TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES **1**

INTRODUCTION GÉNÉRALE **3**

CHAPITRE 1 : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE : SYNTHÈSE D'ALKYLIDÈNECYCLOPROPANES PRÉCURSEURS DE CYCLOPROPANES SUBSTITUÉS **9**

1. Principales méthodes de synthèse des alkylidènecyclopropanes **10**
1.1 Synthèse d'ACPs par formation du cycle à trois chaînons 11
1.1.1 Cyclopropanation d'allènes 11
1.1.1.1 Carbénoïdes métalliques 11
1.1.1.2 Carbènes dihalogénés 14
1.1.1.3 Carbénoïdes issus de composés diazo 15
1.1.2 Cyclopropanation d'alcènes 17
1.1.3 Cyclisations d'espèces équivalentes à des synthons 1,3-dipolaires 18
1.1.3.1 Formation de la liaison C2-C3 18
1.1.3.2 Formation de la liaison C1-C3 20
1.2 Synthèse d'ACPs par formation de la double liaison exocyclique 22
1.2.1 Réactions d'oléfination 22
1.2.1.1 Oléfinations impliquant un organométallique cyclopropanique 23
1.2.1.2 Oléfination de Wittig d'hémiacétals de cyclopropanones 27
1.2.2 Réactions d'élimination 28
1.2.2.1 Élimination de HX 28
1.2.2.2 Élimination de XY 30
1.2.3 Addition nucléophile sur des complexes π-allyliques de palladium 31
1.2.4 Synthèse d'ACPs à partir de cyclopropènes 32
1.2.4.1 Isomérisation de cyclopropènes 33
1.2.4.2 Substitutions avec transposition allylique 35
1.2.4.3 Addition d'électrophiles sur des (cyclopropénylméthyl)métaux 36
1.2.4.4 Réarrangements sigmatropiques [2,3] et [3,3] 38
1.3 Bilan 40

2. Utilisation des ACPs comme précurseurs de cyclopropanes substitués **42**
2.1 Généralités 42
2.2 Cycloadditions 43
2.2.1 Cycloadditions [3+2] 44
2.2.2 Cycloadditions [4+2] 46
2.2.3 Cycloadditions [2+2] 47
2.2.4 Cycloadditions [2+2+1] 48
2.2.5 Cycloadditions [2+2+2] 49
2.3 Additions sur la double liaison 50
2.3.1 Additions nucléophiles 50
2.3.2 Additions électrophiles 50
2.3.3 Additions catalysées par les métaux 52
2.3.3.1 Catalyse homogène 52
2.3.3.2 Catalyse hétérogène 55

3. Bilan et perspectives **56**

CHAPITRE 2 : SYNTHÈSE D'ALKYLIDÈNE(AMINOCYCLOPROPANES) PAR RÉARRANGEMENT DE CYANATES DÉRIVÉS DE CYCLOPROPÉNYLCARBINOLS 59

1. Contexte de l'étude et objectifs 59
1.1 Rappels bibliographiques 59
1.1.1 Généralités 59
1.1.2 Synthèse des aminocyclopropanes 61
1.2 Objectifs des travaux 63

2. Résultats 67
2.1 Étude préliminaire 67
2.1.1 Préparation du substrat « modèle » requis pour l'étude 67
2.1.2 Réarrangement sigmatropique [3,3] 68
2.1.3 Addition de nucléophiles sur l'isocyanate 8a 73
2.2 Champ d'application et limites du réarrangement des cyanates de cyclopropénylcarbinyle 75
2.2.1 A partir de cyclopropénylcarbinols diversement α-substitués 75
2.2.1.1 Préparation des substrats 75
2.2.1.2 Réarrangements sigmatropiques [3,3] 77
2.2.2 Influence des substituants du cyclopropène 82
2.2.2.1 Préparation des substrats 82
2.2.2.2 Réarrangement des carbamates 52, 60, 70–72 85
2.3 Transformations ultérieures des dérivés d'alkylidène(aminocyclopropanes) 87
2.3.1 Déprotection de l'atome d'azote 87
2.3.2 Époxydation 88
2.3.3 Hydrogénations diastéréosélectives 89
2.3.4 Synthèse d'un macrocycle incorporant un aminocyclopropane 91

3. Bilan et perspectives 94

CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE D'ALKYLIDÈNECYCLOPROPANES POSSÉDANT UN MOTIF α-HYDROXY OU α-AMINOACIDE 97

1. Contexte de l'étude et objectifs 97
1.1 Rappels bibliographiques 97
1.1.1 Généralités 97
1.1.2 Synthèse d'α-aminoacides cyclopropaniques 98
1.2 Objectifs des travaux 99

2. Résultats 101
2.1 Étude préliminaire : Réarrangement d'Ireland–Claisen d'un glycolate « modèle » 101
2.1.1 Préparation du substrat et réarrangement sigmatropique [3,3] 101
2.1.2 Diastéréosélectivité du réarrangement d'Ireland–Claisen 103
2.1.3 Transfert de chiralité 104
2.1.4 Compétition entre un cyclopropène et un alcène 105
2.2 Réarrangement d'Ireland–Claisen des glycolates de cyclopropénylcarbinyle 106
2.2.1 Généralisation 106
2.2.2 Hydrogénations diastéréosélectives 112
2.2.3 Bilan intermédiaire 114
2.3 Réarrangement d'Ireland–Claisen des glycinates de cyclopropénylcarbinyle 115
2.3.1 Réactivité des *N*-Boc glycinates 115
2.3.2 Réarrangement des *N*,*N*-diBoc glycinates 117
2.3.2.1 Rappels bibliographiques 117
2.3.2.2 Réactivité des *N*,*N*-diBoc glycinates 117

2.3.2.3 Déprotection de l'atome d'azote 120
2.3.2.4 Transformations ultérieures 122

3. Bilan 123

CHAPITRE 4 : SYNTHÈSE D'ALKYLIDÈNE (*GEM*-DIFLUOROCYCLOPROPANES) 125

1. Contexte de l'étude et objectifs 125
1.1 Rappels bibliographiques 125
1.1.1 Généralités 125
1.1.2 Synthèse d'alkylidène(*gem*-difluorocyclopropanes) 127
1.2 Objectifs des travaux 132

2. Résultats 133
2.1 Etude préliminaire 133
2.1.1 Synthèse et réactivité de substrats « modèles » 133
2.2 Réarrangement d'Ireland–Claisen des glycolates de *gem*-difluorocyclopropénylcarbinyle. 138
2.2.1 Synthèse des glycolates propargyliques 138
2.2.2 Réarrangement d'Ireland–Claisen des glycolates de gem-difluorocyclopropényl carbinyle 141
2.3 Essais de réarrangement d'Ireland–Claisen d'un glycinate de *gem*-difluorocyclopropényl carbinyle 147
2.4 Fonctionnalisation des α-alcoxy esters possédant un alkylidène(*gem*-difluoro cyclopropane) 148
2.4.1 Hydrogénation diastéréosélective de la double liaison 148
2.4.2 Coupure oxydante de la chaîne glycolique en C2 149

3. Bilan 150

CONCLUSION ET PERSPECTIVES 153

EXPERIMENTAL SECTION – CHAPTER 2 157

EXPERIMENTAL SECTION – CHAPTER 3 201

EXPERIMENTAL SECTION – CHAPTER 4 237

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

Å	:	angström
Ac	:	acétyle
ACP(s)	:	alkylidènecyclopropane(s)
ADN	:	Acide désoxyribonucléique
All	:	allyle
Alloc	:	allyloxycarbonyle
Ar	:	aryle
aq	:	aqueux
BINAP	:	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
Bn	:	benzyle
Boc	:	*tert*-butyloxycarbonyle
Bz	:	benzoyle
c	:	concentration
cat.	:	catalytique
Cbz	:	benzyloxycarbonyle
CCM	:	chromatographie sur couche mince
cod	:	cycloocta-1,5-diène
Cp	:	cyclopentadiényle
Cy	:	cyclohexyle
m-CPBA	:	acide *méta*-chloroperbenzoïque
dba	:	dibenzylidèneacétone
DBU	:	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-1,4-ène
DEAD	:	azodicarboxylate de diéthyle
DET	:	tartrate de diéthyle
DIBAL-H	:	hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	:	4-(*N*,*N*-diméthylamino)pyridine
dme	:	diméthoxyléthane
DMF	:	*N*,*N*-diméthylformamide
DMP	:	periodinane de Dess-Martin
DMPU	:	1,3-diméthyltétrahydropyrimidin-2(1*H*)-one
DMSO	:	diméthylsulfoxyde
dppbz	:	1,2-bis(diphénylphosphino)benzène
dppe	:	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
dppf	:	1,1’-bis(diphénylphosphino)ferrocène
EDCI	:	chlorhydrate de 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
ee	:	excès énantiomérique
équiv	:	équivalent
fod	:	6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-diméthyl-3,5-octanedionate
GEA	:	groupe électroattracteur
h	:	heure
HMPA	:	hexaméthylphosphoramide
KHMDS	:	bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
L ou L_n	:	ligand
LDA	:	diisopropylamidure de lithium
LiHMDS	:	bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
m	:	*méta*
MCP(s)	:	méthylènecyclopropane(s)

Mes	:	mésityle
min	:	minute
Mp	:	point de fusion (melting point)
M_t	:	métal de transition
Ms	:	mésyle
NaHMDS	:	bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
NBS	:	*N*-bromosuccimide
NIS	:	*N*-iodosuccimide
Nu	:	nucléophile
NOE	:	effet Overhauser nucléaire
Oct	:	octyle
o	:	*ortho*
p	:	*para*
PCC	:	chlorochromate de pyridinium
Pent	:	pentyle
Pht	:	phtaloyle
pin	:	pinacolato
Ph	:	phényle
PMB	:	*para*-méthoxybenzyle
PMP	:	*para*-méthoxyphényle
Py	:	pyridine
rd	:	rapport diastéréomérique
Rdt	:	rendement
RMN	:	résonance magnétique nucléaire
SFC	:	chromatographie en phase fluide supercritique (Supercritical Fluid Chromatography)
S_N	:	substitution nucléophile
Succ	:	succinimidoyle
ta	:	température ambiante
TBS	:	*tert*-butyldiméthylsilyle
TBDPS	:	*tert*-butyldiphénylsilyle
Tf	:	trifluorométhanesulfonyle
TFA	:	acide trifluoroacétique
THF	:	tétrahydrofurane
TIPS	:	triisopropylsilyle
TMEDA	:	*N*,*N*,*N'*,*N'*-tétramethyléthylènediamine
TMS	:	triméthylsilyle
o-Tol	:	*ortho*-tolyle (2-méthylphényle)
Ts	:	tosyle
VIH	:	virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le cyclopropane est un carbocycle possédant des propriétés uniques liées à sa structure particulière. L'angle contraint de 60° entre les trois atomes de carbone coplanaires dévie fortement de la valeur de 109° normalement observée en série aliphatique pour les carbones hybridés sp^3. A cette forte contrainte angulaire s'ajoute une contrainte de torsion due au fait que les liaisons C–H sont éclipsées. Il en résulte une tension de cycle particulièrement importante (27.5 $kcal.mol^{-1}$).[1] Les liaisons C–C du cyclopropane possèdent un caractère p plus marqué que dans les alcanes ou cycloalcanes homologues supérieurs alors que les liaisons C–H, ou celles établies avec d'autres substituants (exocycliques), ont un caractère s plus important.[2] Ainsi, la réactivité du cyclopropane est très souvent comparée à celle d'une double liaison C=C en raison de son caractère π-donneur et sa capacité à interagir (recouvrement) avec des orbitales de type π (liaisons C=C, C=O, C=N) ou p (cation, radical, anion) adjacentes.[2] En dépit de leur tension de cycle élevée, les cyclopropanes sont des molécules stables, rencontrées dans de très nombreux produits naturels et synthétiques biologiquement actifs (antibiotiques, antiviraux, antitumoraux, antifongiques, insecticides, régulateurs de la croissance des plantes…).[3]

L'acide chrysanthémique et les pyréthrines, insecticides isolés de la fleur de *Chrysanthemum cinerariifolium*, sont habituellement cités comme exemples de cyclopropanes naturels bioactifs. Depuis 1949,[4] leur motif structural 2-vinylcyclopropanecarboxylique a inspiré le développement de nouveaux insecticides synthétiques pour l'usage phytopharmaceutique, comme notamment la deltaméthrine (Roussel-Uclaf).[5] Aujourd'hui, des dérivés synthétiques des pyréthrines sont toujours rencontrés dans les insecticides à usage domestique comme Raid® ou Baygon® (Figure 1).

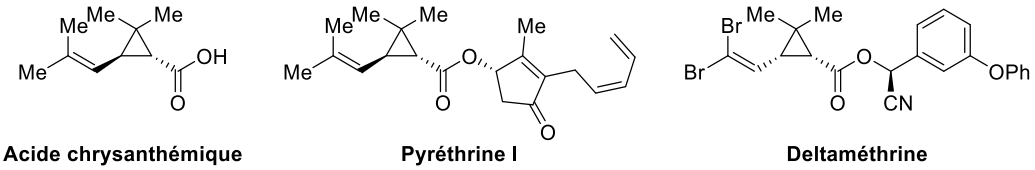


Figure 1

[1] K. B. Wiberg, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 312–322.
[2] (a) A. de Meijere, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 809–826; (b) H. N. C. Wong, M. Y. Hon, C. W. Tse, Y. C. Yip, J. Tanko, T. Hudlicky, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165–198.
[3] (a) J. Salaün, M. S. Baird, *Curr. Med. Chem.* **1995**, *2*, 511–542; (b) J. Salaün, *Top. Curr. Chem.* **2000**, *207*, 1–67; (c) W. A. Donaldson, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8589–8627; (d) L. A. Wessjohann, W. Brandt, T. Thiemann, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1625–1648; (e) J. Pietruszka, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1051–1070; (f) F. Gnad, O. Reiser, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1603–1624; (g) F. Brackmann, A. de Meijere, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4493–4537; (h) F. Brackmann, A. de Meijere, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4538–4583.
[4] M. S. Schechter, N. Green, F. B. LaForge, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3165–3173.
[5] (a) A. Krief, *Pestic. Sci.* **1994**, *41*, 237–257 et références citées; (b) *Deltaméthrine : Monographie*; Roussel-Uclaf 1982.

De nombreux produits naturels bioactifs incorporent des cyclopropanes dans des structures complexes. Ainsi, le mébutate d'ingénol, extrait du latex d'une mauvaise herbe l'*Euphorbia peplus*, est un ester diterpénique utilisé pour le traitement de la kératose actinique depuis 2012.[6] Ce médicament, commercialisé par LEO Pharma sous le nom Picato®, est obtenu à l'échelle industrielle par hémisynthèse à partir d'ingénol extrait des graines d'*Euphorbia Lathyris*. Un cyclopropane 1,2,3-trisubstitué est rencontré dans un autre produit naturel, l'ambruticine S, un polycétide isolé de la myxobactérie *Polyangium cellulosum*, possédant une activité antifongique contre divers agents pathogènes et notamment ceux responsables de l'histoplasmose et de la coccidioïdomycose.[7] Un autre exemple est le composé polycyclopropanique U-106305, isolé de milieux de culture de *Streptomyces* (UC-11136). Ce produit naturel est un dérivé d'acide gras incorporant un enchaînement original de cinq cyclopropanes adjacents *trans*-1,2-disubstitués. Le composé U-106305 est un puissant inhibiteur d'une protéine plasmique (CETP) qui contrôle la redistribution des esters du cholestérol entre les lipoprotéines (LDL/HDL) (Figure 2).[8]

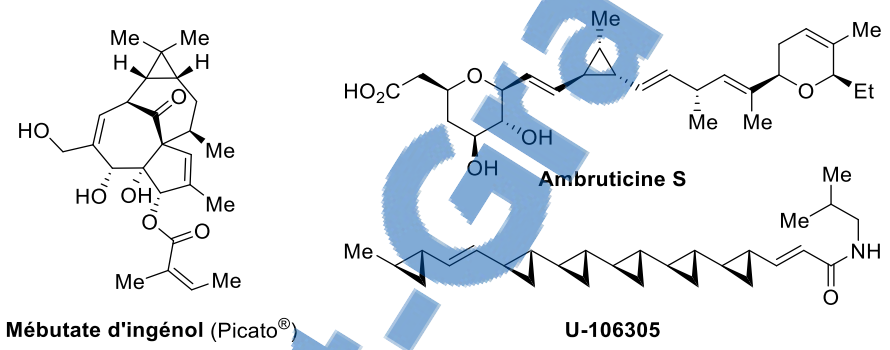


Figure 2

Le cyclopropane est devenu un motif structural fréquemment rencontré en chimie médicinale.[9] Parmi les composés synthétiques, la tranylcypromine, développée comme analogue d'amphétamine, constitue l'un des premiers médicaments synthétiques incorporant un cyclopropane. Ce composé, mis sur le marché dès le début des années 60, est un inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO) utilisé pour le traitement de la dépression.[10] Le cyclopropane *trans* apporte une rigidité permettant de mimer la conformation bioactive de la phényléthylamine endogène, tout en apportant une plus grande stabilité. En outre, l'oxydation de l'azote induit la formation d'un radical-cation

[6] (a) J. H. Aylward, P. G. Parsons, A. Suhrbier, K. A. Turner, US Patent 7449492 B2, **2008**; (b) G. M. Keating, *Drugs* **2012**, *72*, 2397–2405.
[7] (a) D. T. Connor, R. C. Greenough, M. von Strandtmann, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3664–3669; (b) S. M. Ringel, R. C. Greenough, S. Roemer, D. Connor, A. L. Gutt, B. Blair, G. Kanter, M. von Strandtmann, *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 371–375. Pour une revue, voir : (c) V. Michelet, J.-P. Genêt, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 405–418.
[8] M. S. Kuo, R. J. Zielinski, J. I. Cialdella, C. K. Marschke, M. J. Dupuis, G. P. Li, D. A. Kloosterman, C. H. Spilman, V. P. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10629–10634.
[9] T. T. Talele, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 8712–8756.
[10] R. E. Tedeschi, D. H. Tedeschi, P. L. Ames, L. Cook, P. A. Mattis, E. J. Fellows, *Exp. Biol. Med.* **1959**, *102*, 380–381.

Rapport-Gratuit.com

cyclopropylammonium provoquant l'ouverture du cycle à trois chaînons et la formation de liaisons covalentes avec le cofacteur flavine (Fl) de la MAO (Schéma 1).[11]

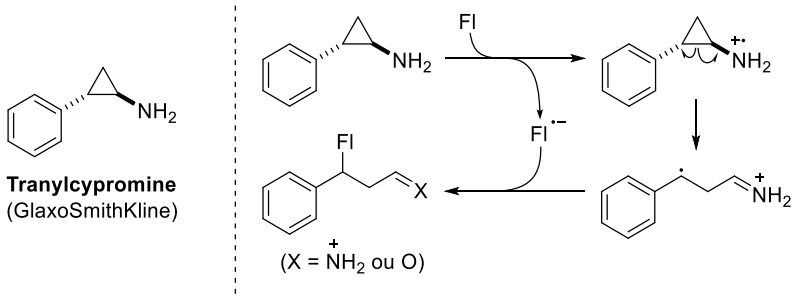


Schéma 1

La stabilité métabolique du cyclopropane est liée au caractère sp^2 partiel des liaisons C–H dont l'énergie est plus forte (106 kcal.mol^{-1}) que celle du propane (99 kcal.mol^{-1}).[12] Ainsi le cyclopropane est régulièrement utilisé comme substituant pour éviter l'oxydation de certaines positions et il peut constituer, compte tenu de sa faible masse molaire, une alternative à l'atome de fluor. En outre, il peut avantageusement remplacer un groupe phényle trop hydrophobe.[9] La névirapine, un inhibiteur de la transcriptase inverse du virus du sida (VIH), s'est révélée être plus stable métaboliquement que son analogue possédant une chaîne éthyle sur l'atome d'azote. Une autre illustration est la conception récente du composé **L1**, inhibiteur de la Polo-like kinase 4 (PLK4), kinase surexprimée dans les cellules cancéreuses responsables du développement de tumeurs.[13] Le remplacement de la double liaison par un cyclopropane trisubstitué dans le composé **L2**, initialement identifié comme « tête de série », a conduit à une amélioration significative des propriétés pharmacocinétiques. En effet, alors que la double liaison de la méthylèneisoindolone **L2** s'isomérise *in vivo*, l'analogue cyclopropanique **L1** est configurationnellement stable.

Les cyclopropanes sont également couramment rencontrés en agrochimie comme dans l'isoxaflutole, un herbicide développé par Rhône-Poulenc dans les années 90. Cet inhibiteur de la 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase (HPPD), induit une cascade conduisant à la destruction de la chlorophylle.[14]

Elargissant la palette du parfumeur en apportant des nuances intéressantes, les cyclopropanes synthétiques sont aussi rencontrés dans des composés d'interêt en parfumerie tels que le javanol. Grâce à l'absence de double liaison, ce composé à l'odeur poudrée de bois de santal, présente une grande stabilité et une excellente persistance dans le temps (Figure 3).[15]

[11] M. N. A. Khan, T. Suzuki, N. Miyata, *Med. Res. Rev.* **2013**, *33*, 873–910.
[12] S. J. Blanksby, G. B. Ellison, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255–263.
[13] P. B. Sampson, *et al.*, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 130–146.
[14] A. Gamblin, R. H. Hewett, US Patent 6028031 A1, **2000**
[15] F. Schröder, *Chem. Biodiversity* **2014**, *11*, 1734–1751.

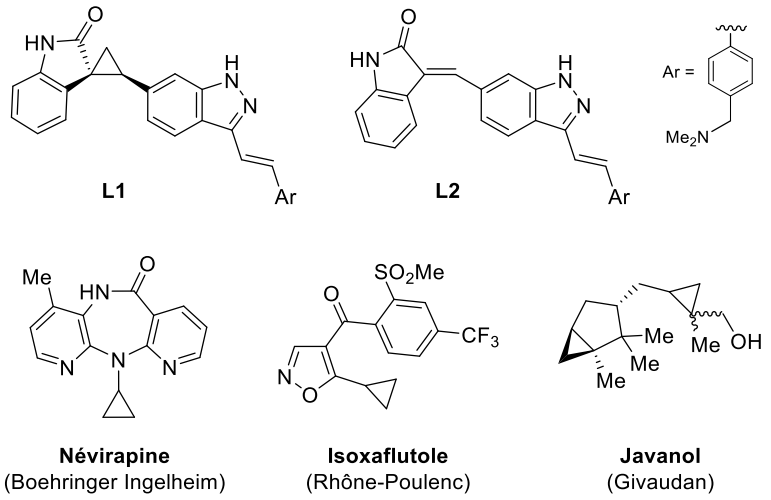


Figure 3

Compte tenu de l'intérêt porté aux cycles carbonés à trois chaînons en chimie médicinale, en agrochimie ou en parfumerie, la mise au point de voies d'accès efficaces et sélectives (régio-, stéréo- et chimiosélectives) à de nouveaux composés cyclopropaniques constitue un défi important pour les chimistes organiciens. C'est précisément dans ce contexte général que s'inscrivent nos travaux qui portent sur le développement de réarrangements sigmatropiques [3,3] de dérivés de cyclopropénylcarbinols **A** permettant la formation diastéréosélective d'alkylidènecyclopropanes fonctionnalisés **B**. Par hydrogénation diastéréosélective de la double liaison trisubstituée, les alkylidènecyclopropanes **B** peuvent constituer d'excellents précurseurs de nouveaux composés cyclopropaniques fonctionnalisés **C** (Schéma 2).

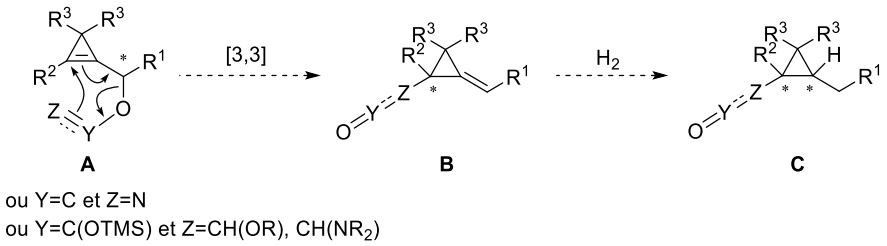


Schéma 2

Ce mémoire est organisé en quatre chapitres. Le premier correspond à une partie bibliographique générale consacrée aux méthodes de synthèse d'alkylidènecyclopropanes et à leur utilisation comme précurseurs de cyclopropanes susbstitués. Les résultats obtenus au cours de la thèse seront ensuite décrits dans trois chapitres, incluant eux-mêmes de brefs rappels bibliographiques spécifiques.

Ainsi le deuxième chapitre est consacré au réarrangement de cyanates de cyclopropénylcarbinyle comme voie d'accès à des alkylidène(isocyanatocyclopropanes) et des

aminocyclopropanes diversement substitués, après addition de nucléophiles et éventuellement hydrogénation (Schéma 3).

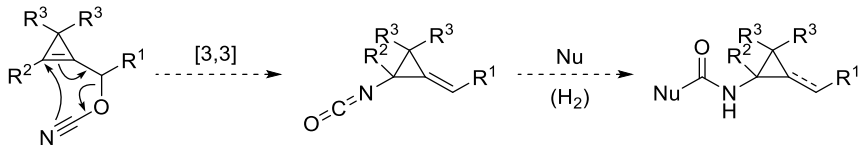


Schéma 3

Le troisième chapitre est dévolu au développement du réarrangement d'Ireland–Claisen des glycolates et des glycinates de cyclopropénylcarbinyle permettant d'obtenir des alkylidènecyclopropanes et des cyclopropanes, après hydrogénation, incorporant un motif α-hydroxy- ou α-aminoacide (Schéma 4).

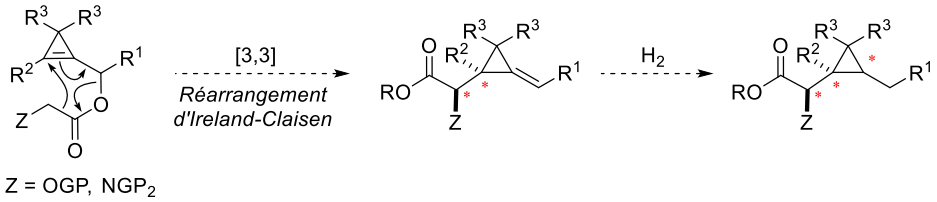


Schéma 4

Le quatrième chapitre porte sur l'étude de l'extension du champ d'application du réarrangement d'Ireland–Claisen aux esters de *gem*-difluorocyclopropénylcarbinyle pour accéder à des cyclopropanes *gem*-difluorés fonctionnalisés (Schéma 5).

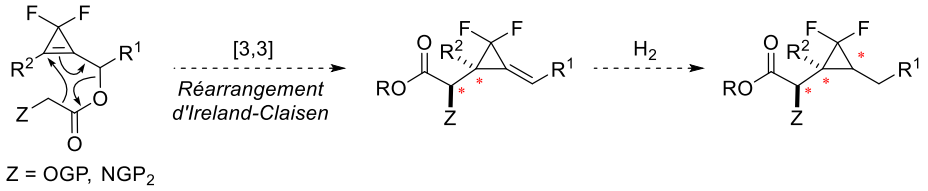


Schéma 5

Signalons que dans les sections relatives à la bibliographie, les molécules sont numérotées par ordre croissant tout au long du manuscrit avec des numéros précédés de la lettre **L**. Les méthylènecyclopropanes et les alkylidènecyclopropanes seront désignés par les abbréviations MCPs et ACPs. Les structures générales de molécules (structures-type) sont désignées par une lettre par ordre alphabétique et les molécules relatives à nos travaux de recherche sont numérotées par ordre croissant tout au long du manuscrit.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE : SYNTHÈSE D'ALKYLIDÈNECYCLOPROPANES PRÉCURSEURS DE CYCLOPROPANES SUBSTITUÉS

CHAPITRE 1

Le méthylènecyclopropane (MCP) est un hydrocarbure cyclique possédant une tension de cycle plus élevée que celle du méthylcyclopropane (39.5 kcal.mol^{-1} *versus* 29.8 kcal.mol^{-1}) due à la présence de la double liaison exocyclique.[16] Cependant, le méthylènecyclopropane, gazeux dans des conditions normales de température et de pression, est un composé parfaitement stable.[17] Les alkylidènecyclopropanes (ACPs) sont par ailleurs rencontrés dans quelques produits naturels. L'hypoglycine A, présente dans les fruits non mûrs de l'arbre *Blighia sapida* poussant dans l'archipel de la Jamaïque et certaines régions de l'Afrique, est responsable d'empoisonnements récurrents car elle provoque une hypoglycémie et un syndrome digestif potentiellement mortels.[18] L'acide amphimique A, isolé d'extraits d'une éponge marine australienne du genre *Amphimedon* est un acide gras inhibiteur de la topoisomérase I de l'ADN.[19] Le cyclopropavir, un analogue de la guanosine dans lequel le pentose a été remplacé par un ACP, est utilisé dans le traitement du virus de l'herpès.[20] Ce composé s'incorpore préférentiellement dans l'ADN viral durant sa réplication, bloquant ainsi l'ADN polymérase virale et la prolifération du virus (Figure 4).

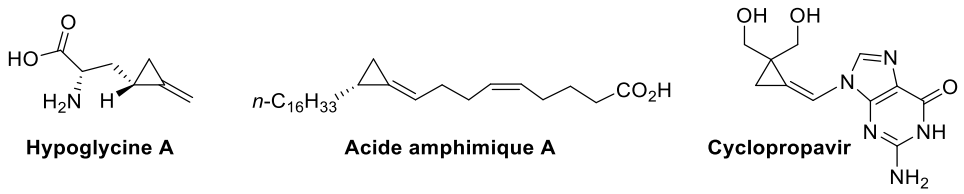


Figure 4

[16] R. D. Bach, O. Dmitrenko, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4444–4452.
[17] Ce composé disponible commercialement est conditionné dans des ampoules scellées ($T_{éb}$ = 11 °C).
[18] C. H. Hassall, K. Reyle, P. Feng, *Nature* **1954**, *173*, 356–357.
[19] T. Nemoto, G. Yoshino, M. Ojika, Y. Sakagami, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16699–16710.
[20] (a) S. Zhou, J. M. Breitenbach, K. Z. Borysko, J. C. Drach, E. R. Kern, E. Gullen, Y.-C. Cheng, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 566–575; (b) S. Zhou, J. C. Drach, M. N. Prichard, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3397–3407; (c) H. Chen, C. Li, J. Zemlicka, B. G. Gentry, T. L. Bowlin, D. M. Coen, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2016**, *60*, 4176–4182.

L'étude de la réactivité des ACPs a suscité un fort intérêt de la part des chimistes organiciens et le développement de voies d'accès à ces composés.[21]

Dans cette partie bibliographique générale, nous présenterons les principales méthodes de synthèse des ACPs. Nous nous intéresserons ensuite brièvement à l'utilisation des ACPs comme précurseurs de cyclopropanes substitués, grâce à des transformations affectant exclusivement la double liaison exocyclique réactive de cette classe de composés.

1. Principales méthodes de synthèse des alkylidènecyclopropanes

Les deux stratégies principales de synthèse des ACPs reposent sur la construction du cycle à trois chaînons ou sur la formation de la double liaison exocyclique à partir de précurseurs incorporant déjà un cyclopropane.

La construction du cycle des ACPs peut être réalisée :

- par cyclopropanation d'allènes avec des carbènes ou des réactifs carbénoïdes (Schéma 6, voie a).
- par cyclopropanation d'alcènes avec des alkylidène carbènes/carbénoïdes (Schéma 6, voie b).
- par cyclisation d'espèces se comportant formellement comme des synthons 1,3-dipolaires par formation des liaisons C2-C3 ou C1-C3 (Schéma 6, voies c et c').

La double liaison exocyclique des ACPs peut être :

- créée par diverses réactions d'oléfination classiques impliquant des nucléophiles cyclopropaniques ou des acétals de la cyclopropanone comme partenaires, ainsi que des couplages de carbénoïdes métalliques (Schéma 6, voie d).
- installée à partir d'une liaison σ-substituée en utilisant des réactions d'élimination (Schéma 6, voie e).
- formée par addition de nucléophiles sur des complexes π-allyliques de palladium (issus de dérivés de vinylcyclopropanols) (Schéma 6, voie f).
- issue de l'isomérisation, de substitutions nucléophiles S_N2' ou de réarrangements sigmatropiques de cyclopropènes diversement substitués (Schéma 6, voie g).

[21] (a) A. Brandi, A. Goti, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 589–636; (b) M. Rubin, M. Rubina, V. Gevorgyan, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117–3179; (c) G. Audran, H. Pellissier, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 575–608; (d) L. Yu, R. Guo, *Org. Prep. Proced. Int.* **2011**, *43*, 209–259; (e) A. Brandi, S. Cicchi, F. M. Cordero, A. Goti, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7317–7420; (f) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4991–5031.

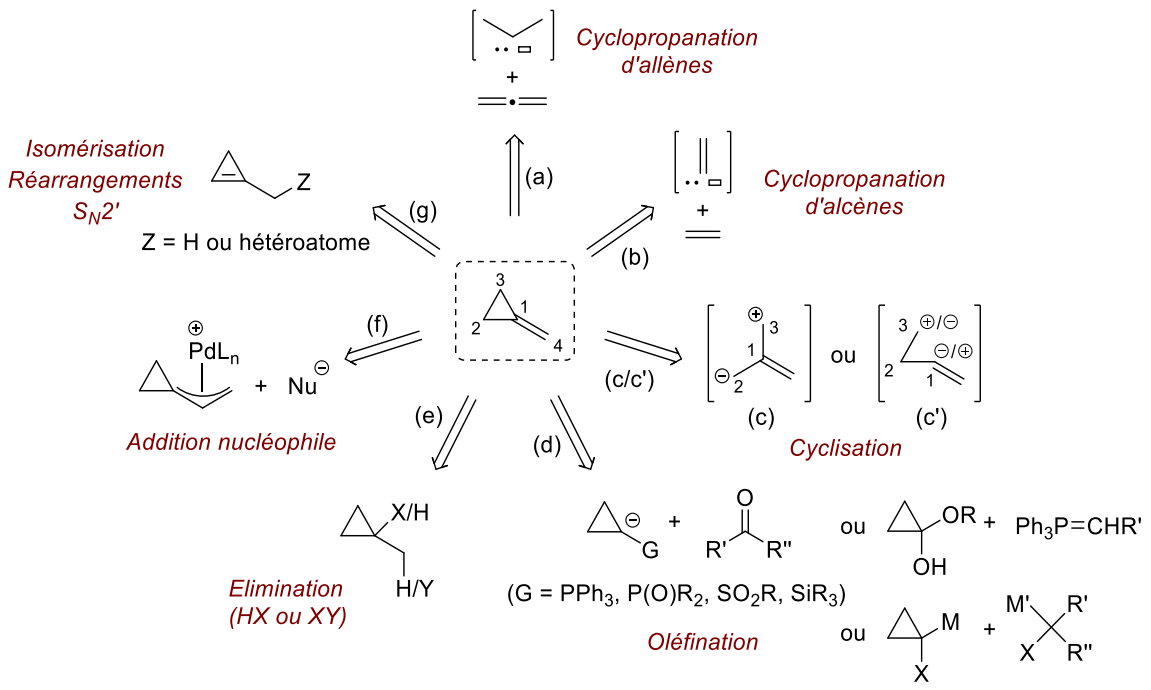


Schéma 6

Les différentes réactions correspondant à chacune de ces stratégies principales vont être présentées dans la suite de cette partie bibliographique.

Signalons que dans tout le manuscrit, la numérotation des atomes de carbone des ACPs sera réalisée de la même manière : C2 et C3 correspondent aux carbones cycliques saturés, C1 au carbone vinylique cyclique et C4 au carbone vinylique exocyclique.

1.1 Synthèse d'ACPs par formation du cycle à trois chaînons

1.1.1 Cyclopropanation d'allènes (Schéma 6, voie a).

La cyclopropanation d'allènes est une voie classique d'accès aux ACPs mais sa mise en œuvre pose plusieurs problèmes de sélectivité. En effet, les allènes possèdent deux doubles liaisons susceptibles de réagir lors de la cyclopropanation et la régiosélectivité de cette transformation doit donc être contrôlée. En outre, la double liaison des ACPs engendrés est plus réactive que celle des alcènes classiques en raison de la tension de cycle élevée. La chimiosélectivité est donc difficile à contrôler et des produits secondaires tels que des spiropentanes sont très souvent formés.

1.1.1.1 Carbénoïdes métalliques

Les carbénoïdes métalliques, engendrés à partir du diiodométhane ou du chloroiodométhane, constituent des réactifs de choix pour réaliser la cyclopropanation d'oléfines avec insertion d'une unité

« méthylène ». Depuis la découverte de la réaction de Simmons–Smith en 1958,[22] les carbénoïdes zinciques ont été particulièrement utilisés pour effectuer des cyclopropanations.[23]

La première application aux allènes a été rapportée en 1961. Ainsi, il a été observé que le traitement de l'ester β-allénique **L3** par un excès de réactif de Simmons–Smith conduisait à un mélange équimolaire de MCP **L4** et de spiropentane **L5**, séparés par chromatographie préparative en phase gazeuse. Bien que la régiosélectivité de la monocyclopropanation qui mène à **L4** soit excellente, en faveur de la double liaison la plus substituée (la plus riche en électrons), la formation du spiropentane **L5** ne peut pas être évitée (Schéma 7, Eq 1).[24] Dans leur approche synthétique de l'hypoglycine A, Black et Landor ont décrit la préparation du MCP **L7** (71%) par action du réactif de Simmons–Smith sur le *gem*-diester γ-allénique **L6**. Les auteurs n'ont pas mentionné la présence éventuelle d'un spiropentane comme sous-produit (Schéma 7, Eq 2).[25]

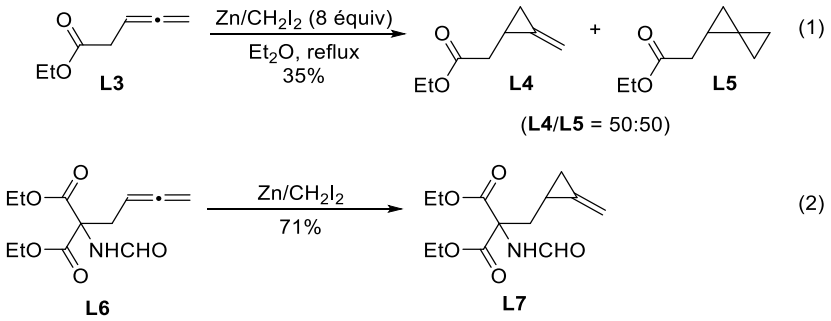
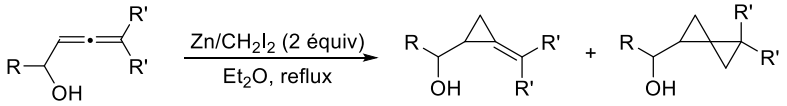


Schéma 7

La cyclopropanation d'hydrocarbures alléniques dépourvus de groupes fonctionnels est cependant plus difficile à réaliser et donne lieu à des réactions incomplètes produisant des mélanges complexes de produits ne renfermant que des quantités faibles d'ACPs.[26] L'effet directeur d'un groupement hydroxy, par analogie avec les cyclopropanations de Simmons–Smith des alcools allyliques, a été mise à profit dans les cyclopropanations d'allènes.[27] Si la monocyclopropanation se produit bien exclusivement sur la partie alcool allylique des allénylcarbinols, quel que soit le degré de substitution de la seconde double liaison et le substituant présent en α du groupement hydroxy, la transformation n'est pas chimiosélective car la réactivité des ACPs formés **L9a–d** vis-à-vis du carbénoïde zincique est identique (voire supérieure) à celle des substrats. Aussi, les spiropentanes **L10a–d** sont toujours formés de manière compétitive (voire majoritaire dans le cas de **L10b**). Notons

[22] (a) H. E. Simmons, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323–5324; (b) H. E. Simmons, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256–4264.
[23] H. Lebel, J.-F. Marcoux, C. Molinaro, A. B. Charette, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977–1050.
[24] E. F. Ullman, W. J. Fanshawe, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2379–2383.
[25] D. K. Black, S. R. Landor, *Tetrahedron Lett.* **1963**, *4*, 1065–1067.
[26] (a) W. Rahman, H. G. Kuivila, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 772–776; (b) P. Battioni, L. Vo-Quang, Y. Vo-Quang, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 3942–3945.
[27] (a) S. Winstein, J. Sonnenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3235–3244; (b) W. G. Dauben, G. H. Berezin, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 468–472.

la diastéréosélectivité satisfaisante observée dans le cas des carbinols secondaires **L8b** ou **L8d** qui possédent respectivement un motif isopropylidène ou un substituant encombrant (*i*Pr) en α du groupement hydroxy (Schéma 8).[28]



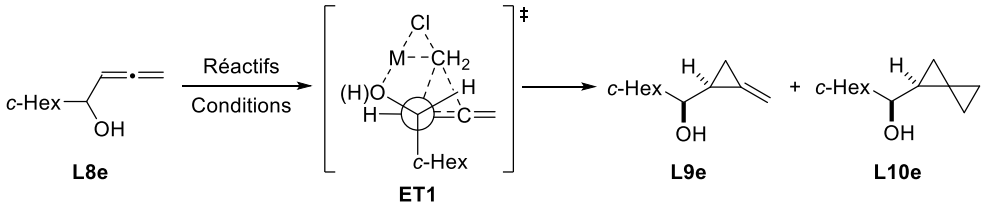
L8a–d **L9a–d** **L10a–d**

Substrat **L8**	R	R'	Rdt	**L9**/**L10**	**L9**, rd	**L10**, rd
L8a	H	Me	63%	55:45	-	-
L8b	Me	Me	60%	17:83	88:12	86:14
L8c	*n*-Pr	H	73%	60:40	50:50	75:25
L8d	*i*Pr	H	70%	50:50	80:20	70:30

Schéma 8

Si l'utilisation du réactif de Furukawa–Denmark permet de réaliser la cyclopropanation d'alcools α-alléniques dans des conditions douces, la réaction n'est toujours pas chimiosélective. Ainsi, traité par un équivalent du couple Et_2Zn/ICH_2Cl, l'alcool **L8e** conduit à un mélange de MCP **L9e** et de spiropentane **L10e** dans un rapport 70:30 (69%). Malgré l'excellente diastéréosélectivité observée pour la formation de **L9e** (rd = 96:4) dans ces conditions, c'est en utilisant les carbénoïdes de samarium, moins réactifs que les carbénoïdes de zinc et chimiosélectifs des alcools allyliques,[29] qu'il a été possible d'accéder exclusivement au méthylènecyclopropylcarbinol **L9e** avec un très bon rendement (82%) et une diastéréosélectivité élevée (rd = 90:10).[30] La diastéréosélectivité observée a été expliquée par le modèle d'état de transition de Houk (**ET1**) dans lequel l'angle dièdre formé par les liaisons HO-CH-C=C est de 150° avec une orientation préférentielle du substituant encombrant R en *anti* par rapport à la trajectoire d'approche du carbénoïde (Schéma 9).[31]

[28] (a) M. Bertrand, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 2779–2784; (b) M. Bertrand, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 2261–2270.
[29] G. A. Molander, L. S. Harring, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3525–3532.
[30] M. Lautens, P. H. M. Delanghe, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8526–8535
[31] M. Lautens, Y. Ren, P. Delanghe, P. Chiu, S. Ma, J. Colucci, *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 1251–1257.

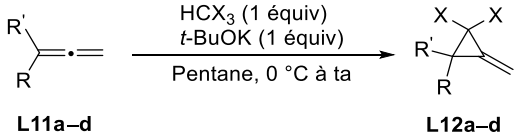


Réactifs	Conditions	**L9e**/**L10e**	**L9e**, rd	**L10e**, rd
Et_2Zn/ICH_2Cl (1 équiv)	CH_2Cl_2, 0 °C	70:30	96:4	67:33
Sm/ICH_2Cl (10 équiv)	THF, –78 °C à ta	100:0	90:10	-

Schéma 9

1.1.1.2 Carbènes dihalogénés

Les dihalogénocarbènes, engendrés à partir du chloroforme ou du bromoforme par traitement avec une base forte (*t*-BuOK[32] ou NaOH avec une catalyse par transfert de phase[33]), s'additionnent sur la double liaison la plus substituée des allènes **L11a–d** pour conduire aux alkylidènes(*gem*-dihalogénocyclopropanes) **L12a–d** correspondants avec des rendements généralement corrects. La réaction est chimiosélective et ne conduit pas aux spiropentanes tétrahalogénés issues d'une double cyclopropanation (Schéma 10).[32,33]



L12a–d	R	R'	X	Rdt
L12a	Me	Me	Cl	49%
L12b	Me	Me	Br	68%
L12c	Me	Et	Br	58%
L12d	Me	*n*-Pent	Cl	36%

Schéma 10

Dans le cas de l'allène **L13** possédant une double liaison non symétriquement substituée, l'addition du dibromocarbène conduit à un mélange des deux ACPs isomères géométriques **L14**/**L14'** dans un rapport 85:15 (78%). La formation majoritaire de l'isomère **L14** de configuration (*E*) s'explique par l'addition du dibromocarbène sur la face la plus dégagée de la double liaison trisubstituée de **L13** (en *anti* par rapport au groupement méthyle). Signalons que la réduction ultérieure des liaisons C-Br peut être effectuée, de manière séquentielle, par traitement avec l'hydrure de tri(*n*-butyl)étain[32b] (ou du sodium dans le méthanol).[34] Ainsi, la séquence dibromocyclopropanation/réduction a permis de

[32] (a) W. J. Ball, S. R. Landor, *Proc. Chem. Soc.*, **1961**, 229-272; (b) W. Rahman, H. G. Kuivila, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 772–776; (c) W. J. Ball, S. R. Landor, N. Punja, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 194–197; (d) P. Battioni, L. Vo-Quang, Y. Vo-Quang, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 3938–3942.
[33] T. Greibrokk, *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 3207–3210.
[34] M. Bertrand, A. Bezaguet, *C. R. Acad. Sci.* **1965**, *261*, 1695–1698.

transformer l'allène **L13** en éthylidènecyclopropane **L15** (*Z*/*E* = 85:15) qui n'aurait pas pu être directement préparé par cyclopropanation de Simmons–Smith de **L13** (Schéma 11).

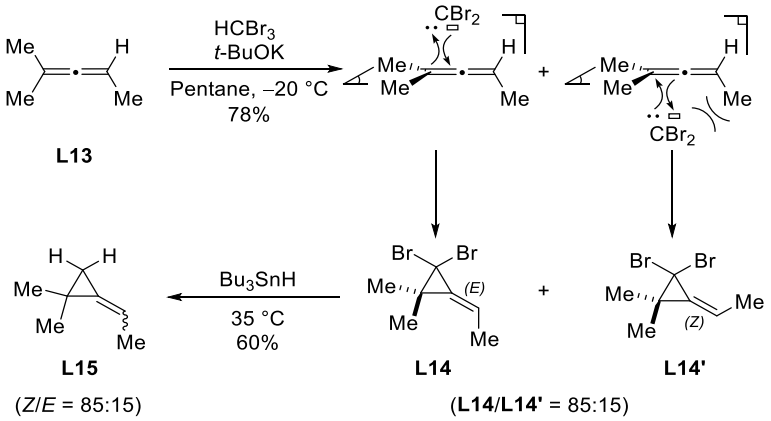


Schéma 11

Cependant, l'addition des dihalogénocarbènes a rarement été appliquée à des allènes possédant des groupes fonctionnels variés.

1.1.1.3 Carbénoïdes issus de composés diazo

La cyclopropanation (intermoléculaire) d'allènes par le diazoacétate d'éthyle, réalisée en présence de cuivre métallique ou de sels de cuivre, conduit généralement à des mélanges complexes difficilement exploitables.[32d,35] Bien que les complexes de cuivre catalysent efficacement la cyclopropanation intramoléculaire des diazoacétates α- et β-alléniques,[36] l'utilisation de complexes de rhodium(II)[37] ou de ruthénium(II)[38] a conduit à des résultats beaucoup plus intéressants avec la possibilité d'effectuer des réactions énantiosélectives en présence de ligands chiraux. Une des difficultés rencontrées avec les allènes, par rapport aux alcènes, est leur plus faible réactivité dans les cyclopropanations intermoléculaires impliquant des carbénoïdes de rhodium. Pour des raisons stériques, liées à la coordination du carbénoïde métallique, la cyclopropanation se produit sur la double liaison la moins substituée (la plus accessible).

Gregg *et al.* ont décrit la cyclopropanation énantiosélective des allènes **L16a**–**d** par le carbénoïde de rhodium donneur-accepteur[39] engendré à partir du composé diazo **L17** en présence du

[35] X. Creary, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1777–1783.
[36] M. Lautens, C. Meyer, A. van Oeveren, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3833–3836.
[37] D. A. Singleton, C. C. Huval, K. M. Church, E. S. Priestley, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5765–5768.
[38] S. Chanthamath, H. W. Chua, S. Kimura, K. Shibatomi, S. Iwasa, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3408–3411
[39] Pour la classification des carbénoïdes selon les propriétés électroniques de leurs substituants, voir : H. M. L. Davies, R. E. J. Beckwith, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861–2904.

catalyseur Rh_2(*S*-DOSP)$_4$, développé par Davies *et al*. Les ACPs **L18a–d** ont été obtenus de manière régio- et stéréosélective avec des puretés optiques élevées (ee = 80–90%) (Schéma 12).[40]

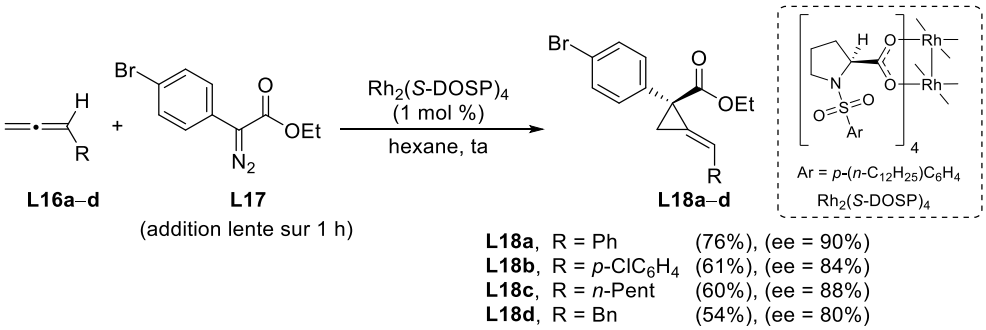


Schéma 12

Charette *et al.* ont montré que des carbénoïdes de rhodium diaccepteurs pouvaient également permettre de réaliser la cyclopropanation énantiosélective d'allènes.[41] L'utilisation de composés diazo comportant deux substituants électroattracteurs, dont un groupement cyano, est importante car ces derniers engendrent des carbénoïdes de rhodium très électrophiles (conjugués à la fois aux deux substituants attracteurs) en présence des allènes moins nucléophiles que les alcènes. A partir du composé diazo **L20** et du catalyseur de rhodium Rh_2(*S*-IBAZ)$_4$, divers ACPs **L21a–e** ont pu être obtenus avec généralement de bons rendements, des stéréosélectivités (*E*/*Z*) et des énantiosélectivités élevées. Signalons que la réaction est facile à mettre en œuvre et ne requiert pas d'addition lente du composé diazo (Schéma 13).

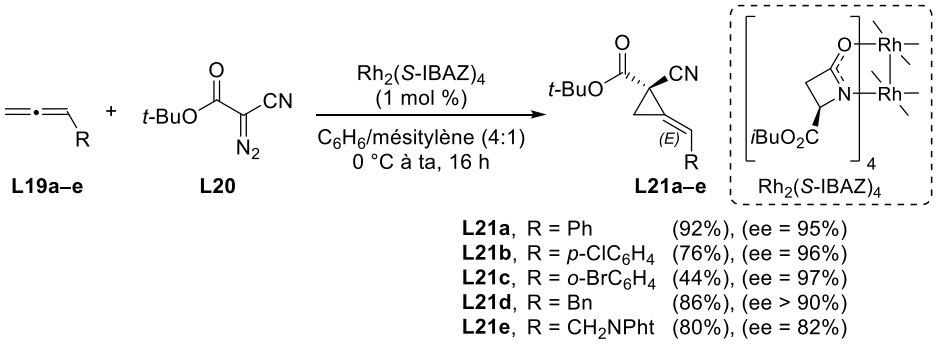
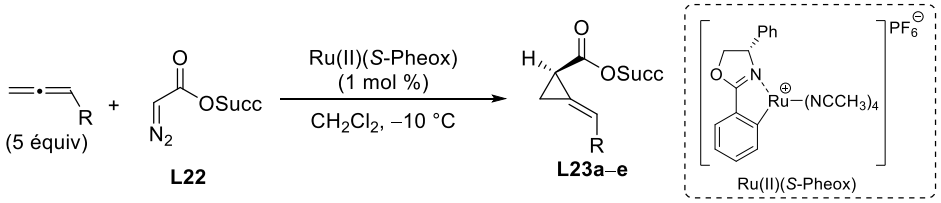


Schéma 13

Récemment, le champ d'application des cyclopropanations d'allènes a été étendu aux composés diazo mono-accepteurs comme partenaires. L'utilisation du diazoacétate de succinimidoyle **L22** en présence du complexe de ruthénium(II) Ru(*S*-Pheox), a permis d'effectuer la cyclopropanation d'allènes (utilisées en large excès) et d'accéder ainsi à des alkyl- ou alkylidènecyclopropane-carboxylates **L23a–e** (62–92%) optiquement enrichis (ee = 84–97%). Une légère érosion de la

[40] (a) T. M. Gregg, M. K. Farrugia, J. R. Frost, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4434–4436; (b) T. M. Gregg, R. F. Algera, J. R. Frost, F. Hassan, R. J. Stewart, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6429–6432.
[41] V. N. G. Lindsay, D. Fiset, P. J. Gritsch, S. Azzi, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1463–1470.

régiosélectivité a été observée dans le cas des arylallènes (R = Ph, R = *p*-MeC_6H_4). Les esters de succinimidoyle présentent l'avantage de pouvoir être ultérieurement facilement convertis en esters et amides, par aminolyse ou alcoolyse (Schéma 14).[38]



L23a–e	R	Régiosélectivité	*E*/*Z*	Rdt	ee (isomère *E*)
L23a	*n*-$C_{11}H_{23}$	99:1	98:2	84%	96%
L23b	*c*-Hex	99:1	98:2	90%	96%
L23c	Bn	99:1	90:10	92%	84%
L23d	Ph	95:5	99:1	62%	97%
L23e	*p*-MeC_6H_4	86:14	99:1	72%	96%

Schéma 14

Des avancées majeures ont ainsi été réalisées ces dernières années dans la mise au point de cyclopropanations énantiosélectives efficaces d'allènes permettant d'accéder à des ACPs optiquement enrichis possédant un ou deux groupes fonctionnels sur le cycle à trois chaînons.

1.1.2 Cyclopropanation d'alcènes (Schéma 6, voie b)

La possibilité d'accéder aux ACPs par cyclopropanation d'alcènes avec des alkylidènecarbénoïdes a été mentionnée dans plusieurs articles.[42] La principale difficulté de cette approche réside dans la génération de carbénoïdes réactifs,[43] susceptibles d'évoluer par différents processus compétitifs, notamment le réarrangement de Fritsch–Buttenberg–Wiechell (FBW) en alcynes.[44] Ce dernier réarrangement est rapide dans le cas de carbénoïdes possédant un hydrogène ou un groupement aryle en β mais plus lent lorsque R et R' sont des groupements alkyles (Schéma 15).

[42] Pour des exemples sélectionnés d'addition d'alkylidènecarbènes, voir : (a) H. D. Hartzler, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 526–527; (b) M. S. Newman, T. B. Patrick, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6461–6464; (c) P. J. Stang, M. G. Mangum, D. P. Fox, P. Haak, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4562–4569; (d) D. P. Fox, P. J. Stang, Y. Apeloig, M. Karni, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 750–756; (e) A. Sakai, T. Aoyama, T. Shioiri, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3687–3694.
[43] Pour une revue sur la synthèse de précurseurs d'alkylidènecarbènes, voir : R. Knorr, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3795–3850.
[44] (a) P. Fritsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *272*, 319–324; (b) W. Buttenberg, P. Fritsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *272*, 324–337; (c) H. Wiechell, *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *272*, 337–344; (d) E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769–3772.

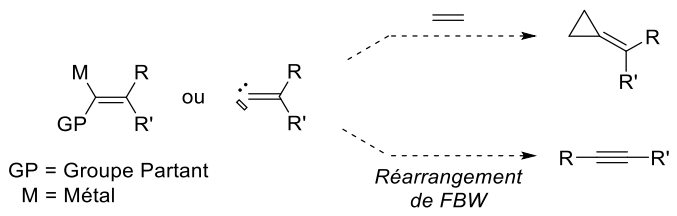


Schéma 15

Des isopropylidènecyclopropanes **L25a–d** ont pu être ainsi préparés à partir du 1,1-dibromo-2-méthylpropène **L24** par échange brome/lithium avec le méthyllithium en présence d'un large excès d'oléfines (3–10 équiv). Les rendements sont bons lorsque l'oléfine partenaire est riche en électrons (éthers vinyliques) et faibles dans les autres cas (Schéma 16).

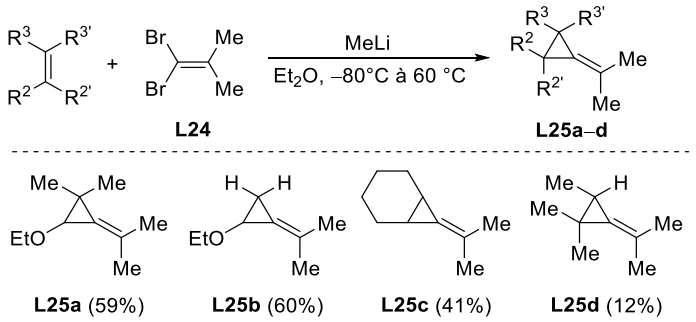


Schéma 16

Des méthodes alternatives existent pour engendrer des β,β-dialkylalkylidène carbénoïdes telles que la métallation de triflates d'énols dérivés d'aldéhydes par *t*-BuOK ou l'addition de lithio(triméthylsilyldiazométhane) sur des cétones. Cependant, la nécessité d'employer systématiquement l'oléfine partenaire en large excès, voire comme solvant, limite l'intérêt de ces méthodes de synthèse d'ACPs.

1.1.3 Cyclisations d'espèces équivalentes à des synthons 1,3-dipolaires (Schéma 6, voie c/c')

1.1.3.1 Formation de la liaison C2-C3

Le réarrangement thermique des MCPs substitués, qui s'effectue *via* un intermédiaire diradicalaire, a fait l'objet de nombreuses études mécanistiques. Ce réarrangement reste cependant d'un intérêt relativement limité pour accéder à des ACPs substitués et fonctionnalisés, compte tenu

des températures élevées généralement requises, et ne sera pas détaillé dans cette partie par souci de concision (Schéma 17).[45]

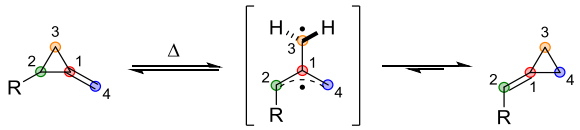
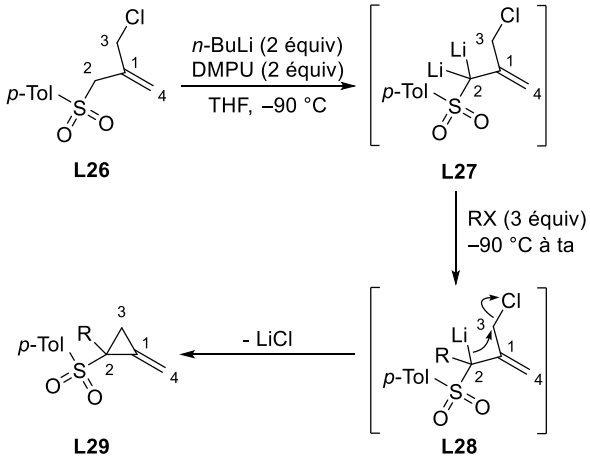


Schéma 17

Quelques exemples de synthèse d'ACPs reposant sur la formation de la liaison C2-C3, grâce à une substitution nucléophile intramoléculaire, peuvent être recensés. Nájera et Sansano ont montré que le dérivé dilithié **L27**, engendré à partir de la sulfone **L26**, pouvait réagir avec des agents alkylants peu réactifs (bromures d'alkyle, BnCl) et conduire, après monoalkylation puis substitution nucléophile du chlorure allylique par le dérivé monolithié **L28**, aux méthylènecyclopropylsulfones **L29a–d** avec des rendements moyens (33–54%) (Schéma 18).[46] Signalons que l'utilisation d'agents alkylants plus réactifs (AllylBr, PropargylBr, Me_2SO_4) mène à des produits d'α,α-dialkylation du dilithien **L27** (en C2).



R-X	R	L29a–d
EtBr	Et	**L29a** (54%)
n-BuBr	*n*-Bu	**L29b** (45%)
$TMSCH_2Br$	$TMSCH_2$	**L29c** (51%)
BnCl	Bn	**L29d** (33%)

Schéma 18

Ce mode de formation du cycle à trois chaînons (création de la liaison C2-C3) a été mis à profit dans une synthèse de benzylidènecyclopropanes **L31a–f** possédant un motif *gem*-diester à partir des bromoallènes **L30a–f** et du malonate de diméthyle en présence de NaH.[47a] Le mécanisme proposé fait intervenir l'addition du dérivé sodique du malonate sur le carbone central du bromoallène pour conduire à l'anion allylique intermédiaire **L32**. Après réaction acido-basique, l'anion stabilisé résultant **L33** réalise la substitution nucléophile intramoléculaire du brome pour former les produits **L31a–f**.

[45] (a) E. F. Ullman, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 505–506; (b) W. von E. Doering, H. D. Roth, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 2825–2835; (c) D. Feller, K. Tanaka, E. R. Davidson, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 967–972; (d) S. L. Buchwalter, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5097–5112; (e) A. Skancke, L. J. Schaad, B. A. Hess, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5315–5316 et réf. citées

[46] (a) C. Nájera, J. M. Sansano, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6543–6546; (b) C. Nájera, J. M. Sansano, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3491–3508.

[47] (a) L. Xu, X. Huang, F. Zhong, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5061–5064. Pour une réaction similaire avec des ions allénylsélénoniums, voir : (b) S. Watanabe, Y. Miura, T. Iwamura, H. Nagasawa, T. Kataoka, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 813–816.

Notons que la présence d'un groupement aryle possédant un substituant électroattracteur en *para* ou en *ortho* semble requise, car le benzylidènecyclopropane **L31f** substitué par un groupement *para*-tolyle n'a pas pu être obtenu par cette méthode (Schéma 19).

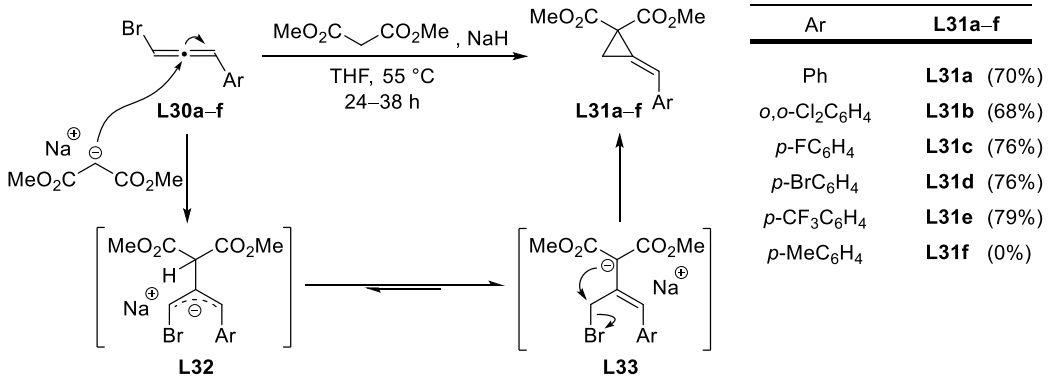


Schéma 19

L'accès aux ACPs par formation de la liaison C2-C3 demeure une stratégie peu utilisée et c'est davantage l'aptitude de ces carbocycles tendus à engendrer des espèces se comportant comme des dipôles-1,3, par ouverture de la liaison dite « distale » (C2-C3), qui est exploitée en synthèse.[21]

1.1.3.2 Formation de la liaison C1-C3

Les exemples de préparation d'ACPs par formation de la liaison C1-C3 sont rares. Oshima *et al.* ont observé la formation de (silylméthylène)cyclopropanes **L35a** (45%) et **L35b** (30%) lors de la silylmagnésiation cupro-catalysée des mésylates homopropargyliques **L33a** et **L33b**, qui s'effectue *via* l'organomagnésien vinylique de type **L34**. Cependant les silylcyclobutènes **L36a** (41%) et **L36b** (10%) ont été également obtenus comme produits secondaires (Schéma 20).[48]

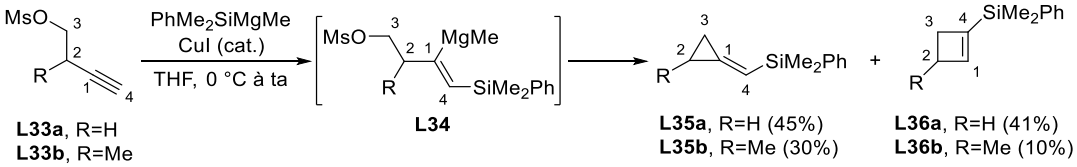


Schéma 20

Les sulfonates dérivés d'alcools homopropargyliques ont été impliqués comme espèces électrophiles dans d'autres processus de cyclisation. Ainsi, les alcynures de lithium peuvent être directement utilisés comme nucléophiles de type π et conduire après cyclisation 3-*exo*-tet à des cyclopropylalkylidènes carbénoïdes électrophiles.

[48] Y. Okuda, Y. Morizawa, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2483–2486.

La transformation du sulfonate **L37** en ACP **L38** (56%) réalisée par traitement avec le phényléthynyllithium illustre cette réactivité particulière. Le mécanisme proposé par les auteurs fait intervenir la métallation de l'alcyne terminal **L37** suivie de la cyclisation de l'intermédiaire **L39** pour engendrer l'organolithien vinylique intermédiaire **L40**. Ce dernier composé organométallique se comporte comme une espèce électrophile (carbénoïde) et subit l'addition du phényléthynyllithium (Schéma 21).[49,50]

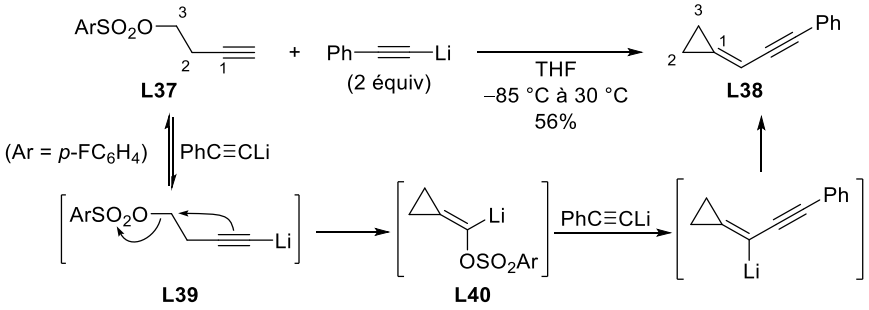


Schéma 21

Le réarrangement des complexes-ate d'organométalliques acétyléniques peut être utilisé pour engendrer une espèce nucléophile en C1. Harada et Oku ont montré que le traitement du sulfonate **L41** par le tributylzincate de lithium (2 équiv) induisait la métallation de l'alcyne terminal suivie d'une migration-1,2 d'un groupement butyle du zincate **L43** et de la substitution nucléophile intramoléculaire du sulfonate. L'organozincique vinylique résultant **L42**, peut alors être fonctionnalisé par réaction avec des électrophiles (I_2, hydrocinnamaldéhyde, TsCN) pour conduire respectivement aux ACPs **L44a** (77%), **L44b** (65%) et **L44c** (73%) sous forme de mélanges d'isomères géométriques (Schéma 22).[51]

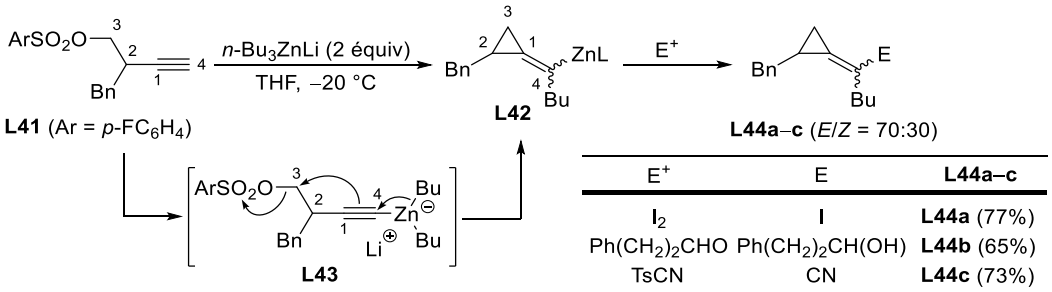


Schéma 22

Inversement, le carbone C3 peut être utilisé comme site nucléophile. Oshima *et al.* ont récemment décrit la cyclisation pallado-catalysée de malonates propargyliques **L45** en présence de bromures (ou triflates) aromatiques. Des ACPs **L46**, possédant un motif *gem*-diester et une double

[49] T. Harada, K. Iwazaki, T. Otani, A. Oku, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9007–9012.
[50] T. Harada, D. Imaoka, C. Kitano, T. Kusukawa, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9164–9174.
[51] T. Harada, H. Wada, A. Oku, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5370–5371.

liaison tétrasubstituée de configuration bien définie ont pu être ainsi synthétisés avec de bons rendements. La stéréosélectivité observée est en accord avec un mécanisme impliquant la cyclisation de l'énolate de césium **L47** sur la triple liaison activée par le complexe arylpalladium(II) (formé par addition oxydante du complexe de Pd(0) dans la liaison C-Br) suivie d'une élimination réductrice (Schéma 23).[52]

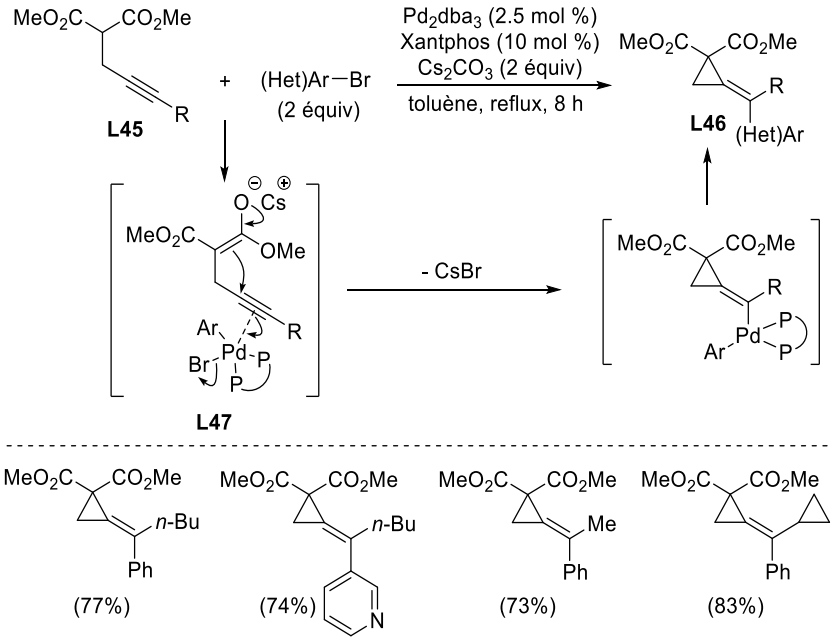


Schéma 23

Nous allons à présent examiner des stratégies de synthèse des ACPs à partir de cycles à trois chaînons par formation de la double liaison exocyclique (C1=C4).

1.2 Synthèse d'ACPs par formation de la double liaison exocyclique

1.2.1 Réactions d'oléfination (Schéma 6, voie d)

Plusieurs approches ont été décrites pour créer la double liaison π (C1=C4) des ACPs :

- Les oléfinations mettant en jeu un organométallique cyclopropanique et un dérivé carbonylé (Schéma 24, voie d_1)
- Les oléfinations de Wittig impliquant un acétal de cyclopropanone (Schéma 24, voie d_2)

[52] D. Fujino, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9682–9685.

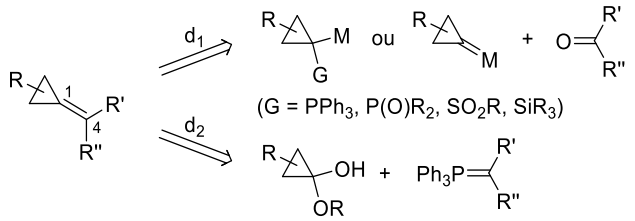


Schéma 24

1.2.1.1 Oléfinations impliquant un organométallique cyclopropanique (Schéma 24, voie d_1)

a) Oléfinations de type Wittig

La réaction de Wittig a été largement utilisée pour accéder à des ACPs. Le sel de phosphonium **L49** est facilement préparé à partir du 1,3-dibromopropane par substitution avec la triphénylphosphine puis cyclisation du sel résultant **L48** (EtONa/EtOH). L'ylure de phosphore **L50**, engendré à partir de **L49** par traitement avec une base (NaH ou *t*-BuOK), réagit alors avec des aldéhydes ou des cétones pour fournir les ACPs correspondants **L51a**–**d** avec des rendements corrects. Diverses améliorations ont été apportées au protocole,[53] et il est possible d'utiliser directement le sel de phosphonium acyclique **L48** comme réactif d'oléfination en opérant en présence de deux équivalents de base, l'ylure **L50** étant engendré *in situ* (Schéma 25).[54]

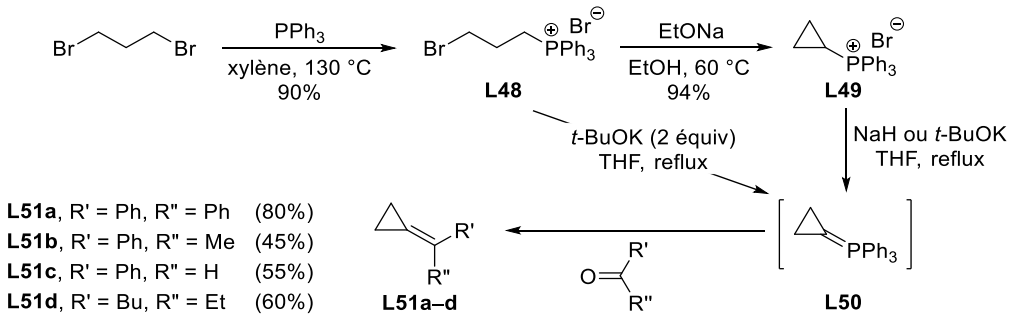


Schéma 25

Les variantes de la réaction de Wittig peuvent être aussi employées et notamment celle de Horner à partir de l'oxyde de cyclopropylphosphine **L52**. Après déprotonation (*n*-BuLi) et addition d'aldéhydes ou de cétones, les β-hydroxy oxydes de phosphine **L53a**–**d** ont d'abord été formés et

[53] (a) K. Sisido, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 3267–3270; (b) H.-J. Bestmann, T. Denzel, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 3591–3593; (c) J. A. Stafford, J. E. McMurry, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2531–2534; (d) A. Maercker, V. E. E. Daub, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2439–2458.
[54] K. Utimoto, M. Tamura, K. Sisido, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1169–1171.

l'élimination a été ensuite réalisée par chauffage en présence d'une base (*t*-BuOK) pour obtenir les ACPs **L51a–c** (60–69%) (Schéma 26).[19,55]

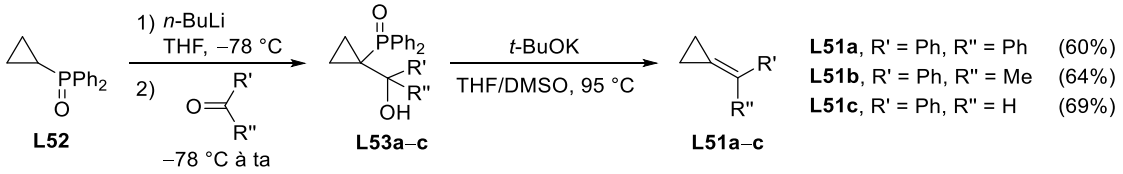


Schéma 26

L'oléfination de Horner–Wadsworth–Emmons, impliquant des phosphonates, constitue également une alternative intéressante. Motherwell *et al.* ont montré que les cyclopropylphosphonates pouvaient être préparés par cyclopropanation cupro-catalysée d'alcènes avec par le réactif de Seyferth–Gilbert **L55**. La préparation du benzylidènecyclopropane **L57** à partir de l'alcène terminal **L54** (*via* le phosphonate cyclopropanique intermédaire **L56**) illustre l'intérêt de la séquence réactionnelle développée (Schéma 27).[56]

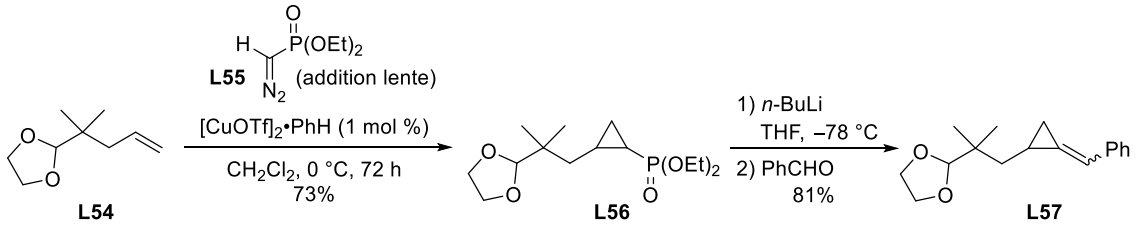


Schéma 27

La formation de mélanges d'isomères géométriques, à partir de nucléophiles phosphorés cyclopropaniques substitués, constitue cependant une des limites des réactions d'oléfinations.

b) Oléfination de Julia–Kocienski

L'oléfination de Julia–Kocienski d'aldéhydes par la sulfone hétéaromatique **L58**, préparée en trois étapes à partir du 3-bromopropan-1-ol, a été décrite par Aïssa et Fürstner.[57] Cette transformation, qui peut être réalisée en utilisant une base assez faible (Cs_2CO_3), permet l'accès à des ACPs **L59a–d** possédant un groupement alkyle ou aryle sur la double liaison (Schéma 28).

[55] G. F. Meijs, P. C. H. Eichinger, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5559–5560; Pour une application à la synthèse de l'acide amphimique, voir référence 19.
[56] (a) R. T. Lewis, W. B. Motherwell, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5033–5036; (b) R. T. Lewis, W. B. Motherwell, M. Shipman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 948–950.
[57] A. Fürstner, C. Aïssa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6306–6307.

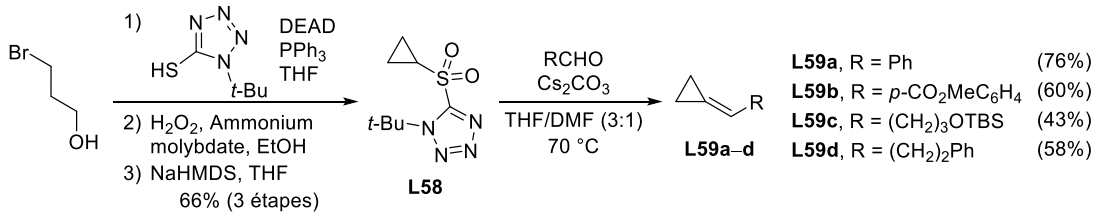


Schéma 28

Gagné *et al.* ont également utilisé la sulfone hétéroaromatique **L58** pour réaliser l'oléfination de cétones en utilisant KHMDS comme base.[58]

c) Réaction de Peterson

La réaction de Peterson a été largement employée pour synthétiser des ACPs. La principale difficulté est l'accès aux lithiens cyclopropaniques α-silylés **L60** requis comme nucléophiles. Ces organolithiens α-silylés ne peuvent pas être préparés directement par déprotonation des cyclopropylsilanes mais ils ont pu être engendrés à partir de cyclopropylsilanes α-hétérosubstitués par diverses réactions d'échange : sélénium-lithium, brome-lithium, étain-lithium ou encore par coupure réductrice d'une liaison carbone soufre. A partir des β-hydroxysilanes **L61**, formés après addition d'un aldéhyde ou d'une cétone, l'élimination de triméthylsilanol a été induite, dans certains cas, en présence d'une base (*t*-BuOK ou KH, élimination *syn*) ou par traitement successif avec $SOCl_2$ puis *n*-Bu_4NF (élimination *anti*) pour accéder aux ACPs correspondants (Schéma 29).[30,59]

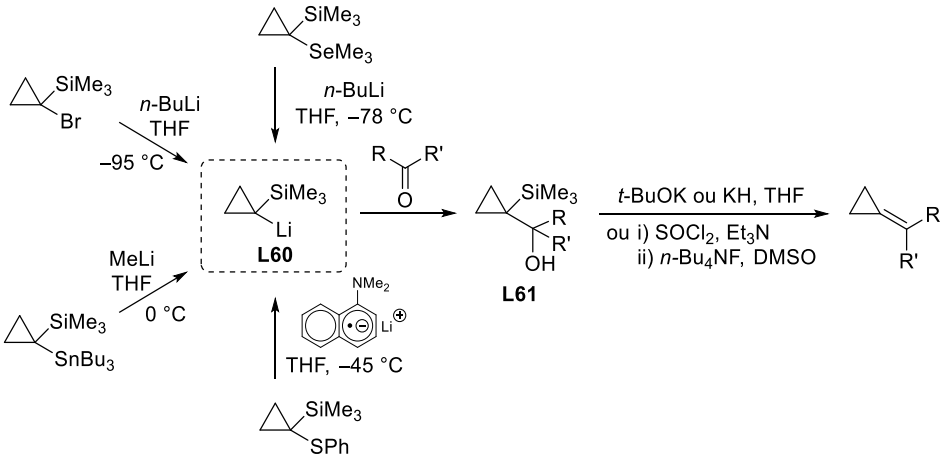


Schéma 29

[58] (a) H. Zheng, R. J. Felix, M. R. Gagné, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2272–2275; (b) H. Zheng, L. L. Adduci, R. J. Felix, M. R. Gagné, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7904–7907.

[59] (a) S. Halazy, W. Dumont, A. Krief, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4737–4740; (b) T. Hiyama, A. Kanakura, Y. Morizawa, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1279–1280; (c) T. Cohen, J. P. Sherbine, J. R. Matz, R. R. Hutchins, B. M. McHenry, P. R. Willey, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3245–3252.

Quelques exemples de structures d'ACPs préparés par oléfination de Peterson sont reportés dans le Schéma 30 avec indication des méthodes utilisées pour la préparation des lithiens α-silylés et l'élimination ainsi que les rendements globaux (sur les deux ou trois étapes).

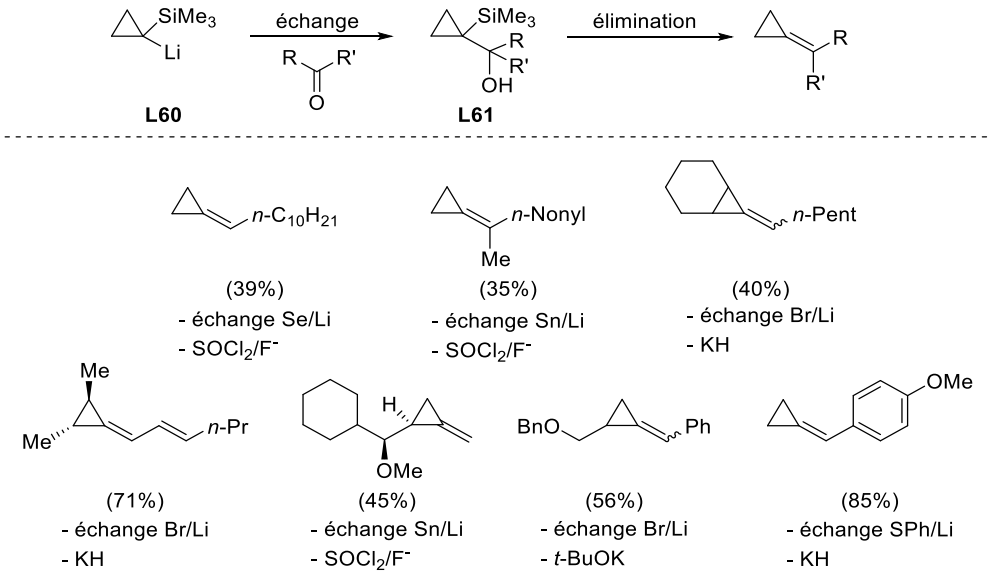


Schéma 30

Les oléfinations de Wittig, de Julia et de Peterson ne sont cependant pas compatibles avec des cétones énolisables et des substrats fonctionnalisés lorsque des bases fortes et des alkyllithiums interviennent comme réactifs.

d) Oléfination de type Tebbe

Le complexe cyclopropylidènetitanocène **L63**, engendré *in situ* par thermolyse du bis(cyclopropylidène)titanocène **L62** constitue un réactif de choix pour transformer non seulement des aldéhydes, des cétones (y compris celles facilement énolisables) mais aussi des esters en ACPs correspondants **L64a**–**d** avec de bons rendements. Signalons que le composé **L64d** s'isomérise très facilement en vinylcyclopropane **L64d'** (Schéma 31).[60]

[60] N. A. Petasis, E. I. Bzowej, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 943–946.

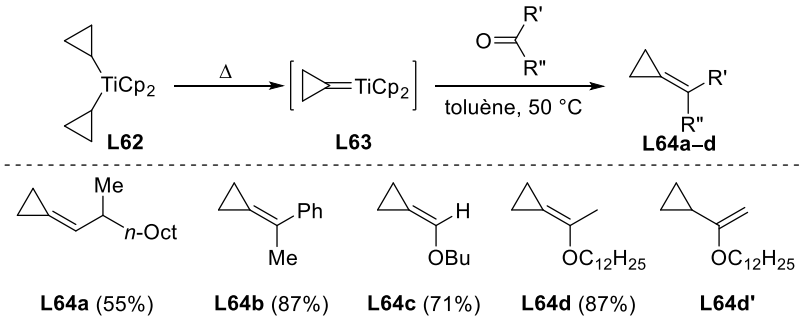


Schéma 31

Des complexes de type cyclopropylidènetitanocène **L66**, substitués sur le cycle à trois chaînons peuvent être engendrés à partir de *gem*-dichlorocyclopropanes **L65** par traitement avec le complexe de titane(II) $Cp_2Ti[P(OEt)_3]_2$. Après oléfination de cétones et d'esters, une grande diversité d'ACPs **L67a–c** a pu être obtenue (Schéma 32).[61]

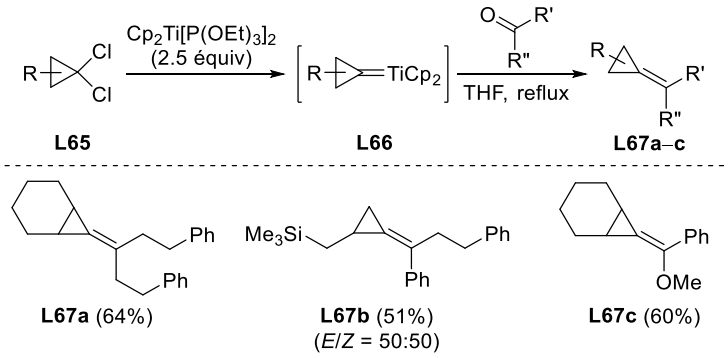


Schéma 32

La formation de la double liaison exocyclique des ACPs peut être aussi réalisée par oléfination de Wittig d'hémiacétals de cyclopropanones.

1.2.1.2 Oléfination de Wittig d'hémiacétals de cyclopropanones (Schéma 24, voie d_2)

L'hémiacétal de la cyclopropanone **L68**, facilement préparé à partir du 3-chloropropanoate d'éthyle par cyclisation réductrice en présence de sodium et de TMSCl, suivie d'une méthanolyse,[62] peut être utilisé comme substitut de la cyclopropanone (instable) pour réaliser des additions nucléophiles. Les ylures stabilisés par un ester réalisent directement l'oléfination de **L68** en opérant en présence d'une quantité catalytique d'acide benzoïque (Schéma 33).[63]

[61] T. Shono, T. Nagasawa, A. Tsubouchi, T. Takeda, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3521–3524.
[62] (a) K. Rühlmann, *Synthesis* **1971**, 236–253; (b) J. Salaün, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1237–1240; (c) J. Salaün, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 28–32.
[63] F. Nerdel, D. Frank, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 619–619.

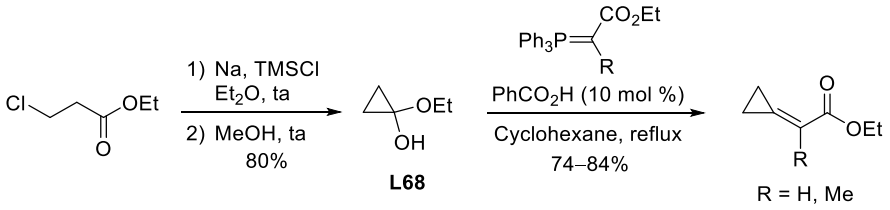


Schéma 33

Signalons que dans le cas d'hémiacétals de cyclopropanes possédant un substituant sur le cycle, l'oléfination de Wittig conduit à un mélange de stéréoisomères.[64]

Dans les différentes réactions présentées dans cette section, la double liaison exocyclique (C1=C4) des ACPs a été formée par assemblage de deux réactifs apportant chacun un des carbones oléfiniques. La double liaison est souvent créée directement, grâce à une étape d'élimination qui se produit de façon monotope, sauf dans le cas des réactions de Wittig–Horner et de Peterson. Nous allons à présent nous intéresser à quelques transformations utilisées pour former la double liaison exocyclique à partir de cyclopropanes possédant déjà une liaison σ substituée en C1-C4.

1.2.2 Réactions d'élimination (Schéma 6, voie e)

Une grande diversité d'ACPs substitués a été préparée grâce à des réactions d'élimination, notamment d'un hydrogène ou d'un groupe partant X (halogène, sulfonate) localisé sur le cycle à trois chaînons ou en α. Deux hétéroatomes (X-Y) peuvent être également éliminés pour former la double liaison exocyclique.

1.2.2.1 Élimination de HX (X = hétéroatome)

Binger *et al.* ont décrit une méthode simple et générale de synthèse de méthylènecyclopropanes.[65] Le chlorocarbène, obtenu par traitement du 1,1-dichloroéthane **L69** avec du *n*-BuLi, réagit avec des oléfines diversement substituées pour engendrer les 1-chloro-1-méthyl-cyclopropanes **L70**. Une élimination E2, réalisée en présence de *t*-BuOK, permet d'obtenir ensuite les MCPs substitués **L71** (Schéma 34).

[64] (a) J. Lee, Y. G. Kim, J. G. Bae, J. K. Cha, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4878–4879; (b) V. Atlan, S. Racouchot, M. Rubin, C. Bremer, J. Ollivier, A. de Meijere, J. Salaün, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1131–1135.
[65] S. Arora, P. Binger, *Synthesis* **1974**, 801–803.

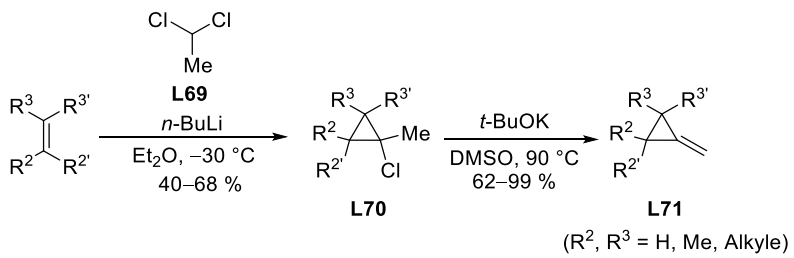


Schéma 34

Une voie d'accès alternative aux 1-halogéno-1-méthyl-cyclopropanes, à partir de *gem*-dihalogénocyclopropanes, fait intervenir un échange halogène-lithium suivi de l'alkylation du carbénoïde lithié engendré par l'iodométhane.[66] La transformation de l'oléfine **L72** en MCP **L75** (44%, trois étapes), *via* le *gem*-dichlorocyclopropane **L73** et le chlorocyclopropane **L74** illustre l'intérêt de la séquence réactionnelle (Schéma 35).

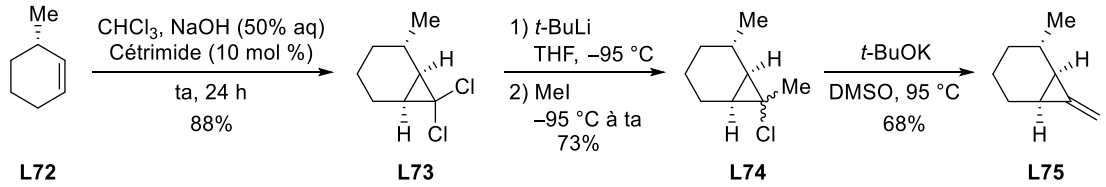


Schéma 35

L'élimination E2 des sulfonates dérivés de cyclopropanols, composés facilement accessibles par addition nucléophile sur des acétals de cyclopropanones ou par réaction de Kulinkovich, constitue une voie d'accès intéressante aux ACPs. Ainsi, l'alcool **L77**, issu de l'addition du lithien **L76** sur l'hémiacétal **L68**, peut être déshydraté en composé **L78** (73%) par formation du tosylate suivie d'une élimination E2 induite par *t*-BuOK (Schéma 36).[67]

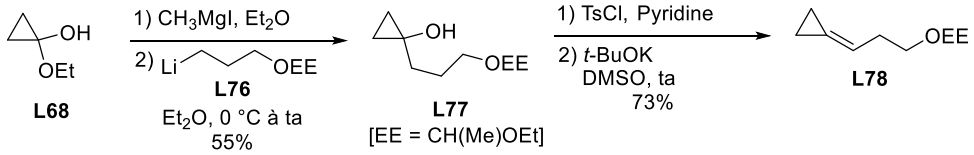


Schéma 36

L'ester **L79** dérivé de la sérine a été engagé dans une réaction de Kulinkovich et le cyclopropanol résultant a été transformé en mésylate **L80** (66%). Une séquence de trois étapes a ensuite conduit à **L81** puis l'élimination du mésylate en milieu basique (*t*-BuOK, *t*-BuOMe, 0 °C) a fourni l'α-aminoester insaturé **L82** (68%) (Schéma 37).[68]

[66] (a) K. Kitatani, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 949–951; (b) K. Kitatani, T. Hiyama, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 3288–3294; (c) W. A. Donaldson, J. Wang, V. G. Cepa, J. D. Suson, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6056–6063.
[67] J. Salaün, F. Bennani, J. C. Compain, A. Fadel, J. Ollivier, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4129–4135.
[68] M. Limbach, A. Lygin, M. Es-Sayed, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1357–1364.

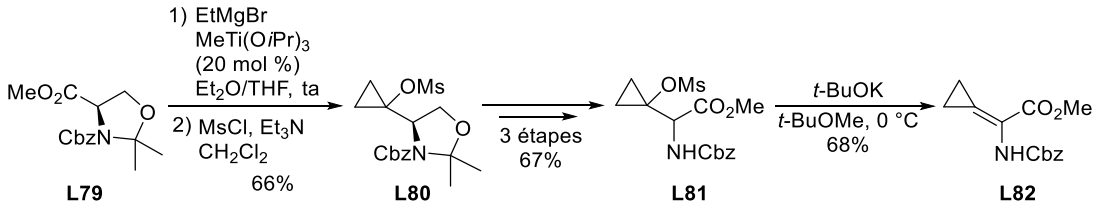


Schéma 37

Le groupement partant peut être également positionné en α du cyclopropane. Dans ce cas, la transformation la plus documentée est l'élimination intramoléculaire des sélénoxydes, qui sont accessibles à partir des cyclopropaneméthanols correspondants. C'est ainsi que les sélénures de cyclopropylméthyle, **L83** et **L85** ont été transformés respectivement en MCPs fonctionnalisés **L84** (49%) et **L86** (68%) (Schéma 38).[69]

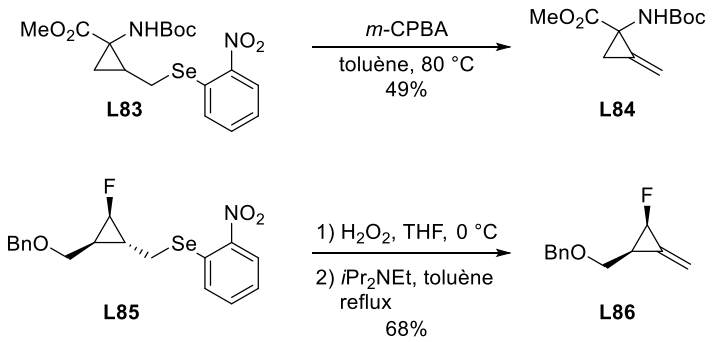


Schéma 38

1.2.2.2 Élimination de XY (X,Y = hétéroatomes)

L'élimination de deux hétéréoatomes en C1 et C4 a été parfois utilisée pour créer la double liaison de MCPs de certaines classes de substrats. Ainsi, l'élimination de dibrome à partir du composé **L88** (préparé en sept étapes à partir du *gem*-diester **L87**) a été conduite en présence de zinc et d'acide acétique pour accéder à l'aminoester **L89** (85%) (Schéma 39).[70]

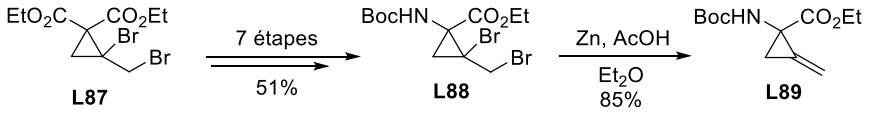


Schéma 39

L'élimination de groupements sulfonyle et triméthylsilyle a été utilisée comme étape-clé dans une séquence générale développée pour accéder à des MCP à partir de la sulfone β-silylée **L90** et d'époxydes **L91**. Après déprotonation de **L90** (*n*-BuLi ou LDA, THF), l'organolithien engendré peut

[69] (a) Z. Zhao, H. Liu, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2509–2514; (b) S. Zhou, E. R. Kern, E. Gullen, Y.-C. Cheng, J. C. Drach, S. Tamiya, H. Mitsuya, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6120–6128.
[70] K. Li, W. Du, N. L. S. Que, H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8763–8764.

réaliser l'ouverture d'un époxyde **L91**. L'alcoolate de lithium (ou l'alcool) résultant est ensuite transformé en mésylate et l'ajout de *n*-BuLi permet alors la formation du composé cyclique à trois chaînons **L93**. L'élimination du groupement sulfonyle en β du silicium est finalement induite par traitement avec une source d'ions fluorure (*n*-Bu_4NF). Signalons que l'accès aux cyclopropanes **L94a**–**d** peut être réalisé selon un mode opératoire séquentiel ou monotope. Quelques exemples de MCPs fonctionnalisés **L94a**–**d** obtenus par cette séquence sont reportés dans le Schéma 40, avec indication des rendements globaux à partir de l'époxyde et du mode opératoire.[71]

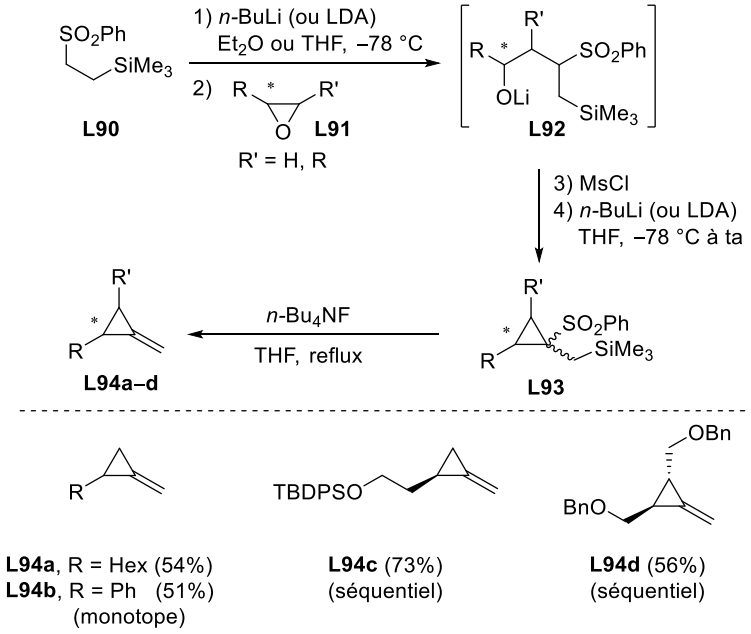


Schéma 40

Ce sont principalement des MCPs ou des ACPs symétriquement substitués qui ont été préparés par des réactions d'élimination afin d'éviter la formation de mélanges d'isomères géométriques.

1.2.3 Addition nucléophile sur des complexes π-allyliques de palladium (Schéma 6, voie f)

La réactivité des complexes π-allyliques de palladium **L97**, engendrés à partir de vinylcyclopropanes **L95** ou d'ACPs **L96** possédant un nucléofuge en position allylique, a été étudiée par Salaün et de Meijere. Les nucléophiles stabilisés (malonates, dicétones, sulfonamides, phthalimides) s'additionnent très majoritairement en position terminale alors que les nucléophiles plus durs (azotures, zinciques, magnésiens…) ont une préférence plus ou moins prononcée pour le carbone

[71] (a) C. N. Hsiao, H. Shechter, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2688–2699; (b) C.-N. Hsiao, S. M. Hannick, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*,6609–6612; (c) B. Achmatowicz, M. M. Kabat, J. Krajewski, J. Wicha, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10201–10210. Des sulfates cycliques peuvent être employés, voir : (d) S. Ramaswamy, K. Prasad, O. Repic, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6344–6347.

cyclopropanique. Ainsi, en partant du tosylate **L95'** dérivé du vinylcyclopropanol, cette substitution pallado-catalysée a permis d'accéder aux ACPs fonctionnalisés **L98a**–**c** (Schéma 41).[72]

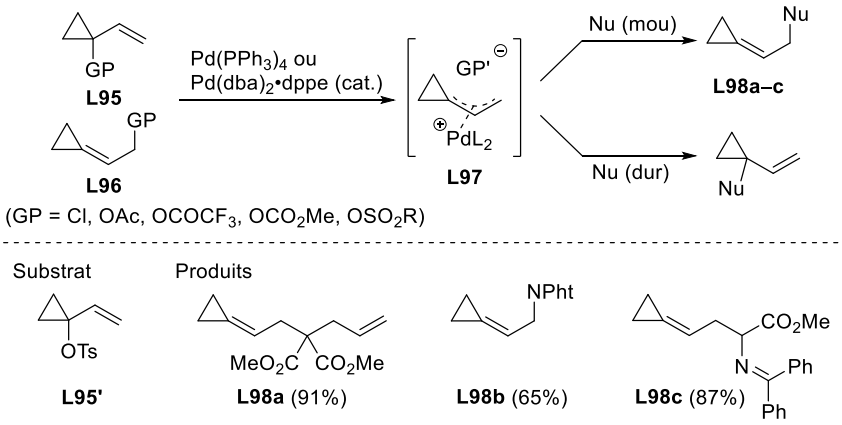


Schéma 41

Cette méthode est efficace pour introduire le groupement (cyclopropénylidène)méthyle sur divers nucléophiles mous mais elle ne permet pas d'accéder à une grande diversité d'ACP substitués.

1.2.4 Synthèse d'ACPs à partir de cyclopropènes (Schéma 6, voie g)

Cette approche générale regroupe plus précisément différentes classes de transformations :

- l'isomérisation de cyclopropènes substitués en ACPs par migration de la double liaison (Schéma 42, Eq 1)
- les substitutions nucléophiles, avec transposition allylique, appliquées à des dérivés de cyclopropénylcarbinols (Schéma 42, Eq 2)
- l'addition d'électrophiles sur des organométalliques de type (cyclopropényl)méthyle (Schéma 42, Eq 3)
- les réarrangements sigmatropiques [2,3] (Schéma 42, Eq 4) et [3,3] (Schéma 42, Eq 5) de dérivés de cyclopropénylcarbinols.

[72] A. Stolle, J. Ollivier, P. P. Piras, J. Salaün, A. De Meijere, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4051–4067.

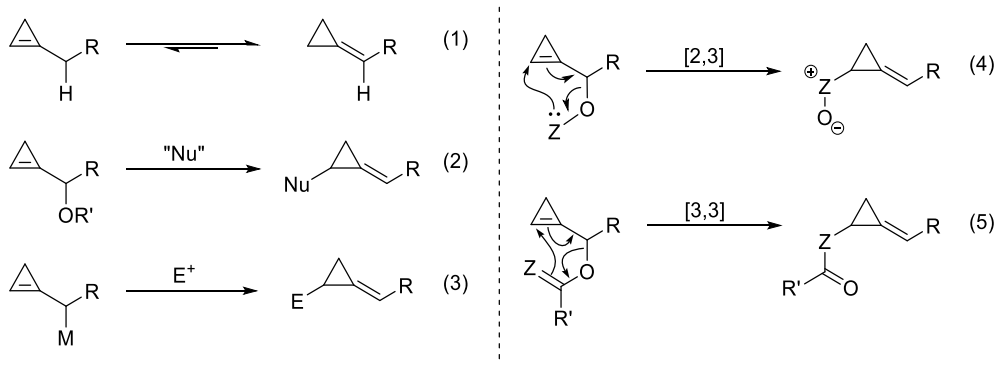


Schéma 42

1.2.4.1 Isomérisation de cyclopropènes

Le traitement du chlorure de méthallyle **L99** par $NaNH_2$ (THF, reflux) permet d'obtenir le 1-méthylcyclopropène **L100** (50%).[73] Cependant, en employant KNH_2 ou la combinaison $NaNH_2$/*t*-BuONa,[74] c'est le méthylènecyclopropane **L101** (36–43%) qui est alors produit en raison de l'isomérisation de **L100**, initialement formé, promue par ces deux bases plus fortes que $NaNH_2$. C'est l'utilisation de $NaNH_2$/*t*-BuONa qui permet de préparer le MCP à l'échelle de plusieurs dizaines de grammes (Schéma 43).[75]

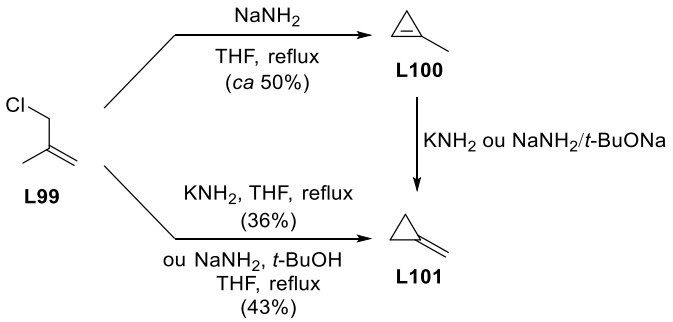


Schéma 43

Cette isomérisation est favorisée du point de vue thermodynamique car la tension de cycle du méthylènecyclopropane **L101** est plus faible (de 10.3 kcal.mol^{-1}) que celle du 1-méthylcyclopropène **L100**.[76] Signalons que le méthylènecyclopropane **L101**[17] a été très largement utilisé comme substrat pour accéder à des MCP mono- et di-substitués. En effet, après déprotonation (par le *n*-BuLi) l'organolithien allylique résultant **L102** peut être fonctionnalisé par réaction avec des électrophiles. Cette fonctionnalisation mène, de manière régiosélective, aux méthylènecyclopropanes **L103** substitués sur le cycle à trois chaînons. Appliquée aux composés monosubstitués **L103**, la séquence

[73] F. Fisher, D. E. Applequist, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2089–2090.
[74] P. Caubère, G. Coudert, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 2234–2238.
[75] (a) R. Köster, S. Arora, P. Binger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 205–206; (b) J. R. Salaün, J. Champion, J. M. Conia, *Org. Synth.* **1977**, *57*, 36–40.
[76] K. B. Wiberg, R. A. Fenoglio, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3395–3397.

lithiation-fonctionnalisation peut conduire à des MCPs *gem*-disubstitués **L104** si le premier substituant (E1) stabilise les carbanions en α ou, dans le cas contraire, aux MCPs α,β-disubstitués **L105** (majoritairement *trans*) (Schéma 44).[21a,77]

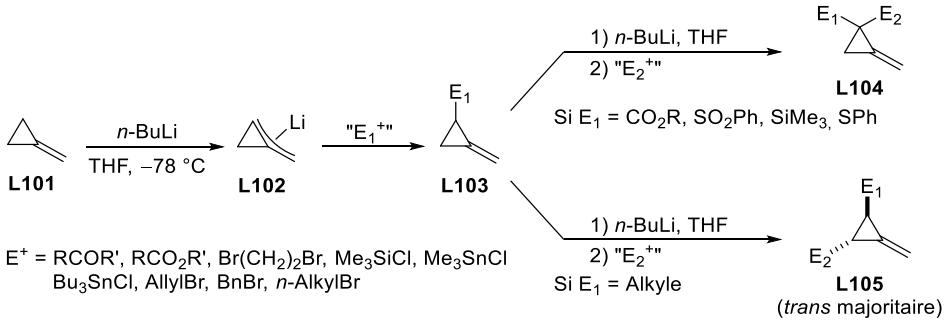


Schéma 44

Les isomérisations des alkylcyclopropènes substitués en ACPs ont été rapportées. En 1981, Vidal *et al.* ont observé la transformation d'éthylcyclopropènes en éthylidènecyclopropanes.[78] Cette isomérisation est possible mais requiert des conditions assez drastiques et elle est peu stéréosélective, comme l'illustre la formation du composé **L107** (*E*/*Z* = 70:30) à partir du cyclopropènecarboxylate **L106** (Schéma 45).

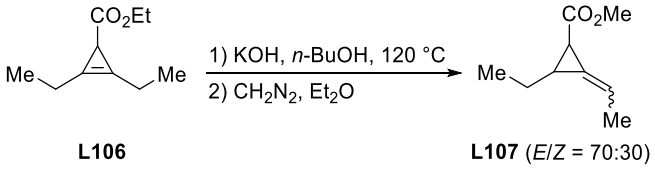


Schéma 45

L'isomérisation de la double liaison des benzylcyclopropanes est au contraire aisée car elle implique une déprotonation en position benzylique et conduit à un benzylidènecyclopropane conjugué. Shi *et al.* ont récemment montré que l'utilisation du DBU permettait d'isomériser les cyclopropènecarboxylates **L108a**–**c** en benzylidènecyclopropanes **L109a**–**c** dans des conditions douces (THF, ta) avec une très bonne stéréosélectivité (Schéma 46).[79]

[77] Pour des exemples représentatifs, voir : (a) A. Weber, G. Sabbioni, R. Galli, U. Stämpfli, M. Neuenschwander, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 2026–2033; (b) C. Destabel, J. D. Kilburn, J. Knight, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3151–3154; (c) C. C. Huval, D. A. Singleton, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 689–690; (d) C. Destabel, J. D. Kilburn, J. Knight, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11289–11302. Pour une exception sur la régiosélectivité de fonctionnalisation, voir : E. Sternberg, P. Binger, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 301–304.

[78] M. Vincens, C. Dumont, M. Vidal, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2683–2694.

[79] R. Sang, H.-B. Yang, M. Shi, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3591–3594.

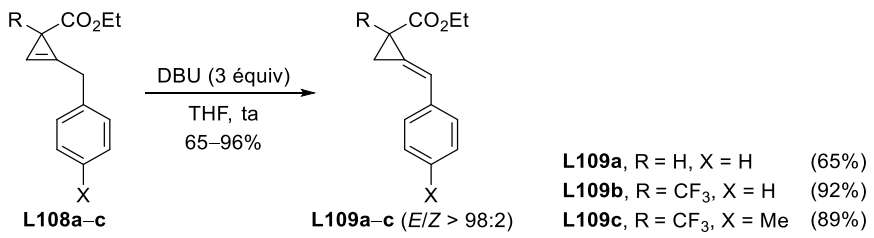


Schéma 46

Ainsi, il est possible d'accéder aux benylidènecyclopropanecarboxylates soit par cyclopropanation de phénylallènes avec des diazoesters, soit par cyclopropanation des benzylalcynes correspondants suivie d'une isomérisation en milieu basique.

1.2.4.2 Substitutions avec transposition allylique

Les substitutions nucléophiles, avec transposition allylique, de cyclopropén-1-yl carbinols ont été étudiées par Marek *et al.* Ces alcools secondaires sont facilement préparés par addition d'organolithiens cyclopropéniques [engendrés *in situ* par traitement de 1,1,2-trihalogéno-cyclopropanes avec du *n*-BuLi (2 équiv)] sur des aldéhydes. De plus, un dédoublement cinétique de Sharpless permet d'obtenir les cyclopropénylcarbinols sous forme optiquement enrichie.[80] L'addition cupro-catalysée des réactifs de Grignard, EtMgBr ou *n*-BuMgBr, sur les cyclopropénylcarbinols **L110a** et **L110b** a conduit respectivement aux ACPs **L111a** et **L111b** avec un très bon contrôle de la configuration de la double liaison et un excellent transfert de chiralité (pour le nouveau centre quaternaire créé sur le cycle à trois chaînons). La stéréosélectivité observée a été expliquée par une carbocupration initiale diastéréosélective du cyclopropène, dirigée par l'alcoolate de magnésium, sur le conformère **L112** minimisant l'interaction 1,3-allylique. L'organocuivreux **L113**, engendré par *syn*-addition, serait ensuite transmétallé en réactif de Grignard cyclopropanique **L114** qui donnerait lieu à une *syn*-β-élimination de l'alcoolate de magnésium (Schéma 47).

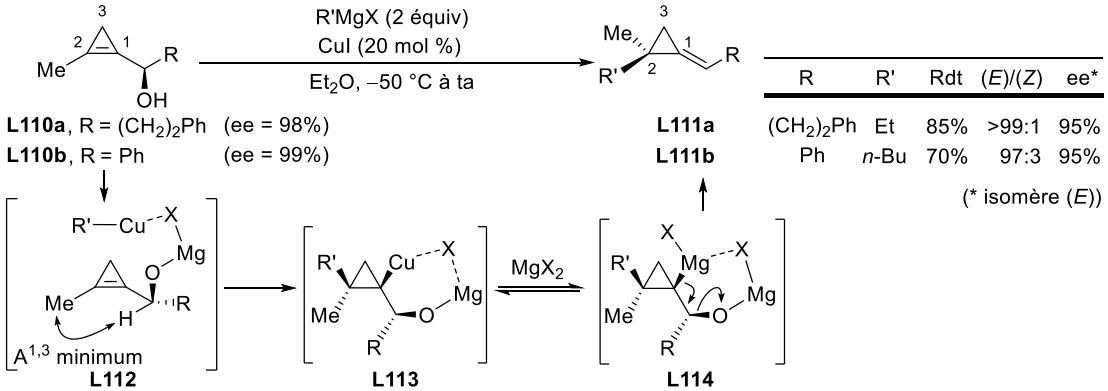


Schéma 47

[80] S. Simaan, A. Masarwa, P. Bertus, I. Marek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3963–3965.

Signalons que Marek *et al.* ont également décrit la substitution allylique du groupement hydroxy des cyclopropénylcarbinols **L115a** et **L115b** par un hydrure en utilisant $LiAlH_4$ en présence de CuI. Les ACPs **L116a** et **L116b** correspondants ont été obtenus et l'isomère géométrique de configuration (*E*) est majoritaire, mais la stéréosélectivité n'est élevée que dans le cas du benzylidènecyclopropane **L116b** (*E*/*Z* = 97:3) (Schéma 48).[81]

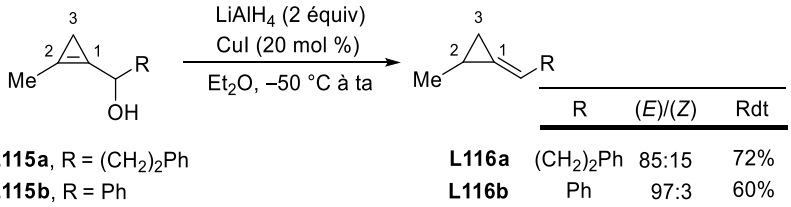


Schéma 48

Si le contrôle du centre stéréogène cyclique (C2) peut résulter d'un transfert de chiralité dans le cas des cyclopropénylcarbinols secondaires, une substitution diastéréosélective dirigée par un groupement hydroxyméthyle en C3 a été décrite par Fox *et al.* avec des éthers de méthoxyéthoxyméthyle (MEM) dérivés de cyclopropénylcarbinols primaires. Ce groupe protecteur chélatant (MEM) s'est révélé crucial pour inverser la régiosélectivité des additions d'organométalliques sur les cyclopropènes qui conduisent habituellement à l'organométallique le moins substitué et requierent généralement du CuI comme catalyseur. Ainsi, le composé **L117** a été transformé en MCPs **L118a**–**d** par addition d'un excès de divers réactifs de Grignard (bromés) dans l'hexane avec de bons rendements et une excellente diastéréosélectivité (Schéma 49).[82]

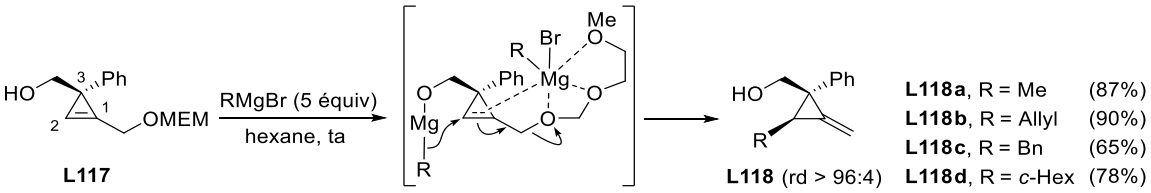


Schéma 49

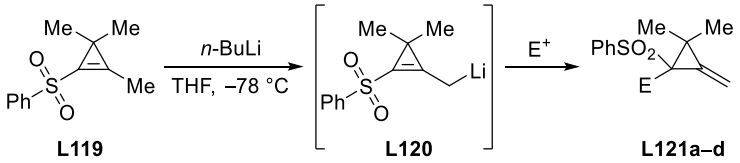
Inversement, le carbone C2 peut être fonctionnalisé par addition d'électrophiles sur des (cyclopropénylméthyl)métaux.

