports de **64:73b** sont déterminés par RMN <sup>1</sup>H et la moyenne de trois réactions est utilisée pour tracer les graphiques.

Temps (min.) **64:73b**

0	100 : 0
2	37 : 63
5	27 : 73
10	19 : 81
15	18 : 82
25	16 : 84
35	7 : 93
45	3 : 97

**Graphique 4, Protocole I (EtZnI + Et<sub>2</sub>O). Comparaison de différents protocoles dans la zincocyclopropanation de l'alcool allylique **64** en cyclopropane **73b**.**



À une solution d'iode (627 mg, 2.469 mmol, 4.0 équiv.) et Et<sub>2</sub>O (513 μL, 4.937 mmol, 8.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.4 mL) à 0 °C est lentement ajouté Et<sub>2</sub>Zn (253 μL, 2.469 mmol, 4.0 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes, avant d'être refroidie à 0 °C de nouveau. Une solution de CHI<sub>3</sub> (486 mg, 1.234 mmol, 2.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivi par l'iodure d'alcoxyde de zinc de **64** (*vide infra*).

L'iodure d'alcoxyde de zinc de **64** est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (157 mg, 0.617 mmol, 1.0 équiv.) et Et<sub>2</sub>O (128 μL, 1.234 mmol, 2.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6 mL) à 0 °C est lentement ajouté Et<sub>2</sub>Zn (63 μL, 0.617 mmol, 1.0 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajoutée à une solution de l'alcool allylique **64** (110 mg, 0.617 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL). Cette solution est agitée à température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.



Des aliquots (0.3 mL) sont pris avec une canule de téflon et parachevés avec  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$  sat. après 2, 5, 10, 15, 25, 35 et 45 minutes. La phase aqueuse est extraite deux fois avec  $\text{Et}_2\text{O}$  et les phases organiques combinées sont filtrées sur du gel de silice puis concentrées sous pression réduite.

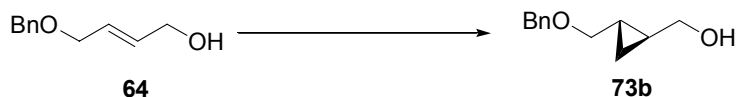
### Résultats du Graphique 4, Protocole I.

Les rapports de **64:73b** sont déterminés par RMN  $^1\text{H}$  et la moyenne de trois réactions est utilisée pour tracer les graphiques.

Temps (min.) **64:73b**

0	100 : 0
2	77 : 23
5	68 : 32
10	61 : 39
15	47 : 53
25	31 : 69
35	15 : 85
45	8 : 92

**Graphique 4, Protocole J ( $\text{EtZnI} + \text{Et}_2\text{O} + \text{ZnI}_2$ ). Comparaison de différents protocoles dans la zinciocyclopropanation de l'alcool allylique **64** en cyclopropane **73b**.**



À une solution d'iode (1253 mg, 4.937 mmol, 8.0 équiv.) et  $\text{Et}_2\text{O}$  (769  $\mu\text{L}$ , 7.406 mmol, 12.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.4 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$

(380  $\mu\text{L}$ , 3.703 mmol, 6.0  $\text{equiv.}$ ). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes, avant d'être refroidie de nouveau à 0 °C. Une solution de  $\text{CHI}_3$  (486 mg, 1.234 mmol, 2.0  $\text{equiv.}$ ) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivi par l'iodure d'alcoxyde de zinc de **64** (*vide infra*).

L'iodure d'alcoxyde de zinc de **64** est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (157 mg, 0.617 mmol, 1.0  $\text{equiv.}$ ) et  $\text{Et}_2\text{O}$  (128  $\mu\text{L}$ , 1.234 mmol, 2.0  $\text{equiv.}$ ) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.6 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (63  $\mu\text{L}$ , 0.617 mmol, 1.0  $\text{equiv.}$ ). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajouté à une solution de l'alcool allylique **64** (110 mg, 0.617 mmol, 1.0  $\text{equiv.}$ ) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL). Cette solution est agitée à température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

Des aliquots (0.3 mL) sont pris avec une canule de téflon et parachevés avec  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat. après 2, 5, 10, 15, 25, 35 et 45 minutes. La phase aqueuse est extraite deux fois avec  $\text{Et}_2\text{O}$  et les phases organiques combinées sont filtrées sur du gel de silice puis concentrées sous pression réduite.

#### Résultats du Graphique 4, Protocole J.

Les rapports de **64:73b** sont déterminés par RMN  $^1\text{H}$  et la moyenne de trois réactions est utilisée pour tracer les graphiques.

Temps (min.) **64:73b**

0            100 : 0

2            33 : 67

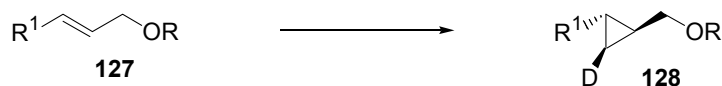
5            21 : 79

10           14 : 86

15           5 : 95

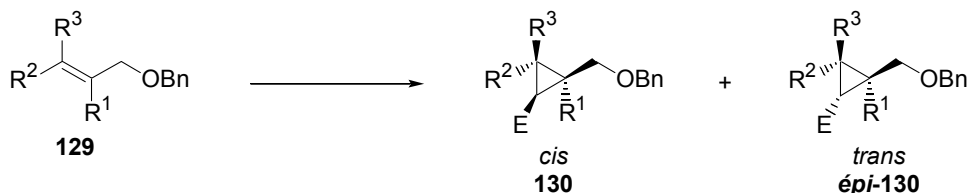
25           0 : 100

**Tableau 28. Comparaison des rendements de la zinciocyclopropanation avec différents protocoles: effet du ZnI<sub>2</sub>**



Les protocoles C-F décrits pour le Graphique 3 et les protocoles G-J décrits pour le Graphique 4 sont utilisés pour préparer les cyclopropylzinciques correspondants. Celui-ci est ensuite parachevé en ajoutant une solution de DCl/D<sub>2</sub>O. La phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 4 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL), NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL) puis avec NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (4 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner les deutéro-cyclopropanes **128** désirés.

**Tableau 29. Étendue de la zinciocyclopropanation avec le Protocole F.**



À une solution d'iode (8.0 équiv.) et Et<sub>2</sub>O (12.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) à 0 °C est lentement ajouté Et<sub>2</sub>Zn (6.0 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à 0 °C de nouveau. L'éther benzylique **129** (~0.630 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) est alors ajouté par canule à cette solution claire et incolore suivi par une solution de CHI<sub>3</sub> (2.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) et par 100 µL d'air sec.

La solution est refroidie à la température à -78 °C (seulement si l'électrophile utilisé est l'iode) et le cyclopropylzincique obtenu est parachevé avec I<sub>2</sub> (3.5 équiv.) dans THF (3.5 mL), DCl/D<sub>2</sub>O ou NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. La phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 4 mL), les phases organiques combinés sont lavées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL), NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL) puis avec NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (4 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et

concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner le cyclopropane désiré **130**.

**Tableau 33. Optimisation de la zinciocyclopropanation diastéréosélective avec Et<sub>2</sub>Zn: effet de la base.**



À une solution de Et<sub>2</sub>Zn (y équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) à 0 °C est ajoutée une solution de CHI<sub>3</sub> (z équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) suivie par la solution de l'alcoxyde de **145a** (1.0 équiv., *vide infra*) dans 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La réaction est réchauffée à température ambiante et la réaction suivie par CCM. Une fois la réaction terminée, ou après 3 h, la réaction est parachevée avec DCI/D<sub>2</sub>O et la phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL), NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL), puis NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (4 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite.

L'alcoxyde de **145a** est préparé de la façon suivante: à une solution de l'alcool allylique **145a** (~0.620 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) à 0 °C est ajouté la base (x équiv.).

Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (50% EtOAc/hexanes) pour donner le deutéro-cyclopropane **146a**. L'incorporation de deutérium est évalué par RMN <sup>1</sup>H.

**Tableau 34. Optimisation de la zinciocyclopropanation diastéréosélective avec EtZnI.**



À une solution d'iode (4.0 équiv.) et d'éther diéthylique (8.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.4 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (4.0 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à la température indiquée. Une solution de  $\text{CHI}_3$  (2.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivie par l'alcoxyde d'iodure de zinc (*vide infra*, 1.0 équiv.). La réaction est réchauffée à température ambiante et elle est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ (ou pendant 3 h). La réaction est alors parachevée avec  $\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$  et la phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_{3(\text{aq})}$  sat. (4 mL),  $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$  sat. (4 mL), puis  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite.

L'iodure d'alcoxyde de zinc est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (x équiv.) et de  $\text{Et}_2\text{O}$  (2x équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.6 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (x équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajoutée à une solution de l'alcool allylique **145a** (~0.620 mmol, 1.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL). Cette solution est agitée à la température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (50%  $\text{EtOAc}/\text{hexanes}$ ) pour donner le deutérocyclopropane **146a**. L'incorporation de deutérium est évalué par RMN  $^1\text{H}$ .

#### Graphique 5. Incorporation de deutérium en fonction du temps.



À une solution d'iode (786 mg, 3.095 mmol, 5.0 équiv.) et d'éther diéthylique (459 mg, 6.19 mmol, 10.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (382 mg, 3.095 mmol, 5.0 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à nouveau à 0 °C. Un

cinquième de cette solution (1.0 équiv. de EtZnI) est ajouté à une solution de l'alcool allylique **145a** (119 mg, 0.619 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL). Une solution de CHI<sub>3</sub> (487 mg, 1.238 mmol, 2.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) est alors ajoutée par canule à la solution de EtZnI (4.0 équiv.) suivie par l'alcoxyde d'iodure de zinc (1.0 équiv.). La réaction est réchauffée à température ambiante et elle est agitée pendant 3 h.

Des aliquots (0.3 mL) sont pris avec une canule de téflon et parachevés avec NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq)</sub> sat. après 1, 10, 30, 60, 90, 120 et 180 minutes. La phase aqueuse est extraite deux fois avec Et<sub>2</sub>O et les phases organiques combinées sont filtrées sur du gel de silice puis concentrées sous pression réduite. La conversion et l'incorporation de deutérium est déterminé par RMN <sup>1</sup>H quantitatif pour donner les résultats ci-dessous.

Temps (min.) **145a:146a** (D Inc.%)

0	100 : 0 (n.d.)
1	37 : 63 (82)
10	24 : 76 (82)
30	3 : 97 (81)
60	0 : 100 (71)
90	0 : 100 (56)
120	0 : 100 (51)
180	0 : 100(26)

**Tableau 35. Influence de  $ZnI_2$  dans la zinciocyclopropanation de l'alcool allylique chiral **145a**.**



À une solution d'iode ( $x + 2y$  équiv.) et d'éther diéthylique ( $2x + 2y$  équiv.) dans  $CH_2Cl_2$  (2.4 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $Et_2Zn$  ( $x + y$  équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à la température indiquée. Une solution de  $CHI_3$  ( $x$  équiv.) dans  $CH_2Cl_2$  (6-7 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivie par l'alcoxyde d'iode de zinc (*vide infra*, 1.0 équiv.). La réaction est réchauffée à température ambiante et elle est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. La réaction est alors parachevée avec  $DCl/D_2O$  et la phase aqueuse est extraite avec  $CH_2Cl_2$  (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec  $Na_2SO_{3(aq.)}$  sat. (4 mL),  $NaHCO_{3(aq.)}$  sat. (4 mL), puis  $NaCl_{(aq.)}$  sat. (4 mL), séchées sur  $MgSO_4$  et concentrées sous pression réduite.

L'iode d'alcoxyde de zinc est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (1.2 équiv.) et de  $Et_2O$  (2.4 équiv.) dans  $CH_2Cl_2$  (0.6 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $Et_2Zn$  (1.2 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajoutée à une solution de l'alcool allylique **145a** (~0.620 mmol, 1.0 équiv.) dans  $CH_2Cl_2$  (1.0 mL). Cette solution est agitée à la température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

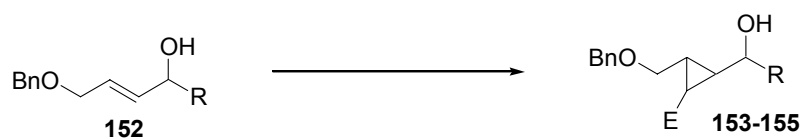
Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (50%  $EtOAc$ /hexanes) pour donner le deutéro-cyclopropane **146a**. L'incorporation de deutérium est évalué par RMN  $^1H$ .

**Tableau 36. Compatibilité des alcools allyliques *Z* chiraux et des électrophiles.**

À une solution d'iode (4.0 équiv.) et d'éther diéthylique (7.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.4 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (3.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à la température indiquée. Une solution de  $\text{CHI}_3$  (1.5 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivie par l'alcoxyde d'iodure de zinc (*vide infra*, 1.0 équiv.). La réaction est réchauffée à température ambiante et elle est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. La réaction est alors parachevée soit avec  $\text{DCl}/\text{D}_2\text{O}$  (deutérocyclopropanes **146**), soit refroidie à -78 °C avant l'addition d'une solution d'iode (3.0 équiv.) dans THF (3 mL) suivie 5 minutes plus tard par son parachèvement en l'additionnant à du  $\text{Na}_2\text{SO}_3(\text{aq.})$  sat.(20 mL) (iodocyclopropanes **147**). La phase aqueuse est extraite avec  $\text{Et}_2\text{O}$  ou  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL), Les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_3(\text{aq.})$  sat. (4 mL),  $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$  sat.(4 mL), puis  $\text{NaCl}(\text{aq.})$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner le deutérocyclopropane **146** ou l'iodocyclopropane **147** (selon l'électrophile utilisé).

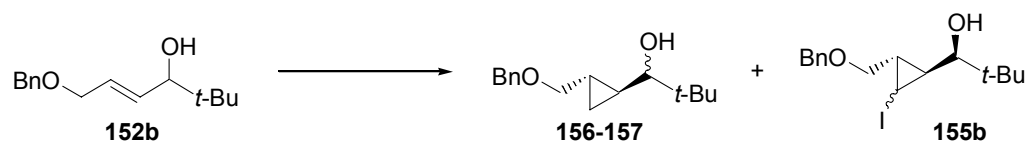
L'iodure d'alcoxyde de zinc est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (1.2 équiv.) et de  $\text{Et}_2\text{O}$  (2.4 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.6 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (1.2 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajoutée à une solution de l'alcool allylique **145** (~0.620 mmol, 1.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL). Cette solution est agitée à la température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.



**Tableau 37. Zinciocyclopropanation dirigée d'alcools allyliques *E* chiraux.**

À une solution d'iode (5.0 équiv.) et d'éther diéthylique (9.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.4 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (4.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à la température indiquée. Une solution de  $\text{CHI}_3$  (2.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivie par l'alcoxyde d'iodure de zinc (*vide infra*, 1.0 équiv.). La réaction est réchauffée à température ambiante ou maintenue à 0 °C et elle est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. La réaction est alors parachevée soit avec  $\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$ , soit avec  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$  sat. (4 mL) et la phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_{3(\text{aq})}$  sat. (4 mL),  $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$  sat. (4 mL), puis  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le rapport des produits est déterminé par RMN  $^1\text{H}$ . Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner les cyclopropanes correspondants.

L'iodure d'alcoxyde de zinc est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (1.2 équiv.) et de  $\text{Et}_2\text{O}$  (2.4 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.6 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (1.2 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajoutée à une solution de l'alcool allylique **152** (~0.620 mmol, 1.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL). Cette solution est agitée à la température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

**Tableau 38. Progression et rapport des produits d'une cyclopropanation de 152 en fonction du temps et de la température.**

À une solution d'iode (812 mg, 3.201 mmol, 5.0 équiv.) et d'éther diéthylique (427 mg, 5.761 mmol, 9.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.4 mL) à 0 °C est lentement ajouté Et<sub>2</sub>Zn (356 mg, 2.881 mmol, 4.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à nouveau à 0 °C. Une solution de CHI<sub>3</sub> (504 mg, 1.280 mmol, 2.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivie par l'alcoxyde d'iodure de zinc (*vide infra*, 1.0 équiv.). La réaction est réchauffée à température ambiante et elle est agitée pendant 60 minutes.

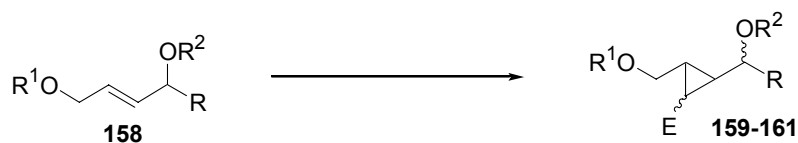
Des aliquots (0.3 mL) sont pris avec une canule de téflon et parachevés avec NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq)</sub> sat. après 4, 15, 25 et 60 minutes. La phase aqueuse est extraite deux fois avec Et<sub>2</sub>O et les phases organiques combinées sont filtrées sur du gel de silice puis concentrées sous pression réduite. La conversion et l'incorporation de deutérium est déterminé par RMN <sup>1</sup>H quantitatif pour donner les résultats ci-dessous.

Temps (min.) *rd (syn:anti)*    **156b:155b**

4	93 : 7	97 : 3
15	95 : 5	91 : 9
25	95 : 5	86 : 14
60	94 : 6	85 : 15

L'iodure d'alcoxyde de zinc est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (195 mg, 0.768 mmol, 1.2 équiv.) et de Et<sub>2</sub>O (114 mg, 1.536 mmol, 2.4 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6 mL) à 0 °C est lentement ajouté Et<sub>2</sub>Zn (95 mg, 0.768 mmol, 1.2 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajoutée à une solution de l'alcool allylique **152b** (150 mg, 0.640 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL). Cette solution est agitée à la température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

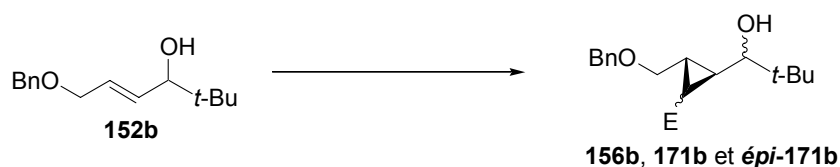
**Tableau 39. Zinciocyclopropanation dirigée d'alcools ou d'éthers allyliques *E* chiraux: effet des groupes protecteurs.**



À une solution d'iode (5.0 équiv.) et d'éther diéthylique (9.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.4 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (4.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à la température indiquée. Une solution de  $\text{CHI}_3$  (2.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivie par l'alcoxyde d'iodure de zinc ou l'éther allylique **158** (*vide infra*, 1.0 équiv.) et par 100  $\mu\text{L}$  d'air sec. La réaction est réchauffée à température ambiante ou maintenue à 0 °C et elle est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. La réaction est alors parachevée soit avec  $\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$ , soit avec  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat. (4 mL) et la phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_{3(\text{aq.})}$  sat. (4 mL),  $\text{NaHCO}_{3(\text{aq.})}$  sat. (4 mL), puis  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le rapport des produits est déterminé par RMN  $^1\text{H}$ .

L'iodure d'alcoxyde de zinc est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (1.2 équiv.) et de  $\text{Et}_2\text{O}$  (2.4 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.6 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (1.2 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajoutée à une solution de l'alcool allylique **158** (~0.620 mmol, 1.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL). Cette solution est agitée à la température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

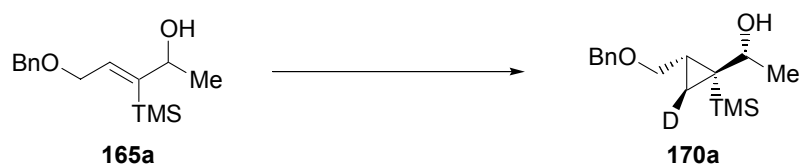
**Tableau 40. Optimisation de la zinciocyclopropanation de 152b.**



À une solution d'iode (5.0 équiv.) et d'éther diéthylique (9.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.4 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (4.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à nouveau à 0 °C. Une solution de  $\text{CHI}_3$  (2.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivie par l'alcoxyde d'iodure de zinc (*vide infra*, 1.0 équiv.) et par 100  $\mu\text{L}$  d'air sec. La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. Elle est alors parachevée soit avec  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat. (4 mL) (cyclopropane **156b**), soit refroidie à -78 °C avant l'addition d'une solution d'iode (4.0 équiv.) dans THF (3 mL) suivie 5 minutes plus tard par son parachèvement en l'additionnant à du  $\text{Na}_2\text{SO}_{3(\text{aq.})}$  sat. (20 mL) (iodocyclopropanes **171b** et *épi*-**171b**). La phase aqueuse est extraite avec  $\text{Et}_2\text{O}$  ou  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL), Les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_{3(\text{aq.})}$  sat. (4 mL),  $\text{NaHCO}_{3(\text{aq.})}$  sat. (4 mL), puis  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le rapport des produits est déterminé par RMN  $^1\text{H}$ . Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner les cyclopropanes correspondant.

L'iodure d'alcoxyde de zinc est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (x équiv.) et de  $\text{Et}_2\text{O}$  (2x équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.6 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (x équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajoutée à une solution de l'alcool allylique **152b** (~0.620 mmol, 1.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL). Cette solution est agitée à la température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

**Tableau 41. Optimisation de la zinciocyclopropanation de 165a.**

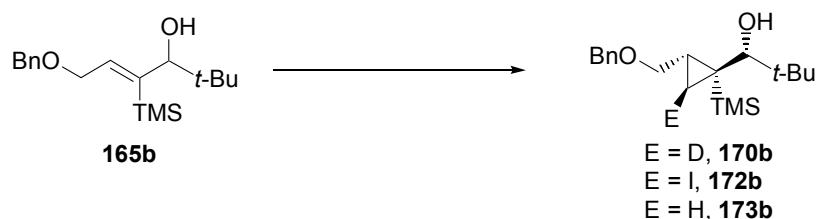


À une solution d'iode (5.0 équiv.) et d'éther diéthylique (9.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (4.5 équiv.). Le bain de glace est

enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à la température indiquée. Une solution de  $\text{CHI}_3$  (2.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivie par l'alcoxyde d'iodure de zinc (*vide infra*, 1.0 équiv.) et par 60  $\mu\text{L}$  d'air sec. La réaction est agitée pendant 40 minutes (la décomposition devient importante après 60 minutes). Elle est alors parachevée avec  $\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$  et la phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_3(\text{aq.})$  sat. (4 mL),  $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$  sat. (4 mL), puis  $\text{NaCl}(\text{aq.})$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le rapport des produits est déterminé par RMN  $^1\text{H}$ .

L'iodure d'alcoxyde de zinc est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (x équiv.) et de  $\text{Et}_2\text{O}$  (2x équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.4 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (x équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajoutée à une solution de l'alcool allylique **165a** (~0.380 mmol, 1.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.6 mL). Cette solution est agitée à la température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

**Tableau 42. Optimisation de la zinciocyclopropanation de 165b.**

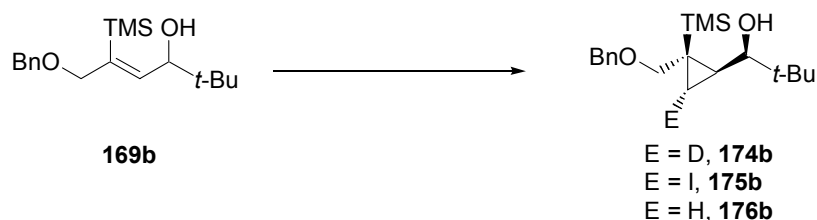


À une solution d'iode (5.0 équiv.) et d'éther diéthylique (9.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (4.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à nouveau à 0 °C. Une solution de  $\text{CHI}_3$  (2.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivie par l'alcoxyde d'iodure de zinc (*vide infra*, 1.0 équiv.) et par 60  $\mu\text{L}$  d'air sec. La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. Elle est alors parachevée soit avec  $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{aq.})$  sat. (4 mL) (cyclopropane **173b**), soit avec  $\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$

(2 mL) (deutérocyclopropane **170b**) soit refroidie à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  avant l'addition d'une solution d'iode (4.0 équiv.) dans THF (2 mL) suivie 5 minutes plus tard par son parachèvement en l'additionnant à du  $\text{Na}_2\text{SO}_{3(\text{aq.})}$  sat.(20 mL) (iodocyclopropane **172b**). La phase aqueuse est extraite avec  $\text{Et}_2\text{O}$  ou  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL), Les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_{3(\text{aq.})}$  sat. (4 mL),  $\text{NaHCO}_{3(\text{aq.})}$  sat.(4 mL), puis  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le rapport des produits est déterminé par RMN  $^1\text{H}$ . Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner le cyclopropane correspondant.

L'iodure d'alcoxyde de zinc est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (x équiv.) et de  $\text{Et}_2\text{O}$  (2x équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.4 mL) à  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (x équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajoutée à une solution de l'alcool allylique **165b** (~0.380 mmol, 1.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.6 mL). Cette solution est agitée à la température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

**Tableau 43. Optimisation de la zinciocyclopropanation de 169b.**

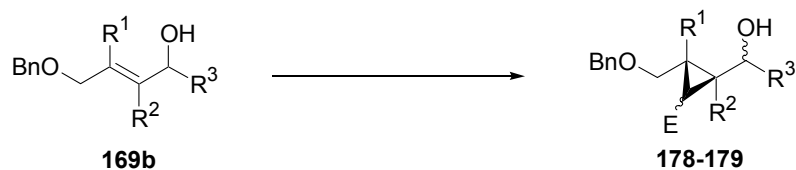


À une solution d'iode (5.0 équiv.) et d'éther diéthylique (9.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) à  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (4.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à nouveau à  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Une solution de  $\text{CHI}_3$  (2.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivie par l'alcoxyde d'iodure de zinc (*vide infra*, 1.0 équiv.) et par 60  $\mu\text{L}$  d'air sec. La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. Elle est alors parachevée soit avec  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat. (4 mL) (cyclopropane **176b**), soit avec  $\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$  (2 mL) (deutérocyclopropane **174b**) soit refroidie à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  avant l'addition d'une

solution d'iode (4.0 équiv.) dans THF (2 mL) suivie 5 minutes plus tard par son parachèvement en l'additionnant à du  $\text{Na}_2\text{SO}_{3(\text{aq.})}$  sat.(20 mL) (iodocyclopropane **175b**). La phase aqueuse est extraite avec  $\text{Et}_2\text{O}$  ou  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL), Les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_{3(\text{aq.})}$  sat. (4 mL),  $\text{NaHCO}_{3(\text{aq.})}$  sat.(4 mL), puis  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le rapport des produits est déterminé par RMN  $^1\text{H}$ . Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner le cyclopropane correspondant.

L'iodure d'alcoxyde de zinc est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (x équiv.) et de  $\text{Et}_2\text{O}$  (2x équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.4 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (x équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajoutée à une solution de l'alcool allylique **169b** (~0.380 mmol, 1.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.6 mL). Cette solution est agitée à la température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

**Tableau 44. Étude de la stéréosélectivité de la zinciocyclopropanation des alcools allyliques *trans* chiraux en fonction du motif de substitution.**

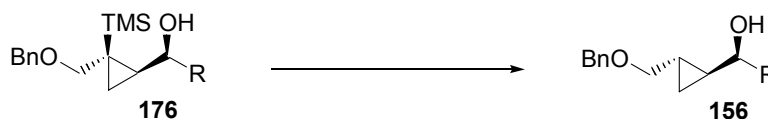


À une solution d'iode (5.0 équiv.) et d'éther diéthylique (9.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (4.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à la température indiquée. Une solution de  $\text{CHI}_3$  (2.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivie par l'alcoxyde d'iodure de zinc (*vide infra*, 1.0 équiv.) et par 60  $\mu\text{L}$  d'air sec. La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ, mais moins d'une heure afin d'éviter la décomposition du produit. Elle est alors parachevée soit avec  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat. (4 mL), soit avec  $\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$  (2 mL) soit refroidie à -78 °C avant l'addition d'une solution d'iode (4.0 équiv.) dans THF (2 mL) suivie 5 minutes plus tard par son parachèvement en l'additionnant à du  $\text{Na}_2\text{SO}_{3(\text{aq.})}$  sat.(20 mL). La phase

aqueuse est extraite avec Et<sub>2</sub>O ou CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 4 mL), Les phases organiques combinées sont lavées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL), NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat.(4 mL), puis NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (4 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le rapport des produits est déterminé par RMN <sup>1</sup>H. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner le cyclopropane correspondant.

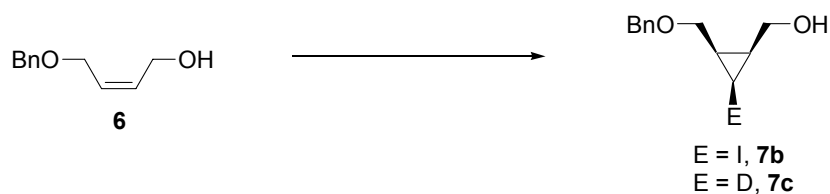
L'iodure d'alcoxyde de zinc est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (x équiv.) et de Et<sub>2</sub>O (2x équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 mL) à 0 °C est lentement ajouté Et<sub>2</sub>Zn (x équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajoutée à une solution de l'alcool allylique **177** (~0.380 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6 mL). Cette solution est agitée à la température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

**Schéma 57. Détermination de la stéréochimie relative: corrélations chimiques. Hydrolyse du triméthylsilane (TMS) de **176**.**



L'hydrolyse du triméthylsilane (TMS) de **176** en **156** est effectuée selon le protocole décrit dans la littérature.<sup>244c</sup> Au cyclopropane **176** (~30 μmol, 1.0 équiv.) dans THF (100 μL) et *t*-BuOH (100 μL) à température ambiante est ajouté *t*-BuOK (5.0 équiv.). La solution est agitée pendant 12 h puis elle est filtrée sur du gel de silice. Les produits volatiles sont enlevés sous pression réduite et le résidu est comparé par RMN <sup>1</sup>H à un échantillon authentique de **156**.

**Tableau 45. Tentatives de zinciocyclopropanation énantiosélective avec le dioxaborolane **17**.**

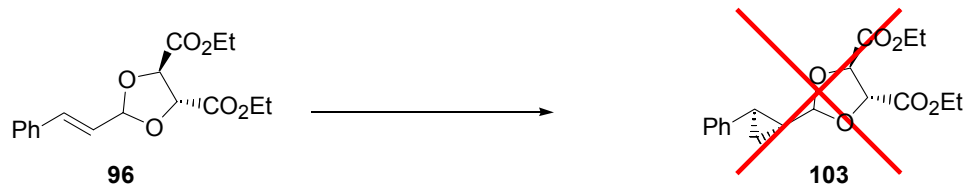




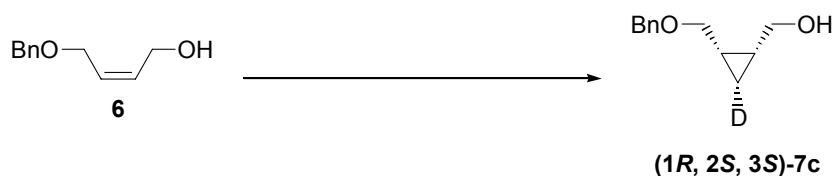
À une solution de l'alcool allylique **6** (~0.630 mmol) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) à 0 °C est ajouté la base (x équiv.) suivie par le dioxaborolane **17** (y équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) par canule. La réaction est réchauffée à température ambiante et elle est agitée pendant 10 minutes. Après ce délai, la solution est refroidie de nouveau à 0 °C et le mélange EtZnX (z équiv.) + CHI<sub>3</sub> (n équiv.) + ZnI<sub>2</sub> (m équiv.) dans 9 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (*vide infra*) est ajouté par canule à la première solution. Alternativement, le Et<sub>2</sub>Zn (2.1 équiv.) suivit par CHI<sub>3</sub> (2.1 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) sont séquentiellement ajoutés à la première solution refroidie à 0 °C. La réaction est agitée à température ambiante jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ ou pendant 3 h. Après ce délai, la réaction est parachevée soit avec DCl/D<sub>2</sub>O (2 mL) soit refroidie à 0 °C avant l'addition d'une solution d'iode (5.0 équiv.) dans THF (4 mL) suivie 5 minutes plus tard par son parachèvement en l'additionnant à du Na<sub>2</sub>SO<sub>3(aq.)</sub> sat.(20 mL). La phase aqueuse est extraite avec Et<sub>2</sub>O ou CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 4 mL), Les phases organiques combinées sont lavées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL), NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat.(4 mL), puis NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (4 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le rapport des produits est déterminé par RMN <sup>1</sup>H.

Le mélange EtZnX (z équiv.) + CHI<sub>3</sub> (n équiv.) + ZnI<sub>2</sub> (m équiv.) dans 9 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est préparé de la façon suivante: à une solution de EtZnR (z équiv.) + ZnI<sub>2</sub> (m équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) (*vide infra*) à 0 °C est ajouté CHI<sub>3</sub> (n équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) par canule.

Le mélange EtZnI (2.0 équiv.) + ZnI<sub>2</sub> (0.5 équiv.) dans 2 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (784 mg, 3.09 mmol, 5.0 équiv.) et d'éther diéthylique (412 mg, 5.562 mmol, 9.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) à 0 °C est lentement ajouté Et<sub>2</sub>Zn (92 mg, 0.742 mmol, 4.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

**Équation 74.**

À une solution de l'alcène **96** (197 mg, 0.615 mmol, 1.0 équiv.) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) à 0 °C est d'abord ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (228 mg, 1.845 mmol, 3.0 équiv.) puis une solution de  $\text{CHI}_3$  (726 mg, 1.845 mmol, 3.0 équiv.) dans un minimum de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL) par canule. La réaction est réchauffée à température ambiante et elle est agitée pendant 1 h après quoi elle est parachevée avec  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat. La phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{NaHCO}_3_{(\text{aq.})}$  sat. (4 mL) puis avec  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le rapport des produits est déterminé par RMN  $^1\text{H}$ .

**Tableau 46. Zinciocyclopropanation de l'alcool allylique **6** avec le disulfonamide chiral énantiométrique **121** de Yamamoto-Denmark.**

À une solution d'iode (5.0 équiv.) et d'éther diéthylique (9.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.4 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (4.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à nouveau à 0 °C. Une solution de  $\text{CHI}_3$  (2.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivie par le mélange de l'alcoxyde d'iodure de zinc (*vide infra*, 1.0 équiv.) et du disulfonamide **121** (x équiv.). Afin d'amorcer la cyclopropanation, 100  $\mu\text{L}$  d'air sec sont alors ajoutés. La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. Elle est alors parachevée avec  $\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$  (2 mL). La phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL), Les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_3_{(\text{aq.})}$  sat. (4 mL),

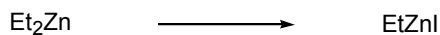
$\text{NaHCO}_{3(\text{aq.})}$  sat.(4 mL), puis  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le rapport des produits est déterminé par RMN  $^1\text{H}$ . Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner le cyclopropane correspondant.

L'iodure d'alcoxyde de zinc est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (1.0 équiv.) et de  $\text{Et}_2\text{O}$  (2.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.6 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (1.0 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajoutée à une solution de l'alcool allylique **6** (~0.620 mmol, 1.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL). Cette solution est agitée à la température ambiante pendant 2 minutes, puis une solution contenant le disulfonamide **121** et  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (x équiv.; au disulfonamide **121** (x équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.4 mL) est ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (x équiv.)) est ajoutée à l'alcoxyde d'iodure de zinc. Cette solution est agitée pendant 8 minutes avant d'être utilisée.

Les énantiomères du produit purifié sont partiellement séparés par HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralcel OJ, 2 % *i*-PrOH/hexane, 1.0 mL/min:  $t_r$  (mineur) 21.3 min,  $t_r$  (majeur) 23.6 min.

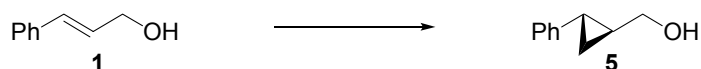
## Synthèses et caractérisations des produits

### Iodure d'éthylzinc.



À une solution d'iode (1.34 g, 5.29 mmol) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ou 1,2-dichloroéthane (4.5 mL) à 0 °C est ajouté de l'éther (1.1 mL, 10.6 mmol) et  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (543  $\mu\text{L}$ , 5.29 mmol). Le bain de glace est enlevé et la solution est agitée au moins 10 minutes avant d'être utilisée tel quel.

### *trans*-2-Phénylcyclopropylméthanol (**5**).<sup>259</sup> Tableau 18, Entrée 2.

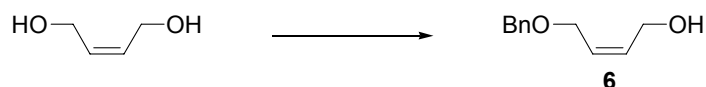


À une solution de l'alcool allylique **1** (108 mg, 0.805 mmol, 1.0 équiv.) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) à 0 °C est d'abord ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (247  $\mu\text{L}$ , 2.42 mmol, 3.0 équiv.) puis une solution de  $\text{CHI}_3$  (951 mg, 2.42 mmol, 3.0 équiv.) dans un minimum de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 mL) par canule. Le bain de glace est enlevé et la réaction est agitée pendant 45 minutes.

Le cyclopropylzincique obtenu est ensuite parachevé en ajoutant  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$  sat. La phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL), les phases organiques combinés sont lavées avec  $\text{NaHCO}_3_{(\text{aq})}$  sat. (4 mL) puis avec  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Les RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du produit brut sont comparés avec ceux d'échantillons authentiques de produits pour révéler la présence de **1**, **5**,<sup>259</sup> **3**<sup>259b</sup> et **4**<sup>259b</sup> (18:8:56:18). Le cyclopropane **5** en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.23 (20 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30-7.25 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.20-7.15 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.10-7.07 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 3.67-3.59 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 1.86-1.82 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.75 (s (br), 1H, OH), 1.51-1.43 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.01-0.92 (m, 2H,  $\text{CH}_2_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.8 C, 128.7 2xCH, 126.2 2xCH, 126.0 CH, 67.0  $\text{CH}_2$ , 25.7 CH, 21.7 CH, 14.2  $\text{CH}_2$ ; IR

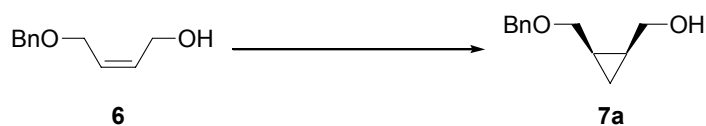
(neat) 3307 (br), 3063, 3003, 2919, 2869, 1604, 1497, 1462, 1033, 1019, 697  $\text{cm}^{-1}$ ;  
HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$  148.0888, trouvé 148.0883.

**(Z)-4-Benzyloxybut-2-ène-1-ol (6).**



À une solution de (Z)-but-2-ène-1,4-diol (20 g, 227 mmol) dans du DMF sec (600 mL) à 0 °C est ajouté NaH par portion (60% dispersion dans l'huile, 4.70 g, 118 mmol). La réaction est lentement réchauffée jusqu'à température ambiante pendant une heure, après quoi elle est à nouveau refroidie à 0 °C avant l'addition de BnBr (19.7 mL, 166 mmol). Cette solution est agitée toute la nuit à température ambiante avant d'être parachevée en ajoutant  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$  sat. La solution est ensuite diluée avec de l'éther (800 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2 x 500 mL), les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau (5 x 300 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (0-100 % EtOAc/hexanes) pour donner **6** (8.83 g, 22 %) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.20 (33 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.26 (m, 5H, Ph), 5.84-5.78 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.76-5.70 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4.53 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.15 (d,  $J = 6$  Hz, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 4.09 (d,  $J = 6$  Hz, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 2.34 (s (br), 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.2 C, 132.7 CH, 128.8 2xCH, 128.7 CH, 128.2 3xCH, 72.9  $\text{CH}_2$ , 66.0  $\text{CH}_2$ , 59.1  $\text{CH}_2$ ; IR (neat) 3368 (br), 3028, 2861, 1496, 1453, 1028 (br), 739, 698  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2$  177.0916, trouvé 177.0914.

**(±)-cis-1-Benzyloxyméthyl-2-hydroxyméthylcyclopropane (7a).**<sup>213</sup> Protocole optimisé. Tableau 6, Entrée 7.



À **6** (106 mg, 0.595 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) à -10 °C est ajouté Et<sub>2</sub>Zn (122 µL, 1.189 mmol, 2.0 équiv.). La solution est agitée 15 minutes puis CHI<sub>3</sub> (351 mg, 0.893 mmol, 1.5 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.0 mL) est ajouté. La réaction est agitée pendant 3 heures avant d'être parachevée par l'addition de NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. La phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 4 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL) puis avec NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (4 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu<sup>260</sup> est purifié par chromatographie sur gel de silice (25 % EtOAc/hexanes) pour donner le cyclopropane **7a** (93 mg, 81 %) en tant qu'huile claire incolore: *R<sub>f</sub>* 0.18 (33 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.16-7.10 (m, 5H, Ph), 4.37 (d, *J* = 12 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.30 (d, *J* = 12 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.74-3.68 (m, 2H, BnOCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 2.99-2.91 (m, 3H, HOCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>, OH), 1.19-1.07 (m, 2H, CH<sub>cyclopro.</sub>), 0.59 (td, *J* = 8, 5 Hz, 1H, CH<sub>2cyclopro.</sub>), -0.01 (q, *J* = 5 Hz, 1H, CH<sub>2cyclopro.</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.9 C, 129.0 2xCH, 128.4 2xCH, 128.3 CH, 73.5 CH<sub>2</sub>, 71.2 CH<sub>2</sub>, 63.4 CH<sub>2</sub>, 18.8 CH, 15.1 CH, 9.1 CH<sub>2</sub>; IR (neat) 3460 (br), 3065, 3006, 2866, 1496, 1454, 1420, 1039, 738, 699 cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub> 193.1229, trouvé 193.1225. Anal. Calc. pour C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>: C, 74.97; H, 8.39; Trouvé: C, 74.92; H, 8.51.

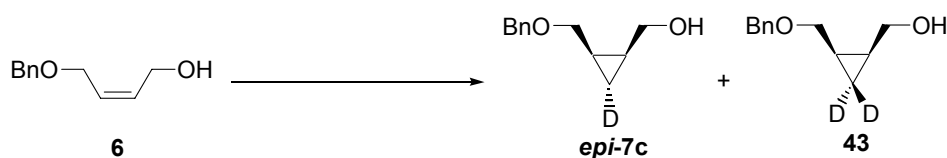
**(±)-*r*-1-Benzyloxyméthyl-*c*-3-deutéro-*c*-2-hydroxyméthylcyclopropane (**7c**).**  
**Protocole optimisé. Tableau 6, Entrée 8.**



À l'alcool allylique **6** (108 mg, 0.606 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) à 0 °C est ajouté Et<sub>2</sub>Zn (124 µL, 1.212 mmol, 2.0 équiv.). La solution est agitée 10 minutes puis CHI<sub>3</sub> (358 mg, 0.909 mmol, 1.5 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.0 mL) est ajouté. La réaction est agitée pendant 3 heures avant d'être parachevée par l'addition de DCI/D<sub>2</sub>O 1M jusqu'à pH acide. La phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 4 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL) puis

avec  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu<sup>260</sup> est purifié par chromatographie sur gel de silice (25 % EtOAc/hexanes) pour donner le deutérocyclopropane **7c** (76 %, 98 % deutéré) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.18 (33 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.16-7.10 (m, 5H, Ph), 4.37 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.30 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.74-3.68 (m, 2H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 2.99-2.91 (m, 3H,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ , OH), 1.19-1.07 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.59 (t,  $J = 8$  Hz, 1H,  $\text{CHD}_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.8 C, 129.0 2xCH, 128.4 2xCH, 128.3 CH, 73.5  $\text{CH}_2$ , 71.1  $\text{CH}_2$ , 63.4  $\text{CH}_2$ , 18.7 CH, 15.1 CH, 8.8 (t) CHD; IR (neat) 3430 (br), 3029, 2866, 1066, 1027, 731, 698  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{DO}_2$  193.1213, trouvé 193.1207. La configuration relative de **7c** a été déterminée à l'aide des constantes de couplages.

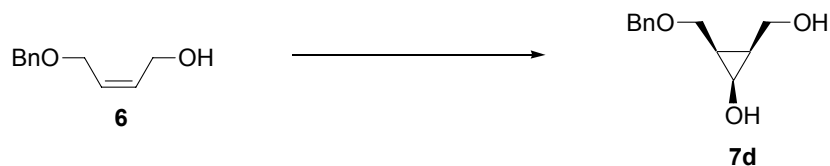
**(±)-*r*-1-Benzyloxyméthyl-*t*-3-deutéro-*c*-2-hydroxyméthylcyclopropane (*épi*-**7c**).**  
**Protocole d'Alexandre Gagnon. Équation 68.**



Le cyclopropane *épi*-**7c** est préparé à partir de l'alcool allylique **6** (107 mg, 0.600 mmol, 1.0 équiv.) et  $\text{CDI}_3$  (355 mg, 0.900 mmol, 1.5 équiv.) en suivant le protocole décrit dans la section des procédures générales. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (25 % EtOAc/hexanes) pour donner le deutérocyclopropane *épi*-**7c** (78 %, 97:3 *épi*-**7c**:**41**) en tant qu'huile claire légèrement jaune:  $R_f$  0.18 (33 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.16-7.10 (m, 5H, Ph), 4.37 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.30 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.74-3.68 (m, 2H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 2.99-2.91 (m, 3H,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ , OH), 1.19-1.07 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), -0.01 (t,  $J = 5$  Hz, 1H,  $\text{CHD}_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.8 C, 129.0 2xCH, 128.4 2xCH, 128.3 CH, 73.5  $\text{CH}_2$ , 71.2  $\text{CH}_2$ , 63.5  $\text{CH}_2$ , 18.7 CH, 15.0 CH, 8.8 (t) CHD;  $^2\text{H}$  RMN (46 MHz,  $\text{C}_6\text{H}_6$ )  $\delta$  0.21 (s, 1D, CDH), -0.32 (s, 0.03D de 1D,  $\text{CD}_2$ ); IR (neat) 3461 (br), 3027, 2867, 1069, 1029, 737, 699

cm<sup>-1</sup>; LRMS (FAB) calc. pour C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>DO<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>) 194.1, trouvé 194.1. La configuration relative d'*épi-7c* a été déterminée à l'aide des constantes de couplages.

**(±)-c-2-Hydroxyméthyl-c-3-méthoxyméthylcyclopropanol (7d). Schéma 58.**



À une solution d'iode (784 mg, 3.09 mmol, 5.0 équiv.) et d'éther diéthylique (577 µL, 5.562 mmol, 9.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.4 mL) à 0 °C est lentement ajouté Et<sub>2</sub>Zn (285 µL, 2.781 mmol, 4.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à nouveau à 0 °C. Une solution de CHI<sub>3</sub> (487 mg, 1.236 mmol, 2.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivie par l'alcoxyde d'iodure de zinc et le dioxaborolane **17** (*vide infra*) et par 100 µL d'air sec. Le bain de glace est enlevé et la réaction est agitée pendant 40 minutes puis elle est parachevée avec DCI/D<sub>2</sub>O et la phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30 %:NaOH 2M (1:6, agitées pendant 5 minutes), Na<sub>2</sub>SO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL), NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. (4 mL), puis NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (4 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite.

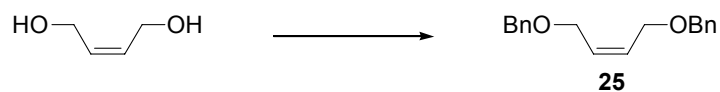
L'iodure d'alcoxyde de zinc est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (188 mg, 0.742 mmol, 1.2 équiv.) et de Et<sub>2</sub>O (154 µL, 1.483 mmol, 2.4 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6 mL) à 0 °C est lentement ajouté Et<sub>2</sub>Zn (76 µL, 0.742 mmol, 1.2 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajoutée à une solution de l'alcool allylique **6** (110 mg, 0.617 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL). Le dioxaborolane **17**<sup>261</sup> (184 mg, 0.680 mmol, 1.1 équiv.). Cette solution est agitée à la température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5-100 % EtOAc/hexanes) pour donner le cyclopropanol **7d** en tant qu'huile claire incolore



(66 mg, 0.317 mmol, 51% rendement):  $R_f$  0.40 (33 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.27 (m, 5H, Ph), 4.57 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.53 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.86-3.74 (m, 4H,  $\text{BnOCH}_2$ ,  $\text{HOCH}_2$ ), 3.70 (t,  $J = 7$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 2.80 (s (br), 2H, OH), 1.30-1.23 (m, 2H,  $2\times\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.4 C, 128.4  $2\times\text{CH}$ , 127.8  $2\times\text{CH}$ , 127.7 CH, 73.0  $\text{CH}_2$ , 64.6  $\text{CH}_2$ , 57.1  $\text{CH}_2$ , 51.9 CH, 22.5 CH, 19.4 CH; IR (neat) 3350 (br), 3026, 2869, 1718, 1070, 1026, 700, 631  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (APCI+) calc. pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2$  (M-OH) 191.11, trouvé 191.10. La configuration relative est déterminée par des expériences nOe. Les énantiomères du produit purifié sont partiellement séparés par HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralcel OJ, 15 % *i*-PrOH/hexane, 0.5 mL/min:  $t_r$  (mineur) 18.9 min,  $t_r$  (majeur) 20.7 min pour donner un excès énantiomérique de  $20 \pm 20$  % *ee*.

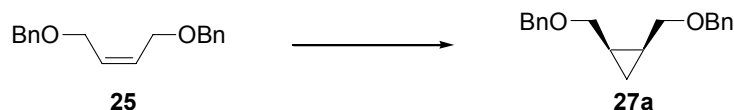
**(Z)-1,4-Dibenzyloxy-but-2-ène (25).**



À une solution de (Z)-but-2-ène-1,4-diol (2.02 g, 22.9 mmol) dans du DMF sec (60 mL) à 0 °C est ajouté NaH par portion (60% dispersion dans l'huile, 1.93 g, 48.2 mmol). La réaction est lentement réchauffée jusqu'à température ambiante pendant une heure, après quoi elle est à nouveau refroidie à 0 °C avant l'addition de BnBr (5.73 mL, 48.2 mmol). Cette solution est agitée toute la nuit à température ambiante avant d'être parachevée en ajoutant de l'eau. La solution est ensuite diluée avec du HCl 10 % et de l'éther (150 mL) jusqu'à pH acide. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2 x 150 mL), les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau (5 x 100 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (0-20 % EtOAc/hexanes) pour donner l'éther dibenzylique (5.94 g, 96 %) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.70 (33 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27-7.23 (m, 10H, Ph), 5.72 (t,  $J = 4$  Hz, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4.42 (s, 4H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.99 (d,  $J = 5$  Hz, 4H,  $\text{CHCH}_2\text{OBn}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.5  $2\times\text{C}$ , 129.9  $2\times\text{CH}$ ,

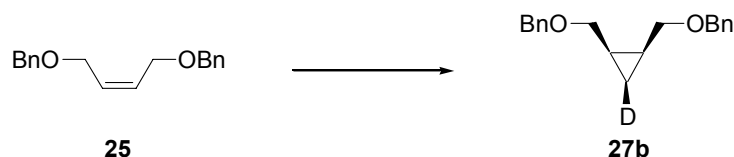
128.8 4xCH, 128.2 4xCH, 128.1 2xCH, 72.7 CH<sub>2</sub>, 66.2 CH<sub>2</sub>; IR (neat) 3028, 2853, 1496, 1453, 1071, 1028, 735, 697 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calc. pour C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub> 269.1541, trouvé 269.1550.

