THESE DE DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

Spécialité

CHIMIE ORGANIQUE
(ED 406)

Présentée par

Mr Frédéric MIEGE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de la thèse

REARRANGEMENTS DE CYCLOPROPENE-ENES CATALYSES PAR LES METAUX DE TRANSITION APPLICATION A LA SYNTHESE D'HETEROCYCLES

soutenue le 02 décembre 2011, devant le jury composé de :

J. COSSY	Directeur de thèse
G. MASSON	Rapporteur
F. GAGOSZ	Rapporteur
F. CHEMLA	Examinateur
P. BELMONT	Examinateur
C. MEYER	Examinateur

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier Madame Géraldine Masson, Chargée de recherche au CNRS, Monsieur Fabien Gagosz, Chargé de recherche au CNRS, Monsieur Fabrice Chemla, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie Paris VI, et Monsieur Philippe Belmont, Professeur à l'Université Descartes Paris V, d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Je tiens à exprimer ma plus grande gratitude au Professeur Janine Cossy qui m'a accueilli au sein de son laboratoire et a accepté de diriger ces travaux. Je souhaite la remercier pour la confiance qu'elle m'a témoignée, la grande liberté qu'elle m'a accordée au cours de cette thèse et ses encouragements au cours de nos discussions scientifiques ainsi que pour le soutien apporté dans ma recherche d'un stage post-doctoral.

Bien qu'une thèse soit avant tout un projet personnel, sa réalisation n'en fût que plus aisée par la présence d'une vraie équipe au sein de laquelle a régné une excellente ambiance.

A tout seigneur tout honneur, je souhaiterais sincèrement remercier Christophe Meyer qui m'a encadré tout au long des années que j'ai passées au laboratoire. Depuis le stage de première année jusqu'à la thèse en passant par le stage de troisième année et le stage de Master, tu m'as transmis ton enthousiasme et ta passion inégalables pour la chimie organique. J'ai aussi beaucoup bénéficié de nos nombreuses heures passées à discuter des possibilités synthétiques offertes par les cyclopropènes mais aussi des autres projets en cours dans l'équipe. Tu as également été une excellente victime consentante pour mes traits d'humour (pas toujours réussis) en ta qualité de voisin direct de bureau. Merci pour cette formidable expérience que fût la préparation de ce doctorat.

Je remercie Stellios Arseniyadis pour les innombrables repas ensemble et les nombreuses discussions, parfois sérieuses mais toujours animées.

J'aimerais remercier Véronique Bellosta, Domingo Gomez-Pardo, Sebastien Reymond, Andrei Corbu et Damien Belloti pour leur aide et leurs conseils.

Je voudrais remercier Claude Chassagnard et Thomas Aubineau pour les incroyables spectres RMN et en particulier pour les protons et carbones prioritaires (justifiés !) que vous m'avez gentiment accordés.

Je souhaite remercier Philibertine Marohaly, Patricia Firmin, Lise Lejay et Francis Cahuzac qui nous permettent de travailler tous les jours dans de bonnes conditions.

Vient le tour des étudiants que j'ai cotoyés tout au long de mon passage au laboratoire: Anne-Frédérique est vivement remerciée pour m'avoir mis le pied à l'étrier lors de mon premier stage au laboratoire. Je souhaite remercier Marion Barbazanges pour sa motivation et son intensité au laboratoire. Je remercie également Guillaume Cantagrel pour les nombreux retours à la base à pied pendants lesquels nous laissions divaguer nos esprits et Valérie Druais pour tous les bons moments partagés pendant les deux années de superposition de nos thèses et pour m'avoir transmis le savoir des distillations.

Je souhaite vivement remercier les trois autres membres des "Fantastic Four", sans qui les derniers dix-huit mois de cette thèse auraient été complètement différents:

- Muet-Man (a.k.a. Benoît de Carné-Carnavalet) pour avoir été capable de ne rien dire pendant des après-midi entiers alors que je ne faisais que bavarder.
- Simon la Balance (a.k.a. Simon Specklin) pour sa capacité à dénoncer.
- Super Froussard (a.k.a. Alexis Archambeau) pour sa propension à être effrayé par tout (et n'importe quoi) et pour s'être jeté corps et âme dans la fantastique chimie des cyclopropènes.

Je remercie enfin les stagiaires (Timotée, Romain, Sandy) qui sont venus, ont vu et sont repartis au cours de ces trois années.

Je souhaite également remercier Thomas Cochet pour les hectolitres de caf' engloutis tous les matins de 9h à 10h. Nous étions parfois accompagnés de Claire Guérin et Anne Cochi que je remercie vivement d'avoir traversé l'ensemble des méandres du doctorat avec moi.

Je n'oublie pas les autres membres du laboratoire que j'ai pu croiser au cours de ces trois ans: Julien, Amandine, Charlélie, Aurélia, Romain, Béranger, Bruno, Aurélie, Tom, Aude, Jérémy, Laurent, Raphaël et Adrien. Merci pour votre bonne humeur.

Et parce qu’une thèse ne se résume pas à la vie dans le laboratoire, je tiens à remercier ceux qui m’ont accompagné dans la "vie réelle":

Tout d’abord Renaud, Thomas, Chris, Eddy, Perrine, MG avec qui j’ai partagé tant de soirées et de week-end. Ce fût un plaisir toujours renouvelé de partager avec vous les entraînements, les repas, les soirées sportives (ou pas), les brunchs,... Si les producteurs belges et irlandais ne s’en sortent pas, ce ne sera pas à cause de nous !!

Je souhaite remercier mes parents sans qui rien de cela n’aurait été possible. Vous avez toujours eu une totale confiance dans mes choix, que ce soit la prépa, l’école d’ingénieur ou le doctorat. Merci beaucoup pour votre soutien tout au long de ces années. Je remercie également mon frère et ma sœur pour les moments partagés lors de mes (peu fréquents) retours à la maison.

Enfin, je remercie Lise avec qui je partage ma vie (6 years and counting…). Merci de m’avoir accompagné pendant toutes ces années et de m’avoir soutenu pendant ce doctorat. Merci beaucoup d’avoir supporté les innombrables discussions de doctorant sans (trop) râler. Un nouveau chapitre de notre vie va commencer de l’autre côté de l’Atlantique et je suis comblé de le partager avec toi.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES 7

INTRODUCTION GENERALE..... 9

CHAPITRE 1: METHODES PRINCIPALES DE PREPARATION DES CYCLOPROPENES. ADDITIONS SUR LA DOUBLE LIAISON DES CYCLOPROPENES CATALYSEES PAR LES METAUX DE TRANSITION..... 15

1 - Méthodes principales de préparation des cyclopropènes 17

1.1 - Synthèse de cyclopropènes 3,3-disubstitués 20

1.1.1 - A partir d'halogénures cyclopropaniques [Schéma 5, voie (a)] 20

1.1.2 - A partir de 1,3-dihalogénoalcanes [Schéma 5, voie (b)] 21

1.1.3 - A partir de l'acétylène ou d'alcynylsilanes par cycloaddition [2+1] [Schéma 5, voie (d)]..... 22

1.2 - Synthèse de cyclopropènes substitués en C3 et C1 ou en C3, C2 et C1 24

1.2.1 - A partir de trihalogénocyclopropanes [Schéma 5, voie (c)]..... 25

1.2.2 - A partir d'alcynes substitués par cyclopropénation [Schéma 5, voie (d)]..... 27

1.2.3 - Dédoublement cinétique de dérivés d'acides cycloprop-2-énylcarboxyliques 28

1.2.4 - Cyclopropénation énantiosélective d'alcynes à l'aide de composés diazo possédant un groupement électroattracteur..... 29

1.2.5 - Cyclopropénation énantiosélective à l'aide de composés diazo possédant un groupement électroattracteur et un groupement électrodonneur 31

1.2.6 - Cyclopropénation énantiosélective à l'aide de composés diazo possédant deux groupements électroattracteurs 33

1.2.7 - A partir d'autres cyclopropènes par fonctionnalisation [Schéma 5, voie (e)] 34

1.2.7.1 - Par métallation et ajout d'un électrophile 34

1.2.7.2 - Couplages pallado-catalysés impliquant des cyclopropénylmétaux 37

1.2.7.3 - Couplages pallado-catalysés impliquant des iodures cyclopropéniques 38

1.3 - Bilan et tableau récapitulatif..... 39

2 - Généralités sur les réactions des cyclopropènes catalysées par les métaux de transition..... 41

3 - Additions catalysées par des métaux de transition sur la double liaison des cyclopropènes.. 43

3.1 - Hydrogénation, hydroformylation et hydroacylation de cyclopropènes. 44

3.1.1 - Hydrogénation 44

3.1.2 - Hydroformylation..... 45

3.1.3 - Hydroacylation..... 46

3.2 - Addition de pro-nucléophiles sur les cyclopropènes 46

3.2.1 - Hydroalcynylation 46

3.2.2 - Hydrophosphorylation 47

3.3 - Hydrométallation, métallométallation et carbométallation de cyclopropènes..... 48

3.3.1 - Hydrométallation 48

3.3.2 - Dimétallation 51

3.3.3 - Carbométallation 52

3.3.3.1 - Carbozincations catalysées par le fer ou le cuivre..... 52

3.3.3.2 - Carbomagnésiation cupro-catalysée 54

3.4 - Bilan..... 56

CHAPITRE 2: REACTIONS DE METATHESE IMPLIQUANT DES CYCLOPROPENES 59

1 - Réactions de métathèse impliquant des cyclopropènes..... 61
1.1 - Polymérisation par ouverture de cycle par métathèse 61
1.2 - Ouverture de cycle par métathèse croisée des acétals de la cyclopropénone 63
1.3 - Ouverture de cycle par métathèse désymétrisante–métathèse croisée 66

2 - Rappels sur les réarrangements de cycles par métathèse 68
2.1 - Généralités 68
2.2 - Considérations mécanistiques 69
2.3 - Applications 70
2.3.1 - Réarrangements de structures bicycliques 70
2.3.2 - Réarrangements de cycloalcènes de taille moyenne 71
2.3.3 - Réarrangements de cyclobutènes 72

3 - Résultats: Réarrangements de cycle par métathèse de cyclopropènes 74
3.1 - Objectif 74
3.2 - Réarrangements de cycle par métathèse des cyclopropènes possédant une chaîne insaturée en C3 75
3.2.1 - Préparation des substrats requis pour l'étude 75
3.2.2 - Synthèse d'hétérocycles par réarrangement de cycle par métathèse des cyclopropènes de type **A** 77
3.2.3 - Bilan et discussion mécanistique 80
3.3 - Réarrangements de cycle par métathèse des cyclopropènes possédant une chaîne insaturée en C2 83
3.3.1 - Préparation des substrats requis pour l'étude 83
3.3.2 - Synthèse d'hétérocycles par réarrangement de cycle par métathèse des cyclopropènes de type **B** 86
3.3.3 - Bilan et perspectives 92

CHAPITRE 3: OUVERTURE DE CYCLOPROPENES EN PRESENCE DE COMPLEXES DE METAUX DE TRANSITION. CYCLOISOMERISATION DE CYCLOPROPENE-ENES 97

1 - Ouverture de cyclopropènes en présence de complexes de métaux de transition 100
1.1 - Considérations structurales 103
1.2 - Addition de nucléophiles sur les carbénoïdes résultant de l'ouverture des cyclopropènes 106
1.2.1 - Réactions intramoléculaires 106
1.2.1.1 - Réarrangement des cyclopropènes substitués par des groupements carbonyles en C3 en furanes 106
1.2.1.2 - Réarrangement d'acétates de cyclopropénylcarbinyle en 2-acétoxy-1,3-diènes 115
1.2.1.3 - Réarrangement des cyclopropènes substitués en C3 par un groupement 2-pyridyle en indolizines 116
1.2.1.4 - Réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire 117
1.2.1.5 - Réarrangement de 3-styrylcyclopropènes en cyclopentadiènes 122
1.2.2 - Réactions intermoléculaires 123
1.2.2.1 - Addition de pro-nucléophiles aminés et carbonés 123
1.2.2.2 - Addition d'alcools 123
1.2.2.3 - Addition de diphénylsulfoxyde 124
1.2.2.4 - Réaction avec les furanes 125
1.3 - Cycloaddition 126
1.3.1 - Carbonylation d'esters et de cétones cyclopropéniques: cycloaddition [5+1] 126
1.3.2 - Cycloaddition [5+2] entre les cyclopropénylcétones et les alcynes 127
1.3.3 - Cycloaddition [3+2] de cyclopropène-ynes 128

1.3.4 - Cycloaddition [3+2+1] carbonylante de cyclopropène-ènes et de cyclopropène-ynes 129
1.4 - Réactions caractéristiques des carbènes 130
1.4.1 - Homocouplage 130
1.4.2 - Insertion dans des liaisons C(sp^3)-H 131
1.4.3 - Cyclopropanation d'alcènes 133
1.4.3.1 - Réactions intermoléculaires 133
1.4.3.2 - Réactions intramoléculaires 136

2 - Contexte et objectif: Synthèse de bicyclo[n.1.0]alcanes par des réactions catalysées par des métaux de transition 138
2.1 - Contexte 138
2.2 - Objectifs 145

3 - Résultats: Cycloisomérisation de cyclopropène-ènes catalysée par des complexes d'or 147
3.1 - Etude préliminaire 147
3.1.1 - Synthèse du substrat-type requis pour l'étude 147
3.1.2 - Réactivité du cyclopropène-ène **71** en présence de complexes de métaux de transition et d'acides de Brønsted 148
3.1.3 - Détermination de la configuration relative du composé **72** 150
3.1.4 - Analyse des résultats 151
3.1.4.1 - Interprétation de la diastéréosélectivité 151
3.1.4.2 - Effets des substituants en C1 et C3 du cyclopropène 153
3.1.4.3 - Ozonolyse du 5-isopropylidène-3-oxabicyclo[4.1.0]heptane **72** 156
3.2 - Cycloisomérisation d'éthers allyliques dérivés de cyclopropénylcarbinols: synthèse de 3-oxabicyclo-[4.1.0]heptanes 157
3.2.1 - Cycloisomérisation d'éthers allyliques diversement substitués dérivés du cyclopropénylcarbinol **70** 157
3.2.1.1 - Synthèse des substrats requis pour l'étude 157
3.2.1.2 - Cycloisomérisation des éthers allyliques substitués dérivés du cyclopropénylcarbinol **70** 159
3.2.2 - Cycloisomérisation d'éthers allyliques dérivés de divers cyclopropényl-carbinols secondaires 162
3.2.2.1 - Synthèse des substrats requis pour l'étude 162
3.2.2.2 - Cycloisomérisation des cyclopropène-ènes **99** et **107–113** 167
3.2.3 - Bilan 169
3.3 - Cycloisomérisation de *N*-allylcyclopropénylcarbinylamines 169
3.3.1 - Synthèse des substrats requis pour l'étude 169
3.3.2 - Cycloisomérisation de *N*-allyl-cyclopropénylcarbinylamines catalysée par le chlorure d'or(I) .. 172
3.3.3 - Bilan 175
3.4 - Cycloisomérisation de cyclopropène-ènes catalysée par des complexes d'or(I): synthèse de bicyclo[4.1.0]heptanes 176
3.4.1 - Synthèse des substrats requis pour l'étude 176
3.4.2 - Cycloisomérisation de cyclopropène-ènes: synthèse de bicyclo[4.1.0]-heptanes substitués 179
3.4.3 - Bilan 183
3.5 - Extension aux éthers de vinyl- et d'allyldiméthylsilyle dérivés de cyclopropénylcarbinols 184
3.6 - Bilan: cycloisomérisation de cyclopropène-ènes catalysée par des complexes d'or 186

4 - Résultats: Synthèse de benzobicyclo[6.1.0]nonanes par cycloisomérisation de cyclopropène-ènes catalysée par le rhodium(II) 189
4.1 - Objectif de l'étude et résultats préliminaires 189
4.1.1 - Objectif 189
4.1.2 - Résultats préliminaires 191

4.2 - Cycloisomérisation de (2-allyloxy)phénylcyclopropénylcarbinols substitués catalysée par $Rh_2(OAc)_4$: Synthèse de benzo-3-oxabicyclo-[6.1.0]nonanes 195
4.2.1 - Préparation des substrats requis pour l'étude 195
4.2.1.1 - Préparation de cyclopropénylcarbinols **Y'** substitués sur le cycle aromatique 195
4.2.1.2 - Préparation de cyclopropénylcarbinols **Y'** possédant des éthers allyliques phénoliques substitués 197
4.2.2 - Cycloisomérisation des (2-allyloxy)phénylcyclopropénylcarbinols **Y'** diversement substitués .. 199
4.2.2.1 - Substrats possédant un groupement aromatique substitué 199
4.2.2.2 - Evaluation de la tolérance fonctionnelle 201
4.2.2.3 - Substrats possédant un éther allylique substitué 202
4.2.2.4 - Transformation des benzo-3-oxabicyclo[6.1.0]nonanes **Z'** 204
4.3 - Cycloisomérisation de 1,8-cyclopropène-ènes en benzobicyclo-[6.1.0]nonanes 207
4.3.1 - Etude de l'influence des atomes d'oxygène 207
4.3.2 - Synthèse de benzoxocanes possédant un groupement amino en position benzylique 209
4.3.3 - Synthèse de benzazocanes possédant un motif bicyclo[6.1.0]nonane 211

EXPERIMENTAL SECTION: RING-REARRANGEMENT METATHESIS OF CYCLOPROPENE-ENES 221

1 - Synthesis and ring-rearrangement metathesis of cyclopropene-enes of type A 225
1.1 - Synthesis of cyclopropene-enes of type **A** 225
1.2 - Ring-rearrangement metathesis of cyclopropene-enes of type **A** 231

2 - Synthesis and ring-rearrangement metathesis of cyclopropene-enes of type B 235
2.1 - Synthesis of cyclopropene-enes of type **B** 235
2.2 - Ring-rearrangement metathesis of cyclopropenes of type **B** 246

EXPERIMENTAL SECTION: TRANSITION METAL-CATALYZED CYCLOISOMERIZATION OF CYCLOPROPENE-ENES 255

1 - Gold-catalyzed cycloisomerization of cyclopropene-enes 257
1.1 - Preliminary study 257
1.1.1 - Synthesis and transition metal-catalyzed cycloisomerization of cyclopropene-ene **71** 257
1.1.2 - Determination of the relative configuration of 3-oxabicyclo[4.1.0]heptane **72** 260
1.1.3 - Gold-catalyzed cycloisomerization of cyclopropene-ene **34** 262
1.1.4 - Synthesis of cyclopropene-ene **81** 263
1.1.5 - Ozonolysis of 3-oxabicyclo[4.1.0]heptane **72** 264
1.2 - Gold-catalyzed cycloisomerization of allylcyclopropenylcarbinyl ethers 266
1.2.1 - Synthesis and gold-catalyzed cycloisomerization of allylcyclopropenyl-carbinyl ethers derived from cyclopropenylcarbinol **70** 266
1.2.1.1 - Synthesis of allylic ethers **86–91** 266
1.2.1.2 - Gold-catalyzed cycloisomérisation of cyclopropene-enes **86–91** 270
1.2.2 - Synthesis and gold-catalyzed cycloisomerization of allylcyclopropenyl-carbinyl ethers 275
1.2.2.1 - Synthesis of allylcyclopropenylcarbinyl ethers **99** 275
1.2.2.2 - Synthesis and determination of the relative configuration of cyclopropenylcarbinols **101** and **102** 276
1.2.2.3 - Synthesis of allylcyclopropenylcarbinyl ethers **107–113** 279
1.2.2.4 - Gold-catalyzed cycloisomerisation of cyclopropene-ene **99** and **107–113** 284
1.3 - Gold-catalyzed cycloisomerization of N-allylcyclopropenylcarbinyl-amines 290
1.3.1 - Synthesis of *N*-allylcyclopropenylcarbinylamines 290
1.3.2 - Gold-catalyzed cycloisomerisation of cyclopropene-enes **124**, **125**, **129–133** and **138** 299

1.4 - Synthesis of bicyclo[4.1.0]heptanes 308
1.4.1 - Synthesis of cyclopropene-enes 308
1.4.2 - Gold-catalyzed cycloisomerisation of cyclopropene-enes **148**, **153**, **164**, **166** and **167** 318
1.5 - Synthesis and cycloisomerization of cyclopropene-enes **170** and **174** 323

2 - Rhodium-catalyzed cycloisomerization of cyclopropene-enes 330
2.1 - Preliminary study 330
2.1.1 - Synthesis of cyclopropene-ene **180** 330
2.1.2 - Synthesis and rhodium-catalyzed cycloisomerization of cyclopropene-ene **182** 332
2.1.3 - Determination of the relative configuration of benzoxocane **183** 334
2.1.4 - Synthesis and rhodium-catalyzed cycloisomerization of (*S*)-**182** 335
2.2 - Synthesis and rhodium-catalyzed cycloisomerization of (2-allyloxy)-phenylcyclopropenylcarbinols 339
2.2.1 - Synthesis of cyclopropène-enes **191–196** and **199** 339
2.2.2 - Synthesis of cyclopropene-enes **208–212** 349
2.2.3 - Rhodium catalyzed cycloisomerization of cyclopropene-enes **191–196** and **199** 355
2.2.4 - Rhodium catalyzed cycloisomerization of cyclopropene-enes **208–212** 360
2.3 - Ozonolysis of benzoxocanes **213**, **215**, **220** and **183** 364
2.4 - Synthesis and cycloisomerization of cyclopropene-enes **237** and **240** 371
2.5 - Synthesis and cycloisomerization of cyclopropene-enes **246** and **247** 376
2.6 - Synthesis of cyclopropene-enes **252** and **257** and cycloisomerization of **257** 380

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

Å	:	angström
Ac	:	acétyle
acac	:	acétylacétonate
Ad	:	1-adamantyle
All	:	allyle
Alloc	:	allyloxycarbonyle
Ar	:	aryle
aq.	:	aqueux
bp	:	point d'ébullition (boiling point)
Bu	:	butyle
Bn	:	benzyle
Boc	:	*tert*-butyloxycarbonyle
Bz	:	benzoyle
c	:	concentration
cat.	:	catalytique
Cbz	:	benzyloxycarbonyle
CCM	:	chromatographie sur couche mince
CM	:	métathèse croisée (cross-metathesis)
cod	:	cycloocta-1,5-diène
CSA	:	acide camphresulfonique
Cy	:	cyclohexyle
dba	:	dibenzylidèneacétone
DBU	:	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-1,4-ène
DCC	:	dicyclohexylcarbodiimide
DCE	:	1,2-dichloroéthane
DDQ	:	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEAD	:	azodicarboxylate de diéthyle
DET	:	tartrate de diéthyle
DIBAL-H	:	hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	:	4-(*N*,*N*-diméthylamino)pyridine
DMF	:	*N*,*N*-diméthylformamide
DMP	:	periodinane de Dess-Martin
DMPU	:	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone
DMSO	:	diméthylsulfoxyde
dppf	:	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
ee	:	excès énantiomérique
équiv	:	équivalent
Et	:	éthyle
h	:	heure
Hept	:	heptyle
Hex	:	hexyle
HMPA	:	hexaméthylphosphoramide
KHMDS	:	bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
LDA	:	diisopropylamidure de lithium
LiHMDS	:	bis(triméthylsilyl)amidure de lithium

m	:	*meta*
Me	:	méthyle
Mes	:	mésityle
min	:	minute
MOM	:	méthoxyméthyle
Mp	:	point de fusion (melting point)
MPLC	:	chromatographie en phase liquide à moyenne pression
NaHMDS	:	bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
NMO	:	*N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine
nOe	:	effet Overhauser nucléaire
Ns	:	2-nitrobenzènesulfonyle
Oct	:	octyle
o	:	*ortho*
p	:	*para*
PCC	:	chlorochromate de pyridinium
Pent	:	pentyle
pfb	:	perfluorobutyrate
pin	:	pinacol
Ph	:	phényle
PMB	:	*para*-méthoxybenzyle
Pr	:	propyle
rd	:	rapport diastéréomérique
RCM	:	métathèse de fermeture de cycle (ring-closing metathesis)
RMN	:	résonance magnétique nucléaire
ROM	:	métathèse d'ouverture de cycle (ring-opening metathesis)
ROMP	:	polymérisation d'ouverture de cycle par métathèse (ring-opening metathesis polymerization)
RRM	:	rearrangement de cycle par métathèse
ta	:	température ambiante
TBS	:	*tert*-butyldiméthylsilyle
TBDPS	:	*tert*-butyldiphénylsilyle
Tf	:	triflyle
TFA	:	acide trifluoroacétique
THF	:	tétrahydrofurane
THP	:	tétrahydropyrane
TMEDA	:	*N*,*N*,*N'*,*N'*-tétramethyléthylènediamine
TMS	:	triméthylsilyle
Ts	:	tosyle

INTRODUCTION GENERALE

Les carbocycles à trois chaînons sont des composés importants en chimie organique. Ils sont rencontrés dans une grande variété de produits bioactifs, naturels ou d'origine synthétique, et ce sont également des intermédiaires très intéressants en synthèse.

Le cyclopropène est le plus petit hydrocarbure cyclique insaturé. Sa préparation est relativement délicate car il s'agit d'un composé instable possédant une tension de cycle importante de 228 kJ/mol.[1] Cette valeur est particulièrement élevée comparée à celles des cycloalcènes homologues supérieurs, le cyclobutène (117 kJ/mol), le cyclopentène (17 kJ/mol) et le cyclohexène (1.7 kJ/mol) ou à celle du cyclopropane (115 kJ/mol) et du méthylènecyclopropane (165 kJ/mol).[2] En revanche, les cyclopropènes comportant au moins deux substituants sont des composés relativement stables, en dépit de leur forte tension de cycle, et facilement accessibles. Ils peuvent être impliqués dans une grande variété de transformations chimiques dont la force motrice est le relâchement de la tension de cycle.

Les carbones "vinyliques" du cyclopropène utilisent des orbitales hybrides de type $sp^{1,2}$ (42% de caractère s) pour former des liaisons avec des substituants d'où une grande similarité avec les alcynes en termes de réactivité.[3] Ainsi, les cyclopropènes possédant un hydrogène en position vinylique peuvent être facilement déprotonés par des bases fortes car le pK_a du couple acido-basique mis en jeu est similaire à celui des alcynes terminaux.[4] En raison de la forte densité d'électrons π de la double liaison, les cyclopropènes sont d'excellents ligands des métaux de transition. Il en résulte une chimie de coordination particulièrement riche qui a été initialement exploitée dans des réactions stœchiométriques pour préparer et caractériser les complexes organométalliques engendrés à partir de cyclopropènes. Ces substrats ont été ensuite impliqués dans différentes transformations catalysées par les métaux de transition et ce domaine est actuellement en plein essor.

Au cours de nos travaux débutés en Octobre 2008, nous nous sommes intéressés à deux aspects de la réactivité des cyclopropènes en présence de complexes de métaux de transition.

---

[1] (a) Schleyer, P. v. R.; Williams, J. E.; Blanchard, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2377-2386. (b) Bingham, R. C.; Dewar, M. J. S.; Lo, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1294-1301.
[2] Bach, R. D.; Dmitrenko, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4444-4452.
[3] Allen, F. H. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 645-655.
[4] Fattahi, A.; McCarthy, R. E.; Ahmad, M. R.; Kass, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11746-11750.

Le premier aspect concerne l'aptitude des cyclopropènes à interagir avec des complexes carbéniques de ruthénium qui induisent l'ouverture du cycle à trois chaînons et engendrent un nouveau complexe carbénique. Seuls les cyclopropènes 3,3-disubstitués avaient été considérés comme substrats dans des réactions de métathèse, ces dernières étant exclusivement des polymérisations par ouverture de cycle ou des ouvertures de cycle par métathèse croisée. Pour notre part, nous avons souhaité développer des réarrangements de cycle par métathèse impliquant des cyclopropène-ènes afin d'obtenir des hétérocycles insaturés diversement substitués (Schéma 1).

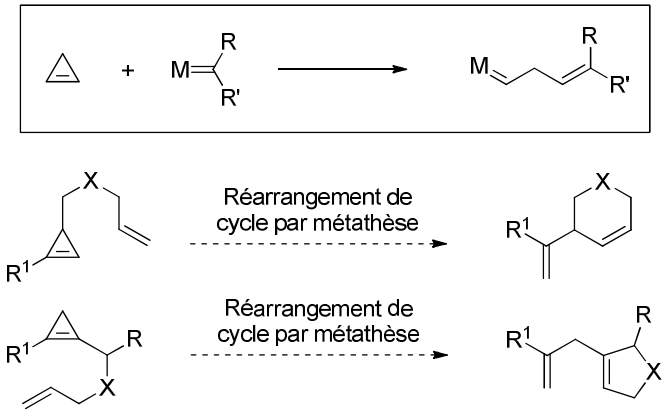


Schéma 1

Le second aspect est l'ouverture des cyclopropènes en vinylcarbènes métalliques induite par des métaux de transition électrophiles. Considérant que l'espèce carbénique engendrée pouvait être impliquée dans la cyclopropanation intramoléculaire d'un alcène, nous avons envisagé de développer des cycloisomérisations de cyclopropène-ènes permettant d'accéder à des composés possédant un squelette de type bicyclo[n.1.0]alcane (Schéma 2).

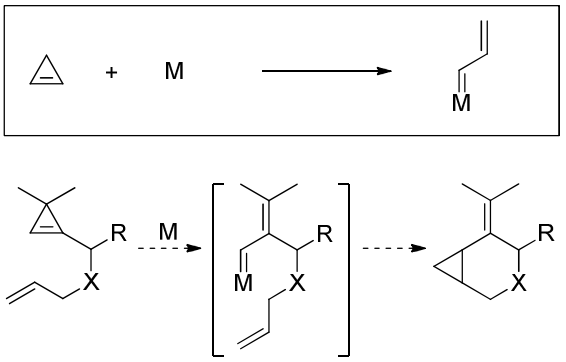


Schéma 2

Ce manuscrit a été organisé en **trois chapitres**. Le **premier chapitre**, de nature exclusivement bibliographique, est dévolu aux méthodes de préparation des cyclopropènes substitués et aux réactions d'addition sur la double liaison menant à des cyclopropanes substitués. Il nous a semblé important de résumer les développements récents dans ce domaine, bien que nous n'y ayons pas apporté de contribution, afin d'avoir une vue d'ensemble sur la réactivité des cyclopropènes dans les transformations catalysées par les métaux de transition. Les autres classes de réactions, dans lesquelles nous avons apporté une contribution, seront exposées séparément dans les deux chapitres suivants.

Le **second chapitre** est consacré aux réactions de métathèse impliquant les cyclopropènes. Après une introduction exposant les contributions précédemment décrites dans la bibliographie, nos résultats sur les réarrangements de cycle par métathèse de cyclopropène-ènes, possédant une double liaison endocyclique tri- ou tétrasubstituée, seront présentés et analysés.

Les réactions catalysées par les métaux de transition, reposant sur l'ouverture des cyclopropènes en vinylcarbènes métalliques, feront l'objet du **troisième chapitre**. Les transformations catalysées par le rhodium ont pendant longtemps occupé une place centrale dans ce domaine avant l'essor, depuis 2008, de réactions catalysées par l'or. Les développements antérieurs, ou simultanés à nos propres contributions, seront résumés dans une partie bibliographique et nos résultats sur les cycloisomérisations de cyclopropène-ènes catalysées par les complexes d'or et de rhodium seront exposés.

CHAPITRE 1:

METHODES PRINCIPALES DE PREPARATION DES CYCLOPROPENES

ADDITIONS SUR LA DOUBLE LIAISON DES CYCLOPROPENES CATALYSEES PAR LES METAUX DE TRANSITION

1 - Méthodes principales de préparation des cyclopropènes

Le cyclopropène **L1** a été synthétisé pour la première fois en 1922 par Demjanov et Doyarenko en réalisant la décomposition thermique à 320 °C de l'hydroxyde de triméthylcyclopropylammonium **L2** sur argile platinisée.[5] Par élimination d'Hofmann, de la triméthylamine et du cyclopropène sont formés mais la présence de *N*,*N*-diméthyl-cyclopropylamine et de propyne a également été détectée. Le cyclopropène **L1** pur est un alcène instable qui polymérise facilement en polycyclopropène *via* des réactions de type ène successives. En 1960, Closs et Krantz ont montré que le traitement du chlorure d'allyle par l'amidure de sodium (huile minérale, 80 °C) permettait de préparer le cyclopropène avec un rendement faible de 10%. La formation de ce dernier a été démontrée sans ambiguïté par cycloaddition de Diels-Alder avec le cyclopentadiène conduisant au composé tricyclique **L3**.[6] Signalons que le protocole expérimental a été ensuite amélioré par Binger et *al.* en 1996 en réalisant l'addition lente du chlorure d'allyle à une solution de NaHMDS dans le toluène à reflux. Dans ces conditions, le cyclopropène **L1** a pu être isolé avec un rendement de 40%.[7] Les auteurs ont observé que la polymérisation du cyclopropène commençait à se produire à une température de -30 °C (Schéma 3).

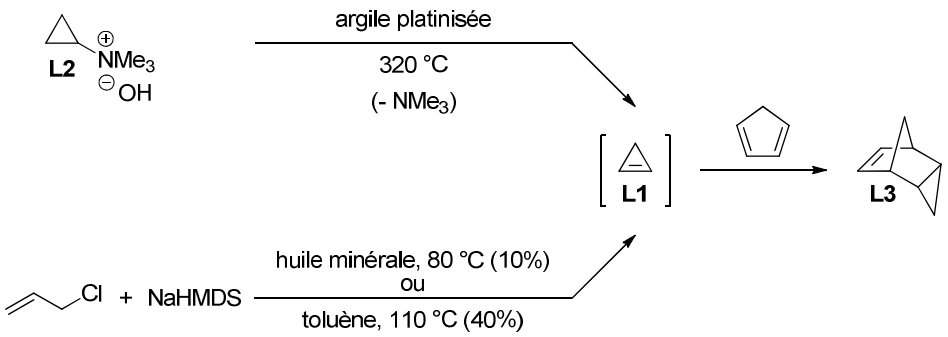


Schéma 3

La découverte d'acides gras naturels possédant un cyclopropène 1,2-disubstitué comme motif structural a probablement contribué au développement de méthodes de synthèse de cyclopropènes.[8] L'acide malvanique **L4** et l'acide sterculique **L5**, isolés d'huiles de graines de différentes plantes, sont connus pour provoquer divers troubles physiologiques chez les

[5] Demjanov, N. Y.; Doyarenko, M. N. *Bull. Acad. Sci. USSR* **1922**, *16*, 297.
[6] Closs, G. L.; Krantz, K. D. *J. Org. Chem.* **1965**, *31*, 638.
[7] (a) Binger, P.; Wedermann, P.; Goddard, R.; Brinker, U. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6462-6464. (b) Binger, P.; Wedermann, P.; Brinker, U. H. *Org. Synth.* **2000**, *77*, 254-256.
[8] Nunn, J. R. *J. Chem. Soc.* **1952**, 313-318.

animaux (retard de croissance, dysfonctionnement de l'appareil génital, induction du cancer du foie…). Ces composés naturels sont des inhibiteurs de l'enzyme Δ^9-désaturase qui catalyse la déshydrogénation de l'acide stéarique en acide linoléique (Schéma 4).