1.2.4.3 Addition d'électrophiles sur des (cyclopropénylméthyl)métaux

Plusieurs réactions appartenant à cette classe de transformation ont été décrites. En 1991, Padwa *et al.* ont montré que l'organolithien allylique **L120**, engendré par déprotonation du

[81] S. Simaan, I. Marek, *Chem. Commun.* **2009**, *3*, 292–294.
[82] (a) Z. Yang, X. Xie, J. M. Fox, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3960–3962; (b) X. Xie, Z. Yang, J. M. Fox, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3847–3850.

groupement méthyle de la sulfone cyclopropénique **L119**, réagissait de manière régiosélective, par son pôle cyclopropanique, avec divers électrophiles. Les MCPs **L121a–d** ont été isolés avec de bons rendements (70–95%) (Schéma 50).[83]



E^+	L121a–d	Rdt
MeI	**L121a**	95%
AllylBr	**L121b**	85%
CinnamylBr	**L121c**	80%
$MeSSO_2Me$	**L121d**	70%

Schéma 50

Dans une synthèse énantiosélective d'esters de l'acide de Feist **L123**, l'organosilane **L122**, préparé par cyclopropénation énantiosélective du propargyltriméthylsilane, a été traité par du difluorotriméthylsilicate de tris(diméthylamino)sulfonium (TASF) sous atmosphère de CO_2. Après carboxylation régio- et diastéréosélective de l'organosilicate allylique intermédiaire, l'acide carboxylique résultant a été transformé en diester **L123** (de benzyle et d'éthyle) de l'acide de Feist de configuration (*S*,*S*) (Schéma 51).[84]

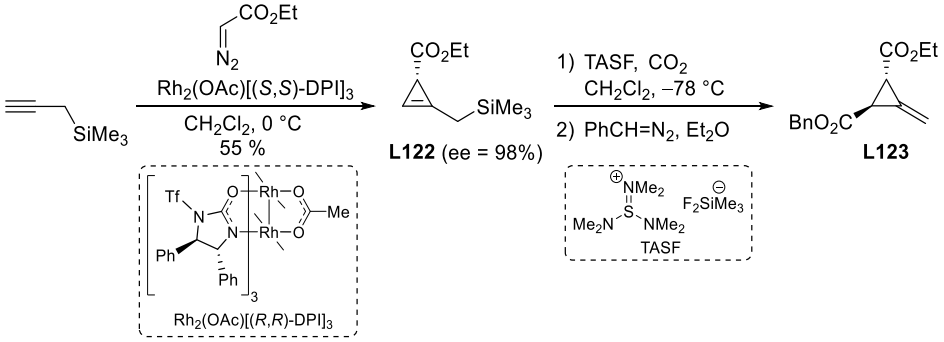


Schéma 51

Très récemment, Didier *et al.* ont montré que les cyclopropénylméthylboronates **L124** réagissaient avec des aldéhydes pour conduire à des MCPs possédant un centre quaternaire et un alcool homoallylique. Les composés **L125a–d** ont été obtenus avec d'excellentes diastéréosélectivités qui résultent d'un état de transition cyclique **ET2** de type Zimmerman-Traxler dans lequel l'aldéhyde approche la face la plus dégagée du cyclopropénylboronate **L124** (en *anti* par rapport à R^3) et le substituant R adopte une position équatoriale (Schéma 52).[85]

[83] A. Padwa, M. W. Wannamaker, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6139–6156.
[84] R. A. Weatherhead-Kloster, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 171–174.
[85] A. N. Baumann, A. Music, K. Karaghiosoff, D. Didier, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2529–2532.

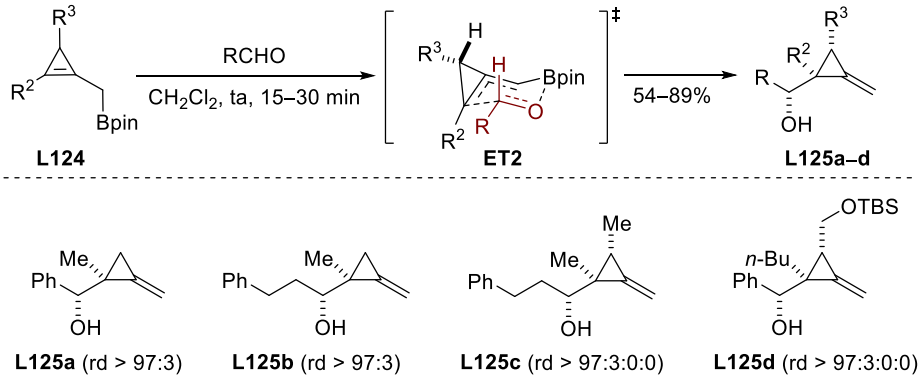


Schéma 52

1.2.4.4 Réarrangements sigmatropiques [2,3] et [3,3]

L'implication des dérivés de cyclopropénylcarbinols dans des réarrangements sigmatropiques est relativement récente. Marek *et al.* ont observé que les diphénylphosphinites issus de cyclopropénylcarbinols non substitués en C3, tels que **L126**, subissaient facilement un réarrangement sigmatropique [2,3]. Un mélange des diastéréomères **L127** et **L127'** du MCP possédant un oxyde de phosphine et un carbone tétrasubstitué en C2 a été obtenu avec un bon rendement (90%) mais une stéréosélectivité moyenne (*E*/*Z* = 80:20). Signalons qu'un excellent transfert de chiralité a été observé, les deux isomères géométriques étant obtenus avec un excès énantiomérique identique à celui du substrat (mais une configuration absolue opposée en C2) (Schéma 53).[86]

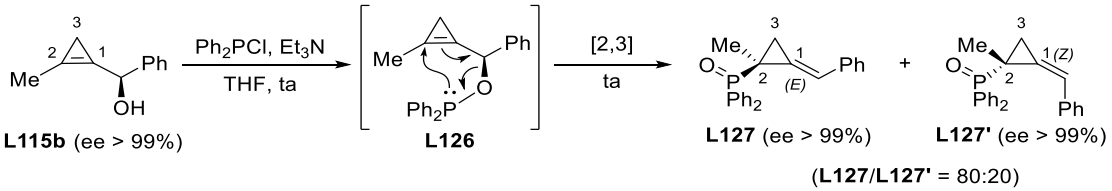


Schéma 53

Bien que le réarrangement sigmatropique [2,3] des phosphinites de cyclopropénylcarbinyle soit thermodynamiquement favorisé car il s'accompagne d'une diminution de tension de cycle, la présence de substituants en C3 inhibe la réaction. Rubin *et al.* ont montré que le réarrangement [2,3] de phosphinites dérivés de cyclopropénylcarbinols primaires 3,3-disubstitués, tels que **L129**, pouvait être promu par une base de Lewis comme le DBU. Le mécanisme proposé fait intervenir l'addition du DBU en C2, sur la face la plus dégagée de la double liaison, menant à une espèce zwitterionique **L131**. Après substitution de l'ammonium par le groupement phosphoré et élimination, le MCP **L130** serait majoritairement obtenu (**L130**/**L130'** = 74:26) (Schéma 54).[87]

[86] S. Simaan, A. Masarwa, E. Zohar, A. Stanger, P. Bertus, I. Marek, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8449–8464.
[87] M. Rubina, E. W. Woodward, M. Rubin, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5501–5504

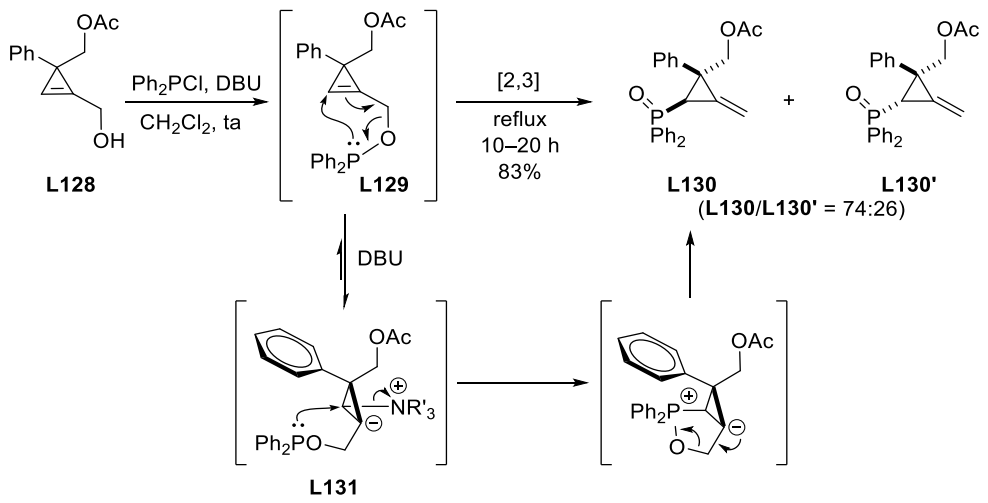


Schéma 54

Au moment où nous avons débuté nos travaux, les seuls exemples de réarrangement sigmatropique [3,3] impliquant des dérivés de cyclopropénylcarbinols avaient été décrits par Marek *et al.* La transformation rapportée concernait la transposition allylique d'acétates de cyclopropényl-carbinyle en alkylidène(acétoxycyclopropanes). Ce réarrangement est particulièrement aisé dans le cas des alcools tertiaires et se produit lors de la purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, comme l'illustre l'isomérisation de **L132** en **L133** (90%) (Schéma 55, Eq 1). Dans le cas des alcools secondaires benzyliques, le réarrangement peut être induit par traitement avec une résine acide (Amberlyst 15). L'excellent transfert de chiralité observé lors du réarrangement de l'acétate **L134** en ACP **L135** (76%) a conduit les auteurs à proposer un mécanisme de réarrangement sigmatropique [3,3] concerté s'effectuant *via* un état de transition cyclique **ET3** dans lequel le substituant de l'alcool secondaire occupe préférentiellement une position équatoriale (Schéma 55, Eq 2).

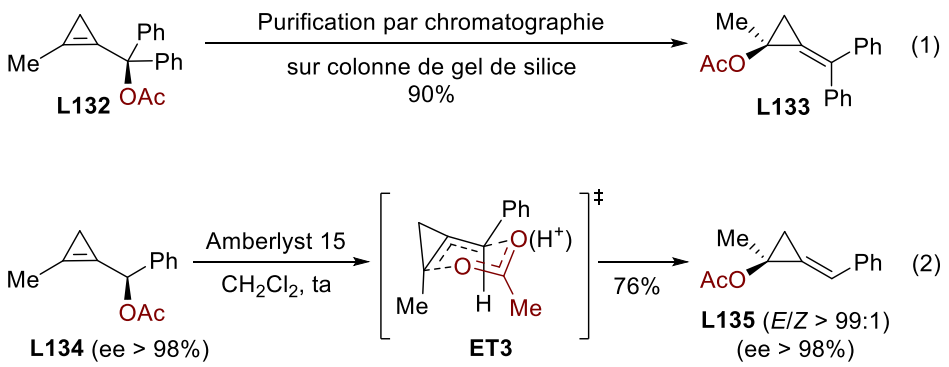


Schéma 55

1.3 Bilan

Nous avons présenté dans cette partie bibliographique les principales stratégies et méthodes de synthèse d'ACPs substitués. Celles-ci ont été rassemblées dans un tableau récapitulatif synoptique (Tableau 1).

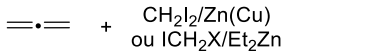
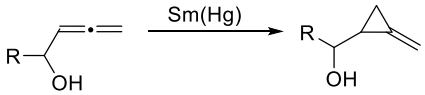
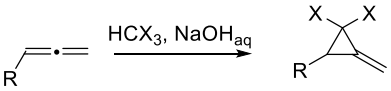
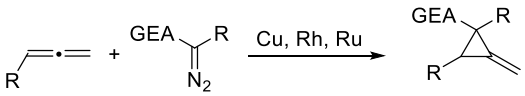
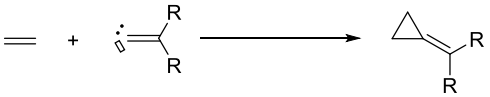
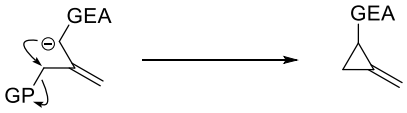
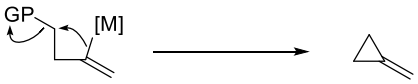
Stratégie	Condition	Réaction
	 - Réaction sur la double liaison la plus substituée - Formation de spiropentane - Problème de chimiosélectivité	**Cyclopropanation d'allènes**
		**Cyclopropanation dirigée d'allénylcarbinols**
	 - Monocyclopropanation - Déshalogénation ultérieure possible	**dihalogéno-cyclopropanation d'allènes**
	 - Cyclopropanation sur la double la moins substituée - Versions énantiosélectives décrites	**Cyclopropanation d'allènes par addition de composés diazo**
	 - Accès à des ACPs peu fonctionnalisés - Précurseurs difficiles à préparer - Utilisation d'un excès d'oléfine nécessaire	**Cyclopropanation d'alcènes avec des alkylidènecarbènes**
	 GEA = Malonate ou SO_2Ar GP = Br, Cl	**Formation de la liaison distale par déprotonation puis cyclisation**
	 [M] = vinylmétal GP = OSO_2R	**Formation de la liaison proximale par métallation puis cyclisation**

Tableau 1

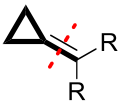
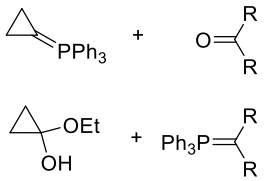
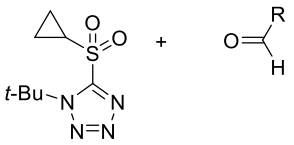
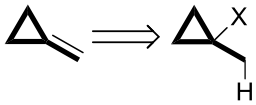
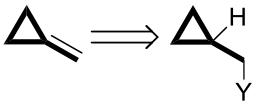
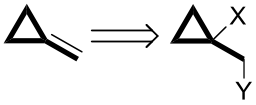
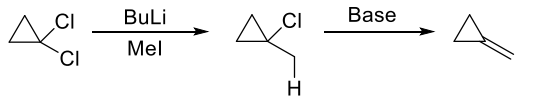
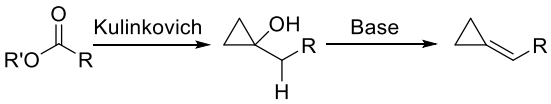
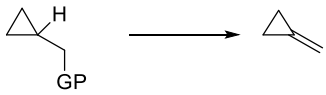
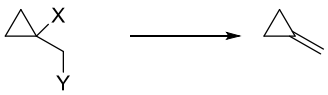
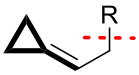
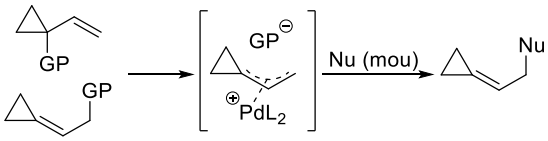
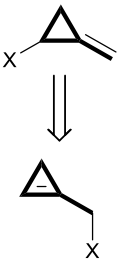
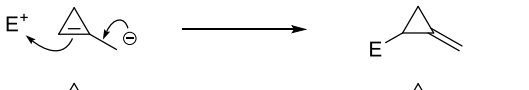
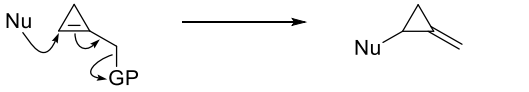
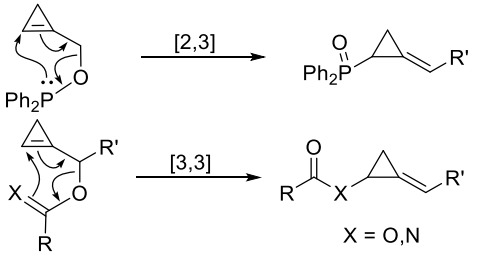
Stratégie	Condition	Réaction
	 (Wittig) (Peterson)  (Julia–Kocienski) - Cycle à trois chaînons généralement peu substitué - Mauvais contrôle de la configuration de la double liaison	**Réactions d'oléfination**
  	   GP = Se(O)Ar, Br, OMs  X,Y = Br, Br X,Y = SO_2Ph, $SiMe_3$	**Elimination**
		**Addition sur un complexe π-allylPd**
	   X = O,N	**Isomérisation de cyclopropènes** **Réarrangements sigmatropiques [2,3] et [3,3]**

Tableau 1 (suite)

Si de nombreuses méthodes ont été développées, elles ont souvent permis d'accéder à des ACPs incorporant peu de groupements fonctionnels, en particulier dans les substituants du cycle à trois chaînons ou de la double liaison. En outre, le contrôle de la configuration des centres stéréogènes cycliques et/ou adjacents au cycle à trois chaînons ainsi que celle de la double liaison constitue un défi majeur.

Nous allons à présent nous intéresser brièvement à quelques aspects généraux de la réactivité des ACPs et, en particulier, aux transformations qui permettent de fonctionnaliser la double liaison en préservant le cycle à trois chaînons.

2. Utilisation des ACPs comme précurseurs de cyclopropanes substitués

2.1 Généralités

La réactivité des ACPs est largement dominée par les transformations conduisant à l'ouverture du cycle tendu à trois chaînons.[21,88] L'addition d'un radical, d'un électrophile ou d'un nucléophile sur la double liaison de MCPs peut engendrer (selon la régiosélectivité) les espèces réactives correspondantes (radical, carbocation, carbanion/organométallique) en α du cycle à trois chaînons. En l'absence de stabilisation de ces espèces, l'ouverture du cyclopropane se produit et la formation des espèces réactives analogues homoallyliques correspondantes est observée (ainsi que l'analogue cyclobutanique dans le cas du carbocation) (Schéma 56).

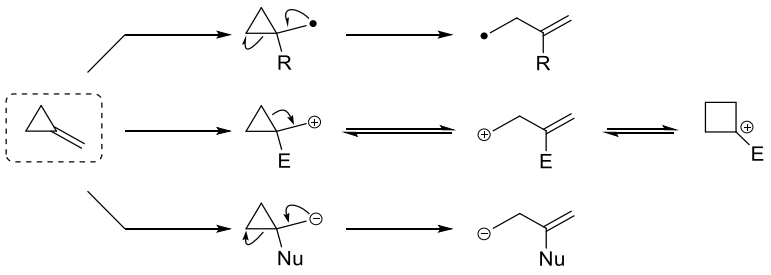


Schéma 56

L'ouverture du cycle à trois chaînons est particulièrement bien documentée dans les transformations catalysées par les métaux de transition impliquant des ACPs. Les complexes de métaux de transition peuvent potentiellement s'insérer dans la liaison dite « proximale » (C1-C2 ou C2-C3

[88] (a) A. Goti, F. M. Cordero, A. Brandi, *Top. Curr. Chem.* **1996**, *178*, 1-97; (b) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 111–129; (c) A. Brandi, S. Cicchi, F. M. Cordero, A. Goti, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1213–1270; (d) M. Shi, J.-M. Lu, Y. Wei, L.-X. Shao, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 641–652; (e) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8341–8375; (f) L. Yu, M. Liu, F. Chen, Q. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8379–8392.

selon les substituants) ou dans la liaison « distale » (C2-C3) pour produire respectivement les métallocyclobutanes **I1** et **I2**, ou le complexe de triméthylméthane **I2'**. Ces complexes métalliques interviennent comme intermédiaires-clé dans une grande diversité de cycloadditions des ACPs avec des partenaires insaturés menant aux composés cycliques **I3** ou **I4**. L'ouverture du cycle peut être provoquée par une addition métallo-catalysée sur la double liaison. Après addition oxydante d'un complexe organométallique dans la liaison σ d'un réactif (Y-Z = H-M, M-M', R-X, Nu-H…) et insertion migratoire de la double liaison du MCP, deux complexes métalliques régioisomères **I5** et **I6** peuvent être engendrés. Dans la majeure partie des cas, ces complexes **I5** et **I6** évoluent par ouverture du cycle et produisent finalement les composés **I7**, **I8** ou **I9**, respectivement après élimination réductrice ou β-élimination d'hydrure (Schéma 57).

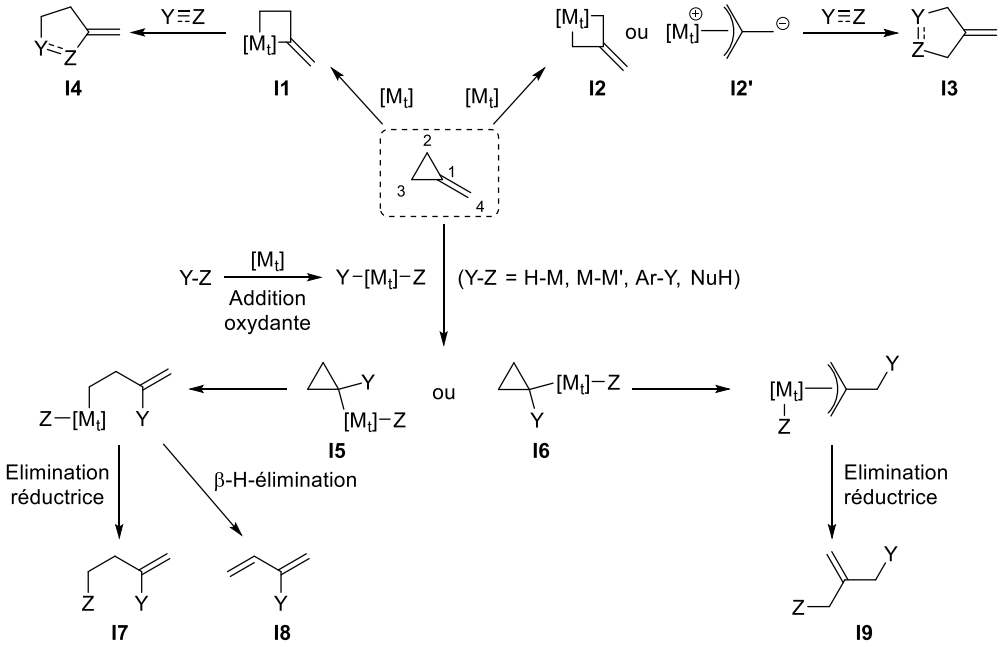


Schéma 57

Cependant, il existe plusieurs classes de transformations, y compris celles catalysées par les métaux de transition, qui permettent de fonctionnaliser la double liaison des ACPs sans provoquer l'ouverture du cycle. Ce sont ces transformations auxquelles nous allons nous intéresser brièvement. Le but n'est pas de couvrir la vaste bibliographie dans ce domaine mais de donner un aperçu des principales réactions présentant un intérêt synthétique.

2.2 Cycloadditions

Les ACPs ont été impliqués dans diverses cycloadditions. Au cours de ces réactions, le carbone vinylique C1 change d'état d'hybridation ce qui induit une diminution de la tension du cycle à trois chaînons. Par conséquent, les ACPs sont, d'une manière générale, plus réactifs que les alcènes

classiques possédant un degré de substitution analogue et ils permettent d'accéder à des composés [2.n]spirocycliques.[88]

2.2.1 Cycloadditions [3+2]

La cycloaddition [3+2] des nitrones avec les ACPs a été largement étudiée. Elle conduit majoritairement, voire exclusivement, aux isoxazolidines 5,5-disubstituées **L136** dans le cas des MCPs et ACPs substitués par un groupe électroattracteur (R = CO_2Me, CN),[89] ou aux composés régioisomères 4,4-disubstitués **L137** dans le cas d'aryl- ou alkylidènecyclopropanes (R = Ph, Alkyl).[90] Signalons que l'utilisation de versions intramoléculaires permet évidemment de contourner les problèmes liés au contrôle de la régiosélectivité. Les adduits **L136** sont particulièrement intéressants en synthèse car leur thermolyse, qui provoque une coupure homolytique de la liaison, mène à des pipéridin-4-ones **L138**.[91] Si la thermolyse est conduite en milieu acide, la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire dans l'espèce diradicalaire **L139** empêche la formation des pipéridones **L138**. Il se produit alors une addition du radical ammonium sur le carbonyle suivie d'une élimination d'éthylène qui fournit les β-lactames **L140** (Schéma 58).[92]

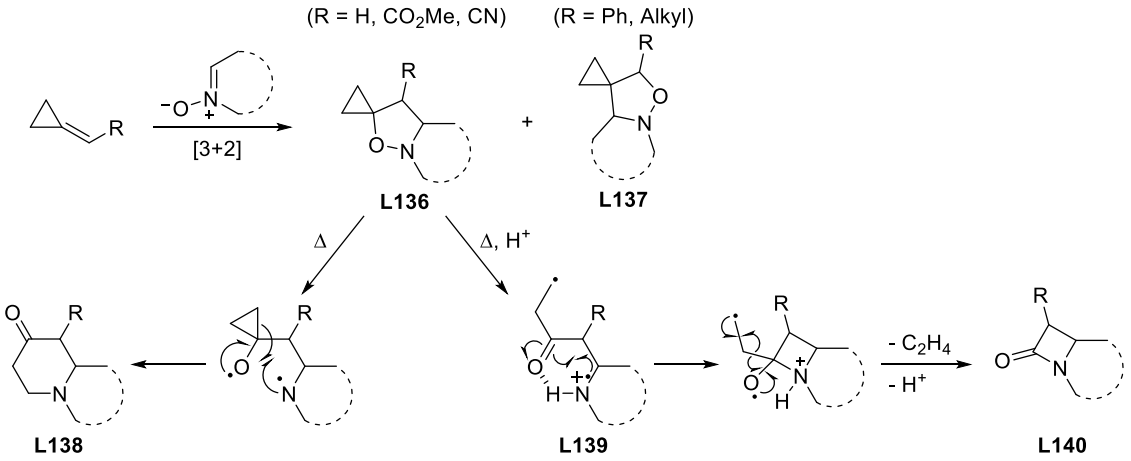


Schéma 58

Ainsi, la *N*-méthylnitrone engendrée à partir de l'aldéhyde **L141**, a fourni le composé **L142** par cycloaddition [3+2] intramoléculaire. Selon les conditions utilisées pour la thermolyse de **L142**, il est

[89] M. Mauduit, C. Kouklovsky, Y. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6857–6860.
[90] (a) A. Brandi, F. M. Cordero, F. D. Sarlo, R. Gandolfi, A. Rastelli, M. Bagatti, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3323–3334; (b) T. Q. Tran, V. V. Diev, A. P. Molchanov, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2391–2395; (c) T. Q. Tran, R. S. Savinkov, V. V. Diev, G. L. Starova, A. P. Molchanov, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5173–5177.
[91] (a) A. Brandi, A. Guarna, A. Goti, F. De Sarlo, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1727–1730; (b) A. Brandi, F. M. Cordero, F. De Sarlo, A. Goti, A. Guarna, *Synlett* **1993**, 1–8; (c) E. Ochoa, M. Mann, D. Sperling, J. Fabian, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4223–4231.
[92] (a) F. M. Cordero, F. Pisaneschi, M. Salvati, V. Paschetta, J. Ollivier, J. Salaün, A. Brandi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3271–3280; (b) M. Marradi, A. Brandi, J. Magull, H. Schill, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5485–5494.

ensuite possible d'accéder à la pipéridone **L143** (40%), avec épimérisation de la jonction de cycle (contrôle thermodynamique) ou au β-lactame **L144** (87%) (Schéma 59).[92,93]

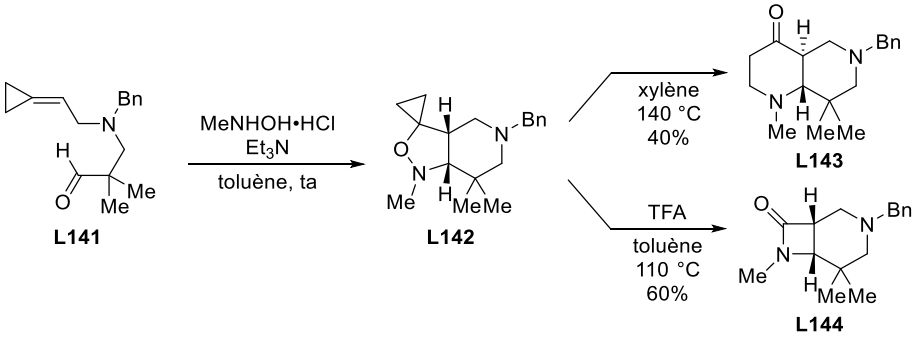


Schéma 59

Les oxydes de nitrile donnent également lieu à des cycloadditions [3+2] avec les ACPs avec des régiosélectivités comparables à celles observées dans le cas des nitrones en version intermoléculaire.[90a,94] Carreira et Diethelm ont utilisé la cycloaddition [3+2] intramoléculaire de l'oxyde de nitrile **L145** comme étape-clé dans la synthèse de la gelsemoxonine.[95] L'adduit **L146** (79%) a été transformé en isoxazolidine **L147** dont la thermolyse en milieu acide a ensuite fourni le β-lactame **L148** (45%) (Schéma 60).

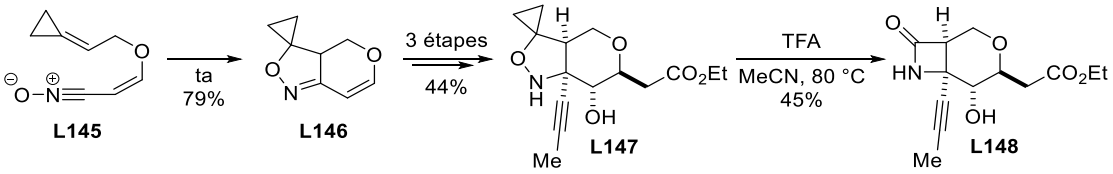


Schéma 60

Des cycloadditions [3+2] énantiosélectives entre des ylures d'azométhine (engendrés *in situ*) et des cyclopropylidèneacétates **L149a**–**c** ont été décrites.[96] Ces réactions, catalysées par un complexe de cuivre(I) incorporant le ligand chiral (*S*)-TF-BiphamPhos, ont permis d'accéder aux azaspiroheptanes **L150a**–**c** avec des diastéréosélectivités et énantiosélectivités élevées (Schéma 61).

[93] M. Ferrara, F. M. Cordero, A. Goti, A. Brandi, K. Estieu, R. Paugam, J. Ollivier, J. Salaün, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2725–2739.
[94] Pour l'utilisation des quinazolines-3-oxydes comme dipolarophiles, voir : Y. An, D. Zheng, J. Wu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9165–9167.
[95] S. Diethelm, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8500–8503.
[96] (a) T.-L. Liu, Z.-L. He, H.-Y. Tao, Y.-P. Cai, C.-J. Wang, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2616–2618; (b) T. Liu, Q. Li, Z. He, J. Zhang, C. Wang, *Chin. J. Catal.* **2015**, *36*, 68–77.

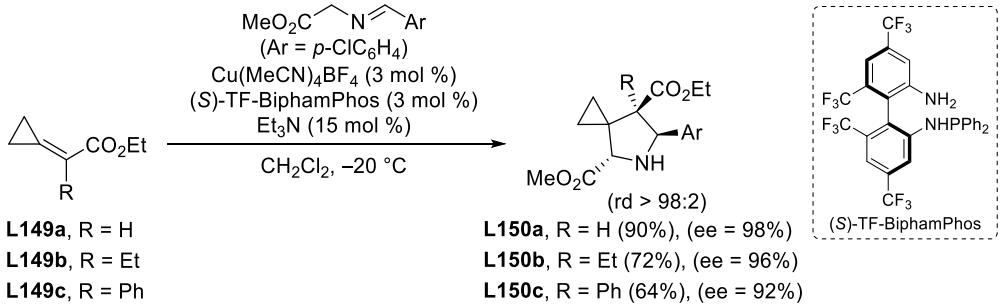


Schéma 61

D'autres dipôles-1,3 ont été utilisés tels que les azotures,[97] les diazoalcanes,[98] les ylures de carbonyle.[99]

2.2.2 Cycloadditions [4+2]

Les ACPs ont été, d'une manière générale, relativement peu impliqués comme diénophiles, dans des cycloadditions de Diels–Alder. Si le MCP n'est pas réactif dans les cycloadditions [4+2], la présence d'un ou deux substituants électroattracteurs sur la double liaison exalte la réactivité.[88,89] Le 2-chloro-2-cyclopropylidèneacétate de méthyle **L151** constitue l'un des diénophiles les plus étudiés. Il réagit aisément avec le 2,3-diméthylbutadiène ou avec le diène de Danishefsky pour conduire aux adduits **L152** et **L153** (Schéma 62).[100]

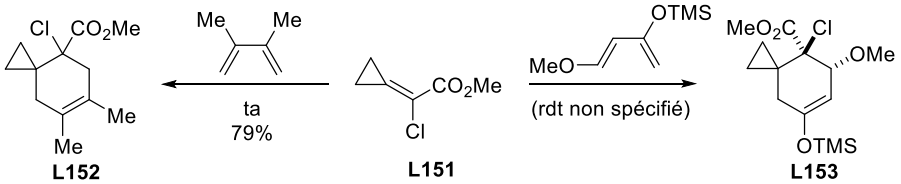


Schéma 62

L'utilisation d'un MCP comme diénophile (non activé par un groupement électroattracteur) dans une réaction de Diels–Alder intramoléculaire a été exploitée par le groupe de Wipf dans la synthèse totale de la (±)-cycloclavine. Le partenaire diénique a été engendré par formation de l'éther d'énol silylé **L155** à partir de la méthyl cétone **L154**. La cycloaddition requiert un chauffage à température élevée (195 °C) et fournit, après traitement par les ions fluorures, la cétone tricyclique **L156** (44%) possédant un carbone quaternaire en jonction de cycle (Schéma 63).[101]

---

[97] (a) D. H. Aue, R. B. Lorens, G. S. Helwig, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4795–4798; (b) P. C. Heidt, S. C. Bergmeier, W. H. Pearson, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5441–5444.
[98] A. de Meijere, S. Teichmann, D. Yu, J. Kopf, M. Oly, N. von Thienen, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2957–2968.
[99] V. V. Diev, T. Q. Tung, A. P. Molchanov, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 525–530.
[100] (a) A. D. Meijere, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1984**, *93*, 241–260; (b) D. Spitzner, A. Engler, P. Wagner, A. De Meijere, G. Bengtson, A. Simon, K. Peters, E.-M. Peters, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3213–3223.
[101] F. R. Petronijevic, P. Wipf, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7704–7707.

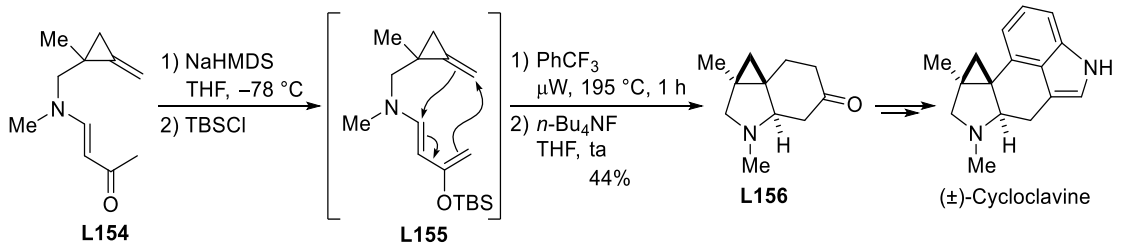


Schéma 63

Peu d'exemples de cycloadditions de type hétéro-Diels–Alder ont été rapportés avec des ACPs comme substrats. Shi *et al.* ont décrit une réaction formelle de type aza-Diels–Alder entre des MCPs possédant deux substitutants sur la double liaison (dont au moins un groupement phényle ou un aromatique riche en électrons) et des *N*-arylarylimines. La réaction peut être catalysée par le $Sc(OTf)_3$, dans des conditions douces, comme l'illustre la synthèse de la tétrahydroquinoléine **L158** à partir du diphénylméthylènecyclopropane **L51a** et de l'imine **L157**. Il s'agit d'une cycloaddition non concertée qui fait intervenir le carbocation intermédaire **L159**, résultant de l'addition nucléophile du méthylènecyclopropane **L51a** sur l'imine **L157** activée par l'acide de Lewis, suivie d'une réaction de Friedel–Crafts intramoléculaire (Schéma 64).[102]

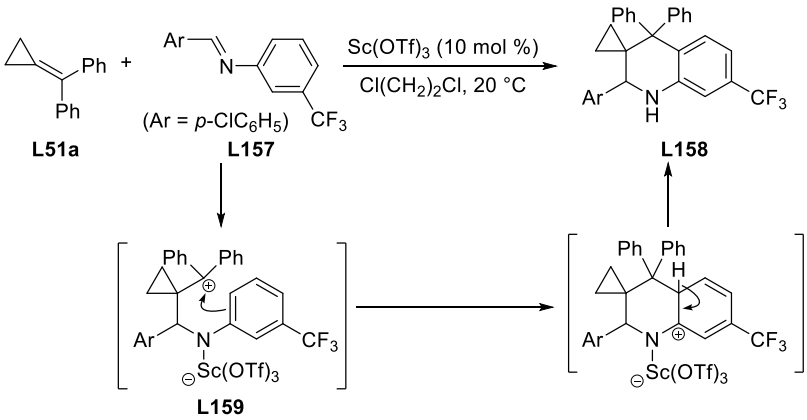


Schéma 64

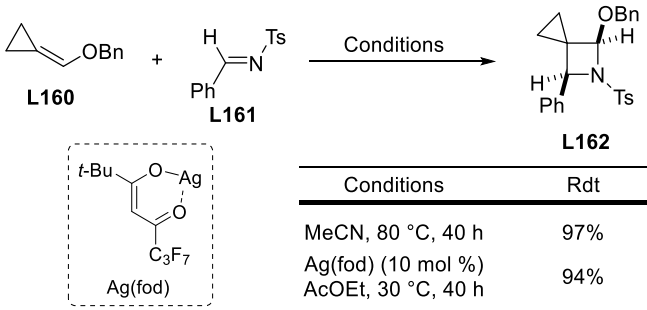
Soulignons l'importance des deux groupements phényle sur la double liaison du MCP qui contribuent à stabiliser le carbocation **L159** en α du cycle à trois chaînons et évitent l'ouverture.

2.2.3 Cycloadditions [2+2]

Les cycloadditions [2+2] impliquant des MCPs ont fait l'objet de peu de développements en synthèse. En 2006, Nakamura *et al.* ont montré que le (benzyloxyméthylène)cyclopropane **L160**

[102] (a) M. Shi, L.-X. Shao, B. Xu, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 579–582. D'autres catalyseurs ($FeCl_3$, TfOH, montmorillonite K-10) et imines (aryliminoacétates) peuvent être utilisées, voir : (b) K. Gao, Y. Li, H. Sun, R. Fan, J. Wu, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 4425–4437; (c) L.-X. Shao, M. Shi, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 963–966; (d) Z.-B. Zhu, L.-X. Shao, M. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2576–2580.

réagissait avec des *N*-sulfonylimines, telles que **L161**, pour fournir des azaspirohexanes issus d'un processus de cycloaddition [2+2] non concerté. La réaction peut être réalisée simplement par chauffage (MeCN, 80 °C) ou en présence d'une quantité catalytique du complexe d'argent(I) [Ag(fod)]. L'azétidine **L162** a été obtenue dans les deux cas avec d'excellents rendements et d'excellentes diastéréosélectivités (Schéma 65).[103]



Conditions	Rdt	*cis*/*trans*
MeCN, 80 °C, 40 h	97%	51:1
Ag(fod) (10 mol %) AcOEt, 30 °C, 40 h	94%	135:1

Schéma 65

Des cycloadditions [2+2] entre le substrat **L160** et des alkylidènemalonitriles ont été également rapportées.[104]

Récemment Shi *et al.* ont décrit des cycloadditions [2+2] intramoléculaires impliquant des allènes et des benzylidènecyclopropanes connectés par l'intermédiaire d'un noyau aniline. Ainsi le chauffage du composé **L163** (*o*-xylène, 140 °C) a conduit au tétracycle **L164** (91%) possédant une sous-unité 4-méthylènespiro[2.3]hexane formée par une cycloaddition [2+2] intramoléculaire. Les calculs théoriques réalisés suggèrent un mécanisme concerté (Schéma 66).[105]

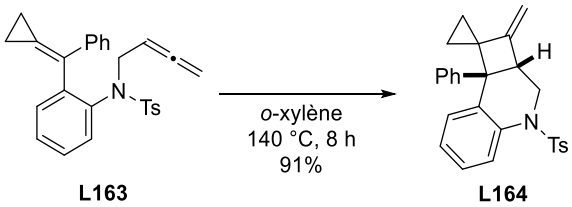


Schéma 66

2.2.4 Cycloadditions [2+2+1]

Les ACPs peuvent être impliqués avec succès dans des cycloadditions [2+2+1] de Pauson–Khand avec des alcynes et du monoxyde de carbone. Les régiosélectivités dépendent des substituants des partenaires.[106] De Meijere et Salaün ont décrit des versions intramoléculaires régiosélectives

[103] I. Nakamura, T. Nemoto, Y. Yamamoto, A. de Meijere, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5176–5179.
[104] I. Nakamura, R. Nagata, T. Nemoto, M. Terada, Y. Yamamoto, T. Späth, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4479–4482.
[105] K. Chen, R. Sun, Q. Xu, Y. Wei, M. Shi, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3949–3953.
[106] (a) W. A. Smit, S. L. Kireev, O. M. Nefedov, V. A. Tarasov, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4021–4024; (b) H. Corlay, I. W. James, E. Fouquet, J. Schmidt, W. B. Motherwell, *Synlett* **1996**, 990–992; (c) B. Witulski, M. Gößmann, *Synlett* **2000**, 1793–1797.

menant à des énones bicycliques, comme l'illustre la transformation du substrat **L165** en énone **L166** (87%) (Schéma 67).[107]

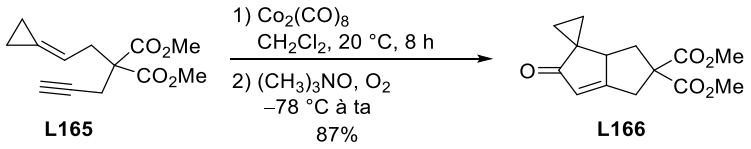


Schéma 67

Signalons qu'un substrat analogue de **L165***,* dans lequel le motif cyclopropylidène a été remplacé par un groupement isopropylidène (Me_2C=), ne réagit pas dans les mêmes conditions, ce qui montre ainsi la plus grande réactivité des ACPs par rapport aux alcènes classiques dans des cycloadditions de Pauson–Khand.

2.2.5 Cycloadditions [2+2+2]

Les ACPs ont été impliqués comme partenaires insaturés dans des cycloadditions [2+2+2] généralement réalisées de manière intramoléculaire, promues par le cobalt(I) qui conduisent à des produits polycycliques complexes.[108] En revanche, les versions intermoléculaires ont été beaucoup moins décrites.[109] Récemment, Tanaka *et al.* ont mis au point une cycloaddition [2+2+2] énantiosélective entre un (cyclopropylidène)acétamide tel que **L167**, l'acétylènedicarboxylate **L168** et divers alcènes terminaux **L169** comme partenaires. La réaction est catalysée par un complexe chiral de rhodium(I) possédant le ligand (*S*)-BINAP. Les amides spirocyclohexadiéniques **L170** ont été obtenus avec des excès énantiomériques élevés (ee ≥ 98%) (Schéma 68).[110]

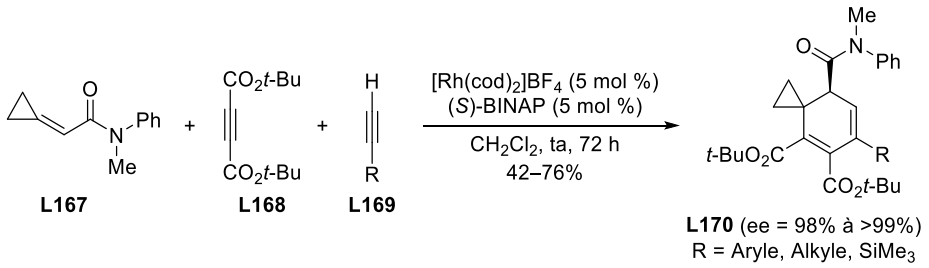


Schéma 68

Une autre classe de transformation des ACPs concerne les additions sur la double liaison.

[107] (a) A. Stolle, H. Becker, J. Salaün, A. de Meijere, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3517–3520; (b) S. Bräse, S. Schömenauer, G. McGaffin, A. Stolle, A. de Meijere, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 545–555; (c) A. de Meijere, H. Becker, A. Stolle, S. I. Kozhushkov, M. T. Bes, J. Salaün, M. Noltemeyer, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2471–2482.

[108] (a) M. Schelper, O. Buisine, S. Kozhushkov, C. Aubert, A. de Meijere, M. Malacria, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3000–3007. (b) G. Bhargava, B. Trillo, M. Araya, F. López, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Chem. Commun.* **2009**, *46*, 270–272.

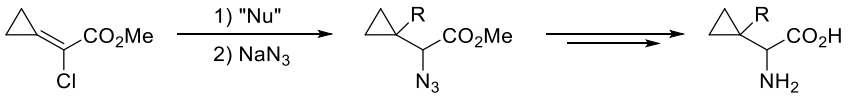
[109] Pour des cycloadditions [2+2+2] catalysées par Ni(0) impliquant le bicyclopropylidène, voir : L. Zhao, A. de Meijere, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2484–2492.

[110] (a) T. Yoshida, Y. Tajima, M. Kobayashi, K. Masutomi, K. Noguchi, K. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8241–8244; (b) S. Yoshizaki, Y. Nakamura, K. Masutomi, T. Yoshida, K. Noguchi, Y. Shibata, K. Tanaka, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 388–391.

2.3 Additions sur la double liaison

2.3.1 Additions nucléophiles

Bien que disubstitué en position β, le 2-chlorocyclopropylidèneacétate de méthyle **L151** constitue un excellent accepteur de Michael. L'addition conjuguée de divers nucléophiles suivie de la substitution du chlore par l'ion azoture a permis d'obtenir, avec de bons rendements globaux (60–74%), les α-azidoesters **L171a–d**, précurseurs des cyclopropylglycines substituées **L172a–d** (Schéma 69).[111]



Réactif	R	L171a–d	
$NaBH_4$	H	**L171a**	(73%)
Me_2CuLi	Me	**L171b**	(60%)
Bn_2NH	NBn_2	**L171c**	(68%)
MeSNa	SMe	**L171d**	(74%)

Schéma 69

2.3.2 Additions électrophiles

La double liaison des ACPs, tout comme celle des alcènes, peut subir des additions électrophiles classiques, notamment l'addition de dibrome.[112] L'activation électrophile par un ion halonium, avec addition concomitante intermoléculaire d'eau a été décrite en utilisant des diphénylméthylènecyclopropanes comme substrats. Ainsi le traitement du composé **L51a** par NBS dans un mélange acétone/eau (4:1) a conduit à la bromohydrine **L173** (91%). Lorsque l'acétone a été remplacée par du DMSO, l'alcool **L174**, possédant un bromure vinylique, a été isolé (93%). Le DMSO, solvant plus polaire que l'acétone, contribue à favoriser la formation du carbocation **L175** qui est stabilisé par les deux groupements phényles. L'intermédiaire réactif **L175** peut aussi subir l'attaque nucléophile de l'eau sur le cycle à trois chaînons, ce qui explique la formation de l'alcool homoallylique **L174** (Schéma 70).[113]

[111] Pour un exemple, voir : S. Dalai, M. Es-Sayed, M. Nötzel, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3709–3713.
[112] (a) S. Zhou, J. M. Breitenbach, K. Z. Borysko, J. C. Drach, E. R. Kern, E. Gullen, Y.-C. Cheng, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 566–575; (b) S. Zhou, J. Zemlicka, E. R. Kern, J. C. Drach, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2007**, *26*, 231–243; (c) S. Zhou, J. C. Drach, M. N. Prichard, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3397–3407.
[113] Y. Yang, C. Su, X. Huang, Q. Liu, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5754–5756.

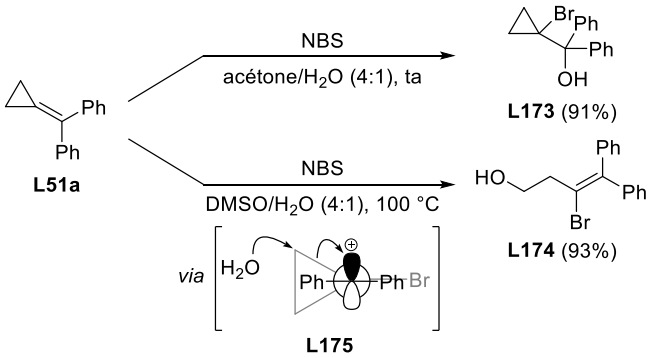


Schéma 70

Des réactions d'halogénocyclisation intramoléculaires ont également été décrites comme l'illustre la transformation des alcools **L176**, **L176'** et de l'amine **L178**, respectivement en composés oxabicyliques[114] **L177**, **L177'** et azabicyclique[115] **L179**. Notons que les deux isomères géométriques **L176** et **L176'** conduisent à des oxabicycles épimères, respectivement **L177** et **L177'**, ce qui est en faveur d'un processus de cyclisation stéréospécifique (Schéma 71).

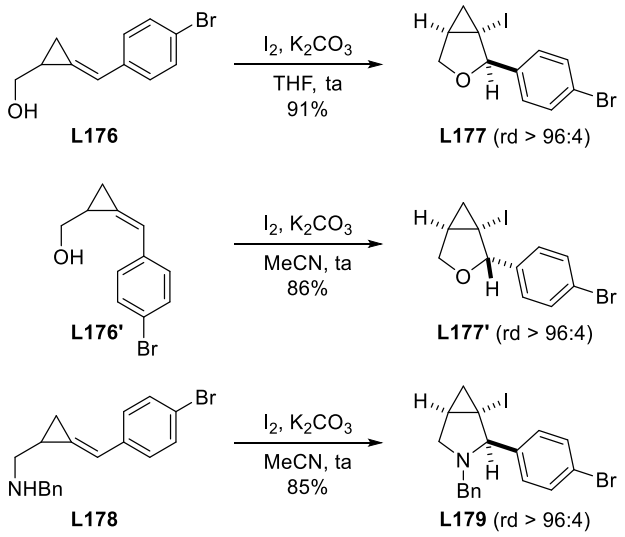


Schéma 71

L'époxydation des ACPs est une transformation qui a été largement étudiée. Les oxaspiro[2.2]pentanes engendrés peuvent être isolés, ces composés se réarrangent très facilement en cyclobutanones. Le réarrangement de l'oxaspiropentane **L181** engendré par époxydation du MCP **L180** a été réalisé en présence de LiI (CH_2Cl_2, ta) et a conduit à un mélange des cyclobutanones régioisomères **L183** et **L183'** dans un rapport de 88:12. La régiosélectivité observée correspond à la

[114] B.-Y. Wang, J.-W. Huang, L.-P. Liu, M. Shi, *Synlett* **2005**, 421–424. Pour des exemples de iodolactonisation, voir : S. Ma, L. Lu, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7629–7633

[115] W. Fu, X. Huang, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 562–565.

migration préférentielle de la liaison la plus riche en électrons (C1-C3) *via* le conformère réactif **L182** (Schéma 72).[116]

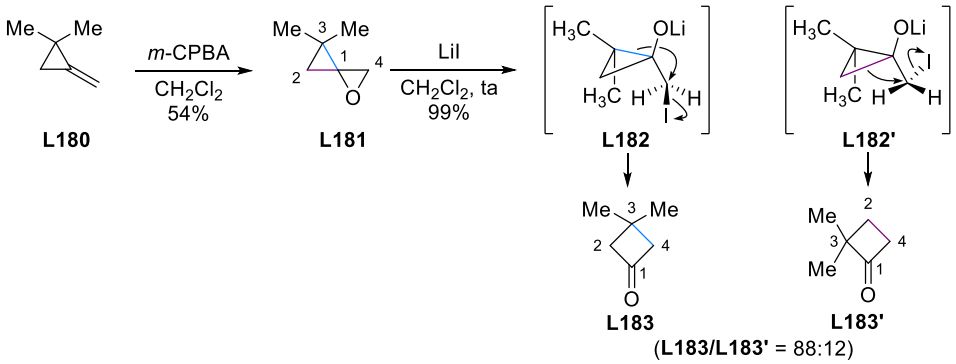


Schéma 72

2.3.3 Additions catalysées par les métaux

2.3.3.1 Catalyse homogène

Les complexes de métaux de transition permettent de catalyser des additions sur la double liaison des ACPs. Comme cela a été mentionné dans les généralités sur la réactivité de cette classe de composés, bon nombre de transformations métallo-catalysées s'accompagnent de l'ouverture du cycle à trois chaînons (cf Section 2.1, page 42). Cependant plusieurs réactions intéressantes, en synthèse, permettant d'accéder à des cyclopropanes fonctionnalisés, ont été développées (Tableau 2).

Nous pouvons ainsi mentionner :

- L'hydroalcynylation de MCPs (diversement substitués sur le cycle), catalysée par un complexe de Ni(0), menant à des α-méthylalcynylcyclopropanes **L184** (Tableau 2, entrée 1).[117]
- L'hydroarylation de MCPs, *via* un processus d'activation de liaison C(sp^2)-H à partir de (2-pyridyl)arènes, conduisant à des (arylméthyl)cyclopropanes **L185** (Tableau 2, entrée 2).[118]
- L'hydro(hétéro)arylation de MCPs par des indoles, catalysée par des complexes d'or(I) produisant des (indolylméthyl)cyclopropanes substitués **L186** (Tableau 2, entrée 3).[119]
- L'hydroamination de MCPs par des imidazolinones catalysée par un complexe d'or (I). Cette réaction fournit des aminométhylcyclopropanes **L187** (Tableau 2, entrée 4).[120] Il s'agit d'un des rares processus d' « hydrofonctionnalisation » pour lequel un ACP **L188** a été utilisé comme substrat et a conduit (de manière régiosélective) à un produit ramifié en α du cyclopropane

[116] D. H. Aue, M. J. Meshisnek, D. F. Shellhamer, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4799–4802.
[117] T. Hirashita, Y. Daikoku, H. Osaki, M. Ogura, S. Araki, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5411–5413.
[118] (a) S. I. Kozhushkov, D. S. Yufit, L. Ackermann, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3409–3412; (b) L. Ackermann, S. I. Kozhushkov, D. S. Yufit, *Chem. Eur. J.* **2012**, 12068–12077; (c) M. Schinkel, J. Wallbaum, S. I. Kozhushkov, I. Marek, L. Ackermann, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4482–4484.
[119] J. C. Timmerman, W. W. Schmitt, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4966–4969.
[120] J. C. Timmerman, B. D. Robertson, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2251–2254.

L189 (71%) (Tableau 2, entrée 5). Le champ d'application de ces hydroaminations catalysées par des complexes d'or(I) a été étendu à d'autres nucléophiles azotés (2-pyridones).[121]

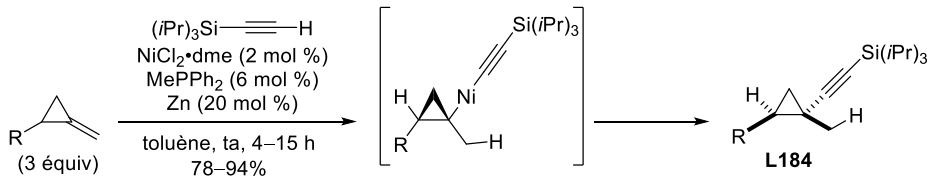
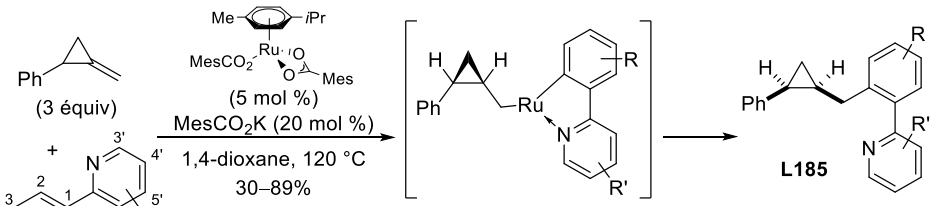
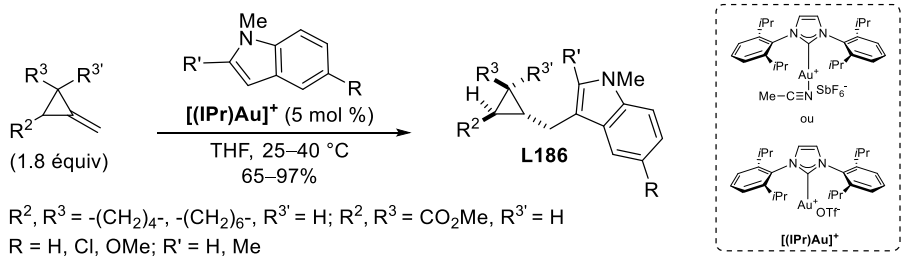
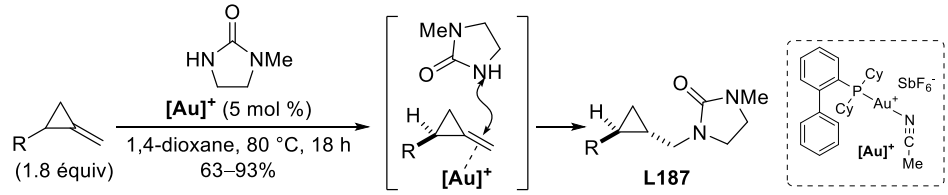
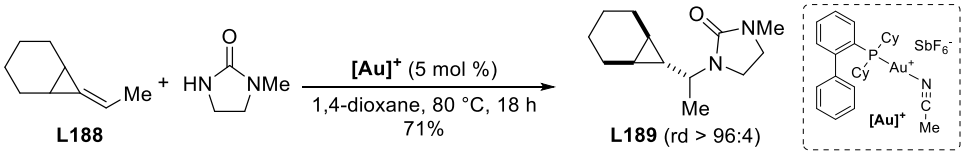
Entrée	Additions catalysées par les métaux de transition
	Hydroalcynylation – Catalyse par Ni(0)[117]
1	 R = $(CH_2)_2Ph$, $(CH_2)_2OTBS$, $(CH_2)_4OP$ (P = TBS, Bn, Piv), $(CH_2)_4Cl$, Ph, *p*-$MeOC_6H_4$
	Hydroarylation – Catalyse par Ru(II)[118]
2	 R = *p*-OMe, *p*-CF_3, *p*-Me, *p*-F R' = 4'-F, 4'-Me, 6'-OMe, 6''-Me
	Hydro(hétéro)arylation – Catalyse par Au(I)[119]
3	 R^2, R^3 = $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_6-$, $R^{3'}$ = H; R^2, R^3 = CO_2Me, $R^{3'}$ = H R = H, Cl, OMe; R' = H, Me
	Hydroamination – Catalyse par Au(I)[120,121]
4	 R = Ph, Bn, *n*-Hexyle, $(CH_2)OTs$, $(CH_2)NPht$
5	

Tableau 2

Tous ces processus « d'hydrofonctionnalisation » ne permettent de substituer qu'un seul atome de carbone de la double liaison des MCPs. Comme nous l'avons mentionné, les ACPs ont été

[121] J. C. Timmerman, R. A. Widenhoefer, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3703–3706.

peu utilisés.

Des aminoborations catalysées par le cuivre ont été également décrites pour fonctionnaliser les deux carbones vinyliques de méthylène- ou de benzylidènecyclopropanes. Ainsi, le traitement des MCPs par le bis(pinacolato)diborane et le dérivé de l'hydroxylamine **L190**, en présence d'un complexe de cuivre(I) et de *tert*-butanolate de lithium, a fourni les α-(borylméthyl)aminocyclopropanes **L191**. La réaction fait intervenir une borylcupration régio- et diastéréosélective (en *anti* du substituant le plus encombrant) de la double liaison des MCPs suivie de l'amination électrophile du cyclopropylcuivre **L192** intermédiaire par le dérivé de l'hydroxylamine **L190**. Signalons que la liaison carbone-bore peut ensuite faire l'objet de transformations fonctionnelles (oxydation en alcool, amination, couplage de Suzuki-Miyaura) (Schéma 73).[122]

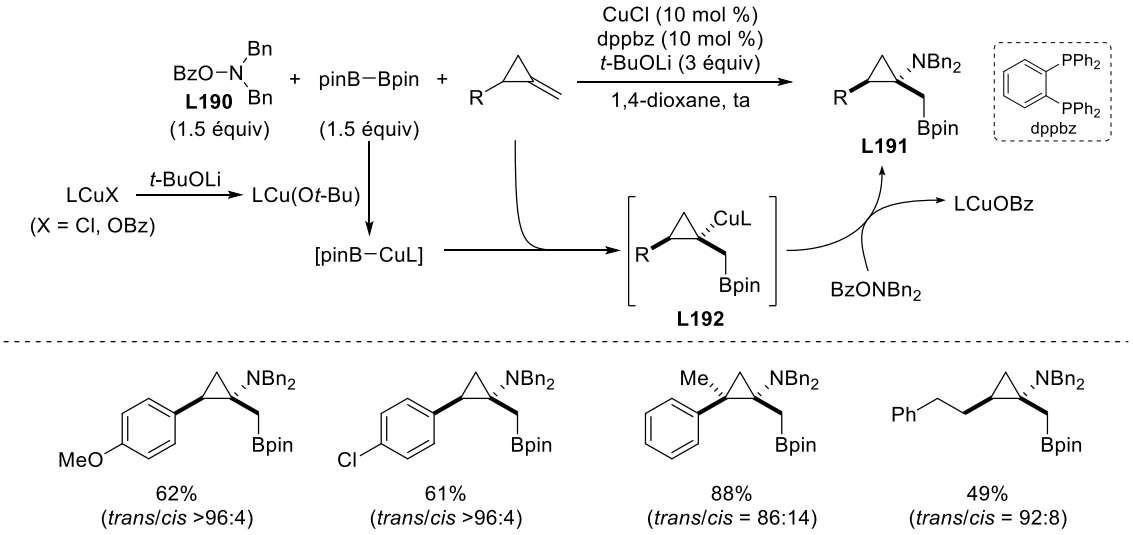


Schéma 73

Récemment, l'aminoboration cupro-catalysée a été appliquée à des benzylidène-cyclopropanes. Pour ces substrats, la régiosélectivité est inversée par rapport aux MCPs et des (borylcyclopropyl)benzylamines **L193** ont été alors obtenues en utilisant divers agents d'amination électrophile. Notons que l'utilisation de (*S*)-BINAP a permis d'obtenir les produits optiquement enrichis avec des puretés optiques variables (ee = 44–94%, configuration absolue non déterminée) (Schéma 74).[123]

[122] R. Sakae, N. Matsuda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1228–1231.
[123] H.-C. Jiang, X.-Y. Tang, M. Shi, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 5273–5276.

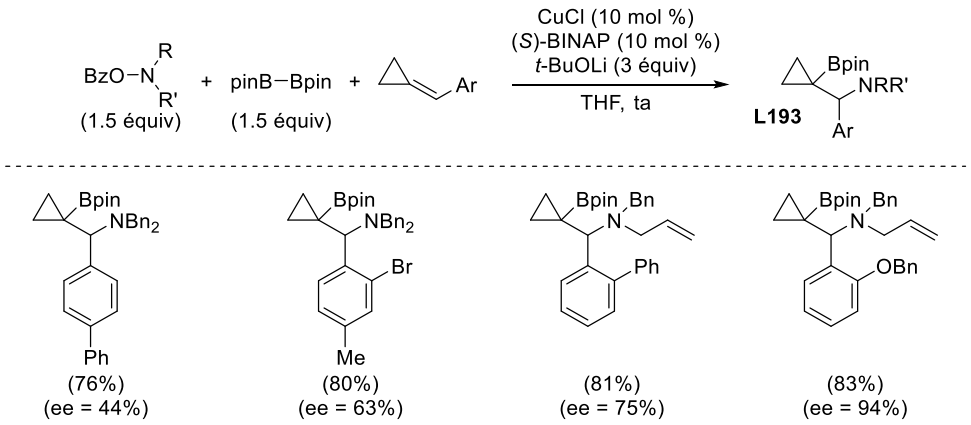


Schéma 74

2.3.3.2 Catalyse hétérogène

L'addition du dihydrogène sur le double liaison d'ACPs peut être réalisée en présence d'un catalyseur hétérogène à base d'un métal de transition. Cette réaction, bien que n'introduisant aucun groupement fonctionnel, constitue une voie d'accès à des cyclopropanes substitués. Si ces composés sont généralement stables dans les conditions de la réaction, la formation de produits résultant de l'hydrogénolyse du cycle à trois chaînons a déjà été observée, notamment lorsque le palladium est utilisé comme catalyseur.[124] La régiosélectivité de l'hydrogénolyse du cycle à trois chaînons dépend de la nature électronique des substituants. Les produits linéaires sont obtenus si le substituant R est accepteur d'électrons alors que les produits ramifiés sont obtenus si R est un groupement alkyle. L'hydrogénolyse est surtout problématique dans le cas des arylcyclopropanes et des vinylcyclopropanes (Schéma 75).[125]

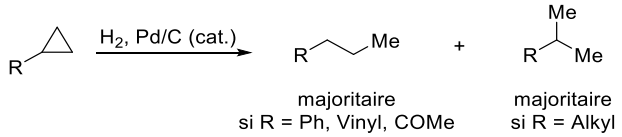


Schéma 75

D'autres métaux peuvent être employés (Ni,[126] Ru,[127] Ir,[128]) comme catalyseurs d'hydrogénation des ACPs. L'utilisation du diimide constitue évidemment une alternative possible à l'hydrogénation.[129]

[124] (a) E. F. Ullman, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5386–5392; (b) F. Lelj, G. Sindona, N. Uccella, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 2195–2198; (c) M. Tanabe, M. Watanabe, N. Hoshiya, A. Mizuno, H. Fukuda, M. Arisawa, S. Shuto, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11714–11720.
[125] W. J. Irwin, F. J. McQuillin, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2195–2198.
[126] A. Lechevallier, F. Huet, J. M. Conia, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3317–3327.
[127] Y.-L. Qiu, C. Wang, H. Cao, X. Peng, D. Tang, Y. S. Or, US Patent 2011300104, **2011**.
[128] D. F. Taber, W. Tian, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7560–7564.
[129] I. I. Vyzir, R. T. Iminov, A. Tverdokhlebov, A. A. Tolmachev, A. V. Shcherbatiuk, P. K. Mykhailiuk, A. V. Biitseva, *Synthesis* **2015**, 3963–3971.

Lorsqu'un substituant est présent sur le cycle à trois chaînons, comme dans le cas des ACPs **L194** et **L196**, l'addition de dihydrogène se produit majoritairement sur la face la plus dégagée de la double liaison ce qui explique la formation des cyclopropanes *cis*-1,2-disubstitués **L195** et **L197** correspondants (Schéma 76).[38,130]

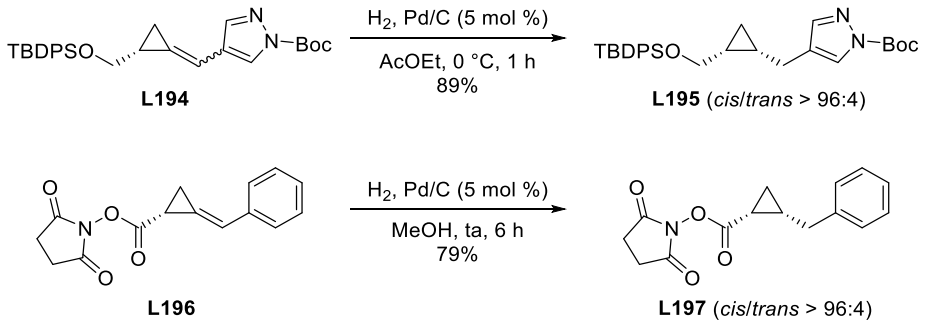


Schéma 76

Signalons que l'examen de la bibliographie ne nous a pas permis de trouver d'exemples d'hydrogénation diastéréosélective d'ACPs dirigée par des groupements polaires complexants (notamment en catalyse homogène).[131]

3. Bilan et perspectives

Les possibilités de fonctionnalisation de la double liaison des ACPs préservant le cycle à trois chaînons sont nombreuses. La double liaison peut être impliquée dans des cycloadditions ([3+2], [4+2], [2+2], [2+2+1], [2+2+2]), des additions électrophiles, des additions catalysées par des métaux de transition, certaines ayant été développées aux cours des dernières années, ou tout simplement l'hydrogénation pour accéder à des cyclopropanes substitués. Les structures type auxquelles il est possible d'accéder ont été reportées dans un Schéma récapitulatif (Schéma 77).

[130] S. Chanthamath, H. W. Chua, S. Kimura, K. Shibatomi, S. Iwasa, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3408–3411.
[131] Pour une revue sur les réactions dirigées par les substrats, voir : A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307–1370.

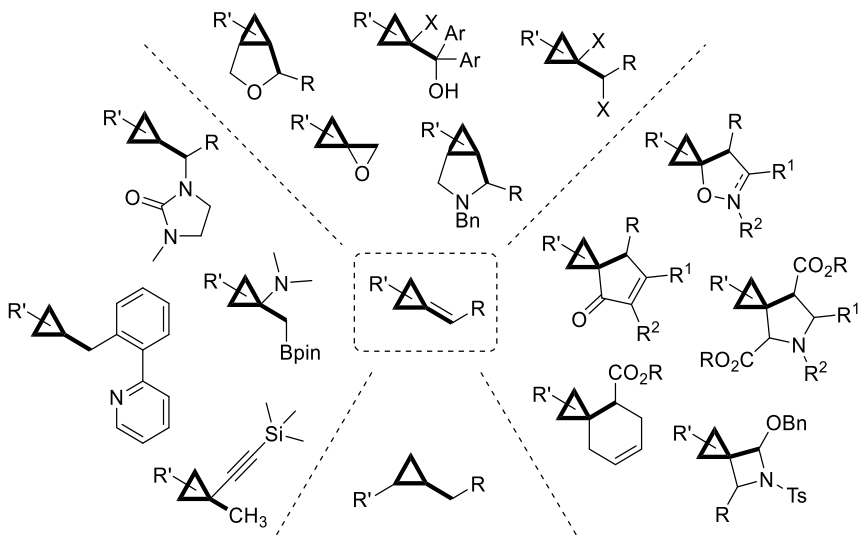


Schéma 77

Signalons cependant que la plupart de ces transformations ont été appliquées à des méthylènecyclopropanes ou des benzylidènecyclopropanes généralement peu fonctionnalisés.

Les ACPs apparaissent donc comme une famille de composés intéressante pour induire de la diversité moléculaire. L'examen de la bibliographie montre que parmi les différentes méthodes de synthèse développées pour accéder aux ACPs, le potentiel synthétique des réarrangements sigmatropiques [3,3] a été sous exploité. En effet, lorsque nous avons débuté nos travaux en Octobre 2013, seules les transpositions allyliques d'acétates dérivés de cyclopropénylcarbinols avaient été décrites (cf Tableau récapitulatif, Tableau 1, page 40).[86] Considérant les cyclopropénylcarbinols comme des alcools allyliques, notre objectif était de développer de nouvelles voies à des ACPs diversement substitués et fonctionnalisés de type **I11** en utilisant des réarrangements sigmatropiques [3,3] de dérivés de cyclopropénylcarbinols **I10** (Schéma 78).

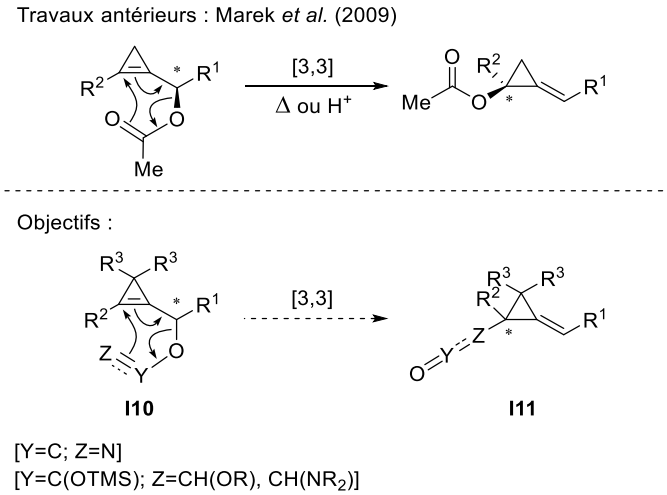


Schéma 78

C'est au réarrangement des cyanates de cyclopropénylcarbinyle que nous nous sommes tout d'abord intéressés pour accéder à des aminocyclopropanes diversement substitués.

SYNTHÈSE D'ALKYLIDÈNE(AMINOCYCLOPROPANES) PAR RÉARRANGEMENT DE CYANATES DÉRIVÉS DE CYCLOPROPÉNYLCARBINOLS

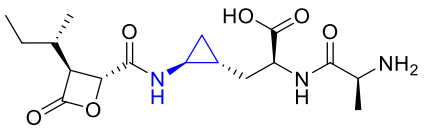
CHAPITRE 2

1. Contexte de l'étude et objectifs

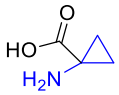
1.1 Rappels bibliographiques

1.1.1 Généralités

Les aminocyclopropanes et leurs dérivés sont rencontrés dans des molécules naturelles ou synthétiques biologiquement actives. La bélactosine A, isolée de milieux de culture d'une souche de *Streptomyces* (UCK14), est une molécule possédant une activité antitumorale dont le mode d'action réside dans l'inhibition du protéasome.[132] L'acide 1-aminocyclopropane-1-carboxylique (ACC) est rencontré dans les plantes, pour lesquelles il constitue un intermédiaire important de la biosynthèse de l'éthylène, phytohormone responsable du mûrissement des fruits (Figure 5).[133]



(+)-Bélactosine A
Inhibiteur du protéasome



Acide 1-aminocyclopropane-1-carboxylique (ACC)
Intermédiaire de la biosynthèse de l'éthylène

Figure 5

Ces dernières années, les aminocyclopropanes et leurs dérivés ont été largement employés dans l'industrie agrochimique et pharmaceutique pour le développement de nouvelles molécules « têtes de séries » ("lead compounds"). Des médicaments incorporant ce motif ont d'ailleurs récemment fait leur entrée sur le marché, comme le siméprévir, commercialisé par Janssen depuis 2014, qui incorpore un dérivé d'acide (α-aminocyclopropane)carboxylique au sein d'un macrocycle à

[132] (a) M. Hasegawa, K. Kinoshita, C. Nishimura, U. Matsumura, M. Shionyu, S. Ikeda, T. Mizukami, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5668–5671; (b) S. Kawamura, Y. Unno, A. List, A. Mizuno, M. Tanaka, T. Sasaki, M. Arisawa, A. Asai, M. Groll, S. Shuto, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3689–3700.
[133] (a) D. O. Adams, S. F. Yang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1979**, *76*, 170–174; (b) B. Van de Poel, D. Van Der Straeten, *Front. Plant Sci.* **2014**, *5*, 640.

14 chaînons.[134] Ce composé fait partie de la nouvelle génération des inhibiteurs de la protéase NS3/4A du virus de l'hépatite C. La saxagliptine dont le motif aminocyclopropane fait partie d'une structure 2-azabicyclo[3.1.0]hexane méthanopyrrolidine, est commercialisé depuis 2009 pour le traitement du diabète de type II par Bristol-Myers Squibb.[135] Le MIV-150 est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH-1, initialement développé par l'entreprise suédoise Médivir AB.[136] Les propriétés pharmaco-cinétiques du MIV-150, administré par voie orale, n'étaient pas favorables (faible absorption systémique et clairance élevée) mais ce composé est actuellement en phase I d'essais cliniques comme agent anti-rétroviral topique. Un dernier exemple, le ticagrélor, est un antagoniste sélectif du récepteur plaquettaire de l'adénosine diphosphate (ADP) mis au point par AstraZeneca et utilisé depuis 2011 en prévention des maladies thrombotiques (Figure 6).[137]

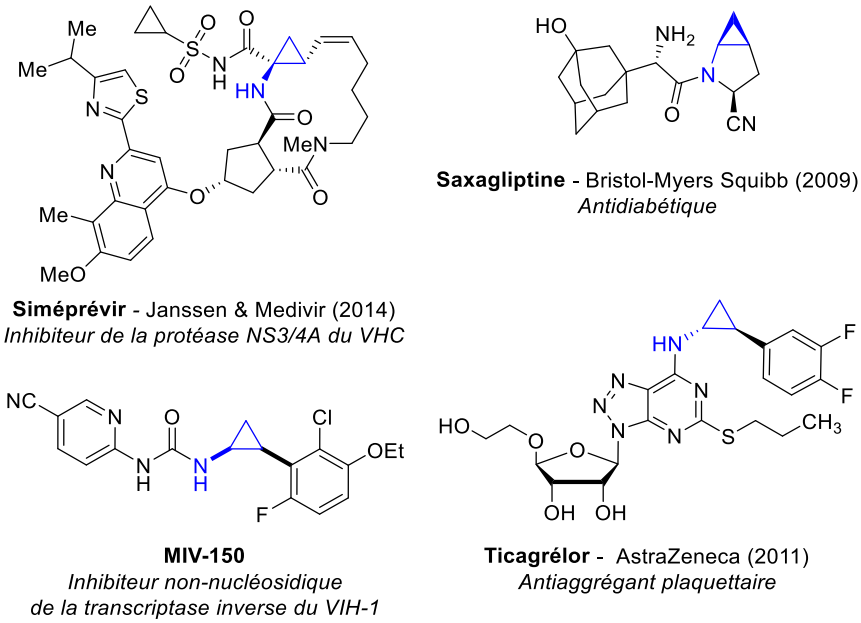


Figure 6

Dans ce contexte, le développement de voies d'accès à des aminocyclopropanes et leurs dérivés présente un fort intérêt en chimie thérapeutique, en particulier si les méthodes mises au point permettent de synthétiser de nouvelles structures diversement substituées de manière efficace et stéréosélective.

[134] Å. Rosenquist, *et al.*, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1673–1693.
[135] (a) D. R. Magnin, J. A. Robl, R. B. Sulsky, D. J. Augeri, Y. Huang, L. M. Simpkins, P. C. Taunk, D. A. Betebenner, J. G. Robertson, B. E. Abboa-Offei, A. Wang, M. Cap, L. Xin, L. Tao, D. F. Sitkoff, M. F. Malley, J. Z. Gougoutas, A. Khanna, Q. Huang, S.-P. Han, R. A. Parker, L. G. Hamann, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2587–2598; (b) D. J. Augeri *et al.*, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5025–5037.
[136] M. Högberg, C. Sahlberg, P. Engelhardt, R. Noréen, J. Kangasmetsä, N. G. Johansson, B. Öberg, L. Vrang, H. Zhang, B.-L. Sahlberg, T. Unge, S. Lövgren, K. Fridborg, Kristina Bäckbro, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4150–4160.
[137] B. Springthorpe *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6013–6018.

1.1.2 Synthèse des aminocyclopropanes

De nombreuses voies d'accès aux aminocyclopropanes ont été décrites.[138] Par souci de concision, nous ne mentionnerons que les méthodes de synthèse les plus classiques qui incluent :

- La réaction de Schmidt des acides carboxyliques dont l'étape élémentaire-clé est le réarrangement de Curtius des azotures d'acyle en isocyanates (Schéma 79, voie a). Cette méthode est la plus couramment utilisée pour synthétiser des aminocyclopropanes substitués après addition d'un nucléophile sur les isocyanates intermédiaires. En effet les dérivés d'acides (cyclopropane)carboxyliques sont facilement accessibles par cyclopropanation d'alcènes avec le diazoacétate d'éthyle catalysée par un métal de transition,[23] par la version homologue de la réaction de Horner–Wadsworth–Emmons (addition de carbanions dérivés de phosphonoacétates sur des époxydes),[139] ou encore par cyclopropanation de Corey–Chaykovsky d'esters α,β-insaturés.[140] Cette dernière réaction est d'ailleurs utilisée pour la synthèse du ticagrélor à l'échelle industrielle.[141]
- la cyclopropanation d'énamines[142] ou d'énamides[143] par des carbénoïdes métalliques ou des complexes métalliques de carbènes engendrés à partir de composés diazo (Schéma 79, voie b). Cette approche a été employée pour la synthèse industrielle du motif azabicyclique de la saxagliptine.[144]
- la cyclopropanation d'alcènes par des carbénoïdes organozinciques α-aminés (Schéma 79, voie c).[145]
- la réaction de Kulinkovich–de Meijere employant des amides comme dérivés carbonylés partenaires[146] ou la variante décrite par Szymoniak *et al.* utilisant des nitriles en présence d'un acide de Lewis ($BF_3 \cdot Et_2O$)[147] (Schéma 79, voie d).

---

[138] Pour une revue sur la synthèse asymétrique d'aminocyclopropanes voir : Y. Mao, H. Wang, X. Zhou, *Heterocycles* **2014**, *89*, 1767–1800.
[139] W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738.
[140] (a) A. W. Johnson, R. B. LaCount, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 417–423; (b) E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353–1364.
[141] A. Clark, E. Jones, U. Larsson, A. Minidis, WO Patent 2001092200 A1, **2001**.
[142] (a) D. L. Muck, E. R. Wilson, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 419–422; (b) M. E. Kuehne, J. C. King, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 304–311; (c) L. Arenare, P. De Caprariis, M. Marinozzi, B. Natalini, R. Pellicciari, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1425–1426; (d) C.-C. Tsai, I.-L. Hsieh, T.-T. Cheng, P.-K. Tsai, K.-W. Lin, T.-H. Yan, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2261–2263.
[143] Pour une revue récente : S. Chanthamath, S. Iwasa, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2080–2090; Pour des exemples sélectionnés : (a) Z. Song, T. Lu, R. P. Hsung, Z. F. Al-Rashid, C. Ko, Y. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4069–4072; (b) T. Lu, Z. Song, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 541–544.
[144] P. N. Sharma, G. M. Galvin, S. D. Boettger, S. Racha, J. Zhu, J. Melton, B. M. Mudryk, US Patent 2006035954 A1, **2006**.
[145] (a) G. Bégis, D. Cladingboel, W. B. Motherwell, *Chem. Commun.* **2003**, 2656–2657; (b) S. Ishikawa, T. D. Sheppard, J. M. D'Oyley, A. Kamimura, W. B. Motherwell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10060–10063.
[146] V. Chaplinski, A. de Meijere, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 413–414.
[147] P. Bertus, J. Szymoniak, *Chem. Commun.* **2001**, 1792–1793.

- la réduction de nitrocyclopropanes, formés par cyclopropanation de Corey–Chaykovsky[148] ou par réaction d'élimination-1,3 à partir de nitroalcanes possédant un groupement partant en γ (Schéma 79, voie e).[149]
- le couplage cupro-catalysé de Chan–Lam–Evans entre l'acide cyclopropylboronique et un partenaire azoté (azoles, amides, anilines, amines).[150] Cette réaction est aujourd'hui très largement utilisée dans l'industrie pour introduire un groupement cyclopropyle non substitué sur l'atome d'azote de molécules d'intérêt (Schéma 79, voie f).[151]

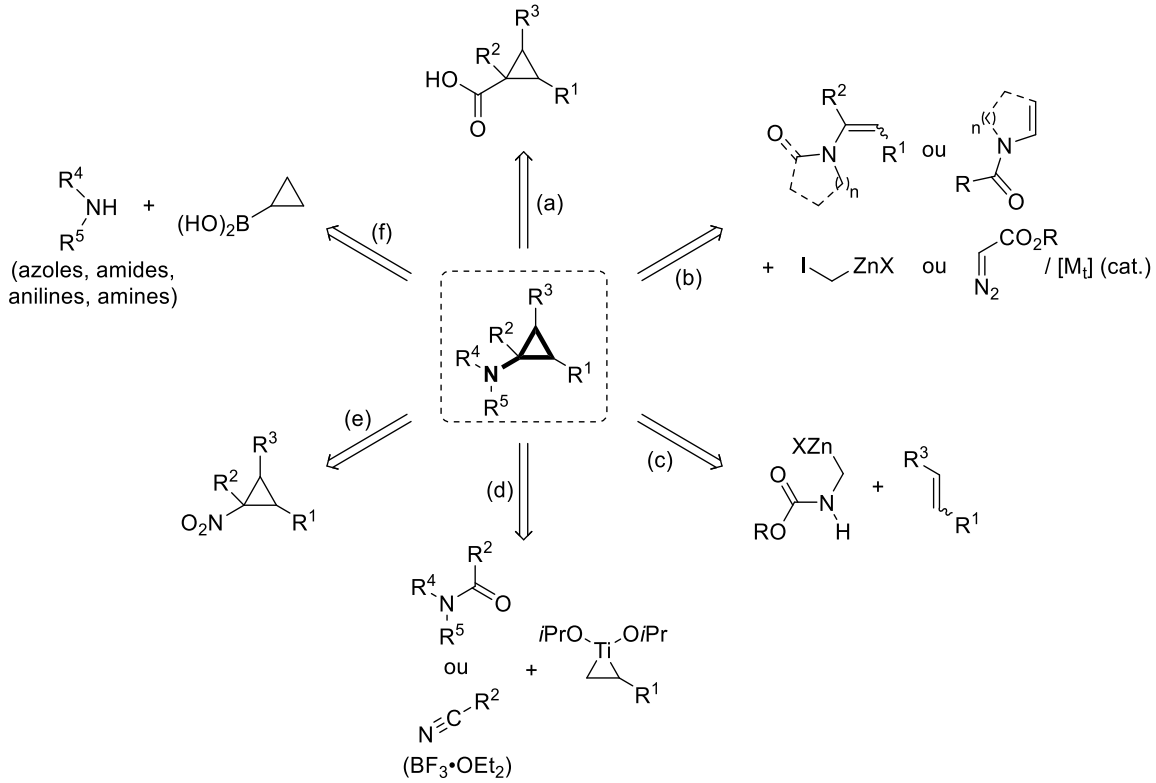


Schéma 79

Si ces différentes réactions sont utiles pour la préparation d'aminocyclopropanes diversement substitués, peu d'entre elles permettent d'accéder de manière stéréosélective à des aminocyclopropanes dont le cycle à trois chaînons est au moins tétrasubstitué.

[148] J. Asunskis, H. Schechter, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1164–1168.
[149] K. A. Shahaji, P. Jayesh, T. Nikhil, P. N. Sharadchandra, US Patent 2013150577 A1, **2013**
[150] (a) S. Bénard, L. Neuville, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6441–6444; (b) S. Bénard, L. Neuville, J. Zhu, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3393.
[151] J. E. Banning, J. Gentillon, P. G. Ryabchuk, A. R. Prosser, A. Rogers, A. Edwards, A. Holtzen, I. A. Babkov, M. Rubina, M. Rubin, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7601–7616.

1.2 Objectifs des travaux

Comme nous l'avons signalé dans la partie bibliographique, les ACPs constituent des précurseurs intéressants pour accéder à des cyclopropanes substitués, grâce à des cycloadditions et des additions sur la double liaison exocyclique.

Nous avons envisagé d'accéder à des dérivés d'alkylidène(aminocyclopropanes) **A**, précurseurs d'aminocyclopropanes diversement substitués, par addition de nucléophiles (alcools, amines) sur les isocyanates **B** qui seraient issus du réarrangement sigmatropique [3,3] des cyanates **C** dérivés des cyclopropénylcarbinols (Schéma 80).

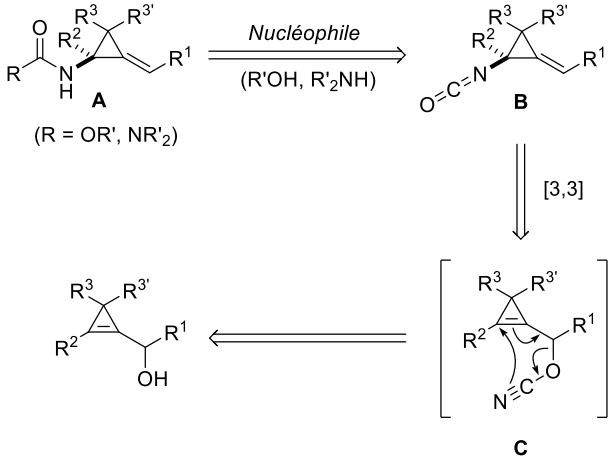


Schéma 80

Le réarrangement de cyanates allyliques **L201**, engendrés par thermolyse des 5-(2-alcényloxy)-1,2,3,4-thiatriazoles **L198**, en isocyanates allyliques **L202** a été découvert par Holm et Christophersen en 1970.[152] Huit ans plus tard, Overman et Kakimoto proposèrent une autre approche pour engendrer les cyanates **L201**, impliquant la condensation d'alcoolates dérivés d'alcools allyliques **L199** avec le chlorure de cyanogène.[153] Mais ce sont surtout les travaux d'Ichikawa *et al.*, publiés en 1991,[154] décrivant l'accès aux cyanates allyliques **L201** par déshydratation des *O*-allylcarbamates **L200** (Tf_2O, *i*Pr_2NEt, ou CBr_4, PPh_3, Et_3N), qui ont contribué à l'essor de cette réaction en synthèse (Schéma 81).

[152] (a) C. Christophersen, A. Holm, *Acta Chem. Scand.* **1970**, *24*, 1512–1526; (b) C. Christophersen, A. Holm, *Acta Chem. Scand.* **1970**, *24*, 1852–1854.
[153] L. E. Overman, M. Kakimoto, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4564–4567.
[154] (a) Y. Ichikawa, *Synlett* **1991**, 238–240; (b) Y. Ichikawa, M. Yamazaki, M. Isobe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2429–2432; (c) Y. Ichikawa, K. Tsuboi, M. Isobe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2791–2796; (d) Y. Ichikawa, C. Kobayashi, M. Isobe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 377–382; (e) Y. Ichikawa, H. Egawa, T. Ito, M. Isobe, K. Nakano, H. Kotsuki, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5737–5740; (f) Y. Ichikawa, T. Yamaoka, K. Nakano, H. Kotsuki, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2989–2992.

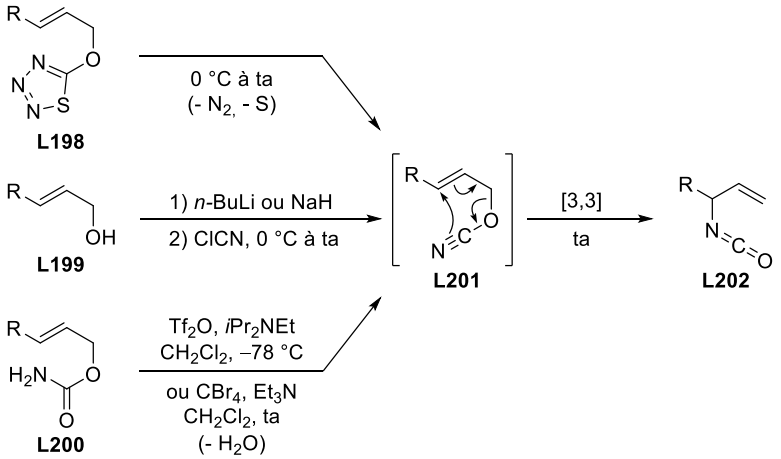


Schéma 81

Depuis les travaux d'Ichikawa, ce réarrangement a notamment été employé par Spino *et al.* pour la synthèse d'α-aminoacides possédant un centre quaternaire[155] ou encore par Carboni *et al.* pour la préparation d'acides α-aminoboroniques.[156]

Les observations expérimentales ont indiqué que le réarrangement sigmatropique [3,3] des cyanates allyliques s'effectuait très rapidement, même à basse température, ce qui rend généralement impossible la caractérisation de ces espèces intermédiaires. Des calculs théoriques (DFT) ont confirmé ces observations et ont montré que le réarrangement du 3-cyanato-1-propène **L203** s'effectuait de manière concertée *via* un état de transition cyclique à six centres **ET4** dans lequel l'angle délimité par les atomes N-C-O du cyanate est de 173° et l'angle dièdre entre les liaisons C=C et C-O est de 120°.[157] L'énergie d'activation de la réaction est faible (15 kcal.mol^{-1})[158] par comparaison avec le réarrangement [3,3] de Claisen de l'éther d'allyle et de vinyle (30 kcal.mol^{-1}) (Schéma 82).[159]

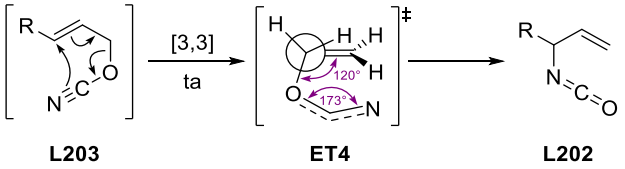


Schéma 82

Alors que nous étions sur le point d'entamer notre étude du réarrangement des cyanates de cyclopropénylcarbinyle, Hyland *et al.* ont publié leurs travaux sur le réarrangement sigmatropique [3,3] (réarrangement d'Overman) des trichloroacétimidates **L205a–i**, engendrés à partir de

[155] (a) S. Roy, C. Spino, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 939–942; (b) P. Szcześniak, A. Październiok-Holewa, U. Klimczak, S. Stecko, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11700–11713; (c) A. Macé, S. Touchet, P. Andres, F. Cossío, V. Dorcet, F. Carreaux, B. Carboni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1025–1029.
[156] S. Touchet, A. Macé, T. Roisnel, F. Carreaux, A. Bouillon, B. Carboni, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2712–2715.
[157] S. Henrion, B. Carboni, F. P. Cossío, T. Roisnel, J. M. Villalgordo, F. Carreaux, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4633–4644.
[158] (a) K. Banert, A. Melzer, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6133–6135; (b) R. Koch, J. J. Finnerty, S. Murali, C. Wentrup, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1749–1759.
[159] O. Wiest, K. A. Black, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10336–10337.

(2-méthylcyclopropényl)carbinols **L204a–i** par traitement avec le trichloroacétonitrile catalysé par le DBU. Cette réaction a permis d'accéder aux trichloroacétamides **L206a–i**, dérivés d'(hétéro)aryl-méthylène(aminocyclopropanes), avec une excellente stéréosélectivité (*E*/*Z* > 96:4). Le réarrangement sigmatropique s'effectue dans des conditions douces mais le champ d'application de la méthode est limité aux cyclopropénylcarbinols possédant un groupement aromatique incorporant des substituants donneurs (Me, OMe) ou légèrement électro-attracteurs (par effet -I : Cl, Br). Le composé **L206h** n'a pas été formé car l'imidate précurseur **L205h** ne se réarrange pas. De plus, cette méthode n'a pas permis d'obtenir l'alkylidènecyclopropane **L206i** car l'imidate précurseur **L205i** n'a pas pu être préparé (Schéma 83).[160]

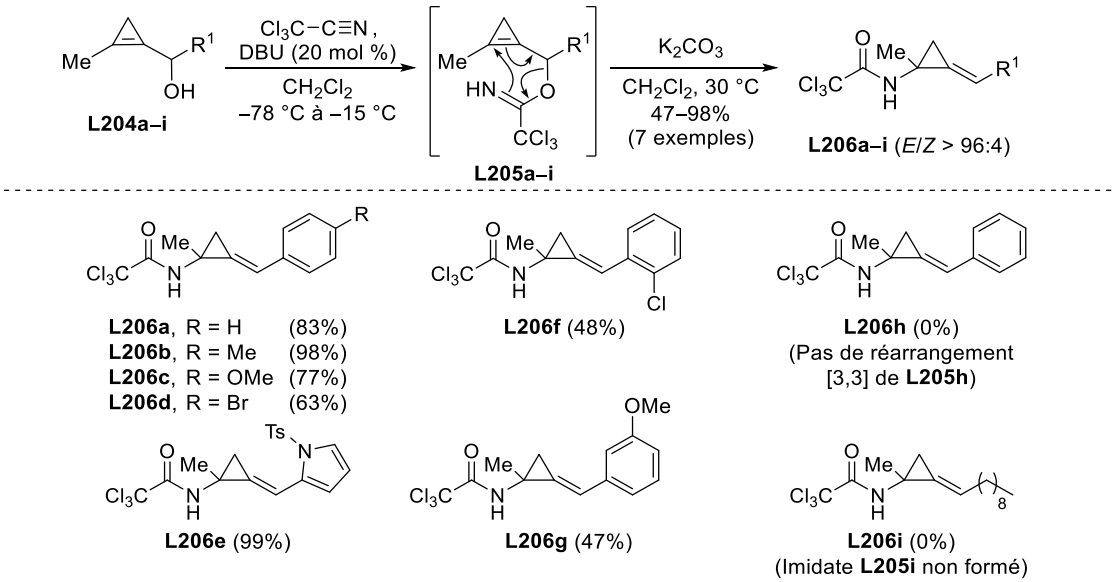


Schéma 83

Une autre limite importante, en termes de substrats, est l'impossibilité d'utiliser des cyclopropénylcarbinols *gem*-disubstitués en C3. En effet le trichloroacétimidate **L205j**, engendré à partir de l'alcool **L204j**, subit une hydrolyse extrêmement rapide, en particulier au contact de la silice, le transformant en allénylcarbinol **L208** (48%). La différence de réactivité entre les imidates **L205a** (dépourvu de substituants en C3) et **L205j** pourrait être due à la stabilité du carbocation α-allénique tertiaire **L207** (Schéma 84).

[160] J. K. Howard, C. Amin, B. Lainhart, J. A. Smith, J. Rimington, C. J. T. Hyland, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8462–8468.

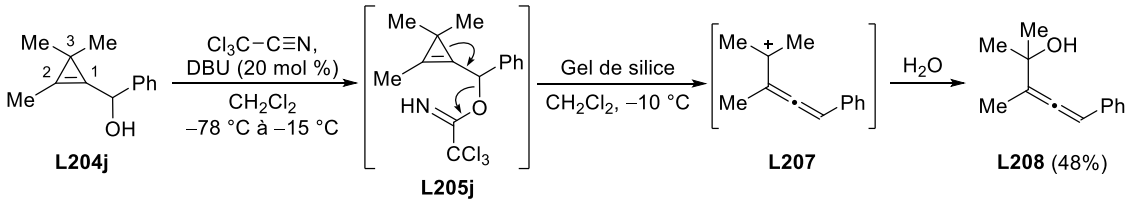


Schéma 84

Signalons qu'au cours de leur étude, Hyland *et al.* ont cherché à fonctionnaliser le trichloroacétamide **L206g** par formation de l'isocyanate **L209** en présence d'une base (Cs_2CO_3, DMF), suivie de l'addition d'un nucléophile tel que la pyrrolidine. Cette séquence a conduit à l'urée **L210** avec un rendement faible de 24% que les auteurs ont attribué à l'instabilité de l'isocyanate intermédiaire **L209** (Schéma 85).

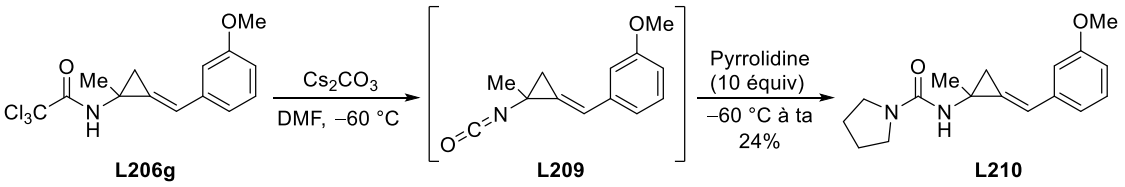


Schéma 85

Nous avons envisagé, pour notre part, d'accéder aux isocyanates **B** par réarrangement des cyanates **C** que nous avons choisi d'engendrer, par déshydratation des carbamates **D** dérivés de cyclopropénylcarbinols. Il paraissait intéressant de comparer le champ d'application de ce réarrangement sigmatropique, en termes de substrats et de fonctionnalisations ultérieures des isocyanates **B** en dérivés d'alkylidène(aminocyclopropanes) **A**, avec celui du réarrangement d'Overman des trichloroacétimidates de cyclopropénylcarbinyle développé par Hyland *et al*. (Schéma 86).

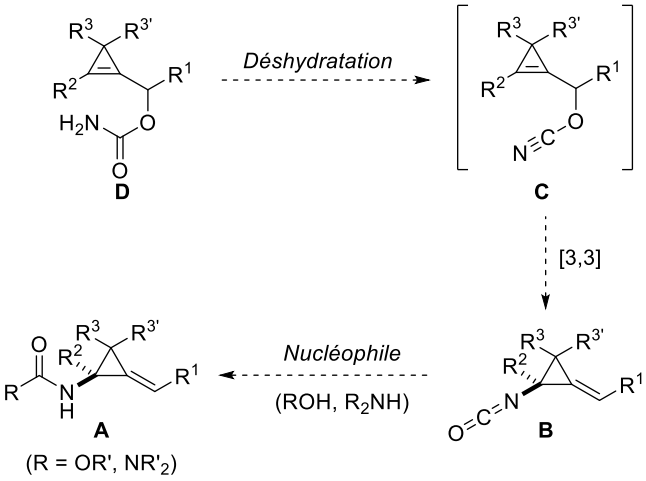


Schéma 86

2. Résultats

2.1 Étude préliminaire

2.1.1 Préparation du substrat « modèle » requis pour l'étude

Afin d'évaluer la faisabilité du réarrangement sigmatropique [3,3] des allylcyanates de cyclopropénylcarbinyle, la préparation d'un substrat « modèle », le carbamate **6a**, a été entreprise. Le 2-bromo-3-méthylbut-2-ène **1** (commercial) a été engagé dans une cyclopropanation avec le dibromocarbène, dans des conditions de catalyse par transfert de phase [$HCBr_3$, Cétrimide (10 mol %), NaOH aq. 50%, CH_2Cl_2, ta][161] pour obtenir le 1,1,2-tribromocyclopropane **2** (69%). Ce dernier composé a été traité par le *n*-BuLi (1.9 équiv) (Et_2O, –78 °C à –10 °C) pour engendrer le 3,3-diméthylcyclopropényllithium **3** *in situ*.[162] Après addition de dihydrocinnamaldéhyde (Et_2O, –50 °C à ta), le cyclopropénylcarbinol **4a** a été obtenu avec un très bon rendement de 97%. L'alcool secondaire **4a** a été traité par de l'isocyanate de trichloroacétyle (CH_2Cl_2, 0 °C) pour fournir le *N*-trichloroacétylcarbamate **5a**. Ce dernier composé n'a pas été purifié mais directement hydrolysé en milieu basique (K_2CO_3, H_2O/MeOH, ta) pour conduire au carbamate **6a** avec un bon rendement de 87% (deux étapes à partir de **4a**) (Schéma 87).[163]

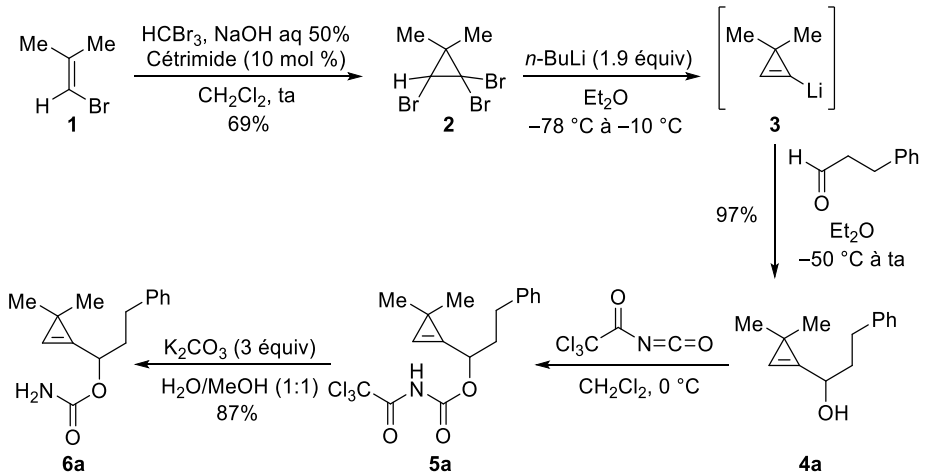


Schéma 87

Signalons qu'en dépit de la présence d'un motif *gem*-diméthyle en C3 et d'une chaîne alkyle substituée en C1 sur le cyclopropène, le carbamate **6a** est parfaitement stable et purifiable par chromatographie sur colonne de gel de silice.

[161] M. Mąkosza, M. Wawrzyniewicz, *Tetrahedron Lett*. **1969**, *10*, 4659–4662; L. K. Sydnes, E. Bakstad, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 446–453.
[162] M. S. Baird, H. H. Hussain, W. Nethercott, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1845–1853.
[163] M. Hirama, M. Uei, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5307–5310.

Disposant du substrat « modèle » **6a**, sa déshydratation en cyanate a été étudiée afin de savoir si ce dernier composé pouvait subir un réarrangement sigmatropique [3,3].

2.1.2 Réarrangement sigmatropique [3,3]

Pour réaliser la déshydratation du carbamate **6a** en cyanate **7a**, les conditions décrites par Ichikawa *et al.* employant de l'anhydride triflique et de la *N*,*N*-diisopropyléthylamine (CH_2Cl_2, –78 °C, 1 h) ont été initialement utilisées. La formation d'un nouveau produit moins polaire que **6a** a été rapidement observée par analyse du milieu réactionnel par CCM. Nous avons pensé qu'il pouvait s'agir de l'isocyanate **8a**, résultant du réarrangement sigmatropique [3,3] du cyanate **7a**. Toutefois, les tentatives d'isolement de ce composé, qui semblait stable en solution, se sont soldées par des échecs. Afin de confirmer la formation de l'isocyanate **8a**, le milieu réactionnel a été traité par un large excès de méthanol [($MeOH/CH_2Cl_2$) = 1:4] et agité à température ambiante pendant 16 h. Après hydrolyse, nous avons isolé le carbamate de méthyle **9** avec un bon rendement de 72% sur la séquence réactionnelle, effectuée de manière monotope à partir du carbamate **6a**. L'obtention du carbamate de méthyle **9** a donc confirmé sans ambiguïté la formation de l'isocyanate **8a** produit par réarrangement sigmatropique [3,3] du cyanate **7a** (Schéma 88).

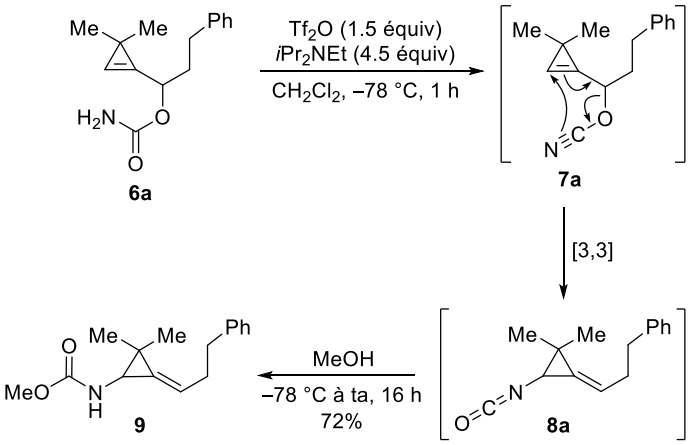
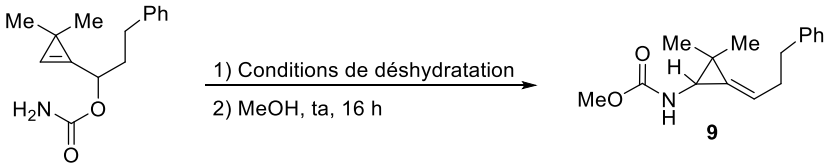


Schéma 88

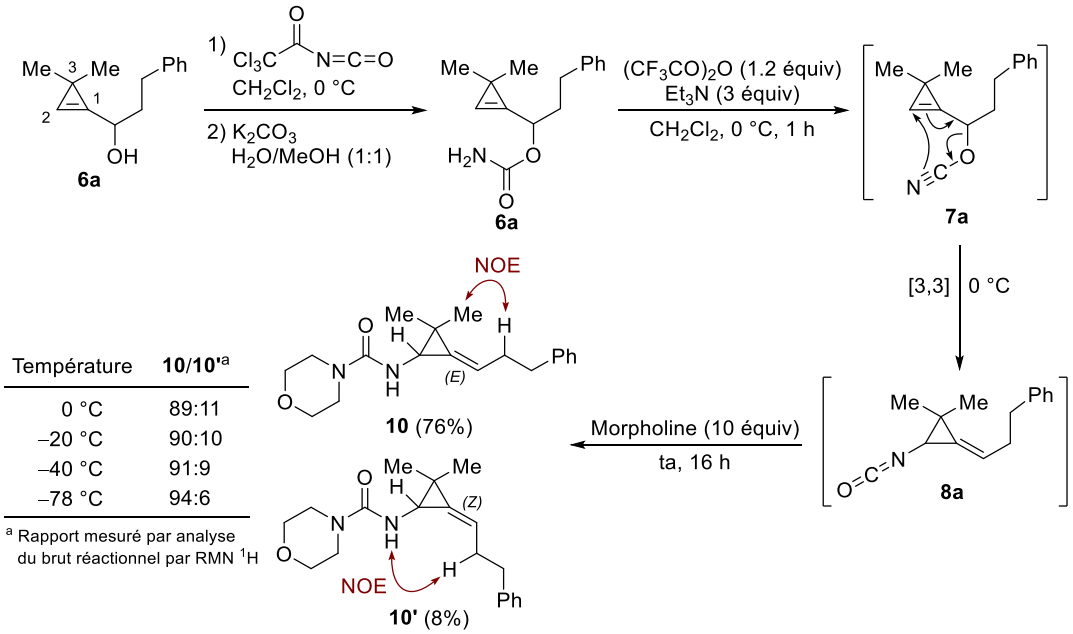
D'autres conditions de déshydratation de carbamates en cyanates ont ensuite été testées. L'utilisation de triphénylphosphine et de tétrabromure de carbone en présence de triéthylamine (CH_2Cl_2, 0 °C) [155,156] a conduit à un mélange complexe de produits inexploitable (Schéma 89, entrée 2). En revanche, l'emploi d'anhydride trifluoroacétique et de triéthylamine[156] a permis d'obtenir le carbamate **9** avec un rendement de 75% (Schéma 89, entrée 3), comparable à celui obtenu précédemment en utilisant Tf_2O et iPr_2NEt comme réactifs de déshydratation. L'utilisation de l'anhydride trifluoroacétique a été retenue dans la suite de notre étude car il est moins onéreux que l'anhydride triflique et plus facilement stockable et manipulable (Schéma 89).



Entrée	Conditions de déshydratation	Rdt
1	Tf_2O (1.5 équiv), iPr_2NEt (4.5 équiv) CH_2Cl_2, –78 °C, 1 h	72%
2	PPh_3 (3 équiv), CBr_4 (3 équiv), Et_3N (6 équiv), CH_2Cl_2, 0 °C, 3 h	0%
3	$(CF_3CO)_2O$ (1.2 équiv), Et_3N (3 équiv) CH_2Cl_2, 0 °C, 1 h	75%

Schéma 89

La stéréosélectivité du réarrangement sigmatropique [3,3] du cyanate **7a** en isocyanate **8a** s'est révélée difficile à évaluer avec précision. En effet, après méthanolyse, le carbamate de méthyle **9** donne lieu à l'observation de rotamères par spectroscopie RMN, ce qui rend délicate la détermination du rapport d'isomères géométriques par analyse du brut réactionnel. Pour s'affranchir de ce problème, un bref criblage de nucléophiles a été réalisé et nous avons observé que les urées, résultant de l'addition d'amines secondaire cycliques sur l'isocyanate **8a**, ne conduisaient pas à l'observation de rotamères par spectroscopie RMN. Ainsi, après déshydratation du carbamate **6a** par l'anhydride trifluoroacétique en présence de triéthylamine (CH_2Cl_2, 0 °C, 1 h), le milieu réactionnel a été traité par un large excès de morpholine (10 équiv). Dans ces conditions, un mélange des urées isomères géométriques **10** et **10'** a été obtenu dans un rapport de 89:11. Signalons que les deux stéréoisomères **10** et **10'** ont été séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice et isolés avec des rendements respectifs de 76% et 8%. La configuration de la double liaison exocyclique a été déterminée par analyse des spectres RMN NOESY. Les effets Overhauser caractéristiques observés (NOE) ont permis d'attribuer la configuration (*E*) au stéréoisomère majoritaire **10**. Signalons que la stéréosélectivité du réarrangement a pu être améliorée en abaissant la température du milieu réactionnel à –40 °C (rd = 91:9), voire à –78 °C (rd = 94:6) (Schéma 90).



Température	10/10'[a]
0 °C	89:11
–20 °C	90:10
–40 °C	91:9
–78 °C	94:6

[a] Rapport mesuré par analyse du brut réactionnel par RMN ^{1}H

Schéma 90

Par analogie avec le réarrangement des cyanates allyliques, le réarrangement du cyanate **7a** s'effectuerait selon un état de transition cyclique à six centres dans lequel les atomes d'oxygène, de carbone, et d'azote du cyanate formeraient un angle voisin de 173°, avec un angle dièdre proche de 120° entre les liaisons C2=C1 et C4-O.[157] Dans le modèle d'état de transition **ET5**, les interactions 1,3-allyliques[164] ($A^{1,3}$) seraient moins importantes que dans le modèle d'état de transition **ET6** ce qui expliquerait la formation majoritaire de l'isomère géométrique **10** possédant une double liaison de configuration (*E*) (Schéma 91).

[164] R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841–1860.

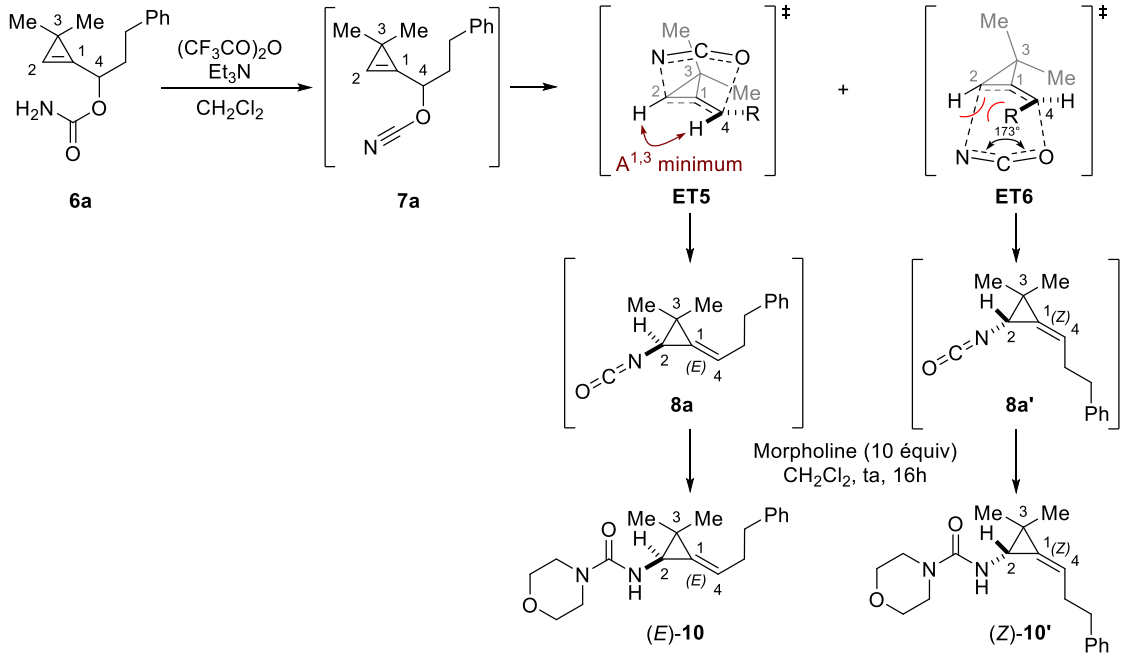


Schéma 91

Notons que les deux stéréoisomères **10** et **10'** diffèrent en principe par la configuration absolue du centre en C2 créé au cours du réarrangement sigmatropique. Bien que ce dernier soit concerté, le mécanisme en série allylique est connu pour être fortement asynchrone avec une dissociation de la liaison C4–O du cyanate plus avancée à l'état de transition que la formation de la liaison C2–N. C'est pourquoi nous avons souhaité évaluer l'efficacité du transfert de chiralité (absolue) dans le cas particulier du cyanate de cyclopropénylcarbinyle **7a**.

Pour accéder au carbamate **6a** optiquement enrichi, le dédoublement enzymatique du cyclopropénylcarbinol racémique **4a** par acétylation en présence de la lipase *Amano PS* a été initialement étudié.[86] Après 30 jours de réaction en présence d'un large excès d'acétate de vinyle, comme donneur d'acyle, une conversion de 44% a été atteinte. Le cyclopropénylcarbinol (*R*)-**4a** n'ayant pas réagi (42%) et l'acétate (*S*)-**11** (39%) ont été séparés. Cependant, ce dernier composé (*R*)-**4a** a été obtenu avec un excès énantiomérique faible de 33% (Schéma 92).[165]

[165] L'excès énantiomérique des composés a été déterminé par analyse par chromatographie en phase fluide supercritique sur colonne chirale après calibration avec le produit racémique.

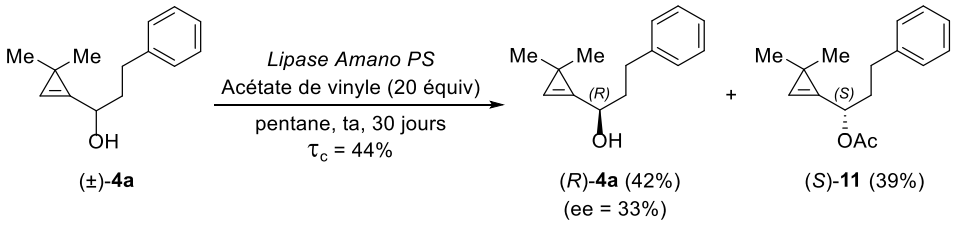


Schéma 92

Le cyclopropénylcarbinol racémique (±)-**4a** a été engagé dans un dédoublement cinétique par époxydation de Sharpless, en utilisant le (*R*,*R*)-tartrate de diéthyle (DET) comme ligand chiral dans les conditions décrites par Marek *et al.*[166] Dans ce dédoublement cinétique, l'énantiomère de configuration (*S*) de l'alcool **4a** a été époxydé préférentiellement pour conduire, *via* un diradical intermédiaire **12**, au β-hydroxyaldéhyde (*S*)-**13** (14%). Ce dernier composé est époxydé à son tour plus rapidement que l'énantiomère (*R*)-**4a** pour fournir l'époxy-aldéhyde (*S*)-**14** (50%). Dans ces conditions, le cyclopropénylcarbinol (*R*)-**4a** qui n'a pas réagi a été obtenu avec un rendement de 31% et un excès énantiomérique de 88% (Schéma 93).