**(±)-*cis*-1,2-Bis(benzyloxyméthyl)cyclopropane (27a). Tableau 7, Entrée 5.**



Le cyclopropane **27a** est préparé à partir de l'éther allylique **25** (166 mg, 0.619 mmol) en suivant le protocole décrit dans la section des procédures générales. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (5 % EtOAc/hexanes) pour donner le cyclopropane **27a** (156 mg, 89 %) en tant qu'huile claire incolore: *R<sub>f</sub>* 0.63 (33 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.28 (m, 10H, Ph), 4.56 (d, *J* = 12 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.50 (d, *J* = 12 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.51-3.47 (m, 4H, BnOCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 1.34-1.29 (m, 2H, CH<sub>cyclopro.</sub>), 0.91-0.88 (m, 1H, CH<sub>2cyclopro.</sub>), 0.32-0.26 (m, 1H, CH<sub>2cyclopro.</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.8 2xC, 128.8 4xCH, 128.2 4xCH, 128.0 2xCH, 73.1 CH<sub>2</sub>, 70.5 CH<sub>2</sub>, 15.7 2xCH, 9.2 CH<sub>2</sub>; IR (neat) 3064, 3029, 2857, 1496, 1454, 1379, 1075, 736, 698 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calc. pour C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub> 283.1698, trouvé 283.1687. Anal. Calc. pour C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>: C, 80.82; H, 7.85; Trouvé: C, 80.62; H, 7.95.

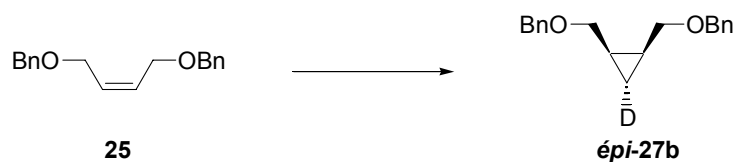
**(±)-*r*-1,*c*-2-Bis(benzyloxyméthyl)-*c*-3-deutéro-cyclopropane (27b). Protocole avec Et<sub>2</sub>Zn. Tableau 7, Entrée 5.**



Le cyclopropylzincique correspondant est préparé à partir de l'éther allylique **25** (0.589 mmol) en suivant le protocole décrit dans la section des procédures générales. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (5 %

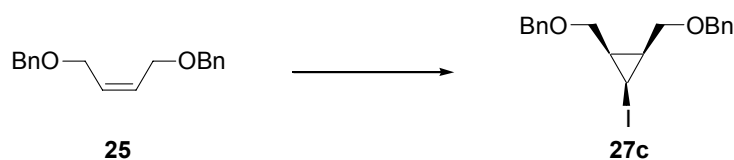
EtOAc/hexanes) pour donner le deutéro-cyclopropane **27b** (157 mg, 94 %) en tant qu'huile claire légèrement jaune:  $R_f$  0.63 (33 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58-7.50 (m, 10H, Ph), 4.77 (d,  $J = 12$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.72 (d,  $J = 12$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.72-3.70 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.54-1.51 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.09 (t,  $J = 9$  Hz, 1H,  $\text{CHD}_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.9 2xC, 128.8 4xCH, 128.2 4xCH, 128.0 2xCH, 73.1  $\text{CH}_2$ , 70.5  $\text{CH}_2$ , 15.7 2xCH, 8.8 (t) CHD; IR (neat) 3087, 3062, 3029, 2856, 1496, 1454, 1362, 1073, 1028, 735, 697  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calc. pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{DO}_2$  284.1761, trouvé 284.1756. La configuration relative a été déterminée à l'aide des constantes de couplages et d'expériences nOes.

(±)-*r*-1,*c*-2-Bis(benzyloxyméthyl)-*t*-3-deutéro-cyclopropane (*épi*-**27b**). Schéma 27.



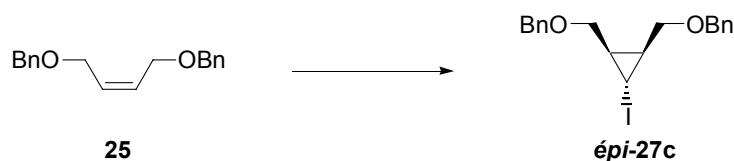
Le cyclopropane *épi*-**27b** est préparé à partir de l'éther allylique **25** (0.592 mmol) et  $\text{CDI}_3$  (467 mg, 1.18 mmol) en suivant le protocole décrit dans la section des procédures générales. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (5 % EtOAc/hexanes) pour donner le cyclopropane *épi*-**27b** (134 mg, 80 %) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.63 (33 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.28 (m, 10H, Ph), 4.56 (d,  $J = 12$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.48 (d,  $J = 12$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.49 (d,  $J = 5$  Hz, 4H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.34-1.29 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.28 (t,  $J = 9$  Hz, 1H,  $\text{CHD}_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.9 2xC, 128.8 4xCH, 128.1 4xCH, 127.9 2xCH, 73.1  $\text{CH}_2$ , 70.5  $\text{CH}_2$ , 15.6 2xCH, 8.9 (t) CHD;  $^2\text{H}$  RMN (46 MHz,  $\text{C}_6\text{H}_6$ )  $\delta$  0.48 (s, 1D,  $\text{CHD}_{\text{cyclopro.}}$ ); IR (neat) 3063, 3028, 2856, 1496, 1454, 1362, 1074, 736, 697  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calc. pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{DO}_2$  284.1761, trouvé 284.1753. La configuration relative d'*épi*-**27b** a été déterminée à l'aide des constantes de couplages et d'expériences nOes.

(±)-*c*-2,*c*-3-Bis(benzyloxyméthyl)-*r*-1-iodocyclopropane (**27c**). Schéma 44.



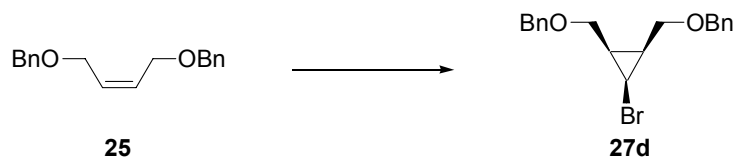
Le cyclopropylzincique correspondant est préparé à partir de l'éther allylique **25** (0.607 mmol, 1.0 équiv.) en suivant le protocole décrit dans la section des procédures générales. Une solution d'iode (770 mg, 3.04 mmol, 5.0 équiv.) dans THF (3 mL) est ajouté au cyclopropylzincique par canule. La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du cyclopropylzincique (<10 minutes). La réaction est parachevée avec HCl 10% et la phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 4 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (aq) sat. (10 mL) puis avec NaHCO<sub>3</sub>(aq) sat. (4 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (5 % EtOAc/hexanes) pour donner l'iodocyclopropane **27c** (211 mg, 85 %) en tant qu'huile claire incolore: *R<sub>f</sub>* 0.62 (33 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29-7.18 (m, 10H, Ph), 4.49 (d, *J* = 12 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.43 (d, *J* = 12 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.53-3.50 (m, 2H, BnOCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 3.43-3.40 (m, 2H, BnOCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 2.88 (t, *J* = 8 Hz, 1H, CHI<sub>cyclopro.</sub>), 1.22-1.15 (m, 2H, CH<sub>cyclopro.</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.6 2xC, 129.9 4xCH, 129.3 4xCH, 129.2 2xCH, 74.7 2xCH<sub>2</sub>, 72.5 2xCH<sub>2</sub>, 19.7 2xCH, 0.0 CH; IR (neat) 3062, 3029, 2860, 1496 1453, 1368, 1235, 1213, 1093, 735, 697 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calc. pour C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>IO<sub>2</sub> 409.0665, trouvé 409.0678. Anal. Calc. pour C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>IO<sub>2</sub>: C, 55.89; H, 5.18. Trouvé: C, 56.01; H, 5.35. La configuration relative de **27c** a été déterminée à l'aide des constantes de couplages et d'expériences nOes.

(±)-*t*-2,*t*-3-Bis(benzyloxyméthyl)-*r*-1-iodocyclopropane (*épi*-**27c**).



À une solution de **25** (623 mg, 2.32 mmol) dans de l'hexane (8 mL) à température ambiante est ajouté NaHMDS (2.13 g, 11.6 mmol) puis  $\text{CH}_2\text{I}_2$  (935  $\mu\text{L}$ , 11.6 mmol) lentement. La solution est agitée toute la nuit puis NaHMDS et  $\text{CH}_2\text{I}_2$  sont à nouveau ajoutés (même quantités) à la réaction qui est ensuite refluxée pendant 90 minutes avant d'ajouter les réactifs (même quantités) pour une troisième fois. La réaction est agitée pendant 1 heure puis on ajoute  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  et on dilue avec de l'eau (150 mL) et de l'éther (150 mL). Les solides sont enlevés par filtration sur la celite et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (4 x 80 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat., séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu<sup>262</sup> est purifié par chromatographie sur gel de silice (10 % EtOAc/hexanes) pour donner **epi-27c** (102 mg, 11 %) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.76 (33 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7.27-7.06 (m, 10H, Ph), 4.27 (d,  $J = 12$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.20 (d,  $J = 12$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.24-3.17 (m, 4H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 2.12 (t,  $J = 4$  Hz, 1H,  $\text{CHI}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.55-1.50 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  139.0 2xC, 128.7 4xCH, 128.0 4xCH, 127.9 2xCH, 72.7  $\text{CH}_2$ , 68.0  $\text{CH}_2$ , 27.7 2xCH, -13.3 CH; IR (neat) 3062, 3029, 2856, 1719, 1496, 1454, 1364, 1259, 1097, 1073, 737, 698  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calc. pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{IO}_2$ : C, 55.89; H, 5.18;. Trouvé: C, 56.19; H, 5.14. La configuration relative d'**epi-27c** a été déterminée à l'aide des constantes de couplages.

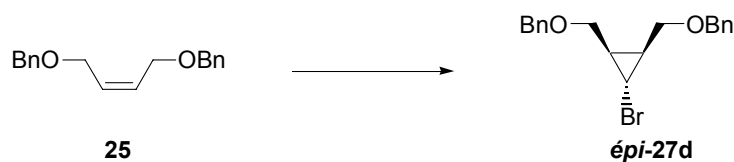
**(±)-c-2,c-3-Bis(benzyloxyméthyl)-r-1-bromocyclopropane (27d). Tableau 14, Entrée 11.**



Le cyclopropylzincique correspondant est préparé à partir de l'éther allylique **25** (0.600 mmol, 1.0 équiv.) en suivant le protocole décrit dans la section des procédures générales. Le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  est distillé sous vide et du DMF (7 mL) est ajouté au résidu. La solution est refroidie à  $-78$  °C en agitant vigoureusement (pour éviter que le DMF gèle,  $P_f$   $-61$  °C) et  $\text{Br}_2$  (309  $\mu\text{L}$ , 6.00 mmol, 10 équiv.). La réaction est

agitée 10 minutes, parachevée avec  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (aq) sat. (10 mL) et diluée dans l'éther (10 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (5 x 8 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (3 x 4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (10 % EtOAc/hexanes) pour donner le bromocyclopropane **27d** (197 mg, 91 %) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.61 (33 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28-7.19 (m, 10H, Ph), 4.50 (d,  $J = 12$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.44 (d,  $J = 12$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.60-3.53 (m, 4H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 3.28 (t,  $J = 7$  Hz, 1H,  $\text{CHBr}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.43-1.39 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.5 2xC, 128.6 4xCH, 128.2 4xCH, 128.1 2xCH, 73.5 2x $\text{CH}_2$ , 67.8 2x $\text{CH}_2$ , 27.3 CH, 19.4 2xCH; IR (neat) 3029, 2858, 1454, 1368, 1252, 1094, 1028, 737, 698  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ES) calc. pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{BrNO}_2$  ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ) 378.1069, trouvé 378.1065. Anal. Calc. pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrO}_2$ : C, 63.17; H, 5.86. Trouvé: C, 63.06; H, 6.15. La configuration relative de **27d** a été déterminée à l'aide des constantes de couplages et d'expériences nOes.

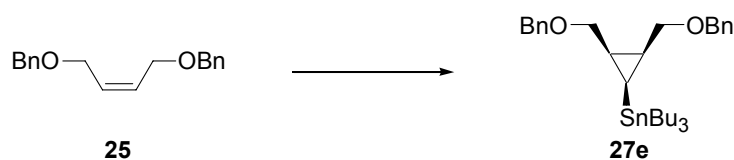
**(±)-*t,t*-3-Bis(benzyloxyméthyl)-*r*-1-bromocyclopropane (épi-27d). Tableau 13, Entrée 6.**



Le cyclopropylzincique correspondant est préparé à partir de l'éther allylique **25** (0.619 mmol, 1.0 équiv.) en suivant protocole décrit dans la section des procédures générales. Le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  est distillé sous vide et du THF (2 mL) est ajouté au résidu. La solution est refroidie à  $-78$  °C et une solution de  $(\text{BrCl}_2\text{C})_2$  (**51**) (1.01 g, 3.09 mmol, 5.0 équiv.) dans 8 mL de THF est ajoutée. Le bain à  $-78$  °C est enlevé et la réaction est agitée pendant 2 heures après quoi elle est parachevée avec  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$  sat. (10 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 x 5 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (aq.) sat. (5 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (10 % EtOAc/hexanes) pour donner le bromocyclopropane **27d** (20 mg, 9

%) en tant qu'huile claire incolore et le bromocyclopropane *épi-27d* (142 mg, 64 %) en tant qu'huile claire incolore :  $R_f$  0.57 (33 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.25 (m, 10H, Ph), 4.52 (d,  $J = 12$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.50 (d,  $J = 12$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.57-3.49 (m, 4H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 2.80 (t,  $J = 4$  Hz, 1H,  $\text{CHBr}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.78-1.72 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.8 2xC, 128.2 4xCH, 127.5 6xCH, 72.5 2xCH<sub>2</sub>, 67.3 2xCH<sub>2</sub>, 26.4 2xCH, 21.3 CH; IR (neat) 3029, 2856, 1718, 1496, 1453, 1271, 1073, 1028, 697  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrO}_2$  (M- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ ) 269.0177, trouvé 269.0177. La configuration relative d'*épi-27d* est déterminée à l'aide des constantes de couplages.

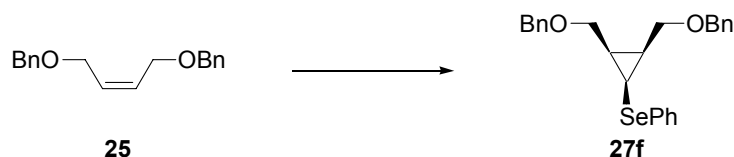
**(±)-*c*-2,*c*-3-Bis(benzyloxyméthyl)-*r*-1-tributylstannylcyclopropane (27e). Schéma 44.**



Le cyclopropylzincique correspondant est préparé à partir de l'éther allylique **25** (0.622 mmol, 1.0 équiv.) en suivant le protocole décrit dans la section des procédures générales. La solution est refroidie à 0 °C avant d'ajouter le chlorure de tributylétain (844  $\mu\text{L}$ , 3.40 mmol, 5.0 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la réaction agitée pendant 4 heures avant d'être parachevée avec HCl 10% jusqu'à pH acide. La phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (5 % EtOAc/hexanes) pour donner le cyclopropylstannane **27e** (191 mg, 54 %) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.77 (33 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.28 (m, 10H, Ph), 4.54 (d,  $J = 12$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.46 (d,  $J = 12$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.39 (d,  $J = 5$  Hz, 4H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.64-1.58 (m, 2H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.50-1.37 (m, 6H,  $\text{SnCH}_2\text{CH}_2\text{Et}$ ), 1.29 (sex,  $J = 7$  Hz, 6H,  $\text{SnCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.88 (t,  $J = 7$  Hz, 9H,  $\text{SnCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.78 (t,  $J = 8$  Hz, 6H,  $\text{SnCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.30 (t,  $J = 9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{SnBu}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.8 2xC, 129.0 4xCH, 128.7 4xCH, 128.3 2xCH, 73.2 2xCH<sub>2</sub>, 71.5 2xCH<sub>2</sub>, 29.5 3xCH<sub>2</sub>, 27.8 3xCH<sub>2</sub>, 19.4 2xCH, 14.1 3xCH<sub>3</sub>, 11.1 3xCH<sub>2</sub>, 5.9 CH; IR (neat) 2954, 2851, 2920, 1496, 1454, 1376, 1074, 1028, 733, 697 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calc. pour C<sub>31</sub>H<sub>48</sub>O<sub>2</sub>Sn: C, 65.16; H, 8.47;. Trouvé: C, 65.56; H, 8.85. La configuration relative de **27e** a été déterminée à l'aide des constantes de couplages.

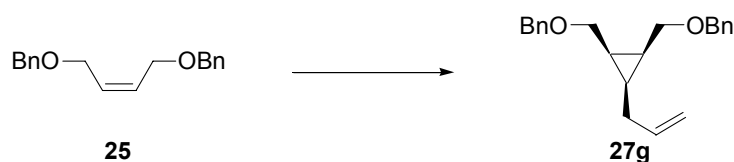
**(±)-c-2,c-3-Bis(benzyloxyméthyl)-r-1-phénylsélanylcyclopropane (27f). Schéma 44.**



Le cyclopropylzincique correspondant est préparé à partir de l'éther allylique **25** (0.619 mmol, 1.0 équiv.) en suivant le protocole décrit dans la section des procédures générales. La solution est agitée pendant 45 minutes avant d'ajouter une solution de diphenyldiséléniure (965 mg, 3.09 mmol, 5.0 équiv.) dans (CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub> (4 mL) par canule. La réaction est agitée pendant 5 heures avant d'être parachevée avec NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. La phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (4 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (10 % EtOAc/hexanes) pour donner le sélanylcyclopropane **27f** (149 mg, 55 %) en tant qu'huile claire incolore: *R<sub>f</sub>* 0.63 (33 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (dd, *J* = 7, 1 Hz, 2H, H<sub>arom.</sub>), 7.27-7.11 (m, 13H, H<sub>arom.</sub>), 4.41 (d, *J* = 12 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.37 (d, *J* = 12 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.70-3.66 (m, 2H, BnOCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 3.58-3.54 (m, 2H, BnOCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 2.67 (t, *J* = 8 Hz, 1H, CH<sub>cyclopro.</sub>SePh), 1.71-1.67 (m, 2H, CH<sub>cyclopro.</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 139.3 2xC, 132.7 C, 130.6 2xCH, 129.3 2xCH, 128.6 4xCH, 128.0 4xCH, 127.7 2xCH, 126.2 CH, 73.1 2xCH<sub>2</sub>, 68.4 2xCH<sub>2</sub>, 20.8 2xCH, 19.8 CH; IR (neat) 3677 (br), 3029, 2918, 2850, 1478, 1454, 1093, 735, 698. Anal. Calc. pour C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Se: C, 68.64; H, 5.99. Trouvé: C, 68.84; H, 6.27. La configuration relative de **27f** a été déterminée à l'aide des constantes de couplages et d'expériences nOes.

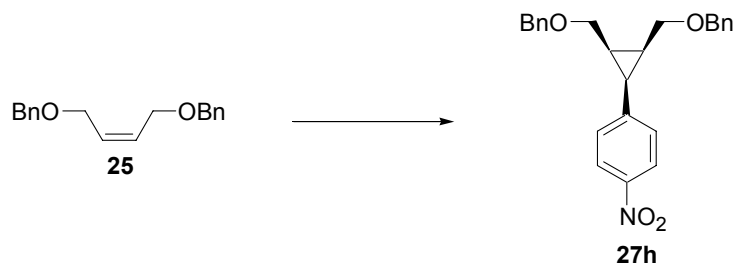


(±)-*c*-3-Allyl-*r,c*-1,2-Bis(benzyloxyméthyl)cyclopropane (**27g**). Schéma 46.



Le cyclopropylzincique correspondant est préparé à partir de l'éther allylique **25** (0.612 mmol, 1.0 équiv.) en suivant le protocole décrit dans la section des procédures générales. Le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est distillé sous vide et du THF (2 mL) est ajouté au résidu. La solution est refroidie à -30 °C et CuCN·2LiCl (CuCN: 274 mg, 3.06 mmol, 5.0 équiv.; LiCl: 260 mg, 6.12 mmol, 10 équiv.) dans du THF (6 mL) à -30 °C est ajouté par canule. La solution a été graduellement réchauffée à 0 °C pendant 1 heure et agité pendant une autre heure avant de la refroidir à nouveau à -30 °C et d'ajouter de l'iodure d'allyle (839 µL, 9.18 mmol, 15 équiv.). La réaction a été agitée pendant 1 heure à -30 °C, 1 heure à 0 °C et 2 heures à température ambiante avant d'être parachevée avec NH<sub>4</sub>OH 28 % et NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq)</sub> sat. Les sels de cuivres sont enlevés par filtration et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 x 5 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl<sub>(aq)</sub> sat. (4 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (5 % EtOAc/hexanes) pour donner l'allylcyclopropane **27g** (168 mg, 85 %) en tant qu'huile claire incolore: *R<sub>f</sub>* 0.68 (33 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.27 (m, 10H, Ph), 5.96-5.88 (m, 1H, H<sub>2</sub>C=CHCH<sub>2</sub>), 5.12 (d, *J* = 17 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.08 (d, *J* = 10 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.51 (s, 4H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.61-3.57 (m, 2H, BnOCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 3.55-3.50 (m, 2H, BnOCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 2.18-2.14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 1.49-1.37 (m, 2H, BnOCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 1.17 (q, *J* = 8 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>CH(allyl)<sub>cyclopro.</sub>); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.8 2xC, 138.5 CH, 128.7 4xCH, 128.1 4xCH, 127.9 2xCH, 115.0 CH<sub>2</sub>, 73.2 2xCH<sub>2</sub>, 66.9 2xCH<sub>2</sub>, 28.2 CH<sub>2</sub>, 18.7 CH, 18.5 2xCH; IR (neat) 2854, 1640, 1496, 1453, 1368, 1072, 1028, 910, 734, 697 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calc. pour C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub> 323.2011, trouvé 323.2019. Anal. Calc. pour C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>: C, 81.95; H, 8.13. Trouvé: C, 82.09; H, 8.32. La configuration relative de **27g** a été déterminée à l'aide des constantes de couplages et d'expériences nOes.

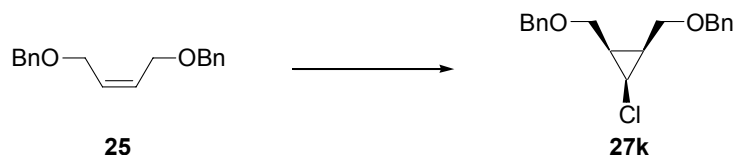
**(±)-*r*-1,*c*-2-Bis(benzyloxyméthyl)-*c*-3-(4-nitrophényl)cyclopropane (**27h**). Schéma 46.**



Le cyclopropylzincique correspondant est préparé à partir de l'éther allylique **25** (0.548 mmol, 1.0 équiv.) en suivant le protocole décrit dans la section des procédures générales. La solution est agitée pendant 15 minutes avant d'ajouter par canule une solution de Pd(OAc)<sub>2</sub> (6.1 mg, 0.027 mmol, 0.05 équiv.) et de *Pt*-Bu<sub>3</sub> (8.3 mg, 0.041 mmol, 0.075 équiv.) dans THF (3 mL) suivi 5 minutes plus tard par une solution de 1-iodo-4-nitrobenzène (682 mg, 2.74 mmol, 5.0 équiv.) dans 10 mL THF. La réaction est agitée pendant 20 heures avant d'être parachevée avec NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 x 10 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (10 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (10 % EtOAc/hexanes) pour donner le cyclopropane **27h** (132 mg, 60 %) en tant qu'huile rouge visqueuse: *R<sub>f</sub>* 0.26 (25 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H<sub>arom.</sub>), 7.60 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H<sub>arom.</sub>), 7.39-7.30 (m, 10H, Ph), 4.49 (d, *J* = 12 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.43 (d, *J* = 12 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.50 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 2H, BnOCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 3.32-3.27 (m, 2H, BnOCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 2.48 (t, *J* = 9 Hz, 1H, CH<sub>cyclopro.Ar</sub>), 1.80-1.71 (m, 2H, CH<sub>cyclopro.</sub>); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.0 C, 144.4 C, 138.2 2xC, 132.2 2xCH, 128.9 4xCH, 128.3 4xCH, 128.2 2xCH, 123.8 2xCH, 73.7 2xCH<sub>2</sub>, 67.3 2xCH<sub>2</sub>, 25.1 CH, 20.0 2xCH; IR (neat) 3064, 3028, 2872, 1596, 1513, 1495, 1342, 1086, 1072, 749, 696 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calc. pour C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub> (M+H) 404.1862, trouvé 404.1852. La configuration relative de **27h** a été déterminée à l'aide des constantes de couplages et d'expériences nOes.

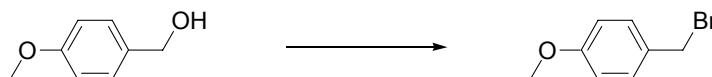


**(±)-c-2,c-3-Bis(benzyloxyméthyl)-r-1-chlorocyclopropane (27k). Tableau 15, Entrée 3.**



Le cyclopropylzincique correspondant est préparé à partir de l'éther allylique **25** (0.611 mmol, 1.0 équiv.) en suivant le protocole décrit dans la section des procédures générales. Le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  est distillé sous vide et du DMF (7 mL) est ajouté au résidu. La solution est refroidie à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  en agitant vigoureusement (pour éviter que le DMF gèle,  $P_f -61\text{ }^\circ\text{C}$ ) et  $\text{Cl}_2$  ( $\text{g}$ ) (purifié en faisant passer à travers  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  et de la laine de verre) est passé à travers la solution pendant 10 minutes après quoi la réaction est parachevée avec  $\text{HCl}$  1M jusqu'à pH acide. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (4 x 8 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (3 x 4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (10 % EtOAc/hexanes) pour donner le chlorocyclopropane **27k** (73 mg, 38 %) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.54 (33 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.28 (m, 10H, Ph), 4.58 (d,  $J = 12\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.52 (d,  $J = 12\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.74-3.61 (m, 4H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 3.45 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CHCl}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.59-1.52 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.5 2xC, 128.8 4xCH, 128.1 4xCH, 128.1 2xCH, 73.4 2x $\text{CH}_2$ , 65.8 2x $\text{CH}_2$ , 36.6 CH, 19.9 2xCH; IR (neat) 3030, 2860, 1721, 1454, 1271, 1097, 1033, 738, 698  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 317.1308, trouvé 317.1320. La configuration relative de **27k** a été déterminée à l'aide des constantes de couplages.

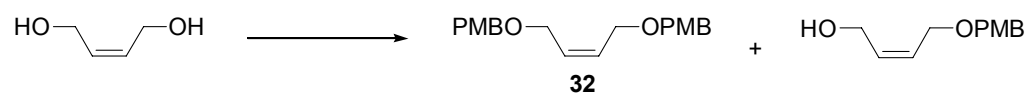
**Bromure de 4-méthoxybenzyle.**



À une solution d'alcool 4-méthoxybenzylique (4.31 g, 31.2 mmol) dans l'éther (50 mL) à  $0\text{ }^\circ\text{C}$  sont ajoutées trois gouttes de pyridine et une solution de

tribromure de phosphore (1.00 mL, 10.6 mmol) dans le THF (3 mL). La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ (1 heure à 0 °C puis 1 heure à température ambiante). La solution est lavée avec  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (10 mL),  $\text{NaHCO}_{3(\text{aq.})}$  sat. (10 mL), puis  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (10 mL) à nouveau, séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu séché sur la pompe (5.9 g, 94 %) est une huile claire incolore analytiquement pur:  $R_f$  0.51 (33 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 6.88 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 4.52 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{Br}$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.1 C, 130.8 2xCH, 130.3 C, 114.6 2xCH, 55.7  $\text{CH}_3$ , 34.4  $\text{CH}_2$ ; IR (neat) 3003, 2958, 2835, 1608, 1583, 1512, 1439, 1303, 1249 (br), 1174, 1031, 828  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrO}$  199.9837, trouvé 199.9835.

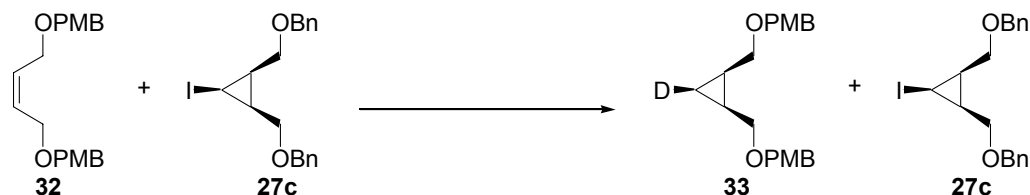
**(Z)-1,4-Bis(4-méthoxy-benzyloxy)-but-2-ène (32).**



À une solution du diol (300  $\mu\text{L}$ , 3.64 mmol) dans du THF (10 mL) à 0 °C est ajouté NaH par portions (60% dispersion dans l'huile, 233 mg, 5.82 mmol). Le bain de glace est enlevé, la solution agitée pendant 45 minutes puis elle est à nouveau refroidie à 0 °C avant l'addition du bromure de 4-méthoxybenzyle (1.10 g, 5.46 mmol). Cette solution est agitée toute la nuit à température ambiante puis refluxée pendant 45 minutes avant d'être parachevée en ajoutant  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2 x 15 mL), les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat., séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (0-50 % EtOAc/hexanes) pour donner **32** (409 mg, 34 %) en tant qu'huile incolore:  $R_f$  0.40 (33 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27 (d,  $J = 9$  Hz, 4H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 6.89 (d,  $J = 9$  Hz, 4H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 5.78 (t,  $J = 5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 4.43 (s, 4H, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.04 (d,  $J = 5$  Hz, 4H, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH), 3.82 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.6 C, 130.5 C, 129.9 2xCH, 129.8 2xCH,

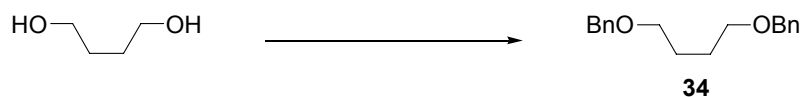
114.1 2xCH, 72.2 CH<sub>2</sub>, 65.8 CH<sub>2</sub>, 55.6 CH<sub>3</sub>; IR (neat) 3001, 2934, 2836, 1612, 1586, 1512, 1464, 1245, 1172, 1076 (br), 1033, 818 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calc. pour C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub> 327.1596, trouvé 327.1612 et avec 4-(4-méthoxybenzyloxy)-but-2-èn-1-ol (168 mg, 22 %) en tant qu'huile jaune.

**(±)-*r*-1,*c*-2-Bis(4-méthoxybenzyloxyméthyl)-*c*-3-deutérocyclopropane (33) en présence de 27c. Équation 65.**



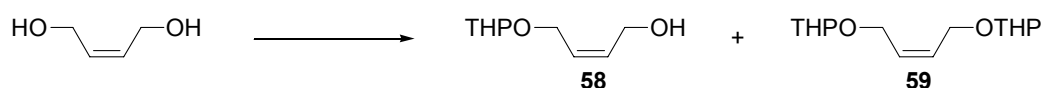
Le deutérocyclopropane **33** est préparé à partir de l'éther allylique **32** (67 mg, 0.204 mmol) en suivant le protocole décrit dans la section des procédures générales. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (15 % EtOAc/hexanes) pour donner le deutérocyclopropane **33** (61 mg, 87 %) en tant qu'huile claire incolore: *R<sub>f</sub>* 0.76 (33 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (d, *J* = 8 Hz, 4H, Ar), 6.89 (d, *J* = 8 Hz, 4H, Ar), 4.48 (d, *J* = 12 Hz, 2H, 2xPhCH<sub>2</sub>O), 4.42 (d, *J* = 12 Hz, 2H, 2xPhCH<sub>2</sub>O), 3.83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.50-3.40 (m, 4H, BnOCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 1.30-1.24 (m, 2H, CH<sub>cyclopro.</sub>), 0.85 (t, *J* = 8 Hz, 1H, CHD<sub>yclopro.</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.5 2xC, 131.0 2xC, 129.8 4xCH, 114.1 4xCH, 72.7 CH<sub>2</sub>, 70.2 CH<sub>2</sub>, 55.7 CH<sub>3</sub>, 15.6 2xCH, 8.9 (t) CHD; IR (neat) 3006, 2856, 1613, 1513, 1248, 1079, 819 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calc. pour C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>DO<sub>4</sub> 342.1816, trouvé 342.1824 en plus de récupérer l'iodocyclopropane **27c** (72 mg, 86 %) en tant qu'huile claire incolore. La configuration relative de **33** a été déterminée à l'aide des constantes de couplages et d'expériences nOes.

**1,4-Dibenzyloxybutane (34).**



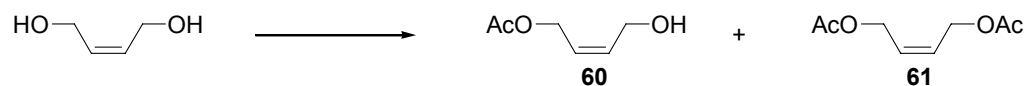
À une solution de 1,4-butanediol (3,00 mL, 33.9 mmol) dans le THF (110 mL) à 0 °C est ajouté NaH par portions (60% dispersion dans l'huile, 2.84 g, 71.1 mmol). Le bain de glace est enlevé, la solution agitée pendant 45 minutes et refroidie à 0 °C à nouveau avant d'ajouter le bromure de benzyle (8.25 mL, 69.4 mmol). Cette solution est agitée toute la nuit à température ambiante avant d'être parachevée en ajoutant  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$  sat. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2 x 150 mL), les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  sat., séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (0-100% EtOAc/hexanes) puis par distillation sous vide (0.1 mm Hg) pour donner **34** (5.23 g, 57 %) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.59 (33 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27-7.18 (m, 10H, Ph), 4.42 (s, 4H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.42 (t,  $J = 5$  Hz, 4H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.69-1.60 (m, 4H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.0 2xC, 128.7 4xCH, 128.0 4xCH, 127.9 2xCH, 73.2 2x $\text{CH}_2$ , 70.5 2x $\text{CH}_2$ , 26.9 2x $\text{CH}_2$ ; IR (neat) 3030, 2940, 2855, 1496, 1454, 1363, 1204, 1099 (br), 1028, 735, 697  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2$  270.1620, trouvé 270.1620.

**(Z)-4-(Tetrahydro-pyran-2-yloxy)-but-2-èn-1-ol (58)**<sup>263</sup> et **(Z)-4-bis(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-but-2-ène (59)**.<sup>263</sup>



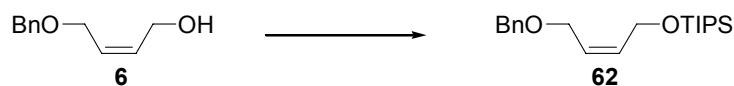
Les produits **58** et **59** sont préparés à partir de (Z)-but-2-ène-1,4-diol (3.80 mL, 44.8 mmol, 1.0 équiv.) en suivant la méthode décrite par Deslongchamps.<sup>263</sup> **58** (3.58 g, 46 %) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.52 (100 % EtOAc);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.20-5.50 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4.68 (s (br), 1H,  $\text{OCHO}$ ), 4.60-3.30 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ , 2x  $=\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 2.18 (s (br), 1H,  $\text{OH}$ ), 1.65 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) et **59** (3.23 g, 28 %) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.74 (100 % EtOAc);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.75 (t,  $J = 4$  Hz, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4.63 (s (br), 2H, 2x  $\text{OCHO}$ ), 4.55-3.20 (m, 8H, 2x  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ , 2x  $=\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 1.64 (m, 12H, 2x  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

**Acétate de (Z)-4-hydroxy-but-2-ényl (60)<sup>264</sup> et 1,4-diacétate de (Z)-but-2-ényl (61).<sup>265</sup>**



À une solution de (Z)-but-2-ène-1,4-diol (10 g, 113 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (225 mL) à 0 °C est ajouté NEt<sub>3</sub> (15.7 mL, 113 mmol, 1.0 équiv.) puis Ac<sub>2</sub>O (10.8 mL, 113 mmol, 1.0 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la réaction est agitée pendant 1 heure avant d'être parachevée avec NaHCO<sub>3</sub> (aq.) sat. La phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 mL), les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (100 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (40 % EtOAc/hexanes) pour donner le monoacétate **60** (5.3 g, 36 %) en tant qu'huile claire incolore: *R<sub>f</sub>* 0.53 (100 % EtOAc); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.89-5.83 (m, 1H, CH=CH), 5.67-5.60 (m, 1H, CH=CH), 4.67 (d, *J* = 7 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH), 4.26 (d, *J* = 7 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH), 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.0 C, 133.2 CH, 125.2 CH, 59.9 CH<sub>2</sub>, 58.1 CH<sub>2</sub>, 20.8 CH<sub>3</sub>; et le diacétate **61** (4.5 g, 23 %) en tant qu'huile claire incolore: *R<sub>f</sub>* 0.66 (100 % EtOAc); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.77-5.71 (m, 2H, CH=CH), 4.69 (d, *J* = 5 Hz, 4H, 2xCH<sub>2</sub>O), 2.07 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>).

**(Z)-1-(Benzyloxy)-4-(triisopropylsilyloxy)-but-2-ène (62).<sup>266</sup>**

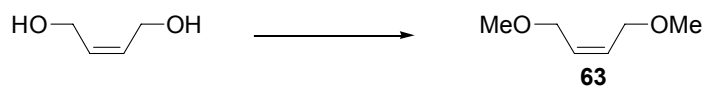


À une solution de **6** (220 mg, 1.234 mmol, 1.0 équiv.) dans DMF (4 mL) à température ambiante est ajoutée l'imidazole (92 mg, 1.36 mmol, 1.1 équiv.) suivit par TIPS-Cl (317 μL, 1.48 mmol, 1.2 équiv.). La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète de **6** (3h30) après quoi la solution est diluée avec éther (4 mL) et parachevée avec NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. (4 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (4 x 4 mL), les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec NaCl<sub>(aq.)</sub> sat., séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (10 %

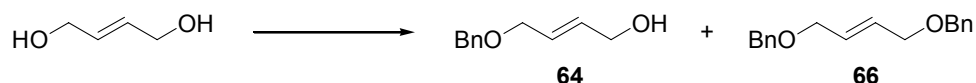


EtOAc/hexanes) pour donner **62** (391 mg, 95 %) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.81 (25 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28-7.19 (m, 5H, Ph), 5.68 (dt,  $J = 11, 6$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OTIPS}$ ), 5.56 (dt,  $J = 11, 6$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OBn}$ ), 4.44 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.22 (d,  $J = 6$  Hz, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{OTIPS}$ ), 4.01 (d,  $J = 6$  Hz, 2H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}$ ), 1.03-0.94 (m, 21H,  $\text{Si}(i\text{-Pr}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.6 C, 133.6 CH, 128.8 2xCH, 128.2 2xCH, 128.0 CH, 126.8 CH, 72.6  $\text{CH}_2$ , 66.3  $\text{CH}_2$ , 60.2  $\text{CH}_2$ , 18.4 6x $\text{CH}_3$ , 12.7 3xCH; IR (neat) 3029, 2943, 2866, 1463, 1093 (br), 883, 688  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{Si}$  (M-H) 333.2250, trouvé 333.2245.

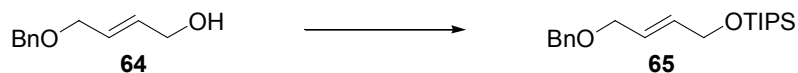
**(Z)-1,4-Diméthoxy-but-2-ène (63).**<sup>267</sup>



À une solution du diol (10 mL, 121 mmol, 1.0 équiv.) dans du THF (600 mL) à 0 °C est ajouté NaH par portions (60% dispersion dans l'huile, 12.1 g, 303 mmol, 2.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé, la solution agitée pendant 45 minutes puis elle est à nouveau refroidie à 0 °C avant l'addition d'iodure de méthyle (18.8 mL, 303 mmol, 2.5 équiv.). Cette solution est agitée pendant 4 heures à température ambiante puis elle est parachevée à 0 °C en ajoutant  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat. Les sels sont enlevés par filtration et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2 x 150 mL), les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat., séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par distillation sous vide pour donner **63** (6.0 g, 43 %) en tant qu'huile claire incolore volatile:  $R_f$  0.35 (33 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.50 (s (br), 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 3.80-3.78 (m, 4H, 2x $\text{CH}_2$ ), 3.12 (s, 6H, 2x $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  129.7 2xCH, 68.5 2x $\text{CH}_2$ , 58.4 2x $\text{CH}_3$ ; IR (neat) 2983, 2927, 2818, 1451, 1194, 1109, 955  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2$  (M-H) 115.0759, trouvé 115.0754.

**(E)-4-Benzyloxybut-2-ène-1-ol (64)<sup>266</sup> et (E)-1,4-Dibenzyloxy-but-2-ène (66).**

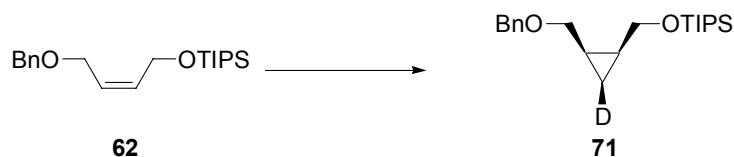
Les éthers benzyliques **64** et **66** sont préparés à partir de (*E*)-but-2-ène-1,4-diol (4.0 g, 45.4 mmol, 1.0 équiv.), NaH (60% dispersion dans l'huile, 1.82 g, 45.4 mmol, 1.0 équiv.) et BnBr (5.40 mL, 45.4 mmol, 1.0 équiv.) en suivant le même protocole que pour **6**. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (25-50 % EtOAc/hexanes) pour donner **64** (2.63 g, 33 %) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.58 (100 % EtOAc);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.28 (m, 5H, Ph), 5.95 (dtt,  $J = 16, 5, 1$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.87 (dtt,  $J = 16, 5, 1$  Hz, 1H,  $\text{HOCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 4.56 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.19 (dd,  $J = 5, 1$  Hz, 2H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 4.07 (dd,  $J = 5, 1$  Hz, 2H,  $\text{HOCH}_2$ ), 1.56 (s (br), 1H, OH);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.5 C, 132.6 CH, 128.8 2xCH, 128.1 2xCH, 128.0 CH, 72.7  $\text{CH}_2$ , 70.4  $\text{CH}_2$ , 63.4  $\text{CH}_2$ ; IR (neat) 3369 (br), 3030, 2855, 1497, 1454, 1362, 1095, 1004, 972, 739, 699  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$  178.0994, trouvé 178.0997; et **66** (2.72 g, 22 %) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.79 (100 % EtOAc);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.27 (m, 10H, Ph), 5.91-5.89 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4.55 (s, 4H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.07 (dd,  $J = 3, 1$  Hz, 4H,  $\text{BnOCH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.6 2xC, 129.9 2xCH, 128.8 4xCH, 128.1 4xCH, 128.0 2xCH, 72.6 2x $\text{CH}_2$ , 70.5 2x $\text{CH}_2$ ; IR (neat) 3681, 2923, 2845, 1721, 1496, 1454, 1361, 1107, 1056, 1033, 736, 698  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2$  268.1463, trouvé 268.1463.

**(E)-1-Benzyloxy-4-triisopropylsilyloxybut-2-ène (65).<sup>266</sup>**

L'éther silylé **65** est préparé à partir de **64** (220 mg, 1.234 mmol, 1.0 équiv.) selon le même protocole que pour **62**. Ainsi, 352 mg de **65** (85 %) ont été obtenus en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.81 (25 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27-7.17 (m, 5H, Ph), 5.80-5.76 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4.44 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ),

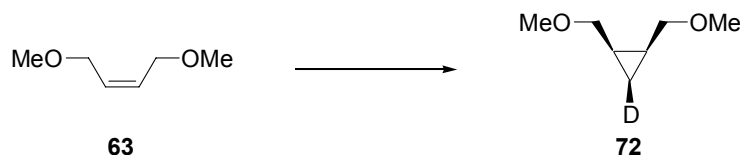
4.20 (s (br), 2H, TIPS $\text{OCH}_2\text{CH}$ ), 3.97 (dd,  $J = 3, 1$  Hz, 2H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}$ ), 1.07-0.97 (m, 21H,  $\text{Si}(i\text{-Pr}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.8 C, 133.2 CH, 128.8 2xCH, 128.2 2xCH, 128.0 CH, 126.3 CH, 72.4  $\text{CH}_2$ , 70.7  $\text{CH}_2$ , 63.6  $\text{CH}_2$ , 18.4 6x $\text{CH}_3$ , 12.4 3xCH; IR (neat) 2943, 2865, 1463, 1383, 1359, 1109 (br), 883, 735, 683  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{Si}$  (M-H) 333.2250, trouvé 333.2262.

**(±)-c-2-Benzoyloxyméthyl-c-3-deutéro-r-1-triisopropylsilyloxyméthylcyclopropane (71). Tableau 16, Entrée 6.**



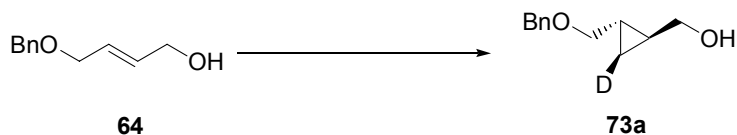
Le deutéro-cyclopropane est préparé à partir de l'éther allylique **62** (0.398 mmol, 1.0 équiv.) en suivant le protocole décrit dans la section des procédures générales (même protocole que pour **7c**). Le produit brut<sup>260</sup> est purifié par chromatographie sur gel de silice (2 % EtOAc/hexanes) pour donner **71** (30 mg, 22 %) en tant qu'huile claire légèrement jaune:  $R_f$  0.69 (33 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29-7.18 (m, 5H, Ph), 4.48 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.43 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.66-3.63 (m, 2H,  $\text{SiOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 3.50 (dd,  $J = 11, 7$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 3.41 (dd,  $J = 11, 7$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.18-1.11 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.04-0.89 (m, 21H,  $\text{Si}(i\text{-Pr}_3)_3$ ), 0.72 (t,  $J = 8$  Hz, 1H,  $\text{CHD}_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.0 C, 128.7 2xCH, 128.2 2xCH, 127.9 CH, 73.1  $\text{CH}_2$ , 70.7  $\text{CH}_2$ , 63.7  $\text{CH}_2$ , 18.4 6x $\text{CH}_3$ , 15.7 2xCH, 12.4 3xCH, 8.6 (t) CHD; IR (neat) 2891, 2943, 2865, 1463, 1068, 882, 681  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calc. pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{DO}_2\text{Si}$  350.2626, trouvé 350.2629. La configuration relative a été déterminée à l'aide des constantes de couplages.

**(±)-*r*-1,*c*-2-Bis(méthoxyméthyl)-*c*-3-deutérocyclopropane (72). Tableau 16, Entrée 8.**



À une solution de l'éther allylique **63** (348 mg, 3.00 mmol, 1.0 équiv.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) à 0 °C est d'abord ajouté Et<sub>2</sub>Zn (921 μL, 8.99 mmol, 3.0 équiv.) puis une solution de CHI<sub>3</sub> (3.54 g, 8.99 mmol, 3.0 équiv.) dans un minimum de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) par canule. Le bain de glace est enlevé et la réaction est agitée jusqu'à l'analyse de CCM montre la disparition totale de **63** (quelques minutes). Le cyclopropylzincique est ensuite parachevé en ajoutant une solution de DCl/D<sub>2</sub>O jusqu'à pH acide. La phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 mL), les phases organiques combinés sont lavées avec NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat. (15 mL) puis avec NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (15 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub>. La majorité du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est enlevé par distillation à la pression ambiante puis par distillation au Kugelröhr pour donner un mélange de produits volatiles contenant le deutérocyclopropane (>98% conversion par <sup>1</sup>H RMN): *R<sub>f</sub>* 0.24 (33 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.40 (t, *J* = 7 Hz, 4H, MeOCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 3.35 (s, 6H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 1.25-1.20 (m, 2H, CH<sub>cyclopro.</sub>), 0.84 (t, *J* = 8 Hz, 1H, CHD<sub>cyclopro.</sub>); iodure d'éthyle: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.20 (q, *J* = 7 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>I), 1.85 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>I); et dichlorométhane: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). La configuration relative a été déterminée à l'aide des constantes de couplages.

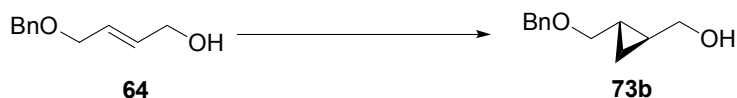
**(±)-*r*-1-Benzyloxyméthyl-*t*-3-deutéro-*t*-2-hydroxyméthylcyclopropane (73a). Tableau 16, Entrée 11.**



À une solution de Et<sub>2</sub>Zn (253 μL, 2.469 mmol, 4.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) à 0 °C est ajoutée par canule une solution de CHI<sub>3</sub> (972 mg, 2.469 mmol, 4.0

équivalent) dans un minimum de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (13 mL) suivie par l'alkoxyde de zinc de **64** (*vide infra*). La réaction est agitée jusqu'à l'analyse ce que par CCM montre la disparition complète de **64**. Le cyclopropylzincique obtenu est ensuite parachevé avec  $\text{DCl}/\text{D}_2\text{O}$  1M jusqu'à pH acide. La phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$  sat. (4 mL) puis avec  $\text{NaCl}(\text{aq.})$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (50 % EtOAc/hexanes) pour donner le deutérocyclopropane **73a** (89 mg, 75 %) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.13 (33 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.27 (m, 5H, Ph), 4.54 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.53-3.48 (m, 1H,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 3.45-3.39 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 3.31-3.27 (m, 1H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.83 (s (br), 1H, OH), 1.05-1.00 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.51-0.47 (m, 1H,  $\text{CHD}_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.7 C, 128.8 2xCH, 128.1 2xCH, 128.0 CH, 73.8  $\text{CH}_2$ , 73.0  $\text{CH}_2$ , 66.7  $\text{CH}_2$ , 20.1 CH, 17.0 CH, 8.2 (t) CHD; IR (neat) 3371 (br), 3030, 2859, 1454, 1363, 1071, 1028, 738, 699  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{DO}_2$  193.1212, trouvé 193.1213. La configuration relative a été déterminée à l'aide des constantes de couplages et d'expériences nOes.