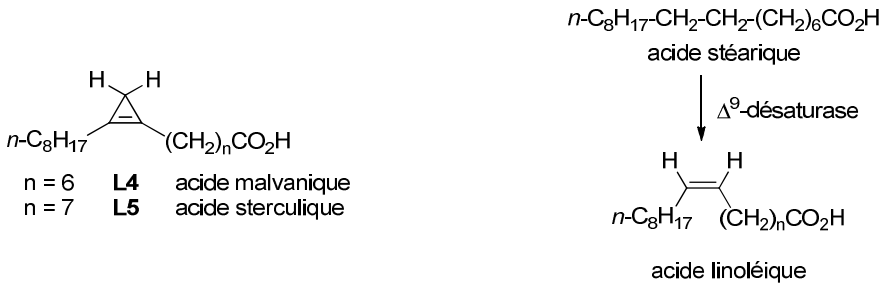


Schéma 4

La première revue consacrée à la synthèse et à la réactivité des cyclopropènes a été publiée en 1964 par Carter et Frampton.[9] A l'époque, aucune méthode de synthèse efficace et générale de cyclopropènes diversement substitués n'avait été développée. De plus, la structure des composés n'avait pas toujours été déterminée sans ambiguïté.

Grâce à des additions sur la double liaison, les cyclopropènes conduisent à des cyclopropanes substitués qui constituent une classe particulièrement intéressante de composés rencontrés dans des produits naturels et/ou bioactifs.[10] C'est ainsi qu'au cours des cinquante dernières années, la synthèse de cyclopropènes a fait l'objet de nombreux travaux, répertoriés dans des revues[11] et dans des chapitres d'ouvrages.[12]

---

[9] Carter, F. L.; Frampton, V. L. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 497-525.

[10] (a) Salaün, J.; Baird, M. S. *Curr. Med. Chem.* **1995**, *2*, 511-542. (b) Salaün, J. *Top. Curr. Chem.* **2000**, *207*, 1-67. (c) Donaldson, W. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8589-8627. (d) Wessjohann, L. A.; Brandt, W.; Thiemann, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1625-1647. (e) Pietruszka, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1051-1070. (f) Brackmann, F.; De Meijere, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4493-4537. (g) Brackmann, F.; De Meijere, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4538-4583. (h) Reichelt, A.; Martin, S. F. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 433-442.

[11] (a) Binger P.; Büch, H. M. *Top. Curr. Chem.* **1987**, *135*, 77-151. (b) Binger P. *Synthesis* **1974**, 190-192.

[12] (a) Baird, M. S. *Cyclopropenes : Synthesis by Construction of the System*, In *Houben-Weyl*, Vol. E717d: de Meijere, A., Ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **1996**, 2695-2744. (b) Baird, M. S.; Bushby, R. J. *Cyclopropenes : Synthesis by Ring Contraction*, In *Houben-Weyl*, Vol. E717d: de Meijere, A., Ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **1996**, 2747-2759. (c) Hopf, H. *Cyclopropenes : Synthesis by Rearrangement of the Carbon Framework*, In *Houben-Weyl*, Vol. E717d: de Meijere, A., Ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **1996**, 2745-2746.

Les cyclopropènes diversement substitués peuvent être préparés:

- à partir d'halogénures cyclopropaniques grâce à une réaction de β-élimination de type E2 [Schéma 5, voie (a)].
- à partir de 1,3-dihalogénoalcanes par traitement par une base forte qui induit des réactions d'élimination-1,3 et -1,2 successives [Schéma 5, voie (b)].
- à partir de 1,1,2-trihalogénocyclopropanes par traitement avec deux équivalents d'un organolithien. Ce dernier peut en effet initier un premier échange halogène-métal, suivi d'une β-élimination et d'un second échange halogène-métal [Schéma 5, voie (c)].
- par cycloaddition [2+1] entre un alcyne et un carbène ou un carbénoïde, le plus souvent issu de la décomposition d'un composé diazo par irradiation photochimique ou catalysée par un complexe métallique [Schéma 5, voie (d)].
- à partir de cyclopropènes déjà formés par métallation en position vinylique puis fonctionnalisation par réaction avec un électrophile ou grâce à des couplages pallado-catalysés [Schéma 5, voie (e)].

Signalons que d'autres voies d'accès existent et font intervenir l'isomérisation de méthylènecyclopropanes ou de vinylcarbènes (méthode utilisée pour la synthèse du cyclopropène **L1**) [Schéma 5, voie (f)], des contractions de 5*H*-furan-2-ones ou de 3*H*-pyrazoles par extrusion de dioxyde de carbone ou de diazote, respectivement [Schéma 5, voie (g)] et des rétro-cycloadditions de type rétro-Diels-Alder [Schéma 5, voie (h)]. Par souci de concision, ces méthodes, beaucoup moins générales, ne seront pas développées dans notre étude bibliographique.

La numérotation des substituants du cyclopropène sera toujours réalisée de la même manière, C1 et C2 correspondant aux carbones vinyliques.

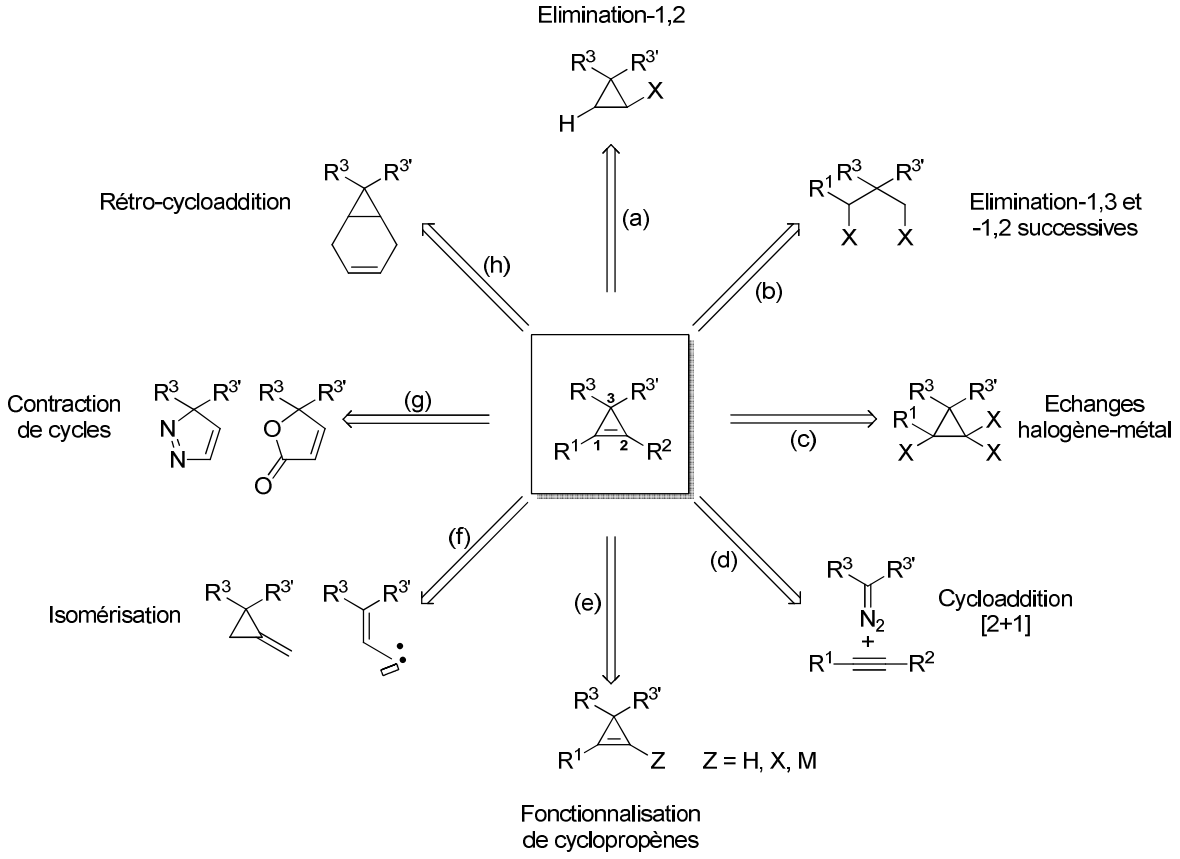
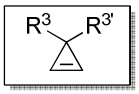


Schéma 5

Les principales méthodes de synthèse seront examinées suivant le degré de substitution des cyclopropènes auquels elles permettent d'accéder. Signalons que les cyclopropènes monosubstitués sont généralement des composés instables à la différence des cyclopropènes substitués en C1 et C2 ou en C3.

1.1 - Synthèse de cyclopropènes 3,3-disubstitués



1.1.1 - A partir d'halogénures cyclopropaniques [Schéma 5, voie (a)]

Les cyclopropènes 3,3-disubstitués sont facilement obtenus à partir d'halogénures cyclopropaniques grâce à une réaction de β-élimination de type E2. Les alcènes α,α-disubstitués de type **L6** peuvent être utilisés comme précurseurs d'halogénures cyclopropaniques. La première stratégie utilisée consistait à réaliser l'addition du chlorocarbène (engendré par déprotonation de CH_2Cl_2 par NaHMDS) sur des alcènes **L6** pour obtenir des chlorocyclopropanes de type **L7**.[7a] Un protocole plus général en deux étapes a été développé qui consiste à réaliser l'addition du dibromocarbène [engendré *in situ* par traitement du bromoforme par *t*-BuOK ou, plus généralement, par la soude en catalyse par

transfert de phase (CTP)[13]. Le *gem*-dibromocyclopropane résultant **L8** est ensuite soumis à une réaction d'hydrodébromation. Le diéthylphosphite ou l'hydrure de tributylétain ont souvent été employés pour réaliser cette opération mais l'utilisation du bromure d'éthylmagnésium associé à Ti(O*i*-Pr)$_4$ (Et_2O, reflux) permet d'obtenir les bromures cyclopropaniques correspondants **L9** avec de meilleurs rendements et évite la formation de sous-produits toxiques.[14] Lorsque les halogénures cyclopropaniques **L7** ou **L9** sont traités par le *tert*-butanolate de potassium dans le DMSO, les cyclopropènes de type **L10** sont obtenus avec de bons rendements (Schéma 6).

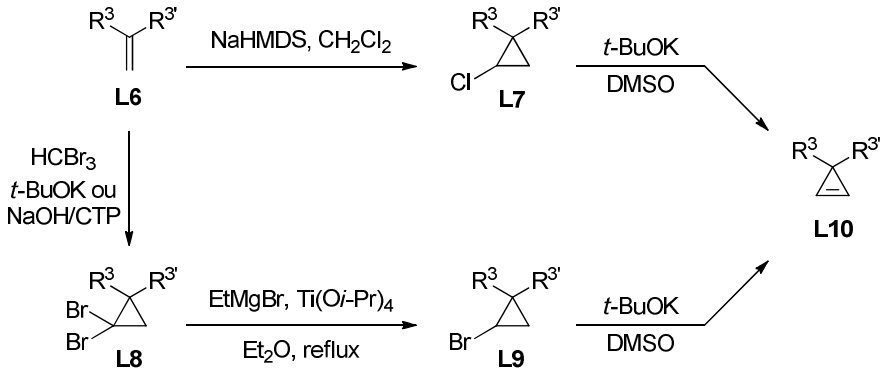


Schéma 6

Cette méthode permet d'accéder en trois étapes, à partir d'alcènes α,α-disubstitués, à des cyclopropènes substitués en C3 par un ou deux groupements alkyle, aryle, alcényle ou alcynyle. Les étapes impliquées dans cette séquence sont compatibles avec plusieurs groupements fonctionnels tels que des éthers, des éthers silylés, des chlorures ou des fluorures aromatiques ou encore des nitriles, et de très nombreux exemples ont été rapportés dans la littérature.[15]

1.1.2 - A partir de 1,3-dihalogénoalcanes [Schéma 5, voie (b)]

Par traitement avec un excès de base forte, les 1,3-dihalogénoalcanes 2,2-disubstitués subissent des réactions d'élimination-1,3 et -1,2 successives et conduisent à des cyclopropènes 3,3-disubstitués. Cette méthode n'a véritablement été utilisée que pour accéder à une classe particulière de composés, les acétals de la cyclopropénone tels que **L11**. Ainsi, le

[13] Makosza, M.; Wawrzyniewicz, W. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 4659-4662.
[14] (a) Al Dulayymi, J. R.; Baird, M. S.; Bolesov, I. G.; Tverezovsky, V. V.; Rubin, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8933-8936. (b) Al Dulayymi, J. R.; Baird, M. S.; Bolesov, I. G.; Nizovtsev, A. V.; Tverezovsky, V. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 1603-1617.
[15] Sherrill, W. M.; Kim, R.; Rubin, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8610-8617 et références citées.

traitement de l'acétal **L12**, dérivé de la 1,3-dichloroacétone, par l'amidure de sodium ou de potassium dans l'ammoniac liquide induit une première élimination-1,3 ce qui produit le chlorocyclopropane intermédiaire **L13**. Celui-ci subit alors une β-élimination engendrant le cyclopropénylmétal **L14** après déprotonation par l'excès de base forte. Après protonation (NH_4Cl), l'acétal de la cyclopropénone **L11** est isolé avec un rendement de 85% (Schéma 7).[16]

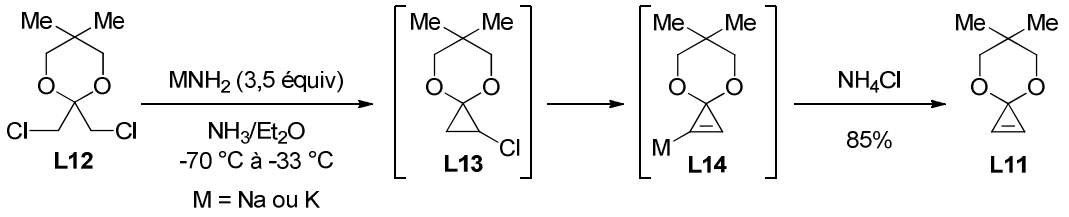


Schéma 7

Les acétals de la cyclopropénone, aisément accessibles par cette stratégie, constituent une classe importante de cyclopropènes fonctionnalisés. Les groupes de Boger et de Nakamura ont largement contribué à l'étude de leur réactivité et au développement de leur utilisation en synthèse organique.[17]

1.1.3 - A partir de l'acétylène ou d'alcynylsilanes par cycloaddition [2+1] [Schéma 5, voie (d)]

La cycloaddition [2+1] entre un alcyne et un carbène, engendré à partir d'un composé diazo, est aussi communément appelé réaction de "cyclopropénation d'alcyne". L'irradiation photochimique de composés diazo diversement substitués a initialement été souvent utilisée pour engendrer des carbènes et réaliser leurs cycloadditions [2+1] avec des alcynes.[18] Toutefois, c'est l'utilisation de réactions catalysées par des complexes organométalliques qui a véritablement contribué au développement de cette méthode de synthèse de cyclopropènes. Les catalyseurs à base de cuivre(I) ou de cuivre(II) requièrent souvent un chauffage prolongé à température élevée, ce qui limite les rendements en cyclopropènes formés en raison des réactions parasites d'ouverture du cycle à trois chaînons qui se produisent dans ces conditions drastiques (voir Chapitre 3). L'utilisation de complexes de rhodium(II) permet d'opérer dans

[16] Isaka, M.; Ejiri, S.; Nakamura, E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2045-2057.
[17] (a) Boger, D. L.; Brotherton, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6695-6713. (b) Boger, D. L.; Brotherton-Pleiss, C. E. In *Advances in Cycloaddition* JAI Press: Greenwich, **1990**, Vol. II, 147-216. (c) Nakamura, M.; Isobe, H.; Nakamura, E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1295-1326.
[18] Von E. Doering, W.; Mole, T. *Tetrahedron* **1960**, *10*, 65-70 et références citées.

des conditions beaucoup plus douces et conduit généralement à de bien meilleurs rendements.[19]

Pour accéder à des cyclopropènes mono- ou disubstitués en C3 par cette stratégie, l'acétylène doit en principe être utilisé comme partenaire. Shapiro et *al.* ont montré que la cyclopropénation de l'acétylène par le diazoacétate de méthyle pouvait être catalysée par $Rh_2(OAc)_4$ (CH_2Cl_2, ta).[20] Le cyclopropène monosubstitué **L15** n'est stable qu'en solution et ne peut pas être isolé. Ce dernier, traité *in situ* par du thiophénol, conduit au dérivé cyclopropanique *trans*-disubstitué **L16** avec un rendement global de 40%. Plus récemment, Fox et *al.* ont décrit la préparation de l'acide cyclopropène 3-carboxylique **L17** par cyclopropénation de l'acétylène par le diazoacétate d'éthyle catalysée par $Rh_2(OAc)_4$ (CH_2Cl_2, 0 °C) suivie du traitement de la solution résultante de l'ester **L18** par de la potasse (KOH, H_2O/MeOH). L'acide **L17**, isolé avec un rendement de 47% (calculé sur le composé diazo), est un composé relativement stable qui a été utilisé pour préparer des 3-(cycloprop-2-énoyl)oxazolidinones (Schéma 8).[21,22]

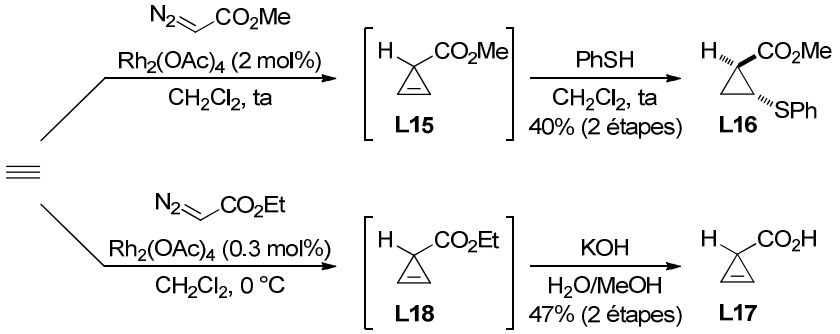


Schéma 8

Afin d'éviter l'utilisation d'acétylène gazeux, des alcynylsilanes peuvent être employés comme partenaires dans des cycloadditions [2+1] avec des diazoesters. L'addition lente de diazomalonate de diméthyle dans du triméthylsilylacétylène au reflux, en présence d'une quantité catalytique de $Rh_2(OAc)_4$, permet de former le cyclopropénylsilane **L19**. La liaison carbone-silicium peut être coupée dans des conditions douces (K_2CO_3, H_2O/THF) pour

[19] Petiniot, N.; Anciaux, A. J.; Noels, A. F.; Hubert, A. J.; Teyssié, P. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1239-1242.
[20] (a) Shapiro, E. A.; Kalinin, A. V.; Nefedov, O. M. *Org. Prep. Proc. Int.* **1992**, *24*, 517-520. Pour une application de cette réaction à la synthèse de vinylcyclopropanes trideutérés, voir: (b) Baldwin, J. E.; Villarica, K. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 186-190.
[21] Yan, N.; Liu, X.; Pallerla, M. K.; Fox, J. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4283-4286.
[22] Un cas de décomposition exothermique de l'acide **L17** a été rapporté par les auteurs.

fournir le cyclopropène **L20** avec un rendement de 73%. A titre de comparaison, la cyclopropénation cupro-catalysée du bis(triméthylsilyl)acétylène utilisé comme solvant [$Cu(acac)_2$ (1 mol %), reflux] suivie d'une double désilylation de **L21** conduit au cyclopropène 3,3-dicarboxylate de méthyle **L20** avec un rendement global plus faible de 28% (Schéma 9).[23]

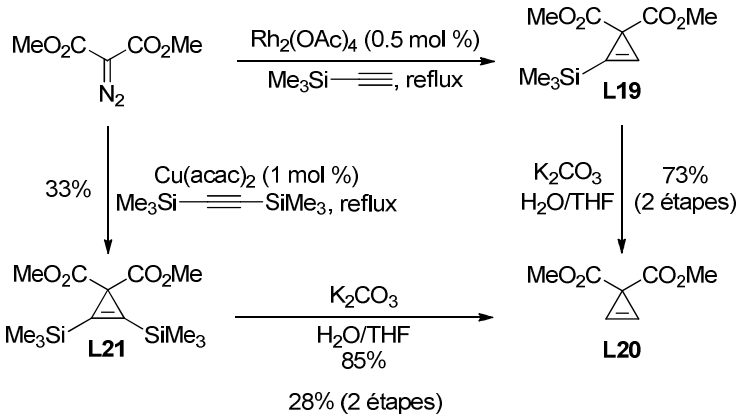
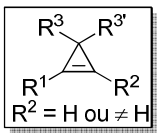


Schéma 9

Notons que la désilylation des cyclopropénylsilanes peut être facilement réalisée en milieu alcalin comme celles des alcynylsilanes alors que les alcénylsilanes sont stables dans ces conditions. Nous avons déjà mentionné précédemment dans l'introduction générale que l'acidité d'un hydrogène porté par la double liaison d'un cyclopropène était comparable à celle d'un alcyne terminal.

Les méthodes de préparation de cyclopropènes substitués en position C3 et C1 ou en position C3, C2 et C1 vont à présent être exposées.

1.2 - Synthèse de cyclopropènes substitués en C3 et C1 ou en C3, C2 et C1



Les cyclopropènes disubstitués en C3 et C1 et tri- ou tétrasubstitués en C3, C2 et C1 sont généralement préparés à partir de trihalogénocyclopropanes ou d'alcynes par cyclopropénation. Les voies d'accès à des cyclopropènes énantioenrichis seront également exposées. La fonctionnalisation de la position C2 de cyclopropènes déjà substitués en C1 et C3 constitue également une excellente méthode pour préparer des cyclopropènes tri- voire tétrasubstitués.

[23] (a) Rubin, M.; Gevorgyan, V. *Synthesis* **2004**, 796-800. (b) Wheeler, T. N.; Ray, J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4875-4877.

1.2.1 - A partir de trihalogénocyclopropanes [Schéma 5, voie (c)]

Baird et *al.* ont montré que les 1,1-dibromo-2-halogénocyclopropanes **L22**, facilement préparés par dibromocyclopropanation d'halogénoalcènes,[24] étaient d'excellents précurseurs de cyclopropènes polysubstitués. En effet, lorsqu'un substrat de type **L22** est traité par deux équivalents d'un organolithien (MeLi, *n*-BuLi ou *t*-BuLi), un premier échange brome-lithium se produit, suivi d'une β-élimination de l'atome d'halogène pour engendrer un bromure cyclopropénique intermédiaire **L23**. Le deuxième équivalent d'organolithien induit alors un nouvel échange brome-lithium pour produire un cyclopropényllithien **L24**. Ce dernier peut être protoné pour conduire au cyclopropène substitué en C1 et C3 ou réagir avec divers réactifs électrophiles (Me_3SiCl, *n*-Bu_3SnCl, composés carbonylés, CO_2…) et fournir un cyclopropène **L25** substitué en C1, C3 et C2 (Schéma 10).[25]

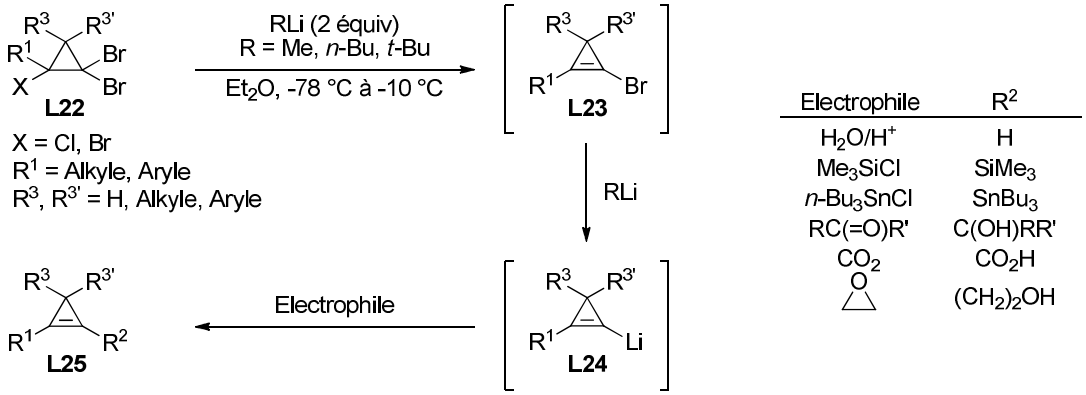


Schéma 10

Notons que la séquence réactionnelle est préférentiellement réalisée dans l'éther diéthylique comme solvant plutôt que dans le tétrahydrofurane. Dans ce dernier solvant, le cyclopropényllithien **L24** pourrait probablement subir une réaction compétitive d'alkylation par le bromure d'alkyle, engendré au cours des échanges brome-lithium lorsque MeLi ou *n*-BuLi sont utilisés.

Dans le cas où l'électrophile est un aldéhyde, des cyclopropénylcarbinols sont obtenus. Leur implication dans des substitutions de type S_N2', qui permettent d'accéder, de façon stéréosélective, à des méthylènecyclopropanes possédant un centre stéréogène

[24] Sydnes, L. K.; Bakstad, E. *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 446-453.
[25] (a) Baird, M. S.; Hussain, H. H.; Nethercott, W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 1845-1853. (b) Simaan, S.; Masarwa A.; Zohar, E.; Stanger, A.; Bertus, P.; Marek, I. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8449-8464.

quaternaire, a fait l'objet de nombreuses études par Marek et *al.* (voir Schéma 51, page 56).[26] Les cyclopropénylcarbinols nous ont aussi particulièrement intéressés comme substrats dans nos travaux personnels pour développer des réarrangements de cycle par métathèse et des cycloisomérisations de cyclopropène-ènes conduisant à des hétérocycles oxygénés fonctionnalisés.

Marek et *al.* ont montré que les cyclopropénylcarbinols de type **L26** peuvent, lors d'un dédoublement cinétique de Sharpless, conduire efficacement aux cyclopropénylcarbinols **L26** énantiomériquement enrichis avec d'excellents rendements et puretés optiques, comme illustré pour les substrats **L26a,b**. Signalons que dans chaque cas, les énantiomères minoritaires sont transformés en un mélange équimolaire d'énones régioisomères **L27a,b** et **L28a,b** provenant probablement de l'ouverture des oxabicyclo[1.1.0]butanes **L29a,b** initialement formés (Schéma 11).[27]

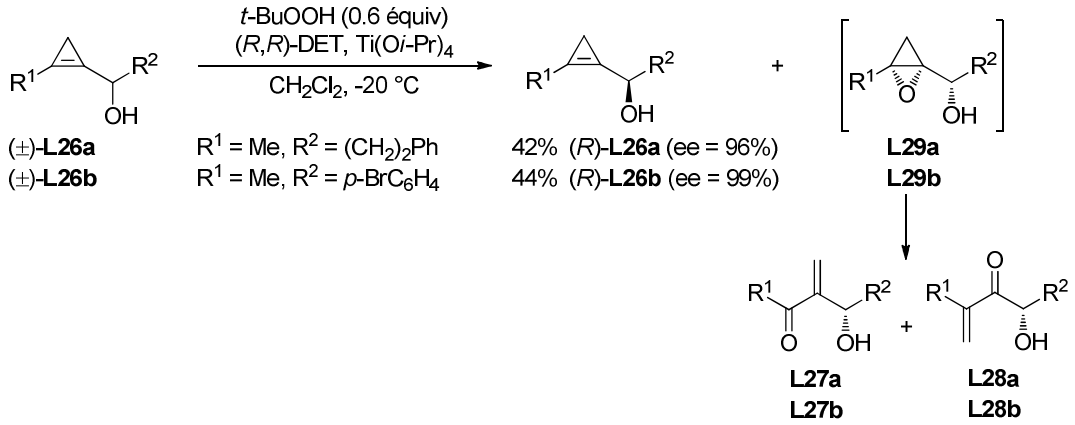


Schéma 11

Les composés de type **L26** peuvent également être soumis à un dédoublement cinétique par acylation enzymatique énantiosélective en présence d'acétate de vinyle à l'aide de *Pseudomonas AK*. Bien que cette méthode permette d'accéder potentiellement aux deux cyclopropénylcarbinols énantiomères après séparation et saponification de l'acétate **L30**, elle possède un champ d'application limité. En effet, lorsque le groupement R^2 est aromatique, une baisse significative du rendement ou de la pureté optique a été observée (Schéma 12).[25b]

[26] Marek, I.; Simaan, S.; Masarwa, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7364-7376
[27] Simaan, S.; Masarwa, A.; Bertus, P.; Marek, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3963-3965.

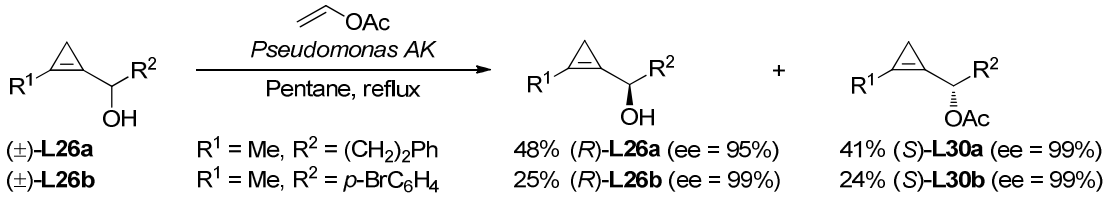


Schéma 12

L'autre voie d'accès principale aux cyclopropènes substitués en C3 et C1 ou en C3, C1 et C2 repose sur la cyclopropénation d'alcynes.

1.2.2 - A partir d'alcynes substitués par cyclopropénation [Schéma 5, voie (d)]

En 1978, Teyssié *et al.* ont démontré pour la première fois que les complexes de rhodium(II), tel $Rh_2(OAc)_4$ catalysaient la décomposition d'un α-diazoester à température ambiante pour engendrer un carbénoïde de rhodium susceptible de réagir avec une triple liaison carbone-carbone par cycloaddition [2+1].[19] Les alcynes **L31** peuvent être terminaux ou disubstitués et posséder des groupements alkyles ou aryles. Initialement limité au diazoacétate d'éthyle, le champ d'application de cette réaction a été étendu à de nombreux composés diazo **L32** comportant au moins un groupement électroattracteur (Schéma 13).[28,29]

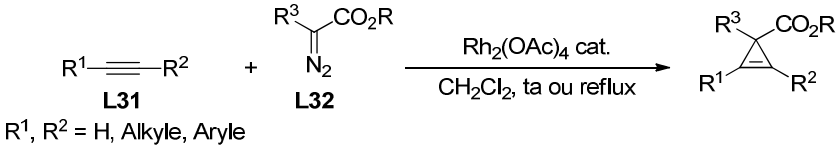


Schéma 13

Le diazoester est généralement additionné lentement à une solution d'alcyne dans le dichlorométhane (ta ou reflux) contenant le catalyseur métallique. De nombreux exemples d'utilisation de cette réaction ont été rapportés dans la bibliographie pour synthétiser des cyclopropènes.

Récemment, Carreira et Morandi ont décrit la cyclopropénation d'alcynes (terminaux ou disubstitués) par le trifluorométhyldiazométhane engendré *in situ* par diazotation du

[28] Prototopova, M. N.; Shapiro, E. A. *Russ. Chem. Rev.* **1989**, *58*, 1145-1174.
[29] D'autres sources de carbènes peuvent être utilisées: pour l'addition du difluorocarbène sur des alcynes, voir par exemple: (a) Bessard, Y.; Schlosser, M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7323-7328. (b) Wang, F.; Zhang, W.; Jieming Z.; Li. H.; Huang, K.-W.; Hu, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2411-2413. (c) Oshiro, K.; Morimoto, Y.; Amii, H. *Synthesis* **2010**, 2080-2084. (d) Wei, X.; Chen, Q.-Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9421-9427.

chlorhydrate de la trifluoroéthylamine. La réaction est efficacement catalysée par le complexe de rhodium $Rh_2(esp)_2$ (2.5 mol %), décrit par Du Bois et *al.* (Schéma 14).[30]

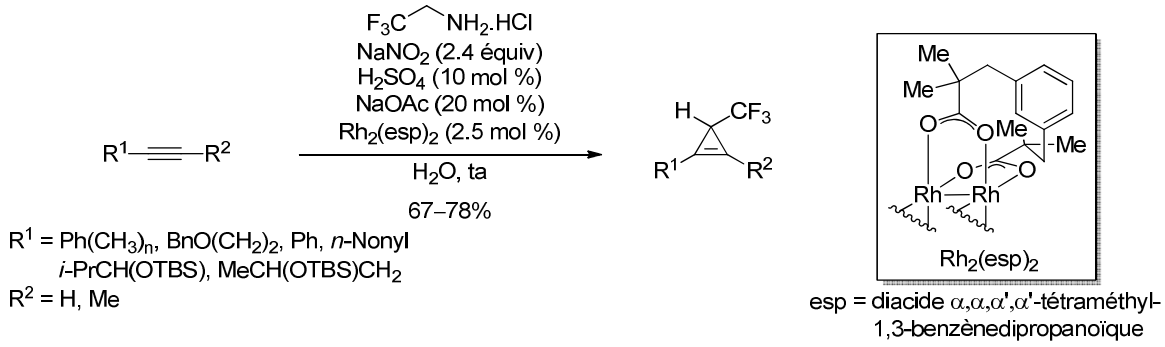


Schéma 14

La réaction permet de créer un carbone asymétrique en C3 sur le cyclopropène lorsque le composé diazo possède deux substituants différents et plusieurs groupes de recherche se sont donc logiquement intéressés à la préparation de cyclopropènes optiquement enrichis par cette méthode.