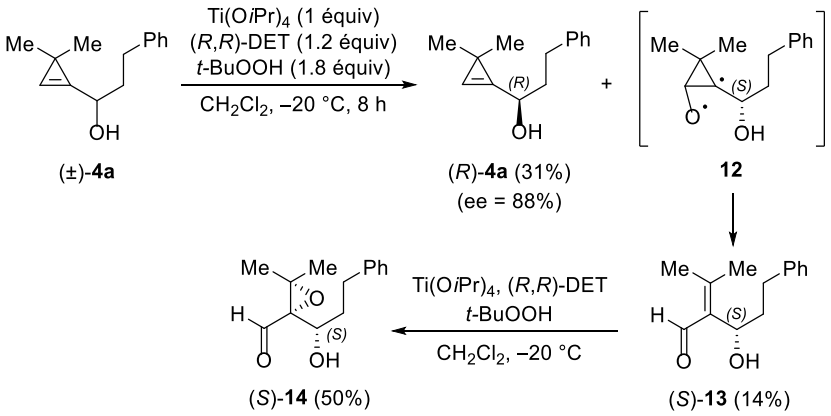


Schéma 93

Le cyclopropénylcarbinol optiquement enrichi (*R*)-**4a** a été ensuite transformé en carbamate (*R*)-**6a** (80%) qui a été déshydraté en cyanate **7a** dans les conditions précédemment optimisées [$(CF_3CO)_2O$, Et_3N, CH_2Cl_2, –78 °C, 1 h]. Après réarrangement [3,3] du cyanate **7a** et addition de morpholine, l'urée optiquement active (–)–**10**, correspondant au stéréoisomère majoritaire, a été isolée (75%). L'excès énantiomérique de l'urée (–)–**10** (ee = 86%)[165] montre que la chiralité du composé (*R*)-**6a** a bien été transférée du cyanate **7a** à l'isocyanate **8a** au cours du réarrangement sigmatropique sans érosion significative de l'excès énantiomérique (aux incertitudes de mesure près) (Schéma 94).[167]

[166] A. Basheer, M. Mishima, I. Marek, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4076–4079.
[167] Signalons que la configuration absolue de l'urée (–)-**10** n'a pas été vérifiée mais attribuée par analogie avec des résultats relatifs au réarrangement de cyanates allyliques.

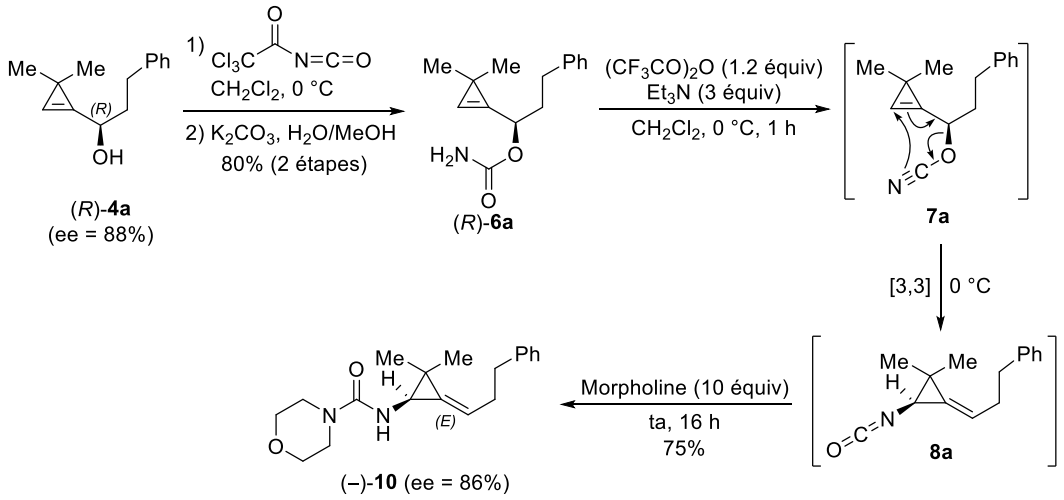


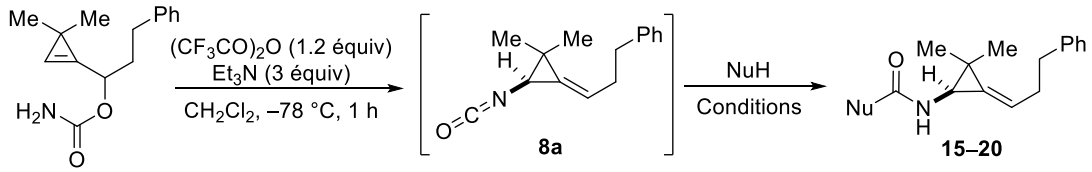
Schéma 94

Avant de généraliser le réarrangement sigmatropique [3,3] à d'autres cyanates de cyclopropénylcarbinyle diversement substitués, nous avons voulu savoir quels étaient les autres nucléophiles pouvant s'additionner sur l'isocyanate **8a**.

2.1.3 Addition de nucléophiles sur l'isocyanate **8a**

Dans le but d'accéder à des carbamates dérivés d'alkylidène(aminocyclopropanes) susceptibles d'être coupés dans différentes conditions opératoires « orthogonales », divers alcools ont été additionnés sur l'isocyanate **8a**. L'addition de l'alcool allylique et de l'alcool benzylique a été réalisée dans les mêmes conditions que celles utilisées pour la méthanolyse, en ajoutant un excès d'alcool comme co-solvant avant le retour à température ambiante. Ainsi, les carbamates d'allyle **15** (76%), de benzyle **16** (70%) ont pu être obtenus (Tableau 3, entrées 1–2). L'addition d'un excès de 9*H*-fluorénylméthanol (FmOH) a également permis d'accéder au carbamate correspondant **17** (74%) (Tableau 3, entrée 3). Dans le cas du *tert*-butanol, qui est un alcool tertiaire stériquement encombré, il a été nécessaire de chauffer le milieu réactionnel (40 °C, 16 h) pour obtenir le carbamate de *tert*-butyle **18** avec un bon rendement de 81% (Tableau 3, entrée 4).[168] L'addition de pyrrolidine a conduit à l'urée **19** (80%) (Tableau 3, entrée 5) et l'isocyanate a également pu être intercepté par l'imidazole pour obtenir l'adduit **20** avec un rendement de 69% (Tableau 3, entrée 6). Signalons que les dérivés de type *N*-carbamoylimidazole tels que **20** peuvent être utilisés pour régénérer l'isocyanate dans des transformations ultérieures.[169]

[168] G. Obame, P. Brémond, C. Pannecouque, G. Audran, *Synthesis* **2013**, 2612–2618.
[169] J.-S. Suppo, G. Subra, M. Bergès, R. Marcia de Figueiredo, J.-M. Campagne, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5389–5393.



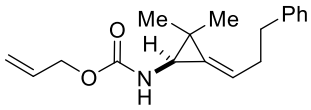
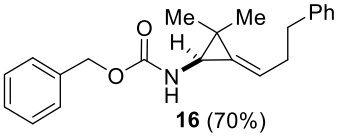
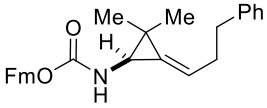
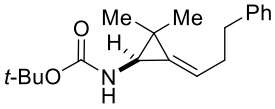
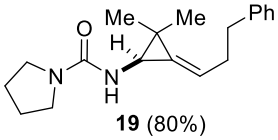
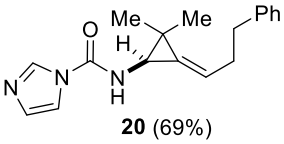
Entrée	NuH	Conditions	Produits (Rdt)
1	AllylOH	AllylOH/CH_2Cl_2 (1:4) ta, 16h	 **15** (76%)
2	BnOH	BnOH/CH_2Cl_2 (1:4) ta, 16h	 **16** (70%)
3	9*H*-fluorénylméthanol FmOH	FmOH (10 équiv) CH_2Cl_2, ta, 16h	 **17** (74%)
4	*t*-BuOH	*t*-BuOH/CH_2Cl_2 (1:4) 40 °C, 16h	 **18** (81%)
5	Pyrrolidine	Pyrrolidine/CH_2Cl_2 (1:4) ta, 16h	 **19** (80%)
6	Imidazole	Imidazole (10 équiv) CH_2Cl_2, ta, 16h	 **20** (69%)

Tableau 3

Ainsi, à partir d'un cyclopropénylcarbinol **4a** sélectionné comme substrat « modèle », nous avons pu accéder par formation du carbamate **6a**, puis par déshydratation en cyanate **7a**, réarrangement sigmatropique [3,3] en isocyanate **8a** et addition de nucléophiles (alcools, amines) à divers carbamates pouvant être coupés dans les conditions « orthogonales » et des urées. La réaction est compatible avec un motif *gem*-diméthyle sur le cyclopropane et une chaîne alkyle (2-phényléthyle) comme substituant de l'alcool secondaire. Ces résultats prometteurs nous ont donc logiquement encouragés à généraliser ce réarrangement à des carbamates dérivés de cyclopropénylcarbinols diversement substitués en α de l'atome d'oxygène et sur le cycle à trois chaînons.

2.2 Champ d'application et limites du réarrangement des cyanates de cyclopropénylcarbinyle

2.2.1 A partir de cyclopropénylcarbinols diversement α-substitués

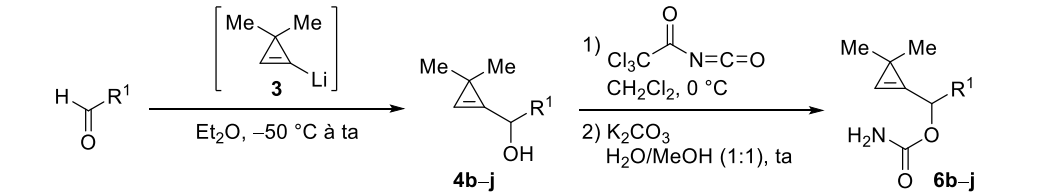
L'influence du substituant en α de l'atome d'oxygène a été tout d'abord évaluée lors du réarrangement des cyanates de 3,3-diméthylcyclopropénylcarbonyle.

2.2.1.1 Préparation des substrats

Les cyclopropénylcarbinols **4b–j** ont été facilement préparés par addition du 3,3-diméthylcyclopropényllithium **3** (engendré *in situ*) sur différents aldéhydes (52−99%). Les carbamates correspondants **6b–j** ont été ensuite formés en deux étapes dans les conditions vues précédemment pour la préparation du substrat « modèle » **6a** (37–93%). Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 4.

Nous avons ainsi pu synthétiser des carbamates de cyclopropényle possédant divers substituants en α de l'atome d'oxygène, tels qu'un groupement hydroxyméthyle protégé sous forme d'éther de benzyle ou de *tert*-butyldiphénylsilyle (substrats **6b** et **6c**), un substituant homoallyle (substrat **6d**), ou une chaîne fonctionnalisée comportant un atome d'azote (protégé sous forme de sulfonamide) et un alcyne terminal (substrat **6e**).[170] Notons que le groupement TMS, initialement présent dans le carbinol **4e**, a été coupé lors de la formation du carbamate **6e** au cours de l'étape de méthanolyse en milieu basique. Des carbamates substitués en α de l'atome d'oxygène par un groupement phényle (substrat **6f**) ou par un noyau aromatique possédant un groupe électroattracteur (F, CF_3, NO_2) en *para* (substrats **6g**–**i**) ont été également préparés. Le carbamate **6j** possédant un groupement pyridin-3-yle a été obtenu avec un rendement plus faible de 37% qui n'a pas été optimisé (Tableau 4).

[170] La préparation de l'aldéhyde **21** est décrite en partie expérimentale.



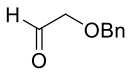
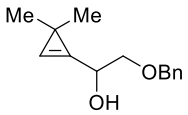
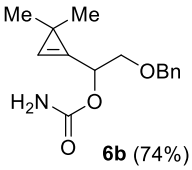
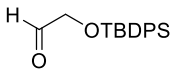
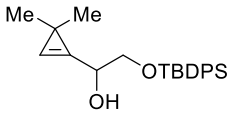
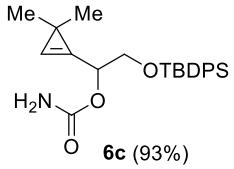
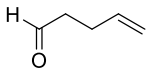
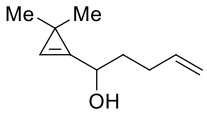
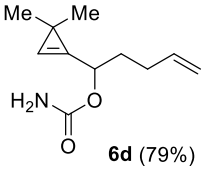
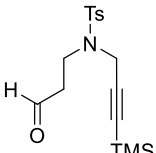
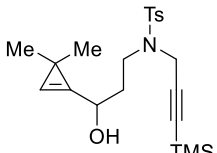
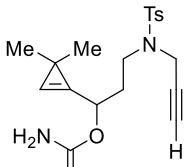
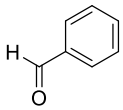
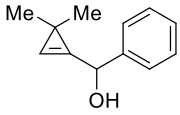
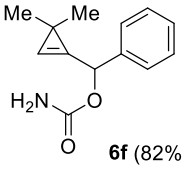
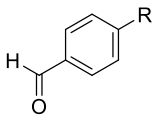
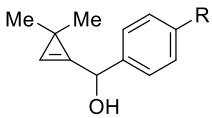
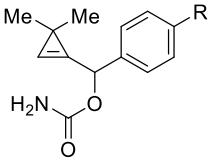
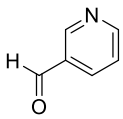
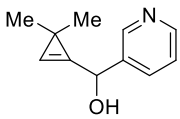
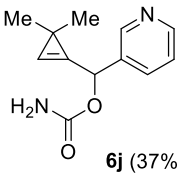
Aldéhyde	Cyclopropénylcarbinol	Carbamate
	 **4b** (83%)	 **6b** (74%)
	 **4c** (82%)	 **6c** (93%)
	 **4d** (64%)	 **6d** (79%)
 **21**	 **4e** (72%)	 **6e** (93%)
	 **4f** (99%)	 **6f** (82%)
 R = CF_3 R = F R = NO_2	 **4g**, R = CF_3 (99%) **4h**, R = F (52%) **4i**, R = NO_2 (41%)	 **6g**, R = CF_3 (76%) **6h**, R = F (63%) **6i**, R = NO_2 (51%)
	 **4j** (97%)	 **6j** (37%)

Tableau 4

Quelques limites ont été rencontrées lors de la synthèse des carbamates de cyclopropénylcarbinyle. Ainsi l'addition de l'organolithien cyclopropénique sur la 2-pyridine-

carbaldéhyde n'a pas conduit à l'alcool secondaire **23** désiré. Dans les conditions utilisées, c'est la cyclopropylcétone **22** qui a été isolée (69%). Il est probable que l'excès d'organolithien **3** déprotone l'hydrogène acide en α de la pyridine sur l'alcoolate **24** initialement engendré. La protonation de l'organolithien **25**, par hydrolyse du milieu réactionnel, mènerait alors à la cétone **22** (Schéma 95).

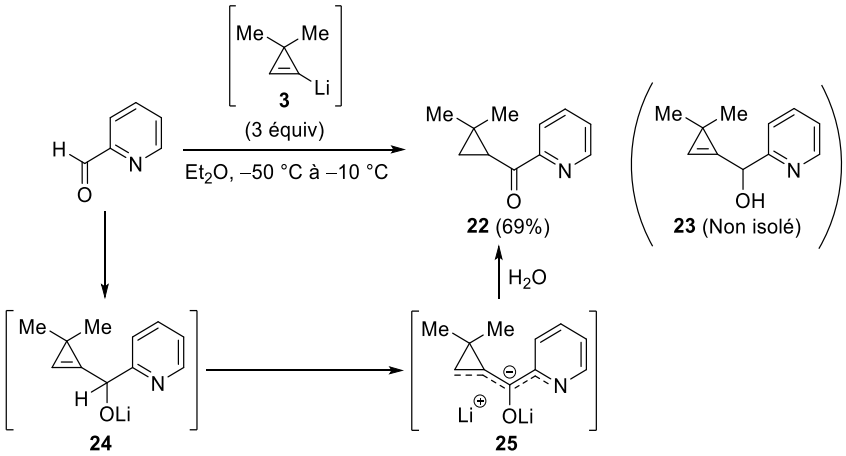


Schéma 95

Bien qu'il ait été possible de préparer le cyclopropénylcarbinol **26** (99%) à partir du *para*-anisaldéhyde, cet alcool n'a pas pu être converti en *N*-trichloroacétylcarbamate **27** dans les conditions habituelles et a conduit à un mélange complexe de produits. Il est probable que le groupement 4-méthoxyphényle, riche en électrons, favorise l'ionisation de la liaison C-O en α et conduise à la formation de produits secondaires (Schéma 96).

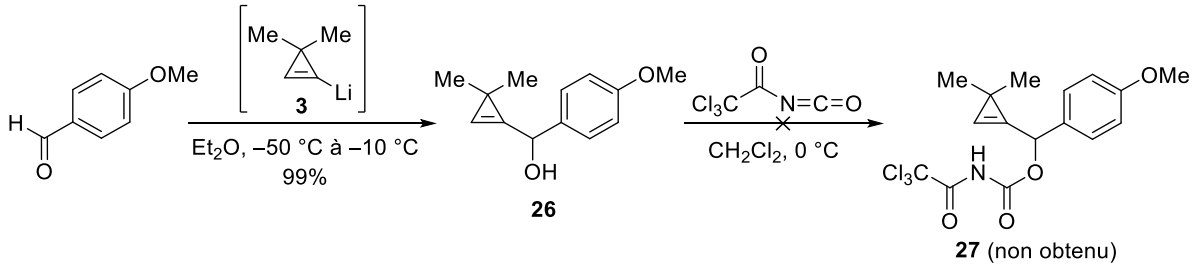


Schéma 96

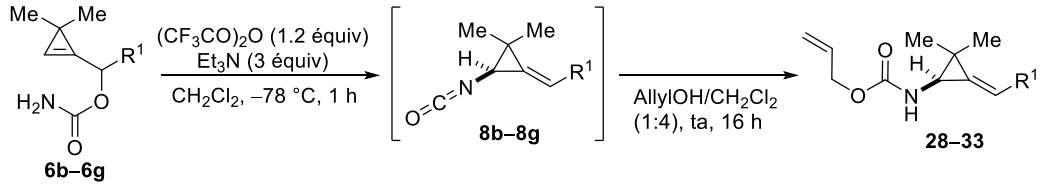
Disposant des carbamates **6b–j**, leur déshydratation en cyanates de cyclopropénylcarbinyle a été réalisée dans le but d'accéder aux isocyanates correspondants par réarrangement sigmatropique [3,3].

2.2.1.2 Réarrangements sigmatropiques [3,3]

Les carbamates **6b–j** ont été traités par l'anhydride trifluoroacétique en présence de triéthylamine (CH_2Cl_2, –78 °C, 1 h) pour conduire, après déshydratation et réarrangement sigmatropique [3,3] des cyanates engendrés *in situ*, aux isocyanates **8b–j**. Ces derniers composés n'ont

pas été isolés mais directement traités par un large excès d'alcool allylique. Les carbamates d'allyle **28** (72%), **29** (74%) et **30** (79%) dont la double liaison du motif alkylidènecyclopropane est substituée par une chaîne alkyle incorporant un éther de benzyle, un éther silylé et un sulfonamide propargylique ont été obtenus avec de bons rendements. Si le benzylidènecyclopropane **31** a été isolé avec un rendement de 70%, la présence d'un substituant attracteur par effet inductif en position *para* du noyau aromatique a diminué l'efficacité du réarrangement sigmatropique [3,3] des cyanates **7g** et **7h**. Après alcoolyse, les carbamates d'allyle correspondants, respectivement **32** et **33**, ont été obtenus avec un rendement relativement modeste de 53% (Tableau 5).

Signalons que les rendements indiqués correspondent à ceux obtenus en carbamates d'allyle **28**–**33** isolés (sous forme d'uniques stéréoisomères géométriques de configuration *E*) après chromatographie sur colonne de gel de silice. La stéréosélectivité des réarrangements sigmatropiques, évaluée avec difficulté par analyse des bruts réactionnels par spectroscopie RMN ^{1}H en raison de l'observation de rotamères, semblait comparable à celle observée dans le cas du substrat « modèle » **6a** (*E*/*Z* ≥ 94:6).



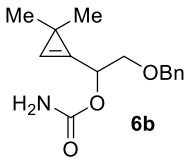
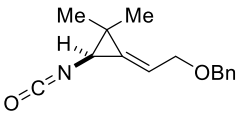
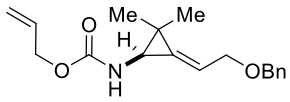
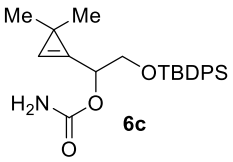
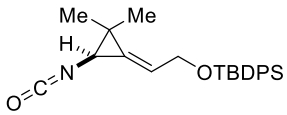
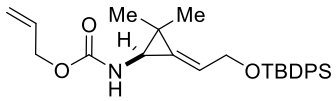
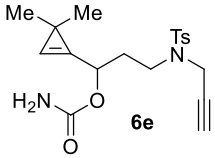
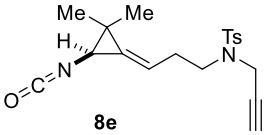
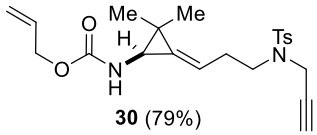
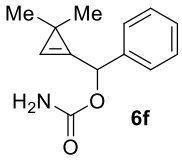
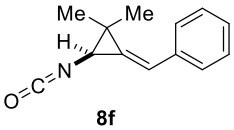
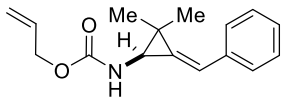
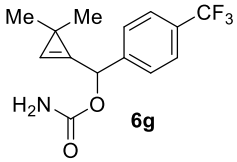
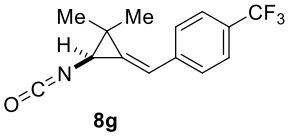
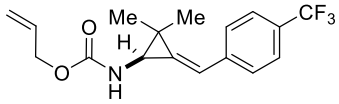
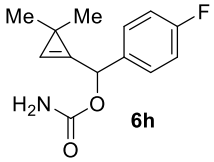
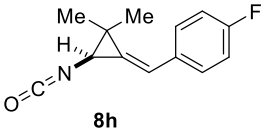
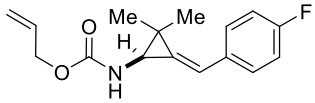
Carbamate	Isocyanate	Aminocyclopropane (Rdt)
 **6b**	 **8b**	 **28** (72%)
 **6c**	 **8c**	 **29** (74%)
 **6e**	 **8e**	 **30** (79%)
 **6f**	 **8f**	 **31** (70%)
 **6g**	 **8g**	 **32** (53%)
 **6h**	 **8h**	 **33** (53%)

Tableau 5

La baisse de rendement observée dans le cas des carbamates **32** (53%) et **33** (53%) dont le noyau aromatique est substitué par un groupement attracteur en *para* (CF_3, F), est en accord avec le caractère asynchrone du mécanisme de réarrangement [3,3] des cyanates allyliques conférant à l'état de transition un caractère zwitterionique et l'apparition d'une charge positive partielle en position allylique (Schéma 97).[157]

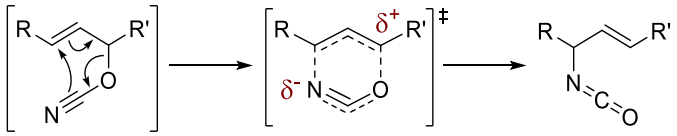


Schéma 97

Il n'a donc pas été surprenant de constater que le cyanate **36**, engendré par déshydratation du carbamate **6i** substitué par un groupement *para*-nitrophényle, ne conduisait pas au benzylidène(aminocyclopropane) **34** après addition d'alcool allylique. En effet, dans les conditions réactionnelles habituelles, c'est un mélange d'isomères géométriques (*E*/*Z* = 80:20) de l'ène-carbamate **35** qui a été formé (72%). Le réarrangement du cyanate **36** est probablement lent et une réaction compétitive d'élimination de l'ion cyanate pourrait se produire pour engendrer l'allène disubstitué **37**. L'addition régiosélective de l'ion cyanate sur l'allène **37** mènerait alors au vinylisocyanate **39** sur lequel s'additionnerait l'alcool allylique pour produire l'ène-carbamate **35** (Schéma 98).

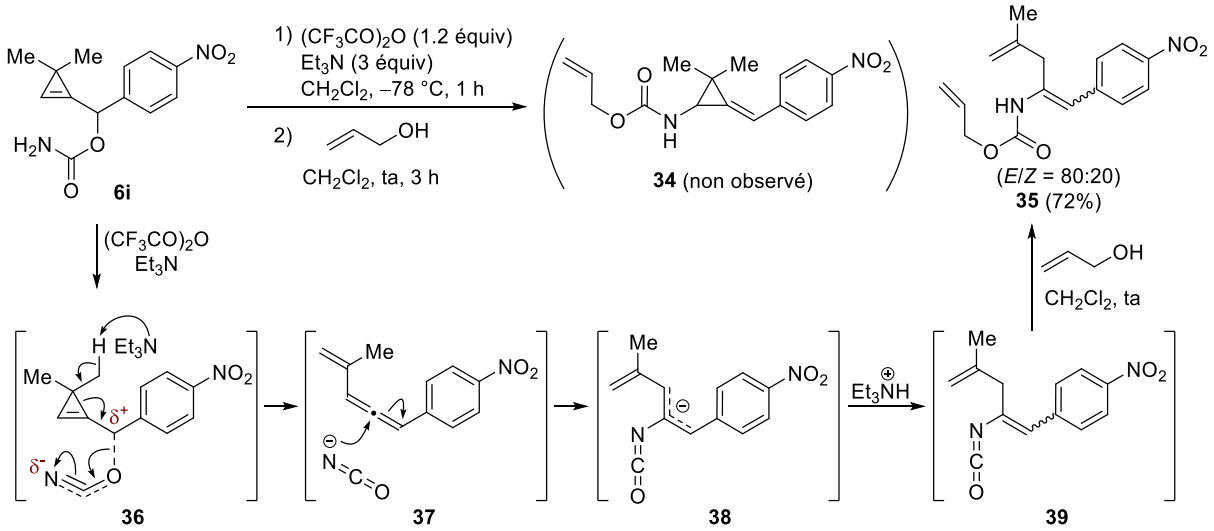


Schéma 98

L'examen de la réactivité du carbamate **6j** substitué par un groupement pyridin-3-yle a fourni un résultat intéressant inattendu. En effet, lorsque le substrat **6j** a été traité par un excès d'anhydride trifluoroacétique et de triéthylamine, la formation d'un nouveau composé a été observée. Cependant aucune évolution n'a été constatée en ajoutant ensuite un alcool au milieu réactionnel dans le but d'intercepter l'isocyanate **8j**. Nous avons pu directement isoler le nouveau composé **40** formé, sans réaliser d'alcoolyse préalable du milieu réactionnel. Sa structure a pu être établie par analyse des spectres IR et RMN, et confirmée par spectrométrie de masse (HRMS). Il s'agit du trifluoroacétamide **40** obtenu sous la forme d'un unique isomère géométrique (69%). Cette altération de la réactivité a été attribuée à la présence du noyau pyridine dans les produits issus de la réaction. En effet, l'atome

d'azote du noyau pyridine (de l'isocyanate **8j** puis du produit **40**) pourrait catalyser l'addition de l'anhydride trifluoroacétique en excès sur l'isocyanate **8j**, *via* l'intermédiaire activé de type *N*-carbamoylpyridinium **41**. L'hydrolyse de l'adduit résultant **42** conduirait à la coupure du groupement trifluoroacétyle porté par l'atome d'oxygène puis à une décarboxylation, expliquant ainsi la formation du trifluoroacétamide **40** (Schéma 99).

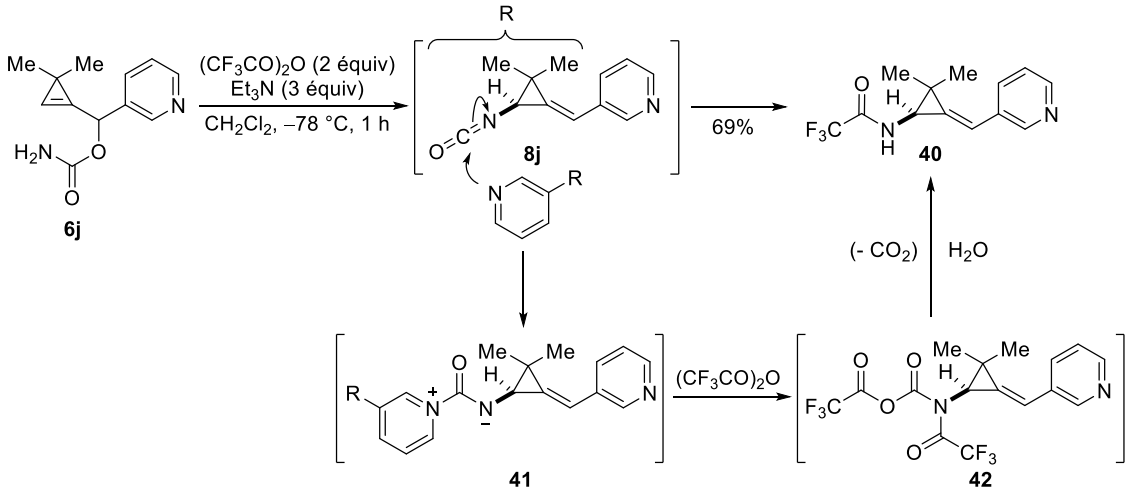


Schéma 99

Notons que la formation de trifluoroacétamides par addition d'acide trifluoroacétique sur des isocyanates a déjà été rapportée.[171] Cependant, dans les conditions utilisées précédemment, la triéthylamine était en excès et seul le trifluoroacétate de triéthylammonium était donc présent, comme dans tous les essais conduits avec les autres substrats **6a**–**i**. Il est donc fort probable qu'une catalyse nucléophile par la motif pyridine explique la formation du composé **40**.

Afin de vérifier notre hypothèse, nous avons réalisé la déshydratation des carbamates **6a** et **6d**, dans les conditions habituelles. Après réarrangement des cyanates intermédiaires, les isocyanates ont été traités par de l'anhydride trifluoroacétique et de la pyridine. Dans ces conditions, nous avons pu effectivement observer la formation des trifluoroacétamides **43** (85%) et **44** (73%) avec de bons rendements (Schéma 100).

[171] J. R. Pfister, W. E. Wymann, *Synthesis* **1983**, 38–40.

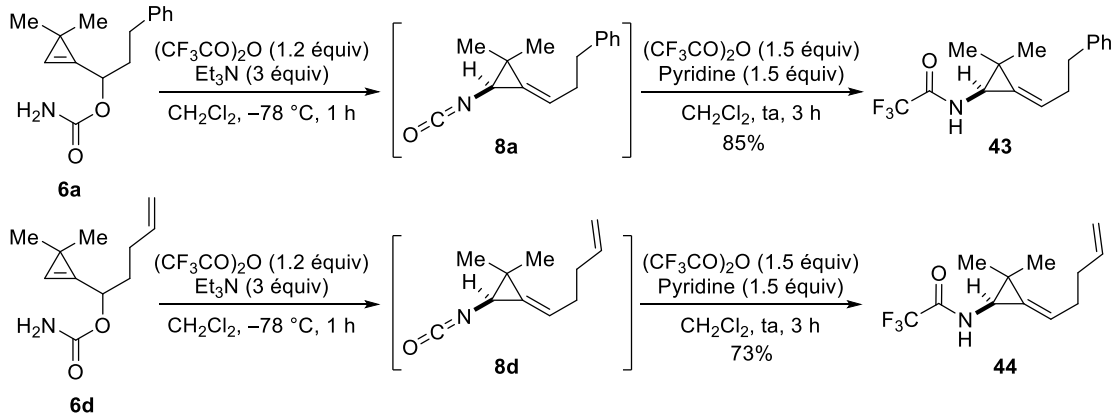


Schéma 100

Il ressort donc de cette première partie de notre étude que le réarrangement des cyanates de cyclopropénylcarbinyle est compatible avec la présence de nombreux substituants aliphatiques, éventuellement fonctionnalisés, en α de l'atome d'oxygène. Il n'a malheuresement pas été possible de préparer des carbamates substitués par un groupement aromatique fortement électro-donneur en α. En revanche, des cyanates d'arylcyclopropénylcarbinyle ont pu être impliqués avec succès dans le réarrangement sigmatropique [3,3] à condition que le noyau aromatique soit neutre ou lié à des groupes modérément électroattracteurs.

Dans la suite des travaux, l'influence des substituants du cycle à trois chaînons a été examinée.

2.2.2 Influence des substituants du cyclopropène

2.2.2.1 Préparation des substrats

Le premier objectif a été de remplacer le motif *gem*-diméthyle en position C3 (sommet saturé du cyclopropène) par deux substituants identiques pour ne pas induire la présence d'un centre stéréogène.

La *N*-tosylpipéridone **45**, a été engagée dans une réaction de Wittig avec le méthylènetriphénylphosphorane (engendré à partir du bromure de méthyltriphénylphosphonium et de *t*-BuOK) pour obtenir l'oléfine correspondante. Après la dibromocyclopropanation par catalyse par transfert de phase, le *gem*-dibromocyclopropane **46** a été isolé (77%, deux étapes à partir de **45**). Le dibromocyclopropane **46** a ensuite subi une mono-hydrodébromation par réaction avec EtMgBr en présence de Ti(O*i*Pr)$_4$ (THF, ta)[172] et le bromocyclopropane résultant **47** (65%) a été traité par *t*-BuOK dans le DMSO pour obtenir, par élimination E2, le cyclopropène **48** (84%). L'organolithien engendré par déprotonation de **48** avec le *n*-BuLi (THF, –78 °C à –30 °C) a été finalement additionné sur le

[172] J. R. Al Dulayymi, M. S. Baird, I. G. Bolesov, V. Tveresovsky, M. Rubin, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8933–8936.

para-anisaldéhyde et le benzyloxyacétaldéhyde, ce qui a permis d'isoler respectivement les cyclopropénylcarbinols **49** (99%) et **50** (79%). Comme nous l'avions déjà constaté précédemment, il n'a pas été possible de convertir l'alcool **49**, substitué par un groupement aromatique donneur (*para*-méthoxyphényle), en carbamate **51** correspondant dans les conditions habituelles. En revanche, l'alcool secondaire **50** a pu être aisément transformé en carbamate **52** (97%), possédant un carbone spiranique en C3 (Schéma 101).

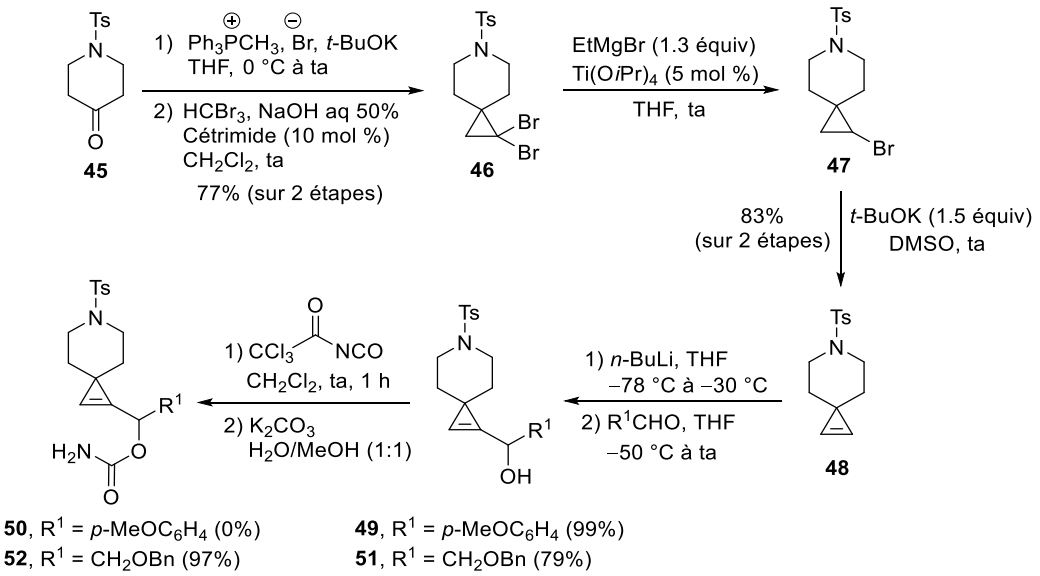


Schéma 101

Le remplacement du motif *gem*-diméthyle par un motif *gem*-dialcoxyméthyle a également été envisagé. Le diazomalonate **55**, préparé à partir du malonate de diméthyle **53** par transfert de diazo avec de l'azoture de 4-acétamidobenzènesulfonyle **54** (99%), a été lentement additionné (à l'aide d'un pousse-seringue, 16 h) à une solution d'une quantité catalytique de $Rh_2(OAc)_4$ (0.25 mol%) dans le triméthylsilylacétylène au reflux. Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, cette réaction a fourni les diesters cyclopropéniques **56** (48%) et **57** (36%). Signalons que la désilylation partielle de **56** en **57** s'effectue au cours de l'étape de purification. Le cyclopropène *gem*-diester **57**, obtenu en quantité suffisante, a ensuite été réduit par du DIBAL-H pour conduire à un diol qui a été protégé sous forme de diéther de benzyle **58** (32%, deux étapes à partir de **57**).[173] Le rendement faible s'explique par la difficulté d'extraction du diol-1,3 intermédiaire de la phase aqueuse. Après déprotonation du cyclopropène **58** par du *n*-BuLi (Et_2O, –78 °C à –10 °C) et addition d'hydrocinnamaldéhyde, l'alcool secondaire **59** a été obtenu (76%) puis converti en carbamate **60** (84%) dans les conditions habituelles (Schéma 102).

[173] K. Krämer, P. Leong, M. Lautens, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 819–821.

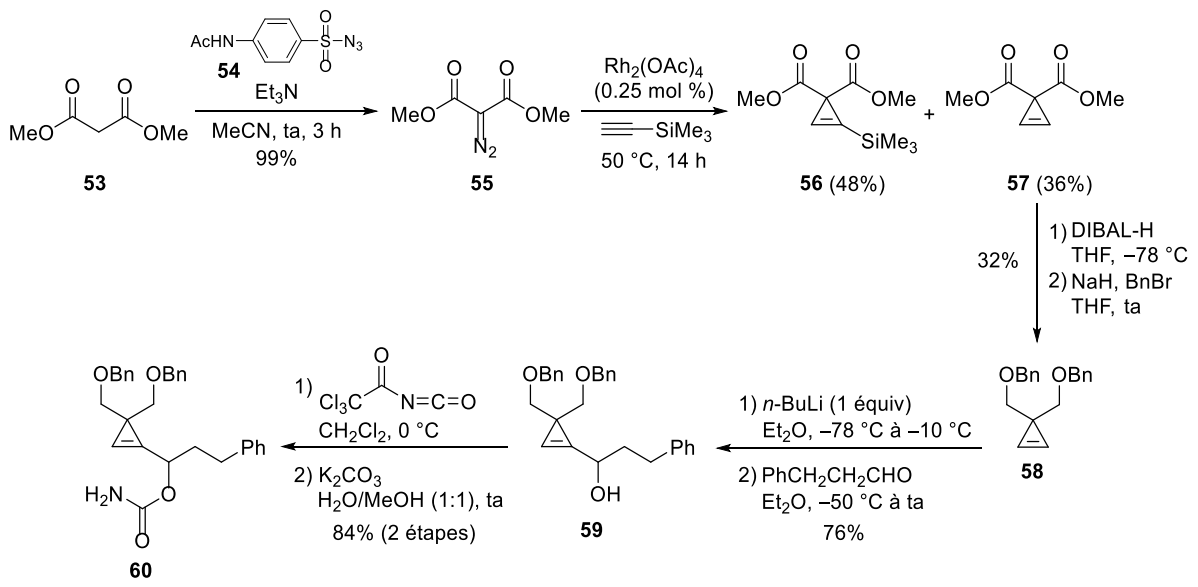


Schéma 102

La synthèse de carbamates de cyclopropénylcarbinyle dépourvus de substituants en C3 a ensuite été considérée. Afin d'obtenir des composés stables, un substituant devait être présent en C2. Les bromures vinyliques **61** et **62**[174] ont été engagés dans une dibromocyclopropanation en catalyse par transfert de phase [$HCBr_3$, Cétrimide (10 mol %), NaOH aq. 50%, CH_2Cl_2, ta] pour obtenir respectivement les 1,1,2-tribromocyclopropanes **64** (52%) et **65** (23%).[33] Le rendement faible dans ce dernier cas est dû à une réaction incomplète, le bromure vinylique ayant été récupéré, après séparation par chromatographie sur colonne, avec un rendement de 72%. Pour préparer un cyclopropénylcarbinol substitué à la fois en C2 et C3, le tribromocyclopropane **66** a été également préparé (80%) à partir du bromure vinylique **63** (Schéma 103).

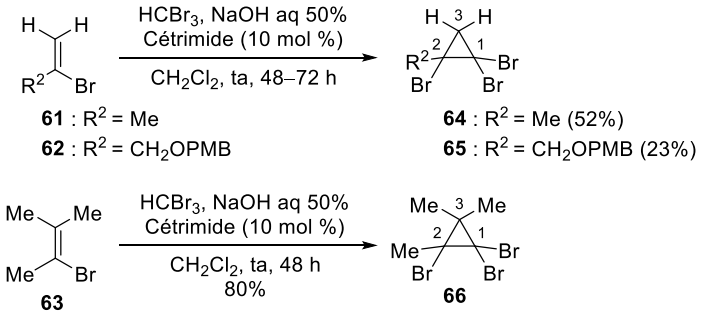


Schéma 103

Les organolithiens cyclopropéniques, engendrés *in situ* par traitement des tribromocyclopropanes **64**–**66** par du *n*-BuLi (1.9 équiv) (Et_2O, –78 °C à –10 °C) ont été additionnés sur le dihydrocinnamaldéhyde ou le benzyloxyacétaldéhyde pour conduire aux cyclopropénylcarbinols **67** (91%), **68** (96%) et **69** (99%). Les alcools secondaires **67**, **68** et **69** ont été convertis en carbamates

[174] F. Miege, C. Meyer, J. Cossy, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 248–251.

correspondants grâce au protocole habituel. Nous avons ainsi préparé les carbamates **70** (85%) et **71** (84%) dépourvus de substituants en C3, ainsi que le carbamate **72** (84%) dont le cyclopropane est trisubstitué en C2 et C3 (Tableau 6).

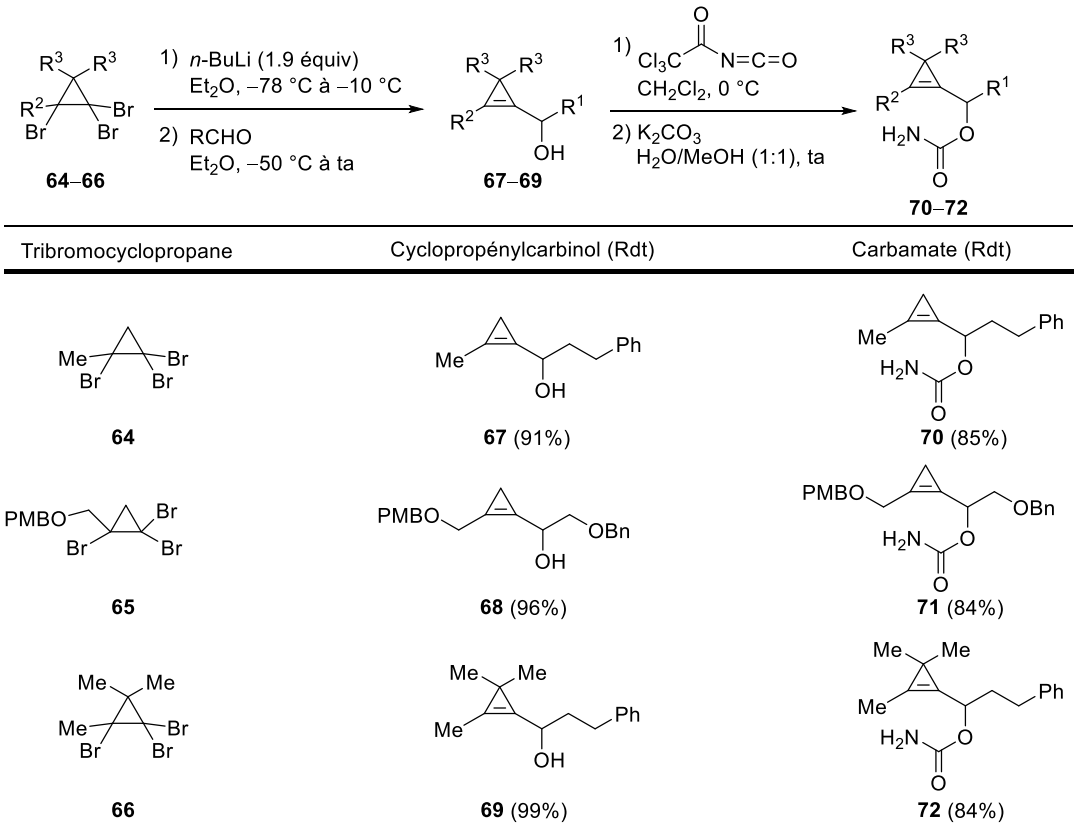


Tableau 6

La faisabilité du réarrangement sigmatropique [3,3] des cyanates engendrés à partir des carbamates **52**, **60**, **70**–**72** diversement substitués en C2, C3 a ainsi pu être testée.

2.2.2.2 Réarrangement des carbamates **52**, **60**, **70**–**72**

Les carbamates précédemment préparés ont été déshydratés dans les conditions habituelles [$(CF_3CO)_2O$, Et_3N, CH_2Cl_2, –78 °C, 1 h] puis un excès d'alcool allylique a été additionné au milieu réactionnel avant agitation à température ambiante. Le remplacement du motif *gem*-diméthyle en C3 par un système azaspirocyclique ou deux groupements benzyloxyméthyle n'a pas eu d'impact significatif sur la vitesse du réarrangement sigmatropique. En effet, les substrats correspondants **52** et **60** ont pu être respectivement transformés en carbamates d'allyle **73** (58%) et **74** (84%). Le réarrangement sigmatropique [3,3] du cyanate, engendré à partir du cyclopropène **70** substitué en C2 par un groupement méthyle, a fourni le carbamate **75** possédant un carbone tétrasubstitué avec un rendement de 59% (Tableau 7).

Le carbamate **71**, précédemment préparé, s'est révélé instable et a été rapidement déshydraté en cyanate dans les conditions habituelles. Après addition de l'alcool allylique et agitation à température ambiante, un mélange des carbamates d'allyle stéréoisomères **76** et **76'**, dans un rapport de 73:27 a été isolé avec un rendement global de 59%. Cette érosion de la stéréosélectivité observée dans le cas du substrat **71**, par rapport à l'analogue **70** substitué par un groupement méthyle, est assez surprenante. D'autres variations de substituants sont toujours en cours d'étude pour comprendre l'origine de cette diastéréosélectivé faible (Tableau 7).

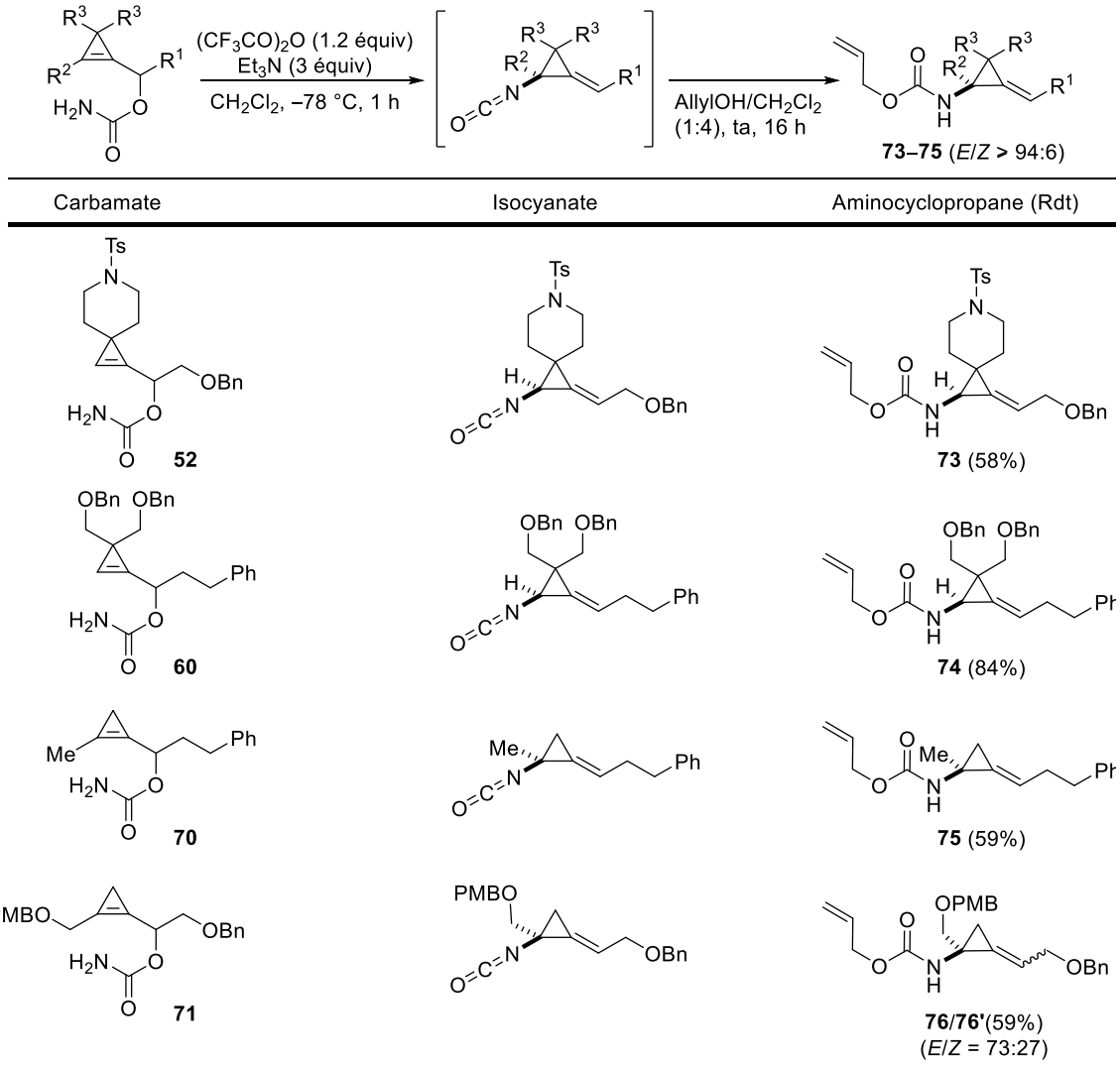


Tableau 7

Le réarrangement du cyanate engendré par déshydratation du carbamate de cyclopropénylcarbinyle **72** dont le cycle à trois chaînons est tétrasubstitué, a bien conduit, après addition de l'alcool allylique, au carbamate de méthyle **78** (80%). Notons que l'alcoolyse de l'isocyanate intermédiaire **77**, dont le cycle à trois chaînons est tétrasubstitué, est lente et a été réalisée en 24 h à température ambiante (Schéma 104).

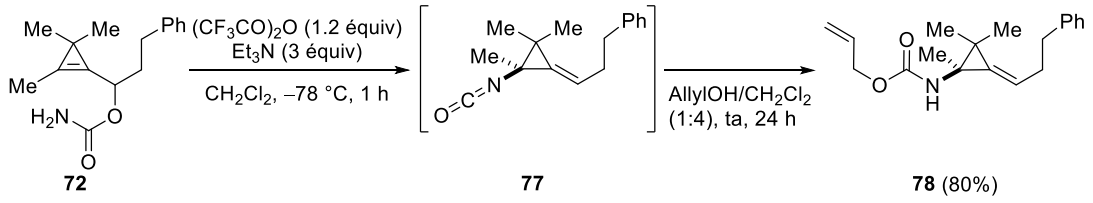


Schéma 104

Ce dernier résultat montre qu'il est possible de préparer des dérivés issus d'alkylidène(aminocyclopropanes) possédant des substituants sur tous les atomes du cycle à trois chaînons.

2.3 Transformations ultérieures des dérivés d'alkylidène(aminocyclopropanes)

Après avoir étudié le champ d'application, en termes de substrats, du réarrangement sigmatropique [3,3] des cyanates de cyclopropénylcarbinyle, nous avons exploré quelques transformations fonctionnelles.

2.3.1 Déprotection de l'atome d'azote

La déprotection de l'atome d'azote des alkylidène(aminocyclopropanes) issus des réarrangements a d'abord été tentée et le trifluoroacétamide **43** a été traité par une solution aqueuse de K_2CO_3 dans le méthanol. La formation de l'amine libre **80** n'a pas été observée et un mélange complexe de produits a été obtenu. Le seul composé que nous sommes parvenus à identifier, au sein de ce mélange, est l'aldéhyde α,β-insaturé **79** qui a été isolé avec un rendement de 35%. La formation de cet aldéhyde **79** pourrait être expliquée par l'instabilité de l'alkylidène(aminocyclopropane) **80** initialement engendré après coupure du groupement trifluoroacétyle. L'amine **80** se réarrangerait spontanément, par ouverture de cycle et protonation de la double liaison, pour conduire à l'aldimine **81** dont l'hydrolyse mènerait finalement à l'aldéhyde α,β-insaturé **79** (Schéma 105).

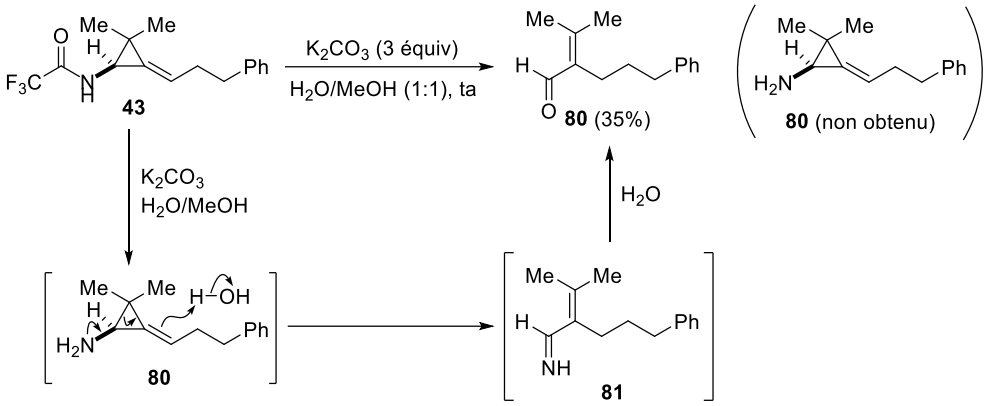


Schéma 105

L'instabilité des alkylidène(aminocyclopropanes) dont l'atome d'azote n'est pas substitué par un groupe acyle est très probablement due à la présence de la double liaison. D'autres essais de déprotection de l'atome d'azote seront tentés après hydrogénation de la double liaison des alkylidènecyclopropanes.

2.3.2 Époxydation

La double liaison des ACPs, obtenus par réarrangement sigmatropique des cyanates de cyclopropénylcarbinyle, peut subir des additions électrophiles. L'ACP **43** a été traité par l'acide *méta*-chloroperbenzoïque (*m*-CBPA) en milieu tamponné ($NaHCO_3$, CH_2Cl_2, ta). L'analyse du brut réactionnel par spectroscopie RMN ^{1}H a confirmé la formation de l'époxyde **82**. L'excellente diastéréosélectivité observée (rd > 96:4) pourrait être expliquée par une époxydation dirigée par le trifluoroacétamide susceptible de former une liaison hydrogène intermoléculaire avec le peracide.[131,175] En présence de traces d'acide, l'oxabicycle spiranique **83** s'est révélé instable et s'est réarrangé pour conduire, de manière régiosélective, à la cyclobutanone *cis*-α,β-disubstituée **84** avec une excellente diastéréosélectivité (**84**/**84'** > 96:4). La formation de la cyclobutanone **84** résulterait de la migration préférentielle de la liaison C1-C2, enrichie en électrons par l'atome d'azote, sur le carbone C4. Cependant la formation de la cyclobutanone *cis*-α,β-disubstituée **84** n'est pas en accord avec un mécanisme de réarrangement concerté qui impliquerait une inversion de configuration en C4. La protonation de l'époxyde pourrait conduire au carbocation **85** stabilisé par le cyclopropane en α, existant dans sa conformation bissectée la plus stable.[2b] C'est sur cet intermédiaire **85** que se produirait la migration de la liaison C1-C2 pour conduire à la cyclobutanone **84.**

Au cours de la purification de **84** par chromatographie sur colonne de gel de silice, une épimérisation partielle du centre stéréogène en α de la cétone a été observée, ce qui a conduit à un

[175] (a) D. K. Fukushima, M. Smulowitz, J. S. Liang, G. Lukacs, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2702–2707; (b) P. Kocovsky, I. Stary, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3236–3243.

mélange des cyclobutanones *cis*- et *trans*-α,β-disubstituée **84** et **84'** (50%, deux étapes à partir de **43**) qui n'ont pas été séparées. Signalons que la configuration relative des cyclobutanones diastéréoisomères **84** et **84'** a pu être attribuée sans ambiguïté par spectroscopie RMN (NOESY) (Schéma 106).

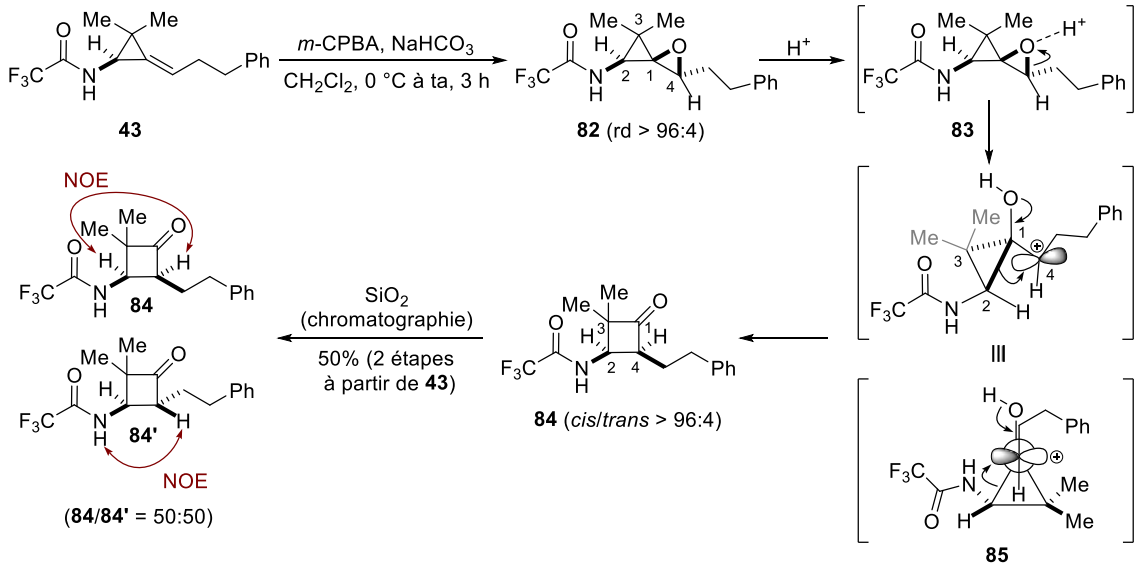


Schéma 106

L'épimérisation du centre stéréogène en α de la cyclobutanone pourrait être évidemment évitée en réduisant le groupement carbonyle avant l'étape de purification.

Le réarrangement des cyanates de cyclopropénylcarbinyle couplé à une fonctionnalisation ultérieure des alkylidène(aminocyclopropanes) résultants par époxydation constitue une voie d'accès potentiellement intéressante et stéréosélective à des dérivés *N*-acylés de β-aminocyclobutanones substituées. Cette dernière transformation n'a pas été davantage étudiée dans le cadre de nos travaux. Par la suite, nous nous sommes intéressés à l'hydrogénation des alkylidène(aminocyclopropanes) qui permettrait de préserver le cycle à trois chaînons et d'accéder à des aminocyclopropanes.

2.3.3 Hydrogénations diastéréosélectives

L'hydrogénation diastéréosélective des dérivés *N*-acylés des alkylidène(aminocyclopropanes) **A** issus des réarrangements sigmatropiques [3,3] des cyanates de cyclopropénylcarbinyle a été ensuite étudiée. Dans le cas où le substituant en C2 est un atome d'hydrogène, l'encombrement stérique sur les deux faces de la double liaison est très différent et l'hydrogénation dans les conditions habituelles (catalyse hétérogène) devrait conduire aux aminocyclopropanes *cis*-1,2-disubstitués **E**. Nous avons envisagé de tirer profit de la présence du groupement carbonyle sur l'atome d'azote (amide, carbamate ou urée) pour diriger l'hydrogénation de la double liaison par complexation d'un métal de

transition (catalyse homogène), afin d'obtenir les dérivés d'aminocyclopropanes **F**. Cette approche est inédite dans le cas de l'hydrogénation des ACPs, pour lesquels l'ouverture du cycle pourrait être également observée de manière compétitive (Schéma 107).

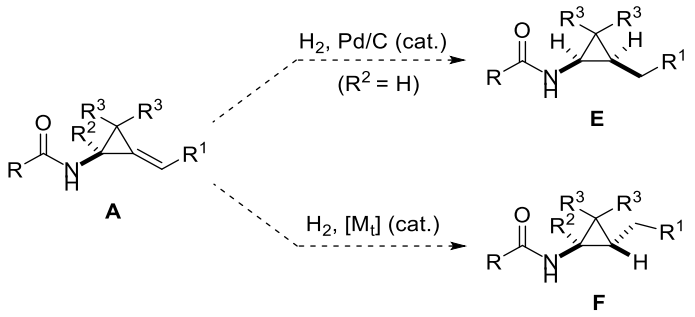


Schéma 107

En présence de palladium sur charbon comme catalyseur (5 mol %) (MeOH, ta), l'hydrogénation du trifluoroacétamide **43** a conduit au *N*-trifluoroacétyl(aminocyclopropane) *cis*-1,2-disubstitué **86** avec une bonne diastéréosélectivité (**86**/**86'** = 92:8) et un excellent rendement de 96%. La configuration relative du diastéréoisomère majoritaire **86** a été attribuée sans ambiguïté par détermination de la constante de couplage entre les deux protons cyclopropaniques [$^3J_{H\text{-}H(cis)}$ = 7.5 Hz].[176] La formation du cyclopropène **86** résulte de l'addition du dihydrogène sur la face la plus dégagée de la double liaison du méthylènecyclopropane **43**. Notons qu'aucun produit résultant de l'hydrogénolyse du cycle à trois chaînons n'a été observé (Schéma 108).

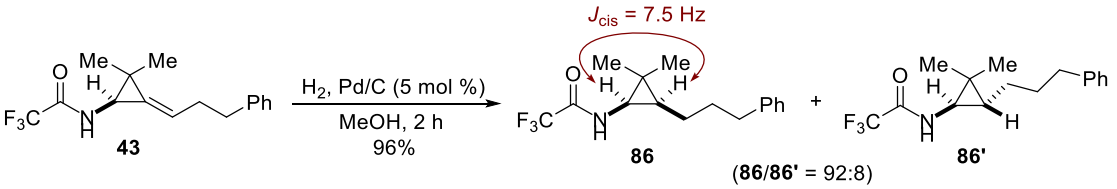


Schéma 108

L'hydrogénation de l'ACP **43** a ensuite été réalisée en présence du catalyseur de Crabtree.[177,178] Dans ces conditions, le *N*-trifluoroacétylaminocyclopropane *trans*-1,2-disubstitué **86'** a été obtenu de manière majoritaire (**86**/**86'** = 90:10) avec un très bon rendement (92%). La configuration relative de **86'** a été confirmée par la valeur de la constante de couplage entre les deux protons cyclopropaniques [$^3J_{H\text{-}H(trans)}$ = 4.0 Hz].[176] Ainsi en présence du complexe cationique d'iridium [Ir]-**I**, l'addition de

[176] (a) T. Schaefer, F. Hruska, G. Kotowycz, *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 75–80; (b) H. M. Hutton, T. Schaefer, *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 684–689.
[177] R. H. Crabtree, M. W. Davis, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2655–2661.
[178] Pour un exemple d'hydrogénation d'alcène dirigée par une urée en position allylique en présence du catalyseur de Crabtree voir : Z. Song, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2199–2202.

dihydrogène s'effectue majoritairement sur la face la plus encombrée de la double liaison de l'ACP **86**, en raison de l'effet directeur du groupement carbonyle du trifluoroacétamide (Schéma 109).

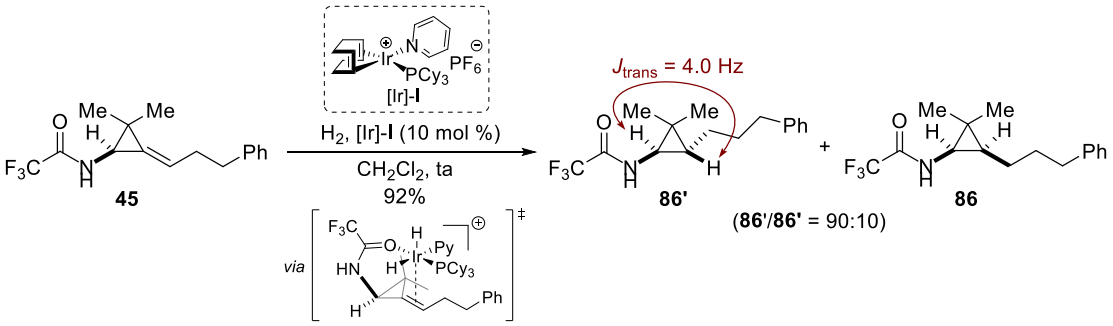


Schéma 109

En choisissant un catalyseur approprié (Pd/C ou catalyseur de Crabtree), il est donc possible d'accéder à souhait aux diastéréomères *cis* ou *trans* des aminocyclopropanes par hydrogénation des dérivés *N*-acylés d'alkylidène(aminocyclopropanes) non substitués en C2.

2.3.4 Synthèse d'un macrocycle incorporant un aminocyclopropane

Inspirés par la structure des nouveaux inhibiteurs de la protéase du virus de l'hépatite C, tels que le siméprevir (Figure 6, page 60), qui possèdent un motif aminocyclopropane incorporé dans un macrocycle à 14 chaînons, nous avons envisagé de développer une stratégie permettant d'accéder à des aminocyclopropanes macrocycliques fonctionnalisés **I12** de différentes tailles. Dans notre analyse rétrosynthétique, nous avons envisagé de construire les macrocycles **I12** grâce à une métathèse cyclisante des diènes correspondants **I13**. Les chaînes insaturées pourraient être installées en utilisant des réactions d'alkylation des hétéroatomes (azote, oxygène) des précurseurs **I14** par des halogénures insaturés. L'orientation relative *cis* des deux substituants en C1 et C2 sur les cyclopropanes serait contrôlée par hydrogénation diastéréosélective des ACPs **I15**. Ces derniers pourraient résulter du réarrangement sigmatropique [3,3] des cyanates issus de la déshydratation des carbamates **I16** dérivés des cyclopropénylcarbinols **I17** (Schéma 110).

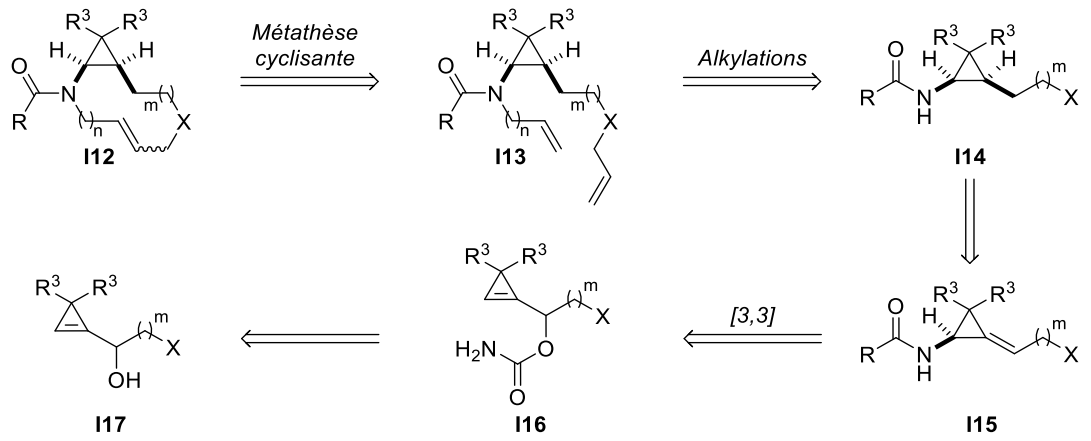


Schéma 110

La faisabilité de la séquence envisagée a été démontrée à l'aide d'un substrat « modèle ». Le 1,12-dodécanediol **87** a été monoprotégé sous forme d'éther de benzyle [NaH, BnBr (1 équiv), THF reflux] et l'alcool résultant a été oxydé par le PCC en aldéhyde **88** (44%, deux étapes à partir de **87**). L'addition de l'organolithien cyclopropanique **3** (engendré *in situ*) sur l'aldéhyde **88**, a conduit au cyclopropénylcarbinol **4k** (88%) qui a été transformé en carbamate correspondant **6k**, selon le protocole habituel, avec un rendement de 97%. Le cyanate engendré par déshydratation du carbamate **6k** [$(CF_3CO)_2O$, Et_3N, CH_2Cl_2, –78 °C, 1 h] a subi un réarrangement sigmatropique [3,3] et l'isocyanate **8k** résultant a été traité par de l'anhydride trifluoroacétique en présence de pyridine. Le trifluoroacétamide **89** a été obtenu sous forme d'un unique stéréoisomère (détecté par analyse du brut réactionnel par spectroscopie RMN ^{1}H) et isolé avec un bon rendement de 84% (Schéma 111).

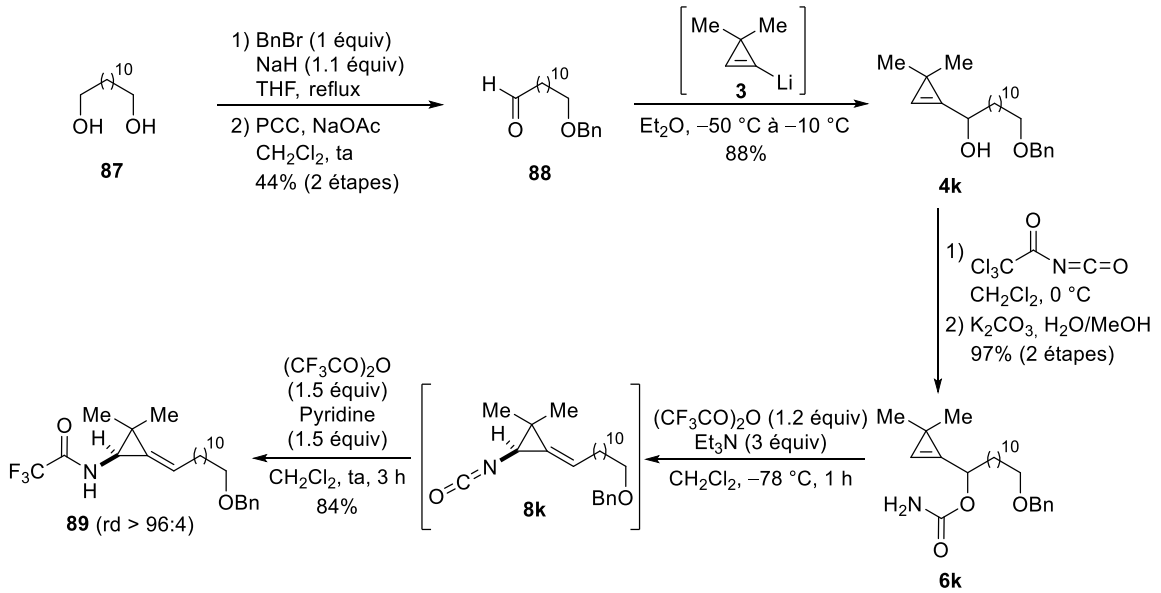


Schéma 111

L'hydrogénation de l'alkylidène(aminocyclopropane) **89**, réalisée en présence de Pd/C (MeOH, ta), a conduit à l'aminocyclopropane *cis*-1,2-disubstitué **90** de façon majoritaire (rd = 92:8). L'addition

de dihydrogène sur la face la plus dégagée de **89** s'accompagne de l'hydrogénolyse de l'éther de benzyle. Dans le but d'installer des chaînes insaturées sur les deux hétéroatomes (oxygène et azote) pour réaliser une macrocyclisation par métathèse, le composé **90** a été traité par KHMDS et du bromure d'allyle (THF, ta). Dans ces conditions, seul l'éther allylique **91** a été formé (55%, deux étapes à partir de **89**). La *N*-allylation du trifluoroacétamide **91** a pu être réalisée en présence d'un excès de bromure d'allyle, de KOH, de K_2CO_3 et d'une quantité catalytique de *n*-Bu_4NI (toluène, 80 °C) pour obtenir l'amide **92** (84%) précurseur du macrocycle. La métathèse cyclisante du composé **92** a été conduite dans des conditions de haute dilution (c = 5.10^{-4} M) en utilisant le catalyseur de Grubbs de seconde génération [Grubbs II (10 mol %), toluène, 80 °C] pour conduire au macrocycle à 20 chaînons **93** incorporant un motif aminocyclopropane (80%).[179] A ce stade de nos travaux, la configuration de la double liaison du macrocycle n'a pas encore été attribuée avec certitude. L'excellent rendement obtenu pour cette fermeture de cycle par métathèse est probablement dû à la contrainte conformationnelle induite par le cyclopropane *cis*-1,2-disubstitué qui favorise la macrocyclisation. Le macrocycle **93** a ainsi été obtenu en sept étapes à partir du cyclopropénylcarbinol **4k**, avec un bon rendement global de 30% (Schéma 112).[180]

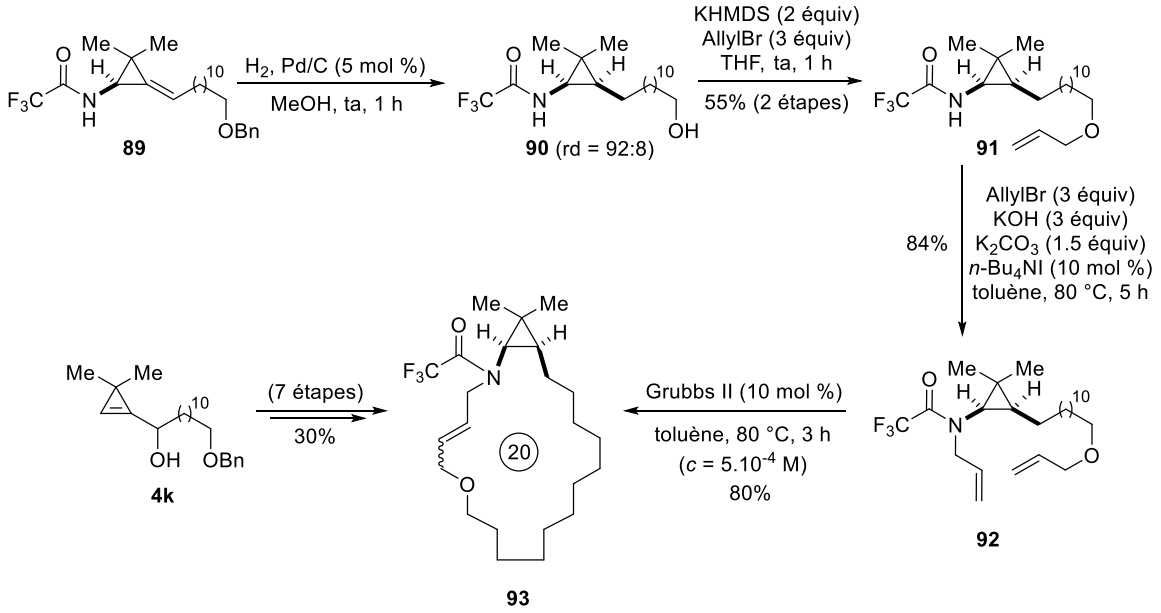


Schéma 112

La synthèse du macrocycle **93**, réalisée avec succès, démontre ainsi la faisabilité de l'approche envisagée pour accéder à des macrocycles incorporant une unité aminocyclopropane et illustre l'intérêt du réarrangement sigmatropique [3,3] des cyanates de cyclopropénylcarbinyle comme étape-clé.

[179] Pour une revue sur les macrocyclisations par métathèse, voir : A. Gradillas, J. Pérez-Castells, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6086–6101.
[180] T. Gajda, A. Zwierzak, *Synthesis* **1981**, 1005–1008.

3. Bilan et perspectives

Au cours de cette étude, nous avons décrit les premiers exemples de réarrangement sigmatropique [3,3] de cyanates de cyclopropénylcarbinyle **C** engendrés par déshydratation des carbamates **D** dérivés de cyclopropénylcarbinols. Ces réarrangements mènent à des alkylidène(isocyanatocyclopropanes) **B** qui peuvent être transformés *in situ* en carbamates **A1**, en urées **A2** ou en trifluoroacétamides **A3**. Le champ d'application du réarrangement [3,3] des cyanates a été étudié et illustré par la synthèse de 23 dérivés *N*-acylés d'alkylidène(aminocyclopropanes). Cette transformation est compatible avec une grande diversité de substituants en α de l'atome d'oxygène et sur les différentes positions du cycle à trois chaînons. Le réarrangement s'effectue de manière diastéréosélective avec un très bon contrôle de la configuration de la double liaison exocyclique et un excellent transfert de chiralité pour le centre stéréogène cyclopropanique nouvellement formé (Schéma 113).

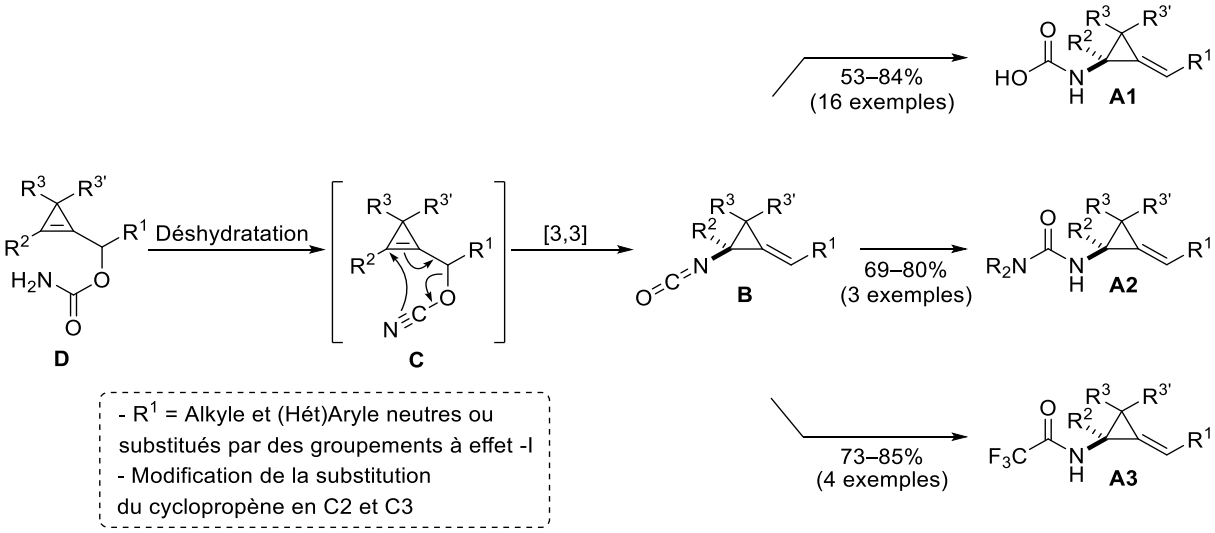


Schéma 113

Nous avons également pu montrer que les dérivés *N*-acylés d'alkylidène(aminocyclopropanes) étaient des précurseurs d'aminocyclopropanes substitués **E** et **F**. L'hydrogénation dirigée de la double liaison exocyclique d'alkylidènecyclopropanes par le groupement carbamoyle, en catalyse homogène, est extrêmement intéressante et inédite à notre connaissance (Schéma 114).

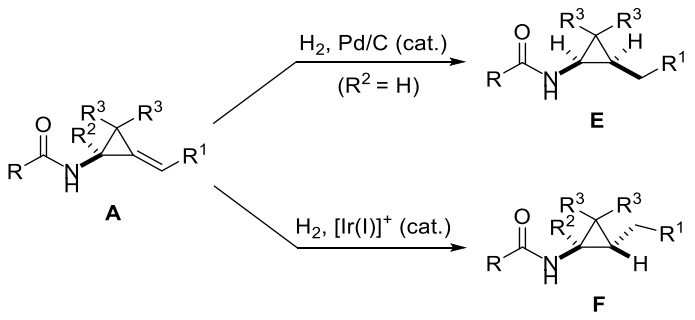


Schéma 114

Nous ne sommes pas parvenus, pour le moment, à réaliser la déprotection de l'atome d'azote des dérivés *N*-acylés des alkylidène(aminocyclopropanes) **A1** et **A3** (carbamates et trifluroacétamides), probablement en raison de la présence de la double liaison. Cependant, il est envisageable de fonctionnaliser les isocyanates, notamment pour réaliser la synthèse de dérivés d'α-aminoacides. Ainsi la réaction de Goldschmidt–Wick pourrait être utilisée pour coupler les isocyanates **B** issus du réarrangement des cyanates à des α-aminoacides et obtenir ainsi des dérivés d'acides aminés **N** (Schéma 115).[181]

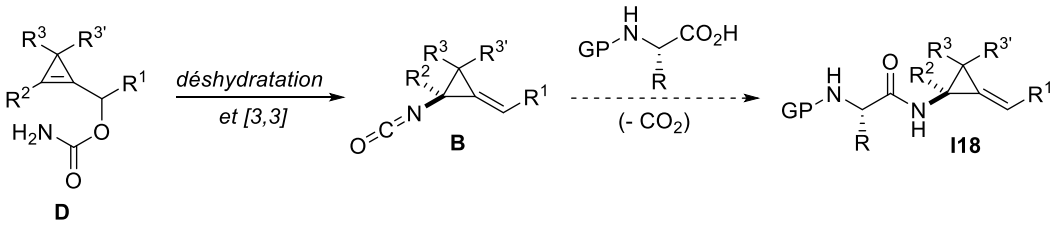


Schéma 115

Dans la suite de nos travaux, nous nous sommes intéressés à un autre type de transformation mettant en jeu des dérivés de cyclopropénylcarbinols. L'objectif était d'étudier la faisabilité du réarrangement [3,3] d'Ireland–Claisen de glycolates et/ou de glycinates de cyclopropénylcarbinyle afin d'accéder à des dérivés α-hydroxy ou α-aminoacides cyclopropaniques correspondants. Ces travaux font l'objet du Chapitre 3.

[181] (a) S. Goldschmidt, M. Wick, *Liebigs Ann. Chem.* **1952**, *575*, 217–231; (b) K. Sasaki, D. Crich, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2256–2259.

SYNTHÈSE D'ALKYLIDÈNECYCLOPROPANES POSSÉDANT UN MOTIF α-HYDROXY OU α-AMINOACIDE

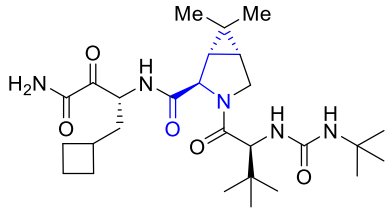
CHAPITRE 3

1. Contexte de l'étude et objectifs

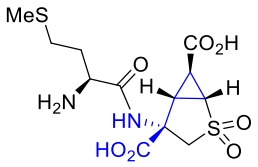
1.1 Rappels bibliographiques

1.1.1 Généralités

Les α-aminoacides et leurs dérivés, possédant en α un cyclopropane substitué, sont rencontrés dans des produits bioactifs en chimie médicinale. Le bocéprévir qui incorpore un motif 3,4-méthanoproline est un inhibiteur de la protéase NS3/4A du virus de l'hépatite C, commercialisé par Merck depuis 2011.[182] Le pomaglumétad est un analogue contraint de l'acide glutamique agissant comme agoniste des récepteurs métabotropiques du glutamate $mGluR_{2/3}$. La faible biodisponibilité orale de ce composé a conduit au développement du pomaglumétad méthionil comme neuroleptique et anxiolytique par Eli Lilly pour le traitement de la schizophrénie.[183] Malgré un arrêt en phase d'essais cliniques III en 2012, des analogues de ce composé sont toujours en cours d'étude (Figure 7).[184]



Bocéprévir - Merck (2011)
Inhibiteur de la protéase NS3/4A du VHC



Pomaglumétad méthionil - Eli Lilly
Neuroleptique - Anxiolytique

Figure 7

Dans ce contexte, la mise au point de nouvelles voies d'accès stéréosélectives à des dérivés d'acides α-aminés α-cyclopropaniques est intéressante.

[182] (a) S. L. Bogen, *et al.*, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2750–2757; (b) S. Venkatraman, *Trends Pharmacol. Sci.* **2012**, *33*, 289–294.
[183] (a) J. A. Monn, *et al.*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 528–537; (b) J. A. Monn, *et al.*, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1027–1040; (c) J. A. Monn, *et al.*, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 233–240.
[184] (a) J. A. Monn, *et al.*, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 1776–1794; (b) J. A. Monn, *et al.*, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 7526–7548.

1.1.2 Synthèse d'α-aminoacides cyclopropaniques

Les stratégies de synthèse principales des α-aminoacides substitués en α par un cyclopropane[3h,185] sont :

- la cyclopropanation d'α-aminoacides β,γ-insaturés par des composés diazo, catalysée par des complexes de métaux de transition [Schéma 116, voie a].[186]
- l'addition-1,4 d'énolates dérivés de la glycine sur des dérivés d'acides α,β-insaturés possédant un groupe partant en γ, suivie d'une substitution nucléophile intramoléculaire (« cyclisation induite par addition de Michael »). L'utilisation d'un auxiliaire chiral peut permettre de contrôler la configuration du carbone asymétrique créé lors de l'addition conjuguée [Schéma 116, voie b].[187]
- la réaction de Strecker appliquée à des aldéhydes cyclopropaniques (KCN/NH_4Cl) ou la variante de Bucherer-Bergs [$KCN/(NH_4)_2CO_3$] [Schéma 116, voie c].[188]
- l'addition d'un organolithien cyclopropanique sur une *N*-(*tert*-butylsulfinyl)imine optiquement active dérivée de l'acide glyoxylique [Schéma 116, voie d].[189]
- une substitution nucléophile appliquée à un ester possédant en α un groupe partant (X) suivie de la réduction de l'azoture en amine [Schéma 116, voie e].[190]
- une addition énantio- ou diastéréosélective d'un organométallique vinylique ou aromatique sur une imine cyclopropanique suivie de la coupure/dégradation oxydante du substituant vinylique/aromatique introduit. La configuration du centre en α peut être contrôlée par l'organométallique (utilisation d'un ligand chiral) ou l'imine (utilisation d'un auxiliaire chiral sur l'azote ou en présence d'un substituant sur le cycle à trois chaînons) [Schéma 116, voie f].[191]

---

[185] C. H. Stammer, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2231–2254.

[186] (a) B. Witkop, Y. Fujimoto, F. Irreverre, J. M. Karle, I. L. Karle, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3471–3477; (b) K. O. Hallinan, D. H. Crout, W. Errington, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 3537–3543; (c) D. Fishlock, B. Perdicakis, H. J. Montgomery, J. G. Guillemette, E. Jervis, G. A. Lajoie, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 869–873.

[187] (a) M. Joucla, M. El Goumzili, B. Fouchet, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1677–1680; (b) J. Zindel, A. de Meijere, *Synthesis* **1994**, 190–194; (c) A. Shibuya, M. Kurishita, C. Ago, T. Taguchi, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 271–278; (d) S. P. Chavan, P. Sharma, R. Sivappa, M. M. Bhadbhade, R. G. Gonnade, U. R. Kalkote, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6817–6819; (e) M. Pohlman, U. Kazmaier, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2631–2633.

[188] (a) P. H. Lowy, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1355–1355; (b) J. T. Edward, C. Jitrangsri, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 3339–3350; (c) K. Kato, T. Takita, H. Umezawa, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4925–4926; (d) I. Collado, C. Pedregal, *et al.*, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 456–466; (e) M. Waser, E. D. Moher, *et al.*, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1266–1274.

[189] F. J. R. Rombouts, A. A. Trabanco, *et al.*, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8216–8235.

[190] (a) L. Wessjohann, N. Krass, D. Yu, A. D. Meijere, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 867–882; (b) A. Nakazato, K. Sakagami, A. Yasuhara, H. Ohta, R. Yoshikawa, M. Itoh, M. Nakamura, S. Chaki, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4570–4587; (c) P. Kumar, A. Dubey, A. Harbindu, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6987–6994.

[191] (a) Y. K. Chen, A. E. Lurain, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12225–12231; (b) M. Watanabe, K. Yamaguchi, W. Tang, K. Yoshida, R. B. Silverman, M. Arisawa, S. Shuto, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5984–5988.

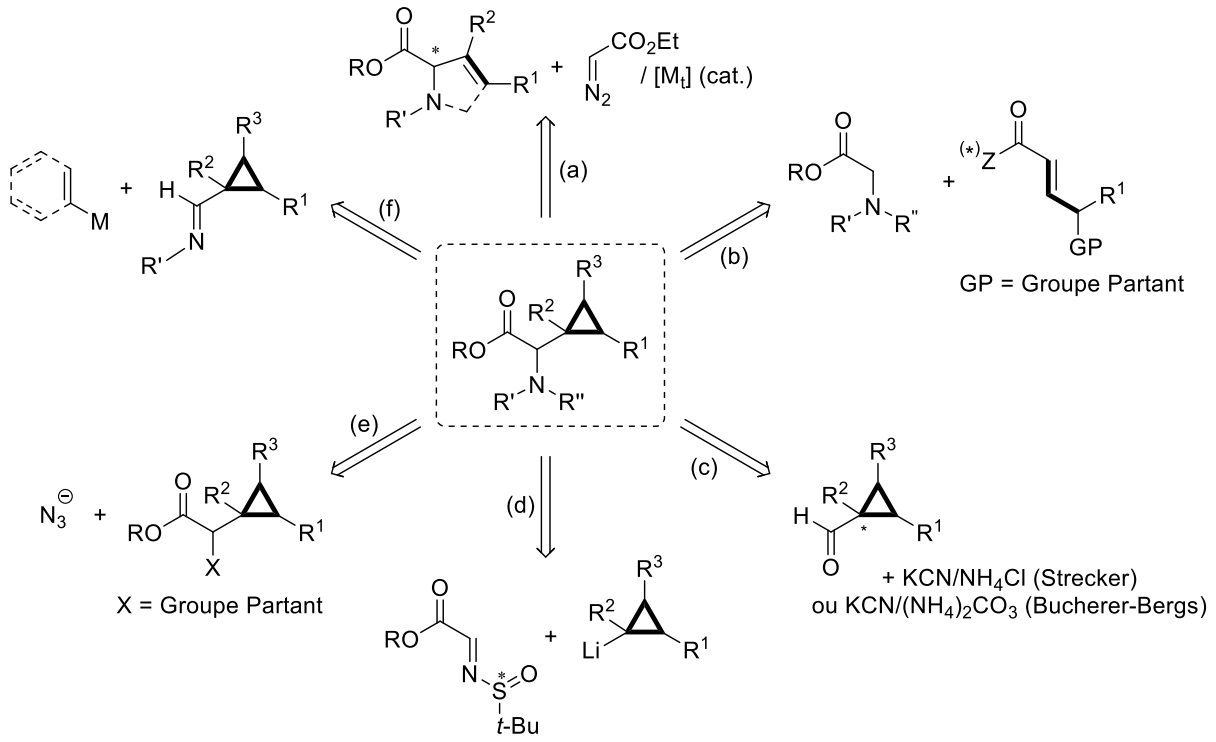


Schéma 116

Ces méthodes ont permis d'accéder de manière relativement efficace à des α-aminoacides α-cyclopropaniques dont le cycle à trois chaînons est généralement peu substitué. La synthèse d'un tel motif, possédant au moins un voire deux centres stéréogènes contrôlés sur le cycle à trois chaînons en plus du carbone asymétrique en α, demeure un défi.

1.2 Objectifs des travaux

Nous avons vu dans la partie bibliographique et au chapitre précédent (Chapitre 2) que les réarrangements sigmatropiques avaient été peu utilisés pour synthétiser à des ACPs fonctionnalisés. La transposition d'acétates de cyclopropénylcarbinyle **L132** en alkylidène(acétoxycyclopropanes) **L133**, décrite par Marek *et al.* (Schéma 117, Eq 1),[86] et le réarrangement d'Overman *et al.* des trichloroacétimidates de cyclopropénylcarbinyle **L205** en arylméthylène (*N*-trichloroacétylamino-cyclopropanes) **L206** rapporté par Hyland *et al.* (Schéma 117, Eq 2)[160] constituaient les seuls exemples de réarrangements sigmatropiques [3,3] lorsque nous avons débuté nos travaux. Le réarrangement des cyanates de cyclopropénylcarbinyle **C** en isocyanates **B**, mis au point au cours de nos travaux (cf. Chapitre 2) (Schéma 117, Eq 3), a permis d'apporter une contribution supplémentaire dans ce domaine mais seuls des ACPs hétérosubstitués avaient été préparés grâce à des réarrangements sigmatropiques [3,3] (Schéma 117).

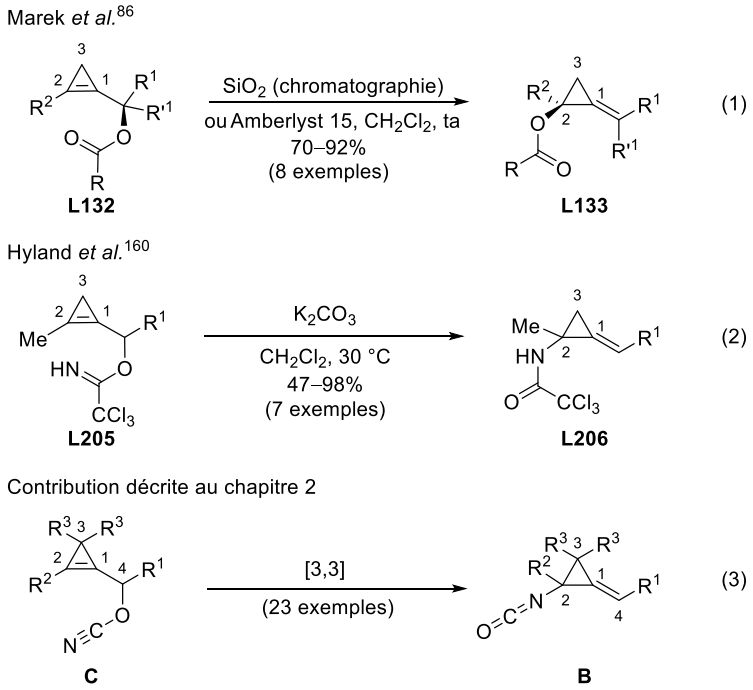


Schéma 117

Nous avons envisagé d'accéder à des dérivés d'acides α-cyclopropaniques α-hydroxylés **G** et α-aminés **G'** par hydrogénation diastéréosélective des alkylidènecyclopropanes **H** et **H'**. Les composés **H** et **H'** sont des dérivés carbonylés γ,δ-insaturés, qui pourraient être respectivement issus du réarrangement sigmatropique [3,3] d'Ireland–Claisen des acétals de cétènes silylés **I** et **I'** engendrés à partir des glycolates **J** et des glycinates **J'** dérivés de cyclopropénylcarbinols, par traitement avec une base et du chlorotriméthylsilane (TMSCl).[192] Le réarrangement d'Ireland–Claisen des esters **J** et **J'** possédant un centre stéréogène en α du cyclopropène devrait permettre de contrôler la configuration des deux carbones asymétriques et la configuration de la double liaison créés dans les ACPs correspondants, respectivement **H** et **H'**. Comme nous l'avons vu précédemment au Chapitre 2, selon le catalyseur utilisé, l'hydrogénation des ACPs **H** et **H'** pourrait permettre de contrôler de nouveau la configuration du carbone asymétrique créé sur le cycle à trois chaînons dans les dérivés d'α-hydroxy et α-aminoacides **G** et **G'** (Schéma 118).

[192] (a) R. E. Ireland, R. H. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897–5898; (b) *The Claisen Rearrangement. Methods and Applications*; M. Hiersemann, U. Nubbemeyer, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2007**.

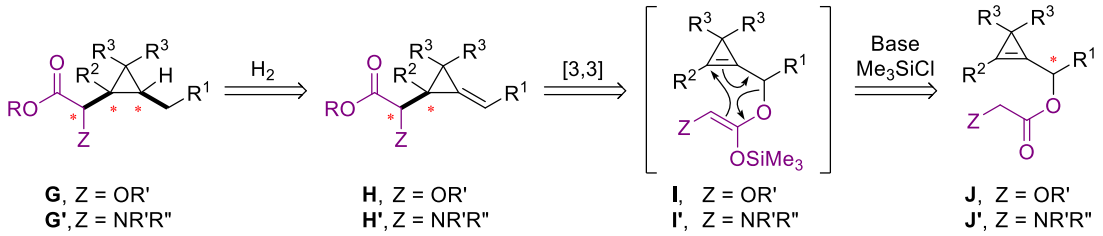


Schéma 118

Les résultats obtenus sur le développement des réarrangements d'Ireland–Claisen des esters de cyclopropénylcarbinyle sont présentés dans ce chapitre.

2. Résultats

2.1 Étude préliminaire : Réarrangement d'Ireland–Claisen d'un glycolate « modèle »

2.1.1 Préparation du substrat et réarrangement sigmatropique [3,3]

Nos travaux sur le réarrangement d'Ireland–Claisen des esters dérivés de cyclopropénylcarbinols, a débuté par l'étude de la réactivité du glycolate **95a**, sélectionné comme substrat « modèle ». Celui-ci a été facilement préparé avec un excellent rendement (94%), par condensation du cyclopropénylcarbinol **4a** avec l'acide carboxylique **94** dérivé de l'acide glycolique (Schéma 119).[193]

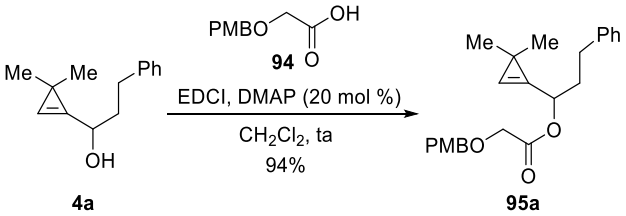


Schéma 119

Pour tester la faisabilité du réarrangement d'Ireland–Claisen, il était nécessaire de réaliser l'énolisation du glycolate **95a** puis de silyler l'énolate résultant afin d'engendrer l'acétal de cétène silylé correspondant **97a**. Un proton en α du groupement carbonyle de l'ester semblait a priori plus acide (pKa = 24–25) que l'hydrogène « vinylique » du cyclopropène (pKa = 30).[194] Cependant, il n'était pas exclu que ce dernier puisse être aussi capté par une base forte. L'utilisation d'un

[193] M. Barbazanges, C. Meyer, J. Cossy, P. Turner, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4480–4495.
[194] pKa des couples acide-base correspondants extrapolés dans l'eau : A. Fattahi, R. E. McCarthy, M. R. Ahmad, S. R. Kass, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11746–11750.

bistriméthylsilylamidure (pKa = 26 dans le THF)[195] comme base forte apparaissait plus judicieuse que celle d'un diisopropylamidure (pKa = 36 dans le THF) pour énoliser le glycolate **95a**. Les énolates d'esters étant connus pour être généralement instables et pour se fragmenter en cétènes et en alcoolates correspondants,[192,196] la silylation régiosélective (*O*-silylation) de l'énolate devait être réalisée à basse température.[197]

Notre choix s'est porté sur un protocole développé par Kallmerten *et al.*[197] impliquant l'addition de KHMDS (4 équiv) à une solution du glycolate **95a** en présence de TMSCl (4 équiv). Dans ces conditions, l'énolate de « potassium chelaté » **96a** engendré est immédiatement silylé pour conduire à l'acétal de cétène silylé **97a** de configuration (*Z*). Lors du retour à température ambiante, le réarrangement sigmatropique de **97a** se produit pour mener à l'ester silylé **98a**. Après hydrolyse du milieu réactionnel en milieu acide (HCl_{aq} 1M), l'acide carboxylique résultant **99a** a été isolé puis traité par du triméthylsilyldiazométhane.[198] L'analyse du brut réactionnel par spectroscopie RMN ^{1}H, nous a indiqué la formation de l'ester de méthyle **100a** avec une excellente diastéréosélectivité (rd > 96:4, absence de détection d'un second diastéréoisomère). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, l'α-alcoxyester méthylique **100a** possédant un motif alkylidènecyclopropane a été isolé avec un bon rendement de 86% (Schéma 120).

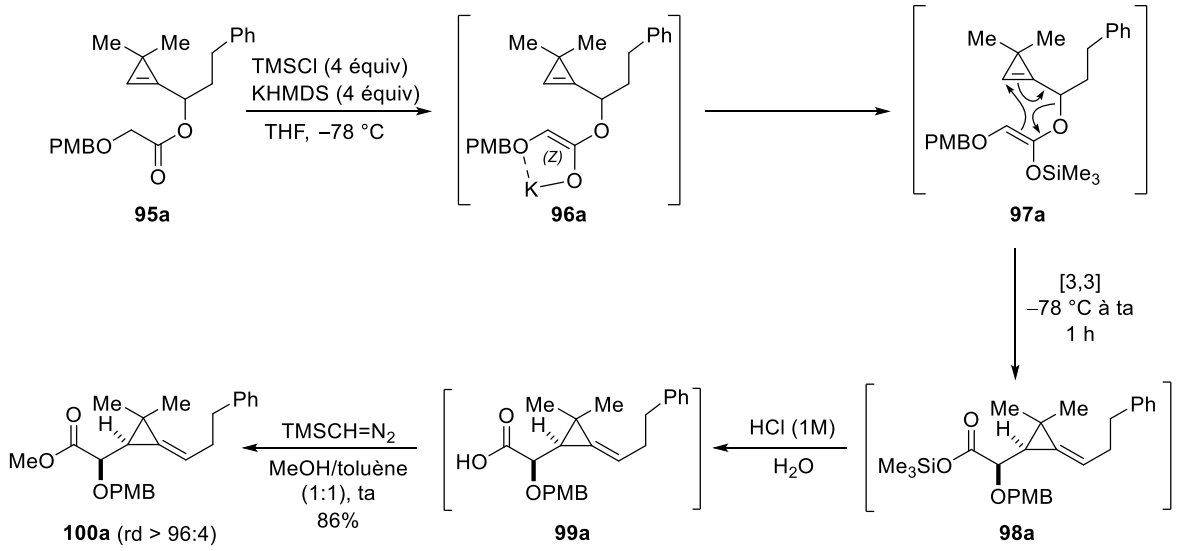


Schéma 120

[195] R. R. Fraser, T. S. Mansour, S. Savard, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3232–3234.
[196] R. E. Ireland, R. H. Mueller, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868–2877.
[197] (a) J. Kallmerten, T. J. Gould, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5177–5180; (b) T. J. Gould, M. Balestra, M. D. Wittman, J. A. Gary, L. T. Rossano, J. Kallmerten, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3889–3901.
[198] N. Hashimoto, T. Aoyama, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 1475–1478.

Il nous fallait à présent déterminer la configuration relative des deux centres stéréogènes créés en α et en β du groupement carbonyle de l'ester **100a**, lors du réarrangement sigmatropique d'Ireland–Claisen, ainsi que la configuration de la double liaison de l'alkylidènecyclopropane.

2.1.2 Diastéréosélectivité du réarrangement d'Ireland–Claisen

L'analyse du spectre RMN NOESY du composé **100a** a montré une corrélation (effet OverHauser) entre un proton en position allylique sur la chaîne 2-phényléthyle et un groupement méthyle du cyclopropane ce qui a permis d'établir la configuration (*Z*) de la double liaison exocyclique. Pour attribuer la configuration relative des deux centres stéréogènes formés au cours du réarrangement une corrélation chimique a été réalisée. Après traitement avec la DDQ, l'alcool résultant **101** (75%) a été engagé dans une iodoétherification intramoléculaire [NIS, MeCN/H_2O (2:1), 50 °C] qui a conduit au composé oxabicyclique **102** avec une excellente diastéréosélectivité (rd > 96:4) (98%).[114] L'analyse des spectres RMN ^{1}H et NOESY du composé **102** a indiqué une orientation relative *cis* des protons H2, H4 et H5 du tétrahydrofurane. La valeur de la constante de couplage entre les protons H2 et H5 ($^3J_{H2\text{-}H5}$ = 3.7 Hz) a par ailleurs confirmé leur orientation relative *cis*. Cette corrélation chimique a ainsi permis d'attribuer sans ambiguïté la configuration relative des centres stéréogènes de l'ACP **100a** (Schéma 121).

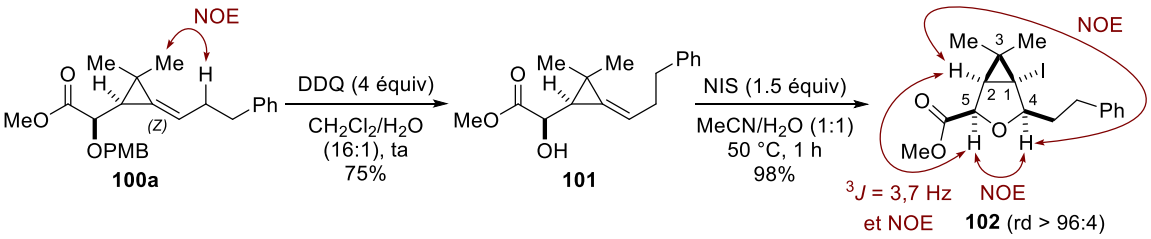


Schéma 121

Le résultat stéréochimique observé pour le réarrangement d'Ireland–Claisen du glycolate **95a** est en accord avec un modèle d'état de transition cyclique à six centres de conformation chaise **ET7**, dans lequel l'éther d'énol silylé est de configuration (*Z*) et la chaîne 2-phényléthyle occupe une position pseudo-équatoriale (Schéma 122).[196,197,199]

[199] S. D. Burke, W. F. Fobare, G. J. Pacofsky, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5221–5228.

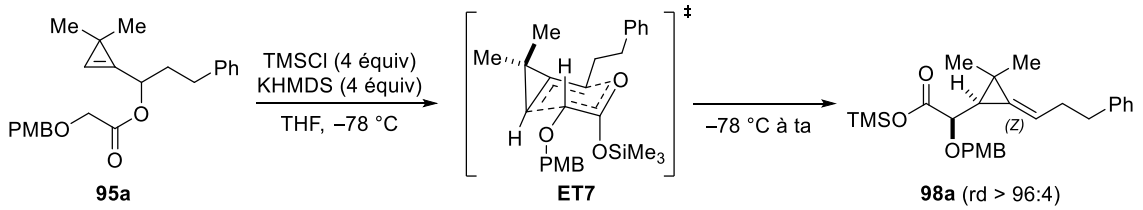


Schéma 122

Il restait à vérifier que le réarrangement sigmatropique d'Ireland–Claisen du glycolate **95a** pouvait s'effectuer avec un transfert total de chiralité à partir d'un glycolate de cyclopropénylcarbinyle optiquement enrichi.

2.1.3 Transfert de chiralité

Le cyclopropénylcarbinol (*R*)-**4a** optiquement enrichi (ee = 88%), précédemment préparé (cf Chapitre 2, page 72), a été estérifié avec le dérivé de l'acide glycolique **94** pour obtenir le glycolate (*R*)-**95a** (86%). L'ester (*R*)-**95a** a été traité par KHMDS (4 équiv) en présence de TMSCl (4 équiv) (THF, –78 °C à ta). Après hydrolyse en milieu acide et traitement par le triméthylsilyldiazométhane (MeOH/toluène, ta), l'ester méthylique (–)-**100a** a été obtenu (51%) avec une excellente diastéréosélectivité (rd > 96:4). Après coupure de l'éther de *para*-méthoxybenzyle, l'α-hydroxyester optiquement actif (–)-**101** (75%) a été analysé par chromatographie en phase fluide super-critique sur colonne chirale (après calibration avec le composé racémique). L'excès énantiomérique mesuré pour le composé (–)-**101** (ee = 87%) a permis de confirmer que la chiralité du glycolate (*R*)-**95a** (ee = 88%) était bien transférée à l'α-alcoxyester (–)-**101** sans érosion de l'excès énantiomérique au cours du réarrangement d'Ireland–Claisen (Schéma 123).

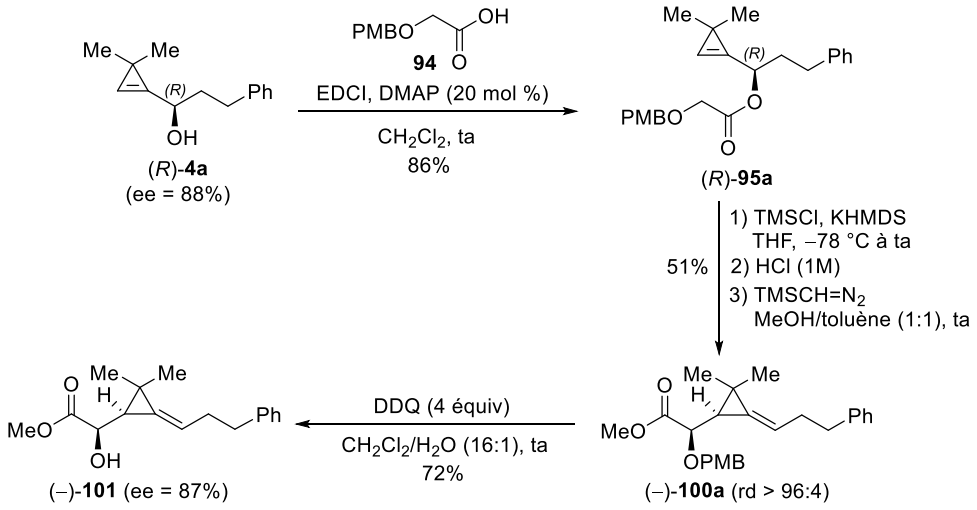


Schéma 123

Le résultat stéréochimique du réarrangement d'Ireland–Claisen des glycolates de cyclopropénylcarbinyle semblait donc similaire à celui observé pour les glycolates d'allyle.[197,199] Bien que le réarrangement sigmatropique [3,3] s'accompagne d'une diminution de la tension de cycle, due à la formation d'un ACP à partir d'un cyclopropène, aucune accélération significative de la vitesse de réaction n'a été observée par rapport à celle des glycolates allyliques précédemment étudiés au laboratoire.[200] Il nous a semblé intéressant d'évaluer la différence de réactivité entre les esters de cyclopropénylcarbinyle et d'aryle dans le réarrangement de Ireland–Claisen.

2.1.4 Compétition entre un cyclopropène et un alcène

En 1998, Kazmaier et Zumpe ont étudié la réactivité d'un ester à la fois allylique et propargylique dans un réarrangement sigmatropique [3,3] de Claisen. Une excellente chimiosélectivité a été observée en faveur de la double liaison.[201] La réactivité des cyclopropènes étant souvent comparable à celle des alcynes dans un grand nombre de transformations,[194,202] il semblait intéressant de mettre en compétition un cyclopropène et une double liaison dans un réarrangement sigmatropique d'Ireland–Claisen. Malheureusement, les vinylcyclopropénylcarbinols et leurs dérivés sont des composés généralement instables. Nous avons cependant réussi à additionner l'organolithien cyclopropénique **3** sur le (*E*)-cinnamaldéhyde. L'alcool secondaire **4l** a été obtenu (99%) et a ensuite été immédiatement couplé à l'acide glycolique **94** pour obtenir le glycolate **95l** (93%).

Comme précedemment, le glycolate **95l** a été traité par KHMDS (4 équiv) en présence de TMSCl (4 équiv) (THF, –78 °C à ta). Après hydrolyse en milieu acide et traitement par le triméthylsilyldiazométhane (MeOH/toluène, ta), l'analyse du spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel a indiqué la formation de l'ester méthylique **103** avec une excellente diastéréosélectivité (rd > 96:4). Ce composé **103**, isolé avec un rendement de 60% (non optimisé) résulte d'un réarrangement sigmatropique [3,3] de l'acétal de cétène silylé intermédiaire **97l** impliquant préférentiellement la double liaison (groupement styryle) plutôt que le cyclopropène. Signalons que la configuration relative des deux centres stéréogènes de **103** a été attribuée par analogie avec les résultats décrits dans la bibliographie,[197] en considérant que le réarrangement de **97l** s'effectuait *via* l'état de transition **ET8** (Schéma 124).

[200] M. Barbazanges, C. Meyer, J. Cossy, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4489–4492.
[201] F. L. Zumpe, U. Kazmaier, *Synlett* **1998**, 434–436.
[202] F. H. Allen, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 645–655.

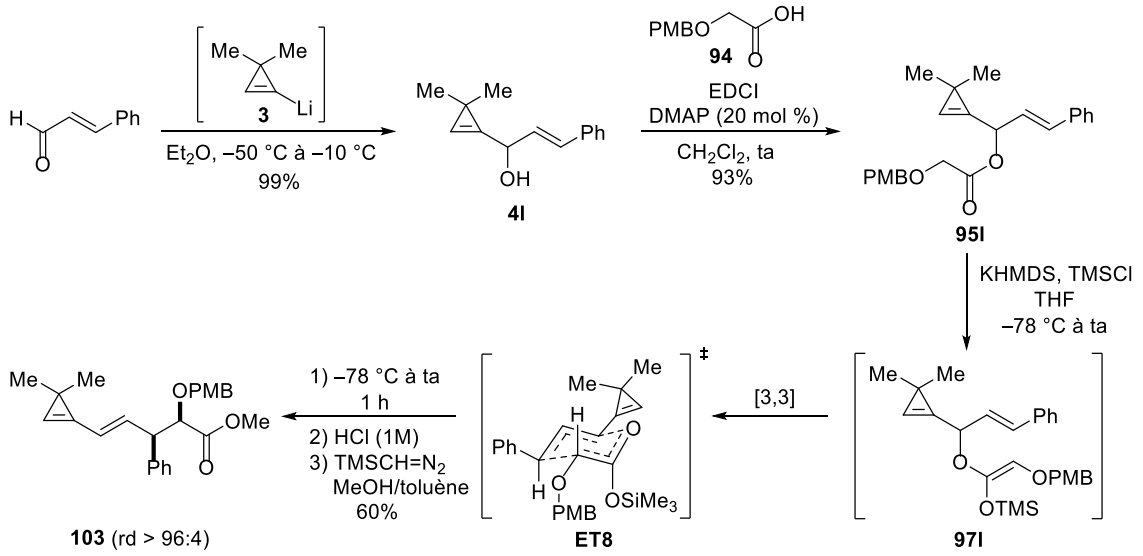


Schéma 124

Cette expérience indique que la double liaison d'un groupement β-styryle est plus réactive qu'un 3,3-diméthylcyclopropène dans le réarrangement d'Ireland–Claisen. Toutefois, l'encombrement stérique apporté par le motif *gem*-diméthyle en C3 défavorise probablement la participation du cyclopropène dans le réarrangement sigmatropique [3,3] de l'acétal de cétène silylé intermédiaire **97l**. Aucun autre élément de comparaison n'a malheureusement pu être obtenu. En effet, le carbinol **104**, dépourvu de motif *gem*-diméthyle en C3, issu de l'addition de l'organolithien cyclopropénique engendré à partir de **64** sur le cinnamaldéhyde, s'est décomposé et n'a pas pu être isolé (Schéma 125).

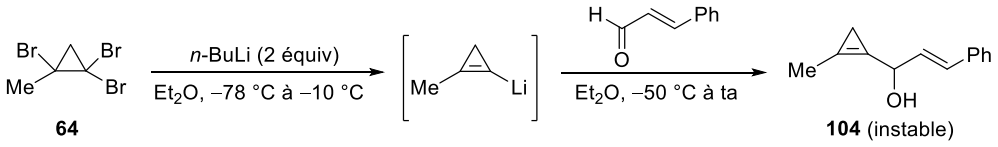


Schéma 125

Forts de ces résultats préliminaires obtenus au cours de l'étude de la réactivité du glycolate de cyclopropénylcarbinyle **95a**, nous avons généralisé le réarrangement d'Ireland–Claisen à d'autres substrats diversement substitués.

2.2 Réarrangement d'Ireland–Claisen des glycolates de cyclopropénylcarbinyle

2.2.1 Généralisation

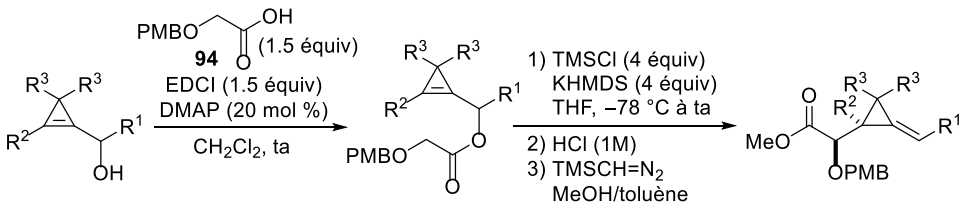
Le réarrangement d'Ireland–Claisen a été généralisé à des glycolates de cyclopropénylcarbinyle diversement substitués (**95b**–**j**, **105**, **107**), synthétisés à partir des alcools secondaires (**4b**–**j**, **67**, **69**) dont la préparation est décrite au chapitre précédent (Chapitre 2, page 76

et 85). De nouveaux cyclopropénylcarbinols **4m**–**o** ont été également préparés selon le mode opératoire classique (addition du 3,3-diméthylcyclopropényllithium **3**, engendré *in situ*, sur les aldéhydes correspondants).[203] Ces derniers composés ont été transformés en glycolates **95m**–**o**. Le glycolate **95o**, se dégradant partiellement au contact de la silice, n'a pas été purifié mais a été utilisé brut.