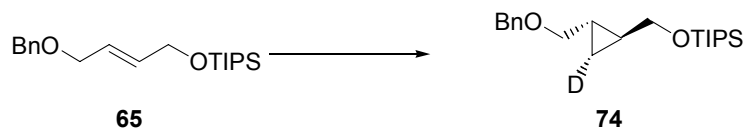
**(±)-trans-1-Benzyloxyméthyl-2-hydroxyméthylcyclopropane (73b). Graphique 4.**



Le cyclopropane est préparé à partir de l'alcool allylique **64** en suivant les protocoles G-J décrit dans la section des procédures générales. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (50 % EtOAc/hexanes) pour donner le cyclopropane **73b** en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.13 (33 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.29 (m, 5H, Ph), 4.56 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.55-3.29 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.87 (s (br), 1H, OH), 1.09-1.00 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.54-0.49 (m, 1H,  $\text{CHD}_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.8 C, 128.8 2xCH, 128.1 2xCH, 128.0 CH, 73.8  $\text{CH}_2$ , 73.0  $\text{CH}_2$ , 66.7  $\text{CH}_2$ , 20.2 CH, 17.2 CH, 8.5  $\text{CH}_2$ ; IR (neat) 3400 (br), 3030, 3003, 2860, 1454, 1364, 1073 (br), 738, 698  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS

(MAB) calc. pour  $C_{12}H_{16}O_2$  192.1150, trouvé 192.1152. Anal. Calc. pour  $C_{12}H_{16}O_2$ : C, 74.97; H, 8.39. Trouvé: C, 74.97; H, 8.75.

**(±)-*t*-2-(Benzyloxyméthyl)-*t*-3-deutéro-*r*-1-triisopropylsilyloxyméthylcyclopropane (74). Tableau 16, Entrée 12.**



Le deutéro-cyclopropane est préparé à partir de l'éther allylique **65** (0.409 mmol, 1.0 équiv.) en suivant le protocole décrit dans la section des procédures générales (même protocole que pour **7c**). Le produit brut<sup>260</sup> est purifié par chromatographie sur gel de silice (2 % EtOAc/hexanes) pour donner **74** (79 mg, 55 %) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.56 (10 % EtOAc/hexanes);  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.27-7.18 (m, 5H, Ph), 4.50 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $PhCH_2O$ ), 4.46 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $PhCH_2O$ ), 3.60-3.33 (m, 2H,  $TIPSOCH_2CH_{cyclopro.}$ ), 3.34 (dd,  $J = 10, 7$  Hz, 1H,  $BnOCH_2CH_{cyclopro.}$ ), 3.24 (dd,  $J = 10, 7$  Hz, 1H,  $BnOCH_2CH_{cyclopro.}$ ), 1.05-0.94 (m, 22H, TIPS,  $BnOCH_2CH_{cyclopro.}$ ), 0.93-0.81 (m, 1H,  $TIPSOCH_2CH_{cyclopro.}$ ), 0.47 (dd,  $J = 8, 5$  Hz, 1H,  $CHD_{cyclopro.}$ );  $^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  139.0 C, 128.7 2xCH, 128.0 2xCH, 127.8 CH, 74.0  $CH_2$ , 72.6  $CH_2$ , 66.1  $CH_2$ , 19.8 CH, 18.4 6x $CH_3$ , 16.2 CH, 12.4 3xCH, 8.0 (t) CHD; IR (neat) 2942, 2864, 1463, 1382, 1361, 1091, 1069, 882, 681, 659  $cm^{-1}$ . La configuration relative a été déterminée à l'aide des constantes de couplages et d'expériences nOes.

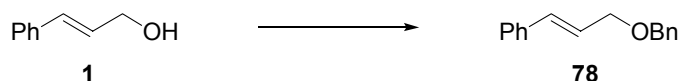
**(±)-*r*-1,*t*-2-Bis(benzyloxyméthyl)-*c*-3-deutérocyclopropane (75). Tableau 16, Entrée 14.**



À une solution de l'éther allylique **66** (164 mg, 0.609 mmol, 1.0 équiv.) dans le  $CH_2Cl_2$  (2 mL) à 0 °C est d'abord ajouté  $Et_2Zn$  (187  $\mu$ L, 1.83 mmol, 3.0 équiv.) puis une solution de  $CHI_3$  (719 mg, 1.83 mmol, 3.0 équiv.) dans un minimum de

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) par canule. Le bain de glace est enlevé et la réaction est agitée jusqu'à l'analyse de CCM montre la disparition totale de **66**. La réaction est arrêtée par l'addition d'une solution de DCl/D<sub>2</sub>O jusqu'à pH acide. La phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL), les phases organiques combinés sont lavées avec NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat. (5 mL) puis avec NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (5 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (5 % EtOAc/hexanes) pour donner le deutérocyclopropane **27b** (123 mg, 71 %) en tant qu'huile claire légèrement jaune: *R<sub>f</sub>* 0.49 (25 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27-7.19 (m, 10H, Ph), 4.47 (s, 4H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.34 (dd, *J* = 10, 6 Hz, 2H, BnOCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 3.26 (dd, *J* = 10, 6 Hz, 2H, BnOCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 0.99-0.93 (m, 2H, BnOCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 0.47-0.42 (m, 1H, CHD<sub>cyclopro.</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.9 2xC, 128.8 4xCH, 128.1 4xCH, 127.9 2xCH, 73.9 2xCH<sub>2</sub>, 72.8 2xCH<sub>2</sub>, 17.2 2xCH, 8.8 (t) CHD; IR (neat) 3029, 2856, 1496, 1454, 1363, 1095 (br), 1028, 736, 698 cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>DO<sub>2</sub> 283.1683 trouvé 283.1684.

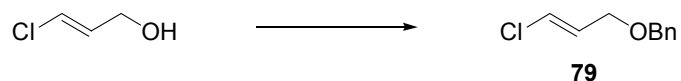
**(E)-1-Phényl-3-benzyloxypropène (78).**



À une solution de l'alcool cinnamylique **1** (produit commercial brut non-purifié, 3.0 g, 2.36 mmol, 1.0 équiv.) dans du THF (75 mL) à 0 °C est ajouté NaH par portions (60% dispersion dans l'huile, 1.16 g, 29.1 mmol, 1.3 équiv.). La réaction est agitée 1 heure à 0 °C puis 1 heure à température ambiante, après quoi BnBr (4.0 mL, 33.4 mmol, 1.5 équiv.) est ajouté. La réaction est agitée toute la nuit puis elle est parachevée avec NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. (30 mL). La phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 35 mL), les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec NaCl<sub>(aq.)</sub> sat., séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (0-100 % EtOAc/hexanes) pour donner **78** (2.4 g, 51 %) en tant qu'huile incolore: *R<sub>f</sub>* 0.58 (33 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-7.17 (m, 10H, 2xPh), 6.56 (d, *J* = 16 Hz, 1H, PhCH=), 6.26 (dt, *J* = 16,

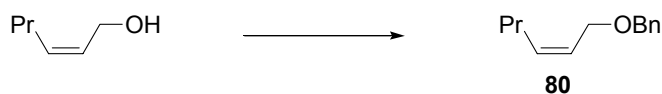
6 Hz, 1H, =CHCH<sub>2</sub>), 4.50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.13 (dd, *J* = 6, 1 Hz, 2H, =CHCH<sub>2</sub>O); <sup>13</sup>C RMN (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.7 C, 137.1 C, 132.9 CH, 129.0 2xCH, 128.8 2xCH, 128.2 2xCH, 128.1 CH, 128.1 CH, 126.9 2xCH, 126.5 CH, 72.6 CH<sub>2</sub>, 71.2 CH<sub>2</sub>; IR (neat) 3083, 3061, 3028, 2851, 1950, 1876, 1809, 1655, 1599, 1495, 1451, 1361, 1115, 1072, 967, 733, 693, 470, 455 cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O 224.1201, trouvé 224.1204.

**(*E*)-1-Chloro-3-benzyloxypropène (79).**

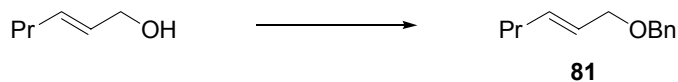


À une solution de (*E*)-3-chloroprop-2-èn-1-ol<sup>268</sup> (154 mg, 1.67 mmol, 1.0 équiv.) dans du DMF sec (5 mL) à 0 °C est ajouté NaH par portion (60% dispersion dans l'huile, 80 mg, 2.00 mmol, 1.2 équiv.). La réaction est réchauffée jusqu'à température ambiante et agitée pendant 30 minutes, après quoi elle est à nouveau refroidie à 0 °C avant l'addition de BnBr (257 µL, 2.16 mmol, 1.3 équiv.). Cette solution est agitée toute la nuit à température ambiante avant d'être parachevée en ajoutant NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. (3 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (5 x 10 mL), les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau (3 x 5 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (0-10 % Et<sub>2</sub>O/pentane) pour donner l'éther benzylique **79** (237 mg, 78 %) en tant qu'huile claire légèrement jaune: *R<sub>f</sub>* 0.63 (23 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.23 (m, 5H, Ph), 6.24 (d, *J* = 13 Hz, 1H, CH=CH), 6.03 (dt, *J* = 13, 6 Hz, 1H, CH=CH), 4.49 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.99 (d, *J* = 6 Hz, 2H, =CHCH<sub>2</sub>O); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.1 C, 130.3 CH, 129.0 2xCH, 128.2 CH, 128.1 2xCH, 121.6 CH, 72.7 CH<sub>2</sub>, 68.5 CH<sub>2</sub>; IR (neat) 3065, 3031, 2858, 1636, 1454, 1360, 1112, 930, 737, 698 cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClO 182.0498, trouvé 182.0492.



**(Z)-1-Benzyloxy-hex-2-ène (80).**<sup>269</sup>

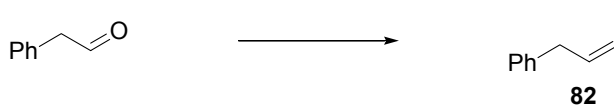
À une solution de (*Z*)-hex-2-èn-1-ol (1.18 g, 11.8 mmol, 1.0 équiv.) dans du DMF sec (30 mL) à 0 °C est ajouté NaH par portion (60% dispersion dans l'huile, 565 mg, 14.1 mmol, 1.2 équiv.). La réaction est réchauffée jusqu'à température ambiante et agitée pendant 30 minutes, après quoi elle est à nouveau refroidie à 0 °C avant l'addition de BnBr (1.82 mL, 15.3 mmol, 1.3 équiv.). Cette solution est agitée toute la nuit à température ambiante avant d'être parachevée en ajoutant NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. (10 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (4 x 15 mL), les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau (3 x 10 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (0-5 % EtOAc/hexanes) pour donner l'éther benzylique **80** (5.57 g, 47 %) en tant qu'huile claire incolore: *R<sub>f</sub>* 0.70 (25 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33-7.23 (m, 5H, Ph), 5.58 (t, *J* = 4 Hz, 2H, HC=CH), 4.49 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.05 (d, *J* = 5 Hz, 2H, BnOCH<sub>2</sub>CH), 2.00 (q, *J* = 7 Hz, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.36 (sex, *J* = 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.87 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.8 C, 134.1 CH, 128.7 2xCH, 128.2 2xCH, 127.9 CH, 126.5 CH, 72.4 CH<sub>2</sub>, 66.1 CH<sub>2</sub>, 30.0 CH<sub>2</sub>, 23.1 CH<sub>2</sub>, 14.1 CH<sub>3</sub>; IR (neat) 3709, 3681, 2958, 2865, 1454, 1072 (br), 733, 696 cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O, 190.1358, trouvé 190.1348.

**(E)-1-Benzyloxy-hex-2-ène (81).**<sup>269</sup>

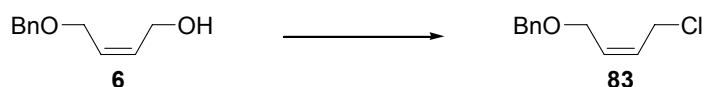
À une suspension de NaH (60% dispersion dans l'huile, 2.03 g, 50.9 mmol, 1.2 équiv.) dans du DMF sec (85 mL) est ajouté (*E*)-hex-2-èn-1-ol (5.0 mL, 42.4 mmol, 1.0 équiv.). La réaction agitée pendant 60 minutes avant l'addition de BnBr (6.55 mL, 55.1 mmol, 1.3 équiv.). Cette solution est agitée toute la nuit à température

ambiante avant d'être parachevée en ajoutant  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat. (50 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (4 x 300 mL), les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau (3 x 100 mL) suivit de  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (100 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par distillation sous vide pour donner l'éther benzylique **81** (9.56 g, 85 %) en tant qu'huile claire incolore:  $P_{\text{éb.}}$  107 °C (~15 mm Hg);  $R_f$  0.52 (15 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.25 (m, 5H, Ph), 5.77-5.56 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4.51 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.98 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}$ ), 2.04 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $\text{EtCH}_2\text{CH}$ ), 1.42 (sex,  $J = 7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 0.92 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.8 C, 135.3 CH, 128.7 2xCH, 128.2 2xCH, 127.9 CH, 126.7 CH, 72.2  $\text{CH}_2$ , 71.3  $\text{CH}_2$ , 34.8  $\text{CH}_2$ , 22.6  $\text{CH}_2$ , 14.1  $\text{CH}_3$ ; IR (neat) 2958, 2929, 2860, 1454, 1059, 1033, 633  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$  190.1358, trouvé 190.1364.

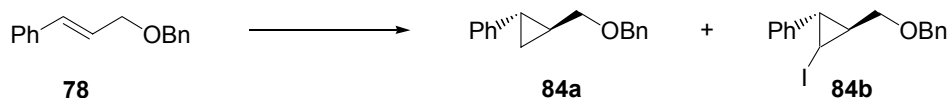
**(Z)-1-Phénylbut-2-ène (82).**<sup>270</sup>



L'alcène **82** est préparé à partir du phénylacétaldéhyde (1.00 mL, 8.55 mmol, 1.0 équiv.) en suivant la méthode décrite par Koreeda.<sup>271</sup> Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (1 % EtOAc/hexanes) pour donner l'éther benzylique **82** (5.57 g, 47 %, 95 % *Z*) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.5 (1 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.18 (m, 5H, Ph), 5.67-5.52 (m, 2H,  $\text{HC}=\text{CH}$ ), 3.42 (d,  $J = 4$  Hz, 2H (95% *Z*),  $\text{PhCH}_2\text{CH}$ ), 3.34 (d,  $J = 6$  Hz, 2H (5% *E*),  $\text{PhCH}_2\text{CH}$ ), 1.74 (d,  $J = 5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.6 C, 129.3 CH, 128.8 2xCH, 128.7 2xCH, 126.2 CH, 125.2 CH, 33.5  $\text{CH}_2$ , 13.2  $\text{CH}_3$ ; IR (neat) 3024, 2917, 1602, 1495, 1453, 697  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_8\text{H}_{11}$  (M-H), 131.0861, trouvé 131.0864.

**(Z)-1-Chloro-4-benzyloxybut-2-ène (83).**<sup>272</sup>

À une solution de **6** (977 mg, 5.48 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) à 0 °C est lentement ajouté SOCl<sub>2</sub> (1.30 g, 10.96 mmol, 2.0 équiv.) suivi de DMF (100 µL, cat.). Le bain de glace est enlevé et la réaction agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète de **6** après quoi les produits volatiles (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et SOCl<sub>2</sub>) sont enlevés par distillation. La réaction est diluée avec de l'éther (100 mL) et parachevée avec de l'eau (30 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 x 100 mL), les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>3(aq.)</sub> sat. (30 mL), NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat. (30 mL), NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (30 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (15 % EtOAc/hexanes) pour donner le chlorure allylique **83** (868 mg, 81 %) en tant qu'huile claire incolore: *R<sub>f</sub>* 0.63 (25 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40-7.29 (m, 5H, Ph), 5.84-5.76 (m, 2H, CH=CH), 4.54 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.14 (dd, *J* = 3, 2 Hz, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 4.10 (dd, *J* = 4, 3 Hz, 2H, CHCH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.2 C, 131.1 CH, 128.8 2xCH, 128.8 CH, 128.2 2xCH, 128.2 CH, 72.8 CH<sub>2</sub>, 65.5 CH<sub>2</sub>, 39.6 CH<sub>2</sub>; IR (neat) 3031, 2856, 1454, 1256, 1100, 1072, 738, 698 cm<sup>-1</sup>.

**(±)-trans-1-Benzyloxyméthyl-2-phénylcyclopropane (84a) et (±)-1-Iodo-*r*-2-benzyloxyméthyl-*t*-3-phénylcyclopropane (84b). Tableau 17, Entrée 2.**

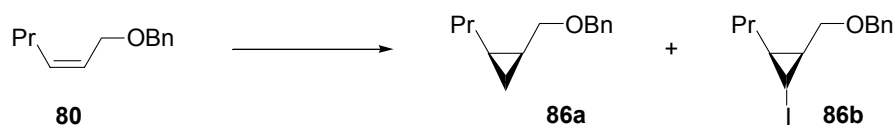
Le cyclopropane **84a** est préparé à partir de l'éther allylique **78** (1.267 g, 0.565 mmol, 1.0 équiv.) en suivant le même protocole que pour **27a**. Le produit brut est pré-purifié par chromatographie sur gel de silice (5 % EtOAc/hexanes) pour donner un mélange de **84a** et **84b** (22:78).

Afin de caractériser les produits, le cyclopropylzincique à 0 °C obtenu de **78** (1.00 g, 4.46 mmol, 1.0 équiv.) en suivant le même protocole que pour **27a** a été parachevé avec une solution de I<sub>2</sub> (3.40 g, 13.4 mmol, 3.0 équiv.) dans THF (25 mL). La réaction est arrêtée par l'addition de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (aq.) sat. (10 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 x 30 mL), les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (aq.) sat. (30 mL), NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (30 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (3 % EtOAc/hexanes) pour donner les iodocyclopropanes diastéréomériques **84b (A:B)** (62:38) (870 mg, 2.39 mmol, 54 %) en tant qu'huile claire jaune: *R<sub>f</sub>* 0.68 (25 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42-7.18 (m, 8H<sub>A</sub>, 10H<sub>B</sub>, H<sub>Ar</sub>), 7.06 (d, *J* = 7 Hz, 2H<sub>A</sub>, H<sub>Ar</sub>), 4.61 (s, 2H<sub>A</sub>, PhCH<sub>2</sub>O), 4.59 (s, 2H<sub>B</sub>, PhCH<sub>2</sub>O), 3.81 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 1H<sub>A</sub>, BnOCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 3.68 (dd, *J* = 10, 6 Hz, 1H<sub>B</sub>, BnOCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 3.60 (dd, *J* = 10, 8 Hz, 1H<sub>A</sub>, BnOCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 3.59 (dd, *J* = 10, 6 Hz, 1H<sub>B</sub>, BnOCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 2.93 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 1H<sub>B</sub>, CHI<sub>cyclopro.</sub>), 2.91 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 1H<sub>A</sub>, CHI<sub>cyclopro.</sub>), 2.10 (t, *J* = 5 Hz, 1H<sub>A</sub>, PhCH<sub>cyclopro.</sub>), 2.05 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 1H<sub>B</sub>, PhCH<sub>cyclopro.</sub>), 1.92 (qn, *J* = 5 Hz, 1H<sub>B</sub>, BnOCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 1.42-1.33 (m, 1H<sub>A</sub>, BnOCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.2 C<sub>A</sub>, 139.0 C<sub>B</sub>, 138.5 C<sub>A</sub>, 138.5 C<sub>B</sub>, 129.3 2xCH<sub>B</sub>, 129.0 2xCH<sub>A</sub>, 128.9 2xCH<sub>B</sub>, 128.8 2xCH<sub>A</sub>, 128.4 2xCH<sub>B</sub>, 128.3 2xCH<sub>A</sub>, 128.2 2xCH<sub>B</sub>, 128.1 CH<sub>A</sub>, 127.3 CH<sub>B</sub>, 127.0 CH<sub>A</sub>, 126.3 CH<sub>B</sub>, 126.2 2xCH<sub>A</sub>, 74.7 CH<sub>2A</sub>, 73.5 CH<sub>2A</sub>, 32.3 CH<sub>A</sub>, 26.0 CH<sub>A</sub>, -2.4 CH<sub>A</sub>; IR (neat) 3029, 2856, 1496, 1454, 1363, 1095 (br), 1028, 736, 698 cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>DO<sub>2</sub> 283.1683 trouvé 283.1684. Le produit majoritaire (**A**) est le *c*-1-iodo (déterminé à l'aide d'expériences nOes).

À une solution de *t*-BuLi (400 μL, 1.3M, 0.52 mmol, 2.2 équiv.) dans THF (1 mL) à -78 °C est ajouté 86 mg (0.236 mmol, 1.0 équiv.) du mélange de **84b** obtenu précédemment. La réaction est agitée 15 minutes puis elle est arrêtée par l'addition de NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. (1 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 x 3 mL), les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (aq.) sat. (3 mL), NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (3 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (5 % EtOAc/hexanes) pour

donner le cyclopropane **84a** (39 mg, 0.163 mmol, 69 %) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.29 (5 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.12 (m, 8H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.08 (dd,  $J = 7$ , 1 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.57 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.56 (dd,  $J = 10$ , 6 Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 3.44 (dd,  $J = 10$ , 7 Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.81 (td,  $J = 9$ , 5 Hz, 1H,  $\text{PhCH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.52-1.37 (m, 1H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.03-0.91 (m, 2H,  $\text{CH}_{2\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.0 C, 138.8 C, 128.8 2xCH, 128.7 2xCH, 128.1 2xCH, 128.0 CH, 126.2 2xCH, 125.9 CH, 73.9  $\text{CH}_2$ , 72.9  $\text{CH}_2$ , 23.0 CH, 21.8 CH, 14.7  $\text{CH}_2$ .

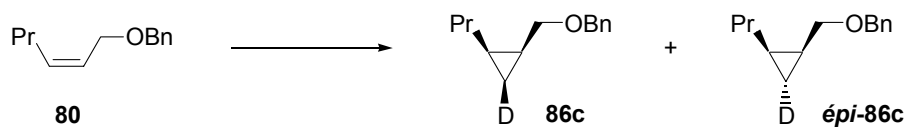
**(±)-cis-1-Benzyloxyméthyl-2-propylcyclopropane (86a) et (±)-r-2-benzyloxyméthyl-1-iodo-c-3-propylcyclopropane (86b). Tableau 17, Entrée 6.**



Le cyclopropane **86a** est préparé à partir de l'éther allylique **80** (108 mg, 0.568 mmol, 1.0 équiv.) en suivant le même protocole que pour **27a**. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5 % EtOAc/hexanes) pour donner **86a** et **86b** (59:41, **86a**; 0.216 mmol, 38 %). Après plusieurs purifications, **86a** en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.68 (25 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.26 (m, 5H, Ph), 4.57 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.50 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.52 (dd,  $J = 10$ , 7 Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 3.38 (dd,  $J = 10$ , 2 Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.46 (m, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.17-1.07 (m, 2H,  $\text{EtCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.91 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 0.89-0.83 (m, 1H,  $\text{EtCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.72 (td,  $J = 9$ , 4 Hz, 1H,  $\text{CH}_{2\text{cyclopro.}}$ ), -0.05 (q,  $J = 5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{2\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.1 C, 128.7 2xCH, 128.1 2xCH, 127.8 CH, 73.1  $\text{CH}_2$ , 70.9  $\text{CH}_2$ , 31.2  $\text{CH}_2$ , 23.5  $\text{CH}_2$ , 16.1 CH, 15.6 CH, 14.4  $\text{CH}_3$ , 10.0  $\text{CH}_2$ ; IR (neat) 2993, 2956, 2926, 2856, 1496, 1455, 1375, 1091, 1076, 1028, 735, 698  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}$  204.1514, trouvé 204.1510. Anal. Calc. pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}$ : C, 82.30; H, 9.87. Trouvé: C, 82.00; H, 9.81. Anal. Calc. pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}$ : C, 82.30; H, 9.87. Trouvé: C, 82.00; H, 9.81; et **86b** (seul l'isomère *c*-1-iodo, tel que déterminé à l'aide d'expériences nOes, a pu être isolé):  $R_f$  0.65 (25 %

EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.27 (m, 5H, Ph), 4.59 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.54 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.56 (dd,  $J = 10, 7$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 3.49 (dd,  $J = 10, 7$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 2.94 (t,  $J = 8$  Hz, 1H,  $\text{CHI}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.52-1.38 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.29-1.21 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CH}_2\text{Et}$ ), 1.20-1.14 (m, 1H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.97 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.88-0.80 (m, 1H,  $\text{PrCH}_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.6 C, 128.8 2xCH, 128.3 2xCH, 128.0 CH, 73.6  $\text{CH}_2$ , 71.8  $\text{CH}_2$ , 31.6  $\text{CH}_2$ , 22.2  $\text{CH}_2$ , 18.9 CH, 18.4 CH, 14.4  $\text{CH}_3$ , 2.4 CH; IR (neat) 2929, 2956, 2858, 1496, 1454, 1369, 1211, 1233, 1090 (br), 734, 697  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{IO}$  330.0481, trouvé 330.0479.

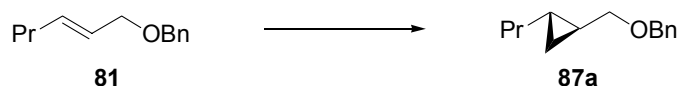
**(±)-*r*-1-Benzyloxyméthyl-*c*-3-deutéro-*c*-2-propylcyclopropane (86c) et (±)-*r*-1-benzyloxyméthyl-*t*-3-deutéro-*c*-2-propylcyclopropane (épi-86c). Tableau 29, Entrée 6.**



Les cyclopropylzinciques épimériques correspondants sont préparés à partir de **80** en suivant le protocole général dans la section des procédures générales sur une échelle de 0.631 mmol. La réaction est arrêtée après 60 minutes par l'ajout de  $\text{DCl}/\text{D}_2\text{O}$  jusqu'à pH acide. La phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_{3(\text{aq.})}$  sat. (4 mL),  $\text{NaHCO}_{3(\text{aq.})}$  sat. (4 mL) puis  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu<sup>260</sup> est purifié par chromatographie sur gel de silice (3 % EtOAc/hexanes) pour donner les deutéro-cyclopropanes épimériques **86c** et **épi-86c** (78 mg, 0.380 mmol, 60 %, 36:64 *dr*) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.68 (25 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45-7.25 (m, 5H, Ph), 4.57 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.50 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.52 (dd,  $J = 10, 7$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 3.38 (dd,  $J = 10, 8$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.52-1.36 (m, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.21-1.07 (m, 2H,  $\text{EtCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.92 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 0.89-0.81 (m, 1H,  $\text{EtCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.70 (t,  $J = 8$  Hz, 1H

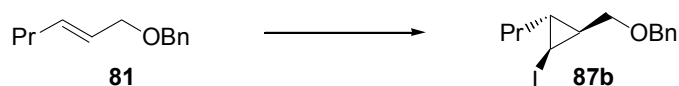
(36 % **86c**),  $CH_2$  cyclopro.), -0.06 (t,  $J = 5$  Hz, 1H (64 % *épi*-**86c**),  $CH_2$  cyclopro.);  $^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ) HD; HRMS (MAB) calc. pour  $C_{14}H_{19}DO$  205.1577, trouvé 205.1590 qui est comparé avec un échantillon authentique du cyclopropane non-deutééré **86a**.

**(±)-trans-1-Benzyloxyméthyl-2-propylcyclopropane (87a).**



Le cyclopropane **87a** est préparé à partir de l'éther benzylique **81** (120 mg, 0.631 mmol, 1.0 équiv.) en suivant le protocole F décrit dans la section des procédures générales (Graphique 3, Protocole F), mais avec 0.5 équiv. de  $ZnI_2$  plutôt que 2.0. Le résidu<sup>260</sup> est purifié par chromatographie sur gel de silice (3 % EtOAc/hexanes) pour donner le cyclopropane **87a** (112 mg, 0.548 mmol, 87 % rend.) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.19 (3 % EtOAc/hexanes);  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.36-7.25 (m, 5H, Ph), 4.54 (s, 2H,  $PhCH_2O$ ), 3.37 (dd,  $J = 10$  Hz, 7 Hz, 1H,  $OCH_2CH_{cyclopro.}$ ), 3.28 (dd,  $J = 10$  Hz, 7 Hz, 1H,  $OCH_2CH_{cyclopro.}$ ), 1.42 (sex,  $J = 7$  Hz, 2H,  $CH_3CH_2CH_2$ ), 1.35-1.14 (m, 2H,  $EtCH_2CH_{cyclopro.}$ ), 0.92 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $CH_3CH_2$ ), 0.88-0.80 (m, 1H,  $OCH_2CH_{cyclopro.}$ ), 0.65-0.55 (m, 1H,  $PrCH_{cyclopro.}$ ), 0.39-0.29 (m, 2H,  $CH_2_{cyclopro.}$ );  $^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  139.1 C, 128.7 2xCH, 128.0 2xCH, 127.8 CH, 74.8  $CH_2$ , 72.7  $CH_2$ , 36.2  $CH_2$ , 23.0  $CH_2$ , 18.5 CH, 17.5 CH, 14.3  $CH_3$ , 10.6  $CH_2$ ; IR (neat) 2960, 1454, 1261, 1095, 1019, 802  $cm^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $C_{14}H_{20}O$  204.1514, trouvé 204.1517.

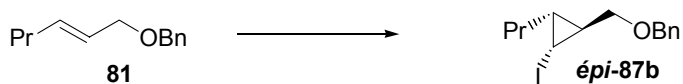
**(±)-c-2-Benzyloxyméthyl-r-1-iodo-t-3-propylcyclopropane (87b).**



À une solution d'iode (480 mg, 1.892 mmol, 3.0 équiv.) et  $Et_2O$  (393  $\mu L$ , 3.784 mmol, 6.0 équiv.) dans  $CH_2Cl_2$  (3 mL) à 0 °C est ajouté lentement  $Et_2Zn$  (194  $\mu L$ , 1.892 mmol, 3.0 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant

10 minutes avant de la refroidir à nouveau à 0 °C. L'éther benzylique **81** (120 mg, 0.631 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) est alors ajouté par canule à cette solution claire et incolore suivit par une solution de CHI<sub>3</sub> (372 mg, 0.946 mmol, 1.5 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) et par 100 µL d'air sec. La réaction est agitée 45 minutes, puis la solution est refroidie à -78 °C et I<sub>2</sub> (400 mg, 1.577 mmol, 2.5 équiv.) dans THF (3 mL) est ajouté par canule. Après 1 minute, la réaction arrêtée par l'addition de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (aq.) sat. (10 mL). La phase aqueuse est extraite avec Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL), les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (aq.) sat. (3 mL), NaCl(aq.) sat. (3 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (2 % EtOAc/hexanes) pour donner l'iodocyclopropane **87b** (181 mg, 0.548 mmol, 87 %) en tant qu'huile claire incolore: *R<sub>f</sub>* 0.15 (2 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41-7.27 (m, 5H, Ph), 4.58 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.66 (dd, *J* = 10 Hz, 6 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 3.44 (dd, *J* = 10 Hz, 8 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 2.43 (dd, *J* = 7 Hz, 4 Hz, CH<sub>cyclopro.</sub>), 1.49-1.40 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.37-1.30 (m, 2H, EtCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 0.99-0.90 (m, 1H, PrCH<sub>cyclopro.</sub>), 0.93 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 0.78-0.68 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.7 C, 128.7 2xCH, 128.2 2xCH, 128.0 CH, 127.8 CH, 75.2 CH<sub>2</sub>, 73.4 CH<sub>2</sub>, 35.7 CH<sub>2</sub>, 28.3 CH, 22.5 CH, 22.1 CH<sub>2</sub>, 14.2 CH<sub>3</sub>, -3.6 CH; IR (neat) 3030, 2956, 2924, 2857, 1720, 1454, 1093, 1074, 734 cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>IO 330.0481, trouvé 330.0484. La configuration relative de **87b** a été déterminée à l'aide des constantes de couplages et d'expériences nOes.

**(±)-*t*-2-Benzyloxyméthyl-*r*-1-iodo-*c*-3-propylcyclopropane (*épi*-**87b**).**



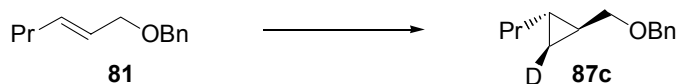
L'iodocyclopropane *épi*-**87b** est préparé à partir de l'éther allylique **81** (480 mg, 2.522 mmol, 1.0 équiv.) en suivant le même protocole que pour *épi*-**27c**. Le produit brut (*épi*-**87b**:**87b**, 14:86) est purifié par chromatographie sur gel de silice (3 % EtOAc/hexanes) et par CCM préparatif (3 % EtOAc/hexanes) pour donner un



mélange de **épi-87b** et **87b** (26:74) en tant qu'huile claire jaune:  $R_f$  0.15 (2 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.52 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 2.54 (dd,  $J = 8$  Hz, 4 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.51-0.42 (m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.6 C, 128.8 2xCH, 128.5 2xCH, 128.0 CH, 72.8  $\text{CH}_2$ , 72.3  $\text{CH}_2$ , 36.8  $\text{CH}_2$ , 29.4 CH, 22.1  $\text{CH}_2$ , 21.2 CH, 14.3  $\text{CH}_3$ , -2.5 CH.. Ce mélange est réduit par *t*-BuLi pour ne donner que **87a** (91 % rendement), prouvant ainsi l'identité d'**épi-87b**.

À une solution de *t*-BuLi (0.299 mmol, 2.1 équiv.) dans THF (0.5 mL) à -78 °C est lentement ajouté une solution du mélange de **épi-87b** et **87b** (47 mg de **épi-87b:87b** dans un rapport de 26:74, 0.142 mmol, 1.0 équiv.) dans THF (0.5 mL) à -78 °C. Le mélange réactionnel brun est agité pendant 15 minutes, puis MeOH est ajouté suivi par  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat. (1 mL). La phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 1 mL), les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_3_{(\text{aq.})}$  sat. (2 mL),  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (2 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (3 % EtOAc/hexanes) pour donner le cyclopropane **87a** (26.5 mg, 0.130 mmol, 91 %).

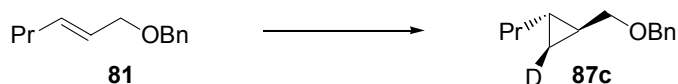
**(±)-*r*-1-Benzoyloxyméthyl-*c*-3-deutéro-*t*-2-propylcyclopropane (87c). Tableau 28, Protocole E.**



Le cyclopropylzincique correspondant est préparé à partir de l'éther allylique **81** (120 mg, 0.631 mmol, 1.0 équiv.) en suivant le protocole E décrit dans la section des procédures générales (Graphique 3). Celui-ci est ensuite parachevé en ajoutant une solution de  $\text{DCl}/\text{D}_2\text{O}$  jusqu'à pH acide. La phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL), les phases organiques combinés sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_3_{(\text{aq.})}$  sat. (5 mL),  $\text{NaHCO}_3_{(\text{aq.})}$  sat. (5 mL) puis avec  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (5 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (5 % EtOAc/hexanes) pour donner le deutéro-cyclopropane **87c** (112 mg, 0.546 mmol, 87 %) en tant qu'huile claire légèrement jaune:  $R_f$  0.50 (5 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.25 (m, 5H, Ph), 4.54 (s, 2H,

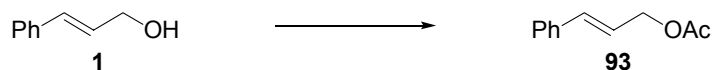
PhCH<sub>2</sub>O), 3.37 (dd,  $J = 10$  Hz, 7 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 3.28 (dd,  $J = 10$  Hz, 7 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 1.42 (sex,  $J = 7$  Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.35-1.14 (m, 2H, EtCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 0.92 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 0.88-0.80 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 0.65-0.55 (m, 1H, PrCH<sub>cyclopro.</sub>), 0.32-0.29 (m, 1H, CHD<sub>cyclopro.</sub>); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.1 C, 128.7 2xCH, 128.0 2xCH, 127.8 CH, 74.7 CH<sub>2</sub>, 72.7 CH<sub>2</sub>, 36.2 CH<sub>2</sub>, 23.0 CH<sub>2</sub>, 18.4 CH, 17.4 CH, 14.3 CH<sub>3</sub>, 10.3 (t) CHD; IR (neat) 3030, 2956, 2923, 2858, 1454, 1093, 1071, 698 cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>DO 205.1577, trouvé 205.1581. La configuration relative de **87c** a été déterminée à l'aide des constantes de couplages et d'expériences nOes.

**(±)-*r*-1-Benzoyloxyméthyl-*c*-3-deutéro-*t*-2-propylcyclopropane (**87c**). Tableau 29, Entrée 1.**

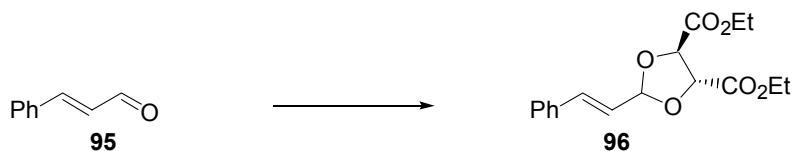


À une solution d'iode (960 mg, 3.784 mmol, 6.0 équiv.) et Et<sub>2</sub>O (589 μL, 5.676 mmol, 9.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) à 0 °C est lentement ajouté Et<sub>2</sub>Zn (291 μL, 2.838 mmol, 4.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à 0 °C de nouveau. L'éther benzylique **81** (120 mg, 0.631 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) est alors ajouté par canule à cette solution claire et incolore suivi par une solution de CHI<sub>3</sub> (372 mg, 0.946 mmol, 1.5 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) et par 100 μL d'air sec.

La réaction est arrêtée après 25 minutes par l'ajout de DCl/D<sub>2</sub>O jusqu'à pH acide. La phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL), NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL) puis NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (4 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (5 % EtOAc/hexanes) pour donner le deutéro-cyclopropane **87c** (110 mg, 0.536 mmol, 85 %) en tant qu'huile claire incolore.

**Acétate de l'alcool cinnamylique (93).**<sup>273</sup>

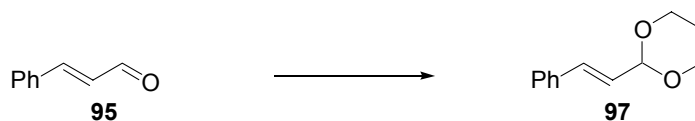
À une solution de l'alcool **1** (5.3 g, 39.5 mmol, 1.0 équiv.) et DMAP (126 mg, 1.03 mmol, 0.026 équiv.) dans la pyridine (80 mL) à température ambiante est ajouté Ac<sub>2</sub>O (5.6 mL, 59.2 mmol, 1.5 équiv.). La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète de **1**, après quoi la pyridine est enlevée par évaporation sous pression réduite. Le résidu est dilué avec Et<sub>2</sub>O et la phase organique est lavée avec HCl<sub>(aq.)</sub> (3x50 mL), NaHCO<sub>3 (aq.)</sub> sat. (2x50 mL), NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (50 mL) séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par distillation au Kugelröhr (bain à 145 °C) pour donner l'acétate **93** (6.4 g, 92 %) en tant qu'huile claire incolore: *R<sub>f</sub>* 0.67 (25 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (d, *J* = 7 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.33 (t, *J* = 7 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.27 (t, *J* = 7 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.67 (d, *J* = 16 Hz, 1H, PhCH=CH), 6.30 (dt, *J* = 16, 6 Hz, 1H, PhCH=CH), 4.74 (dd, *J* = 6, 1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH), 2.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.1 C, 136.6 C, 134.6 CH, 128.9 2xCH, 128.4 CH, 127.0 2xCH, 123.6 CH, 65.4 CH<sub>2</sub>, 21.3 CH<sub>3</sub>; IR (neat) 3027, 1737 (s), 1230, 1025, 966 cm<sup>-1</sup>.

**2-Styryl-[1,3]dioxolane-4,5-dicarboxylate d'éthyle (96).**<sup>274</sup>

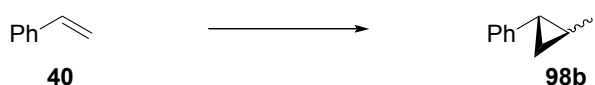
Une solution de cinnamaldéhyde **95** (4.85 g, 36.7 mmol, 1.0 équiv.), de *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (260 mg, 1.367 mmol, 0.037 équiv.) et de (+)-(2*R*,3*R*)-tartrate d'éthyle (11.35 g, 55.0 mmol, 1.5 équiv.) dans le toluène (80 mL) est amené à reflux avec un Dean-Stark. La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète de **95**, après quoi la solution est diluée avec Et<sub>2</sub>O (50 mL), lavée avec NaHCO<sub>3 (aq.)</sub> sat. (2x30 mL), H<sub>2</sub>O (30 mL), Na<sub>2</sub>SO<sub>3 (aq.)</sub> sat. (30 mL), NaCl<sub>(aq.)</sub>

sat. (30 mL) séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (15 % EtOAc/hexanes) puis par recristallisation (15 % EtOAc/hexanes) pour donner l'acétal **96** (8.6 g, 73 %) en tant que cristaux blancs:  $R_f$  0.48 (25 % EtOAc/hexanes);  $P_{\text{Fus}}$  52-53 °C;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44-7.28 (m, 5H, Ph), 6.86 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}=\text{CH}$ ), 6.26 (dd,  $J = 16, 7$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}=\text{CH}$ ), 5.83 (d,  $J = 6$  Hz, 1H,  $\text{CHOO}$ ), 4.87 (d,  $J = 4$ , 1 Hz, 1H,  $\text{OCHCH}$ ), 4.78 (d,  $J = 4$ , 1 Hz, 1H,  $\text{OCHCH}$ ), 4.32 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.30 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.36 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.34 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.9 C, 169.5 C, 137.2 CH, 135.8 C, 129.0 2xCH, 128.9 CH, 127.5 2xCH, 124.1 CH, 107.6 CH, 77.8 CH, 77.4 CH, 62.4 2xCH<sub>2</sub>, 14.5 2xCH<sub>3</sub>; IR (neat) 2979, 2933, 1746 (s), 1724 (s), 1233, 1214, 1155, 1068, 1042, 1018, 950, 750, 693  $\text{cm}^{-1}$ .

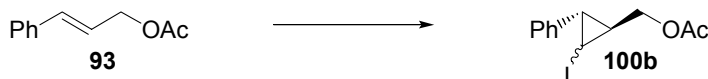
### 2-Styryl-[1,3]dioxane (**97**).<sup>275</sup>



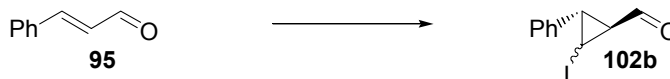
L'acétale **97** est préparé à partir du cinnamaldehyde **95** (4.90 g, 37.1 mmol, 1.0 équiv.), de  $p$ -TsOH $\cdot$ H<sub>2</sub>O (133 mg, 0.699 mmol, 0.02 équiv.) et de 1,3-propane diol (5.65 g, 74.2 mmol, 2.0 équiv.) selon le même protocole que pour **96**. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (15 % EtOAc/hexanes) pour donner l'acétal **97** (6.6 g, 94 %) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.49 (25 % EtOAc/hexanes);  $T_{\text{éb}}$  165 °C (12 mmHg);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42-7.23 (m, 5H, Ph), 6.77 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}=\text{CH}$ ), 6.19 (dd,  $J = 16, 5$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}=\text{CH}$ ), 5.16 (dd,  $J = 5, 1$  Hz, 1H,  $\text{CHOO}$ ), 4.24-4.18 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.95-3.87 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.26-2.05 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.45-1.38 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.4 C, 133.6 CH, 128.9 2xCH, 128.5 CH, 127.2 2xCH, 126.1 CH, 101.1 CH, 67.4 2xCH<sub>2</sub>, 26.1 CH<sub>2</sub>; IR (neat) 2961, 2850, 1667 (w), 1376 (s), 1135, 1088, 996, 964, 747, 694  $\text{cm}^{-1}$ .

**(±)-1-Iodo-2-phénylcyclopropane (98b). Tableau 18, Entrée 1.**

Le styrène **40** (90.9 mg, 0.873 mmol, 1.0 équiv.) est soumis aux conditions réactionnelles décrites dans la section des procédures générales. Les RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du produit brut sont comparés avec ceux d'échantillons authentiques ou d'analogues pour révéler la présence de **40** et **98b** (*cis* et *trans*, 44 % conversion), mais l'absence de **98a**: signaux caractéristiques de **98b** (**A** et **B**);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.97 (td,  $J = 8, 5$  Hz,  $1\text{H}_A$ ,  $\text{CHI}_{\text{cyclopro.}}$ ), 2.57 (ddd,  $J = 8, 5, 4$  Hz,  $1\text{H}_B$ ,  $\text{CHI}_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -4.9  $\text{CHI}_A$ .

**(±)-Acétate de 2-iodo-*t*-3-phénylcyclopropyl-*r*-1-méthyle (100b). Tableau 18, Entrée 5.**

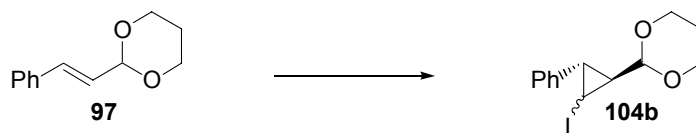
L'alcène **93** (101 mg, 0.573 mmol, 1.0 équiv.) est soumis aux conditions réactionnelles décrites dans la section des procédures générales. Les RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du produit brut sont comparés avec ceux d'échantillons authentiques ou d'analogues pour révéler la présence de **93** et l'absence de **100**.

**(±)-2-Iodo-*t*-3-phénylcyclopropane-*r*-1-carbaldéhyde (102b). Tableau 18, Entrée 7.**

L'alcène **95** (105 mg, 0.795 mmol, 1.0 équiv.) est soumis aux conditions réactionnelles décrites dans la section des procédures générales. Les RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du produit brut sont comparés avec ceux d'échantillons authentiques ou d'analogues pour révéler la présence de **95** et **102b** (*cis* et *trans*), mais l'absence de **102a** et beaucoup de décomposition: signaux caractéristiques de **102b**;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,

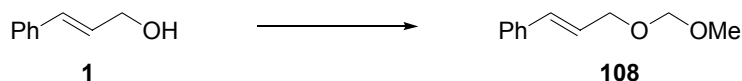
CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.93 (dd,  $J = 8, 5$  Hz, 1H<sub>A</sub>, CHI<sub>cyclopro.</sub>), 2.87 (dd,  $J = 8, 5$  Hz, 1H<sub>B</sub>, CHI<sub>cyclopro.</sub>); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -2.0 CHI<sub>A</sub>, -2.5 CHI<sub>B</sub>.

**(±)-*r*-2-(2-Iodo-*t*-3-phénylcyclopropyl)-[1,3]dioxane (104b). Tableau 18, Entrée 9.**



L'alcène **97** (123 mg, 0.646 mmol, 1.0 équiv.) est soumis aux conditions réactionnelles décrites dans la section des procédures générales. Les RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C du produit brut sont comparés avec ceux d'échantillons authentiques ou d'analogues pour révéler la présence de **97** et **104b** (*cis* et *trans*), mais l'absence de **104a** et beaucoup de décomposition: signaux caractéristiques de **104b**; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.11 (dd,  $J = 8, 5$  Hz, 1H<sub>B</sub>, CHI<sub>cyclopro.</sub>), 2.80 (dd,  $J = 8, 5$  Hz, 1H<sub>A</sub>, CHI<sub>cyclopro.</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -4.2 CHI<sub>A</sub>, -7.3 CHI<sub>B</sub>.

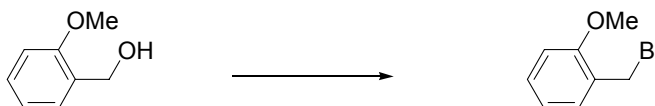
**(*E*)-3-Méthoxyméthoxy-1-phénylpropène (108).**<sup>276</sup>



À une solution de l'alcool cinnamylique **1** (10.7 g, 79.7 mmol, 1.0 équiv.) dans *i*-PrNEt<sub>2</sub> (90 mL) à 0 °C est ajouté MOM-Cl (7.70 g, 95.7 mmol, 1.2 équiv.) goutte-à-goutte. Le bain de glace est enlevé et la solution agitée toute la nuit. De l'eau est ajouté et la phase aqueuse est extraite avec EtOAc (2x30 mL), les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec HCl<sub>(aq.)</sub> 10% (30 mL), NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat. (30 mL), NaCl<sub>(aq.)</sub> sat., séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par distillation pour donner **108** (12.8 g, 90 %) en tant qu'huile légèrement beige:  $R_f$  0.57 (25 % EtOAc/hexanes);  $T_{éb}$  92-94 °C (0.3 mmHg); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.42-7.22 (m, 5H, Ph), 6.63 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, PhCH=), 6.31 (dt,  $J = 16, 6$  Hz, 1H, =CHCH<sub>2</sub>), 4.71 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 4.24 (dd,  $J = 6, 1$  Hz, 2H, =CHCH<sub>2</sub>O), 3.42 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  137.0 C,

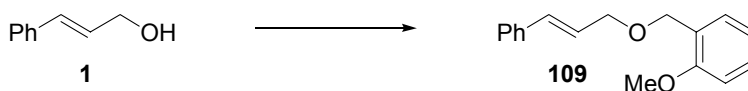
133.0 CH, 128.9 2xCH, 128.1 CH, 126.9 2xCH, 125.9 CH, 96.0 CH<sub>2</sub>, 68.2 CH<sub>2</sub>, 55.7 CH<sub>3</sub>; IR (neat) 2945, 2884, 1150, 1104, 1040, 967, 745, 693 cm<sup>-1</sup>.

### Bromure de 2-méthoxybenzyle.<sup>277</sup>



À une solution d'alcool 2-méthoxybenzylique (3.12 g, 22.6 mmol, 1.0 équiv.) dans l'éther (35 mL) à 0 °C sont ajoutées trois gouttes de pyridine et le tribromure de phosphore (0.75 mL, 7.90 mmol, 0.35 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. La solution est alors diluée avec Et<sub>2</sub>O (30 mL) lavée avec NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (10 mL), NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat. (10 mL), puis NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (10 mL) à nouveau, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par distillation au Kugelröhr (bain à 125 °C) pour donner le bromure de benzyle (3.85 g, 19.1 mmol, 85 %) en tant que solide blanc: *R<sub>f</sub>* 0.73 (33 % EtOAc/hexanes); *P<sub>fus</sub>* 43-44 °C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.28 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.95-6.88 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 4.58 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>Br), 3.91 (s, 3H, ArOCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.8 C, 131.3 CH, 130.6 CH, 126.4 C, 121.0 CH, 111.3 CH, 55.9 CH<sub>3</sub>, 29.5 CH<sub>2</sub>; IR (neat) 3045, 3016, 2882, 2933, 2833, 1597, 1489, 1463, 1288, 1251, 1095, 1029, 757 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calc. pour C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BrO: C, 47.79; H, 4.51. Trouvé: C, 47.56; H, 4.39.

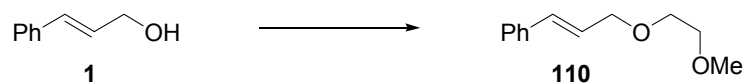
### (*E*)-3-(2-Méthoxybenzyloxy)-1-phénylpropène (109).