1.2.3 - Dédoublement cinétique de dérivés d'acides cycloprop-2-énylcarboxyliques

Les esters cyclopropéniques, préparés par cyclopropénation d'alcynes terminaux avec divers diazoesters, peuvent être facilement transformés, *via* l'acide carboxylique correspondant, en anhydrides mixtes de type **L33**. Fox et *al.* ont criblé un grand nombre d'alcools secondaires énantiopurs pour tenter de réaliser un dédoublement cinétique du mélange racémique des anhydrides mixtes **L33** mais sans succès.[31] Les auteurs ont cependant noté que les anhydrides mixtes énantiomères réagissaient avec des vitesses différentes avec des oxazolidinones optiquement pures. Les auteurs ont alors mis à profit cette observation pour développer une méthode astucieuse de dédoublement cinétique parallèle des anhydrides mixtes racémiques **L33**. Ainsi, par traitement avec un demi-équivalent des *N*-lithiooxazolidinones quasi-énantiomères **L34** et **L35**, un mélange équimolaire des *N*-acyloxazolidinones quasi-énantiomères **L36** et **L37** est obtenu. Après addition de fluorure de tétrabutylammonium, il est possible de séparer par simple chromatographie sur gel de silice les composés **L36** et **L38** qui sont alors isolés avec d'excellents rendements et puretés

[30] Morandi, B.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4294-4296.
[31] Liao, L.-a.; Zhang, F.; Yan, N.; Golen, J. A.; Fox, J. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1803-1816.

optiques. Ceux-ci sont bien évidemment précurseurs des acides cyclopropènecarboxyliques énantiomères correspondants et de leurs dérivés (Schéma 15).[32]

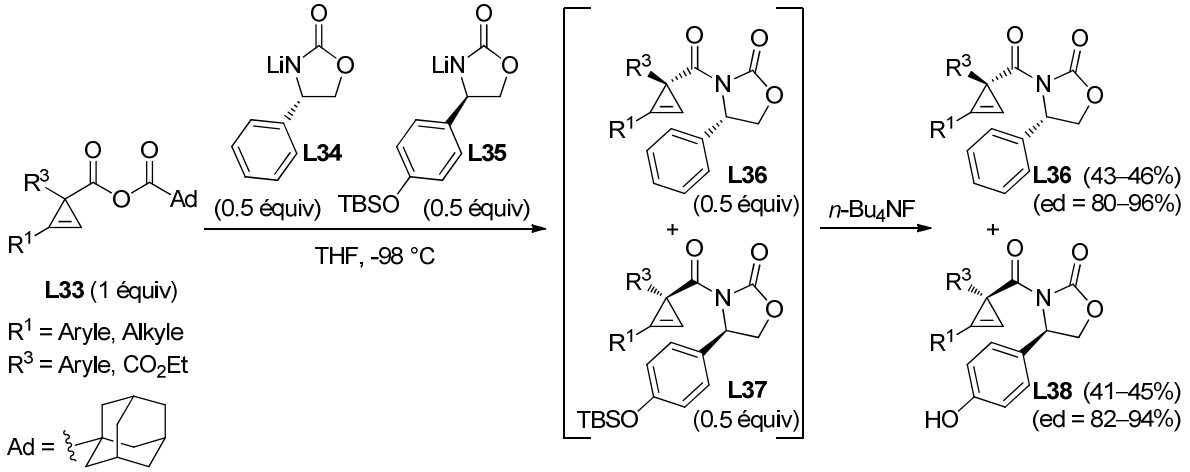


Schéma 15

Bien que cette méthode de dédoublement soit particulièrement efficace pour synthétiser des cyclopropènes possédant un centre stéréogène contrôlé en C3, la voie d'accès privilégiée à cette classe de composés repose sur la cyclopropénation énantiosélective d'alcynes catalysée par un complexe de métal de transition possédant des ligands optiquement actifs. Les travaux réalisés dans ce domaine montrent un comportement différent des composés diazo selon qu'ils fournissent des carbénoïdes métalliques liés à un groupement électroaccepteur, à un groupement électroaccepteur et un groupement électrodonneur ou à deux groupements électroaccepteurs.

1.2.4 - Cyclopropénation énantiosélective d'alcynes à l'aide de composés diazo possédant un groupement électroattracteur

Doyle et *al.* ont été les premiers à utiliser un complexe dinucléaire de rhodium associé au pyroglutamate de méthyle comme ligand chiral $Rh_2(MEPY)_4$ pour catalyser la cyclopropénation énantiosélective d'alcynes terminaux avec des α-diazoesters ou des α-diazoamides. Les cyclopropènes correspondants **L39** sont obtenus avec des énantiosélectivités et des rendements moyens à excellents (Schéma 16).[33]

[32] Liao, L.-a.; Zhang, F.; Dmitrenko, O.; Bach, R. D.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4490-4491.
[33] (a) Protopopova, M. N.; Doyle, M. P.; Müller, P.; Ene, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2755-2757. (b) Doyle, M. P.; Protopopova, M. N.; Müller, P.; Ene, D.; Shapiro, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8492-8498.

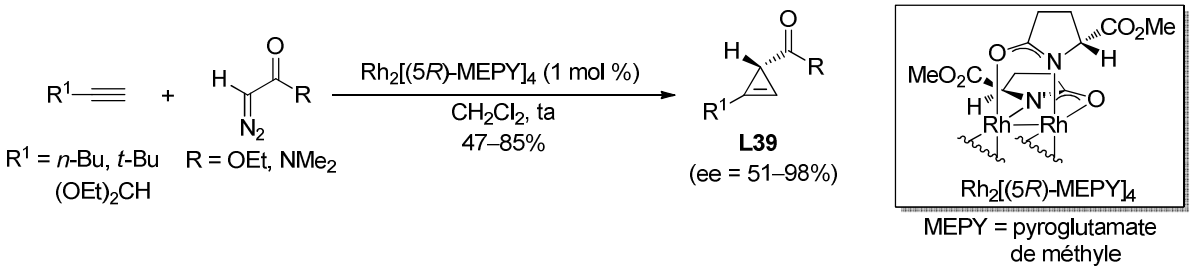


Schéma 16

D'autres complexes de rhodium ont été développés, tel que $Rh_2(OAc)(DTPI)_3$, décrit par Corey en 2004, dans lequel le rhodium est associé à la *N*-triflyl-4,5-diphénylimidazolidin-2-one comme ligand chiral. Ce complexe de rhodium catalyse efficacement la cyclopropénation d'alcynes terminaux par le diazoacétate d'éthyle pour produire les cyclopropènes **L40** avec des rendements et des puretés optiques excellents (ee > 90%). Notons que ce catalyseur peut aussi être utilisé pour préparer des 3-tosylcyclopropènes **L41** à partir d'alcynes vrais et de tosyldiazométhane (Schéma 17).[34]

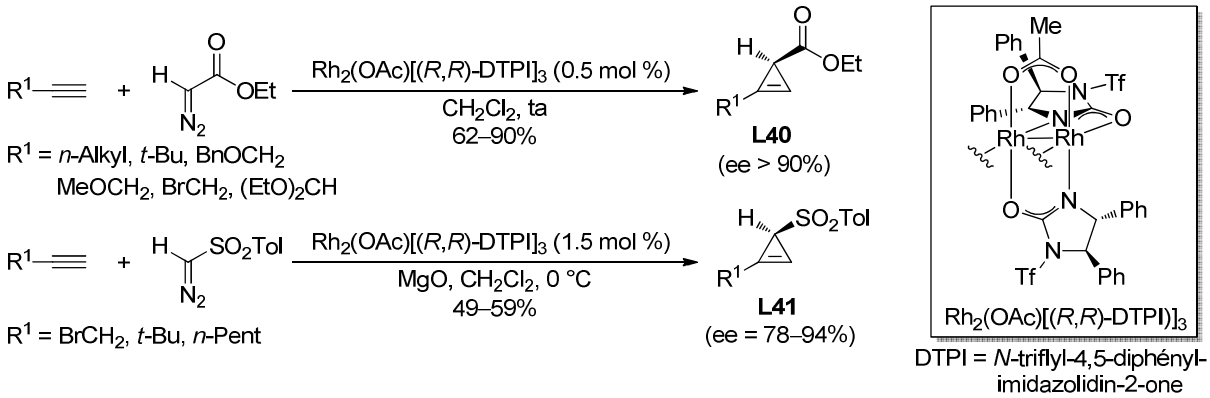


Schéma 17

Signalons que le catalyseur $Rh_2(OAc)(DTPI)_3$ développé par Corey et *al.* ne permet pas de réaliser la cyclopropénation énantiosélective d'alcynes avec des α-diazoesters substitués, même si le second groupe est électrodonneur. D'autres équipes ont cherché à étendre le champ d'application de la cyclopropénation d'alcynes à des diazoesters α-substitués possédant notamment un groupement électrodonneur (aryle, alcényle ou alkyle). Ces derniers conduisent à des carbénoïdes métalliques généralement plus stables mais qui conservent une excellente réactivité.

[34] (a) Lou, Y.; Horikawa, M.; Kloster, R. A.; Hawryluk, N. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8916-8918. (b) Lou, Y.; Remarchuk, T. P.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14223-14230. (c) Weatherhead-Kloster, R. A.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 171-174.

1.2.5 - Cyclopropénation énantiosélective à l'aide de composés diazo possédant un groupement électroattracteur et un groupement électrodonneur

Davies *et al.* ont étudié la cyclopropénation énantiosélective d'alcynes terminaux par des aryldiazoacétates de méthyle. C'est également un complexe dinucléaire de rhodium, cette fois associé à un ligand chiral dérivé de la proline, le $Rh_2(DOSP)_4$, qui a fourni les meilleurs résultats. Les cyclopropènes **L42**, possédant un carbone asymétrique tétrasubstitué en C3, sont obtenus avec de bons rendements et de bonnes énantiosélectivités que l'alcyne soit substitué par un groupement alkyle ou aryle. Le champ d'application de cette réaction a été récemment étendu aux α-styryldiazoesters qui conduisent, à partir d'alcynes substitués par une chaîne alkyle, aux vinylcyclopropènes **L43** avec des excès énantiomériques élevés. Signalons que la réaction doit alors être réalisée à basse température (-45 °C) afin non seulement d'obtenir de bons excès énantiomériques mais aussi d'éviter la "dégradation" du cyclopropène formé lors du processus (Schéma 18).[35]

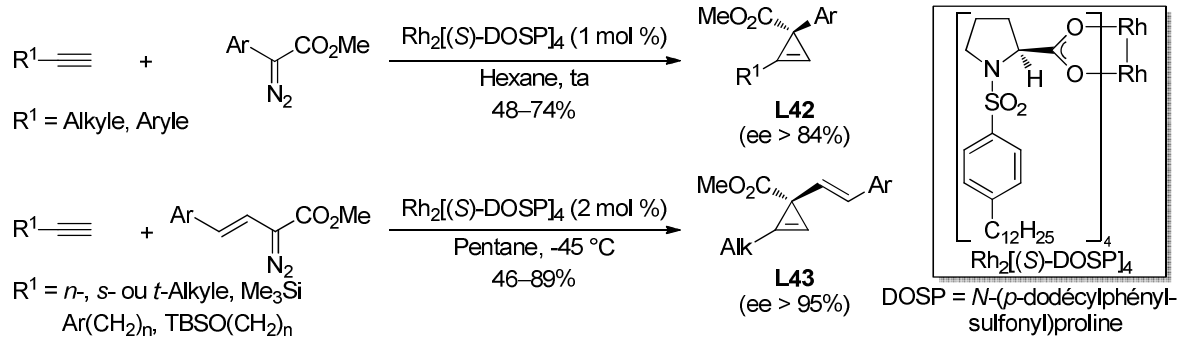


Schéma 18

La cyclopropénation énantiosélective d'alcynes par des diazoesters substitués par un groupement alkyle n'a été rapportée que très récemment. Hashimoto et *al.* ont montré que le nouveau complexe $Rh_2(TBPTTL)_4$, dérivé de la *N*-tétrabromophtaloyl-*tert*-leucine, pouvait catalyser la cyclopropénation d'une grande variété d'alcynes par des α-alkyl-α-diazoesters d'isopropyle **L44** pour conduire aux cyclopropènes **L45** possédant un carbone asymétrique quaternaire en C3 avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques. Les alcènes **L46**, formés par réarrangement des carbénoïdes issus des diazoesters, sont également détectés comme sous-produits minoritaires (**L45**/**L46** > 83/17) (Schéma 19).[36]

---

[35] (a) Davies, H. M. L.; Lee, G. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1233-1236. (b) Briones, J. F.; Hansen, J.; Hardcastle, K. I.; Autschbach, J.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17211-17215.
[36] Goto, T.; Takeda, K.; Shimada, N.; Nambu, H.; Anada, M.; Shiro, M.; Ando, K.; Hashimoto, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6803-6808.

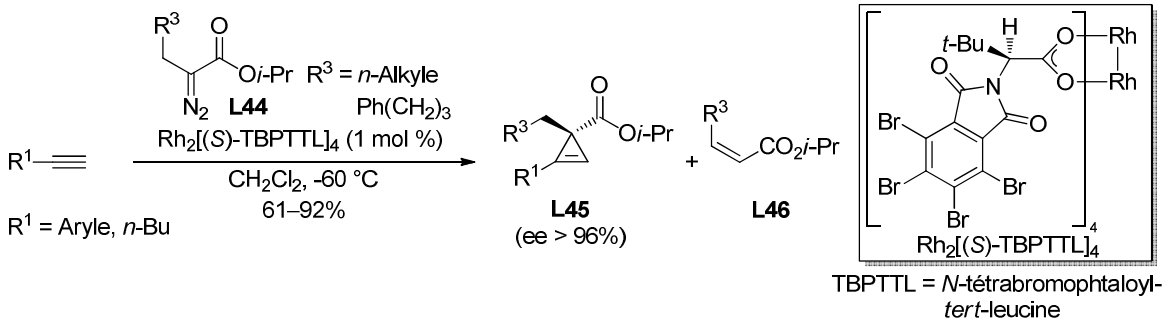


Schéma 19

Suite à leurs travaux sur la cyclopropanation énantiosélective d'alcènes par des diazoesters catalysée par des complexes chiraux d'iridium,[37] Katsuki *et al.* ont décrit l'utilisation d'un complexe Ir(salen) pour la cyclopropénation d'alcynes terminaux avec des composés diazo possédant divers groupements électroattracteurs (carboalcoxy, trifluorométhyle ou phosphonyle) et un groupement phényle. Les cyclopropènes 1,3,3-trisubstitués de type **L47** ont été obtenus avec des excès énantiomériques compris entre 84% et 98% et de bons rendements (Schéma 20).[38]

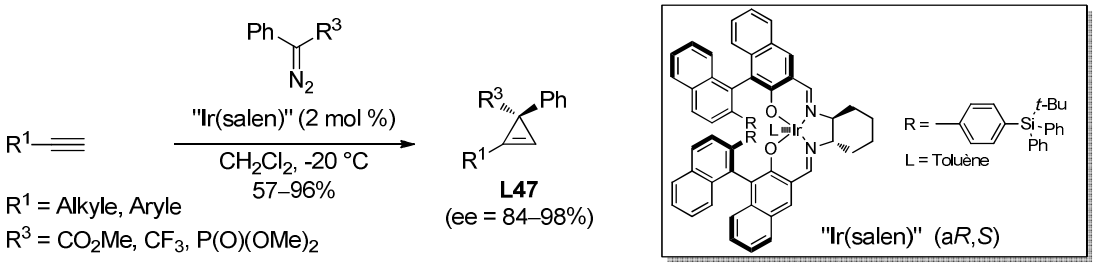
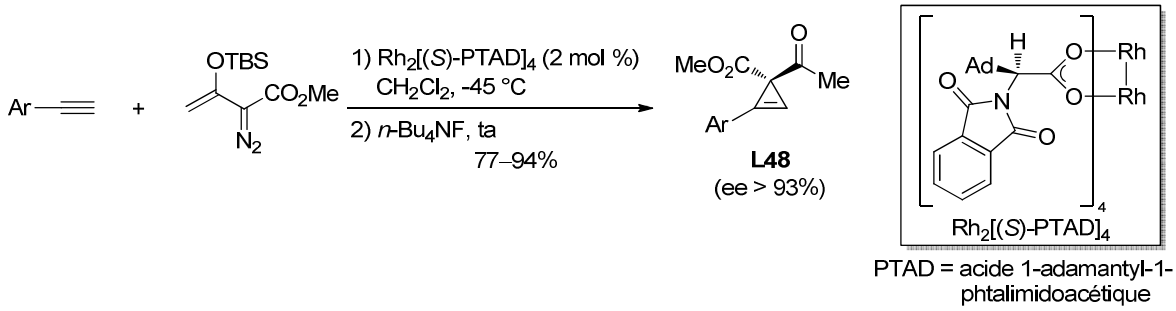


Schéma 20

Davies et *al.* ont récemment montré que les (silyloxyvinyl)diazoacétates pouvaient également être des partenaires intéressants dans des cyclopropénations énantiosélectives d'alcynes. Le complexe $Rh_2(PTAD)_4$, dérivé de l'acide 1-adamantyl-1-phtalimidoacétique optiquement actif, s'est révélé particulièrement efficace. A partir d'arylalcynes, et après désilylation de manière monotope, les cyclopropènes **L48** possédant un carbone asymétrique quaternaire en C3 substitué par deux groupements électroattracteurs différents ont été obtenus avec de bons rendements et des excès énantiomériques excellents (ee > 93%) (Schéma 21).[39]

[37] Kanchiku, S.; Suematsu, H.; Matsumoto, K.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3889-3891.
[38] Uehara, M.; Suematsu, H.; Yasutomi, Y.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 170-171.
[39] Briones, J. F.; Davies, H. M. L. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4313-4317.



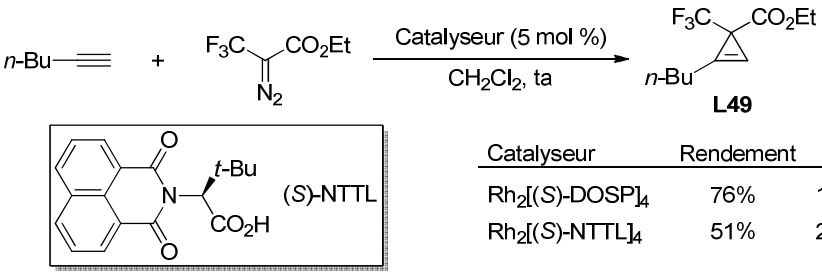
PTAD = acide 1-adamantyl-1-phtalimidoacétique

Schéma 21

Ces cyclopropènes énantioenrichis, possédant deux groupements électroattracteurs différents en C3, sont également directement accessibles par cyclopropénation énantiosélective d'alcynes avec des composés diazo substitués par deux groupements électroattracteurs. Ces derniers conduisent à des carbénoïdes métalliques très réactifs mais relativement instables.

1.2.6 - Cyclopropénation énantiosélective à l'aide de composés diazo possédant deux groupements électroattracteurs

Les premiers travaux concernant l'utilisation des composés diazo substitués par deux groupements électroattracteurs dans des cyclopropénations énantiosélectives d'alcynes ont été rapportés par Müller *et al.* en 2004. Un criblage de différents complexes de rhodium possédant des ligands optiquement actifs a été réalisé pour catalyser la cyclopropénation du 1-hexyne par le trifluorométhyldiazoacétate d'éthyle. Le meilleur rendement en cyclopropène **L49** (76%) a été obtenu avec le catalyseur de Davies $Rh_2[(S)\text{-DOSP}]_4$ mais la pureté optique reste faible (ee = 14%). Le ligand (*S*)-NTTL a conduit à l'excès énantiomérique le plus élevé (ee = 24%) mais toujours modeste (Tableau 1).[40]



NTTL = 1,8-naphthoyl-*tert*-leucine

Catalyseur	Rendement	ee
$Rh_2[(S)\text{-DOSP}]_4$	76%	14%
$Rh_2[(S)\text{-NTTL}]_4$	51%	24%

Tableau 1

[40] Müller, P.; Grass, S.; Shahi, S. P.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4755-4763.

En 2011, Zhang et *al.* ont décrit un nouveau complexe de cobalt(II) associé à un ligand chiral de type porphyrine (possédant une symétrie D_2). Celui-ci est capable de catalyser la décomposition d'une série de cyanodiazoesters et de cyanodiazoamides en carbénoïdes de cobalt(II) qui réalisent la cyclopropénation d'une grande variété d'arylalcynes terminaux. Les cyclopropènes **L50** correspondants, portant un carbone asymétrique en C3 substitué par un groupement cyano et un groupement carboalcoxy ou carbamoyle, ont été obtenus avec de bonnes puretés optiques (Schéma 22).[41]

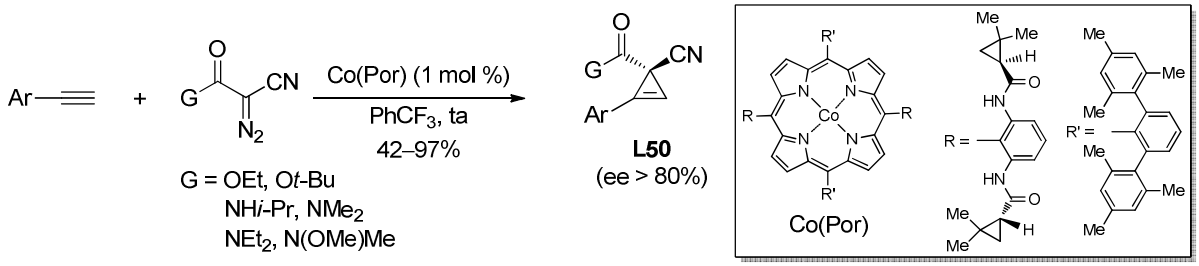


Schéma 22

Par cyclopropénation d'alcynes, il est relativement facile d'accéder à des cyclopropènes 1,3-disubstitués ou 1,3,3-trisubstitués racémiques ou éventuellement énantioenrichis. Il est également possible de synthétiser des cyclopropènes tétrasubstitués, par cyclopropénation d'alcynes disubstitués, mais uniquement sous forme racémique, aucune réaction énantiosélective n'ayant été décrite.

Pour accéder à des cyclopropènes possédant des substituants en C3 et C1, et éventuellement C2, une méthode classique consiste à fonctionnaliser la (ou les) liaison(s) C-H en position vinylique de cyclopropènes déjà formés.

1.2.7 - A partir d'autres cyclopropènes par fonctionnalisation [Schéma 5, voie (e)]

1.2.7.1 - Par métallation et ajout d'un électrophile

Comme signalé précédemment, l'acidité d'un hydrogène porté par la double liaison du cyclopropène est comparable à celle des alcynes terminaux.[42,4] Les cyclopropènes peuvent donc être aisément déprotonés en position "vinylique" par action d'une base forte (LDA, $NaNH_2$, MeLi, *n*-BuLi). Signalons que la déprotonation en C3 (position allylique) n'est pas

[41] Cui, X.; Xu, X.; Lu, H.; Zhu, S.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3304-3307.
[42] (a) Closs, G. L.; Closs, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 99-104.

un processus compétitif car il conduirait à la formation d'un carbanion anti-aromatique (quatre électrons délocalisés dans le cycle à trois chaînons).

Nous avons précédemment mentionné que le traitement de l'acétal **L12**, issu du néopentylglycol et de la 1,3-dichloroacétone, par $NaNH_2$ (3.5 équiv) produisait l'organosodique cyclopropénique **L14**. La protonation de ce dernier permet d'isoler l'acétal de la cyclopropénone **L11** mais Nakamura et *al.* ont montré que **L14** pouvait être alkylé avec divers halogénures d'alkyles primaires pour conduire aux acétals de la cyclopropénone mono-alkylés **L51**. Nakamura et *al.* ont également montré que l'acétal de la cyclopropénone **L11** pouvait être métallé par traitement avec du *n*-butyllithium (THF, -70 °C). Il est nécessaire d'utiliser un additif tel que le HMPA ou la TMEDA pour stabiliser l'organolithien résultant et lui permettre de réagir avec divers électrophiles tels que des halogénures d'alkyle, de trialkylsilyle ou de trialkylstannyle, ou encore des aldéhydes pour fournir les produits monosubstitués correspondants avec de bons rendements. Une fois un substituant introduit en C1, il est possible d'itérer la séquence de déprotonation-fonctionnalisation pour obtenir des acétals de la cyclopropénone disubstitués en C1 et C2 comme l'illustre la transformation de **L51c** en composé dialkylé **L52** (57%) (Schéma 23).[16,17c,43]

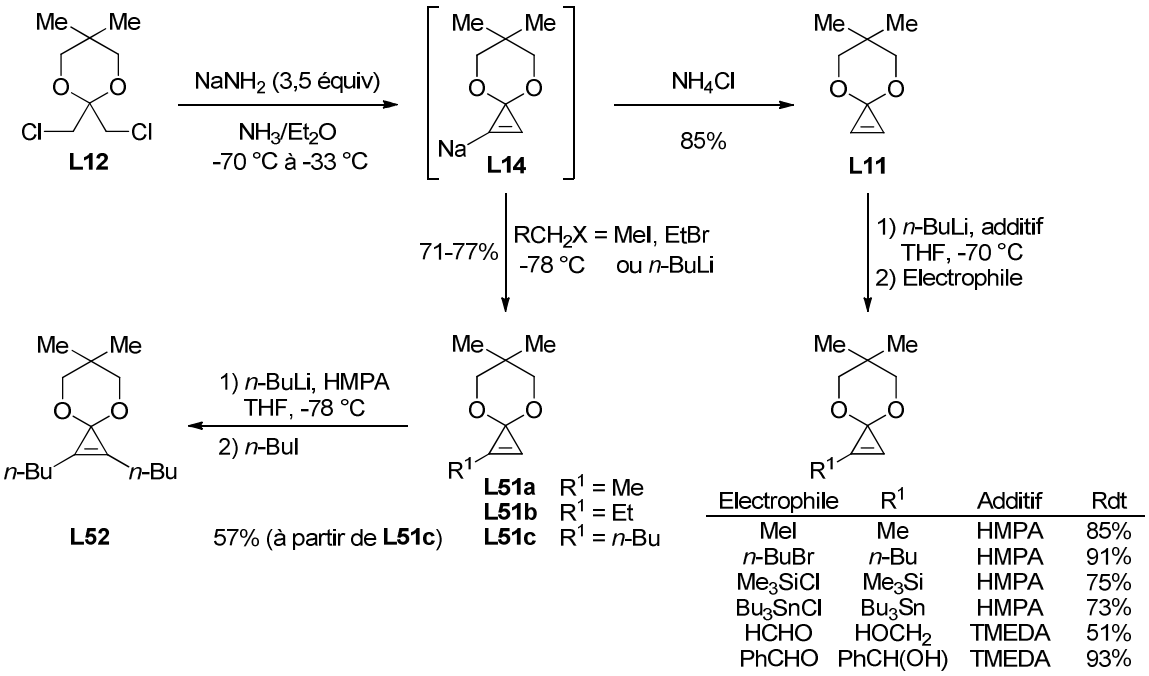


Schéma 23

[43] (a) Isaka, M.; Matsuzawa, S.; Yamago, S.; Ejiri, S.; Miyachi, Y.; Nakamura, E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4727-4729. (b) Isaka, M.; Ejiri, S.; Nakamura, E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2045-2057.

La fonctionnalisation de la double liaison de dérivés de l'acide cycloprop-2-ène-carboxylique, facilement préparés à partir d'alcynes terminaux par cyclopropénation avec un diazoester, a également fait l'objet d'études. Les esters de type **L53** peuvent être métallés en C2 par action du LDA mais les organolithiens engendrés **L54** sont instables et subissent une fragmentation rapide en organolithiens **L55**. L'accès à des cyclopropènes substitués n'est possible par cette stratégie que si l'électrophile (E^+) est introduit avant addition du LDA ce qui limite le choix des partenaires et seule l'utilisation de Me_3SiCl et Me_3GeCl a été décrite (Schéma 24).[44]

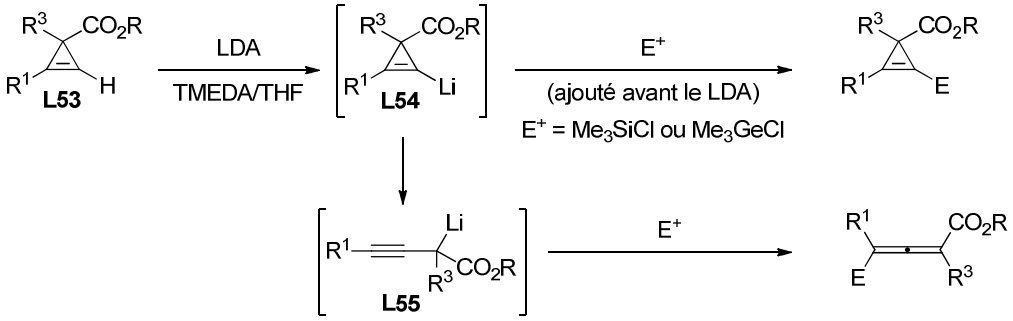


Schéma 24

En revanche, Fox et *al.* ont montré que les dianions engendrés par déprotonation d'acides cycloprop-2-ènecarboxyliques avec le méthyllithium (2.2 équiv, Et_2O, -78 °C) ne subissaient pas de fragmentation et pouvaient réagir avec des électrophiles pour fournir des cyclopropènes tétrasubstitués. C'est ainsi que les acides carboxyliques **L56a** et **L56b** ont été transformés en acides tétrasubstitués **L57a** et **L57b** par double déprotonation et alkylation en C2 par MeI ou MeOTs (Schéma 25).[45]

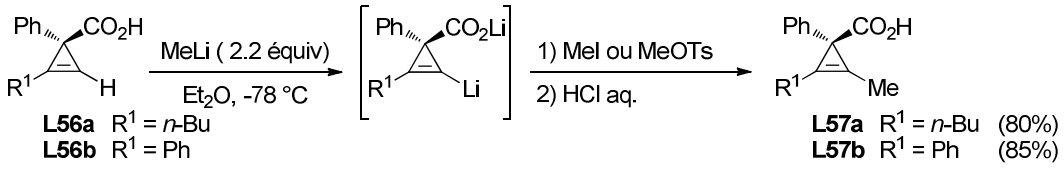


Schéma 25

[44] (a) Zrinski, I.; Eckert-Maksic, M. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 4071-4077. (b) Zrinski, I.; Gadanji, G.; Eckert-Maksic, M. *New J. Chem.* **2003**, *27*, 1270-1276. (c) Zrinski, I.; Novak-Coumbassa, N.; Eckert-Maksic, M. *Organometallics* **2004**, *23*, 2806-2809.
[45] Liao, L.-a.; Yan, N.; Fox, J. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4937-4939.

Des problèmes de reproductibilité de ce protocole ont été par la suite signalés par les auteurs. Les dianions des acides cyclopropènecarboxyliques sont peu stables et la présence d'additifs tels que le HMPA ou la NMO (2 équiv) permettent de réaliser ces séquences avec de bons rendements et une reproductibilité totale.[46] Récemment, Rubin et *al.* ont montré que les cyclopropènecarboxamides pouvaient être métallés par LiHMDS pour conduire à des organolithiens cyclopropéniques pouvant être aisément fonctionnalisés par réaction avec des électrophiles (halogénures activés, aldéhydes, cétones).[47]

Les organolithiens issus de la métallation de cyclopropènes peuvent être transmétallés pour former des cyclopropénylmétaux plus covalents susceptibles d'agir comme partenaires dans des couplages pallado-catalysés.

1.2.7.2 - Couplages pallado-catalysés impliquant des cyclopropénylmétaux

Les organozinciques, engendrés à partir de cyclopropènes par lithiation en position C2 puis transmétallation avec des sels de zinc, peuvent être engagés avec succès dans des couplages de Negishi. Différents électrophiles peuvent être utilisés (iodures aromatiques, iodures ou triflates vinyliques…) pour conduire aux cyclopropènes polysubstitués correspondants avec des rendements variables. A titre d'exemple, le dianion engendré à partir de l'acide **L58** a été transmétallé en organozincique cyclopropénique et ce dernier a été impliqué dans un couplage pallado-catalysé avec l'iodobenzène pour conduire à l'acide cyclopropènecarboxylique tétrasubstitué **L59** avec un rendement de 67% (Schéma 26).[45]

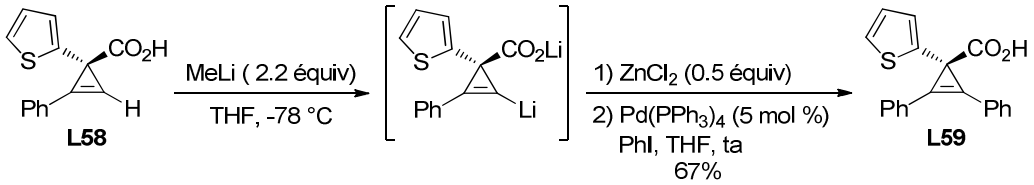


Schéma 26

Les cyclopropénylstannanes **L60**, accessibles par lithiation en C2 et stannylation (*n*-Bu_3SnCl), peuvent être utilisés comme partenaires dans des couplages de Stille avec l'iodobenzène [$Pd(PPh_3)_4$ (5 mol %), THF, reflux]. C'est ainsi que le cyclopropène **L60a**, silylé en C1 et stannylé en C2, a été transformé en phénylcyclopropène **L61a** avec un

[46] Fischer, L. A.; Fox, J. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8474-8478.
[47] Kim, R.; Sherrill, W. M.; Rubin, M. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4947-4953.

excellent rendement de 98%. Le bis-stannane **L60b** a été impliqué dans un double couplage pallado-catalysé de Stille en utilisant un excès d'iodobenzène ce qui a permis d'isoler le 1,2-diphénylcyclopropène **L61b** avec cependant un rendement faible de 28% (Schéma 27).[48]

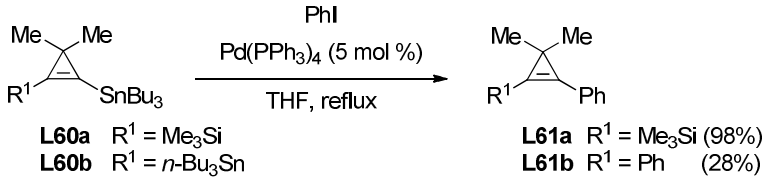


Schéma 27

Il n'est pas forcément nécessaire de réaliser la métallation de la double liaison d'un cyclopropène pour réaliser des couplages pallado-catalysés. En effet, Gevorgyan et *al.* ont montré que les cyclopropènes **L62**, possédant une fonction ester en C3, pouvaient être utilisés comme partenaires nucléophiles dans des arylations directes de la position vinylique catalysées par $Pd(OAc)_2$ en présence de K_2CO_3 (DMF, 30 °C). Les cyclopropènes **L63**, substitués par des groupements aryles en C2, ont été isolés avec des rendements compris entre 46% et 81% (Schéma 28).[49]

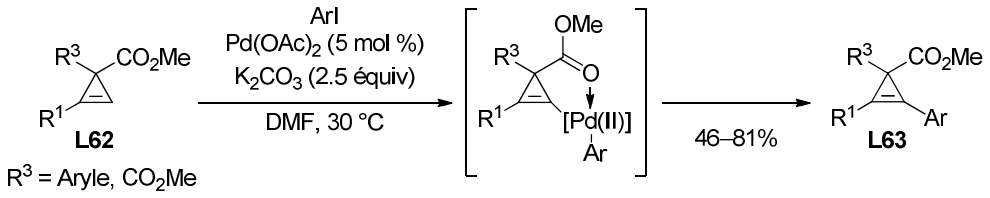


Schéma 28

Les cyclopropènes sont plus rarement utilisés comme partenaires électrophiles dans des couplages croisés pallado-catalysés car les iodures cyclopropéniques sont généralement instables.[50] Toutefois quelques exemples ont été rapportés dans des cas particuliers.