Les glycolates (**95b**–**o**, **105**, **107**) ont été traités par KHMDS (4 équiv) en présence de TMSCl (THF, –78 °C à ta). Après hydrolyse en milieu acide et traitement par le triméthylsilyldiazométhane (MeOH/toluène, ta), les esters méthyliques (**100b**–**o**, **106**, **108**) ont dans tous les cas été isolés avec de bons rendements compris entre 60% à 94% et formés avec d'excellentes diastéréosélectivités (rd > 96:4) (Tableau 8).

Le réarrangement d'Ireland–Claisen est compatible avec la présence d'un substituant en C2 sur le cycle à trois chaînons comme l'illustre le réarrangement du glycolate **105** en ACP **106** (94%) possédant un centre quaternaire (en C2). Signalons que le réarrangement du glycolate **105** optiquement enrichi (ee = 97%)[204] a conduit au produit **106** sans érosion de l'excès énantiomérique (Tableau 8, entrée 1). Toutes les positions du cyclopropène peuvent être substituées sans aucune incidence néfaste sur la vitesse du réarrangement sigmatropique. En effet, nous avons pu obtenir l'ACP **108** avec un excellent rendement (91%, deux étapes à partir du cyclopropénylcarbinol **69**) (Tableau 8, entrée 2). L'influence des substituants en α de l'atome d'oxygène des glycolates a ensuite été examinée. Le réarrangement d'Ireland–Claisen a permis d'accéder à des α-alcoxyesters possédant en α un ACP dont la double liaison exocyclique est substituée par des groupements alkyle fonctionnalisés [**100b** (84%) et **100m** (60%)] (Tableau 8, entrées 3 et 4), des groupements aromatiques [**100f** (93%) et **100g** (90%)] (Tableau 8, entrées 5 et 6), des hétérocycles tels qu'une pyridine, un thiophène ou un *N*-méthylpyrrazole [**100j** (67%), **100n** (72%) et **100o** (60%)] (Tableau 8, entrées 7, 8 et 9). Signalons que dans le cas du substrat **95j** substitué par un groupement pyridin-3-yle, la quantité de KHMDS et de TMSCl a été réduite de moitié (2 équiv) afin d'éviter la formation de sous-produits. De plus, l'hydrolyse du milieu réactionnel a été effectuée par de l'eau et non pas une solution d'acide chlorhydrique pour ne pas protoner l'atome d'azote de la pyridine (Tableau 8, entrée 7).

[203] La préparation des carbinols **4m**–**o** est décrite dans la partie expérimentale.
[204] La préparation du glycolate optiquement enrichi (*R*)-**105** et la mesure des excès énantiomériques des composés (*R*)-**105** et **128** par SFC, est décrite en partie expérimentale.



Entrée	Carbinol	Glycolate (Rdt)	Alkylidènecyclopropanes (Rdt)
1	**67** (ee = 97%)	**105** (91%)	**106** (94%) (ee = 97%)
2	**69**	**107**	**108** (91%)[a]
3	**4b**	**95b** (94%)	**100b** (84%)
4	**4m**	**95m** (52%)	**100m** (60%)
5	**4f**, R = H	**95f**, R = H (94%)	**100f**, R = H (93%)
6	**4g**, R = CF_3	**95g**, R = CF_3 (51%)	**100g**, R = CF_3 (90%)
7	**4j**	**95j** (91%)	**100j** (67%)[b]
8	**4n**	**95n** (83%)	**100n** (72%)
9	**4o**	**95o**	**100o** (60%)[a]

[a] Rendement global à partir du cyclopropenylcarbinol
[b] KHMDS (2 équiv) et TMSCl (2 équiv) ont été utilisés et l'hydrolyse a été effectuée en milieu neutre (H_2O)

Tableau 8

Le motif *gem*-diméthyle en C3 sur le cyclopropène a été remplacé par d'autres substituants. La réactivité des glycolates **109** et **110**, préparés à partir des cyclopropénylcarbinols **49** et **51** possédant un motif azaspirocyclique, a été tout d'abord évaluée. Les glycolates **109** et **110**, utilisés sans purification à l'issu de l'étape d'estérification, ont été traités dans les conditions habituelles, pour induire le réarrangement sigmatropique d'Ireland–Claisen. Après hydrolyse et traitement par le triméthylsilyldiazométhane, les esters méthyliques attendus, respectivement **111** et **112**, ont été formés avec une excellente diastéréosélectivité et isolés avec de très bons rendements globaux de 77% et 88% (deux étapes à partir des carbinols **49** et **51**) (Schéma 126).

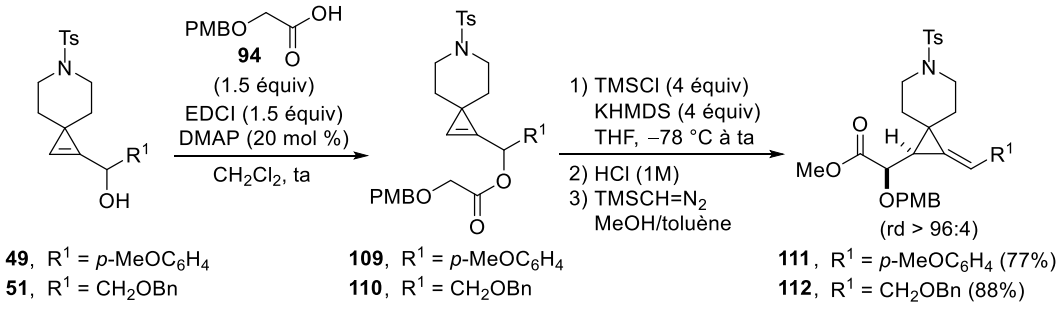


Schéma 126

La réactivité des glycolates de cyclopropénylcarbinyle possédant deux groupements carbométhoxy en C3 (motif *gem*-diester) nous a ensuite intéressés. En effet, après réarrangement d'Ireland–Claisen, la présence des deux fonctions esters sur le cycle à trois chaînons offrirait de nombreuses possibilités de fonctionnalisation ultérieure. Gevorgyan *et al.* ont décrit une voie d'accès particulièrement attractive aux cyclopropénylcarbinols possédant un motif *gem*-diester. Cette dernière repose sur une réaction de type sila-Morita–Baylis–Hillman, catalysée par une phosphine riche en électrons, impliquant le cyclopropène silylé **56** dont nous disposions (cf Chapitre 2, page 84).[205] Ainsi, l'addition de la phosphine (TTMPP) sur la double liaison du cyclopropène silylé **56**, mène au zwitterion **114** qui s'additionne sur le dihydrocinnamaldéhyde pour former l'adduit **115**. Cet intermédiaire réactif subit ensuite un réarrangement de Brook qui provoque l'élimination de la phosphine et fournit l'éther silylé **113**. Ce dernier composé n'a pas été purifié mais directement traité par le fluorure de tétrabutylammonium (*n*-Bu_4NF) pour obtenir le cyclopropénylcarbinol **116** avec un rendement global de 46% (deux étapes à partir de **56**). Après condensation avec le dérivé de l'acide glycolique **94**, le glycolate **117** a été isolé (91%) (Schéma 127).

[205] S. Chuprakov, D. A. Malyshev, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14868–14869.

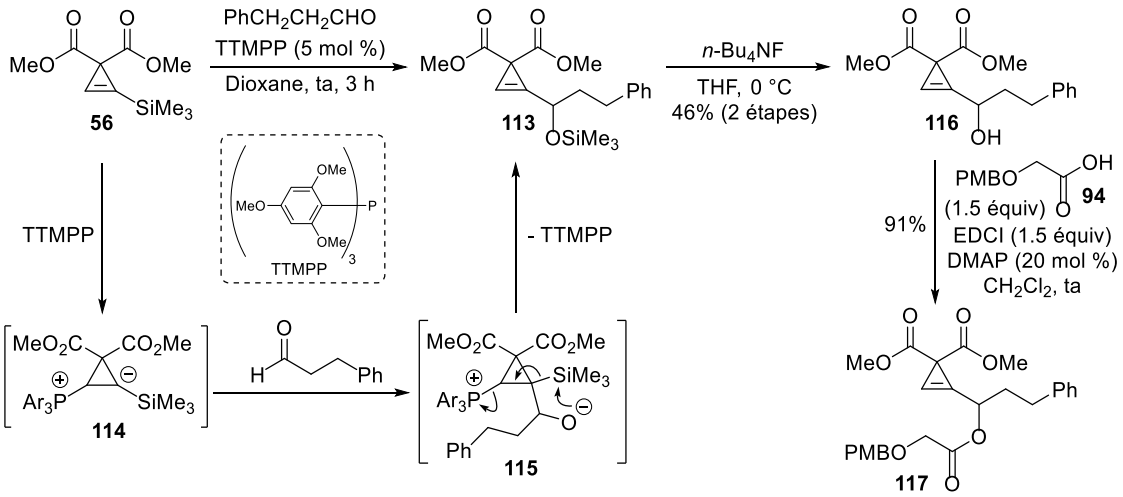


Schéma 127

Le glycolate **117** a été traité par KHMDS (4 équiv) en présence de TMSCl (4 équiv) (THF, –78 °C). Après retour à température ambiante et traitement par le triméthylsilyldiazométhane (MeOH/toluène, ta), nous avons bien constaté la formation d'un ester méthylique **118** possédant un ACP mais le cycle à trois chaînons est également substitué par un groupement triméthylsilyle en C2. Le composé **118** a été isolé avec un rendement moyen (56%) en raison de la formation de produits secondaires (non identifiés). La présence de deux fonctions esters en C3, qui possèdent un effet inductif attracteur (-I), doit probablement exalter l'acidité du proton cyclopropanique en C2 qui serait alors facilement capté par KHMDS. L'organopotassique formé **119** serait immédiatement silylé par TMSCl présent au sein du milieu réactionnel. En présence de l'excès de KHMDS et TMSCl, le cyclopropène silylé **120** engendré *in situ* serait alors converti en acétal de cétène silylé **121** qui, après réarrangement sigmatropique [3,3] et traitement du milieu réactionnel, fournirait l'ACP **118** (Schéma 128).

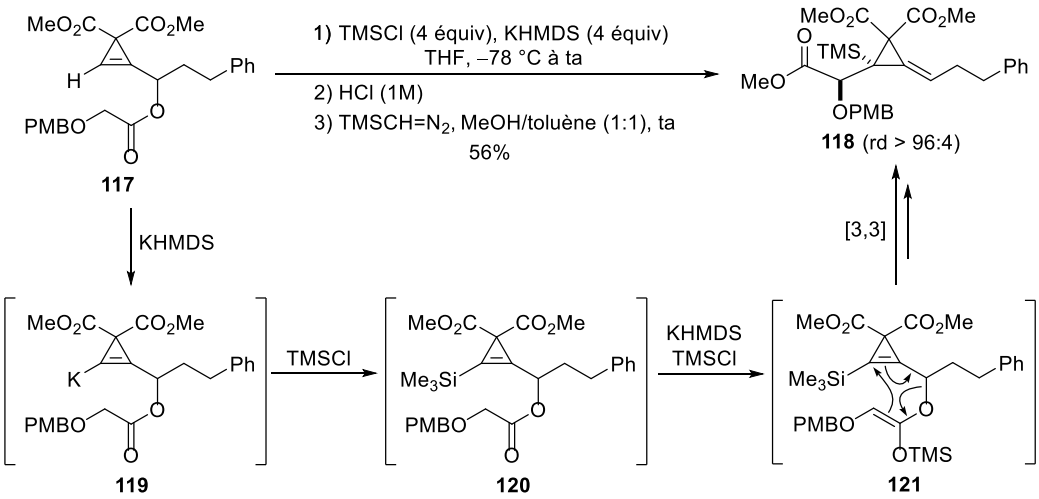


Schéma 128

La formation initiale du cyclopropène silylé **120** est étayée par la bibliographie.[206] En effet, il est connu que la métallation des cyclopropènes **L211** possédant une fonction ester en C3 peut être réalisée par le LDA. Toutefois, les organométalliques engendrés **L212** sont instables et provoquent l'ouverture du cycle à trois chaînons pour produire les organolithiens propargyliques **L213**, stabilisés par la fonction ester. Cependant, si du chlorotriméthylsilane est ajouté avant le LDA, les cyclopropènes silylés **L214** peuvent être obtenus (Schéma 129).

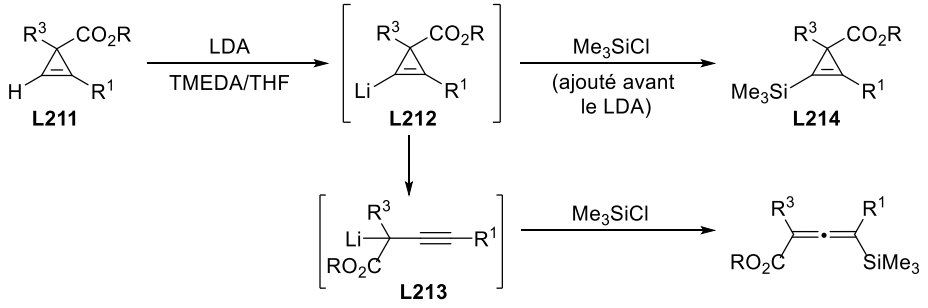


Schéma 129

De plus, en réduisant la quantité de KHMDS (2.5 équiv) et de TMSCl (2.5 équiv), nous avons bien observé la formation quantitative du cyclopropène silylé **120** mais le réarrangement sigmatropique était incomplet dans ces conditions. La présence d'un substituant triméthylsilyle en C2 sur l'alkylidènecyclopropane **118** issu du réarrangement n'est pas problématique puisque celui-ci a pu être éliminé dans des conditions douces, sans altération de la pureté diastéréomérique, par traitement avec du fluorure de tétrabutylammonium (1.1 équiv)[207] en présence d'acide acétique (3 équiv) (THF, 0 °C à ta). La présence de ce dernier additif s'est révélé nécessaire afin de tamponner le milieu réactionnel et éviter la saponification partielle des esters méthyliques (Schéma 130).

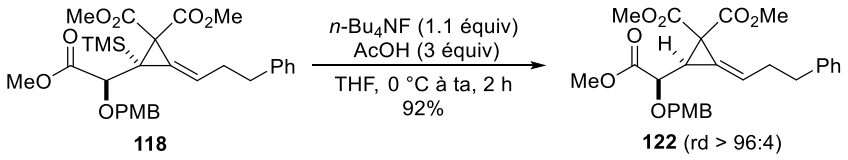


Schéma 130

Signalons que le remplacement des deux esters en C3 par des substituants moins électroattracteurs (par effet -I) tels que des groupements benzyloxyméthyle n'a pas permis d'éviter la silylation du cyclopropène dans des conditions utilisées pour engendrer l'acétal de cétène silylé. Ainsi le glycolate **124** a été préparé à partir du cyclopropène **58** par déprotonation avec du *n*-BuLi, addition de cyclopropanecarbaldéhyde puis estérification de l'alcool **123** par le dérivé de l'acide glycolique **94**

[206] I. Zrinski, M. Eckert-Maksić, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 4071–4077. Voir aussi : (a) I. Zrinski, N. Novak-Coumbassa, M. Eckert-Maksic, *Organometallics* **2004**, *23*, 2806–2809; (b) I. Zrinski, G. Gadanji, M. Eckert-Maksić, *New J. Chem.* **2003**, *27*, 1270–1276; (c) L. Liao, N. Yan, J. M. Fox, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4937–4939.
[207] M. K. Pallerla, J. M. Fox, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3593–3595.

(26%, deux étapes à partir de **58**). Le traitement du glycolate **124** par KHMDS/TMSCl (4 équiv) dans les conditions habituelles a conduit, après hydrolyse et formation de l'ester méthylique (TMSCH=N_2), à l'α-alcoxyester **125** (rd > 96 :4) possédant un ACP silylé en C2 avec un rendement de 69%. Notons toutefois qu'il n'a pas été possible de réaliser la coupure du groupement triméthylsilyle dans les conditions précédemment employées pour **118** (Schéma 131).

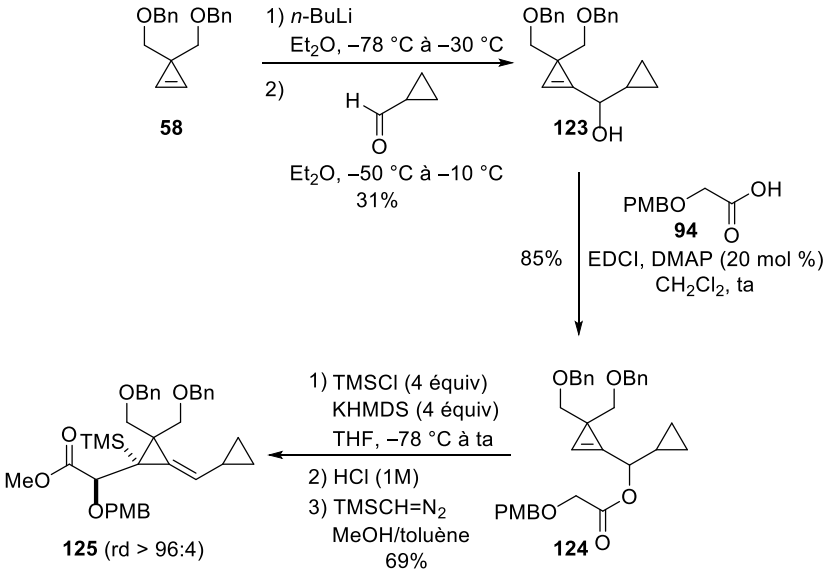


Schéma 131

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'hydrogénation diastéréosélective des ACPs fonctionnalisés résultant du réarrangement d'Ireland–Claisen des glycolates de cyclopropénylcarbinyle afin d'accéder à des dérivés d'α-hydroxyacides cyclopropaniques dont le cycle à trois chaînons incorpore deux centres stéréogènes contrôlés.

2.2.2 Hydrogénations diastéréosélectives

L'hydrogénation de l'ACP **100a** a d'abord été réalisée dans des conditions classiques dans l'éthanol en présence de palladium sur charbon. Deux diastéréoisomères **125** et **125'** ont été formés dans un rapport de 90:10 et ce mélange a été isolé avec un rendement quasi-quantitatif (99%). L'hydrogénolyse de l'éther de *para*-méthoxybenzyle se produit également dans ces conditions. La configuration relative des cyclopropanes diastéréomères **125** et **125'** a été attribuée sans ambiguïté en déterminant la valeur de la constante de couplage entre les protons cyclopropaniques H1 et H2.[176] L'orientation relative *cis* des protons H1 et H2 présents dans le diastéréomère majoritaire **125** [$^3J_{H\text{-}H(cis)}$ = 9.0 Hz] et *trans* dans le diastéréomère minoritaire **125'** [$^3J_{H\text{-}H(trans)}$ = 5.2 Hz] montre que l'addition du dihydrogène a eu lieu préférentiellement sur la face la plus dégagée de la double liaison de l'ACP **100a** (en *anti* du substituant encombrant en C2). La formation de l'alcool secondaire, consécutive à la coupure de l'éther de *para*-méthoxybenzyle, au cours de la réaction pourrait contribuer à une érosion

de diastéréosélectivité en raison d'une diminution de l'encombrement stérique du substituant en C2. Afin d'éviter cette débenzylation, l'utilisation de rhodium sur charbon comme catalyseur a été considérée. Dans ces conditions le cyclopropane *cis*-1,2-disubstitué **126** [$^3J_{H\text{-}H(cis)}$ = 9.1 Hz] a été obtenu avec une diastéréosélectivité élevée (rd > 96 :4) et un rendement quantitatif.

La diastéréosélectivité de l'hydrogénation peut être inversée, en exploitant l'effet directeur du groupement hydroxy en α de l'ester qui a été déprotégé par action de la DDQ. L'hydrogénation de l'alcool homoallylique **101**, en présence du catalyseur de Crabtree [Ir]-**I**,[177] a mené de manière diastéréosélective (rd > 96:4) au cyclopropane *trans*-1,2-disubstitué **125'** (72%, deux étapes à partir de **100a**) (Schéma 132).[177]

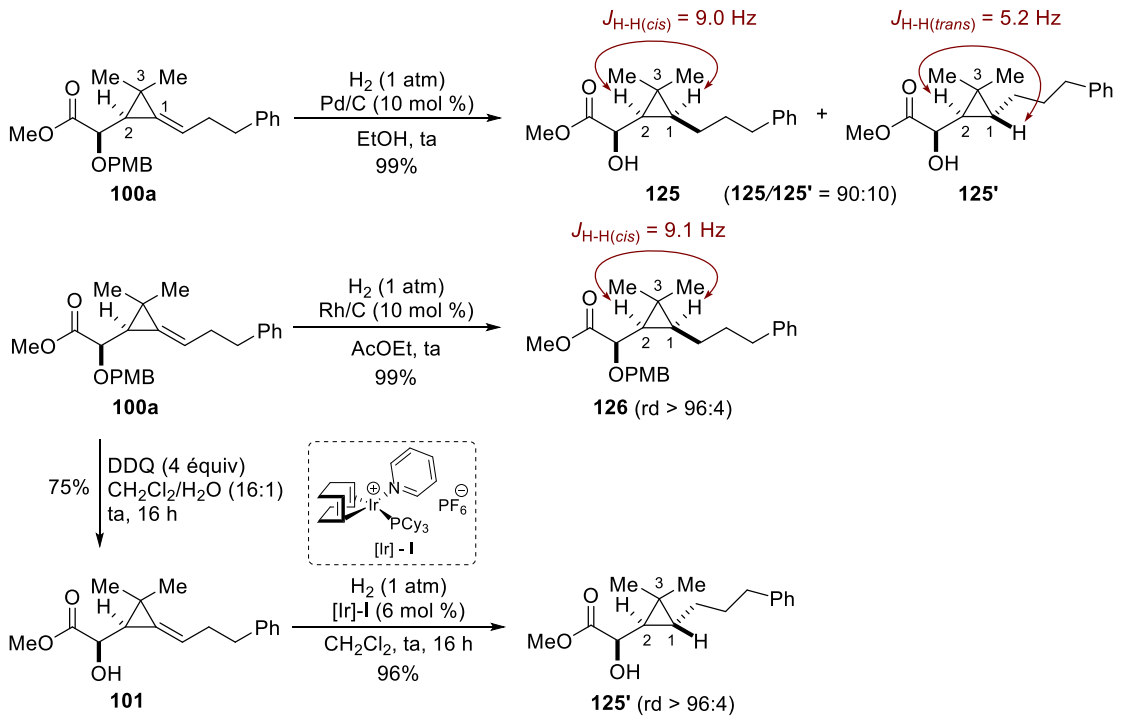


Schéma 132

Dans le cas de l'ACP **106** substitué en C2 par un groupement méthyle, l'hydrogénation catalysée par le palladium sur charbon a mené à un mélange des deux cyclopropylcarbinols diastéréoisomères **127/127'** dans un rapport de 65:35. La diastéréosélectivité faible observée est due à une différence peu marquée d'encombrement stérique entre les deux substituants en C2 [Me ou $CH(OH)CO_2Me$] et donc des deux faces de la double liaison de l'ACP **106**. En revanche, l'hydrogénation de l'alkylidènecyclopropylcarbinol **128** (engendré à partir de **106** par traitement avec la DDQ), dirigée par le groupement hydroxy en position homoallylique, a fourni le cyclopropane *trans*-1,2-disubstitué **127'** (95%) avec une diastéréosélectivité élevée (rd > 96:4) (Schéma 133).

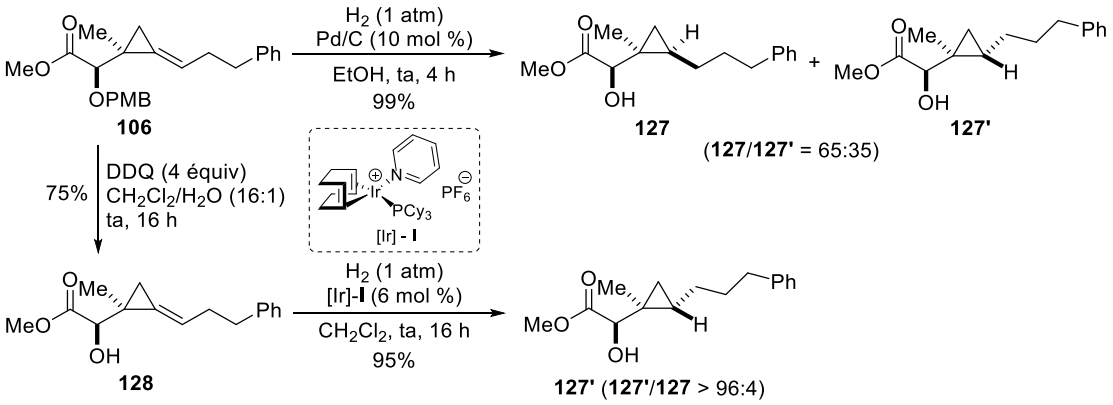


Schéma 133

Signalons qu'aucun produit résultant de l'ouverture du cycle à trois chaînons n'a été observé lors des hydrogénations.

2.2.3 Bilan intermédiaire

Le réarrangement sigmatropique d'Ireland–Claisen des glycolates **J** dérivés de cyclopropénylcarbinols **K** permet d'accéder à des dérivés d'α-hydroxyacides substitués en α par un alkylidènecyclopropane **H** de manière efficace et diastéréosélective (Schéma 134).

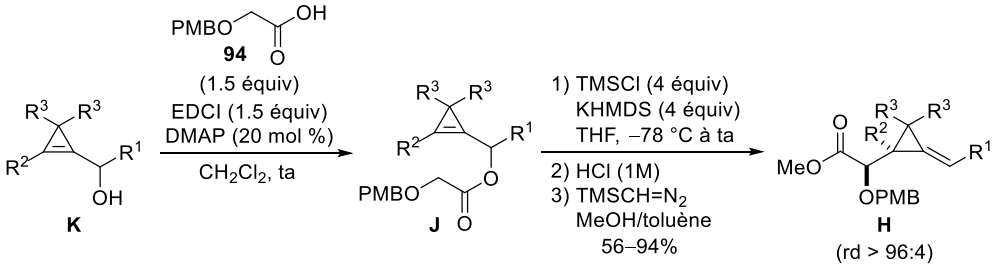


Schéma 134

Ces résultats ont montré que les esters de cyclopropénylcarbinyle pouvaient être impliqués avec succès dans des réarrangements sigmatropiques [3,3] induits par énolisation en présence d'une base forte. Dans le but d'accéder à des dérivés d'acides α-aminés diversement substitués possédant en α un ACP, nous avions initialement envisagé de remplacer le groupement oxygéné en α du groupement carbonyle dans les α-alcoxyesters **H** par un groupement azoté. Cependant les essais de substitution du groupement hydroxyle par un azoture sur le substrat « modèle » **101** se sont révélés la plupart du temps infructueux et seule la formation du mésylate suivie d'une substitution nucléophile S_N2 par NaN_3 dans le DMF (50 °C, 12 h) a permis d'isoler l'α-azidoester **129** avec un rendement faible de 33%, dû à la formation de sous-produits (non identifiés). L'encombrement stérique au niveau du carbone cyclopropanique (Cβ) défavorise la substitution nucléophile S_N2 (Schéma 135).

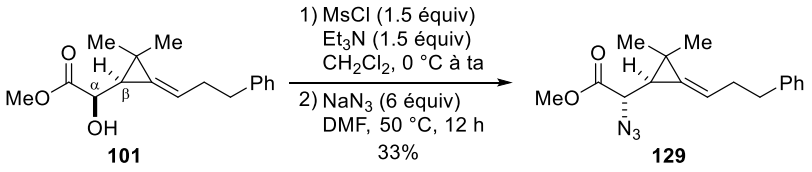


Schéma 135

Afin d'accéder aux dérivés d'α-aminoacides possédant en α un ACP, la faisabilité du réarrangement sigmatropique [3,3] de glycinates de cyclopropénylcarbinyle **J'** a ensuite été étudiée (Schéma 136).

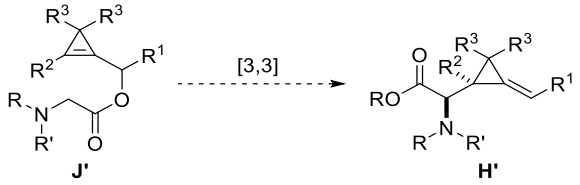


Schéma 136

2.3 Réarrangement d'Ireland–Claisen des glycinates de cyclopropénylcarbinyle

2.3.1 Réactivité des *N*-Boc glycinates

L'alcool secondaire **4a** a été condensé avec la *N*-Boc glycine dans les conditions classiques [EDCI, DMAP (20 mol %), CH_2Cl_2, ta] pour obtenir le glycinate **131** avec un rendement de 91% (Schéma 137).

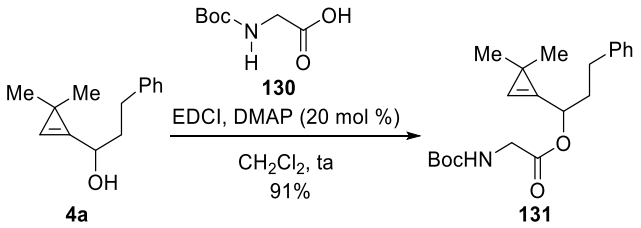


Schéma 137

Différents protocoles ont été décrits pour le réarrangement sigmatropique [3,3] de Claisen d'énolates dérivés de glycinates allyliques. Si les conditions classiques du réarrangement d'Ireland–Claisen peuvent être employées (LDA/TMSCl, THF, –78 °C à ta),[208] Kazmaier a montré que les énolates de zinc chélatés (LDA/$ZnCl_2$, THF, –78 °C à ta) conduisaient à de meilleurs résultats que les acétals de cétène silylés, en termes de réactivité et de diastéréosélectivité.[209] Ces dernières conditions ont été

[208] P. A. Bartlett, J. F. Barstow, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3933–3941.
[209] U. Kazmaier, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 998–999.

testées avec le glycinate **131** qui a été traité par LiHMDS (2.5 équiv)[210] (THF, –78 °C) pour déprotoner l'azote du carbamate puis capter l'hydrogène en α du groupement carbonyle. Du chlorure de zinc anhydre a ensuite été ensuite ajouté pour engendrer l'énolate de zinc chélaté **132**. Cependant après retour à température ambiante et hydrolyse du milieu réactionnel (NH_4Cl aq), l'acide carboxylique **133** n'a pas été obtenu mais la formation du cyclopropénylcarbinol **4a** a été clairement mise en évidence. Ce résultat pourrait être expliqué par une fragmentation de l'énolate de zinc chélaté **132** en alcoolate de zinc et en amino cétène qui fourniraient respectivement, après hydrolyse, l'alcool **4a** et la glycine **130** (Schéma 138).

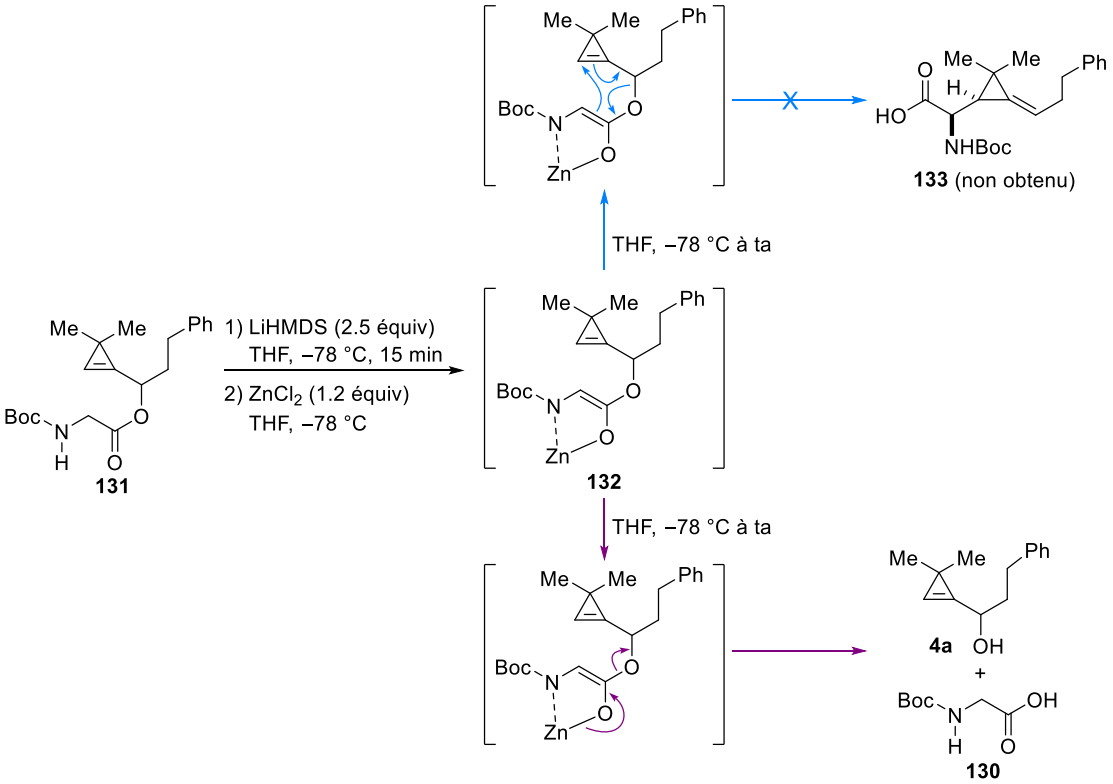


Schéma 138

Le remplacement de LiHMDS par NaHMDS ou KHMDS a conduit au même résultat. L'utilisation des conditions classiques du réarrangement d'Ireland–Claisen (LiHMDS/TMSCl, THF, –78 °C) n'a pas non plus permis d'observer la formation de l'acide carboxylique désiré **133** et l'alcool allylique **4a** a toujours été observé comme produit majoritaire.[196,209]

Afin d'éviter la formation d'un intermédiaire dimétallé instable, les *N*,*N*-diBoc glycinates de cyclopropénylcarbinyle ont été considérés comme substrats.

[210] LiHMDS peut remplacer le LDA dans le cas de glycinates sensibles aux bases très fortes, voir : J. Brioche, C. Meyer, J. Cossy, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1626–1629.

2.3.2 Réarrangement des *N*,*N*-diBoc glycinates

2.3.2.1 Rappels bibliographiques

Carbery et Tellam ont étudié le réarrangement d'Ireland–Claisen de dérivés d'alcools 3-alcoxyallyliques et ont mentionné l'importance des conditions d'énolisation pour cette classe de substrats.[211] C'est en réalisant l'addition lente de LiHMDS (2 équiv) à une solution de glycinate **L215** et de TMSCl (2 équiv), suivie d'une agitation pendant 24 h à température ambiante, que le *syn*-α-alcoxy-β-aminoester **L217** a pu être obtenu (après méthanolyse) avec un bon rendement (72%) et une excellente diastéréosélectivité (rd > 96:4). Dans ces conditions, les auteurs ont montré que l'acétal de cétène silylé **L216** de configuration (*Z*) était formé (Schéma 139).

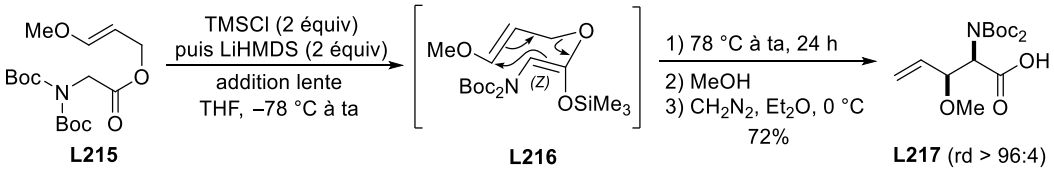


Schéma 139

Inspirés par ces derniers travaux, nous avons voulu étudier le réarrangement d'Ireland–Claisen des *N*,*N*-diBoc glycinates de cyclopropénylcarbinyle.

2.3.2.2 Réactivité des N,N-diBoc glycinates

La *N*,*N*-diBoc glycine **136** a été préparée à partir de la *N*-Boc glycine **130** qui a été tout d'abord transformée en ester de benzyle **134** (98%) par traitement avec le bromure de benzyle et du DBU (MeCN, ta). Après réaction de **134** avec Boc_2O en présence de DMAP (MeCN, ta), l'hydrogénation de l'ester de benzyle **135** (99%) a fourni la *N*,*N*-diBoc glycine **136** (97%) (Schéma 140).[212]

[211] (a) J. P. Tellam, D. R. Carbery, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7809–7821. Pour un autre exemple de fragmentation des énolates de zinc lorsque la double liaison est encombrée, voir : (b) S. Ranatunga, J. S. Kim, U. Pal, J. R. Del Valle, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8962–8976.

[212] (a) K. Gunnarsson, L. Grehn, U. Ragnarsson, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 411–412; (b) K. Gunnarsson, U. Ragnarsson, M. H. Halme, J. M. Loponen, E. K. Euranto, T. Pettersson, *Acta Chem. Scand.* **1990**, *44*, 944–951.

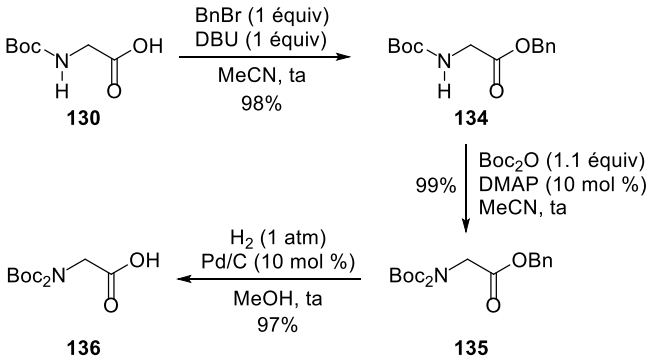


Schéma 140

L'alcool secondaire **4a** a ensuite été condensé avec la *N,N*-diBoc glycine **136** dans des conditions classiques de couplage pour obtenir l'ester **137** avec un rendement de 91%. Signalons que le glycinate **137** est une huile visqueuse qu'il est absolument nécessaire de sécher (par entraînement azéotropique avec du toluène) avant les essais de réarrangement. L'utilisation de TMSCl et de LiHMDS a été considérée pour engendrer l'acétal de cétène silylé **138**. Après une brève optimisation des conditions opératoires, nous nous sommes aperçus qu'il était préférable d'ajouter rapidement LiHMDS en excès (4 équiv) à une solution du glycinate **137** et de TMSCl (4 équiv) (THF, –78 °C) plutôt que de réaliser une addition lente de la base au pousse-seringue comme cela était préconisé dans la bibliographie.[211a] Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel a été agité pendant 16 h afin d'obtenir une conversion complète du substrat **137** en acide carboxylique **139**. Ce dernier composé, isolé après hydrolyse, a été converti en ester méthylique par traitement avec le triméthylsilyldiazométhane. A l'issue de cette séquence, nous avons observé la formation du *N,N*-diBoc α-aminoester **140** avec une excellente diastéréosélectivité (rd > 96:4) et ce dernier a été isolé avec un bon rendement de 78% (Schéma 141).

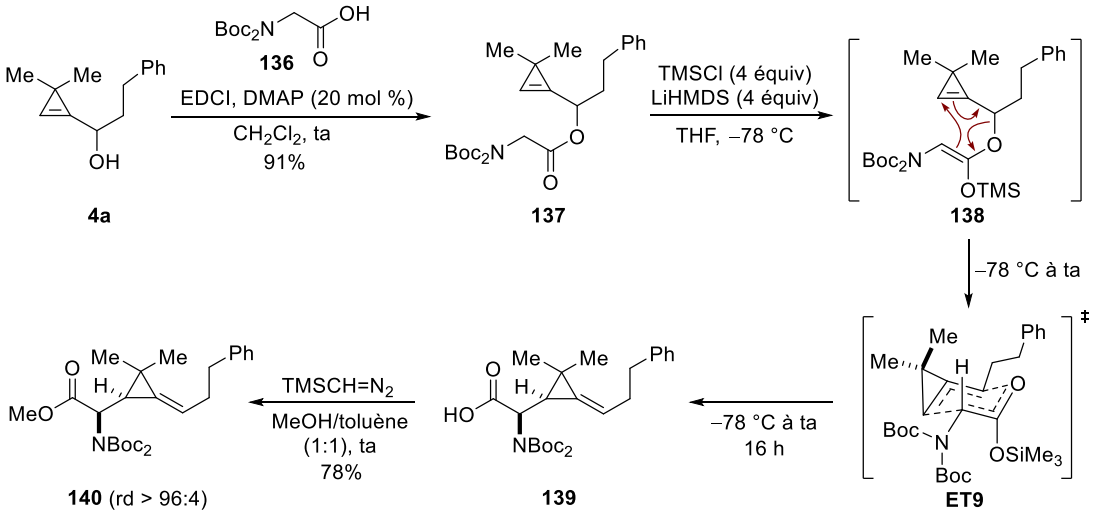


Schéma 141

Le champ d'application du réarrangement d'Ireland–Claisen des *N,N*-diBoc glycinates de cyclopropénylcarbinyle n'a pas été déterminé de manière aussi approfondie que dans le cas des glycolates. Seule l'influence de quelques variations des substituants (en α de l'atome d'oxygène ou sur le cycle à trois chaînons) a été évaluée. La configuration relative indiquée pour l'α-aminoester **140** sera confirmée ultérieurement (cf Section 2.3.2.3, p 121). Elle est en accord avec un modèle d'état de transition cyclique à six centres **ET9** de conformation chaise, dans lequel le groupement 2-phényléthyle occupe préférentiellement une position pseudo-équatoriale, et la formation d'un acétal de cétène silylé **138** de configuration (*Z*).

Signalons que le réarrangement d'Ireland–Claisen du glycinate de cyclopropénylcarbinyle **137** est beaucoup plus lent (ta, 16 h) que celui du glycolate analogue (ta, 1 h) ce qui est probablement dû à l'encombrement stérique du groupement *N,N*-diBoc par rapport au substituant OPMB.

Le glycinate **141**, substitué par un groupement phényle en α de l'atome d'oxygène, a été préparé à partir du carbinol **4e** (91%) et engagé dans le réarrangement d'Ireland–Claisen dans les conditions mises au point précédemment. L'α-amino ester **142** a été formé avec un excellent contrôle de la diastéréosélectivité (rd > 96 :4) et isolé avec un très bon rendement de 91% (Schéma 142).

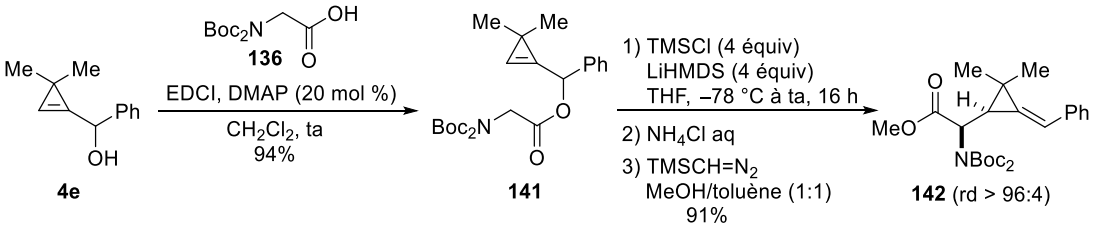


Schéma 142

Le glycinate **143**, préparé à partir du cyclopropénylcarbinol **67**, dépourvu de substituant en C3 mais possédant un groupement méthyle en C2, a été traité par du LiHMDS (4 équiv) en présence de

TMSCl (4 équiv) (THF, –78 °C à ta). Après hydrolyse du milieu réactionnel et traitement par le triméthylsilyldiazométhane, un mélange de deux *N,N*-diBoc α-aminoesters diastéréoisomères **144** et **144'** a été formé dans un rapport 78:22 (84%). Ces deux diastéréoisomères n'ont pas pu être séparés et la configuration relative des deux carbones asymétriques et la configuration de la double liaison créés n'ont pas été déterminées avec certitude. La diastéréosélectivité moyenne observée pourrait être due à la présence du groupement méthyle en C2 qui déstabiliserait l'état de transition de conformation chaise **ET10** en raison d'une interaction stérique avec l'un des substituants Boc encombrant porté par l'atome d'azote. Dès lors, en l'absence de substituant méthyle en C3, le réarrangement sigmatropique [3,3] pourrait s'effectuer de manière compétitive *via* un état de transition de conformation bateau **ET11** (Schéma 143).

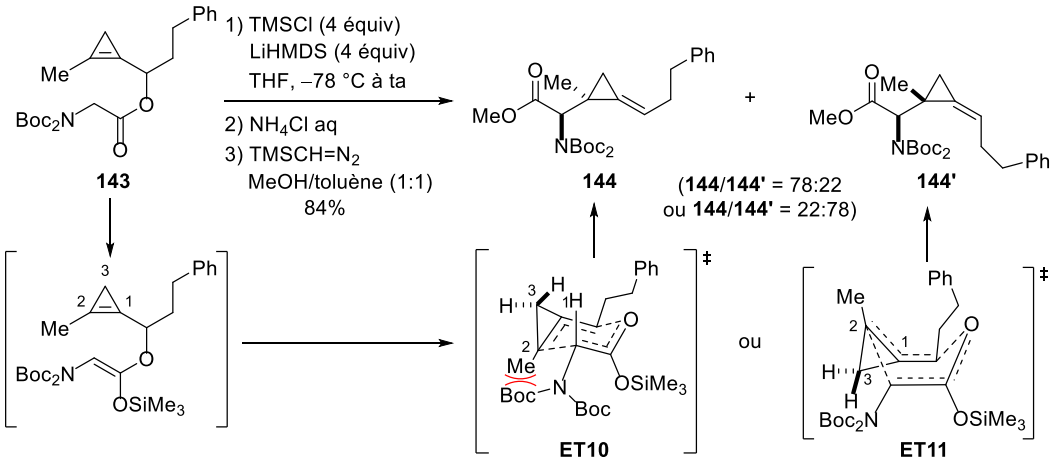


Schéma 143

Le réarrangement d'Ireland–Claisen des *N,N*-diBoc glycinates de cyclopropénylcarbinyle permet donc d'accéder à des dérivés d'α-aminoacides possédant en α un alkylidènecyclopropane. La diastéréosélectivité du réarrangement est excellente dans le cas de cyclopropénylcarbinols 3,3-disubstitués mais plus modeste lorsqu'un substituant est présent en C2.

2.3.2.3 Déprotection de l'atome d'azote

Dans le but de réaliser la coupure des deux groupements Boc, le composé **142** a été traité par un large excès d'acide trifluoroacétique (100 équiv) (CH_2Cl_2, 0 °C à ta). Après neutralisation ($NaHCO_3$ aq), nous avons obtenu la γ-lactone **145** substituée en α par un groupement *N*-trifluoroacétylamino, en β par un groupement styryle et en γ par deux méthyles. Cette lactone **145** a été isolée (53%) avec une excellente diastéréosélectivité (rd > 96:4). Sa formation pourrait être expliquée par la protonation du benzylidènecyclopropane **146**, après coupure des deux groupements Boc. L'ouverture régiosélective du cation **147** mènerait au cation homoallylique tertiaire **148** qui

subirait la substitution nucléophile intramoléculaire du groupement carbonyle de l'ester. Notons que la fonction amine se retrouve curieusement substituée par un groupement trifluoroacétyle dans la lactone **145**. Cette acylation de l'atome d'azote se produit probablement au cours de l'étape de neutralisation du milieu réactionnel par réaction avec CF_3CO_2Me. Signalons que la configuration relative de la lactone **145** a été déterminée sans ambiguïté par RMN (NOESY) ce qui a permis de confirmer l'attribution de la configuration relative précédemment effectuée pour l'α-aminoester **140** (Schéma 144).

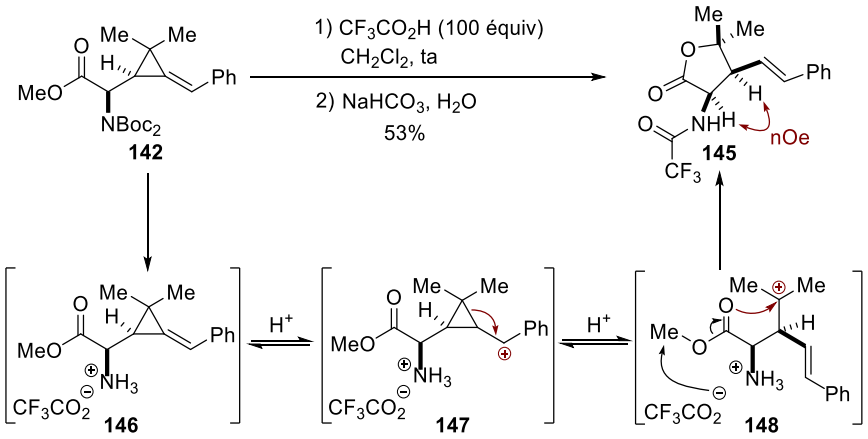


Schéma 144

En revanche, en traitant le *N,N*-diBoc α-aminoester **142** dans des conditions beaucoup plus douces [CF_3CO_2H (2 équiv), CH_2Cl_2, 0 °C, 30 min], il a été possible de couper sélectivement l'un des groupements Boc ce qui a conduit au *N*-Boc α-aminoester **149** (97%) sans affecter la double liaison exocyclique du benzylidènecyclopropane. Pour couper le groupement Boc du composé **149**, des conditions douces ont dû être utilisées impliquant un traitement par TMSOTf en présence de 2,6-lutidine (CH_2Cl_2, 0 °C à ta).[213] L'α-aminoester **150** a été obtenu avec un rendement quasi-quantitatif (99%) (Schéma 145).

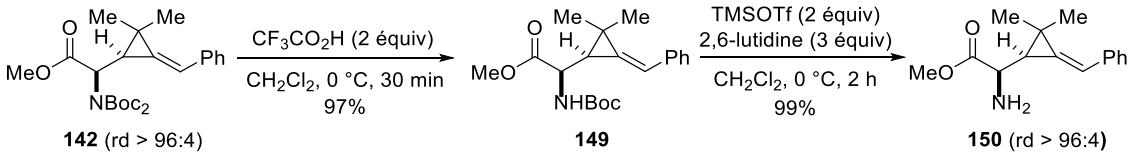


Schéma 145

L'intérêt synthétique des dérivés α-aminoesters résultant du réarrangement d'Ireland–Claisen des glycinates de cyclopropénylcarbinyle a été brièvement exploré en examinant quelques transformations ultérieures de ces composés.

[213] M. Sakaitani, Y. Ohfune, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 870–876.

2.3.2.4 Transformations ultérieures

L'hydrogénation du *N,N*-diBoc α-aminoester **140** en présence de palladium sur charbon (EtOH, ta) a conduit au composé **151** avec une excellente diastéréosélectivité (rd > 96:4). L'orientation relative *cis* des deux atomes d'hydrogène en C1 et C2, confirmée par spectroscopie RMN ^{1}H [$^3J_{H\text{-}H(cis)}$ = 8.9 Hz][176] est en accord avec une addition de dihydrogène sur la face la plus dégagée de l'ACP **140** (Schéma 146).

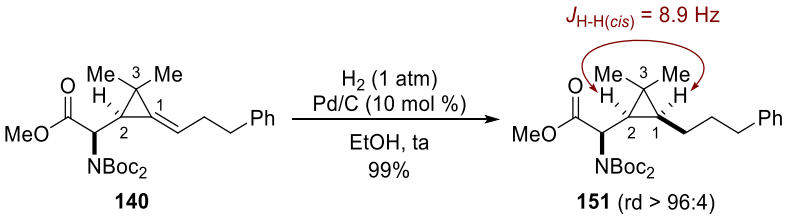


Schéma 146

Le motif 3-azabicyclo[3.1.0]hexane (3,4-méthanopyrrolidine) est rencontré dans plusieurs produits bioactifs naturels ou synthétiques.[214] Afin de construire ce type de motif hétérocyclique azoté, l'α-aminoester **150** a été engagé dans une amination réductrice avec le benzaldéhyde, réalisée de manière séquentielle par formation de l'imine suivie d'une réduction par $NaBH_4$, pour obtenir le *N*-benzyl-α-aminoester **152** (69%). Ce dernier composé a ensuite été traité par du diiode en présence de K_2CO_3 dans l'acétonitrile (ta, 48 h).[115] Le composé azabicyclique iodé **153** a été formé avec une excellente diastéréosélectivité et isolé avec un bon rendement de 76%. Sa configuration relative a été déterminée sans ambiguïté par spectroscopie RMN (NOESY) ce qui a permis de confirmer une nouvelle fois le résultat stéréochimique du réarrangement d'Ireland–Claisen des glycinates de cyclopropénylcarbinyle (Schéma 147).

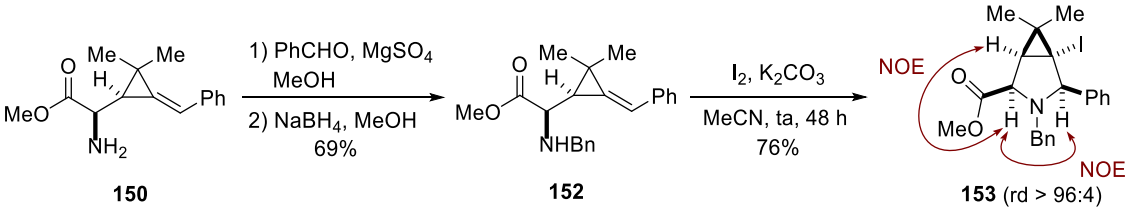


Schéma 147

Faute de temps, nous n'avons pas pu explorer les possibilités de fonctionnalisation ultérieure de la liaison carbone-iode du composé **153**.

[214] (a) G. R. Krow, K. C. Cannon, *Org. Prep. Proc. Int.* **2000**, *32*, 103–122; (b) B. de Carné-Carnavalet, A. Archambeau, C. Meyer, J. Cossy, B. Folléas, J.-L. Brayer, J.-P. Demoute, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 956–959 et références citées.

3. Bilan

Au cours de cette étude, nous avons atteint notre objectif et montré, pour la première fois, que les esters dérivés de cyclopropénylcarbinols diversement substitués pouvaient être engagés avec succès dans des réarrangements sigmatropiques [3,3] d'Ireland–Claisen. Les glycolates **J** et les *N,N*-diBoc glycinates **J'** ont été convertis en dérivés d'α-hydroxy et α-aminoacides possédant en α un ACP, respectivement **H** et **H'**, avec de bons rendements et des diastéréosélectivités élevées dans la majorité des cas. L'hydrogénation de la double liaison des ACPs **H** et **H'** permet ensuite d'accéder aux dérivés d'α-hydroxy et d'α-aminoacides cyclopropaniques **G** et **G'** possédant trois centres stéréogènes contigus de façon diastéréosélective (Schéma 148).

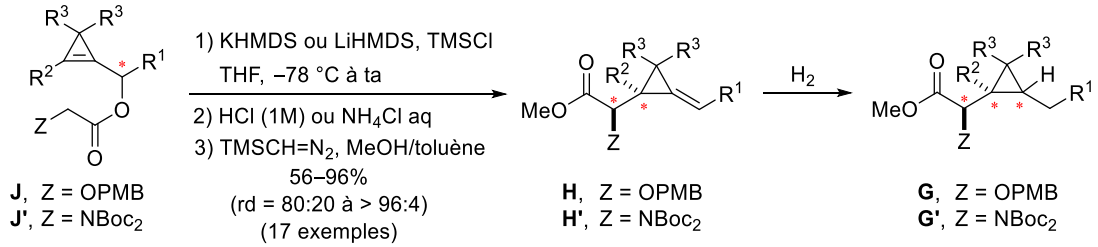


Schéma 148

L'intérêt croissant porté aux composés fluorés en chimie médicinale, nous a poussés à élargir le champ d'application de ces réarrangements d'Ireland–Claisen à des glycolates **L** et glycinates **L'** dérivés de *gem*-difluorocyclopropénylcarbinols pour accéder à des dérivés d'α-hydroxyacides **M** ou d'α-aminoacides **M'** possédant un motif alkylidène(*gem*-difluorocyclopropane). Ces travaux sont présentés au Chapitre 4 (Schéma 149).

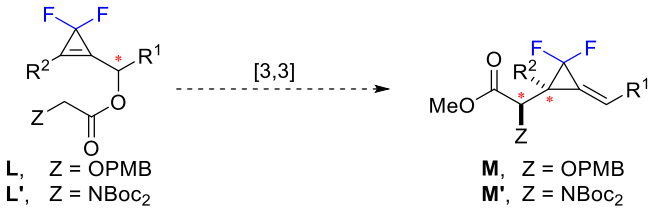


Schéma 149

SYNTHÈSE D'ALKYLIDÈNE (*GEM*-DIFLUOROCYCLOPROPANES)

CHAPITRE 4

1. Contexte de l'étude et objectifs

1.1 Rappels bibliographiques

1.1.1 Généralités

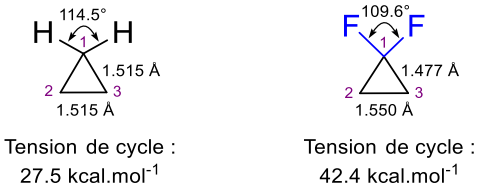
L'incorporation d'un ou plusieurs atomes de fluor à des squelettes carbonés a un impact important sur la structure, la réactivité et les propriétés physicochimiques des molécules.[215] Ces modifications peuvent être attribuées à l'importante électronégativité de l'atome de fluor [χ_p = 4.0], à sa petite taille et à l'excellent recouvrement de ses orbitales 2s et 2p avec celles de l'atome de carbone.

De nombreux paramètres (lipophilie, conformation, stabilité métabolique…) particulièrement importants dans le cadre d'études de relations structure-activité peuvent être modulés, ce qui explique pourquoi l'atome de fluor est aujourd'hui si largement rencontré dans des molécules d'intérêt en agrochimie[216] et en chimie thérapeutique.[217]

En raison de sa forte électronégativité, le fluor forme préférentiellement des liaisons avec des orbitales d'atomes de carbone possédant un fort caractère p.[218] Dans le cas du cyclopropane, qui utilise déjà des orbitales possédant un excès de caractère p pour former ses liaisons C-C, le remplacement de deux atomes d'hydrogène géminés par des atomes de fluor, entraine la déstabilisation du cycle à trois chaînons.[218] En effet, les atomes de fluor conduisent à une diminution du caractère p des orbitales des liaisons C-C adjacentes (C1-C2 et C1-C3) qui se raccourcissent et, inversement, la liaison éloignée (C2-C3) s'allonge ce qui augmente considérablement la tension de cycle (environ 15 kcal.mol^{-1}).[219] Si le *gem*-difluorocyclopropane est parfaitement stable, la liaison C2-C3

[215] D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308–319.
[216] G. Theodoridis, *Advances in Fluorine Science*, Ed A. Tressaud, Elsevier, **2006**, 121–175.
[217] (a) E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315–8359; (b) Y. Zhou, J. Wang, Z. Gu, S. Wang, W. Zhu, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, K. Izawa, H. Liu, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422–518.
[218] W. R. Dolbier Jr., M. A. Battiste, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1071–1098.
[219] D. N. Zeiger, J. F. Liebman, *J. Mol. Structure* **2000**, *556*, 83–94.

est susceptible de se couper plus facilement que dans le cas des cyclopropanes non fluorés (Figure 8).[220]

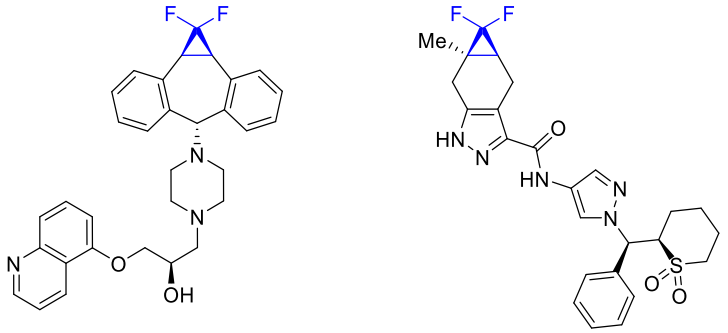


Tension de cycle : 27.5 kcal.mol^{-1} Tension de cycle : 42.4 kcal.mol^{-1}

Figure 8

Les *gem*-difluorocyclopropanes sont relativement peu rencontrés dans les molécules bioactives probablement en raison de la synthèse délicate de ce type de motif, essentiellement réalisée par cyclopropanation d'oléfines par le difluorocarbène. Cette dernière espèce peut être engendrée par décomposition thermique du chlorodifluoroacétate de sodium ($ClCF_2CO_2Na$) dans des conditions assez drastiques (diglyme, 160 °C). Les composés permettant d'engendrer le difluorocarbène dans des conditions plus douces sont généralement onéreux et parfois également toxiques mais leur utilisation a permis de faciliter l'accès aux *gem*-difluorocyclopropanes.[218] Ainsi depuis quelques années, des composés incorporant ce motif sont en cours d'essais cliniques.[221] Par exemple le zosuquidar, développé par Eli Lilly, est un inhibiteur des glycoprotéines P (surexprimées dans les cellules cancéreuses) qui permet de restaurer l'efficacité d'agents chimio-thérapeutiques sur certaines lignées de cellules cancéreuses devenues résistantes.[222] Le GNE-4997, actuellement en développement, est un inhibiteur d'une kinase (ITK) impliquée dans des réactions inflammatoires responsables de pathologies telles que l'asthme (Figure 9).[223]

[220] Y. Kobayashi, T. Taguchi, T. Morikawa, T. Takase, H. Takanashi, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1047–1050; (b) W. R. Dolbier Jr., E. Cornett, H. Martinez, W. Xu, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3450–3456; (c) C.-H. Liu, S.-A. Wang, M. W. Ruszczycky, H. Chen, K. Li, K. Murakami, H. Liu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3342–3345.
[221] T. Itoh, *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, Ed I. Ojima, Wiley-Blackwell, **2009**, 313–334.
[222] J. R. Pfister, F. Makra, A. V. Muehldorf, H. Wu, J. T. Nelson, P. Cheung, N. A. Bruno, S. M. Casey, N. Zutshi, D. L. Slate, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2473–2476.
[223] J. D. Burch, K. Barrett, Y. Chen, J. DeVoss, C. Eigenbrot, R. Goldsmith, M. H. A. Ismaili, K. Lau, Z. Lin, D. F. Ortwine, A. A. Zarrin, P. A. McEwan, J. Barker, C. Ellebrandt, D. Kordt, D. B. Stein, X. Wang, Y. Chen, B. Hu, X. Xu, P.-W. Yuen, Y. Zhang, Z. Pei, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3806–3816.



Zosuquidar - Eli Lilly
Antinéoplasique

GNE-4997 - Genentech et Evotec
Anti-inflammatoire

Figure 9

En raison de l'intérêt croissant porté aux *gem*-difluorocyclopropanes en chimie thérapeutique, la mise au point de nouvelles voies d'accès à ce motif est intéressant, en particulier si les méthodes développées permettent de préparer des structures diversement fonctionnalisées de manière stéréosélective. Pour notre part, nous nous sommes intéressés aux alkylidène(*gem*-difluoro-cyclopropanes) qui pourraient constituer d'excellents précurseurs de cyclopropanes *gem*-difluorés diversement substitués.

1.1.2 Synthèse d'alkylidène(*gem*-difluorocyclopropanes)

Peu de méthodes ont été rapportées dans la bibliographie pour accéder aux alkylidène(*gem*-difluorocyclopropanes). Les trois principales stratégies font intervenir :

- la formation du cycle à trois chaînons par cyclopropanation d'allènes par le difluorocarbène (Schéma 150, voie a).
- la création de la double liaison exocyclique à partir de *gem*-difluorocyclopropanes substitués grâce à des réactions d'élimination (Schéma 150, voie b).
- Par migration de la double liaison (endocyclique) de certaines classes de difluorocyclopropènes substitués par isomérisation ou substitutions nucléophiles de type S_N2' (Schéma 150, voie c).

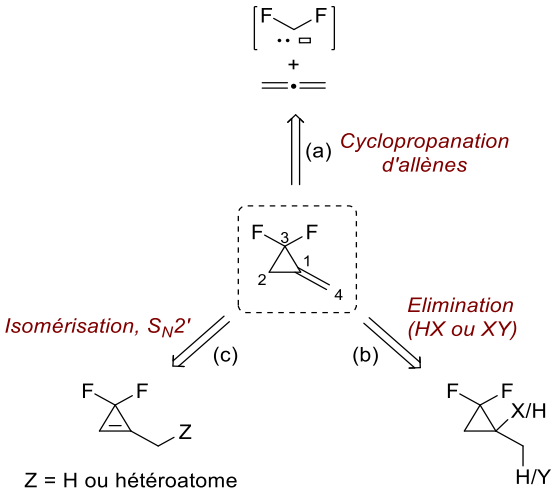
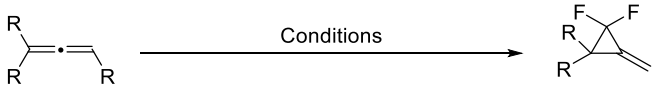


Schéma 150

Dolbier *et al.* ont été les premiers à étudier l'addition du difluorocarbène, engendré *in situ* par dégradation thermique de l'oxyde d'hexafluoropropylène (HFPO), sur le propadiène.[224] Les conditions drastiques (180 °C),[225] nécessitant l'utilisation d'un autoclave, ont permis d'isoler le méthylène (*gem*-difluorocyclopropane) avec un rendement modeste de 47% (Tableau 9, entrée 1). Quelques années plus tard, d'autres réactifs tels que Me_3SnCF_3[226] ou $PhHgCF_3$[227] ont été utilisés mais ils n'ont pas permis d'améliorer les rendements en méthylène(*gem*-difluorocyclopanes) (Tableau 9, entrées 2 et 3). Des précurseurs de difluorocarbène moins toxiques et plus faciles à préparer que les dérivés stanniques ou mercuriques trifluorométhylés ont ensuite été employés. Le chauffage du chlorodifluoroacétate de sodium fournit par décarboxylation le difluorocarbène qui, additionné sur un ester β-allénique, conduit au *gem*-difluorocyclopropane avec un rendement faible de 11% (Tableau 9, entrée 4).[228] L'addition du difluorocarbène, engendré *in situ* à partir du fluorosulfonyldifluoroacétate de triméthylsilyle ($FSO_2CF_2CO_2SiMe_3$, TFDA), en présence d'une quantité catalytique de NaF, sur des sulfonylallènes a permis d'accéder à des alkylidène(*gem*-difluorocyclopropanes) possédant un motif vinylsulfone (Tableau 9, entrée 5).[229] En 2016, Charette *et al.* ont développé une méthode de difluorocyclopropanation en flux continu faisant intervenir le réactif de Ruppert–Prakash ($TMSCF_3$)[230] en présence d'une quantité catalytique de NaI, afin de générer le difluorocarbène dans des conditions relativement douces.[231] Un exemple de cyclopropanation du 3-triméthylsilyl-1,2-butadiène a été rapporté mais le cyclopropane difluoré correspondant n'a été isolé qu'avec un rendement faible de

[224] W. R. Dolbier Jr., T. H. Fielder, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5577–5578.
[225] M. J. Bunegar, R. Fields, R. N. Haszeldine, *J. Fluorine Chem.* **1980**, *15*, 497–509.
[226] J. M. Birchall, R. Fields, R. N. Haszeldine, R. J. McLean, *J. Fluorine Chem.* **1980**, *15*, 487–495.
[227] W. R. Dolbier Jr., C. R. Burkholder, A. Lucia Chaves, A. Green, *J. Fluorine Chem.* **1996**, *77*, 31–37.
[228] J. T. Pechacek, T. M. Bargar, M. R. Sabol, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2665–2668.
[229] Z.-L. Cheng, J.-C. Xiao, C. Liu, Q.-Y. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5581–5587.
[230] F. Wang, T. Luo, J. Hu, Y. Wang, H. S. Krishnan, P. V. Jog, S. K. Ganesh, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7153–7157.
[231] P. Rullière, P. Cyr, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1988–1991.

17%, en raison de sa volatilité (Tableau 9, entrée 6). Notons que la cyclopropanation des allènes par le difluorocarbène (espèce électrophile) se produit logiquement sur la double liaison la plus riche en électrons (la plus substituée par des groupes électro-donneurs) (Tableau 9, entrées 3–6).



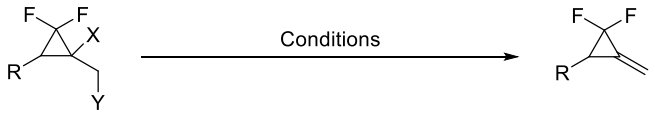
Entrée	Substrat	Conditions	Produit (Rdt)
1	(excès)	HFPO 180 °C, 6 h	(47%)
2	(4 équiv)	Me_3SnCF_3 150 °C, 3 h	(36%)
3	Me, Me (1.9 équiv)	$PhHgCF_3$ (1 équiv) NaI (2.4 équiv) 80 °C, 16.5 h	(28%)
4	EtO_2C	$ClCF_2CO_2Na$ (5 équiv) diglyme, 160 °C	(11%)
5	Me, Me, O=S=O, *p*-Tol	$FSO_2CF_2CO_2SiMe_3$ (2 équiv) NaF (10 mol %) xylène, 120 °C	(40%)
6	Me, TMS	$TMSCF_3$ (2 équiv), NaI (10 mol %) THF (0.9M), 120 °C Flux de 1 mL/min, 8 bar	(17%)

Tableau 9

Les réactions d'élimination permettent généralement d'obtenir des alkylidène(*gem*-difluorocyclopropanes) avec de meilleurs rendements que la cyclopropanation des allènes par le difluorocarbène. Cependant, elles requièrent au préalable la préparation des précurseurs *gem*-difluorocyclopropanes correspondants convenablement substitués. Dolbier *et al*. ont par exemple décrit la réduction d'un α,β-dichloro-*gem*-difluorocyclopropane en présence de poudre de zinc (Tableau 10, entrée 1).[232] D'autres protocoles peuvent être employés tels que l'élimination intramoléculaire de *gem*-difluorocyclopropylméthylsélénoxydes (Tableau 10, entrée 2),[233] ou une élimination de type Peterson d'esters dérivés de 3,3-difluoro-2-triméthylsilylcyclopropylcarbinols, induite par traitement avec les ions fluorure (Tableau 10, entrées 3 et 4). Signalons que dans le cas d'esters dérivés de difluorocyclopropanylcarbinols secondaires diastéréomériquement purs,

[232] W. R. Dolbier Jr., M. Seabury, D. Daly, B. E. Smart, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 974–979.
[233] (a) T. Taguchi, M. Kurishita, A. Shibuya, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *97*, 157–159; (b) R. Wang, M. B. Ksebati, T. H. Corbett, E. R. Kern, J. C. Drach, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4019–4022.

l'élimination de Peterson n'est pas stéréospécifique et conduit à un mélange d'isomères géométriques (Tableau 10, entrée 4).[234]



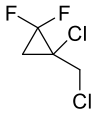
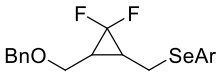
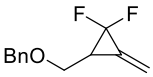
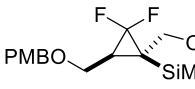
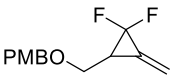
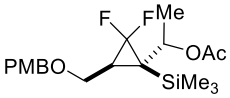
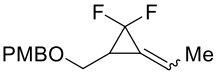
Entrée	Substrat	Conditions	Produit (Rdt)
1		Zn (5 équiv) $ZnCl_2$ (50 mol %) DMSO, 155 °C	 (79%)
2	 Ar = *o*-$NO_2C_6H_4$	1) H_2O_2, THF, 0 °C à ta, 16h 2) toluène, 80 °C, 48 h	 (71%)
3		*n*-Bu_4NF (2 équiv) THF, ta, 10 min	 (66%)
4	 (diastéréomères séparés)	*n*-Bu_4NF (2 équiv) THF, ta, 10 min	 (99%) (*E*/*Z* = 73:27 ou 30:70)

Tableau 10

A ce jour, les réactions d'élimination n'ont été utilisées que pour préparer des alkylidènecyclopropanes difluorés peu fonctionnalisés.

Alors que les alkylidènecyclopropanes peuvent être préparés par isomérisation d'alkylcyclopropènes, favorisée par une diminution de la tension de cycle, la présence des atomes de fluor modifie considérablement la réactivité. Ainsi, le traitement du méthylène(difluorocyclopropane) **L218** par *t*-BuOK (THF/DMF, 0 °C) a conduit au *gem*-difluorocyclopropène intermédiaire **L219** et l'hydrolyse du milieu réactionnel a fourni la cyclopropénone **L220** (75%). Ce résultat suggère la plus grande stabilité thermodynamique du cyclopropène **L219** par rapport au méthylènecyclopropane **L218**. En effet, en raison de la forte électronégativité de l'atome de fluor, les liaisons C-F du cyclopropène sont fortement ionisées ce qui confère un caractère aromatique partiel (de cation cyclopropénium) au composé **L219** (Schéma 151).[234]

[234] A. Shibuya, M. Okada, Y. Nakamura, M. Kibashi, H. Horikawa, T. Taguchi, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10325–10340.

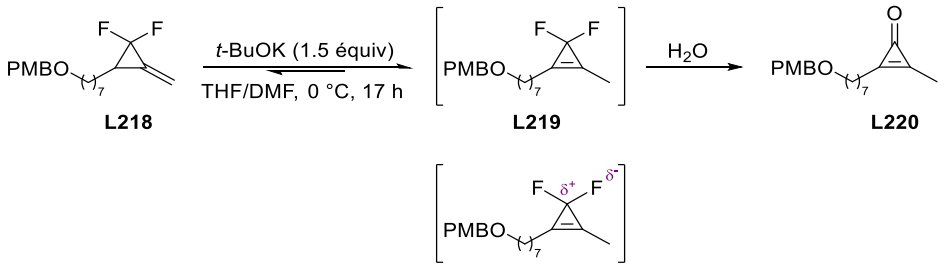


Schéma 151

En revanche, un exemple d'isomérisation du benzyl(3,3-difluorocyclopropène) **L221** en benzylidène(*gem*-difluorocyclopropane) **L222** (83%) par traitement avec du DBU (THF, ta) a été rapporté. La réaction n'est pas stéréosélective mais la double liaison est plus stable en position exocyclique car elle est conjuguée avec le noyau aromatique (Schéma 152).[79]

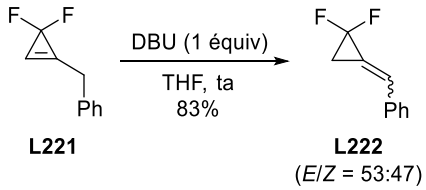


Schéma 152

Bien que les *gem*-difluorocyclopropènes puissent être assez facilement préparés par cyclopropanation d'alcynes par le difluorocarbène,[218] ces composés ont été peu utilisés comme précurseurs d'alkylidène(*gem*-difluorocyclopropanes).

Dans le but de synthétiser des analogues de la deltaméthrine et évaluer leur activité insecticide, des chercheurs de Roussel-Uclaf ont remplacé le motif *gem*-dibromooléfine par une unité *gem*-difluorocyclopropylidène. L'acétate propargylique **L223** a été engagé dans une difluorocyclopropénation réalisée par addition lente d'une solution de chlorodifluoroacétate de sodium dans le diglyme à 160 °C, pour fournir le difluorocyclopropène **L224** (67%). Lorsque que ce dernier composé a été traité par le K-Selectride, le vinylcyclopropane **L225**, possédant un motif *gem*-difluorocyclopropylidène, a été obtenu sous la forme d'un unique isomère géométrique de configuration (*E*). Le composé **L225** résulte d'une substitution nucléophile de type S_N2' de l'acétate par un hydrure (82%). Afin de remplacer le groupement acétoxy par un meilleur groupe partant, les auteurs ont également synthétisé le mésylate propargylique **L226**, qui a été traité par $Me_2CuLi{\bullet}LiCN$ pour conduire à un mélange des alkylidènecyclopropanes difluorés **L227** et **L227'** diastéréomères (séparables) dans un rapport 80:20. Ces diastéréomères **L227** (57%) et **L227'** (16%) seraient issus d'une S_N2' *anti* du mésylate sur les conformères réactifs respectifs **L228** et **L228'** (Schéma 153).[235]

[235] (a) D. Babin, M. Benoit, J. P. Demoute, F. Pilorge, N. Reinier, EP Patent 0554167 A1, **1993**; (b) D. Babin, F. Pilorge, L. M. Delbarre, J. P. Demoute, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9603–9610.

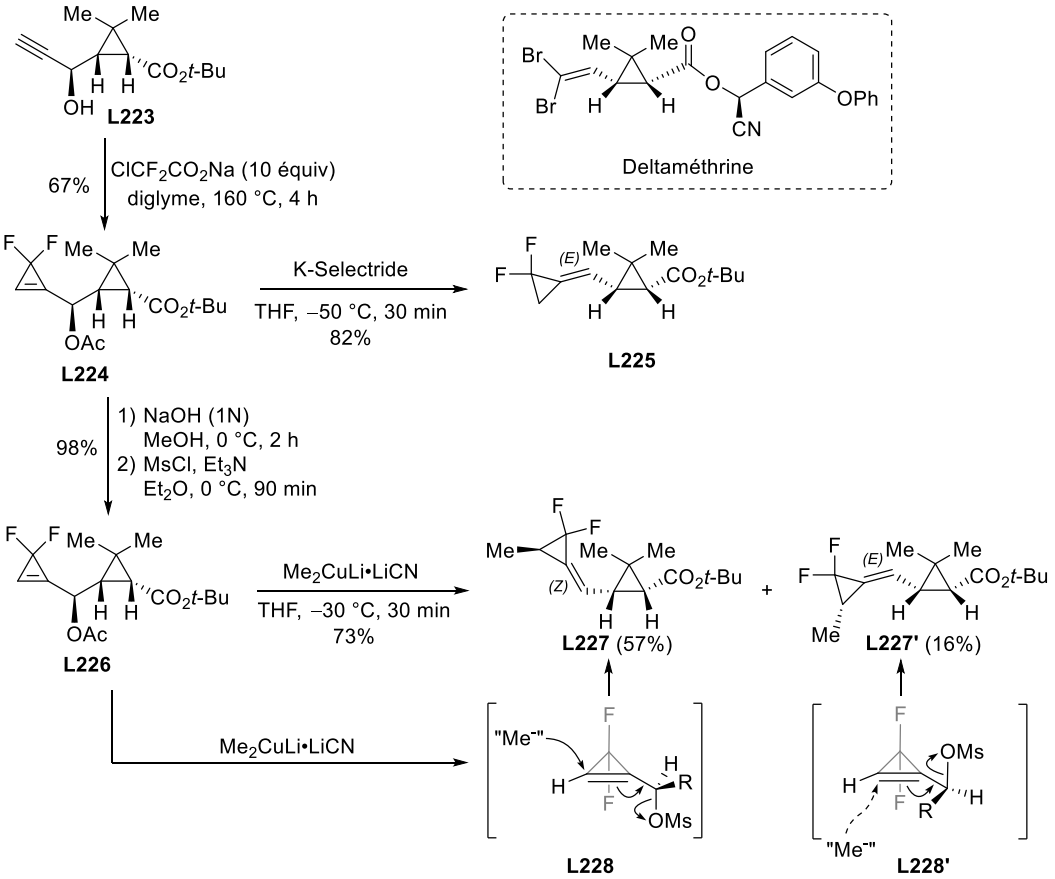


Schéma 153

Les principales méthodes de synthèse des alkylidène(*gem*-difluorocyclopropanes) développées à ce jour ne permettent d'accéder qu'à des composés dont le cycle à trois chaînons est peu fonctionnalisé. Aussi, le développement de nouvelles voies d'accès efficaces et stéréosélectives à des alkylidène(*gem*-difluorocyclopropanes) diversement substitués constitue un défi.

1.2 Objectifs des travaux

Forts des résultats décrits au chapitre précédent (Chapitre 3), nous avons envisagé d'accéder à des dérivés d'α-hydroxy acides **M** et α-amino acides **M'**, incorporant un motif alkylidène(*gem*-difluorocyclopropanes), par réarrangement sigmatropique [3,3] d'Ireland–Claisen des glycolates **L** et des glycinates **L'** de *gem*-difluorocyclopropénylcarbinyles, respectivement. Les *gem*-difluorocyclopropènes **L** et **L'** pourraient être préparés à partir des esters propargyliques correspondants **N** et **N'**, facilement accessibles à partir des alcools propargyliques **O** (Schéma 154).

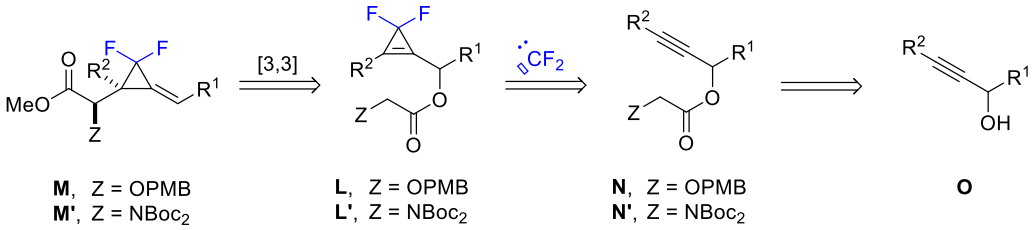


Schéma 154

Les résultats obtenus sont présentés dans la suite de ce chapitre.

2. Résultats

2.1 Étude préliminaire

2.1.1 Synthèse et réactivité de substrats « modèles »

En 1991, Schlosser et Bessard ont montré, qu'en raison de la présence des deux atomes de fluor, le proton « vinylique » des *gem*-difluorocyclopropènes était plus acide que celui du cyclopropène (pKa = 30) et qu'un proton acétylénique (pKa = 25).[236] Une base forte telle qu'un bis-triméthylsilylamidure (pKa = 26) étant requise pour énoliser les glycolates **L** ou les glycinates **L'** de *gem*-difluorocyclopropénylcarbinyle, il nous est apparu judicieux de considérer uniquement des cyclopropènes possédant une double liaison 1,2-disubstituée ($R^2 \neq H$) comme substrats.[237]

L'alcool propargylique **154** a été couplé avec le dérivé de l'acide glycolique **94**, pour obtenir le glycolate **155** avec un excellent rendement (99%). Pour réaliser la difluorocyclopropénation de la triple liaison du composé **155**, le fluorosulfonyldifluoroacétate de triméthylsilyle (TFDA) a été utilisé comme précurseur de difluorocarbène,[238] car ce réactif est compatible avec les esters propargyliques.[237] Ainsi, l'addition lente de TFDA (3 équiv, en deux heures au pousse-seringue) à une solution du glycolate propargylique **155**, contenant une quantité catalytique de fluorure de sodium (10 mol %) dans le diglyme à 120 °C, a conduit au *gem*-difluorocyclopropène **156** avec un rendement correct de 67%. Cependant le cyclopropène **156** s'est révélé instable et se dégrade rapidement au cours du stockage, même à basse température. L'instabilité des difluorocyclopropènes a été largement rapportée dans la

[236] Y. Bessard, M. Schlosser, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7323–7328.
[237] En outre, les tentatives de difluorocyclopropénation d'esters propargyliques possédant une triple liaison terminale se sont soldées par des échecs dans les conditions décrites, voir : X.-C. Hang, W.-P. Gu, Q.-Y. Chen, J.-C. Xiao, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6320–6324.
[238] (a) F. Tian, V. Kruger, O. Bautista, J.-X. Duan, A.-R. Li, W. R. Dolbier Jr., Q.-Y. Chen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 563–564; (b) W. R. Dolbier Jr., F. Tian, J.-X. Duan, A.-R. Li, S. Ait-Mohand, O. Bautista, S. Buathong, J. Marshall Baker, J. Crawford, P. Anselme, X. H. Cai, A. Modzelewska, H. Koroniak, M. A. Battiste, Q.-Y. Chen, *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 459–469.

bibliographie.[239] Ces derniers composés s'hydrolysent notamment très facilement en cyclopropénones stables (Schéma 155).[231,236,239]

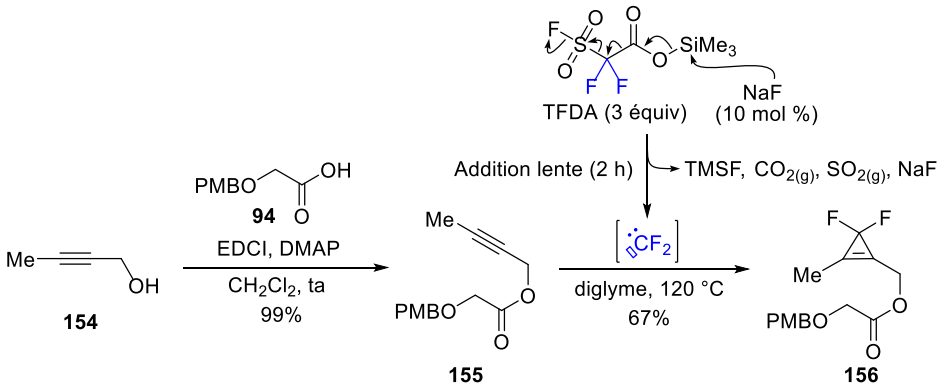


Schéma 155

C'est pourquoi il est primordial de soumettre rapidement le difluorocyclopropène **156** aux conditions réactionnelles que nous avons mises au point pour effectuer le réarrangement d'Ireland–Claisen des glycolates de cyclopropénylcarbinyle (Chapitre 3). Le substrat **156** a donc été traité par KHMDS (4 équiv) en présence de TMSCl (4 équiv) (THF, –78 °C). Après retour à température ambiante, hydrolyse en milieu acide (NH_4Cl aq) et traitement par le triméthylsilyldiazométhane (MeOH/toluène (1:1), ta) un mélange de plusieurs composés a été obtenu à partir duquel nous avons pu isoler les deux esters méthyliques **157** et **158** (rd > 96:4) avec des rendements respectifs de 22% et 27%. Le méthylènecyclopropane **157** est issu du réarrangement sigmatropique [3,3] de l'acétal de cétène silylé **160** engendré à partir du glycolate **156** par énolisation avec KHMDS et silylation de l'énolate de potassium **159**. Le (silylméthylène)cyclopropane **158** résulterait du réarrangement d'Ireland–Claisen de l'acétal de cétène silylé **161** incorporant un groupement triméthylsilyle en α de l'atome d'oxygène et du difluorocyclopropène. Il est probable que la présence des deux atomes de fluor, qui possèdent un fort effet inductif attracteur, contribue à accroître l'acidité de l'hydrogène en α du cycle à trois chaînons (H4). Ainsi, l'intermédiaire réactif **161**, précurseur du (silylméthylène)cyclopropane **158**, pourrait être engendré à partir de l'acétal de cétène silylé **160** ou de l'énolate de potassium **159**, par déprotonation de H4 par KHMDS et silylation du carbanion correspondant par TMSCl (Schéma 156). Signalons que la déprotonation de H4 a probablement mené également à des produits secondaires dont la structure n'a pas pu être déterminée.

[239] (a) P. Anderson, P. Crabbe, A. D. Cross, J. H. Fried, L. H. Knox, J. Murphy, E. Velarde, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3888–3889; (b) P. Crabbe, H. Carpio, E. Velarde, J. H. Fried, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1478–1483; (c) E. V. Dehmlow, A. Winterfeldt, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2925–2936; (d) A. V. Kuzmin, V. V. Popik, *Chem. Commun.* **2009**, 5707–5709.

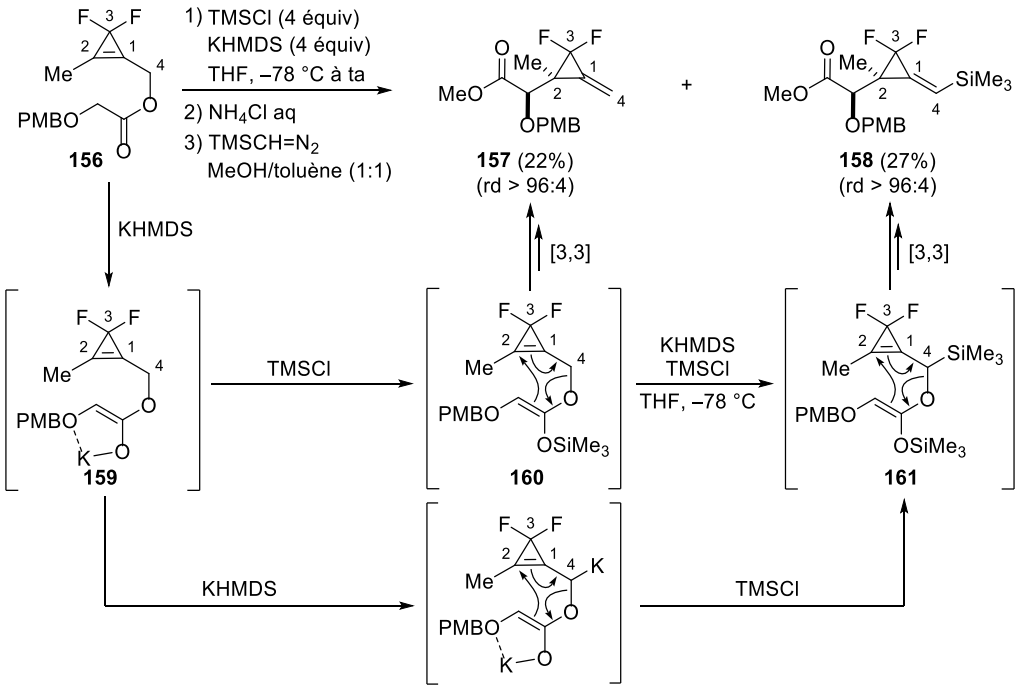
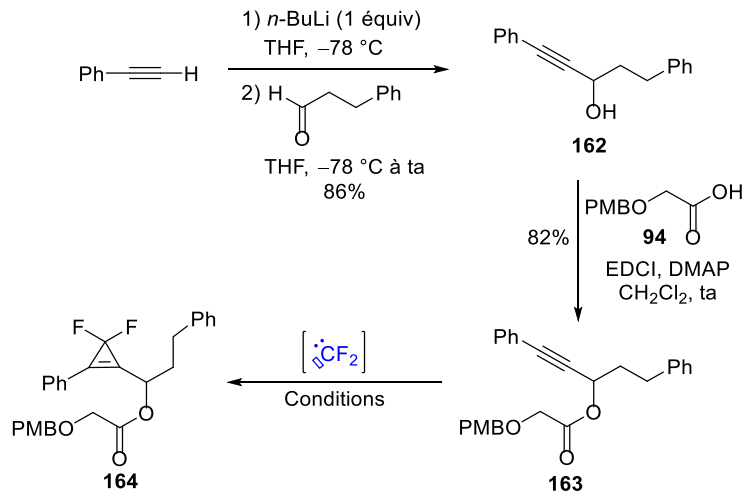


Schéma 156

Ce résultat était encourageant pour la synthèse d'alkylidène(*gem*-difluorocyclopropanes) **M**, par réarrangement sigmatropique [3,3] de glycolates de *gem*-difluorocyclopropénycarbinyles. Afin d'éviter une déprotonation compétitive en α du cyclopropène, un glycolate issu d'un alcool propargylique secondaire a été considéré comme nouveau substrat « modèle ». De plus, nous avons remplacé le groupement méthyle en position C2 du glycolate propargylique par un groupement phényle afin d'améliorer la stabilité du *gem*-difluorocyclopropène intermédiaire.

Le glycolate propargylique **163** a été préparé à partir du phénylacétylène. Après déprotonation par du *n*-BuLi (1 équiv) puis addition du lithien acétylénique résultant sur le dihydrocinnamaldéhyde, l'alcool propargylique **162** obtenu (86%) a été condensé avec l'acide glycolique **94** pour former le glycolate propargylique **163** (82%). La difluorocyclopropénation de la triple liaison du composé **163**, substitué par un groupement phényle, a tout d'abord été testée en utilisant le réactif de Ruppert–Prakash en présence d'iodure de sodium [$TMSCF_3$ (2 équiv), NaI (2.2 équiv), THF, 80 °C, 2 h].[230] Le *gem*-difluorocyclopropène **164** a été isolé avec un rendement faible de 43%. En utilisant le TFDA [3 équiv, addition lente en 2 h, NaF (10 mol %), diglyme, 120 °C], le *gem*-difluorocyclopropène **164** a été obtenu avec un bien meilleur rendement que dans les conditions précédentes (86%) (Schéma 157).



Conditions	Rdt
$TMSCF_3$ (2 équiv), NaI (2.2 équiv) THF, 80 °C, 2 h	43%
TFDA (3 équiv) (addition lente en 2 h) NaF (10 mol %) Diglyme, 120 °C	86%

Schéma 157

Bien que le cyclopropène **164** dont la double liaison est substituée par un groupement phényle soit plus stable que le composé **156** substitué par un groupement méthyle, certains lots de ce substrat se sont dégradés lors du stockage à basse température (–23 °C).

Face aux problèmes liés à l'instabilité des *gem*-difluorocyclopropènes, nous avons envisagé de ne plus isoler ces composés après l'étape de difluorocyclopropénation des glycolates propargyliques et d'effectuer le réarrangement d'Ireland–Claisen de manière monotope. En effet, les sous-produits engendrés à partir du TFDA dans la difluorocyclopropénation [CO_2, SO_2, $SiMe_3F$ (point d'ébullition : 16 °C)] sont des gaz dégagés au cours de la réaction. De plus, la réaction est conduite dans un solvant éthéré, le diglyme, compatible avec les conditions utilisées pour le réarrangement d'Ireland–Claisen.

Ainsi, après avoir réalisé l'addition lente (2 h) de TFDA à une solution du glycolate **163** contenant une quantité catalytique de NaF à 120 °C dans le diglyme (C = 2M), le milieu réactionnel a été refroidi à température ambiante puis dilué avec du THF anhydre (THF/diglyme = 40:1) et la solution résultante a été dégazée par bullage d'argon (ta, 10 min). Après traitement par du TMSCl (4 équiv) et du KHMDS (4 équiv) (THF, –78 °C à ta, 3 h), hydrolyse en milieu légèrement acide (NH_4Cl aq) et traitement par le triméthylsilyldiazométhane [MeOH/toluène (1:1), ta], l'ester méthylique **166** incorporant un alkylidène(*gem*-difluorocyclopropane) a été isolé sous la forme d'un seul diastéréoisomère (détectable par analyse par RMN ^{1}H) avec un rendement satisfaisant de 73% (trois étapes à partir du glycolate propargylique **163**). Ce protocole, dans lequel la difluorocyclopropénation et le réarrangement d'Ireland–Claisen sont réalisés de façon monotope, permet de s'affranchir de l'isolement et de la purification du difluorocyclopropène **164** instable. Après coupure de l'éther de

para-méthoxybenzyle par traitement du composé **166** par la DDQ et iodoéthérification de l'alcool résultant **167** en présence de NIS [MeCN/H_2O (2:1), 50 °C, 1 h], le composé oxabicyclique **168** a été obtenu avec un rendement de 74% (deux étapes à partir de **166**). L'observation d'un effet OverHauser entre les deux protons en α de l'atome d'oxygène (H4 et H5) dans le spectre NOESY de **168** a permis d'attribuer la configuration relative de ce composé. Par analogie avec les résultats décrits au Chapitre 3, le réarrangement de l'acétal de cétène silylé **165** de configuration (*Z*), s'effectuerait selon un modèle d'état de transition cyclique à six centres de conformation chaise **ET12**, dans lequel la chaîne 2-phényléthyle occuperait une position pseudo-équatoriale (Schéma 158).

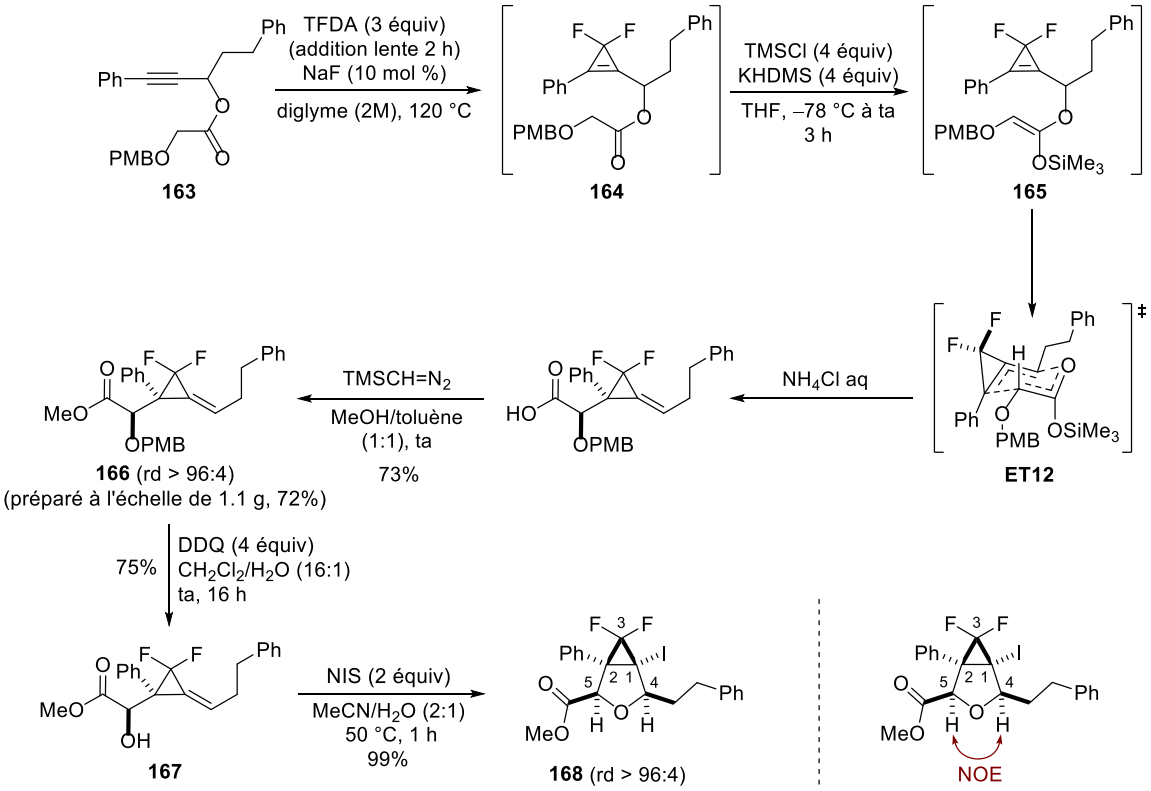


Schéma 158

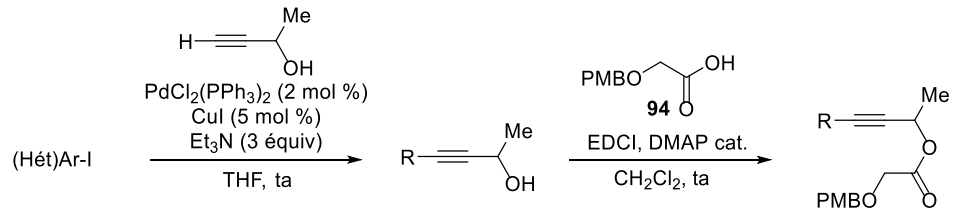
Signalons que la séquence difluorocyclopropénation/réarrangement d'Ireland–Claisen a pu être utilisée pour préparer un lot de 1.1 g d'alkylidène(*gem*-difluorocyclopropane) **166** à partir du glycolate **163** (1.3 g) sans altération du rendement global (72%, trois étapes).

Forts de ces résultats préliminaires, le réarrangement d'Ireland–Claisen des glycolates de 3,3-difluorocyclopropénylcarbinyle a été généralisé à d'autres substrats diversement substitués.

2.2 Réarrangement d'Ireland–Claisen des glycolates de *gem*-difluorocyclopropénylcarbinyle

2.2.1 Synthèse des glycolates propargyliques

Une première série de glycolates propargyliques possédant un substituant méthyle en α de l'atome d'oxygène et divers groupements aromatiques ou hétéroaromatiques en position acétylénique a été synthétisée par couplage de Sonogashira entre le 3-butyn-2-ol et des iodures aromatiques et hétéroaromatiques dans des conditions classiques. Les alcools propargyliques **170a**–**h** (74–99%) possédant une triple liaison disubstituée ont été ensuite condensés avec le dérivé de l'acide glycolique **94**, pour conduire aux glycolates **171a**–**h** (82–99%) correspondants (Tableau 11, entrées 1–7). Signalons que le glycolate (*S*)-**170a** optiquement enrichi (ee = 95%) a été également préparé à partir de l'alcool propargylique commercial de configuration (*S*) (ee = 95%).



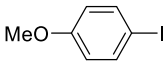
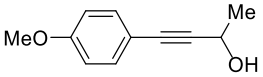
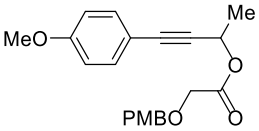
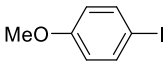
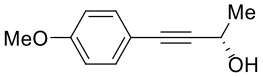
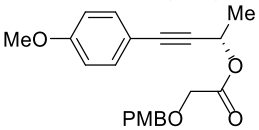
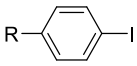
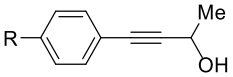
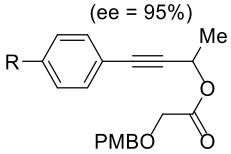
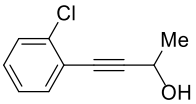
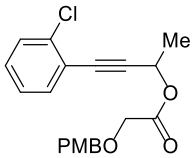
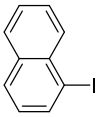
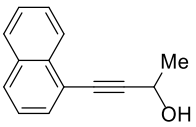
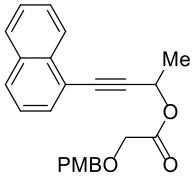
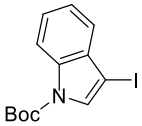
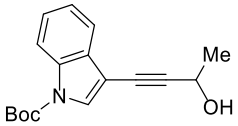
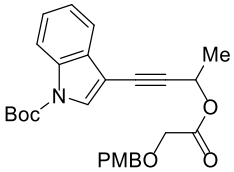
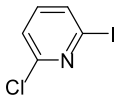
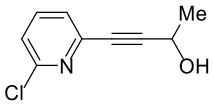
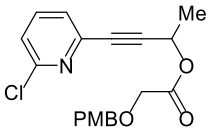
Entrée	(Hét)Ar-I	Alcool (Rdt)	Glycolate (Rdt)
1		 **170a** (99%)	 **171a** (98%)
2		 (*S*)-**170a** (92%) (ee = 95%)	 (*S*)-**171a** (87%) (ee = 95%)
3	 R = Br R = NO_2 R = $COCH_3$	 **170b**, R = Br (93%) **170c**, R = NO_2 (99%) **170d**, R = $COCH_3$ (98%)	 **171b**, R = Br (82%) **171c**, R = NO_2 (99%) **171d**, R = $COCH_3$ (95%)
4		 **170e** (97%)	 **171e** (96%)
5		 **170f** (99%)	 **171f** (97%)
6		 **170g** (97%)	 **171g** (93%)
7		 **170h** (74%)	 **171h** (99%)

Tableau 11

Le glycolate **171i**, substitué par un groupement 3-thiènyle, a été synthétisé par condensation de l'acide **94** avec l'alcool propargylique **173**, issu de l'addition du 3-éthynylthiophène [*n*-BuLi (1 équiv), THF, –78 °C], sur l'hydrocinnamaldéhyde (83%, deux étapes à partir de **172**) (Schéma 159).

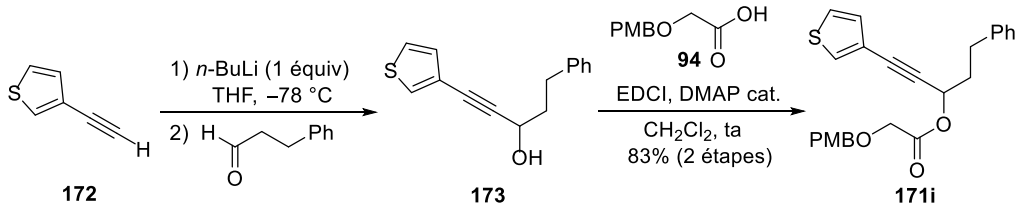
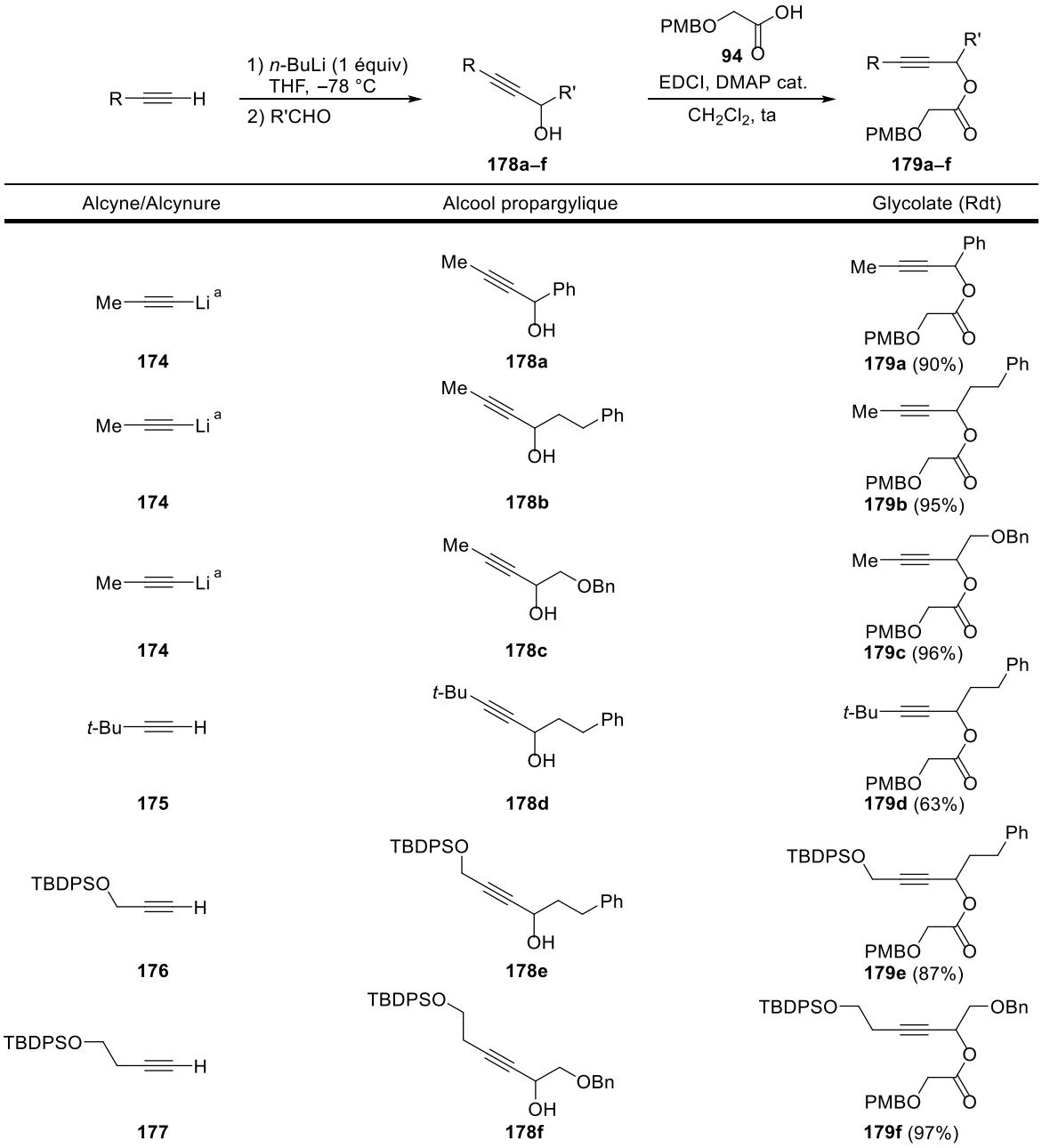


Schéma 159

La synthèse de glycolates propargyliques possédant des groupements alkyle en position acétylénique a ensuite été réalisée. Les glycolates propargyliques **179a**–**c** ont été préparés par addition du propynyllithium **174** [engendré *in situ* par traitement du 1-bromo-1-propène par du *n*-BuLi (2 équiv)],[240] sur le benzaldéhyde, le dihydrocinnamaldéhyde ou le benzyloxyacétaldéhyde. Les alcools résultants **178a**, **178b** et **178c** ont ensuite été convertis en glycolates **179a** (90%), **179b** (95%) et **179c** (96%) dans les conditions habituelles avec d'excellents rendements (calculés sur les aldéhydes utilisés, deux étapes). Les organolithiens engendrés par déprotonation des alcynes terminaux **175**, **176**, **177** [*n*-BuLi (1 équiv), THF, –78 °C] ont été additionnés sur le dihydrocinnamaldéhyde ou le benzyloxyacétaldéhyde. Les alcools propargyliques bruts **178d**, **178e** et **178f** ont été transformés ensuite en glycolates **179d** (63%), **179e** (87%) et **179f** (97%) qui ont été isolés avec d'excellents rendements globaux à partir des aldéhydes correspondants (deux étapes) (Tableau 12).

[240] J. Suffert, D. Toussaint, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3550–3553.



[a] Engendré *in situ* par traitement du 1-bromo-1-propène avec *n*-BuLi.

Tableau 12

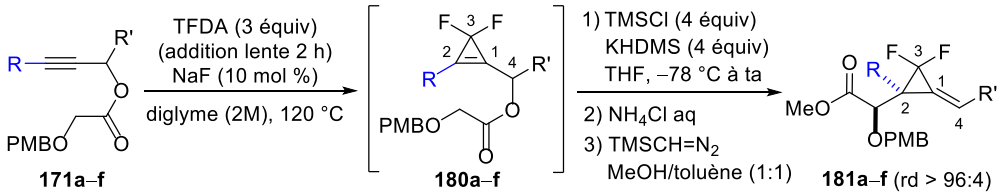
Disposant de glycolates propargyliques diversement substitués, leur réactivité dans la séquence monotope difluorocyclopropénation/réarrangement d'Ireland–Claisen a été évaluée.

2.2.2 Réarrangement d'Ireland–Claisen des glycolates de *gem*-difluorocyclopropénylcarbinyle

Les glycolates propargyliques (**171a–f**) ont été engagés dans la séquence monotope difluorocyclopropénation/réarrangement d'Ireland–Claisen dans les conditions mises au point [TFDA (3 équiv), NaF (10 mol %), diglyme, 120 °C puis TMSCl (4 équiv), KHMDS (4 équiv), THF, –78 °C à ta].

Après hydrolyse (NH_4Cl aq), le brut réactionnel a été traité par le triméthylsilyldiazométhane [MeOH/toluène (1:1), ta]. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 13.

Le réarrangement du glycolate **171a** substitué par un groupement aromatique riche en électrons (groupement *para*-anisyle) a conduit à l'éthylidène(*gem*-difluorocyclopropane) **181a** avec un très bon rendement global de 76% (rd > 96:4) (Tableau 13, entrée 1). Notons que la séquence difluorocyclopropénation/réarrangement d'Ireland–Claisen appliquée au substrat optiquement enrichi (*S*)-**171a** (ee = 95%) a conduit au composé (+)-**181a** (ee = 95%) sans érosion de l'excès énantiomérique. Ce résultat confirme que le réarrangement d'Ireland–Claisen s'effectue avec un transfert total de chiralité du centre C4 vers le carbone quaternaire C2 (Tableau 13, entrée 2). La séquence est compatible avec un groupement aromatique possédant un substituant inductif attracteur tel qu'un brome en *para*, le *gem*-difluorocyclopropane **181b** ayant été isolé avec un bon rendement de 75% (Tableau 13, entrée 3), mais le groupement *para*-nitrophényle n'est pas toléré. Bien que la formation du *gem*-difluorocyclopropène **180c** soit effectivement observée, ce dernier composé a conduit à un mélange complexe de produits après traitement par KHMDS/TMSCl. Les forts effets -I, -M du groupement NO_2 en *para* pourraient contribuer à accroître l'acidité du proton H4 en α du *gem*-difluorocyclopropène (Tableau 13, entrée 4). En revanche, à partir du substrat **171d**, possédant un groupement acétyle inductif et mésomère attracteur en *para* sur le noyau aromatique, la séquence a mené à l'éthylidène(*gem*-difluorocyclopropane) **181d** avec un bon rendement de 65% (Tableau 13, entrée 5). Il est fort probable que la cétone méthylique soit en réalité transformée en éther d'énol silylé correspondant dans les conditions du réarrangement d'Ireland–Claisen (KHMDS/TMSCl) ce qui neutraliserait l'effet -M du groupement acétyle. Des groupements aromatiques substitués en position *ortho* tels que le 2-chlorophényle et le 1-naphtyle sont également compatibles avec la difluorocyclopropénation et le réarrangement d'Ireland–Claisen, comme l'illustre la formation des cyclopropanes difluorés **181e** (67%) et **181f** (63%) (Tableau 13, entrées 6 et 7).



171a–f **180a–f** **181a–f** (rd > 96:4)

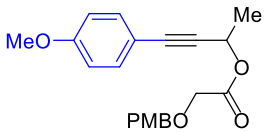
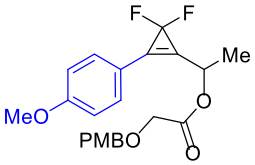
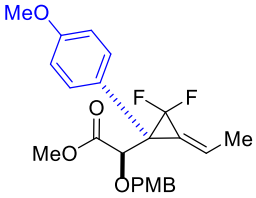
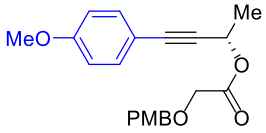
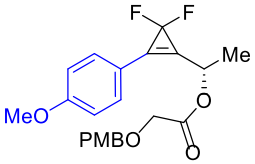
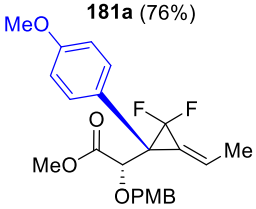
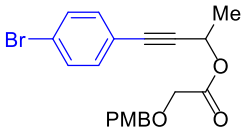
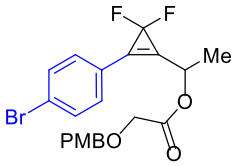
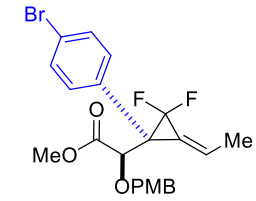
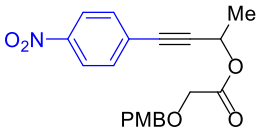
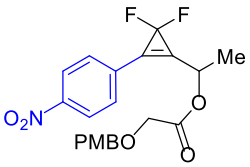
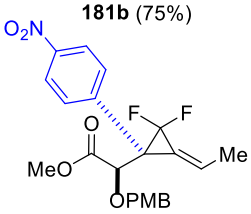
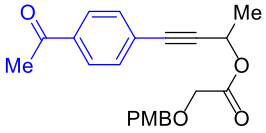
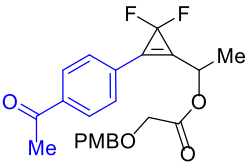
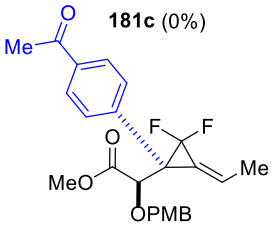
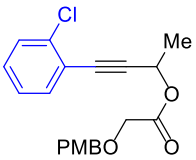
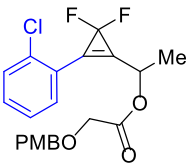
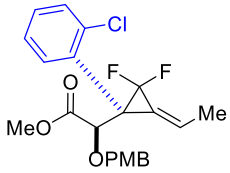
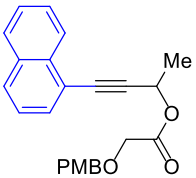
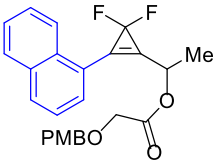
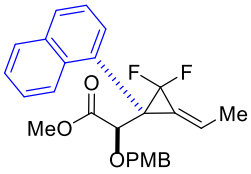
Entrée	Glycolate	Difluorocyclopropène	**181a–f** (Rdt)
1	 **171a**	 **180a**	 **181a** (76%)
2	 (*S*)-**171a** (ee = 95%)	 **180a**	 **181a** (72%) (ee = 95%)
3	 **171b**	 **180b**	 **181b** (75%)
4	 **171c**	 **180c**	 **181c** (0%)
5	 **171d**	 **180d**	 **181d** (65%)
6	 **171e**	 **180e**	 **181e** (67%)
7	 **171f**	 **180f**	 **181f** (63%)

Tableau 13

Signalons que l'analyse des spectres de RMN des composés **181e** et **181f** a révélé la présence de rotamères en équilibre ce qui est probablement dû à une rotation lente ou bloquée à température ambiante autour de la liaison entre le carbone aromatique (C5) et le carbone (C2) du cycle à trois chaînons. L'examen du spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6, ta) du composé **181f** montre, à température ambiante, un mélange de deux atropoisomères dans un rapport de 78:22. Lorsque le spectre RMN est enregistré à 120 °C, l'équilibre devient rapide et une seule série de signaux est alors observée. Si l'atropoisomérie des biaryles substitués en *ortho* est bien décrite dans la bibliographie, elle est beaucoup moins documentée dans le cas de rotations entravées autour de liaisons C(sp^2)-C(sp^3) (Schéma 160).[241]

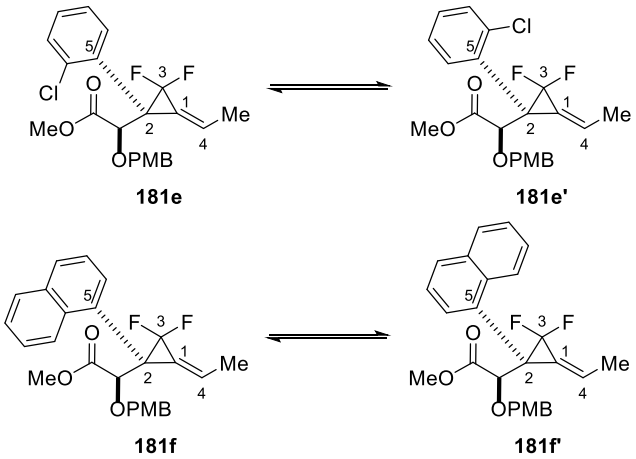


Schéma 160

Les glycolates propargyliques **171g** et **171i** possédant en position acétylénique des groupements hétéroaromatiques relativement riches en électrons, respectivement *N*-Boc-indol-3-yle et 3-thiényle ont été engagés avec succès dans la séquence difluorocyclopropénation/réarrangement d'Ireland–Claisen et ont conduit respectivement aux alkylidène(2-hétéroaryl-3,3-difluoro-cyclopropanes) **181g** et **181i** avec un bon rendement global (70%) (Schéma 161). En revanche, il n'a pas été possible d'isoler le composé **182** en engageant le glycolate propargylique **171h** dans la même séquence réactionnelle. Bien que l'atome de chlore inductif attracteur atténue la basicité du doublet de l'atome d'azote de la pyridine[242] et permette ainsi la difluorocyclopropénation de la triple liaison,[243] le 3,3-difluorocyclopropène résultant **180h** s'est dégradé en présence de TMSCl et KHMDS, ce qui peut être expliqué par l'acidité significative du proton H4 (Schéma 161).