À du NaH (60% dispersion dans l'huile, 132 mg, 3.30 mmol, 1.1 équiv., lavé 2x avec hexanes) dans du THF (3 mL) est ajoutée une solution de l'alcool cinnamylique **1** (402 mg, 3.00 mmol, 1.0 équiv.) dans du THF (2 mL) puis, 45 minutes plus tard, une solution du bromure de 2-méthoxybenzyle (723 mg, 3.60

mmol, 1.2 équiv.) dans du THF (2.0 mL). La réaction est agitée toute la nuit puis du DMF (5 mL) et NaI (29 mg, 0.193 mmol, 0.065 équiv.) sont ajoutés. La réaction est agitée 3 heures et elle est alors parachevée avec  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat. (5 mL). La phase aqueuse est extraite avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (5x5 mL), les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec  $\text{H}_2\text{O}$  (5x3 mL),  $\text{Na}_2\text{SO}_3_{(\text{aq.})}$  sat. (3 mL)  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (3 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (10 % EtOAc/hexanes) pour donner **109** (702 mg, 92 %) en tant qu'huile incolore:  $R_f$  0.65 (25 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45-7.41 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.36-7.25 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.99 (td,  $J = 6, 1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.89 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.67 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $\text{PhCH=}$ ), 6.37 (dt,  $J = 16, 6$  Hz, 1H,  $=\text{CHCH}_2$ ), 4.64 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.26 (dd,  $J = 6, 1$  Hz, 2H,  $=\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.5 C, 137.2 C, 132.6 CH, 129.4 CH, 129.1 CH, 128.9 2xCH, 128.0 CH, 127.0 C, 126.9 2xCH, 126.8 CH, 120.8 CH, 110.6 CH, 71.4  $\text{CH}_2$ , 67.4  $\text{CH}_2$ , 55.7  $\text{CH}_3$ ; IR (neat) 3026, 2937, 2836, 1602, 1590, 1493, 1240, 1074, 1029, 965, 751, 692  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calc. pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2$ : C, 80.28; H, 7.13. Trouvé: C, 80.40; H, 7.44.

**(E)-3-(2-Méthoxyéthoxy)-1-phénylpropène (110).**

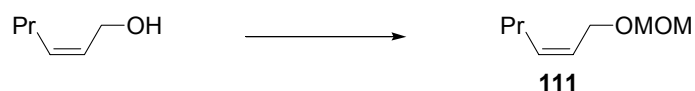


L'éther **110** est obtenu de l'alcool cinnamylique **1** (860 mg, 6.41 mmol, 1.0 équiv.) et de 1-méthoxy-2-bromoéthane (1.07 g, 7.69 mmol, 1.2 équiv.) en suivant le même protocole que pour **109**. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10 % EtOAc/hexanes) pour donner **110** (749 mg, 61 %) en tant qu'huile incolore:  $R_f$  0.65 (25 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41-7.22 (m, 5H, Ph), 6.61 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $\text{PhCH=}$ ), 6.32 (dt,  $J = 16, 6$  Hz, 1H,  $=\text{CHCH}_2$ ), 4.21 (dd,  $J = 6, 1$  Hz, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 3.67-3.64 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.60-3.57 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.41 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.0 C, 133.1 CH, 128.9 2xCH, 128.1 CH, 126.9 2xCH, 126.3 CH, 72.4  $\text{CH}_2$ , 69.7  $\text{CH}_2$ , 59.5  $\text{CH}_3$ ; IR (neat) 3026, 2874, 1495, 1449, 1356, 1098, 966, 735, 693  $\text{cm}^{-1}$ . Le 1-méthoxy-2-



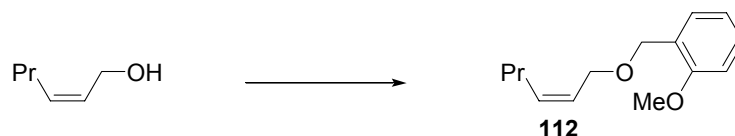
bromoéthane (5.4 g, 38.9 mmol, 31 %) est obtenu du 1-méthoxy-2-hydroxyéthane (9.65 g, 127 mmol, 1.0 équiv.) en suivant le même protocole que pour le bromure de 2-méthoxybenzyle.

**(Z)-1-Méthoxyméthoxyhex-2-ène (111).**



L'éther **111** est obtenu du (*Z*)-hex-2-èn-1-ol (4.00 g, 39.9 mmol, 1.0 équiv.) en suivant le même protocole que pour **108**. Le produit brut est purifié par distillation au Kugelröhr pour donner **111** (2.58 g, 45 %) en tant qu'huile incolore:  $R_f$  0.70 (25 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.64-5.54 (m, 2H,  $\text{HC}=\text{CH}$ ), 4.64 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.12 (d,  $J = 5$  Hz, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 3.38 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.06 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.40 (sex,  $J = 7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.91 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  133.8 CH, 125.4 CH, 95.4  $\text{CH}_2$ , 62.6  $\text{CH}_2$ , 55.0  $\text{CH}_3$ , 29.3  $\text{CH}_2$ , 22.5  $\text{CH}_2$ , 13.5  $\text{CH}_3$ ; IR (neat) 2957, 2930, 2875, 2822, 1153, 1105, 1054  $\text{cm}^{-1}$ .

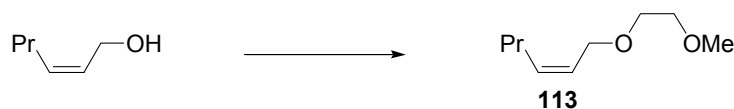
**(Z)-1-(2-Méthoxybenzyloxy)hex-2-ène (112).**



À du NaH (60% dispersion dans l'huile, 128 mg, 3.20 mmol, 1.1 équiv., lavé 2x avec hexanes) dans du DMF (5 mL) est ajouté (*Z*)-hex-2-èn-1-ol (291 mg, 2.91 mmol, 1.0 équiv) puis, 30 minutes plus tard, une solution du bromure de 2-méthoxybenzyle (701 mg, 3.49 mmol, 1.2 équiv.) dans du DMF (1.0 mL). La réaction est agitée toute la nuit puis NaI (26 mg, 0.173 mmol, 0.06 équiv.) est ajouté. Du KH (53 mg, 1.32 mmol, 0.45 équiv.) est ajouté 9 heures plus tard, suivi par 260 mg du bromure de 2-méthoxybenzyle (1.29 mmol, 0.45 équiv.). La réaction est agitée pendant 12 heures et elle est alors parachevée avec  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat. (5 mL). La phase

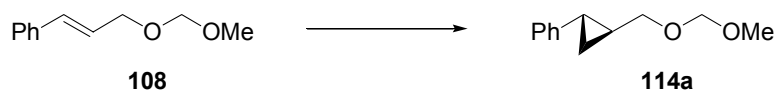
aqueuse est extraite avec Et<sub>2</sub>O (5x5 mL), les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec H<sub>2</sub>O (5x3 mL), (3 mL) NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (3 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (10 % EtOAc/hexanes) pour donner **112** (521 mg, 81 %) en tant qu'huile incolore: *R<sub>f</sub>* 0.69 (25 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (dd, *J* = 7, 0.7 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.27 (t, *J* = 8 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.96 (t, *J* = 8 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.88 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 5.67-5.59 (m, 2H, HC=CH), 4.57 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.13 (d, *J* = 6 Hz, 2H, CHCH<sub>2</sub>O), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.06 (q, *J* = 7 Hz, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.41 (sex, *J* = 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.92 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.5 C, 133.7 CH, 129.3 CH, 128.9 CH, 127.3 C, 126.9 CH, 120.8 CH, 110.6 CH, 67.2 CH<sub>2</sub>, 67.4 CH<sub>2</sub>, 55.7 CH<sub>3</sub>, 30.0 CH<sub>2</sub>, 23.0 CH<sub>2</sub>, 14.0 CH<sub>3</sub>; IR (neat) 3013, 2958, 2930, 2863, 2837, 1603, 1590, 1493, 1463, 1241, 1085, 1031, 752 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calc. pour C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>: C, 76.33; H, 9.15. Trouvé: C, 76.10; H, 9.43.

**(Z)-1-(2-Méthoxybenzyloxy)hex-2-ène (113).**



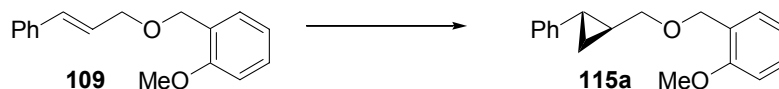
L'éther **113** est obtenu du (*Z*)-hex-2-èn-1-ol (291 mg, 2.91 mmol, 1.0 équiv.) et de 1-méthoxy-2-bromoéthane (1.96 g, 14.1 mmol, 2.1 équiv.) en suivant en suivant le même protocole que pour **112**. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10 % EtOAc/hexanes) pour donner **113** (521 mg, 81 %) en tant qu'huile incolore: *R<sub>f</sub>* 0.69 (25 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.59-5.56 (m, 2H, HC=CH), 4.10-4.09 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>O), 3.60-3.54 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.39 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.08-2.03 (m, 2H, =CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.39 (sex, *J* = 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.91 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 133.8 CH, 126.6 CH, 72.4 CH<sub>2</sub>, 69.5 CH<sub>2</sub>, 67.2 CH<sub>2</sub>, 59.4 CH<sub>3</sub>, 29.9 CH<sub>2</sub>, 23.0 CH<sub>2</sub>, 14.0 CH<sub>3</sub>; IR (neat) 2959, 2928, 2872, 1457, 1102 cm<sup>-1</sup>.

**(±)-*trans*-1-Méthoxyméthoxyméthyl-2-phénylcyclopropane (114a). Tableau 19, Entrée 1.**



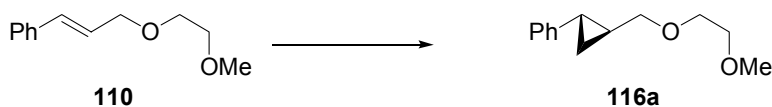
Le cyclopropane **114a** est préparé à partir de l'éther allylique **108** (101 mg, 0.567 mmol, 1.0 équiv.) en suivant le protocole décrit dans la section des procédures générales. Les RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du produit brut sont comparés avec ceux d'échantillons authentiques ou d'analogues pour révéler la présence de **108**, **114a** et **114b** (A et B) (<10:23:68): signaux caractéristiques;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.95-2.90 (m,  $1\text{H}_\text{A}$ ,  $1\text{H}_\text{B}$ ,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ , **114b**), 2.13 (t,  $J = 5$  Hz,  $1\text{H}_\text{A}$ ,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ , **114b**), 2.04 (t,  $J = 7$  Hz,  $1\text{H}_\text{B}$ ,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ , **114b**), 1.92 (qn,  $J = 6$  Hz,  $1\text{H}_\text{B}$ ,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ , **114b**), 1.84 (m,  $1\text{H}$ ,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ , **114a**), 1.47-1.41 (m,  $1\text{H}$ ,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ , **114a**), 1.37 (qnd,  $J = 6, 2$  Hz,  $1\text{H}_\text{A}$ ,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ , **114b**).

**(±)-*trans*-1-(2-Méthoxybenzyloxy)méthyl-2-phénylcyclopropane (115a). Tableau 19, Entrée 2.**



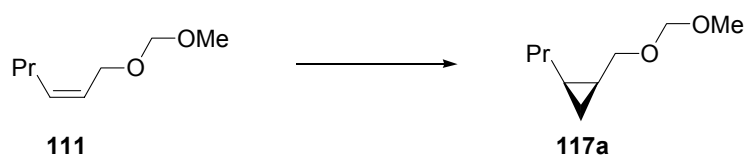
Le cyclopropane **115a** est préparé à partir de l'éther allylique **109** (159 mg, 0.625 mmol, 1.0 équiv.) en suivant le protocole décrit dans la section des procédures générales. Les RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du produit brut sont comparés avec ceux d'échantillons authentiques ou d'analogues pour révéler la présence de **109**, **115a** et **115b** (A et B) (15:35:50): signaux caractéristiques;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.96 (dd,  $1\text{H}_\text{B}$ ,  $J = 8, 5$  Hz,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ , **115b**), 2.91 (dd,  $J = 8, 5$  Hz,  $1\text{H}_\text{A}$ ,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ , **115b**), 2.13 (t,  $J = 5$  Hz,  $1\text{H}_\text{A}$ ,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ , **115b**), 2.07 (t,  $J = 7$  Hz,  $1\text{H}_\text{B}$ ,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ , **115b**), 1.93 (qn,  $J = 6$  Hz,  $1\text{H}_\text{B}$ ,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ , **115b**), 1.84-1.82 (m,  $1\text{H}$ ,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ , **115a**), 1.48 (qn,  $J = 6$  Hz,  $1\text{H}$ ,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ , **115a**), 1.30 (qnd,  $J = 6, 1$  Hz,  $1\text{H}_\text{A}$ ,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ , **115b**), 1.03-0.90 (m,  $2\text{H}$ ,  $\text{CH}_{2\text{cyclopro.}}$ , **115a**).

**(±)-trans-1-Méthoxyéthoxyméthyl-2-phénylcyclopropane (116a). Tableau 19, Entrée 3.**



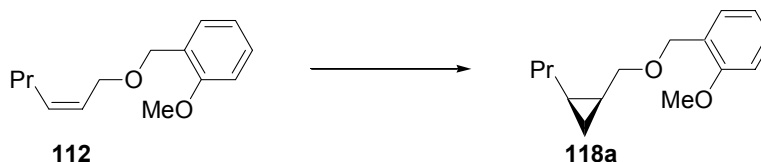
Le cyclopropane **116a** est préparé à partir de l'éther allylique **110** (125 mg, 0.650 mmol, 1.0 équiv.) en suivant le protocole décrit dans la section des procédures générales. Les RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du produit brut sont comparés avec ceux d'échantillons authentiques ou d'analogues pour révéler la présence de **110**, **116a** et **116b** (79:16:5). **116a** en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.41 (25 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28-7.24 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.15 (t,  $J = 7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.07 (dd,  $J = 7$ , 1 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 3.65 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.57 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.47 (dd,  $J = 11$ , 7 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.40 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.82 (dt,  $J = 9$ , 5 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{Ph}$ ), 1.48-1.41 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.01-0.92 (m, 2H,  $\text{CH}_2_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.0 C, 128.7 2xCH, 126.2 2xCH, 125.9 CH, 75.2  $\text{CH}_2$ , 72.4  $\text{CH}_2$ , 70.1  $\text{CH}_2$ , 59.5  $\text{CH}_3$ , 22.8 CH, 21.8 CH, 14.8  $\text{CH}_2$ ; IR (neat) 2869 (br), 1605, 1498, 1462, 1103, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

**(±)-cis-1-Méthoxyméthoxyméthyl-2-propylcyclopropane (117a). Tableau 19, Entrée 4.**



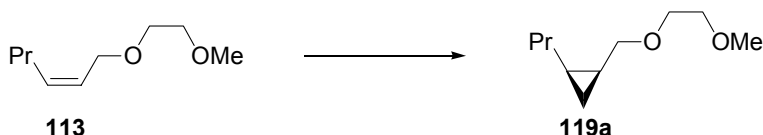
Le cyclopropane **117a** est préparé à partir de l'éther allylique **111** (107 mg, 0.676 mmol, 1.0 équiv.) en suivant le protocole décrit dans la section des procédures générales. Les RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du produit brut sont comparés avec ceux d'échantillons authentiques ou d'analogues pour révéler la présence de **111**, **117a** et **117b** (34:16:50): signaux caractéristiques;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.94 (t,  $J = 8$  Hz, 1H<sub>A</sub>,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ , **117b**), 0.77-0.68 (m, 1H,  $\text{CH}_2_{\text{cyclopro.}}$ , **117a**), 0.01 à -0.04 (m, 1H,  $\text{CH}_2_{\text{cyclopro.}}$ , **117a**).

**(±)-cis-1-(2-Méthoxybenzyloxy)méthyl-2-propylcyclopropane (118a). Tableau 19, Entrée 5.**



Le cyclopropane **118a** est préparé à partir de l'éther allylique **112** (123 mg, 0.558 mmol, 1.0 équiv.) en suivant le protocole décrit dans la section des procédures générales. Les RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du produit brut sont comparés avec ceux d'échantillons authentiques ou d'analogues pour révéler la présence de **112**, **118a** et **118b** (A et B) (29:37:34): signaux caractéristiques;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.93 (t,  $J = 8$  Hz,  $1\text{H}_A$ ,  $\text{CHI}_{\text{cyclopro.}}$ , **118b**), 2.27 (s (br),  $1\text{H}_B$ ,  $\text{CHI}_{\text{cyclopro.}}$ , **118b**), 0.73-0.69 (m,  $1\text{H}$ ,  $\text{CH}_{2\text{cyclopro.}}$ , **118a**), -0.02 à -0.05 (m,  $1\text{H}$ ,  $\text{CH}_{2\text{cyclopro.}}$ , **118a**).

**(±)-cis-1-Méthoxyéthoxyméthyl-2-propylcyclopropane (119a). Tableau 19, Entrée 6.**



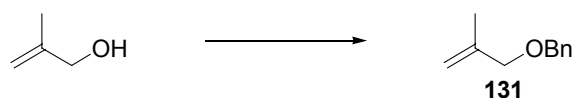
Le cyclopropane **119a** est préparé à partir de l'éther allylique **113** (107 mg, 0.676 mmol, 1.0 équiv.) en suivant le protocole décrit dans la section des procédures générales. Les RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du produit brut sont comparés avec ceux d'échantillons authentiques ou d'analogues pour révéler la présence de **113**, **119a** et **119b** (83:14:3): signaux caractéristiques;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.93 (t,  $J = 8$  Hz,  $1\text{H}$ ,  $\text{CHI}_{\text{cyclopro.}}$ , **119b**), 0.75-0.68 (m,  $1\text{H}$ ,  $\text{CH}_{2\text{cyclopro.}}$ , **119a**) -0.04 (q,  $J = 5$  Hz,  $1\text{H}$ ,  $\text{CH}_{2\text{cyclopro.}}$ , **119a**).

**(-)-(1R, 2R)-1,2-Bis(methanesulfonylamino)cyclohexane (121).<sup>57n</sup>**



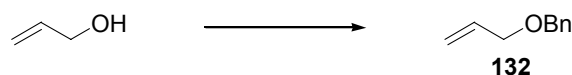
Le produit est préparé selon le protocole décrit par Denmark<sup>57n</sup> à partir de 1,2-cyclohexyldiamine (510 mg, 4.47 mmol) pour donner **121** (424 mg, 1.57 mmol, 35 %) en tant qu'un solide beige cristallin:  $R_f$  0.54 (25:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH);  $[\alpha]_D^{20}$  -10.9 ( $c$  2.72, MeOH); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.85 (d,  $J$  = 4 Hz, 2H, 2xNH), 3.05 (m, 2H, 2xCHNH), 3.02 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 2.14 (m, 2H, 2xCH<sub>eq</sub>.CHNH), 1.75 (m, 2H, 2xCH<sub>ax</sub>.CHNH), 1.31 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  57.6 2xCH, 41.8 2xCH<sub>3</sub>, 34.4 2xCH<sub>2</sub>, 24.6 2xCH<sub>2</sub>; IR (neat) 3435 (br) cm<sup>-1</sup>.

### 3-Benzyloxy-2-méthylpropène (**131**).<sup>278</sup>



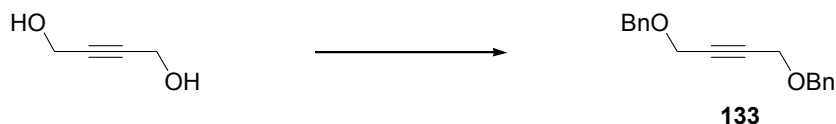
À une suspension de NaH (1.71 g, 60% dispersion dans l'huile, 42.8 mmol, 1.2 équiv.) dans THF (140 mL) est ajouté 2-méthyl-prop-2-énol (3.0 mL, 35.7 mmol, 1.0 équiv.). La solution est agitée pendant 40 minutes avant d'ajouter Bu<sub>4</sub>NI (1.32 g, 3.57 mmol, 0.1 équiv.) et BnBr (6.55 mL, 55.1 mmol, 1.3 équiv.). La réaction est agitée pendant 15 heures avant d'être parachevée avec NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. (80 mL). La phase aqueuse est extraite avec Et<sub>2</sub>O (4 x 300 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (100 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (2 % EtOAc/hexanes) pour donner l'éther benzylique **131** (5.33 g, 92 % rendement) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.19 (2 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37-7.26 (m, 5H, Ph), 5.02 (d,  $J$  = 1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.94 (s (br), 1H, CH<sub>2</sub>), 4.51 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.95 (s, 2H, BnOCH<sub>2</sub>), 1.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  142.6 C, 138.8 C, 128.7 2xCH, 128.0 2xCH, 127.9 CH, 112.7 CH<sub>2</sub>, 74.5 CH<sub>2</sub>, 72.2 CH<sub>2</sub>, 19.9 CH<sub>3</sub>.

### 3-Benzyloxypropène (**132**).<sup>279</sup>



À une suspension de NaH (1.01 g, 60 % dispersion dans l'huile, 25.3 mmol, 1.1 équiv.) dans DMF (75 mL) est ajouté l'alcool allylique (1.56 mL, 23.0 mmol, 1.0 équiv.). La solution est agitée pendant 30 minutes avant d'ajouter BnBr (3.0 mL, 25.3 mmol, 1.1 équiv.). La réaction est agitée pendant 16 heures avant d'être parachevée avec  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat. (40 mL). La phase aqueuse est extraite avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 x 100 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 50 mL) puis  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (50 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (5 % EtOAc/hexanes) pour donner l'éther benzylique **132** (3.08 g, 91 % rendement) en tant qu'huile claire incolore:  $P_{\text{éb.}}$  200 °C;  $R_f$  0.41 (5 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.26 (m, 5H, Ph), 5.97 (tdd,  $J = 17, 10, 6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.32 (d,  $J = 17$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 5.22 (d,  $J = 10$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 4.54 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.05 (d,  $J = 6$  Hz, 2H,  $\text{BnOCH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.6 C, 135.1 CH, 128.8 2xCH, 128.1 2xCH, 128.0 CH, 117.5  $\text{CH}_2$ , 72.5  $\text{CH}_2$ , 71.5  $\text{CH}_2$ .

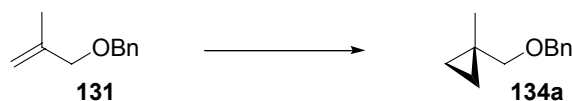
#### 1,4-Dibenzyloxybut-2-yne (**133**).



À du NaH (3.48 g, 60% dispersion dans l'huile, 87.1 mmol, 1.5 équiv., lavé une fois avec 10 mL d'hexanes) est ajouté une solution de 1,4-but-2-yne diol (5.0 g, 58.1 mmol, 1.0 équiv., recristallisé à partir d'acétate d'éthyle) dans THF (400 mL) par canule. La solution est agitée pendant 40 minutes avant d'ajouter  $\text{Bu}_4\text{NI}$  (3.22 g, 8.71 mmol, 0.15 équiv.) et BnBr (10.0 mL, 87.1 mmol, 1.5 équiv.). La réaction est agitée pendant 15 heures avant d'être dilué avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (400 mL) et parachevée avec  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat. (150 mL). La phase aqueuse est extraite avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 x 300 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (100 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (5 % EtOAc/hexanes) pour donner l'éther benzylique **133** (652 mg, 4 % rendement) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.20 (5 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.26 (m, 10H, Ph), 4.63 (s,

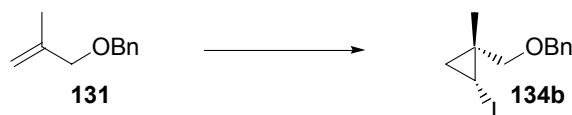
4H, 2xPhCH<sub>2</sub>O), 4.26 (s, 4H, 2xOCH<sub>2</sub>C); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.7 2xC, 128.8 4xCH, 128.5 4xCH, 128.3 2xCH, 82.9 2xC, 72.0 2xCH<sub>2</sub>, 57.8 2xCH<sub>2</sub>; IR (neat) 3064, 3031, 2852, 1496, 1455, 1349, 1071, 1028, 698 cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> 266.1307, trouvé 266.1304.

**(±)-1-Benzyloxyméthyl-1-méthylcyclopropane (134a). Tableau 29, Entrée 2.**



Le cyclopropylzincique correspondant est préparé à partir de **131** en suivant le protocole général dans la section des procédures générales sur une échelle de 0.616 mmol. La réaction est arrêtée après 25 minutes par l'ajout de NH<sub>4</sub>Cl. La phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL) puis NaCl(aq.) sat. (4 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (3 % EtOAc/hexanes) pour donner le cyclopropane **134a** (83 mg, 0.471 mmol, 76 %) en tant qu'huile claire incolore: *R<sub>f</sub>* 0.28 (3 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.27 (m, 5H, Ph), 4.54 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.26 (s, 2H, BnOCH<sub>2</sub>), 1.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.42-0.38 (m, 2H, 2xCH<sub>2</sub> cyclopro.), 0.36-0.32 (m, 2H, 2xCH<sub>2</sub> cyclopro.); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.1 C, 128.7 2xCH, 127.9 2xCH, 127.8 CH, 78.4 CH<sub>2</sub>, 72.9 CH<sub>2</sub>, 21.4 CH<sub>3</sub>, 16.1 C, 11.5 2xCH<sub>2</sub>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O 176.1201, trouvé 176.1197.

**(±)-c-2-Benzyloxyméthyl-r-1-iodo-t-2-méthylcyclopropane (134b). Tableau 29, Entrée 3.**

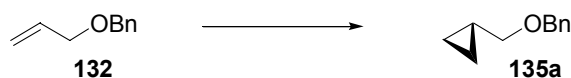


Le cyclopropylzincique correspondant est préparé à partir de **131** en suivant le protocole général dans la section des procédures générales sur une échelle de 0.616 mmol. Après 40 minutes, la réaction est refroidie à -78 °C et une solution d'iode (548



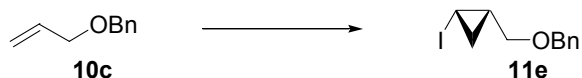
mg, 2.16 mmol, 3.5 équiv.) dans THF (3.5 mL) est ajoutée par canule. Le mélange noir est ensuite ajouté à du  $\text{Na}_2\text{SO}_3(\text{aq.})$  sat. (20 mL). La phase aqueuse est extraite avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_3(\text{aq.})$  sat. (4 mL) puis  $\text{NaCl}(\text{aq.})$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (5 %  $\text{EtOAc}$ /hexanes) pour donner l'iodocyclopropane **134b** (128 mg, 0.424 mmol, 69 %) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.38 (5 %  $\text{EtOAc}$ /hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41-7.27 (m, 5H, Ph), 4.59 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.57 (d,  $J = 10$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 3.47 (d,  $J = 10$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 2.45 (dd,  $J = 8, 5$  Hz, 1H,  $\text{CHI}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.26 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.12 (t,  $J = 7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.77 (t,  $J = 5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.8 C, 128.7 2xCH, 128.1 2xCH, 127.9 CH, 79.1  $\text{CH}_2$ , 73.4  $\text{CH}_2$ , 22.2  $\text{CH}_3$ , 20.7  $\text{CH}_2$ , 20.6 C, -3.7 CH; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{IO}$  302.0168, trouvé 302.0172.

**(±)-Benzyloxyméthylcyclopropane (135a). Tableau 29, Entrée 4.**



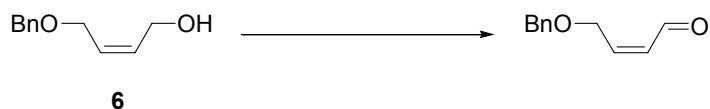
Le cyclopropylzincique correspondant est préparé à partir de **132** en suivant le protocole général dans la section des procédures générales sur une échelle de 0.641 mmol. La réaction est arrêtée après 35 minutes par l'ajout de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_3(\text{aq.})$  sat. (4 mL) puis  $\text{NaCl}(\text{aq.})$  sat. (4 mL) et séchées sur  $\text{MgSO}_4$ . Le solvant est enlevé par distillation et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (5 %  $\text{Et}_2\text{O}$ /pentane) pour donner le cyclopropane **135a** (61 mg, 0.376 mmol, 59 %) en tant qu'huile claire légèrement jaune:  $R_f$  0.49 (5 %  $\text{Et}_2\text{O}$ /pentane);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.25 (m, 5H, Ph), 4.55 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.31 (s, 2H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 1.16-1.05 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.58-0.52 (m, 2H, 2x $\text{CH}_2_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.24-0.19 (m, 2H, 2x $\text{CH}_2_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.9 C, 128.7 2xCH, 128.1 2xCH, 127.9 CH, 75.3  $\text{CH}_2$ , 72.9  $\text{CH}_2$ , 11.0 CH, 3.4 2x $\text{CH}_2$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$  162.1045, trouvé 162.1041.

(±)-*cis*-2-Benzyloxyméthyl-1-iodocyclopropane (**135b**).<sup>184b</sup> Tableau 29, Entrée 5.



Le cyclopropylzincique correspondant est préparé à partir de **132** en suivant le protocole général dans la section des procédures générales sur une échelle de 0.641 mmol. Après 25 minutes, la réaction est refroidie à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  et une solution d'iode (569 mg, 2.24 mmol, 3.5 équiv.) dans THF (3.5 mL) est ajoutée par canule. Le mélange noir est ensuite ajouté à du  $\text{Na}_2\text{SO}_{3(\text{aq.})}$  sat. (20 mL). La phase aqueuse est extraite avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_{3(\text{aq.})}$  sat. (4 mL) puis  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (5 %  $\text{EtOAc}$ /hexanes) pour donner l'iodocyclopropane **135b** (136 mg, 0.472 mmol, 74 %) en tant qu'huile claire jaune:  $R_f$  0.27 (5 %  $\text{EtOAc}$ /hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42-7.27 (m, 5H, Ph), 4.59 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.65 (dd,  $J = 10, 6$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 3.46 (dd,  $J = 10, 8$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 2.65 (td,  $J = 8, 5$  Hz, 1H,  $\text{CHI}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.40-1.32 (m, 1H,  $\text{CH}_2_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.02-0.89 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.65 (q,  $J = 5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.6 C, 128.8 2xCH, 128.3 2xCH, 128.1 CH, 75.5  $\text{CH}_2$ , 73.5  $\text{CH}_2$ , 15.7  $\text{CH}_2$ , 14.5 CH, -9.9 CH.

(*Z*)-4-Benzyloxybut-2-éнал.



À une solution de l'alcool allylique **6** (1.06 g, 5.92 mmol, 1.0 équiv.) dans DMSO (20 mL) est ajouté  $\text{IBX}^{280}$  (1.99 g, 7.10 mmol, 1.2 équiv.). La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète de **6**, après quoi le milieu réactionnel est directement purifié par chromatographie sur gel de silice (100 %  $\text{EtOAc}$ ) pour donner l'aldéhyde (5.37 g, 91 %) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.68 (50 %  $\text{EtOAc}$ /hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.06 (d,  $J = 7$  Hz, 1H,  $\text{C(=O)H}$ ), 7.43-7.26 (m, 5H, Ph), 6.65 (dt,  $J = 11, 6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ),

6.07 (ddt,  $J = 11, 7, 2$  Hz, 1H, COCH=CH), 4.60 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.54 (dd,  $J = 6, 2$  Hz, 2H, BnOCH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.9 CH, 148.0 CH, 137.7 C, 130.1 CH, 129.0 2xCH, 128.4 CH, 128.2 2xCH, 73.5 CH<sub>2</sub>, 67.3 CH<sub>2</sub>.

**(±)-(Z)-5-Benzyloxypent-3-èn-2-ol (145a).**



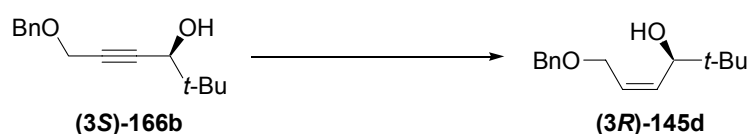
L'alcool allylique **145a** est préparé selon la procédure rapporté par Imamoto.<sup>281</sup> Un ballon de 250 mL est chargé avec CeCl<sub>3</sub> anhydre (6.99 g, 28.4 mmol, 1.0 équiv.) puis refroidie à 0 °C. Du THF (145 mL) est ajouté très lentement et la suspension est agitée pendant 23 h en laissant réchauffer à température ambiante. Après ce délai, la suspension est refroidie à 0 °C à nouveau et MeMgBr (14.9 mL, 2.85 M, 42.56 mmol, 1.5 équiv.) est additionné. La suspension est agitée pendant 40 minutes à 0 °C puis le (Z)-4-benzyloxybut-2-énal (5.00 g, 28.38 mmol, 1.0 équiv.) dans 5 mL THF est ajouté par canule. La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète de l'aldéhyde, après quoi elle est arrêté par l'addition lente d'une solution 10 % AcOH/H<sub>2</sub>O (50 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 x 150 mL), les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (50 mL), NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat. (50 mL) et NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (50 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (35 % EtOAc/hexanes) pour donner l'alcool allylique chiral **145a** (5.22 g, 96 %) en tant qu'huile incolore:  $R_f$  0.27 (65 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.28 (m, 5H, Ph), 5.71-5.61 (m, 2H, CH=CH), 4.61-4.57 (m, 1H, CHMe), 4.54 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.16 (dd,  $J = 12, 5$  Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 4.07 (dd,  $J = 12, 5$  Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 1.92 (s(br), 1H, OH), 1.25 (d,  $J = 6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.7 C, 137.5 CH, 128.3 2xCH, 127.7 2xCH, 127.6 CH, 126.7 CH, 72.3 CH<sub>2</sub>, 65.5 CH<sub>2</sub>, 63.8 CH, 23.1 CH<sub>3</sub>; IR (neat) 3348 (br) cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O (M-H<sub>2</sub>O) 174.1045, trouvé 174.1046.

**(±)-(Z)-5-Benzyloxyhex-3-èn-2-ol (145b).**

L'alcool allylique **145b** est préparé selon la procédure rapporté par Imamoto.<sup>281</sup> Un ballon de 50 mL est chargé avec  $\text{CeCl}_3$  anhydre (2.10 g, 8.513 mmol, 1.5 équiv.) puis refroidie à 0 °C. Du THF (29 mL) est ajouté très lentement et la suspension est agitée pendant 23 h en laissant réchauffer à température ambiante. Après ce délai, la suspension est refroidie à 0 °C à nouveau et  $\text{EtMgBr}$  (3.43 mL, 2.48 M, 8.513 mmol, 1.5 équiv.) est additionné. La suspension est agitée pendant 40 minutes à 0 °C puis le (Z)-4-benzyloxybut-2-énal (1.00 g, 5.675 mmol, 1.0 équiv.) dans 1 mL THF est ajouté par canule. La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète de l'aldéhyde, après quoi elle est arrêté par l'addition lente d'une solution 10 %  $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$  (10 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 x 30 mL), les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (10 mL),  $\text{NaHCO}_3_{(\text{aq.})}$  sat. (10 mL) et  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (10 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (25 %  $\text{EtOAc}/\text{hexanes}$ ) pour donner l'alcool allylique chiral **145b** (999 mg, 85 %) en tant qu'huile incolore:  $R_f$  0.48 (50 %  $\text{EtOAc}/\text{hexanes}$ );  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.28 (m, 5H, Ph), 5.78-5.69 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.61 (ddt,  $J = 12, 8, 1$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCHEt}$ ), 4.54 (d,  $J = 1$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.34-4.26 (m, 1H,  $\text{CHEt}$ ), 4.17 (ddd,  $J = 12, 6, 1$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 4.06 (ddd,  $J = 12, 6, 1$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 1.88 (s(br), 1H, OH), 1.66-1.41 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$ ), 0.90 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.3 C, 136.5 CH, 128.8 2xCH, 128.4 CH, 128.2 CH, 128.1 2xCH, 72.9  $\text{CH}_2$ , 69.6 CH, 66.2  $\text{CH}_2$ , 30.5  $\text{CH}_2$ , 10.0  $\text{CH}_3$ ; IR (neat) 3369 (br)  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2$  (M-H) 205.1229, trouvé 205.1220.

**(±)-(Z)-6-Benzyloxy-2-méthylhex-4-èn-3-ol (145c).**

À l'alcool propargylique **166c** (2.00 g, 9.16 mmol, 1.0 équiv.) dans THF (23 mL) à 0°C est ajouté dicyclohexylborane<sup>282</sup> (4.08g, 22.9 mmol, 2.5 équiv.). La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. L'acide acétique (7 mL) est alors ajouté et la solution agitée à 60 °C jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit intermédiaire (ligne de base). Le solvant est enlevé sous pression réduite et une solution de KOH 4M:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, 30 mL) est ajoutée au résidu. La solution hétérogène est agitée pendant 12 heures et la phase aqueuse est alors extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. (3x20 mL) puis NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (40 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (25 % EtOAc/hexanes) pour donner l'alcool allylique (1.46 g, 72 % rendement) en tant qu'huile claire incolore: *R<sub>f</sub>* 0.44 (65 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39-7.28 (m, 5H, Ph), 5.81-5.73 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH), 5.63 (ddt, *J* = 11, 9, 1 Hz, 1H, CH=CHCH), 4.56 (d, *J* = 12 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.51 (d, *J* = 12 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.18 (ddd, *J* = 12, 7, 1 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 4.10-4.02 (m, 2H, BnOCH<sub>2</sub>, CH(*i*-Pr)), 1.82 (s(br), 1H, OH), 1.70 (oct, *J* = 7 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.94 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.87 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.3 C, 134.9 CH, 129.0 CH, 128.8 2xCH, 128.2 2xCH, 128.1 CH, 73.1 CH, 72.9 CH<sub>2</sub>, 66.3 CH<sub>2</sub>, 34.3 CH, 18.4 2xCH<sub>3</sub>; IR (neat) 3402 (br) cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (M-H<sub>2</sub>O) 202.1358, trouvé 202.1373.

**(+)-(3R)-(Z)-6-Benzyloxy-2,2-diméthylhex-4-èn-3-ol ((3R)-145d).**

Le produit est préparé à partir de **(3S)-166b** (2.00 g, 8.61 mmol, 1.0 équiv.) en suivant le même protocole que pour **145c**. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (25 % EtOAc/hexanes) pour donner l'alcool allylique **(3R)-145d** (1.74 g, 86 % rendement) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.27 (25 % EtOAc/hexanes);  $[\alpha]_D^{20} +23.0$  ( $c$  0.90, MeOH);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.28 (m, 5H, Ph), 5.83-5.75 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.66 (ddt,  $J = 11, 9, 1$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCH}$ ), 4.56 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.51 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.20 (ddd,  $J = 12, 7, 1$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 4.05 (ddd,  $J = 12, 6, 1$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 4.02 (dd,  $J = 8, 1$  Hz, 1H,  $\text{CH}(t\text{-Bu})$ ), 1.70 (s(br), 1H, OH), 0.90 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.4 C, 133.2 CH, 129.6 CH, 128.8 2xCH, 128.2 2xCH, 128.1 CH, 75.5 CH, 72.9  $\text{CH}_2$ , 66.4  $\text{CH}_2$ , 35.4 C, 25.8 3x $\text{CH}_3$ ; IR (neat) 3435 (br)  $\text{cm}^{-1}$ .

**(±)-(3R)-(Z)-6-Benzyloxy-2,2-diméthylhex-4-èn-3-ol (145d).**



Le produit est préparé à partir de **166b** (2.00 g, 8.61 mmol, 1.0 équiv.) en suivant le même protocole que pour **145c**. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (25 % EtOAc/hexanes) pour donner l'alcool allylique **145d** (1.74 g, 86 % rendement) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.27 (25 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.28 (m, 5H, Ph), 5.83-5.75 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.66 (ddt,  $J = 11, 9, 1$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCH}$ ), 4.56 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.51 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.20 (ddd,  $J = 12, 7, 1$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 4.05 (ddd,  $J = 12, 6, 1$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 4.02 (dd,  $J = 8, 1$  Hz, 1H,  $\text{CH}(t\text{-Bu})$ ), 1.70 (s(br), 1H, OH), 0.90 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.4 C, 133.2 CH, 129.6 CH, 128.8 2xCH, 128.2 2xCH, 128.1 CH, 75.5 CH, 72.9  $\text{CH}_2$ , 66.4  $\text{CH}_2$ , 35.4 C, 25.8 3x $\text{CH}_3$ ; IR (neat) 3435 (br)  $\text{cm}^{-1}$ .

**(±)-(Z)-4-Benzyloxy-1-phénylbut-2-èn-1-ol (145e).**



L'alcool allylique **145e** est préparé à partir du (Z)-4-benzyloxybut-2-énal (1.00 g, 5.675 mmol, 1.0 équiv.) et du PhMgBr (2.54 mL, 3.35 M, 8.513 mmol, 1.5 équiv.) en suivant le même protocole que pour **145b**. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (35 % EtOAc/hexanes) pour donner l'alcool allylique **145e** (1.31 g, 91 %) en tant qu'huile incolore:  $R_f$  0.54 (50 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.28 (m, 10H, Ph), 5.89-5.76 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.51 (d.  $J = 8$  Hz, 1H,  $\text{CHPh}$ ), 4.56 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.29 (ddd,  $J = 13, 7, 1$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 4.17 (ddd,  $J = 13, 6, 1$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 2.31 (s(br), 1H, OH),  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.4 C, 138.2 C, 135.9 CH, 128.9 2xCH, 128.8 2xCH, 128.2 3xCH, 128.1 CH, 128.0 CH, 126.3 2xCH, 72.9  $\text{CH}_2$ , 70.4 CH, 66.2  $\text{CH}_2$ ; IR (neat) 3360 (br)  $\text{cm}^{-1}$ .

**(±)-(1S\*,2R\*,3S\*,1'S\*)-1-(1-Hydroxyéthyl)-3-deutéro-2-benzyloxyméthylcyclopropane (146a). Tableau 36, Entrée 1.**



À une solution d'iode (634 mg, 2.50 mmol, 4.0 équiv.) et d'éther diéthylique (454  $\mu\text{L}$ , 4.369 mmol, 7.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.4 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (224  $\mu\text{L}$ , 2.185 mmol, 3.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à nouveau à 0 °C. Une solution de  $\text{CHI}_3$  (369 mg, 0.936 mmol, 1.5 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivie par l'alcoxyde d'iodure de zinc (*vide infra*) et par 100  $\mu\text{L}$  d'air sec. Le bain de glace est enlevé et la réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. La réaction est alors parachevée avec  $\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$  et la phase aqueuse est extraite avec

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL), NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL), puis NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (4 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite.

L'iodure d'alcoxyde de zinc est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (190 mg, 0.749 mmol, 1.2 équiv.) et de Et<sub>2</sub>O (156 μL, 1.498 mmol, 2.4 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6 mL) à 0 °C est lentement ajouté Et<sub>2</sub>Zn (77 μL, 0.749 mmol, 1.2 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajoutée à une solution de l'alcool allylique **145a** (120 mg, 0.624 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL). Cette solution est agitée à la température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (50% EtOAc/hexanes) pour donner le deutérocyclopropane **146a** en tant qu'huile claire légèrement jaune (106 mg, 82% rendement): *R<sub>f</sub>* 0.28 (50 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.27 (m, 5H, Ph), 4.54 (d, *J* = 12 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.48 (d, *J* = 12 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.62 (dd, *J* = 10, 6 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 3.45 (dq, *J* = 9, 6 Hz, 1H, CHMe), 3.35 (dd, *J* = 10, 8 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 1.66 (s (br), 1H, OH), 1.35 (d, *J* = 9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.35-1.26 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 1.04 (q, *J* = 9 Hz, 1H, CHCH<sub>cyclopro.</sub>), 0.80 (t, *J* = 8 Hz, 1H, CHD<sub>cyclopro.</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.5 C, 128.8 2xCH, 128.2 2xCH, 128.0 CH, 73.2 CH<sub>2</sub>, 70.7 CH<sub>2</sub>, 68.9 CH, 24.5 CH, 24.0 CH<sub>3</sub>, 16.2 CH, 8.3 (t) CHD; IR (neat) 3375 (br) cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>DO<sub>2</sub> 207.1370, trouvé 207.1376. La configuration relative est déterminée par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe.

**(±)-(1*S*\*,2*R*\*,3*S*\*,1'*S*')-1-(1-Hydroxypropyl)-3-deutéro-2-benzyloxyméthylcyclopropane (146b). Tableau 36, Entrée 2.**





La procédure décrite pour le deutérocyclopropane **146a** est utilisée sur une échelle de 0.630 mmol de **145b**. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (35% EtOAc/hexanes) pour donner le deutérocyclopropane **146b** en tant qu'huile claire incolore (118 mg, 85% rendement):  $R_f$  0.46 (50 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.27 (m, 5H, Ph), 4.56 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.48 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.58 (dd,  $J = 10, 7$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 3.41 (dd,  $J = 10, 8$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 3.22 (td,  $J = 8, 4$  Hz, 1H,  $\text{CHEt}$ ), 1.79-1.53 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , OH), 1.30 (qn,  $J = 8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.05 (q,  $J = 9$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.99 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.81 (t,  $J = 8$  Hz, 1H,  $\text{CHD}_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.6 C, 128.8 2xCH, 128.1 2xCH, 128.0 CH, 73.5 CH, 73.2  $\text{CH}_2$ , 70.8  $\text{CH}_2$ , 30.9  $\text{CH}_2$ , 23.0 CH, 16.4 CH, 10.4  $\text{CH}_3$ , 7.9 (t) CHD; IR (neat) 3397 (br)  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{DO}_2$  221.1525, trouvé 221.1530. La configuration relative est déterminée par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe.

**(±)-(1*S*\*,2*R*\*,3*S*\*,1'*S*'\*)-1-(1-Hydroxy-2-méthylpropyl)-3-deutéro-2-benzyloxy-méthylcyclopropane (146c). Tableau 36, Entrée 3.**



La procédure décrite pour le deutérocyclopropane **146a** est utilisée sur une échelle de 0.636 mmol de **145c**. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (35% EtOAc/hexanes) pour donner le deutérocyclopropane **146c** en tant qu'huile claire incolore (129 mg, 86% rendement):  $R_f$  0.36 (35 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.28 (m, 5H, Ph), 4.57 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.51 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.51 (d,  $J = 7$  Hz, 2H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 3.10 (dd,  $J = 8, 5$  Hz, 1H,  $\text{CH}(i\text{-Pr})$ ), 1.84 (hept,  $J = 7$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.46 (s (br), 1H, OH), 1.31 (qn,  $J = 8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.10 (q,  $J = 8$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.99 (d,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.98 (d,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.83 (t,  $J = 8$  Hz, 1H,  $\text{CHD}_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.6 C, 128.8 2xCH, 128.2 2xCH, 128.0 CH, 76.2 CH,

73.2 CH<sub>2</sub>, 70.8 CH<sub>2</sub>, 34.6 CH, 21.2 CH, 19.6 CH<sub>3</sub>, 17.3 CH<sub>3</sub>, 16.9 CH, 7.6 (tr) CHD; IR (neat) 3436 (br) cm<sup>-1</sup>. La configuration relative est déterminée par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe.

**(±)-(1*S*\*,2*R*\*,3*S*\*,1'*R*'\*)-1-(1-Hydroxy-2,2-diméthylpropyl)-3-deutéro-2-benzyloxyméthylcyclopropane (146d). Tableau 36, Entrée 4.**

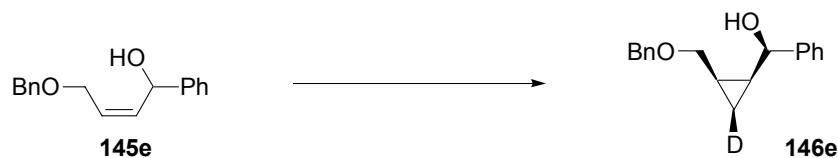


À une solution d'iode (812 mg, 3.20 mmol, 5.0 équiv.) et d'éther diéthylique (598 µL, 5.761 mmol, 9.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.4 mL) à 0 °C est lentement ajouté Et<sub>2</sub>Zn (295 µL, 2.881 mmol, 4.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à nouveau à 0 °C. Une solution de CHI<sub>3</sub> (504 mg, 1.280 mmol, 2.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivie par l'alcoxyde d'iodure de zinc (*vide infra*) et par 100 µL d'air sec. Le bain de glace est enlevé et la réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. La réaction est alors parachevée avec DCI/D<sub>2</sub>O et la phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL), NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL), puis NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (4 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite.

L'iodure d'alcoxyde de zinc est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (195 mg, 0.768 mmol, 1.2 équiv.) et de Et<sub>2</sub>O (159 µL, 1.536 mmol, 2.4 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6 mL) à 0 °C est lentement ajouté Et<sub>2</sub>Zn (79 µL, 0.768 mmol, 1.2 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajoutée à une solution de l'alcool allylique **145d** (150 mg, 0.640 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL). Cette solution est agitée à la température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (35% EtOAc/hexanes) pour donner le deutérocyclopropane **146d** en tant qu'huile claire incolore (145 mg, 91% rendement):  $R_f$  0.40 (33 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.28 (m, 5H, Ph), 4.56 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.52 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.64 (dd,  $J = 10, 7$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 3.43 (dd,  $J = 10, 8$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 3.00 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $\text{CH}(t\text{-Bu})$ ), 1.42 (s (br), 1H, OH), 1.30 (qn,  $J = 7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.12 (q,  $J = 8$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.96 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.80 (t,  $J = 8$  Hz, 1H,  $\text{CHD}_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.7 C, 128.8 2xCH, 128.1 2xCH, 128.0 CH, 78.0 CH, 73.2  $\text{CH}_2$ , 70.8  $\text{CH}_2$ , 35.7 C, 26.2 3x $\text{CH}_3$ , 19.2 CH, 17.6 CH, 7.1 (t) CHD; IR (neat) 3418 (br)  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{DO}_2$  249.1839, trouvé 249.1828. La configuration relative est déterminée par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe.

**(±)-(1*S*\*,2*R*\*,3*S*\*,1'*R*'\*)-1-(Hydroxyphénylméthyl)-3-deutéro-2-benzyloxyméthylcyclopropane (146e). Tableau 36, Entrée 5.**



La procédure décrite pour le deutérocyclopropane **146d** est utilisée sur une échelle de 0.629 mmol de **145e** à l'exception que la réaction est arrêtée après 12 minutes (avant que la réaction ne soit complète). Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (15% EtOAc/hexanes) pour donner le deutérocyclopropane **146e** en tant qu'huile beige (105 mg, 62% rendement):  $R_f$  0.17 (25 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 (d,  $J = 7$  Hz, 2 H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.36-7.26 (m, 8H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.54-4.47 (m, 3H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ,  $\text{CHPh}$ ), 3.64 (dd,  $J = 10, 7$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 3.48 (dd,  $J = 10, 7$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 2.26 (s (br), 1H, OH), 1.43 (q,  $J = 8$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.35 (qn,  $J = 8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.96 (t,  $J = 8$  Hz, 1H,  $\text{CHD}_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.6 C, 138.5 C, 128.8 2xCH, 128.7 2xCH, 128.2 2xCH, 128.0 CH, 127.8 CH, 126.5 2xCH, 73.7 CH, 73.1  $\text{CH}_2$ , 70.4  $\text{CH}_2$ , 24.2 CH, 16.9 CH, 8.5 (t) CHD; IR (neat) 3370 (br)  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB)

calc. pour  $C_{18}H_{19}DO_2$  269.1526, trouvé 269.1527. La configuration relative est déterminée par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe.