1.2.7.3 - Couplages pallado-catalysés impliquant des iodures cyclopropéniques

Les 2,2-difluoro-3-iodocyclopropènes, préparés par addition du difluorocarbène sur les iodoalcynes correspondants, se sont révélés être de très bons partenaires électrophiles dans des couplages pallado-catalysés. Une réaction de Heck avec l'acrylate de méthyle en présence

[48] Untiedt, S.; de Meijere, A. *Chem. Ber*. **1994**, *127*, 1511-1515.
[49] Chuprakov, S.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3714-3715.
[50] Baird, M. S.; Al Dulayymi, J. R.; Rzepa, H. S.; Thoss, V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. **1992**, 1323-1325.

de carbonate d'argent a permis de transformer l'iodure cyclopropénique **L64** en 3,3-difluorocyclopropène trisubstitué **L65** (68%).[29d] Un couplage de Sonogashira avec le phénylacétylène co-catalysé par le palladium et le cuivre et réalisé en présence de carbonate d'argent, a conduit à l'alcynylcyclopropène **L66** (70%) (Schéma 29).[51]

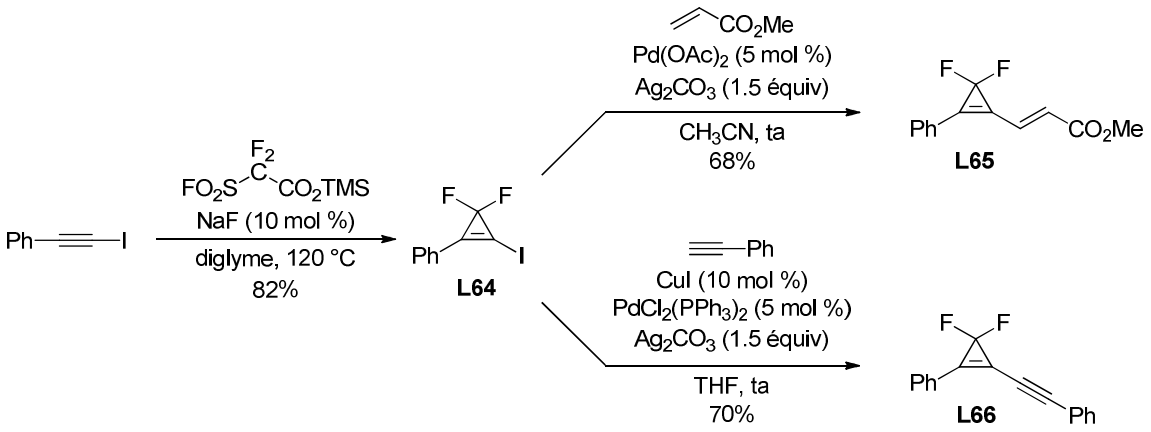


Schéma 29

Ainsi, les cyclopropènes possédant une double liaison monosubstituée, peuvent être aisément fonctionnalisés par métallation en position vinylique puis couplage avec un électrophile. Les couplages croisés impliquant des iodures cyclopropéniques sont théoriquement possibles mais leur champ d'application est limité en raison de l'instabilité de cette classe de composé.

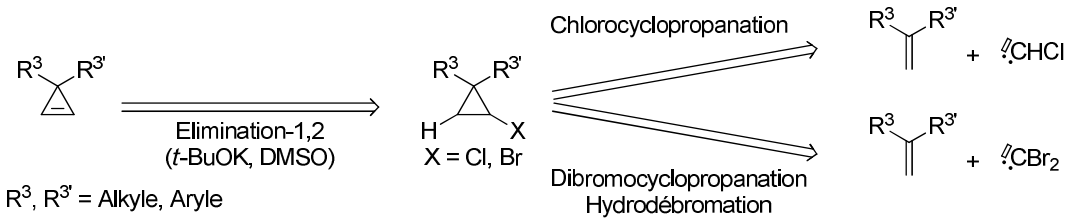
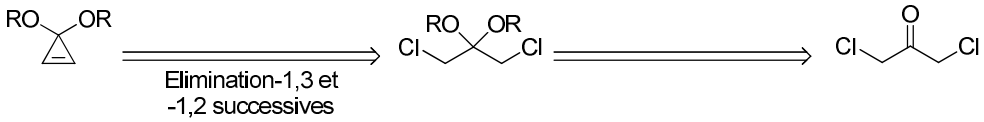
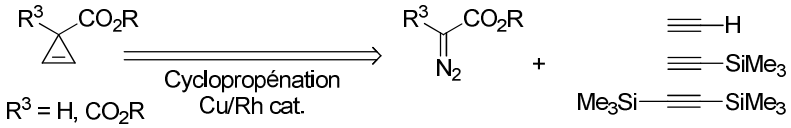
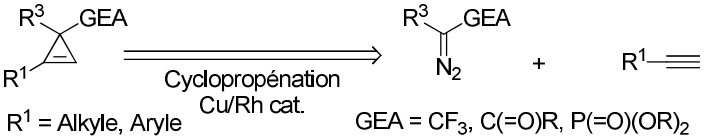
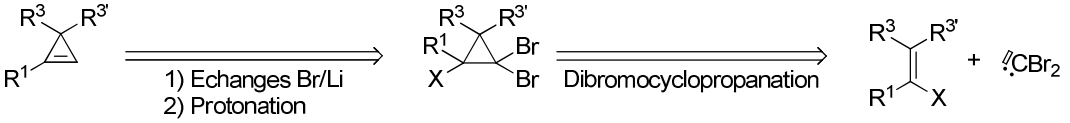
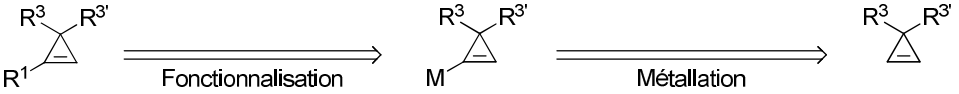
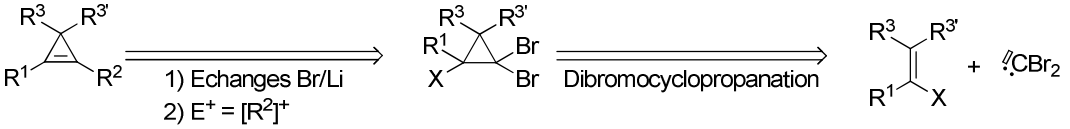
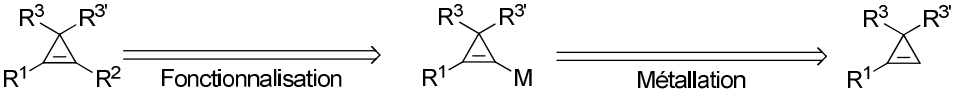
1.3 - Bilan et tableau récapitulatif

Le développement de méthodes de préparation de cyclopropènes a connu un essor considérable depuis les années soixante, les composés synthétisés ayant pu être caractérisés sans ambiguïté par spectroscopie RMN.

Il existe actuellement des voies d'accès relativement générales et fiables à certaines classes de cyclopropènes substitués en C3, C1 et/ou C2. Ce sont les réactions d'élimination et les cyclopropénations d'alcynes qui constituent les méthodes les plus utilisées pour réaliser la préparation de cyclopropènes substitués. Les principales voies d'accès aux cyclopropènes substitués présentées au cours de cette étude bibliographique ont été reportées dans un tableau récapitulatif (cf. page suivante).

[51] Cheng, Z.-L.; Chen, Q.-Y. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 39-43.

TABLEAU RECAPITULATIF : STRATEGIES DE SYNTHESE DES CYCLOPROPENES

Cyclopropènes	Précurseurs
 R^3, $R^{3'}$ = Alkyle, Aryle	
	
 R^3 = H, CO_2R	
 R^1 = Alkyle, Aryle R^3 = H, Alkyle, Aryle	GEA = CF_3, C(=O)R, $P(=O)(OR)_2$
	
 R^3, $R^{3'}$ = OR, CO_2H, H, Alkyle, Aryle	
	
 R^3, $R^{3'}$ = OR, CO_2H, H, Alkyle, Aryle	

2 - Généralités sur les réactions des cyclopropènes catalysées par les métaux de transition

Le développement de voies d'accès efficaces aux cyclopropènes diversement substitués a été stimulé par la réactivité extrêmement riche de ces composés en synthèse organique. En effet, la double liaison des cyclopropènes est beaucoup plus réactive que celle d'alcènes non activés et les réactions d'addition se trouvent alors facilitées par relâchement de la tension de cycle. Par souci de concision et compte tenu des travaux que nous avons réalisés, nous avons choisi de restreindre notre étude bibliographique aux réactions des cyclopropènes catalysées par les métaux de transition.

La réactivité des cyclopropènes en présence de complexes de métaux de transition est un sujet extrêmement riche qui a fait l'objet d'excellentes revues.[17,52]

Trois grandes classes de réactions peuvent être répertoriées:

- les additions de réactifs sur la double liaison des cyclopropènes catalysées par un métal de transition, qui conduisent à des cyclopropanes polysubstitués (Schéma 30, équation 1).
- les réactions de métathèse dans lesquelles la double liaison du cyclopropène interagit avec un métalcarbène pour conduire à l'ouverture du cycle à trois chaînons et à un nouveau métalcarbène. Ce dernier peut à son tour participer à un nouveau processus de métathèse avec un autre alcène (Schéma 30, équation 2).
- l'ouverture du cycle à trois chaînons en présence de métaux électrophiles qui s'accompagne de la formation de complexes organométalliques pouvant être décrits sous la forme de métallacyclobutènes, de vinylcarbènes ou de cations allyliques stabilisés par le métal. Ces espèces peuvent subir l'attaque de nucléophiles ou participer à des réactions de cycloaddition (Schéma 30, équation 3).

[52] (a) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Synthesis* **2006**, 1221-1245. (b) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117-3179. (c) Fox, J. M.; Yan, N. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 719-732.

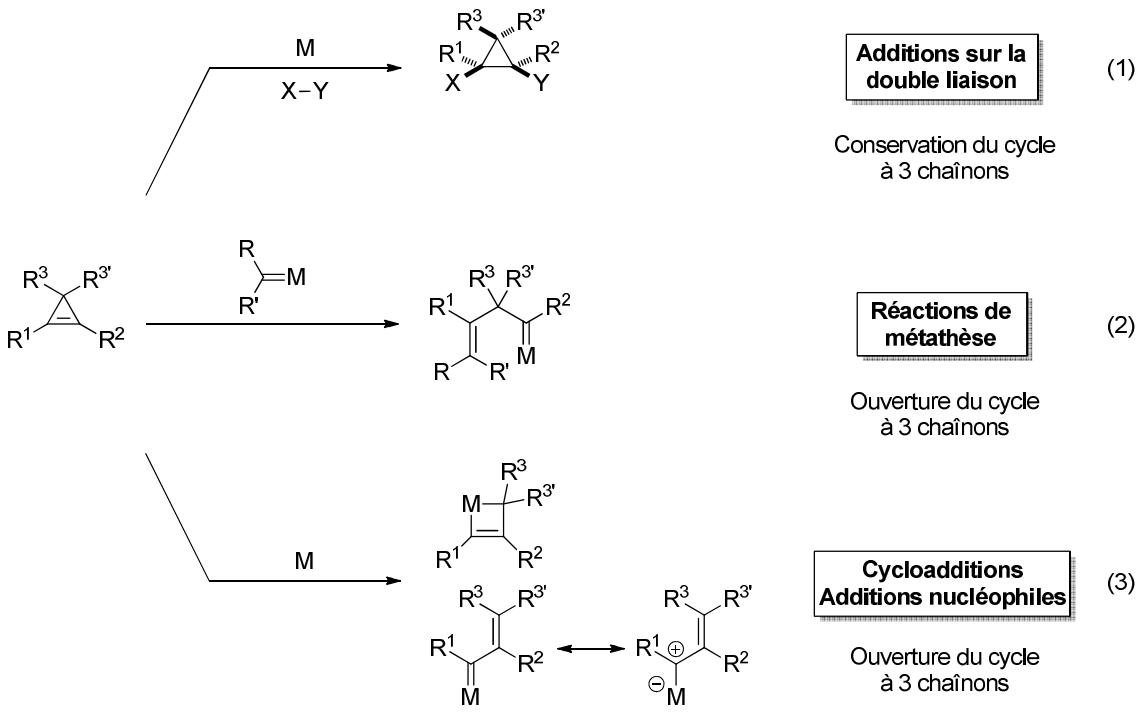


Schéma 30

Signalons que dans ce premier chapitre, de nature bibliographique exclusivement, seules les additions sur la double liaison des cyclopropènes catalysées par les complexes de métaux de transition seront présentées. Les deux autres aspects de la réactivité des cyclopropènes, auxquels nous avons apporté des contributions, seront traités dans la partie bibliographique des chapitres 2 et 3, avant la présentation de nos travaux.

3 - Additions catalysées par des métaux de transition sur la double liaison des cyclopropènes

Les additions catalysées par des complexes de métaux de transition sur la double liaison des cyclopropènes ont fait l'objet de nombreuses études et les principales réactions développées ont été indiquées au Schéma 31. Ainsi la double liaison peut être facilement soumise à des réactions d'hydrogénation, d'hydroformylation, d'hydroacylation, d'hydroalcynylation ou encore d'hydrophosphorylation pour conduire aux cyclopropanes substitués correspondants. Les métaux de transition peuvent catalyser les additions nucléophiles sur les cyclopropènes telles que les hydrométallations ou les dimétallations. Les carbométallations de cyclopropènes ont aussi été largement étudiées et les cyclopropylmétaux obtenus par ces réactions peuvent ensuite réagir avec des électrophiles ou participer à des couplages croisés pour obtenir des cyclopropanes fonctionnalisés.

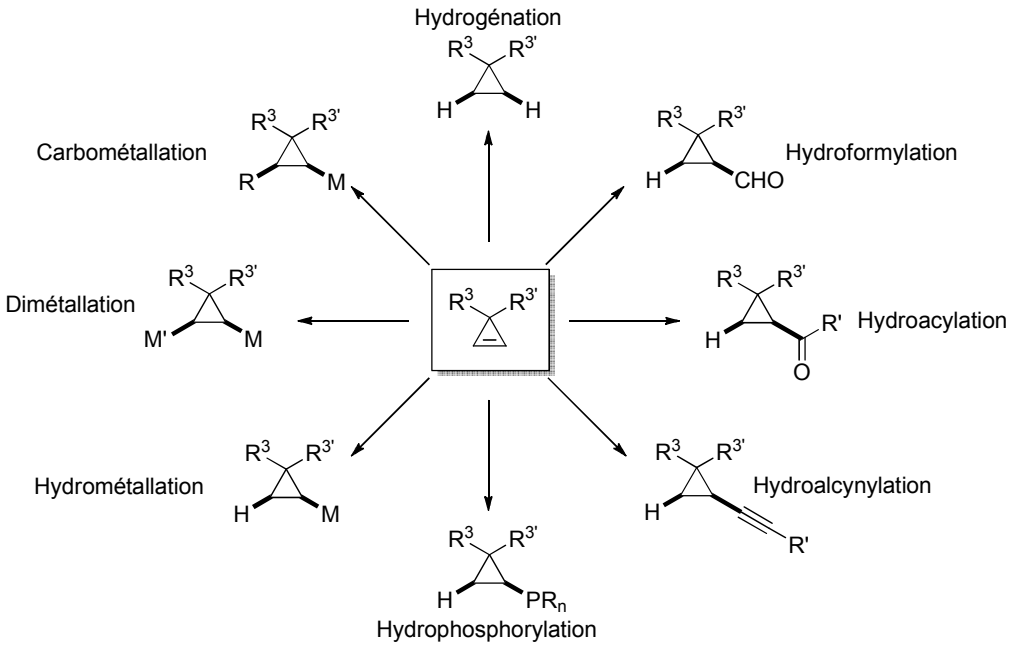


Schéma 31

Ces réactions mettent en jeu un processus d'addition *syn* sur la double liaison et les cyclopropènes disubstitués en C3 ont souvent été utilisés comme substrats, hormis dans le cas de l'hydrogénation. Ces composés sont généralement stables et l'absence de substituants en C1 et C2 rend la double liaison extrêmement réactive. La sélectivité faciale peut être contrôlée par les effets stériques et/ou directeurs des substituants en C3 (R^3 et $R^{3'}$) et la présence de

deux carbones énantiotopes (C1 et C2) permet le développement de versions asymétriques par contrôle des sites d'addition.

Par souci de concision, nous ne présenterons que les résultats les plus significatifs pour chaque type de réaction.

3.1 - Hydrogénation, hydroformylation et hydroacylation de cyclopropènes.

3.1.1 - Hydrogénation

L'hydrogénation de cyclopropènes peut être réalisée en catalyse hétérogène en utilisant de préférence Pd/$CaCO_3$ plutôt que Pd/C, ce dernier, plus réactif, pouvant provoquer l'ouverture du cyclopropane issu du processus. L'utilisation du diimide a également été rapportée.[53] La *syn*-addition du dihydrogène se produit sur la face la moins encombrée de la double liaison comme illustrée par la transformation de l'ester cyclopropénique **L67** en cyclopropane *cis*-1,2-disubstitué **L68** (90%). Ce dernier a été utilisé comme intermédiaire-clé dans la synthèse de l'acide (9*R*,10*S*)-dihydrosterculique **L69** par Corey et *al*. (Schéma 32).[34a]

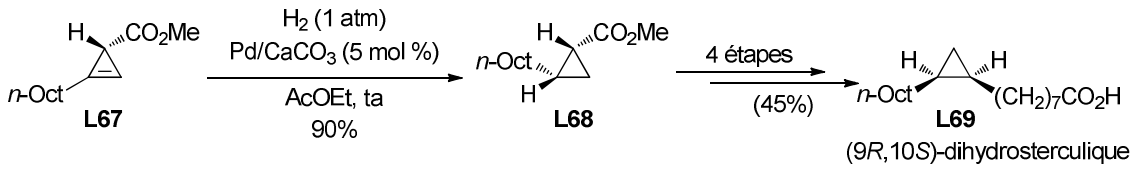


Schéma 32

Un seul exemple d'hydrogénation énantiosélective d'un cyclopropène prochiral a été décrit par Kawamura et *al*. dans un brevet. La réaction est catalysée par un complexe de rhodium(I) possédant une diphosphine chirale dérivée d'un ruthénocène. Son champ d'application est limité à des cyclopropènes tétrasubstitués tels que **L70** possédant un acide carboxylique. Le cyclopropane tétrasubstitué **L71** a été isolé avec un excès énantiomérique de 94% (Schéma 33).[54]

[53] Franck-Neumann, M.; Dietrich-Buchecker, C. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 671-674.
[54] Kawamura, N. Jpn. Kokai Tokkyo Koho, JP 08073400, A2 19960319, **1996**, *Chem. Abstr*. **1996**, 12557975.

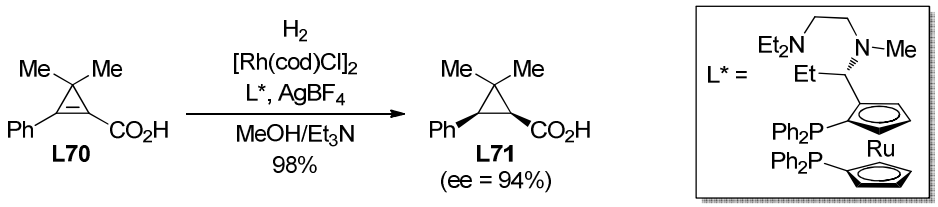
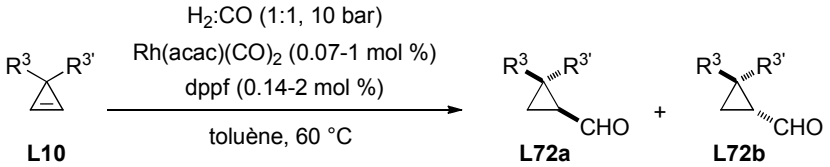


Schéma 33

3.1.2 - Hydroformylation

L'hydroformylation des cyclopropènes a longtemps été réalisée par traitement avec les complexes $HMn(CO)_5$ ou $HCo(CO)_4$ utilisés en quantité stœchiométrique mais les rendements en cyclopropanecarbaldéhydes étaient faibles.[55] En 2008, Rubin et Sherrill ont décrit pour la première fois l'hydroformylation de cyclopropènes 3,3-disubstitués catalysée par un complexe de rhodium(I). La diastéréosélectivité de cette transformation est contrôlée par la différence d'encombrement stérique des deux substituants en C3 (Schéma 34).[56]



R^3	$R^{3'}$	Rdt	**L72a/L72b**
Me	Ph	87%	92:8
Me	CO_2Me	64%	96:4
CH_2OAc	Ph	75%	88:12
CO_2Me	Ph	90%	50:50

Schéma 34

Un grand nombre de diphosphines chirales a été testé pour développer une version énantiosélective de l'hydroformylation et les meilleurs résultats ont été obtenus avec le (*R*)-C3-TUNEPHOS qui a permis d'obtenir le cyclopropanecarbaldéhyde **L72a** avec un rapport diastéréomérique de 96:4 et un excès énantiomérique de 74% (Schéma 35).

[55] (a) Nalesnik, T. E.; Orchin, M. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *222*, C5-C8; (b) Nalesnik, T. E.; Freudenberger, J. H.; Orchin, M. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *236*, 95-100. (c) Jessop, P. G.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Organometallics* **1995**, *14*, 1510-1513.
[56] Sherrill, W. M.; Rubin, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13804-13809.

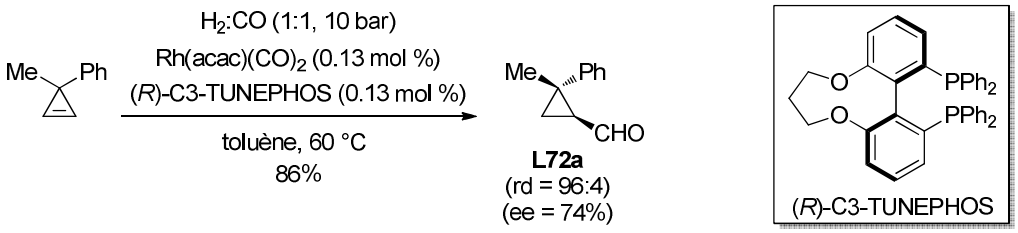


Schéma 35

3.1.3 - Hydroacylation

Dong et *al.* ont récemment décrit l'hydroacylation de cyclopropènes 3,3-disubstitués **L73** par des salicylaldéhydes **L74** catalysée par un complexe de rhodium(I) associé à la diphosphine chirale **L75** de la famille des Josiphos. La stéréosélectivité faciale est de nouveau régie par la différence d'encombrement stérique des substituants en C3 et les cyclopropylcétones **L76** ont été obtenues avec d'excellents excès énantiomériques (ee = 97–99%) (Schéma 36).[57,58]

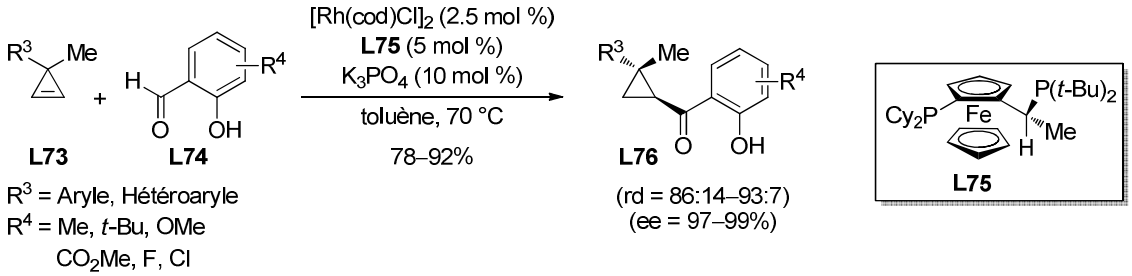


Schéma 36

L'addition de pro-nucléophiles, c'est-à-dire d'espèces susceptibles d'engendrer des nucléophiles en présence d'une base et/ou d'un métal de transition,[59] sur la double liaison des cyclopropènes a également été étudiée.

3.2 - Addition de pro-nucléophiles sur les cyclopropènes

3.2.1 - Hydroalcynylation

En 2006, Chisholm et Yin ont montré que des alcynes terminaux variés pouvaient s'additionner sur la double liaison du 3,3-diphénylcyclopropène **L77** en présence de

[57] Phan, D. H. T.; Kou, K. G. M.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16354-16355.
[58] L'hydroacylation des cyclopropènes 3,3-disubstitués peut être réalisée à l'aide d'un catalyseur organique (réaction "organo-catalytique"), voir: Bugaut, X.; Liu, F.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8130-8133.
[59] Yamamoto, Y.; Radhakrishman, U. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 199-207.

$Pd(OAc)_2$, du ligand PMe_3 et de triéthylamine dans des conditions douces (THF, ta). Les rendements en alcynylcyclopropanes **L78** sont généralement élevés et de nombreuses fonctions (alcool, aldéhyde, acide, ester, nitrile) sont tolérées. Lorsque le 3-méthyl-3-phénylcyclopropène **L79** a été utilisé comme substrat, les alcynylcyclopropanes résultants **L80** ont été obtenus avec de bons rendements mais sous la forme de mélanges de diastéréomères avec une diastéréosélectivité moyenne (rd = 71:29–78:22).[60]

Récemment, Tenaglia et *al.* ont décrit l'utilisation du palladacycle d'Herrmann-Beller[61] comme catalyseur pour l'hydroalcynylation de cyclopropènes. La réaction ne nécessite alors pas de base et de nombreux alcynes fonctionnalisés ont pu être employés comme partenaires. De plus, avec le cyclopropène **L79** comme substrat, la diastéréosélectivité de l'hydroalcynylation est excellente (rd > 95:5) (Schéma 37).[62]

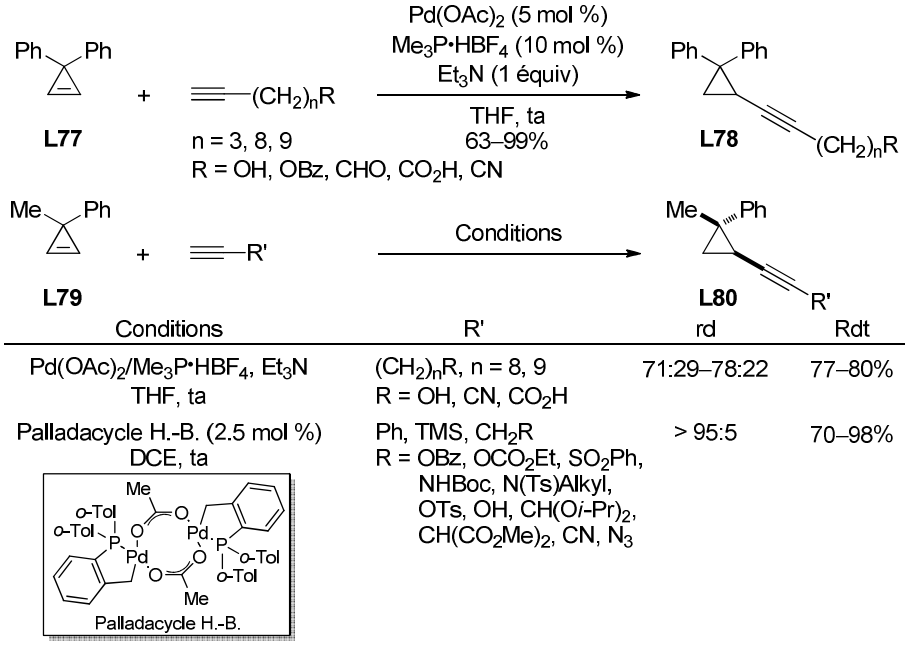


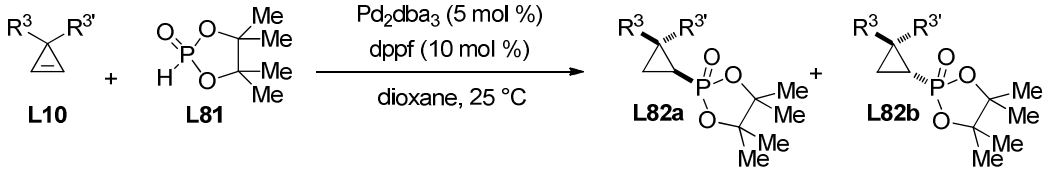
Schéma 37

3.2.2 - Hydrophosphorylation

L'addition de pro-nucléophiles phosphorés sur les cyclopropènes 3,3-disubstitués **L10** a été étudiée par Rubin et *al.*. En présence de Pd_2dba_3 et de dppf, l'oxyde du 1,3,2-dioxaphospholane **L81** s'additionne sur divers cyclopropènes 3,3-disubstitués pour

[60] Yin, J.; Chisholm, J. D. *Chem. Commun.* **2006**, 632-634.
[61] Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Öfele, K.; Reisinger, C.-P.; Priermeier, T.; Beller, M.; Fischer, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844-1848.
[62] Tenaglia, A.; Le Jeune, K.; Giordano, L.; Buono, G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 636-639.

conduire aux cyclopropylphosphonates **L82** avec d'excellents rendements. La stéréosélectivité faciale est, ici encore, gouvernée par des facteurs stériques (Schéma 38).[63]



R^3	$R^{3'}$	Rdt	**L82a/L82b**
Me	Ph	86%	95:5
Me	CO_2Bn	94%	90:10
Ph	CO_2Me	99%	71:29

Schéma 38

Les complexes de métaux de transition peuvent également catalyser l'addition de diverses espèces organométalliques sur la double liaison de cyclopropènes.

3.3 - Hydrométallation, métallométallation et carbométallation de cyclopropènes

3.3.1 - Hydrométallation

L'hydrométallation des cyclopropènes constitue une voie d'accès privilégiée à des cyclopropylmétaux difficiles d'accès par d'autres méthodes. Certains hydrures métalliques, tels que le pinacolborane, les stannanes et les silanes, ne s'additionnent pas spontanément sur la double liaison des cyclopropènes et requièrent l'utilisation d'un catalyseur dérivé d'un métal de transition. Ce dernier réalise une addition oxydante dans la liaison M-H pour conduire à un nouvel hydrure dérivé du métal de transition. Après coordination de cette espèce M-[M_t]-H à la double liaison du cyclopropène, insertion migratoire dans la liaison [M_t]-H puis élimination réductrice, le métallocyclopropane désiré est obtenu et le catalyseur est régénéré (Schéma 39).

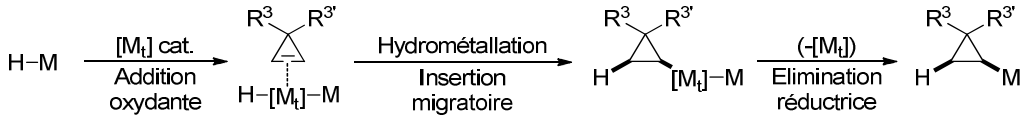
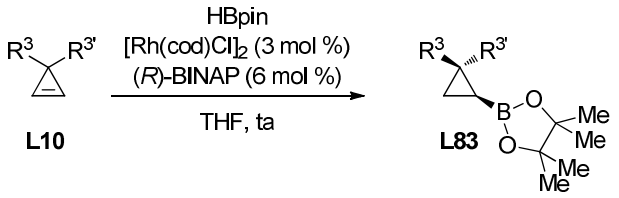


Schéma 39

[63] Alnasleh, B. K.; Sherrill, W. M.; Rubin, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3231-3234.

En 2003, Gevorgyan et *al.* ont décrit les premiers exemples d'hydroboration diastéréo- et énantiosélective de cyclopropènes 3,3-disubstitués **L10** par le pinacolborane en présence d'un complexe de rhodium(I) associé au ligand BINAP comme catalyseur. Les auteurs ont noté l'importance de l'effet directeur exercé par une fonction ester en C3 sur la diastéréo- et l'énantiosélectivité de la réaction. Signalons que les acides boroniques issus de l'hydrolyse des esters boroniques **L83** ont pu être engagés dans des couplages de Suzuki-Miyaura pour obtenir des cyclopropanes trisubstitués (Schéma 40).[64]

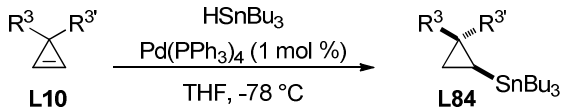


R^3	$R^{3'}$	rd	Rdt	ee
Me	Ph	97:3	65%	58%
CO_2Me	Ph	99:1	99%	92%
CO_2Me	$SiMe_3$	99:1	99%	97%
CO_2Me	Me	99:1	94%	94%

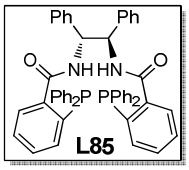
Schéma 40

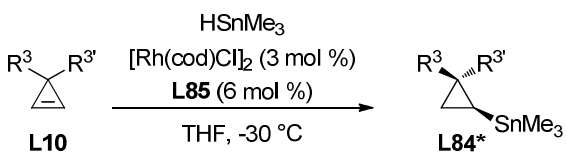
La même équipe s'est intéressée aux hydrostannylations métallo-catalysées de cyclopropènes 3,3-disubstitués **L10**.[65] Le complexe $Pd(PPh_3)_4$ se révèle particulièrement actif pour catalyser l'addition de *n*-Bu_3SnH (THF, -78 °C) sur ces composés et les cyclopropylstannanes **L84** ont été obtenus avec de bons rendements (82–92%) et une diastéréosélectivité excellente contrôlée par des facteurs stériques.[66,67] L'utilisation de complexes de palladium associés à des ligands chiraux n'ayant pas conduit à de bonnes inductions énantiosélectives, Gevorgyan et *al.* ont examiné une catalyse par le rhodium(I). C'est le ligand chiral de Trost **L85** qui a conduit aux meilleurs résultats et les cyclopropyltriméthylstannanes ont été obtenus avec des excès énantiomériques élevés (ee = 90–96%). Contrairement à l'hydroboration catalysée par $[Rh(cod)Cl]_2$/BINAP, aucun effet directeur d'une fonction ester en C3 n'a été observé lors de l'hydrostannylation de cyclopropènes. La stéréosélectivité faciale ne semble influencée que par l'encombrement stérique des substituants en C3 (Schéma 41).[68]

[64] Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7198-7199.
[65] L'hydrostannylation radicalaire des cyclopropènes a été décrite: (a) Nakamura, E.; Machii, D.; Inubushi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6849-6850. (b) Yamago, S.; Ejiri, S.; Nakamura, E. *Chem. Lett.* **1994**, *23*, 1889-1892.
[66] Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11566-11567.
[67] Trofimov, A.; Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8910-8920.
[68] Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3688-3689.