[241] H. Berber, P. Lameiras, C. Denhez, C. Antheaume, J. Clayden, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6015–6027.
[242] (a) K. Lafaye, L. Nicolas, A. Guérinot, S. Reymond, J. Cossy, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4972–4975; (b) K. Lafaye, C. Bosset, L. Nicolas, A. Guérinot, J. Cossy, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2223–2241.
[243] G. Tran, D. Gomez Pardo, T. Tsuchiya, S. Hillebrand, J.-P. Vors, J. Cossy, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3414–3417.

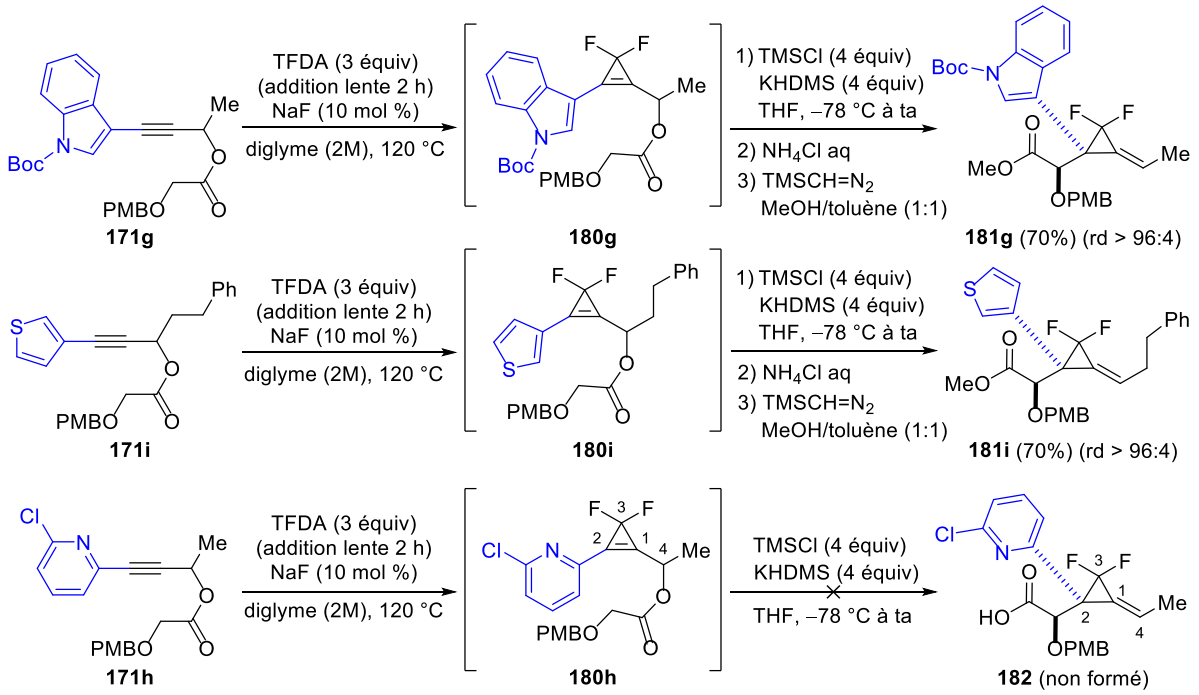
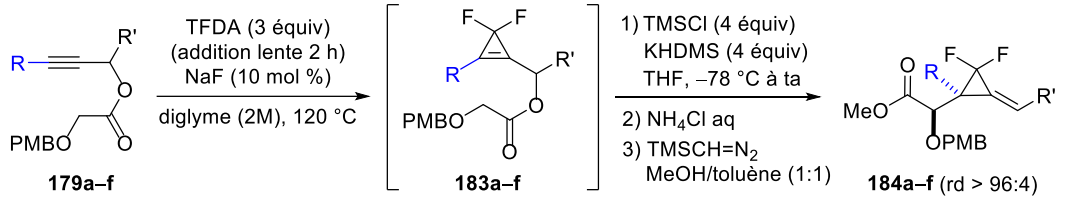


Schéma 161

La réactivité des glycolates propargyliques **179a–f** substitués en position acétylénique par un groupe alkyle a été ensuite étudiée. Hormis le cas du glycolate **179a**, substitué par un groupement phényle en position propargylique, tous les autres glycolates **179b–f** possédant des groupements alkyle en position acétylénique et propargylique ont bien conduit aux alkylidène(*gem*-difluorocyclopropanes) **184b–f** avec une très bonne diastéréosélectivité (rd > 96:4). Bien que la formation du *gem*-difluorocyclopropène **183a** ait été observée, il semblerait de nouveau que l'acidité de H4 (en α du cyclopropène difluoré et en position benzylique) soit responsable de la formation d'un mélange complexe de produits après traitement par TMSCl/KHMDS (Tableau 14, entrée 1). Les groupements alkyles sont en revanche parfaitement compatibles avec la séquence réactionnelle même si les alkylidène(*gem*-difluorocyclopropanes) **184b–f** ont été isolés avec des rendements généralement inférieurs à ceux obtenus dans le cas des composés analogues **181a–i**, substitués en C2 par un groupement aromatique. Ce résultat peut s'expliquer par la plus grande stabilité des *gem*-difluorocyclopropènes possédant un substituant aromatique sur la double liaison par rapport à ceux substitués par un groupement alkyle. Les alkylidène(*gem*-difluorocyclopropanes) **184b** et **184c** possédant un groupement méthyle sur le carbone quaternaire C2 ont été isolés avec des rendements respectifs de 61% et 43% (Tableau 14, entrées 2 et 3). Le glycolate **179d**, substitué par un groupement *tert*-butyle fortement encombrant, a bien conduit au cyclopropènedifluoré **184d** mais avec un rendement faible de 32% (Tableau 14, entrée 4). Le centre quaternaire peut être substitué par une chaîne alkyle incorporant une fonction alcool protégée sous forme d'éther de *tert*-butyldiphénylsilyle, comme l'illustre la formation des alkylidène(*gem*-difluorocyclopropanes)

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

184e (48%) et **184f** (40%) (Tableau 14, entrées 5 et 6). Les rendements en cyclopropanes difluorés **184b–f** (32–61%), bien que modestes, sont tout à fait honorables pour les trois étapes de la séquence réactionnelle et la complexité structurale des composés obtenus (Tableau 14).



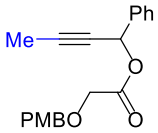
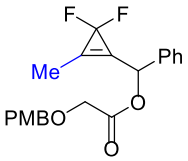
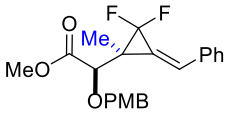
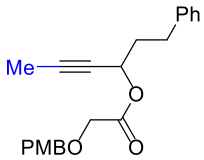
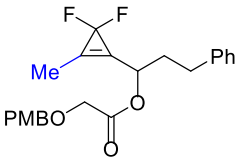
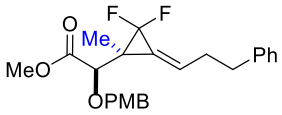
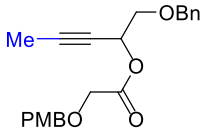
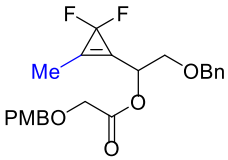
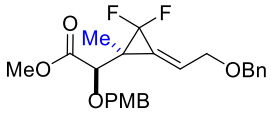
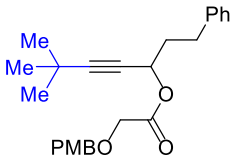
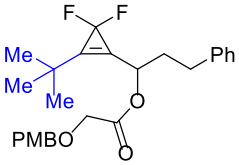
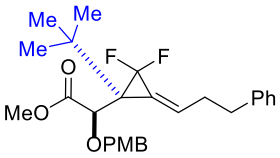
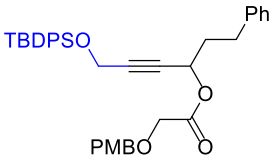
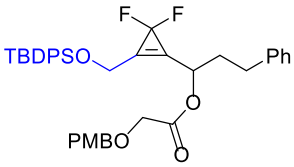
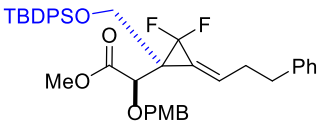
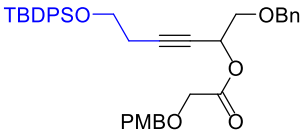
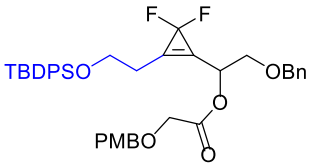
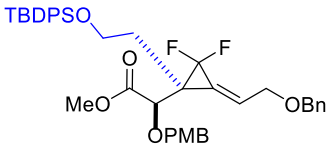
Entrée	Glycolate	Difluorocyclopropène	**184a–e** (Rdt)
1	 **179a**	 **183a**	 **184a** (0%)
2	 **179b**	 **183b**	 **184b** (61%)
3	 **179c**	 **183c**	 **184c** (43%)
4	 **179d**	 **183d**	 **184d** (32%)
5	 **179e**	 **183e**	 **184e** (48%)
6	 **179f**	 **183f**	 **184f** (40%)

Tableau 14

La faisabilité du réarrangement d'Ireland–Claisen des glycinates de *gem*-difluorocyclopropénylcarbinyle a ensuite été évaluée.

2.3 Essais de réarrangement d'Ireland–Claisen d'un glycinate de *gem*-difluorocyclopropénylcarbinyle

Compte tenu des résultats exposés au Chapitre 3 sur la synthèse de dérivés d'α-aminoacides incorporant un alkylidènecyclopropane (cf Chapitre 3, Section 2.3.2, page 117), nous avons voulu tester la faisabilité du réarrangement d'Ireland–Claisen des *N*,*N*-diBoc glycinates **L'**, préparés à partir d'alcools propargyliques **O** par estérification puis difluorocyclopropénation. L'objectif était d'accéder à des dérivés d'α-amino acides **M'** possédant un motif alkylidène(*gem*-difluorocyclopropane) (Schéma 162).

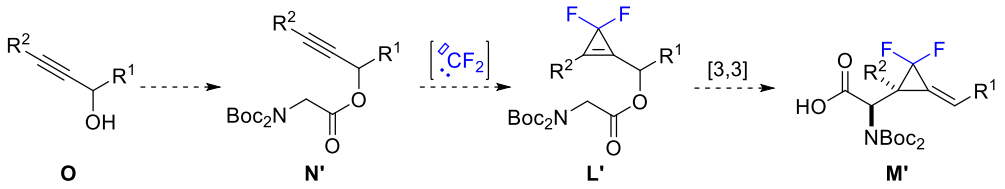


Schéma 162

Le glycinate propargylique **185** a été préparé avec un rendement quasi quantitatif par couplage de l'alcool propargylique **162** avec la *N*,*N*-diBoc glycine **136** en présence d'EDCI et d'une quantité catalytique de DMAP (CH_2Cl_2, ta). Le composé **185** a été engagé dans une difluorocyclopropénation, réalisée dans les conditions précédemment utilisées pour les glycolates, par addition lente de TFDA (en 2 h) en présence d'une quantité catalytique de NaF dans le diglyme à 120 °C. Le glycinate de *gem*-difluorocyclopropényle **186** a été isolé, purifié et obtenu avec un excellent rendement de 91%. Cependant le traitement de **186** par TMSCl (4 équiv) et LiHMDS (4 équiv) (THF, –78 °C à ta) n'a pas conduit au *N*,*N*-diBoc α-aminoacide **188** par réarrangement de l'acétal de cétène silylé **187**. Aucune conversion n'a été observée et le *gem*-difluorocyclopropène **186** a pu être récupéré, après purification par chromatographie sur colonne et isolé avec un rendement de 52%. Le chauffage du milieu réactionnel (50 °C) n'a conduit qu'à un mélange complexe de produits avec décomposition totale du substrat **186**. Signalons que les mêmes résultats ont été obtenus en tentant d'enchaîner la difluorocyclopropénation et le réarrangement d'Ireland–Claisen de manière monotope (Schéma 163).

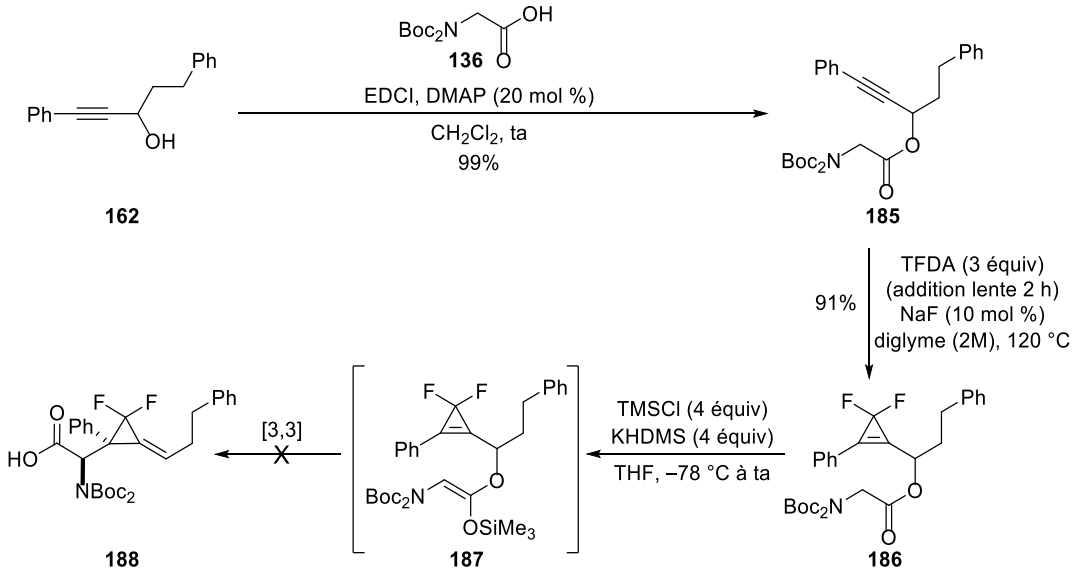


Schéma 163

Nous avions déjà constaté que le réarrangement des *N*,*N*-diBoc glycinates de cyclopropénylcarbinyle était beaucoup plus lent que celui des glycolates analogues en particulier lorsqu'un substituant encombrant était présent en C2 sur le cycle à trois chaînons. N'étant pas parvenus à réaliser la difluorocyclopropénation d'esters propargyliques possédant un alcyne terminal et faute de temps, nous n'avons pas poursuivi nos investigations sur le réarrangement d'Ireland–Claisen des glycinates de *gem*-difluorocyclopropénylcarbinyle.

2.4 Fonctionnalisation des α-alcoxy esters possédant un alkylidène(*gem*-difluorocyclopropane)

Quelques transformations ultérieures impliquant les α-alcoxy esters possédant un alkylidène(*gem*-difluorocyclopropane) en α, issus du réarrangement d'Ireland–Claisen des glycolates de *gem*-difluorocyclopropénylcarbinyle, ont été étudiées.

2.4.1 Hydrogénation diastéréosélective de la double liaison

Les alkylidène(*gem*-difluorocyclopropanes), obtenus par réarrangement d'Ireland–Claisen des glycolates de difluorocyclopropénylcarbinyle, incorporent un carbone tétrasubstitué (C2) dont les deux substituants n'apportent pas un encombrement stérique significativement différent sur les deux faces de la double liaison. C'est pourquoi l'utilisation de réactions d'hydrogénation diastéréosélectives dirigées par des groupements complexants a été considérée.

L'alkylidène(*gem*-difluorocyclopropylcarbinol) **167**, obtenu à partir de l'α-alcoxy ester **166** par traitement avec la DDQ a été engagé dans une hydrogénation en présence du catalyseur de Crabtree

[Ir]-**I** (6 mol %).[177] Cette hydrogénation, dirigée par le groupement hydroxy en position homoallylique, a conduit de manière diastéréosélective au cyclopropane trisubstitué **189** (rd > 96:4) avec un excellent rendement de 91%. La configuration relative du composé **189** a été attribuée par analogie avec les résultats décrits au Chapitre 3 (Schéma 164).

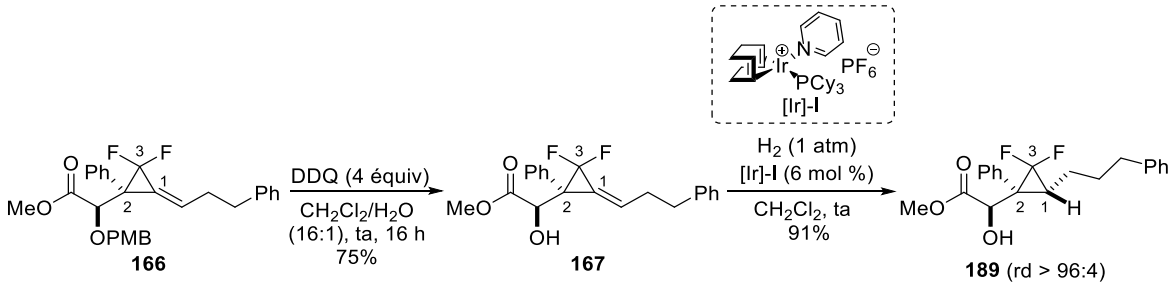


Schéma 164

L'hydrogénation de la double liaison exocyclique des alkylidène(*gem*-difluorocyclopropanes) peut être dirigée par un autre substituant du carbone C2 que le motif α-hydroxyester. Ainsi, dans le cas du composé **184e**, l'alcool primaire a été déprotégé, par traitement avec *n*-Bu_4NF en milieu tamponné par l'acide acétique, pour obtenir l'alkylidène(*gem*-difluorocyclopropaneméthanol) **190** (55%). L'hydrogénation de **190** en présence du catalyseur de Crabtree [Ir]-**I** (6 mol %)[177] a fourni le *gem*-difluorocyclopropane **191** avec une excellente diastéréosélectivité (rd > 96:4) et un très bon rendement de 92% (Schéma 165).

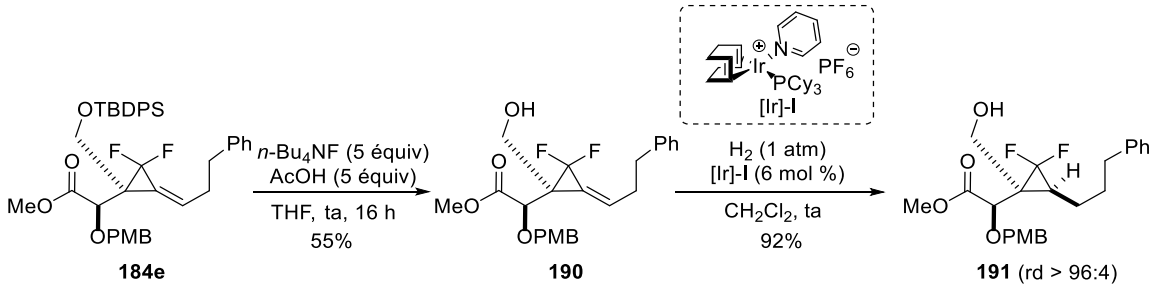


Schéma 165

2.4.2 Coupure oxydante de la chaîne glycolique en C2

Le réarrangement d'Ireland–Claisen des glycolates de *gem*-difluorocyclopropénylcarbinyle mène à des α-alcoxy esters **M** possédant un alkylidène(*gem*-difluorocyclopropane). Nous avons envisagé de réaliser la coupure oxydante de la chaîne glycolique en C2 afin d'accéder à des difluorocyclopropanes possédant une fonction aldéhyde en C2, potentiellement utile pour des transformations ultérieures. L'α-hydroxyester **167** a été réduit par $LiAlH_4$ pour obtenir le 1,2-diol **192** avec un rendement de 72%. Les essais de coupure oxydante du 1,2-diol **192** dans diverses conditions ($NaIO_4$, THF/eau ou acétone/eau ou en milieu anhydre $NaIO_4/SiO_2$, CH_2Cl_2) n'ont pas permis d'isoler

l'aldéhyde désiré **193**. Bien que la formation de l'aldéhyde **193** semblait avoir été initialement détectée par analyse du milieu réactionnel par CCM, ce composé n'a pas pu être isolé. La présence de la double liaison semble responsable de l'instabilité de l'aldéhyde **193**. En effet, lorsque l'α-hydroxyester **189** résultant de l'hydrogénation de l'alkylidènecyclopropane dirigée par la fonction alcool secondaire **167**, a été réduit par $LiAlH_4$, il a été possible d'effectuer la coupure oxydante du 1,2-diol **194** par $NaIO_4$ adsorbé sur silice (CH_2Cl_2, ta)[244] ce qui a permis d'accéder au difluorocyclopropanecarbaldéhyde **195** avec un rendement de 72% (deux étapes à partir de **189**) (Schéma 166).

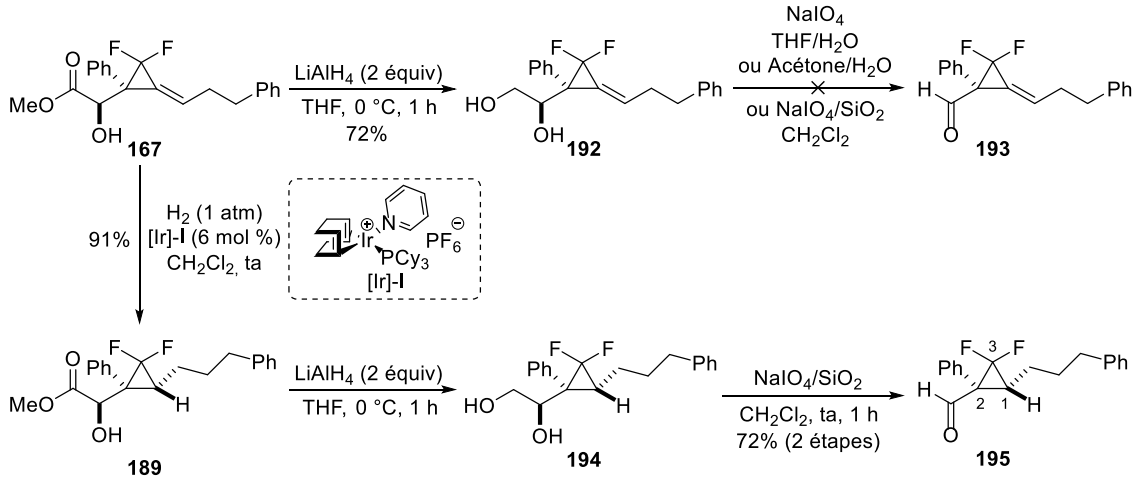


Schéma 166

3. Bilan

Au cours de ces travaux, nous avons montré qu'il était possible d'étendre le champ d'application du réarrangement sigmatropique [3,3] d'Ireland–Claisen des glycolates de cyclopropénylcarbinyle à des substrats incorporant deux atomes de fluor en position C3. Ainsi les glycolates propargyliques **N**, aisément préparés à partir d'alcools propargyliques **O**, ont pu être engagés avec succès dans une séquence de difluorocyclopropénation/réarrangement d'Ireland–Claisen pour fournir, avec des rendements satisfaisants et d'excellentes diastéréosélectivités, des dérivés d'α-hydroxy d'acides **M** possédant en α un motif alkylidène(*gem*-difluorocyclopropane) (Schéma 167).

[244] D. N. Gupta, P. Hodge, J. E. Davies, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2970–2973.

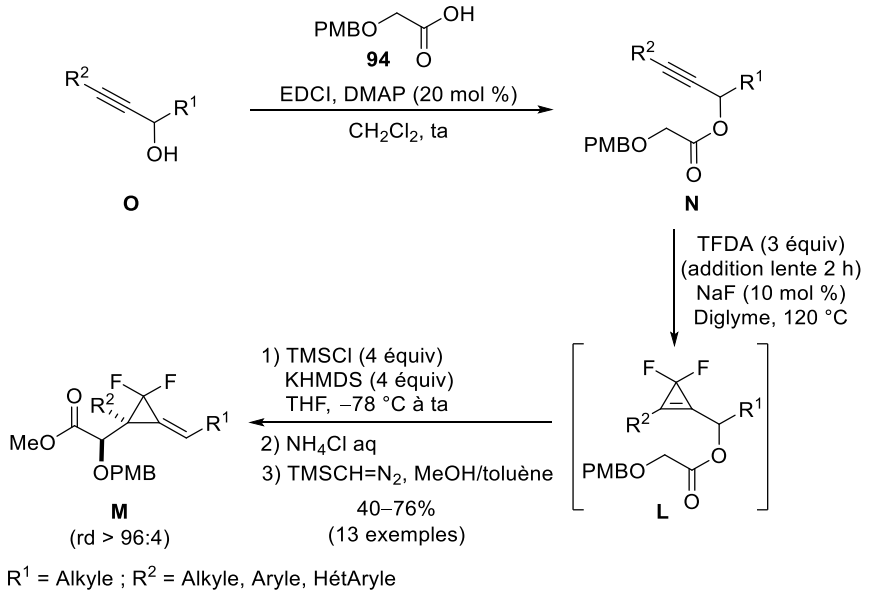


Schéma 167

Il n'a cependant pas été possible de trouver des conditions permettant de réaliser le réarrangement d'Ireland–Claisen des *N,N*-diBoc glycinates de *gem*-difluorocyclopropénylcarbinyle.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Nous avons montré au cours de nos travaux que les réarrangements sigmatropiques [3,3] de dérivés de cyclopropénylcarbinols, facilement préparés par addition d'organolithiens cyclopropéniques sur des aldéhydes, constituaient des outils synthétiques particulièrement intéressants pour accéder de manière diastéréosélective, à des alkylidènecyclopropanes fonctionnalisés.

Le réarrangement sigmatropique [3,3] des cyanates de cyclopropénylcarbinyle **C**, engendrés par déshydratation des carbamates correspondants **D**, permet d'accéder à des alkylidènecyclopropanes possédant un isocyanate **B**, qui constitue une excellente fonction pour introduire de la diversité fonctionnelle. Par addition d'alcools et d'amines, les *N*-cyclopropyl carbamates et urées **A** correspondants ont été respectivement obtenus alors qu'un traitement par l'anhydride trifluoroacétique en présence de pyridine a fourni les trifluoroacétamides **A3**. Les possibilités de fonctionnalisation pourraient être encore élargies en réalisant l'addition d'acides aryl- ou alcénylboroniques[245] sur les alkylidène(isocyanato)cyclopropanes pour accéder aux amides correspondants **A4** (Schéma 168).

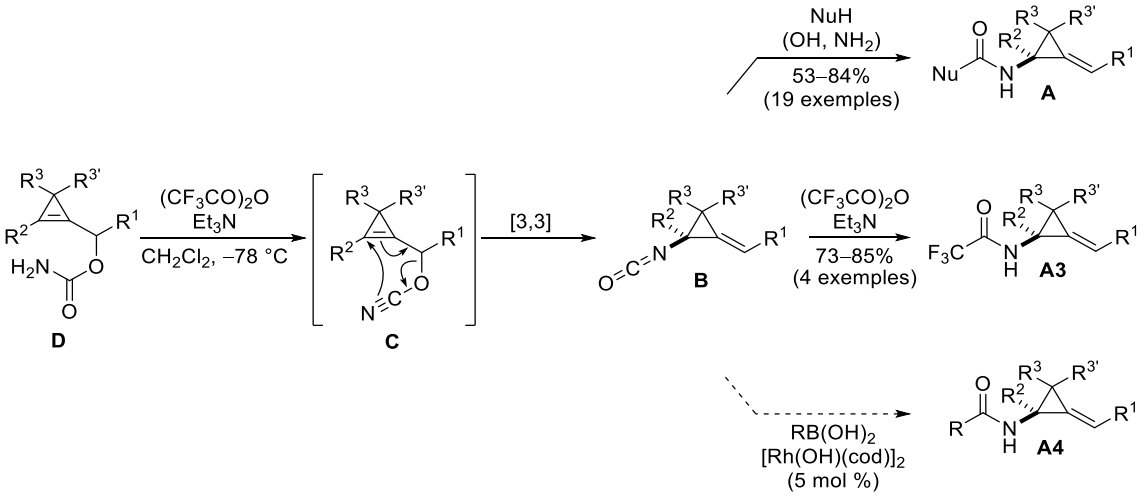


Schéma 168

Nous avons décrit les premiers exemples de réarrangement d'Ireland–Claisen d'esters dérivés de cyclopropénylcarbinols. A partir des glycolates **J** et des glycinates **J'** de cyclopropénylcarbinyle, des dérivés d'α-alcoxy et d'α-amino esters **H** et **H'**, possédant un alkylidène(cyclopropane) en α, ont été obtenus avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités pour le contrôle de la

[245] T. Miura, Y. Takahashi, M. Murakami, *Chem. Commun.* **2007**, 3577–3579.

configuration des deux nouveaux centres stéréogènes créés et de la double liaison exocyclique (Schéma 169).

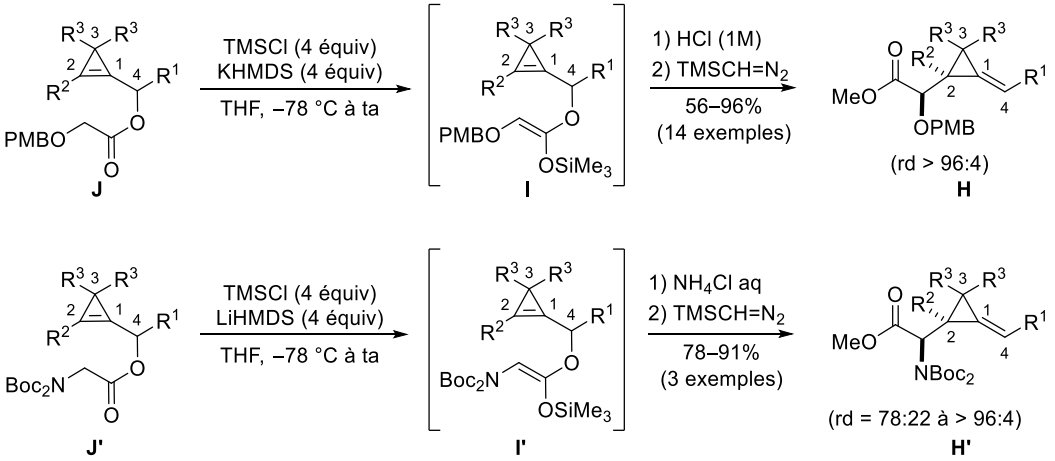


Schéma 169

A partir de glycolates propargyliques **N** une séquence impliquant une difluorocyclopropénation de la triple liaison suivie d'un réarrangement d'Ireland–Claisen, réalisée de manière monotope, a été mise au point. Il a ainsi été possible d'accéder à des alkylidène(*gem*-difluorocyclopropanes) fonctionnalisés **M** (Schéma 170).

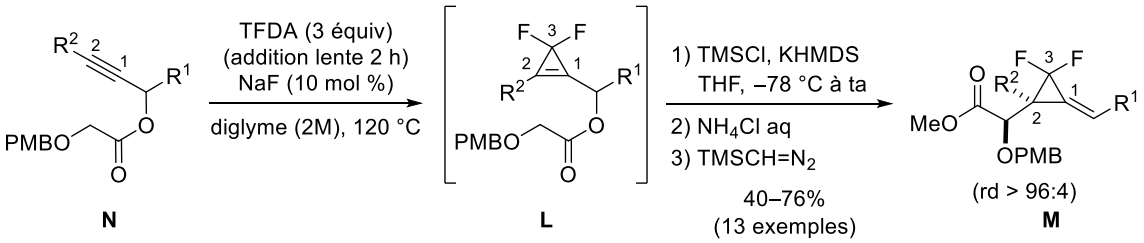


Schéma 170

A partir des alkylidène(*gem*-difluorocyclopropanes) **M**, le motif glycolate peut être transformé en aldéhyde (comme cela a été montré sur un exemple de substrat) après hydrogénation de la double liaison. Les aldéhydes **P** constituent des « briques moléculaires » particulièrement intéressantes pour accéder à une grande diversité de *gem*-difluorocyclopropanes fonctionnalisés. Ces composés pourraient être facilement accessibles sous forme optiquement enrichie en utilisant les alcools propargyliques secondaires chiraux **O** correspondants optiquement actifs comme substrats (Schéma 171).

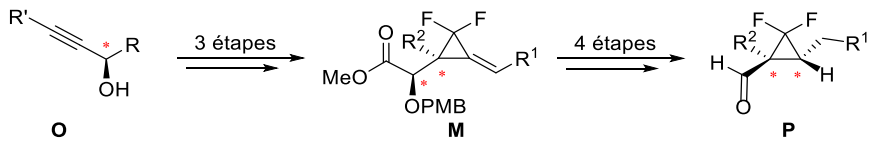


Schéma 171

L'hydrogénation de la double liaison des alkylidènecyclopropanes issus des réarrangements sigmatropiques [3,3] a permis d'obtenir des cyclopropanes fonctionnalisés correspondants possédant deux carbones asymétriques sur le cycle à trois chaînons. Cette transformation peut être réalisée de manière diastéréosélective :

- en exploitant, de manière classique, la différence d'encombrement stérique des deux faces de la double liaison selon les substituants présents en C2,
- en exploitant, de manière originale, l'effet directeur de groupements complexants dans des substituants du carbone C2 (Schéma 172).[246]

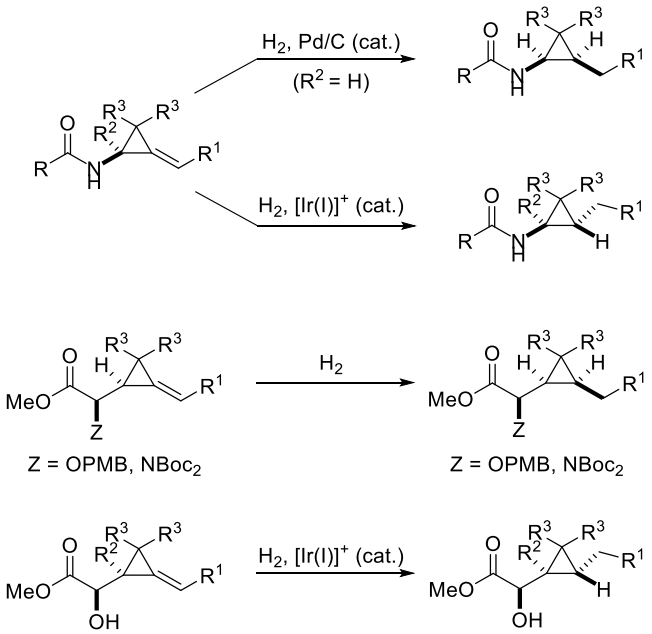


Schéma 172

D'autres transformations de la double liaison exocyclique des alkylidènecyclopropanes issus des réarrangements sigmatropiques, pourraient être considérées. Des cycloadditions seraient notamment particulièrement intéressantes pour augmenter la complexité structurale. Par exemple, à partir des alkylidène(aminocyclopropanes) **A** issus des réarrangements de cyanates de cyclopropénylcarbinyle, l'introduction d'une chaîne carbonée comportant un alcyne sur l'atome d'azote pourrait permettre de réaliser des réactions de Pauson–Khand intramoléculaires des énynes **Q** correspondants menant à des composés azatricycliques **R** (Schéma 173).

[246] A. Mamai, R. Zhang, A. Natarajan, J. S. Madalengoitia, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 455–460.

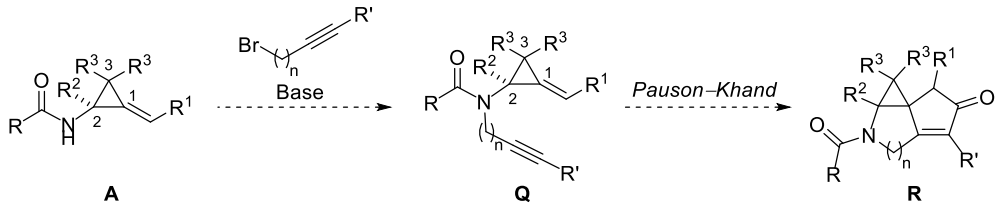


Schéma 173

EXPERIMENTAL SECTION – CHAPTER 2

CHAPTER 2

GENERAL EXPERIMENTAL METHODS

Reactions run under anhydrous conditions were realized in oven- or flame-dried flasks and under an atmosphere of argon.

THF and Et_2O were distilled from sodium–benzophenone, CH_2Cl_2 was distilled from CaH_2. Other reagents were obtained from commercial suppliers and used as received.

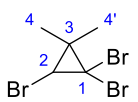
TLC was performed on silica gel plates visualized either with a UV lamp (254 nm), or using solutions of *p*-anisaldehyde–sulfuric acid–acetic acid in EtOH or $KMnO_4$–K_2CO_3 in water followed by heating. Flash chromatography was performed on silica gel (230-400 mesh).

Infrared (IR) spectra were recorded on a Bruker TENSOR™ 27 (IRFT), wave-numbers are indicated in cm^{-1}. NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE 400. ^1H NMR spectra were recorded at 400 MHz and data are reported as follows: chemical shift in ppm from tetramethylsilane as an internal standard, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet or overlap of non-equivalent resonances), integration. ^{13}C NMR spectra were recorded at 100 MHz and data are reported as follows: chemical shift in ppm from tetramethylsilane with the solvent as an internal indicator ($CDCl_3$ δ 77.16 ppm, C_6D_6 δ 128.06 ppm, DMSO-d_6 δ 39.52 ppm), multiplicity with respect to proton (deduced from DEPT experiments, s = quaternary C, d = CH, t = CH_2, q = CH_3). Melting points were determined on a Kofler bench or a Thomas-Hoover melting point apparatus in open capillaries. Mass spectra with electronic impact (EI–MS) were recorded with a Shimadzu GCMS-QP2010S gas chromatography-mass spectrometer. High resolution mass spectra were obtained by electrospray ionization with an orbitrap mass analyzer (Mass Spectrometry group, Paris VI University). Optical rotations were determined using a Perkin Elmer 343 polarimeter. The enantiomeric purities were determined by super-critical fluid chromatography analysis on a chiral stationary phase using a Minigram Berger SFC-Mettler Toledo apparatus.

1. Preparation of cyclopropenylcarbinols

1.1 Preparation of 3,3-dimethylcyclopropenylcarbinols 4a–o

1,1,3-Tribromo-2,2-dimethylcyclopropane (2). To a solution of 1-bromo-2-methyl-prop-1-ene (57.0 g, 422 mmol) and Cetrimide (28.4 g, 84.4 mmol, 0.2 equiv) in CH_2Cl_2 (200 mL) at 0 °C, were successively added a 50 % aqueous solution of NaOH (200 mL) and $CHBr_3$ (73.7 mL, 213 mmol, 2 equiv). After 20 h of vigorous stirring at rt, the reaction mixture was cooled down to 0 °C and cautiously neutralized by dropwise addition of a 37% solution of hydrochloric acid. The resulting mixture was diluted with Et_2O and the black suspension was filtered through a pad of Celite (Et_2O). The layers of the filtrate were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue purified by filtration through silica gel (petroleum ether). After evaporation of the solvent, the residue was purified by fractional distillation (T_{eb} = 75–90 °C, 10 Torr) to afford 87.3 g (67%) of **2** as a clear colorless liquid.



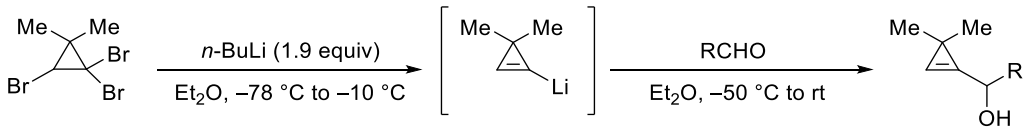
2

$C_5H_7Br_3$

M = 306.82 g/mol

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.47 (s, 1H, H_2), 1.51 (s, 3H, H_4), 1.37 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 43.0 (s, C_3), 42.6 (d, C_2), 30.7 (s, C_1), 25.6 (q, C_4), 22.7 (q , $C_{4'}$). *Spectral data match with those reported for this compound.*[161]

3,3-Dimethylcyclopropenylcarbinols are readily obtained by reaction of aldehydes with an excess of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium (usually 2–3 equiv), which can be generated *in situ* by treatment of 1,1,2-tribromo-3,3-dimethylcyclopropane **2** (3 equiv) with *n*-BuLi (5.7 equiv, 1.9 equiv relative to **2**) (Et_2O, –50 °C to –10 °C).[162]

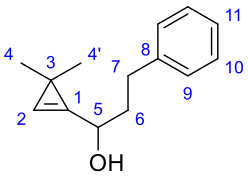


2 **3** **4a–o**

The preparation of cyclopropenylcarbinols **4a**,[166] **4b**,[247] **4f**,[166] and **4m**,[248] according to this latter procedure has already been reported and is recalled thereafter only for the synthesis of **4a**.

[247] F. Miege, C. Meyer, J. Cossy, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4144–4147.
[248] Archambeau, A.; Miege, F.; Meyer, C.; Cossy, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11540–11544.

1-(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)-3-phenylpropan-1-ol (4a) (representative procedure). To a solution of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromo-cyclopropane **2** (7.36 g, 24.0 mmol, 3 equiv) and *n*-BuLi (18.2 mL, 2.5 M solution in hexanes, 45.6 mmol, 5.7 equiv) in Et_2O (72 mL) (–78 °C to –10 °C, 1 h at –10 °C)] at –50 °C, was added dropwise hydrocinnamaldehyde (1.18 mL, 8.00 mmol). The reaction mixture was warmed to –10 °C, stirred for 40 min at that temperature and then hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl. The resulting mixture was diluted with ether, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 90/10 to 80/20) to afford 1.52 g (97%) of cyclopropenylcarbinol **4a** as a slightly yellow oil.

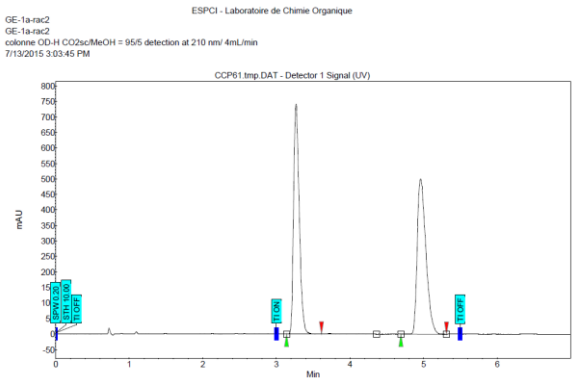


4a
$C_{14}H_{18}O$
M = 202,29 g/mol

IR 3375, 3027, 1753, 1604, 1496, 1454, 1364, 1054, 1030, 746, 698 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33–7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 7.24–7.18 (m, 3H, H_{Ar}), 7.08–7.06 (m, 1H, H_2), 4.70 (t, J = 6.0 Hz, 1H, H_5), 2.79 (t, J = 8.5 Hz, 2H, H_7), 2.03–1.94 (m, 2H, H_6), 1.74 (s, 1H, OH), 1.23 (s, 3H, H_4), 1.21 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 141.9 (s, C_8), 136.8 (s, C_1), 128.63 (d, 2C), 128.59 (d, 2C) (C_9+C_{10}), 126.1 (d, C_{11}), 114.8 (d, C_2), 68.6 (d, C_5), 37.9 (t, C_6), 31.7 (t, C_7), 28.1 (q, C_4), 27.8 (q, $C_{4'}$), 21.2 (s, C_2). *Spectra data match with those reported for this compound.*[166]

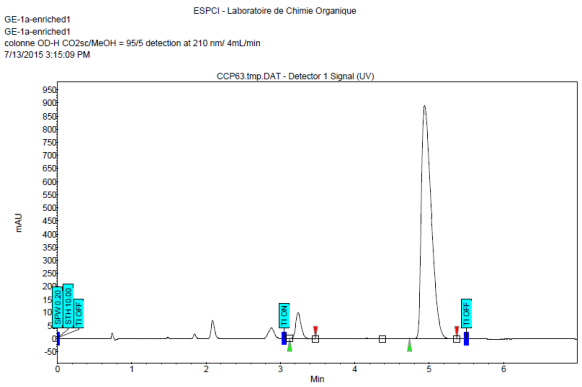
(1*R*)-1-(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)-3-phenylpropan-1-ol (*R*)-(4a).[166] A flame-dried flask containing powdered 4Å molecular sieves (1.0 g) was charged with CH_2Cl_2 (10 mL), L-(+)-diethyl tartrate (247 mg, 1.20 mmol, 1.2 equiv) and racemic cyclopropenylcarbinol **4a** (200 mg, 0.989 mmol). To the resulting mixture at –20 °C, was added Ti(O*i*Pr)$_4$ (296 µL, 1.00 mmol, 1.01 equiv). After 0.5 h, a solution of *t*-BuOOH (200 µL, *ca* 5.5 M in decane, 1.10 mmol, 1.1 equiv) was added. After 1 h stirring between –20 °C and –15 °C, the reaction was quenched by addition of a 20 % aqueous solution of NaOH (10 mL). The resulting mixture was stirred for 1 h at rt and then filtered through Celite (CH_2Cl_2). The organic phase of the filtrate was washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl, brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 90/10), to afford 76 mg (38%) of enantioenriched (*R*)-**4a** as a colorless oil; **[α]$_D$** –2.15 (*c* 1.0, $CHCl_3$). The enantiomeric excess of (*R*)-**4a** (ee = 88%) was determined by super-critical fluid chromatography (SFC) using a chiral stationary phase (OD-H column, P = 100 bars, flow rate = 4 mL/min, eluent = sc CO_2/MeOH = 95:5, detection at 210 nm).

(±)-**4a**



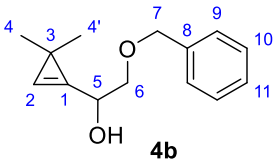
Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	3.26	741.4	66.0	49.050	0.00	0.00
2	UNKNOWN	4.96	500.8	68.6	50.950	1.52	9.54
Total			1242.2	134.6	100.000		

(*R*)-**4a**



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	3.24	99.9	8.5	5.840	0.00	0.00
2	UNKNOWN	4.94	890.7	136.7	94.160	1.53	9.03
Total			990.7	145.2	100.000		

2-(Benzyloxy)-1-(3,3-dimethylcycloprop-1-en-1-yl)ethan-1-ol (4b). Reaction of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromocyclopropane **2** (3.33 g, 10.9 mmol, 2.1 equiv) and *n*-BuLi (8.27 mL, 2.5 M in hexanes, 20.7 mmol, 4.0 equiv) in Et_2O (35 mL) (–78 °C to –10 °C, 1 h at –10 °C)] with benzyloxyacetaldehyde (784 µL, 5.17 mmol) according to the usual procedure (20 min at –10 °C), followed by work-up and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80/20), afforded 937 mg (83%) of alcohol **4b** as a yellow oil.

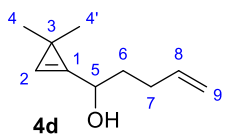


4b

$C_{14}H_{18}O_2$
M = 218,30 g/mol

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39–7.27 (m, 5H, H_{Ar}), 7.14 (s, 1H, H_2), 4.94–4.83 (m, 1H, H_5), 4.60 (s, 2H, H_7), 3.69 (dd, AB syst, J = 9.6, 3.4 Hz, 1H, H_6) 3.53 (dd, AB syst, J = 9.6, 7.2 Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.56–2.52 (br s, 1H, OH), 1.17 (s, 6H, $H_4 + H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 137.9 (s, C_1), 133.7 (s, C_8), 128.6 (d, 2C, C_9), 128.0 (d, 2C, C_{10}), 116.4 (d, C_2), 73.7 (t, C_7), 73.0 (t, C_6), 68.5 (d, C_5), 27.7 (q, C_4), 27.4 (q, $C_{4'}$), 20.7 (s, C_3). *Spectra data match with those reported for this compound.*[247]

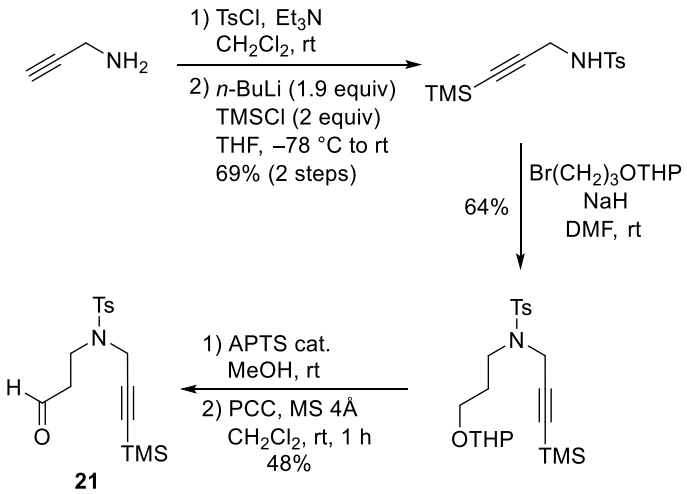
1-(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)pent-4-en-1-ol (4d). Reaction of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromocyclopropane **2** (1.53 g, 5.00 mmol, 2 equiv) and *n*-BuLi (3.80 mL, 2.5 M in hexanes, 9.50 mmol, 3.8 equiv) in Et_2O (23 mL) (–78 °C to –10 °C, 1 h at –10 °C)] with pent-4-enal (246 µL, 2.50 mmol), according to the general procedure (15 min at –10 °C), followed by work-up and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10), afforded 245 mg (64%) of cyclopropenyl carbinol **4d** as a yellow oil.



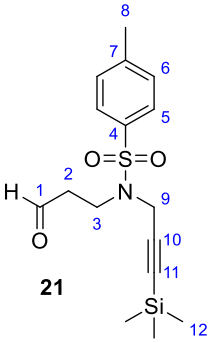
4d $C_{10}H_{16}O$
M = 152,24 g/mol

IR 3394, 1752, 1641, 1450, 1365, 1070, 1017, 913 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.03 (br s, 1H, H_2), 5.86 (ddd, J = 17.0, 6.7, 3.4 Hz, 1H, H_8), 5.07 (ddd, J = 17.1, 3.5, 1.6 Hz, 1H, H_9), 4.99 (apparent br d, J = 10.2 Hz, 1H, $H_{9'}$), 4.74–4.64 (m, 1H, H_5), 2.30–2.16 (m, 2H, H_7), 1.91 (br s, 1H, OH), 1.85–1.69 (m, 2H, H_6), 1.24–1.15 (m, 6H, H_4 + $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.2 (d, C_8), 136.9 (s, C_1), 115.2 (t, C_9), 114.5 (d, C_2), 68.6 (d, C_5), 35.3 (t, C_6), 29.7 (t, C_7), 28.0 (q, C_4), 27.7 (q, $C_{4'}$), 21.0 (s, C_3); **HRMS** calcd for $C_{10}H_{16}ONa$ (M+Na$^+$): 175.10934. Found: 175.10895.

Aldehyde **21**, used for the synthesis of the cyclopropenylcarbinols **4e** was synthesized in five steps from propargylamine (21% overall yield). Tosylation of nitrogen atom and silylation of the triple bond afforded sulfonamide, which underwent alkylation leading to *N*,*N*-disubstituted sulfonamide. The latter compound was deprotected then directly engaged in a subsequent oxidation which provided aldehyde **21**.[249]



***S*-(4-methylphenyl)-3-oxo-*N*-[3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl]propane-1-sulfonamido (21).** To a solution of *N*,*N*-disubstituted sulfonamide (1.83 g, 4.31 mmol) in MeOH (17 mL) was added APTS monohydrate (820 mg, 4.31 mmol) at rt and the reaction mixture was stirred for 12 h. To this solution, water was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were successively washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine, then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. To a solution of the crude residue in CH_2Cl_2 (17 mL) was added powdered 4Å molecular sieves (5 g), and PCC (2.79 g, 12.9 mmol). The solution was stirred at 0 °C for 1 h. To this solution was



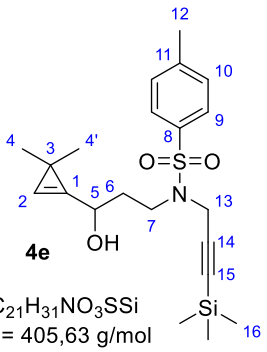
21 $C_{16}H_{23}NO_3SSi$
M = 337,51 g/mol

[249] A. Kinoshita, N. Sakakibara, M. Mori, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8155–8167.

added ether and after 3 h stirring, the solution was passed through a pad of celite (Et_2O) and the solution was concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80/20) to afford 704 mg (48%) of **21** as a colorless oil.

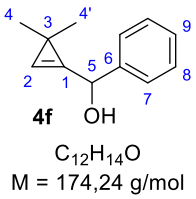
IR 2178, 1732, 1598, 1348, 1250, 1162, 1092, 845, 666 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.81 (s, 1H, CHO), 7.74 (apparent br d, 2H, H_5), 7.31 (apparent br d, 2H, H_6), 4.14 (s, 2H, H_9), 3.51 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H_2), 2.85 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H_3), 2.43 (s, 3H, H_8), -0.00 (s, 9H, H_{12}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 200.3 (s, C_1), 143.8 (s, C_7), 135.5 (s, C_4), 129.8 (d, 2C, C_6), 128.0 (d, 2C, C_5), 97.9 (s, C_{11}), 91.4 (s, C_{10}), 43.2 (t, C_3), 40.6 (t, C_9), 38.6 (t, C_2), 21.7 (q, C_8), -0.32 (q, 3C, C_{12}); **HRMS** calcd for $C_{16}H_{24}NO_3SSi$ ($M+H^+$): 338.12407. Found: 338.12384.

3-(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)-3-hydroxy-S-(4-methylphenyl)-*N*-[3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl]propane-1-sulfonamido (4e). Reaction of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromocyclopropane **2** (1.84 g, 6.00 mmol, 3 equiv) and *n*-BuLi (4.56 mL, 2.5 M in hexanes, 11.4 mmol, 5.7 equiv) in Et_2O (18 mL) (–78 °C to –10 °C, 1 h at –10 °C)] with a solution of aldehyde **21** (675 mg, 2.00 mmol) in THF (3 mL), according to the general procedure (15 min at –10 °C), followed by work-up and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10), afforded 585 mg (72%) of cyclopropenyl carbinol **4e** as a yellow oil.



IR 3521, 2178, 1753, 1598, 1453, 1346, 1250, 1159, 993, 843, 760, 664 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_9), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{10}), 7.07–7.04 (m, 1H, H_2), 4.90–4.79 (m, 1H, H_5), 4.26 (dd, J = 18.6, 0.9 Hz, 1H, H_{13}), 4.06 (d, J = 18.6 Hz, 1H, $H_{13'}$), 3.55–3.43 (m, 1H, H_7), 3.26 (ddd, J = 14.0, 6.9, 4.6 Hz, 1H, $H_{7'}$), 2.60 (s, 1H, OH), 2.41 (s, 3H, H_{12}), 1.97 (dddd, J = 14.1, 8.6, 7.0, 4.1 Hz, 1H, H_6), 1.80 (dddd, J = 13.9, 9.0, 6.6, 4.6 Hz, 1H, $H_{6'}$), 1.19 (d, J = 0.5 Hz, 6H, H_4), -0.01 (s, 9H, H_{16}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 143.7 (s, C_{11}), 136.2 (s, C_1), 135.8 (s, C_8), 129.7 (d, 2C, C_{10}), 127.9 (d, 2C, C_9), 114.9 (d, C_2), 98.0 (s, C_{15}), 91.2 (s, C_{14}), 65.9 (d, C_5), 42.9 (t, C_7), 37.8 (t, C_{13}), 34.0 (t, C_6), 27.9 (q, C_4), 27.7 (q, $C_{4'}$), 21.6 (q, C_{12}), 21.0 (s, C_3), -0.3 (q, 3C, C_{16}); **HRMS** calcd for $C_{21}H_{31}NO_3SSiNa$ ($M+Na^+$): 428.16861. Found: 428.16851.

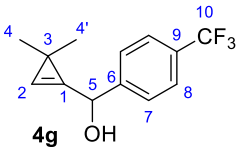
(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)(phenyl)methanol (4f). Reaction of



3,3-dimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromocyclopropane **2** (1.84 g, 6.00 mmol, 3 equiv) and *n*-BuLi (4.56 mL, 2.5 M in hexanes, 11.4 mmol, 5.7 equiv) in Et_2O (18 mL) (–78 °C to –10 °C, 1 h at –10 °C)] with a solution of benzaldehyde (202 µL, 2.00 mmol) in THF (3 mL), according to the general procedure (15 min at –10 °C), followed by work-up and purification by flash chromatography on silica

gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10), afforded 345 mg (99%) of cyclopropenyl carbinol **4f** as a yellow oil. *The spectral data match those reported in the literature.*[166]

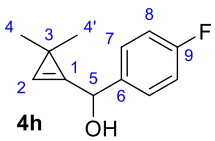
(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)[4-(trifluoromethyl)phenyl]methanol (4g). Reaction of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromocyclopropane **2** (1.23 g, 4.00 mmol, 2 equiv) and *n*-BuLi (3.04 mL, 2.5 M in hexanes, 7.60 mmol, 3.8 equiv) in Et_2O (20 mL) (–78 °C to –10 °C, 1 h at –10 °C)] with a solution of 4-trifluoromethylbenzaldehyde (348 mg, 2.00 mmol) in THF (3 mL), according to the general procedure (15 min at –10 °C), followed by work-up and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10), afforded 480 mg (99%) of cyclopropenyl carbinol **4g** as a yellow oil.



$C_{13}H_{13}F_3O$
M = 242.24 g/mol

IR 3341, 1751, 1620, 1415, 1323, 1164, 1123, 1066, 1016, 850, 794, 699, 654, 606 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (dm, apparent br d, J = 8.0 Hz, 2H, H_8), 7.54 (dm, apparent br d, J = 8.2 Hz, 2H, H_7), 7.17 (m, apparent br s, 1H, H_2), 5.79 (s, 1H, H_5), 1.19 (s, 3H, H_4), 1.05 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 145.1 (s, C_6), 136.1 (s, C_1), 130.0 (s, $^2J_{C\text{-}F}$ = 32.6 Hz, C_9), 128.2 (s, $^1J_{C\text{-}F}$ = 252 Hz, C_{10}), 126.6 (d, 2C, C_7), 125.6 (d, 2C, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.6 Hz, C_8), 116.2 (d, C_2), 70.5 (d, C_5), 27.5 (q, C_4), 27.3 (q, $C_{4'}$), 22.2 (s, C_3); **HRMS** calcd for $C_{13}H_{13}F_3O_2Na$ (M+O+Na^+): 281.07599. Found: 281.07602. This compound underwent oxidation upon storage before/when the spectrum was recorded.

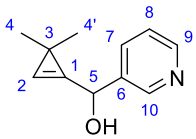
(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)(4-fluorophenyl)methanol (4h). Reaction of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromocyclopropane **2** (920 mg, 3.00 mmol, 2 equiv) and *n*-BuLi (2.28 mL, 2.5 M in hexanes, 5.7 mmol, 3.8 equiv) in Et_2O (13 mL) (–78 °C to –10 °C, 1 h at –10 °C)] with a solution of 4-fluorobenzaldehyde (162 µL, 1.50 mmol) in THF (3 mL), according to the general procedure (15 min at –10 °C), followed by work-up and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10), afforded 151 mg (52%) of cyclopropenyl carbinol **4h** as a pale yellow oil.



$C_{12}H_{13}FO$
M = 192,23 g/mol

IR 3357, 1752, 1604, 1508, 1450, 1366, 1223, 1156, 1014, 839, 788, 707 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (ddd, J = 8.9, 5.4, 0.5 Hz, 2H, H_7), 7.14–7.11 (m, 1H, H_2), 7.04 (apparent t, J = 8.7 Hz, 2H, H_8), 5.70 (s, 1H, H_5), 2.33 (s, 1H, OH), 1.18 (s, 3H, H_4), 1.05 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 162.5 (C_q, d, $^1J_{C\text{-}F}$ = 245.9 Hz, C_9), 137.0 (C_q, d, $^4J_{C\text{-}F}$ = 3.2 Hz, C_6), 136.4 (s, C_1), 128.2 (CH_2, d, 2C, $^3J_{C\text{-}F}$ = 8.2 Hz, C_7), 115.5 (CH_2, d, 2C, $^2J_{C\text{-}F}$ = 21.5 Hz, C_8), 115.4 (d, C_2), 70.5 (d, C_5), 27.5 (q, C_4), 27.3 (q, $C_{4'}$), 21.9 (s, C_3).

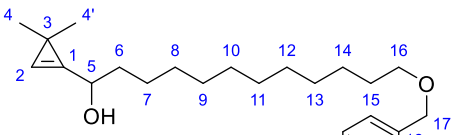
(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)(pyridin-3-yl)methanol (4j). This compound was prepared by reaction of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromo-cyclopropane **2** (2.76 g, 9.00 mmol, 2.5 equiv) and *n*-BuLi (6.8 mL, 2.5 M in hexanes, 17 mmol, 4.7 equiv) in Et_2O (27 mL) (–78 °C to –10 °C, 1 h at –10 °C)] with 3-pyridinecarboxaldehyde (338 µL, 3.60 mmol) according to the general procedure (–50 °C to –10 °C, 15 min at –10 °C), followed by work-up and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50), afforded 612 mg (97%) of cyclopropenylcarbinol **4j** as an orange oil.



4j
$C_{11}H_{13}NO$
M = 175,23 g/mol

IR 3166 (br), 1751, 1580, 1425, 1365, 1183, 1068, 1019, 947, 842, 774, 710, 651, 629 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (m, 1H, H_{10}), 8.46 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H, H_9), 7.77 (dddd, J = 7.9, 2.3, 1.7, 0.6 Hz, 1H, H_7), 7.28 (ddd, J = 7.9, 4.9, 0.6 Hz, 1H, H_8), 7.14 (m, apparent br s, 1H, H_2), 5.77 (s, 1H, H_5), 3.95 (br s, 1H, OH), 1.17 (s, 3H, H_4), 1.03 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 148.8 (d, C_{10}), 147.9 (d, C_9), 137.3 (s, C_6), 136.1 (s, C_1), 134.4 (d, C_7), 123.7 (d, C_8), 116.1 (d, C_2), 68.7 (d, C_5), 27.5 (q, C_4), 27.4 (q, $C_{4'}$), 22.0 (s, C_3); **HRMS** calcd for $C_{11}H_{14}NO$ ($M+H^+$): 176.10699. Found: 176.10724.

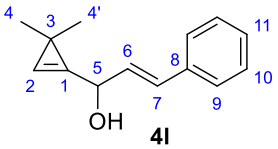
12-(benzyloxy)-1-(3,3-dimethylcycloprop-1-en-1-yl)dodecan-1-ol (4k). Reaction of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromocyclopropane **2** (745 mg, 2.43 mmol, 3 equiv) and *n*-BuLi (1.85 mL, 2.5 M in hexanes, 4.61 mmol, 5.7 equiv) in Et_2O (7 mL) (–78 °C to –10 °C, 1 h at –10 °C)] with 12-(benzyloxy)dodecanal (235 mg, 0.809 mmol) according to the general procedure (–50 °C to –10 °C, 15 min at –10 °C), followed by work-up and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80/20), afforded 255 mg (88%) of cyclopropenylcarbinol **4k** as an colorless oil.



4k
$C_{24}H_{38}O_2$
M = 358,57 g/mol

IR 3381, 1753, 1454, 1363, 1099, 733, 696, 613 cm^{-1}; **^{1}H NMR** δ 7.35 (s, 2H, H_{Ar}), 7.34 (s, 2H, H_{Ar}), 7.32–7.24 (m, 1H, H_{Ar}), 7.02–7.00 (m, 1H, H_2), 4.65 (t, J = 6.0 Hz, 1H, H_5), 4.51 (s, 2H, H_{17}), 3.47 (apparent t, J = 6.7 Hz, 2H, H_{16}), 1.82 (br s, 1H, OH), 1.70–1.56 (m, 4H, $H_6 + H_{15}$), 1.50–1.24 (m, 16H, $H_{7–14}$), 1.20 (s, 3H, H_4), 1.19 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.8 (s, C_{18}), 137.12 (s, C_1), 128.44 (d, 2C, C_{20}), 127.73 (d, 2C, C_{19}), 127.57 (d, C_{21}), 114.11 (d, C_2), 72.95 (t, C_{17}), 70.63 (t, C_{16}), 69.20 (d, C_5), 36.26 (t, C_6), 29.88 (t, $C_{8–13}$), 29.70 (t, $C_{8–13}$), 29.67 (t, 3C, $C_{8–13}$), 29.64 (t, $C_{8–13}$), 29.59 (t, C_{15}), 28.0 (q, C_4), 27.7 (q, $C_{4'}$), 26.3 (t, C_{14}), 25.3 (t, C_7), 21.0 (s, C_3); **HRMS** calcd for $C_{24}H_{39}O_2$ ($M+H^+$): 359.29446. Found: 359.29440.

(2*E*)-1-(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)-3-phenylprop-2-en-1-ol (4l). Reaction of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromocyclopropane **2** (1.23 g, 4.00 mmol, 2 equiv) and *n*-BuLi (3.04 mL, 2.5 M in hexanes, 7.60 mmol, 3.8 equiv) in Et_2O (20 mL) (–78 °C to –10 °C, 1 h at –10 °C)] with freshly distilled (*E*)-cinnamaldehyde (252 µL, 2.00 mmol) according to the usual procedure (20 min at –10 °C), followed by work-up and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 88/12 to 80/20), afforded 396 mg (99%) of alcohol **4l** as a yellow oil. This unstable cyclopropenylcarbinol was characterized by IR and NMR and then immediately engaged in the acylation step.

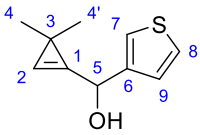


4l

$C_{14}H_{16}O$
M = 200.28 g/mol

IR 3364, 3027, 1752, 1601, 1449, 1365, 1262, 1181, 1095, 1070, 1050, 1011, 965, 910, 735, 693 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40–7.37 (m, 2H, H_{10}), 7.34–7.30 (m, 2H, H_9), 7.27–7.23 (m, 1H, H_{11}), 7.13 (m, apparent br s, 1H, H_2), 6.70 (dd, J = 15.9, 1.2 Hz, 1H, H_7), 6.29 (dd, J = 15.9, 6.4 Hz, 1H, H_6), 5.35 (apparent dt, J = 6.4, 1.2 Hz, 1H, H_5), 2.05 (br s, 1H, OH), 1.24 (s, 3H, H_4), 1.22 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 136.6 (s, C_8), 135.5 (s, C_1), 131.2 (d, C_7), 128.7 (d, 2C, C_9), 128.6 (d, C_6), 128.0 (d, C_{11}), 126.7 (d, 2C, C_{10}), 115.5 (d, C_2), 69.8 (d, C_5), 27.8 (q, C_4), 27.7 (q, $C_{4'}$), 21.5 (s, C_3).

(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)(thiophen-3-yl)methanol (4n). Reaction of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromocyclopropane **2** (2.76 g, 9.00 mmol, 2.3 equiv) and *n*-BuLi (6.8 mL, 2.5 M in hexanes, 17 mmol, 4.4 equiv) in Et_2O (27 mL) (–78 °C to –10 °C, 1 h at –10 °C)] with 3-thiophenecarboxaldehyde (342 µL, 3.90 mmol) according to the general procedure (–50 °C to –10 °C, 15 min at –10 °C), followed by work-up and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80/20), afforded 702 mg (99%) of cyclopropenylcarbinol **4n** as an orange oil.

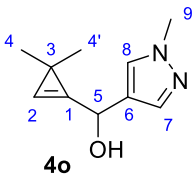


4n

$C_{10}H_{12}OS$
M = 180,27 g/mol

IR 3357 (br), 3108, 1751, 1655, 1510, 1417, 1364, 1246, 1180, 1150, 1059, 1014, 858, 837, 773, 683 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (m, 1H, H_8), 7.29 (m, 1H, H_7), 7.14 (m, apparent br s, 1H, H_2), 7.11 (m, 1H, H_9), 5.79 (s, 1H, H_5), 2.33 (br m, 1H, OH), 1.21 (s, 3H, H_4), 1.13 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 142.3 (s, C_6), 136.0 (s, C_1), 126.30 (d, C_8), 126.27 (d, C_7), 121.7 (d, C_9), 115.5 (d, C_2), 67.3 (d, C_5), 27.6 (q, C_4), 27.5 (q, $C_{4'}$), 21.9 (s, C_3); **HRMS** calcd for $C_{10}H_{12}OSNa$ ($M+Na^+$): 203.05011. Found: 203.05028.

(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methanol (4o). A solution of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromocyclopropane **2** (1.67 g, 5.45 mmol, 3 equiv) and *n*-BuLi (4.1 mL, 2.5 M in hexanes, 10.3 mmol, 5.7 equiv) in Et_2O (16 mL) (–78 °C to –10 °C, 1 h at –10 °C)] at –10 °C, was cannulated into a solution of 1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxaldehyde (200 mg, 1.82 mmol) in THF (10 mL) at –10 °C. The reaction mixture was warmed to rt and stirred for further 10 min. Work-up according to the representative procedure and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 30/70), afforded 287 mg (89%) of cyclopropenylcarbinol **4o** as a slightly yellow oil. This compound was found to be unstable upon storage and was rapidly engaged in the next step.



4o
$C_{10}H_{14}N_2O$
M = 178,23 g/mol

IR 3279 (br), 1752, 1653, 1561, 1448, 1403, 1364, 1157, 984, 796, 685 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.57 (s, 1H, H_8), 6.95 (s, 1H, H_7), 6.91–6.89 (m, 1H, H_2), 5.70 (s, 1H, H_5), 4.26 (s, 1H, OH), 3.24 (s, 3H, H_9), 1.33 (s, 3H, H_4), 1.29 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 137.9 (d, C_8), 137.3 (s, C_6), 128.5 (d, C_7), 123.8 (s, C_1), 114.3 (d, C_2), 63.0 (d, C_5), 38.3 (q, C_9), 27.92 (q, C_4), 27.90 (q, $C_{4'}$), 21.7 (s, C_3); **HRMS** calcd for $C_{10}H_{15}N_2O$ ($M+H^+$): 179.11789. Found: 179.11779.

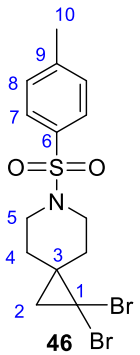
1.2 Preparation of cyclopropenylcarbinols 49 and 51

1-[(4-Methylbenzene)sulfonyl]-4-methylidenepiperidine (45'). To a stirred suspension of methyltriphenylphosphonium bromide (39.7 g, 111 mmol, 1.5 equiv) in THF (220 mL) at 0 °C was added *t*-BuOK (11.4 g, 104 mmol, 1.5 equiv) portionwise. After 30 min stirring at 0 °C, a solution of 1-tosylpiperidin-4-one **45** (18.8 g, 74.2 mmol, 1 equiv) in THF (150 mL) was added dropwise and the resulting mixture was warmed to rt. After 16 h, the mixture was hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$ filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 18.0 g (96%) of alkene **45'** as a white solid. *The spectral data match those reported in the literature*.[250]

1,1-Dibromo-6-[(4-methylbenzene)sulfonyl]-6-azaspiro[2.5]octane (46). To a solution of 1-[(4-methylbenzene)sulfonyl]-4-methylidenepiperidine **45'** (10.2 g, 40.7 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (3 mL) were added $CHBr_3$ (7.1 mL, 81.4 mmol, 2 equiv), Cetrimide (1.3 g, 4.0 mmol, 0.1 equiv) and a 50 % aqueous solution of NaOH (7.6 mL) dropwise. The resulting mixture was vigorously stirred at rt. After

[250] S. Vice, T. Bara, A. Bauer, C. A. Evans, J. Ford, H. Josien, S. McCombie, M. Miller, D. Nazareno, A. Palani, et al., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2487–2492.

18 h, the reaction mixture was diluted with water and CH_2Cl_2. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10) to afford 14.0 g (81%) of **46** as a white solid.

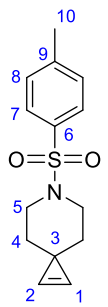


46

$C_{14}H_{17}Br_2NO_2S$
M = 423.16 g/mol

Mp = 150 °C; **IR** 1596, 1349, 1328, 1296, 1278, 1179, 1161, 1119, 1090, 1045, 950, 928, 807, 713, 703, 684, 650 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (br d, J = 8.3 Hz, 2H, H_7), 7.35 (br d, J = 8.3 Hz, 2H, H_8), 3.16–3.07 (m, 4H, H_5), 2.46 (s, 3H, H_{10}), 2.00–1.93 (m, 2H, H_4), 1.88–1.82 (m, 2H, $H_{4'}$), 1.42 (s, 2H, H_2); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 143.8 (s, C_6), 133.4 (s, C_9), 129.9 (d, 2C, C_7), 127.7 (d, 2C, C_8), 45.3 (t, 2C, C_5), 36.2 (s, C_1), 34.1 (t, 2C, C_4), 33.0 (t, C_2), 29.8 (s, C_3), 21.7 (s, C_{10}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 344 (M–[^{79}Br]$^+$, 17), 342 (M–[^{81}Br]$^+$, 17), 263 (11), 262 (21), 184 (13), 155 (36), 108 (32), 106 (12), 92 (11), 91 (100), 80 (14), 79 (39), 77 (18), 65 (29), 53 (14), 51 (10); **HRMS** calcd for $C_{14}H_{17}[^{79}Br]_2NO_2SNa$ (M[$^{79}Br_2$]+Na$^+$): 443.92390, $C_{14}H_{17}[^{79}Br^{81}Br]NO_2SNa$ (M[$^{79}Br^{81}Br$]+Na$^+$): 445.92185, $C_{14}H_{17}[^{81}Br_2]NO_2SNa$ (M[$^{81}Br_2$]+Na$^+$): 447.91800. Found: 443.92406, 445.92180 and 447.91956.

6-[(4-Methylbenzene)sulfonyl]-6-azasipro[2.5]oct-1-ene (48). To a solution of dibromocyclopropane **46** (11.7 g, 27.6 mmol) and Ti(O*i*Pr)$_4$ (0.83 mL, 2.8 mmol, 10 mol %) in THF (55 mL) at rt , was slowly added (over *ca* 1 h) a solution of EtMgBr (12 mL, 3 M in Et_2O, 36 mmol, 1.3 equiv). After a further 0.5 h stirring at rt, the reaction mixture was cooled to 0 °C and cautiously hydrolyzed with a 10 % aqueous solution of H_2SO_4 (20 mL). The resulting mixture was diluted with Et_2O and water, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude bromocyclopropane **47** was dissolved in anhydrous DMSO (60 mL). To the resulting solution at rt, was added dropwise a solution of *t*-BuOK (4.60 g, 41.0 mmol, 1.5 equiv) in DMSO (15 mL). After 4 h at rt, the reaction mixture was hydrolyzed with water. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/CH_2Cl_2: 70/30 + 1% Et_3N) to afford 6.05 g (83%) of cyclopropene **48** as a white solid.

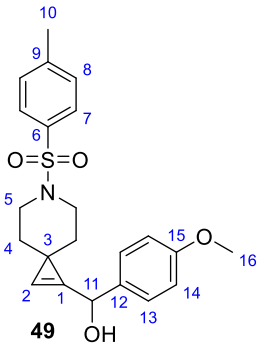


48

$C_{14}H_{17}NO_2S$
M = 263.35 g/mol

Mp = 112 °C; **IR** 1621, 1596, 1350, 1336, 1320, 1305, 1157, 1106, 1087, 1043, 931, 917, 817, 800, 753, 723, 692, 650 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (br d, J = 8.2 Hz, 2H, H_7), 7.42 (s, 2H, H_1/H_2), 7.33 (br d, J = 8.2 Hz, 2H, H_8), 3.07 (dd, apparent br t, J = 5.6 Hz, 4H, H_5), 2.45 (s, 3H, H_{10}), 1.56 (t, J = 5.5 Hz, 4H, H_4); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 143.4 (s, C_6), 133.6 (s, C_9), 129.7 (d, 2C, C_8), 127.8 (d, 2C, C_7), 122.3 (d, 2C, C_1+C_2), 46.8 (t, 2C, C_5), 38.1 (t, 2C, C_4), 21.7 (q, C_{10}), 21.0 (s, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 263 (M^+, 16), 108 (50), 106 (18), 91 (30), 80 (11), 79 (46), 77 (10), 65 (20), 53 (21); **HRMS** calcd for $C_{14}H_{17}NO_2SNa$ ($M+Na^+$): 286.0722. Found: 286.08788.

(4-Methoxyphenyl){6-[(4-methylbenzene)sulfonyl]-6-azaspiro[2.5]oct-1-en-1-yl}-methanol (49). To a solution of cyclopropene **48** (1.05 g, 4.00 mmol, 2 equiv) in THF (20 mL) at –78 °C was added *n*-BuLi (1.44 mL, 2.5 M in hexane, 3.60 mmol, 1.8 equiv). After 1 h at –10 °C, the reaction mixture was cooled to –30 °C and 4-methoxybenzaldehyde (243 µL, 2.00 mmol) was added. After 10 min stirring at –10 °C, a saturated aqueous solution of NH_4Cl and EtOAc were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 70:30 to 50:50) to afford 790 mg (99%, based on 4-methoxybenzaldehyde) of cyclopropenylcarbinol **49** as a yellow oil.



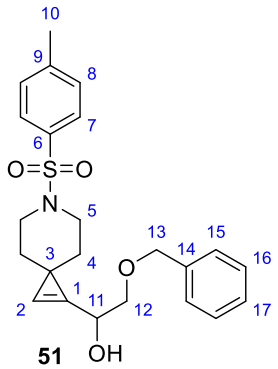
49

$C_{22}H_{25}NO_4S$
M = 399.50 g/mol

IR 3486 (br), 1753, 1610, 1510, 1349, 1335, 1320, 1304, 1245, 1158, 1109, 1035, 924, 814, 801, 755, 720, 648 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (apparent br d, J = 7.9 Hz, 2H, H_7), 7.30 (apparent br d, J = 7.9 Hz, 2H, H_8), 7.05 (apparent br d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{13}), 6.99 (s, 1H, H_2), 6.67 (apparent br d, J = 8.5 Hz, 2H, H_{14}), 5.46 (s, 1H, H_{11}), 3.73 (s, 3H, H_{16}), 3.43 (br s, 1H, OH), 3.10–3.03 (m, 1H, H_5), 2.95–2.89 (m, 1H, H_5), 2.78–2.70 (m, 1H, H_5), 2.43 (s, 3H, H_{10}), 2.45–2.39 (m, 1H, H_5), 1.60–1.52 (m, 1H, H_4), 1.48–1.38 (m, 2H, H_4), 1.28–1.19 (m, 1H, H_4); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.0 (s, C_{15}), 143.1 (s, C_1), 135.5 (s, C_6), 132.9 (s, C_9), 132.6 (s, C_{12}), 129.4 (d, 2C, C_8), 127.5 (d, 2C, C_7), 127.4 (d, 2C, C_{13}), 113.5 (d, 2C, C_{14}), 111.5 (d, C_2), 70.1 (d, C_{11}), 55.0 (q, C_{16}), 47.1 (t, C_5), 46.9 (t, $C_{5'}$), 36.8 (t, C_4), 36.5 (t, $C_{4'}$), 25.4 (s, C_3), 21.3 (q, C_{10}); **HRMS** calcd for $C_{22}H_{25}NO_4SNa$ ($M+Na^+$): 422.13965. Found: 422.13965.

2-(Benzyloxy)-1-{6-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-6-azaspiro[2.5]oct-1-en-1-yl}ethan-1-ol (51). To a solution of cyclopropene **48** (640 mg, 2.43 mmol, 2 equiv) in THF (7 mL) at –78 °C was added *n*-BuLi (924 µL, 2.5 M in hexane, 2.31 mmol, 1.9 equiv). After 1 h at –10 °C, the reaction mixture was cooled to –30 °C and benzyloxyacetaldehyde (171 µL, 1.22 mmol) was added. After 10 min stirring at –10 °C,

a saturated aqueous solution of NH_4Cl and EtOAc were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 70/30 to 50/50) to afford 397 mg (79%, based on benzyloxyacetaldehyde) of cyclopropenylcarbinol **51** as a slightly yellow oil.



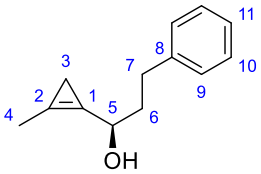
51

$C_{23}H_{27}NO_4S$
M = 413,53 g/mol

IR 3483 (br), 1755, 1597, 1350, 1335, 1320, 1160, 1109, 1090, 1040, 929, 815, 720, 698, 648 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (br d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.38–7.26 (m, 7H, H_{Ar}), 7.11 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H_2), 4.76 (m, 1H, H_{11}), 4.52 (d, AB syst, J = 11.9 Hz, 1H, H_{13}), 4.49 (d, AB syst, J = 11.9 Hz, 1H, H_{13}), 3.59 (dd, J = 9.5, 3.6 Hz, 1H, H_{12}), 3.44 (dd, AB syst, J = 9.5, 6.6 Hz, 1H, $H_{12'}$), 3.17–3.08 (m, 2H, H_5), 3.02–2.96 (m, 2H, $H_{5'}$), 2.50 (br m, 1H, OH), 2.43 (s, 3H, H_{10}), 1.67–1.58 (m, 2H, H_4), 1.56–1.47 (m, 2H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 143.4 (s, C_6), 137.5 (s, C_1), 133.7 (s, C_9), 133.4 (s, C_{14}), 129.7 (d, 2C, C_{Ar}), 128.6 (d, 2C, C_{Ar}), 128.1 (d, C_{17}), 128.0 (d, 2C, C_{Ar}), 127.8 (d, 2C, C_{Ar}), 114.4 (d, C_2), 73.7 (t, C_{13}), 72.6 (t, C_{12}), 67.8 (d, C_{11}), 47.1 (t, 2C, C_5), 37.40 (t, C_4), 37.38 (t, $C_{4'}$), 25.3 (s, C_3), 21.7 (q, C_{10}); **HRMS** calcd for $C_{23}H_{27}NO_4SNa$ ($M+Na^+$): 436.15530. Found: 436.15541.

1.3 Preparation of cyclopropenylcarbinols (*R*)-67, 68, 69, 123

(1*R*)-1-(2-Methylcycloprop-1-en-1-yl)-3-phenylpropan-1-ol (*R*)-(67). A flame-dried flask containing powdered 4Å molecular sieves (250 mg) was charged with CH_2Cl_2 (8 mL), L-(+)-diethyl tartrate (170 µL, 0.988 mmol) and racemic cyclopropenylcarbinol **67** (155 mg, 0.823 mmol). To the resulting mixture at –20 °C, was added Ti(O*i*Pr)$_4$ (246 µL, 0.823 mmol, 1 equiv). After 0.5 h, a solution of *t*-BuOOH (0.105 mL, *ca* 5.5 M in decane, 0.577 mmol, 0.7 equiv) was added. After 0.5 h stirring at –20 °C, the reaction was quenched by addition of a 20 % aqueous solution of NaOH (5 mL). The resulting mixture was stirred for 1 h at rt, then diluted with EtOAc and H_2O and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc and the combined extracts were washed several times with water (until pH = 7 was reached), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O: 90/10), 74 mg (48%) of cyclopropene (*R*)-**67** were isolated as low-melting solid.

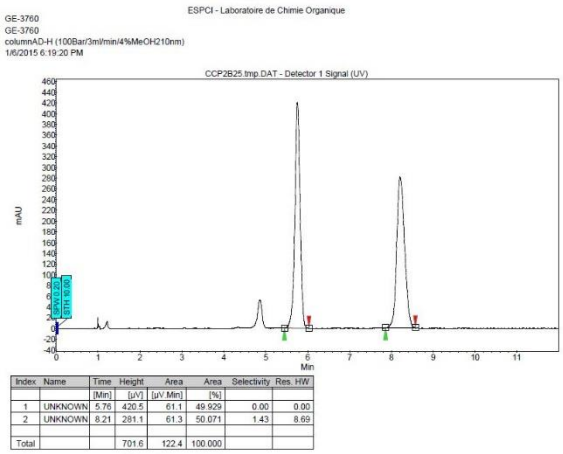


(*R*)-**67**
$C_{13}H_{16}O$
M = 188,27 g/mol

Mp = 37 °C; **[α]$_D$** –5.6 (*c* 0.5, Et_2O); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 7.30–7.24 (m, 2H, H_{10}), 7.21–7.15 (m, 3H, H_9+H_{11}), 4.60 (apparent br t, *J* = 6.4 Hz, 1H, H_5), 2.74–2.70 (m, 2H, H_7), 2.11 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, H_4), 2.08 (s, 1H, OH), 2.04–1.98 (m, 2H, H_6), 0.98 (d, AB syst, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_3), 0.95 (d, AB syst, *J* = 8.6 Hz, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) *δ* 141.9 (s, C_8), 128.54 (d, 2C), 128.48 (d, 2C) (C_9+C_{10}), 126.0 (d, C_{11}), 111.0 (s, C_1), 108.9 (s, C_2), 67.4 (d, C_5), 37.4 (t, C_6), 31.6 (t, C_7), 11.6 (q, C_4), 8.4 (t, C_3).

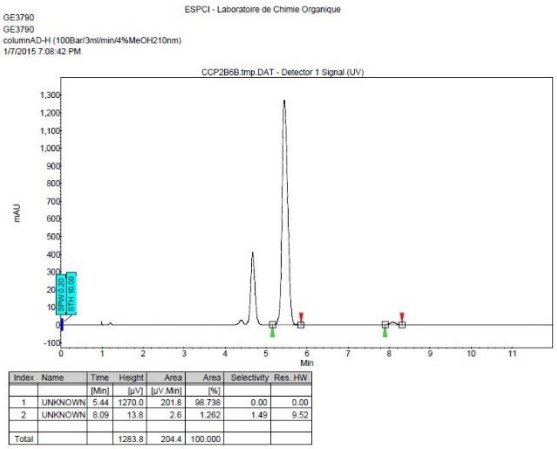
The enantiomeric excess of (*R*)-**67** (ee = 97%) was determined by super-critical fluid chromatography (SFC) using a chiral stationary phase (AD-H column, P = 100 bars, flow rate = 3 mL/min, eluent = sc CO_2/MeOH = 96:4).

(±)-**67**



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	5.76	420.5	61.1	49.929	0.00	0.00
2	UNKNOWN	8.21	281.1	61.3	50.071	1.43	8.69
Total			701.6	122.4	100.000		

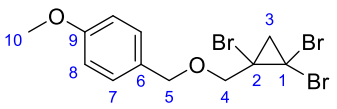
(*R*)-**67**



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	5.44	1270.0	201.8	98.738	0.00	0.00
2	UNKNOWN	8.09	13.8	2.6	1.262	1.49	9.52
Total			1283.8	204.4	100.000		

The spectra and the enantiomeric excess were in agreement with the data previously reported for this compound.[80]

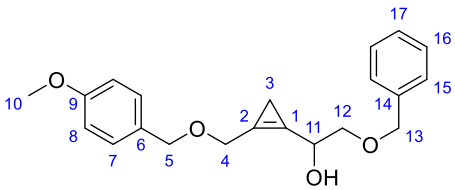
1-Methoxy-4-{[(1,2,2-tribromocyclopropyl)methoxy]methyl}benzene (65) To a solution of bromoalkene **62** (6.70 g, 53.0 mmol) and cetrimide (877 mg, 2.61 mmol, 0.1 equiv) in CH_2Cl_2 (9 mL) at 0 °C, were successively added a 50% aqueous solution of NaOH (8.8 mL) and $CHBr_3$ (6.9 mL, 78 mmol, 3 equiv). After 72 h of vigorous stirring at rt, the reaction mixture was diluted with Et_2O and the black suspension was filtered through a pad of Celite (Et_2O). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filteredand concnetreated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 98/2), afforded 2.63 g (23%) of cyclopropenylcarbinol **65** as a yellow oil and 4.51 g (67%) of recovered bromoalkene **62**.



$C_{12}H_{13}Br_3O_2$ **65**
M = 428,95 g/mol

IR 1612, 1512, 1360, 1302, 1245, 1173, 1093, 1033, 818, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (apparent br d, J = 8.4 Hz, 2H, H_7), 6.89 (apparent br d, J = 8.4 Hz, 2H, H_8), 4.59 (s, 2H, H_6), 3.92 (d, AB syst, J = 11.5 Hz, 2H, H_4), 3.86 (d, AB syst, J = 11.5 Hz, 2H, $H_{4'}$), 3.81 (s, 3H, H_{10}), 1.99 (d, AB syst, J = 10.2 Hz, 2H, H_3), 1.95 (d, AB syst, J = 10.2 Hz, 2H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.4 (s, C_9), 129.54 (d, 2C, C_7), 129.48 (d, C_6), 113.8 (d, 2C, C_8), 76.0 (t, C_5), 72.7 (t, C_4), 55.3 (q, C_{10}), 42.3 (s, C_1), 35.3 (t, C_3), 30.3 (t, C_2).

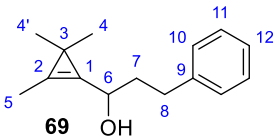
2-(Benzyloxy)-1-(2-{[(4-methoxyphenyl)methoxy]methyl}cycloprop-1-en-1-yl)ethan-1-ol (68) Reaction of cyclopropenyllithium [generated from tribromocyclopropane **65** (643 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv) and *n*-BuLi (1.16 mL, 2.5 M in hexanes, 2.90 mmol, 2.9 equiv) in Et_2O (9 mL) (–78 °C to –10 °C, 1 h at –10 °C)] with benzyloxyacetaldehyde (140 µL, 1.0 mmol) according to the general procedure (–50 °C to –10 °C, 15 min at –10 °C), followed by work-up and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10), afforded 313 mg (96%) of cyclopropenylcarbinol **68** as a slightly yellow oil.



$C_{21}H_{24}O_4$ **68**
M = 340,42 g/mol

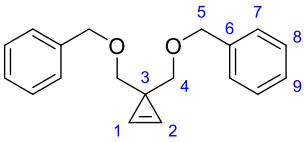
IR 3386, 1870, 1611, 1586, 1512, 1454, 1357, 1302, 1245, 1173, 1071, 1028, 818, 736, 697 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.25 (m, 7H, H_{Ar}), 6.87 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_8), 4.87–4.82 (m, 1H, H_{11}), 4.59 (s, 2H, H_5), 4.52 (s, 2H, H_{13}), 4.47 (d, J = 2.0 Hz, 2H, H_4), 3.80 (s, 3H, H_{10}), 3.73 (dd, J = 9.8, 3.7 Hz, 1H, H_{12}), 3.62 (dd, J = 9.8, 3.7 Hz, 1H, $H_{12'}$), 2.68 (br s, 1H, OH), 1.28 (s, 2H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3 (s, C_9), 137.9 (s, C_{14}), 129.7 (s, C_6), 129.5 (d, 2C, C_7), 128.4 (d, 2C, C_{16}), 127.71 (d, C_{17}), 127.70 (d, 2C, C_{15}), 113.9 (d, 2C, C_8), 112.9 (s, C_8), 112.1 (s, C_{10}), 73.4 (t, C_{13}), 72.4 (t, C_5), 72.35 (t, C_5), 68.0 (d, C_{11}), 65.3 (t, C_4), 55.2 (q, C_{10}), 10.9 (t, C_3); **HRMS** calcd for $C_{21}H_{24}O_4Na$ ($M+Na^+$): 363.15668. Found: 363.15565.

3-Phenyl-1-(trimethylcycloprop-1-en-1-yl)propan-1-ol (69) Reaction of 2,3,3-trimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromocyclopropane **66** (2.00 g, 6.23 mmol, 3 equiv) and *n*-BuLi (4.74 mL, 2.5 M in hexanes, 11.8 mmol, 5.7 equiv) in Et_2O (7 mL) (–78 °C to –10 °C, 1 h at –10 °C)] with 3-phenylpropanal (307 mg, 2.08 mmol) according to the general procedure (–50 °C to –10 °C, 15 min at –10 °C), followed by work-up and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 95/5), afforded 445 mg (99%) of cyclopropenylcarbinol **69** as a pale yellow oil.



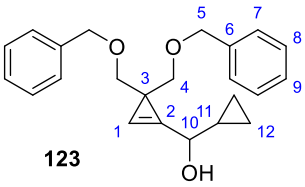
69 $C_{15}H_{20}O$
M = 216,32 g/mol

[({1-[(benzyloxy)methyl]cycloprop-2-en-1-yl}methoxy)methyl]benzene (58). DIBAL-H (1.0 M in hexane, 41.6 mL, 41.6 mmol) was added dropwise to a stirred solution of cyclopropene **51** (1.30 g, 8.33 mmol) in dry THF 100 mL at –78 °C under nitrogen atmosphere. The solution was allowed to warm slowly to rt. After 3 h stirring, the reaction mixture was quenched by the addition of methanol (1 mL) and stirred until a precipitate was formed. Saturated aqueous Na-K-tartrate solution was added and the mixture stirred until the precipitate has redissolved. The separated organic phase was extracted with EtOAc, the combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (EtOAc) to afford 1,3-diol (383 mg, 46%) as a yellow oil. To a solution of 1,3-diol (176 mg, 1.76 mmol) in dry THF (18 mL) under nitrogen atmosphere was added at 0 °C, NaH (351 mg, 8.78 mmol). After 1 h stirring at 0 °C, BnBr (1.05 mL, 8.78 mmol) and TBAI (130 mg, 0.351 mmol, 20 mol %) were added and the solution was stirred for 16 h at rt. The solution was slowly poured into cooled water then extracted using Et_2O. The combined organic extracts were successively washed with brine, then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10), 340 mg (69%) of **58** were isolated as a colorless oil.[173]



58
$C_{19}H_{20}O_2$
M = 280,37 g/mol

{3,3-bis[(benzyloxy)methyl]cycloprop-1-en-1-yl}(cyclopropyl)methanol (123). Reaction of cyclopropenyllithium [generated from cyclopropene **58** (100 mg, 0.357 mmol, 1 equiv) and *n*-BuLi (128 µL, 2.5 M in hexanes, 0.321 mmol, 0.9 equiv) in Et_2O (4 mL)) (–78 °C to –50 °C, 1 h at –50 °C)] with cyclopropanecarboxaldehyde (23.9 µL, 0.321 mmol, 0.9 equiv) according to the general procedure, followed by work-up and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O: 90/10), afforded 35 mg (31%) of cyclopropenylcarbinol **123** as a clear pale yellow oil.



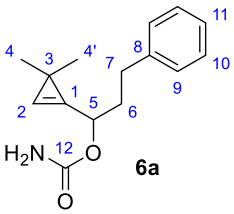
123
$C_{23}H_{26}O_3$
M = 350,45 g/mol

IR 3417, 2854, 1454, 1360, 1089, 1071, 1027, 736, 698, 606 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.23 (m, 10H, $H_7 + H_8 + H_9$), 6.89 (s, 1H, H_1), 4.50 (d, AB syst, J = 11.8 Hz, 1H, H_5), 4.46 (d, AB syst, J = 11.8 Hz, 3H, $H_{5'}$), 4.09 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H_{10}), 3.69 (s, br, OH), 3.63 (d, AB syst, J = 9.6 Hz, 1H, $H_{4'}$), 3.59 (d, AB syst, J = 9.5 Hz, 1H, H_4), 3.48 (d, AB syst, J = 9.5 Hz, 1H, H_4), 3.43 (d, AB syst, J = 9.6 Hz, 1H, $H_{4'}$), 1.12–1.01 (m, 1H, H_{11}), 0.56–0.40 (m, 3H, $H_{12} + H_{12'}$), 0.34–0.26 (m, 1H, $H_{12} + H_{12'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.32 (s, C_6), 138.28 (s, $C_{6'}$), 128.49 (d, 2C, C_8), 127.83 (d, 2C, C_7), 127.72 (d, C_9), 127.47 (s, C_2), 106.13 (d, C_1), 76.7 (t, C_4), 76.3 (t, $C_{4'}$), 73.1 (t, C_5), 73.0 (t, $C_{5'}$), 69.4 (d, C_{10}), 28,1 (s, C_3), 16,1 (d, C_{11}), 2.7 (t, C_{12}), 1.6 (t, $C_{12'}$); **HRMS** calcd for $C_{23}H_{26}O_3Na$ ($M+Na^+$): 373.17742. Found: 373.17741.

2. Preparation of carbamates

2.1 Preparation of 3,3-dimethylcyclopropenylcarbamates 6a–k

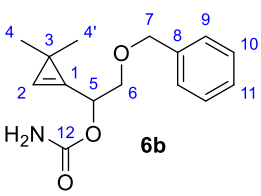
1-(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)-3-phenylpropyl carbamate (6a) (representative procedure). To a solution of alcohol **4a** (202 mg, 1.00 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) at 0 °C, was added dropwise trichloroacetyl isocyanate (140 µL, 1.20 mmol). After the mixture had been stirred for 15 min at 0 °C, solvent was removed by evaporation under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in a mixture of methanol (3 mL) and water (3 mL). To this solution, cooled to 0 °C, was added potassium carbonate (415 mg, 3.00 mmol) portionwise. After the solution had been stirred for 60 min at 0 °C, the cooling bath was removed, and stirring was continued overnight at room temperature. Methanol was evaporated off and the resulting aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were successively washed with brine, then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80/20), 203 mg (83%) of **6a** were isolated as a low melting point yellow solid.



$C_{15}H_{19}NO_2$
M = 245,32 g/mol

IR 3480, 3348, 1713, 1601, 1454, 1382, 1309, 1053, 1031, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32–7.27 (m, 2H, H_{Ar}), 7.23–7.17 (m, 3H, H_{Ar}), 7.10–7.09 (m, 1H, H_2), 5.66 (td, J = 6.6, 1.3 Hz, 1H, H_5), 4.79 (br s, 2H, NH_2), 2.78–2.71 (m, 2H, H_7), 2.11–2.03 (m, 2H, H_6), 1.20 (s, 6H, H_4); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 156.5 (s, C_{12}), 141.4 (s, C_8), 133.7 (s, C_1), 128.6 (d, 2C, C_{10}), 128.5 (d, 2C, C_9), 126.2 (d, C_{11}), 116.2 (s, C_2), 71.2 (d, C_5), 35.2 (t, C_6), 31.6 (t, C_7), 27.8 (q, C_4), 27.6 (q, $C_{4'}$), 21.1 (s, C_3); **HRMS** calcd for $C_{15}H_{19}NO_2Na$ ($M+Na^+$): 268.13080. Found: 268.13156.

2-(Benzyloxy)-1-(3,3-dimethylcycloprop-1-en-1-yl)ethyl carbamate (6b). The procedure used was similar to that used in the representative procedure for the synthesis of compound **6a**. Starting from alcohol **4b** (126 mg, 0.578 mmol), trichloroacetyl isocyanate (82.0 µL, 0.693 mmol), dichloromethane (6 mL), potassium carbonate (239 mg, 1.73 mmol), methanol (3 mL) and water (3 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 90/10 to 80/20) afforded 136 mg (90%) of **6a** as a slightly yellow solid.

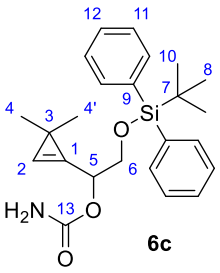


$C_{15}H_{19}NO_3$
M = 261,32 g/mol

Mp = 55–57 °C**; IR** 3352, 1721, 1602, 1454, 1380, 1313, 1079, 1053, 738, 698 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38–7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 7.16–7.14 (m, 1H, H_2), 5.87 (ddd, J = 6.2, 4.2, 1.5 Hz, 1H, H_5), 4.98 (s, 2H, NH_2), 4.62 (d, J = 12.0 Hz, 1H, H_7), 4.56 (d, J = 12.0 Hz, 1H, $H_{7'}$), 3.75–3.67 (m, 2H, $H_{6'}$), 1.17 (s, 3H, H_4), 1.16 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 156.4 (s, C_{12}), 137.8 (s, C_8), 131.5 (s, C_1), 128.5 (d, 2C, C_{10}), 127.9 (d, 2C, C_9), 127.9 (d, C_{11}), 117.5 (d, C_2), 73.4 (t,

C_7), 70.7 (d, C_5), 70.5 (t, C_6), 27.6 (q, C_4), 27.5 (q, $C_{4'}$), 21.0 (s, C_3); **HRMS** calcd for $C_{15}H_{19}NO_3Na$ ($M+Na^+$): 284.12571. Found: 284.12611.

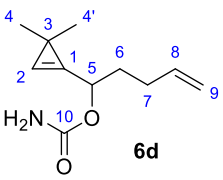
2-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-1-(3,3-dimethylcycloprop-1-en-1-yl)ethyl carbamate (6c). The procedure used was similar to that used in the representative procedure for the synthesis of compound **4a**. Starting from alcohol **4c** (247 mg, 0.674 mmol), trichloroacetyl isocyanate (96.0 µL, 0.809 mmol), dichloromethane (7 mL), potassium carbonate (279 mg, 2.02 mmol), methanol (3 mL) and water (3 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/5 to 90/10) afforded 136 mg (90%) of **6c** as a slightly yellow oil.



$C_{24}H_{31}NO_3Si$
M = 409,60 g/mol

IR 3337, 1724, 1591, 1428, 1366, 1313, 1112, 823, 739, 702, 613 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73–7.68 (m, 4H, H_{Ar}), 7.47–7.37 (m, 6H, H_{Ar}), 7.12–7.09 (m, 1H, H_2), 5.79 (ddd, J = 6.2, 4.6, 1.5 Hz, 1H, H_5), 4.88 (s, 2H, NH_2), 3.89 (dd, J = 11.1, 1.3 Hz, 1H, H_6), 3.88 (dd, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H, $H_{6'}$), 1.14 (s, 3H, H_4), 1.14 (s, 3H, $H_{4'}$), 1.08 (s, 9H, H_8); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 156.6 (s, C_{13}), 135.77 (d, 2C, C_{10}), 135.76 (d, 2C, $C_{10'}$), 133.47 (s, C_9), 133.45 (s, $C_{9'}$), 131.4 (s, C_1), 129.87 (d, C_{12}), 129.85 (d, $C_{12'}$), 127.8 (d, 4C, C_{11}), 117.5 (d, C_2), 72.7 (d, C_5), 64.5 (t, C_6), 27.6 (q, C_4), 27.5 (q, $C_{4'}$), 26.9 (q, 3C, C_8), 20.7 (s, C_3), 19.4 (s, C_7); **HRMS** calcd for $C_{24}H_{31}NO_3SiNa$ ($M+Na^+$): 432.19654. Found: 432.19607.

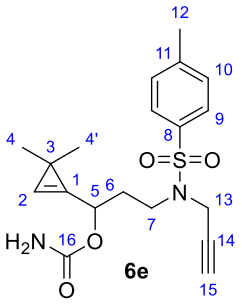
1-(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)pent-4-en-1-yl carbamate (6d). The procedure used was similar to that used in the representative procedure for the synthesis of compound **6a**. Starting from alcohol **4d** (198 mg, 1.30 mmol), trichloroacetyl isocyanate (185 µL, 1.56 mmol), dichloromethane (13 mL), potassium carbonate (539 mg, 3.90 mmol), methanol (5 mL) and water (5 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/5 to 90/10) afforded 202 mg (79%) of **6d** as a slightly yellow oil.



$C_{11}H_{17}NO_2$
M = 195,26 g/mol

IR 3351, 1715, 1599, 1383, 1309, 1052, 914 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.04 (s, 1H, H_2), 5.81 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H, H_8), 5.60 (td, J = 6.7, 1.2 Hz, 1H, H_5), 5.24–4.95 (m, 2H, NH_2), 5.03 (ddd, J = 17.2, 3.3, 1.6 Hz, 1H, H_9), 4.98 (apparent br d, J = 10.2 Hz, 1H, $H_{9'}$), 2.21–2.11 (m, 2H, H_7), 1.88–1.76 (m, 2H, H_6), 1.15 (s, 6H, H_4 + $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 156.8 (s, C_{10}), 137.5 (d, C_8), 133.8 (s, C_1), 115.9 (d, C_2), 115.4 (t, C_9), 71.0 (d, C_5), 32.6 (t, C_6), 29.4 (t, C_7), 27.7 (q, C_4), 27.5 (q, $C_{4'}$), 20.9 (s, C_3); **HRMS** calcd for $C_{11}H_{17}NO_2Na$ ($M+Na^+$): 218.11515. Found: 218.11523.

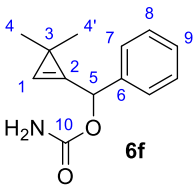
1-(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)-3-[N-(prop-2-yn-1-yl)(4-methylphenyl)sulfonamido]propyl carbamate (6e). The procedure used was similar to that used in the representative procedure for the synthesis of compound **6a**. Starting from alcohol **4e** (568 mg, 1.40 mmol), trichloroacetyl isocyanate (199 µL, 1.68 mmol), dichloromethane (14 mL), potassium carbonate (967 mg, 7.00 mmol), methanol (7 mL) and water (7 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 90/10 to 80/20) afforded 488 mg (93%) of **6e** as a slightly yellow oil.



$C_{19}H_{24}N_2O_4S$
M = 376,47 g/mol

IR 3377, 1724, 1598, 1345, 1160, 1091, 1048, 912, 815, 730, 660 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (apparent br d, J = 8.0 Hz, 2H, H_9), 7.29 (apparent br d, J = 8.0 Hz, 2H, H_{10}), 7.10 (m, 1H, H_2), 5.65 (dd, J = 6.4, 1.1 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H, NH_2), 4.14 (d, J = 2.4 Hz, 2H, H_{13}), 3.32 (td, J = 6.9, 2.6 Hz, 2H, H_7), 2.41 (s, 3H, H_{12}), 2.11–2.01 (m, 3H, H_6 + H_{15}), 1.16 (s, 6H, H_4); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 156.3 (s, C_{16}), 143.8 (s, C_{11}), 135.7 (s, C_8), 133.2 (s, C_1), 129.6 (d, 2C, C_{10}), 127.8 (d, 2C, C_9), 116.8 (d, C_2), 76.7 (d, C_{15}), 74.0 (d, C_{14}), 69.0 (d, C_5), 43.0 (t, C_7), 36.9 (t, C_{13}), 31.8 (t, C_6), 27.5 (q, 2C, C_4), 21.6 (q, C_{12}), 21.2 (s, C_3); **HRMS** calcd for $C_{19}H_{24}N_2O_4SNa$ ($M+Na^+$): 399.13490. Found: 399.13498.

(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)(phenyl)methyl carbamate (6f). The procedure used was similar to that used in the representative procedure for the synthesis of compound **6a**. Starting from alcohol **4f** (191 mg, 1.09 mmol), trichloroacetyl isocyanate (156 µL, 1.31 mmol), dichloromethane (11 mL), potassium carbonate (454 mg, 3.28 mmol), methanol (5 mL) and water (5 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 90/10 to 80/20) afforded 194 mg (82%) of **6f** as a pale yellow solid.

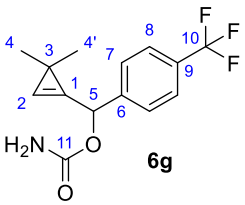


$C_{13}H_{15}NO_2$
M = 217,26 g/mol

Mp = 39–40 °C; **IR** 3489, 3343, 1712, 1598, 1367, 1299, 1024, 751, 697, 611 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43–7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 7.16–7.15 (m, 1H, H_1), 6.63 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H_5), 5.08 (s, 2H, NH_2), 1.20 (s, 3H, H_4), 1.09 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 156.4 (s, C_{10}), 137.7 (s, C_6), 133.7 (s, C_2), 128.6 (d, 2C, C_8), 128.5 (d, C_9), 127.3 (d, 2C, C_7), 117.0 (d, C_1), 73.0 (d, C_5), 27.5 (s, C_4), 27.1 (s, $C_{4'}$), 21.9 (s, C_3); **HRMS** calcd for $C_{13}H_{15}NO_2Na$ ($M+Na^+$): 240.09950. Found: 240.09958.

(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl carbamate (6g). The procedure used was similar to that used in the representative procedure for the synthesis of compound **4a**. Starting from alcohol **4g** (100 mg, 0.409 mmol), trichloroacetyl isocyanate (58.0 µL, 0.491 mmol), dichloromethane (4 mL), potassium carbonate (170 mg, 1.23 mmol), methanol (2 mL) and water (2

mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O gradient: 95/5 to 90/10) afforded 113 mg (97%) of **6g** as a slightly yellow oil.

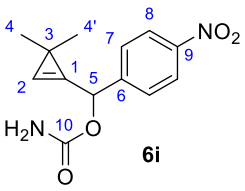


6g

$C_{14}H_{14}F_3NO_2$
M = 285,27 g/mol

IR 3358, 1721, 1599, 1370, 1325, 1167, 1068, 1018, 841, 609 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (apparent br d, J = 8.1 Hz, 2H, H_8), 7.52 (apparent br d, J = 8.1 Hz, 2H, H_7), 7.19 (m, 1H, H_2), 6.67 (s, 1H, H_5), 4.76 (s, 2H, NH_2), 1.19 (s, 3H, H_4), 1.09 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.5 (s, C_{11}), 141.7 (s, C_6), 133.2 (s, C_1), 130.5 (C_q, q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 32.3 Hz, C_9), 127.3 (d, 2C, C_7), 125.5 (CH_2, q, 2C, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz, C_8), 123.99 (C_q, q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 272.3 Hz, C_{10}), 117.9 (d, C_2), 72.2 (d, C_5), 27.3 (q, C_4), 27.0 (q, $C_{4'}$), 22.1 (s, C_3); **HRMS** calcd for $C_{14}H_{14}F_3NO_2Na$ ($M+Na^+$): 308.08688. Found: 308.08730.

(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)(4-nitrophenyl)methyl carbamate (6i). The procedure used was similar to that used in the representative procedure for the synthesis of compound **6a**. Starting from alcohol **4i** (113 mg, 0.514 mmol), trichloroacetyl isocyanate (73.0 µL, 0.617 mmol), dichloromethane (5 mL), potassium carbonate (213 mg, 1.54 mmol), methanol (3 mL) and water (3 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 90/10 to 80/20) afforded 69 mg (51%) of **6i** as a white solid.

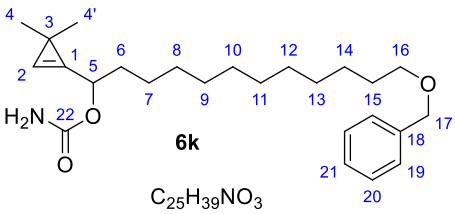


6i

$C_{13}H_{14}N_2O_4$
M = 262,27 g/mol

Mp = 128–130 °C; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (apparent br d, J = 8.9 Hz, 2H, H_8), 7.57 (apparent br d, J = 8.9 Hz, 2H, H_7), 7.21 (m, 1H, H_2), 6.69 (m, 1H, H_5), 4.98 (s, 2H, NH_2), 1.17 (s, 3H, H_4), 1.07 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.6 (s, C_{10}), 147.8 (s, C_9), 145.1 (s, C_6), 132.9 (s, C_1), 127.8 (d, 2C, C_8), 123.9 (d, 2C, C_7), 118.5 (d, C_2), 71.9 (d, C_5), 27.4 (q, C_4), 27.1 (q, $C_{4'}$), 22.5 (s, C_3).

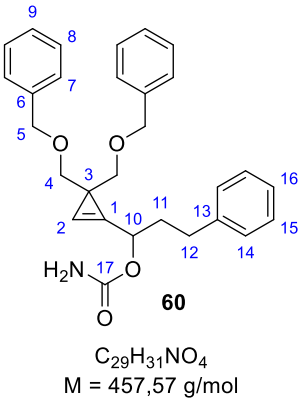
12-(Benzyloxy)-1-(3,3-dimethylcycloprop-1-en-1-yl)dodecyl carbamate (6k). The procedure used was similar to that used in the representative procedure for the synthesis of compound **6a**. Starting from alcohol **4k** (190 mg, 0.530 mmol), trichloroacetyl isocyanate (75.0 µL, 0.636 mmol), dichloromethane (5 mL), potassium carbonate (220 mg, 1.59 mmol), methanol (3 mL) and water (3 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/5 to 90/10) afforded 190 mg (89%) of **6k** as a slightly yellow oil.



IR 3341, 1720, 1600, 1454, 1382, 1312, 1099, 1046, 734, 698 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.30 (m, 4H, H_{Ar}), 7.30–7.23 (m, 1H, H_{Ar}), 7.03 (s, 1H, H_2), 5.60 (t, J = 6.6 Hz, 1H, H_5), 4.77 (br s, 2H, NH_2), 4.50 (s, 2H, H_{17}), 3.46 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H_{16}), 1.77–1.68 (m, 2H, H_6), 1.66–1.54 (m, 2H, H_{15}), 1.45–1.22 (m, 16H, $H_{7–14}$), 1.17 (s, 6H, H_4 + $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 156.6 (s, C_{22}), 138.8 (s, C_{18}), 134.0 (s, C_1), 128.5 (d, 2C, C_{20}), 127.7 (d, 2C, C_{19}), 127.6 (d, C_{21}), 115.5 (d, C_2), 73.0 (t, C_{17}), 71.7 (d, C_5), 70.6 (t, C_{16}), 33.5 (t, C_6), 29.88 (t, $C_{8–13}$), 29.68 (t, $C_{8–13}$), 29.65 (t, $C_{8–13}$), 29.63 (t, $C_{8–13}$), 29.59 (t, 2C, $C_{8–13}$), 29.47 (t, C_{15}), 27.7 (q, C_4), 27.6 (q, $C_{4'}$), 26.3 (t, C_{14}), 25.2 (t, C_7), 20.9 (s, C_3); **HRMS** calcd for $C_{25}H_{39}NO_3Na$ ($M+Na^+$): 424.28222. Found: 424.28171.

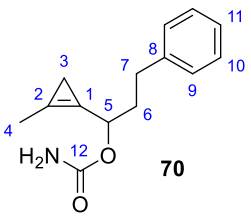
2.2 Preparation of cyclopropenylcarbamates 60, 70, 72

1-{3,3-bis[(Benzyloxy)methyl]cycloprop-1-en-1-yl}-3-phenylpropyl carbamate (60). The procedure used was similar to that used in the representative procedure for the synthesis of compound **6a**. Starting from alcohol **59** (130 mg, 0.314 mmol), trichloroacetyl isocyanate (45.0 µL, 0.376 mmol), dichloromethane (3 mL), potassium carbonate (130 mg, 0.941 mmol), methanol (2 mL) and water (2 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O gradient: 90/10 to 80/20) afforded 121 mg (84%) of **60** as a slightly yellow oil.



IR 3346, 1720, 1602, 1496, 1454, 1379, 1310, 1070, 736, 698 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34–7.07 (m, 15H, H_{Ar}), 7.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H_2), 5.65 (t, J = 5.6 Hz, 1H, H_{10}), 4.64 (s, 2H, NH_2), 4.53–4.38 (m, 4H, H_4), 3.62–3.46 (m, 4H, H_5), 2.75–2.64 (m, 2H, H_{12}), 2.16–2.02 (m, 2H, H_{11}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 156.2 (s, C_{17}), 141.3 (s, C_{13}), 138.90 (s, C_6), 138.87 (s, $C_{6'}$), 128.57 (d, 2C, C_{Ar}), 128.53 (d, 2C, C_{Ar}), 128.4 (d, 4C, C_{Ar}), 127.72 (d, 4C, C_{Ar}), 127.5 (d, 2C, C_{Ar}), 127.0 (s, C_1), 126.1 (d, C_{16}), 109.1 (d, C_2), 75.76 (t, C_5), 75.66 (t, $C_{5'}$), 72.96 (t, C_4), 72.92 (t, $C_{4'}$), 70.5 (d, C_{10}), 34.8 (t, C_{11}), 31.5 (t, C_{12}), 29.3 (s, C_3); **HRMS** calcd for $C_{29}H_{31}NO_4Na$ ($M+Na^+$): 480.21453. Found: 480.21379.

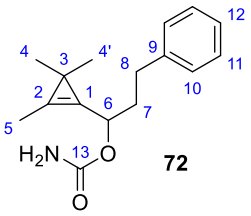
1-(2-Methylcycloprop-1-en-1-yl)-3-phenylpropyl carbamate (70). The procedure used was similar to that used in the representative procedure for the synthesis of compound **6a**. Starting from alcohol **67** (133 mg, 0.705 mmol), trichloroacetyl isocyanate (100 µL, 0.846 mmol), dichloromethane (7 mL), potassium carbonate (292 mg, 2.11 mmol), methanol (4 mL) and water (4 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/5 to 90/10) afforded 139 mg (85%) of **70** as a slightly yellow oil.



$C_{14}H_{17}NO_2$
M = 231,29 g/mol

IR 3343, 1875, 1708, 1601, 1496, 1454, 1381, 1309, 1032, 750, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34–7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 7.24–7.19 (m, 3H, H_{Ar}), 5.64 (td, J = 6.4, 1.4 Hz, 1H, H_5), 5.21 (br s, NH_2), 2.76–2.71 (m, 2H, H_7), 2.19–2.10 (m, 5H, H_4 + H_6), 1.08 (d, AB syst, J = 8.6 Hz, 1H, H_3), 1.05 (d, AB syst, J = 8.6 Hz, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 157.0 (s, C_{12}), 141.4 (s, C_8), 128.5 (d, 2C, C_{10}), 128.4 (d, 2C, C_9), 126.0 (d, C_{11}), 110.7 (s, C_2), 108.7 (s, C_1), 70.7 (d, C_5), 34.7 (t, C_6), 31.4 (t, C_7), 11.6 (q, C_4), 9.2 (t, C_3); **HRMS** calcd for $C_{14}H_{17}NO_2Na$ (M+Na$^+$): 254.11515. Found: 254.11541.

3-Phenyl-1-(trimethylcycloprop-1-en-1-yl)propyl carbamate (72). The procedure used was similar to that used in the representative procedure for the synthesis of compound **6a**. Starting from alcohol **69** (108 mg, 0.498 mmol), trichloroacetyl isocyanate (70.9 µL, 0.598 mmol), dichloromethane (5 mL), potassium carbonate (207 mg, 1.49 mmol), methanol (3 mL) and water (3 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/5 to 90/10) afforded 108 mg (84%) of **72** as a slightly yellow oil.