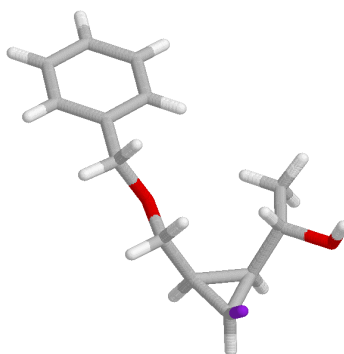
**(±)-(1*S*\*,2*S*\*,3*R*\*,1'*S*')-2-(1-Hydroxyéthyl)-1-iodo-3-benzyloxyméthylcyclopropane (147a). Tableau 36, Entrée 1.**



À une solution d'iode (634 mg, 2.50 mmol, 4.0 équiv.) et d'éther diéthylique (454  $\mu$ L, 4.369 mmol, 7.0 équiv.) dans  $CH_2Cl_2$  (2.4 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $Et_2Zn$  (224  $\mu$ L, 2.185 mmol, 3.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à nouveau à 0 °C. Une solution de  $CHI_3$  (369 mg, 0.936 mmol, 1.5 équiv.) dans  $CH_2Cl_2$  (6 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivie par l'alcoxyde d'iodure de zinc (*vide infra*) et par 100  $\mu$ L d'air sec. Le bain de glace est enlevé et la réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. Elle est alors refroidie à -78 °C et une solution d'iode (396 mg, 1.56 mmol, 2.5 équiv.) dans THF (3 mL) est ajoutée. La solution est ajoutée à du  $Na_2SO_{3(aq)}$  sat. (20 mL) 5 minutes plus tard et la phase aqueuse est extraite avec  $Et_2O$  (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec  $Na_2SO_{3(aq)}$  sat. (4 mL),  $NaHCO_{3(aq)}$  sat. (4 mL), puis  $NaCl_{(aq)}$  sat. (4 mL), séchées sur  $MgSO_4$  et concentrées sous pression réduite.

L'iodure d'alcoxyde de zinc est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (190 mg, 0.749 mmol, 1.2 équiv.) et de  $Et_2O$  (156  $\mu$ L, 1.498 mmol, 2.4 équiv.) dans  $CH_2Cl_2$  (0.6 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $Et_2Zn$  (77  $\mu$ L, 0.749 mmol, 1.2 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajoutée à une solution de l'alcool allylique **145a** (120 mg, 0.624 mmol, 1.0 équiv.) dans  $CH_2Cl_2$  (1.0 mL). Cette solution est agitée à la température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (35% EtOAc/hexanes) pour donner l'iodocyclopropane **147a** en tant qu'huile claire incolore qui a cristallisé sous la forme de cubes incolores (156 mg, 75% rendement):  $P_{\text{fus}}$  37-40°C;  $R_f$  0.35 (35 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.26 (m, 5H, Ph), 4.58 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.52 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.71-3.50 (m, 3H,  $\text{BnOCH}_2$ ,  $\text{CHMe}$ ), 2.89 (t,  $J = 7$  Hz, 1H,  $\text{CHI}_{\text{cyclopro.}}$ ), 2.03 (s (br), 1H, OH), 1.36 (d,  $J = 6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.32-1.21 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.04-0.95 (m, 1H,  $\text{CHCH}_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.3 C, 128.8 2xCH, 128.2 3xCH, 73.7  $\text{CH}_2$ , 71.5  $\text{CH}_2$ , 69.6 CH, 26.8 CH, 22.5  $\text{CH}_3$ , 19.4 CH, -1.3 CH; IR (neat) 3394 (br)  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{IO}_2$  332.0273, trouvé 332.0273; Anal. Calc. pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{IO}_2$ : C, 47.00; H, 5.16. Trouvé: C, 47.01; H, 5.05. La configuration relative est établie à partir de la résolution de la structure par rayon-X de **147a**.



(±)-(1*S*\*,2*S*\*,3*R*\*,1'*S*'\*)-2-(1-Hydroxypropyl)-1-iodo-3-benzyloxyméthylcyclopropane (**147b**). Tableau 36, Entrée 2.



La procédure décrite pour l'iodocyclopropane **147a** est utilisée sur une échelle de 0.630 mmol de **145b**. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (25% EtOAc/hexanes) pour donner l'iodocyclopropane **147b** en tant qu'huile claire incolore (184 mg, 84% rendement):  $R_f$  0.63 (50 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$

RMN (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  7.39 (d,  $J = 7$  Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.29-7.26 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.19 (t,  $J = 7$  Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 4.41 (d,  $J = 12$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.32 (d,  $J = 12$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.50-3.41 (m, 3H, BnOCH<sub>2</sub>, CHEt), 2.40 (t,  $J = 8$  Hz, 1H, CHI<sub>cyclopro.</sub>), 1.85 (s (br), 1H, OH), 1.77-1.65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.09 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.93-0.85 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 0.64 (td,  $J = 10, 7$  Hz, 1H, CHCH<sub>cyclopro.</sub>); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  139.0 C, 128.7 2xCH, 128.4 CH, 127.9 2xCH, 73.8 CH, 73.4 CH<sub>2</sub>, 71.7 CH<sub>2</sub>, 29.8 CH<sub>2</sub>, 25.6 CH, 19.6 CH, 10.4 CH<sub>3</sub>, -0.9 CH; IR (neat) 3431 (br) cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>IO<sub>2</sub> 346.0430, trouvé 346.0429. La configuration relative est déterminée par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe.

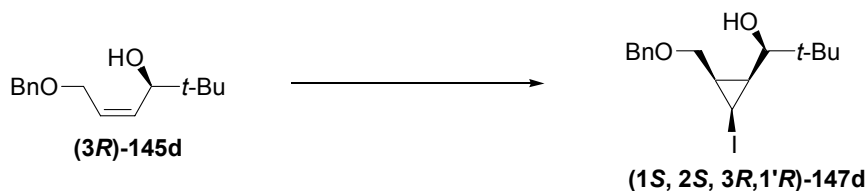
**(±)-(1*S*\*,2*S*\*,3*R*\*,1'*S*'\*)-2-(1-Hydroxy-2-méthylpropyl)-1-iodo-3-benzyloxy-méthylcyclopropane (147c). Tableau 36, Entrée 3.**



La procédure décrite pour l'iodocyclopropane **147a** est utilisée sur une échelle de 0.636 mmol de **145c** à l'exception que 3.0 équivalents de I<sub>2</sub> sont utilisés pour réagir avec le cyclopropylzincique obtenu. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (20% EtOAc/hexanes) pour donner l'iodocyclopropane **147c** en tant qu'huile claire jaune (198 mg, 87% rendement):  $R_f$  0.51 (35 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.43-7.31 (m, 5H, Ph), 4.63 (d,  $J = 12$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.57 (d,  $J = 12$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.71 (dd,  $J = 10, 6$  Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 3.51 (dd,  $J = 10, 8$  Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 3.29 (dd,  $J = 10, 6$  Hz, 1H, CH(*i*-Pr)), 2.96 (t,  $J = 8$  Hz, 1H, CHI<sub>cyclopro.</sub>), 2.05 (s (br), 1H, OH), 1.89-1.83 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.35-1.30 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 1.12 (td,  $J = 10, 8$  Hz, 1H, CHCH<sub>cyclopro.</sub>), 1.06 (d,  $J = 7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.03 (d,  $J = 7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  137.8 C, 128.3 2xCH, 127.7 2xCH, 127.6 CH, 76.5 CH, 73.3 CH<sub>2</sub>, 71.1 CH<sub>2</sub>, 33.1 CH, 23.4 CH, 19.8 CH, 19.2 CH<sub>3</sub>, 17.0 CH<sub>3</sub>, -1.2 CH; IR (neat) 3468 (br) cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>IO<sub>2</sub> 360.0586, trouvé 360.0581. La

configuration relative est déterminée par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe.

**(+)-(1*S*,2*S*,3*R*,1'*R*)-2-(1-Hydroxy-2,2-diméthylpropyl)-1-iodo-3-benzyloxyméthyl-cyclopropane ((1*S*,2*S*,3*R*)-147d). Tableau 36, Entrée 4.**



À une solution d'iode (812 mg, 3.20 mmol, 5.0 équiv.) et d'éther diéthylique (598  $\mu$ L, 5.761 mmol, 9.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.4 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (295  $\mu$ L, 2.881 mmol, 4.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à nouveau à 0 °C. Une solution de  $\text{CHI}_3$  (504 mg, 1.280 mmol, 2.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivie par l'alcoxyde d'iodure de zinc (*vide infra*) et par 100  $\mu$ L d'air sec. Le bain de glace est enlevé et la réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. Elle est alors refroidie à -78 °C et une solution d'iode (650 mg, 2.56 mmol, 4.0 équiv.) dans THF (3 mL) est ajoutée. La solution est ajoutée à du  $\text{Na}_2\text{SO}_{3(\text{aq})}$  sat. (20 mL) 5 minutes plus tard et la phase aqueuse est extraite avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_{3(\text{aq})}$  sat. (4 mL),  $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$  sat. (4 mL), puis  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite.

L'iodure d'alcoxyde de zinc est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (195 mg, 0.768 mmol, 1.2 équiv.) et de  $\text{Et}_2\text{O}$  (159  $\mu$ L, 1.536 mmol, 2.4 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.6 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (79  $\mu$ L, 0.768 mmol, 1.2 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajoutée à une solution de l'alcool allylique **145d** (150 mg, 0.640 mmol, 1.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL). Cette solution est agitée à la température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (20% EtOAc/hexanes) pour donner l'iodocyclopropane (**1S, 2S, 3R, 1'R**)-**147d** en tant que solide blanc (218 mg, 91% rendement):  $P_{\text{fus}}$  82-84 °C;  $R_f$  0.68 (35 % EtOAc/hexanes);  $[\alpha]_D^{20}$  +20.9° ( $c$  1.00, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.42-7.27 (m, 5H, Ph), 4.60 (d,  $J$  = 12 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.55 (d,  $J$  = 12 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.79 (dd,  $J$  = 10, 5 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 3.44 (t,  $J$  = 10 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 3.11 (d,  $J$  = 10 Hz, 1H, CH(*t*-Bu)), 2.91 (t,  $J$  = 8 Hz, 1H, CHI<sub>cyclopro.</sub>), 2.23 (s (br), 1H, OH), 1.34-1.26 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 1.11 (td,  $J$  = 10, 8 Hz, 1H, CHCH<sub>cyclopro.</sub>), 0.97 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.4 C, 128.8 2xCH, 128.3 2xCH, 128.1 CH, 79.2 CH, 73.9 CH<sub>2</sub>, 71.8 CH<sub>2</sub>, 35.3 C, 26.5 3xCH<sub>3</sub>, 22.3 CH, 21.6 CH, -0.6 CH; IR (neat) 3475 (br) cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>IO<sub>2</sub> 374.0743, trouvé 374.0754; Anal. Calc. pour C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>IO<sub>2</sub>: C, 51.35; H, 6.19. Trouvé: C, 51.21; H, 6.48. La configuration relative est déterminée par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe.

**(±)-(1S\*,2S\*,3R\*,1'R\*)-2-(Hydroxyphénylméthyl)-1-iodo-3-benzyloxyméthylcyclopropane (147e). Tableau 36, Entrée 5.**

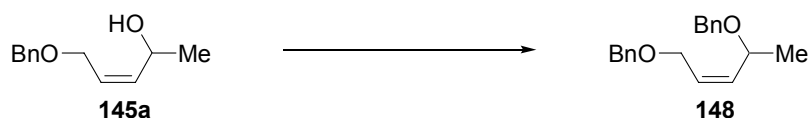


La procédure décrite pour l'iodocyclopropane **147d** est utilisée sur une échelle de 0.543 mmol de **145e** à l'exception que la réaction est arrêtée après 16 minutes (avant que la réaction ne soit complète). Le produit brut<sup>262</sup> est purifié par chromatographie sur gel de silice (25% EtOAc/hexanes) pour donner l'iodocyclopropane **147e** en tant qu'huile claire incolore (123 mg, 58% rendement):  $R_f$  0.25 (25 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.55-7.27 (m, 10H, H<sub>Ar</sub>), 4.55-4.43 (m, 3H, PhCH<sub>2</sub>O, CHPh), 3.64 (dd,  $J$  = 10, 5 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 3.55 (dd,  $J$  = 10, 8 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 3.05 (t,  $J$  = 8 Hz, 1H, CHI<sub>cyclopro.</sub>), 2.28 (s (br), 1H, OH), 1.42 (td,  $J$  = 10, 7 Hz, 1H, CHCH<sub>cyclopro.</sub>), 1.37-1.27 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  142.4 C, 138.2 C, 129.0 2xCH, 128.7 2xCH, 128.4 CH,



128.3 2xCH, 128.1 CH, 126.9 2xCH, 73.7 CH, 71.2 CH<sub>2</sub>, 66.5 CH<sub>2</sub>, 26.6 CH, 20.1 CH, -0.6 CH; IR (neat) 3406 (br), 1717 cm<sup>-1</sup>. La configuration relative est déterminée par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe.

**(±)-(Z)-1,4-Dibenzyloxypent-2-ène (148).**



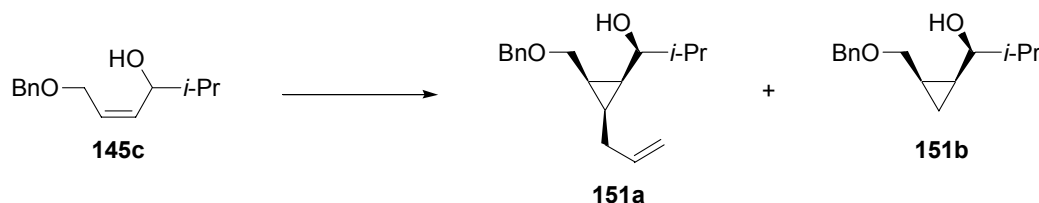
À une suspension de NaH (253 mg, 60% dans l'huile, 6.33 mmol, 1.2 équiv.) dans DMF (10 mL) est ajouté **145a** (1.01 g, 5.27 mmol, 1.0 équiv.). La réaction est agitée pendant 40 minutes avant d'ajouter BnBr (1.17 g, 6.86 mmol, 1.3 équiv.). La solution moussante est agitée pendant 14 heures avant d'être parachevée par l'addition de NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat (3 mL). La phase aqueuse est extraite avec Et<sub>2</sub>O (4 x 15 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec H<sub>2</sub>O (3 x 10 mL) puis NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (10 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (10 % EtOAc/hexanes) pour donner l'éther benzylique **148** (1.44 g, 97 % rendement) en tant qu'huile claire incolore: *R<sub>f</sub>* 0.46 (10 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.27 (m, 10H, Ph), 5.83-5.75 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH), 5.59 (dd, *J* = 10, 9 Hz, 1H, CH=CHCHMe), 4.56 (d, *J* = 12 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.50 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.34 (d, *J* = 12 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.25 (qn, *J* = 6 Hz, 1H, CHMe), 4.11-4.01 (m, 2H, BnOCH<sub>2</sub>), 1.26 (d, *J* = 6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.0 C, 138.4 C, 135.6 CH, 128.9 CH, 128.8 2xCH, 128.7 2xCH, 128.1 5xCH, 127.9 CH, 72.8 CH<sub>2</sub>, 70.5 CH, 70.3 CH<sub>2</sub>, 66.1 CH<sub>2</sub>, 21.9 CH<sub>3</sub>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>) 283.1698, trouvé 283.1686.

**(±)-(1*S*\*,2*R*\*,3*S*\*,1'*S*'\*)-1-(1-Benzyloxyéthyl)-3-deutéro-2-benzyloxyméthylcyclopropane (149). Tableau 36, Entrée 6.**



À une solution d'iode (629 mg, 2.48 mmol, 4.0 équiv.) et d'éther diéthylique (450  $\mu$ L, 4.338 mmol, 7.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (222  $\mu$ L, 2.169 mmol, 3.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à nouveau à 0 °C. Une solution de  $\text{CHI}_3$  (366 mg, 0.930 mmol, 1.5 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivie par le diéther benzylique **148** (175 mg, 0.620 mmol, 1.0 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. La réaction est alors parachevée avec  $\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$  et la phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_3(\text{aq.})$  sat. (4 mL),  $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$  sat. (4 mL), puis  $\text{NaCl}(\text{aq.})$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (15%  $\text{EtOAc}/\text{hexanes}$ ) pour donner le deutérocyclopropane **149** en tant qu'huile claire incolore (159 mg, 86% rendement):  $R_f$  0.29 (10 %  $\text{EtOAc}/\text{hexanes}$ );  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.25 (m, 10H, 2xPh), 4.61 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.56 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.54 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.46 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.50 (dd,  $J = 10, 7$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 3.34 (dd,  $J = 10, 8$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 3.15 (dq,  $J = 9, 6$  Hz, 1H,  $\text{CHMe}$ ), 1.38 (d,  $J = 6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.26-1.18 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.04 (q,  $J = 9$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.92 (t,  $J = 8$  Hz, 1H,  $\text{CHD}_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.4 C, 138.7 C, 128.8 2xCH, 128.7 2xCH, 128.1 2xCH, 128.0 3xCH, 127.7 CH, 75.7 CH, 73.2  $\text{CH}_2$ , 70.7  $\text{CH}_2$ , 70.5  $\text{CH}_2$ , 22.0 CH, 21.7  $\text{CH}_3$ , 14.5 CH, 9.8 (t) CHD; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{DO}_2$  298.1917, trouvé 298.1913. La configuration relative est déterminée par des expériences nOe et en présumant que la même induction *syn/anti* est obtenu pour le diéther benzylique **148** et l'alcool allylique **145a**.

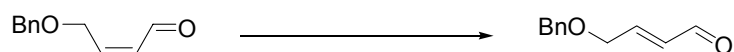
(±)-(1*S*\*,2*R*\*,3*S*\*,1'*S*'\*)-1-(1-Hydroxy-2-méthylpropyl)-3-allyl-2-benzyloxy-méthylcyclopropane (**151a**) + (±)-(1*S*\*,2*R*\*,1'*S*'\*)-1-(1-Hydroxy-2-méthylpropyl)-2-benzyloxyméthylcyclopropane (**151b**). Équation 74.



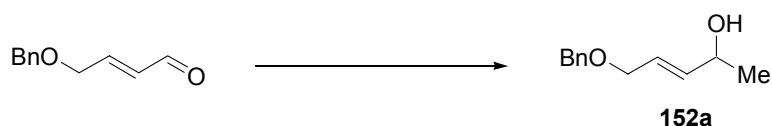
Une solution de  $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$  ( $\text{CuCN}$ : 142 mg, 1.59 mmol, 2.5 équiv.;  $\text{LiCl}$ : 135 mg, 3.18 mmol, 5.0 équiv.) dans THF (10 mL) à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  est additionnée à la solution du cyclopropylzincique à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  obtenue de **145c** (140 mg, 0.636 mmol, 1.0 équiv.) en suivant le même protocole que pour **146a**. L'iodure d'allyle est ensuite ajouté (320 mg, 1.907 mmol, 3.0 équiv.) et la solution est réchauffée à  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Après 3 h, la réaction est réchauffée à température ambiante pendant une heure après quoi elle est arrêtée par l'addition de  $\text{NH}_4\text{OH}$  28 % et  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat. Les sels de cuivres sont enlevés par filtration sur celite et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 x 10 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_{3(\text{aq.})}$  sat. (8 mL)  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (8 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (25%  $\text{EtOAc}$ /hexanes) pour donner le **151a** en tant qu'un solide blanc (68 mg, 0.247 mmol, 39 % rendement):  $R_f$  0.36 (35 %  $\text{EtOAc}$ /hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41-7.26 (m, 5H, Ph), 6.14-6.01 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.21 (ddd,  $J = 17, 1, 1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.09 (dd,  $J = 10, 1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.51 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.62 (dd,  $J = 10, 6$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 3.46 (dd,  $J = 10, 9$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 3.29-3.22 (m, 1H,  $\text{CH}(i\text{-Pr})$ ), 2.50-2.43 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CH}_2\text{CH}$ ), 2.20-2.09 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CH}_2\text{CH}$ ), 1.80-1.69 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.51 (s (br), 1H, OH), 1.44-1.33 (m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.26-1.12 (m, 2H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ,  $\text{CHCH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.97 (d,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.96 (d,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.1 CH, 138.1 C, 128.2 2xCH, 127.6 2xCH, 127.5 CH, 73.0  $\text{CH}_2$ , 72.8  $\text{CH}_2$ , 66.8  $\text{CH}_2$ , 33.8 CH, 27.7  $\text{CH}_2$ , 23.6 CH, 19.4  $\text{CH}_3$ , 19.0 CH, 17.1 CH, 16.7  $\text{CH}_3$ ; IR (neat) 3420 (br), 2959, 2872, 1639, 1455, 1057, 1033, 1009, 699, 633  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2$  274.1933, trouvé 274.1932; ainsi que **151b** (63 mg, 0.269 mmol, 42 % rendement) en tant

qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.36 (35 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.28 (m, 5H, Ph), 4.57 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.51 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.51 (d,  $J = 7$  Hz, 2H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 3.10 (dd,  $J = 8, 5$  Hz, 1H,  $\text{CH}(i\text{-Pr})$ ), 1.87-1.79 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.46 (s (br), 1H, OH), 1.34-1.26 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.13-1.05 (m, 1H,  $\text{CHCH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.98 (d,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.97 (d,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.83 (td,  $J = 8, 5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{2\text{cyclopro.}}$ ), 0.36 (q,  $J = 5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{2\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.6 C, 128.8 2xCH, 128.2 2xCH, 128.0 CH, 76.2 CH, 73.2  $\text{CH}_2$ , 70.8  $\text{CH}_2$ , 34.6 CH, 21.2 CH, 19.6  $\text{CH}_3$ , 17.3  $\text{CH}_3$ , 17.0 CH, 7.6  $\text{CH}_2$ ; IR (neat) 3401 (br), 2930, 2958, 2872, 1089, 1073, 632  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$  234.1620, trouvé 234.1616. Les configurations relatives des produits sont déterminées par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe.

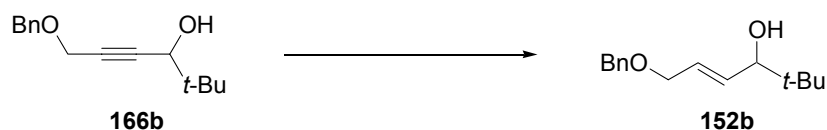
**(E)-4-Benzyloxybut-2-éanal.**<sup>283</sup>



Au (Z)-4-benzyloxy-but-2-éanal (3.29 g, 40.4 mmol, 1.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (125 mL) est ajouté *p*-TsOH (~50 mg, catalytique). La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. La phase organique est alors lavée avec  $\text{NaHCO}_3$  (aq.) sat. (40 mL),  $\text{NaCl}$ (aq.) sat. (40 mL), séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée sous pression réduite. Le résidu, une huile claire et incolore, correspond à l'aldéhyde *E* pure (6.99 g, 98 %) et est utilisé tel quel:  $R_f$  0.61 (50 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.60 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $\text{C}(=\text{O})\text{H}$ ), 7.40-7.30 (m, 5H, Ph), 6.87 (dt,  $J = 16, 6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 6.42 (ddt,  $J = 16, 8, 2$  Hz, 1H,  $\text{COCH}=\text{CH}$ ), 4.61 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.31 (dd,  $J = 6, 2$  Hz, 2H,  $\text{BnOCH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  193.7 CH, 153.4 CH, 137.8 C, 132.2 CH, 128.9 2xCH, 128.4 CH, 128.1 2xCH, 73.4  $\text{CH}_2$ , 68.9  $\text{CH}_2$ .

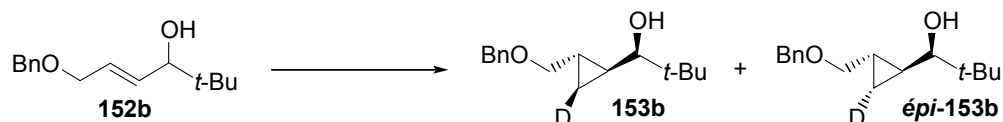
**(±)-(E)-5-Benzyloxy-3-ène-2-ol (152a).**

L'alcool allylique **152a** est préparé à partir du (*Z*)-4-benzyloxybut-2-énal (1.00 g, 5.675 mmol, 1.0 équiv.) et du MeMgBr (14.9 mL, 2.85 M, 52.56 mmol, 1.5 équiv.) en suivant le même protocole que pour **145a**. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (2 % EtOAc/hexanes) pour donner l'alcool allylique **152a** (4.56 g, 87 %) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.36 (50 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.27 (m, 5H, Ph), 5.85-5.75 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4.53 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.35-4.30 (m, 1H,  $\text{CHMe}$ ), 4.03 (dd,  $J = 4$ , 1 Hz, 2H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 1.97 (s(br), 1H, OH), 1.28 (d,  $J = 6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.6 C, 137.6 CH, 128.8 2xCH, 128.1 2xCH, 128.0 CH, 126.5 CH, 72.6  $\text{CH}_2$ , 70.5  $\text{CH}_2$ , 68.5 CH, 23.6  $\text{CH}_3$ ; IR (neat) 3370 (br)  $\text{cm}^{-1}$ .

**(±)-(E)-6-Benzyloxy-2,2-diméthylhex-4-ène-3-ol (152b).**

Le produit est préparé à partir de l'alcool propargylique **166b** (1.02 g, 4.39 mmol, 1.0 équiv.) selon le protocole décrit par Ley.<sup>284</sup> Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (25 % EtOAc/hexanes) pour donner l'alcool allylique Alcool allylique **152b** (907 mg, 88 % rendement) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.33 (25 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.27 (m, 5H, Ph), 5.83-5.80 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 4.53 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.05 (d,  $J = 4$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.79 (d,  $J = 5$  Hz, 1H,  $\text{CH}(t\text{-Bu})$ ), 1.51 (s(br), 1H, OH), 0.92 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); IR (neat) 3440 (br)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.6 C, 133.4 CH, 129.3 CH, 128.8 2xCH, 128.1 2xCH, 128.0 CH, 80.7 CH, 72.5  $\text{CH}_2$ , 70.6  $\text{CH}_2$ , 35.2 C, 26.0 3x $\text{CH}_3$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$  234.1620, trouvé 234.1618.

(±)-(1*S*\*,2*S*\*,3*S*\*,1'*R*'\*)-2-Benzyloxyméthyl-3-deutéro-1-(1-hydroxy-2,2-diméthylpropyl)cyclopropane (**153b**) et (±)-(1*S*\*,2*S*\*,3*R*'\*,1'*R*'\*)-2-benzyloxyméthyl-3-deutéro-1-(1-hydroxy-2,2-diméthylpropyl)cyclopropane (*épi*-**153b**). Tableau 37, Entrée 3.



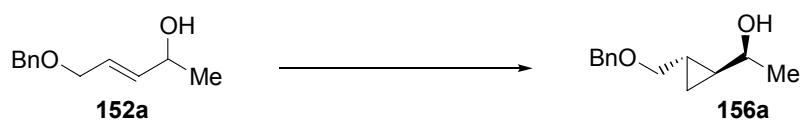
À une solution d'iode (812 mg, 3.20 mmol, 5.0 équiv.) et d'éther diéthylique (598  $\mu$ L, 5.761 mmol, 9.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.4 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (295  $\mu$ L, 2.881 mmol, 4.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à nouveau à 0 °C. Une solution de  $\text{CHI}_3$  (504 mg, 1.280 mmol, 2.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivie par l'alcoxyde d'iodure de zinc (*vide infra*) et par 100  $\mu$ L d'air sec. La réaction est agitée pendant 30 minutes puis elle est parachevée avec  $\text{DCI/D}_2\text{O}$  et la phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_3(\text{aq.})$  sat. (4 mL),  $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$  sat. (4 mL), puis  $\text{NaCl}(\text{aq.})$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite.

L'iodure d'alcoxyde de zinc est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (195 mg, 0.768 mmol, 1.2 équiv.) et de  $\text{Et}_2\text{O}$  (159  $\mu$ L, 1.536 mmol, 2.4 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.6 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (79  $\mu$ L, 0.768 mmol, 1.2 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajoutée à une solution de l'alcool allylique **152b** (150 mg, 0.640 mmol, 1.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL). Cette solution est agitée à la température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (25%  $\text{EtOAc}$ /hexanes) pour donner un mélange des cyclopropanes épimériques **153b** et *épi*-**153b** (26:74) en tant qu'huile claire incolore. (110 mg, 69% rendement):  $R_f$  0.43 (35 %  $\text{EtOAc}$ /hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.25 (m, 5H, Ph), 4.55 (d,  $J$  = 12 Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.50 (d,  $J$  = 12 Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.47 (dd,  $J$  = 10, 6

Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 3.25 (dd,  $J = 10, 7$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 2.63 (d,  $J = 9$  Hz, 1H,  $\text{CH}(t\text{-Bu})$ ), 1.45 (s (br), 1H, OH), 1.15-1.07 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.99 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.91-0.82 (m, 1H,  $\text{CHCH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.55 (dd,  $J = 8, 5$  Hz, 0.74 $\text{H}_{\text{épi-153b}}$ ,  $\text{CHD}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.47 (dd,  $J = 8, 5$  Hz, 0.26 $\text{H}_{153b}$ ,  $\text{CHD}_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.3 C, 128.2 2xCH, 127.3 3xCH, 83.0 CH, 73.1  $\text{CH}_2$ , 72.5  $\text{CH}_2$ , 35.5 C, 25.8 3x $\text{CH}_3$ , 19.4 CH, 18.2 CH, 7.2 (t) CHD; IR (neat) 3448 (br), 3030, 2952, 2866, 1479, 1454, 1363, 1072, 1002, 909, 732  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{DO}_2$  249.1839, trouvé 249.1833. Les configurations relatives sont déterminées par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe.

**(±)-(1*S*\*,2*S*\*,1'*S*'\*)-2-Benzyloxyméthyl-1-(1-hydroxyéthyl)cyclopropane (156a).**  
**Tableau 44, Entrée 1.**



À une solution d'iode (634 mg, 2.50 mmol, 4.0 équiv.) et d'éther diéthylique (454  $\mu\text{L}$ , 4.369 mmol, 7.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.4 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (224  $\mu\text{L}$ , 2.185 mmol, 3.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à nouveau à 0 °C. Une solution de  $\text{CHI}_3$  (369 mg, 0.936 mmol, 1.5 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivie par l'alcoxyde d'iodure de zinc (*vide infra*) et par 100  $\mu\text{L}$  d'air sec. Le bain de glace est enlevé et la réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. La réaction est alors parachevée avec  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat. (5 mL) et la phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_{3(\text{aq.})}$  sat. (4 mL),  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite.

L'iodure d'alcoxyde de zinc est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (190 mg, 0.749 mmol, 1.2 équiv.) et de  $\text{Et}_2\text{O}$  (156  $\mu\text{L}$ , 1.498 mmol, 2.4 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.6 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (77  $\mu\text{L}$ , 0.749 mmol, 1.2

équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajoutée à une solution de l'alcool allylique **152a** (120 mg, 0.624 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL). Cette solution est agitée à la température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (50% EtOAc/hexanes) pour donner un mélange des deux cyclopropanes diastéréomériques **156a** et **157a** (109 mg, 72:28 (60:40 avant purification), 85 % rendement) en tant qu'huile claire incolore. Les cyclopropanes **156a** et **157a** sont séparés par HPLC semi-préparatif (Prevail Altech C18 5 $\mu$ , 22x250 mm, 50% B/A (B, 1% TFA/CH<sub>3</sub>CN; A, 1% TFA/H<sub>2</sub>O), 15 mL/min: t<sub>r</sub> (**156a**) 11.9 min, t<sub>r</sub> (**157a**) 13.4 min).

Le cyclopropane **156a** en tant qu'huile claire et incolore (61 % rendement): *R<sub>f</sub>* 0.19 (35 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38-7.26 (m, 5H, Ph), 4.53 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.39-3.33 (m, 2H, BnOCH<sub>2</sub>), 3.32-3.21 (m, 1H, CHMe), 1.68 (s (br), 1H, OH), 1.29 (d, *J* = 6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.06-0.99 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 0.89-0.81 (m, 1H, CHCH<sub>cyclopro.</sub>), 0.63-0.56 (m, 1H, CH<sub>2cyclopro.</sub>), 0.56-0.45 (m, 1H, CH<sub>2cyclopro.</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.8 C, 128.7 2xCH, 128.0 2xCH, 127.9 CH, 73.7 CH<sub>2</sub>, 72.9 CH<sub>2</sub>, 71.7 CH, 25.5 CH, 22.9 CH<sub>3</sub>, 16.3 CH, 8.9 CH<sub>2</sub>; IR (CHCl<sub>3</sub>) 3413 (br) cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> 206.1307, trouvé 206.1302. La configuration relative est déterminée par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe.

(±)-(1*S*\*,2*S*\*,1'*S*'\*)-2-Benzyloxyméthyl-1-(1-hydroxyéthyl)cyclopropane (**156a**).  
Schéma 57.



À l'iodocyclopropane **171a** correspondant (23.0 mg, 69.2  $\mu$ mol, 1.0 équiv.) dans l'éther (0.5 mL) à -78°C est ajouté *n*-BuLi (131  $\mu$ L, 1.58 M, 208  $\mu$ mol, 3.0 équiv.). La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. Deux gouttes de méthanol sont ajoutées pour arrêter la



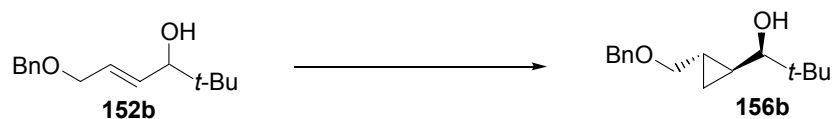
réaction et la solution est filtrée sur du gel de silice. Les produits volatiles sont enlevés sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/hexanes) pour donner le cyclopropane déhalogéné **156a** (10.8 mg, 52.4  $\mu$ mol, 76 % rendement) qui est comparé à un échantillon authentique de **156a** par RMN  $^1\text{H}$ .

**( $\pm$ )-(1*S*\*,2*S*\*,1'*S*'\*)-2-Benzyloxyméthyl-1-(1-hydroxyéthyl)cyclopropane (156a). Schéma 57.**



À l'iodocyclopropane **épi-171a** (40.5 mg, 107  $\mu$ mol, 1.0 équiv.) dans l'éther (0.7 mL) à  $-78^\circ\text{C}$  est ajouté *n*-BuLi (204  $\mu$ L, 1.58 M, 322  $\mu$ mol, 3.0 équiv.). La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. Deux gouttes de méthanol sont ajoutées pour arrêter la réaction et la solution est filtrée sur du gel de silice. Les produits volatiles sont enlevés sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/hexanes) pour donner le cyclopropane déhalogéné **156a** (20.0 mg, 97.0  $\mu$ mol, 91 % rendement) qui est comparé à un échantillon authentique de **156a** par RMN  $^1\text{H}$ .

**( $\pm$ )-(1*S*\*,2*S*\*,1'*R*'\*)-2-Benzyloxyméthyl-1-(1-hydroxy-2,2-diméthylpropyl)cyclopropane (156b). Tableau 44, Entrée 4.**



À une solution d'iode (812 mg, 3.20 mmol, 5.0 équiv.) et d'éther diéthylique (598  $\mu$ L, 5.761 mmol, 9.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.4 mL) à  $0^\circ\text{C}$  est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (295  $\mu$ L, 2.881 mmol, 4.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à nouveau à  $0^\circ\text{C}$ . Une solution de  $\text{CHI}_3$  (504 mg, 1.280 mmol, 2.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivie par l'alcoxyde d'iodure de zinc (*vide*

*infra*) et par 100  $\mu\text{L}$  d'air sec. La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ (15 minutes) puis elle est parachevée avec  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat. (5 mL) et la phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_{3(\text{aq.})}$  sat. (4 mL),  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite.

L'iodure d'alcoxyde de zinc est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (244 mg, 0.960 mmol, 1.5 équiv.) et de  $\text{Et}_2\text{O}$  (199  $\mu\text{L}$ , 1.920 mmol, 3.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.6 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (98  $\mu\text{L}$ , 0.960 mmol, 1.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajoutée à une solution de l'alcool allylique **152b** (150 mg, 0.640 mmol, 1.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL). Cette solution est agitée à la température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (25% EtOAc/hexanes) pour donner les cyclopropanes **156b** (127 mg, 80% rendement) et **157b** (4 mg, 3% rendement) en tant qu'huiles claires incolores.

Le cyclopropane **156b** en tant qu'huile claire et incolore (127 mg, 80 % rendement):  $R_f$  0.28 (25 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.25 (m, 5H, Ph), 4.55 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.50 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.47 (dd,  $J = 10, 6$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 3.25 (dd,  $J = 10, 7$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 2.63 (d,  $J = 9$  Hz, 1H,  $\text{CH}(t\text{-Bu})$ ), 1.53 (s (br), 1H, OH), 1.17-1.05 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.99 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.93-0.81 (m, 1H,  $\text{CHCH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.59-0.53 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{cyclopro.}$ ), 0.51-0.45 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{cyclopro.}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.8 C, 128.7 2xCH, 127.9 3xCH, 83.6 CH, 73.7  $\text{CH}_2$ , 73.0  $\text{CH}_2$ , 36.1 C, 26.4 3x $\text{CH}_3$ , 20.0 CH, 18.8 CH, 8.1  $\text{CH}_2$ ; IR (neat) 3432 (br)  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2$  248.1776, trouvé 248.1768. La configuration relative est déterminée par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe.

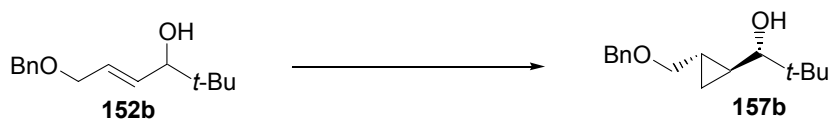
**(±)-(1*S*\*,2*S*\*,1'*R*'\*)-2-Benzyloxyméthyl-1-(1-hydroxyéthyl)cyclopropane (157a).**  
**Tableau 44, Entrée 1.**



La procédure décrite pour le cyclopropane **156a** est utilisée sur une échelle de 0.624 mmol de **152a**. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (50% EtOAc/hexanes) pour donner un mélange des deux cyclopropanes diastéréomériques **156a** et **157a** (109 mg, 72:28 (60:40 avant purification), 85 % rendement) en tant qu'huile claire incolore. Les cyclopropanes **156a** et **157a** sont séparés par HPLC semi-préparatif (Prevail Altech C18 5 $\mu$ , 22x250 mm, 50% B/A (B, 1% TFA/CH<sub>3</sub>CN; A, 1% TFA/H<sub>2</sub>O), 15 mL/min: *t<sub>r</sub>* (**156a**) 11.9 min, *t<sub>r</sub>* (**157a**) 13.4 min).

Le cyclopropane **157a** en tant qu'huile claire et incolore (24 % rendement): *R<sub>f</sub>* 0.19 (35 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35-7.27 (m, 5H, Ph), 4.54 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.41 (dd, *J* = 10, 8 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 3.26 (dd, *J* = 10, 7 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 3.18 (qn, *J* = 6 Hz, 1H, CHMe), 1.97 (s (br), 1H, OH), 1.26 (d, *J* = 6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.12-1.06 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 0.88-0.82 (m, 1H, CHCH<sub>cyclopro.</sub>), 0.48 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH<sub>2cyclopro.</sub>); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.8 C, 128.7 2xCH, 128.0 2xCH, 127.9 CH, 73.9 CH<sub>2</sub>, 73.0 CH<sub>2</sub>, 72.1 CH, 25.9 CH, 22.6 CH<sub>3</sub>, 17.3 CH, 8.1 CH<sub>2</sub>; IR (CHCl<sub>3</sub>) 3403 (br) cm<sup>-1</sup>. La configuration relative est déterminée par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe.

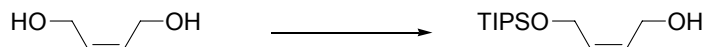
**(±)-(1*S*\*,2*S*\*,1'*S*'\*)-2-Benzyloxy-1-(1-hydroxy-2,2-diméthylpropyl)méthylcyclopropane (157b).**  
**Tableau 44, Entrée 4.**



La procédure décrite pour le cyclopropane **156b** est utilisée sur une échelle de 0.640 mmol de **152b**. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (25% EtOAc/hexanes) pour donner les cyclopropanes **156b** (127 mg, 80% rendement) et **157b** (4 mg, 3% rendement) en tant qu'huiles claires incolores.

Le cyclopropane **157b** en tant qu'huile claire et incolore (4 mg, 3 % rendement):  $R_f$  0.38 (25 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.28 (m, 5H, Ph), 4.58 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.54 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.44 (dd,  $J = 10$ , 6 Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 3.27 (dd,  $J = 10$ , 7 Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 2.60 (d,  $J = 9$  Hz, 1H,  $\text{CH}(t\text{-Bu})$ ), 1.59 (s (br), 1H, OH), 1.11-1.01 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.98 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.88-0.81 (m, 1H,  $\text{CHCH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.64-0.58 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{cyclopro.}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.8 C, 128.7 2xCH, 128.0 2xCH, 127.9 CH, 83.7 CH, 73.9  $\text{CH}_2$ , 72.9  $\text{CH}_2$ , 36.1 C, 26.4 3x $\text{CH}_3$ , 20.7 CH, 16.1 CH, 11.0  $\text{CH}_2$ ; IR (neat) 3436 (br)  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2$  (M- $\text{C}_4\text{H}_9$ ) 191.1072, trouvé 191.1073. La configuration relative est déterminée par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe.

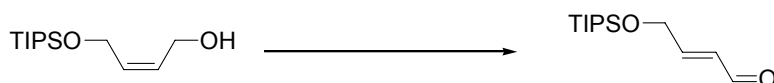
#### (Z)-4-Triisopropylsilyloxy-but-2-èn-1-ol.



À une suspension de NaH (60% dispersion dans l'huile, 4.86 g, 121 mmol, 1.0 équiv., lavé 2x avec 25 mL d'hexanes) dans THF (240 mL) est ajoutée (Z)-but-2-ène-1,4-diol (10.7 g, 121 mmol, 1.0 équiv.) à température ambiante. La réaction est agitée pendant 45 minutes puis TIPS-Cl (23.4 g, 121 mmol, 1.0 équiv.). La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. Elle est alors parachevée en l'ajoutant à 2 L de  $\text{Et}_2\text{O}$  puis en lavant avec 200 mL de  $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{aq.})$  10 % puis avec  $\text{NaCl}(\text{aq.})$  sat. (100 mL). La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par distillation sous vide (0.5 mm Hg) pour donner l'éther silylé (22.0 g, 90 mmol, 74 %) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.58 (50 % EtOAc/hexanes);  $T_{\text{éb}}$  102 °C (0.5 mm Hg)  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.76-5.68 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4.34 (dd,

$J = 3, 1 \text{ Hz}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{O}$ ), 4.22 (dd,  $J = 3, 1 \text{ Hz}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{O}$ ), 1.96 (s (br), 1H, OH), 1.13-1.06 (m, 21H, OSi(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  131.8 CH, 130.2 CH, 60.2 CH<sub>2</sub>, 59.4 CH<sub>2</sub>, 18.3 6xCH<sub>3</sub>, 12.3 3xCH; IR (neat) 3368 (br), 3028, 2861, 1496, 1453, 1028 (br), 739, 698 cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub> 177.0916, trouvé 177.0914.

**(E)-4-Triisopropylsilyloxy-but-2-éanal.**



À une solution de (*Z*)-4-triisopropylsilyloxy-but-2-èn-1-ol (1.25 g, 5.11 mmol, 1.0 équiv.) dans DMSO (17 mL) est ajouté IBX<sup>280</sup> (1.72 g, 6.14 mmol, 1.2 équiv.). La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète de l'alcool allylique, après quoi du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) et *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (15 mg, catalytique) sont ajoutés pour isomériser l'aldéhyde. La réaction est arrêtée par l'ajout d'eau dès que l'analyse par CCM montre la disparition de l'aldéhyde *Z* et la phase aqueuse est extraite avec Et<sub>2</sub>O (4x20 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec H<sub>2</sub>O (5x15 mL) puis avec NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (15 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. L'aldéhyde obtenu (1.23 g, 5.07 mmol, 99 %) est pur (huile claire et incolore) et utilisé tel quel:  $R_f$  0.40 (10 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.61 (d,  $J = 8 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{C}(=\text{O})\text{H}$ ), 6.90 (dt,  $J = 16, 3 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 6.48 (ddt,  $J = 16, 8, 2 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{COCH}=\text{CH}$ ), 4.55 (dd,  $J = 3, 2 \text{ Hz}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{O}$ ); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  193.9 CH, 157.1 CH, 130.9 CH, 62.9 CH<sub>2</sub>, 18.3 6xCH<sub>3</sub>, 12.6 3xCH.

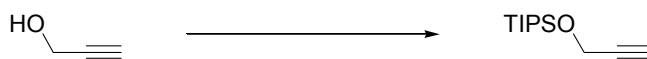
**(±)-(E)-5-Triisopropylsilyloxy-pent-3-èn-2-ol (158a).**



À l'aldéhyde (*Z*)-4-triisopropylsilyloxybut-2-éanal (1.08 g, 4.438 mmol, 1.0 équiv.) dans 22 mL de THF à -78 °C est ajouté MeMgBr (2.42 mL, 2.75 M, 6.658

mmol, 1.5 équiv.). La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète de l'aldéhyde, après quoi elle est arrêtée par l'addition de MeOH (2 mL) et  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat. (10 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 x 15 mL), les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (10 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (10 % EtOAc/hexanes) pour donner l'alcool allylique chiral **158a** (800 mg, 70 %) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.24 (10 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.28 (m, 5H, Ph), 5.85-5.71 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4.39-4.31 (m, 1H,  $\text{CHMe}$ ), 4.25 (d,  $J = 4$  Hz, 2H,  $\text{TIPSOCH}_2$ ), 1.50 (s (br), 1H, OH), 1.28 (d,  $J = 6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.18-1.02 (m, 21H,  $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  133.9 CH, 129.8 CH, 68.8 CH, 63.5  $\text{CH}_2$ , 23.6  $\text{CH}_3$ , 18.4  $6\times\text{CH}_3$ , 12.3  $3\times\text{CH}$ ; IR (neat) 3337 (br), 2942, 2866, 1463, 1129, 1060, 882  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (APCI+) calc. pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{OSi}$  (M-OH $^+$ ) 241.20, trouvé 241.20.

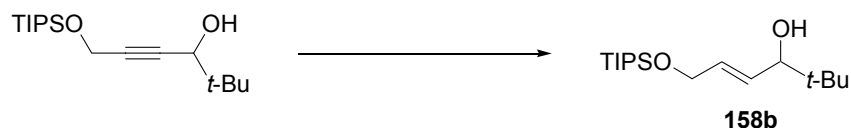
### 3-Triisopropylsilyloxypropyne.



À une solution de l'alcool propargylique (4.00 g, 71.35 mmol, 1.0 équiv.) dans DMF (150 mL) à température ambiante est ajoutée l'imidazole (9.20 g, 143 mmol, 2.0 équiv.) suivit par TIPS-Cl (16.5 g, 85.6 mmol, 1.2 équiv.) et par DMAP catalytique (20 mg). La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète de **6** (3h30) après quoi la solution est diluée avec éther (1.5 L). La phase organique combinée est ensuite lavée avec  $\text{H}_2\text{O}$  (4 x 120 mL),  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat., séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par distillation sous pression réduite (20 mmHg) pour donner l'éther silylé (15.1 g, quantitatif) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.62 (15 % EtOAc/hexanes);  $P_{\text{éb}}$  110 °C (20 mm Hg);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.39 (d,  $J = 2$  Hz, 2H,  $\text{CCH}_2\text{O}$ ), 2.40 (t,  $J = 2$  Hz, 1H, CCH), 1.20-0.98 (m, 21H,  $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  82.3 C, 72.4 CH, 51.6  $\text{CH}_2$ , 17.7  $6\times\text{CH}_3$ , 11.8  $3\times\text{CH}$ ; IR (neat) 2944, 2867, 1675, 1464, 1101, 1057, 1033, 1014, 633  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{OSi}$  212.1596, trouvé 212.1596.

**(±)-(3S)-6-Triisopropylsilyloxy-2,2-diméthylhex-4-yn-3-ol.**

Au 3-triisopropylsilyloxypropyne (2.02 g, 9.51 mmol, 1.0 équiv.) dans THF (30 mL) à  $-78^{\circ}\text{C}$  est ajouté *n*-BuLi (4.45 mL, 2.35 M, 10.5 mmol, 1.1 équiv.) suivi par le triméthylacétaldéhyde (983 mg, 11.4 mmol, 1.2 équiv.). La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. Elle est alors parachevée par l'addition de  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat (15 mL). La phase aqueuse est extraite avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (20 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (25% EtOAc/hexanes) pour donner l'alcool propargylique (2.46 g, 8.24 mmol, 87 % rendement) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.47 (15 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.43 (d,  $J = 2$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.05 (t,  $J = 2$  Hz,  $\text{CHOH}$ ), 1.62 (s (br), 1H, OH), 1.16-1.05 (m, 21H,  $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$ ), 0.99 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  84.9 C, 84.5 C, 71.9 CH, 52.4  $\text{CH}_2$ , 36.2 C, 25.6  $3\times\text{CH}_3$ , 18.3  $6\times\text{CH}_3$ , 12.4  $3\times\text{CH}$ ; IR (neat) 3390 (br), 2944, 2866, 1464, 1133, 1058, 1033, 1008, 882, 683  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Si}$  (M- $\text{C}_3\text{H}_7$ ) 255.1780, trouvé 255.1782.

**(±)-(E)-6-Triisopropylsilyloxy-2,2-diméthylhex-4-èn-3-ol (158b).**

Le produit est préparé à partir du (±)-(E)-6-triisopropylsilyloxy-2,2-diméthylhex-4-èn-3-ol (1.38 g, 4.62 mmol, 1.0 équiv.) selon le protocole décrit par Ley.<sup>284</sup> Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (15% EtOAc/hexanes) pour donner l'alcool allylique (530 mg, 1.76 mmol, 38 % rendement) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.35 (15 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.90-5.72 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4.29-4.28 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OSi}$ ), 3.79 (d,  $J = 7$  Hz, 1H,  $\text{CH}(t\text{-Bu})$ ), 1.45 (s (br), 1H, OH), 1.18-1.05 (m, 21H,  $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$ ), 0.91 (s,

9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); IR (neat) 3444 (br), 2944, 2866, 1464, 1364, 1107, 883, 633 cm<sup>-1</sup>; <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 132.3 CH, 129.5 CH, 80.8 CH, 63.6 CH<sub>2</sub>, 35.2 C, 26.0 3xCH<sub>3</sub>, 18.4 6xCH<sub>3</sub>, 12.4 3xCH.