R^3	$R^{3'}$	rd	Rdt
Me	Ph	99:1	92%
Me	CO_2Me	99:1	85%
Me	CO_2All	99:1	87%
CO_2Et	$SiMe_3$	99:1	82%

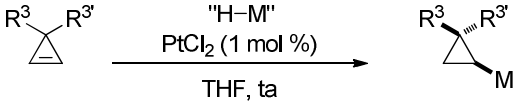




R^3	$R^{3'}$	rd	Rdt	ee
Me	Ph	99:1	87%	90%
Me	CO_2Me	99:1	90%	94%
CH_2OAc	Ph	99:1	88%	95%
CH_2OAc	$SiMe_3$	99:1	73%	96%

Schéma 41

Le dichlorure de platine [$PtCl_2$ (1 mol %), THF, ta] s'est révélé être un excellent catalyseur pour réaliser l'hydrosilylation ($HSiMe_2Ph$) ou l'hydrogermylation ($HGeEt_3$) de cyclopropènes 3,3-disubstitués dont la diastéréosélectivité est contrôlée par l'encombrement stérique des substituants en C3 lorsque le cas se présente (Schéma 42).[67]



R^3	$R^{3'}$	"H−M"	rd	Rdt
Ph	Ph	$HSiMe_2Ph$	–	82%
Ph	Ph	$HGeEt_3$	–	93%
Bn	Bn	$HSiMe_2Ph$	–	78%
Bn	Bn	$HGeEt_3$	–	98%
Me	$C(CH_3)_2OMOM$	$HSiMe_2Ph$	99:1	79%
Me	$C(CH_3)_2OMOM$	$HGeEt_3$	99:1	42%

Schéma 42

Avant de clore cette section consacrée aux hydrométallations, l'hydroalumination des cyclopropènes sera brièvement abordée. Alors que les alcools allyliques et homoallyliques sont généralement inertes vis-à-vis de $LiAlH_4$, les cyclopropènes possédant une fonction alcool adjacente en C2 ou en C3, tels que **L85** et **L86**, peuvent subir des réductions diastéréosélectives. Ainsi, après une *syn*-hydroalumination dirigée par le groupement hydroxy et protonation des cyclopropylaluminates **L87** et **L88**, respectivement, les cyclopropyl-carbinols **L89** (rd > 96:4) et **L90** (rd = 80:20) ont été obtenus.[69] Marek et *al.* ont observé qu'en présence d'une quantité catalytique de CuI, l'hydroalumination de **L86** conduisait,

[69] (a) D'yankonov, I. A.; Kostikov, R. R. *Zh. Org. Khim. USSR (Engl. Transl.)* **1964**, *34*, 1735-1738. (b) Breslow, R.; Lockhart, J.; Small, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2793-2800. (c) Vincens, M.; Dumont, C.; Vidal, M.; Dominin, I. N. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 4281-4289. (d) Zohar, E.; Marek, I. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 341-343.

formellement grâce à une substitution S_N2' initiée par un hydrure de cuivre, à l'alkylidènecyclopropane **L91** (Schéma 43).[70,71]

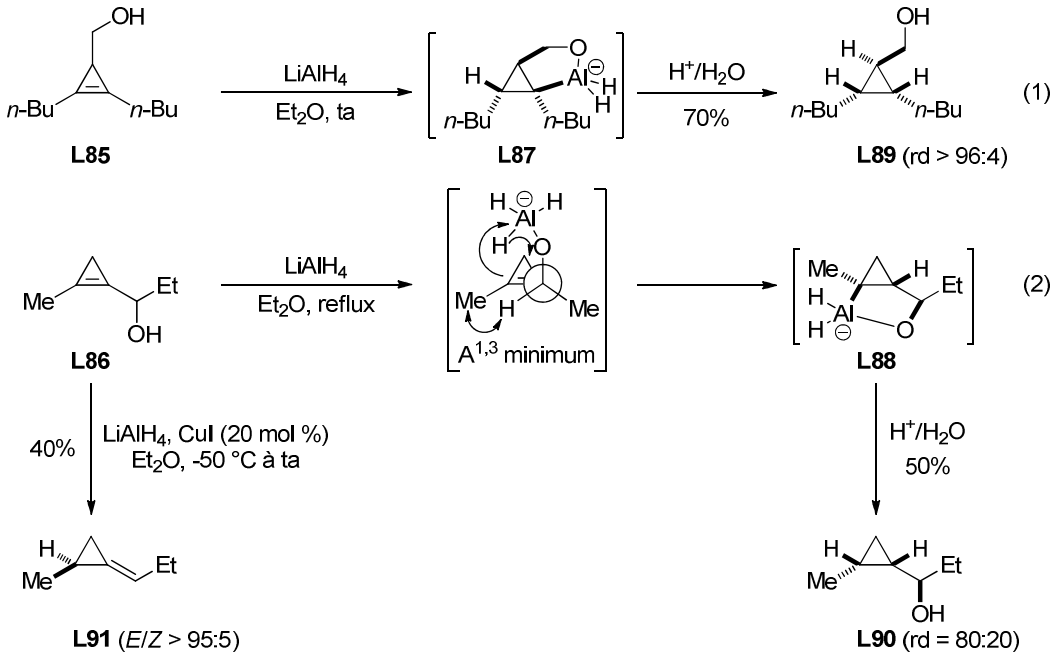
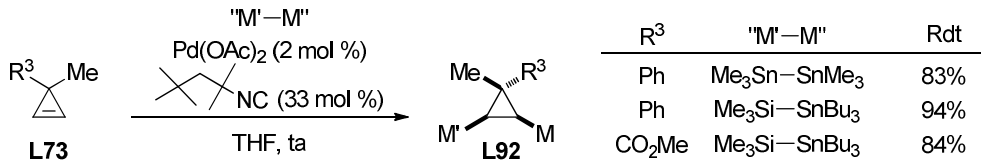


Schéma 43

Des exemples de dimétallation de la double liaison des cyclopropènes ont été décrits.

3.3.2 - Dimétallation

Gevorgyan et *al.* ont montré que l'hexaméthyldistannane et le triméthylsilyl-tributylstannane pouvaient s'additionner sur la double liaison de cyclopropènes 3,3-disubstitués **L73** en présence de $Pd(OAc)_2$ et du ligand *tert*-octylisonitrile (ligand de Walborsky).[72] Les *syn*-dimétallocyclopropanes correspondants **L92** sont obtenus avec de bons rendements (83–94%) (Schéma 44).[66,67]



R^3	"M'—M"	Rdt
Ph	$Me_3Sn—SnMe_3$	83%
Ph	$Me_3Si—SnBu_3$	94%
CO_2Me	$Me_3Si—SnBu_3$	84%

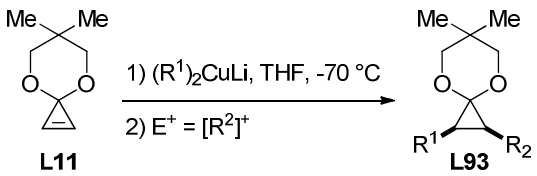
Schéma 44

[70] Simaan, S.; Marek, I. *Chem. Commun.* **2009**, 292-294.
[71] L'hydroalumination de cyclopropénylsilanes par le DIBAL-H a également été décrite: Stoll, A. T.; Negishi, E.-i. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5671-5674.
[72] Suginome, M.; Ito, Y. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3221-3256.

Les cyclopropènes peuvent subir des carbométallations catalysées par des complexes de métaux de transition. Ces transformations permettent de substituer à la fois les carbones C1 et C2 du cyclopropène si l'organométallique résultant est mis en réaction avec un électrophile.

3.3.3 - Carbométallation

En 1988, Nakamura et *al.* ont montré que l'acétal de la cyclopropénone **L11** pouvait participer à des carbocuprations pour conduire, après *syn*-addition et réaction avec un électrophile, aux acétals de la cyclopropanone substitués **L93** avec de bons rendements (Schéma 45).[73]



R^1	E^+	R^2	Rdt
Me	H^+	H	71%
Me	MeI	Me	88%[a]
Bu	BuI	Bu	72%[a]
Vinyl	H^+	H	54%

[a] En présence de HMPA comme co-solvant

Schéma 45

Depuis ces travaux pionniers, de nombreuses carbométallations stœchiométriques de cyclopropènes ont été rapportées, notamment des carbolithiations et des carbomagnésiations mais également des allylborations, allylzincations, allylindations et des allylgalliations. Ces carbométallations peuvent s'effectuer de manière diastéréosélective lorsque des groupements directeurs sont présents sur le cyclopropène ou de façon énantiosélective en présence d'additifs chiraux.[17,26,52] Nous nous intéresserons plus particulièrement aux carbométallations catalysées par un métal de transition qui permettent d'utiliser des alkylmétaux comme partenaires nucléophiles.

3.3.3.1 - Carbozincations catalysées par le fer ou le cuivre

Nakamura et *al.* ont démontré que $FeCl_3$ pouvait catalyser l'addition de dialkylzinciques sur l'acétal de la cyclopropénone **L11** pour conduire aux composés correspondants **L94a,b** substitués en C1 (73–91%). Les auteurs ont montré qu'un système catalytique ternaire associant $FeCl_3$ à une diphosphine chirale (Tol-BINAP) et à une diamine tertiaire racémique (TMEDA) permettait de réaliser des carbozincations énantiosélectives du

[73] Nakamura, E.; Isaka, M.; Matsuzawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1297-1298.

cyclopropène **L11**. Signalons qu'en absence de TMEDA, les produits obtenus sont racémiques (Schéma 46).[74,75]

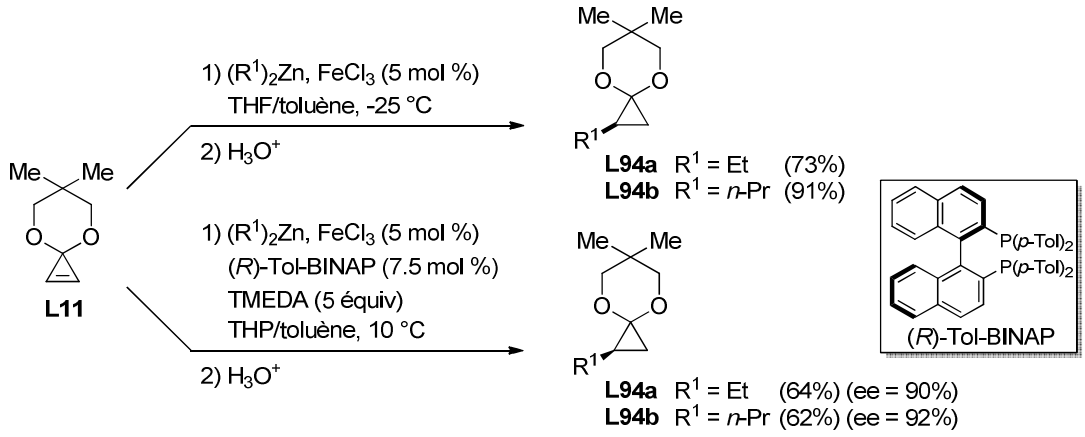
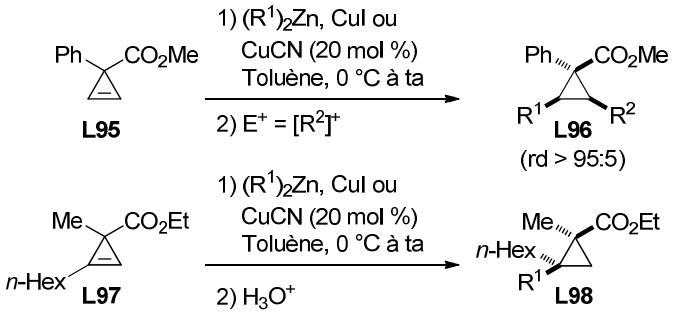


Schéma 46

En 2009, Fox et *al.* ont montré que l'iodure et le cyanure de cuivre catalysaient la carbozincation du cyclopropène 3,3-disubstitué **L95**. C'est la fonction ester en C3 qui contrôle la face d'addition par coordination de l'espèce organométallique et les cyclopropylzinciques résultants peuvent être protonés ou iodolysés pour obtenir les cyclopropanes tri- ou tétrasubstitués **L96** (Schéma 47, équation 1). Dans le cas du cyclopropène **L97** qui possède déjà un substituant en C1, la carbozincation cupro-catalysée est régiosélective et le groupement R^1 est transféré sur le carbone le plus substitué. Les cyclopropanes **L98**, possédant deux centres quaternaires adjacents, ont alors été isolés (67–97%) et obtenus avec de bonnes diastéréosélectivités lorsque le groupement R^1 est peu encombrant (addition dirigée par la fonction ester en C3) (Schéma 47, équation 2).[76]



R^1	E^+	R_2	Rdt	
Ph	H^+	H	83%	(1)
Et	H^+	H	70%	
Me	H^+	H	82%	
Me	I_2	I	75%	

R^1	rd	Rdt	
Ph	84:16	67%	(2)
Et	90:10	70%	
Me	95:5	70%	

Schéma 47

[74] $FeCl_3$ peut aussi catalyser la carbomagnésiation de l'acétal de la cyclopropénone.
[75] Nakamura, M.; Hirai, A.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 978-979.
[76] Tarwade, V.; Liu, X.; Yan, N.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5382-5383.

Très récemment, Lautens et *al.* ont décrit l'addition pallado-catalysée énantiosélective du diéthylzinc sur des cyclopropènes 3,3-disubstitués. Le système catalytique associe le complexe $PdCl_2(MeCN)_2$ au ligand chiral Tol-BINAP et l'utilisation de $Zn(OTf)_2$ comme additif permet d'accélérer considérablement la carbozincation. A partir de 3,3-bis(hydroxyméthyl)cyclopropènes protégés **L99**, les produits alkylés **L100** ont été formés avec des excès énantiomériques compris entre 41% et 74%, selon la nature du groupe protecteur. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le cyclopropène disubstitué **L101**. Après carbozincation pallado-catalysée, l'organozincique résultant a été transmétallé en organocuivreux-zincique (CuCN•2LiCl) et fonctionnalisé par réaction avec divers électrophiles pour obtenir les cyclopropanes tétrasubstitués **L102** sous la forme d'uniques diastéréomères (*cis*/*trans* > 95:5) et avec des excès énantiomériques élevés (ee = 90–93%) (Schéma 48).[77]

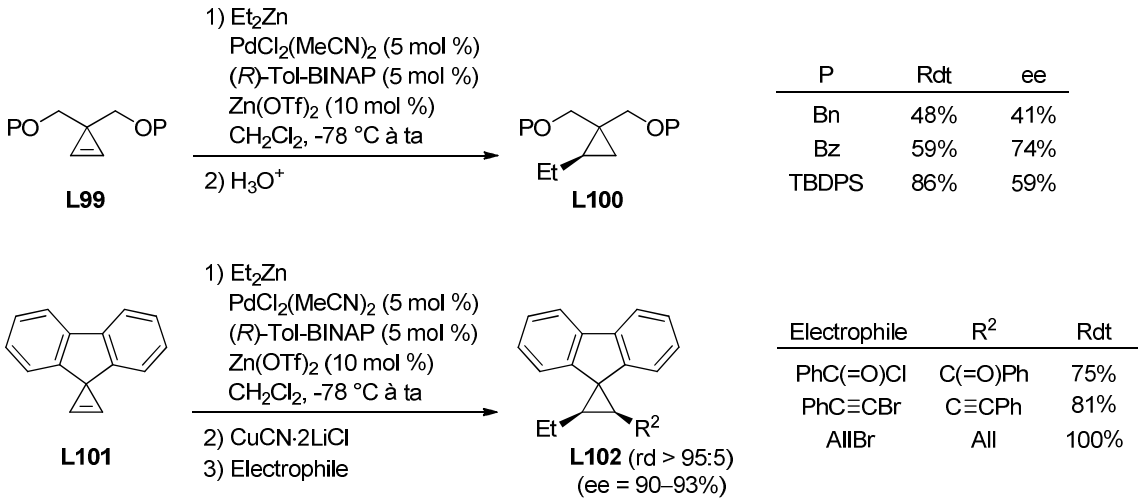


Schéma 48

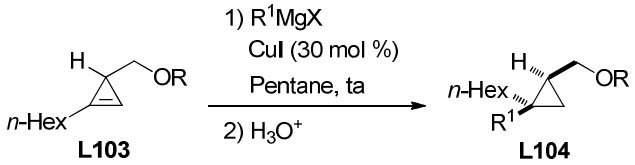
Cependant, peu de composés diorganozinciques sont disponibles commercialement et la préparation de ces organométalliques purs n'est pas aisée.[78] L'utilisation de réactifs de Grignard comme partenaires nucléophiles est beaucoup plus intéressante pour des applications synthétiques.

3.3.3.2 - Carbomagnésiation cupro-catalysée

En 2002, Fox et *al.* ont rapporté les premiers exemples de carbomagnésiation cupro-catalysée des cyclopropènes. Le traitement des cyclopropènes **L103**, possédant un

[77] Kramër, K.; Leong, P.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 819-821.
[78] Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117-2188.

groupement hydroxyméthyle en C3, par des réactifs de Grignard en présence d'une quantité catalytique de CuI (pentane, ta) conduit, après ajout d'un électrophile, aux cyclopropanes **L104** (77–85%) avec des diastéréosélectivités élevées. La régiosélectivité est totalement contrôlée puisque le nucléophile s'additionne sur le carbone le plus substitué et la sélectivité faciale est assurée par coordination de l'espèce organométallique avec le groupement méthoxyméthyle en C3 (R = MOM) ou l'alcoolate de magnésium correspondant issu de la déprotonation de la fonction alcool (R = H) en position homoallylique (Schéma 49).[79]



R	R^1	rd	Rdt
MOM	Me	96:4	85%
MOM	Vinyle	96:4	81%
H	Me	97:3	83%
H	Vinyle	99:1	81%
H	$SiMe_3$—≡	98:2	77%

Schéma 49

Alors que les alkyl-, vinyl- et alcynylmagnésiens réagissent de manière efficace dans ces conditions, les réactifs de Grignard aromatiques ne s'additionnent pas avec de bons rendements. Ce problème a été résolu par ajout d'une quantité stœchiométrique de tributylphosphine qui permet probablement d'engendrer des espèces organocuivreuses plus solubles et donc plus réactives. Les cyclopropaneméthanols **L105**, possédant un centre quaternaire substitué par un groupement aryle, ont été obtenus avec de bons rendements dans ces conditions (61–88%) et avec des diastéréosélectivités toujours élevées (rd > 91:9). Signalons que la diastéréosélectivité décroît fortement dans le cas où le réactif de Grignard est substitué par un groupement méthyle en position *ortho* (rd = 60:40) (Schéma 50).[80]

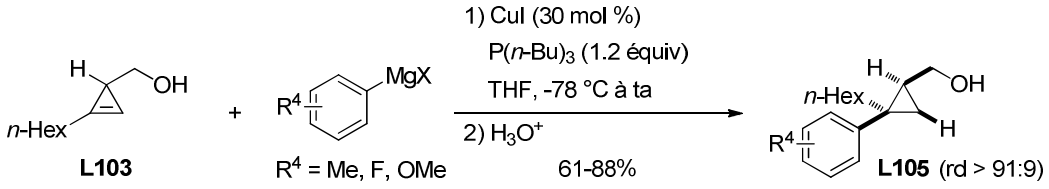


Schéma 50

Marek et *al.* ont montré que le traitement des cyclopropénylcarbinols **L106**, possédant un groupement hydroxyle en position allylique, par un réactif de Grignard en présence d'une

[79] Liao, L.-a.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14322-14323.
[80] Yan, N.; Liu, X.; Fox, J. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 563-568.

quantité catalytique de CuI conduisait à des alkylidènecyclopropanes de type **L107**. Ces composés possèdent une double liaison de configuration (*E*) et un centre quaternaire et résultent formellement d'un processus de substitution S_N2' *syn* avec un excellent transfert de chiralité. Il a été établi que la réaction débutait par une *syn*-carbométallation de la double liaison du cyclopropène dirigée par l'alcoolate en position allylique. En effet, les cyclopropylcarbinols résultant de la protonation des espèces organométalliques **L108** ou **L109** intermédiaires ont été identifiés par analyse de prélèvements hydrolysés du milieu réactionnel à basse température. La formation des alkylidènecyclopropanes **L107** résulterait ensuite d'une β-élimination (Schéma 51).[25b]

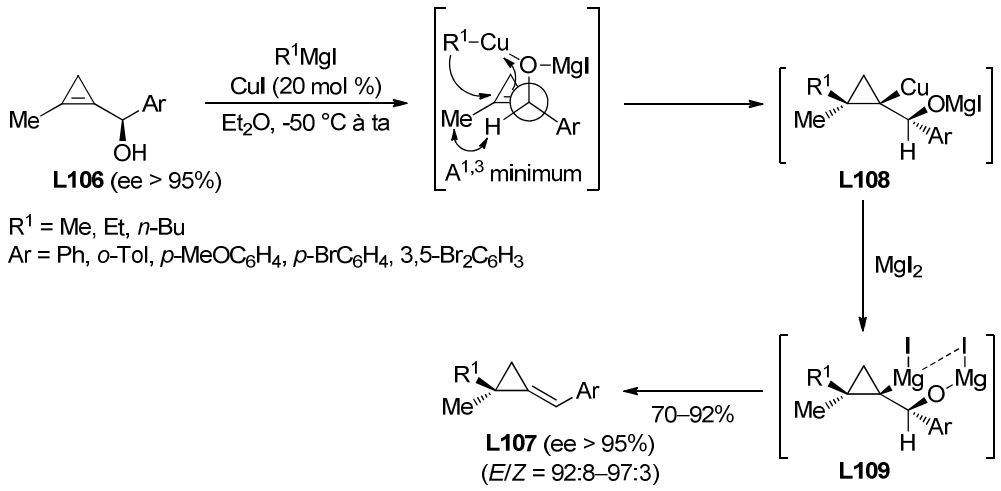


Schéma 51

3.4 - Bilan

Les additions métallo-catalysées sur la double liaison des cyclopropènes offrent donc des voies d'accès particulièrement efficaces, régio-, diastéréo-, voire énantiosélectives à des cyclopropanes polysubstitués. En dépit de la présence de sels et de complexes de métaux de transition utilisés comme catalyseurs, la formation de produits résultant de l'ouverture de cyclopropènes a rarement été observée. Le catalyseur métallique réagit initialement avec le partenaire nucléophile utilisé et celui-ci s'additionne immédiatement sur la double liaison du cyclopropène. Une fois la réaction achevée, les cyclopropanes substitués résultants sont généralement inertes vis-à-vis des catalyseurs utilisés, du moins dans les conditions opératoires employées, qui sont généralement douces.

Un des aspects particulièrement intéressant de la réactivité des cyclopropènes substitués est leur aptitude à subir des ouvertures de cycle et des réarrangements catalysés par les complexes de métaux de transition. Les réactions de métathèse impliquant des cyclopropènes, et l'ouverture des cyclopropènes en vinylcarbènes, catalysée par des métaux électrophiles constituent deux classes de réactions importantes. Ayant, au cours de nos travaux, apporté une contribution dans ces deux domaines, nous présenterons, dans les chapitres suivants, une étude bibliographique de ces transformations ainsi que nos propres résultats (Schéma 52).

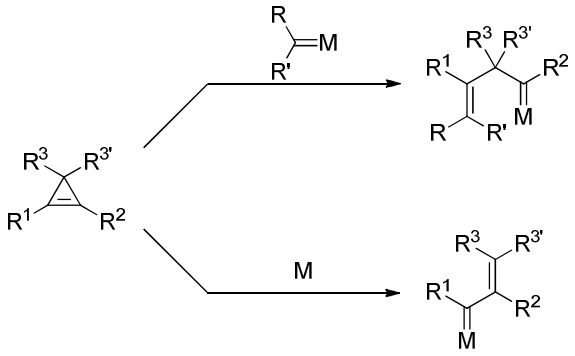


Schéma 52

CHAPITRE 2:

REACTIONS DE METATHESE IMPLIQUANT DES CYCLOPROPENES

Bien que possédant une double liaison très tendue et donc *a priori* très réactive, les cyclopropènes diversement substitués ont été relativement peu utilisés dans des réactions de métathèse. En 2008, lorsque nous avons débuté nos travaux sur la réactivité des cyclopropènes, seuls les cyclopropènes 3,3-disubstitués avaient été impliqués dans deux types de réactions de métathèse:

- la polymérisation par ouverture du cycle par métathèse (**R**ing-**O**pening **M**etathesis **P**olymerisation: **ROMP**) qui conduit à des poly-1,4-butadiènes 3,3-disubstitués (Schéma 53, équation 1).
- l'ouverture de cycle par métathèse croisée (**R**ing-**O**pening **M**etathesis–**C**ross-**M**etathesis: **ROM**–**CM**) qui conduit à des 1,4-diènes 3,3-disubstitués possédant une oléfine terminale et une oléfine α,β-disubstituée (Schéma 53, équation 2).

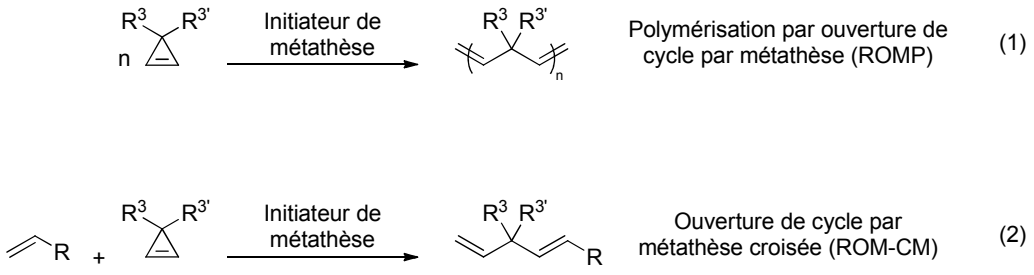


Schéma 53

Quelques rappels sur les réactions de métathèse impliquant des cyclopropènes, décrites dans la bibliographie au commencement de nos travaux, seront effectués suivis de nos résultats dans ce domaine.

1 - Réactions de métathèse impliquant des cyclopropènes

1.1 - Polymérisation par ouverture de cycle par métathèse

En 2006, Schrock et *al.* ont décrit les premiers exemples de polymérisation de cyclopropènes par ouverture de cycle par métathèse. Lorsque le 3-méthyl-3-phényl-cyclopropène **L78**, en solution dans le THF, est traité par les complexes carbéniques de molybdène [Mo]-**I**, **II** ou **III**, les complexes carbéniques de molybdène de type **L110** sont rapidement engendrés (ta, 1h). Après réaction avec le benzaldéhyde, les polymères de type **L111**, possédant des doubles liaisons disubstituées de configuration (*E*), ont été obtenus avec d'excellents rendements (94–98%). Ces derniers possèdent une faible tacticité mais celle-ci

peut être contrôlée par initiation avec un complexe carbénique de molybdène de type [Mo]-**IV** possédant un ligand chiral de type binaphtolate. Les auteurs n'ont cependant pas pu déterminer si les polymères obtenus étaient iso- ou syndiotactiques.[81] Buchmeiser, Binder et *al.* ont montré que les catalyseurs de Grubbs de première et de seconde génération, [Ru]-**I** et [Ru]-**II** respectivement, pouvaient également initier la polymérisation par ouverture de cycle par métathèse du cyclopropène **L78** (Schéma 54).[82]

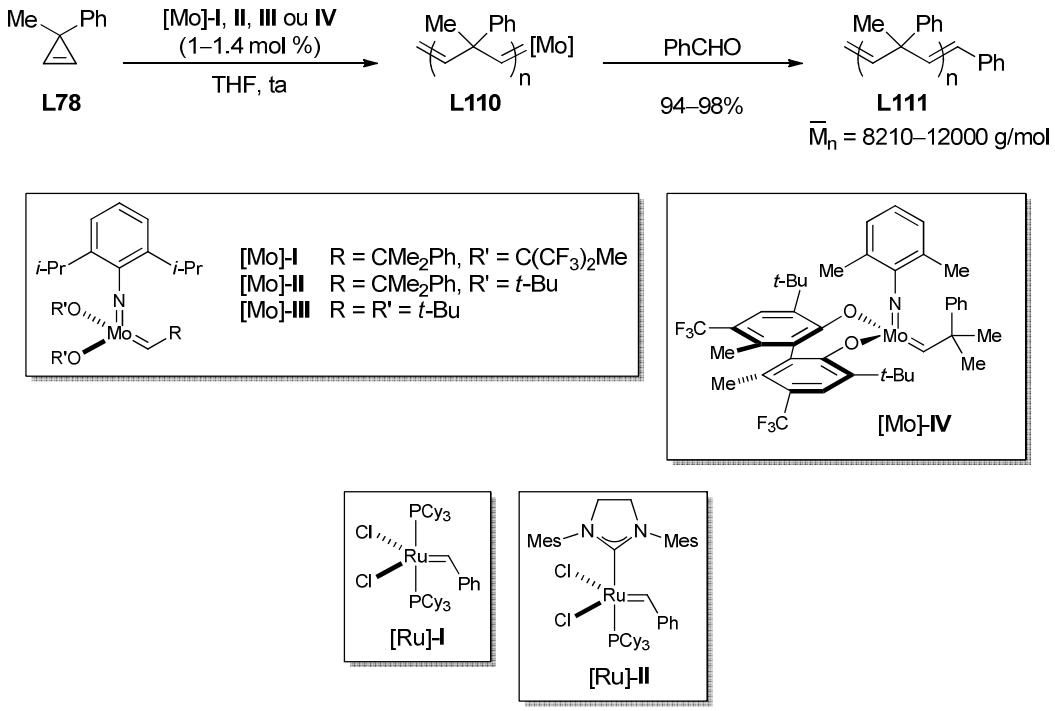


Schéma 54

Les polymères obtenus à partir de **L78** présentent un faible indice de polymolécularité (I < 15) en accord avec un processus de "polymérisation vivante". Des copolymères di-blocs **L112** ont pu être synthétisés par polymérisations successives du cyclopropène **L78** puis du 2,3-dicarbométhoxynorbornadiène par ouverture de cycle par métathèse (Schéma 55).[83]

[81] Singh, R.; Czekélius, C.; Schrock, R. S. *Macromolecules* **2006**, *39*, 1316-1317.
[82] Binder, W. H.; Kurzhals, S.; Pulamagatta, B.; Decker, U.; Pawar, G. M.; Wang, D.; Kühnel, C.; Buchmeiser, M. R. *Macromolecules* **2008**, *41*, 8405-8412.
[83] Bielawski, C. W.; Grubbs, R. H. *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*, 1-29.

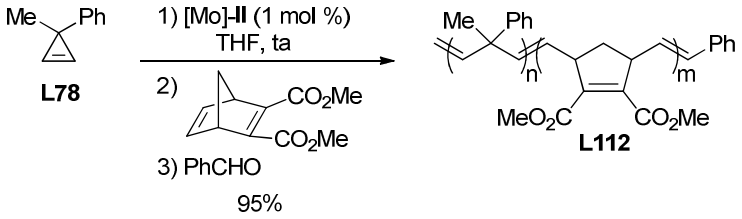


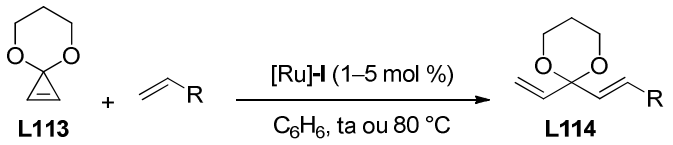
Schéma 55

Tous les cyclopropènes 3,3-disubstitués ne subissent pas nécessairement une polymérisation par ouverture de cycle en présence d'un initiateur de métathèse puisque l'ouverture de cycle par métathèse peut être associée à une métathèse croisée.

1.2 - Ouverture de cycle par métathèse croisée des acétals de la cyclopropénone

En 1997, Snapper et *al.* ont observé que le 3,3-diphénylcyclopropène ne subissait pas de polymérisation, ni d'ouverture de cycle par métathèse croisée avec le 1-octène, en présence du catalyseur de Grubbs de première génération [Ru]-**I**.[84]

Un an plus tard, Parrain et *al.* ont montré que l'acétal de la cyclopropénone **L113** pouvait subir une ouverture de cycle par métathèse croisée en présence de divers alcènes terminaux pour conduire aux acétals de divinylcétones **L114**, possédant une oléfine terminale et une double liaison disubstituée de configuration (*E*) majoritairement, avec de bons rendements. La réaction est initiée par le catalyseur de Grubbs de première génération [Ru]-**I** (1–5 mol %) et réalisée dans le benzène (ta ou reflux). Comme la double liaison terminale des composés de type **L114** n'est pas réactive en métathèse dans les conditions utilisées, la formation de polymères ou de produits résultant d'une double métathèse croisée n'est pas observée (Schéma 56).[85]



R	rd	Rdt
n-Pr	87:13	83%
n-Hex	86:14	79%
$(CH_2)_2CH{=}CH_2$	86:14	32%
Ph	94:6	86%
CH_2SiMe_3	95:5	86%

Schéma 56

[84] Tallarico, J. A.; Randall, M. L.; Snapper, M. L. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16511-16520.
[85] Michaut, M.; Parrain, J.-L.; Santelli, M. *Chem. Commun.* **1998**, 2567-2568.

Les auteurs ont observé par RMN que l'acétal de la cyclopropénone **L113** était inerte en présence d'une quantité stœchiométrique de complexe benzylidène-ruthénium de Grubbs [Ru]-**I**. Deux mécanismes peuvent être envisagés pour expliquer la formation des 1,4-diènes **L114**. Dans tous les cas, l'initiation a lieu sur l'oléfine terminale partenaire *via* la formation d'un complexe méthylène-ruthénium **L115** (Schéma 57, mécanisme a) ou d'un alkylidène-ruthénium **L116** (Schéma 57, mécanisme b). Ces complexes carbéniques provoquent l'ouverture du cyclopropène puis la propagation du cycle catalytique s'effectue par métathèse des carbènes **L117** et/ou **L118** avec l'oléfine partenaire.

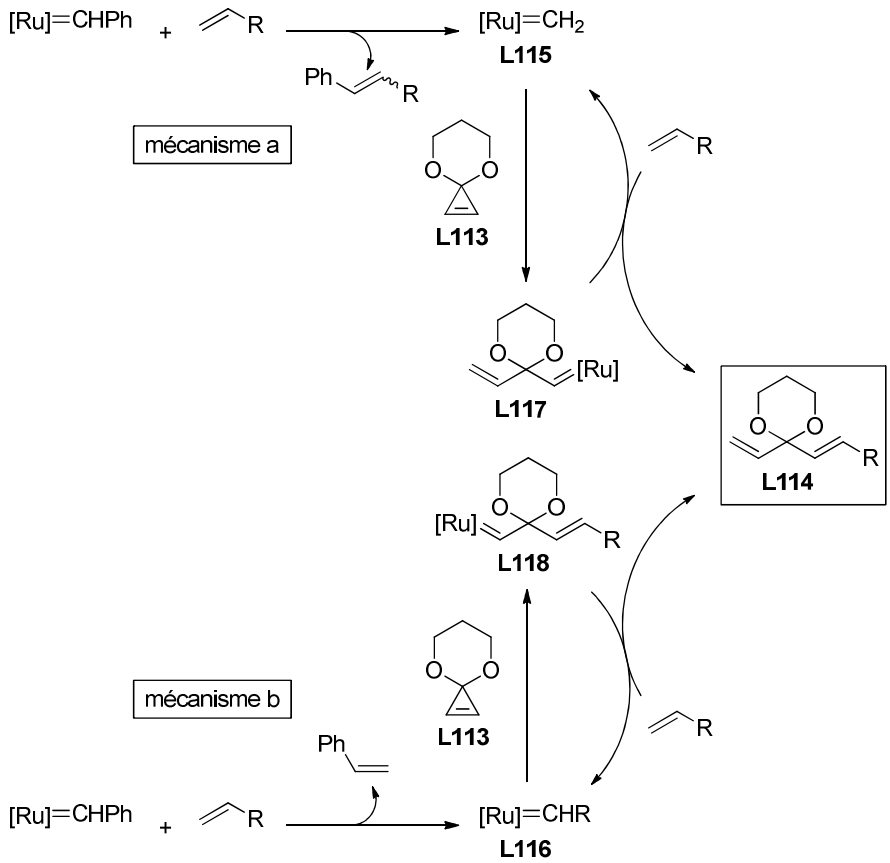


Schéma 57

Lorsque le (*R*)-citronellène est utilisé comme oléfine partenaire, le produit obtenu n'est pas celui résultant d'une simple ouverture de cycle par métathèse croisée mais le 1,4-diène **L119** possédant un groupement isopropylidène (Schéma 58). Ainsi la métathèse est initiée par activation de la double liaison terminale du citronellène et, après fermeture de cycle par métathèse, le (*R*)-méthylcyclopentène volatil est formé. C'est alors l'espèce isopropylidène-ruthénium **L120** qui réalise l'ouverture de cycle de **L113** (voir Schéma 57, mécanisme b).