$C_{16}H_{21}NO_2$
M = 259,34 g/mol

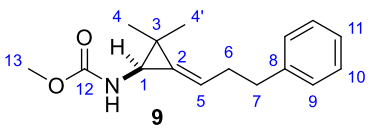
IR 3341, 1858, 1712, 1601, 1381, 1382, 1308, 1064, 1031, 749, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34–7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 7.22 (m, 3H, H_{Ar}), 5.62 (td, J = 6.6, 1.4 Hz, 1H, H_6), 5.04 (br s, NH_2), 2.74 (dd, J = 9.3, 7.1 Hz, 2H, H_8), 2.11–2.04 (m, 2H, H_7), 2.03 (d, J = 1.5 Hz, 3H, H_5), 1.15 (s, 6H, H_4); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 156.9 (s, C_{13}), 141.6 (s, C_9), 128.5 (d, 2C, C_{11}), 128.5 (d, 2C, C_{10}), 126.1 (d, C_{12}), 124.2 (s, C_2), 122.5 (s, C_1), 71.2 (d, C_6), 35.5 (t, C_7), 31.7 (t, C_8), 26.0 (s), 25.9 (q, 2C, C_4), 21.9 (s, C_3), 9.1 (q, 2C, C_5); **HRMS** calcd for $C_{16}H_{21}NO_2Na$ (M+Na$^+$): 282.14645. Found: 282.14673.

3. Preparation of alkylidene(aminocyclopropanes)

3.1 Preparation of alkylidene(aminocyclopropanes) 9, 10, 15–20

Methyl *N*-[(3*E*)-2,2-dimethyl-3-(3-phenylpropylidene)cyclopropyl]carbamate (9) (representative procedure). To a solution of allylcarbamate **6a** (49 mg, 0.20 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) at –78 °C, was added triethylamine (83 µL, 0.60 mmol). Then, trifluoroacetic anhydride (33 µl, 0.24 mmol) was added dropwise to the solution at –78 °C. After stirring at –78 °C for 1 h, MeOH (1 mL) was added, the cooling bath was removed, and stirring was continued overnight at room temperature. The reaction mixture was poured slowly over an aqueous saturated solution of NH_4Cl and it was extracted three times with EtOAc. The combined organic extracts were successively washed with brine, then dried over $MgSO_4$,

filtered and concentrated under reduced pressure. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10), 39 mg (75%) of **9** were isolated as a colorless oil.

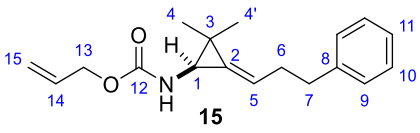


9

$C_{16}H_{21}NO_2$
M = 259,34 g/mol

IR 3323, 1711, 1497, 1454, 1249, 1198, 1078, 749, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31–7.26 (m, 2H, H_{Ar}), 7.22–7.15 (m, 3H, H_{Ar}), 5.96 (br t, J = 5.5 Hz, 1H, H_5), 4.73 (br s, 0.7H, NH), 4.60 (br s, 0.3H, NH), 3.67 (br s, 3H, H_{13}), 2.87 (br s, 1H, H_1), 2.77–2.69 (m, 2H, H_7), 2.48–2.39 (m, 2H, H_6), 1.16 (br s, 3H, H_4), 1.04 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 157.9 (s, C_{12}), 141.9 (s, C_8), 134.1 (s, C_2), 128.6 (d, 2C, C_9), 128.4 (d, 2C, C_{10}), 126.0 (d, C_{11}), 121.3 (d, C_5), 52.2 (d, C_1), 35.7 (t, C_7), 35.5 (q, C_{13}), 33.5 (t, C_6), 23.7 (q, C_4), 22.7 (s, C_3), 18.2 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{16}H_{21}NO_2Na$ (M+Na$^+$): 282.14645. Found: 282.14667.

Prop-2-en-1-yl *N*-[(3*E*)-2,2-dimethyl-3-(3-phenylpropylidene)cyclopropyl]carbamate (15). Prepared by treatement of allylcarbamate **6a** (49 mg, 0.20 mmol) with triethylamine (83 µL, 0.60 mmol) and trifluoroacetic anhydride (33 µl, 0.24 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) (–78 °C, 1 h) then addition of allylic alcohol (1 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10) gave 43 mg (76%) of **15** as a slightly yellow oil.

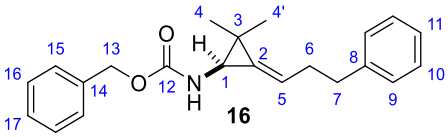


15

$C_{18}H_{23}NO_2$
M = 285,39 g/mol

IR 3325, 1712, 1496, 1454, 1328, 1238, 1191, 1055, 994, 926, 733, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31–7.24 (m, 2H, H_{Ar}), 7.21–7.13 (m, 3H, H_{Ar}), 6.00–5.85 (m, 2H, H_5 + H_{14}), 5.39–5.16 (m, 2H, H_{15}), 4.84–4.63 (m, 1H, NH), 4.62–4.48 (m, 2H, H_{13}), 2.91–2.77 (m, 1H, H_1), 2.76–2.69 (m, 2H, H_7), 2.47–2.38 (m, 2H, H_6), 1.18–1.10 (m, 3H, H_4), 1.04 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 157.1 (s, C_{12}), 141.9 (s, C_8), 134.0 (s, C_2), 133.0 (d, C_{14}), 128.6 (d, 2C, C_{10}), 128.4 (d, 2C, C_9), 126.0 (d, C_{11}), 121.3 (d, C_5), 117.7 (t, C_{15}), 65.6 (t, C_{13}), 35.7 (t, C_7), 35.4 (d, C_1), 33.5 (t, C_6), 23.7 (q, C_4), 22.7 (s, C_3), 18.2 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{18}H_{24}NO_2$ (M+H$^+$): 286.18016. Found: 286.18069.

Benzyl *N*-[(3*E*)-2,2-dimethyl-3-(3-phenylpropylidene)cyclopropyl]carbamate (16). Prepared by treatement of allylcarbamate **6a** (49 mg, 0.20 mmol) with triethylamine (83 µL, 0.60 mmol) and trifluoroacetic anhydride (33 µl, 0.24 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) (–78 °C, 1 h) then addition of benzyl alcohol (200 µL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10) gave 47 mg (70%) of **16** as a slightly yellow oil.

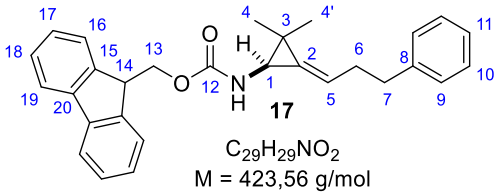


16

$C_{22}H_{25}NO_2$
M = 335,45 g/mol

IR 3322, 1710, 1496, 1454, 1306, 1238, 1189, 1052, 746, 697 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44–7.27 (m, 7H, H_{Ar}), 7.23–7.16 (m, 3H, H_{Ar}), 6.04–5.86 (m, 1H, H_5), 5.26–5.08 (m, 2H, H_{13}), 4.91–4.67 (m, 1H, NH), 2.96–2.79 (m, 1H, H_1), 2.79–2.67 (m, 2H, H_7), 2.51–2.38 (m, 2H, H_6), 1.19 (br s, 3H, H_4), 1.07 (br s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 157.2 (s, C_{12}), 141.9 (s, C_8), 136.6 (s, C_{14}), 134.0 (s, C_2), 128.60 (d, 2C, C_{16}), 128.55 (d, 2C, C_{10}), 128.4 (d, 2C, C_9), 128.2 (d, 3C, $C_{15}+C_{17}$), 126.0 (d, C_{11}), 121.3 (d, C_5), 66.8 (t, C_{13}), 35.7 (t, C_7), 35.4 (d, C_1), 33.5 (t, C_6), 23.7 (q, C_4), 22.7 (s, C_3), 18.2 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{22}H_{26}NO_2$ ($M+H^+$): 336.19581. Found: 336.19631.

9*H*-fluoren-9-ylmethyl *N*-[(3*E*)-2,2-dimethyl-3-(3-phenylpropylidene)cyclopropyl]carbamate (17). Prepared by treatement of allylcarbamate **6a** (49 mg, 0.20 mmol) with triethylamine (83 µL, 0.60 mmol) and trifluoroacetic anhydride (33 µl, 0.24 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) (–78 °C, 1 h) then addition of 9-fluorenemethanol (392 mg, 2.00 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O: 90/10) gave 63 mg (74%) of **17** as a slightly yellow oil.

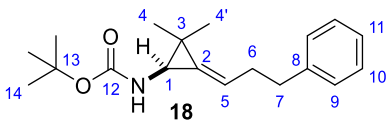


17

$C_{29}H_{29}NO_2$
M = 423,56 g/mol

IR 3323, 1709, 1496, 1450, 1404, 1328, 1242, 1192, 1078, 1052, 758, 739, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (apparent br d, J = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.66–7.54 (m, 2H, H_{Ar}), 7.39 (apparent br t, J = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.31 (apparent br t, J = 7.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.26 (apparent br d, J = 6.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.18 (s, 3H, H_{Ar}), 5.97 (t, J = 6.1 Hz, 0.7H, H_5), 5.84 (s, 0.3H, H_5), 4.79 (s, 0.7H, NH), 4.54 (s, 0.3H, NH), 4.49–4.32 (m, 2H, H_{13}), 4.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H_{14}), (2.88 (s, 1H, H_1), 2.79–2.60 (m, 2H, H_7), 2.42 (dd, J = 15.2, 7.7 Hz, 2H, H_6), 1.16 (s, 2H, H_4), 1.03 (s, 2H, $H_{4'}$), 0.95 (s, 1H, H_4), 0.88 (s, 1H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 157.3 (s, C_{12}), 144.1 (s, 2C, C_{15}), 141.9 (s, C_8), 141.5 (s, 2C, C_{20}), 133.9 (s, C_2), 128.6 (d, 2C, C_{10}), 128.4 (d, 2C, C_9), 127.8 (d, 2C, C_{17}), 127.2 (d, 2C, C_{18}), 126.0 (d, C_{11}), 125.1 (d, 2C, C_{19}), 121.4 (d, C_5), 120.1 (d, 2C, C_{16}), 66.7 (t, C_{13}), 47.4 (d, C_{14}), 35.7 (t, C_7), 35.4 (d, C_1), 33.5 (t, C_6), 23.7 (q, C_4), 22.8 (s, C_3), 18.2 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{29}H_{30}NO_2$ ($M+H^+$): 424.22711. Found: 424.22706.

***tert*-Butyl *N*-[(3*E*)-2,2-dimethyl-3-(3-phenylpropylidene)cyclopropyl]carbamate (18).** Prepared by treatement of allylcarbamate **6a** (49 mg, 0.20 mmol) with triethylamine (83 µL, 0.60 mmol) and trifluoroacetic anhydride (33 µl, 0.24 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) (–78 °C, 1 h) then addition of *tert*-butanol (3 mL). The reaction mixture was then heated at 40 °C for 8 h. Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10) gave 49 mg (81%) of **18** as a slightly yellow oil.

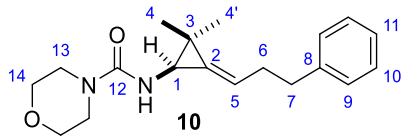


18

$C_{19}H_{27}NO_2$
M = 301,43 g/mol

IR 3337, 1705, 1495, 1454, 1366, 1246, 1169, 1051, 748, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23–7.17 (m, 2H, H_{Ar}), 7.13–7.08 (m, 3H, H_{Ar}), 5.84 (t, J = 6.4 Hz, 1H, H_5), 4.51 (br s, 0.7H, NH), 4.35 (br s, 0.3H, NH), 2.75 (s, 1H, H_1), 2.69–2.61 (m, 2H, H_7), 2.39–2.30 (m, 2H, H_6), 1.37 (s, 9H, H_{14}), 1.11–1.02 (br s, 3H, H_4), 0.98 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 156.8 (s, C_{12}), 142.0 (s, C_8), 134.5 (s, C_2), 128.6 (d, 2C, C_{10}), 128.4 (d, 2C, C_9), 126.0 (d, C_{11}), 120.9 (d, C_5), 79.4 (s, C_{13}), 35.8 (t, C_7), 35.4 (d, C_1), 33.5 (t, C_6), 28.5 (q, 3C, C_{14}), 23.7 (q, C_4), 22.8 (s, C_3), 18.1 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{19}H_{27}NO_2Na$ ($M+Na^+$): 324.19340. Found: 324.19244.

***N*-[(3*E*)-2,2-dimethyl-3-(3-phenylpropylidene)cyclopropyl]morpholine-4-carboxamide (10).** Prepared by treatement of allylcarbamate **6a** (49 mg, 0.20 mmol) with triethylamine (83 µL, 0.60 mmol) and trifluoroacetic anhydride (33 µl, 0.24 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) (–78 °C, 1 h) then addition of morpholine (1 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50) gave 49 mg (78%) of **10** as a colorless oil.



10

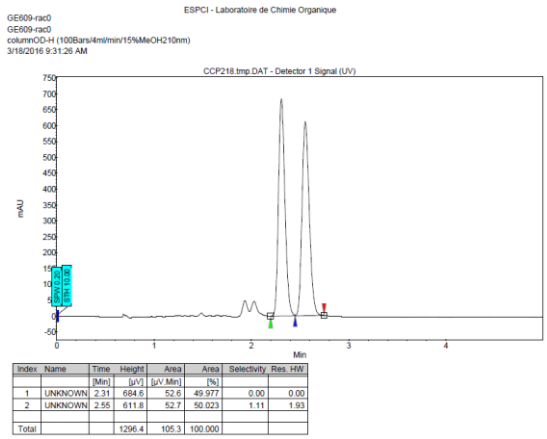
$C_{19}H_{26}N_2O_2$
M = 314,43 g/mol

IR 3318, 1631, 1519, 1454, 1365, 1258, 1118, 867, 749, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30–7.23 (m, 2H, H_{Ar}), 7.20–7.14 (m, 1H, H_{Ar}), 5.93 (td, J = 6.6, 1.1 Hz, 1H, H_5), 4.45 (d, J = 2.6 Hz, 1H, NH), 3.67 (apparent t, J = 5.0 Hz, 4H, H_{14}), 3.39–3.25 (m, 4H, H_{13}), 2.96 (dd, J = 3.3, 1.5 Hz, 1H, H_1), 2.80–2.67 (m, 2H, H_7), 2.52–2.36 (m, 2H, H_6), 1.17 (s, 3H, H_4), 1.01 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 158.6 (s, C_{12}), 142.0 (s, C_8), 135.0 (s, C_2), 128.6 (d, 2C, C_{10}), 128.4 (d, 2C, C_9), 126.0 (d, C_{11}), 121.0 (d, C_5), 66.6 (t, C_{14}), 44.2 (t, C_{13}), 35.8 (d, C_1), 35.7 (t, C_7), 33.5 (t, C_6), 23.7 (q, C_4), 22.6 (s, C_3), 18.1 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{19}H_{27}N_2O_2$ ($M+H^+$): 315.20670. Found: 315.20610.

The same reaction was applied to the enantioenriched compound (–)-**10** (25 mg, 0.102 mmol) to afford 24 mg (75%) of the optically enriched alcohol (–)-**10**; **$[\alpha]_D$** –2.1 (c 0.81, $CHCl_3$).

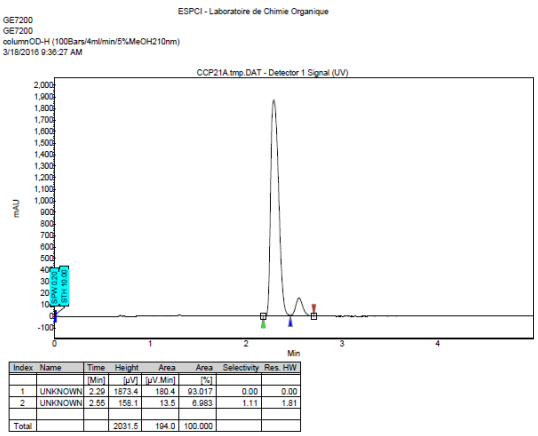
The enantomeric excess of (–)-**10** (ee = 86%) was determined by super-critical fluid chromatography (SFC) using a chiral stationary phase (OD-H column, P = 100 bars, flow rate = 4 mL/min, eluent = sc CO_2/MeOH = 95:5, detection at 210 nm). The measured enantiomeric excess of (–)-**10** is similar to that of the starting cyclopropenylcarbinol (ee = 88%) within the limit of experimental error.

(±)-**10**



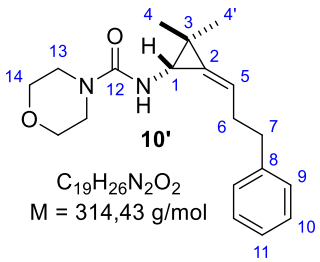
Index	Name	Time [Min]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	2.31	684.6	52.6	49.977	0.00	0.00
2	UNKNOWN	2.55	611.8	52.7	50.023	1.11	1.93
Total			1296.4	105.3	100.000		

(–)-**10**



Index	Name	Time [Min]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	2.29	1673.4	180.4	93.017	0.00	0.00
2	UNKNOWN	2.55	158.1	13.5	6.983	1.11	1.81
Total			2031.5	194.0	100.000		

***N*-[(3*Z*)-2,2-dimethyl-3-(3-phenylpropylidene)cyclopropyl]morpholine-4-carboxamide (10').** Prepared by treatement of allylcarbamate **6a** (49 mg, 0.20 mmol) with triethylamine (83 µL, 0.60 mmol) and trifluoroacetic anhydride (33 µl, 0.24 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) (0 °C, 1 h) then addition of morpholine (1 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50) gave 5 mg (8%) of **10'** as a colorless oil.

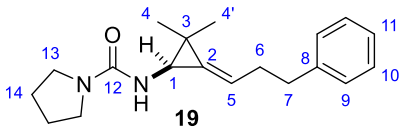


10'

$C_{19}H_{26}N_2O_2$
M = 314,43 g/mol

IR 3334, 1632, 1516, 1454, 1254, 1119, 994, 867, 748, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (s, 2H, H_{Ar}), 7.20–7.12 (m, 3H, H_{Ar}), 5.87–5.81 (m, 1H, H_5), 3.87 (s, NH), 3.64–3.57 (m, 4H, H_{14}), 3.17–3.02 (m, 4H, H_{13}), 2.91 (s, 1H, H_1), 2.88–2.77 (m, 1H, H_5), 2.77–2.67 (m, 1H, $H_{5'}$), 2.62–2.51 (m, 1H, H_6), 2.43–2.29 (m, 1H, H_6), 1.16 (s, 3H, $H_{4'}$), 0.96 (s, 3H, H_4); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 158.6 (s, C_{12}), 142.0 (s, C_8), 135.3 (s, C_2), 129.1 (d, 2C, C_{10}), 128.4 (d, 2C, C_9), 126.0 (d, C_{11}), 119.9 (d, C_5), 66.6 (t, C_{14}), 44.2 (t, C_{13}), 35.4 (t, C_7), 35.4 (d, C_1), 33.8 (t, C_6), 23.7 (d, $C_{4'}$), 22.4 (s, C_3), 18.1 (d, C_4); **HRMS** calcd for $C_{19}H_{27}N_2O_2$ ($M+H^+$): 315.20670. Found: 315.20662.

***N*-[(3*E*)-2,2-dimethyl-3-(3-phenylpropylidene)cyclopropyl]pyrrolidine-1-carboxamide (19).** Prepared by treatement of allylcarbamate **6a** (49 mg, 0.20 mmol) with triethylamine (83 µL, 0.60 mmol) and trifluoroacetic anhydride (33 µl, 0.24 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) (–78 °C, 1 h) then addition of pyrrolidine (1 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50) gave 48 mg (80%) of **19** as a yellow oil. This compound was found to be unstable upon storage.



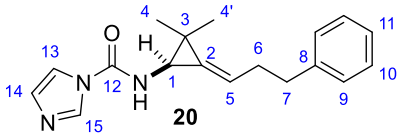
19

$C_{19}H_{26}N_2O$
M = 298,43 g/mol

IR 3306, 1635, 1517, 1455, 1303, 1210, 749, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30–7.24 (m, 2H, H_{Ar}), 7.20–7.15 (m, 3H, H_{Ar}), 5.95 (td, J = 6.5, 1.2 Hz, 1H, H_5), 4.22 (d, J = 2.9 Hz, 1H, NH), 3.30 (t, J = 6.5 Hz, 4H, H_{13}), 3.00–2.95 (m, 1H, H_1), 2.83–2.66 (m, 2H, H_7), 2.52–2.35 (m, 2H, H_6), 1.95–1.83 (m, 4H, H_{14}), 1.17 (s, 3H, H_4), 1.03 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz,

$CDCl_3$) δ 157.6 (s, C_{12}), 142.0 (s, C_8), 135.4 (s, C_2), 128.6 (d, 2C, C_{10}), 128.3 (d, 2C, C_9), 125.9 (d, C_{11}), 120.7 (d, C_5), 45.7 (t, C_{13}), 35.8 (d, C_1), 35.7 (t, C_7), 33.5 (t, C_6), 25.7 (t, C_{14}), 23.7 (q, C_4), 22.4 (s, C_3), 18.1 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{19}H_{26}N_2ONa$ ($M+Na^+$): 299.21179. Found: 299.21184.

***N*-[(3*E*)-2,2-dimethyl-3-(3-phenylpropylidene)cyclopropyl]pyrrolidine-1-carboxamide (20).** Prepared by treatement of allylcarbamate **6a** (49 mg, 0.20 mmol) with triethylamine (83 µL, 0.60 mmol) and trifluoroacetic anhydride (33 µl, 0.24 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) (–78 °C, 1 h) then addition of imidazole (136 mg). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50) gave 40.5 mg (69%) of **20** as a yellow oil. This compound was found to be unstable upon storage.



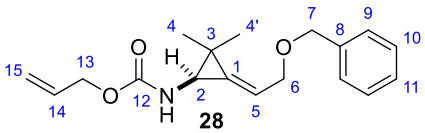
20

$C_{18}H_{21}N_3O$
M = 295,39 g/mol

IR 3138, 1722, 1479, 1454, 1367, 1322, 1279, 1244, 1073, 840, 745, 698, 653 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H, H_{13}), 7.39 (s, 1H, H_{15}), 7.30–7.23 (m, 2H, H_{Ar}), 7.21–7.14 (m, 3H, H_{Ar}), 7.02 (s, 1H), 6.85 (br s, 1H, H_{14}), 5.98 (td, J = 6.6, 1.0 Hz, 1H, H_5), 3.08–3.06 (m, 1H, H_1), 2.77–2.68 (m, 2H, H_7), 2.51–2.38 (m, 2H, H_6), 1.20 (s, 3H, H_4), 1.07 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 150.2 (s, C_{12}), 141.7 (s, C_8), 136.0 (d, C_{15}), 132.6 (s, C_2), 130.2 (d, C_{14}), 128.6 (d, 2C, C_{10}), 128.4 (d, 2C, C_9), 126.1 (d, C_{11}), 122.6 (d, C_5), 116.4 (d, C_{13}), 35.5 (t, C_7), 35.4 (d, C_1), 33.5 (t, C_6), 23.7 (q, C_4), 23.0 (s, C_3), 18.4 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{18}H_{22}N_3O$ ($M+H^+$): 296.17574. Found: 296.17578.

3.2 Preparation of alkylidene(aminocyclopropanes) 28–33

Prop-2-en-1-yl *N*-[(3*E*)-3-[2-(benzyloxy)ethylidene]-2,2-dimethylcyclopropyl]carbamate (28). Prepared by treatement of allylcarbamate **6b** (52 mg, 0.20 mmol) with triethylamine (83 µL, 0.60 mmol) and trifluoroacetic anhydride (33 µl, 0.24 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) (–78 °C, 1 h) then addition of allylic alcohol (1 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10) gave 43 mg (72%) of **28** as a slightly yellow oil.



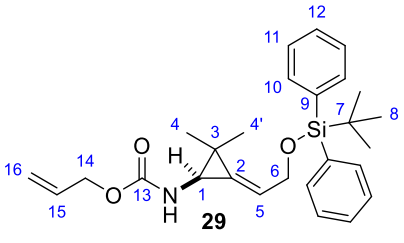
28

$C_{18}H_{23}NO_3$
M = 301,39 g/mol

IR 3317, 1711, 1497, 1454, 1368, 1244, 1193, 1113, 1055, 929, 736, 698 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38–7.31 (m, 4H, H_{Ar}), 7.31–7.27 (m, 1H, H_{Ar}), 6.08 (t, J = 5.9 Hz, 1H, H_5), 6.02–5.84 (m, 1H, H_{14}), 5.40–5.17 (m, 2H, H_{15}), 4.81 (s, 1H, NH), 4.68–4.55 (m, 2H, H_{13}), 4.53 (d, AB syst, J = 12.0 Hz, 1H, H_7), 4.49 (d, AB syst, J = 12.0 Hz, 1H, H_7), 4.11 (dd, J = 6.3, 1.0 Hz, 2H, H_6), 2.97 (s, 0.7H, H_2), 2.89 (s, 0.3H, H_2), 1.23 (s, 3H, H_4), 1.12 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 157.1 (s, C_{12}), 137.5 (s, C_1), 132.9 (s, C_{14}), 128.5 (d, 2C, C_9), 127.9 (d, 2C, C_{10}), 127.8 (d, C_{11}), 118.6 (d, C_5), 117.8 (t, C_{15}), 72.4 (t, C_7), 69.6 (t, C_6), 65.8 (t, C_{13}),

35.4 (t, C_2), 23.6 (q, C_4), 23.1 (s, C_3), 18.1 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{18}H_{23}NO_3Na$ ($M+Na^+$): 324.15701. Found: 324.15686.

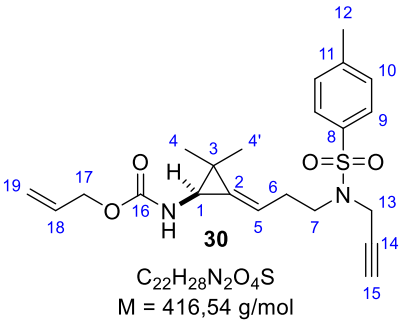
Prop-2-en-1-yl *N*-[(3*E*)-3-{2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]ethylidene}-2,2-dimethylcyclopropyl] carbamate (29). Prepared by treatement of allylcarbamate **6c** (41 mg, 0.10 mmol) with triethylamine (42 µL, 0.30 mmol) and trifluoroacetic anhydride (17 µl, 0.12 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) (–78 °C, 1 h) then addition of allylic alcohol (500 µL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10) gave 33 mg (74%) of **29** as a slightly yellow oil.



$C_{27}H_{35}NO_3Si$
M = 449,67 g/mol

IR 3329, 1715, 1494, 1428, 1111, 1055, 935, 823, 702, 613 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72–7.66 (m, 4H, H_{Ar}), 7.47–7.36 (m, 6H, H_{Ar}), 6.06 (t, J = 5.5 Hz, 1H, H_{15}), 6.01–5.86 (m, 1H, H_5), 5.31 (br d, J = 17.0 Hz, 1H, H_{16}), 5.22 (d, J = 10.4 Hz, 1H, $H_{16'}$), 4.81–4.63 (m, NH), 4.58 (apparent br d, J = 5.1 Hz, 2H, H_{14}), 4.34–4.22 (m, 2H, H_6), 2.97–2.80 (m, 1H, H_1), 1.17–1.10 (m, 3H, H_4), 1.06 (s, 9H, H_8), 1.02 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 157.1 (s, C_{13}), 135.7 (d, 4C, C_{10}), 134.4 (s, C_9), 133.8 (s, $C_{9'}$), 133.7 (s, C_2), 133.0 (d, C_5), 129.8 (d, 2C, C_{12}), 127.8 (d, 4C, C_{11}), 121.3 (d, C_{15}), 117.8 (t, C_{16}), 65.7 (t, C_{14}), 63.9 (t, C_6), 35.3 (d, C_1), 27.0 (q, 3C, C_8), 23.6 (q, C_4), 23.1 (s, C_3), 19.3 (s, C_7), 18.1 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{27}H_{35}NO_3SiNa$ ($M+Na^+$): 472.22784. Found: 472.22719.

Prop-2-en-1-yl *N*-[(3*E*)-2,2-dimethyl-3-{3-[*N*-(prop-2-yn-1-yl)(4-methylphenyl)sulfonamido] propylidene}cyclopropyl]carbamate (30). Prepared by treatement of allylcarbamate **6e** (75 mg, 0.20 mmol) with triethylamine (83 µL, 0.60 mmol) and trifluoroacetic anhydride (33 µl, 0.24 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) (–78 °C, 1 h) then addition of allylic alcohol (1 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10) gave 66 mg (79%) of **30** as a slightly yellow oil.

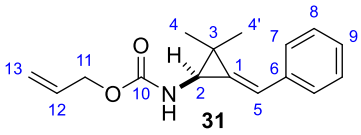


$C_{22}H_{28}N_2O_4S$
M = 416,54 g/mol

IR 3294, 1714, 1508, 1345, 1237, 1159, 1052, 909, 815, 729, 659 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (apparent br d, J = 8.4 Hz, 2H, H_9), 7.28 (apparent br d, J = 8.5 Hz, 2H, H_{10}), 5.99–5.84 (m, 2H, H_5 + H_{18}), 5.29 (br d, J = 17.3 Hz, 1H, H_{19}), 5.20 (br d, J = 10.4 Hz, 1H, $H_{19'}$), 4.84 (br s, NH), 4.55 (d, J = 5.1 Hz, 2H, H_{17}), 4.13 (d, J = 2.5 Hz, 2H, H_{13}), 3.32–3.19 (m, 2H, H_7), 2.86 (br m, 1H, H_1), 2.45–2.34 (m, 5H, H_{12} + H_6), 2.04 (t, J = 2.5 Hz, 1H, H_{15}), 1.21 (s, 3H, H_4), 1.11 (s, 3H, $H_{4'}$) ; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 157.1 (s, C_{16}), 143.7 (s, C_{11}), 136.1 (s, C_2), 136.0 (s, C_8), 132.9 (d, C_5), 129.6 (d, 2C, C_{10}), 127.8 (d, 2C, C_9), 118.0 (d, C_{18}), 117.7 (t, C_{19}), 76.7 (d, C_{15}), 73.9 (d, C_{14}), 65.7 (t,

C_7), 46.0 (t, C_{17}), 36.6 (t, C_{13}), 35.5 (d, C_1), 30.0 (t, C_6), 23.7 (q, C_4), 22.9 (s, C_3), 21.6 (q, C_{12}), 18.2 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{22}H_{29}N_2O_4S$ ($M+H^+$): 417.18425. Found: 417.18437.

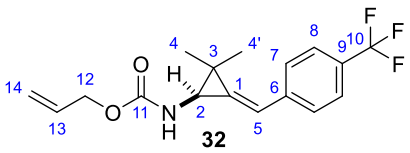
Prop-2-en-1-yl *N*-[(3*E*)-2,2-dimethyl-3-(phenylmethylidene)cyclopropyl]carbamate (31). Prepared by treatement of allylcarbamate **6f** (93.0 mg, 0.428 mmol) with triethylamine (179 µL, 1.28 mmol) and trifluoroacetic anhydride (71.5 µl, 0.514 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL) (–78 °C, 1 h) then addition of allylic alcohol (2 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10) gave 77.6 mg (70%) of **31** as a colorless oil.



31
$C_{16}H_{19}NO_2$
M = 257,33 g/mol

IR 3313, 1708, 1648, 1498, 1555, 1246, 1185, 1055, 755, 694 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39–7.30 (m, 4H, H_{Ar}), 7.29–7.19 (m, 1H, H_{Ar}), 6.87 (br s, 1H, H_5), 6.07–5.83 (m, 1H, H_{12}), 5.45–5.15 (m, 2H, H_{13}), 4.95 (br s, 0.7H, NH), 4.81 (br s, 0.3H, NH), 4.73–4.52 (m, 2H, H_{11}), 3.08 (br s, 0.7H, H_2), 3.00 (br s, 0.3H, H_2), 1.38 (br s, 3H, H_4), 1.25 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 157.2 (s, C_{10}), 136.6 (s, C_6), 135.4 (s, C_1), 132.9 (d, C_{12}), 128.8 (d, 2C, C_8), 127.5 (d, C_9), 127.2 (d, 2C, C_7), 122.3 (d, C_5), 117.8 (t, C_{13}), 65.8 (t, C_{11}), 34.8 (d, C_2), 24.1 (s, C_3), 23.2 (q, C_4), 17.6 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{25}H_{30}O_5Na$ ($M+Na^+$): 280.13080. Found: 280.13080.

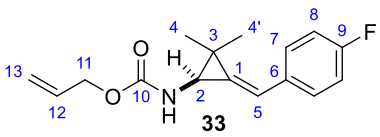
Prop-2-en-1-yl *N*-[(3*E*)-2,2-dimethyl-3-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]methylidene}cyclopropyl] carbamate (32). Prepared by treatement of allylcarbamate **6g** (31 mg, 0.11 mmol) with triethylamine (46 µL, 0.33 mmol) and trifluoroacetic anhydride (18 µl, 0.13 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) (–78 °C, 1 h) then addition of allylic alcohol (1 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10) gave 19 mg (53%) of **32** as a slightly yellow oil.



32
$C_{17}H_{18}F_3NO_2$
M = 325,33 g/mol

IR 1665, 1325, 1161, 1120, 1067, 1018 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (apparent br d, J = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.43 (apparent br d, J = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.93 (s, 1H, H_5), 6.08–5.83 (m, 1H, H_{13}), 5.45–5.17 (m, 2H, H_{14}), 4.92 (br s, 0.7H, NH), 4.78 (br s, 0.3H, NH), 4.71–4.54 (m, 2H, H_{12}), 3.11 (br s, 1H, H_2), 1.39 (s, 3H, H_4), 1.26 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 157.2 (s, C_{11}), 140.1 (s, C_1), 138.8 (s, C_6), 132.8 (d, C_{13}), 129.0 (C_q, q, $^2J_{C-F}$ = 31.1 Hz, C_9), 127.3 (d, 2C, C_7), 125.8 (CH_2, q, 2C, $^3J_{C-F}$ = 3.7 Hz, C_8), 124.3 (C_q, q, $^1J_{C-F}$ = 271.8 Hz, C_{10}), 121.3 (d, C_5), 117.9 (t, C_{14}), 65.9 (t, C_{12}), 34.8 (d, C_2), 24.4 (s, C_3), 23.2 (q, C_4), 17.5 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{17}H_{19}F_3NO_2$ ($M+H^+$): 326.13624. Found: 326.13636.

Prop-2-en-1-yl *N*-[(3*E*)-3-[(4-fluorophenyl)methylidene]-2,2-dimethylcyclopropyl]carbamate (33). Prepared by treatement of allylcarbamate **6h** (47 mg, 0.20 mmol) with triethylamine (83 µL, 0.60 mmol) and trifluoroacetic anhydride (33 µl, 0.24 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) (–78 °C, 1 h) then addition of allylic alcohol (1 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10) gave 32 mg (58%) of **33** as a slightly yellow oil.

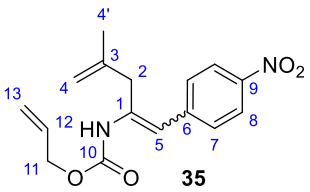


33

$C_{16}H_{18}FNO_2$
M = 275,32 g/mol

IR 3321, 1708, 1602, 1509, 1602, 1509, 1227, 1188, 1156, 1057, 870, 827, 786 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39–7.22 (m, 2H, H_{Ar}), 7.12–7.00 (m, 2H, H_{Ar}), 6.84 (br s, 1H, H_5), 6.07–5.84 (m, 1H, H_{12}), 5.45–5.17 (m, 2H, H_{13}), 4.93 (br s, 0.7H, NH), 4.78 (br s, 0.3H, NH), 4.71–4.54 (m, 2H, H_{11}), 3.07 (br s, 0.7H, H_2), 3.00 (br s, 0.3H, H_2), 1.37 (br s, 3H, H_4), 1.24 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 162.3 (C_q, d, $^1J_{C\text{-}F}$ = 246.9 Hz, C_9), 157.2 (s, C_{10}), 135.0 (s, C_1), 132.9 (d, 2C, C_{12} + C_6), 128.7 (CH_2, d, 2C, $^3J_{C\text{-}F}$ = 8.0 Hz, C_7), 121.2 (d, C_5), 117.8 (t, C_{13}), 115.7 (CH_2, d, 2C, $^2J_{C\text{-}F}$ = 21.6 Hz, C_8), 65.8 (t, C_{11}), 34.8 (d, C_2), 24.0 (s, C_3), 23.2 (q, C_4), 17.6 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{16}H_{18}FNO_2Na$ ($M+Na^+$): 298.12138. Found: 298.12140.

Prop-2-en-1-yl *N*-[(1*Z*)-5-methyl-1-(4-nitrophenyl)hexa-1,4-dien-2-yl]carbamate (35). Prepared by treatement of allylcarbamate **6h** (47 mg, 0.20 mmol) with triethylamine (83 µL, 0.60 mmol) and trifluoroacetic anhydride (33 µl, 0.24 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) (–78 °C, 1 h) then addition of allylic alcohol (1 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10) gave 32 mg (58%) of **33** as a slightly yellow oil.



35

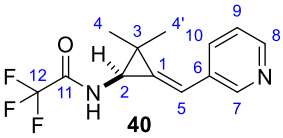
$C_{16}H_{18}N_2O_4$
M = 302,33 g/mol

IR 3322, 1709, 1598, 1516, 1345, 1222, 1110, 1039, 859 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20–8.05 (m, 2H, H_8), 7.36–7.22 (m, 2H, H_7), 7.08–6.73 (m, 1H, H_5), 6.66–6.30 (m, 1H, NH), 5.98–5.79 (m, 1H, H_{12}), 5.37–5.19 (m, 2H, H_{13}), 4.91–4.69 (m, 2H, H_4), 4.61 (s, 2H, H_{11}), 3.68 (s, 2H, H_2), 2.00 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 153.4 (s, C_{10}), 146.8 (s, C_9), 146.6 (s, C_6), 141.0 (s, C_3), 132.0 (d, C_{12}), 128.6 (d, 2C, C_7), 124.0 (d, 2C, C_8), 123.6 (d, C_1), 119.0 (t, C_{13}), 117.6 (s, C_5), 111.6 (t, C_4), 66.7 (t, C_{11}), 32.2 (t, C_2), 20.8 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{16}H_{18}N_2O_4Na$ ($M+Na^+$): 325.11588. Found: 325.11607.

3.3 Preparation of alkylidene(aminocyclopropanes) 40, 43, 44

***N*-[(3*E*)-2,2-dimethyl-3-(pyridin-3-ylmethylidene)cyclopropyl]-2,2,2-trifluoroacetamide (40).** To a solution of allylcarbamate **6j** (35 mg, 0.16 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) at –78 °C, was added triethylamine (67 µL, 0.48 mmol). Then, trifluoroacetic anhydride (44 µl, 0.32 mmol) was added dropwise to the

solution at –78 °C. After stirring at –78 °C for 1 h, the cooling bath was removed, and stirring was continued overnight at room temperature. The reaction mixture was poured slowly over an aqueous saturated solution of NH_4Cl and it was extracted three times with EtOAc. The combined organic extracts were successively washed with brine, then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10), 29 mg (67%) of **40** were isolated as a colorless oil.

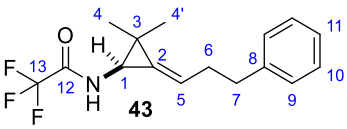


40

$C_{13}H_{13}F_3N_2O$
M = 270,26 g/mol

IR 3193, 1713, 1549, 1427, 1215, 1187, 1154, 863 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (s, 2H, H_7 + H_8), 7.67–7.56 (m, 2H, H_{10} + NH), 7.35–7.28 (m, 1H, H_9), 6.77 (s, 1H, H_5), 3.32 (s, 1H, H_2), 1.44 (s, 3H, H_4), 1.24 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.1 (C_q, q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 37.2 Hz, C_{11}), 148.8 (d, C_7), 148.6 (d, C_8), 136.2 (s, C_6), 133.9 (d, C_{10}), 131.9 (s, C_1), 124.0 (d, C_9), 120.2 (d, C_5), 116.0 (C_q, q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 288.0 Hz, C_{12}), 34.0 (d, C_2), 24.6 (s, C_3), 23.3 (q, C_4), 17.3 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{13}H_{14}F_3N_2O$ ($M+H^+$): 271.10527. Found: 271.10554.

***N*-[(3*E*)-2,2-dimethyl-3-(3-phenylpropylidene)cyclopropyl]-2,2,2-trifluoroacetamide (43).** To a solution of allylcarbamate **6a** (49 mg, 0.20 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) at –78 °C, was added triethylamine (83 µL, 0.60 mmol). Then, trifluoroacetic anhydride (33 µl, 0.24 mmol) was added dropwise to the solution at –78 °C. After stirring at –78 °C for 1 h, pyridine (19 µL, 0.24 mmol) and trifluoroacetic anhydride (33 µl, 0.24 mmol) were added sequentially and the cooling bath was removed, and stirring was continued overnight at room temperature. The reaction mixture was poured slowly over an aqueous saturated solution of NH_4Cl and it was extracted three times with EtOAc. The combined organic extracts were successively washed with brine, then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O: 90/10), 50 mg (85%) of **43** were isolated as a colorless oil.

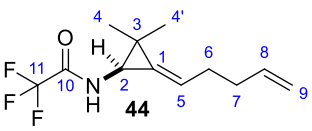


43

$C_{16}H_{18}F_3NO$
M = 297,32 g/mol

IR 3300, 1708, 1540, 1455, 1215, 1186, 1161, 1005, 838 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31–7.25 (m, 2H, H_{Ar}), 7.22–7.15 (m, 3H, H_{Ar}), 6.17 (s, 1H, NH), 6.04 (td, J = 6.7, 1.2 Hz, 1H, H_5), 3.08 (dd, J = 4.5, 0.7 Hz, 1H, H_1), 2.83–2.69 (m, 2H, H_7), 2.55–2.39 (m, 2H, H_6), 1.19 (s, 3H, H_4), 0.99 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 158.5 (C_q, q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 36.7 Hz, C_{12}), 141.6 (s, C_8), 132.1 (s, C_2), 128.6 (d, 2C, C_{10}), 128.5 (d, 2C, C_9), 126.2 (s, C_{11}), 122.9 (d, C_5), 116.0 (C_q, q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 288.2 Hz, C_{13}), 35.5 (t, C_7), 34.4 (d, C_1), 33.5 (t, C_6), 23.6 (q, C_4), 23.2 (s, C_3), 18.1 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{16}H_{18}F_3NONa$ ($M+Na^+$): 320.12327. Found: 320.12327.

***N*-[(3*E*)-2,2-dimethyl-3-(pent-4-en-1-ylidene)cyclopropyl]-2,2,2-trifluoroacetamide (44).** To a solution of allylcarbamate **6d** (98 mg, 0.50 mmol) in CH_2Cl_2 (7 mL) at –78 °C, was added triethylamine (208 µL, 1.50 mmol). Then, trifluoroacetic anhydride (83 µl, 0.60 mmol) was added dropwise to the solution at –78 °C. After stirring at –78 °C for 1 h, pyridine (81 µL, 1.00 mmol) and trifluoroacetic anhydride (139 µl, 1.00 mmol) were added sequentially and the cooling bath was removed, and stirring was continued overnight at room temperature. The reaction mixture was poured slowly over an aqueous saturated solution of NH_4Cl and it was extracted three times with EtOAc. The combined organic extracts were successively washed with brine, then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O: 90/10), 90 mg (73%) of **44** were isolated as a colorless oil.

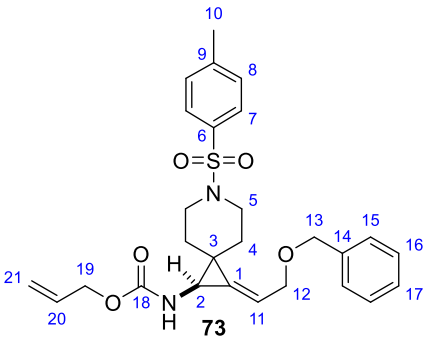


$C_{12}H_{16}F_3NO$
M = 247,26 g/mol

IR 3285, 1704, 1546, 1342, 1217, 1187, 1162, 913 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.40 (s, 1H, NH), 6.00 (t, J = 6.3 Hz, 1H, H_5), 5.80 (ddt, J = 16.4, 10.3, 6.3 Hz, 1H, H_8), 5.07–4.93 (m, 2H, H_9), 3.07 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H_2), 2.26–2.13 (m, 4H, $H_6 + H_7$), 1.26 (s, 3H, H_4), 1.11 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 158.6 (C_q, q, $^2J_{C-F}$ = 36.2 Hz, C_{10}), 138.0 (d, C_8), 131.6 (s, C_1), 123.0 (d, C_5), 116.0 (C_q, q, $^1J_{C-F}$ = 288.0 Hz, C_{11}), 115.1 (t, C_9), 34.4 (d, C_2), 33.2 (t, C_7), 30.9 (t, C_6), 23.7 (q, C_4), 23.1 (s, C_3), 18.3 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{12}H_{16}F_3NONa$ ($M+Na^+$): 270.10762. Found: 270.10764.

3.4 Preparation of alkylidene(aminocyclopropanes) 73, 74, 75, 76, 78

Prop-2-en-1-yl *N*-[(2*E*)-2-[2-(benzyloxy)ethylidene]-6-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-6-azaspiro[2.5]octan-1-yl]carbamate (73). Prepared by treatement of allylcarbamate **52** (33 mg, 0.072 mmol) with triethylamine (30 µL, 0.22 mmol) and trifluoroacetic anhydride (12 µl, 0.087 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) (–78 °C, 1 h) then addition of allylic alcohol (500 µL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O: 90/10) gave 21 mg (58%) of **73** as a colorless oil.

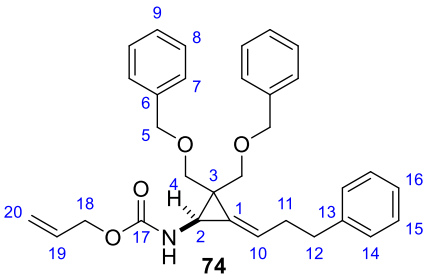


$C_{27}H_{32}N_2O_5S$
M = 496,62 g/mol

IR 3358, 1721, 1497, 1326, 1240, 1164, 1115, 1051, 930, 722 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (br d, J = 7.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.39–7.24 (m, 7H, H_{Ar}), 6.10 (s, 1H, H_{11}), 5.83 (br s, 1H, H_{20}), 5.56 (br s, 1H, NH), 5.30–5.06 (m, 2H, H_{21}), 4.80–4.43 (m, 2H, H_{19}), 4.38 (s, 1H, H_{13}), 3.98 (d, J = 6.0 Hz, 2H, H_{12}), 3.51–3.29 (m, 2H, H_5), 3.05–2.85 (s, 2H, $H_2 + H_{5'}$), 2.85–2.49 (m, 1H, $H_{5'}$), 2.40 (s, 3H, H_{10}), 1.95–1.72 (m, 2H, $H_4 + H_{4'}$), 1.58–1.45 (m, 1H, H_4), 1.44–1.35 (m, 2H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 156.7 (s, C_{18}), 143.5 (s, C_6), 137.9 (s, C_1), 133.75 (s, C_9), 133.3 (s, C_{14}), 132.66 (s, C_{20}), 132.59 (s, C_1), 129.7 (d, 2C, C_{Ar}),

128.6 (d, 2C, C_{Ar}), 128.0 (d, C_{17}), 127.8 (d, 4C, C_7), 120.5 (d, C_{11}), 118.0 (t, C_{21}), 72.6 (t, C_{13}), 69.2 (t, C_{12}), 65.8 (t, C_{19}), 45.5 (t, C_5), 45.4 (t, $C_{5'}$), 34.8 (d, C_2), 32.75 (t, C_4), 27.6 (t, $C_{4'}$), 27.3 (s, C_3), 21.6 (q, C_{10}); **HRMS** calcd for $C_{27}H_{32}N_2O_5SNa$ ($M+Na^+$): 519.19241. Found: 519.19170.

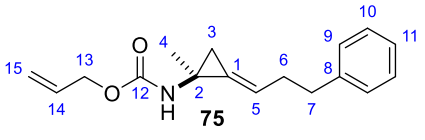
Prop-2-en-1-yl *N*-[(3*E*)-2,2-bis[(benzyloxy)methyl]-3-(3-phenylpropylidene)cyclopropyl]carbamate (74). Prepared by treatement of allylcarbamate **60** (46 mg, 0.10 mmol) with triethylamine (42 µL, 0.30 mmol) and trifluoroacetic anhydride (17 µl, 0.12 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) (–78 °C, 1 h) then addition of allylic alcohol (500 µL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O: 90/10) gave 43 mg (86%) of **74** as a colorless oil.



$C_{32}H_{35}NO_4$
M = 497,64 g/mol

IR 3352, 1713, 1601, 1454, 1384, 1316, 1069, 746, 698 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.26 (m, 10H, H_{Ar}), 7.24–7.11 (m, 3H, H_{Ar}), 7.11–7.05 (m, 2H, H_{Ar}), 6.22 (s, 1H, H_{10}), 5.92 (ddd, J = 22.3, 10.8, 5.6 Hz, 1H, H_{19}), 5.31 (dd, J = 17.2, 1.2 Hz, 1H, H_{20}), 5.21 (d, J = 10.1 Hz, 1H, $H_{20'}$), 5.09 (s, 0.7H, NH), 4.91 (s, 0.3H, NH), 4.57 (d, J = 5.0 Hz, 2H, H_{18}), 4.52 (s, 2H, H_5), 4.46 (s, 2H, $H_{5'}$), 3.68 (dd, J = 9.9, 1.9 Hz, 2H, $H_4 + H_{4'}$), 3.27 (dd, J = 9.9, 7.2 Hz, 2H, $H_4 + H_{4'}$), 3.18 (br s, 1H, H_2), 2.70 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H_{12}), 2.59–2.39 (m, 2H, H_{11}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 156.9 (s, C_{17}), 141.8 (s, C_{13}), 138.7 (s, C_6), 138.5 (s, $C_{6'}$), 136.0 (s, C_1), 133.0 (d, C_{19}), 128.69 (d, 2C, C_{Ar}), 128.51 (d, 2C, C_{Ar}), 128.43 (d, 2C, C_{Ar}), 128.35 (d, 2C, C_{Ar}), 127.69 (d, 2C, C_{Ar}), 127.66 (d, 2C, C_{Ar}), 127.57 (d, 2C, C_{Ar}), 127.54 (d, C_{Ar}), 125.9 (d, C_{16}), 124.4 (d, C_{10}), 117.8 (t, C_{20}), 73.2 (t, $C_{5'}$), 72.9 (t, C_5), 71.7 (t, $C_{4'}$), 68.4 (t, C_4), 65.7 (t, C_{18}), 35.8 (t, C_{12}), 33.8 (t, C_{11}), 33.6 (d, C_2), 30.9 (s, C_3); **HRMS** calcd for $C_{32}H_{35}NO_4Na$ ($M+Na^+$): 520.24583. Found: 520.25670.

Prop-2-en-1-yl *N*-[(2*E*)-1-methyl-2-(3-phenylpropylidene)cyclopropyl]carbamate (75). Prepared by treatement of allylcarbamate **70** (23 mg, 0.1 mmol) with triethylamine (42 µL, 0.3 mmol) and trifluoroacetic anhydride (17 µl, 0.12 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) (–78 °C, 1 h) then addition of allylic alcohol (1 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O: 90/10) gave 16 mg (59%) of **75** as a colorless oil.

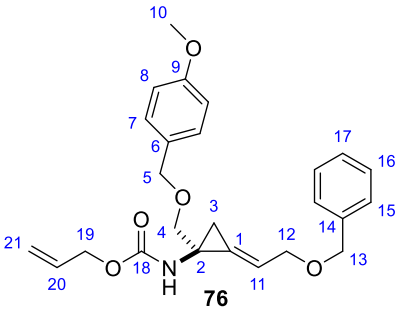


$C_{17}H_{21}NO_2$
M = 271,36 g/mol

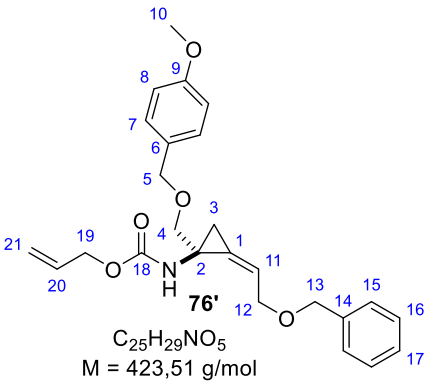
IR 3324, 1704, 1496, 1454, 1325, 1228, 1070, 929, 748, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29–7.23 (m, 2H, H_{Ar}), 7.19–7.14 (m, 3H, H_{Ar}), 6.12 (s, 1H, H_{14}), 6.01–5.82 (m, 1H, H_5), 5.29 (d, J = 17.0 Hz, 1H, $H_{15,trans}$), 5.20 (d, J = 10.4 Hz, 1H, $H_{15,cis}$), 5.06 (br s, 1H, NH), 4.54 (s, 2H, H_{13}), 2.82–2.70 (m, 2H, H_7), 2.53–2.41 (m, 2H, H_6), 1.39 (s, 3H, H_4), 1.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_3), 1.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 156.0 (s, C_{12}), 142.0 (s, C_8), 133.0 (d, C_5), 129.5 (s, C_1), 128.7 (d, 2C, C_{10}), 128.4 (d, 2C, C_9), 125.9 (d, C_{11}), 119.2 (d, C_{14}), 117.7 (t, C_{15}), 65.4

(t, C_{13}), 35.3 (t, C_7), 33.2 (t, C_6), 30.6 (s, C_2), 22.1 (q, C_4), 18.4 (t, C_3); **HRMS** calcd for $C_{17}H_{22}NO_2$ ($M+H^+$): 272.16451. Found: 272.16476.

Prop-2-en-1-yl *N*-[(2*E*)-2-[2-(benzyloxy)ethylidene]-1-{[(4-methoxyphenyl)methoxy]methyl} cyclopropyl]carbamate (76) and prop-2-en-1-yl *N*-[(2*Z*)-2-[2-(benzyloxy)ethylidene]-1-{[(4-methoxyphenyl)methoxy]methyl} cyclopropyl]carbamate (76'). Prepared by treatement of allylcarbamate **71** (70.0 mg, 0.183 mmol) with triethylamine (76.1 µL, 0.548 mmol) and trifluoroacetic anhydride (30.5 µl, 0.219 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) (–78 °C, 1 h) then addition of allylic alcohol (1 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O: 90/10) gave 33 mg (43%) of **76** as a colorless oil and 12 mg (16%) of **76'** as a colorless oil.

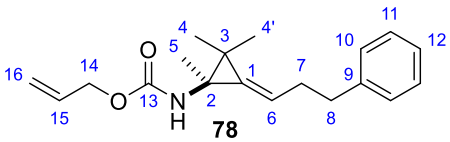


IR 3315, 1721, 1612, 1512, 1455, 1245, 1174, 1070, 1033, 928, 820, 739, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38–7.20 (m, 7H, H_{Ar}), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_7), 6.38 (s, 1H, H_{11}), 5.98–5.82 (m, 1H, H_{20}), 5.44–5.14 (m, 3H, H_{21} + NH), 4.60–4.40 (m, 6H, $H_5 + H_{13} + H_{19}$), 4.20–4.12 (m, 2H, H_{12}), 3.78 (br s, 3H, H_{10}), 3.62–3.49 (m, 2H, H_4), 1.50 (s, 2H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3 (s, C_9), 156.1 (s, C_{18}), 138.3 (s, C_{14}), 132.9 (d, C_{20}), 130.3 (s, C_6), 129.4 (d, 2C, C_{16}), 129.1 (s, C_1), 128.48 (d, 2C, C_7), 127.86 (d, 2C, C_{15}), 127.7 (d, C_{17}), 118.8 (d, C_{11}), 117.8 (t, C_{21}), 113.9 (d, 2C, C_8), 72.8 (t, C_4), 72.6 (t, C_5), 72.3 (t, C_{13}), 69.7 (t, C_{12}), 65.5 (t, C_{19}), 55.4 (q, C_{10}), 34.2 (s, C_2), 16.4 (t, C_3); **HRMS** calcd for $C_{25}H_{29}NO_5Na$ ($M+Na^+$): 446.19379. Found: 446.20383.



IR 3315, 1723, 1612, 1513, 1455, 1247, 1174, 1070, 1034, 931, 820, 739, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38–7.24 (m, 6H), 7.21 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.02 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.89 (ddd, J = 22.7, 10.7, 5.5 Hz, 1H), 5.35 (br s, 1H), 5.31–5.14 (m, 2H), 4.62–4.36 (m, 7H), 4.27 (apparent br d, J = 18.2 Hz, 2H), 3.79 (br s, 3H), 3.66 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.66–1.53 (m, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3 (s, C_9), 155.9 (s, C_{18}), 138.4 (s, C_{14}), 132.9 (d, C_{20}), 130.5 (s, C_6), 129.3 (d, 2C, C_{16}), 129.1 (s, C_1), 128.6 (d, 2C, C_7), 128.0 (d, 2C, C_{15}), 127.8 (d, C_{17}), 118.7 (d, C_{11}), 117.7 (t, C_{21}), 113.9 (d, 2C, C_8), 72.8 (t, C_4), 72.7 (t, C_5), 72.5 (t, C_{13}), 69.7 (t, C_{12}), 65.5 (t, C_{19}), 55.4 (q, C_{10}), 34.6 (s, C_2), 16.9 (t, C_3); **HRMS** calcd for $C_{25}H_{29}NO_5Na$ ($M+Na^+$): 446.19379. Found: 446.19332.

Prop-2-en-1-yl *N*-[(3*E*)-1,2,2-trimethyl-3-(3-phenylpropylidene)cyclopropyl]carbamate (78). Prepared by treatement of allylcarbamate **72** (52 mg, 0.2 mmol) with triethylamine (83 µL, 0.6 mmol) and trifluoroacetic anhydride (33 µl, 0.24 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) (–78 °C, 1 h) then addition of allylic alcohol (1 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O: 90/10) gave 48 mg (80%) of **78** as a colorless oil.



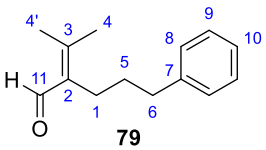
78
$C_{19}H_{25}NO_2$
M = 299,41 g/mol

IR 3330, 1708, 1495, 1454, 1324, 1239, 1110, 1060, 748, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30–7.24 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 7.2, 5.4 Hz, 3H), 6.02–5.84 (m, 2H), 5.42–5.15 (m, 2H), 4.98–4.74 (m, 1H), 4.65–4.47 (m, 2H), 2.72 (apparent t, J = 7.8 Hz, 2H, H_8), 2.47–2.33 (m, 2H, H_7), 1.37 (br s, 3H, H_5), 1.12 (br s, 6H, H_4); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 156.3 (s, C_{13}), 142.1 (s, C_9), 138.7 (s, C_1), 133.2 (d, C_6), 128.7 (d, 2C, C_{11}), 128.4 (d, 2C, C_{10}), 126.0 (d, C_{11}), 118.8 (d, C_{15}), 117.6 (t, C_{16}), 65.3 (t, C_{14}), 36.4 (s, C_2), 35.8 (t, C_8), 33.4 (t, C_7), 25.0 (s, C_3), 20.6 (q, C_4), 20.5 (q, $C_{4'}$), 18.2 (q, C_5); **HRMS** calcd for $C_{19}H_{26}NO_2$ ($M+H^+$): 300.19581. Found: 300.19555.

4. Further transformations

4.1 Deprotection of alkylidene(aminocyclopropanes) 43

5-Phenyl-2-(propan-2-ylidene)pentanal (79). To a solution of trifluoroacetamide **43** (25 mg, 84 µmol) in a mixture of methanol (2 mL) and water (1 mL) was added K_2CO_3 (34.9 mg, 0.252 mmol) at rt. After stirring overnight at rt, the reaction mixture was diluted with EtOAc. The combined organic extracts were successively washed with a 25% aqueous solution of $Na_2S_2O_3$, brine, then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O: 90/10) to afford 6 mg (35%) of **79** as a colorless oil.

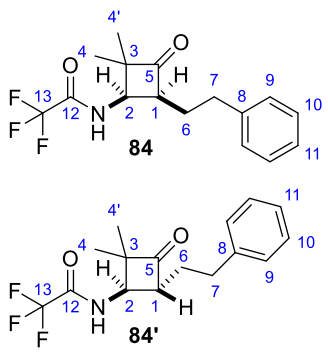


79
$C_{14}H_{18}O$
M = 202,30 g/mol

IR 2925, 1723, 1666, 1454, 1374, 1158, 748, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.12 (s, 1H, CHO), 7.31–7.14 (m, 5H, H_{Ar}), 2.62 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H_6), 2.39–2.24 (m, 2H, H_1), 2.17 (s, 3H, H_4), 1.91 (s, 3H, $H_{4'}$), 1.66–1.58 (m, 2H, H_5); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 191.07 (s, C_{11}), 155.12 (s, C_3), 142.46 (s, C_7), 137.11 (s, C_2), 128.49 (d, 2C, C_9), 128.39 (d, 2C, C_8), 125.84 (d, C_{10}), 36.14 (t, C_6), 30.68 (t, C_5), 25.30 (t, C_1), 23.40 (q, $C_{4'}$), 19.41 (q, C_4); **HRMS** calcd for $C_{14}H_{18}ONa$ ($M+Na^+$): 225.12499. Found: 225.12514.

4.2 Epoxidation of alkylidene(aminocyclopropanes) 43

***N*-[(1*R**,4*S**)-2,2-dimethyl-3-oxo-4-(2-phenylethyl)cyclobutyl]-2,2,2-trifluoroacetamide (84') and *N*-[(1*R**,4*R**)-2,2-dimethyl-3-oxo-4-(2-phenylethyl)cyclobutyl]-2,2,2-trifluoroacetamide (84').** To a solution of alkylidenecyclopropane **43** (25 mg, 0.084 mmol) in solution in CH_2Cl_2 (2 mL) was added *m*-CPBA (31.1 mg, 0.126 mmol) and $NaHCO_3$ (12.7 mg, 0.151 mmol) at 0 °C. After 30 min stirring at rt, the reaction mixture was diluted with water. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were successively washed with a 25% aqueous solution of $Na_2S_2O_3$, brine, then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ^{1}H NMR spectroscopy *indicated the formation of a single detectable diastereomer (dr > 96:4).* The crude material was then purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10), to afford 13.3 mg (50%) of an inseparable mixture of cyclobutanone **84** and **84'** (**84/84'** = 50:50) as a colorless oil.



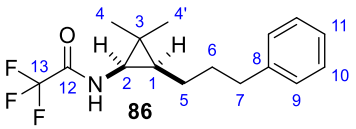
$C_{16}H_{18}F_3NO_2$
M = 313,32 g/mol

IR 3332, 1778, 1708, 1554, 1456, 1216, 1165, 746, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.13 (m, 6H, H_{Ar}), 6.32 (br s, 1H, NH), 4.41 (t, J = 8.7 Hz, 0.5H, dia 1, H_2), 3.93 (t, J = 7.2 Hz, 0.5H, dia 2, H_2), 3.64 (dd, J = 17.3, 8.7 Hz, 0.5H, dia 1, H_1), 3.17 (dd, J = 14.9, 7.5 Hz, 0.5H, dia 2, H_1), 2.87–2.58 (m, 2H, H_7), 2.26–2.12 (m, 0.5H, dia 2, H_6), 2.08–1.88 (m, 1H, H_6), 1.81–1.66 (m, 0.5H, dia 1, H_6), 1.36 (s, 1.5H, 0.6H, dia 1, H_4), 1.29 (s, 1.5H, 0.6H, dia 2, H_4), 1.10 (s, 1.5H, 1.5H, dia 1, $H_{4'}$), 1.09 (s, 1H, 1.5H, dia 2, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 213.9 (s, dia 1, C_5), 213.0 (s, dia 2, C_5), 157.5 (s, C_{12}), 140.4 (s, C_8), 128.9 (d, 2C, dia 1, C_9), 128.8 (d, 2C, dia 2, C_9), 128.6 (d, 2C, dia 1, C_{10}), 128.5 (d, 2C, dia 2, C_{10}), 126.7 (d, dia 1, C_{11}), 126.6 (d, dia 2, C_{11}), 62.2 (s, 0.5C, C_3), 61.6 (s, C_3), 60.8 (d, dia 2, C_1), 57.5 (d, dia 1, C_1), 53.3 (d, dia 2, C_2), 49.6 (d, dia 1, C_2), 33.7 (t, dia 1, C_7), 32.9 (t, dia 2, C_7), 29.6 (t, dia 1, C_6), 26.7 (t, dia 2, C_6), 23.6 (q, dia 1, C_4), 21.6 (q, dia 2, C_4), 17.7 (q, dia 1, $C_{4'}$), 16.5 (q, dia 2, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{16}H_{18}F_3NO_2Na$ (M+Na$^+$): 336.11818. Found: 336.11820.

4.3 Diastereoselective hydrogenation of alkylidene(aminocyclopropanes) 43

***N*-[(1*R**,3*R**)-2,2-dimethyl-3-(3-phenylpropyl)cyclopropyl]-2,2,2-trifluoroacetamide (86).** Alkylidenecyclopropane **43** (16.0 mg, 40.6 µmol) was hydrogenated in the presence of 10% Pd/C (3.2 mg, 3.0 µmol, 5 mol %) in MeOH (2 mL) [H_2 (1 atm), rt, 2 h]. Analysis of the crude material by ^{1}H NMR spectroscopy indicated the formation of a 92:8 mixture of the diastereomeric amides **86** and **86'**. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10), 17.4 mg (97%)

of an inseparable mixture of amides **86** and **86'** (**86/86'** = 92:8) were isolated as a colorless oil. The relative configuration of **86** was assigned on the basis of the vicinal coupling between the two cyclopropyl protons ($^3J_{H1–H2}$ = 7.5 Hz) indicating a *cis* relative orientation.[176]

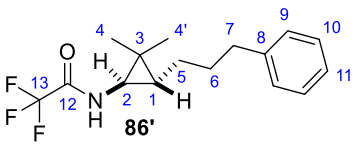


86

$C_{16}H_{20}F_3NO$
M = 299,34 g/mol

IR 3313, 1709, 1538, 1455, 1213, 1158, 902, 747, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33–7.25 (m, 2H, H_{Ar}), 7.24–7.14 (m, 3H, H_{Ar}), 5.96 (br s, 1H, NH), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H_7), 2.55 (dd, J = 7.5, 3.6 Hz, 1H, H_2), 1.82–1.65 (m, 2H, H_6), 1.36–1.21 (m, 2H, H_5), 1.13 (s, 3H, H_4), 0.95 (s, 3H, $H_{4'}$), 0.87 (td, apparent dd, J = 7.4, 7.5 Hz, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 158.8 (C_q, q, $^2J_{C-F}$ = 36.6 Hz, C_{12}), 142.1 (s, C_8), 128.5 (d, 2C, C_{10}), 128.4 (d, 2C, C_9), 126.0 (d, C_{11}), 116.0 (C_q, q, $^1J_{C-F}$ = 287.7 Hz, C_{13}), 35.8 (t, C_7), 35.7 (d, C_2), 31.2 (t, C_6), 27.3 (d, C_1), 26.8 (q, C_4), 22.9 (t, C_5), 19.1 (s, C_3), 13.8 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{16}H_{20}F_3NONa$ (M+Na$^+$): 322.13892. Found: 322.13882.

***N*-[(1*R**,3*S**)-2,2-dimethyl-3-(3-phenylpropyl)cyclopropyl]-2,2,2-trifluoroacetamide (86').** Alkylidenecyclopropane **43** (47.6 mg, 0.160 mmol) was hydrogenated in the presence of Crabtree's Catalyst [Ir]-**I** (7.7 mg, 9.6 µmol, 0.06 equiv) in CH_2Cl_2 (2 mL) [H_2 (1 atm), rt, 16 h]. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and analysis of the residue by ^{1}H NMR spectroscopy *indicated the formation of **86'** with high diastereoselectivity (**86'/86** = 90:10).* The crude material was purified by flash chromatography (petroleum ether/Et_2O: 95/5) to afford 44 mg (92%) of **86'** as a colorless oil. The relative configuration of **86'** was assigned on the basis of the vicinal coupling between the two cyclopropyl protons ($^3J_{H1–H2}$ = 4.0 Hz) indicating a *trans* relative orientation.[176]



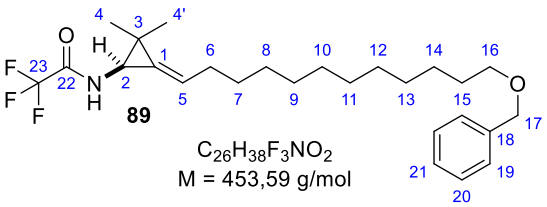
86'

$C_{16}H_{20}F_3NO$
M = 299,34 g/mol

IR 3298, 1702, 1544, 1455, 1159, 748, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32–7.26 (m, 2H, H_{Ar}), 7.22–7.16 (m, 3H, H_{Ar}), 6.25 (br s, 1H, NH), 2.71–2.59 (m, 2H, H_7), 2.22 (t, J = 3.8 Hz, 1H, H_2), 1.88–1.66 (m, 2H, H_6), 1.43 (dd, J = 15.0, 7.6 Hz, 2H, H_5), 1.09 (s, 3H, H_4), 1.06 (s, 3H, $H_{4'}$), 0.64 (td, J = 7.2, 4.2 Hz, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 158.5 (C_q, q, $^2J_{C-F}$ = 36.5 Hz, C_{12}), 142.5 (s, C_8), 128.50 (d, 2C, C_{10}), 128.45 (d, 2C, C_9), 126.0 (d, C_{11}), 116.0 (C_q, q, $^1J_{C-F}$ = 288.4 Hz, C_{13}), 39.5 (d, C_2), 35.9 (t, C_7), 31.7 (d, C_1), 31.2 (t, C_6), 27.6 (t, C_5), 22.2 (s, C_3), 21.2 (q, C_4), 19.4 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{16}H_{20}F_3NONa$ (M+Na$^+$): 322.13892. Found: 322.13859.

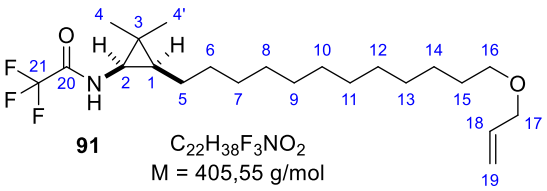
4.4 Synthesis of macrocycle 93

***N*-[(3*E*)-3-[12-(benzyloxy)dodecylidene]-2,2-dimethylcyclopropyl]-2,2,2-trifluoroacetamide (89).** Prepared by treatement of allylcarbamate **6k** (93 mg, 0.23 mmol) with triethylamine (96 µL, 0.69 mmol) and trifluoroacetic anhydride (38 µl, 0.28 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) (–78 °C, 1 h) followed by addition of pyridine (28 µL, 0.35 mmol) and trifluoroacetic anhydride (48 µl, 0.35 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O: 90/10) gave 88 mg (84%) of **89** as a colorless oil.



IR 3295, 1709, 1539, 1455, 1368, 1216, 1184, 1161, 735, 697 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.31 (m, 4H, H_{Ar}); 7.31–7.24 (m, 1H, H_{Ar}), 6.25 (s, 1H, NH), 6.01 (td, J = 6.6, 1.1 Hz, 1H, H_5), 4.50 (s, 2H, H_{17}), 3.47 (t, J = 6.7 Hz, 2H, H_{16}), 3.08 (dd, J = 4.4, 0.7 Hz, 1H, H_2), 2.18–2.08 (m, 2H, H_6), 1.62 (dt, J = 14.7, 4.2 Hz, 2H, H_7), 1.47–1.22 (m, 20H, $H_{8–15}$ + $H_{4'}$), 1.12 (s, 3H, H_4); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 158.6 (C_q, q, $^2J_{C-F}$ = 36.9 Hz, C_{22}), 138.8 (s, C_{18}), 131.0 (s, C_1), 128.5 (d, 2C, C_{20}), 127.7 (d, 2C, C_{19}), 127.6 (d, C_{21}), 124.0 (d, C_5), 116.0 (C_q, q, $^1J_{C-F}$ = 286.8 Hz, C_{23}), 73.0 (t, C_{17}), 70.7 (t, C_{16}), 34.4 (d, C_2), 31.5 (t, C_6), 29.91 (t, C_7), 29.71 (t, 3C, C_{8-15}), 29.61 (t, C_{8-15}), 29.59 (t, C_{8-15}), 29.43 (t, C_{8-15}), 29.1 (t, C_{8-15}), 26.3 (t, C_{8-15}), 23.7 (q, $C_{4'}$), 23.1 (s, C_3), 18.4 (q, C_4); **HRMS** calcd for $C_{26}H_{38}F_3NO_3Na$ ($M+Na^+$): 476.27469. Found: 476.27435.

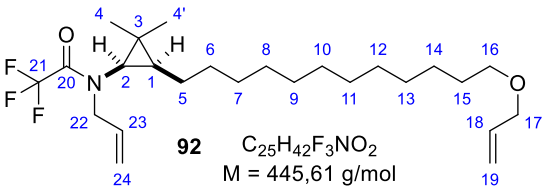
***N*-[(1*R**,3*R**)-2,2-dimethyl-3-[12-(prop-2-en-1-yloxy)dodecyl]cyclopropyl]-2,2,2-trifluoroacetamide (91).** Alkylidenecyclopropane **89** (85.0 mg, 0.187 mmol) was hydrogenated in the presence of 10% Pd/C (20.0 mg, 18.7 mmol, 10 mol %) in MeOH (5 mL) [H_2 (1 atm), rt, 2 h]. Analysis of the crude material by ^{1}H NMR spectroscopy indicated the formation of a 92:8 mixture of the diastereomeric amides **90** and **90'**. To a solution of crude alcohol **90/90'** in THF (6 mL) at 0 °C, was added KHMDS (937 µL, 0.5 M in toluene, 0.469 mmol, 2.5 equiv). After 10 min stirring AllylBr (48.9 µL, 0.562 mmol, 3 equiv) was added and the solution was stirred for one more hour. The reaction mixture was hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and diluted with EtOAc. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were successively washed with brine, then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O: 90/10), 42 mg (55%) of **91** were isolated as a slightly yellow oil.



91 $C_{22}H_{38}F_3NO_2$
M = 405,55 g/mol

IR 3322, 2925, 2854, 1721, 1537, 1464, 1214, 1185, 1160, 729 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.00 (s, 1H, NH), 5.97–5.86 (m, 1H, H_{18}), 5.30–5.20 (m, 1H, H_{19}), 5.20–5.11 (m, 1H, $H_{19'}$), 3.96 (dt, J = 5.6, 1.4 Hz, 2H, H_{17}), 3.42 (t, J = 6.7 Hz, 2H, H_{16}), 2.54 (dd, J = 7.8, 3.9 Hz, 1H, H_2), 1.57 (apparent q, J = 7.0 Hz, 2H, H_{15}), 1.26 (br s, 19H, $H_{6–14}$), 1.13 (s, 3H, H_4), 0.97 (s, 3H, $H_{4'}$), 0.83 (apparent q, J = 7.5 Hz, 2H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 158.8 (C_q, q, $^2J_{C-F}$ = 36.3 Hz, C_{20}), 135.3 (d, C_{18}), 116.8 (t, C_{19}), 116.0 (C_q, q, $^1J_{C-F}$ = 288.0 Hz, C_{21}), 71.9 (t, C_{17}), 70.7 (t, C_{16}), 35.7 (d, C_2), 29.9 (t, C_{15}), 29.72 (t, 2C, $C_{7–14}$), 29.68 (t, $C_{7–14}$), 29.63 (t, 2C, $C_{7–14}$), 29.58 (t, $C_{7–14}$), 27.4 (d, C_1), 26.8 (q, $C_{4'}$), 26.3 (t, C_5), 23.4 (t, C_6), 19.2 (s, C_3), 13.8 (q, C_4); **HRMS** calcd for $C_{22}H_{38}F_3NO_2Na$ (M+Na$^+$): 428.27469. Found: 428.27471.

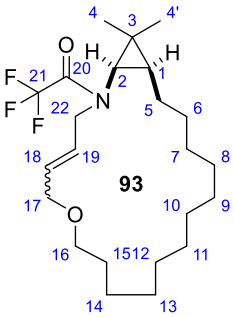
***N*-[(1*R**,3*R**)-2,2-dimethyl-3-[12-(prop-2-en-1-yloxy)dodecyl]cyclopropyl]-2,2,2-trifluoro-*N*-(prop-2-en-1-yl)acetamide (92).** To a solution of amide **91** (32.4 mg, 80.0 µmol) in toluene (800 µL), was added K_2CO_3 (15.6 mg, 0.113 mmol, 1.4 equiv), KOH (14.6 mg, 0.259 mmol, 3.2 equiv) and TBAI (3.0 mg, 8.0 µmol, 10 mol %) at rt. After 10 min stirring, AllylBr (9.8 µL, 0.113 mmol, 1.4 equiv) was added and the solution was stirred for 5 h at 80 °C. The reaction mixture was hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and diluted with EtOAc. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were successively washed with brine, then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O: 90/10), 30 mg (84%) of **92** were isolated as a colorless oil.



92 $C_{25}H_{42}F_3NO_2$
M = 445,61 g/mol

IR 2926, 2855, 1703, 1196, 1145, 926, 724 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.97–5.87 (m, 1H, H_{18}), 5.86–5.74 (m, 1H, H_{23}), 5.30–5.23 (m, 2H, H_{19}), 5.23–5.14 (m, 2H, H_{24}), 4.07 (dd, AB syst, J = 16.0, 5.6 Hz, 1H, H_{22}), 3.98–3.94 (m, 2H, H_{17}), 3.90 (dd, AB syst, J = 16.0, 5.6 Hz, 1H, $H_{22'}$), 3.42 (t, J = 6.7 Hz, 2H, H_{16}), 2.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_2), 1.63–1.45 (m, 4H), 1.43–1.21 (m, 18H, $H_{6–14}$), 1.13 (s, 3H, H_4), 0.99 (s, 3H, $H_{4'}$), 0.80 (apparent ddd, J = 9.7, 7.9, 4.9 Hz, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 158.8 (C_q, q, $^2J_{C-F}$ = 36.3 Hz, C_{20}), 135.3 (d, C_{18}), 132.8 (d, C_{23}), 119.0 (t, C_{24}), 116.8 (t, C_{19}), 116.0 (C_q, q, $^1J_{C-F}$ = 288.0 Hz, C_{21}), 71.9 (t, C_{17}), 70.7 (t, C_{16}), 51.2 (t, C_{22}), 43.3 (d, C_2), 30.1 (t, $C_{7–15}$), 29.92 (t, $C_{7–15}$), 29.88 (t, $C_{7–15}$), 29.74 (t, 5C, $C_{7–15}$), 29.65 (t, $C_{7–15}$), 28.4 (d, C_1), 27.4 (q, $C_{4'}$), 26.3 (t, C_5), 25.1 (t, C_6), 20.2 (s, C_3), 14.9 (q, C_4); **HRMS** calcd for $C_{25}H_{42}F_3NO_2Na$ (M+Na$^+$): 468.30599. Found: 468.30573.

1-[(4*E,20*R**)-21,21-dimethyl-7-oxa-2-azabicyclo[18.1.0]henicos-4-en-2-yl]-2,2,2-trifluoroethan-1-one (93).** To a solution of **92** (30.0 mg, 67.3 µmol) in dry toluene (135 mL, c = 5.10^{-4} M), was added Grubbs Catalyst, 2nd Generation (5.7 mg, 6.7 µmol, 0.1 equiv) at rt. The reaction mixture was then heated in a pre-equilibrated oil bath at 80 °C for 3 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O: 95/5), to afford 22.5 mg (80%) of **93** as a colorless oil.



$C_{23}H_{38}F_3NO_2$
M = 417,56 g/mol

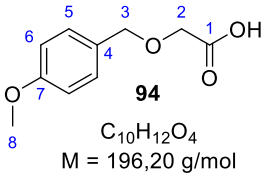
IR 2928, 2856, 1701, 1460, 1365, 1192, 1143, 968 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.87–5.52 (m, 2H, H_{18} + H_{19}), 4.29 (apparent dd, J = 15.5, 3.5 Hz, 1H, H_{22}), 3.98 (br s, 2H, H_{17}), 3.87–3.60 (m, 1H, $H_{22'}$), 3.44 (t, J = 5.8 Hz, 2H, H_{16}), 2.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H_2), 1.52–1.23 (m, 22H, $H_{5–15}$), 1.17 (s, 3H, H_4), 0.88 (s, 3H, H_4), 0.82–0.71 (m, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 160.0 (s, C_{20}), 133.0 (d, C_{18}), 126.4 (d, C_{19}), 116.7 (C_q, q, $^1J_{C-F}$ = 286.5 Hz, C_{21}), 70.2 (t, C_{17}), 70.0 (t, C_{16}), 49.6 (t, C_{22}), 43.3 (d, C_2), 29.8 (t, $C_{7–15}$), 29.5 (t, $C_{7–15}$), 28.9 (t, $C_{7–15}$), 28.3 (t, 2C, $C_{7–15}$), 27.7 (t, 3C, $C_{7–15}$), 27.4 (t, $C_{7–15}$), 27.22 (q, C_4), 27.18 (d, C_1), 25.6 (t, C_5), 24.0 (t, C_6), 20.6 (s, C_3), 14.3 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{23}H_{38}F_3NO_2Na$ (M+Na$^+$): 440.27469. Found: 440.27430.

EXPERIMENTAL SECTION – CHAPTER 3

CHAPTER 3

1. Preparation of glycolates

2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetic acid (94). To a solution of NaH (9.6 g, 240 mmol) in THF (250 mL) was added slowly bromoacetic acid (11.1 g, 80 mmol) at 0 °C, and the resulting mixture was stirred at 25 °C until the evolution of hydrogen stopped. 4-methoxybenzyl alcohol (12.2 g, 88 mmol) was slowly added at 0 °C and the resulting mixture was stirred at 25 °C until the evolution of hydrogen stopped. TBAI (2.59 g, 8 mmol) was added, and the resulting mixture was heated at reflux temperature for 8 h. After resulting mixture was cooled to rt, the solution was poured into water cooled to 0 °C. The two phases obtained were separated and the organic phase was discarded. The aqueous phase was acidified with HCl 35% and extracted with Et_2O. The combined organic extracts were successively washed with water (x3) and brine, then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 12 g (72%) of acid **94** as a pale yellow solid.

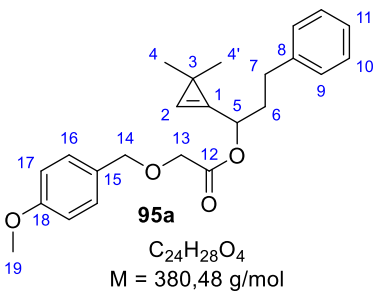


Mp = 46–48 °C; **IR** 3124, 1756, 1724, 1610, 1583, 1511, 1248, 1174, 1094, 1026, 999, 952, 903, 816 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.44 (s, 1H, COOH), 7.29 (apparent br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_5), 6.89 (apparent br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_6), 4.58 (s, 2H, H_3), 4.11 (s, 2H, H_2), 3.81 (s, 3H, H_8); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.5 (s, C_1), 159.6 (s, C_7), 129.8 (d, 2C, C_5), 128.6 (s, C_4), 113.9 (d, 2C, C_6), 73.0 (t, C_3), 66.1 (t, C_2), 55.2 (q, C_8). *Spectral data match with those reported for this compound.*[251]

Glycolates **95a**–**m** were prepared by coupling the corresponding cyclopropenylcarbinols **4a**–**m** with (4-methoxybenzyloxy)acetic acid **94**[252] in the presence of EDCI and DMAP, according to the general procedure detailed thereafter for **95a**.

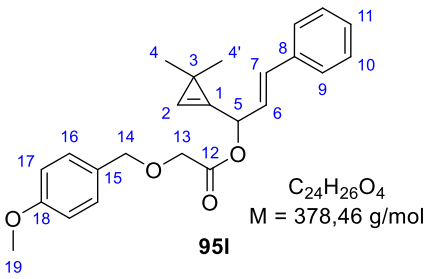
1-(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)-3-phenylpropyl 2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (95a) (representative procedure). To a solution of alcohol **4a** (405 mg, 2.00 mmol) and (4-methoxybenzyloxy)acetic acid **94** (589 mg, 3.00 mmol, 1.5 equiv) in CH_2Cl_2 (10 mL) at 0 °C, were added EDCI (575 mg, 3.00 mmol, 1.5 equiv) and DMAP (49 mg, 0.40 mmol, 20 mol %). After stirring overnight at rt, the reaction mixture was hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and diluted with EtOAc. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were successively washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine, then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10), 723 mg (95%) of **95a** were isolated as a slightly yellow oil.

[251] S. A. Glover, S. L. Golding, A. Goosen, C. W. McCleland, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 2479–2483.
[252] A. A. Tudjarian, T. G. Minehan, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3576–3581.



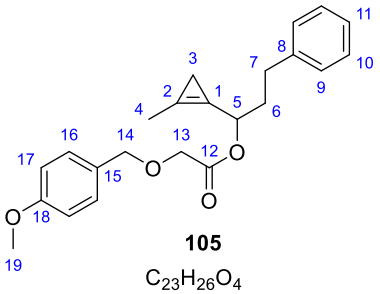
IR 1755, 1612, 1514, 1248, 1191, 1118, 1034, 820, 748, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33–7.26 (m, 4H, H_{Ar}), 7.22–7.15 (m, 3H, H_{Ar}), 7.10 (m, 1H, H_2), 6.89 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{17}), 5.91–6.87 (td, J = 6.6, 1.3 Hz, 1H, H_5), 4.59 (s, 2H, H_{14}), 4.08 (s, 2H, H_{13}), 3.81 (s, 3H, H_{19}), 2.75–2.69 (m, 2H, H_7), 2.13–2.06 (m, 2H, H_6), 1.18 (s, 6H, H_4); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.0 (s, C_{12}), 159.6 (s, C_{18}), 141.1 (s, C_8), 133.2 (s, C_1), 129.9 (d, 2C, C_{16}), 129.3 (s, C_{15}), 128.7 (d, 2C, C_{10}), 128.5 (d, 2C, C_9), 126.3 (d, C_{11}), 116.8 (d, C_2), 114.0 (d, 2C, C_{17}), 73.1 (t, C_{14}), 70.8 (d, C_5), 66.9 (t, C_{13}), 55.4 (q, C_{19}), 34.9 (t, C_7), 31.6 (t, C_6), 27.7 (q, $C_{4'}$), 27.6 (q, C_4), 21.4 (s, C_3); **HRMS** calcd for $C_{24}H_{28}O_4Na$ (M+Na$^+$): 403.18798. Found: 403.18844. The corresponding optically enriched glycolate (*R*)-**95a** (ee = 88%) was prepared similarly from (*R*)-**95a** (ee = 88%); **[α]$_D$** +38.3 (*c* 0.67, $CHCl_3$).

(2*E*)-1-(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)-3-phenylprop-2-en-1-yl 2-[(4-methoxyphenyl) methoxy]acetate (95l). This compound was prepared by coupling alcohol **4l** (104 mg, 0.519 mmol) with carboxylic acid **94** (153 mg, 0.779 mmol) in the presence of EDCI (149 mg, 0.779 mmol) and DMAP (12.7 mg, 0.104 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 90/10 to 80/20) afforded 182 mg of **95l** (93%) as a slightly yellow oil.



IR 1756, 1613, 1514, 1249, 1185, 1120, 1036, 965, 821, 749, 693 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41–7.27 (m, 7H, H_{Ar}), 7.20 (m, 1H, H_2), 6.88 (apparent br d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{17}), 6.75 (d, J = 15.8 Hz, 1H, H_7), 6.43 (m, 1H, H_5), 6.25 (ddd, J = 15.8, 7.3, 0.6 Hz, 1H, H_6), 4.60 (s, 2H, H_{14}), 4.13 (s, 2H, H_{13}), 3.80 (s, 3H, H_{19}), 1.21 (s, 3H, H_4), 1.20 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.7 (s, C_{12}), 159.6 (s, C_{18}), 136.1 (s, C_8), 134.2 (d, C_7), 132.4 (s, C_1), 129.9 (d, 2C, C_{16}), 129.3 (s, C_{15}), 128.8 (d, 2C, C_{10}), 128.5 (d, C_{11}), 126.9 (d, 2C, C_9), 124.0 (d, C_6), 117.8 (d, C_2), 114.0 (d, 2C, C_{17}), 73.1 (t, C_{14}), 71.4 (d, C_5), 67.0 (t, C_{13}), 55.4 (q, C_{19}), 27.6 (q, C_4), 27.5 (q, $C_{4'}$), 21.8 (s, C_3); **HRMS** calcd for $C_{24}H_{26}O_4Na$ (M+Na$^+$): 401.17233. Found: 401.17261.

1-(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)-3-phenylprop-2-en-1-yl 2-[(4-methoxyphenyl)-methoxy] acetate (105). This compound was prepared by coupling alcohol **67** (210 mg, 1.11 mmol) with carboxylic acid **94** (328 mg, 1.67 mmol) in the presence of EDCI (320 mg, 1.67 mmol) and DMAP (27.3 mg, 0.223 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/5 to 90/10) afforded 372 mg (91%) of **105** as a slightly yellow oil.

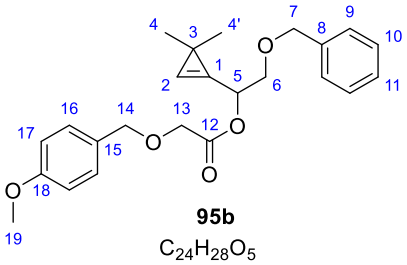


105
$C_{23}H_{26}O_4$
M = 366,45 g/mol

IR 1875, 1754, 1613, 1513, 1442, 1248, 1192, 1120, 1033, 821, 752, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34–7.25 (m, 4H, H_{10}+H_{16}), 7.22–7.15 (m, 3H, H_9+H_{11}), 6.92–6.86 (apparent br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{17}), 5.79 (td, J = 6.4, 1.4 Hz, 1H, H_5), 4.58 (s, 2H, H_{13}), 4.10 (d, AB syst, J = 16.4 Hz, 1H, H_{14}), 4.05 (d, AB syst, J = 16.4 Hz, 1H, $H_{14'}$), 3.81 (s, 3H, H_{19}), 2.72–2.66 (m, 2H, H_7), 2.17–2.10 (m, 2H, H_6), 2.10 (d, J = 1.4 Hz, 3H, H_4), 1.03 (dd, J = 8.5, 0.5 Hz, 1H, H_3), 1.00 (dd, J = 8.5, 0.2 Hz, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.0 (s, C_{12}), 159.6 (s, C_{18}), 141.2 (s, C_{15}), 129.9 (d, 2C, C_{16}), 129.3 (s, C_8), 128.6 (d, 2C, C_{10}), 128.5 (d, 2C, C_9), 126.2 (d, C_{11}), 114.0 (d, 2C, C_{17}), 111.6 (s, C_2), 108.3 (s, C_1), 73.1 (t, C_{13}), 70.5 (d, C_5), 66.9 (t, C_{14}), 55.4 (d, C_{19}), 34.4 (t, C_6), 31.6 (t, C_7), 11.7 (q, C_4), 9.3 (t, C_3); **HRMS** calcd for $C_{23}H_{26}O_4Na$ (M+Na$^+$): 389.17233. Found: 389.17202.

Starting from (*R*)-**67** (ee = 97%), the corresponding optically enriched glycolate (*R*)-**105** was obtained in similar yield (87%); **[α]$_D$** −28.3 (*c* 0.52, Et_2O).

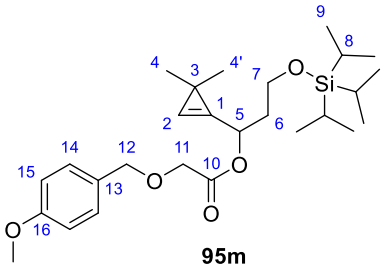
2-(Benzyloxy)-1-(3,3-dimethylcycloprop-1-en-1-yl)ethyl 2-[(4-methoxyphenyl)methoxy] acetate (95b). This compound was prepared by coupling alcohol **4b** (100 mg, 0.458 mmol) with carboxylic acid **94** (180 mg, 0.916 mmol) in the presence of EDCI (176 mg, 0.916 mmol) and DMAP (17 mg, 0.14 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80/20) afforded 170 mg (94%) of **95b** as a yellow oil.



95b
$C_{24}H_{28}O_5$
M = 396,48 g/mol

IR 1757, 1613, 1513, 1248, 1189, 1108, 1033, 950, 820, 736, 698 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.26 (m, 9H, H_{Ar}), 7.16 (m, apparent br s, 1H, H_2), 6.88 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{17}), 6.06 (ddd, J = 6.2, 4.8, 1.5 Hz, 1H, H_5), 4.61 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.55 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H) (H_7 + H_{14}), 4.16 (d, AB syst, J = 16.6 Hz, 1H, H_{13}), 4.11 (d, AB syst, J = 16.6 Hz, 1H, $H_{13'}$), 3.80 (s, 3H, H_{19}), 3.74–3.72 (m, 2H, H_6), 1.16 (s, 3H, H_4), 1.15 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.0 (s, C_{12}), 159.6 (s, C_{18}), 137.8 (s, C_8), 130.9 (s, C_1), 129.9 (d, 2C, C_{16}), 129.3 (s, C_{15}), 128.5 (d, 2C, C_{10}), 127.9 (d, C_{11}), 127.8 (d, 2C, C_9), 118.2 (s, C_2), 114.0 (d, 2C, C_{17}), 73.4 (t, C_7), 73.0 (t, C_{14}), 70.3 (d, C_5), 70.2 (t, C_6), 66.8 (t, C_{13}), 55.4 (q, C_{19}), 27.6 (q, C_4), 27.4 (q, $C_{4'}$), 21.2 (s, C_3); **HRMS** calcd for $C_{24}H_{28}O_5Na$ (M+Na$^+$): 419.18290. Found: 419.18240.

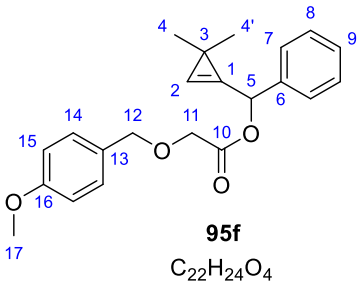
1-(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)-3-{[tris(propan-2-yl)silyl]oxy}propyl 2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (95m). This compound was prepared by coupling alcohol **4m** (95.3 mg, 0.319 mmol) with carboxylic acid **94** (125 mg, 0.638 mmol) in the presence of EDCI (122 mg, 0.638 mmol) and DMAP (12 mg, 0.096 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80/20) afforded 78.4 mg (52%) of **95m** as a yellow oil.



95m
$C_{27}H_{44}O_5Si$
M = 476,72 g/mol

IR 1760, 1613, 1514, 1463, 1249, 1190, 1106, 1038, 882, 821, 735, 682, 659 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32–7.28 (apparent br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{14}), 7.06 (m, 1H, H_2), 6.92–6.85 (apparent br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{15}), 5.99 (td, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H, H_5), 4.58 (s, 2H, H_{12}), 4.11 (d, AB syst, J = 17.8 Hz, 2H, H_{11}), 4.04 (d, AB syst, J = 17.8 Hz, 2H, $H_{11'}$), 3.85–3.74 (m, 2H, H_6), 3.80 (s, 3H, H_{17}), 2.05–1.99 (m, 2H, H_7), 1.17 (s, 6H, H_4+$H_{4'}$), 1.08–1.03 (m, 21H, H_8+H_9); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.8 (s, C_{10}), 159.6 (s, C_{16}), 133.5 (s, C_1), 129.8 (d, 2C, C_{14}), 129.3 (s, C_{13}), 116.4 (d, C_2), 113.9 (d, 2C, C_{15}), 73.0 (t, C_{12}), 68.3 (d, C_5), 66.9 (t, C_{11}), 59.2 (t, C_6), 55.4 (q, C_{17}), 36.4 (t, C_7), 27.6 (q, C_4), 27.5 (q, $C_{4'}$), 21.3 (s, C_3), 18.1 (q, 6C, C_9), 12.0 (d, 3C, C_8); **HRMS** calcd for $C_{27}H_{44}O_5SiNa$ ($M+Na^+$): 499.28502. Found: 499.28376.

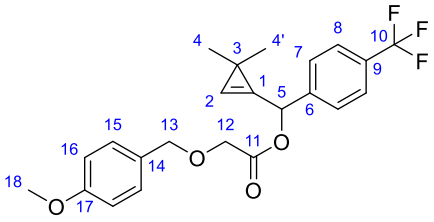
(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)(phenyl)methyl 2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (95f). This compound was prepared by coupling alcohol **4f** (87 mg, 0.50 mmol) with carboxylic acid **94** (118 mg, 0.600 mmol) in the presence of EDCI (115 mg, 0.600 mmol) and DMAP (12 mg, 0.10 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80/20) afforded 94.5 mg (54%) of **95f** as a colorless oil.



95f
$C_{22}H_{24}O_4$
M = 352,42 g/mol

IR 1756, 1613, 1455, 1514, 1249, 1185, 1119, 1037, 821, 756, 719, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43–7.32 (m, 5H, H_7+H_8+H_9), 7.28 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{14}), 7.16 (m, apparent br s, 1H, H_2), 6.87 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{15}), 6.80 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H_5), 4.57 (s, 2H, H_{12}), 4.15 (d, AB syst, J = 17.7 Hz, 1H, H_{11}), 4.11 (d, AB syst, J = 17.7 Hz, 1H, $H_{11'}$), 3.80 (s, 3H, H_{17}), 1.17 (s, 3H, H_4), 1.08 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.7 (s, C_{10}), 159.6 (s, C_{16}), 137.1 (s, C_6), 133.3 (s, C_1), 129.9 (d, 2C, C_{14}), 129.3 (s, C_{13}), 128.8 (d, C_9), 128.7 (d, 2C, C_8), 127.6 (d, 2C, C_7), 117.8 (d, C_2), 114.0 (d, 2C, C_{15}), 73.1 (t, C_{12}), 72.6 (d, C_5), 67.0 (t, C_{11}), 55.4 (q, C_{17}), 27.4 (q, C_4), 27.1 (q, $C_{4'}$), 22.3 (s, C_3); **HRMS** calcd for $C_{22}H_{24}O_4Na$ ($M+Na^+$): 375.15668. Found: 375.15646.

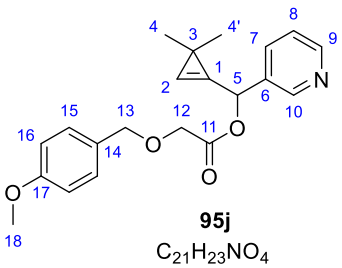
(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl 2-[(4-methoxy-phenyl)methoxy]acetate (95g). This compound was prepared by coupling alcohol **4g** (90 mg, 0.37 mmol) with carboxylic acid **94** (109 mg, 0.557 mmol) in the presence of EDCI (107 mg, 0.557 mmol) and DMAP (13 mg, 0.11 mmol) in CH_2Cl_2 (6 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80/20) afforded 98 mg (51%) of **95g** as a colorless oil.



95g
$C_{23}H_{23}F_3O_4$
M = 420,42 g/mol

IR 1759, 1614, 1514, 1326, 1250, 1169, 1125, 1068, 1036, 1019, 824 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (br d, J = 8.3 Hz, 2H, H_8), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_7), 7.28 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{15}), 7.21 (m, apparent br s, 1H, H_2), 6.87 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{16}), 6.82 (br s, 1H, H_5), 4.58 (s, 2H, H_{13}), 4.16 (d, AB syst., J = 18.8 Hz, 1H, H_{12}), 4.12 (d, AB syst., J = 18.8 Hz, 1H, $H_{12'}$), 3.80 (s, 3H, H_{18}), 1.17 (s, 3H, H_4), 1.08 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.6 (s, C_{11}), 159.7 (s, C_{17}), 141.1 (s, C_6), 132.9 (s, C_1), 130.9 (s, $^2J_{C\text{-}F}$ = 32.2 Hz, C_9), 129.9 (d, 2C, C_{15}), 129.1 (s, C_{14}), 127.7 (d, 2C, C_7), 126.9 (s, $^1J_{C\text{-}F}$ = 272 Hz, C_{10}), 125.7 (d, 2C, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz, C_8), 118.8 (d, C_2), 114.0 (d, 2C, C_{16}), 73.2 (t, C_{13}), 71.8 (d, C_5), 66.9 (t, C_{12}), 55.4 (q, C_{18}), 27.4 (q, C_4), 27.1 (q, $C_{4'}$), 22.6 (s, C_3); **HRMS** calcd for $C_{23}H_{23}F_3O_4$ (M+Na$^+$): 443.14406. Found: 443.14422.

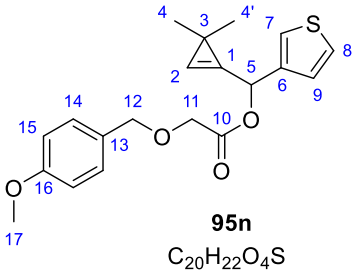
(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)(pyridin-3-yl)methyl 2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-acetate (95j). This compound was prepared by coupling alcohol **4j** (150 mg, 0.856 mmol) with carboxylic acid **94** (336 mg, 1.71 mmol) in the presence of EDCI (328 mg, 1.71 mmol) and DMAP (31 mg, 0.26 mmol) in CH_2Cl_2 (7 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 60/40) afforded 275 mg (91%) of **95j** as a yellow oil.



95j
$C_{21}H_{23}NO_4$
M = 353,41 g/mol

IR 1758, 1613, 1586, 1514, 1427, 1303, 1249, 1180, 1119, 1035, 820, 712 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H_{10}), 8.59 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H, H_9), 7.71 (dddd, J = 7.9, 2.2, 1.6, 0.4 Hz, 1H, H_7), 7.30 (ddd, J = 7.9, 4.8, 0.7 Hz, 1H, H_8), 7.27 (apparent br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{15}), 7.23 (m, apparent br s, 1H, H_2), 6.87 (apparent br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{16}), 6.81 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H_5), 4.57 (s, 2H, H_{13}), 4.15 (d, AB syst, J = 19.2 Hz, 1H, H_{12}), 4.11 (d, AB syst, J = 19.2 Hz, 1H, $H_{12'}$), 3.80 (s, 3H, H_{18}), 1.18 (s, 3H, H_4), 1.09 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.6 (s, C_{11}), 159.7 (s, C_{17}), 150.1 (d, C_9), 149.0 (d, C_{10}), 135.2 (d, C_7), 132.9 (s, C_6), 132.7 (s, C_1), 129.9 (d, 2C, C_{15}), 129.1 (s, C_{14}), 123.6 (d, C_8), 119.0 (d, C_2), 114.0 (d, 2C C_{16}), 73.1 (t, C_{13}), 70.4 (d, C_5), 66.8 (t, C_{12}), 55.4 (q, C_{18}), 27.4 (q, C_4), 27.1 (q, $C_{4'}$), 22.6 (s, C_3); **HRMS** calcd for $C_{21}H_{23}NO_4Na$ (M+Na$^+$): 376.15193. Found: 376.15223.

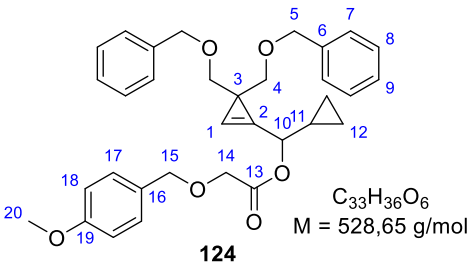
(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)(thiophen-3-yl)methyl 2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-acetate (95n). This compound was prepared by coupling alcohol **4n** (100 mg, 0.555 mmol) with carboxylic acid **94** (218 mg, 1.11 mmol) in the presence of EDCI (213 mg, 1.11 mmol) and DMAP (20 mg, 0.16 mmol) in CH_2Cl_2 (7 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80/20) afforded 166 mg (83%) of **95n** as a yellow oil.



95n
$C_{20}H_{22}O_4S$
M = 358,45 g/mol

IR 3107, 1755, 1612, 1513, 1248, 1182, 1110, 1035, 966, 820, 789, 681 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (ddd, J = 3.0, 1.3, 0.6 Hz, 1H, H_7), 7.31 (apparent dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H, H_8), 7.30–7.27 (m, 2H, H_{15}), 7.19 (m, apparent br s, 1H, H_2), 7.11 (ddd, J = 5.0, 1.3, 0.3 Hz, 1H, H_9), 6.90 (m, apparent br s, 1H, H_5), 6.88 (apparent br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{14}), 4.58 (s, 2H, H_{12}), 4.11 (s, 2H, H_{11}), 3.80 (s, 3H, H_{17}), 1.19 (s, 3H, H_4), 1.13 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.7 (s, C_{10}), 159.6 (s, C_{16}), 137.7 (s, C_6), 132.9 (s, C_1), 129.9 (d, 2C, C_{15}), 129.2 (s, C_{13}), 126.9 (d, C_7), 126.4 (d, C_9), 124.1 (d, C_8), 118.0 (d, C_2), 114.0 (d, 2C, C_{14}), 73.1 (t, C_{12}), 68.1 (d, C_5), 66.9 (t, C_{11}), 55.4 (q, C_{17}), 27.5 (q, C_4), 27.2 (q, $C_{4'}$), 22.3 (s, C_3); **HRMS** calcd for $C_{20}H_{22}O_4SNa$ ($M+Na^+$): 381.11310. Found: 381.11337.

{3,3-bis[(benzyloxy)methyl]cycloprop-1-en-1-yl}(cyclopropyl)methyl 2-[(4-methoxyphenyl) methoxy]acetate (124). This compound was prepared by coupling alcohol **123** (165 mg, 0.472 mmol) with carboxylic acid **94** (111 mg, 0.566 mmol) in the presence of EDCI (108 mg, 0.566 mmol) and DMAP (11.5 mg, 0.094 mmol) in CH_2Cl_2 (7 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O gradient: 90/10 to 80/20) afforded 212 mg (85%) of **124** as a yellow oil.



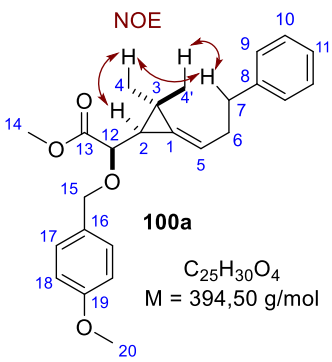
124
$C_{33}H_{36}O_6$
M = 528,65 g/mol

IR 2853, 1754, 1613, 1514, 1454, 1361, 1302, 1249, 1191, 1110, 1074, 1029, 983, 821, 737, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.23 (m, 10H, H_7 + H_8 + H_9), 6.89 (s, 1H, H_1), 4.50 (d, AB syst, J = 11.8 Hz, 1H, H_5), 4.46 (d, AB syst, J = 11.8 Hz, 3H, $H_{5'}$), 4.09 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H_{10}), 3.69 (s, br, OH), 3.63 (d, AB syst, J = 9.6 Hz, 1H, $H_{4'}$), 3.59 (d, AB syst, J = 9.5 Hz, 1H, H_4), 3.48 (d, AB syst, J = 9.5 Hz, 1H, H_4), 3.43 (d, AB syst, J = 9.6 Hz, 1H, $H_{4'}$), 1.12–1.01 (m, 1H, H_{11}), 0.56–0.40 (m, 3H, H_{12} + $H_{12'}$), 0.34–0.26 (m, 1H, H_{12} + $H_{12'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.32 (s, C_6), 138.28 (s, $C_{6'}$), 128.49 (d, 2C, C_8), 127.83 (d, 2C, C_7), 127.72 (d, C_9), 127.47 (s, C_2), 106.13 (d, C_1), 76.7 (t, C_4), 76.3 (t, $C_{4'}$), 73.1 (t, C_5), 73.0 (t, $C_{5'}$), 69.4 (d, C_{10}), 28,1 (s, C_3), 16,1 (d, C_{11}), 2.7 (t, C_{12}), 1.6 (t, $C_{12'}$); **HRMS** calcd for $C_{33}H_{36}O_6Na$ ($M+Na^+$): 551.24041. Found: 551.23969.

2. Ireland–Claisen rearrangements of glycolates

2.1 Ireland-Claisen rearrangement of 100a (representative procedure)

Methyl (2*R)-2-[(1*S**,3*Z*)-2,2-dimethyl-3-(3-phenylpropylidene)cyclopropyl]-2-[(4-methoxyphenyl) methoxy]acetate (100a).** To a solution of glycolate **95a** (1.14 g, 3.00 mmol) in THF (30 mL) at –78 °C, were successively added TMSCl (1.53 mL, 12.0 mmol, 4 equiv) and KHMDS (24 mL, 0.5 M in toluene, 12 mmol, 4 equiv) dropwise. After 1 h at –78 °C, the reaction mixture was warmed to rt, stirred for further 2 h and then poured into an aqueous solution of HCl (1M) (30 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in a MeOH/toluene mixture (1/1, 20 mL) and trimethylsilyldiazomethane (3.0 mL, 2 M in Et_2O, 6.0 mmol, 2 equiv) was added slowly. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and analysis of the residue by ^{1}H NMR spectroscopy *indicated the formation of a single detectable diastereomer (dr > 96:4).* The crude material was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc gradient: 90/10 to 80/20) to afford 1.02 g (86%) of ester **100a** as a slightly yellow oil. The *Z* configuration of the alkene in **100a** was established by NMR (NOESY).



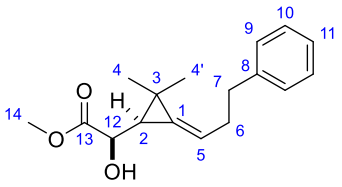
IR 1748, 1613, 1514, 1454, 1249, 1174, 1094, 1034, 822, 750, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29–7.23 (m, 4H, H_9+H_{10}), 7.19–7.13 (m, 3H, H_{11}+H_{17}), 6.87 (apparent br d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{18}), 5.69 (td, J = 6.6, 1.6 Hz, 1H, H_5), 4.58 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, H_{15}), 4.32 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, $H_{15'}$), 3.81 (s, 3H, H_{20}), 3.78 (s, 3H, H_{14}), 3.49 (d, J = 9.9 Hz, 1H, H_{12}), 2.71 (t, J = 7.7 Hz, 2H, H_7), 2.44–2.36 (m, 2H, H_6), 1.52 (dm, apparent br d, J = 9.9 Hz, 1H, H_2), 1.13 (s, 3H, H_4), 0.97 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.9 (s, C_{13}), 159.5 (s, C_{19}), 142.1 (s, C_8), 133.9 (s, C_1), 130.2 (d, 2C, C_{10}), 129.5 (s, C_{16}), 128.7 (d, 2C, C_{17}), 128.3 (d, 2C, C_9), 125.9 (d, C_{11}), 118.8 (d, C_5), 113.9 (d, 2C, C_{18}), 77.9 (d, C_{12}), 71.5 (t, C_{15}), 55.4 (q, C_{20}), 52.1 (q, C_{14}), 35.9 (t, C_7), 33.8 (t, C_6), 29.0 (d, C_2), 25.7 (q, C_4), 20.8 (s, C_3), 19.0 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{25}H_{30}O_4Na$ ($M+Na^+$): 417.20363. Found: 417.20363.

2.2 Ireland-Claisen rearrangement of glycolate (*R*)-95a

The Ireland-Claisen rearrangement of glycolate (*R*)-**95a** (55 mg, 0.14 mmol) was achieved in the presence of TMSCl (71 µL, 0.56 mmol) and KHMDS (1.1 mL, 0.5 M in toluene, 0.55 mmol) in THF (1.5 mL) (–78 °C to rt), followed by esterification with trimethylsilyldiazomethane (0.15 mL, 2 M in Et_2O, 0.30 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/5

to 90/10) afforded the 28 mg (51%) of optically enriched (–)-**100a** as a colorless oil; **[α]$_D$** –9.7 (*c* 1.4, $CHCl_3$). The PMB ether in compounds (±)-**100a** and (–)-**100a** was then cleaved in order to obtain the more polar compounds (±)-**101** and (–)-**101** for the determination of the optical purity of by SFC analysis.

Methyl (2*R)-[(1*S**,3*Z*)-2,2-dimethyl-3-(3-phenylpropylidene)cyclopropyl]-2-hydroxy-acetate (101).** To a solution of **100a** (327 mg, 0.829 mmol) in a CH_2Cl_2/aqueous buffer (pH = 7.2) mixture (4/1, 10 mL) was added DDQ (752 mg, 3.316 mmol, 4 equiv). After 5 h of vigorous stirring at rt, the reaction mixture was diluted with EtOAc (10 mL) and stirred for a further 15 min. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were successively washed with a 25% aqueous solution of $Na_2S_2O_3$, brine, then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O gradient: 80/20 to 70/30) to afford 171 mg (75%) of alcohol **101** as a colorless oil.



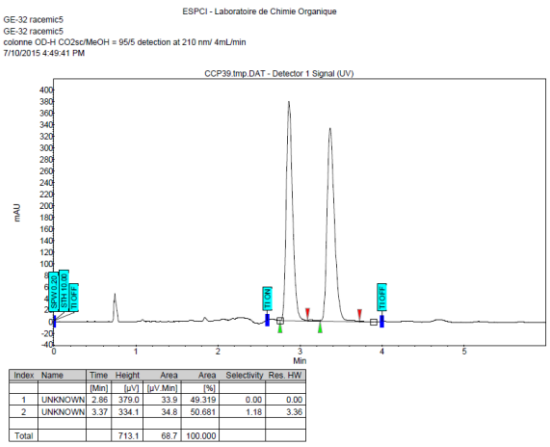
101
$C_{17}H_{22}O_3$
M = 274,35 g/mol

IR 3461, 3027, 1737, 1454, 1438, 1262, 1238, 1217, 1134, 1082, 749, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30–7.24 (m, 2H, H_{Ar}), 7.20–7.15 (m, 3H, H_{Ar}), 5.78 (td, *J* = 6.7, 1.7 Hz, 1H, H_5), 3.81 (s, 3H, H_{14}), 3.73 (dd, *J* = 10.2, 5.5 Hz, 1H, H_{12}), 2.94 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, OH), 2.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_7), 2.48–2.39 (m, 2H, H_6), 1.33 (dq, *J* = 10.2, 1.6 Hz, 1H, H_2), 1.17 (s, 3H, H_4), 1.15 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$ δ 175.6 (s, C_{13}), 142.1 (s, C_8), 134.2 (s, C_1), 128.7 (d, 2C), 128.4 (d, 2C) (C_9+C_{10}), 126.0 (d, C_{11}), 119.3 (d, C_5), 71.2 (d, C_{12}), 52.8 (q, C_{14}), 36.0 (t, C_7), 33.8 (t, C_6), 30.9 (d, C_2), 25.9 (q, C_4), 20.7 (s, C_3), 19.1 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{17}H_{22}O_3Na$ (M+Na$^+$): 297.14612 Found: 297.14629.

The same reaction was applied to the enantioenriched compound (–)-**100a** (28 mg, 0.071 mmol) to afford 14 mg (72%) of the optically enriched alcohol (–)-**101**; **[α]$_D$** –125 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

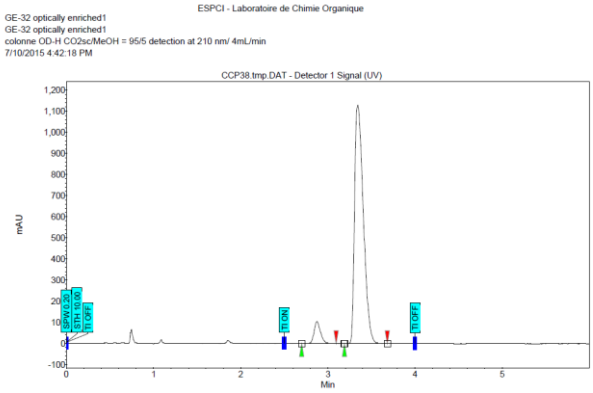
The enantomeric excess of (–)-**101** (ee = 87%) was determined by super-critical fluid chromatography (SFC) using a chiral stationary phase (OD-H column, P = 100 bars, flow rate = 4 mL/min, eluent = sc CO_2/MeOH = 95:5, detection at 210 nm). The measured enantiomeric excess of (–)-**101** (and hence of (–)-**100a**) is similar to that of the starting cyclopropenylcarbinol (ee = 88%) within the limit of experimental error.

(±)-**101**



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	2.86	379.0	33.9	49.319	0.00	0.00
2	UNKNOWN	3.37	334.1	34.8	50.681	1.18	3.36
Total			713.1	68.7	100.000		

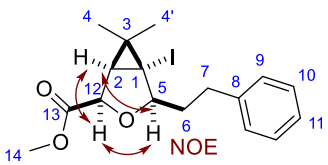
(–)-**101**



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	2.87	103.2	8.9	6.371	0.00	0.00
2	UNKNOWN	3.34	1129.0	131.2	93.629	1.16	2.94
Total			1232.2	140.1	100.000		

2.3 Determination of the relative configuration of 100a

Methyl (1*R,2*R**,4*R**,5*R**)-5-iodo-6,6-dimethyl-4-(2-phenylethyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]-hexane-2-carboxylate (102)**. To a solution of alcohol **101** (6.0 mg, 0.022 mmol) in a MeCN/H_2O mixture (1/1, 2 mL) was added NIS (5.9 mg, 0.026 mmol). After 1 h stirring at 50 °C, the reaction mixture was diluted with EtOAc and H_2O. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined extracts were successively washed with a 15% aqueous solution of $Na_2S_2O_3$, a 1 M aqueous solution of NaOH, brine, then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 8.6 mg (98%) of oxabicyclic compound **102** as a pale yellow oil. The formation of a single diastereomer was observed by ^{1}H NMR spectroscopy and compound **102** was sufficiently pure for characterization.