**(±)-(E)-1,4-Dibenzyloxy-5,5-diméthylhex-2-ène (158c).**



À du NaH (211 mg, 60% dispersion dans l'huile, 5.27 mmol, 1.2 équiv., lavé une fois avec 5 mL d'hexanes) est ajouté une solution de l'alcool allylique **152b** (1.03 g, 4.40 mmol, 1.0 équiv.) dans THF (18 mL) par canule. La solution est agitée pendant 40 minutes avant d'ajouter Bu<sub>4</sub>Ni (163 mg, 0.44 mmol, 0.10 équiv.) et BnBr (901 mg, 5.27 mmol, 1.2 équiv.). La réaction est agitée pendant 15 heures avant d'être dilué avec Et<sub>2</sub>O (40 mL) et parachevée avec NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. (15 mL). La phase aqueuse est extraite avec Et<sub>2</sub>O (4 x 30 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (10 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (5 % EtOAc/hexanes) pour donner l'éther allylique **158c** (1.33 g, 93 % rendement) en tant qu'huile claire incolore: *R<sub>f</sub>* 0.35 (5 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.25 (m, 10H, Ph), 5.82-5.64 (m, 2H, CH=CH), 4.61 (d, *J* = 12 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.54 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.31 (d, *J* = 12 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.10 (d, *J* = 5 Hz, 2H, BnOCH<sub>2</sub>), 3.38 (d, *J* = 7 Hz, 1H, CH(*t*-Bu)), 0.93 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.5 C, 138.6 C, 131.5 CH, 131.4 CH, 128.8 2xCH, 128.5 2xCH, 128.1 2xCH, 128.0 CH, 127.9 2xCH, 127.6 CH, 87.8 CH, 72.3 CH<sub>2</sub>, 70.7 CH<sub>2</sub>, 70.6 CH<sub>2</sub>, 35.2 C, 26.6 3xCH<sub>3</sub>; IR (neat) 3030, 2952, 2863, 1497, 1454, 1362, 1095, 1064, 1028, 976, 733 cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub> (M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) 267.1385, trouvé 267.1377.



**(±)-(E)-3-Benzyloxy-2,2-diméthyl-oct-4-ène (158d).**

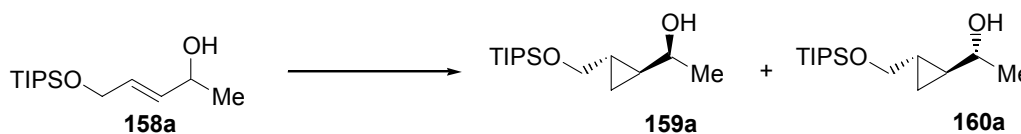
À  $(\text{COCl})_2$  (6.46 g, 50.9 mmol, 1.2 équiv.) dans 150 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  est ajouté une solution de DMSO (5.63 g, 72.0 mmol, 1.7 équiv.) dans 50 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Une solution de (*E*)-hex-2-èn-1-ol (5.0 mL, 42.4 mmol, 1.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 mL) est lentement (sur une période de 10 minutes) ajoutée à la première solution et  $\text{NEt}_3$  (12.4 g, 123 mmol, 2.9 équiv.) est ajouté 30 minutes plus tard. Le bain à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  est enlevé et  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat. (200 mL) est ajouté après 15 minutes. La phase aqueuse est extraite avec de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 100 mL), les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (100 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées par distillation des solvants. Le résidu est distillé par Kugelröhr et l'aldéhyde (5.38 g, 66:34 aldéhyde: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 36.2 mmol, 85 % rendement), un liquide claire et incolore qui contient encore 34 % de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , est utilisé tel quel.

À l'aldéhyde obtenu précédemment (5.38 g, 66:34 aldéhyde: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 36.2 mmol, 1.0 équiv.) dans  $\text{Et}_2\text{O}$  (180 mL) à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  est ajouté *t*-BuLi (29.9 mL, 1.33 M, 39.8 mmol, 1.1 équiv.). La réaction est parachevée avec MeOH (20 mL) suivit par  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat. (50 mL) après 2 minutes. La phase aqueuse est extraite avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 50 mL), les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (50 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (10 % EtOAc/hexanes) pour donner l'alcool allylique (2.85 g, 18.25 mmol, 50 %) en tant qu'huile claire incolore.

L'alcool allylique ainsi obtenu (585 mg, 3.55 mmol, 1.0 équiv.) est dilué dans 12 mL de DMF et NaH (170 mg, 60 % dispersion dans l'huile, 4.26 mmol, 1.2 équiv.) y est ajouté suivit par BnBr (729 mg, 4.26 mmol, 1.2 équiv.) 30 minutes plus tard. Cette solution est agitée toute la nuit à température ambiante avant d'être parachevée en ajoutant  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat. (5 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 x 30 mL), les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau

(3 x 10 mL) suivit de NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (100 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (2 % EtOAc/hexanes) pour donner l'éther benzylique **158d** (249 mg, 29 %) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.57 (2 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-7.23 (m, 5H, Ph), 5.62-5.52 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH), 5.37 (ddd,  $J = 15, 8, 1$  Hz, 1H, CH=CHCH), 4.59 (d,  $J = 12$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.29 (d,  $J = 12$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.27 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, CH(*t*-Bu)), 2.08 (q,  $J = 7$  Hz, 2H, EtCH<sub>2</sub>CH), 1.44 (sex,  $J = 7$  Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.93 (t,  $J = 8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 0.90 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.3 C, 135.3 CH, 127.9 2xCH, 127.6 CH, 127.3 2xCH, 126.9 CH, 87.9 CH, 69.7 CH<sub>2</sub>, 34.5 CH<sub>2</sub>, 34.3 C, 26.1 3xCH<sub>3</sub>, 22.4 CH<sub>2</sub>, 13.5 CH<sub>3</sub>; IR (neat) 2956, 2967, 1455, 1362, 1067, 973, 697 cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O 246.1984, trouvé 246.1989.

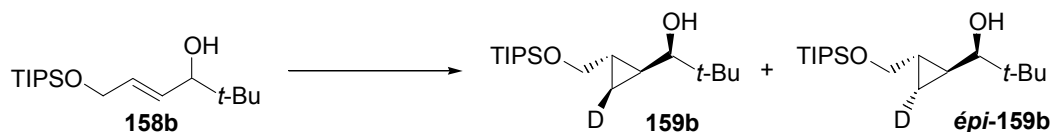
(±)-(1*S*\*,2*S*\*,1'*S*'\*)-1-(1-Hydroxyéthyl)-2-triisopropylsilyloxyméthylcyclopropane (**159a**) et (±)-(1*S*\*,2*S*\*,1'*R*'\*)-1-(1-Hydroxyéthyl)-2-triisopropylsilyloxyméthylcyclopropane (**160a**). Tableau 39, Entrée 1.



L'alcool allylique **158a** est zinciocyclopropané selon la même procédure que pour la synthèse **146a**. La réaction est agitée pendant 2 h puis elle est parachevée avec NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. (5 mL) et la phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL), NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (4 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le RMN <sup>1</sup>H du produit brut indique un mélange de cyclopropane **159a** et **160a** de 59:41:  $R_f$  (**159a**) 0.39 (25 % EtOAc/hexanes);  $R_f$  (**160a**) 0.47 (25 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.76 (dd,  $J = 10, 6$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>O, **160a**), 3.73 (dd,  $J = 10, 5$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>O, **159a**), 3.46 (dd,  $J = 10, 6$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>O, **159a**), 3.40 (dd,  $J = 10, 7$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>O, **160a**), 3.20 (qn,  $J = 6$  Hz, 1H, CH(Me), **159a**), 3.17 (dt,  $J = 8, 6$  Hz, 1H, CH(Me), **160a**), 1.62 (s (br), 1H, OH, **160a**), 1.57 (s (br), 1H, OH, **159a**), 1.29 (d,  $J = 6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>, **159a**), 1.27 (d,  $J = 6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>, **160a**), 1.16-0.98 (m, 21H,

Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, **160a**), 1.11-1.03 (m, 22H, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>, **159a**), 0.95-0.85 (m, 2H, 2xCH<sub>cyclopro.</sub>, **159a**), 0.91-0.83 (m, 1H, CHCH<sub>cyclopro.</sub>, **160a**), 0.50 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub><sub>cyclopro.</sub>, **159a**), 0.50 (dt, *J* = 9, 5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub><sub>cyclopro.</sub>, **160a**), 0.44 (dt, *J* = 9, 5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub><sub>cyclopro.</sub>, **160a**); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 72.3 CH (**160a**), 72.3 CH (**159a**), 66.4 CH<sub>2</sub> (**160a**), 66.1 CH<sub>2</sub> (**159a**), 25.6 CH (**160a**), 25.2 CH (**159a**), 22.6 CH<sub>3</sub> (**160a**), 22.9 CH<sub>3</sub> (**159a**), 20.2 CH (**160a**), 19.2 CH (**159a**), 18.4 6xCH<sub>3</sub> (**160a**), 18.4 6xCH<sub>3</sub> (**159a**), 12.4 3xCH (**159a**), 12.4 3xCH (**160a**), 8.2 CH<sub>2</sub> (**159a**), 7.7 CH<sub>2</sub> (**160a**). Les configurations relatives sont déterminées par analogie avec les résultats obtenus avec l'éther allylique **152a** et par les R<sub>f</sub> des cyclopropanes (voir la section 6.3).

(±)-(1*S*\*,2*S*\*,3*S*\*,1'*R*')-3-Deutéro-1-(1-hydroxy-2,2-diméthylpropyl)-2-triisopropylsilyloxyméthylcyclopropane (**159b**) et (1*S*\*,2*S*\*,3*R*\*,1'*R*')-3-deutéro-1-(1-hydroxy-2,2-diméthylpropyl)-2-triisopropylsilyloxyméthylcyclopropane (*épi*-**159b**). Tableau 39, Entrée 2.

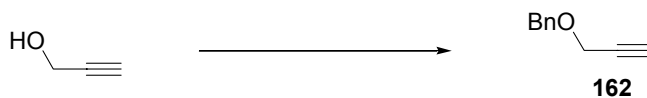


À une solution d'iode (760 mg, 3.00 mmol, 5.0 équiv.) et d'éther diéthylique (560 µL, 5.39 mmol, 9.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.4 mL) à 0 °C est lentement ajouté Et<sub>2</sub>Zn (276 µL, 2.72 mmol, 4.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à nouveau à 0 °C. Une solution de CHI<sub>3</sub> (472 mg, 1.20 mmol, 2.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivie par l'alcoxyde d'iodure de zinc (*vide infra*) et par 100 µL d'air sec. La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. La réaction est alors parachevée avec DCl/D<sub>2</sub>O et la phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL), NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL), puis NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (4 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite.

L'iodure d'alcoxyde de zinc est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (182 mg, 0.719 mmol, 1.2 équiv.) et de Et<sub>2</sub>O (149 µL, 1.438 mmol, 2.4 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6 mL) à 0 °C est lentement ajouté Et<sub>2</sub>Zn (74 µL, 0.719 mmol, 1.2 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajoutée à une solution de l'alcool allylique **158b** (180 mg, 0.599 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL). Cette solution est agitée à la température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (15% EtOAc/hexanes) pour donner le mélange de deutérocyclopropanes épimériques **159b** et *épi*-**159b** (75:25) en tant qu'huile claire incolore (120 mg, 64 % rendement): *R<sub>f</sub>* 0.31 (15 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 3.76 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>O), 3.50 (dd, *J* = 10, 6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>O), 2.50 (d, *J* = 8 Hz, 1H, CH(*t*-Bu), 1.22-1.03 (m, 30H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1.01-0.92 (m, 2H, 2xCH<sub>cyclopro.</sub>), 0.36 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 0.75H<sub>158b</sub>, CDH<sub>cyclopro.</sub>), 0.31 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 0.25H<sub>épi-158b</sub>, CDH<sub>cyclopro.</sub>); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 80.1 CH, 63.1 CH<sub>2</sub>, 33.1 C, 23.5 3xCH<sub>3</sub>, 18.1 CH, 17.1 CH, 15.4 6xCH<sub>3</sub>, 9.4 3xCH; IR (neat) 3368 (br), 2945, 2867, 1464, 1090, 1068, 1000 cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>DO<sub>2</sub>Si (M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>) 272.2172, trouvé 272.2163. La configuration relative est déterminée par analogie avec le dérivé éther benzylique **153b** et par des expériences nOe.

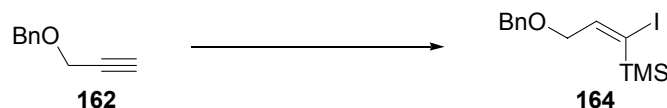
### 3-Benzyloxypropyne (**162**).<sup>285</sup>



À une suspension NaH (60% dispersion dans l'huile, 17.9 g, 447 mmol, 1.3 équiv., lavé 3x avec 20 mL d'hexanes) dans du DMF sec (350 mL) est ajouté l'alcool propargylique (20 mL, 344 mmol, 1.0 équiv.). La solution est agitée pendant 15 minutes puis elle est refroidie à 0 °C avant l'addition de BnBr (53 mL, 447 mmol, 1.3 équiv.). Cette solution est agitée toute la nuit à température ambiante avant d'être parachevée en ajoutant NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. (100 mL). Les sels sont enlevés par filtration et

la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (5 x 400 mL), les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau (5 x 200 mL) puis  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (200 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. L'excédent de  $\text{BnBr}$  est réagit avec  $\text{NEt}_3$  (dans 150 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) puis enlevé par filtration (le sel précipite en ajoutant 300 mL  $\text{Et}_2\text{O}$ ). La solution est à nouveau concentrée sous pression réduite et le résidu est purifié par distillation sous vide pour donner **162** (46.0 g, 92 %) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.65 (25 %  $\text{EtOAc}$ /hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.29 (m, 5H, Ph), 4.63 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.19 (d,  $J = 2$  Hz, 2H,  $\text{CCH}_2\text{O}$ ), 2.48 (t,  $J = 2$  Hz, 1H,  $\text{CCH}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.6 C, 128.8 2xCH, 128.5 2xCH, 128.3 CH, 80.0 C, 75.0 CH, 71.9  $\text{CH}_2$ , 57.4  $\text{CH}_2$ ; IR (neat) 3293, 3033, 2858, 1724, 1497, 1455, 1355, 1075, 699, 632  $\text{cm}^{-1}$ .

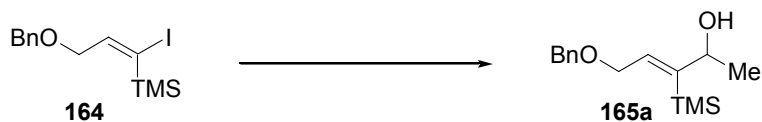
**(E)-3-Benzyloxy-1-iodo-1-triméthylsilylpropène (164).**



Au 3-benzyloxypropyne (**162**) (2.00 g, 13.7 mmol, 1.0 équiv.) dans THF (45 mL) à  $-78^\circ\text{C}$  est ajouté  $n\text{-BuLi}$  (10.3 mL, 1.59 M, 16.4 mmol, 1.2 équiv.) suivi par le chlorure de triméthylsilane (1.93 g, 17.8 mmol, 1.3 équiv.). La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. Elle est alors parachevée par l'addition de  $\text{NaHCO}_3$  (aq.) sat. (10 mL). La phase aqueuse est extraite avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 15 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (15 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est distillé sous vide pour donner le (3-benzyloxyprop-1-ynyl)-triméthylsilane (**163**) (2.92 g, 98 % rendement) en tant qu'huile claire incolore: Bp  $101^\circ\text{C}$  ( $\sim 0.1$  mm Hg). Ce produit (1.42 g, 6.49 mmol, 1.0 équiv.) est utilisé pour préparer l'iodure vinylique **164** (1.54 g, 69 % rendement) selon le protocole décrit par Zweifel.<sup>286</sup> Huile claire jaune:  $R_f$  0.63 (5 %  $\text{EtOAc}$ /hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.26 (m, 6H, Ph,  $\text{C}=\text{CHCH}_2$ ), 4.51 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.95 (d,  $J = 7$  Hz, 2H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 0.23 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.6 CH, 138.0

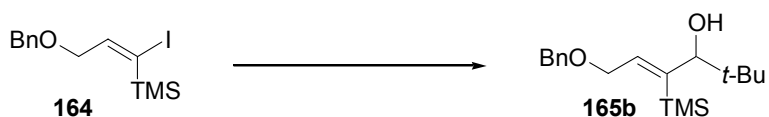
C, 128.9 2xCH, 128.3 2xCH, 128.2 CH, 112.0 C, 72.7 CH<sub>2</sub>, 70.4 CH<sub>2</sub>, 1.2 3xCH<sub>3</sub>;  
HRMS (MAB) calc. pour C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>IOSi 346.0250, trouvé 346.0256.

**(±)-(Z)-1-Benzyloxy-3-triméthylsilylpent-2-èn-4-ol (165a).**



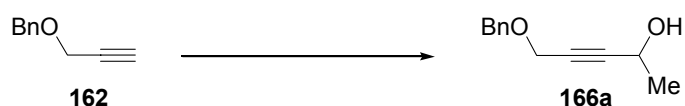
Au MgBr<sub>2</sub>.OEt<sub>2</sub> (3.73 g, 14.4 mmol, 2.0 équiv.) et à l'iodure vinylique **164** (2.50 g, 7.22 mmol, 1.0 équiv.) dans l'éther diéthylique (25 mL) à -78 °C sont ajoutés *n*-BuLi (5.48 mL, 1.58 M, 8.66 mmol, 1.2 équiv.) suivi par l'acétaldéhyde (636 mg, 14.4 mmol, 2.0 équiv.). La réaction est agitée pendant 30 minutes avant d'être parachevée avec NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. (10 mL). La phase aqueuse est extraite avec Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>3 (aq.)</sub> sat. (15 mL) puis NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (15 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (5-25 % EtOAc/hexanes) pour donner le produit de départ (859 mg, 34 %) et l'alcool allylique **165a** (862 mg, 45 % rendement) en tant qu'huile claire incolore: *R<sub>f</sub>* 0.30 (25 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.26 (m, 5H, Ph), 6.44 (td, *J* = 7, 1 Hz, 1H, C=CH), 4.54 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.42 (q, *J* = 6 Hz, 2H, MeCHOH), 4.14 (d, *J* = 7 Hz, 2H, BnOCH<sub>2</sub>), 1.51 (s(br), 1H, OH), 1.27 (d, *J* = 6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.16 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.5 C, 138.5 C, 136.3 CH, 128.8 2xCH, 128.3 2xCH, 128.1 CH, 73.1 CH<sub>2</sub>, 71.9 CH, 69.5 CH<sub>2</sub>, 24.3 CH<sub>3</sub>, 0.8 3xCH<sub>3</sub>; IR (neat) 3392 (br) cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Si 264.1546, trouvé 264.1517; Anal. Calc. pour C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Si: C, 68.13; H, 9.15. Trouvé: C, 68.23; H, 9.44.

**(±)-(Z)-1-Benzyloxy-5,5-diméthyl-3-triméthylsilylhex-2-èn-4-ol (165b).**



Au  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  (1.42 g, 5.50 mmol, 2.0 équiv.) et à l'iodure vinylique **164** (953 mg, 2.75 mmol, 1.0 équiv.) dans THF (9 mL) à  $-78^\circ\text{C}$  sont ajoutés *n*-BuLi (2.1 mL, 1.59 M, 3.3 mmol, 1.2 équiv.) suivi par triméthylacétaldéhyde (474 mg, 5.50 mmol, 2.0 équiv.). La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. Elle est alors parachevée en l'additionnant à du  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$  sat. (5 mL). La phase aqueuse est extraite avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_3_{(\text{aq})}$  sat. (5 mL) puis  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  sat. (5 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (15 % EtOAc/hexanes) pour donner l'alcool allylique **165b** (373 mg, 44 % rendement) en tant qu'huile claire légèrement jaune qui devient un solide blanc avec le temps:  $P_{\text{fus}}$   $39\text{-}42^\circ\text{C}$ ;  $R_f$  0.42 (25 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.26 (m, 5H, Ph), 6.53 (t,  $J = 7$  Hz, 1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 4.57 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.52 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.18 (d,  $J = 7$  Hz, 2H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 4.08 (s, 1H,  $\text{CH}(t\text{-Bu})\text{OH}$ ), 1.45 (s(br), 1H, OH), 0.92 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.16 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.5 C, 140.9 CH, 137.9 C, 128.2 2xCH, 127.7 2xCH, 127.5 CH, 80.0 CH, 72.4  $\text{CH}_2$ , 69.1  $\text{CH}_2$ , 36.0 C, 26.1 3x $\text{CH}_3$ , 0.9 3x $\text{CH}_3$ ; IR (neat)  $3470$  (br)  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$  306.2015, trouvé 306.2025.

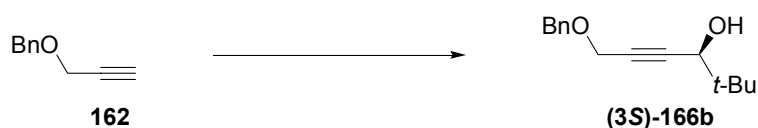
**(±)-5-Benzyloxypropent-3-yn-2-ol (166a).**



Au 3-benzyloxypropyne (**162**) (4.00 g, 27.4 mmol, 1.0 équiv.) dans THF (90 mL) à  $-78^\circ\text{C}$  est ajouté *n*-BuLi (20 mL, 1.59 M, 32.8 mmol, 1.2 équiv.) suivi par l'acétaldéhyde (1.56 g, 35.6 mmol, 1.3 équiv.). La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. Elle est alors parachevée par l'addition de  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$  sat. (30 mL). La phase aqueuse est extraite avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 40 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  sat. (50 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (25 % EtOAc/hexanes) pour donner

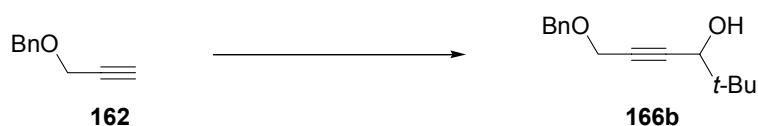
l'alcool propargylique **166a** (4.69 g, 90 % rendement) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.20 (25 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.27 (m, 5H, Ph), 4.71-4.55 (m, 1H,  $\text{CHMe}$ ), 4.60 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.21 (d,  $J = 2$  Hz, 2H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 1.79 (s(br), 1H, OH), 1.48 (d,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.7 C, 128.8 2xCH, 128.5 2xCH, 128.3 CH, 88.8 C, 80.3 C, 72.1  $\text{CH}_2$ , 58.8 CH, 57.8  $\text{CH}_2$ , 24.6  $\text{CH}_3$ ; IR (neat) 3368 (br)  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$  190.0994, trouvé 190.0994.

(-)-(3*S*)-6-Benzyloxy-2,2-diméthylhex-4-yn-3-ol ((3*S*)-**166b**).<sup>287</sup>



Le produit **(3*S*)-166b** est préparé à partir du 3-benzyloxypropyne (**162**) (88 mg, 0.60 mmol, 1.2 équiv.) et triméthylacétaldéhyde (43 mg, 0.50 mmol, 1.0 équiv.) selon le protocole décrit par Carreira<sup>255a</sup> et l'excès énantiomérique (96% *ee*) est déterminé par l'injection du dérivé trifluoroacétylé dans un GC avec une phase stationnaire chirale (Cyclodex B, 30 m, 120 °C,  $t_r$  (minor) 83.1 min,  $t_r$  (major) 85.0 min). L'alcool propargylique **(3*S*)-166b** (86 mg, 74 % rendement) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.33 (20 % EtOAc/hexanes);  $[\alpha]_D^{20}$  -14.2 ( $c$  1.18, MeOH);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.30 (m, 5H, Ph), 4.61 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.24 (d,  $J = 2$  Hz, 2H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 4.08 (dt,  $J = 6, 2$  Hz, 1H,  $\text{CH}(t\text{-Bu})$ ), 1.79 (d,  $J = 6$  Hz, 1H, OH), 1.02 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.8 C, 128.8 2xCH, 128.5 2xCH, 128.3 CH, 86.7 C, 82.0 C, 71.9  $\text{CH}_2$ , 71.8 CH, 57.8  $\text{CH}_2$ , 36.2 C, 25.7 3x $\text{CH}_3$ ; IR (neat) 3401 (br)  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calc. pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ : C, 77.55; H, 8.68. Trouvé: C, 77.34; H, 9.10.

(±)-(3*S*)-6-Benzyloxy-2,2-diméthylhex-4-yn-3-ol (**166b**).<sup>287</sup>





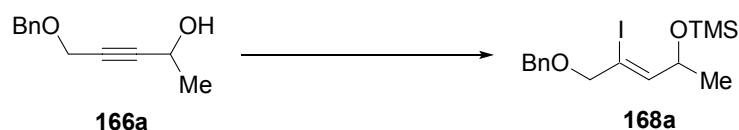
Au 3-benzyloxypropyne (**162**) (2.0 g, 13.7 mmol, 1.0 équiv.) dans THF (45 mL) à  $-78^{\circ}\text{C}$  est ajouté *n*-BuLi (10 mL, 1.59 M, 16.4 mmol, 1.2 équiv.) suivi par le triméthylacétaldéhyde (1.41 g, 16.4 mmol, 1.2 équiv.). La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. Elle est alors parachevée par l'addition de  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat (15 mL). La phase aqueuse est extraite avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (20 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par distillation au Kugelröhr (bain à  $160^{\circ}\text{C}$ ) sous vide ( $\sim 0.5$  mm Hg) pour donner l'alcool propargylique **166b** (2.98 g, 12.83 mmol, 94 % rendement) en tant qu'huile claire incolore.

**(±)-6-Benzyloxy-2-méthylhex-4-yn-3-ol (166c).**<sup>287</sup>



Au 3-benzyloxypropyne (**162**) (5.0 g, 34.2 mmol, 1.0 équiv.) dans THF (110 mL) à  $-78^{\circ}\text{C}$  est ajouté *n*-BuLi (22 mL, 2.05 M, 44.5 mmol, 1.3 équiv.) suivi par l'isobutyraldéhyde (3.70 g, 51.3 mmol, 1.5 équiv.). La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. Elle est alors parachevée par l'addition de  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat (30 mL). La phase aqueuse est extraite avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 x 40 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (50 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (25 % EtOAc/hexanes) pour donner l'alcool **166c** (6.23 g, 84 % rendement) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.65 (25 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.26 (m, 5H, Ph), 4.61 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.23 (s (br), 3H,  $\text{OCH}_2\text{CCH}$ ), 1.96-1.67 (m, 2H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , OH), 1.03 (d,  $J = 6$  Hz, 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.01 (d,  $J = 6$  Hz, 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.7 C, 128.8 2xCH, 128.5 2xCH, 128.3 CH, 86.7 C, 81.8 C, 72.0  $\text{CH}_2$ , 68.3 CH, 57.8  $\text{CH}_2$ , 34.8 CH, 18.5  $\text{CH}_3$ , 17.9  $\text{CH}_3$ ; IR (neat) 3369 (br), 2963, 2873, 1071, 1028, 906, 632  $\text{cm}^{-1}$ .

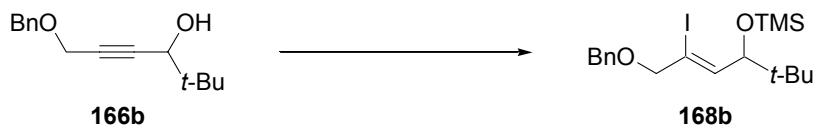
(±)-(Z)-1-Benzyloxy-2-iodo-4-triméthylsilyloxy-pent-2-ène (**168a**).



Au l'alcool propargylique **166a** (4.50 g, 23.7 mmol, 1.0 équiv.) dans THF (120 mL) est ajouté Red-Al (18.4 g, 59.1 mmol, 2.5 équiv.). La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. Elle est alors refroidie à -78 °C et une solution d'iode (12.0 g, 47.3 mmol, 2.0 équiv.) dans THF (120 mL) est ajouté par canule. La solution noire est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète de l'alkyne. Elle est alors parachevée en l'additionnant à du Na<sub>2</sub>SO<sub>3(aq.)</sub> sat. (100 mL) et HCl 10% (ou la solution de Rochelle) est ajouté jusqu'à ce que les sels d'aluminiums soit complètement dissous. La phase aqueuse est extraite avec Et<sub>2</sub>O (3 x 75 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>3(aq.)</sub> sat. (100 mL), NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat. (100 mL) puis NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (100 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est dissout dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL), refroidi à 0 °C et DMAP (100 mg, catalytique), NEt<sub>3</sub> (2.87 g, 0.73 mmol, 1.2 équiv.) puis TMS-Cl (3.08 g, 28.4 mmol, 1.2 équiv.) sont ajoutés et le bain de glace enlevé. La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète de l'alcool. La réaction est alors parachevée en l'additionnant à du NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat. (100 mL) à 0 °C. La phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (50 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (3 % EtOAc/hexanes) pour donner le produit désiré (5.81 g, 63 %) en tant qu'huile claire incolore: *R<sub>f</sub>* 0.34 (3 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39-7.28 (m, 5H, Ph), 6.01 (d, *J* = 7 Hz, 1H, C=CH), 4.56-4.51 (m, 1H, CHMe), 4.51 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.19 (d, *J* = 13 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 4.15 (d, *J* = 13 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 1.27 (d, *J* = 6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.17 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.3 CH, 137.4 C, 128.3 2xCH, 127.8 2xCH, 127.6 CH, 101.2 C, 77.3 CH<sub>2</sub>, 72.9 CH, 71.3 CH<sub>2</sub>, 22.9 CH<sub>3</sub>, 0.1 3xCH<sub>3</sub>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>IO<sub>2</sub>Si 390.0512, trouvé

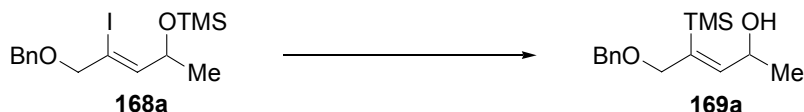
390.0526; Anal. Calc. pour  $C_{19}H_{23}IO_2Si$ : C, 46.16; H, 5.94. Trouvé: C, 46.52; H, 6.06.

**(±)-(Z)-(1-Benzyloxy-5,5-diméthyl-2-iodo-4-triméthylsilyloxyhex-2-ène (168b).**



Le produit désigné est préparé à partir de **166b** (1.00 g, 4.30 mmol, 1.0 équiv.) en suivant le même protocole que pour **168a**. Le triméthylsilane **168b** (1.46 g, 79 % rendement) est obtenu en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.36 (4 % EtOAc/hexanes);  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.38-7.28 (m, 5H, Ph), 5.93 (dt,  $J = 9$ , 1 Hz, 1H, C=CH), 4.52 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $PhCH_2O$ ), 4.49 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $PhCH_2O$ ), 4.19 (s, 2H,  $BnOCH_2$ ), 4.04 (d,  $J = 9$  Hz, 1H,  $CH(t-Bu)$ ), 0.92 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 0.13 (s, 9H,  $Si(CH_3)_3$ );  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  137.7 CH, 137.4 C, 128.3 2xCH, 127.7 2xCH, 127.6 CH, 105.4 C, 83.0 CH, 77.7  $CH_2$ , 71.1  $CH_2$ , 36.3 C, 25.6 3x $CH_3$ , 0.3 3x $CH_3$ ; Anal. Calc. pour  $C_{18}H_{29}IO_2Si$ : C, 50.00; H, 6.76. Trouvé: C, 50.19; H, 6.91.

**(±)-(Z)-1-Benzyloxy-2-triméthylsilylpent-2-èn-4-ol (169a).**



Au  $t-BuLi$  (18.2 mL, 1.55 M, 28.2 mmol, 2.2 équiv.) dans THF (65 mL) à  $-78^\circ C$  est ajouté **168a** (5.00 g, 12.8 mmol, 1.0 équiv.). La réaction est agitée pendant 90 minutes avant d'être parachevée en l'additionnant à du  $NH_4Cl_{(aq.)}$  sat (100 mL). La phase aqueuse est extraite avec  $Et_2O$  (3 x 20 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec  $Na_2SO_{3(aq.)}$  sat. (20 mL) puis  $NaCl_{(aq.)}$  sat. (20 mL), séchées sur  $MgSO_4$  et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (25 % EtOAc/hexanes) pour donner l'alcool **169a** (310 mg, 9 % rendement) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.26 (25 %

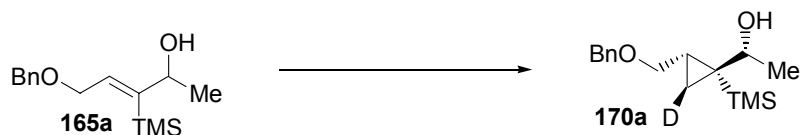
EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.27 (m, 5H, Ph), 6.20 (dt,  $J = 9, 1$  Hz, 1H, C=CH), 4.59 (dq,  $J = 9, 6$  Hz, 1H, CH(Me)OH), 4.48 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.05 (d,  $J = 1$  Hz, 2H, BnOCH<sub>2</sub>), 1.48 (s(br), 1H, OH), 1.28 (d,  $J = 6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) 0.20 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.1 CH, 147.1 C, 138.1 C, 128.1 2xCH, 127.5 2xCH, 127.3 CH, 75.7 CH<sub>2</sub>, 71.8 CH<sub>2</sub>, 66.9 CH, 23.1 CH<sub>3</sub>, 0.1 3xCH<sub>3</sub>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>OSi (M-OH<sup>-</sup>) 247.1518, trouvé 247.1507.

**(±)-(Z)-1-Benzyloxy-5,5-diméthyl-2-triméthylsilylhex-2-èn-4-ol (169b).**



À l'éther silylé **168b** (2.25 g, 5.20 mmol, 1.0 équiv.) dans THF (17 mL) à -78 °C est ajouté *n*-BuLi (3.90 mL, 1.59M, 6.24 mmol, 1.2 équiv.). La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. Elle est alors parachevée en l'additionnant à du NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. (30 mL). La phase aqueuse est extraite avec Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>3(aq.)</sub> sat. (10 mL) puis NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (10 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (15 % EtOAc/hexanes) pour donner l'alcool **169b** (594 mg, 37 % rendement) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.58 (25 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.26 (m, 5H, Ph), 6.31 (d,  $J = 10$  Hz, 1H, C=CH), 4.50 (d,  $J = 12$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.45 (d,  $J = 12$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.14 (d,  $J = 12$  Hz, 1H, CH(*t*-Bu)), 4.02 (d,  $J = 12$  Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 4.01 (d,  $J = 10$  Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 1.51 (s (br), 1H, OH), 0.95 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.22 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.3 CH, 142.0 C, 138.8 C, 128.7 2xCH, 128.0 2xCH, 127.8 CH, 77.8 CH, 76.8 CH<sub>2</sub>, 72.1 CH<sub>2</sub>, 34.9 C, 26.2 3xCH<sub>3</sub>, 0.9 3xCH<sub>3</sub>; IR (neat) 3461 (br) cm<sup>-1</sup>; Anal. Calc. pour C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Si: C, 70.53; H, 9.87. Trouvé: C, 70.44; H, 10.29.

(±)-(1*R*\*,2*R*\*,3*S*\*,1'*R*'\*)-2-Benzyloxyméthyl-3-deutéro-1-(1-hydroxyéthyl)-1-triméthylsilanyl cyclopropane (**170a**). Tableau 44, Entrée 2.



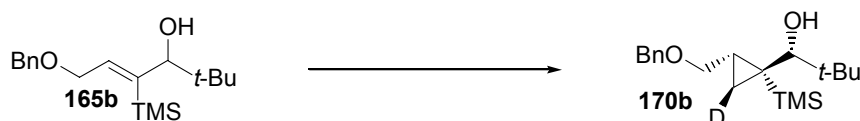
À une solution d'iode (480 mg, 1.89 mmol, 5.0 équiv.) et d'éther diéthylique (353  $\mu$ L, 3.403 mmol, 9.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (174  $\mu$ L, 1.702 mmol, 4.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à -20 °C. Une solution de  $\text{CHI}_3$  (298 mg, 0.756 mmol, 2.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivie par l'alcoxyde d'iodure de zinc (*vide infra*) et par 60  $\mu$ L d'air sec. La réaction est agitée pendant 30 minutes puis elle est parachevée avec  $\text{DCI/D}_2\text{O}$  et la phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_{3(\text{aq})}$  sat. (4 mL),  $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$  sat. (4 mL), puis  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite.

L'iodure d'alcoxyde de zinc est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (144 mg, 0.567 mmol, 1.5 équiv.) et de  $\text{Et}_2\text{O}$  (118  $\mu$ L, 1.134 mmol, 3.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.4 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (58  $\mu$ L, 0.567 mmol, 1.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajoutée à une solution de l'alcool allylique **165a** (100 mg, 0.378 mmol, 1.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.6 mL). Cette solution est agitée à la température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

Le produit brut<sup>262</sup> est purifié par chromatographie sur gel de silice (25%  $\text{EtOAc}$ /hexanes) pour donner le deutérocyclopropane **170a** (46 mg, 43% rendement, 91 % D inc.) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.45 (35 %  $\text{EtOAc}$ /hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.26 (m, 5H, Ph), 4.54 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.60-3.51 (m, 2H,  $\text{BnOCH}_2$ ,  $\text{CHMe}$ ), 3.43 (dd,  $J = 10, 8$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 1.48 (s (br), 1H, OH), 1.29-1.22 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.23 (d,  $J = 6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.43 (d,  $J = 5$  Hz, 1H,

$CHD_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.06 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.7 C, 128.7  $2\times\text{CH}$ , 128.2  $2\times\text{CH}$ , 127.9 CH, 73.0  $\text{CH}_2$ , 72.5 CH, 71.7  $\text{CH}_2$ , 23.1  $\text{CH}_3$ , 21.5 CH, 18.5 C, 12.3 (t) CHD, 0.9  $3\times\text{CH}_3$ ; IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 3429 (br)  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{DO}_2\text{Si}$  (M- $\text{CH}_3$ ) 264.1529, trouvé 264.1535. Le produit de départ **165a** (37 mg, 37% rendement) peut également être récupéré lorsqu'il n'est pas détruit par ozonolyse. La configuration relative est déterminée par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe.

**(±)-(1*R*\*,2*R*\*,3*S*\*,1'*R*'\*)-2-Benzoyloxyméthyl-3-deutéro-1-(1-hydroxy-2,2-diméthylpropyl)-1-triméthylsilanylcyclopropane (170b). Tableau 44, Entrée 5.**



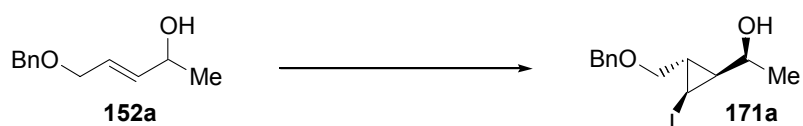
À une solution d'iode (497 mg, 1.96 mmol, 5.0 équiv.) et d'éther diéthylique (366  $\mu\text{L}$ , 3.523 mmol, 9.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (181  $\mu\text{L}$ , 1.762 mmol, 4.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à 0 °C. Une solution de  $\text{CHI}_3$  (308 mg, 0.783 mmol, 2.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivie par l'alcoxyde d'iodure de zinc (*vide infra*) et par 60  $\mu\text{L}$  d'air sec. La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ (20 minutes) puis elle est parachevée avec  $\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$  et la phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_{3(\text{aq.})}$  sat. (4 mL),  $\text{NaHCO}_{3(\text{aq.})}$  sat. (4 mL), puis  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite.

L'iodure d'alcoxyde de zinc est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (248 mg, 0.979 mmol, 2.5 équiv.) et de  $\text{Et}_2\text{O}$  (203  $\mu\text{L}$ , 1.957 mmol, 5.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.4 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (100  $\mu\text{L}$ , 0.979 mmol, 2.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajoutée à une solution de l'alcool allylique **165b** (120 mg, 0.392 mmol, 1.0

équivalent) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6 mL). Cette solution est agitée à la température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% EtOAc/hexanes) pour donner le deutérocyclopropane **170b** (92 mg, 73% rendement) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.53 (25 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.27 (m, 5H, Ph), 4.56 (d,  $J = 12$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.51 (d,  $J = 12$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.56 (dd,  $J = 10, 7$  Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 3.44 (dd,  $J = 10, 8$  Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 3.40 (s, 1H, CH(*t*-Bu)), 1.70 (q,  $J = 7$  Hz, 1H, CH<sub>cyclopro.</sub>), 1.45 (s (br), 1H, OH), 0.98 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.44 (d,  $J = 6$  Hz, 1H, CHD<sub>cyclopro.</sub>), 0.07 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.8 C, 128.7 2xCH, 128.0 2xCH, 127.9 CH, 80.1 CH, 72.9 CH<sub>2</sub>, 71.5 CH<sub>2</sub>, 37.2 C, 27.8 3xCH<sub>3</sub>, 23.1 CH, 16.6 C, 12.6 (t) CHD, 1.5 3xCH<sub>3</sub>; IR (neat) 3468 (br) cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>DO<sub>2</sub>Si (M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) 264.1524, trouvé 264.1496; Anal. Calc. pour C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>DO<sub>2</sub>Si: C, 70.97; H, 10.34. Trouvé: C, 71.04; H, 10.38. La configuration relative est déterminée par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe.

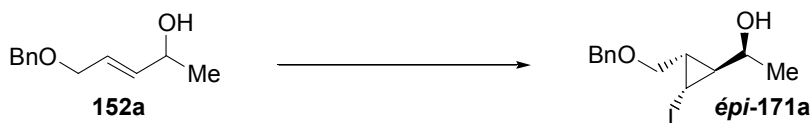
**(±)-(1*S*\*,2*S*\*,3*S*\*,1'*S*')-3-Benzyloxyméthyl-2-(1-hydroxyéthyl)-1-iodocyclopropane (171a). Tableau 44, Entrée 1.**



La procédure décrite pour l'iodocyclopropane **147a** est utilisée sur une échelle de 0.624 mmol de **152a** à l'exception que la température de la réaction est maintenue à 0°C. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (15% EtOAc/hexanes) pour donner les iodocyclopropanes **171a** (37 mg, 18% rendement), *épi*-**171a** (68 mg, 32% rendement) et un mélange de **193a** et *épi*-**193a** (57 mg, 43:57, 27% rendement) en tant qu'huiles claires incolores. Les iodocyclopropanes **193a** et *épi*-**193a** sont séparés par HPLC semi-préparatif HPLC (Prevail Altech C18 5μ, 22x250 mm, 40% B/A (B, 1% TFA/CH<sub>3</sub>CN; A, 1% TFA/H<sub>2</sub>O), 15 mL/min:  $t_r$  (**193a**) 49.7 min,  $t_r$  (*épi*-**193a**) 48.3 min).

L'iodocyclopropane **171a** en tant qu'huile claire et incolore (37 mg, 18% rendement):  $R_f$  0.54 (50 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.26 (m, 5H, Ph), 4.54 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.49 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.54 (dq,  $J = 9, 6$  Hz, 1H,  $\text{CHMe}$ ), 3.48 (dd,  $J = 10, 6$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 3.39 (dd,  $J = 10, 6$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 2.55 (dd,  $J = 7, 4$  Hz, 1H,  $\text{CHI}_{\text{cyclopro.}}$ ), 2.21 (s (br), 1H, OH), 1.39 (d,  $J = 6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.34-1.26 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.70 (ddd,  $J = 9, 7, 6$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.4 C, 128.8 2xCH, 128.1 2xCH, 127.9 CH, 73.7 CH, 73.0  $\text{CH}_2$ , 71.0  $\text{CH}_2$ , 28.6 CH, 27.8 CH, 22.0  $\text{CH}_3$ , -6.2 CH; IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 3416 (br)  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{IO}_2$  332.0273, trouvé 332.0280. La configuration relative est déterminée par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe.

(±)-(1*R*\*,2*S*\*,3*S*\*,1'*S*'\*)-3-Benzyloxyméthyl-2-(1-hydroxyéthyl)-1-iodocyclopropane (*épi*-**171a**). Tableau 44, Entrée 1.



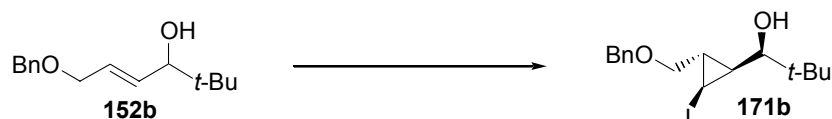
La procédure décrite pour l'iodocyclopropane **147a** est utilisée sur une échelle de 0.624 mmol de **152a** à l'exception que la température de la réaction est maintenue à 0°C. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (15% EtOAc/hexanes) pour donner les iodocyclopropanes **171a** (37 mg, 18% rendement), *épi*-**171a** (68 mg, 32% rendement) et un mélange de **193a** et *épi*-**193a** (57 mg, 43:57, 27% rendement) en tant qu'huiles claires incolores.

L'iodocyclopropane *épi*-**171a** en tant qu'huile claire et incolore (68 mg, 32% rendement):  $R_f$  0.48 (50 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.26 (m, 5H, Ph), 4.60 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.56 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.62 (dd,  $J = 10, 6$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 3.52 (qn,  $J = 6$  Hz, 1H,  $\text{CHMe}$ ), 3.49 (dd,  $J = 10, 6$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 2.66 (dd,  $J = 8, 5$  Hz, 1H,  $\text{CHI}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.59 (s (br), 1H, OH), 1.27 (d,  $J = 6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.17 (td,  $J = 6, 5$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.96-0.89 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.5 C, 128.8 2xCH, 128.2



2xCH, 128.1 CH, 74.5 CH<sub>2</sub>, 73.4 CH<sub>2</sub>, 69.7 CH, 35.2 CH, 22.6 CH<sub>3</sub>, 20.1 CH, -8.0 CH; IR (CHCl<sub>3</sub>) 3393 (br) cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>IO<sub>2</sub> 332.0273, trouvé 332.0263. La configuration relative est déterminée par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe.

**(±)-(1*S*\*,2*S*\*,3*S*\*,1'*R*'\*)-3-Benzyloxyméthyl-2-(1-hydroxy-2,2-diméthylpropyl)-1-iodocyclopropane (171b). Tableau 44, Entrée 4.**



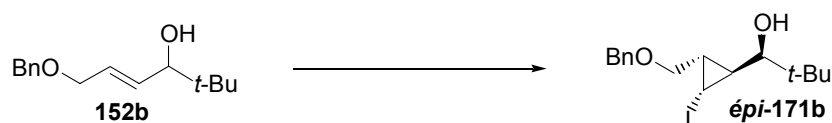
À une solution d'iode (812 mg, 3.20 mmol, 5.0 équiv.) et d'éther diéthylique (598 µL, 5.761 mmol, 9.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.4 mL) à 0 °C est lentement ajouté Et<sub>2</sub>Zn (295 µL, 2.881 mmol, 4.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à nouveau à 0 °C. Une solution de CHI<sub>3</sub> (504 mg, 1.280 mmol, 2.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivie par l'alcoxyde d'iodure de zinc (*vide infra*) et par 100 µL d'air sec. La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ (20 minutes) puis elle est refroidie à -78 °C et une solution d'iode (650 mg, 2.56 mmol, 4.0 équiv.) dans THF (3 mL) est ajoutée. La solution est ajoutée à du Na<sub>2</sub>SO<sub>3(aq.)</sub> sat. (20 mL) 5 minutes plus tard et la phase aqueuse est extraite avec Et<sub>2</sub>O (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL), NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (4 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite.

L'iodure d'alcoxyde de zinc est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (244 mg, 0.960 mmol, 1.5 équiv.) et de Et<sub>2</sub>O (199 µL, 1.920 mmol, 3.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6 mL) à 0 °C est lentement ajouté Et<sub>2</sub>Zn (98 µL, 0.960 mmol, 1.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajoutée à une solution de l'alcool allylique **152b** (150 mg, 0.640 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL). Cette solution est agitée à la température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (20% EtOAc/hexanes) pour donner les iodocyclopropanes **171b** (52 mg, 22% rendement) et *épi-171b* (145 mg, 61% rendement) en tant qu'une huile claire jaune et un solide blanc respectivement.

L'iodocyclopropane **171b** en tant qu'huile claire jaune (52 mg, 22% rendement):  $R_f$  0.21 (10 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.28 (m, 5H, Ph), 4.54 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.49 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.61 (dd,  $J = 10, 5$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 3.34 (dd,  $J = 10, 6$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 2.98 (d,  $J = 10$  Hz, 1H,  $\text{CH}(t\text{-Bu})$ ), 2.52 (dd,  $J = 8, 5$  Hz, 1H,  $\text{CHI}_{\text{cyclopro.}}$ ), 2.10 (s (br), 1H, OH), 1.42 (qn,  $J = 5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.00 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.72 (ddd,  $J = 10, 8, 6$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_{\text{cyclopro.}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.4 C, 128.8 2xCH, 128.1 CH, 127.8 2xCH, 84.5 CH, 73.1  $\text{CH}_2$ , 70.7  $\text{CH}_2$ , 35.8 C, 29.9 CH, 26.6 3x $\text{CH}_3$ , 23.1 CH, -6.6 CH; IR (neat) 3476 (br)  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{IO}_2$  374.0743, trouvé 374.0736; Anal. Calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{IO}_2$ : C, 51.35; H, 6.19. Trouvé: C, 51.46; H, 6.21. La configuration relative est déterminée par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe.

(±)-(1*R*\*,2*S*\*,3*S*\*,1'*R*'\*)-3-Benzyloxyméthyl-2-(1-hydroxy-2,2-diméthylpropyl)-1-iodocyclopropane (*épi-171b*). Tableau 44, Entrée 4.

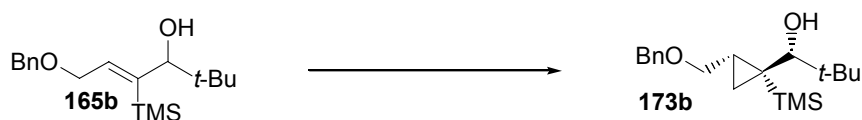


La procédure décrite pour l'iodocyclopropane **171b** est utilisée sur une échelle de 0.640 mmol de **152b**. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (20% EtOAc/hexanes) pour donner les iodocyclopropanes **171b** (52 mg, 22% rendement) et *épi-171b* (145 mg, 61% rendement) en tant qu'une huile claire jaune et un solide blanc respectivement.

L'iodocyclopropane *épi-171b* en tant que solide blanc (145 mg, 61% rendement):  $P_{\text{fus}}$  103-105°C;  $R_f$  0.40 (20 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.27 (m, 5H, Ph), 4.59 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.56 (d,  $J = 12$

Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.66 (dd,  $J = 10, 5$  Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 3.48 (dd,  $J = 10, 8$  Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 2.99 (d,  $J = 6$  Hz, 1H, CH(*t*-Bu)), 2.71 (dd,  $J = 8, 5$  Hz, 1H, CH<sub>cyclopro.</sub>), 1.45 (s (br), 1H, OH), 1.15 (td,  $J = 6, 5$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 1.00-0.95 (m, 1H, CHCH<sub>cyclopro.</sub>), 0.96 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.0 C, 128.2 2xCH, 127.6 2xCH, 127.4 CH, 80.2 CH, 74.1 CH<sub>2</sub>, 72.9 CH<sub>2</sub>, 35.9 C, 29.6 CH, 25.6 3xCH<sub>3</sub>, 20.4 CH, -7.1 CH; IR (neat) 3452 cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>IO<sub>2</sub> 374.0743, trouvé 374.0745; Anal. Calc. pour C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>IO<sub>2</sub>: C, 51.35; H, 6.19. Trouvé: C, 51.77; H, 6.29. La configuration relative est déterminée par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe.