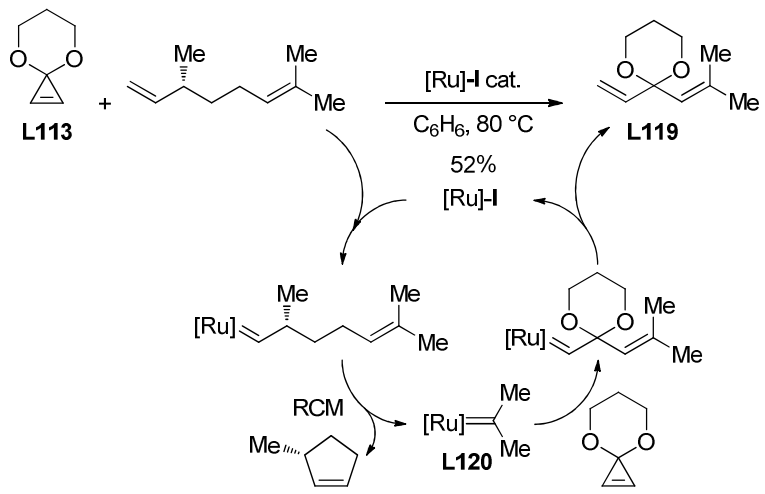


Schéma 58

Kozmin et *al.* ont utilisé l'ouverture d'un acétal de la cyclopropénone par métathèse croisée comme étape-clé dans la synthèse totale d'un produit naturel cytotoxique, le bistramide A. Ainsi, l'ouverture de cycle par métathèse de l'acétal de la cyclopropénone **L11** en présence de l'oléfine terminale **L121** conduit, après hydrolyse de l'acétal en milieu acide, à la divinylcétone **L122** (63%, 2 étapes). La double liaison terminale de l'énone **L122** peut alors réagir en métathèse croisée avec le partenaire éthylénique **L123** pour former la cétone **L124** (68%). Celle-ci constitue un intermédiaire avancé dans la synthèse totale du bistramide A, le groupement carbonyle étant ultérieurement engagé dans une spirocétalisation avec les deux groupements hydroxyles (protégés) en C8 et C16 (Schéma 59).[86]

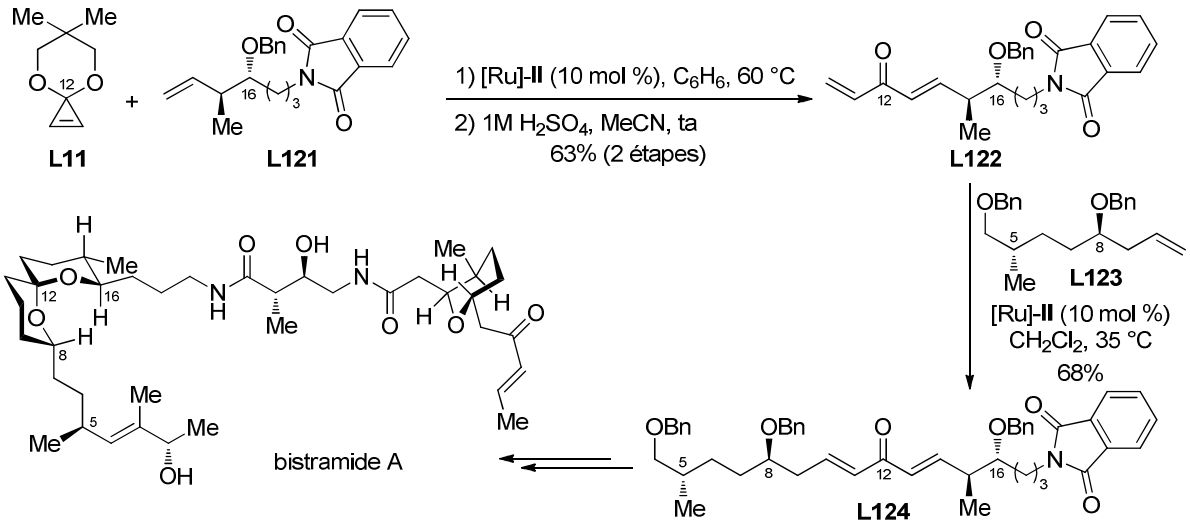


Schéma 59

[86] Statsuk, A. V.; Liu, D.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9546-9547.

D'autres produits naturels, tels que la spirofungine A[87] et la routiennocine[88] ont également été synthétisés en utilisant cette réaction d'ouverture par métathèse croisée comme étape-clé.

Les résultats observés avec les acétals de la cyclopropénone ont stimulé l'étude de réactions d'ouverture sélectives par métathèse–métathèse croisée d'autres cyclopropènes 3,3-disubstitués.

1.3 - Ouverture de cycle par métathèse désymétrisante–métathèse croisée

Hoveyda et Giudici ont étudié la désymétrisation du 3-méthyl-3-phénylcyclopropène **L78** par ouverture de cycle par métathèse–métathèse croisée avec divers alcènes monosubstitués. En présence de styrène et de l'initiateur chiral [Ru]-**III***, le 1,4-diène **L125** possédant un centre quaternaire de configuration (*R*) a été obtenu avec un excès énantiomérique de 93% et un très bon contrôle de la configuration (*E*) de l'alcène disubstitué. Alors que les alcènes substitués par un groupement alkyle ne conduisent pas à de bons résultats en termes d'excès énantiomériques, les auteurs ont constaté que l'utilisation d'énoates d'allyle substitués comme partenaires fournissait les 1,4-diènes correspondants **L125** avec une stéréosélectivité moyenne [(*E*)/(*Z*) = 83:17–88:12] mais de bons excès énantiomériques (ee = 85–98%), la configuration absolue du centre quaternaire étant inverse de celle obtenue avec le styrène (Schéma 60).[89]

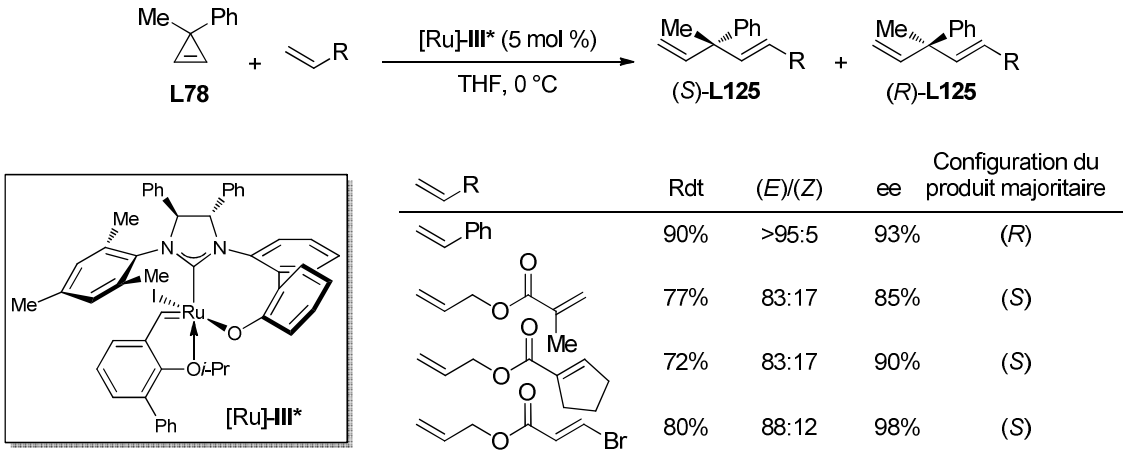


Schéma 60

[87] Marjanovic, J.; Kozmin, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8854-8857.
[88] Matsumoto, K.; Kozmin, S. A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 557-560.
[89] Giudici, R. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3824-3825.

Ces résultats ont été expliqués en considérant des carbènes de ruthénium de type **L126** ou **L127** (suivant la nature de l'oléfine partenaire le styrène ou le méthacrylate d'allyle) responsables de la propagation du cycle catalytique. La coordination du ruthénium par l'acrylate dans le second cas conduit à une inversion de la configuration du centre quaternaire engendré par ouverture du cycle de **L78** par métathèse (Schéma 61).

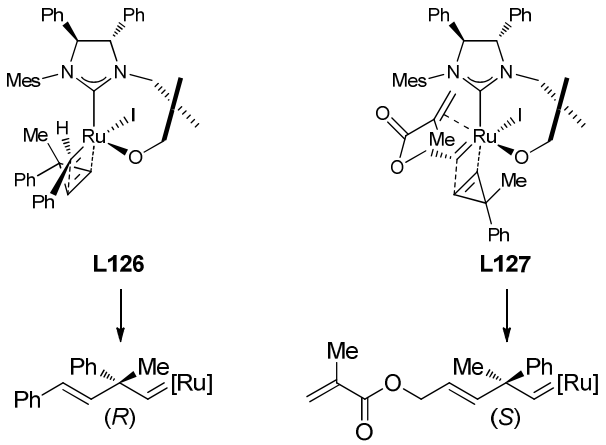
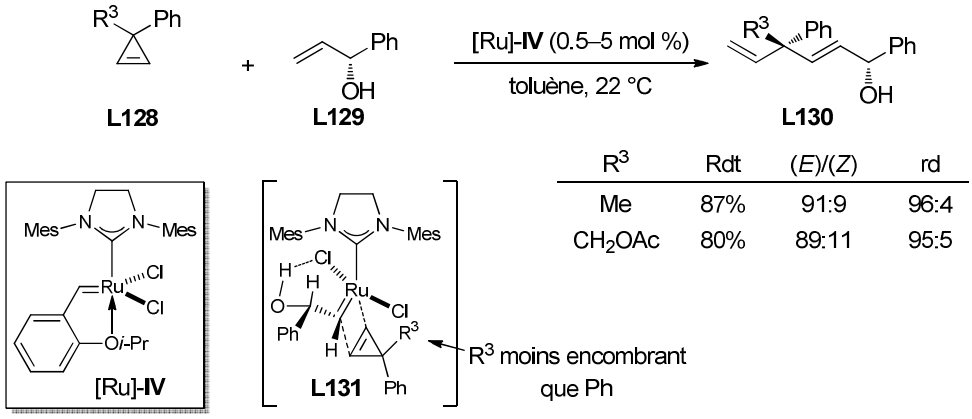


Schéma 61

Plus récemment, Hoveyda et *al.* ont décrit l'ouverture de cycle par métathèse croisée de divers cyclopropènes **L128**, possédant deux groupements différents en C3, avec des alcools allyliques secondaires tels que **L129**. Cette ouverture est initiée par le catalyseur [Ru]-**IV** (catalyseur d'Hoveyda de seconde génération) et les 2,5-hexadién-1-ols **L130** sont obtenus non seulement avec un bon contrôle de la configuration de la double liaison disubstituée mais surtout avec une diastéréosélectivité remarquable (Schéma 62).[90]



R^3	Rdt	(*E*)/(*Z*)	rd
Me	87%	91:9	96:4
CH_2OAc	80%	89:11	95:5

Schéma 62

[90] Hoveyda, A. H.; Lombardi, P. J.; O'Brien, R. V.; Zhugralin, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8378-8379.

Il a été observé que le remplacement de l'alcool allylique **L129** par son éther méthylique conduisait à une diastéréosélectivité inférieure (rd = 79:21) et inversée. Les auteurs ont suggéré que la propagation du cycle catalytique était réalisée par le carbène de ruthénium **L131** dans lequel il existe une liaison hydrogène entre le groupement hydroxy de l'alcool et un chlore fixé sur l'atome de ruthénium. Le site d'ouverture du cyclopropène (en *anti* du groupement phényle le plus encombrant) est alors contrôlé de manière efficace, d'où la diastéréosélectivité observée.

Lorsque nous avons débuté nos travaux en 2008, seuls des cyclopropènes 3,3-disubstitués avaient été impliqués dans des réactions de métathèse. Ces dernières consistaient exclusivement en des polymérisations par ouverture de cycle ou en des ouvertures de cycle par métathèse croisée avec des alcènes terminaux.

A notre connaissance, l'implication de substrats de type cyclopropène-ènes possédant une double liaison connectée au cycle à trois chaînons par l'intermédiaire d'une chaîne carbonée ou hétérosubstituée, dans des processus associant une ouverture de cycle par métathèse et une métathèse cyclisante, n'avait jamais été étudiée. Ces réactions, auxquelles nous nous sommes intéressées, sont appelées "réarrangements de cycle par métathèse" (**R**ing-**R**earrangement **M**etathesis: **RRM**).

2 - Rappels sur les réarrangements de cycles par métathèse

2.1 - Généralités

Le réarrangement de cycle par métathèse est la combinaison séquentielle d'une ouverture de cycle par métathèse (**R**ing-**O**pening **M**etathesis: **ROM**) et d'une métathèse cyclisante (**R**ing-**C**losing **M**etathesis: **RCM**). Par le biais de cette séquence réversible, il est possible d'établir un équilibre entre deux cycloalcènes possédant une chaîne insaturée et comportant éventuellement un hétéroatome. La position de l'équilibre entre **L132** et **L133** dépend de paramètres thermodynamiques et notamment des tensions de cycle des cycloalcènes, de la nature des substituants et éventuellement de la configuration relative des centres stéréogènes. Des facteurs cinétiques peuvent également exercer une influence puisque la vitesse de formation des intermédiaires de type métallacyclobutanes, par réaction entre les oléfines et des carbènes métalliques, dépend des propriétés stériques et électroniques des substituants environnants (Schéma 63).

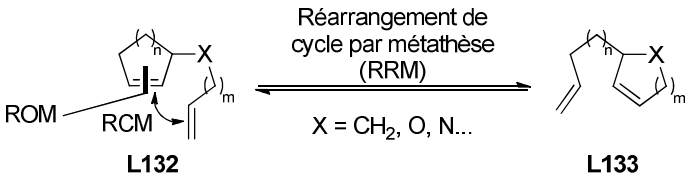


Schéma 63

Le réarrangement de cycle par métathèse a été utilisé comme étape-clé lors de la synthèse totale de nombreux produits naturels et/ou biologiquement actifs.[91] Signalons que ce processus peut être couplé à d'autres réactions de métathèse comme la métathèse croisée ou la métathèse cyclisante pour construire des structures complexes plus fonctionnalisées ou polycycliques.[92]

2.2 - Considérations mécanistiques

Le réarrangement de cycle par métathèse fait intervenir une ouverture de cycle (ROM) et une métathèse cyclisante (RCM) qui peuvent se produire simultanément ou successivement. La métathèse peut être initiée au niveau de l'oléfine exocyclique du précurseur **L132** pour fournir le métal-carbène **L134** qui subit simultanément les réactions de métathèse cyclisante et d'ouverture de cycle pour engendrer un nouveau carbène **L135**. Le cycle catalytique se propage alors à partir de cette espèce pour fournir le produit **L133** (Schéma 64, mécanisme a). La métathèse peut aussi débuter par l'ouverture de cycle par métathèse du cycloalcène présent dans le précurseur **L132** et générer alors un mélange de deux carbènes régioisomères, **L136** et **L137**. Ces derniers peuvent être en équilibre éventuellement *via* le triène **L138** mais seul le carbène **L137** peut mener au même produit de réarrangement de cycle **L133** après métathèse cyclisante (Schéma 64, mécanisme b).

[91] Porta, M.; Blechert, S. *in Metathesis in Natural Products Synthesis*, Cossy, J.; Arseniyadis, S.; Meyer, C. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim **2010**, 313-340.
[92] Holub, N.; Blechert, S. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1064-1082.

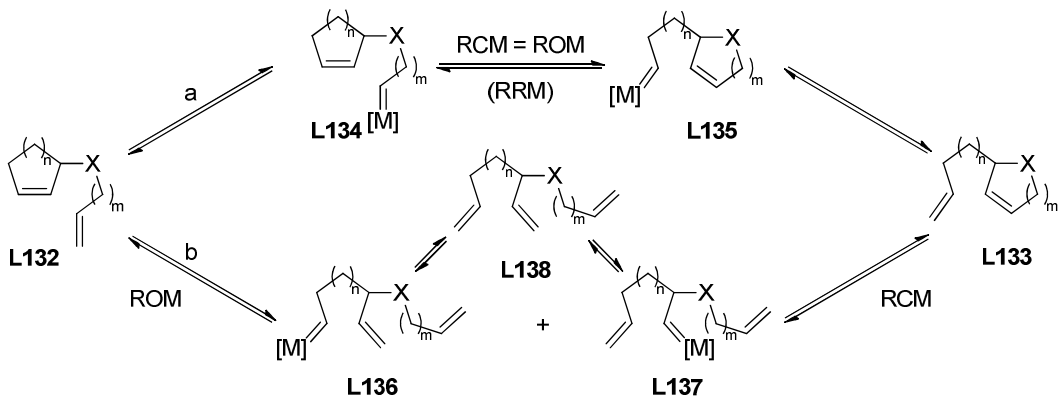


Schéma 64

Si l'initiation au niveau de la double liaison terminale de **L132** est généralement favorisée cinétiquement, la deuxième étape du premier mécanisme (Schéma 64, mécanisme a) peut être difficile à réaliser car elle implique la formation d'un métallacyclobutane intermédiaire tricyclique très tendu. Le second mécanisme (Schéma 64, mécanisme b) peut être alors favorisé en réalisant la réaction sous atmosphère d'éthylène.

Le précurseur **L132** peut posséder un cycloalcène de taille moyenne (n = 1, 2, 3) mais ce sont généralement les alcènes bicycliques et les cyclobutènes (n = 0) qui favorisent nettement la formation de **L133** par relâchement de la tension de cycle et diminution des contraintes stériques.

2.3 - Applications

2.3.1 - Réarrangements de structures bicycliques

Les réarrangements de cycle par métathèse de norbornènes judicieusement substitués peuvent permettre d'accéder à des structures bicycliques et s'accompagnent d'un relâchement de la tension de cycle. En outre, tous les centres stéréogènes présents sur les substrats sont incorporés dans la structure bicyclique finale (Schéma 65).

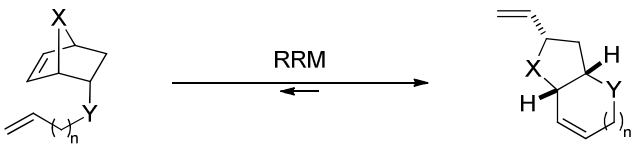


Schéma 65

Des exemples de réarrangements de cycle par métathèse utilisés comme étape-clé dans la synthèse de produits naturels et impliquant des substrats possédant un norbornène (Tableau

2, entrée 1),[93] un oxanorbornène (Tableau 2, entrée 2)[94] ou une structure azabicyclique (Tableau 2, entrée 3)[95] ont été rassemblés dans le tableau ci-dessous.

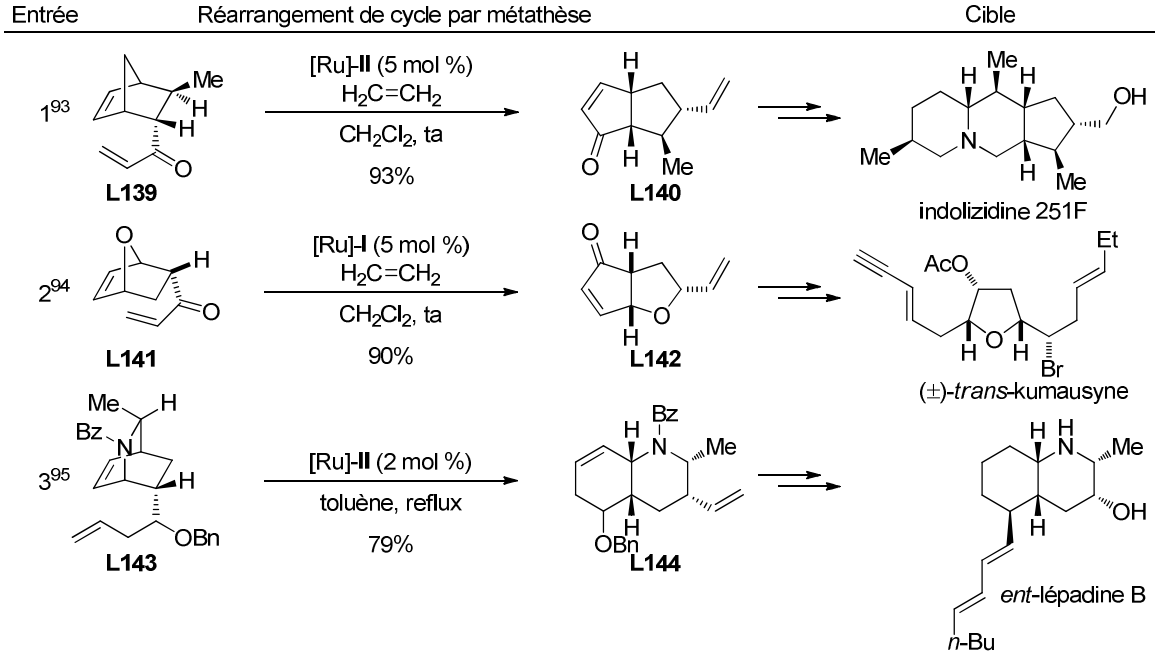


Tableau 2

2.3.2 - Réarrangements de cycloalcènes de taille moyenne

Plusieurs exemples d'application des réarrangements de cycloalcènes de taille moyenne par métathèse ont été rapportés dans le contexte de la synthèse de produits naturels. Dans leur approche de la (–)-swainsonine, Blechert et *al.* ont étudié le réarrangement de cyclopentènes *cis*-1,2-disubstitués. Lorsque la fonction alcool secondaire est protégée sous forme d'un éther de *tert*-butyldiméthylsilyle volumineux, le réarrangement de cycle par métathèse du composé **L145a** mène à la pyrroline **L146a** (98%). Signalons que l'éther benzylique **L145b** (moins encombré) fournit dans les mêmes conditions un mélange de **L145b** et de l'hétérocycle **L146b** dans un rapport 95:5 (Schéma 66).[96]

[93] Stragies, R.; Blechert, S. *Synlett* **1998**, 169-170.
[94] Chandler, C. L.; Phillips, A. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3493-3495.
[95] Barbe, G.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13873-13875.
[96] Buschmann, N.; Rückert, A.; Blechert, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4325-4329.

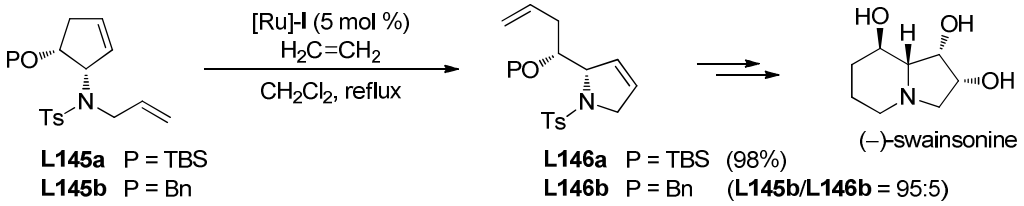


Schéma 66

Les cyclobutènes, qui possèdent une tension de cycle élevée (*ca* 117 kJ/mol), constituent des substrats intéressants pour réaliser des réarrangements de cycle par métathèse.

2.3.3 - Réarrangements de cyclobutènes

Le premier exemple a été rapporté en 1996 par Grubbs et *al.*. Ainsi, il a été montré que le traitement des éthers insaturés **L147**, dérivés du *cis*-cyclobutène-1,2-diol, par le catalyseur de Grubbs de première génération [Ru]-**I** fournissait, après un réarrangement de cycle par métathèse et une métathèse cyclisante, les bis-hétérocycles oxygénés **L148** avec de bons rendements (70–82%) (Schéma 67, équation 1).[97] Nicolaou et *al.* ont par la suite utilisé une stratégie similaire pour accéder à des polyéthers possédant une architecture plus complexe comme l'illustre la transformation du cyclobutène **L149** en composé **L150** (80%) initiée par le complexe [Ru]-**I** (Schéma 67, équation 2).[98]

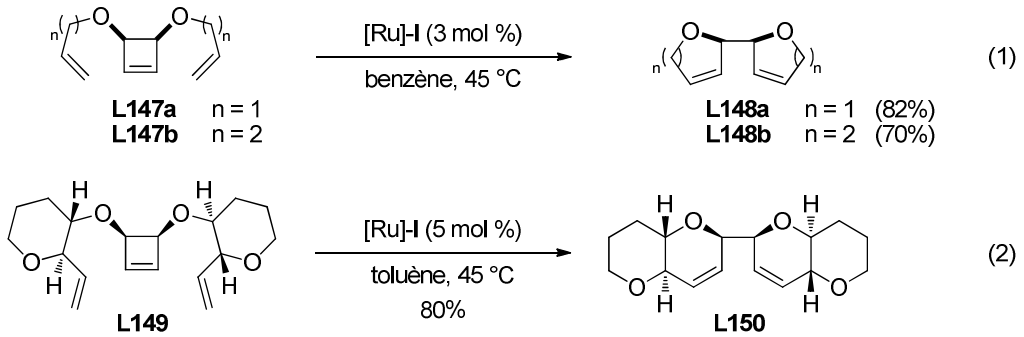


Schéma 67

Snapper et White ont également décrit le réarrangement de cycle par métathèse de cyclobutènes **L151** inclus dans un motif bicyclique et possédant une chaîne insaturée comportant un atome d'oxygène. Les 1,5-diènes **L152** obtenus (82%) ont été soumis à un

[97] Zuercher, W. J.; Hashimoto, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6634-6640.
[98] Nicolaou, K. C.; Vega, J. A.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4441-4445.

réarrangement d'oxy-Cope (après déprotection de l'hydroxyle tertiaire angulaire) pour obtenir des cétones bicycliques incorporant un cycle à dix ou onze atomes (Schéma 68).[99]

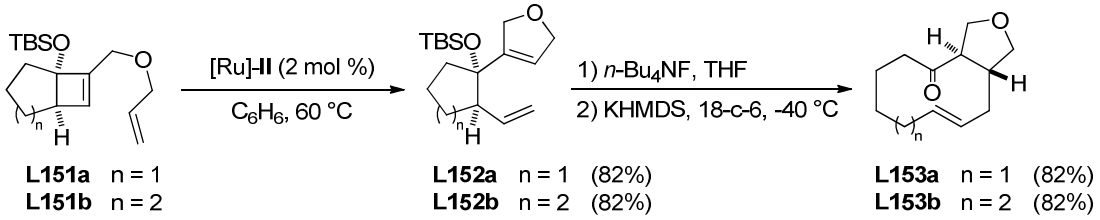


Schéma 68

En 2008, lorsque nous avons entamé nos travaux, les cyclobutènes constituaient les cycloalcènes de plus petite taille impliqués dans des réarrangements de cycle par métathèse. Il nous est donc apparu intéressant d'examiner la réactivité de cyclopropènes diversement substitués, dont la tension de cycle est encore plus élevée que celle des cyclobutènes (*ca* 228 kJ/mol vs 117 kJ/mol), en présence de catalyseurs de métathèse.

[99] White, B. H.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14901-14904.

3 - Résultats: Réarrangements de cycle par métathèse de cyclopropènes

3.1 - Objectif

Nous nous sommes intéressés à l'étude de la réactivité de deux classes de cyclopropènes substitués dans des réarrangements de cycle par métathèse:

– les cyclopropène-ènes de formule générale simplifiée **A** possédant une oléfine endocyclique trisubstituée et une chaîne insaturée en C3 incorporant un hétéroatome (oxygène ou azote). Il devrait être possible d'accéder à des hétérocycles insaturés de type **C** possédant un groupement vinyle substitué (Schéma 69, équation 1).

– les cyclopropène-ènes de formule générale simplifiée **B** possédant une oléfine endocyclique tétrasubstituée et une chaîne insaturée en C2 incorporant également un hétéroatome. Le réarrangement de cycle pourrait conduire à des hétérocycles insaturés de type **D** possédant un groupement allyle substitué (Schéma 69, équation 2).

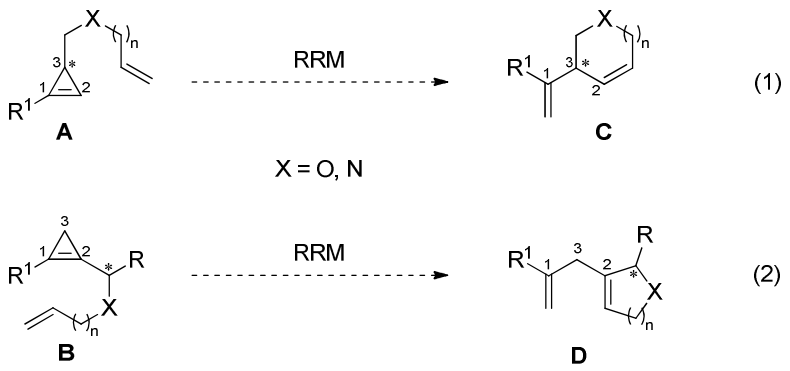


Schéma 69

Notons que le carbone asymétrique initialement présent dans les composés cyclopropéniques **A** et **B** devrait se retrouver incorporer dans les structures hétérocycliques **C** et **D**, respectivement. Compte tenu de la grande tension de cycle des cyclopropènes, les équilibres devraient en principe être totalement déplacés vers la formation des hétérocycles insaturés. Toutefois, aucun exemple de métathèse (ROMP, ROM–CM) impliquant des cyclopropènes substitués en C1 ou en C1 et C2 n'avait été rapporté dans la bibliographie. La réactivité des cyclopropènes **A** et **B** a donc été évaluée en présence d'initiateurs de métathèse.

3.2 - Réarrangements de cycle par métathèse des cyclopropènes possédant une chaîne insaturée en C3

3.2.1 - Préparation des substrats requis pour l'étude

La préparation de divers cyclopropènes 1,3-disubstitués de type **A** devrait pouvoir être réalisée à partir de l'ester **E** qui peut être facilement synthétisé par cyclopropénation d'un alcyne terminal en présence de diazoacétate d'éthyle et d'un catalyseur de rhodium (Schéma 70).

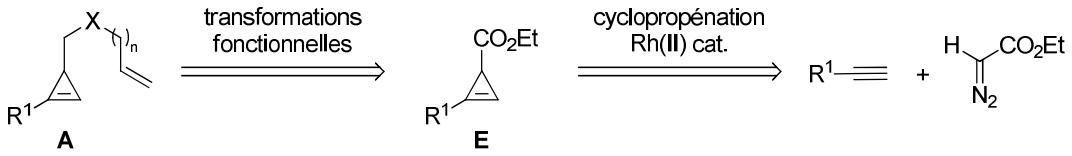


Schéma 70

Le pent-4-yn-1-ol a été protégé sous forme d'éther de *tert*-butyldiphénylsilyle (TBDPSCl, imidazole, THF, 0 °C à ta) pour conduire à l'alcyne terminal **1** (90%). L'addition lente de diazoacétate d'éthyle à une solution d'alcyne **1** contenant une quantité catalytique de $Rh_2(OAc)_4$ (1 mol %) (CH_2Cl_2, ta) a permis d'obtenir l'ester cyclopropénique **2** avec un rendement de 57% (Schéma 71).

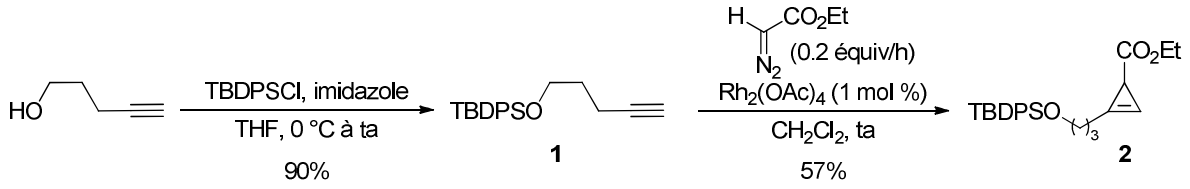


Schéma 71

Disposant de l'ester **2**, nous avons synthétisé une première série de cyclopropène-ènes dans lesquels la chaîne insaturée hétérosubstituée est connectée au cyclopropène en C3 *via* un groupement carbonyle.

L'ester **2** a été saponifié (NaOH aq, MeOH/THF, ta) pour fournir, après neutralisation, l'acide **3** (66%). Ce dernier a alors été transformé en ester d'allyle **4** (90%) grâce à une substitution nucléophile du carboxylate de potassium sur le bromure d'allyle (K_2CO_3, DMF,

ta). Pour introduire un atome d'azote dans la chaîne insaturée, le couplage entre la *N*-benzylallylamine **5** et l'acide carboxylique **3** (DCC, DMAP cat., CH_2Cl_2, -20 °C à ta) a été réalisé pour former l'amide *N*,*N*-disubstitué **6** (55%) (Schéma 72).

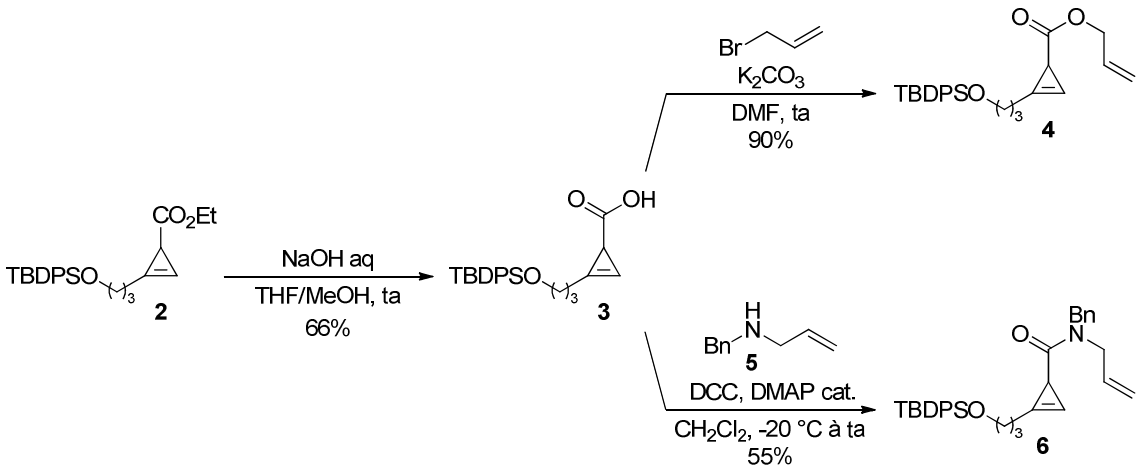


Schéma 72

L'ester cyclopropénique **2** a été utilisé comme substrat pour accéder à d'autres cyclopropène-ènes 1,3-disubstitués possédant une chaîne insaturée hétérosubstituée en C3 connectée au cycle à trois chaînons par l'intermédiaire d'une unité méthylène et non plus par un groupement carbonyle.

La réduction totale de l'ester **2** (DIBAL-H, CH_2Cl_2, -78 °C) a conduit à l'alcool correspondant **7** (87%) qui a été converti en éther d'allyle **8** (AllylBr, *t*-BuOK, THF, 0 °C à ta) avec un rendement de 73%. L'alcool **7** a aussi été transformé en acrylate **9** (84%) par acylation avec le chlorure d'acryloyle (DMAP cat., Et_3N, CH_2Cl_2, -78 °C). Dans le but d'introduire un atome d'azote dans la chaîne insaturée, l'alcool **7** a été engagé dans une réaction de Mitsunobu en utilisant la *N*-(2-nitrobenzènesulfonyl)allylamine comme nucléophile (PPh_3, DEAD, THF, ta) et le sulfonamide **10** a été isolé avec un rendement de 60% (Schéma 73).