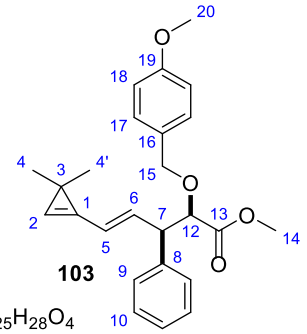


102
$C_{17}H_{21}IO_3$
M = 400,25 g/mol

IR 1763, 1738, 1454, 1207, 1182, 1110, 1044, 843, 748, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.16–7.04 (m, 5H, H_{Ar}), 4.43 (dd, J = 10.6, 2.6 Hz, 1H, H_5), 4.26 (d, J = 3.7 Hz, 1H, H_{12}), 3.28 (s, 3H, H_{14}), 2.98 (ddd, J = 13.8, 10.4, 4.7 Hz, 1H, H_7), 2.67 (ddd, J = 13.8, 9.7, 7.1 Hz, 1H, $H_{7'}$), 2.27 (dddd, J = 13.9, 10.4, 7.1, 2.6 Hz, 1H, H_6), 1.95 (dddd, J = 13.9, 10.6, 9.7, 4.7 Hz, 1H, $H_{6'}$), 1.49 (d, J = 3.7 Hz, 1H, H_2), 1.30 (s, 3H, H_4), 1.07 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 169.6 (s, C_{13}), 141.8 (s, C_8), 128.8 (d, 2C, C_{10}), 128.7 (d, 2C, C_9) (overlap with solvent signal), 126.2 (d, C_{11}), 89.3 (d, C_5), 76.6 (d, C_{12}), 51.4 (q, C_{14}), 39.4 (d, C_5), 33.6 (t, C_7), 33.1 (q, C_4), 31.2 (t, C_6), 26.4 (s, C_1), 26.1 (s, C_3), 16.3 (q, $C_{4'}$); **EI-MS** m/z (relative intensity) 400 (M^+, 2), 273 ($M-I^+$, 8), 255 (9), 213 (14), 195 (15), 169 (11), 143 (12), 129 (15), 123 (23), 105 (20), 91 (100), 79 (25); **HRMS** calcd for $C_{17}H_{21}IO_3Na$ ($M+Na^+$): 423.04276. Found: 423.04208.

2.4 Ireland-Claisen rearrangement of glycolate 95l

Methyl (2*R,3*R**,4*E*)-5-(3,3-dimethylcycloprop-1-en-1-yl)-2-[(4-methoxyphenyl)-methoxy]-3-phenylpent-4-enoate (103).** The Ireland-Claisen rearrangement of glycolate **95l** (84.0 mg, 0.222 mmol) was carried out using TMSCl (114 µL, 0.888 mmol) and KHMDS (1.78 mL, 0.5 M in toluene, 0.888 mmol) in THF (4 mL). After work-up, the resulting crude carboxylic acid was esterified using trimethylsilyldiazomethane (222 µL, 2 M in Et_2O, 0.444 mmol) in a MeOH/toluene mixture (1/1, 6 mL). Analysis of the crude material by ^{1}H NMR spectroscopy indicated the formation of compound **103** as the major identifiable rearrangement product. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/5 to 90/10), 52 mg (60%) of **103** were isolated as a yellow oil. The relative configuration of **103** was assigned on the basis of the well-established stereochemical outcome of the glycolate-Claisen rearrangement in acyclic series.[197b]

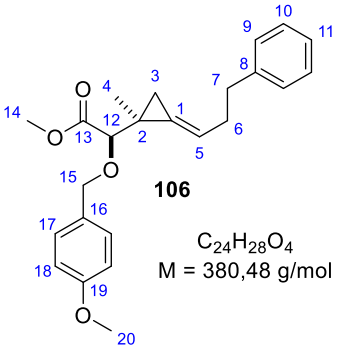


$C_{25}H_{28}O_4$
M = 392,49 g/mol

IR 1748, 1674, 1612, 1586, 1513, 1247, 1199, 1173, 1108, 1032, 969, 821, 735, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33–7.23 (m, 5H, H_{Ar}), 7.03 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{17}), 6.98 (s, 1H, H_2), 6.79 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{18}), 6.22 (d, J = 15.4 Hz, 1H, H_5), 6.11 (ddd, J = 15.3, 8.5, 0.6 Hz, 1H, H_6), 4.61 (d, AB syst, J = 11.8 Hz, 1H, H_{15}), 4.26 (d, AB syst, J = 11.8 Hz, 1H, H_{15}), 4.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_{12}), 3.88 (dd, apparent br t, J = 8.1 Hz, 1H, H_7), 3.79 (s, 3H, H_{20}), 3.64 (s, 3H, H_{14}), 1.21 (s, 3H, H_4), 1.18 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.0 (s, C_{13}), 159.4 (s, C_{19}), 139.5 (s, C_1), 136.7 (d, C_6), 130.1 (s, C_{16}), 129.7 (d, 2C, C_{10}), 129.2 (s, C_8), 128.7 (d, 2C, C_9), 128.6 (d, 2C, C_{17}), 127.1 (d, C_{11}), 119.9 (d, C_5), 116.4 (d, C_2), 113.8 (d, 2C, C_{18}), 81.2 (d, C_7), 72.4 (t, C_{15}), 55.4 (q, C_{20}), 52.6 (d, C_{12}), 51.8 (q, C_{14}), 26.7 (q, 2C, C_4+$C_{4'}$), 18.8 (s, C_3); **HRMS** calcd for $C_{25}H_{28}O_4Na$ (M+Na$^+$): 415.18798. Found: 415.18819.

2.5 Ireland-Claisen rearrangement of glycolates (±)-105 and (*R*)-105

Methyl (2*R)-2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2-[(1*S**,2*E*)-1-methyl-2-(3-phenylpropylidene) cyclopropyl]acetate (106).** Following the general procedure, the Ireland-Claisen rearrangement of glycolate (±)-**105** (100 mg, 0.273 mmol) was carried out with TMSCl (140 µL, 1.09 mmol) and KHMDS (2.2 mL, 0.5 M in toluene, 1.1 mmol) in THF (5 mL). The crude carboxylic acid was esterified using trimethylsilyldiazomethane (273 µL, 2 M in Et_2O, 0.546 mmol) in a MeOH/toluene mixture (1/1, 10 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/5 to 90/10) afforded 98 mg (94%) of **106** as a slightly yellow oil.

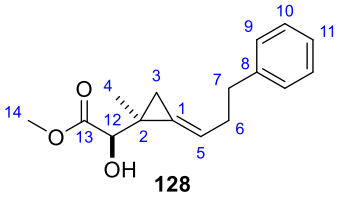


IR 1746, 1612, 1586, 1513, 1437, 1302, 1247, 1213, 1173, 1094, 1032, 820, 749, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29–7.19 (m, 4H, H_{Ar}), 7.16–7.10 (m, 3H, H_{Ar}), 6.86 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{18}), 5.87 (apparent tt, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H, H_5), 4.65 (d, AB syst, J = 11.8 Hz, 1H, H_{15}), 4.39 (d, AB syst, J = 11.8 Hz, 1H, H_{15}), 3.78 (s, 3H, H_{20}), 3.75 (s, 3H, H_{14}), 3.29 (s, 1H, H_{12}), 2.76–2.70 (m, 2H, H_7), 2.47–2.40 (m, 2H, H_6), 1.11 (s, 3H, H_4), 0.94–0.86 (m, 2H, H_3+$H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171.8 (s, C_{13}), 159.4 (s, C_{19}), 142.0 (s, C_8), 129.7 (s, C_{16}), 129.6 (d, 2C, C_{17}), 129.1 (s, C_1), 128.7 (d, 2C, C_9), 128.2 (d, 2C, C_{10}), 125.7 (d, C_{11}), 118.5 (d, C_5), 113.8 (d, 2C, C_{18}), 81.8 (d, C_{12}), 71.5 (t, C_{15}), 55.3 (q, C_{20}), 51.8 (q, C_{14}), 35.5 (t, C_7), 33.3 (t, C_6), 21.3 (s, C_2), 17.5 (q, C_4), 16.1 (t, C_3); **HRMS** calcd for $C_{24}H_{28}O_4Na$ ($M+Na^+$): 403.18798. Found: 403.18796.

The Ireland-Claisen rearrangement of glycolate (*R*)-**105** (95.0 mg, 0.259 mmol) in the presence of TMSCl (133 µL, 1.04 mmol) and KHMDS (2.07 mL, 0.5 M in toluene, 1.04 mmol) in THF (4 mL) followed by esterification with trimethylsilyldiazomethane (259 µL, 2 M in Et_2O, 0.519 mmol) and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/5 to 90/10) afforded the optically enriched (+)-**106** (90.7 mg, 92%) as a slightly yellow oil; **$[\alpha]_D$** +34.4 (*c* 0.66, Et_2O).

The PMB ether in compounds (±)-**106** and (+)-**106** was cleaved in order to obtain a more polar compound for the determination of the optical purity of by SFC analysis.

Methyl (2*R)-2-hydroxy-2-[(1*S**,2*E*)-1-methyl-2-(3-phenylpropylidene)cyclopropyl]-acetate (±)-(128).** To a solution of **106** (107 mg, 0.282 mmol) in a CH_2Cl_2/aqueous buffer (pH = 7.2) mixture (4/1, 10 mL) was added DDQ (256 mg, 1.129 mmol, 4 equiv). After 16 h of vigorous stirring at rt, the reaction mixture was diluted with EtOAc (10 mL) and stirred for a further 15 min. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were successively washed with a 25% aqueous solution of $Na_2S_2O_3$, brine, then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O gradient: 80/20 to 70/30) to afford 55.1 mg (75%) of alcohol (±)-**128**.



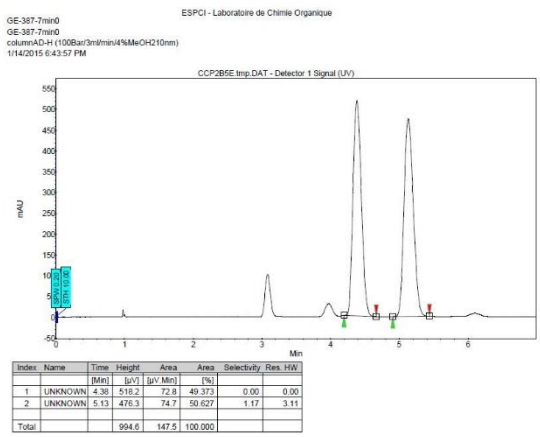
128
$C_{16}H_{20}O_3$
M = 260,33 g/mol

IR 3516 (br), 3027, 1736, 1454, 1439, 1267, 1222, 1085, 743, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29–7.24 (m, 2H, H_{10}), 7.20–7.16 (m, 3H, H_9+H_{11}), 5.96 (apparent tt, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H, H_5), 3.83 (s, 3H, H_{14}), 3.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H_{12}), 2.99 (d, J = 4.8 Hz, 1H, OH), 2.80–2.74 (m, 2H, H_7), 2.53–2.45 (m, 2H, H_6), 1.14 (m, 1H, H_3), 1.04 (s, 3H, H_4), 0.92 (m, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.7 (s, C_{13}), 142.1 (s, C_8), 129.4 (s, C_1), 128.7 (d, 2C, C_{10}), 128.3 (d, 2C, C_9), 125.9 (d, C_{11}), 119.0 (d, C_5), 76.0 (d, C_{12}), 52.8 (q, C_{14}), 35.6 (t, C_7), 33.4 (t, C_6), 22.5 (s, C_2), 16.7 (q, C_4), 15.3 (t, C_3); **HRMS** calcd for $C_{16}H_{20}O_3Na$ ($M+Na^+$): 283.13047. Found: 283.13040.

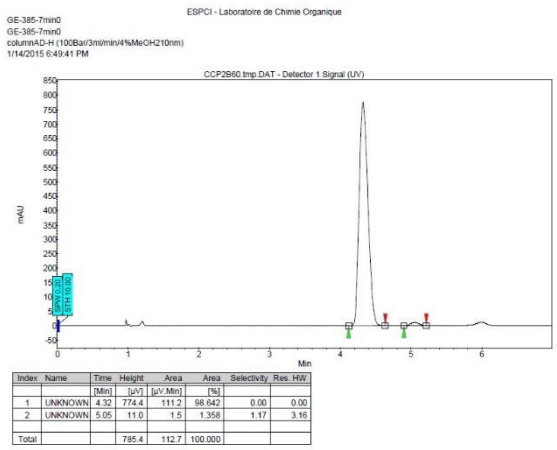
The same reaction was applied to the enantioenriched compound (+)-**106** (35 mg, 0.092 mmol) using DDQ (41.8 mg, 0.184 mmol, 4 equiv) in a CH_2Cl_2/aqueous buffer (pH = 7.2) mixture (4/1, 5 mL) (rt, 16 h). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O gradient: 80/20 to 60/40) afforded 9.3 mg (78%) of the optically enriched alcohol (–)-**128**; **$[\alpha]_D$** –133.6 (c 0.38, Et_2O).

The enantomeric excess of (–)-**128** (ee = 97%) was determined by super-critical fluid chromatography (SFC) using a chiral stationary phase (AD-H column, P = 100 bars, flow rate = 3 mL/min, eluent = sc CO_2/MeOH = 96:4).

(±)-**128**



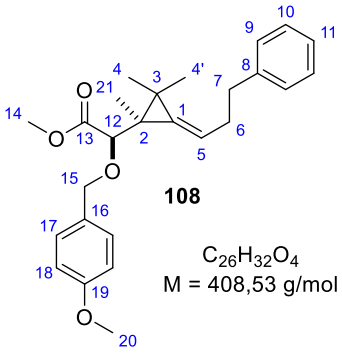
(–)-**128**



2.6 Ireland-Claisen rearrangement of glycolates 108, 100b, 100m, 100f, 100g, 100j, 100n, 100o

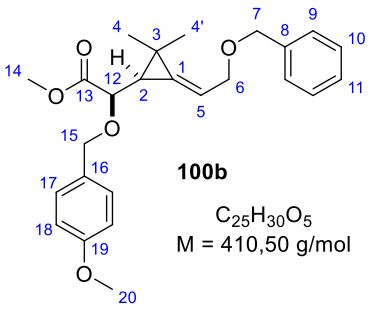
Methyl (2*R)-2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2-[(1*S**,3*E*)-1,2,2-trimethyl-3-(3-phenyl-propylidene) cyclopropyl]acetate (108).** Glycolate **107** was prepared by coupling alcohol **69** (100 mg, 0.462 mmol) with carboxylic acid **94** (136 mg, 0.694 mmol) in the presence of EDCI (133 mg, 0.694 mmol) and DMAP (11 mg, 0.090 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL). The Ireland-Claisen rearrangement of the crude glycolate **107**

was achieved by treatment with TMSCl (236 µL, 1.85 mmol) and KHMDS (3.70 mL, 0.5 M in toluene, 1.85 mmol) in THF (7 mL) (–78 °C to rt). After hydrolysis with a saturated aqueous solution of NH_4Cl, the crude carboxylic acid was esterified using trimethylsilyldiazomethane (462 µL, 2 M in Et_2O, 0.924 mmol) in a MeOH/toluene mixture (1/1, 10 mL) and the resulting methyl ester was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O gradient: 90/10 to 80/20) to afford 171 mg of **108** (91%, two steps from cyclopropenylcarbinol **69**) as a colorless oil.



IR 1746, 1612, 1586, 1514, 1247, 1205, 1173, 1098, 1032, 820, 749, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32–7.24 (m, 4H, H_{Ar}), 7.20–7.15 (m, 3H, H_{Ar}), 6.88 (apparent br d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{18}), 5.73 (t, J = 6.7 Hz, 1H, H_5), 4.64 (d, AB syst, J = 11.1 Hz, 1H, H_{15}), 4.30 (d, AB syst, J = 11.1 Hz, 1H, $H_{15'}$), 3.81 (s, 3H, H_{20}), 3.80 (s, 3H, H_{14}), 3.67 (s, 1H, H_{12}), 2.76–2.70 (m, 2H, H_7), 2.43–2.37 (m, 2H, H_6), 1.12 (s, 3H, H_{21}), 1.10 (s, 3H, H_4), 1.02 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.8 (s, C_{13}), 159.4 (s, C_{16}), 142.2 (s, C_8), 139.7 (s, C_1), 130.1 (d, 2C, C_{10}), 129.8 (s, C_{16}), 128.7 (d, 2C, C_{18}), 128.2 (d, 2C, C_9), 125.9 (d, C_{11}), 117.2 (d, C_5), 113.7 (d, 2C, C_{18}), 80.3 (d, C_{12}), 71.6 (t, C_{15}), 55.3 (q, C_{20}), 51.8 (q, C_{14}), 36.0 (t, C_7), 33.7 (t, C_6), 27.6 (s, C_2), 23.1 (s, C_3), 21.3 (q, C_4), 21.0 (q, $C_{4'}$), 13.7 (q, C_{21}); **HRMS** calcd for $C_{26}H_{32}O_4Na$ ($M+Na^+$): 431.21928. Found: 431.21906.

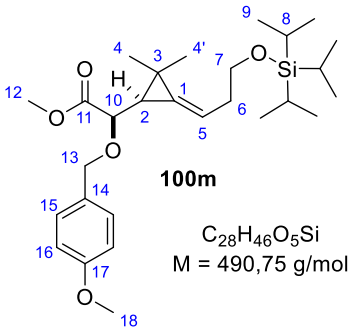
Methyl (2*R)-2-{(1*S**,3*Z*)-3-[2-(benzyloxy)ethylidene]-2,2-dimethylcyclopropyl}-2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (100b).** Following the general procedure, the Ireland-Claisen rearrangement of glycolate **95b** (162 mg, 0.409 mmol) was carried out with TMSCl (209 µL, 1.63 mmol) and KHMDS (3.27 mL, 0.5 M in toluene, 1.64 mmol) in THF (10 mL). The crude carboxylic acid was esterified using trimethylsilyldiazomethane (409 µL, 2 M in Et_2O, 0.818 mmol) in a MeOH/toluene mixture (1/1, 10 mL) and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 90/10 to 80/20) afforded 141 mg (84%) of **100b** as a slightly yellow oil.



IR 1747, 1613, 1514, 1454, 1249, 1211, 1174, 1095, 1031, 822, 738, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.25 (m, 7H, H_{Ar}), 6.86 (apparent br d, J = 8,6 Hz, 2H, H_{18}), 5.83 (m, 1H, H_5), 4.60 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, H_{15}), 4.50 (d, AB syst, J = 15.1 Hz, 1H, H_7), 4.47 (d, AB syst, J = 15.1 Hz, 1H, $H_{7'}$), 4.33 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, $H_{15'}$), 4.14–4.04 (m, 2H, H_6), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H) (H_{14}+H_{20}), 3.56 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H_{12}), 1.63 (dm, apparent br d, J = 10.0 Hz, 1H, H_2), 1.21 (s, 3H, H_4), 1.08 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.7 (s, C_{13}), 159.6 (s, C_{19}), 138.5 (s, C_8), 137.7 (s, C_1), 130.2 (d, 2C, C_{17}), 129.4

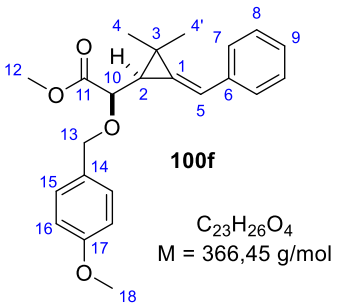
(s, C_{16}), 128.5 (d, 2C, C_{10}), 127.8 (d, 2C, C_9), 127.7 (d, C_{11}), 116.1 (d, C_5), 113.9 (d, 2C, C_{18}), 77.4 (d, C_{12}), 72.1 (t, C_7), 71.6 (t, C_{15}), 69.8 (t, C_6), 55.4 (q, C_{20}), 52.1 (q, C_{14}), 29.1 (d, C_2), 25.6 (q, C_4), 20.9 (s, C_3), 19.0 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{25}H_{30}O_5Na$ ($M+Na^+$): 433.19855. Found: 433.19887.

Methyl (2*R)-2-((1*S**,3*Z*)-2,2-dimethyl-3-{3-[(triisopropylsilyl)oxy]propylidene}-cyclopropyl)-2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (100m).** Following the general procedure, the Ireland-Claisen rearrangement of glycolate **95m** (72.4 mg, 0.152 mmol) was carried out with TMSCl (78 µL, 0.608 mmol) and KHMDS (1.22 mL, 0.5 M in toluene, 0.61 mmol) in THF (4 mL). The crude carboxylic acid was esterified using trimethylsilyldiazomethane (152 µL, 2 M in Et_2O, 0.304 mmol) in a MeOH/toluene mixture (1/1, 5 mL) and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 90/10 to 80/20) afforded 44.8 mg (60%) of **100m** as an amorphous white solid.



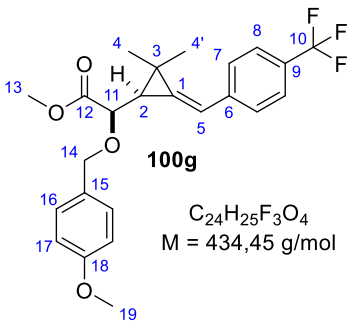
IR 1749, 1613, 1514, 1462, 1248, 1173, 1095, 1037, 882, 821, 737, 680, 658 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (apparent br d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{15}), 6.87 (apparent br d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{16}), 5.68 (td, J = 6.7, 1.6 Hz, 1H, H_5), 4.59 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, H_{13}), 4.34 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, $H_{13'}$), 3.80 (s, 3H, H_{18}), 3.77 (s, 3H, H_{12}), 3.73 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H_7), 3.54 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H_{10}), 2.40–2.34 (m, 2H, H_6), 1.55 (dq, J = 10.0, 1.6 Hz, 1H, H_2), 1.22 (s, 3H, H_4), 1.10 (s, 3H, $H_{4'}$), 1.09–1.03 (m, 21H, H_8+H_9); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.9 (s, C_{11}), 159.5 (s, C_{17}), 134.8 (s, C_1), 130.1 (d, 2C, C_{15}), 129.5 (s, C_{14}), 116.1 (d, C_5), 113.9 (d, 2C, C_{16}), 77.8 (d, C_{10}), 71.5 (t, C_{13}), 63.4 (t, C_7), 55.4 (q, C_{18}), 52.0 (q, C_{12}), 35.4 (t, C_6), 29.2 (d, C_2), 25.7 (q, C_4), 20.7 (s, C_3), 19.1 (q, $C_{4'}$), 18.1 (q, 6C, C_9), 12.1 (d, 3C, C_8); **HRMS** calcd for $C_{28}H_{46}O_5SiNa$ ($M+Na^+$): 513.30067. Found: 513.30027.

Methyl (2*R)-2-[(1*S**,3*Z*)-3-benzylidene-2,2-dimethyl-3-(phenylmethylidene)-cyclopropyl]-2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (100f).** Following the general procedure, the Ireland-Claisen rearrangement of glycolate **95f** (94.5 mg, 0.268 mmol) was carried out with TMSCl (137 µL, 1.07 mmol) and KHMDS (2.15 mL, 0.5 M in toluene, 1.07 mmol) in THF (7 mL). The crude carboxylic acid was esterified using trimethylsilyldiazomethane (268 µL, 2 M in Et_2O, 0.536 mmol) in a MeOH/toluene mixture (1/1, 6 mL) and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 90/10 to 80/20) afforded 91.5 mg (93%) of **100f** as a white solid.



Mp = 64–66 °C; **IR** 1748, 1613, 1514, 1250, 1174, 1095, 1035, 822, 755, 695 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.20 (m, 7H, H_{Ar}), 6.87 (br d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{16}), 6.61 (br s, 1H, H_5), 4.63 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, H_{13}), 4.36 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, $H_{13'}$), 3.85 (s, 3H, H_{12}), 3.80 (s, 3H, H_{18}), 3.60 (apparent br d, J = 10.0 Hz, 1H, H_{10}), 1.72 (dm, apparent br d, J = 10.0 Hz, 1H, H_2), 1.36 (s, 3H, H_4), 1.22 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.8 (s, C_{11}), 159.6 (s, C_{17}), 137.1 (s, C_6), 135.9 (s, C_1), 130.3 (d, 2C, C_{15}), 129.4 (s, C_{14}), 128.7 (d, 2C, C_8), 127.1 (d, 3C, C_7+C_9), 120.2 (d, C_5), 113.9 (d, 2C, C_{16}), 77.7 (d, C_{10}), 71.7 (t, C_{13}), 55.4 (q, C_{18}), 52.2 (q, C_{12}), 28.3 (d, C_2), 25.3 (q, C_4), 22.0 (s, C_3), 18.5 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{23}H_{26}O_4Na$ (M+Na$^+$): 389.17233. Found: 389.17240.

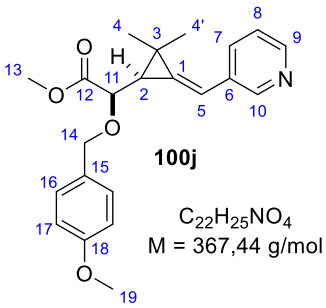
Methyl (*2R)-*2*-[(1*S**,3*Z*)-2,2-dimethyl-3-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]methylidene}-cyclopropyl]-2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (100g).** Following the general procedure, the Ireland-Claisen rearrangement of glycolate **95g** (79.6 mg, 0.189 mmol) was carried out with TMSCl (97 µL, 0.76 mmol) and KHMDS (1.52 mL, 0.5 M in toluene, 0.76 mmol) in THF (5 mL). The crude carboxylic acid was esterified using trimethylsilyldiazomethane (189 µL, 2 M in Et_2O, 0.379 mmol) in a MeOH/toluene mixture (1/1, 6 mL) and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 90/10 to 80/20) afforded 74 mg (70%) of **100g** as a slightly yellow oil.



IR 1749, 1614, 1514, 1324, 1250, 1165, 1111, 1067, 874, 825 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59–7.55 (m, 2H, H_8), 7.38 (br d, J = 7.7 Hz, 2H, H_7), 7.31–7.26 (m, 2H, H_{16}), 6.90–6.83 (m, 2H, H_{17}), 6.65 (br s, 1H, H_5), 4.64 (d, AB syst, J = 11.1 Hz, 1H, H_{14}), 4.36 (d, AB syst, J = 11.1 Hz, 1H, $H_{14'}$), 3.86 (s, 3H, H_{13}), 3.79 (s, 3H, H_{19}), 3.60 (br d, J = 10.0 Hz, 1H, H_{11}), 1.76 (br d, J = 10.0 Hz, 1H, H_2), 1.37 (s, 3H, H_4), 1.21 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.6 (s, C_{12}), 159.6 (s, C_{18}), 140.5 (s, C_6), 139.3 (s, C_1), 130.3 (d, 2C, C_{16}), 129.2 (s, C_{15}), 128.8 (s, $^2J_{C\text{-}F}$ = 32.4 Hz, C_9), 127.1 (d, 2C, C_7), 125.7 (d, C_8), 125.7 (d, $C_{8'}$), 124.4 (s, $^1J_{C\text{-}F}$ = 266 Hz, C_{10}), 119.2 (d, C_5), 113.9 (d, 2C, C_{17}), 77.4 (d, C_{11}), 71.8 (t, C_{14}), 55.4 (q, C_{19}), 52.3 (q, C_{13}), 28.5 (d, C_2), 25.2 (q, C_4), 22.2 (s, C_3), 18.3 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{24}H_{25}F_3O_4Na$ (M+Na$^+$): 457.15972. Found: 457.15977.

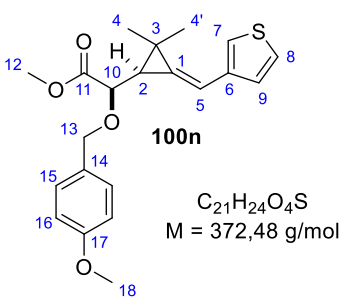
Methyl (2*R)-2-[(1*S**,3*Z*)-2,2-dimethyl-3-(pyridin-3-ylmethylidene)cyclopropyl]-2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (100j).** The Ireland-Claisen rearrangement of glycolate **95j** (40.0 mg, 0.113 mmol) was carried out according to the general procedure (with minor modifications) using TMSCl (29 µL, 0.23 mmol, 2 equiv) and KHMDS (453 µL, 0.5 M in toluene, 0.226 mmol, 2 equiv)

in THF (3 mL). The reaction mixture was hydrolyzed with H_2O and after usual extractive work-up, the crude carboxylic acid was esterified using trimethylsilyldiazomethane (113 µL, 2 M in Et_2O, 0.226 mmol) in a MeOH/toluene mixture (1/1, 6 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 80/20 to 50/50) afforded 28 mg (67%) of **100j** as a yellow oil.



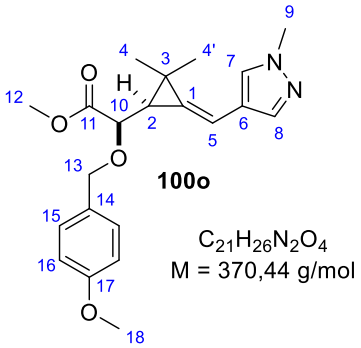
IR 1748, 1613, 1514, 1249, 1175, 1102, 1034, 822, 709 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (br s, 1H, H_{10}), 8.44 (br s, 1H, H_9), 7.57 (dt, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H, H_7), 7.31–7.23 (m, 3H, H_{16}+H_8), 6.87 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{17}), 6.60 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H_5), 4.63 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, H_{14}), 4.35 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, $H_{14'}$), 3.85 (s, 3H, H_{13}), 3.79 (s, 3H, H_{19}), 3.60 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H_{11}), 1.76 (dd, J = 10.0, 1.8 Hz, 1H, H_2), 1.36 (s, 3H, H_4), 1.21 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.7 (s, C_{12}), 159.6 (s, C_{18}), 148.7 (d, C_9), 148.0 (d, C_{10}), 138.8 (s, C_6), 133.7 (d, C_7), 132.8 (s, C_1), 130.3 (d, 2C, C_{16}), 129.2 (s, C_{15}), 123.7 (d, C_8), 116.9 (d, C_5), 113.9 (d, 2C, C_{17}), 77.4 (d, C_{11}), 71.8 (t, C_{14}), 55.4 (q, C_{19}), 52.3 (q, C_{13}), 28.6 (d, C_2), 25.2 (q, C_4), 22.2 (s, C_3), 18.4 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{22}H_{25}NO_4Na$ ($M+Na^+$): 390.16758. Found: 390.16782.

Methyl (2*R)-2-[(1*S**,3*Z*)-2,2-dimethyl-3-(thiophen-3-ylmethylidene)cyclopropyl]-2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (100n).** Following the general procedure, the Ireland-Claisen rearrangement of glycolate **95n** (174 mg, 0.487 mmol) was carried out with TMSCl (249 µL, 1.95 mmol) and KHMDS (3.89 mL, 0.5 M in toluene, 1.95 mmol) in THF (6 mL). The crude carboxylic acid was esterified using trimethylsilyldiazomethane (487 µL, 2 M in Et_2O, 0.973 mmol) in a MeOH/toluene mixture (1/1, 10 mL) and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 90/10 to 80/20) afforded 130 mg (72%) of **100n** as a yellow oil.



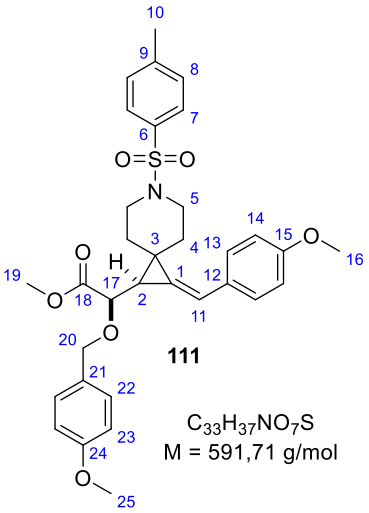
IR 1746, 1612, 1513, 1248, 1210, 1173, 1094, 1034, 864, 822, 775, 633 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30–7.25 (m, 3H, H_{15}+H_8), 7.10 (m, 1H, H_7), 7.07 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 1H, H_9), 6.86 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{16}), 6.65 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H_5), 4.62 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, H_{13}), 4.35 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, $H_{13'}$), 3.83 (s, 3H, H_{12}), 3.78 (s, 3H, H_{18}), 3.59 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H_{10}), 1.72 (dd, J = 10.0, 1.7 Hz, 1H, H_2), 1.33 (s, 3H, H_4), 1.19 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.8 (s, C_{11}), 159.5 (s, C_{17}), 139.5 (s, C_6), 134.9 (s, C_1), 130.2 (d, 2C, C_{15}), 129.3 (s, C_{14}), 126.3 (d, C_9), 126.1 (d, C_8), 121.8 (d, C_7), 114.2 (d, C_5), 113.8 (d, 2C, C_{16}), 77.7 (d, C_{10}), 71.6 (t, C_{13}), 55.3 (q, C_{18}), 52.2 (q, C_{12}), 28.8 (d, C_2), 25.2 (q, C_4), 21.7 (s, C_3), 18.5 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{21}H_{24}O_4SNa$ ($M+Na^+$): 395.12875. Found: 395.12900.

Methyl (2*R)-2-{(1*S**,3*Z*)-2,2-dimethyl-3-[(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methylidene]-cyclopropyl}-2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (100o).** Glycolate **95o** was prepared by coupling alcohol **4o** (38.7 mg, 0.217 mmol) with carboxylic acid **94** (85.1 mg, 0.434 mmol) in the presence of EDCI (83.1 mg, 0.434 mmol) and DMAP (7.9 mg, 0.065 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL). The Ireland-Claisen rearrangement of the resulting crude glycolate **95o** was carried out with TMSCl (111 µL, 0.868 mmol) and KHMDS (1.74 mL, 0.5 M in toluene, 0.87 mmol) in THF (4 mL). The crude carboxylic acid was esterified using trimethylsilyldiazomethane (217 µL, 2 M in Et_2O, 0.434 mmol) in a MeOH/toluene mixture (1/1, 6 mL) and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 50/50 to 30/70) afforded 48.5 mg (60%, two steps from cyclopropenylcarbinol **4o**) of **100o** as a yellow oil.



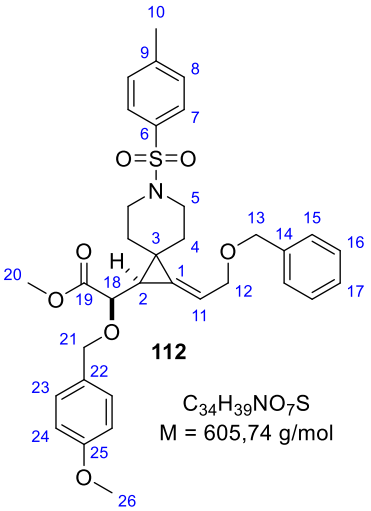
IR 1745, 1514, 1612, 1248, 1172, 1088, 1032, 982, 821, 761, 661 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (s, 1H, H_8), 7.31–7.25 (m, 3H, H_{15}+H_7), 6.87 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{16}), 6.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H_5), 4.62 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, H_{13}), 4.36 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, $H_{13'}$), 3.89 (s, 3H, H_9), 3.83 (s, 3H, H_{12}), 3.80 (s, 3H, H_{18}), 3.59 (d, J = 9.9 Hz, 1H, H_{10}), 1.71 (dd, J = 9.9, 1.8 Hz, 1H, H_2), 1.32 (s, 3H, H_4), 1.18 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.8 (s, C_{11}), 159.5 (s, C_{17}), 137.9 (d, C_8), 132.7 (s, C_1), 130.2 (d, 2C, C_{15}), 129.3 (s, C_{14}), 127.9 (d, C_7), 120.2 (s, C_6), 113.8 (d, 2C, C_{16}), 109.5 (d, C_5), 77.7 (d, C_{10}), 71.6 (t, C_{13}), 55.3 (q, C_{18}), 52.1 (q, C_{12}), 39.0 (q, C_9), 29.1 (d, C_2), 24.8 (q, C_4), 21.3 (s, C_3), 18.1 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{21}H_{26}N_2O_4Na$ ($M+Na^+$): 393.17848. Found: 393.17869.

Methyl (2*R)-2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2-[(1S*,2*Z*)-2-[(4-methoxyphenyl)-methylidene]-6-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-6-azaspiro[2.5]octan-1-yl]acetate (111).** Glycolate **109** was prepared by coupling alcohol **53** (64 mg, 0.155 mmol) with carboxylic acid **94** (60.7 mg, 0.309 mmol) in the presence of EDCI (59.3 mg, 0.309 mmol) and DMAP (5.7 mg, 0.047 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL). The Ireland-Claisen rearrangement of the resulting crude glycolate **109** was carried out with TMSCl (79.6 µL, 0.623 mmol) and KHMDS (1.25 mL, 0.5 M in toluene, 0.623 mmol) in THF (4 mL). The crude carboxylic acid was esterified using trimethylsilyldiazomethane (156 µL, 2 M in Et_2O, 0.312 mmol) in a MeOH/toluene mixture (1/1, 5 mL) and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 80/20 to 60/40) afforded 71 mg (77%, two steps from cyclopropenylcarbinol **53**) of **111** as a white solid.



Mp = 151–153 °C; **IR** 1745, 1609, 1513, 1442, 1350, 1303, 1249, 1164, 110, 1090, 913, 819, 722 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (br d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.27 (br d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.20 (br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.07 (br d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.86 (br dd, J = 8.7, 3.1 Hz, 4H, H_{Ar}), 6.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H_{11}), 4.44 (d, AB syst, J = 11.1 Hz, 1H, H_{20}), 4.11 (d, AB syst, J = 11.1 Hz, 1H, $H_{20'}$), 3.833 (s, 3H), 3.828 (s, 3H) (H_{16}, H_{25}), 3.82 (s, 3H, H_{19}), 3.82–3.76 (m, 1H, H_5), 3.70–3.65 (m, 1H, H_5), 3.45 (d, J = 10.1 Hz, 1H, H_{17}), 2.66–2.59 (m, 1H, $H_{5'}$), 2.53–2.46 (m, 1H, $H_{5'}$), 2.43 (s, 3H, H_{10}), 2.37–2.28 (m, 1H, H_4), 2.23–2.14 (m, 1H, H_4), 1.58 (dd, J = 10.1, 1.7 Hz, 1H, H_2, partial overlap with residual H_2O signal), 1.14–1.04 (m, 2H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.6 (s, C_{18}), 159.8 (s, C_{24}), 159.2 (s, C_{15}), 143.5 (s, C_9), 133.7 (s, C_1), 130.8 (d, 2C, C_{Ar}), 129.8 (d, 2C, C_{Ar}), 129.3 (s, C_{21}), 128.7 (s, C_{12}), 128.4 (d, 2C, C_{Ar}), 128.2 (s, C_{Ar}), 127.7 (d, 2C, C_{Ar}), 121.4 (d, C_{11}), 114.3 (d, 2C, C_{14}), 114.0 (d, 2C, C_{23}), 77.1 (d, C_{17}), 72.0 (t, C_{20}), 55.5 (q, C_{25}), 55.4 (q, C_{16}), 52.4 (q, C_{19}), 45.9 (t, C_5), 45.4 (t, $C_{5'}$), 34.3 (t, C_4), 28.1 (d, C_2), 27.9 (t, $C_{4'}$), 26.5 (s, C_3), 21.7 (q, C_{10}); **HRMS** calcd for $C_{33}H_{37}NO_7SNa$ ($M+Na^+$): 614.21762. Found: 614.21829.

Methyl (2*R)-2-[(1*S**,2*Z*)-2-[2-(benzyloxy)ethylidene]-6-{[(4-methylphenyl)sulfonyl]-6-azaspiro[2.5]octan-1-yl}-2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (112).** Glycolate **110** was prepared by coupling alcohol **54** (47 mg, 0.11 mmol) with carboxylic acid **94** (44.6 mg, 0.227 mmol) in the presence of EDCI (43.6 mg, 0.227 mmol) and DMAP (4.2 mg, 0.034 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL). The Ireland-Claisen rearrangement of the resulting crude glycolate **110** was carried out with TMSCl (57.8 µL, 0.453 mmol) and KHMDS (906 µL, 0.5 M in toluene, 0.453 mmol) in THF (3 mL). The crude carboxylic acid was esterified using trimethylsilyldiazomethane (113 µL, 2 M in Et_2O, 0.227 mmol) in a MeOH/toluene mixture (1/1, 5 mL) and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 80/20 to 60/40) afforded 60.1 mg (88%, two steps from cyclopropenylcarbinol **54**) of **112** as a viscous colorless oil.

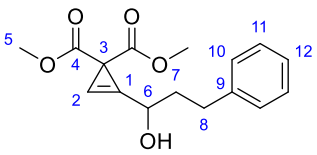


IR 1746, 1612, 1514, 1351, 1324, 1304, 1248, 1164, 1091, 1031, 818, 721, 650 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60–7.56 (m, 2H, H_{Ar}), 7.38–7.22 (m, 7H, H_{Ar}), 7.12–7.09 (m, 2H, H_{Ar}), 6.88–6.84 (m, 2H, H_{Ar}), 5.86 (apparent td, J = 6.2, 1.8 Hz, 1H, H_{11}), 4.46 (d, AB syst, J = 11.1 Hz, 1H, H_{21}), 4.37 (d, AB syst, J = 11.9 Hz, 1H, H_{13}), 4.34 (d, AB syst, J = 11.9 Hz, 1H, $H_{13'}$), 4.14 (d, AB syst, J = 11.1 Hz, 1H, $H_{21'}$), 3.98–3.90 (m, 2H, H_{12}), 3.83 (s, 3H, H_{26}), 3.76 (s, 3H, H_{20}), 3.43 (d, J = 10.1 Hz, 1H, H_{18}), 3.36–3.20 (m, 2H, H_5), 2.89–2.72 (m, 2H, $H_{5'}$), 2.39 (s, 3H, H_{10}), 1.83 (m, 1H, H_4), 1.73 (m, 1H, H_4), 1.36 (dm, apparent br d, J = 10.1, 1.6 Hz, 1H, H_2), 1.38–1.30 (m, 2H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.4 (s, C_{19}), 159.8 (s, C_{25}), 143.5 (s, C_9), 138.0 (s, C_1), 133.5 (s, 2C, C_6+C_{14}), 130.6 (d, 2C, C_{23}), 129.7 (d, 2C, C_8), 128.6 (d, 2C, C_{16}), 128.4 (s, C_{22}), 127.9 (d, C_{17}), 127.8 (d, 2C, C_{15}), 127.7 (d, 2C, C_7), 117.9 (s, C_{11}), 114.0 (d, 2C, C_{24}), 76.5 (d, C_{18}), 72.4 (t, C_{13}), 71.8 (t, C_{21}), 69.4 (t, C_{12}), 55.4 (q, C_{26}), 52.3 (q, C_{20}), 46.0 (t, C_5), 45.7 (t, $C_{5'}$), 34.6 (t, C_4), 28.4 (t, $C_{4'}$), 28.3 (d, C_2), 25.4 (s, C_3), 21.6 (q, C_{10}); **HRMS** calcd for $C_{34}H_{39}NO_7SNa$ ($M+Na^+$): 628.23394. Found: 628.23352.

3. Preparation and Ireland-Claisen rearrangement of glycolate 117

1,1-Dimethyl 2-(1-hydroxy-3-phenylpropyl)cycloprop-2-ene-1,1-dicarboxylate (116). A reaction vial was charged with tri[2,4,6-(trimethoxyphenyl)]phosphine (25 mg, 0.048 mmol), hydrocinnamaldehyde (152 µL, 1.14 mmol), anhydrous dioxane (0.5 mL) and 1,1-dimethyl 2-(trimethylsilyl)cycloprop-2-ene-1,1-dicarboxylate **56**[253] (280 mg, 0.953 mmol) under an argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 18 h at rt and then filtered through a column of silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50). The collected filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue was dissolved in THF (5 mL). To the resulting solution was added a solution of n-Bu_4NF (1.0 mL, 1 M in THF, 1.0 mmol) and stirring for 10 min at rt, the reaction mixture was hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/05 to 90/10) to afford 128 mg (46%) of **116** as a colorless oil.[205]

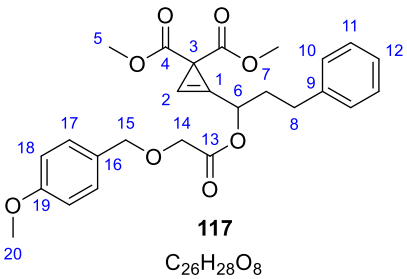
[253] M. Rubin, V. Gevorgyan, *Synthesis* **2004**, 796–800.



116
$C_{16}H_{18}O_5$
M = 290,31 g/mol

IR 3468 (br), 3144, 1723, 1435, 1248, 1063, 749, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31–7.25 (m, 2H, H_{10}), 7.22–7.16 (m, 3H, H_{11}+H_{12}), 6.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H, H_2), 4.73 (dd, J = 11.7, 5.8 Hz, 1H, H_6), 3.72 (s, 6H, H_5+$H_{5'}$), 3.22 (br d, J = 5.5 Hz, 1H, OH), 2.82–2.71 (m, 2H, H_8), 2.08–2.01 (m, 2H, H_7); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171.73 (s, C_4), 171.71 (s, $C_{4'}$), 141.1 (s, C_9), 128.55 (d, 2C, C_{10}), 128.53 (d, 2C, C_{11}), 126.1 (d, C_{12}), 115.6 (s, C_1), 95.9 (d, C_2), 65.3 (d, C_6), 52.68 (q, C_5), 52.66 (q, $C_{5'}$), 36.8 (t, C_7), 33.4 (s, C_3), 31.2 (t, C_8); **HRMS** calcd for $C_{16}H_{18}O_5Na$ (M+Na$^+$): 313.10464. Found: 313.10448.

1-(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)-3-phenylprop-2-en-1-yl 2-[(4-methoxyphenyl)-methoxy] acetate (117). This compound was prepared by coupling alcohol **116** (48.3 mg, 0.166 mmol) with carboxylic acid **94** (49.0 mg, 0.250 mmol) in the presence of EDCI (47.8 mg, 0.250 mmol) and DMAP (4.0 mg, 0.033 mmol, 20 mol %) in CH_2Cl_2 (2 mL) (rt, 14 h). The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 50/50) to afford 69.8 mg (90%) of **117** as a colorless oil.

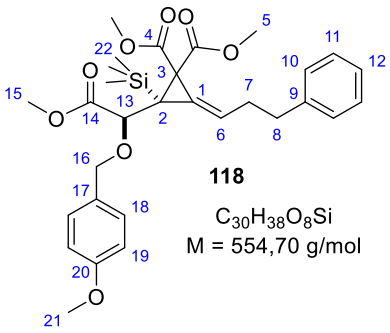


117
$C_{26}H_{28}O_8$
M = 468,50 g/mol

IR 3142, 1732, 1613, 1514, 1435, 1283, 1248, 1181, 1120, 1065, 1033, 821, 753, 702 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33–7.25 (m, 4H, H_{11}+H_{17}), 7.22–7.14 (m, 3H, H_{10}+H_{12}), 6.88 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{18}), 6.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H, H_2), 5.83 (td, J = 6.6, 5.7 Hz, 1H, H_6), 4.59 (d, AB syst, J = 11.9 Hz, H_{14}), 4.56 (d, AB syst, J = 11.9 Hz, $H_{14'}$), 4.09 (d, AB syst, J = 16.7 Hz, 1H, H_{15}), 4.04 (d, AB syst, J = 16.7 Hz, 1H, $H_{15'}$), 3.79 (s, 3H, H_{20}), 3.70 (s, 3H, H_5), 3.69 (s, 3H, $H_{5'}$), 2.75–2.69 (m, 2H, H_8), 2.26–2.14 (m, 2H, H_7); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.8 (s, C_4), 170.6 (s, $C_{4'}$), 169.7 (s, C_{13}), 159.5 (s, C_{19}), 140.3 (s, C_9), 129.8 (d, 2C, C_{17}), 129.2 (s, C_{16}), 128.6 (d, 2C, C_{11}), 128.4 (d, 2C, C_{10}), 126.3 (d, C_{12}), 113.9 (d, 2C, C_{18}), 112.6 (d, C_2), 98.0 (d, C_6), 73.0 (t, C_{14}), 67.2 (d, C_6), 66.4 (t, C_{15}), 55.3 (q, C_{20}), 52.5 (q, C_5), 33.8 (t, C_7), 33.4 (s, C_3), 31.1 (t, C_8); **HRMS** calcd for $C_{26}H_{28}O_8Na$ (M+Na$^+$): 491.16764. Found: 491.16759.

1,1-Dimethyl (2*S,3*E*)-2-{(1*S**)-2-methoxy-1-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2-oxoethyl}-3-(3-phenylpropylidene)-2-(trimethylsilyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (118).** Following the general procedure, the Ireland-Claisen rearrangement of glycolate **117** (94.0 mg, 0.201 mmol) was carried out with TMSCl (103 µL, 0.803 mmol) and KHMDS (1.61 mL, 0.5 M in toluene, 0.805 mmol) in THF (10 mL). The crude carboxylic acid was esterified using trimethylsilyldiazomethane (201 µL, 2 M in Et_2O, 0.402 mmol) in a MeOH/toluene mixture (1/1, 10 mL) and purification by flash chromatography

on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 80/20 to 60/40) afforded 62 mg (56%) of **118** as a viscous colorless oil.

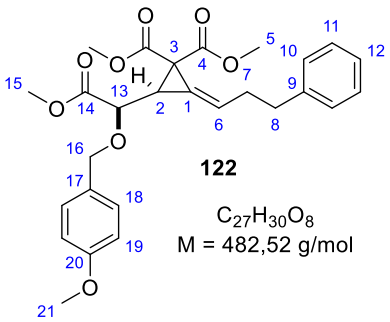


118

$C_{30}H_{38}O_8Si$
M = 554,70 g/mol

IR 1727, 1701, 1583, 1446, 1304, 1247, 1221, 1169, 1156, 1169, 1156, 990, 898, 755, 740, 690 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31–7.26 (m, 4H, H_{Ar}), 7.23–7.16 (m, 7H, H_{Ar}), 6.86 (apparent br d, 2H, H_{19}), 5.92 (dd, J = 7.7, 6.8 Hz, 1H, H_6), 4.69 (d, AB syst, J = 11.4 Hz, 1H, H_{16}), 4.37 (d, AB syst, J = 11.4 Hz, 1H, $H_{16'}$), 4.30 (s, 1H, H_{13}), 3.80 (s, 3H, H_{21}), 3.740 (s, 3H, H_5), 3.736 (s, 3H, $H_{5'}$), 3.57 (s, 3H, H_{15}), 2.84–2.68 (m, 2H, H_8), 2.68–2.56 (m, 2H, H_7), 0.05 (s, 9H, H_{22}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.3 (s, C_{14}), 168.3 (s, C_4), 167.9 (s, $C_{4'}$), 159.1 (s, C_{20}), 141.9 (s, C_9), 130.4 (s, C_{17}), 128.8 (d, 2C, C_{Ar}), 128.6 (d, 2C, C_{Ar}), 128.4 (d, 2C, C_{Ar}), 126.0 (d, C_{12}), 125.9 (s, C_1), 120.6 (d, C_6), 113.7 (d, 2C, C_{19}), 77.9 (d, C_{13}), 72.5 (t, C_{16}), 55.4 (q, C_{21}), 52.9 (q, C_5), 52.7 (q, C_{15}), 52.0 (q, C_5), 38.9 (s, C_3 or C_2), 35.7 (t, C_8), 33.5 (s, C_2 or C_3), 33.1 (t, C_7), –0.4 (q, 3C, C_{22}); **HRMS** calcd for $C_{30}H_{38}O_8SiNa$ (M+Na$^+$): 577.22282. Found: 577.22199.

1,1-Dimethyl (2*R,3*Z*)-2-{(1*R**)-2-methoxy-1-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2-oxoethyl}-3-(3-phenylpropylidene)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (122).** To a solution of silyl-alkylidenecyclopropane **118** (10 mg, 0.018 mmol) in THF (1 mL) at 0 °C, were subsequently added AcOH (5 µL, 0.09 mmol) and TBAF (19 µL, 1 M in THF, 0.019 mmol). After 5 h stirring at 0 °C, the reaction mixture was hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl. The resulting mixture was diluted with EtOAc, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC on a silica gel plate (petroleum ether/Et_2O: 70/30) to afford 8.0 mg (92%) of **122** as a colorless oil.



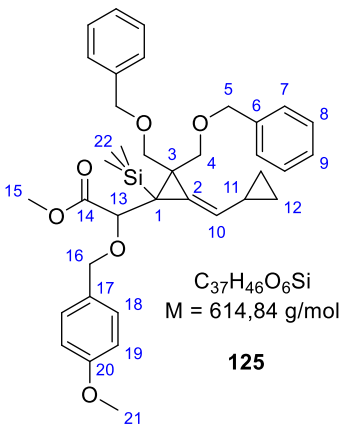
122

$C_{27}H_{30}O_8$
M = 482,52 g/mol

IR 1728, 1515, 1455, 1435, 1247, 1121, 849, 701 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31–7.15 (m, 7H, H_{Ar}), 6.88–6.84 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{19}), 6.02 (td, J = 7.1, 2.3 Hz, 1H, H_6), 4.58 (d, AB syst, J = 10.8 Hz, 1H, H_{16}), 4.33 (d, AB syst, J = 10.8 Hz, 1H, H_{16}), 3.88 (d, J = 9.5 Hz, 1H, H_{13}), 3.79 (s, 3H, H_{21}), 3.78 (s, 3H, H_5), 3.70 (s, 3H, $H_{5'}$), 3.63 (s, 3H, H_{15}), 3.04 (apparent dq, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H, H_2), 2.82–2.66 (m, 2H, H_8), 2.61–2.49 (m, 2H, H_7); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171.4 (s, C_{14}), 167.6 (s, C_4), 167.0 (s, $C_{4'}$), 159.5 (s, C_{20}), 141.4 (s, C_9), 129.9 (d, 2C, C_{Ar}), 129.3 (s, C_{17}), 128.54 (d, 2C, C_{Ar}), 128.51 (d, 2C, C_{Ar}), 126.1 (d, C_{12}), 122.9 (d, C_6), 122.0 (s, C_1), 113.9 (d, 2C, C_{19}), 75.7

(d, C_{13}), 72.3 (t, C_{16}), 55.4 (q, C_{21}), 53.1 (q, C_5), 52.8 (q, $C_{5'}$), 52.4 (q, C_{15}), 35.9 (s, C_3), 35.1 (t, C_8), 33.1 (t, C_7), 31.4 (d, C_2); **HRMS** calcd for $C_{27}H_{30}O_8Na$ ($M+Na^+$): 505.18329. Found: 505.18244.

Methyl (2*S)-2-[(1*S**,3*E**)-2,2-bis[(benzyloxy)methyl]-3-(cyclopropylmethylidene)-1-(trimethylsilyl)cyclopropyl]-2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (125).** Following the general procedure, the Ireland-Claisen rearrangement of glycolate **124** (100 mg, 0.189 mmol) was carried out with TMSCl (96.7 µL, 0.757 mmol) and KHMDS (1.51 mL, 0.5 M in toluene, 0.757 mmol) in THF (5 mL). The crude carboxylic acid was esterified using trimethylsilyldiazomethane (189 µL, 2 M in Et_2O, 0.378 mmol) in a MeOH/toluene mixture (1/1, 5 mL) and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70/30) afforded 80.2 mg (69%) of **125** as a colorless oil.

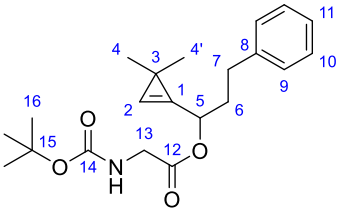


IR 1742, 1613, 1514, 1454, 1247, 1173, 1097, 843, 735, 698 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.19 (m, 12H, $H_7 + H_8 + H_9 + H_{19}$), 6.82–6.77 (m, 2H, H_{18}), 5.20 (d, J = 9.5 Hz, 1H, H_{10}), 4.69 (d, AB syst, J = 11.0 Hz, 1H, H_{16}), 4.59 (d, AB syst, J = 12.3 Hz, 1H, H_5), 4.502 (d, AB syst, J = 12.2 Hz, 1H, $H_{5'}$), 4.496 (d, AB syst, J = 12.3 Hz, 1H, H_5), 4.46 (d, AB syst, J = 12.2 Hz, 1H, $H_{5'}$), 4.44 (d, AB syst, J = 11.0 Hz, 1H, $H_{16'}$), 3.99 (m, 3H, $H_{13} + H_4 + H_{4'}$), 3.79 (s, 3H, H_{21}), 3.67 (s, 3H, H_{15}), 3.56 (d, AB syst, J = 10.4 Hz, 1H, H_4), 3.51 (d, AB syst, J = 9.4 Hz, 1H, $H_{4'}$), 1.78–1.67 (m, 1H, H_{11}), 0.75–0.65 (m, 2H, H_{12}), 0.46–0.36 (m, 2H, $H_{12'}$), 0.00 (s, 9H, H_{22}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.2 (s, C_{14}), 158.9 (s, C_{20}), 139.1 (s, C_6), 138.9 (s, $C_{6'}$), 130.9 (s, C_2), 129.1 (d, 2C, C_8), 128.3 (d, 4C, $C_{15} + C_{8'}$), 128.2 (s, C_{17}), 127.6 (d, 2C, C_7), 127.5 (d, 2C, $C_{7'}$), 127.4 (d, C_9), 124.6 (d, C_{10}), 113.5 (d, 2C, C_{19}), 79.9 (d, C_{13}), 73.1 (t, C_5), 73.0 (t, $C_{5'}$), 72.7 (t, C_{16}), 71.5 (t, C_4), 69.4 (t, $C_{4'}$), 55.3 (q, C_{21}), 51.6 (q, C_{15}), 33.1 (s, C_1), 27.1 (s, C_3), 13.4 (d, C_{11}), 7.1 (t, $C_{12'}$), 6.9 (t, C_{12}), 1.3 (q, C_{22}); **HRMS** calcd for $C_{37}H_{46}O_6SiNa$ ($M+Na^+$): 637.29559. Found: 637.29516.

4. Preparation and Ireland-Claisen rearrangement of glycinates

1-(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)-3-phenylpropyl 2-{[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino}acetate (131). To a solution of alcohol **4a** (202 mg, 1.00 mmol) and *N*-Boc-glycine (212 mg, 1.20 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) at 0 °C, were added EDCI (230 mg, 1.20 mmol) and DMAP (24.4 mg, 0.200 mmol, 20 mol %). After stirring overnight at rt, the reaction mixture was hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and diluted with EtOAc. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were successively washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine, then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The

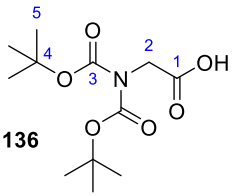
crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/5 to 90/10) to afford 327 mg (91%) of **131** as a colorless oil.



131
$C_{21}H_{29}NO_4$
M = 359,47 g/mol

IR 3369, 1753, 1717, 1499, 1366, 1162, 1030, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32–7.16 (m, 5H, H_{Ar}), 7.11–7.09 (m, 1H, H_2), 5.77 (s, 1H, NH), 4.98 (s, 1H, H_5), 3.99–3.83 (m, 1H, H_{13}), 2.75–2.69 (m, 2H, H_7), 2.14–2.06 (m, 2H, H_6), 1.46 (s, 9H, H_{16}), 1.17 (s, 6H, H_4, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.9 (s, C_{14}), 141.1 (s, C_8), 133.1 (s, C_1), 128.7 (d, 2C, C_{10}), 128.5 (d, 2C, C_9), 126.3 (d, C_{11}), 116.9 (d, C_2), 80.1 (s, C_{15}), 71.4 (d, C_5), 42.6 (t, C_{13}), 34.8 (t, C_6), 31.6 (t, C_7), 28.5 (q, 3C, C_{16}), 27.7 (q, C_4), 27.5 (q, $C_{4'}$), 21.4 (s, C_3); **HRMS** calcd for $C_{21}H_{29}NO_4Na$ (M+Na$^+$): 382.19888. Found: 382.19938.

2-{Bis[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino}acetic acid (136). Benzyl ester **135** (10.0 g, 27.4 mmol) was hydrogenated in the presence of 10% Pd/C (1.46 g, 1.37 mmol, 5 mol %) in MeOH (30 mL) [H_2 (1 atm), rt, 4 h]. The resulting mixture was filtered through Celite (CH_2Cl_2) and concentrated under reduced pressure to afford 7.30 g (97%) of *N*,*N*-diBoc glycine **136** as a white solid without further purification.

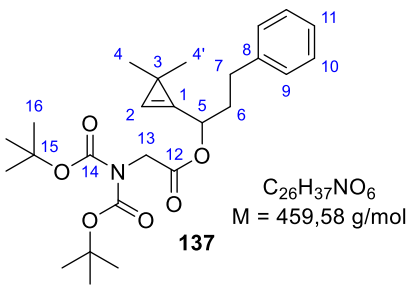


136
$C_{12}H_{21}NO_6$
M = 275,30 g/mol

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.39 (s, 2H, H_2), 1.50 (s, 18H, H_5); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.5 (s, C_1), 151.9 (s, 2C, C_3), 83.5 (s, 2C, C_4), 47.2 (d, C_2), 28.1 (q, 6C, C_5). *Spectra data match with those reported for this compound.*[212]

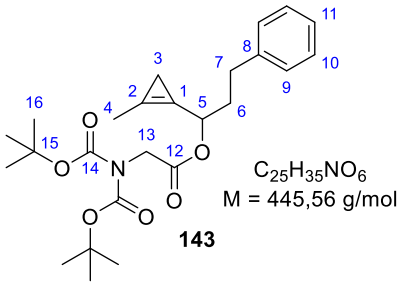
1-(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)-3-phenylpropyl 2-{bis[(*tert*-butoxy)carbonyl]-amino}acetate (137). To a solution of alcohol **4a** (110 mg, 0.544 mmol) and *N*,*N*-diBoc-glycine[254] **136** (225 mg, 0.816 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) at 0 °C, were added EDCI (156 mg, 0.816 mmol) and DMAP (13.3 mg, 0.109 mmol, 20 mol %). After stirring overnight at rt, the reaction mixture was hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and diluted with EtOAc. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were successively washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine, then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/5 to 90/10) to afford 216 mg (86%) of **137** as a slightly yellow oil.

[254] (a) Gunnarsson, K.; Ragnarsson U. *Acta Chem. Scand.* **1990**, *44*, 944–951; (b) Gunnarsson, K.; Grehn, L.; Ragnarsson, U. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 400–401.



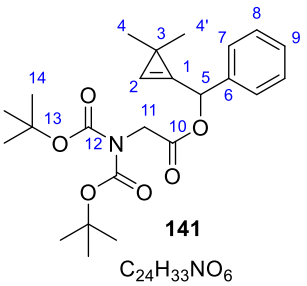
IR 1761, 1737, 1699, 1367, 1338, 1229, 1169, 1146, 1126, 1109, 961, 858, 701 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30–7.25 (m, 2H, H_{Ar}), 7.21–7.16 (m, 3H, H_{Ar}), 7.09 (s, 1H, H_2), 5.77 (apparent td, J = 6.6, 1.2 Hz, 1H, H_5), 4.39 (s, 2H, H_{13}), 2.78–2.66 (m, 2H, H_7), 2.15–2.00 (m, 2H, H_8), 1.50 (s, 18H, H_{16}), 1.19 (s, 3H, H_4), 1.18 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.5 (s, C_{12}), 152.0 (s, 2C, C_{14}), 141.0 (s, C_8), 133.1 (s, C_1), 128.5 (d, 2C, C_{10}), 128.4 (d, 2C, C_9), 126.1 (d, C_{11}), 116.7 (d, C_2), 83.0 (s, 2C, C_{15}), 70.9 (d, C_5), 47.4 (t, C_{13}), 34.9 (t, C_6), 31.3 (t, C_7), 28.0 (q, 6C, C_{16}), 27.6 (q, C_4), 27.5 (q, $C_{4'}$), 21.3 (s, C_3); **HRMS** calcd for $C_{26}H_{37}NO_6Na$ ($M+Na^+$): 482.25131. Found: 482.25096.

1-(2-Methylcycloprop-1-en-1-yl)-3-phenylpropyl 2-{bis[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino}acetate (143). Following the procedure reported for the preparation of *N,N*-diBoc-glycinate **136**, this compound was prepared by coupling alcohol **67** (100 mg, 0.531 mmol) with *N,N*-diBoc-glycine (219 mg, 0.797 mmol) in the presence of EDCI (153 mg, 0.797 mmol) and DMAP (13.0 mg, 0.106 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL). The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 95/5) to afford 195 mg (82%) of **143** as a slightly yellow oil.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31–7.26 (m, 2H, H_{10}), 7.22–7.15 (m, 3H, $H_9 + H_{11}$), 5.72 (dd, J = 6.4, 5.1 Hz, 1H, H_5), 4.38 (s, 2H, H_{13}), 2.72–2.65 (m, 2H, H_7), 2.15–2.08 (m, 2H, H_6), 2.10 (d, J = 1.4 Hz, 3H, H_4), 1.50 (s, 18H, H_{16}), 1.02 (dd, AB syst, J = 8.6, 0.4 Hz, 1H, H_3), 0.99 (d, AB syst, J = 8.6 Hz, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.7 (s, C_{12}), 152.1 (s, C_{14}), 141.3 (s, C_8), 128.6 (d, 2C, C_9), 128.5 (d, 2C, C_{10}), 126.2 (d, C_{11}), 111.6 (s, C_1), 108.2 (s, C_2), 83.2 (s, C_{15}), 70.8 (d, C_5), 47.5 (t, C_{13}), 34.6 (t, C_7), 31.4 (t, C_6), 28.1 (q, C_{16}), 11.6 (q, C_4), 9.4 (t, C_3).

(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)(phenyl)methyl 2-{bis[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino} acetate (141). Following the procedure reported for the preparation of *N,N*-diBoc-glycinate **137**, this compound was prepared by coupling alcohol **4e** (233 mg, 1.34 mmol) with *N,N*-diBoc-glycine (552 mg, 2.01 mmol) in the presence of EDCI (385 mg, 2.01 mmol) and DMAP (32.7 mg, 0.267 mmol) in CH_2Cl_2 (7 mL). The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 95/5) to afford 540 mg (94%) of **141** as a slightly yellow oil.

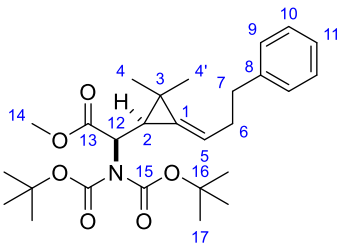


141

$C_{24}H_{33}NO_6$
M = 431,52 g/mol

IR 1760, 1737, 1699, 1366, 1337, 1227, 1166, 1144, 1125, 1109, 959, 857, 760, 697 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41–7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 7.16 (m, apparent br s, 1H, H_2), 6.74 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H_5), 4.43 (d, AB syst, J = 17.6 Hz, 1H, $H_{11'}$), 4.36 (d, AB syst, J = 17.6 Hz, 1H, H_{11}), 1.44 (s, 18H, H_{14}), 1.17 (s, 3H, H_4), 1.07 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** δ 168.4 (s, C_{10}), 151.9 (s, 2C, C_{12}), 137.2 (s, C_6), 133.3 (s, C_1), 128.6 (d, 3C, C_7+C_9), 127.5 (d, 2C, C_8), 117.7 (d, C_2), 83.2 (s, 2C, C_{13}), 73.1 (d, C_5), 47.6 (t, C_{11}), 28.1 (q, 6C, C_{14}), 27.4 (q, C_4), 27.1 (q, $C_{4'}$), 22.3 (s, C_3); **HRMS** calcd for $C_{24}H_{33}NO_6Na$ (M+Na$^+$): 454.22001. Found: 454.22001.

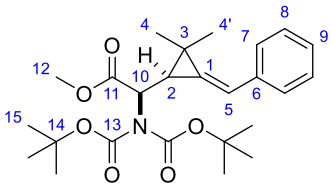
Methyl (2*R)-2-{bis[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino}-2-[(1*S**,3Z)-2,2-dimethyl-3-(3-phenylpropylidene)cyclopropyl]acetate (140).** To a solution of glycinate **137** (100 mg, 0.218 mmol) in THF (7 mL) at –78 °C, were successively added TMSCl (111 µL, 0.870 mmol, 4 equiv) and a solution of LiHMDS (870 µL, 1 M in THF, 0.870 mmol, 4 equiv) dropwise. After 1 h at –78 °C, the reaction mixture was warmed to rt, stirred for further 2 h. and then poured into a saturated aqueous solution of NH_4Cl (30 mL). The resulting mixture was diluted with EtOAc, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in a MeOH/toluene mixture (1/1, 20 mL) and a solution of trimethylsilyldiazomethane (218 µL, 2 M in Et_2O, 0.436 mmol, 2 equiv) was slowly added at rt. After 5 min stirring, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and analysis of the residue by ^{1}H NMR spectroscopy *indicated the formation of a single detectable diastereomer.* The crude material was purified by flash chromatography (petroleum ether/Et_2O gradient: 95/5 to 90/10) to afford 80.4 mg (78%) of **140** as a slightly yellow oil.



140 $C_{27}H_{39}NO_6$
M = 473,60 g/mol

IR 1750, 1703, 1455, 1366, 1312, 1275, 1232, 1169, 1136, 1120, 1014, 862, 790, 748, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23–7.18 (m, 2H, H_{Ar}), 7.14–7.07 (m, 3H, H_{Ar}), 5.84 (td, J = 6.6, 1.7 Hz, 1H, H_5), 4.41 (d, J = 10.2 Hz, 1H, H_{12}), 3.68 (s, 3H, H_{14}), 2.68–2.63 (m, 2H, H_7), 2.38–2.32 (m, 2H, H_6), 1.85 (dq, J = 10.2, 1.6 Hz, 1H, H_2), 1.43 (s, 18H, H_{17}), 1.05 (s, 3H, H_4), 1.02 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171.4 (s, C_{13}), 152.2 (s, 2C, C_{15}), 142.3 (s, C_8), 136.3 (s, C_1), 128.6 (d, 2C, C_{10}), 128.4 (d, 2C, C_9), 125.9 (d, C_{11}), 118.4 (d, C_5), 83.0 (s, 2C, C_{16}), 59.6 (d, C_{12}), 52.5 (q, C_{14}), 36.0 (t, C_7), 33.7 (t, C_6), 28.2 (q, 6C, C_{17}), 27.2 (d, C_2), 25.9 (q, C_4), 20.7 (s, C_3), 19.8 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{27}H_{39}NO_6Na$ (M+Na$^+$): 496.26696. Found: 496.26673.

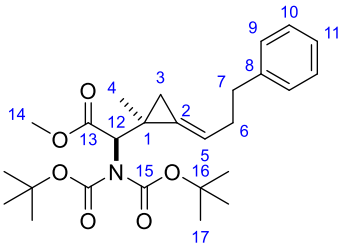
Methyl (2*R)-2-{bis[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino}-2-[(1*S**,3*Z*)-2,2-dimethyl-3-(phenylmethylidene) cyclopropyl]acetate (142).** Following the procedure reported for compound **140**, the Ireland-Claisen rearrangement of glycinate **141** (105 mg, 0.243 mmol) was carried out with TMSCl (124 µL, 0.973 mmol, 4 equiv) and LiHMDS (973 µL, 1 M in THF, 0.973 mmol, 4 equiv) in THF (10 mL). The crude carboxylic acid was esterified with trimethylsilyldiazomethane (243 µL, 2 M in Et_2O, 0.486 mmol, 2 equiv) in a MeOH/toluene mixture (1/1, 10 mL) and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O gradient: 95/5 to 90/10) afforded 98.2 mg (91%) of **142** as a colorless oil.



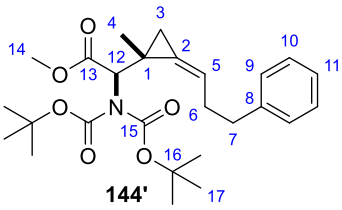
142
$C_{25}H_{35}NO_6$
M = 445,55 g/mol

IR 1750, 1701, 1366, 1275, 1231, 1136, 1120, 1014, 856, 757, 694 cm^{-1}; **^{1}H NMR** δ 7.36–7.30 (m, 4H, H_7+H_8), 7.24–7.19 (m, 1H, H_9), 6.84 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H_5), 4.57 (d, J = 10.2 Hz, 1H, H_{10}), 3.80 (s, 3H, H_{12}), 2.12 (dd, J = 10.2, 1.9 Hz, 1H, H_2), 1.51 (s, 18H, H_{15}), 1.34 (s, 3H, H_4), 1.29 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171.3 (s, C_{11}), 152.1 (s, 2C, C_{13}), 138.4 (s, C_6), 137.3 (s, C_1), 128.7 (d, 2C, C_7), 127.1 (d, 2C, C_8), 126.9 (d, C_9), 119.9 (d, C_5), 83.2 (s, 2C, C_{13}), 59.5 (d, C_{10}), 52.6 (q, C_{12}), 28.2 (q, 6C, C_{15}), 26.7 (d, C_2), 25.4 (q, C_4), 21.9 (s, C_3), 19.2 (q, $C_{4'}$) **HRMS** calcd for $C_{25}H_{35}NO_6Na$ ($M+Na^+$): 468.23566. Found: 468.23544.

Methyl (2*R)-2-{bis[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino}-2-[(1*S**,2*E**)-1-methyl-2-(3-phenylpropylidene) cyclopropyl]acetate (144) and methyl (2*R**)-2-{bis[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino}-2-[(1*R**,2*E**)-1-methyl-2-(3-phenylpropylidene)cyclopropyl]acetate (144').** Following the procedure reported for compound **140**, the Ireland-Claisen rearrangement of glycinate **143** (100 mg, 0.224 mmol) was carried out with TMSCl (115 µL, 0.898 mmol, 4 equiv) and LiHMDS (898 µL, 1 M in THF, 0.898 mmol, 4 equiv) in THF (7 mL). The crude carboxylic acid was esterified with trimethylsilyldiazomethane (224 µL, 2 M in Et_2O, 0.449 mmol, 2 equiv) in a MeOH/toluene mixture (1/1, 10 mL). Analysis of the crude material by ^{1}H NMR spectroscopy indicated the formation of a 78:22 (or 22:78) mixture of the diastereomeric esters **144** and **144'**. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O gradient: 95/5 to 90/10), 86.7 mg (84%) of an inseparable mixture of esters **114** and **144'** were isolated as a colorless oil.



144

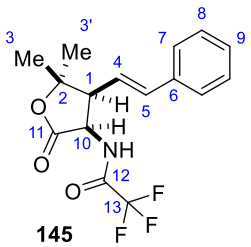


144'
$C_{26}H_{37}NO_6$
M = 459,58 g/mol

IR 1752, 1703, 1455, 1368, 1244, 1173, 1142, 1033, 860, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29–7.23 (m, 2H, H_{Ar}), 7.20–7.15 (m, 3H, H_{Ar}), 6.02 (tt, J = 6.6, 2.3 Hz, 1H, H_5), 4.32 (s, 1H, H_{12}), 3.72 (s, 3H, H_4), 2.81–2.65 (m, 2H, H_7), 2.48–2.38 (m, 2H, H_6), 1.50 (s, 18H, H_{17}), 1.21 (s, 2H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.5 (s, C_{13}), 152.9 (s, 2C, C_{15}), 142.3

(s, C_8), 130.9 (s, C_2), 128.6 (d, 2C, C_9), 128.3 (d, 2C, C_{10}), 125.8 (d, C_{11}), 118.6 (d, C_5), 83.1 (s, 2C, C_{16}), 63.3 (d, C_{12}), 52.0 (q, C_{14}), 35.6 (t, C_7), 33.4 (t, C_6), 28.1 (q, 6C, C_{17}), 21.2 (s, C_1), 20.0 (q, C_4), 15.5 (t, C_3); **HRMS** calcd for $C_{26}H_{37}NO_6Na$ ($M+Na^+$): 482.25131. Found: 482.25116.

***N*-[(3*R**,4*S**)-5,5-dimethyl-2-oxo-4-[(*Z*)-2-phenylethenyl]oxolan-3-yl]-2,2,2-trifluoroacetamide (145).** To a solution of compound **142** (98.2 mg, 0.220 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) at 0 °C, was added TFA (1.60 mL, 22.0 mmol). After 9 h stirring at rt, the reaction mixture was hydrolyzed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The resulting mixture was diluted with EtOAc, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOac. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 90/10 to 80/20) to afford 38.0 mg (53%) of **145** as a colorless oil.

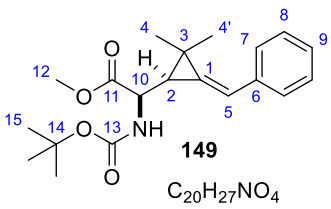


145

$C_{16}H_{16}F_3NO_3$
M = 327,30 g/mol

IR 3312 (br), 1774, 1721, 1558, 1296, 1218, 1185, 1167, 1102, 958, 725, 694 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.25 (m, 5H, H_7 + H_8 + H_9), 6.52 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H_5), 5.92 (dd, J = 15.6, 10.9 Hz, 1H, H_4), 5.11 (t, J = 7.1 Hz, 1H, H_{10}), 3.46 (dd, J = 10.9, 7.8 Hz, 1H, H_1), 1.61 (s, 3H, $H_{3'}$), 1.43 (s, 3H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.0 (s, C_{11}), 157.5 (q, J = 38.5 Hz, C_{12}), 137.0 (d, C_5), 135.8 (s, C_6), 128.8 (d, 2C, C_8), 128.5 (d, C_9), 126.6 (d, 2C, C_7), 120.5 (d, C_4), 115.5 (q, J = 287.2 Hz, C_{13}), 86.8 (s, C_2), 53.6 (d, C_{10}), 52.8 (d, C_1), 27.8 (q, $C_{3'}$), 25.3 (q, C_3).

Methyl (2*R)-2-{[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino}-2-[(1*S**,3*Z*)-2,2-dimethyl-3-(phenyl-methylidene) cyclopropyl]acetate (149).** To a solution of compound **142** (120 mg, 0.269 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) at 0 °C, was added TFA (40 µL, 0.539 mmol). After 1 h stirring at 0 °C, the reaction mixture was hydrolyzed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The resulting mixture was diluted with EtOAc, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOac. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O gradient: 90/10 to 80/20) to afford 90.4 mg (97%) of **149** as a colorless oil.



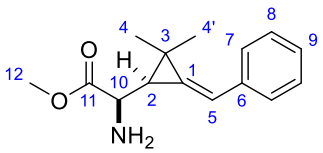
149

$C_{20}H_{27}NO_4$
M = 345,43 g/mol

IR 3352 (br), 1745, 1709, 1557, 1513, 1497, 1452, 1392, 1367, 1367, 1251, 1163, 1132, 1060, 1029, 755, 694 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35–7.32 (m, 4H, H_7+H_8), 7.25–7.20 (m, 1H, H_9), 6.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H_5), 5.24–5.03 (br m, 1H, NH), 3.92 (m, 1H, H_{10}), 3.83 (s, 3H, H_{12}), 1.50 (dd, J = 10.4, 1.8 Hz, 1H, H_2), 1.46 (s, 9H, H_{15}), 1.36 (s, 3H, H_4), 1.34 (s, 3H,

$H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.2 (s, C_{11}), 155.1 (s, C_{13}), 137.0 (s, C_6), 135.7 (s, C_1), 128.7 (d, 2C, C_8), 127.1 (d, 3C, C_7+C_9), 120.4 (d, C_5), 80.1 (s, C_{14}), 54.0 (d, C_{10}), 52.5 (q, C_{12}), 28.4 (q, 3C, C_{15}), 28.1 (d, C_2), 25.4 (q, C_4), 21.9 (s, C_3), 18.5 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{20}H_{27}NO_4Na$ ($M+Na^+$): 368.18323. Found: 368.18340.

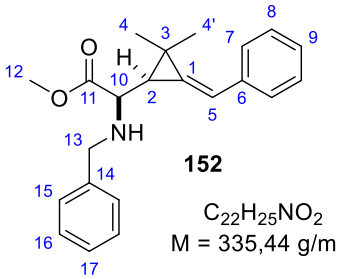
Methyl (2*R)-2-amino-2-[(1*S**,3*Z*)-2,2-dimethyl-3-(phenylmethylidene)cyclopropyl]-acetate (150).** To a solution of carbamate **149** (38.7 mg, 0.112 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) at 0 °C, were subsequently added 2,6-lutidine (39 µL, 0.34 mmol) and TMSOTf (40 µL, 0.22 mmol). After 3 h stirring at 0 °C, the reaction mixture was hydrolyzed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The resulting mixture was diluted with EtOAc, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc: 100/0) to afford 27.3 mg (99%) of the α-amino ester **150** as a colorless oil.



150
$C_{15}H_{19}NO_2$
M = 245,32 g/mol

IR 3425 (br), 1730, 1454, 1455, 1440, 1264, 1090, 1031, 971, 952, 756, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.32 (m, 4H, H_7+H_8), 7.24–7.19 (m, 1H, H_9), 6.67 (br s, 1H, H_5), 3.83 (s, 3H, H_{12}), 3.19 (m, 1H, H_{10}), 1.81 (br s, 2H, NH_2), 1.48 (br d, J = 10.0 Hz, 1H, H_2), 1.39 (s, 3H, H_4), 1.37 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.5 (s, C_{11}), 137.2 (s, C_1), 137.0 (s, C_6), 128.7 (d, 2C, C_8), 127.1 (d, 2C, C_7), 127.0 (d, C_9), 120.0 (d, C_5), 55.1 (d, C_{10}), 52.4 (q, C_{12}), 30.9 (s, C_2), 25.6 (q, C_4), 21.4 (s, C_3), 18.4 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{15}H_{20}NO_2$ ($M+H^+$): 246.14886. Found: 246.14885.

Methyl (2*R)-2-(benzylamino)-2-[(1*S**,3*Z*)-2,2-dimethyl-3-(phenylmethylidene)-cyclopropyl]acetate (152).** To a solution of α-amino ester **150** (24.5 mg, 0.100 mmol) in MeOH (4 mL) at rt, were successively added anhydrous $MgSO_4$ (20 mg) and benzaldehyde (15 µL, 0.15 mmol, 1.5 equiv). The resulting suspension was stirred overnight at rt and then filtered through a small plug of cotton (rinsing with MeOH). To the filtrate was added $NaBH_4$ (7.5 mg, 0.20 mmol) in one portion at rt. After 10 min stirring, the reaction mixture was hydrolyzed with H_2O. The resulting mixture was diluted with EtOAc, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O gradient: 95/5 to 90/10) to afford 23.2 mg (69%) of *N*-benzyl-α-amino ester **152** as a colorless oil.

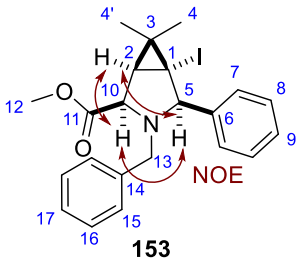


152

$C_{22}H_{25}NO_2$
M = 335,44 g/mol

IR 3327 (br), 3030, 1737, 1602, 1496, 1456, 1437, 1372, 1198, 1173, 1140, 1026, 753, 698 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.28 (m, 8H, H_{Ar}), 7.27–7.18 (m, 2H, H_{Ar}), 6.57 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H_5), 3.88 (d, AB syst, J = 12.9 Hz, 1H, H_{13}), 3.82 (s, 3H, H_{12}), 3.67 (d, AB syst, J = 12.9 Hz, 1H, $H_{13'}$), 2.98 (d, J = 9.9 Hz, 1H, H_{10}), 1.89 (br s, 1H, NH), 1.49 (dd, J = 9.9, 1.7 Hz, 1H, H_2), 1.37 (s, 3H, H_4), 1.23 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.0 (s, C_{11}), 139.7 (s, C_6), 137.2 (s, C_{14}), 136.8 (s, C_1), 128.7 (d, 2C), 128.6 (d, $2C_{Ar}$), 128.5 (d, $2C_{Ar}$), 127.3 (d, C_9 or C_{17}), 127.1 (d, $2C_{Ar}$), 127.0 (d, C_{17} or C_9), 119.7 (d, C_5), 60.8 (d, C_{10}), 52.12 (t, C_{13}), 52.05 (q, C_{12}), 29.1 (d, C_2), 25.5 (q, C_4), 21.7 (s C_3), 18.3 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{22}H_{26}NO_2$ (M+H$^+$): 336.19581. Found: 336.19586.

Methyl (1*R,2*R**,4*R**,5*R**)-3-benzyl-5-iodo-6,6-dimethyl-4-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]-hexane-2-carboxylate (153)**. To a solution of *N*-benzyl-α-amino ester **152** (20 mg, 0.060 mmol) in MeCN (2 mL) at rt, were successively added K_2CO_3 (14 mg, 0.10 mmol) and I_2 (23 mg, 0.090 mmol). After 8 h stirring at rt, the resulting mixture diluted with EtOAc and the organic phase was washed with a 15% aqueous solution of $Na_2S_2O_3$, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O gradient: 95/5 to 90/10) to afford 18 mg (65%) of **153** as a colorless oil.



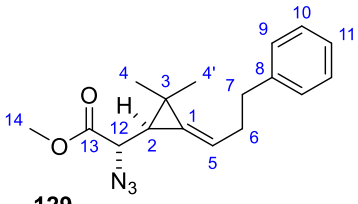
153

$C_{22}H_{24}INO_2$
M = 461,34 g/mol

IR 3028, 1748, 1732, 1454, 1272, 1200, 1169, 1119, 1029, 756, 702 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 2H, H_7 or H_{15}), 7.40–7.23 (m, 6H, H_{Ar}), 7.01 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H, H_{15} or H_7), 4.69 (s, 1H, H_5), 4.03 (d, AB syst, J = 14.1 Hz, 1H, H_{13}), 3.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H, H_{10}), 3.65 (s, 3H, H_{12}), 3.60 (d, AB syst, J = 14.1 Hz, 1H, $H_{13'}$), 1.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H, H_2), 1.62 (s, 3H, H_4), 1.17 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.1 (s, C_{11}), 136.8 (s, C_6), 134.6 (s, C_{14}), 130.4 (d, 2C, C_8), 129.8 (d, 2C, C_7), 128.24 (d, 2C, C_{15}), 128.16 (d, 2C, C_{16}), 127.8 (d, C_9), 127.6 (d, C_{17}), 77.4 (d, C_5), 62.5 (d, C_{10}), 54.2 (t, C_{13}), 51.9 (q, C_{12}), 38.3 (d, C_2), 35.0 (q, C_4), 29.0 (s, C_1), 28.5 (s, C_3), 18.0 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{22}H_{25}INO_2$ (M+H$^+$): 462.09245. Found: 462.09241.

Methyl (2*S)-2-azido-2-[(1*S**,3*Z**)-2,2-dimethyl-3-(3-phenylpropylidene)cyclopropyl]acetate (129).** To a solution of glycolate **101** (316 mg, 0.218 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) at 0 °C, were successively added MsCl (36.7 µL, 0.474 mmol) and triethylamine (65.8 µL, 0.474 mmol). After 1 h at 0 °C, the reaction mixture was warmed to rt, stirred for further 1 h and then poured into a saturated aqueous solution

of NH_4Cl (30 mL). The resulting mixture was diluted with EtOAc, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in a DMF (3 mL) and NaN_3 (123 mg, 0.190 mmol, 6 equiv) was added portionwise at rt. The reaction mixture was then heated at 50 °C for 12 h then poured into water. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography (petroleum ether/Et_2O gradient: 95/5 to 90/10) to afford 31.2 mg (33%) of **129** as a slightly yellow oil.

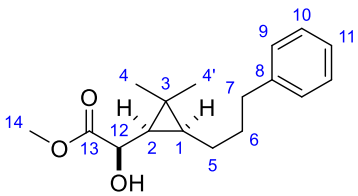


129
$C_{17}H_{21}N_3O_2$
M = 299,37 g/mol

IR 2102, 1747, 1454, 1436, 1335, 1266, 1169, 1021, 749, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31–7.25 (m, 2H, H_{Ar}), 7.18 (ddd, J = 6.0, 3.6, 1.2 Hz, 3H, H_{Ar}), 5.91 (td, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H, H_5), 3.80 (s, 3H, H_{14}), 3.42 (d, J = 10.4 Hz, 1H, H_{12}), 2.82–2.69 (m, 2H, H_7), 2.54–2.37 (m, 2H, H_6), 1.60 (dq, J = 4.4, 1.3 Hz, 1H, H_2), 1.14 (s, 3H, H_4), 1.08 (s, 3H, $H_{4'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.6 (s, C_{13}), 141.9 (s, C_8), 133.7 (s, C_1), 128.7 (d, 2C, C_9), 128.4 (d, 2C, C_{10}), 126.0 (d, C_{11}), 120.4 (d, C_5), 62.7 (d, C_{12}), 52.8 (q, C_{13}), 35.9 (t, C_7), 33.9 (t, C_6), 27.8 (d, C_2), 25.6 (q, C_4), 22.4 (s, C_3), 19.7 (q, $C_{4'}$).

5. Diastereoselective hydrogenation of alkylidenecyclopropanes 100a

Methyl (2*R)-2-[(1*R**,3*S**)-2,2-dimethyl-3-(3-phenylpropyl)cyclopropyl]-2-hydroxy-acetate (125).** Alkylidenecyclopropane **100a** (16.0 mg, 40.6 µmol) was hydrogenated in the presence of 10% Pd/C (4.3 mg, 4.1 µmol, 10 mol %) in EtOH (2 mL) [H_2 (1 atm), rt, 3 h]. Analysis of the crude material by ^{1}H NMR spectroscopy indicated the formation of a 90:10 mixture of the diastereomeric methyl esters **125** and **125'**. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10), 11.1 mg (99%) of an inseparable mixture of esters **125** and **125'** (**125/125'** = 90:10) were isolated as a colorless oil. The relative configuration of **125** was assigned on the basis of the vicinal coupling between the two cyclopropyl protons ($^3J_{H1-H2}$ = 9.0 Hz) indicating a *cis* relative orientation.[177]

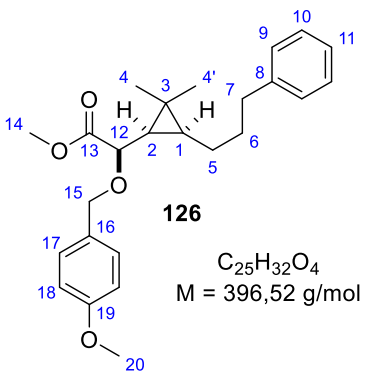


125
$C_{17}H_{24}O_3$
M = 276,17 g/mol

IR 3507 (br), 3026, 1730, 1454, 1264, 1097, 1077, 748, 730, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31–7.26 (m, 2H, H_{Ar}), 7.21–7.16 (m, 3H, H_{Ar}), 3.85 (dd, J = 10.5, 6.2 Hz, 1H, H_{12}), 3.77 (s, 3H, H_{14}), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H_7), 2.55 (d, J = 6.2 Hz, 1H, OH), 1.76–1.60 (m, 3H, H_6+H_5), 1.36–1.23 (m, 1H, $H_{5'}$), 1.11 (s, 3H, H_4), 1.10 (s, 3H, $H_{4'}$), 0.76 (dd, J = 10.5, 9.0 Hz, 1H, H_2), 0.70 (apparent dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H, H_1);

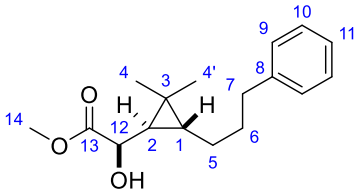
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.8 (s, C_{13}), 142.8 (s, C_8), 128.5 (d, 2C, C_{Ar}), 128.4 (d, 2C, C_{Ar}), 125.8 (d, C_{11}), 69.5 (d, C_{12}), 52.6 (q, C_{14}), 36.1 (t, C_7), 32.2 (t, C_6), 31.6 (d, C_2), 29.3 (q, C_4), 28.5 (d, C_1), 25.3 (t, C_6), 18.9 (s, C_3), 15.2 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{17}H_{24}O_3Na$ ($M+Na^+$): 299.16177. Found: 299.16288.

Methyl (2*R)-2-[(1*S**,3*Z*)-2,2-dimethyl-3-(3-phenylpropylidene)cyclopropyl]-2-[(4-methoxyphenyl) methoxy]acetate (126).** Alkylidenecyclopropane **100a** (45.0 mg, 0.114 mmol) was hydrogenated [in the presence of 5% Rh/C (23.5 mg, 11.4 mmol, 0.1 equiv) in EtOAc (6 mL) [H_2 (1 atm), rt, 4 h]. Analysis of the crude material by ^{1}H NMR spectroscopy *indicated the formation of a single diastereomer.* After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O gradient: 80/20), 43.0 mg (95%) of **126** were isolated as a colorless oil. The relative configuration of **126** was assigned on the basis of the vicinal coupling between the two cyclopropyl protons ($^3J_{H1-H2}$ = 9.1 Hz) indicating a *cis* relative orientation.[177]



IR 1748, 1613, 1586, 1514, 1455, 1302, 1248, 1173, 1092, 1036, 822, 749, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31–7.25 (m, 4H, H_{Ar}), 7.20–7.15 (m, 3H, H_{Ar}), 6.87 (apparent br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{18}), 4.53 (d, AB syst, J = 11.1 Hz, 1H, H_{15}), 4.31 (d, AB syst, J = 11.1 Hz, 1H, $H_{15'}$), 3.81 (s, 3H, H_{20}), 3.74 (s, 3H, H_{14}), 3.62 (d, J = 10.7 Hz, 1H, H_{12}), 2.61 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H_7), 1.72–1.49 (m, 3H, H_6+H_5), 1.31–1.20 (m, 1H, $H_{5'}$), 1.07 (s, 3H, H_4), 0.954 (dd, J = 10.7, 9.2 Hz, 1H, H_2), 0.946 (s, 3H, $H_{4'}$), 0.65 (ddd, apparent td, J = 9.1, 5.2 Hz, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.4 (s, C_{13}), 159.5 (s, C_{19}), 142.8 (s, C_8), 130.1 (d, 2C, C_{10}), 129.7 (s, C_{16}), 128.45 (d, 2C, C_{17}), 128.40 (d, 2C, C_9), 125.8 (d, C_{11}), 113.8 (d, 2C, C_{18}), 76.6 (d, C_{12}), 71.6 (t, C_{15}), 55.4 (q, C_{20}), 52.0 (q, C_{14}), 36.0 (t, C_7), 32.2 (t, C_6), 29.2 (d, C_2), 29.1 (q, C_4), 27.8 (d, C_1), 25.1 (t, C_5), 18.9 (s, C_3), 15.2 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{25}H_{32}O_4Na$ ($M+Na^+$): 419.21928. Found: 419.21831.

Methyl (2*R)-2-[(1*R**,3*R**)-2,2-dimethyl-3-(3-phenylpropyl)cyclopropyl]-2-hydroxy-acetate (125').** Alkylidenecyclopropane **101** (30.0 mg, 0.109 mmol) was hydrogenated in the presence of Crabtree's Catalyst [Ir]-**I** (5.3 mg, 6.6 µmol, 0.06 equiv) in CH_2Cl_2 (5 mL) [H_2 (1 atm), rt, 16 h]. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and analysis of the residue by ^{1}H NMR spectroscopy *indicated the formation of **125'** with high diastereoselectivity (**125'/125** = 97:3).* The crude material was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 80/20) to afford 28.9 mg (96%) of **125'** as a colorless oil. The relative configuration of **125'** was assigned on the basis of the vicinal coupling between the two cyclopropyl protons ($^3J_{H1-H2}$ = 5.2 Hz) indicating a *trans* relative orientation.[177]

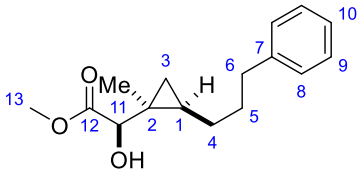


125'
$C_{17}H_{24}O_3$
M = 276,17 g/mol

IR 3468 (br), 1735, 1604, 1454, 1437, 1263, 1206, 1125, 1094, 1069, 982, 746, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31–7.25 (m, 2H, H_{Ar}), 7.21–7.15 (m, 3H, H_{Ar}), 3.72 (dd, J = 10.1, 6.2 Hz, 1H, H_{12}), 3.73 (s, 3H, H_{14}), 2.71 (d, J = 6.2 Hz, 1H, OH), 2.61 (apparent t, J = 7.7 Hz, 2H, H_7), 1.69–1.60 (m, 2H, H_6), 1.43 (m, 1H, H_5), 1.31–1.21 (m, 1H, $H_{5'}$), 1.17 (s, 3H, H_4), 1.07 (s, 3H, $H_{4'}$), 0.71–0.64 (ddd, J = 7.4, 6.7, 5.2 Hz, 1H, H_1), 0.46 (dd, J = 10.1, 5.2 Hz, 1H, H_2); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 176.0 (s, C_{13}), 142.7 (s, C_8), 128.42 (d, 2C, C_{Ar}), 128.40 (d, 2C, C_{Ar}), 125.8 (d, C_{11}), 72.4 (d, C_{12}), 52.4 (q, C_{14}), 35.9 (t, C_7), 35.2 (d, C_2), 31.6 (t, C_6), 29.7 (d, C_1), 28.6 (t, C_5), 22.1 (q, C_4), 21.5 (q, $C_{4'}$), 20.4 (s, C_3); **HRMS** calcd for $C_{17}H_{24}O_3Na$ (M+Na$^+$): 299.16177. Found: 299.16178.

6. Diastereoselective hydrogenation of alkylidenecyclopropanes 106, 140

Methyl (2*R)-2-hydroxy-2-[(1*S**,2*R**)-1-methyl-2-(3-phenylpropyl)cyclopropyl]acetate (127).** Alkylidenecyclopropane **106** (45.8 mg, 0.120 mmol) was hydrogenated in the presence of 10% Pd/C (13 mg, 0.012 mmol, 10 mol %) in EtOH (5 mL) [H_2 (1 atm), rt, 4 h]. Analysis of the crude material by ^{1}H NMR spectroscopy indicated the formation of a 80:20 mixture of the diastereomeric cyclopropanes **127** and **127'**. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10), 30 mg (95%) of an inseparable mixture of **127** and **127'** (**127/127'** = 80:20) were isolated as a colorless oil.

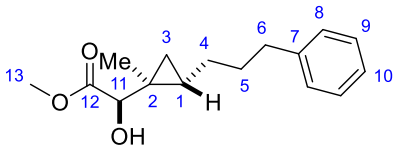


127
$C_{16}H_{22}O_3$
M = 262,34 g/mol

IR 3516 (br), 1735, 1603, 1496, 1453, 1223, 1082, 1022, 988, 748, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31–7.24 (m, 2H, H_9), 7.22–7.15 (m, 3H, H_{10}+H_{11}), 3.81 (s, 3H, H_{14}), 3.77 (d, J = 4.5 Hz, 1H, H_{12}), 2.89 (d, J = 4.5 Hz, OH), 2.66 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H_7), 1.97–1.85 (m, 1H, H_5), 1.82–1.72 (m, 2H, H_6), 1.12 (m, 1H, $H_{5'}$), 0.94 (s, 3H, H_4), 0.75 (m, 1H, H_1), 0.63 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H, H_3), 0.41 (dd, apparent t, J = 5.4 Hz, 1H, $H_{3'}$). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.0 (s, C_{13}), 142.8 (s, C_8), 128.5 (d, 2C), 128.4 (d, 2C) (C_9, C_{10}), 125.8 (d, C_{11}), 74.1 (d, C_{12}), 52.7 (q, C_{14}), 35.9 (t, C_7), 31.8 (t, C_6), 29.8 (t, C_5), 25.9 (d, C_1), 24.1 (s, C_2), 19.6 (q, C_4), 18.8 (t, C_3).

Methyl (2*R)-2-hydroxy-2-[(1*S**,2*S**)-1-methyl-2-(3-phenylpropyl)cyclopropyl]acetate (127').** Alkylidenecyclopropane **128** (23 mg, 0.090 mmol) was hydrogenated in the presence of catalyst [Ir]-**I** (4.3 mg, 5.4 µmol, 0.06 equiv) in CH_2Cl_2 (10 mL) [H_2 (1 atm), rt, 16 h]. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and analysis of the residue by ^{1}H NMR spectroscopy *indicated*

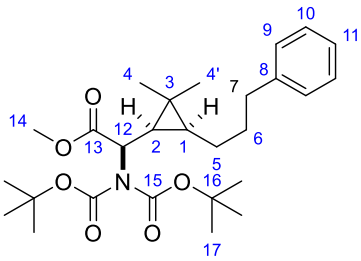
*the formation of **127'** with high diastereoselectivity (**127'/127** = 97:3).* The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10) to afford 17.0 mg (72%) of **127'** as a colorless oil.



127'
$C_{16}H_{22}O_3$
M = 262,34 g/mol

IR 3512 (br), 1734, 1603, 1496, 1454, 1250, 1207, 1099, 1072, 1028, 988, 803, 748, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31–7.25 (m, 2H, H_9), 7.20–7.15 (m, 3H, H_{10}+H_{11}), 3.77 (s, 3H, H_{14}), 3.39 (d, J = 5.3 Hz, 1H, H_{12}), 2.93 (d, J = 5.3 Hz, OH), 2.72–2.59 (m, 2H, H_7), 1.76–1.66 (m, 2H, H_6), 1.47–1.30 (m, 2H, H_5), 1.01–0.92 (m, 1H, H_1), 0.96 (m, 3H, H_4), 0.77 (dd, J = 8.9, 4.9 Hz, 1H, H_3), 0.10 (dd, apparent t, J = 5.2 Hz, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.0 (s, C_{13}), 142.7 (s, C_8), 128.5 (d, 2C), 128.4 (d, 2C) (C_9, C_{10}), 125.8 (d, C_{11}), 78.8 (d, C_{12}), 52.5 (d, C_{14}), 35.8 (t, C_7), 31.5 (t, C_6), 28.5 (t, C_5), 23.5 (s, C_2), 21.7 (d, C_1), 17.6 (t, C_3), 12.6 (q, C_4).

Methyl (2*R)-2-{bis[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino}-2-[(1*R**,3*S**)-2,2-dimethyl-3-(3-phenylpropyl) cyclopropyl]acetate (151).** To a solution of alkylidenecyclopropane **140** (20.0 mg, 42.2 µmol) in EtOH (2 mL) at rt, under an argon atmosphere, was added 10% Pd/C (9.0 mg, 8.5 µmol, 20 mol %). The reaction flask was evacuated under reduced pressure, back-filled with argon (twice), evacuated under reduced-pressure and back-filled with hydrogen gas (three times). After 3 h stirring at rt under an atmospheric pressure of H_2, the reaction mixture was evacuated under reduced-pressure and back-filled with argon (three times), then filtered through a short pad of silica gel (EtOAc). The filtrate was concentrated under reduced pressure and analysis of the residue by ^{1}H NMR spectroscopy *indicated the formation of a single detectable diastereomer (dr > 96:4).* After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O gradient: 95/5 to 90/10), 19.8 mg (99%) of cyclopropane **151** were isolated as a white solid. The relative configuration of **151** was assigned on the basis of the vicinal coupling between the two cyclopropyl protons ($^3J_{H1–H2}$ = 8.9 Hz) indicating a *cis* relative orientation.[177]



151
$C_{27}H_{41}NO_6$
M = 475,62 g/mol

Mp = 113–114 °C; **IR** 2979, 2928, 2857, 1750, 1702, 1456, 1367, 1144, 859, 749, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30–7.24 (m, 2H, H_{Ar}), 7.20–7.14 (m, 3H, H_{Ar}), 4.61 (d, J = 10.2 Hz, 1H, H_{12}), 3.72 (s, 3H, H_{14}), 2.62 (t, J = 7.9 Hz, 2H, H_7), 1.80–1.62 (m, 2H, H_6), 1.60–1.47 (m, 1H, H_5), 1.49 (s, 18H, H_{17}), 1.39–1.29 (m, 3H, $H_{5'}$+H_2), 1.03 (s, 3H, H_4), 0.97 (s, 3H, $H_{4'}$), 0.81 (ddd, apparent td, J = 8.9, 5.4 Hz, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171.9 (s, C_{13}), 152.4 (s, 2C, C_{15}), 142.8 (s, C_8), 128.45 (d, 2C, C_9), 128.40 (d, 2C, C_{10}), 125.8 (d, C_{11}), 82.9 (s, 2C, C_{16}), 56.4 (d, C_{12}), 52.5 (q, C_{14}), 36.1 (t,

C_7), 31.8 (t, C_6), 29.2 (q, C_4), 28.7 (d, C_2), 28.2 (q, 6C, C_{17}), 27.0 (d, C_1), 24.9 (t, C_5), 18.9 (s, C_3), 15.5 (q, $C_{4'}$); **HRMS** calcd for $C_{27}H_{41}NO_6Na$ ($M+Na^+$): 498.28261. Found: 498.28243

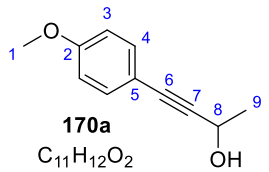
EXPERIMENTAL SECTION – CHAPTER 4

CHAPTER 4

1. Preparation of propargylic alcohols

The preparation of propargylic alcohols **162**,[255] **170a–d**,[256,257,258,259] and **178a–d**,[260,261,262] has already been reported and is recalled thereafter only for **170a**.

4-(4-Methoxyphenyl)but-3-yn-2-ol (170a). $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (64.0 mg, 0.091 mmol, 2 mol %), CuI (43.4 mg, 0.228 mmol, 5 mol %) and 4-iodoanisole (1.07 g, 4.56 mmol, 1 equiv) were weighted in a round bottom flask. After flushing with argon, dry THF (18 mL) was added and the mixture was degassed by argon bubbling (10 min). The resulting suspension was cooled to 0 °C and 3-butyn-2-ol (400 µL, 5.47 mmol, 1.5 equiv) was added, followed by iPr_2NEt (2.26 mL, 13.7 mmol, 3 equiv). After 5 h stirring at rt, the reaction mixture was filtered through Celite (EtOAc). The filtrate was successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80/20), 799 mg (99%) of **170a** were isolated as a yellow oil.



170a
$C_{11}H_{12}O_2$
M = 176,22 g/mol

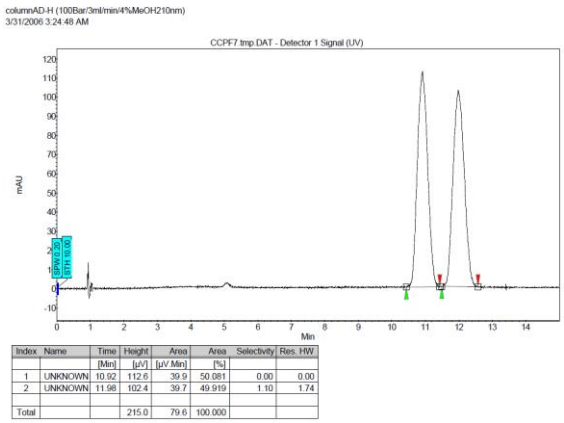
IR 3357, 2228, 1607, 1509, 1290, 1248, 1104, 1029, 832 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (apparent br d, J = 8.9 Hz, 2H, H_4), 6.82 (apparent br d, J = 8.9 Hz, 2H, H_3), 4.80–4.68 (m, 1H, H_8), 3.80 (s, 3H, H_1), 2.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H, OH), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_9); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.7 (s, C_2), 133.2 (d, 2C, C_4), 114.8 (s, C_5), 114.0 (d, 2C, C_3), 89.7 (s, C_7), 84.0 (s, C_6), 59.0 (d, C_8), 55.4 (q, C_1), 24.6 (q, C_9). *Spectra data match with those reported for this compound*.[255]

The same reaction was applied to the (*S*)-(–)-3-butyn-2-ol (214 µL, 2.73 mmol) using $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (25.6 mg, 0.036 mmol, 2 mol %), CuI (17.4 mg, 0.091 mmol, 5 mol %), 4-iodoanisole (426 mg, 1.82 mmol, 1 equiv) and NEt_3 (760 µL, 5.47 mmol, 3 equiv) in THF (7 mL) (rt, 16 h). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80/20) afforded 279 mg (87%) of the optically enriched alcohol (+)-**170a**; **$[\alpha]_D$** –21.4 (c = 0.252, $CHCl_3$).

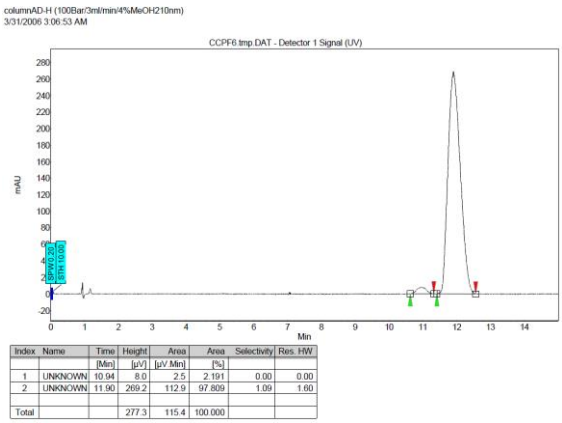
[255] R. Unger, T. Cohen, I. Marek, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5313–5316.
[256] J. Panteleev, R. Y. Huang, E. K. J. Lui, M. Lautens, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5314–5317.
[257] K. L. Butler, M. Tragni, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5175–5178.
[258] M. M. Hansmann, A. S. K. Hashmi, M. Lautens, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3226–3229.
[259] W. P. Gallagher, R. E. Maleczka, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6775–6779.
[260] A. Das, R. Chaudhuri, R.-S. Liu, *Chem. Commun.* **2009**, 4046–4048.
[261] L.-J. Cheng, C. J. Cordier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13734–13738.
[262] A. Boussonnière, R. Bénéteau, N. Zimmermann, J. Lebreton, F. Dénès, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5613–5627.

The enantiomeric excess of (–)-**170a** (ee = 95.6%) was determined by super-critical fluid chromatography (SFC) using a chiral stationary phase (AD-H column, P = 100 bars, flow rate = 3 mL/min, eluent = sc CO_2/MeOH = 96:4).

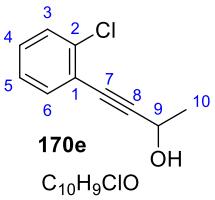
(±)-**170a**



(+)-**170a**



4-(2-Chlorophenyl)but-3-yn-2-ol (170e). $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (76.7 mg, 0.109 mmol, 2 mol %), CuI (52.1 mg, 0.273 mmol, 5 mol %) and 1-chloro-2-iodobenzene (1.30 g, 5.47 mmol, 1 equiv) were weighted in a round bottom flask. After flushing with argon, dry THF (22 mL) was added and the mixture was degassed by argon bubbling (10 min). The resulting suspension was cooled to 0 °C and 3-butyn-2-ol (600 µL, 8.20 mmol, 1.5 equiv) was added, followed by NEt_3 (2.28 mL, 16.4 mmol, 3 equiv). After 5 h stirring at rt, the reaction mixture was filtered through Celite (EtOAc). The filtrate was successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80/20), 958 mg (97%) of **170e** were isolated as an orange oil.

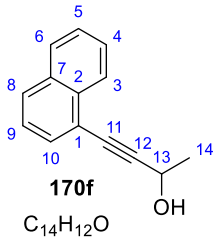


170e
$C_{10}H_9ClO$
M = 180,63 g/mol

IR 3320, 1473, 1105, 1061, 1031, 935, 855, 751, 669 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H, H_6), 7.35 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H, H_3), 7.20 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H, H_4), 7.15 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H, H_5), 4.81 (q, J = 6.6 Hz, 1H, H_9), 2.94 (s, 1H, OH), 1.57 (dd, J = 6.5, 2.7 Hz, 3H, H_{10}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 135.9 (s, C_2), 133.4 (d, C_6), 129.4 (d, C_4), 129.2 (d, C_3), 126.4 (d, C_5), 122.6 (s, C_1), 96.4 (s, C_7), 80.7 (s, C_8), 58.8 (d, C_9), 24.3 (q, C_{10}).

4-(Naphthalen-1-yl)but-3-yn-2-ol (170f). $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (76.7 mg, 0.109 mmol, 2 mol %), CuI (52.1 mg, 0.273 mmol, 5 mol %) and 1-iodonaphthalene (798 µL, 5.47 mmol, 1 equiv) were weighted in a round bottom flask. After flushing with argon, dry THF (22 mL) was added and the mixture was degassed by argon bubbling (10 min). The resulting suspension was cooled to 0 °C and 3-butyn-2-ol (600 µL,

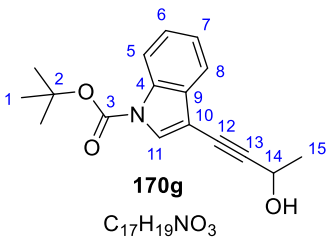
8.20 mmol, 1.5 equiv) was added, followed by NEt_3 (2.28 mL, 16.4 mmol, 3 equiv). After 5 h stirring at rt, the reaction mixture was filtered through Celite (EtOAc). The filtrate was successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80/20), 1.06 g (99%) of **170f** were isolated as a yellow oil.



170f
$C_{14}H_{12}O$
M = 196,24 g/mol

IR 3316, 2221, 1395, 1327, 1118, 1079, 799, 772 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (apparent br d, J = 8.2 Hz, 1H, H_3), 7.84 (apparent br t, J = 9.0 Hz, 2H, H_6 + H_8), 7.67 (dd, J = 7.1, 1.1 Hz, 1H, H_{10}), 7.61–7.49 (m, 2H, H_4 + H_5), 7.41 (apparent br t, 1H, H_9), 4.98–4.89 (m, 1H, H_{13}), 2.43 (br s, 1H, OH), 1.68 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_{14}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 133.3 (s, C_7), 133.2 (s, C_2), 130.6 (d, C_{10}), 129.0 (d, C_8), 128.4 (d, C_6), 126.9 (d, C_4), 126.5 (d, C_9), 126.1 (d, C_3), 125.2 (d, C_5), 120.3 (s, C_1), 96.1 (s, C_{12}), 82.2 (s, C_{11}), 59.2 (d, C_{13}), 24.7 (q, C_{14}).

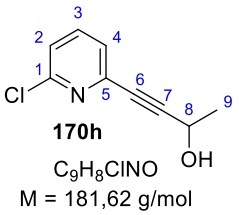
***tert*-Butyl 3-(3-hydroxybut-1-yn-1-yl)-1H-indole-1-carboxylate (170g).** $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (63.9 mg, 0.091 mmol, 2 mol %), CuI (43.4 mg, 0.228 mmol, 5 mol %) and *tert*-butyl 3-iodo-1H-indole-1-carboxylate (1.56 g, 4.56 mmol, 1 equiv) were weighted in a round bottom flask. After flushing with argon, dry THF (18 mL) was added and the mixture was degassed by argon bubbling (10 min). The resulting suspension was cooled to 0 °C and 3-butyn-2-ol (500 µL, 6.83 mmol, 1.5 equiv) was added, followed by NEt_3 (1.90 mL, 13.7 mmol, 3 equiv). After 5 h stirring at rt, the reaction mixture was filtered through Celite (EtOAc). The filtrate was successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80/20), 1.26 g (97%) of **170g** were isolated as an orange solid.



170g
$C_{17}H_{19}NO_3$
M = 285,34 g/mol

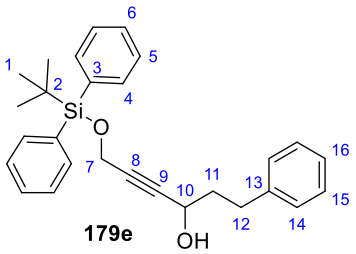
Mp = 104–106 °C; **IR** 3376, 2230, 1738, 1452, 1369, 1232, 1155, 1088, 747 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{11}), 7.74 (s, 1H, H_5), 7.64 (ddd, J = 7.7, 1.3, 0.7 Hz, 1H, H_8), 7.38–7.24 (m, 2H, H_6 + H_7), 4.87–4.79 (m, 1H, H_{14}), 2.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H, OH), 1.66 (s, 9H, H_1), 1.60 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_{15}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 149.2 (s, C_3), 134.7 (s, C_4), 130.5 (s, C_9), 129.1 (d, C_{11}), 125.3 (d, C_6), 123.3 (d, C_7), 120.1 (d, C_8), 115.3 (d, C_5), 102.8 (s, C_{10}), 94.7 (s, C_{13}), 84.5 (s, C_{12}), 76.1 (s, C_2), 59.1 (d, C_{14}), 28.2 (q, 3C, C_1), 24.7 (s, C_{15}).

4-(6-chloropyridin-2-yl)but-3-yn-2-ol (170h). $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (57.6 mg, 82.0 µmol, 2 mol %), CuI (39.0 mg, 0.205 mmol, 5 mol %) and 2-chloro-6-iodopyridine (982 mg, 4.10 mmol, 1 equiv) were weighted in a round bottom flask. After flushing with argon, dry THF (16 mL) was added and the mixture was degassed by argon bubbling (10 min). The resulting suspension was cooled to 0 °C and 3-butyn-2-ol (300 µL, 4.10 mmol, 1.5 equiv) was added, followed by NEt_3 (1.71 mL, 12.3 mmol, 3 equiv). After 2 h stirring at rt, the reaction mixture was filtered through Celite (EtOAc). The filtrate was successively washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80/20), 552 mg (74%) of **170h** were isolated as an orange oil.



IR 3346, 1582, 1547, 1459, 1359, 1102, 1359, 1102, 1039, 835, 734 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H, H_4), 7.65 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H, H_3), 7.28 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H, H_2), 4.80–4.72 (m, 1H, H_8), 2.48 (d, J = 5.3 Hz, 1H, OH), 1.56 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_9); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 152.2 (d, C_4), 150.7 (s, C_1), 141.3 (d, C_3), 124.1 (d, C_2), 118.9 (s, C_5), 95.8 (s, C_7), 79.5 (s, C_6), 58.8 (d, C_8), 24.3 (q, C_9); **HRMS** calcd for C_9H_8ClNO ($M+H^+$): 182.03672. Found: 182.03688.

6-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-1-phenylhex-4-yn-3-ol (179e). To a solution of silylated alkoxyalkyne (1.20 g, 4.06 mmol, 1.5 equiv) in THF (14 mL) at –78 °C, a solution of *n*-Buli (1.52 mL, 2.5M in hexanes, 3.79 mmol) was added dropwise. After 30 min of stirring at –78 °C, 3-phenylpropanal (400 µL, 2.71 mmol, 1 equiv) was added dropwise. The reaction was allowed to reach room temperature and then stirred for 30 min, the reaction was then poured into a saturated aqueous solution of NH_4Cl and extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/Et_2O gradient: 90/10 to 70/30) to afford 1.10 g (94%) of alcohol **179e** as a colorless oil.