**(±)-(1*R*\*,2*R*\*,1'*R*')-2-Benzoyloxyméthyl-1-(1-hydroxy-2,2-diméthylpropyl)-1-triméthylsilanyl cyclopropane (173b). Tableau 42, Entrée 1.**

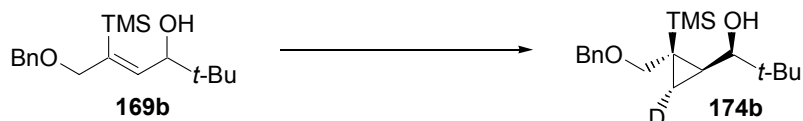


L'alcool allylique **165b** (120 mg, 0.392 mmol) est zinciocyclopropané comme lors de la synthèse du deutéro-cyclopropane **153b**, mais la réaction est parachevée avec NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. (5 mL) et la phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL), NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (4 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite.

Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% EtOAc/hexanes) pour donner le cyclopropane **173b** (97 mg, 77% rendement) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.53 (25 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.28 (m, 5H, Ph), 4.56 (d,  $J = 12$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.52 (d,  $J = 12$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.57 (dd,  $J = 10, 7$  Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 3.45 (dd,  $J = 10, 8$  Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 3.41 (s, 1H, CH(*t*-Bu)), 1.72 (q,  $J = 7$  Hz, 1H, CH<sub>cyclopro.</sub>), 1.28 (s (br), 1H, OH), 1.05 (dd,  $J = 8, 4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>cyclopro.), 0.99 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.46 (dd,  $J = 5, 4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>cyclopro.), 0.08 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.3 C, 128.1 2xCH, 127.4 2xCH, 127.3 CH, 79.5 CH, 72.4 CH<sub>2</sub>, 70.9 CH<sub>2</sub>, 36.6 C, 27.2 3xCH<sub>3</sub>, 22.7 CH, 16.2 C, 12.3 CH<sub>2</sub>, 0.9 3xCH<sub>3</sub>; IR (neat) 3466 (br), 2952, 2869,

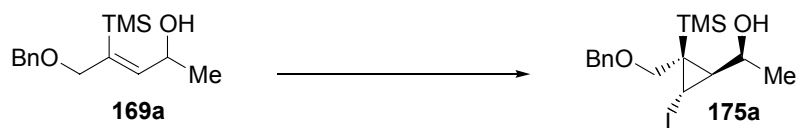
1454, 1250, 1073, 834, 697  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{OSi}$  (M-OH) 303.2144, trouvé 303.2143; Anal. Calc. pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$ : C, 71.19; H, 10.06. Trouvé: C, 71.06; H, 10.39. La configuration relative est déterminée par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe.

**(±)-(1*R*\*,2*R*\*,3*S*\*,1'*R*'\*)-1-Benzyloxyméthyl-3-deutéro-2-(1-hydroxy-2,2-diméthylpropyl)-1-triméthylsilanylcyclopropane (174b). Tableau 43, Entrée 1.**



La procédure décrite pour le deutérocyclopropane **146d** est utilisée sur une échelle de 0.392 mmol de **169b**. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% EtOAc/hexanes) pour donner le cyclopropane **174b** (105 mg, 84% rendement, 77% D inc.) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.20 (10 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.24 (m, 5H, Ph), 4.47 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.42 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.58 (d,  $J = 9$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 3.16 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $\text{CH}(t\text{-Bu})$ ), 2.88 (d,  $J = 9$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 1.24 (s (br), 1H, OH), 1.21-1.10 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.01 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.54-0.47 (m, 1.23H (77% D inc.),  $\text{CHD}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.10 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.2 C, 128.6 2xCH, 127.6 3xCH, 79.2  $\text{CH}_2$ , 78.4 CH, 73.1  $\text{CH}_2$ , 36.1 C, 29.0 CH, 26.3 3x $\text{CH}_3$ , 15.1 C, 10.6  $\text{CH}_2$  (23%), 10.3 (t) CHD, 0.0 3x $\text{CH}_3$ ; IR (neat) 3472 (br), 2953, 2868, 1455, 1363, 1248, 1095, 837  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{DO}_2\text{Si}$  (M- $\text{CH}_3$ ) 306.2015, trouvé 306.1998. La configuration relative est déterminée par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe.

**(±)-(1*S*\*,2*R*\*,3*R*\*,1'*S*'\*)-2-Benzyloxyméthyl-3-(1-hydroxyéthyl)-1-iodo-2-triméthylsilanylcyclopropane (175a). Tableau 44, Entrée 3.**

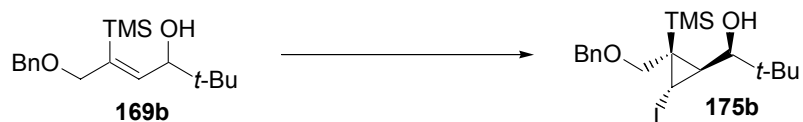


À une solution d'iode (480 mg, 1.89 mmol, 5.0 équiv.) et d'éther diéthylique (353  $\mu$ L, 3.403 mmol, 9.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (174  $\mu$ L, 1.702 mmol, 4.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à nouveau à 0 °C. Une solution de  $\text{CHI}_3$  (298 mg, 0.756 mmol, 2.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivie par l'alcoxyde d'iodure de zinc (*vide infra*) et par 60  $\mu$ L d'air sec. La réaction est agitée pendant 30 minutes puis elle est refroidie à -78 °C et une solution d'iode (384 mg, 1.51 mmol, 4.0 équiv.) dans THF (2 mL) est ajoutée. La solution est ajoutée à du  $\text{Na}_2\text{SO}_{3(\text{aq.})}$  sat. (20 mL) 5 minutes plus tard et la phase aqueuse est extraite avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_{3(\text{aq.})}$  sat. (4 mL),  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite.

L'iodure d'alcoxyde de zinc est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (144 mg, 0.567 mmol, 1.5 équiv.) et de  $\text{Et}_2\text{O}$  (118  $\mu$ L, 1.134 mmol, 3.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.4 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (58  $\mu$ L, 0.567 mmol, 1.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajoutée à une solution de l'alcool allylique **169a** (100 mg, 0.378 mmol, 1.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.6 mL). Cette solution est agitée à la température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (25%  $\text{EtOAc}$ /hexanes) pour donner l'iodocyclopropane **175a** en tant qu'huile claire incolore (25 mg, 16% rendement):  $R_f$  0.39 (25 %  $\text{EtOAc}$ /hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.26 (m, 5H, Ph), 4.51 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.64 (d,  $J = 9$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 3.54-3.45 (m, 1H,  $\text{CHMe}$ ), 3.18 (d,  $J = 9$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 2.72 (d,  $J = 5$  Hz, 1H,  $\text{CHI}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.67 (s (br), 1H, OH), 1.36 (d,  $J = 6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.37-1.30 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.10 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.8 C, 128.6  $2\times\text{CH}$ , 127.8 CH, 127.7  $2\times\text{CH}$ , 82.2  $\text{CH}_2$ , 73.2  $\text{CH}_2$ , 69.5 CH, 43.6 CH, 24.0  $\text{CH}_3$ , 18.5 C, -0.0  $3\times\text{CH}_3$ , -2.3 CH; IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 3383 (br)  $\text{cm}^{-1}$ ; en plus du produit de départ récupéré **169a** (52 mg, 52% rendement). La configuration relative est déterminée par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe.

(±)-(1*S*\*,2*R*\*,3*R*\*,1'*R*'\*)-2-Benzyloxyméthyl-3-(1-hydroxy-2,2-diméthylpropyl)-1-iodo-2-triméthylsilanylcyclopropane (**175b**). Tableau 44, Entrée 6.



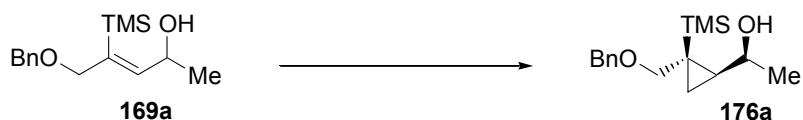
À une solution d'iode (497 mg, 1.96 mmol, 5.0 équiv.) et d'éther diéthylique (366  $\mu$ L, 3.523 mmol, 9.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (181  $\mu$ L, 1.762 mmol, 4.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à 0 °C. Une solution de  $\text{CHI}_3$  (308 mg, 0.783 mmol, 2.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivie par l'alcoxyde d'iodure de zinc (*vide infra*) et par 60  $\mu$ L d'air sec. La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ (15 minutes) puis elle est refroidie à -78 °C et une solution d'iode (397 mg, 1.57 mmol, 4.0 équiv.) dans THF (2 mL) est ajoutée. La solution est ajoutée à du  $\text{Na}_2\text{SO}_{3(\text{aq})}$  sat. (20 mL) 5 minutes plus tard et la phase aqueuse est extraite avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_{3(\text{aq})}$  sat. (4 mL),  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite.

L'iodure d'alcoxyde de zinc est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (199 mg, 0.783 mmol, 2.0 équiv.) et de  $\text{Et}_2\text{O}$  (163  $\mu$ L, 1.566 mmol, 4.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.4 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (80  $\mu$ L, 0.783 mmol, 2.0 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajoutée à une solution de l'alcool allylique **169b** (120 mg, 0.392 mmol, 1.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.6 mL). Cette solution est agitée à la température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5%  $\text{EtOAc}$ /hexanes) pour donner l'iodocyclopropane **175b** (142 mg, 81% rendement) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.64 (25 %  $\text{EtOAc}$ /hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.27 (m, 5H, Ph), 4.50 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.66 (d,  $J = 9$  Hz, 1H,

BnOCH<sub>2</sub>), 3.34 (d,  $J = 6$  Hz, 1H, CH<sub>cyclopro.</sub>), 3.22 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 2.86 (d,  $J = 5$  Hz, 1H, CH(*t*-Bu)), 1.42 (t,  $J = 5$  Hz, 1H, CH<sub>cyclopro.</sub>), 1.30 (s (br), 1H, OH), 0.99 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.13 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.9 C, 128.6 2xCH, 127.7 3xCH, 82.8 CH<sub>2</sub>, 78.1 CH, 73.3 CH<sub>2</sub>, 38.5 CH, 36.4 C, 26.2 3xCH<sub>3</sub>, 18.5 C, 0.0 3xCH<sub>3</sub>, -0.4 CH; IR (neat) 3475 (br) cm<sup>-1</sup>. La configuration relative est déterminée par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe.

**(±)-(1*R*\*,2*R*\*,1'*S*'\*)-1-Benzoyloxyméthyl-2-(1-hydroxyéthyl)-1-triméthylsilanyl-cyclopropane (176a). Tableau 44, Entrée 3.**

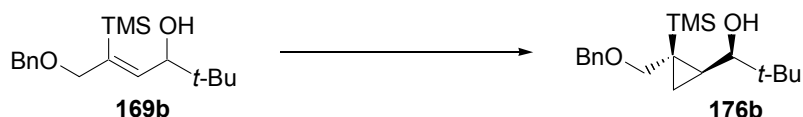


À une solution d'iode (480 mg, 1.89 mmol, 5.0 équiv.) et d'éther diéthylique (353 µL, 3.403 mmol, 9.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) à 0 °C est lentement ajouté Et<sub>2</sub>Zn (174 µL, 1.702 mmol, 4.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à nouveau à 0 °C. Une solution de CHI<sub>3</sub> (298 mg, 0.756 mmol, 2.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivie par l'alcoxyde d'iodure de zinc (*vide infra*) et par 60 µL d'air sec. La réaction est agitée pendant 65 minutes puis elle est parachevée avec NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq.)</sub> sat. (5 mL) et la phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>3(aq.)</sub> sat. (4 mL), NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (4 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite.

L'iodure d'alcoxyde de zinc est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (144 mg, 0.567 mmol, 1.5 équiv.) et de Et<sub>2</sub>O (118 µL, 1.134 mmol, 3.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 mL) à 0 °C est lentement ajouté Et<sub>2</sub>Zn (58 µL, 0.567 mmol, 1.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajoutée à une solution de l'alcool allylique **169a** (100 mg, 0.378 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6 mL). Cette solution est agitée à la température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

La procédure générale est utilisée sur une échelle de 0.378 mmol de **169a** à l'exception que 2.0 équiv. de carbénoïde *gem*-dizincique et 1.5 équiv. de EtZnI sont utilisés. La configuration relative est déterminée par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (25% EtOAc/hexanes) pour donner le cyclopropane **176a** en tant qu'huile claire incolore (15 mg, 13% rendement):  $R_f$  0.22 (25 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.27 (m, 5H, Ph), 4.50 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.44 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.68 (d,  $J = 10$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 3.45-3.41 (m, 1H,  $\text{CHMe}$ ), 2.75 (d,  $J = 10$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 1.51 (s (br), 1H, OH), 1.42 (d,  $J = 6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.02 (dt,  $J = 10, 7$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.51 (d,  $J = 7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2_{\text{cyclopro.}}$ ), 0.10 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.5 C, 128.1 2xCH, 127.1 3xCH, 78.8  $\text{CH}_2$ , 72.2  $\text{CH}_2$ , 69.2 CH, 34.3 CH, 23.6  $\text{CH}_3$ , 13.0 C, 11.3  $\text{CH}_2$ , -0.4 3x $\text{CH}_3$ ; IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 3401 (br)  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{Si}$  (M- $\text{CH}_3$ ) 263.1467, trouvé 263.1493 en plus du produit de départ récupéré **169a** (56 mg, 56% rendement). La configuration relative est déterminée par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe.

**(±)-(1*R*\*,2*R*\*,1'*R*'\*)-1-Benzyloxyméthyl-2-(1-hydroxy-2,2-diméthylpropyl)-1-triméthylsilanyl cyclopropane (176b). Tableau 44, Entrée 6.**



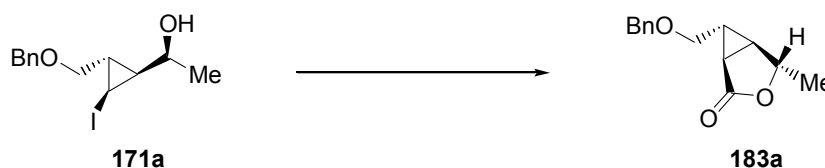
L'alcool allylique **169b** (120 mg, 0.392 mmol) est zinciocyclopropané comme lors de la synthèse de l'iodocyclopropane **175b**, mais la réaction est parachevée avec  $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{(aq.)}}$  sat. (5 mL) et la phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_3_{\text{(aq.)}}$  sat. (4 mL),  $\text{NaCl}_{\text{(aq.)}}$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite.

Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% EtOAc/hexanes) pour donner le cyclopropane **176b** (104 mg, 83% rendement) en tant qu'huile claire incolore:  $R_f$  0.44 (25 % EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$\delta$  7.36-7.24 (m, 5H, Ph), 4.47 (d,  $J = 12$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.42 (d,  $J = 12$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.58 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 3.16 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, CH(*t*-Bu)), 2.88 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 1.33 (s (br), 1H, OH), 1.21-1.09 (m, 1H, CH<sub>cyclopro.</sub>), 1.01 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.54-0.47 (m, 2H, CH<sub>2cyclopro.</sub>), 0.10 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  139.2 C, 128.6 2xCH, 127.6 3xCH, 79.3 CH<sub>2</sub>, 78.4 CH, 73.1 CH<sub>2</sub>, 36.1 C, 29.0 CH, 26.3 3xCH<sub>3</sub>, 15.1 C, 10.6 CH<sub>2</sub>, 0.0 3xCH<sub>3</sub>; IR (neat) 3472 (br) cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>O<sub>2</sub>Si (M-CH<sub>3</sub>) 305.1937, trouvé 305.1933; Anal. Calc. pour C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Si: C, 71.19; H, 10.06. Trouvé: C, 71.03; H, 10.40. La configuration relative est déterminée par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe.

**(±)-(1*S*\*,4*S*\*,5*R*\*,6*R*\*)-6-Benzyloxyméthyl-4-méthyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (183a).**



À l'iodocyclopropane **171a** (26.0 mg, 78.3  $\mu$ mol, 1.0 équiv.) dans l'éther (0.5 mL) à -78°C est ajouté *n*-BuLi (149  $\mu$ L, 1.58 M, 235  $\mu$ mol, 3.0 équiv.). La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. Le chloroformate d'éthyle (42.5 mg, 391  $\mu$ mol, 5.0 équiv.) est alors ajouté et la solution est réchauffée à 0°C. Deux gouttes de méthanol sont ajoutées pour arrêter la réaction et la solution est filtrée sur du gel de silice. Les produits volatiles sont enlevés sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (35 % EtOAc/hexanes) pour donner **183a** (7.2 mg, 40% rendement) en tant qu'une huile claire incolore:  $R_f$  0.29 (35 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  7.28-7.18 (m, 5H, Ph), 4.23 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.86 (q,  $J = 6$  Hz, 1H, CHMe), 3.02 (dd,  $J = 10, 5$  Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 2.81 (dd,  $J = 10, 6$  Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 1.77 (dd,  $J = 5, 2$  Hz, 1H, C(=O)CH<sub>cyclopro.</sub>), 1.30-1.26 (m, 1H, CHCH<sub>cyclopro.</sub>), 1.05 (s (br), 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 0.90 (d,  $J = 6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.3 C, 138.0 C, 128.9 2xCH, 128.3 CH, 128.1 2xCH, 77.8 CH, 73.4 CH<sub>2</sub>, 69.1 CH<sub>2</sub>, 28.6

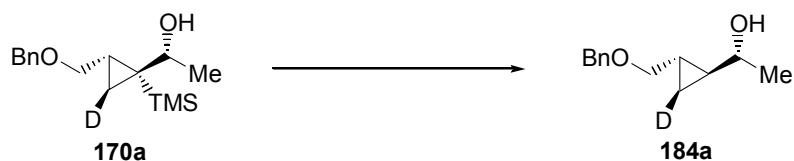
CH, 25.7 CH, 22.7 CH, 22.3 CH<sub>3</sub>; IR (neat) 1764 (s) cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> 232.1099, trouvé 232.1098. La configuration relative de **183a** est déterminée à l'aide d'expériences nOes.

**(±)-(1*S*\*,4*R*\*,5*R*\*,6*R*\*)-4-tert-Butyl-6-benzyloxyméthyl-3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (183b).**



Le bicyclic **183b** est obtenu à partir de **171b** (18.0 mg, 48.1 μmol, 1.0 équiv.) en suivant le même protocole que pour **183a**. Ainsi, 5.3 mg de **183b** (40 % rendement) sont obtenus en tant qu'huile claire incolore: *R<sub>f</sub>* 0.32 (25 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39-7.29 (m, 5H, Ph), 4.52 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.01 (s, 1H, CH(*t*Bu)), 3.58 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 3.40 (dd, *J* = 10, 6 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 2.08-2.03 (m, 2H, C(=O)CH<sub>cyclopro.</sub>, CHCH<sub>cyclopro.</sub>), 1.49-1.44 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 0.98 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.8 C, 138.1 C, 128.9 2xCH, 128.3 CH, 128.1 2xCH, 88.8 CH, 73.3 CH<sub>2</sub>, 69.2 CH<sub>2</sub>, 35.5 C, 25.3 CH, 25.0 3xCH<sub>3</sub>, 23.9 CH, 23.0 CH; IR (neat) 1767 (s) cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> 274.1569, trouvé 274.1582. La configuration relative de **183b** est déterminée à l'aide d'expériences nOes.

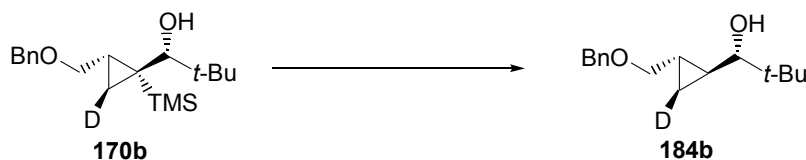
**(±)-(1*S*\*,2*S*\*,3*S*\*,1'*R*\*)-2-Benzyloxyméthyl-3-deutéro-1-(1-hydroxyéthyl)cyclopropane (184a). Schéma 57.**



L'hydrolyse du triméthylsilylane (TMS) de **170a** (7.0 mg, 25.0 μmol) en **156b** est effectuée selon le protocole décrit dans la littérature.<sup>244c</sup> Au cyclopropane **176b** (7.0 mg, 25.0 μmol, 1.0 équiv.) dans THF (100 μL) et *t*-BuOH (100 μL) à

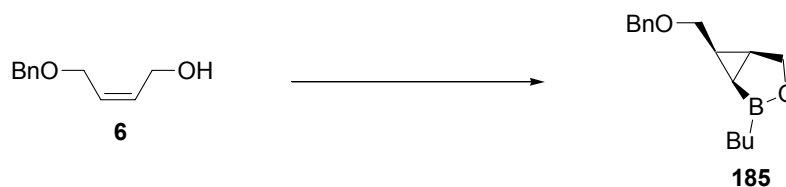
température ambiante est ajouté *t*-BuOK (14.0 mg, 125  $\mu$ mol, 5.0 équiv.). La solution est agitée pendant 12 h puis elle est filtrée sur du gel de silice. Les produits volatiles sont enlevés sous pression réduite et le résidu est comparé par RMN  $^1\text{H}$  à un échantillon authentique de **157a** (le cyclopropane analogue non-deutééré).

**( $\pm$ )-(1*S*\*,2*S*\*,3*S*\*,1'*S*'\*)-2-Benzyloxyméthyl-3-deutéro-1-(1-hydroxy-2,2-diméthylpropyl)cyclopropane (184b). Schéma 57.**



L'hydrolyse du triméthylsilyane (TMS) de **176b** (12.0 mg, 37.4  $\mu$ mol) en **184b** est effectuée selon le protocole décrit dans la littérature.<sup>244c</sup> Au cyclopropane **176b** (12.0 mg, 37.4  $\mu$ mol, 1.0 équiv.) dans THF (100  $\mu$ L) et *t*-BuOH (100  $\mu$ L) à température ambiante est ajouté *t*-BuOK (21.0 mg, 187  $\mu$ mol, 5.0 équiv.). La solution est agitée pendant 12 h puis elle est filtrée sur du gel de silice. Les produits volatiles sont enlevés sous pression réduite et le résidu est comparé par RMN  $^1\text{H}$  à un échantillon authentique de **157b** (le cyclopropane analogue non-deutééré).

**( $\pm$ )-*c*-2-Hydroxyméthyl-*c*-3-méthoxyméthylcyclopropanol (185). Schéma 58.**



À une solution d'iode (784 mg, 3.09 mmol, 5.0 équiv.) et d'éther diéthylique (577  $\mu$ L, 5.562 mmol, 9.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.4 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (285  $\mu$ L, 2.781 mmol, 4.5 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 10 minutes avant d'être refroidie à nouveau à 0 °C. Une solution de  $\text{CHI}_3$  (487 mg, 1.236 mmol, 2.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL) est alors ajoutée par canule à cette solution claire et incolore suivie par l'alcoxyde d'iodure de zinc et le

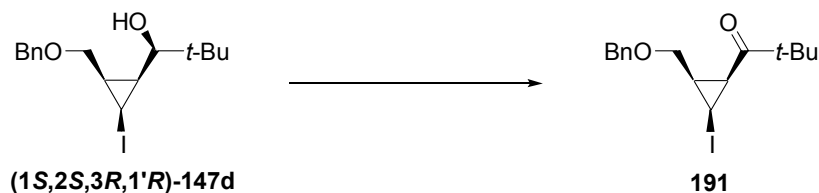
dioxaborolane **17** (*vide infra*) et par 100  $\mu\text{L}$  d'air sec. Le bain de glace est enlevé et la réaction est agitée pendant 45 minutes puis elle est parachevée avec  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$  sat. (7 mL) et la phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_{3(\text{aq.})}$  sat. (4 mL) puis  $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$  sat. (4 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous pression réduite.

L'iodure d'alcoxyde de zinc est préparé de la façon suivante: à une solution d'iode (188 mg, 0.742 mmol, 1.2 équiv.) et de  $\text{Et}_2\text{O}$  (154  $\mu\text{L}$ , 1.483 mmol, 2.4 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.6 mL) à 0 °C est lentement ajouté  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (76  $\mu\text{L}$ , 0.742 mmol, 1.2 équiv.). Le bain de glace est enlevé et la solution agitée pendant 15 minutes avant d'être ajoutée à une solution de l'alcool allylique **6** (110 mg, 0.617 mmol, 1.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL). Le dioxaborolane **17**<sup>261</sup> (184 mg, 0.680 mmol, 1.1 équiv.). Cette solution est agitée à la température ambiante pendant 10 minutes avant d'être utilisée.

Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (15 %  $\text{EtOAc}$ /hexanes) pour donner le cyclopropylborinate **185** en tant qu'huile claire incolore (104 mg, 0.403 mmol, 65 % rendement):  $R_f$  0.47 (15 %  $\text{EtOAc}$ /hexanes);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.27 (m, 5H, Ph), 4.50 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.39 (dd,  $J = 11, 5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OB}$ ), 4.16 (d,  $J = 11$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OB}$ ), 3.42 (dd,  $J = 10, 7$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 3.27 (dd,  $J = 10, 8$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 1.94 (qd,  $J = 7, 2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{CH}_2\text{OB}$ ), 1.64-1.56 (m, 1H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.42 (qnd,  $J = 7, 2$  Hz, 2H,  $\text{BCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.31 (sex,  $J = 7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.00 (ddd,  $J = 10, 7, 1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{B}$ ), 0.94 (td,  $J = 7, 2$  Hz, 2H,  $\text{BCH}_2\text{CH}_2$ ), 0.89 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.6 C, 128.7 2xCH, 128.2 2xCH, 128.0 CH, 73.3  $\text{CH}_2$ , 71.9  $\text{CH}_2$ , 67.6  $\text{CH}_2$ , 27.1  $\text{CH}_2$ , 25.9  $\text{CH}_2$ , 23.8 CH, 21.5 CH, 17.9 (br)  $\text{CH}_2\text{B}$ , 17.0 CHB, 14.3  $\text{CH}_3$ ;  $^{11}\text{B}$  RMN (96 MHz,  $\text{C}_6\text{H}_6$ , référence  $\delta$  0 (s, 1B,  $\text{BF}_3$ ))  $\delta$  53.6 (s, 1B,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}\text{B}$ ); IR (neat) 2857, 1455, 1353, 1093, 736, 698, 633  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (APCI+) calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{BO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 259.18, trouvé 259.20. La configuration relative est déterminée par des expériences nOe. L'excès énantiomérique ( $20 \pm 20$  % *ee*) est évalué après l'oxydation du produit en cyclopropanol **7d**: les énantiomères de

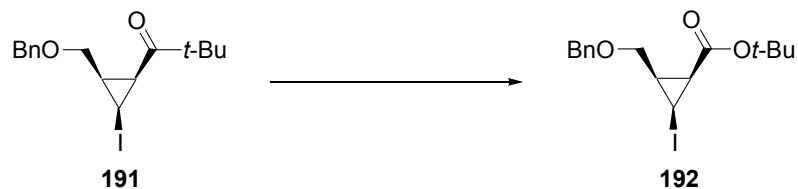
**7d** sont partiellement séparés par HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralcel OJ, 15 % *i*-PrOH/hexane, 0.5 mL/min:  $t_r$  (mineur) 18.9 min,  $t_r$  (majeur) 20.7 min.

**(-)-(1*S*,2*S*,3*R*)-2-(2,2-Diméthylpropionyl)-1-iodo-3-benzyloxyméthylcyclopropane (**191**). Schéma 61.**



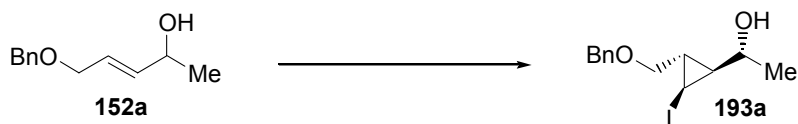
À l'alcool **(1*S*,2*S*,3*R*,1'*R*)-147d** (733 mg, 1.96 mmol, 1.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL) sont ajoutés la pyridine (232 mg, 2.94 mmol, 1.5 équiv.) suivi par le périodinate de Dess-Martin<sup>288</sup> (1.25 g, 2.94 mmol, 1.5 équiv.). La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ. De l'eau (3 mL) et  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) sont ajoutés et la solution hétérogène est filtrée sur de la celite. Les produits volatiles sont enlevés sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (10 % EtOAc/hexanes) pour donner la cétone **191** (698 mg, 1.88 mmol, 96% rendement) en tant qu'huile blanche collante:  $R_f$  0.30 (10 % EtOAc/hexanes);  $[\alpha]_D^{20}$   $-20.8^\circ$  ( $c$  0.68,  $\text{CH}_3\text{OH}$ );  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.27 (m, 5H, Ph), 4.54 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.50 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.85 (dd,  $J = 10, 7$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 3.78 (dd,  $J = 10, 6$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 3.29 (t,  $J = 8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 2.54 (dd,  $J = 9, 8$  Hz, 1H,  $\text{C(=O)CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.71-1.63 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{cyclopro.}}$ ), 1.19 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  210.3 C, 138.7 C, 128.7 2xCH, 128.2 2xCH, 128.0 CH, 73.6  $\text{CH}_2$ , 69.6  $\text{CH}_2$ , 45.4 C, 26.5 3x $\text{CH}_3$ , 25.5 CH, 22.2 CH, -2.4 CH; IR (neat) 1697 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_2$  (M-I) 245.1542, trouvé 245.1541.

**(-)-(1*S*,2*S*,3*R*)-3-Benzyloxyméthyl-2-iodocyclopropane-1-carboxylate de tert-butyle (191). Schéma 61.**



À la cétone **191** (52.5 mg, 0.141 mmol, 1.0 équiv.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) est ajouté *m*-CPBA (122 mg, 0.705 mmol, 5.0 équiv.). La réaction est agitée à la noirceur pendant 2 heures puis elle est arrêtée par l'addition d'éther (2 mL) et Na<sub>2</sub>SO<sub>3(aq.)</sub> sat. (2 mL). La phase organique est lavée avec Na<sub>2</sub>SO<sub>3(aq.)</sub> sat. (3x2 mL), NaHCO<sub>3(aq.)</sub> sat. (3x2 mL), puis NaCl<sub>(aq.)</sub> sat. (2 mL), séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous pression réduite. Le résidu est soumis au *m*-CPBA à nouveau selon les mêmes conditions réactionnelles, puis la réaction est arrêtée et le produit isolée de la même façon après 2 heures. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (25% EtOAc/hexanes) pour donner l'ester **192** (42.4 mg, 78% rendement) en tant que solide blanc collant: *R<sub>f</sub>* 0.38 (15 % EtOAc/hexanes); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -31.3° (*c* 1.42, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39-7.27 (m, 5H, Ph), 4.57 (d, *J* = 12 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.89 (dd, *J* = 10, 6 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 3.80 (dd, *J* = 10, 7 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 3.11 (t, *J* = 8 Hz, 1H, CH<sub>1</sub><sub>cyclopro.</sub>), 1.95 (dd, *J* = 9, 8 Hz, 1H, C(=O)CH<sub>cyclopro.</sub>), 1.53-1.44 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 1.48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.3 C, 138.6 C, 128.7 2xCH, 128.3 2xCH, 128.0 CH, 82.0 C, 73.7 CH<sub>2</sub>, 70.3 CH<sub>2</sub>, 28.6 3xCH<sub>3</sub>, 23.0 CH, 22.6 CH, -5.1 CH; IR (neat) 1715 (s) cm<sup>-1</sup>; Anal. Calc. pour C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>IO<sub>3</sub>: C, 49.50; H, 5.45. Trouvé: C, 49.99; H, 5.72.

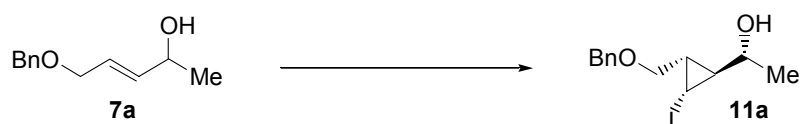
**(±)-(1*S*\*,2*S*\*,3*S*\*,1'*R*\*)-3-Benzyloxyméthyl-2-(1-hydroxyéthyl)-1-iodocyclopropane (193a). Tableau 44, Entrée 1.**



La procédure décrite pour l'iodocyclopropane **147a** est utilisée sur une échelle de 0.624 mmol de **152a** à l'exception que la température de la réaction est maintenue à 0°C. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (15% EtOAc/hexanes) pour donner les iodocyclopropanes **171a** (37 mg, 18% rendement), *épi*-**171a** (68 mg, 32% rendement) et un mélange de **193a** et *épi*-**193a** (57 mg, 43:57, 27% rendement) en tant qu'huiles claires incolores. Les iodocyclopropanes **193a** et *épi*-**193a** sont séparés par HPLC semi-préparatif HPLC (Prevail Altech C18 5 $\mu$ , 22x250 mm, 40% B/A (B, 1% TFA/CH<sub>3</sub>CN; A, 1% TFA/H<sub>2</sub>O), 15 mL/min: t<sub>r</sub> (**193a**) 49.7 min, t<sub>r</sub> (*épi*-**193a**) 48.3 min).

L'iodocyclopropane **193a** en tant qu'huile claire et incolore (12% rendement): R<sub>f</sub> 0.44 (50 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38-7.27 (m, 5H, Ph), 4.54 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.53-3.39 (m, 3H, BnOCH<sub>2</sub>, CHMe), 2.52-2.50 (m, 1H, CHI<sub>cyclopro.</sub>), 1.95 (s (br), 1H, OH), 1.52-1.47 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>), 1.34 (d, J = 6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.69-0.63 (m, 1H, CHCH<sub>cyclopro.</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.3 C, 128.8 2xCH, 128.1 3xCH, 74.0 CH, 73.0 CH<sub>2</sub>, 71.5 CH<sub>2</sub>, 28.2 CH, 28.0 CH, 22.3 CH<sub>3</sub>, -8.8 CH; IR (CHCl<sub>3</sub>) 3392 (br) cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>IO<sub>2</sub> 332.0273, trouvé 332.0265. La configuration relative est déterminée par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe.

**(±)-(1*R*\*,2*S*\*,3*S*\*,1'*R*'\*)-3-Benzyloxyméthyl-2-(1-hydroxyéthyl)-1-iodocyclopropane (*épi*-**193a**). Tableau 44, Entrée 1.**



La procédure décrite pour l'iodocyclopropane **147a** est utilisée sur une échelle de 0.624 mmol de **152a** à l'exception que la température de la réaction est maintenue à 0°C. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (15% EtOAc/hexanes) pour donner les iodocyclopropanes **171a** (37 mg, 18% rendement), *épi*-**171a** (68 mg, 32% rendement) et un mélange de **193a** et *épi*-**193a** (57 mg, 43:57, 27% rendement) en tant qu'huiles claires incolores. Les

iodocyclopropanes **193a** et *épi-193a* sont séparés par HPLC semi-préparatif HPLC (Prevail Altech C18 5 $\mu$ , 22x250 mm, 40% B/A (B, 1% TFA/CH<sub>3</sub>CN; A, 1% TFA/H<sub>2</sub>O), 15 mL/min:  $t_r$  (**193a**) 49.7 min,  $t_r$  (*épi-193a*) 48.3 min).

L'iodocyclopropane *épi-193a* en tant qu'huile claire et incolore (16% rendement):  $R_f$  0.44 (50 % EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.50-7.27 (m, 5H, Ph), 4.58 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.65-3.44 (m, 3H, BnOCH<sub>2</sub>, CHMe), 2.57 (dd,  $J = 8, 5$  Hz, 1H, CHI<sub>cyclopro.</sub>), 1.65 (s (br), 1H, OH), 1.29 (d,  $J = 6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.16 (q,  $J = 6$  Hz, 1H, CHCH<sub>cyclopro.</sub>), 1.03-0.94 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>cyclopro.</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.5 C, 128.8 2xCH, 128.2 2xCH, 128.1 CH, 74.8 CH<sub>2</sub>, 73.4 CH<sub>2</sub>, 69.4 CH, 35.6 CH, 22.6 CH<sub>3</sub>, 20.4 CH, -8.4 CH; IR (CHCl<sub>3</sub>) 3401 (br) cm<sup>-1</sup>; HRMS (MAB) calc. pour C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>IO<sub>2</sub> 332.0273, trouvé 332.0265. La configuration relative est déterminée par des dérivatisations chimiques (voir la section 6.3) et par des expériences nOe.



## Notes et Références

---

- <sup>1</sup> Sakurai, J. *J. Chem. Soc.* **1881**, 39, 485-489.
- <sup>2</sup> Pour une revue sur la synthèse et l'utilisation des espèces *gem*-dimétalliques, voir: (a) Marek, I.; Normant, J. F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3241-3267. (b) Marek, I. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2887-2900. (c) Matsubara, S.; Oshima, K.; Utimoto, K. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617-618, 39-46. (d) Normant, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 640-644. (e) Matsubara, S.; Oshima, K. *Proc. Japan Acad., ser. B* **2003**, 79, 71-77.
- <sup>3</sup> (a) Bertini, F.; Grasselli, P.; Zubiani, G. *Tetrahedron* **1970**, 26, 1281-1290. (b) Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3611-3613. (c) Takai, K.; Hotta, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 1698-1702. (d) Lombardo, L. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4293-4296. (e) Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7408-7410. (f) Okazoe, T.; Takai, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 951-953. (g) Okazoe, T.; Takai, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4410-4412. (h) Takai, K.; Kataoka, Y.; Okazoe, T.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1443-1446. (i) Pine, S. H.; Shen, G. S.; Hoang, H. *Synthesis* **1991**, 165-167. (j) Tucker, C. E.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9888-9890. (k) Grubbs, R. H.; Pine, S. H. dans *Comprehensive Organic Syntheses*, Vol 5, édité par B. M. Trost et I. Fleming, Pergamon Press, New-York, 1991; Vol. 5, pp. 1115-1127. (l) Pine, S. H. *Org. React. (NY)* **1993**, 43, 1-91 et les références qui y sont citées. (m) Matsubara, S.; Horiuchi, M.; Takai, K.; Utimoto, K. *Chem. Lett.* **1995**, 24, 259-260. (n) Voir les références 2a, 2c et 2e et les références qui y sont citées. (o) Horikawa, Y.; Watanabe, M.; Fujiwara, T.; Takeda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1127-1128. (p) Matsubara, S.; Sugihara, M.; Utimoto, K. *Synlett* **1998**, 313-315. (q) Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 991-1045 et les références qui y sont citées. (r) Takai,

- 
- K.; Ichiguchi, T.; Hikasa, S. *Synlett* **1999**, 1268-1270 (s) Nozaki, K.; Kosaka, N.; Graubner, V. M.; Hiyama, T. *Polym J.* **2002**, 376-382.
- <sup>4</sup> (a) Voir la référence 2 et les références qui y sont citées. (b) Aufauvre, L.; Knochel, P.; Marek, I. *Chem. Commun.* **1999**, 2207-2208. (c) Takai, K.; Kokumai, R.; Nobunaka, T. *Chem. Commun.* **2001**, 1128-1129. (d) Rezaei, H.; Marek, I.; Normant, J. F. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2477-2483. (e) Baati, R.; Barma, D. K.; Falck, J. R.; Mioskowski, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9196-9197. (f) Charette, A. B.; Gagnon, A.; Fournier, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 386-387. (g) Takai, K.; Kokumai, R.; Toshikawa, S. *Synlett* **2002**, 1164-1166. (h) Baati, R.; Barma, D. K.; Falck, J. R.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2183-2185. (i) Barma, D. K.; Kundu, A.; Zhang, H.; Mioskowski, C.; Falck, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3218-3219. (j) Takai, K.; Toshikawa, S.; Inoue, A.; Kokumai, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12990-12991.
- <sup>5</sup> (a) Knochel, P.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5727-5730. (b) Beruben, D.; Marek, I.; Labaudinière, L.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2303-2306. (c) Beruben, D.; Marek, I.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 47, 7575-7578. (d) Wang, F.; Tang, J.; Labaudinière, L.; Marek, I.; Normant, J. F. *Synlett* **1995**, 723-725. (e) Beruben, D.; Marek, I.; Normant, J. F.; Platzer, N. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2488-2501. (f) Voir les références 2a et 4f et les références qui y sont citées.
- <sup>6</sup> Naumann, K. dans *Chemistry of Plant Protection*, Vol. 5: *Synthetic Pyrethroid Insecticides: Chemistry and Patents*, édité par G. Haug et H. Hoffmann, Springer-Verlag, Heidelberg, 1990, p 63.
- <sup>7</sup> (a) Ringer, S. M.; Greenough, R. C.; Roemer, S.; Connor, D.; Gutt, A. L.; Blair, B.; Kanter, G.; Von Stradtman, M. *J. Antibiot.* **1977**, 30, 371-375. (b) Connor, D. T.; Greenough, R. C.; Von Stradtman, M. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3664-3669. (c) Elliot, M.; Janes, N. F. *Chem. Soc. Rev.* **1978**, 7, 473-505. (d) Kazlauskas, R.; Murphy, P. T.; Wells, R. J.; Blount, J. F. *Tetrahedron Letters*

---

**1978**, *19*, 4155-4158. (e) Epstein, W. W.; Gaudioso, L. A.; Brewster, G. B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2748-2754. (f) Zubia, E.; Spinella, A.; Giusto, G. B.; Crispino, A.; Cimino, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7069-7072. (f) Kashman, Y.; Saltoun, M.; Rudi, A.; Benayahu, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8855-8858. (g) Reissig, H.-U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 971-973. (h) *Methods of Organic Chemistry* (Houben-Weyl), Vol. E 17c, édité par A. de Meijere, Thieme, Stuttgart, **1997**. (i) *Small Ring Compounds in Organic Synthesis VI*, Vol. 207, édité par A. de Meijere, Springer, Berlin, **2000**. (j) Donaldson, W. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8589-8627 et les références qui y sont citées. (k) Wessjohann, L. A.; Brandt, W.; Thiemann, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1625-1647 et les références qui y sont citées.

<sup>8</sup> (a) Wong, H. N. C.; Hon, M.-Y.; Tse, C.-W.; Yip, Y.-C.; Tanko, J.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165-198 et les références qui y sont citées. (b) Hudlicky, T.; Reed, J. W. dans *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol 5: *Rearrangements of Vinylcyclopropanes and Related Systems*, édité par B. M. Trost et I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, 1991, pp. 899-970. (c) Piers, E. dans *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol 5: *Rearrangements of Divinylcyclopropanes and Related Systems*, édité par B. M. Trost et I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, 1991, pp. 971-998. (d) Keck, G. E.; Tonnies, S. D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4607-4610. (e) Davies, H. M. L.; Stafford, D. G.; Doan, B. D.; Houser, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3326-3331 et les références qui y sont citées. (f) Trost, B. M.; Shen, H. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2313-2316 et les références qui y sont citées. (g) Piccialli, V.; Graziano, M. L.; Iesce, M. R.; Cermola, F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8067-8070.

<sup>9</sup> (a) Castellino, A. J.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7512-7519. (b) Newcomb, M.; Toy, P. H. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 449-455 et les références qui y sont citées. (c) Samuel, M. S.; Baines, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12702-12703.

- 
- <sup>10</sup> Yamazaki, S.; Sakamoto, M.; Suzuri, M.; Doi, M.; Nakazawa, T.; Kobayashi, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 1870-1875.
- <sup>11</sup> (a) Emschwiller, G. *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1926**, *183*, 665-667. (b) Chang, D. Y.; Tseng, C. L. *Trans. Sci. Soc. China* **1932**, *7*, 243-251.
- <sup>12</sup> Fidler, D. A.; Jones, J. R.; Clark, S. L.; Stange, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6634.
- <sup>13</sup> Pour les premières synthèses de *gem*-dizinciques, voir: (a) Emschwiller, G. *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1929**, *188*, 1555-1557. (b) Turnbull, P.; Syhoro, K.; Fried, J. H. *J. Am. Chem., Soc.* **1966**, *88*, 4764-4766. (c) Hashimoto, H. Hida, M.; Miyano, S. *Kogyo Kagaku Zasshi* **1966**, *69*, 174. (d) Miyano, S.; Hida, M.; Hashimoto, H. *Kogyo Kagaku Zasshi* **1966**, *69*, 2134-2137. (e) Hashimoto, H.; Hida, M.; Miyano, S. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *10*, 518-520. (f) Miyano, S.; Hida, M.; Hashimoto, H. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, 263-268. (g) Harrison, I. T.; Rawson, R. J.; Turnbull, P.; Fried, J. H. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3515-3517. (h) Martel, B.; Varache, M. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *40*, C53-C55. (i) Pour des revues sur la synthèse et l'utilisation des *gem*-dizinciques, voir les références 2a-c,e.
- <sup>14</sup> Pour les premières synthèses de *gem*-dilithiens, voir: (a) Wittig, G.; Harborth, G. *Chem. Ber.* **1944**, *77*, 306. (b) West, R.; Rochow, E. G. *Naturwissenschaften* **1953**, *40*, 142. (c) West, R.; Rochow, E. G. *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 1739-1742. (d) Ziegler, K.; Nagel, M.; Datheiger, Z. *Anorg. Allg. Chem.* **1955**, *282*, 345. (e) West, R.; Jones, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2656-2661. (f) Pour une revue sur la synthèse et l'utilisation des *gem*-dilithiens, voir les références 2a-b.
- <sup>15</sup> Pour les premières synthèses de *gem*-dialanes, voir: (a) Ziegler, K. *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 721-729. (b) Wilke, G.; Müller, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, *618*, 267-275. (c) Wilke, G.; Müller, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *629*, 222-240. (d) Pour une revue sur la synthèse et l'utilisation des *gem*-dialanes, voir les références 2a-b.

- 
- <sup>16</sup> Pour les premières synthèses de *gem*-diboranes, voir: (a) Dulou, R.; Chretien-Bessière, Y. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1959**, 1362-1365. (b) Brown, H. C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3834-3840. (c) Matteson, D. S.; Shdo, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2684. (d) Pour une revue sur la synthèse et l'utilisation des *gem*-diboranes, voir les références 2a-b.
- <sup>17</sup> Pour les premières synthèses de *gem*-aluminotitanes, voir: (a) deVries, H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1961**, *80*, 866-878. (b) Heins, E.; Hinck, H.; Kaminsky, W.; Oppermann, G.; Raulinat, P.; Sinn, H. *Makromol. Chem.* **1970**, *134*, 1-22. (c) Voir les références 3b et 3l et les références qui y sont citées.
- <sup>18</sup> Pour les premières synthèses de *gem*-borolithiens, voir: (a) Binger, P.; Köster, R. *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 652. (b) Zweifel, G.; Arzoumanian, H. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 2535-2538. (c) Brown, H. C.; Rhodes, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4306-4307. (d) Ashe, A. J. III; Shu, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1804-1805. (e) Rathke, M. W.; Kow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6854-6856. (f) Zweifel, G.; Fisher, R. P.; Horng, A. *Synthesis* **1973**, 37-38. (g) Pour une revue sur la synthèse et l'utilisation des *gem*-borolithiens, voir les références 2a-b.
- <sup>19</sup> Pour les premières synthèses de *gem*-zinciomagnésiens, voir: (a) Gaudemar, M. *C. R. Acad. Sci. Paris* **1971**, *273*, 1669-1672. (b) Frangin, Y.; Gaudemar, M. *C. R. Acad. Sci. Paris* **1974**, *278*, 885-887. (c) Frangin, Y.; Gaudemar, M. *C. R. Acad. Sci. Paris* **1975**, *280*, 1389-1391. (d) Bernadou, F.; Miginiac, L. *C. R. Acad. Sci. Paris* **1975**, *280*, 1473-1476. (e) Bellassoued, M.; Frangin, Y.; Gaudemar, M. *Synthesis* **1977**, 205-208. (f) Knochel, P.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1039-1042. (g) Knochel, P.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1043-1046. (g) Pour une revue sur la synthèse et l'utilisation des *gem*-zinciomagnésiens, voir les références 2a-b,d.
- <sup>20</sup> Pour les premières synthèses de *gem*-borozirconiens, voir: (a) Hartner, F. W., Jr.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4979-4981. (b) Zheng, B.; Srebnik, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4133-4136. (c) Pour une revue sur la synthèse et l'utilisation des *gem*-borozirconiens, voir la référence 2a.

- 
- <sup>21</sup> Pour les premières synthèses de *gem*-zinciozirconiens, voir les références 20a et 3j. Pour une revue sur la synthèse et l'utilisation des *gem*-zinciozirconiens, voir la référence 2a.
- <sup>22</sup> Pour les premières synthèses de *gem*-aluminozirconiens, voir: (a) La référence 20a. (b) Hartner, F. W.; Schwartz, J.; Clift, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 640-641. (c) Pour une revue sur la synthèse et l'utilisation des *gem*-aluminozirconiens, voir la référence 2a.
- <sup>23</sup> Pour les premières synthèses de *gem*-dizirconiens, voir: (a) La référence 22b. (b) Horton, A. D.; Orpen, A. G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 876-878.
- <sup>24</sup> Pour les premières synthèses de *gem*-dichromiens, voir: (a) Dodd, D.; Johnson, M. D. *J. Chem. Soc. (A)* **1968**, 34-38. (b) Nohr, R. S.; Spreer, L. O. *Inorg. Chem.* **1974**, *13*, 1239-1243. (c) les références 3e-h. (d) Pour une revue sur la synthèse et l'utilisation des *gem*-dichromiens, voir: Cintas, P. *Synthesis* **1992**, 248-257. (e) La référence 3q.
- <sup>25</sup> Quoique non isolés, les réactifs de Nysted<sup>26</sup> et de Tebbe<sup>3b</sup> sont suffisamment stables pour être vendus commercialement en solution. Pour quelques exemples de *gem*-dimétalliques stables et isolés, voir: (a) Matteson, D. S.; Shdo, J. G. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2742-2746. (b) Andrews, P. C.; Raston, C. L.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Organometallics* **1998**, *17*, 779-782.
- <sup>26</sup> Le réactif de Nysted (L. N. Nysted, US Patent 3 865 848, **1975**; *Chem. Abstr.* 1975, *83*, 10406q) est disponible commercialement d'Aldrich Co. La préparation du réactif implique l'utilisation d'un couple zinc-plomb ou de zinc activé par l'acide chlorhydrique.
- <sup>27</sup> (a) Pine, S. H.; Zahler, R.; Evans, D. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3270-3272. (b) Voir les références 3i et 3p.
- <sup>28</sup> (a) Voir la référence 4b. (b) Varghese, J. P.; Zouev, I.; Aufauvre, L.; Knochel, P.; Marek, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4151-4158.

- 
- <sup>29</sup> (a) Pour une revue récente sur les méthodes de synthèses des composés *gem*-diiodés, voir: Lemay, J. Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, 1996.
- <sup>30</sup> Pour des exemples de réactions utilisant des composés *gem*-diiodés, voir: (a) Charette, A. B.; Lemay, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1090-1092. (b) Shibli, A.; Varghese, J. P.; Knochel, P.; Marek, I. *Synlett* **2001**, 818-820. (c) Voir la référence 28b. (d) Vu, V. A.; Marek, I.; Knochel, P. *Synthesis* **2003**, 1797-1802.
- <sup>31</sup> (a) Zweifel, G.; Steele, R. B. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 6021-6025. (b) Voir les références 18b et 18f. (c) Mukaiyama, T.; Murakami, M.; Oriyama, T.; Yamaguchi, M.; *Chem. Lett.* **1981**, *10*, 1193-1196.
- <sup>32</sup> (a) Voir les références 19g, 5a et 5d (b) Knochel, P.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4427-4430. (c) Knochel, P.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4431-4434. (d) Marek, I.; Lefrançois, J.-M.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 5969-5972. (e) Marek, I.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 5973-5976. (f) Marek, I.; Lefrançois, J.-M.; Normant, J. F. *Synlett* **1992**, 633-635. (g) Normant, J. F.; Marek, I.; Lefrançois, J.-M. *Pure & Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1857-1864. (h) Marek, I.; Lefrançois, J.-M.; Normant, J. F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, *131*, 910-918. (i) Marek, I.; Lefrançois, J.-M.; Normant, J. F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4154-4161.
- <sup>33</sup> Pour des revues sur le couplage de Gaudemar-Normant, voir les références 2a et 2d.
- <sup>34</sup> Pour des études théoriques sur le couplage de Gaudemar-Normant, voir: (a) Nakamura, E.; Kubota, K.; Sakata, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5457-5458. (b) Marek, I.; Schreiner, P. R.; Normant, J. F. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 929-931. (c) Hirai, A.; Nakamura, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8665-8666. (d) Hirai, A.; Nakamura, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11791-11798.