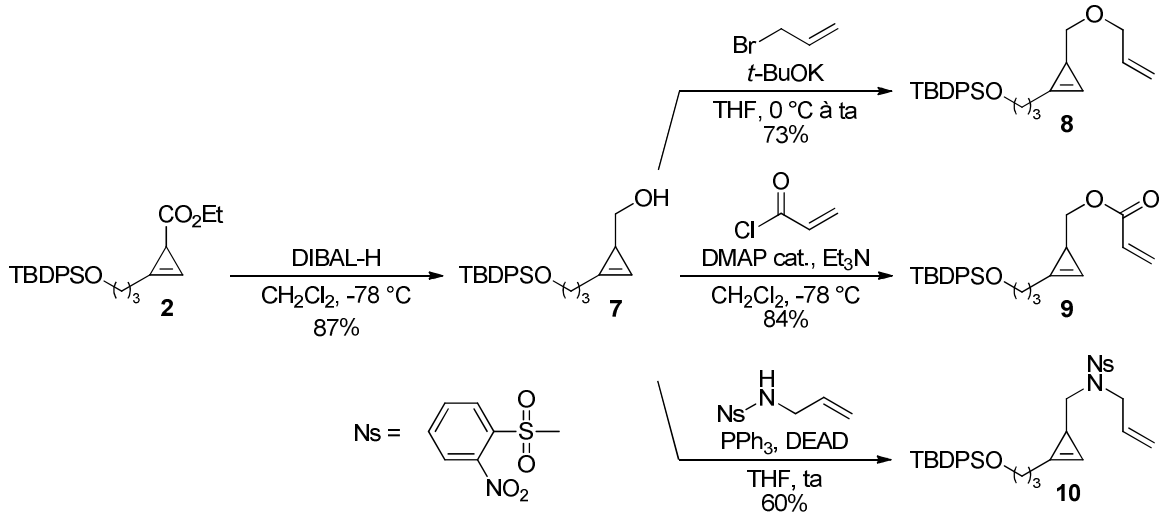


Schéma 73

Disposant de cyclopropènes 1,3-disubstitués possédant une chaîne insaturée hétérosubstituée en C3, nous nous sommes intéressés à l'étude des réarrangements de cycle par métathèse.

3.2.2 - Synthèse d'hétérocycles par réarrangement de cycle par métathèse des cyclopropènes de type A

En dépit de la forte tension de cycle des cyclopropènes, nous avons été surpris de constater que l'ester d'allyle **4** était totalement inerte en présence de catalyseur de Grubbs de seconde génération [Ru]-**II** (2.5 mol %), que la réaction soit conduite au reflux de CH_2Cl_2 ou de C_6H_6 et éventuellement sous atmosphère d'éthylène (1 bar). Dans des conditions plus drastiques, au reflux du toluène et sous atmosphère d'éthylène, l'ester d'allyle **4** réagit relativement rapidement (1 h) mais le produit obtenu dans ces conditions est le 1,4-diène **11** résultant de l'ouverture de cycle par métathèse et métathèse croisée avec l'éthylène. Celui-ci a été isolé pur avec un rendement moyen de 43% car il est difficile à séparer d'impuretés de polarités voisines par chromatographie sur colonne. L'utilisation d'un temps de réaction plus long ou d'une charge catalytique plus élevée n'a pas permis d'obtenir la lactone β,γ-insaturée désirée **12** ni d'améliorer le rendement en 1,4-diène **11**, ce dernier semblant se dégrader dans ces conditions.

La métathèse cyclisante d'esters d'allyle issus d'acides β,γ-insaturés (acides vinylacétique ou isopropénylacétique) a fait l'objet d'études reportées dans la bibliographie[100] et les catalyseurs [Ru]-**I** ou [Ru]-**II** peuvent être employés comme initiateurs. Il a été montré

[100] Andreana, P. R.; McLellan, J. S.; Chen, Y.; Wang, P. G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3875-3878.

que l'utilisation de Ti(O*i*-Pr)$_4$ comme additif,[101] si il n'est pas toujours nécessaire, améliore très nettement la vitesse des réactions en évitant probablement la formation de chélates de ruthénium avec le groupement carbonyle de la fonction ester.

Il était donc envisageable que les carbènes de ruthénium **13** ou **14**, s'ils étaient formés, soient ensuite incapables d'induire une métathèse cyclisante en raison de la complexation du métal par le groupement carbonyle de l'ester. Malheureusement, il n'est pas possible d'utiliser Ti(O*i*-Pr)$_4$ comme additif en présence du cyclopropène **4** car ce dernier se décompose en un mélange de produits (non identifiés). En revanche, la métathèse cyclisante du composé **11** a bien pu être initiée par le catalyseur [Ru]-**II** (C_6H_6, reflux) après pré-traitement du substrat par Ti(O*i*-Pr)$_4$ (30 mol %) et la lactone β,γ-insaturée-α-substituée **12** a été ainsi isolée avec un rendement de 64% (Schéma 74).

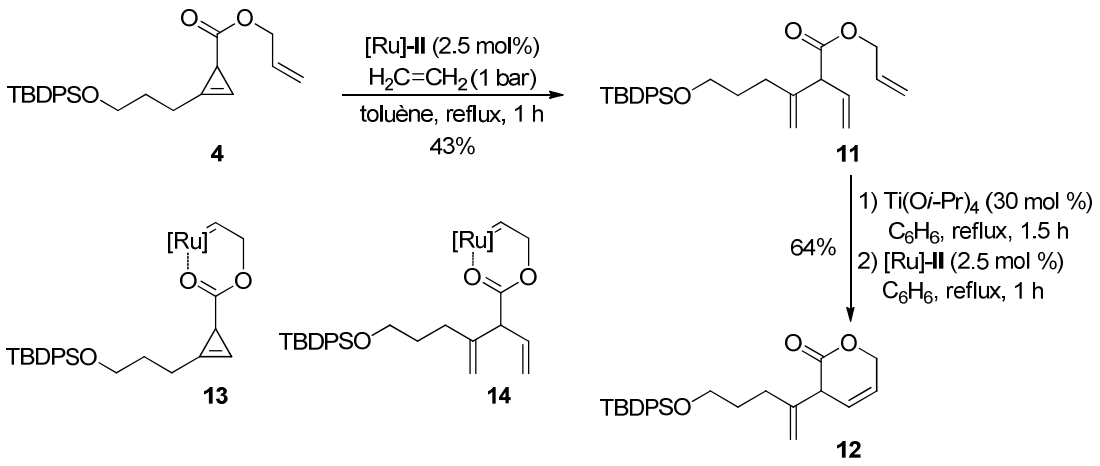


Schéma 74

Le réarrangement de cycle par métathèse du *N*-allylamide **6** n'a jamais pu être réalisé quelles que soient les conditions testées {[Ru]-**II** cat., avec ou sans éthylène, avec ou sans Ti(O*i*-Pr)$_4$, C_6H_6 ou toluène, reflux}. Le lactame insaturé **15** n'a pas été détecté et, dans tous les cas, le substrat **6** a pu être récupéré de façon quasi-quantitative (Schéma 75).

[101] (a) Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130-9136. (b) Ghosh, A. K.; Cappiello, J.; Shin, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4651-4654. (c) Cossy, J.; Bauer, D.; Bellosta, V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4187-4188.

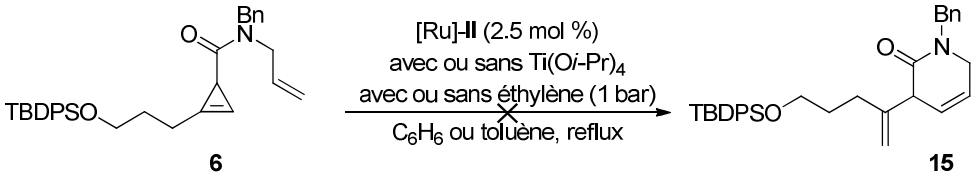


Schéma 75

Compte tenu des problèmes rencontrés avec les cyclopropène-ènes possédant un groupement carbonyle en C3, la réactivité des substrats possédant un groupement méthylène dans cette position a été examinée dans les réarrangements de cycle par métathèse.

Le traitement de l'éther d'allyle **8** par une quantité catalytique de complexe [Ru]-**II** (2.5 mol %) dans CH_2Cl_2 au reflux a conduit au dihydropyrane **16** avec un rendement de 44%. Le rendement faible avec lequel ce composé a été isolé est assez surprenant car le substrat est intégralement consommé et l'analyse du produit brut par RMN confirme la formation du dihydropyrane **16**. La formation de polymères, éliminés lors de la filtration du milieu réactionnel sur Célite avant analyse et purification, peut entrer en compétition avec la formation de **16**. La présence d'éthylène ne semble pas requise pour réaliser le réarrangement de cycle par métathèse du cyclopropène **8** mais elle améliore sensiblement le rendement (57%) (Schéma 76).

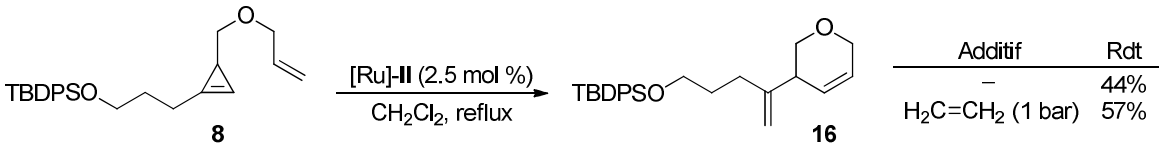


Schéma 76

Lorsque l'acrylate **9** a été traité dans les mêmes conditions {[Ru]-**II** (2.5 mol %), CH_2Cl_2, reflux}, la formation de la lactone attendue **17** n'a pas été observée. Cependant, il suffit simplement d'opérer à température plus élevée, au reflux du benzène, et sous atmosphère d'éthylène pour obtenir la lactone α,β-insaturée **17**, résultant du réarrangement de **9** par métathèse, avec un bon rendement de 64%. Le réarrangement du cyclopropène-ène **10** contenant une fonction sulfonamide a pu être réalisé dans les mêmes conditions que précédemment et a majoritairement conduit à la tétrahydropyridine attendue **18**. Cependant, celle-ci est accompagnée du régioisomère **18'** possédant une double liaison endocyclique trisubstituée. Ces deux tétrahydropyridines, formées dans un rapport de 87:13, sont

inséparables par chromatographie sur gel de silice et le mélange (**18**/**18'** = 87:13) a été isolé avec un rendement satisfaisant de 68% (Schéma 77).

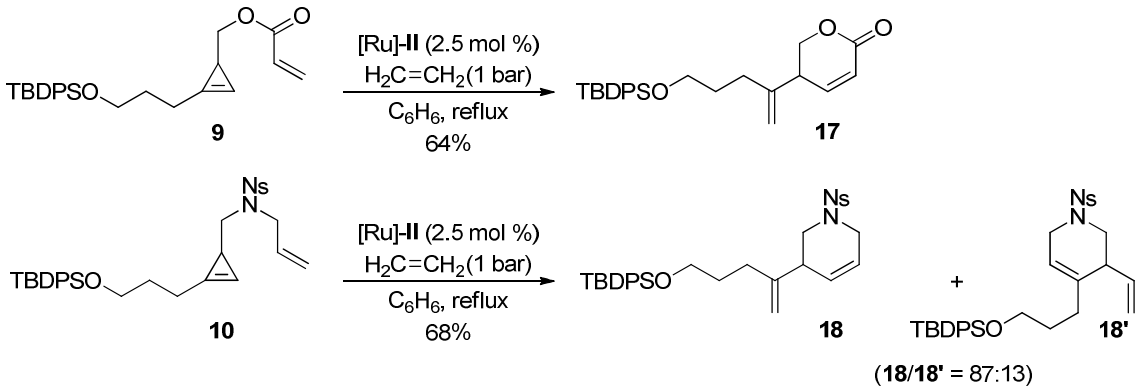


Schéma 77

3.2.3 - Bilan et discussion mécanistique

Nous avons montré qu'il était possible d'impliquer certains cyclopropènes de type **A**, possédant une oléfine endocyclique trisubstituée et une chaîne insaturée en C3 incorporant un hétéroatome, dans des réarrangements de cycle par métathèse. Les conditions réactionnelles ne sont pas générales et doivent être adaptées pour chaque substrat. Les résultats montrent que les cyclopropènes possédant une double liaison endocyclique trisubstituée sont peu réactifs dans des réactions de métathèse contrairement aux cyclopropènes 3,3-disubstitués dépourvus de substituants en C1 et C2.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 3. Afin de couvrir tous les cyclopropènes diversement substitués ayant été étudiés, les substrats seront dénommés par la formule générale **A'**, le réarrangement de cycle par métathèse menant aux hétérocycles de type **C_1'** et **C_2'**, ce dernier n'ayant été observé que dans un cas.

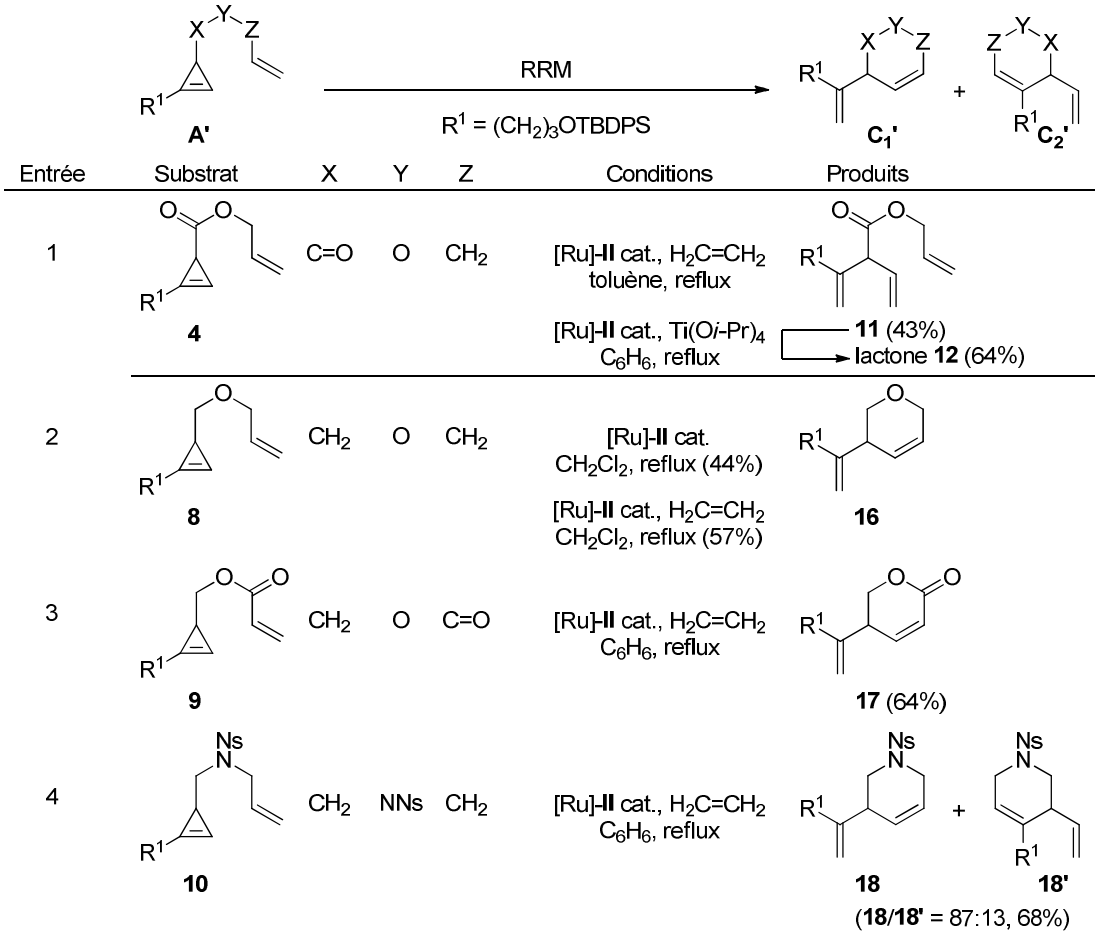


Tableau 3

Lorsque les composés de type **A'** sont traités par le catalyseur de Grubbs de seconde génération [Ru]-**II**, l'initiation peut *a priori* se produire sur la double liaison terminale ou sur la double liaison trisubstituée du cyclopropène.

Dans le premier cas, par réaction avec [Ru]-**II** ou lors de la propagation du cycle catalytique, le composé **A'** serait transformé en carbène de ruthénium **19**. L'interaction de ce carbène avec la double liaison impliquerait ensuite la formation des ruthénacyclobutanes **20** et **21** inclus dans des structures tricycliques. Après rétro-cycloaddition, les carbènes de ruthénium **22** et **23** seraient respectivement obtenus, puis transformés en hétérocycles **C_1'** et **C_2'** régioisomères par propagation du cycle catalytique. L'initiation de la métathèse sur la double liaison terminale semblerait favorable dans le cas des substrats **4**, **8**, **10** (Tableau 3, entrées 1–2, 4) mais beaucoup moins dans le cas de l'acrylate **9** (Tableau 3, entrée 3) qui possède une oléfine pauvre en électrons. La présence d'éthylène ne serait alors pas requise bien qu'elle puisse accélérer l'initiation et la transformation des carbènes **22** et **23** en hétérocycles **C_1'** et **C_2'**. La formation du dihydropyrane **16** (Tableau 3, entrée 2) est la seule

réaction qui se produise en l'absence d'éthylène. Bien que ce chemin mécanistique ne puisse être totalement exclu pour le réarrangement de cycle, la structure particulièrement tendue des complexes de ruthénium **20** et **21** le rend relativement peu vraisemblable (Schéma 78).

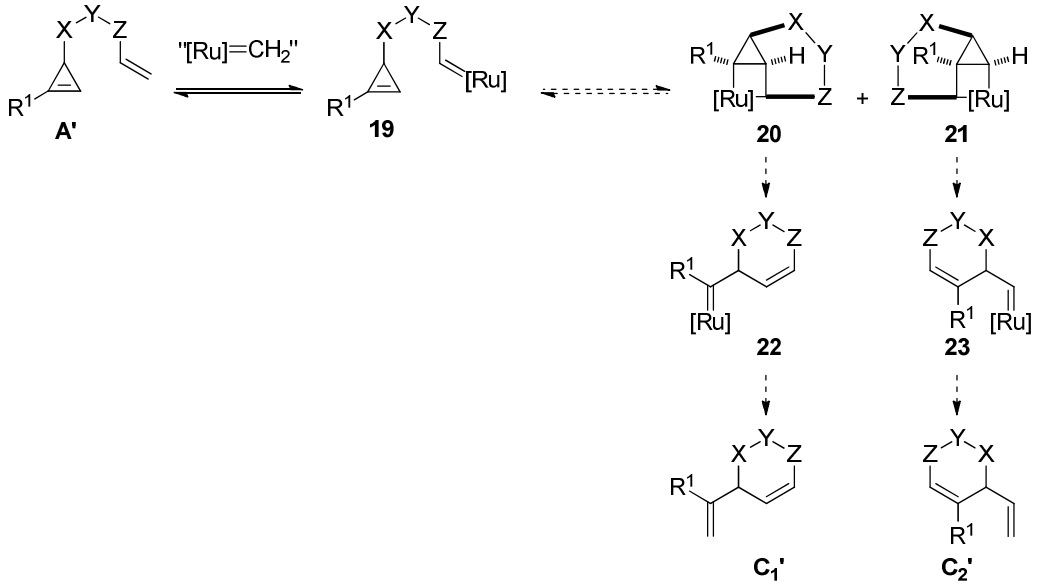


Schéma 78

La présence d'éthylène étant requise dans la majorité des exemples, il paraît plus raisonnable de considérer que la réaction débute par l'ouverture du cycle du cyclopropène initiée par une espèce méthylène-ruthénium. Deux carbènes **24** et **25** sont alors susceptibles d'être engendrés, le second étant évidemment favorisé pour des raisons stériques. Après métathèse cyclisante, ces carbènes conduiraient aux hétérocycles **C_1'** et **C_2'** ce qui pourrait ainsi expliquer pourquoi la première classe d'hétérocycles est obtenue exclusivement ou très majoritairement. Si la métathèse cyclisante est lente, les deux carbènes peuvent être convertis en triène **26**. La formation des hétérocycles **C_1'** et **C_2'** dépend ensuite de l'aptitude du triène **26** à subir une métathèse cyclisante *via* les carbènes **24** et **25** formés à partir des oléfines terminales. C'est pourquoi Ti(O*i*-Pr)$_4$ est alors requis pour convertir le triène **11** en lactone **12** (Tableau 3, entrée 1) (Schéma 79).

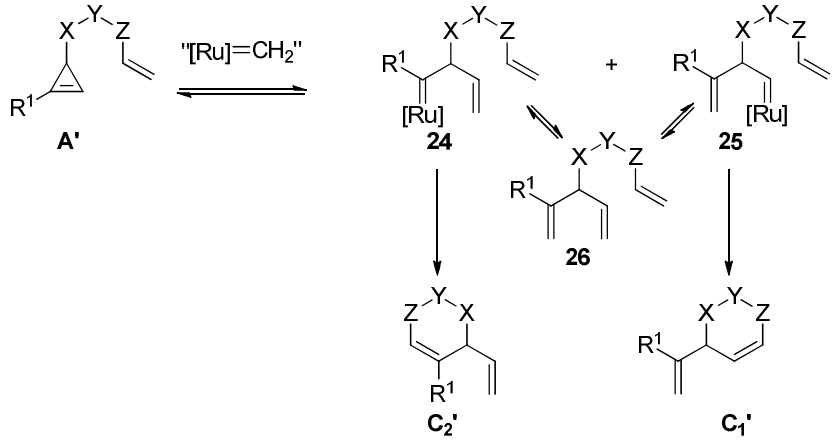


Schéma 79

Dans le cas des cyclopropènes de type **A'**, il est donc probable que le réarrangement de cycle par métathèse soit en fait la succession de deux processus: une ouverture du cycle du cyclopropène puis une fermeture de cycle par métathèse des oléfines.

Par la suite, nous nous sommes intéressés au réarrangement de cycle par métathèse des cyclopropènes de type **B** qui possèdent une oléfine endocyclique tétrasubstituée et une chaîne insaturée hétérosubstituée en C2.

3.3 - Réarrangements de cycle par métathèse des cyclopropènes possédant une chaîne insaturée en C2

3.3.1 - Préparation des substrats requis pour l'étude

Les cyclopropènes 1,2-disubstitués **B** devraient pouvoir être préparés à partir des cyclopropénylcarbinols (Y = O) et des cyclopropénylcarbinylamines (Y = NP) de type **F**. Ces derniers pourraient provenir de l'addition sur un aldéhyde ou une imine activée d'un cyclopropényllithien engendré à partir d'un 1,1,2-trihalogénocyclopropane de type **G** (Schéma 80).

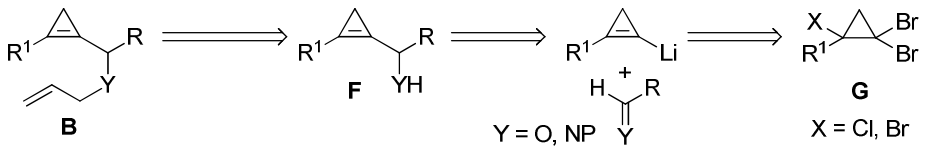


Schéma 80

Le 2-chloropropène a été soumis à une dibromocyclopropanation en présence de bromoforme en catalyse par transfert de phase (NaOH 50% aq, cétrimide, CH_2Cl_2, ta) pour conduire au trihalogénocyclopropane **27** avec un rendement moyen de 36%. Parallèlement, l'alcool *p*-méthoxybenzylique a été allylé par le 2,3-dibromopropane en catalyse par transfert de phase (NaOH 50% aq, cétrimide, CH_2Cl_2, ta) pour former le bromoalcène **28** (78%). Ce dernier a pu être transformé, par dibromocyclopropanation, en tribromocyclopropane **29** avec un rendement de 8%. Ce faible rendement s'explique principalement par la difficulté de séparation du bromoalcène **28** n'ayant pas réagi et du cyclopropane désiré **29** par chromatographie sur colonne de silice (Schéma 81).[24]

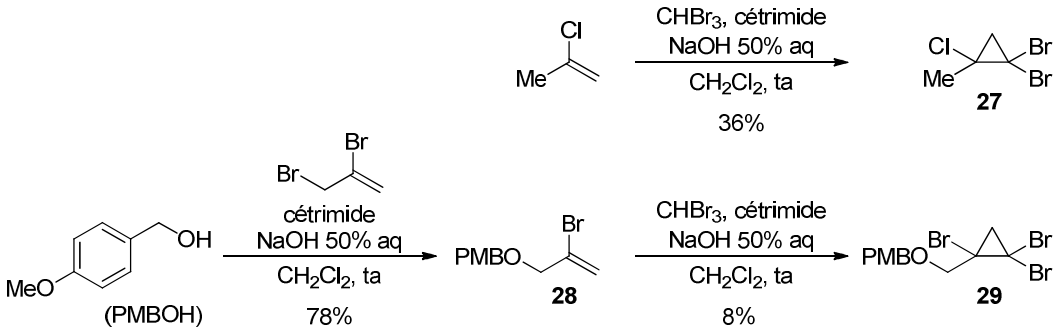


Schéma 81

Les trihalogénocyclopropanes **27** et **29** ont été traités par du *n*-butyllithium (1.9 équiv, Et_2O, -78 °C à -10 °C), pour induire un premier échange brome-lithium, une élimination et un second échange brome-lithium, ce qui permet de générer les cyclopropényllithiens correspondants auxquels ont été additionnés du benzyloxyacétaldéhyde ou du 3-*tert*-butyl-dimethylsilyloxybutanal[102] (Et_2O, -50 °C à ta). Après hydrolyse, les cyclopropénylcarbinols **30**–**33** ont été isolés avec de bons rendements (62–85%). Les alcools **30**–**33** ont été transformés en éthers allyliques **34**–**37**, par traitement avec le bromure d'allyle en présence de *t*-BuOK (THF, 0 °C à ta), avec des rendements compris entre 74% et 92% (Tableau 4).

[102] Préparé en deux étapes à partir du butane-1,4-diol, voir: Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4743-4763.

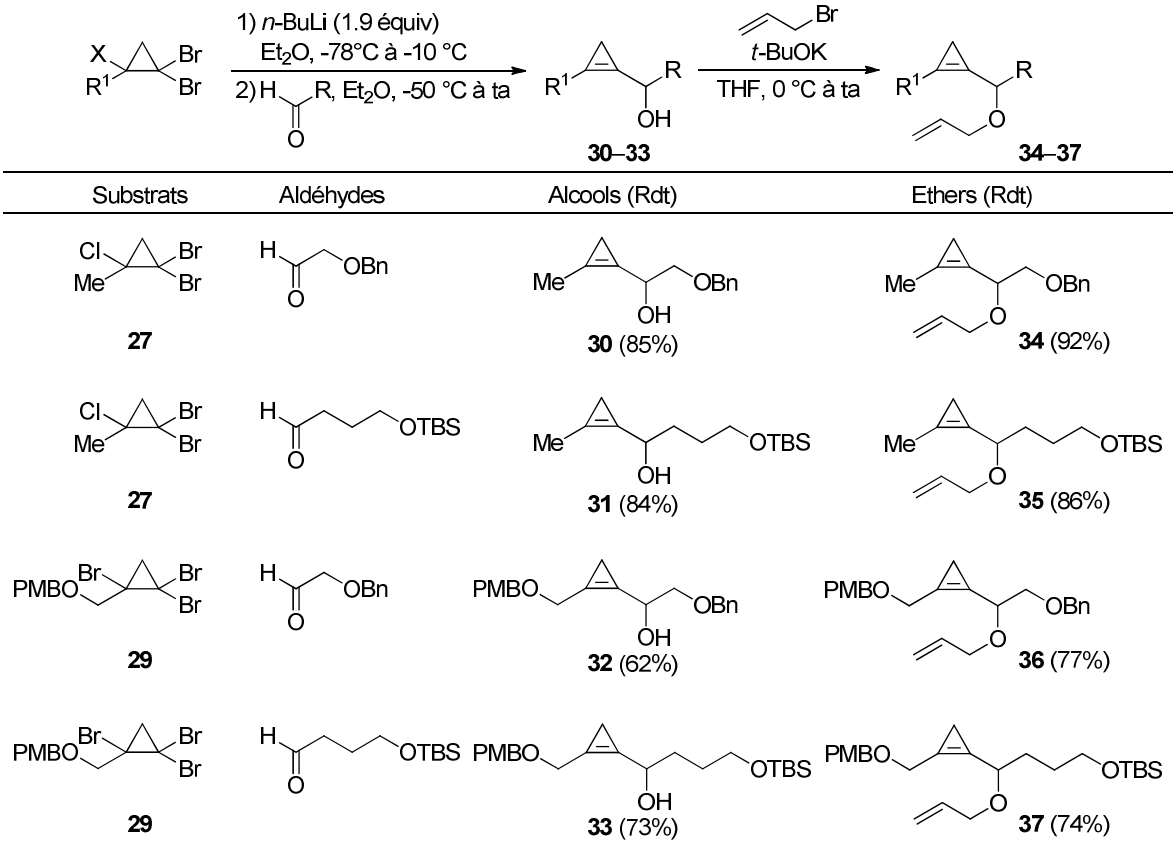


Tableau 4

Bien qu'aucune réaction de ce type n'ait été décrite, à notre connaissance, dans la bibliographie, nous avons pensé que les cyclopropényllithiens pourraient également s'additionner sur des imines activées. Effectivement, après traitement des trihalogénocyclopropanes **27** et **29** par du *n*-BuLi (1.9 équiv, Et_2O, -78 °C à -10 °C) puis addition de la *N*-tosylbenzaldimine,[103] les cyclopropénylcarbinylsulfonamides **38** et **39** ont été isolés avec des rendements de 67% et 62%, respectivement. Compte tenu de la présence du groupement électroattracteur tosyle sur l'atome d'azote, les composés **38** et **39** ont pu être alkylés par le bromure d'allyle dans des conditions douces (K_2CO_3, DMF, ta) pour fournir les sulfonamides *N*,*N*-disubstitués **40** (99%) et **41** (74%) (Schéma 82).

[103] Préparé par condensation du benzaldéhyde avec le *p*-toluènesulfonamide, voir: Love, B. E.; Raje, P. S.; Williams, T. C., II *Synlett* **1994**, 493-494.

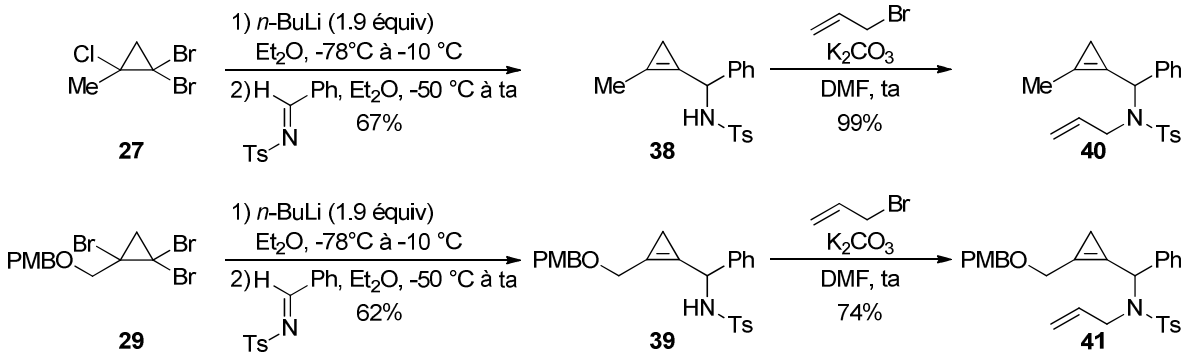


Schéma 82

Des cyclopropènes substitués en C2 par une chaîne insaturée hétérosubstituée possédant une oléfine terminale ont ainsi été synthétisés. Il nous a paru intéressant de préparer aussi des acrylates dérivés de cyclopropénylcarbinols possédant une oléfine terminale pauvre en électrons pour examiner l'influence des propriétés électroniques au niveau du site potentiel d'initiation du réarrangement de cycle par métathèse. Ainsi, l'acylation des cyclopropényl-carbinols **31** et **33** par le chlorure d'acryloyle (DMAP cat., Et_3N, CH_2Cl_2, -78 °C) a permis d'obtenir les esters **42** et **43** avec des rendements respectifs de 89% et 74% (Schéma 83).

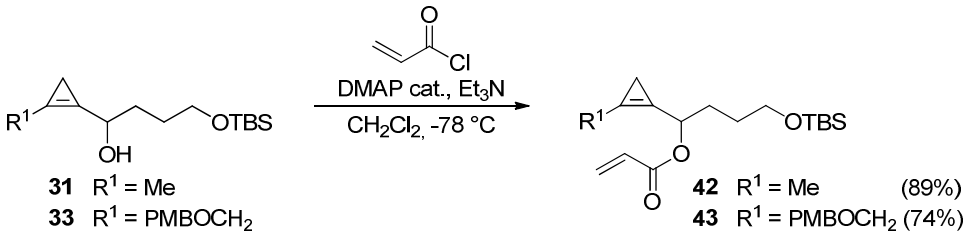


Schéma 83

Disposant donc d'une variété de cyclopropènes possédant une double liaison endocyclique tétrasubstituée et une chaîne insaturée hétérosubstituée en C2, nous nous sommes intéressés à la réactivité de ces composés en présence de catalyseurs au ruthénium.

3.3.2 - Synthèse d'hétérocycles par réarrangement de cycle par métathèse des cyclopropènes de type B

Le réarrangement de cycle par métathèse des éthers allyliques **34**–**37**, dérivés de cyclopropénylcarbinols secondaires, peut être initié par le catalyseur de Grubbs de seconde génération [Ru]-**II** (2.5 mol %) dans des conditions douces, au reflux du dichlorométhane. Les dihydrofuranes **44**–**47** substitués en position C2 et possédant une chaîne allylique en

position C3 ont été obtenus avec d'excellents rendements compris entre 82% et 92%. Dans les mêmes conditions, les *N*-allylsulfonamides **40** et **41** ont fourni les dihydropyrroles **48** et **49** avec des rendements respectifs de 99% et 70%. Il est important de noter que la présence d'éthylène n'est pas requise pour réaliser le réarrangement de cycle par métathèse des cyclopropènes **34**–**37**, **40** et **41** (Tableau 5).