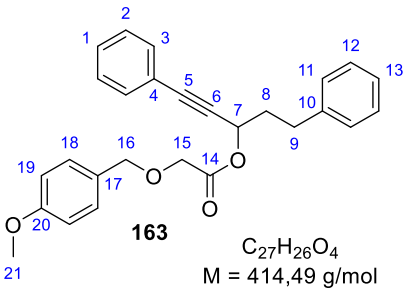
IR 3371, 1454, 1428, 1372, 1111, 1069, 998, 823, 739, 698, 613 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76–7.69 (m, 4H, H_{Ar}), 7.46–7.34 (m, 6H, H_{Ar}), 7.32–7.14 (m, 5H, H_{Ar}), 4.39 (d, J = 1.7 Hz, 2H, H_7), 4.28 (q, J = 6.6 Hz, 1H, H_{10}), 2.77–2.65 (m, 2H, H_{12}), 2.00–1.84 (m, 2H, H_{11}), 1.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H, OH), 1.06 (s, 9H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 141.4 (s, C_{13}), 135.8 (d, 4C, C_4), 133.34 (s, C_3), 133.29 (s, $C_{3'}$), 130.0 (d, 2C, C_6), 128.6 (d, 2C, C_{15}), 128.5 (d, 2C, C_{14}), 127.8 (d, 4C, C_5), 126.1 (d, C_{16}),

86.1 (s, C_8), 83.8 (s, C_9), 61.8 (d, C_{10}), 52.8 (t, C_7), 39.1 (t, C_{11}), 31.4 (t, C_{12}), 26.8 (q, 3C, C_1), 19.3 (s, C_2); **HRMS** calcd for $C_{28}H_{32}O_2SiNa$ ($M+Na^+$): 451.20638 Found: 451.20540.

2. Preparation of glycolates

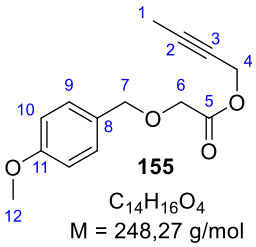
2.1 Preparation of glycolates 155, 163, 171a–i, 179a–f

1,5-Diphenylpent-1-yn-3-yl 2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (163) (representative procedure). EDCI (1.29 g, 6.72 mmol, 1.5 equiv) and DMAP (109 mg, 0.896 mmol, 20 mol %) were added to a solution of alcohol **162** (1.06 g, 4.48 mmol, 1.0 equiv) and (4-methoxybenzyloxy)acetic acid **94** (1.32 g, 6.72 mmol, 1.5 equiv) in CH_2Cl_2 (20 mL) at 0 °C. After stirring overnight at rt, the reaction mixture was hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and diluted with EtOAc. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were successively washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine, then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80/20), 1.33 g (72%) of **163** were isolated as a colorless oil.



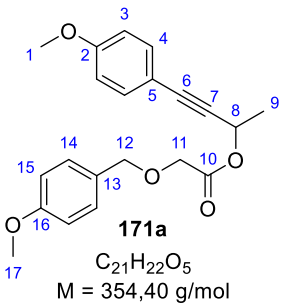
IR 1757, 1612, 1513, 1248, 1118, 1033, 821, 757, 692 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49–7.44 (m, 2H, H_{Ar}), 7.36–7.28 (m, 7H, H_{Ar}), 7.24–7.20 (m, 3H, H_{Ar}), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{19}), 5.72 (t, J = 6.5 Hz, 1H, H_7), 4.60 (s, 2H, H_{16}), 4.14 (d, AB syst, J = 16.5 Hz, 1H, H_{15}), 4.07 (d, J = 16.5 Hz, 1H, $H_{15'}$), 3.80 (s, 3H, H_{21}), 2.85 (t, J = 7.9 Hz, 2H, H_9), 2.26–2.19 (m, 2H, H_8); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.6 (s, C_{14}), 159.6 (s, C_{20}), 140.7 (s, C_{10}), 132.0 (d, 2C, C_{Ar}), 130.0 (d, 2C, C_{Ar}), 129.2 (s, C_{17}), 128.9 (d, C_{13}), 128.7 (d, 2C, C_{18}), 128.5 (d, 2C, C_{Ar}), 128.4 (d, 2C, C_{Ar}), 126.3 (d, C_1), 122.2 (s, C_4), 114.0 (d, 2C, C_{19}), 86.3 (s, C_6), 85.8 (s, C_5), 73.1 (t, C_{16}), 66.9 (t, C_{15}), 64.7 (d, C_7), 55.4 (q, C_{21}), 36.5 (t, C_8), 31.5 (t, C_9); **HRMS** calcd for $C_{27}H_{26}O_4Na$ ($M+Na^+$): 437.17223. Found: 437.17233.

But-2-yn-1-yl 2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (155). This compound was prepared by coupling 2-butyn-1-ol (150 µL, 2.00 mmol) with carboxylic acid **94** (589 mg, 3.00 mmol) in the presence of EDCI (575 mg, 3.00 mmol) and DMAP (48.9 mg, 0.40 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/5 to 90/10) afforded 484 mg of **155** (98%) as a colorless oil.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (d apparent, 2H, H_9), 6.88 (d apparent, 2H, H_{10}), 4.72 (q, J = 2.4 Hz, 2H, H_4), 4.56 (s, 2H, H_6), 4.09 (s, 2H, H_7), 3.79 (s, 3H, H_{12}), 1.85 (t, J = 2.4 Hz, 3H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.9 (s, C_5), 159.6 (s, C_{11}), 129.9 (d, 2C, C_9), 129.1 (s, C_8), 113.9 (d, 2C, C_{10}), 83.8 (s, C_2), 73.1 (t, C_7), 72.8 (s, C_3), 66.7 (t, C_6), 55.3 (q, C_{12}), 53.2 (t, C_4), 3.7 (q, C_1).

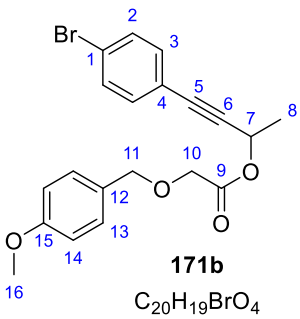
4-(4-Methoxyphenyl)but-3-yn-2-yl 2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (171a). This compound was prepared by coupling alcohol **170a** (400 mg, 2.27 mmol) with carboxylic acid **94** (668 mg, 3.41 mmol) in the presence of EDCI (653 mg, 3.41 mmol) and DMAP (55.5 mg, 0.454 mmol) in CH_2Cl_2 (11 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 90/10 to 80/20) afforded 788 mg of **171a** (98%) as a yellow oil.



IR 2229, 1754, 1607, 1510, 1442, 1246, 1174, 1106, 1083, 1025, 946, 831, 732 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (apparent br d, J = 8.9 Hz, 2H, H_4), 7.31 (apparent br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{14}), 6.88 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_3), 6.82 (apparent br d, J = 8.9 Hz, 2H, H_{15}), 5.78 (q, J = 6.7 Hz, 1H, H_8), 4.58 (s, 2H, H_{12}), 4.13 (d, AB syst, J = 16.5 Hz, 1H, H_{11}), 4.08 (d, AB syst, J = 16.5 Hz, 1H, $H_{11'}$), 3.793 (s, 3H, H_1), 3.792 (s, 3H, H_{17}), 1.60 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_9); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$ δ 169.6 (s, C_{10}), 160.0 (s, C_2), 159.6 (s, C_{16}), 133.5 (d, 2C, C_4), 130.0 (d, 2C, C_{14}), 129.2 (s, C_{13}), 114.3 (s, C_5), 114.01 (d, 2C, C_{15}), 114.00 (d, 2C, C_3), 85.7 (s, C_7), 85.1 (s, C_6), 73.1 (t, C_{12}), 67.0 (t, C_{11}), 61.7 (d, C_8), 55.4 (q, 2C, C_1 + C_{17}), 21.8 (q, C_9); **HRMS** calcd for $C_{21}H_{22}O_5Na$ ($M+Na^+$): 377.13608. Found: 377.13594.

Starting from commercially available (*S*)-**171a** (ee = 92%), the corresponding optically enriched glycolate (*S*)-**171a** was obtained in similar yield (92%); **[α]$_D$** −56.5 (*c* 0.154, $CHCl_3$).

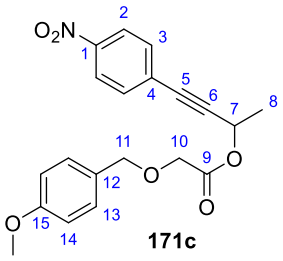
4-(4-Bromophenyl)but-3-yn-2-yl 2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (171b). This compound was prepared by coupling alcohol **170b** (300 mg, 1.33 mmol) with carboxylic acid **94** (392 mg, 2.00 mmol) in the presence of EDCI (383 mg, 2.00 mmol) and DMAP (32.6 mg, 0.267 mmol) in CH_2Cl_2 (7 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 90/10 to 80/20) afforded 443 mg of **171b** (82%) as a white solid.



171b
$C_{20}H_{19}BrO_4$
M = 403,27 g/mol

Mp = 72–74 °C; **IR** 1756, 1613, 1586, 1486, 1248, 1188, 1109, 1070, 1030, 1011, 823 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (apparent br d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.33–7.27 (m, 4H, H_{Ar}), 6.88 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{14}), 5.75 (q, J = 6.7 Hz, 1H, H_7), 4.59 (s, 2H, H_{11}), 4.13 (d, AB syst, J = 16.5 Hz, 1H, H_{10}), 4.08 (d, AB syst, J = 16.5 Hz, 1H, $H_{10'}$), 3.80 (s, 3H, H_{16}), 1.60 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_8); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.6 (s, C_9), 159.7 (s, C_{15}), 133.4 (d, 2C, C_{Ar}), 131.7 (d, 2C, C_{Ar}), 130.0 (d, 2C, C_{Ar}), 129.1 (s, C_{12}), 123.2 (s, C_4), 121.2 (s, C_1), 114.0 (d, 2C, C_{14}), 88.2 (s, C_6), 84.1 (s, C_5), 73.2 (t, C_{11}), 66.9 (t, C_{10}), 61.4 (d, C_7), 55.4 (q, C_{16}), 21.5 (q, C_8); **HRMS** calcd for $C_{20}H_{19}{}^{79}BrO_4Na$ (M+Na$^+$): 425.03589 Found: 425.03602; calcd for $C_{20}H_{19}{}^{81}BrO_4Na$ (M+Na$^+$): 427.03385. Found: 427.03373.

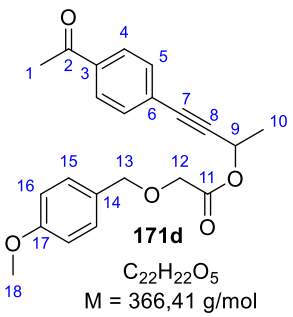
4-(4-nitrophenyl)but-3-yn-2-yl 2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (171c). This compound was prepared by coupling alcohol **170c** (400 mg, 2.09 mmol) with carboxylic acid **94** (616 mg, 3.14 mmol) in the presence of EDCI (602 mg, 3.14 mmol) and DMAP (51.1 mg, 0.418 mmol) in CH_2Cl_2 (21 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/5 to 90/10) afforded 770 mg of **171c** (99%) as a yellow oil.



171c
$C_{20}H_{19}NO_6$
M = 369,37 g/mol

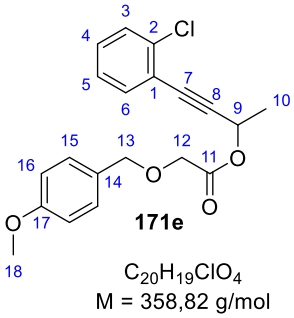
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H_2), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H_3), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_{13}), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{14}), 5.76 (q, J = 6.7 Hz, 1H, H_7), 4.57 (s, 2H, H_{11}), 4.13 (d, AB syst, J = 16.5 Hz, 1H, H_{10}), 4.09 (d, AB syst, J = 16.5 Hz, 1H, $H_{10'}$), 3.76 (s, 3H, H_{16}), 1.61 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_8); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.3 (s, C_9), 159.5 (s, C_{15}), 147.3 (s, C_1), 132.6 (d, 2C, C_3), 129.8 (d, 2C, C_{13}), 128.95 (s, C_{12}), 128.88 (s, C_4), 123.5 (d, 2C, C_2), 113.8 (d, 2C, C_{14}), 92.1 (s, C_5), 83.0 (s, C_6), 73.0 (t, C_{11}), 66.7 (t, C_{10}), 60.9 (d, C_7), 55.2 (q, C_{16}), 21.1 (q, C_8).

4-(4-Methoxyphenyl)but-3-yn-2-yl 2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (171d). This compound was prepared by coupling alcohol **170d** (400 mg, 2.27 mmol) with carboxylic acid **94** (668 mg, 3.41 mmol) in the presence of EDCI (653 mg, 3.41 mmol) and DMAP (55.5 mg, 0.454 mmol) in CH_2Cl_2 (11 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 90/10 to 80/20) afforded 788 mg of **171d** (98%) as an yellow oil.



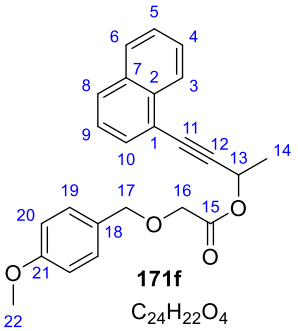
Mp = 76–78 °C; **IR** 2229, 1754, 1607, 1510, 1246, 1174, 1106, 1083, 1025, 831, 577 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (apparent br d, J = 8.6 Hz, 2H, H_4), 7.51 (apparent br d, J = 8.6 Hz, 2H, H_5), 7.31 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{15}), 6.88 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{16}), 5.78 (q, J = 6.7 Hz, 1H, H_9), 4.59 (s, 2H, H_{13}), 4.14 (d, AB syst, J = 16.5 Hz, 1H, H_{12}), 4.09 (d, AB syst, J = 16.5 Hz, 1H, $H_{12'}$), 3.80 (s, 3H, H_{18}), 2.60 (s, 3H, H_1), 1.62 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_{10}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 197.4 (s, C_2), 169.5 (s, C_{11}), 159.6 (s, C_{17}), 136.7 (s, C_3), 132.1 (d, 2C, C_5), 130.0 (d, 2C, C_4), 129.1 (s, C_{14}), 128.3 (d, 2C, C_{15}), 127.0 (s, C_6), 114.0 (d, 2C, C_{16}), 90.2 (s, C_7), 84.3 (s, C_8), 73.1 (t, C_{13}), 66.9 (t, C_{12}), 61.3 (d, C_9), 55.4 (q, C_{18}), 26.7 (q, C_1), 21.4 (q, C_{10}); **HRMS** calcd for $C_{22}H_{22}O_5Na$ (M+Na$^+$): 377.13594. Found: 377.13594.

4-(2-Chlorophenyl)but-3-yn-2-yl 2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (171e). This compound was prepared by coupling alcohol **170e** (300 mg, 1.66 mmol) with carboxylic acid **94** (489 mg, 2.49 mmol) in the presence of EDCI (478 mg, 2.49 mmol) and DMAP (40.6 mg, 0.332 mmol) in CH_2Cl_2 (7 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 90/10 to 80/20) afforded 572 mg of **171e** (96%) as an orange oil.



IR 2236, 1756, 1513, 1247, 1187, 1107, 1087, 1026, 948, 820, 755, 716, 579 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48–7.44 (m, 1H, H_6), 7.39–7.36 (m, 1H, H_3), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{15}), 7.27–7.16 (m, 2H, H_4 + H_5), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{16}), 5.82 (q, J = 6.7 Hz, 1H, H_9), 4.59 (s, 2H, H_{13}), 4.14 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H_{12}), 4.09 (d, J = 16.5 Hz, 1H, $H_{12'}$), 3.79 (s, 3H, H_{18}), 1.64 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_{10}); **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 169.5 (s, C_{11}), 159.6 (s, C_{17}), 136.2 (s, C_2), 133.6 (d, C_6), 130.0 (d, 2C, C_{15}), 129.8 (d, C_4), 129.3 (d, C_3), 129.1 (s, C_{14}), 126.5 (d, C_5), 122.1 (s, C_1), 114.0 (d, 2C, C_{16}), 92.2 (s, C_7), 81.8 (s, C_8), 73.1 (t, C_{13}), 66.9 (t, C_{12}), 61.4 (d, C_9), 55.3 (q, C_{18}), 21.5 (q, C_{10}); **HRMS** calcd for $C_{20}H_{19}ClO_4Na$ (M+Na$^+$): 381.08641. Found: 381.08642.

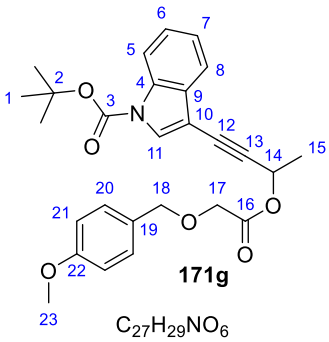
4-(Naphthalen-1-yl)but-3-yn-2-yl 2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (171f). This compound was prepared by coupling alcohol **170f** (300 mg, 1.53 mmol) with carboxylic acid **94** (450 mg, 2.29 mmol) in the presence of EDCI (440 mg, 2.29 mmol) and DMAP (37.4 mg, 0.306 mmol) in CH_2Cl_2 (7 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 90/10 to 80/20) afforded 558 mg of **171f** (97%) as a yellow oil.



171f
$C_{24}H_{22}O_4$
M = 374,43 g/mol

IR 2225, 1755, 1612, 1586, 1513, 1247, 1175, 1117, 1034, 801, 774, 569 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (apparent br d, J = 8.3 Hz, 1H, H_3), 7.84 (apparent br d, J = 7.5 Hz, 2H, H_6 + H_8), 7.69 (dd, J = 7.2, 1.1 Hz, 1H, H_{10}), 7.60–7.49 (m, 2H, H_4 + H_5), 7.42 (dd, J = 8.3, 7.2 Hz, 1H, H_9), 7.32 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{19}), 6.88 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{20}), 5.94 (q, J = 6.7 Hz, 1H, H_{13}), 4.62 (s, 2H, H_{17}), 4.18 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H_{16}), 4.13 (d, J = 16.5 Hz, 1H, $H_{16'}$), 3.79 (s, 3H, H_{22}), 1.73 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_{14}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.7 (s, C_{15}), 159.6 (s, C_{21}), 133.4 (s, C_7), 133.2 (s, C_2), 131.0 (d, C_{10}), 130.0 (d, 2C, C_{19}), 129.4 (d, C_8), 129.2 (s, C_{18}), 128.4 (d, C_6), 127.1 (d, C_4), 126.6 (d, C_9), 126.1 (d, C_3), 125.2 (d, C_5), 119.8 (s, C_1), 114.0 (d, 2C, C_{20}), 91.9 (s, C_{12}), 83.3 (s, C_{11}), 73.1 (t, C_{17}), 67.0 (t, C_{16}), 61.7 (d, C_{13}), 55.4 (q, C_{22}), 21.8 (q, C_{14}); **HRMS** calcd for $C_{24}H_{22}O_4Na$ (M+Na$^+$): 397.14103. Found: 397.14112.

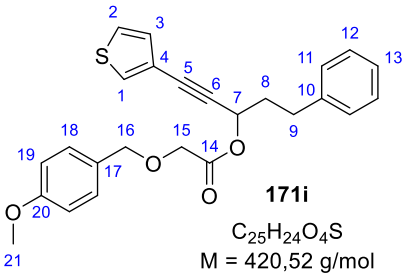
***tert*-Butyl 3-[3-({2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetyl}oxy)but-1-yn-1-yl]-1H-indole-1-carboxylate (171g).** This compound was prepared by coupling alcohol **170g** (375 mg, 1.31 mmol) with carboxylic acid **94** (387 mg, 1.97 mmol) in the presence of EDCI (378 mg, 1.97 mmol) and DMAP (32.1 mg, 0.263 mmol) in CH_2Cl_2 (9 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 90/10 to 80/20) afforded 567 mg of **171g** (93%) as an orange oil.



171g
$C_{27}H_{29}NO_6$
M = 463,53 g/mol

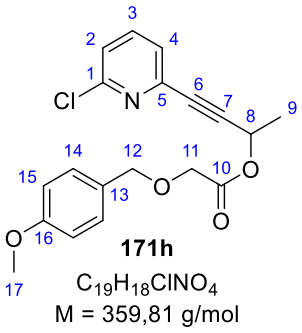
IR 2237, 1739, 1514, 1453, 1371, 1233, 1155, 1077, 1034, 821, 749 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_5), 7.80 (s, 1H, H_{11}), 7.70–7.64 (m, 1H, H_8), 7.41–7.27 (m, 4H, H_7 + H_8 + H_{20}), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{21}), 5.87 (q, J = 6.7 Hz, 1H, H_{14}), 4.62 (s, 2H, H_{18}), 4.17 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H_{17}), 4.13 (d, J = 16.5 Hz, 1H, $H_{17'}$), 3.80 (s, 3H, H_{23}), 1.70–1.67 (m, 12H, H_1 + H_{15}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.6 (s, C_{16}), 159.6 (s, C_{22}), 149.0 (s, C_3), 134.7 (s, C_4), 130.4 (s, C_9), 130.0 (d, 2C, C_{20}), 129.7 (d, C_{11}), 129.2 (s, C_{19}), 125.3 (d, C_6), 123.4 (d, C_7), 120.1 (d, C_8), 115.3 (d, C_5), 114.0 (d, 2C, C_{21}), 102.3 (s, C_{10}), 90.6 (s, C_{13}), 84.5 (s, C_{12}), 77.3 (t, C_2), 73.1 (t, C_{18}), 67.0 (t, C_{17}), 61.7 (d, C_{14}), 55.3 (q, C_{23}), 28.2 (q, 3C, C_1), 21.7 (q, C_{15}); **HRMS** calcd for $C_{27}H_{29}NO_6Na$ (M+Na$^+$): 486.18871. Found: 486.18871.

5-Phenyl-1-(thiophen-3-yl)pent-1-yn-3-yl 2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (171i). This compound was prepared by coupling alcohol **170i** (300 mg, 1.24 mmol) with carboxylic acid **94** (364 mg, 1.86 mmol) in the presence of EDCI (356 mg, 1.86 mmol) and DMAP (30.3 mg, 0.248 mmol) in CH_2Cl_2 (7 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 90/10 to 80/20) afforded 432 mg of **171i** (83%) as a yellow oil.



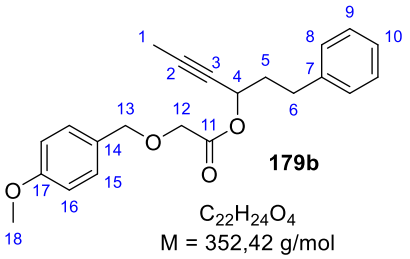
IR 2234, 1756, 1612, 1513, 1248, 1179, 1117, 1033, 820, 785, 700, 627 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (dd, J = 3.0, 1.1 Hz, 1H, H_3), 7.33–7.27 (m, 4H, H_{Ar}), 7.26 (dd, J = 3.4, 1.6 Hz, 1H, H_2), 7.23–7.18 (m, 3H, H_{Ar}), 7.12 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 1H, H_1), 6.88 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{19}), 5.68 (t, J = 6.6 Hz, 1H, H_7), 4.59 (s, 2H, H_{15}), 4.12 (d, AB syst, J = 16.5 Hz, 1H, H_{16}), 4.06 (d, AB syst, J = 16.5 Hz, 1H, $H_{16'}$), 3.80 (s, 3H, H_{21}), 2.83 (t, J = 7.9 Hz, 2H, H_9), 2.26–2.15 (m, 2H, H_8); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.7 (s, C_{14}), 159.7 (s, C_{20}), 140.7 (s, C_{10}), 130.1 (d, C_3), 130.0 (d, 2C, C_{12}), 129.9 (d, C_1), 129.2 (s, C_{17}), 128.7 (d, 2C, C_{11}), 128.5 (d, 2C, C_{18}), 126.3 (d, C_{13}), 125.5 (d, C_2), 121.2 (s, C_4), 114.0 (d, 2C, C_{19}), 85.5 (s, C_6), 81.5 (s, C_5), 73.1 (t, C_{16}), 66.9 (t, C_{15}), 64.7 (d, C_7), 55.4 (d, C_{21}), 36.4 (t, C_8), 31.5 (t, C_9); **HRMS** calcd for $C_{25}H_{24}O_4SNa$ (M+Na$^+$): 443.12890. Found: 443.12875.

4-(6-chloropyridin-2-yl)but-3-yn-2-yl 2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (171h). This compound was prepared by coupling alcohol **170h** (300 mg, 1.65 mmol) with carboxylic acid **94** (486 mg, 2.48 mmol) in the presence of EDCI (475 mg, 2.48 mmol) and DMAP (40.4 mg, 0.330 mmol) in CH_2Cl_2 (16.5 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 80/20 to 70/30) afforded 588 mg of **171h** (99%) as a yellow oil.



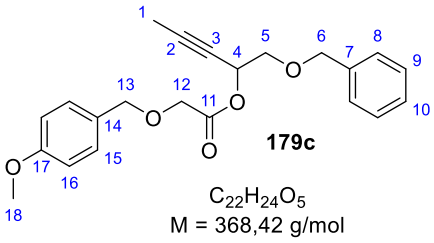
IR 1757, 1612, 1582, 1513, 1457, 1359, 1339, 1248, 1188, 1106, 1084, 1032, 949, 831, 581 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H_4), 7.67 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H, H_3), 7.36–7.22 (m, 3H, $H_2 + H_{14}$), 6.98–6.80 (m, 2H, H_{15}), 5.76 (q, J = 6.7 Hz, 1H, H_8), 4.59 (s, 2H, H_{12}), 4.14 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H_{11}), 4.09 (d, J = 16.5 Hz, 1H, $H_{11'}$), 3.80 (s, 3H, H_{17}), 1.61 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_9); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.5 (s, C_{10}), 159.7 (s, C_{16}), 152.45 (d, C_3), 151.1 (s, C_1), 141.4 (d, C_4), 129.95 (d, 2C, C_{14}), 129.05 (s, C_{13}), 124.0 (d, C_2), 118.3 (s, C_5), 114.0 (d, 2C, C_{15}), 91.5 (s, C_6), 80.6 (s, C_7), 73.2 (t, C_{12}), 66.85 (t, C_{11}), 61.1 (d, C_8), 55.4 (d, C_8), 21.3 (q, C_9); **HRMS** calcd for $C_{19}H_{18}ClNO_4Na$ (M+Na$^+$): 382.08166. Found: 382.08169.

But-2-yn-1-yl 2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (179b). This compound was prepared by coupling alcohol **178b** (151 µL, 2.00 mmol) with carboxylic acid **94** (589 mg, 3.00 mmol) in the presence of EDCI (575 mg, 3.00 mmol) and DMAP (48.9 mg, 0.400 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/5 to 90/10) afforded 484 mg of **179b** (98%) as a colorless oil.



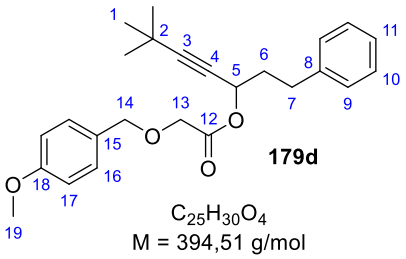
IR 1757, 1613, 1514, 1249, 1192, 1192, 1121, 1034, 821, 701 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33–7.26 (m, 4H, H_{Ar}), 7.22–7.16 (m, 3H, H_{Ar}), 6.89 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{16}), 5.44 (tq, J = 6.4, 2.1 Hz, 1H, H_4), 4.57 (s, 2H, H_{13}), 4.09 (d, AB syst, J = 16.5 Hz, 1H, H_{12}), 4.03 (d, AB syst, J = 16.5 Hz, 1H, $H_{12'}$), 3.81 (s, 3H, H_{18}), 2.76 (t, J = 7.9 Hz, 2H, H_6), 2.15–2.03 (m, 2H, H_5), 1.87 (d, J = 2.1 Hz, 3H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.7 (s, C_{11}), 159.6 (s, C_{17}), 140.9 (s, C_7), 130.0 (d, 2C, C_9), 129.3 (s, C_{14}), 128.6 (d, 2C, C_{15}), 128.5 (d, 2C, C_8), 126.2 (d, C_{10}), 114.0 (d, 2C, C_{16}), 82.9 (s, C_3), 76.2 (s, C_2), 73.1 (t, C_{13}), 66.9 (t, C_{12}), 64.8 (d, C_4), 55.4 (q, C_{18}), 36.6 (t, C_5), 31.4 (t, C_6), 3.8 (q, C_1); **HRMS** calcd for $C_{22}H_{24}O_4Na$ ($M+Na^+$): 375.15669. Found: 375.15668.

1-(Benzyloxy)pent-3-yn-2-yl 2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (179c). This compound was prepared by coupling alcohol **178c** (250 mg, 1.31 mmol) with carboxylic acid **94** (387 mg, 1.97 mmol) in the presence of EDCI (378 mg, 1.971 mmol) and DMAP (32.1 mg, 0.263 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/5 to 90/10) afforded 479 mg of **179c** (99%) as a colorless oil.



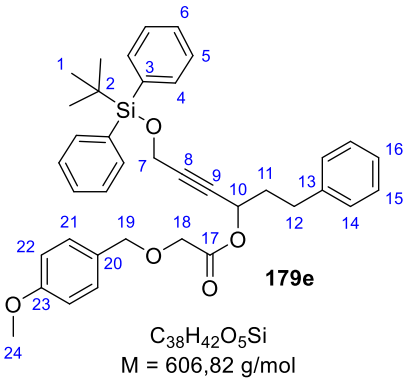
IR 2246, 1758, 1613, 1513, 1247, 1189, 1109, 1031, 820, 739, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.25 (m, 7H, H_9 + H_{10} + H_{11} + H_{15}), 6.87 (apparent br d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{16}), 5.70–5.65 (m, 1H, H_4), 4.60 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, H_6), 4.56 (s, 2H, H_{12}), 4.55 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, $H_{6'}$), 4.13 (d, AB syst, J = 16.6 Hz, 1H, H_{13}), 4.08 (d, AB syst, J = 16.6 Hz, 1H, $H_{13'}$), 3.79 (s, 3H, H_{18}), 3.71–3.63 (m, 2H, H_5), 1.83 (d, J = 2.2 Hz, 3H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.7 (s, C_{11}), 159.6 (s, C_{17}), 137.7 (s, C_7), 130.0 (d, 2C, C_9), 129.3 (s, C_{14}), 128.6 (d, 2C, C_{15}), 127.9 (d, C_{10}), 127.8 (d, 2C, C_8), 114.0 (d, 2C, C_{16}), 83.6 (s, C_2), 73.7 (s, C_3), 73.3 (t, C_6), 73.0 (t, C_{12}), 71.4 (t, C_5), 66.8 (t, C_{13}), 63.8 (d, C_4), 55.4 (q, C_{18}), 3.8 (q, C_1); **HRMS** calcd for $C_{22}H_{24}O_5Na$ ($M+Na^+$): 391.15124. Found: 391.15160.

6,6-Dimethyl-1-phenylhept-4-yn-3-yl 2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (179d). This compound was prepared by coupling alcohol **178d** (324 mg, 1.50 mmol) with carboxylic acid **94** (441 mg, 2.25 mmol) in the presence of EDCI (431 mg, 2.25 mmol) and DMAP (36.8 mg, 0.300 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 90/10 to 80/20) afforded 375 mg of **179d** (63%) as a colorless oil.



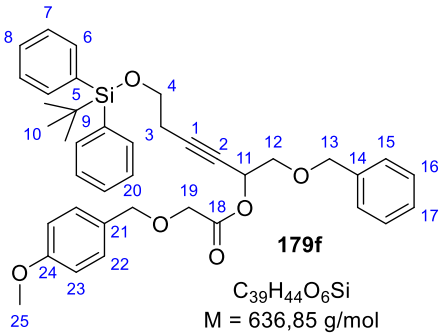
IR 1757, 1613, 1514, 1455, 1250, 1190, 1122, 1035, 821, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34–7.26 (m, 4H, H_{Ar}), 7.23–7.16 (m, 3H, H_{Ar}), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{17}), 5.50 (t, J = 6.5 Hz, 1H, H_5), 4.58 (s, 2H, H_{12}), 4.10 (d, AB syst, J = 16.5 Hz, 1H, H_{13}), 4.02 (d, AB syst, J = 16.5 Hz, 1H, H_{13}), 3.81 (s, 3H, H_{19}), 2.76 (t, J = 7.9 Hz, 2H, H_7), 2.16–2.00 (m, 2H, H_8), 1.24 (s, 9H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.6 (s, C_{12}), 159.6 (s, C_{18}), 141.0 (s, C_8), 130.0 (d, 2C, C_{10}), 129.25 (s, C_{15}), 128.6 (d, 2C, C_{16}), 128.5 (d, 2C, C_9), 126.2 (d, C_{11}), 114.0 (d, 2C, C_{17}), 95.5 (s, C_3), 75.5 (s, C_4), 73.0 (t, C_{14}), 66.9 (t, C_{13}), 64.7 (d, C_5), 55.4 (q, C_{19}), 36.8 (t, C_6), 31.5 (t, C_7), 30.95 (q, 3C, C_1), 27.5 (s, C_2); **HRMS** calcd for $C_{25}H_{30}O_4Na$ ($M+Na^+$): 417.20363. Found: 417.20345.

6-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-1-phenylhex-4-yn-3-yl 2-[(4-methoxyphenyl) methoxy]acetate (179e). This compound was prepared by coupling alcohol **178e** (312 mg, 0.727 mmol) with carboxylic acid **94** (214 mg, 1.09 mmol) in the presence of EDCI (209 mg, 1.09 mmol) and DMAP (17.8 mg, 0.145 mmol) in CH_2Cl_2 (7 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 90/10 to 80/20) afforded 412 mg of **179e** (93%) as a colorless oil.



IR 1759, 1613, 1514, 1428, 1249, 1176, 111, 1086, 1035, 823, 741, 701, 613 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74–7.69 (m, 4H, H_{Ar}), 7.45–7.35 (m, 6H, H_{Ar}), 7.33–7.26 (m, 4H, H_{Ar}), 7.23–7.14 (m, 3H, H_{Ar}), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{22}), 5.46 (tt, J = 6.4, 1.6 Hz, 1H, H_{10}), 4.57 (s, 2H, H_{19}), 4.38 (d, J = 1.6 Hz, 2H, H_7), 4.07 (d, AB syst, J = 16.5 Hz, 1H, H_{18}), 4.02 (d, AB syst, J = 16.5 Hz, 1H, $H_{18'}$), 3.80 (s, 3H, H_{24}), 2.72 (t, J = 7.9 Hz, 2H, H_{12}), 2.12–1.97 (m, 2H, H_{11}), 1.07 (s, 9H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.5 (s, C_{17}), 159.6 (s, C_{23}), 140.7 (s, C_{13}), 135.7 (d, 4C, C_4), 133.1 (d, 2C, C_3), 130.0 (d, 4C, C_{21} + C_6), 129.2 (s, C_{20}), 128.6 (d, 2C, C_{15}), 128.5 (d, 2C, C_{14}), 127.9 (d, 4C, C_5), 126.3 (d, C_{16}), 114.0 (d, 2C, C_{22}), 84.9 (s, C_9), 81.9 (s, C_8), 73.1 (t, C_{19}), 66.8 (t, C_{18}), 64.2 (d, C_{10}), 55.4 (q, C_{24}), 52.8 (t, C_7), 36.2 (t, C_{11}), 31.3 (t, C_{12}), 26.8 (q, 3C, C_1), 19.3 (s, C_2); **HRMS** calcd for $C_{38}H_{42}O_5SiNa$ ($M+Na^+$): 629.26937. Found: 629.26888.

1-(Benzyloxy)-6-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]hex-3-yn-2-yl 2-[(4-methoxyphenyl)methoxy] acetate (179f). This compound was prepared by coupling alcohol **178f** (400 mg, 0.872 mmol) with carboxylic acid **94** (257 mg, 1.31 mmol) in the presence of EDCI (251 mg, 1.31 mmol) and DMAP (21.3 mg, 0.174 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/5 to 90/10) afforded 540 mg of **179f** (97%) as a slightly yellow oil.

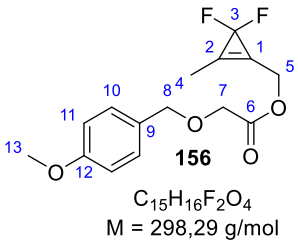


IR 1759, 1612, 1513, 1248, 1187, 1107, 1034, 911, 822, 734, 700, 613 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69–7.63 (m, 4H, H_{Ar}), 7.46–7.33 (m, 6H, H_{Ar}), 7.32–7.23 (m, 7H, H_{Ar}), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{23}), 5.71 (ddt, J = 7.2, 4.1, 2.0 Hz, 1H, H_{11}), 4.57 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, H_{13}), 4.54 (s, 2H, H_{20}), 4.51 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, $H_{13'}$), 4.08 (s, 2H, H_{19}), 3.79 (s, 3H, H_{25}), 3.74 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H_4), 3.69–3.59 (m, 2H, H_{12}), 2.47 (td, J = 6.9, 2.0 Hz, 2H, H_3), 1.03 (s, 9H, H_{10}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.7 (s, C_{18}), 159.6 (s, C_{24}), 137.7 (s, C_{14}), 135.7 (d, 4C, C_6), 133.6 (s, 2C, C_5), 130.0 (d, 2C, C_8), 129.8 (d, C_{16}), 129.3 (s, C_{21}), 128.6 (d, 2C, C_{22}), 127.9 (d, C_{17}), 127.84 (d, 4C, C_7), 127.82 (d, 2C, C_{15}), 114.0 (d, 2C, C_{23}), 85.0 (s, C_2), 75.6 (s, C_1), 73.2 (t, C_{20}), 73.0 (t, C_{13}), 71.5 (t, C_{12}), 66.8 (t, C_{19}), 63.6 (d, C_{11}), 62.1 (t, C_4), 55.4 (q, C_{25}), 26.9 (q, 3C, C_{10}), 23.0 (t, C_3), 19.3 (s, C_9); **HRMS** calcd for $C_{39}H_{44}O_6SiNa$ ($M+Na^+$): 659.27994. Found: 659.28018.

3. Difluorocyclopropenation and Ireland-Claisen rearrangement of glycolates

3.1 Difluorocyclopropenation and Ireland-Claisen rearrangement of glycolate 155

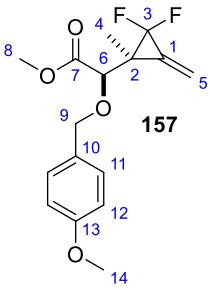
(3,3-Difluoro-2-methylcycloprop-1-en-1-yl)methyl 2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (156). In an oven-dried flask were introduced NaF (11.8 mg, 0.282 mmol) and alkyne **155** (700 mg, 2.82 mmol). The vial was then flushed with argon, and dry diglyme (1.59 mL, c = 2 M) was added through the septum. The reaction mixture was then heated in a pre-equilibrated oil bath at 120 °C, and neat TFDA (2.78 mL, 14.1 mmol) was added dropwise over 2 h using a syringe pump. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 120 °C for 15 min and completion of the reaction was assessed by TLC or GC/MS. The reaction mixture was directly subjected to silica gel column chromatography with petroleum ether/Et_2O (80/20) as eluent to afford 346 mg of **156** (41%) as a colorless oil.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (apparent br d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.87 (apparent br d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H, H_5), 4.57 (s, 2H, H_{17}), 4.13 (s, 1H, H_{16}), 3.79 (s, 3H, H_{14}), 2.06 (s, 3H, H_1).

Methyl (2*R)-2-[(1*S**)-2,2-difluoro-1-methyl-3-methylidenecyclopropyl]-2-[(4-methoxyphenyl) methoxy]acetate (157)** and **methyl (2*R**)-2-[(1*S**)-2,2-difluoro-1-methyl-3-[(trimethylsilyl)methylidene]cyclopropyl]-2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (158)**. To a solution of glycolate **156** (35.0 mg, 0.117 mmol) in THF (3 mL) at –78 °C, were successively added TMSCl (60.0 µL, 0.469 mmol, 4 equiv) and KHMDS (939 µL, 0.5 M in toluene, 0.469 mmol, 4 equiv) dropwise.

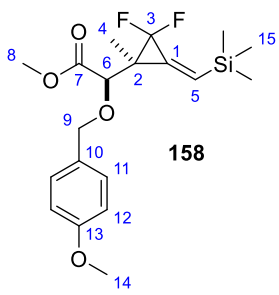
After 1 h at –78 °C, the reaction mixture was warmed to rt, stirred for further 2 h and then poured into an saturated aqueous solution of NH_4Cl. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in a MeOH/toluene mixture (1/1, 3 mL) and trimethylsilyldiazomethane (117 µL, 2 M in Et_2O, 0.235 mmol, 2 equiv) was added slowly. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and analysis of the residue by ^{1}H NMR spectroscopy *indicated the formation of a single detectable diastereomer (dr > 96:4).* The crude material was purified by preparative TLC plate (petroleum ether/EtOAc: 95/5) to afford 8 mg (22%) of ester **157** and 12 mg (27%) of ester **158** as a slightly yellow oil.



157

$C_{16}H_{18}F_2O_4$
M = 312,31 g/mol

IR 1752, 1703, 1613, 1586, 1515, 1446, 1305, 1277, 1250, 1173, 1155, 1108, 1035, 990, 898, 811, 741 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32–7.28 (m, 2H, H_{11}), 6.90–6.85 (m, 2H, H_{12}), 6.03 (s, 1H, H_5), 5.77 (t, J = 1.9 Hz, 1H, $H_{5'}$), 4.60 (d, AB syst, J = 11.3 Hz, 1H, H_9), 4.52 (d, AB syst, J = 11.3 Hz, 1H, $H_{9'}$), 3.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H_6), 3.80 (s, 3H, H_{14}), 3.79 (s, 3H, H_8), 1.28 (t, J = 2.1 Hz, 3H, H_4); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.7 (C_q, d, $^4J_{C\text{-}F}$ = 2.6 Hz, C_7), 159.6 (s, C_{13}), 129.9 (d, 2C, C_{11}), 129.3 (s, C_{10}), 113.9 (d, 2C, C_{12}), 113.6 (t, C_5), 104.9 (C_q, t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 298.6 Hz, C_3), 76.2 (CH, t, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz, C_6), 72.0 (t, C_9), 55.4 (q, C_{14}), 52.3 (q, C_8), 29.8 (s, C_2), 11.2 (q, C_4); **HRMS** calcd for $C_{16}H_{18}F_2O_4Na$ (M+Na$^+$): 335.10654. Found: 335.10595.



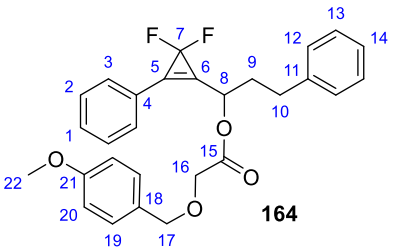
158

$C_{19}H_{26}F_2O_4Si$
M = 384,49 g/mol

IR 1752, 1614, 1515, 1296, 1207, 1174, 1035, 893, 747, 702 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33–7.28 (m, 2H, H_{11}), 6.90–6.85 (m, 2H, H_{12}), 6.53 (t, J = 3.2 Hz, 1H, H_5), 4.59 (d, AB syst, J = 11.3 Hz, 1H, H_9), 4.52 (d, AB syst, J = 11.3 Hz, 1H, $H_{9'}$), 3.85 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H_6), 3.80 (s, 3H, H_{14}), 3.78 (s, 3H, H_8), 1.24 (dt, J = 13.3, 7.2 Hz, 3H, H_4), 0.16 (s, 9H, H_{15}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.8 (C_q, d, $^4J_{C\text{-}F}$ = 2.6 Hz, C_7), 159.5 (s, C_{13}), 132.6 (s, C_5), 129.8 (d, 2C, C_{11}), 129.5 (s, C_{10}), 113.9 (d, 2C, C_{12}), 76.3 (CH, t, $^3J_{C\text{-}F}$ = 4.1 Hz, C_6), 71.8 (s, C_9), 55.4 (s, C_{14}), 52.3 (s, C_8), 29.8 (s, C_2), 11.2 (s, C_4); **HRMS** calcd for $C_{19}H_{26}F_2O_4Na$ (M+Na$^+$): 407.14606. Found: 407.14615.

3.2 Difluorocyclopropenation and Ireland-Claisen rearrangement of glycolate 163 (representative procedure)

1-(3,3-difluoro-2-phenylcycloprop-1-en-1-yl)-3-phenylpropyl 2-{bis[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino} acetate (164). In an oven-dried flask were introduced NaF (1.7 mg, 0.040 mmol, 0.1 equiv) and alkyne **163** (166 mg, 0.400 mmol, 1.0 equiv). The vial was then flushed with argon, and dry diglyme (200 µL, *c* = 2 M) was added through the septum. The reaction mixture was then heated in a pre-equilibrated oil bath at 120 °C, and neat TFDA (300 µL, 1.20 mmol, 3.0 equiv) was added dropwise over 2 h using a syringe pump. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 120 °C for 15 min and completion of the reaction was assessed by TLC or GC/MS. The reaction mixture was directly subjected to silica gel column chromatography with petroleum ether/Et_2O (80/20) as eluent to afford 160 mg of **164** (86%) as a colorless oil.

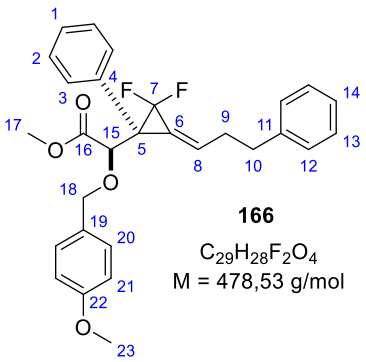


$C_{28}H_{26}F_2O_4$
M = 464,51 g/mol

IR 1801, 1760, 1613 (C_5=C_6), 1513, 1455, 1286, 1248, 1175, 1117, 1017, 823, 766, 692 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.67–7.62 (m, 2H, H_{Ar}), 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{19}), 7.28–7.05 (m, 8H, H_{Ar}), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{20}), 6.01–5.94 (m, 1H, H_8), 4.54 (d, AB syst, *J* = 11.4 Hz, 1H, H_{17}), 4.47 (d, AB syst, *J* = 11.4 Hz, 1H, $H_{17'}$), 3.99 (s, 2H, H_{16}), 3.39 (s, 3H, H_{22}), 2.79–2.64 (m, 2H, H_{10}), 2.21–2.05 (m, 2H, H_9); **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 169.4 (s, C_{15}), 160.0 (s, C_{21}), 140.6 (s, C_{11}), 131.4 (d, C_1), 130.9 (d, C_{14}), 129.9 (d, 2C, C_{19}), 129.7 (s, C_{18}), 129.3 (d, 2C, C_{Ar}), 128.9 (d, 2C, C_{Ar}), 128.7 (d, 3C, C_{Ar} + C_5), 126.6 (d, 2C, C_{Ar}), 125.2 (C_q, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 11.6 Hz, C_6), 123.5 (s, C_4), 114.2 (d, 2C, C_{20}), 102.7 (C_q, t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 272.4 Hz, C_7), 73.1 (t, C_{17}), 68.4 (d, C_8), 66.9 (t, C_{16}), 54.8 (q, C_{22}), 34.7 (t, C_9), 31.3 (t, C_{10}); **^{19}F NMR** (282 MHz, C_6D_6) δ -106.1 (d, $^1J_{F\text{-}F}$ = 126.8 Hz), -107.4 (d, $^1J_{F\text{-}F}$ = 126.8 Hz); **HRMS** calcd for $C_{28}H_{26}F_2O_4Na$ ($M+Na^+$): 487.16914. Found: 487.16878.

Methyl (2*R)-2-[(1*S**,3*Z*)-2,2-difluoro-1-phenyl-3-(3-phenylpropylidene)cyclopropyl]-2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (166) (representative procedure).** In an oven-dried flask were introduced NaF (13.5 mg, 0.322 mmol, 0.1 equiv) and alkyne **164** (1.33 g, 3.22 mmol, 1.0 equiv). The vial was then flushed with argon, and dry diglyme (1.9 mL, c = 2 M) was added through the septum. The reaction mixture was then heated in a pre-equilibrated oil bath at 120 °C, and neat TFDA (1.90 mL, 9.65 mmol, 3.0 equiv) was added dropwise over 1 h using a syringe pump. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 120 °C for 15 min and completion of the reaction was assessed by TLC or GC/MS. The reaction mixture was allowed to reach room temperature, diluted in THF (56 mL) and degassed with argon for 10 min. This crude mixture was cold down at –78 °C and TMSCl (1.64 mL,

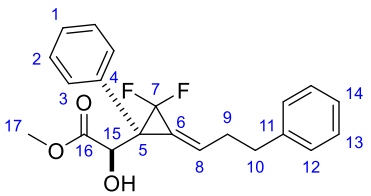
12.9 mmol, 4 equiv) and KHMDS (25.7 mL, 0.5 M in toluene, 12.9 mmol, 4 equiv) were successively added dropwise. After 1 h at –78 °C, the reaction mixture was warmed to rt, stirred for further 3 h and then poured into an aqueous solution of NH_4Cl (100 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in a MeOH/toluene mixture (1/1, 20 mL) and trimethylsilyldiazomethane (3.2 mL, 2 M in Et_2O, 6.4 mmol, 2 equiv) was added slowly. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and analysis of the residue by ^{1}H NMR spectroscopy *indicated the formation of a single detectable diastereomer (dr > 96:4).* The crude material was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc gradient: 90/10 to 80/20) to afford 1.10 g (72%) of ester **166** as a slightly yellow oil.



IR 1757, 1735, 1613, 1514, 1389, 1249, 1145, 1032, 1008, 823, 750, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.23 (m, 9H, H_{Ar}), 7.23–7.15 (m, 3H, H_{Ar}), 6.93–6.86 (m, 2H, H_{Ar}), 6.67–6.62 (m, 1H, H_8), 4.72 (d, AB syst, J = 11.4 Hz, 1H, H_{18}), 4.59 (d, AB syst, J = 11.4 Hz, 1H, H_{18}), 4.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H_{15}), 3.82 (s, 3H, H_{23}), 3.62 (s, 3H, H_{17}), 2.90–2.83 (m, 2H, H_{10}), 2.69–2.60 (m, 2H, H_9); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.4 (C_q, d, $^4J_{C\text{-}F}$ = 1.9 Hz, C_{16}), 159.5 (s, C_{22}), 141.0 (s, C_{11}), 132.7 (d, C_8), 131.4 (C_q, d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.6 Hz, C_4), 130.5 (d, 2C, C_2), 129.8 (d, 2C, C_{13}), 129.5 (s, C_{19}), 128.58 (d, 2C, C_{12}), 128.56 (d, 2C, C_{20}), 128.3 (d, C_1), 128.2 (d, 2C, C_3), 126.3 (d, C_{14}), 122.9 (C_q, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 6.4 Hz, C_6), 113.9 (d, 2C, C_{21}), 107.6 (C_q, t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 295.3 Hz, C_7), 78.4 (CH, d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.9 Hz, C_{15}), 72.4 (t, C_{18}), 55.4 (q, C_{23}), 52.2 (q, C_{17}), 41.7 (C_q, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 12.5 Hz, C_5), 34.4 (t, C_9), 34.1 (t, C_{10}); **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$) δ -128.90 (d, AB syst, $^1J_{F\text{-}F}$ = 168.2 Hz), -130.65 (d, AB syst, $^1J_{F\text{-}F}$ = 168.2 Hz); **HRMS** calcd for $C_{29}H_{28}F_2O_4Na$ (M+Na$^+$): 501.18422. Found: 501.18479.

3.3 Determination of the relative configuration of 100a

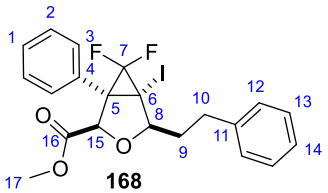
Methyl (2*R)-2-[(1*S**,3*Z*)-2,2-difluoro-1-phenyl-3-(3-phenylpropylidene)cyclopropyl]-2-hydroxy acetate (167).** To a solution of **166** (478 mg, 1.00 mmol) in a CH_2Cl_2/aqueous buffer (pH = 7.2) mixture (4/1, 20 mL) was added DDQ (908 mg, 4.00 mmol, 4 equiv). After 6 h of vigorous stirring at rt, the reaction mixture was diluted with EtOAc (10 mL) and stirred for a further 15 min. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were successively washed with a 25% aqueous solution of $Na_2S_2O_3$, brine, then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O gradient: 90/10 to 80/20) to afford 269 mg (75%) of alcohol **167** as a colorless oil.



167
$C_{21}H_{20}F_2O_3$
M = 358,38 g/mol

IR 3510, 1742, 1602, 1496, 1448, 1390, 1254, 1145, 1097, 749, 717, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34–7.24 (m, 7H, H_{10}), 7.22–7.14 (m, 3H, H_{10}), 6.62 (tt, J = 6.1, 2.0 Hz, 1H, H_{18}), 4.30 (d, J = 3.9 Hz, 1H, H_{15}), 3.72 (s, 3H, H_{17}), 3.10 (d, J = 6.2 Hz, 1H, OH), 2.92–2.83 (m, 2H, H_{10}), 2.69–2.60 (m, 2H, H_9); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.7 (C_q, t, $^4J_{C\text{-}F}$ = 2.0 Hz, C_{16}), 140.9 (s, C_{11}), 132.5 (d, C_8), 130.8 (C_q, t, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.7 Hz, C_4), 130.2 (d, 2C, C_2), 128.6 (d, 2C, C_{13}), 128.5 (d, 3C, C_{12} + C_1), 128.4 (d, 2C, C_3), 126.3 (d, C_{14}), 123.0 (C_q, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 6.5 Hz, C_6), 107.5 (C_q, t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 295.0 Hz, C_7), 72.0 (CH, dd, $^3J_{C\text{-}F}$ = 4.4, 3.0 Hz, C_{15}), 52.9 (q, C_{17}), 42.4 (C_q, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 12.5 Hz, C_5), 34.3 (t, C_9), 34.1 (t, C_{10}); **HRMS** calcd for $C_{21}H_{20}F_2O_3Na$ (M+Na$^+$): 381.12727. Found: 381.12787.

Methyl (1*S,2*R**,4*R**,5*S**)-6,6-difluoro-5-iodo-1-phenyl-4-(2-phenylethyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylate (168).** To a solution of alcohol **167** (35.8 mg, 0.100 mmol) in a MeCN/H_2O mixture (2/1, 6 mL) was added NIS (45.0 mg, 0.200 mmol). After 1 h stirring at 50 °C, the reaction mixture was diluted with EtOAc and H_2O. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined extracts were successively washed with a 15% aqueous solution of $Na_2S_2O_3$, a 1 M aqueous solution of NaOH, brine, then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromatography with petroleum ether/Et_2O (90/10) to afford 48.3 mg (99%) of oxabicyclic compound **168** as a pale-yellow oil. The formation of a single diastereomer was observed by ^{1}H NMR spectroscopy.

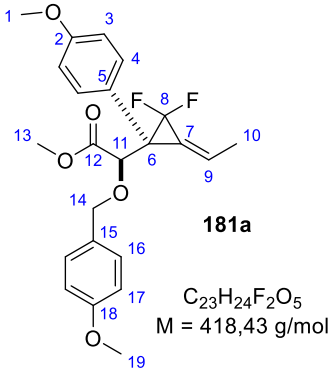


168
$C_{21}H_{19}F_2IO_3$
M = 484,28 g/mol

IR 1749, 1603, 1498, 1426, 1297, 1219, 1162, 1105, 1076, 969, 758, 698, 667 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47–7.21 (m, 10H, H_{Ar}), 4.84 (d, J = 7.1 Hz, 1H, H_{15}), 4.71–4.62 (m, 1H, H_8), 3.75 (s, 3H, H_{17}), 3.09–2.99 (m, 1H, H_{10}), 2.87–2.77 (m, 1H, H_9), 2.41–2.28 (m, 1H, $H_{10'}$), 2.23–2.11 (m, 1H, $H_{9'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.5 (s, C_{16}), 141.1 (s, C_{11}), 130.9 (C_q, t, $^4J_{C\text{-}F}$ = 1.7 Hz, C_4), 130.2 (d, 2C,C_{Ar}), 128.9 (d, C_1), 128.7 (d, 2C, C_{Ar}), 128.62 (d, 2C, C_{Ar}), 128.59 (d, 2C, C_{Ar}), 126.2 (d, C_{14}), 110.6 (C_q, dd, $^1J_{C\text{-}F}$ = 314.7, 283.3 Hz, C_7), 88.4 (d, C_8), 83.6 (d, C_{16}), 52.7 (q, C_{17}), 47.4 (C_q, dd, $^2J_{C\text{-}F}$ = 13.2, 9.2 Hz, C_5), 32.5 (t, C_9), 32.4 (t, C_{10}), 23.7 (C_q, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 11.3 Hz, C_6); **HRMS** calcd for $C_{21}H_{20}F_2IO_3$ (M+H$^+$): 485.04197. Found: 485.04210.

3.4 Ireland-Claisen rearrangement of glycolate (*S*)-171a

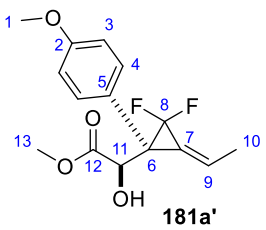
Methyl (2*R)-2-[(1*S**,3*Z*)-3-ethylidene-2,2-difluoro-1-(4-methoxyphenyl)cyclopropyl]-2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (181a).** Following the general procedure, the difluorocyclopropenation/Ireland-Claisen rearrangement sequence of glycolate **171a** (185 mg, 0.522 mmol) was carried out with TFDA (309 µL, 1.57 mmol), NaF (2.2 mg, 0.052 mmol), in Diglyme (261 µL) then TMSCl (267 µL, 2.09 mmol) and KHMDS (4.18 mL, 0.5 M in toluene, 2.09 mmol) in THF (9 mL). The crude carboxylic acid was esterified using trimethylsilyldiazomethane (522 µL, 2 M in Et_2O, 1.04 mmol) in a MeOH/toluene mixture (1/1, 10 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/5 to 90/10) afforded 165 mg (76%) of **181a** as a slightly yellow oil.



IR 1755, 1611, 1445, 1246, 1139, 1112, 1031, 818, 582 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{16}), 7.18 (apparent br d, J = 8.9 Hz, 2H, H_4), 6.81 (apparent br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{17}), 6.73 (apparent br d, J = 8.9 Hz, 2H, H_3), 6.46 (apparent q, J = 6.9 Hz, 1H, H_9), 4.65 (d, AB syst, J = 11.4 Hz, 1H, H_{14}), 4.51 (d, AB syst, J = 11.3 Hz, 1H, $H_{14'}$), 3.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H_{11}), 3.73 (s, 3H, H_1), 3.68 (s, 3H, H_{19}), 3.56 (s, 3H, H_{13}), 1.93 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_{10}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.5 (C_q, d, $^4J_{C\text{-}F}$ = 1.9 Hz, C_{12}), 159.6 (s, C_2), 159.5 (s, C_{18}), 131.6 (d, 2C, J = 1.7 Hz, C_4), 129.8 (d, 2C, C_{16}), 129.5 (s, C_{15}), 128.2 (d, C_9), 123.6 (C_q, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 5.7 Hz, C_7), 123.4 (C_q, d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.7 Hz, C_5), 113.8 (d, 2C, C_3), 113.7 (d, 2C, C_{17}), 107.8 (C_q, t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 294.9 Hz, C_8), 78.4 (CH, dd, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.1 Hz, C_{11}), 72.3 (t, C_{14}), 55.4 (q, C_1), 55.3 (q, C_{19}), 52.1 (q, C_{13}), 41.5 (C_q, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 12.5 Hz, C_6), 18.4 (q, C_{10}); **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$) δ -131.2 (d, $^1J_{F\text{-}F}$ = 168.0 Hz), -133.2 (d, $^1J_{F\text{-}F}$ =168.0 Hz); **HRMS** calcd for $C_{23}H_{24}F_2O_5Na$ ($M+Na^+$): 441.14840. Found: 441.14811.

The same reaction was applied to the enantioenriched glycolate (+)-**171a** (190 mg, 0.536 mmol) using TFDA (317 µL, 1.61 mmol), NaF (2.2 mg, 0.054 mmol), in Diglyme (268 µL) then TMSCl (274 µL, 2.14 mmol) and KHMDS (2.144 mL, 1 M in toluene, 2.14 mmol) in THF (10 mL). The crude carboxylic acid was esterified using trimethylsilyldiazomethane (536 µL, 2 M in Et_2O, 1.07 mmol) in a MeOH/toluene mixture (1/1, 10 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/5 to 90/10) afforded 163 mg (72%) of the optically enriched alcohol (–)-**181a**; **$[\alpha]_D$** +61.8 (*c* 0.68, $CHCl_3$).

Methyl (2*R)-2-[(1*S**,3*Z*)-3-ethylidene-2,2-difluoro-1-(4-methoxyphenyl)cyclopropyl]-2-hydroxyacetate (181a').** To a solution of **181a** (81.3 mg, 0.194 mmol) in a CH_2Cl_2/aqueous buffer (pH = 7.2) mixture (4/1, 6 mL) was added DDQ (176 mg, 0.777 mmol, 4 equiv). After 6 h of vigorous stirring at rt, the reaction mixture was diluted with EtOAc (10 mL) and stirred for a further 15 min. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were successively washed with a 25% aqueous solution of $Na_2S_2O_3$, brine, then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O gradient: 90/10 to 80/20) to afford 44.0 mg (76%) of alcohol **181a'** as a colorless oil.



181a'

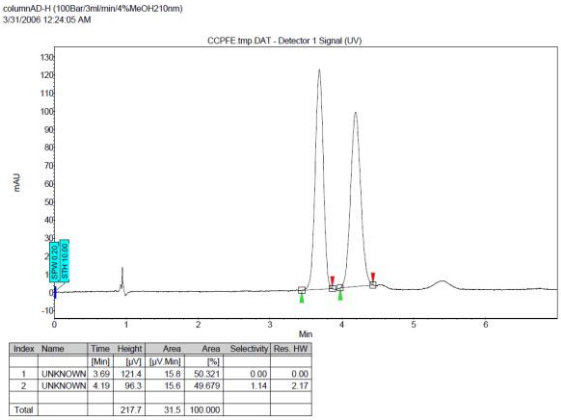
$C_{15}H_{16}F_2O_4$
M = 298,29 g/mol

IR 3500, 1741, 1610, 1511, 1444, 1385, 1248, 1143, 1111, 1027, 818, 706 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_4), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_3), 6.52 (qt, J = 6.9, 2.3 Hz, 1H, H_9), 4.32 (dd, J = 6.5, 2.2 Hz, 1H, H_{11}), 3.78 (s, 3H, H_1), 3.76 (s, 3H, H_{13}), 3.05 (d, J = 6.6 Hz, 1H, OH), 2.03 (dt, J = 6.9, 1.9 Hz, 3H, H_{10}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.9 (C_q, d, $^4J_{C\text{-}F}$ = 2.1 Hz, C_{12}), 159.8 (s, C_2), 131.4 (d, 2C, C_4), 128.0 (d, C_9), 123.8 (C_q, d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 6.2 Hz, C_7), 122.7 (C_q, d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz, C_5), 113.9 (d, 2C, C_3), 107.8 (C_q, t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 294.3 Hz, C_8), 72.1 (CH, dd, $^3J_{C\text{-}F}$ = 4.5, 3.1 Hz, C_{11}), 55.3 (q, C_1), 53.0 (d, C_{13}), 42.2 (C_q, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 12.5 Hz, C_6), 18.4 (q, C_{10}); **HRMS** calcd for $C_{15}H_{16}F_2O_4Na$ ($M+Na^+$): 321.09089. Found: 321.09079.

The same reaction was applied to the enantioenriched compound (+)-**181a'** (28 mg, 0.067 mmol) using DDQ (60.8 mg, 0.268 mmol, 4 equiv) in a CH_2Cl_2/aqueous buffer (pH = 7.2) mixture (4/1, 2 mL) (rt, 16 h). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O gradient: 90/10 to 80/20) afforded 14 mg (70%) of the optically enriched alcohol (+)-**181a'**; **$[\alpha]_D$** +40.4 (c = 0.6, $CHCl_3$).

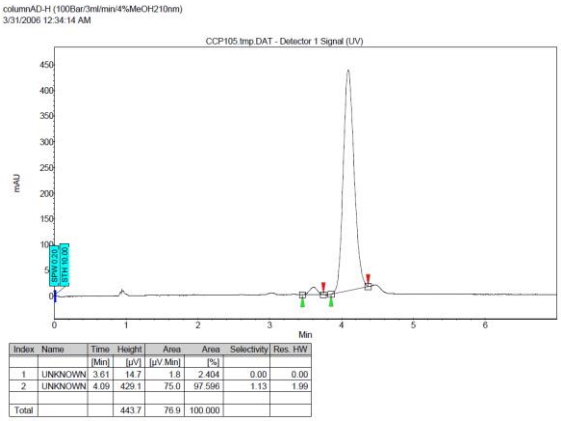
The enantomeric excess of (+)-**181a'** (ee = 95%) was determined by super-critical fluid chromatography (SFC) using a chiral stationary phase (AD-H column, P = 100 bars, flow rate = 3 mL/min, eluent = sc CO_2/MeOH = 96:4).

(±)-**181a'**



Index	Name	Time [Min]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	3.69	121.4	15.8	50.321	0.00	0.00
2	UNKNOWN	4.19	96.3	15.6	49.679	1.14	2.17
Total			217.7	31.5	100.000		

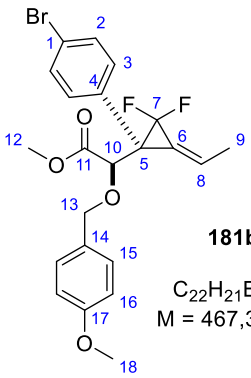
(+)-**181a'**



Index	Name	Time [Min]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	3.61	14.7	1.8	2.404	0.00	0.00
2	UNKNOWN	4.09	429.1	75.0	97.596	1.13	1.99
Total			443.7	76.9	100.000		

3.5 Difluorocyclopropenation and Ireland-Claisen rearrangement of glycolates 171b–i

Methyl (2*R)-2-[(1*S**,3*Z*)-1-(4-bromophenyl)-3-ethylidene-2,2-difluorocyclopropyl]-2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (181b).** Following the general procedure, the difluorocyclopropenation/Ireland-Claisen rearrangement sequence of glycolate **171b** (255 mg, 0.632 mmol) was carried out with TFDA (374 µL, 1.90 mmol), NaF (2.6 mg, 0.063 mmol), in Diglyme (316 µL) then TMSCl (323 µL, 2.53 mmol) and KHMDS (5.06 mL, 0.5 M in toluene, 2.53 mmol) in THF (11 mL). The crude carboxylic acid was esterified using trimethylsilyldiazomethane (632 µL, 2 M in Et_2O, 1.27 mmol) in a MeOH/toluene mixture (1/1, 10 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/5 to 90/10) afforded 222 mg (75%) of **181b** as a slightly yellow oil.

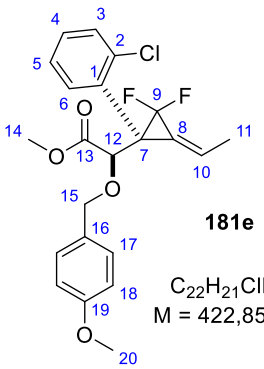


181b

$C_{22}H_{21}BrF_2O_4$
M = 467,30 g/mol

IR 1756, 1613, 1514, 1247, 1147, 1112, 1010, 808, 730, 579 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (apparent d, J = 8.6 Hz, 2H, H_2), 7.31 (apparent d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{15}), 7.22 (apparent d, J = 8.6 Hz, 2H, H_3), 6.88 (apparent d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{16}), 6.60–6.52 (m, 1H, H_8), 4.72 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, H_{13}), 4.57 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, $H_{13'}$), 4.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H_{10}), 3.80 (s, 3H, H_{18}), 3.63 (s, 3H, H_{12}), 2.01 (dd, J = 6.9, 1.9 Hz, 3H, H_9); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.2 (C_q, d, $^4J_{C\text{-}F}$ = 1.9 Hz, C_{11}), 159.5 (s, C_{17}), 132.2 (d, 2C, C_3), 131.3 (d, 2C, C_2), 130.6 (C_q, d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.7 Hz, C_4), 129.8 (d, 2C, C_{15}), 129.21 (s, C_{14}), 129.15 (d, C_8), 122.8 (C_q, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 6.0 Hz, C_6), 122.7 (s, C_1), 113.8 (d, 2C, C_{16}), 107.3 (C_q, t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 293.4 Hz, C_7), 78.1 (CH, d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.7 Hz, C_{10}), 72.5 (t, C_{13}), 55.3 (q, C_{18}), 52.2 (q, C_{12}), 41.5 (C_q, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 12.6 Hz, C_5), 18.4 (q, C_9); **HRMS** calcd for $C_{22}H_{21}BrF_2O_4Na$ ($M+Na^+$): 489.04835, ($M+2+Na^+$): 491.04630 Found: 489.04834, 491.04577.

Methyl (2*R)-2-[(1*R**,3*Z*)-1-(2-chlorophenyl)-3-ethylidene-2,2-difluorocyclopropyl]-2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (181e).** Following the general procedure, the difluorocyclopropenation/Ireland-Claisen rearrangement sequence of glycolate **171e** (280 mg, 0.780 mmol) was carried out with TFDA (461 µL, 2.34 mmol), NaF (3.3 mg, 0.078 mmol), in Diglyme (390 µL) then TMSCl (399 µL, 3.12 mmol) and KHMDS (6.24 mL, 0.5 M in toluene, 3.12 mmol) in THF (14 mL). The crude carboxylic acid was esterified using trimethylsilyldiazomethane (780 µL, 2 M in Et_2O, 1.56 mmol) in a MeOH/toluene mixture (1/1, 10 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O: 90/10) afforded 222 mg (67%) of **181e** as a slightly yellow oil.

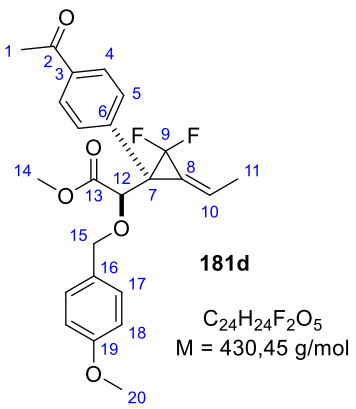


181e

$C_{22}H_{21}ClF_2O_4$
M = 422,85 g/mol

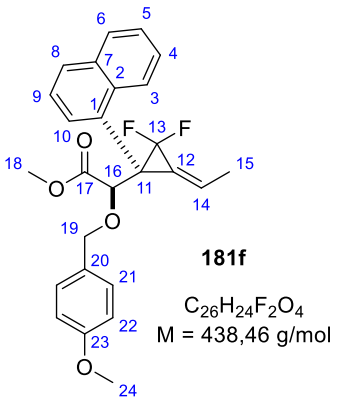
IR 1755, 1613, 1514, 1246, 1147, 1108, 1038, 1004, 824, 757, 574 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6, 375K) δ 7.41–7.25 (m, 4H, H_3 + H_4 + H_5 + H_6), 7.20 (apparent br d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{17}), 6.88 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{18}), 6.75 (qt, J = 6.9, 1.7 Hz, 1H, H_{10}), 4.52 (d, J = 11.6 Hz, 1H, H_{15}), 4.45 (d, J = 11.6 Hz, 1H, $H_{15'}$), 4.17 (s, 1H, H_{12}), 3.77 (s, 3H, H_{20}), 3.68 (s, 3H, H_{14}), 2.00 (dt, J = 6.9, 2.1 Hz, 3H, H_{11}); **^{13}C NMR** (100 MHz, DMSO-d_6, 375K) δ 168.5 (C_q, d, $^4J_{C\text{-}F}$ = 1.9 Hz, C_{13}), 158.7 (s, C_{19}), 134.5 (s, C_2), 130.4 (s, C_{10}), 129.10 (d, C_3), 129.07 (d, 2C, C_4 + C_6), 128.8 (s, C_1), 128.6 (d, 2C, C_{17}), 125.8 (d, C_5), 120.3 (s, C_8), 113.3 (d, 2C, C_{18}), 99.0 (C_q, t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 314.8 Hz, C_9), 77.2 (d, C_{12}), 71.1 (d, C_{15}), 54.7 (q, C_{20}), 51.1 (q, C_{14}), 40.7 (s, C_7), 17.2 (q, C_{11}); **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$, 265K) δ -127.76 (rot 1, d, AB syst, $^1J_{F\text{-}F}$ = 165.2 Hz), -128.89 (rot 2, d, AB syst, $^1J_{F\text{-}F}$ = 173.5 Hz), -132.38 (rot 2, d, AB syst, $^1J_{F\text{-}F}$ = 173.5 Hz), -135.61 (rot 1, d, AB syst, $^1J_{F\text{-}F}$ = 165.2 Hz); **HRMS** calcd for $C_{22}H_{21}ClF_2O_4Na$ ($M+Na^+$): 445.09886. Found: 445.09894.

Methyl (2*R)-2-[(1*S**,3*Z*)-1-(4-acetylphenyl)-3-ethylidene-2,2-difluorocyclopropyl]-2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (181d).** Following the general procedure, the difluorocyclopropenation/Ireland-Claisen rearrangement sequence of glycolate **171d** (204 mg, 0.557 mmol) was carried out with TFDA (329 µL, 1.67 mmol), NaF (2.3 mg, 0.056 mmol), in Diglyme (278 µL) then TMSCl (285 µL, 2.23 mmol) and KHMDS (4.45 mL, 0.5 M in toluene, 2.23 mmol) in THF (10 mL). The crude carboxylic acid was esterified using trimethylsilyldiazomethane (557 µL, 2 M in Et_2O, 1.11 mmol) in a MeOH/toluene mixture (1/1, 10 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O: 90/10) afforded 156 mg (65%) of **181d** as a slightly yellow oil.



IR 1854, 1758, 1687, 1609, 1439, 1361, 1251, 1149, 1120, 1035, 827 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90–7.85 (apparent br d, J = 8.6 Hz, 2H, H_4), 7.48–7.43 (apparent br d, J = 8.6 Hz, 2H, H_5), 7.35–7.30 (apparent br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{17}), 6.92–6.87 (apparent br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{18}), 6.64–6.57 (m, 1H, H_{10}), 4.74 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, H_{15}), 4.59 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, $H_{15'}$), 4.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H_{12}), 3.81 (s, 3H, H_{20}), 3.63 (s, 3H, H_{14}), 2.56 (s, 3H, H_1), 2.04 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_{11}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 197.9 (s, C_2), 170.2 (C_q, d, $^4J_{C\text{-}F}$ = 1.9 Hz, C_{13}), 159.6 (s, C_{19}), 136.9 (C_q, d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.7 Hz, C_6), 136.8 (s, C_3), 130.8 (d, 2C, C_5), 129.8 (d, 2C, C_4), 129.5 (d, C_{10}), 129.2 (s, C_{16}), 128.1 (d, 2C, C_{17}), 122.6 (C_q, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 6.1 Hz, C_8), 113.9 (d, 2C, C_{18}), 107.3 (C_q, t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 295.4 Hz, C_9), 78.2 (CH, d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 3.3 Hz, C_{12}), 72.6 (t, C_{15}), 55.4 (q, C_{20}), 52.2 (q, C_{14}), 41.9 (C_q, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 12.7 Hz, C_7), 26.7 (q, C_1), 18.4 (q, C_{11}); **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$) δ -130.66 (d, AB syst, $^1J_{F\text{-}F}$ = 168.8 Hz), -133.04 (d, AB syst, $^1J_{F\text{-}F}$ = 168.8 Hz); **HRMS** calcd for $C_{24}H_{24}F_2O_5Na$ (M+Na$^+$): 453.14840. Found: 453.14836.

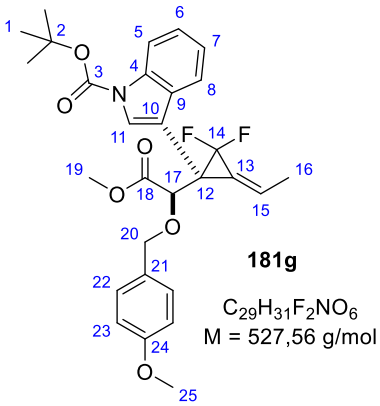
Methyl (2*R)-2-[(1*S**,3*Z*)-3-ethylidene-2,2-difluoro-1-(naphthalen-1-yl)cyclopropyl]-2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (181f).** Following the general procedure, the difluorocyclopropenation/Ireland-Claisen rearrangement sequence of glycolate **171f** (185 mg, 0.494 mmol) was carried out with TFDA (292 µL, 1.48 mmol), NaF (2.1 mg, 0.049 mmol), in Diglyme (247 µL) then TMSCl (253 µL, 1.98 mmol) and KHMDS (3.95 mL, 0.5 M in toluene, 1.98 mmol) in THF (8 mL). The crude carboxylic acid was esterified using trimethylsilyldiazomethane (494 µL, 2 M in Et_2O, 0.998 mmol) in a MeOH/toluene mixture (1/1, 10 mL). Analysis of the crude material by ^{1}H NMR spectroscopy at rt indicated the formation of a 78:22 mixture of the atropoisomeric esters **181f**. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O: 90/10), 137 mg (63%) of **181f** were isolated as a slightly yellow oil.



IR 1756, 1613, 1514, 1248, 1144, 1031, 822, 800, 778, 577 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO, 375K) δ 8.23 (apparent br s, 1H, H_3), 7.90–7.80 (m, 2H, H_6 + H_8), 7.50–7.39 (m, 4H, H_{Ar}), 7.18 (apparent br d, J = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.87 (apparent br d, J = 8.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.85–6.78 (qt, J = 6.9, 2.0 Hz, 3H, H_{15}), 4.53 (d, AB syst, J = 11.5 Hz, 1H, H_{19}), 4.45 (d, AB syst, J = 11.5 Hz, 1H, H_{19}), 4.34 (s, 1H, H_{16}), 3.77 (s, 3H, H_{18}), 2.02 (dt, J = 6.9, 2.0 Hz, 3H, H_{15}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.4 (C_q, d, $^4J_{C\text{-}F}$ = 1.6 Hz, C_{17}), 159.4 (s, C_{23}), 134.1 (rot$_{mino}$, s, C_2), 134.0 (s, C_7), 133.6 (s, C_2), 132.1 (d, C_{10}), 130.15 (rot$_{mino}$, d, C_8), 130.1 (C_q, d, $^4J_{C\text{-}F}$ = 3.9 Hz, C_1), 129.9 (d, C_8), 129.7 (d, 2C, C_{21}), 129.3 (rot$_{mino}$,

d, C_6), 129.2 (d, C_6), 129.1 (s, C_{20}), 129.0 (rot_{mino}, d, C_6), 128.37 (d, C_{14}), 127.9 (d, C_3), 127.4 (rot_{mino}, d, C_3), 125.9 (d, C_5), 125.7 (d, C_4), 125.3 (rot_{mino}, d, C_5), 125.2 (rot_{mino}, d, C_4), 124.8 (d, C_9), 123.9 (rot_{mino}, d, C_9), 123.5 (C_q, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 6.0 Hz, C_{12}), 113.7 (d, 2C, C_{22}), 108.0 (C_q, t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 295.5 Hz, C_{13}), 79.9 (CH, d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 4.2 Hz, C_{16}), 72.8 (t, C_{19}), 55.4 (q, C_{24}), 52.0 (q, C_{18}), 40.7 (C_q, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 13.1 Hz, C_{11}), 18.5 (q, C_{15}); **HRMS** calcd for $C_{26}H_{24}F_2O_4Na$ ($M+Na^+$): 461.15349. Found: 461.15321.

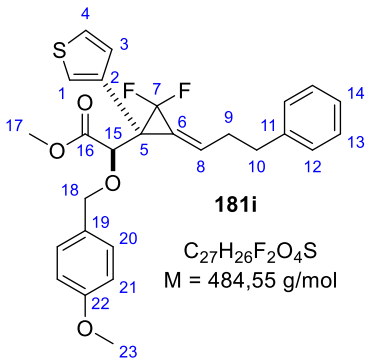
***tert*-Butyl 3-[(1*S**,3*Z*)-3-ethylidene-2,2-difluoro-1-[(1*R**)-2-methoxy-1-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2-oxoethyl]cyclopropyl]-1H-indole-1-carboxylate (181g).** Following the general procedure, the difluorocyclopropenation/Ireland-Claisen rearrangement sequence of glycolate **171g** (190 mg, 0.410 mmol) was carried out with TFDA (242 µL, 1.23 mmol), NaF (1.7 mg, 0.041 mmol), in Diglyme (205 µL) then TMSCl (210 µL, 1.64 mmol) and KHMDS (3.30 mL, 0.5 M in toluene, 1.64 mmol) in THF (7 mL). The crude carboxylic acid was esterified using trimethylsilyldiazomethane (410 µL, 2 M in Et_2O, 0.820 mmol) in a MeOH/toluene mixture (1/1, 10 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O: 80/20) afforded 152 mg (70%) of **181g** as a slightly yellow oil.



IR 1736, 1613, 1515, 1451, 1372, 1309, 1247, 1155, 1108, 1034, 748, 563 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (d, J = 7.1 Hz, 1H, H_5), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_8), 7.55 (s, 1H, H_{11}), 7.31 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{22}), 7.27–7.22 (m, 1H, H_6), 7.17–7.12 (m, 1H, H_7), 6.87 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{23}), 6.62 (q, J = 6.9 Hz, 1H, H_{15}), 4.72 (d, AB syst, J = 11.3 Hz, 1H, H_{20}), 4.58 (d, AB syst, J = 11.3 Hz, 1H, $H_{20'}$), 4.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H_{17}), 3.79 (s, 3H, H_{25}), 3.61 (s, 3H, H_{19}), 2.02 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_{16}), 1.64 (s, 9H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.8 (s, C_{18}), 159.5 (s, C_{24}), 149.6 (s, C_3), 135.3 (s, C_4), 130.3 (s, C_9), 129.9 (d, 2C, C_{22}), 129.3 (s, C_{21}), 129.1 (d, C_{15}), 127.4 (d, C_{11}), 124.3 (d, C_6), 122.7 (C_q, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 5.8 Hz, C_{13}), 122.5 (d, C_7), 120.6 (d, C_8), 115.3 (d, H_5), 113.8 (d, 2C, C_{23}), 111.3 (s, C_{10}), 107.5 (C_q, t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 295.0 Hz, C_{14}), 83.9 (s, C_2), 77.9 (d, C_{17}), 72.4 (t, C_{20}), 55.4 (q, C_{25}), 52.3 (q, C_{19}), 36.0 (C_q, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 12.6 Hz, C_{12}), 28.3 (q, 3C, C_1), 18.4 (q, C_{16}); **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$) δ -129.50 (d, AB syst, $^1J_{F\text{-}F}$ = 167.1 Hz), -134.04 (d, AB syst, $^1J_{F\text{-}F}$ = 167.1 Hz); **HRMS** calcd for $C_{29}H_{31}F_2NO_6Na$ ($M+Na^+$): 550.20117. Found: 550.20076.

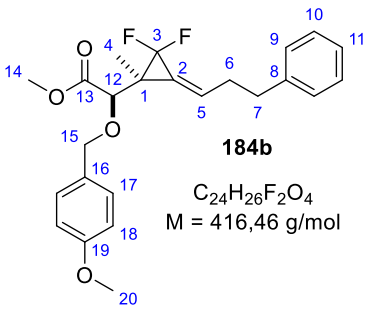
Methyl (2*R)-2-[(1*R**,3*Z*)-2,2-difluoro-3-(3-phenylpropylidene)-1-(thiophen-3-yl)cyclopropyl]-2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (181i).** Following the general procedure, the difluorocyclopropenation/Ireland-Claisen rearrangement sequence of glycolate **171i** (160 mg, 0.380 mmol) was carried out with TFDA (225 µL, 1.14 mmol), NaF (1.6 mg, 0.038 mmol), in Diglyme (190 µL) then TMSCl (195 µL, 1.52 mmol) and KHMDS (3.04 mL, 0.5 M in toluene, 1.52 mmol) in THF

(7 mL). The crude carboxylic acid was esterified using trimethylsilyldiazomethane (380 µL, 2 M in Et_2O, 0.761 mmol) in a MeOH/toluene mixture (1/1, 10 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O: 80/20) afforded 129 mg (70%) of **181i** as a slightly yellow oil.



IR 1756, 1613, 1514, 1391, 1249, 1145, 1125, 1011, 827, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{21}), 7.33–7.28 (m, 2H, $H_2 + H_3$), 7.25–7.18 (m, 5H, $H_{12} + H_{13} + H_{14}$), 7.09–7.05 (m, H_1), 6.92 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{20}), 6.64–6.58 (m, 1H, H_8), 4.76 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, H_{18}), 4.62 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, $H_{18'}$), 4.03 (s, 1H, H_{15}), 3.83 (s, 3H, H_{23}), 3.66 (s, 3H, H_{17}), 2.90 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H_{10}), 2.73–2.63 (m, 2H, H_9); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.5 (s, C_{16}), 159.5 (s, C_{22}), 140.9 (s, C_{11}), 132.8 (d, C_8), 131.8 (s, C_4), 129.8 (d, 2C, C_{13}), 129.5 (s, C_{19}), 129.0 (d, C_{14}), 128.6 (d, 2C, C_{12}), 128.6 (d, 2C, C_{20}), 126.3 (d, C_2), 125.6 (d, C_3), 125.1 (d, C_1), 123.0 (C_q, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 6.3 Hz, C_6), 113.9 (d, 2C, C_{21}), 107.1 (C_q, t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 296.2 Hz, C_7), 78.1 (d, C_{15}), 72.4 (t, C_{18}), 55.4 (q, C_{23}), 52.2 (q, C_{17}), 38.3 (C_q, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 12.9 Hz, C_5), 34.2 (t, C_{10}), 34.1 (t, C_9); **HRMS** calcd for $C_{27}H_{26}F_2O_4SNa$ ($M+Na^+$): 507.14121. Found: 507.14046.

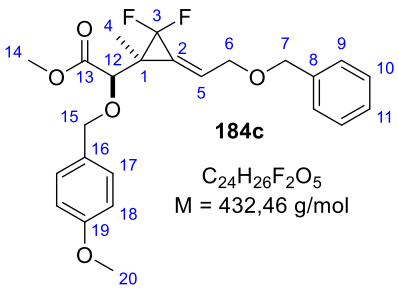
Methyl (2*R)-2-[(1*S**,3*Z*)-2,2-difluoro-1-methyl-3-(3-phenylpropylidene)cyclopropyl]-2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (184b).** Following the general procedure, the difluorocyclopropenation/Ireland-Claisen rearrangement sequence of glycolate **179b** (300 mg, 0.851 mmol) was carried out with TFDA (503 µL, 2.55 mmol), NaF (3.6 mg, 0.085 mmol), in Diglyme (500 µL) then TMSCl (435 µL, 3.41 mmol) and KHMDS (6.81 mL, 0.5 M in toluene, 3.41 mmol) in THF (15 mL). The crude carboxylic acid was esterified using trimethylsilyldiazomethane (851 µL, 2 M in Et_2O, 1.70 mmol) in a MeOH/toluene mixture (1/1, 10 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O: 80/20) afforded 216 mg (61%) of **184b** as a slightly yellow oil.



IR 1752, 1734, 1614, 1515, 1456, 1393, 1250, 1106, 1032, 822, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33–7.15 (m, 7H, $H_9 + H_{10} + H_{11} + H_{17}$), 6.87 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{21}), 6.21 (td, J = 6.1, 3.2 Hz, 1H, H_5), 4.58 (d, AB syst, J = 11.3 Hz, 1H, H_{15}), 4.51 (d, AB syst, J = 11.3 Hz, 1H, $H_{15'}$), 3.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H_{12}), 3.78 (s, 3H, H_{20}), 3.76 (s, 3H, H_{14}), 2.86–2.78 (m, 2H, H_7), 2.59–2.51 (m, 2H, H_6), 1.25 (s, 3H, H_4); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.8 (C_q, d, $^4J_{C\text{-}F}$ = 2.5 Hz, C_{13}), 159.5 (s, C_{19}), 141.0 (s, C_8), 130.9 (s, C_5), 129.8 (d, 2C, C_{10}), 129.3 (s, C_{16}), 128.5 (d, 2C, C_9), 128.5 (d, 2C, C_{17}), 126.2 (d, C_{11}), 124.1 (C_q, t, J = 6.2 Hz, C_2), 113.8 (d, 2C, C_{18}), 108.4 (C_q, t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 295.6 Hz, C_3), 76.5 (CH, d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 2.8 Hz, C_{12}), 71.7 (t, C_{15}), 55.3 (q,

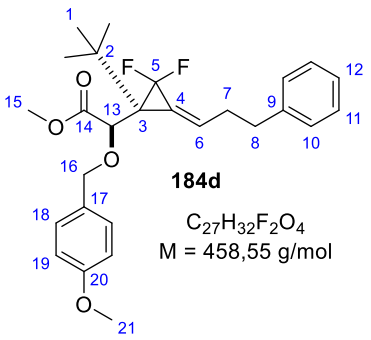
C_{20}), 52.2 (q, C_{14}), 34.12 (t, C_7), 34.06 (t, C_6), 33.0 (C_q, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 12.1 Hz, C_1), 11.4 (q, C_4); **HRMS** calcd for $C_{24}H_{26}F_2O_4Na$ (M+Na$^+$): 425.15349. Found: 425.15392.

Methyl (2*R)-2-[(1*S**,3*Z*)-3-[2-(benzyloxy)ethylidene]-2,2-difluoro-1-methylcyclopropyl]-2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (184c).** Following the general procedure, the difluorocyclopropenation/Ireland-Claisen rearrangement sequence of glycolate **179c** (170 mg, 0.461 mmol) was carried out with TFDA (273 µL, 1.38 mmol), NaF (1.9 mg, 0.046 mmol), in Diglyme (231 µL) then TMSCl (354 µL, 2.77 mmol) and KHMDS (5.54 mL, 0.5 M in toluene, 2.77 mmol) in THF (8 mL). The crude carboxylic acid was esterified using trimethylsilyldiazomethane (461 µL, 2 M in Et_2O, 0.923 mmol) in a MeOH/toluene mixture (1/1, 10 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O: 80/20) afforded 80 mg (40%) of **184c** as a slightly yellow oil.



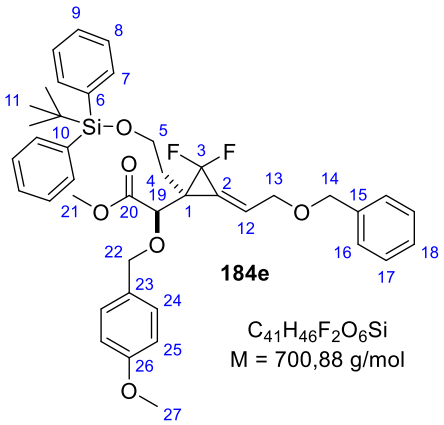
IR 1752, 1613, 1515, 1250, 1139, 1117, 1032, 822, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38–7.24 (m, 7H, H_9 + H_{10} + H_{11} + H_{17}), 6.87 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{18}), 6.24–6.19 (m, 1H, H_5), 4.60 (d, AB syst, J = 11.3 Hz, 1H, H_{15}), 4.56 (s, 2H, H_7), 4.52 (d, AB syst, J = 11.3 Hz, 1H, $H_{15'}$), 4.24–4.18 (m, 2H, H_6), 3.86 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H_{12}), 3.79 (s, 3H, H_{20}), 3.77 (s, 3H, H_{14}), 1.28 (s, 3H, H_4); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.7 (C_q, d, $^4J_{C\text{-}F}$ = 2.5 Hz, C_{13}), 159.5 (s, C_{19}), 138.0 (s, C_8), 129.8 (d, 2C, C_{10}), 129.3 (s, C_{16}), 128.5 (d, 2C, C_{17}), 127.8 (d, C_{11}), 127.7 (d, 2C, C_9), 127.4 (d, C_5), 125.6 (C_q, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 6.4 Hz, C_2), 113.9 (d, 2C, C_{18}), 107.8 (C_q, t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 294.1 Hz, C_3), 76.3 (CH, d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.4 Hz, C_{12}), 72.8 (t, C_7), 71.9 (t, C_{15}), 69.1 (t, C_6), 55.3 (q, C_{20}), 52.3 (q, C_{14}), 32.9 (C_q, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 12.1 Hz, C_1), 11.3 (CH_3, t, $^3J_{C\text{-}F}$ = 2.6 Hz, C_4); **HRMS** calcd for $C_{24}H_{26}F_2O_5Na$ (M+Na$^+$): 455.16377. Found: 455.16405.

Methyl (2*R)-2-[(1*S**,3*Z*)-1-*tert*-butyl-2,2-difluoro-3-(3-phenylpropylidene)cyclopropyl]-2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (184d).** Following the general procedure, the difluorocyclopropenation/Ireland-Claisen rearrangement sequence of glycolate **179d** (165 mg, 0.418 mmol) was carried out with TFDA (247 µL, 1.26 mmol), NaF (1.8 mg, 0.042 mmol), in Diglyme (209 µL) then TMSCl (214 µL, 1.67 mmol) and KHMDS (3.35 mL, 0.5 M in toluene, 1.67 mmol) in THF (7 mL). The crude carboxylic acid was esterified using trimethylsilyldiazomethane (418 µL, 2 M in Et_2O, 0.836 mmol) in a MeOH/toluene mixture (1/1, 5 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O: 80/20) afforded 62 mg (32%) of **184d** as a slightly yellow oil.



IR 1750, 1613, 1514, 1247, 1212, 1143, 1108, 1033, 821, 749, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{18}), 7.30–7.25 (m, 2H, H_{Ar}), 7.21–7.16 (m, 3H, H_{Ar}), 6.88 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{19}), 6.30 (t, J = 6.4 Hz, 1H, H_6), 4.66 (d, J = 11.2 Hz, 1H, H_{16}), 4.54 (d, J = 11.2 Hz, 1H, $H_{16'}$), 3.89 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H_{13}), 3.81 (s, 3H, H_{21}), 3.74 (s, 3H, H_{15}), 2.84 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H_8), 2.66–2.56 (m, 2H, H_7), 1.04 (s, 9H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.6 (s, C_{14}), 159.3 (s, C_{20}), 141.2 (s, C_9), 132.4 (d, C_6), 130.0 (s, C_{17}), 129.6 (d, 2C, C_{11}), 128.6 (d, 2C, C_{10}), 128.5 (d, 2C, C_{18}), 126.2 (d, C_{12}), 113.8 (d, 2C, C_{19}), 77.3 (t, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.9 Hz, C_{13}), 72.5 (t, C_{16}), 55.4 (q, C_{21}), 52.1 (q, C_{15}), 34.8 (s, C_2), 34.4 (t, C_8), 34.3 (t, C_7), 29.3 (q, 3C, C_1); **HRMS** calcd for $C_{27}H_{32}F_2O_4SiNa$ ($M+Na^+$): 481.21609. Found: 481.21588.

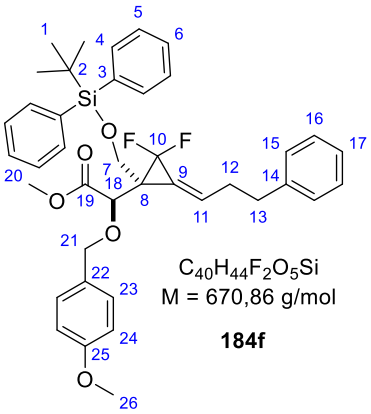
Methyl (2*R)-2-[(1*S**,3*Z*)-3-[2-(benzyloxy)ethylidene]-1-{2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]ethyl}-2,2-difluorocyclopropyl]-2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (184e).** Following the general procedure, the difluorocyclopropenation/Ireland-Claisen rearrangement sequence of glycolate **179e** (125 mg, 0.196 mmol) was carried out with TFDA (193 µL, 0.981 mmol), NaF (0.8 mg, 0.020 mmol), in Diglyme (98 µL) then TMSCl (100 µL, 0.785 mmol) and KHMDS (1.57 mL, 0.5 M in toluene, 0.785 mmol) in THF (4 mL). The crude carboxylic acid was esterified using trimethylsilyldiazomethane (196 µL, 2 M in Et_2O, 0.393 mmol) in a MeOH/toluene mixture (1/1, 5 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O: 80/20) afforded 59 mg (43%) of **184e** as a slightly yellow oil.



IR 1753, 1613, 1514, 1428, 1393, 1250, 1175, 1112, 1034, 823 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64–7.59 (m, 4H, H_{Ar}), 7.42–7.27 (m, 11H, H_{Ar}), 7.23 (apparent br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{24}), 6.83 (apparent br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{25}), 6.17–6.12 (m, 1H, H_{12}), 4.55 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, H_{22}), 4.53 (s, 2H, H_{14}), 4.44 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, $H_{22'}$), 4.19–4.12 (m, 2H, H_{13}), 3.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H_{19}), 3.80 (s, 3H, H_{27}), 3.77–3.62 (m, 2H, H_5), 3.61 (s, 3H, H_{21}), 2.22–2.10 (m, 1H, H_4), 2.06–1.93 (m, 1H, $H_{4'}$), 1.01 (s, 9H, H_{11}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.8 (s, C_{20}), 159.4 (s, C_{26}), 138.0 (s, C_{Ar}), 135.7 (d, 4C, C_{Ar}), 134.0 (s, C_{Ar}), 133.92 (s, C_{Ar}), 129.69 (d, 2C, C_{Ar}), 129.65 (d, 2C, C_{Ar}), 129.4 (s, C_{Ar}), 128.54 (d, 2C, C_{Ar}), 128.48 (d, C_{12}), 127.9 (d, C_{Ar}), 127.76 (d, 2C, C_{Ar}), 127.74 (d, 2C, C_{Ar}), 127.73 (d, 2C, C_{Ar}), 123.9 (s, C_2), 113.8 (d, 2C, C_{25}), 107.7 (C_q, t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 297.4 Hz, C_3), 76.4 (d, C_{19}), 72.8 (t, C_{14}), 72.0 (t, C_{22}), 69.1 (t, C_{13}), 61.5 (t, C_5), 55.4 (q, C_{27}), 52.2 (q, C_{21}), 34.7 (C_q, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 12.2 Hz, C_1), 29.5

(t, C_4), 26.9 (q, 3C, C_{11}), 19.3 (s, C_{10}); **HRMS** calcd for $C_{41}H_{46}F_2O_6SiNa$ ($M+Na^+$): 723.29239. Found: 723.29197.

Methyl (2*R)-2-[(1*R**,3*Z*)-1-{[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]methyl}-2,2-difluoro-3-(3-phenyl propylidene)cyclopropyl]-2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (184f).** Following the general procedure, the difluorocyclopropenation/Ireland-Claisen rearrangement sequence of glycolate **179f** (210 mg, 0.346 mmol) was carried out with TFDA (205 µL, 1.04 mmol), NaF (1.4 mg, 0.035 mmol), in Diglyme (173 µL) then TMSCl (177 µL, 1.38 mmol) and KHMDS (2.77 mL, 0.5 M in toluene, 1.38 mmol) in THF (6 mL). The crude carboxylic acid was esterified using trimethylsilyldiazomethane (346 µL, 2 M in Et_2O, 0.692 mmol) in a MeOH/toluene mixture (1/1, 10 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O: 80/20) afforded 112 mg (48%) of **184f** as a slightly yellow oil.

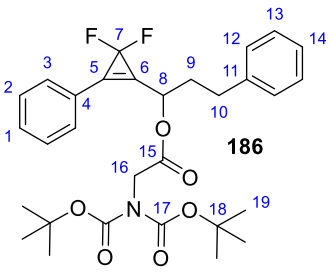


IR 1756, 1613, 1514, 1391, 1248, 1142, 1112, 1081, 1034, 824, 744, 702, 612 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68–7.60 (m, 4H, H_{Ar}), 7.42–7.23 (m, 10H, H_{Ar}), 7.21–7.16 (m, 3H, H_{Ar}), 6.86 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{24}), 6.46 (apparent br t, J = 6.1 Hz, 1H, H_{11}), 4.64 (d, AB syst, J = 11.3 Hz, 1H, H_{21}), 4.50 (d, AB syst, J = 11.3 Hz, 1H, H_{21}), 4.35 (dd, AB syst, J = 10.9, 3.1 Hz, 1H, H_7), 3.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H, H_{18}), 3.78 (s, 3H, H_{26}), 3.70 (s, 3H, H_{20}), 3.56 (dd, AB syst, J = 10.9, 1.8 Hz, 1H, $H_{7'}$), 2.85–2.79 (m, 2H, H_{13}), 2.63–2.52 (m, 2H, H_{12}), 1.02 (s, 9H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.8 (s, C_{19}), 159.4 (s, C_{25}), 141.05 (s, C_{14}), 135.79 (d, 2C, C_{Ar}), 135.76 (d, 2C, C_{Ar}), 133.20 (s, C_3), 133.14 (s, $C_{3'}$), 133.0 (s, C_{11}), 129.79 (d, C_{Ar}), 129.75 (d, C_{Ar}), 129.68 (d, 2C, C_{Ar}), 129.54 (s, C_{22}), 128.53 (d, 2C, C_{Ar}), 128.49 (d, 2C, C_{Ar}), 127.75 (d, 2C, C_{Ar}), 127.73 (d, 2C, C_{Ar}), 126.2 (d, C_{17}), 121.30 (C_q, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 6.2 Hz, C_9), 113.8 (d, 2C, C_{24}), 107.9 (C_q, t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 293.5 Hz, C_{10}), 74.3 (d, C_{18}), 71.7 (t, C_{21}), 59.3 (t, C_7), 55.3 (s, C_{26}), 52.1 (q, C_{20}), 39.4 (C_q, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 11.3 Hz, C_8), 34.4 (t, C_{13}), 34.1 (t, C_{12}), 26.9 (q, 3C, C_1), 19.3 (s, C_2); **HRMS** calcd for $C_{40}H_{44}F_2O_5SiNa$ ($M+Na^+$): 693.28183. Found: 693.28148.

4. Difluorocyclopropenation of glycinate 185

1-(3,3-difluoro-2-phenylcycloprop-1-en-1-yl)-3-phenylpropyl 2-{bis[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino} acetate (186). In an oven-dried flask were introduced NaF (1.3 mg, 0.030 mmol, 0.1 equiv) and alkyne **185** (493 mg, 0.304 mmol, 1.0 equiv). The vial was then flushed with argon, and dry diglyme (152 µL, c = 2 M) was added through the septum. The reaction mixture was then heated in a pre-equilibrated oil bath at 120 °C, and neat TFDA (180 µL, 0.912 mmol, 3.0 equiv) was added dropwise over 2 h using

a syringe pump. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 120 °C for 15 min and completion of the reaction was assessed by TLC or GC/MS. The reaction mixture was directly subjected to silica gel column chromatography with petroleum ether/Et_2O (80/20) as eluent to afford 150 mg of **186** (91%) as a colorless oil.



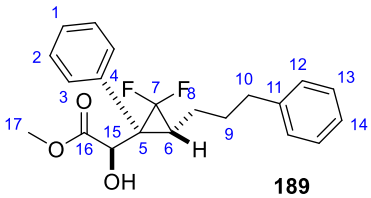
186

$C_{30}H_{35}F_2NO_6$
M = 543,61 g/mol

IR 1858, 1759, 1714, 1636, 1498, 1367, 1252, 1158, 1026, 769, 692 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.59–7.54 (m, 2H, H_{Ar}), 7.14–7.00 (m, 8H, H_{Ar}), 5.87–5.80 (m, 1H, H_8), 4.46 (d, AB syst, J = 17.5 Hz, 1H, H_{16}), 4.40 (d, AB syst, J = 17.5 Hz, 1H, H_{16}), 2.72–2.53 (m, 2H, H_{10}), 2.10–1.90 (m, 2H, H_9), 1.35 (s, 18H, H_{19}); **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 168.6 (s, C_{15}), 152.5 (s, 2C, C_{17}), 140.7 (s, C_{11}), 131.3 (d, C_1), 131.05 (d, C_{14}), 129.35 (d, 2C, C_{Ar}), 128.85 (d, 2C, C_{Ar}), 128.78 (d, C_{Ar}), 128.69 (s, C_5), 128.4 (d, C_{Ar}), 126.5 (d, 2C, C_{Ar}), 124.9 (C_q, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 11.6 Hz, C_6), 123.5 (s, C_4), 82.85 (s, 2C, C_{18}), 68.7 (d, C_8), 47.4 (t, C_{16}), 34.9 (t, C_9), 31.1 (t, C_{10}), 27.9 (q, 3C, C_{19}).

5. Diastereoselective hydrogenation of *gem*-difluoroalkylidenecyclopropane 167

Methyl (2*R)-2-[(1*S**,3*R**)-2,2-difluoro-1-phenyl-3-(3-phenylpropyl)cyclopropyl]-2-hydroxyacetate (189).** Alkylidenecyclopropane **167** (300mg, 0.837 mmol) was hydrogenated in the presence of Crabtree's Catalyst [Ir]-**I** (40.5 mg, 50.1 µmol, 0.06 equiv) in CH_2Cl_2 (10 mL) [H_2 (1 atm), rt, 18 h]. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and analysis of the residue by ^{1}H NMR spectroscopy *indicated the formation of a single detectable diastereomer (dr > 96:4).* The crude material was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 80/20) to afford 275 mg (91%) of ester **189** as a colorless oil. The relative configuration of **189** was assigned on the basis of previous results.



189

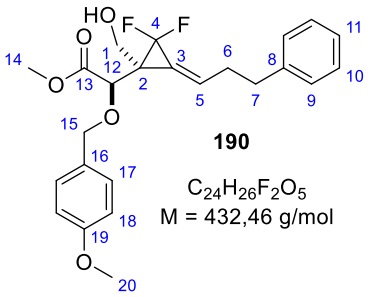
$C_{21}H_{22}F_2O_3$
M = 360,39 g/mol

IR 3515, 1742, 1604, 1445, 1263, 1195, 1098, 748, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35–7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 7.21–7.11 (m, 5H, H_{Ar}), 4.16 (s, 1H, H_{15}), 3.81 (s, 3H, H_{17}), 2.74 (s, 1H, OH), 2.69–2.51 (m, 2H, H_{10}), 2.10 (dddd, $^3J_{H\text{-}F}$ = 14.8 Hz, $J_{H\text{-}H}$ = 9.5, 5.1, 2.1 Hz, 1H, H_6), 1.83–1.73 (m, 2H, H_9), 1.67–1.56 (m, 1H, H_8), 1.16–1.05 (m, 1H, $H_{8'}$) ; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.0 (C_q, d, $^4J_{C\text{-}F}$ = 2.6 Hz, C_{16}), 142.0 (s, C_{11}), 131.5 (d, 2C, C_2), 129.5 (s, C_4), 128.52 (d, 2C, C_3), 128.49 (d, 2C, C_{13}), 128.47 (d, C_1), 128.41 (d, 2C, C_{12}), 126.0 (s, C_{14}), 114.5 (C_q, dd, $^1J_{C\text{-}F}$ = 293.4, 288.7 Hz, C_7), 73.8 (CH, dd, $^3J_{C\text{-}F}$ = 7.8, 2.4 Hz, C_{15}), 52.8 (s, C_{17}),

40.8 (C_q, dd, $^2J_{C\text{-}F}$ = 10.8, 8.8 Hz, C_5), 35,5 (t, C_{10}), 31.2 (CH, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 9.6 Hz, C_6), 30.9 (t, C_9), 24.1 (CH_2, d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 2.7 Hz, C_8); **HRMS** calcd for $C_{21}H_{22}F_2O_3Na$ ($M+Na^+$): 383.14292. Found: 383.14304.

6. Diastereoselective hydrogenation of *gem*-difluoroalkylidenecyclopropane 184e

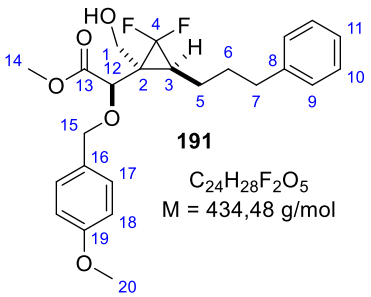
Methyl (2*R)-2-[(1*R**,3*Z*)-2,2-difluoro-1-(hydroxymethyl)-3-(3-phenylpropylidene)cyclopropyl]-2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (190)** To a solution of silyl-alkylidenecyclopropane **184e** (97 mg, 0.081 mmol) in THF (8 mL) at 0 °C, were subsequently added AcOH (41 µL, 0.723 mmol) and TBAF (723 µL, 1 M in THF, 0.723 mmol). After 18 h stirring at rt, the reaction mixture was hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl. The resulting mixture was diluted with EtOAc, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 80/20) to afford 34.1 mg (55%) of alcohol **190** as a colorless oil.



IR 3522, 1752, 1613, 1514, 1438, 1394, 1250, 1176, 1128, 1035, 823, 750, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32–7.24 (m, 5H, H_{Ar}), 7.22–7.16 (m, 3H, H_{Ar}), 6.88 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{18}), 6.26 (tt, J = 6.1, 2.0 Hz, 1H, H_5), 4.63 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, H_{15}), 4.52 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, $H_{15'}$), 3.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H_{12}), 3.92–3.78 (m, 2H, H_1), 3.81 (s, 3H, H_{20}), 3.78 (s, 3H, H_{14}), 2.86–2.79 (m, 2H, H_7), 2.62–2.55 (m, 2H, H_6); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171.2 (s, C_{13}), 159.7 (s, C_{19}), 140.8 (s, C_8), 132.5 (d, C_5), 130.0 (d, 2C, C_{10}), 128.7 (s, C_{16}), 128.6 (d, 2C, C_{17}), 128.5 (d, 2C, C_9), 126.3 (d, C_{11}), 120.9 (C_q, t, $^3J_{C\text{-}F}$ = 6.6 Hz, C_3), 114.0 (d, 2C, C_{18}), 76.1 (CH, t, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.3 Hz, C_{12}), 72.4 (t, C_{15}), 59.9 (t, C_1), 55.4 (q, C_{20}), 52.5 (q, C_{14}), 38.5 (C_q, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 12.1 Hz, C_2), 34.3 (t, C_6), 34.0 (t, C_7); **HRMS** calcd for $C_{24}H_{26}F_2O_5Na$ ($M+Na^+$): 455.16405. Found: 455.16394.

Methyl (2*R)-2-[(1*R**,3*R**)-2,2-difluoro-1-(hydroxymethyl)-3-(3-phenylpropyl)cyclopropyl]-2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (191).** Alkylidenecyclopropane **190** (35 mg, 0.081 mmol) was hydrogenated in the presence of Crabtree's Catalyst [Ir]-**I** (3.9 mg, 4.9 µmol, 0.06 equiv) in CH_2Cl_2 (2 mL) [H_2 (1 atm), rt, 18 h]. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and analysis of the residue by ^{1}H NMR spectroscopy *indicated the formation of a single detectable diastereomer (dr > 96:4).* The crude material was purified by flash chromatography (petroleum

ether/EtOAc: 80/20) to afford 32.3 mg (92%) of ester **191** as a colorless oil. The relative configuration of **191** was assigned on the basis of previous results.



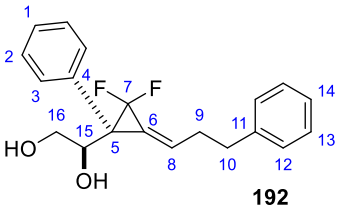
191

$C_{24}H_{28}F_2O_5$
M = 434,48 g/mol

IR 3518, 1752, 1615, 1516, 1252, 1109, 10036, 825, 752, 703 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31–7.26 (m, 4H, H_{Ar}), 7.22–7.15 (m, 3H, H_{Ar}), 6.88 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 1H, H_{18}), 4.59 (d, AB syst, J = 11.0 Hz, 1H, H_{15}), 4.47 (d, AB syst, J = 11.0 Hz, 1H, $H_{15'}$), 3.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H_{12}), 3.91 (ddd, J = 12.4, 7.0, 3.0 Hz, 1H, H_1), 3.81 (s, 3H, H_{20}), 3.75 (s, 3H, H_{14}), 3.67 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.72–2.56 (m, 1H, H_7), 1.79–1.66 (m, 2H, H_6), 1.66–1.56 (m, 1H, H_1), 1.60 (s, 1H, H_3), 1.46–1.36 (m, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171.7 (C_q, d, $^4J_{C\text{-}F}$ = 2.9 Hz, C_{13}), 159.7 (s, C_{19}), 141.9 (s, C_8), 129.9 (d, 2C, C_{10}), 128.9 (s, C_{16}), 128.51 (d, 2C, C_9), 128.46 (d, 2C, C_{17}), 126.0 (d, C_{11}), 114.0 (d, 2C, C_{18}), 74.8 (CH, dd, $^3J_{C\text{-}F}$ = 7.1, 1.6 Hz, C_{12}), 72.6 (t, C_{15}), 61.0 (CH_2, d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 6.0 Hz, C_1), 55.4 (q, C_{20}), 52.6 (q, C_{14}), 36.0 (C_q, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 11.0, 7.9 Hz, C_2), 35.4 (t, C_6), 31.1 (t, C_7), 30.4 (C_q, t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 10.1 Hz, C_3), 22.8 (t, C_5); **HRMS** calcd for $C_{24}H_{28}F_2O_5Na$ ($M+Na^+$):457.17970. Found: 457.17945.

7. Synthesis of aldehyde 195

(1*R)-1-[(1*S**,3*Z*)-2,2-difluoro-1-phenyl-3-(3-phenylpropylidene)cyclopropyl]ethane-1,2-diol (192).** To a solution of ester **167** (89.6 mg, 0.250 mmol) in a THF (5 mL) was added LAH (19.0 mg, 0.500 mmol) at 0 °C. After 1 h stirring, the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and poured into a freshly prepared aqueous Rochelle's salt solution (10%). After 1 h stirring, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined extracts were washed with brine, then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromatography with petroleum ether/Et_2O (50/50) to afford 59.5 mg (72%) of 1,2-diol **192** as a white solid.



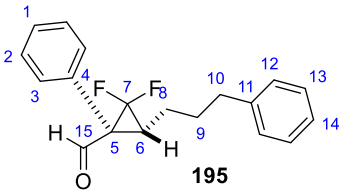
192

$C_{20}H_{20}F_2O_2$
M = 330,37 g/mol

Mp = 164–166 °C; **IR** 3413, 2924, 1732, 1672, 1602, 1493, 1453, 1302, 1214, 1029, 756, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 7.40–7.34 (m, 2H, H_{Ar}), 7.34–7.15 (m, 8H, H_{Ar}), 6.64 (t, J = 6.0 Hz, 1H, H_8), 5.31 (d, J = 4.5 Hz, OH), 4.58 (dd, J = 6.2, 5.1 Hz, OH), 3.64–3.56 (m, 1H, H_{15}), 3.29–3.21 (m, 1H, H_{16}), 3.09 (ddd, J = 10.9, 7.4, 5.0 Hz, 1H, $H_{16'}$), 2.83–2.70 (m, 2H, H_{10}), 2.60–2.51 (m, 2H, H_9); **^{13}C NMR** (100 MHz, DMSO) δ 140.9 (s, C_{11}), 132.4 (C_q, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.5 Hz, C_4), 131.4 (d, C_8), 130.6 (d, 2C, C_2), 128.34 (d, 2C, C_3), 128.33 (d, 2C, C_{13}), 127.5 (d, 2C, C_{12}), 127.3 (d, C_1), 126.0 (d, C_{14}), 123.2 (C_q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 5.5 Hz, C_6), 109.1 (C_q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 294.9 Hz, C_7),

71.3 (d, C_{15}), 63.3 (t, C_{16}), 42.9 (C_q, $^2J_{C-F}$ = 11.7 Hz, C_5), 33.8 (t, C_{10}), 33.4 (t, C_9); **HRMS** calcd for $C_{20}H_{20}F_2O_2Na$ ($M+Na^+$): 353.13236. Found: 353.13228.

(1*R,3*R**)-2,2-difluoro-1-phenyl-3-(3-phenylpropyl)cyclopropane-1-carbaldehyde (195)** To a solution of 1,2-diol **194** (10 mg, 0.028 mmol) in a THF (2 mL) was added LAH (2.1 mg, 0.055 mmol) at 0 °C. After 1 h stirring, the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and poured into a freshly prepared aqueous Rochelle's salt solution (10%). After 1 h stirring, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined extracts were washed with brine, then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (2 mL) and $NaIO_4/SiO_2$ (80 mg, 14,9% w/w, 0.055 mmol) was added in one portion at rt. After 1 h, the crude mixture was concentrated and subjected to preparative TLC plate using petroleum ether/Et_2O (90/10) to afford 6.0 mg (72%) of aldehyde **195** as a colorless oil.



195

$C_{19}H_{18}F_2O$
M = 300,34 g/mol

IR 1719, 1604, 1454, 1261, 1195, 1151, 1113, 1018, 750, 724, 701 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.41 (s, 1H, H_{15}), 7.46–7.37 (m, 2H, H_{Ar}), 7.31–7.16 (m, 5H, H_{Ar}), 7.16–7.12 (m, 2H, H_{Ar}), 2.75 (dddd, J = 14.9, 9.5, 5.2, 3.6 Hz, 1H, H_6), 2.60 (tdd, J = 21.6, 13.9, 7.6 Hz, 2H, H_{10}), 1.80 (hept, J = 6.6 Hz, 2H, H_9), 1.65–1.53 (m, 1H, H_8), 1.25–1.14 (m, 1H, $H_{8'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 194.0 (C_q, dd, $^4J_{C-F}$ = 4.4, 3.1 Hz, C_{15}), 141.6 (s, C_{11}), 131.3 (d, 2C, C_2), 129.1 (d, 2C, C_3), 128.94 (s, C_4), 128.86 (d, C_1), 128.6 (d, 2C, C_{13}), 128.4 (d, 2C, C_{12}), 126.1 (s, C_{14}), 114.0 (C_q, dd, $^1J_{C-F}$ = 294.8, 291.2 Hz, C_7), 49.6 (C_q, dd, $^2J_{C-F}$ = 12.6, 8.7 Hz, C_5), 35,4 (t, C_{10}), 33.5 (CH, t, $^2J_{C-F}$ = 9.3 Hz, C_6), 30.4 (t, C_9), 23.4 (CH_2, d, $^3J_{C-F}$ = 2.7 Hz, C_8); **HRMS** calcd for $C_{19}H_{19}F_2O$ ($M+H^+$): 301.13985. Found: 301.12008.