- 
- <sup>35</sup> (a) Creton, I.; Rezaei, H.; Marek, I.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1899-1902. (b) Rezaei, H.; Yamanoi, S.; Chemla, F.; Normant, J. F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 419-421.
- <sup>36</sup> (a) Fritsch, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *272*, 319-324. (b) Buttenberg, W. P. *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *272*, 324-337. (c) Wiechell, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *272*, 337-344.
- <sup>37</sup> (a) Voir les références 4e et 4h. (b) Barma, D. K.; Baati, R.; Valleix, A.; Mioskowski, C.; Falck, J. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4237-4238.
- <sup>38</sup> Voir les références 3e, 3f, 3h, 3m, 3r.
- <sup>39</sup> Un rayon-X d'un cristal de *gem*-dizincique a même pu être obtenu. Voir la référence 25b.
- <sup>40</sup> (a) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323-5324. (b) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256-4264.
- <sup>41</sup> (a) Takai, K.; Kakiuchi, T.; Kataoka, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2668-2670. (b) Pour une étude similaire pour la réaction de Simmons-Smith, voir: Takai, K.; Kakiuchi, T.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2671-2673.
- <sup>42</sup> Le plomb étant plus électronégatif que le zinc, la densité électronique du carbone est diminuée, ce qui facilite une deuxième addition oxydante, un processus qui augmente significativement la densité électronique du carbone.
- <sup>43</sup> (a) Voir la référence 41a (b) Matsubara, S.; Otake, Y.; Morikawa, T.; Utimoto, K. *Synlett* **1998**, 1315-1316. (c) Matsubara, S.; Mizuno, T.; Otake, Y.; Kobata, M.; Utimoto, K.; Takai, K. *Synlett* **1998**, 1369-1371. (d) Matsubara, S.; Otake, Y.; Hashimoto, Y.; Utimoto, K. *Chem. Lett.* **1999**, *28*, 747-748. (e) Matsubara, S.; Yoshino, H.; Utimoto, K.; Oshima, K. *Synlett* **2000**, 495-496. (f) Matsubara, S.; Toda, N.; Kobata, M.; Utimoto, K. *Synlett* **2000**, 987-988.
- <sup>44</sup> (a) Utimoto, K.; Toda, N.; Mizuno, T.; Kobata, M.; Matsubara, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2804-2805. (b) Matsubara, S.; Kawamoto, K.;



- 
- Utimoto, K. *Synlett* **1998**, 267-268. (c) Voir les références 43b, 43d-f et 2e. (d) Matsubara, S.; Arioka, D.; Utimoto, K. *Synlett* **1999**, 1253-1254. (e) Matsubara, S.; Ukai, K.; Toda, N.; Utimoto, K.; Oshima, K. *Synlett* **2000**, 995-996.
- <sup>45</sup> (a) Ukai, K.; Oshima, K.; Matsubara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12047-12048. (b) Matsubara, S.; Yamamoto, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2837-2840. (c) Matsubara, S.; Ukai, K.; Fushimi, H.; Yokota, Y.; Yoshino, H.; Oshima, K.; Omoto, K.; Ogawa, A.; Hioki, Y.; Fujimoto, H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8255-8262.
- <sup>46</sup> Voir les références 43c-d et 44d.
- <sup>47</sup> (a) Voir les références 43c-e. (b) Matsubara, S.; Yamamoto, Y.; Utimoto, K. *Synlett* **1999**, 1471-1473. (c) Ukai, K.; Arioka, D.; Yoshino, H.; Fushimi, H.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Matsubara, S. *Synlett* **2001**, 513-514.
- <sup>48</sup> Matsubara, S.; Ukai, K.; Mizuno, T.; Utimoto, K. *Chem. Lett.* **1999**, *28*, 825-826.
- <sup>49</sup> Sakurai, J. *J. Chem. Soc.* **1880**, *39*, 658-661.
- <sup>50</sup> Pour une revue sur les carbénoïdes et la cyclopropanation, voir: Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977-1050.
- <sup>51</sup> Pour des études théoriques récentes sur la réaction de Simmons-Smith, voir: (a) Dargel, T. K.; Koch, W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1996**, 877-881. (b) Bernardi, F.; Bottoni, A.; Miscione, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12300-12305. (c) Nakamura, E.; Hirai, A.; Nakamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5844-5845. (d) Hermann, H.; Lohrenz, J. C. W.; Kühn, A.; Boche, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4109-4115. (e) Fang, W.-H.; Phillips, D. L.; Wang, D.-Q.; Li, Y.-L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 154-160. (f) Nakamura, M.; Hirai, A.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2341-2350.
- <sup>52</sup> (a) Voir la référence 40. (b) Wittig G.; Schwarzenbach, K. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 652. (c) Wittig, G.; Schwarzenbach, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *650*, 1-

- 
20. (d) Wittig, G.; Wingler, F.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 656, 18-21. (e) Wittig, G.; Wingler, F. *Chem. Ber.* **1964**, 97, 2146-2164. (f) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 3353-3354. (g) Wittig, G.; Jautelat, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 702, 24-37. (h) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron* **1968**, 24, 53-58. (i) Sawada, S.; Inouye, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, 42, 2669-2672. (j) Maruoka, K.; Fukutani, Y.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4412-4414. (k) Molander, G. A.; Etter, J. B. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3942-3944. (l) Molander, G. A.; Harring, L. S. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3525-3532. (m) Denmark, S. E.; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6974-6981. (n) Yang, Z.; Lorenz, J. C.; Shi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8621-8624. (o) Charette, A. B.; Francoeur, S.; Martel, J.; Wilb, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4539-4541. (p) Charette, A. B.; Beauchemin, A.; Francoeur, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8139-8140.
- <sup>53</sup> (a) Denmark, S. E.; Edwards, J. P.; Wilson, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 723-725. (b) Denmark, S. E.; Edwards, J. P.; Wilson, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2592-2602.
- <sup>54</sup> (a) Charette, A. B.; Marcoux, J.-F.; Bélanger-Gariépy, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6792-6793. (b) Charette, A. B.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Beauchemin, A.; Brochu, C.; Isabel, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4508-4509.
- <sup>55</sup> (a) Charette, A. B.; Marcoux, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4539-4549. (b) Denmark, S. E.; O'Connor, S. P.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3390-3401.
- <sup>56</sup> Miyano, S.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, 46, 892-897.
- <sup>57</sup> Pour quelques exemples de cyclopropanations asymétriques avec des auxiliaires chiraux: (a) Arai, I.; Mori, A.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 8254-8256. (b) Ambler, P. W.; Davies, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6979-6982. (c) Ambler, P. W.; Davies, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6983-6984.

---

(d) Mash, E. A.; Hemperley, S. B.; Nelson, K. A.; Heidt, P. C.; Van Deusen, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2045-2055. (e) Mash, E. A.; Hemperley, S. B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2055-2060. (f) Imai, T.; Mineta, H.; Nishida, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4986-4988. (g) Charette, A. B.; Côté, B.; Marcoux, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8166-8167. (h) Charette, A. B.; Côté, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12721-12732. Ligands stœchiométriques: (i) Ukaji, Y.; Nishimura, M.; Fujisawa, T. *Chem. Lett.* **1992**, 61-64. (j) Ukaji, Y.; Sada, K.; Inomata, K. *Chem. Lett.* **1993**, 1227-1230. (k) Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943-11952. Catalyseurs chiraux: (l) Takahashi, H.; Yoshioka, M.; Ohno, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2575-2578. (m) Takahashi, H.; Yoshioka, M.; Shibasaki, M.; Ohno, M.; Imai, N.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12013-12026. (n) Denmark, S.; E.; O'Connor, S. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 584-594. (o) Voir la référence 55b. (p) Charette, A. B.; Molinaro, C.; Brochu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12168-12175. (q) Pour une revue plus complète, voir la référence 50.

<sup>58</sup> (a) Voir la référence 52j. (b) Charette, A. B.; Beauchemin, A. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617-618*, 702-708.

<sup>59</sup> Charette, A. B.; Lacasse, M.-C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3351-3353.

<sup>60</sup> Charette, A. B.; Lebel, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2966-2967.

<sup>61</sup> (a) Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117-2188. (b) *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals, Volume 1 and 2*; édité par M. Beller et C. Bolm, Wiley-VCH, New York, 1998. (c) Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lotz, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414-4435.

<sup>62</sup> (a) Roberts, J. D.; Chambers, V. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3176-3179. (b) Slabey, V. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4928-4930.

- 
- <sup>63</sup> (a) Walborsky, H. M.; Impastato, F. J.; Young, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3283-3288. (b) Walborsky, H. M.; Young, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3288-3296. (c) Piers, E.; Coish, P. D. G. *Synthesis* **2001**, 251-261. (d) Voir la référence 4f.
- <sup>64</sup> Pour des exemples d'alkylmétaux configurationnellement stables, voir: (a) Still, W. C.; Sreekumar, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1201-1202. (b) Chong, J. M.; Park, S. B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2220-2222. (c) Norsikian, S.; Marek, I.; Klein, S.; Poisson, J. F.; Normant, J. F. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2055-2068. (d) Boudier, A.; Hupe, E.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2294-2297. (e) Boudier, A.; Darcel, C.; Flachsmann, F.; Micouin, L.; Oestreich, M.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2748-2755. (f) Voir la référence 61c. (g) Hupe, E.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 127-130. (g) Hupe, E.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3022-3025 et les références qui sont citées dans ces articles.
- <sup>65</sup> Walborsky, H. M.; Banks, R. B. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1980**, *89*, 849-869.
- <sup>66</sup> (a) Voir la référence 65. (b) Lautens, M.; Delanghe, P. H. M.; Goh, J. B.; Zhang, C. H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4213-4227.
- <sup>67</sup> (a) Piers, E.; Jean, M.; Marrs, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5075-5078. (b) Shibata, T.; Tabira, H.; Soai, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 177-178. (c) De Lang, R.-J.; Brandsma, L. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 225-232. (d) Martin, S. F.; Dwyer, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1521-1524. (e) Voir la référence 63c.
- <sup>68</sup> (a) Seyferth, D.; Prokai, B. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1702-1704. (b) Vu, V. A.; Marek, I.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 351-352. (c) Baird, M. S.; Nizovtsev, A. V.; Bolesov, I. G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1581-1593.
- <sup>69</sup> Nozaki, H.; Aratani, T.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2087-2090.
- <sup>70</sup> Seyferth, D.; Yamazaki, H.; Alleston, D. L. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 703-706.

- 
- <sup>71</sup> Bubnov, Y. N.; Nesmeyanova, O. A.; Rudashevskaya, T. Y.; Mikhailov, B. M.; Kazansky, B. A.; Zelinsky, N. D. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2153-2156.
- <sup>72</sup> (a) Isaka, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7428-7430. (b) Nakamura, E. *Synlett* **1991**, 539-547. (c) Nakamura, E. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 123-130.
- <sup>73</sup> (a) Kubota, K.; Nakamura, M.; Isaka, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5867-5868. (b) Nakamura, M.; Arai, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1179-1180. (c) Nakamura, M.; Inoue, T.; Sato, A.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2193-2196.
- <sup>74</sup> Araki, S.; Kenji, O.; Shiraki, F.; Hirashita, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8033-8035.
- <sup>75</sup> Liao, L.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14322-14323.
- <sup>76</sup> Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11566-11567.
- <sup>77</sup> Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7198-7199.
- <sup>78</sup> Bore: (a) Fontani, P.; Carboni, B.; Vaultier, M.; Maas, G. *Synthesis* **1991**, 605-609. (b) Wang, X.-Z.; Deng, M.-Z.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2663-2664. (c) Hildebrand, J. P.; Marsden, S. P. *Synlett* **1996**, 893-894. (d) Pietruszka, J.; Widenmeyer, M. *Synlett* **1997**, 977-979. (e) Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J. *Liebigs Ann.* **1997**, 2297-2302. Aluminium: (f) Zweifel, G.; Clark, G. M.; Whitney, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1305-1307. Silicon: (g) Hirabayashi, K.; Mori, A.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 461-464. Étain: (h) Seyferth, D.; Cohen, H. M. *Inorg. Chem.* **1962**, *1*, 913-916. (i) Lautens, M.; Delanghe, P. H. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 798-800.
- <sup>79</sup> Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8287-8297.

- 
- <sup>80</sup> Dans la mesure où on peut comparer les rendements des cyclopropanols obtenus après oxydation avec les rendements des cyclopropylboronates.
- <sup>81</sup> Markó, I. E.; Kumamoto, T.; Giard, T. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1063-1067.
- <sup>82</sup> Yachi, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2515-2517.
- <sup>83</sup> Takahashi, T.; Ishikawa, M.; Huo, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 388-389.
- <sup>84</sup> Matteson, D. S.; Schaumberg, G. D. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 726-731.
- <sup>85</sup> Bernadou, F.; Miginiac, L. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *125*, 23-36.
- <sup>86</sup> March, J. dans *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4<sup>th</sup> edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pp 152, 178, 251-252.
- <sup>87</sup> (a) Reissig, H.-U.; Böhm, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1735-1737. (b) Pour un autre exemple de déprotonation d'un ester cyclopropylcarboxylate, voir: Pinnick, H. W.; Chang, Y.-H.; Foster, S. C.; Govindan, M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4505-4507.
- <sup>88</sup> Löhr, S.; de Meijere, A. *Synlett* **2001**, 489-492.
- <sup>89</sup> Priestley, E. S.; Decicco, C. P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3095-3097.
- <sup>90</sup> (a) Kitatani, K.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2362-2364. (b) Kitatani, K.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 1600-1607.
- <sup>91</sup> (a) Harada, T.; Hattori, K.; Katsuhira, T.; Oku, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6035-6038. (b) Harada, T.; Katsuhira, T.; Hattori, K.; Oku, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6039-6040. (c) Harada, T.; Katsuhira, T.; Hattori, K.; Oku, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2958-2965.
- <sup>92</sup> Danheiser, R. L.; Savoca, A. C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2401-2403.

- 
- <sup>93</sup> Takada, T.; Sakurai, H.; Hirao, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 300-302.
- <sup>94</sup> Probablement selon le mécanisme de Matteson-Pasto, voir: (a) Pasto, D. J.; Miesel, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2118-2124. (b) Matteson, D. S.; Mah, R. W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2599-2603.
- <sup>95</sup> Walborsky, H. M.; Zimmermann, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4996-5000.
- <sup>96</sup> Voir les références 57c, 65 et 68b.
- <sup>97</sup> (a) Longone, D. T.; Wright, W. D. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2859-2862. (b) Voir les références 66b et 96a. (c) Reissig, H.-U.; Böhm, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1735-1737.
- <sup>98</sup> (a) Reetz, M. T.; Raguse, B.; Marth, C. F.; Hügel, H. M.; Bach, T.; Fox, D. N. A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5731-5742. (b) Voir les références 4f, 5e, 67b, 82, 91c et les références qui y sont citées.
- <sup>99</sup> Dans les dernières années, plusieurs conditions ont été développées pour le couplage des alkyls métaux, voir: (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483. (b) Nomura, N.; RajanBabu, T. V. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1713-1716. (c) Busacca, C. A.; Eriksoon, M. C.; Fiaschi, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3101-3104. (d) Prim, D.; Tranchier, J.-P.; Chavignon, R.; Rose-Munch, F.; Rose, E. *Organometallics* **2001**, *20*, 1279-1281. (e) Andrus, M. B.; Song, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3761-3764. (f) Bellina, F.; Anselmi, C.; Rossi, R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3851-3854. (g) Pérez, I.; Sestelo, J. P.; Sarandeses, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4155-4160. (h) Jensen, A. E.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 79-85. (i) Fürstner, A.; Leitner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 609-612. (k) Fürstner, A.; Leitner, A.; Méndez, M.; Krause, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856-13863. (k) Huo, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 423-425. (l) Miller, J. A.; Dankwardt, J. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1907-1910. (m) Molander, G. A.; Yun, C.-S.; Ribagorda, M.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5534-5539. (n) Peyrat, J.-F.; Thomas, E.; L'Hermite, N.; Alami, M.; Brion, J.-D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6703-6707. (o) Molander, G. A.; Ribagorda,

- 
- M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11148-11149. (p) Zhou, J.; Fu, G.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12527-12530.
- <sup>100</sup> Cárdenas, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3018-3020.
- <sup>101</sup> (a) Campbell, J. B., Jr.; Wawerchak Firor, J.; Davenport, T. W. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2265-2272. (b) Voir les références 63c, 67c-d, 68b, 77, 79 et 91b. (c) Charette, A. B.; De Freitas-Gil, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2809-2812. (d) Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9194-9200.
- <sup>102</sup> Isobe, M.; Iio, H.; Kawai, T.; Goto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1940-1942.
- <sup>103</sup> (a) Leutenegger, U.; Umbricht, G.; Fahrni, C.; von Matt, P.; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2143-2156. (b) Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339-345.
- <sup>104</sup> Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726-728.
- <sup>105</sup> (a) Lowenthal, R. E.; Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005-6008. (b) Lowenthal, R. E.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7373-7376.
- <sup>106</sup> Muller, D.; Umbriht, G.; Weber, B.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta.* **1991**, *74*, 232-240.
- <sup>107</sup> Ito, K.; Katsuki, T. *Synlett* **1993**, 638-640.
- <sup>108</sup> Doyle, M. P.; Brandes, B. D.; Kazala, A. P.; Pieters, R. J.; Jarstfer, M. B.; Watkins, L. M.; Eagle, C. T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6613-6616.
- <sup>109</sup> (a) Schumacher, R.; Dammast, F.; Reissig, H.-U. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 614-619. (b) Ebinger, A.; Heinz, T.; Umbricht, G.; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10469-10480. (c) Böhm, C.; Schinnerl, M.; Bubert, C.; Zabel, M.; Labahn, T.; Parisini, E.; Reiser, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2955-2965. (d) Böhm, C.;



- 
- Reiser, O. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1315-1318. (e) Østergaard, N.; Jensen, J. F.; Tanner, D. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6083-6088.
- <sup>110</sup> (a) Timmers, C. M.; Leeuwenburgh, M. A.; Verheijen, J. C.; Vandermarel, G. A.; van Boom, J. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 49-52. (b) Hoberg, J. O.; Claffey, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2533-2536. (c) Hoberg, J. O.; Claffey, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3217 (Additions & Corrections).
- <sup>111</sup> Doyle, M. P.; Austin, R. E.; Bailey, A. S.; Dwyer, M. P.; Dyatkin, A. B.; Kalinin, A. V.; Kwan, M. M. Y.; Liras, S.; Oalmann, C. J.; Pieters, R. J.; Protopopova, M. N.; Raab, C. E.; Roos, G. H. P.; Zhou, Q.-L.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5763-5775.
- <sup>112</sup> Martin, S. F.; Oalmann, C. J.; Liras, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6727-6730.
- <sup>113</sup> (a) Braish, T. F.; Castaldi, M.; Chan, S.; Fox, D. E.; Keltonic, T.; McGarry, J.; Hawkins, J. M.; Norris, T.; Rose, P. R.; Sieser, J. E.; Sitter, B. J.; Watson, H., Jr. *Synlett* **1996**, 1100-1102. (b) Escribano, A.; Pedregal, C.; González, R.; Fernández, A.; Burton, K.; Stephenson, G. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9423-9427 et les références qui y sont citées.
- <sup>114</sup> (a) Grieco, P. A.; Finkelhor, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3781-3783. (b) Krief, A.; Dumont, W.; Pasau, P.; Lecompte, P. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3039-3052. (c) Bernardi, A.; Scolastico, C.; Villa, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3733-3734. (d) Krief, A.; Lecompte, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2695-2698. (e) Krief, A.; Swinner, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7123-7126.
- <sup>115</sup> (a) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 867-868. (b) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353-1364. (c) Corey, E. J.; Jautelat, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3912-3914.
- <sup>116</sup> Romo, D.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6265-6270.

- 
- <sup>117</sup> (a) Hanessian, S.; Andreotti, D.; Gomtsyan, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10393-10394. (b) Additions et Corrections: Hanessian, S.; Andreotti, D.; Gomtsyan, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2537.
- <sup>118</sup> (a) Avery, T. A.; Haselgrove, T. D.; Rathbone, T. J.; Taylor, D. K.; Tiekink, E. R. T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 333-334. (b) Avery, T. A.; Taylor, D. K.; Tiekink, E. R. T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5531-5546. (c) Avery, T. A.; Greatrex, B. W.; Taylor, D. K.; Tiekink, E. R. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, 1319-1321. (d) Avery, T. A.; Fallon, G.; Greatrex, B. W.; Pyke, S. M.; Taylor, D. K.; Tiekink, E. R. T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7955-7966.
- <sup>119</sup> Kimber, M. C.; Taylor, D. K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3142-3144.
- <sup>120</sup> Ye, S.; Huang, Z.-Z.; Xia, C.-A.; Tang, Y.; Dai, L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2432-2433.
- <sup>121</sup> Aggarwal, V. K.; Smith, H. W.; Jones, R. V. H.; Fieldhouse, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 1785-1786.
- <sup>122</sup> Liao, W.-W.; Li, K.; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13030-13031.
- <sup>123</sup> Ye, S.; Tang, Y.; Dai, L.-X. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5717-5722.
- <sup>124</sup> Pohlman, M.; Kazmaier, U. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2631-2633.
- <sup>125</sup> Simmons et Wittig ont tous deux rapportés une synthèse d'*exo*-7-norcarane, mais avec 3.6% et 29% rendement seulement. Voir respectivement: (a) Simmons, H. E.; Blanchard, E. P.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1347-1356. (b) La référence 52g.
- <sup>126</sup> (a) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3495-3497. (b) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Fujita, T. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 243-250.
- <sup>127</sup> Pour une revue récente sur la cyclopropanation avec des carbénoïdes de zinc substitués, voir: Charette, A. B.; Beauchemin, A. *Org. React.* **2001**, *58*, 1-415.

- 
- <sup>128</sup> (a) Rickborn, B.; Chan, J. H.-H. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3576-3580. (b) Chan, J. H.-H.; Rickborn, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6406-6411. (c) Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307-1370.
- <sup>129</sup> (a) Voir la référence 125a. (b) Neuman, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 2541-2546.
- <sup>130</sup> Nishimura, J.; Kawabata, N.; Furukawa, J. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 2647-2659.
- <sup>131</sup> Groth, U.; Schöllkopf, U.; Tiller, T. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 857-860.
- <sup>132</sup> Momose, T.; Nishio, T.; Kirihara, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4987-4990.
- <sup>133</sup> Sugimura, T.; Katagiri, T.; Tai, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 367-368.
- <sup>134</sup> Denmark, S. E.; Christenson, B. L.; O'Connor, S. P.; Noriaki, M. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 23-27.
- <sup>135</sup> Sugimura: (a) Sugimura, T.; Yoshikawa, M.; Futagawa, T.; Tai, A. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5955-5966 et les références qui y sont citées; Denmark: (b) Voir les références 55b et 57l-m.
- <sup>136</sup> Voir les références 29a et 30a.
- <sup>137</sup> (a) Juteau, H. Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, 1994. (b) Charette, A. B.; Juteau, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2651-2652.
- <sup>138</sup> Gagnon, A. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 2000.
- <sup>139</sup> À ce sujet, voir la discussion à la section 1.4.2.3.
- <sup>140</sup> Nishimura, J.; Furukawa, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1375-1376.
- <sup>141</sup> Miyano, S.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 1500-1503.
- <sup>142</sup> Pour une discussion sur les cyclopropylzinciques, voir la section 1.3.
- <sup>143</sup> C'est-à-dire l'atome de zinc qui sert de substituant (celui qui demeure dans le produit après la cyclopropanation) et non celui responsable du caractère

---

nucléophile du carbénoïde et dont le lien C-Zn sera clivé au cours de la cyclopropanation.

<sup>144</sup> Voir la section 1.1.3 au Chapitre 1.

<sup>145</sup> Les carbénoïdes *gem*-dichromiens, seul autre type de carbénoïde *gem*-dimétallique à notre connaissance, sont connus depuis longtemps, voir la référence 24.

<sup>146</sup> Pour des exemples de *gem*-dizinciques oligomériques, voir les références 2c, 2e et 47a. Pour des études théoriques sur les stabilités relatives de différents oligomères montrant que la forme cyclique est la plus basse en énergie, voir les références 34c-d.

<sup>147</sup> Pour un exemple d'une espèce *gem*-trizincique, voir la référence 85.

<sup>148</sup> Dans le cas de l'ajout du ligand (bipyridine ou biquinoline) sur l'iodure d'iodométhylzinc, le bis(iodométhylzinc), le bis(chlorométhylzinc) et le réactif de Shi, une solution orange est obtenue et l'addition d'hexane donne le complexe ligand-carbénoïde sous forme d'un solide jaune. Voir la référence 54b.

<sup>149</sup> Il est possible que le carbénoïde *gem*-dizincique alkyle le ligand, voir (a) Wittig, G.; Schwarzenbach, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1961**, 650, 1-21.

<sup>150</sup> Voir les chapitres 3 et 5.

<sup>151</sup> Alternativement, le diiodométhane est peut-être présent dans l'iodoforme en tant que contaminant. Cette hypothèse n'est cependant pas consistante avec les résultats de l'Équation 62.

<sup>152</sup> Les cyclopropanations de **25** et **32** présentées dans la section 2.3 ont été effectuées en utilisant un protocole optimisé. L'optimisation sera présentée au Chapitre 3.

<sup>153</sup> Ce processus demeure néanmoins possible pour expliquer une partie minoritaire de la formation des cyclopropanes non-halogénés.

- 
- <sup>154</sup> Pour un exemple de diéthylzinc en tant que source d'hydrure, voir: (a) Fujihara, H.; Nagai, K.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12055-12056. Un mécanisme alternatif ne procédant pas par un hydrure de zinc serait la métalloène. (b) Charette, A. B.; Boezio, A. *Résultats non publiés*.
- <sup>155</sup> Zhao, C.; Wang, D.; Phillips, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12903-12914.
- <sup>156</sup> Hammond, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 334-338.
- <sup>157</sup> C'est-à-dire que les deux liens C–C sont formés simultanément et au même rythme.
- <sup>158</sup> C'est-à-dire que les deux liens C–C sont formés simultanément, mais pas au même rythme.
- <sup>159</sup> La cyclopropanation avec  $RZn(CH_2I)$  est également asynchrone, voir la référence 51.
- <sup>160</sup> Miyano a déjà rapporté la réaction entre le benzaldéhyde, l'iodoforme et le zinc, mais le styrène, et non le  $\beta$ -iodostyrène a été obtenu.<sup>13f</sup> Quoique aucun mécanisme n'ait été rapporté à l'époque, nous pourrions suspecter soit la formation du *gem*-trimétallique **20**, soit la réduction du  $\beta$ -iodostyrène (obtenue de **15**) dans les conditions réactionnelles.
- <sup>161</sup> Voir entre autres la référence 13f et les références qui y sont citées. Le mécanisme excluant **15** procédant par l'addition de **2** sur **36** suivi d'une seconde réduction *via* un échange halogène-métal est donc exclu d'office.
- <sup>162</sup> Christian Brochu dans notre groupe de recherche a déjà démontré que la cyclopropanation d'un alcool allylique est compétitive par rapport à sa déprotonation, voir: (a) Charette, A. B.; Brochu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11367-11368.
- <sup>163</sup> En optimisant la réaction (*cf.* Chapitre 2), ce problème d'incorporation de deutérium a été réglé et les investigations sur la source de proton misent de côté. Or, ce problème a resurgi lors des études sur les substrats chiraux (*cf.*

- 
- Chapitre 6). Les tests avec  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  et EtI ont été faits sur ce système, et non sur celui présenté dans ce chapitre.
- <sup>164</sup> Aucun traitement mathématique n'a été entrepris pour les raisons suivantes: il est très difficile de connaître et encore moins contrôler avec précision la concentration de **15** considérant que cette espèce est en équilibre avec d'autres espèces de zinc (voir section 2.2) et que la réaction est catalysée par des traces d'oxygènes. D'autre part, aucun standard interne n'a été utilisé pour l'élaboration du Graphique 1, ce qui suppose une conversion exclusive de **6** en **8**, ce qui n'est pas le cas. Finalement, tel que présenté à l'Équation 67, la réaction à ce stade n'est pas suffisamment reproductible pour donner un traitement fiable avec un seul ensemble de donnée. Une erreur importante (non évaluée) existe donc pour chacun des points du graphique. Tous ces facteurs contribuent à rendre l'analyse du Graphique 1 uniquement qualitative et certainement pas quantitative.
- <sup>165</sup> Le rapport *épi-7c* : **41** a été déterminé par spectroscopie RMN  $^2\text{H}$ .
- <sup>166</sup> Voir le Chapitre 1.
- <sup>167</sup> Pour des exemples de réactions électrophiles d'organozinciques avec rétention de configuration, voir la section 1.3.2, les références 5e, 61c, 64e et 64g et les références qui y sont citées.
- <sup>168</sup> Dû à l'enrichissement électronique du carbénoïde électrophile, voir: (a) la référence 162a. (b) Charette, A. B.; Molinaro, C.; Brochu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12160-12167.
- <sup>169</sup> Les travaux théoriques de Phillips ont montrés que les carbénoïdes *gem*-dizinciques  $(\text{EtZn})_2\text{CHI}$  **15a** et  $(\text{IZn})_2\text{CHI}$  **15b** sont plus électrophiles que les carbénoïdes *gem*-diiodés  $\text{EtZnCHI}_2$  **2b** et  $\text{IZnCHI}_2$  **2c**. Ceci indique que la présence d'un deuxième atome de zinc sur un carbone n'augmente pas drastiquement la basicité de ces carbénoïdes. Voir la référence 155.
- <sup>170</sup> (a) Charette, A. B.; Beauchemin, A.; Marcoux, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 33-36. (b) Beauchemin, A. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 2001.

- 
- <sup>171</sup> Nous sommes conscients que le DME, qui a déjà fait ses preuves (voir Charette, A. B.; Prescott, S.; Brochu, C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1081-1083), aurait été un meilleur ligand stabilisateur que **34** étant donné que le cycle formé aurait eu 5 membres plutôt que 7, mais une baisse de réactivité appréciable a été observée lors des zinciocyclopropanations de **6** et de **25** en présence de DME. Le ligand **34** a été utilisé en tant que mimique de **25** dont la zinciocyclopropanation est particulièrement efficace.
- <sup>172</sup> Pour une discussion sur le mécanisme responsable de l'incorporation d'hydrogène, voir la section 2.4.
- <sup>173</sup> Exception faite de l'Entrée 5 du Tableau 6 et des Entrées 4 et 11 du Tableau 7, lorsque des rendements isolés sont rapportés, le seul produit isolable dans des quantités supérieures à 5 % correspond au cyclopropane **7**. L'alcène de départ (**5**) était également isolable dans des quantités supérieures à 5 % lorsque des rendements ou des conversions par RMN <sup>1</sup>H ont été rapportés. Le bilan de matière n'a pas pu être expliqué. Le cyclopropylzincique **6** décompose apparemment pour donner au moins un produit volatil ou plusieurs produits.
- <sup>174</sup> Blanchard, E. P.; Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1337-1347.
- <sup>175</sup> (a) Marcoux, J.-F. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 1995. (b) Charette, A. B.; Marcoux, J.-F. *Synlett* **1995**, 1197-1207. (c) Motherwell, W. B.; Nutley, C. J. *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 219-241. (d) Voir les références 52h et 162a.
- <sup>176</sup> Voir les références 128c, 175bc et les références qui y sont citées.
- <sup>177</sup> Voir les références 51a et 128c.
- <sup>178</sup> La longueur des liaisons O-Zn a été évaluée à 2.2 Å à partir des structures rayons-X de carbénoïdes de zinc complexés à des éthers, voir les références 53 et 54.
- <sup>179</sup> Voir la section 1.4.1 au Chapitre 1 et les références qui y sont citées.

- 
- 180 Voir la section 1.3.2 au Chapitre 1 et les références qui y sont citées.
- 181 Voir notamment les références 61a, 64g et les références qui y sont citées.
- 182 Les réactions électrophiles ont lieu, sauf avis contraire, exclusivement avec rétention de configuration, donnant ainsi des produits diastéréoisomériquement purs puisque **26** l'est.<sup>167</sup>
- 183 La configuration relative des produits a été déterminée à l'aide d'expériences nOe et des constantes de couplages.
- 184 (a) Voir la référence 101c. (b) Charette, A. B.; Giroux, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8718-8719.
- 185 Toutefois, à notre connaissance, aucun couplage au palladium par l'addition oxydante du palladium dans un lien C-X d'un cyclopropane 1,2,3-substitué n'a été rapporté à ce jour. Ces couplages sont néanmoins possibles, voir (a) Charette, A. B.; Nolet, S. *Résultats non publiés*.
- 186 Voir les références 63c, 67cd, 68b, 91b et 101ac.
- 187 (a) Peters, D.; Hornfeldt, A.-B.; Gronowitz, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 1629-1631. (b) Branca, Q.; Jakob-Rotne, R.; Kettler, R.; Rover, S.; Scalone, M. *Chimia* **1995**, *49*, 381-385. (c) Schmitz, W. D.; Romo, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4857-4860.
- 188 Le réactif a été séché sous vide à 60 °C pendant 2 heures et l'ajout de tamis moléculaire 4 Å à la réaction n'a pas amélioré les résultats.
- 189 Voir les références 63c, 67cd, 91b et 101a.
- 190 (a) Nishiyama, M.; Yamamoto, T.; Koie, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 617-620. (b) Yamamoto, T.; Nishiyama, M.; Koie, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2367-2370. (c) Kawatsura, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1473-1478.
- 191 Une autre possibilité est la double inversion de configuration.



- 
- 192 Voir la section 2.3 au Chapitre 2.
- 193 (a) Zakharkin, L. I.; Gavrilenko, V. V.; Paley, B. A. *J. Organomet. Chem.* **1970**, *21*, 269-272. (b) Stanko, V. I.; Okhlobystin, O. Y.; Anorova, G. A.; Beletskaya, I. P. *Zh. Obs. Khim.* **1970**, *40*, 2767. (c) Stanko, V. I.; Anorova, G. A. *Zh. Obs. Khim.* **1971**, *41*, 1521-1526. (d) Gavrilenko, V. V.; Zakharkin, L. I.; Smagin, V. M.; Golubev, V. K. *Zh. Obs. Khim.* **1978**, *48*, 2073-2078.
- 194 Araki a également observé que la réaction d'un iodure ou bromure de cyclopropylindium avec NCS ne donne aucun chlorocyclopropane, mais uniquement l'iodo- ou bromocyclopropane correspondant selon le cas; voir la référence 74.
- 195 Une solution évidente à ce problème de transhalogénéation serait d'utiliser  $\text{CHBr}_3$  pour cyclopropaner. Or, Alexandre Gagnon a montré que, dans ces conditions, la zinciocyclopropanation n'a pas lieu, mais nous obtenons plutôt un mélange de bromocyclopropane épimérique, voir la référence 138.
- 196 Voir la section 3.4.2 au Chapitre 3.
- 197 Calo, V.; Lopez, L.; Pesce, G.; Todesco, P. E. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1625-1628.
- 198 Glazier, E. R. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4397-4399.
- 199 Umemoto, T.; Kawada, K.; Tomita, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4465-4468.
- 200 Abul-Hajj, Y. J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3380-3382.
- 201 Pour les réactions dans DMF et  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{Br}_2$  est ajouté très rapidement après l'immersion du ballon dans le bain à  $-78^\circ\text{C}$  avec une très forte agitation et la réaction est parachevée après quelques minutes pour éviter que le milieu réactionnel ne gèle (ce qui arrive parfois).  $P_f$  (DMF),  $-61^\circ\text{C}$ ,  $P_f$  ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ),  $-46^\circ\text{C}$ .
- 202 Les résultats de cette réaction peuvent varier significativement, en particulier en fonction de l'âge de la solution  $\text{Cl}_2/\text{DMF}$  et de la façon dont la solution est

---

préparée. En effet, si le chlore entre en contact avec des métaux (seringues, canules), des quantités substantielles d'iodocyclopropane **27c** sont alors produites.

- 203 Les résultats peuvent encore une fois varier selon la quantité de chlore présent dans la solution, le temps réactionnel et la pureté du chlore gazeux. Les meilleurs résultats ont été obtenus en enlevant les traces de HCl du gaz en faisant passer le gaz dans un bulleur rempli d'eau, puis un bulleur rempli de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (pour enlever l'eau) et finalement à travers de la laine de verre (pour empêcher les bulles de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> d'atteindre la réaction).
- 204 Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. dans *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, New York, 1999, pp 17-245.
- 205 Ce protocole a été élaboré dans le cadre de l'optimisation de la zinciocyclopropanation pour des substrats chiraux; voir le Chapitre 6.
- 206 La zinciocyclopropanation de **62** et **65** a été effectuée avec le protocole optimal pour les alcools allyliques (Protocole A) et non avec le protocole optimal pour les éthers benzyliques (Protocole B, ce protocole n'avait pas été développé à ce moment), d'où la comparaison entre les Entrées 13 vs 14 plutôt qu'entre les Entrées 13 et 15 du Tableau 16.
- 207 Il a déjà été proposé que les carbénoïdes de zinc ne sont pas complexés par les éthers silylés stériquement encombrés, ce qui résulte en une diminution de la réactivité, voir la référence 59.
- 208 Pour une étude sur la diastéréosélectivité de la iodocyclopropanation avec des alcools allyliques, voir la référence 138.
- 209 Évidemment, la substitution de l'alcène par un groupe aromatique influence la densité électronique de la double liaison. Il aurait peut-être été préférable d'effectuer l'étude sur un alcène non-conjugué.

- 
- 210 Pour des états de transitions avec le bis(iodozincio)méthane de ce genre, voir les références 45bc.
- 211 Voir la discussion à la section 3.4.3.
- 212 Ordre établi en fonction de la grandeur du cycle formé.
- 213 Charette, A. B.; Prescott, S.; Brochu, C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1081-1083.
- 214 Voir les références 59 et 60.
- 215 (a) Denmark, S. E.; Christenson, B. L.; Coe, D. M.; O'Connor, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2215-2218. (b) Denmark, S. E.; Christenson, B. L.; O'Connor, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2219-2222. (c) Voir les références 55b et 57n. (d) Denmark, S. E.; O'Connor, S. P. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1149-1151.
- 216 (a) Voir les références 51cf. (b) Hirai, A.; Nakamura, M.; Nakamura, E. *Chem. Lett.* **1998**, *9*, 927-928.
- 217 Pour un nouveau réactif de cyclopropanation basé sur ce concept, voir la référence 52p.
- 218 Il est important de ne pas tirer des conclusions trop rapidement à partir de ces résultats, car les variations entre les Entrées 2 et 3 sont à peu près de l'ordre de grandeur des variations observées d'une réaction à l'autre dans les mêmes conditions, soit environ 10 %.
- 219 Voir la section 1.1.3 et les références qui y sont citées. Voir particulièrement le Schéma 4 et le Schéma 5.
- 220 Les  $\beta$ -iodostyrènes **37** et **38** ont été détectés par GCMS lorsque le benzaldéhyde **36** est additionné au mélange. Avec un acide de Lewis tel  $\text{TiCl}_n$ , des conversions synthétiquement utiles seraient probablement obtenues.
- 221 Dans tous les exemples qui suivent, sauf avis contraire,  $\text{EtZnI}$  et  $\text{ZnI}_2$  sont toujours préparés en présence de 2 équivalents de  $\text{Et}_2\text{O}$  par équivalent d'atome

- 
- zinc de façon à maintenir ces espèces solubles dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , le solvant de réaction.
- 222 Alternativement, nous ne pouvons pas exclure la possibilité d'une augmentation locale temporaire de la température lors de l'addition de l'éther allylique **80**.
- 223 Pour une discussion sur ce modèle d'état de transition, voir la discussion à la section 3.4.3.
- 224 La tendance inverse a été observée pour l'éther allylique **80**. Dans le cas de l'éther allylique **25**, la baisse de conversion pourrait être attribuée au fait que seulement 1.5 équivalents du carbénoïde  $(\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Zn})_2\text{CHI}$  (**15g**) sont utilisés. Toutefois, 1.5 équivalents de  $(\text{IZn})_2\text{CHI}$  (**15b**) sont suffisants pour la conversion totale de l'éther allylique **25** en cyclopropylzincique, voir Tableau 8, Entrée 3 (p. 71).
- 225 Aucun traitement mathématique n'a été entrepris pour les raisons suivantes: il est très difficile de connaître, et encore moins contrôler, avec précision la concentration de **15** considérant que cette espèce est en équilibre avec d'autres espèces de zinc (voir section 2.2), que la réaction est catalysée par des traces d'oxygènes, que le milieu est hétérogène et que le réactif est instable. D'autre part, aucun standard interne n'a été utilisé pour l'élaboration de ces graphiques, ce qui suppose une conversion exclusive des alcènes en cyclopropanes, ce qui n'est pas toujours le cas (décomposition). Tous ces facteurs contribuent à rendre les analyses de ces graphiques uniquement qualitatives et certainement pas quantitatives.
- 226 Les observations préliminaires pour les alcools allyliques **81** et **145a** montrent que la zinciocyclopropanation des ces substrats avec le Protocole B conduit effectivement à une réaction plus rapide, mais avec un peu plus de décomposition.
- 227 Étant donné que le  $\text{ZnI}_2$  est formé comme produit secondaire lors de la cyclopropanation avec le Protocole E, 1.5 équivalents de  $\text{ZnI}_2$  ont été ajoutés

- dans le Protocole F afin que la différence de quantité de  $ZnI_2$  soit suffisante pour voir une différence dans le profil de la réaction.
- 228 Pour des exemples d'analyses conformationnelles d'alcènes chiraux à la position allylique, voir: (a) Wiberg, K. B.; Martin, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5035-5041. (b) Broeker, J. L.; Hoffmann, R. W.; Houk, K, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5006-5017. (c) Gung, B. W.; Wolf, M. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7038-7044. (d) Gung, B. W.; Melnick, J. P.; Wolf, M. A.; King, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1947-1951.
- 229 Pour une discussion et des références sur la minimisation de la tension allylique  $A^{1,3}$  dans la cyclopropanation d'alcools et d'éthers allylique, voir la section 6.1
- 230 Pour une discussion sur la synthèse asymétrique de cyclopropanes 1,2,3-substitués chiraux énantio purs, voir la section 1.4.2.
- 231 (a) Pour une revue sur les réactions dirigées par le substrat, voir la référence 128c. (b) Pour une revue sur les réactions de cyclopropanation dirigées, voir la référence 50.
- 232 Ratier, M.; Castaing, M.; Godet, J.-Y.; Pereyre, M. *J. Chem. Res., Miniprint* **1978**, 2309-2318.
- 233 Charette, A. B.; Lebel, H.; Gagnon, A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8845-8856.
- 234 (a) Pour une discussion sur les facteurs impliqués, voir la référence 128c. (b) Pour une revue sur la tension allylique  $A^{1,3}$ , voir: Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841-1860.
- 235 (a) Khan, S. D.; Pau, C. F.; Chamberlin, A. R.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 650-663. (b) Voir la référence 228d.
- 236 (a) Delanghe, P. H. M.; Lautens, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9513-9516. (b) Lautens, M.; Delanghe, P. H. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2474-2487.
- 237 (a) Pelissier, M.; Serafini, A.; Devanneaux, J.; Labarre, J.-F.; Tocanne, J.-F. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 3271-3284. (b) Tocanne, J.-F. *Tetrahedron* **1972**, *28*,

- 
- 389-416. (c) Aroney, M. J.; Calderbank, K. E.; Stootman, H. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1973**, 1365-1368. (d) Andrieu, C. G.; Lemarié, B.; Paquer, D. *Org. Magn. Resonance* **1974**, 6, 479-482. (e) Fournier, C.; Lemarié, B.; Braillon, B.; Paquer, D.; Vazeux, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1980**, partie II, 463-467.
- <sup>238</sup> Pour les méthodes utilisées pour assigner la stéréochimie relative des composés, voir la section 6.3 et la partie expérimentale.
- <sup>239</sup> L'optimisation de cette réaction a été effectuée concomitamment avec les travaux du Chapitre 5.
- <sup>240</sup> L'ajout de Et-I et l'utilisation des produits deutérés  $\text{CDI}_3$  et  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  n'ont pas mené à une pire (avec Et-I) ou meilleure (produits deutérés) incorporation de deutérium.
- <sup>241</sup> Pour une discussion sur l'importance de la stœchiométrie des réactifs pour non seulement les conversions, mais également les rendements, voir le Chapitre 3.
- <sup>242</sup> La stéréochimie relative de **29** est présumée être la même que celle de **25**.
- <sup>243</sup> Les géométries de ces états de transitions ont été modélisées à l'aide de Spartan SGI version 5.1.3 OpenGL en utilisant les angles et distances de liaisons obtenus des études théoriques par Nakamura (référence 51) et Phillips (référence 155).
- <sup>244</sup> (a) Paquette, L. A. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 733-750 et les références qui y sont citées. (b) Padwa, A.; Wannamaker, M. W.; Dyslewski, A. D. *J. Org. Chem.* **1987**, 4760-4767. (c) Müller, P.; Bernardinelli, G.; Jacquier, Y.; Ricca, A. *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 1618-1626. (d) Shimazaki, M.; Hara, H.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5447-5450. (e) La référence 57j. (f) Shibuya, A.; Pietz, S.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5537-5540.
- <sup>245</sup> Yamamura, Y.; Toriyama, F.; Kondo, T.; Mori, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 13-15.

- 
- 246 (a) Chan, T. H.; Fleming, I. *Synthesis* **1979**, 761-786 et les références qui y sont citées. (b) Les références 244a et 244f.
- 247 De façon analogue, un groupement Bu<sub>3</sub>Sn pourrait également être utilisé et subséquemment métallé, voir la référence 78i.
- 248 (a) Joris, L.; Schleyer, P. von R.; Gleiter, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 327-336. (b) Gault, Y.; Felkin, H. *Bull. Chem. Soc. Chim. Fr.* **1965**, 742-746. (c) Lebel, H. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 1998.
- 249 Pour des travaux récents sur l'étude des ponts-H avec les cyclopropylméthanols, 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*, 734-745. (b) Hopf, H.; Marstokk, K.-M.; de Meijere, A.; Mlynek, C.; Mollendal, H.; Sveiczzer, A.; Stenstrom, Y.; Traetteberg, M. *Acta Chem. Scand.* **1993**, *47*, 739-747. (c) Marstokk, K.-M.; Mollendal, H. *Acta Chem. Scand.* **1992**, *46*, 861-866.
- 250 Zakharkin, L. I.; Okhlobystin, O. Y. *Zh. Obs. Khim.* **1960**, *30*, 2134.
- 251 (a) Langer, F.; Schwink, L.; Devasagayaraj, A.; Chavant, P.-Y.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8229-8243. (b) Voir les références 61c et 64e.
- 252 Molinaro, C. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 2002.
- 253 Voir les références 57l et 57m.
- 254 Voir les références 55b, 57n et 215abd.
- 255 (a) Anand, N. K.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687-9688. Pour d'autres réactions d'alcynylation asymétrique d'aldéhydes, voir: (b) Moore, D.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1855-1857. (c) Li, X.; Lu, G.; Kwok, W. H.; Chan, A. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12636-12637.
- 256 Shriver, D. F.; Drezdon, M. A. *The manipulation of air-sensitive compounds*; 2nd Edition ed.; Wiley: New York, 1986.
- 257 Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

- 
- 258 Les  $T_r$  et spectres de masses ont été comparés avec des échantillons authentiques préparés selon la méthode de Takai, voir la référence 3e.
- 259 Voir les références 57k et 138.
- 260 Afin de faciliter la purification, l'alcène non-réagit est détruit par osmylation, voir la référence 57p.
- 261 Charette, A. B.; Lebel, H. *Org. Synth.* **1998**, *76*, 86-100.
- 262 Afin de faciliter la purification, l'alcène non-réagit est détruit par ozonolyse selon un protocole décrit dans la littérature, voir Veysoglu, T.; Mitscher, L. A.; Swayze, J. K. *Synthesis* **1980**, 807-810.
- 263 Bérubé, G.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 404-412.
- 264 Hull, H. M.; Knight, D. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 857-863.
- 265 Bouquillon, S.; Muzart, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3301-3305.
- 266 Azzena, F.; Calvani, F.; Crotti, P.; Gardelli, C.; Macchia, F.; Pineschi, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10601-10626.
- 267 Malanga, C.; Mannucci, S.; Lardicci, L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1021-1028.
- 268 Hatch, L. F.; Moore, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *66*, 285-287.
- 269 Chini, M.; Crotti, P.; Flippin, L. A.; Gardelli, C.; Giovani, E.; Macchia, F.; Pineschi, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1221-1227.
- 270 Arnold, D. R.; Mines, S. A. *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 689-698.
- 271 Koreeda, M.; Patel, P. D.; Brown, L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5910-5912.
- 272 Yadav, J. S.; Reddy, P. S. *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 1119-1132.
- 273 Kita, Y.; Akai, S.; Yamamoto, M.; Taniguchi, M.; Tamura, Y. *Synthesis* **1989**, 334-337.
- 274 Mori, A.; Arai, I.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6447-6458.



- 
- 275 Campi, E. M.; Jackson, W. R.; Perlmutter, P.; Tasdelen, E. E. *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 995-1007.
- 276 Goff, D. A.; Harris, R. N.; Bottaro, J. C.; Bedford, C. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4711-4714.
- 277 Kelley, J. L.; Linn, J. A.; Selway, J. W. T. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1757-1763.
- 278 Tietze, L. F.; Görlitzer, J. *Synthesis* **1998**, 873.
- 279 Harpp, D. N.; Gingras, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7737-7745.
- 280 Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.
- 281 Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K.; Hääjima, T.; Kamiya, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4392-4398.
- 282 Rossi, R.; Carpita, A. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 287-290.
- 283 Uenishi, J.; Motoyama, M.; Kimura, Y.; Yonemitsu, O. *Heterocycles* **1998**, *47*, 439-451.
- 284 Bâes, R. W.; Díez-Martín, D.; Kerr, W. J.; Knight, J. G.; Ley, S. V.; Sakellaridis, A. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4063-4082.
- 285 Sammelson, R. E.; Miller, R. B.; Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2225-2228.
- 286 Zweifel, G.; Lewis, W. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2739-2744.
- 287 Ishikawa, T.; Mizuta, T.; Hagiwara, K.; Aikawa, T.; Kudo, T.; Saito, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3702-3705.
- 288 Irelet, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899.