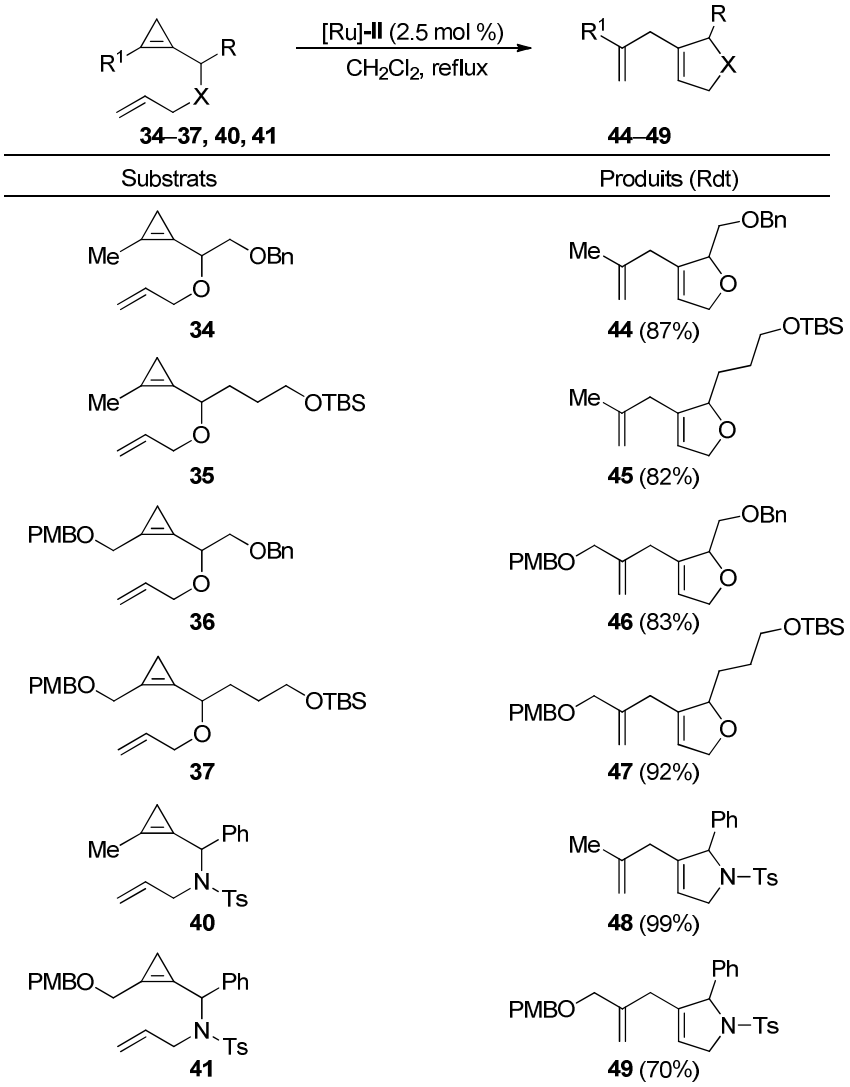


Tableau 5

Dans le cas des cyclopropène-ènes de type **B**, l'initiation du réarrangement de cycle par métathèse se produit probablement au niveau de l'oléfine terminale pour fournir le carbène de ruthénium **50**. Les processus de métathèse cyclisante et d'ouverture de cycle par métathèse permettent ensuite de générer le carbène de ruthénium **51**. La propagation du cycle catalytique est alors assurée par réaction de ce dernier avec la double liaison terminale du substrat **B** (Schéma 84).

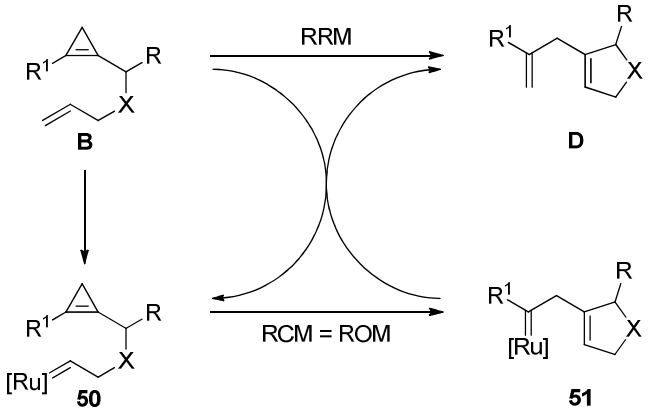


Schéma 84

Signalons que des essais ont été réalisés pour tenter d'impliquer le carbène de type **51** dans une métathèse croisée avec une oléfine. Afin de ne pas perturber l'initiation du réarrangement de cycle par métathèse, un alcène pauvre en électrons tel qu'un acrylate d'alkyle a été sélectionné comme partenaire. Cependant, lorsque l'éther allylique **34** a été traité par le complexe [Ru]-**II** (2.5 mol %) en présence d'acrylate de *tert*-butyle dans le dichlorométhane ou le toluène au reflux, seul le dihydrofurane **44** a été obtenu (80%) et la formation du composé **52** résultant de la séquence réarrangement de cycle par métathèse/métathèse croisée en cascade n'a pas été observée (Schéma 85).

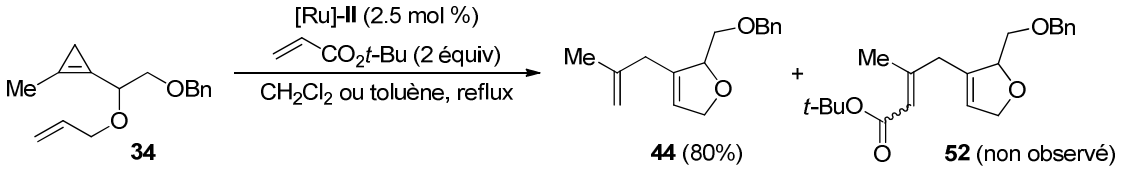


Schéma 85

D'autres catalyseurs ou oléfines partenaires auraient sans doute pu être testés mais nous n'avons pas poussé plus loin nos investigations sur la faisabilité de telles réactions en cascade.

Un autre mécanisme possible serait de considérer une ouverture initiale du cycle par métathèse des cyclopropène-ènes **B**. La double liaison endocyclique, bien que tétrasubstituée, est relativement réactive à cause de la tension de cycle élevée. Cependant, l'ouverture pourrait *a priori* conduire logiquement à deux carbènes de ruthénium **53** et **54**. Après RCM, **53** conduirait aux hétérocycles insaturés **D** à cinq chaînons alors que **54** mènerait à des

hétérocycles **H** à sept chaînons dont la formation n'a, pour le moment, pas été détectée (Schéma 86).

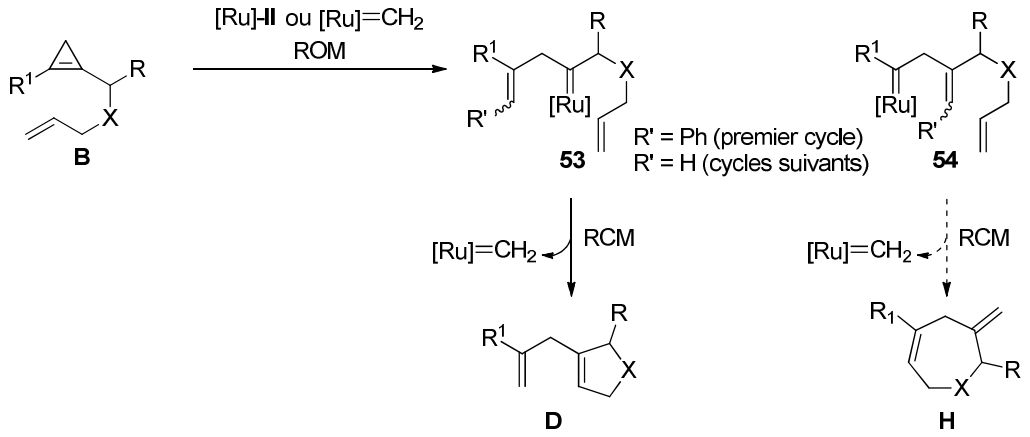


Schéma 86

L'initiation du réarrangement de cycle par métathèse des cyclopropène-ènes **B** sur la double liaison de la chaîne insaturée semblant assez favorable d'un point de vue cinétique, il était intéressant d'examiner la réactivité des substrats dans lesquels la double liaison de la chaîne est une oléfine pauvre en électrons ou stériquement encombrée, et donc moins réactive.

La réactivité des acrylates **42** et **43** a tout d'abord été étudiée. En utilisant le catalyseur de Grubbs de seconde génération [Ru]-**II** (2.5–5 mol %) au reflux du dichlorométhane, le réarrangement de cycle par métathèse du composé **42** en lactone **55** s'effectue très lentement et le taux de conversion plafonne à 50% après 8 h de chauffage. C'est en opérant au reflux du toluène que les acrylates **42** et **43** ont pu être convertis, par réarrangement de cycle par métathèse, en lactones α,β-insaturées **55** et **56** avec des rendements moyens de 41% et 50%, respectivement. L'utilisation du complexe de Grela [Ru]-**V**, décrit pour initier plus rapidement les réactions de métathèse,[104] a permis d'améliorer nettement le rendement en lactone α,β-insaturée **55** (65%). Ces résultats indiquent que le réarrangement de cycle par métathèse des cyclopropène-ènes **B** est plus difficile à réaliser lorsque la chaîne insaturée en C2 comporte une double liaison pauvre en électrons. Notons que nous n'avons jamais observé de lactones α,β-insaturées régioisomères à sept chaînons qui auraient résulté de réactions d'ouverture de cycle par métathèse et de métathèse cyclisante successives (Schéma 87).

[104] Grela, K.; Harutyunyan, S.; Michrowska, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4038-4040.

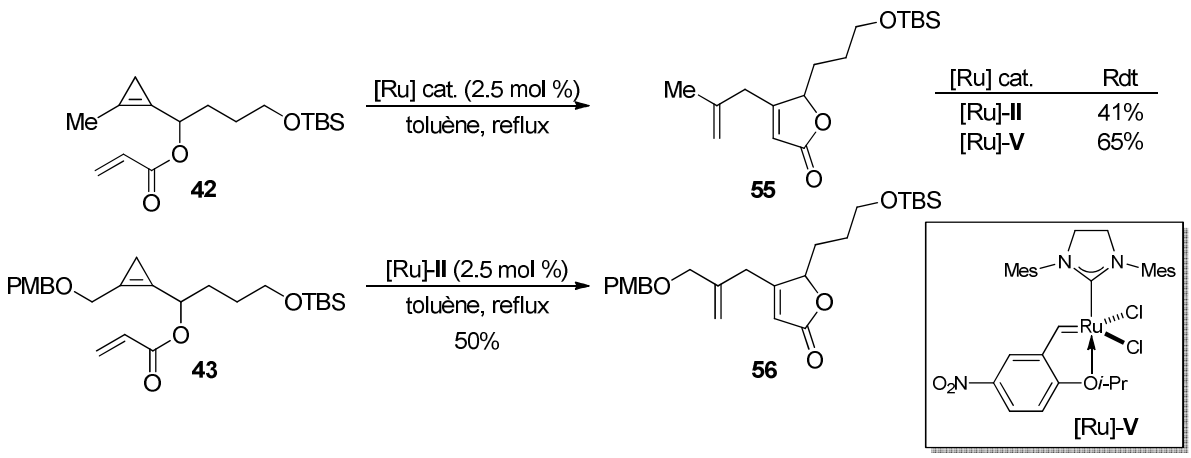


Schéma 87

La réactivité de l'éther de prényle **57** possédant une double liaison exocyclique trisubstituée a été ensuite examinée. Ce composé a été facilement synthétisé à partir du cyclopropénylcarbinol **30** par alkylation avec le bromure de prényle (préparé à partir du 2-méthyl-3-butèn-2-ol et d'acide bromhydrique) en présence de *t*-BuOK (THF, ta). Le traitement de **57** par le catalyseur de Grubbs de seconde génération [Ru]-**II** (2.5 mol %) a conduit, dans des conditions relativement douces (CH_2Cl_2, reflux), à un mélange d'hétérocycles oxygénés à cinq chaînons **58** et à sept chaînons **59** (seulement partiellement séparés par chromatographie sur colonne de silice) dans un rapport de 40:60 avec un rendement global de 97% (Schéma 88).

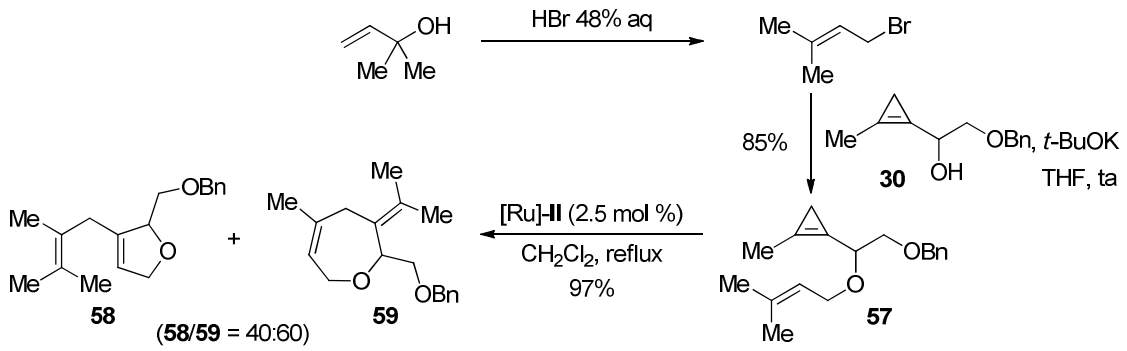


Schéma 88

Si la métathèse était exclusivement initiée au niveau de la double liaison de la chaîne insaturée, alors seul l'hétérocycle à cinq chaînons serait obtenu. En effet, les éthers de prényle **57** et d'allyle **34** sont alors susceptibles d'engendrer le même carbène **60** qui évolue vers **61** par réarrangement de cycle. Lors de la propagation du cycle, l'oléfine exocyclique sera substituée de manière différente selon que le substrat de départ est **57** ou **34** (Schéma 89).

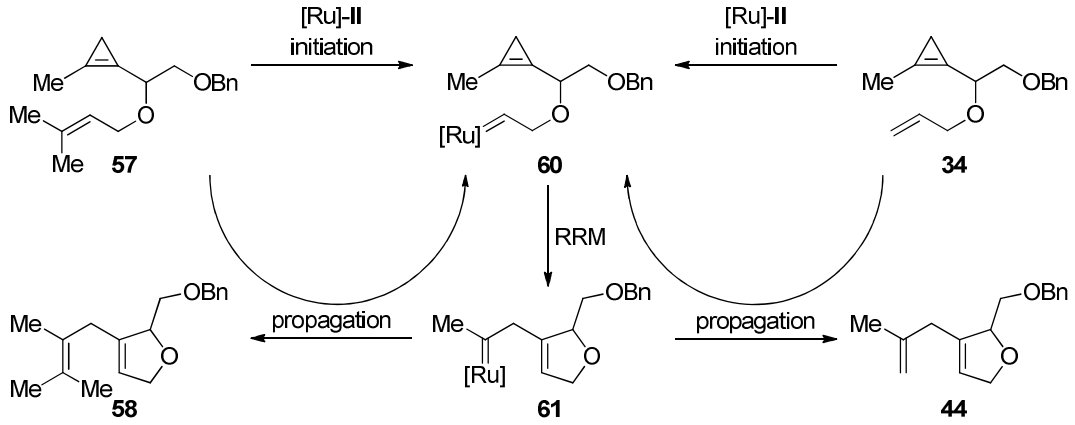


Schéma 89

La substitution de l'oléfine par deux groupements méthyles sur la chaîne insaturée rend l'étape d'initiation de la métathèse sur double liaison trisubstituée beaucoup plus difficile. L'ouverture du cyclopropène devient alors compétitive soit par action de [Ru]-**II** ou, plus vraisemblablement, du complexe isopropylidène-ruthénium **62** formé dans le milieu réactionnel (Schéma 90).

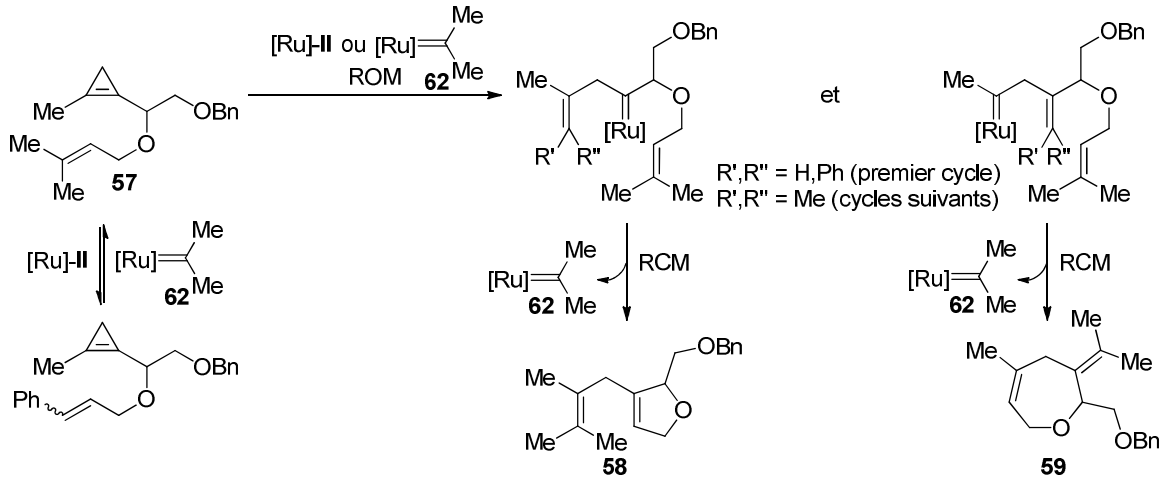


Schéma 90

Rappelons que Parrain et *al.* avaient montré que si l'acétal de la cyclopropénone **L113** était inerte en présence du catalyseur de Grubbs de première génération [Ru]-**I**, le complexe isopropylidène-ruthénium $(PCy_3)_2Cl_2Ru{=}CMe_2$ pouvait provoquer son ouverture par métathèse (voir Schéma 58, page 65).

Le réarrangement de cycle par métathèse de cyclopropène-ènes substitués en C2 permet donc d'accéder à des hétérocycles oxygénés et azotés à cinq chaînons lorsque la double liaison exocyclique est une oléfine terminale.

Il est également possible d'accéder à des hétérocycles à six chaînons possédant deux hétéroatomes adjacents tels que des hétérocycles silaniques. Les cyclopropénylcarbinols **30** et **32** ont été convertis en éthers d'allyldiméthylsilyle **63** et **64** par condensation avec le chlorure d'allyldiméthylsilyle (DMAP cat., Et_3N, CH_2Cl_2, 0 °C à ta). Ces éthers silylés, relativement labiles, ne peuvent pas être purifiés par chromatographie sur colonne de silice. Ils ont été directement traités par le complexe [Ru]-**II** (2.5 mol %) (CH_2Cl_2, reflux) pour engendrer les allylsiloxanes cycliques intermédiaires **65** et **66**. Ces derniers ont été directement ouverts par addition de méthyllithium (THF, 0 °C) ce qui a permis d'isoler finalement les allylsilanes possédant une fonction alcool **67** (73%) et **68** (62%) avec de bons rendements sur l'ensemble de la séquence (Schéma 91).

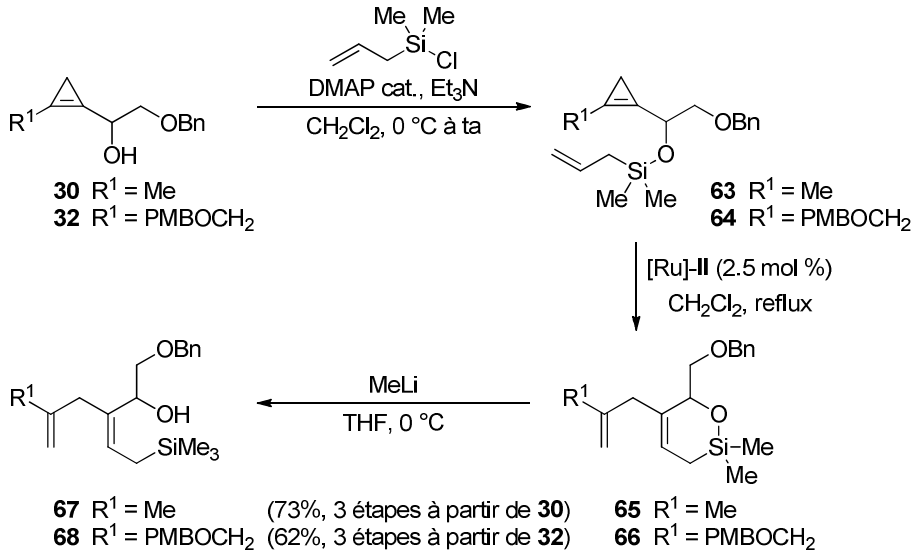


Schéma 91

3.3.3 - Bilan et perspectives

Nous avons ainsi décrit les premiers exemples de réarrangement de cycle par métathèse impliquant des cyclopropènes.[105]

Les cyclopropènes de formule générale **A'**, possédant une double liaison endocyclique trisubstituée et une chaîne insaturée hétérosubstituée en C3, peuvent être préparés en trois

[105] Miege, F.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 248-251.

étapes à partir d'alcynes terminaux en utilisant une cyclopropénation avec le diazoacétate d'éthyle catalysée par le rhodium(II). Leur réarrangement de cycle par métathèse permet d'accéder à des hétérocycles insaturés fonctionnalisés à six avec des rendements compris entre 40% et 68%. Les conditions doivent être optimisées pour chaque substrat et la réaction doit être réalisée sous atmosphère d'éthylène. Le mécanisme le plus vraisemblable implique l'ouverture initiale du cyclopropène par métathèse suivie d'une métathèse cyclisante. Les cyclopropènes de formule générale **B'**, possédant une double liaison endocyclique tétrasubstituée et une chaîne insaturée hétérosubstituée en C2, sont des dérivés de cyclopropénylcarbinols et de cyclopropénylcarbinylamines facilement préparés par addition du cyclopropényllithien correspondant sur des aldéhydes ou des amines activées. Leur réarrangement de cycle par métathèse conduit à des hétérocycles à cinq chaînons fonctionnalisés, l'initiation se produisant vraisemblablement sur l'oléfine terminale de la chaîne insaturée (Schéma 92).

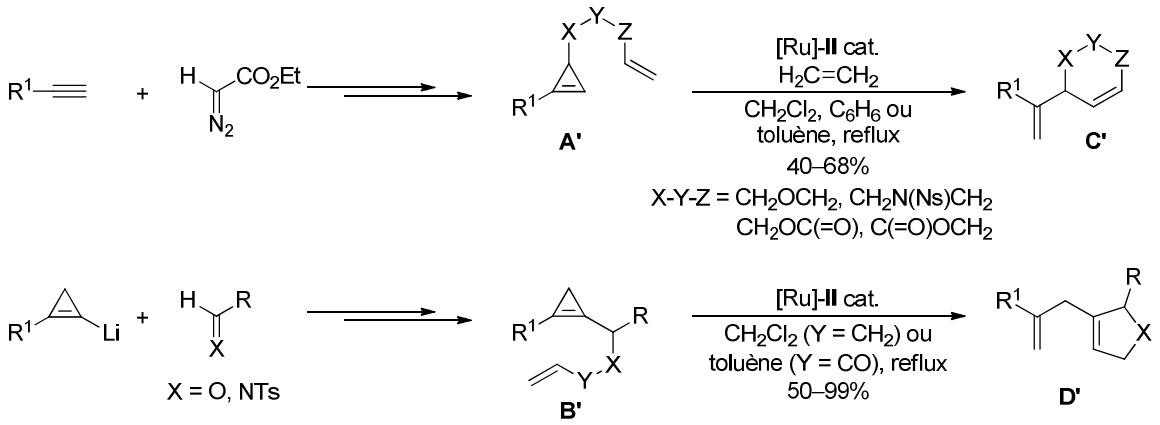


Schéma 92

Ces travaux ont permis de montrer pour la première fois que des cyclopropènes 1,3- ou 1,2-disubstitués pouvaient être utilisés comme substrats dans des réactions de métathèse.

Peu après la publication de nos travaux, Shi et Zhu ont montré que les cyclopropène-ynes de formule générale **L154** pouvaient être impliqués dans des réactions de réarrangement de cycle par métathèse et de métathèse croisée en cascade, l'oléfine terminale utilisée comme partenaire pouvant être un styrène ou un alcène substitué par un groupement alkyle. La réaction est initiée par le catalyseur de Grubbs de première génération [Ru]-**I** (10 mol %) et conduit à des dihydropyrroles 3,4-disubstitués de type **L155** avec des rendements variables

(37–78%). Les produits sont obtenus sous la forme de mélanges d'isomères géométriques (séparables) généralement dans un rapport voisin de 50:50. Les auteurs n'ont pas déterminé avec certitude le mécanisme de la réaction mais il est probable que la métathèse soit initiée par activation de la double liaison du cyclopropène pour former le carbène de ruthénium **L156**. Une métathèse cyclisante de type ène-yne permet d'engendrer le carbène **L157** qui, après propagation du cycle catalytique, conduit au produit désiré (Schéma 93).[106]

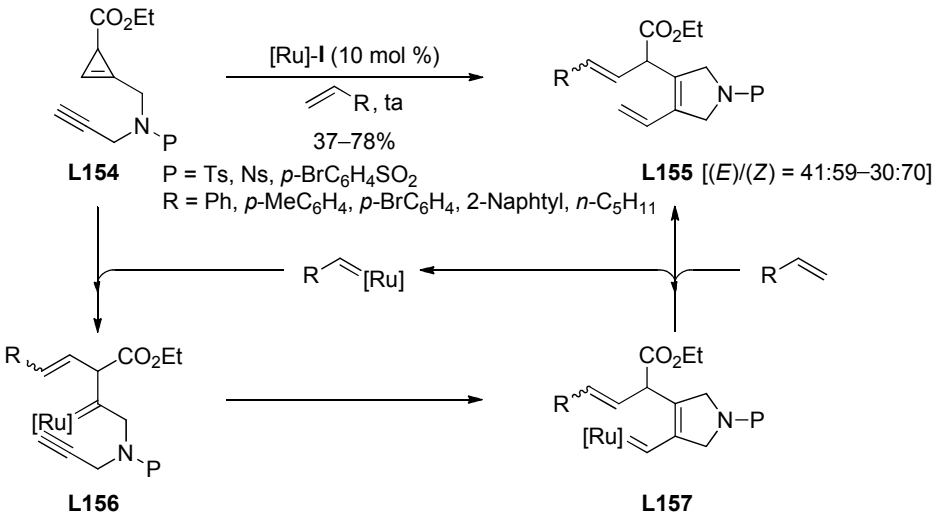


Schéma 93

Pour notre part, nous n'avons pas poursuivi l'étude des réarrangements de cycle par métathèse impliquant des cyclopropènes bien qu'il reste de nombreuses réactions à explorer dans ce domaine.

Il serait intéressant d'étudier le réarrangement de cyclopropène-ènes **I** dont la chaîne insaturée connectée à l'hétéroatome (azote ou oxygène) possède plus de trois atomes de carbone. Il serait ainsi possible d'accéder à des hétérocycles à six (n = 1) ou sept (n = 2) voire des cycles de taille moyenne ou des hétérocycles de type **J** (Schéma 94).

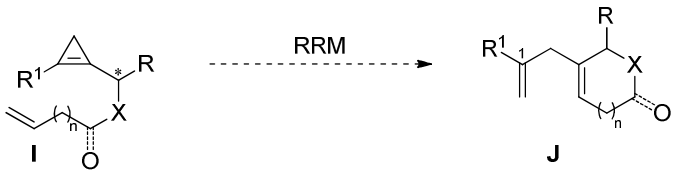


Schéma 94

[106] Zhu, Z.-B.; Shi, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4462-4465.

L'utilisation d'acétals de cyclopropénones **K**, substitués en C1 et possédant une chaîne insaturée hétérosubstituée en C2, pourrait également être intéressante. Si le réarrangement de cycle par métathèse peut se produire, en dépit de l'encombrement stérique, les acétals de type **L** pourraient être obtenus. Après hydrolyse de l'acétal, une cyclisation de Nazarov conduirait à des énones de type **M** ou **M'** (Schéma 95).

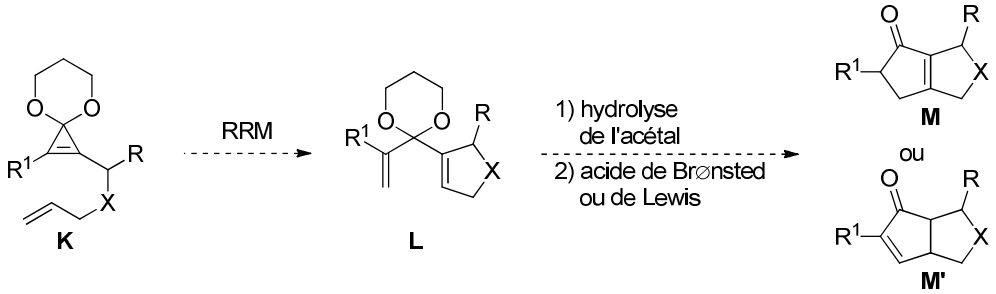


Schéma 95

A partir des cyclopropènes **N** et **O** comportant cette fois deux chaînes insaturées en C1 et C2 ou en C2 et C3 respectivement, il pourrait être possible de réaliser des réactions de réarrangements de cycle par métathèse et de métathèse cyclisante en cascade pour obtenir des composés de type **P** ou **Q** possédant deux cycles insaturés, espacés d'une unité méthylène ou directement reliés (Schéma 96).

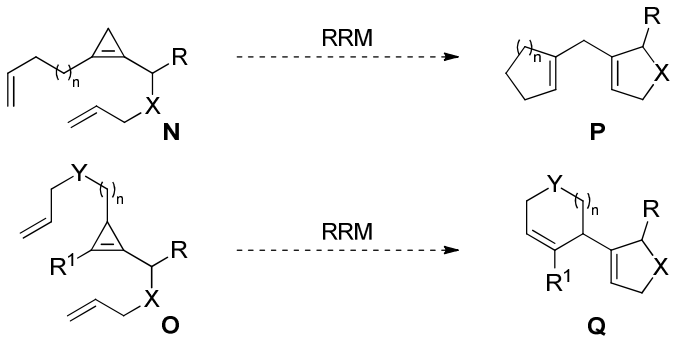


Schéma 96

Dans la suite de nos travaux, nous nous sommes intéressés à d'autres classes de réactions impliquant des cyclopropènes exploitant leur aptitude à s'ouvrir en métallacyclobutènes et/ou en vinylcarbènes en présence de complexes de métaux de transition électrophiles.

CHAPITRE 3:

OUVERTURE DE CYCLOPROPENES EN PRESENCE DE COMPLEXES DE METAUX DE TRANSITION

CYCLOISOMERISATION DE CYCLOPROPENE-ENES

Les cyclopropènes sont d'excellents ligands des métaux de transition en raison de la forte densité d'électrons π sur la double liaison. L'interaction des cyclopropènes avec des métaux peut conduire à des complexes η^2 de type **A** dont la formation s'accompagne d'une diminution de la tension de cycle. Certains complexes **A** ont pu être isolés[107] mais, en général, ils se réarrangent en carbénoïdes métalliques qui peuvent être considérés comme des hybrides de résonance entre des vinylcarbènes **B** et des cations allyliques **C** stabilisés par le métal. La force motrice de cette transformation est évidemment de nouveau le relâchement de la tension de cycle. L'ouverture des cyclopropènes en présence de métaux de transition peut également se produire par rupture d'une des liaisons σ du cycle et conduire à des métallacyclobutènes **D** ou à des composés vinylcarbéniques **B** (Schéma 97).

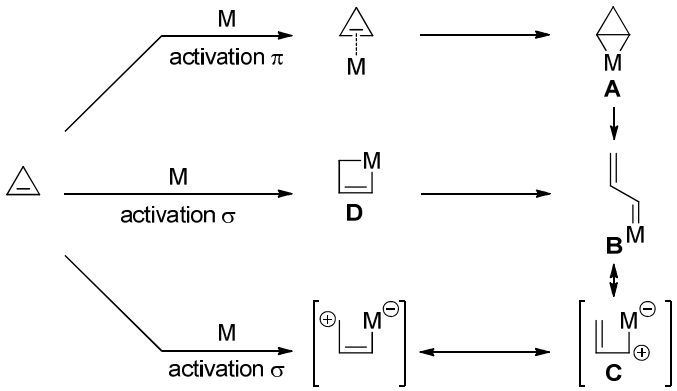


Schéma 97

Comme nous l'avons mentionné dans l'introduction générale, la chimie de coordination des cyclopropènes est particulièrement riche et elle a été pendant longtemps exploitée dans des réactions stœchiométriques, notamment pour la préparation de complexes vinylcarbéniques **B** dérivés de nombreux métaux de transition (M = Ti, Co, Zr, Ru, Ta, W, Re, Os).[52]

Ces complexes n'ont généralement pas donné lieu à des applications en catalyse à l'exception notoire du complexe [Ru]-**VI**, synthétisé par traitement du 3,3-diphényl-cyclopropène **L76** avec $RuCl_2(PPh_3)_4$ suivi d'un échange de ligands avec PCy_3. Ce dernier, synthétisé par Grubbs et *al.* en 1993, est le premier complexe carbénique de ruthénium stable

[107] (a) Isaeva, L. S.; Peganova, T. A.; Petrovskii, P. V.; Kravstov, D. N. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *376*, 141-148. (b) Weiss, H.; Hampel, F.; Donaubauer, W.; Grundl, M. A.; Bats, J. W.; Hashmi, A. S. K.; Schindler, S. *Organometallics* **2001**, *20*, 1713-1715. (c) Li, R. T.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10032-10040. (d) Hughes, D. L.; Leigh, G. J.; McMahon, C. N. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 1301-1307. (e) Hughes, R. P.; Reisch, J. W.; Rheingold, A. L. *Organometallics* **1985**, *4*, 241-244. (f) Foerstner, J.; Kakoschke, A.; Stellfeldt, B.; Butenschön, H.; Wartchow, R. *Organometallics* **1998**, *17*, 893-896.

à l'air présentant une bonne activité catalytique dans des réactions de métathèse (ROMP, RCM) (Schéma 98).[108]

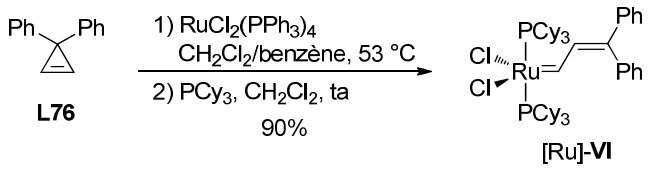


Schéma 98

Par souci de concision, la chimie de coordination des cyclopropènes utilisant des quantités stœchiométriques de métaux ne sera pas abordée dans notre étude bibliographique. Nous nous intéresserons exclusivement aux transformations catalysées par des métaux de transition.

1 - Ouverture de cyclopropènes en présence de complexes de métaux de transition

Les premiers travaux relatant la formation de vinylcarbènes à partir de cyclopropènes dans des réactions catalysées par des sels de cuivre(I) ont été publiés en 1963.[109] Ce sont surtout les contributions importantes du groupe de Binger dans les années 70 qui ont contribué au développement des réactions métallo-catalysées des cyclopropènes, essentiellement en présence de complexes de nickel et de palladium. Cependant, ces substrats ont été ultérieurement quelque peu délaissés au profit des méthylènecyclopropanes qui participent à des cycloadditions [3+2] avec des oléfines dont le potentiel synthétique est considérable.[110] Ce sont ensuite les réactions catalysées par les complexes de rhodium(I) ou de rhodium(II) qui ont été plus particulièrement étudiées avec les cyclopropènes, les rhodacyclobutènes ou les carbénoïdes de rhodium engendrés pouvant être impliqués dans une grande variété de transformations.

[108] (a) Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974-3975. (b) Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858-9859.
[109] Stechl, H.-H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 743.
[110] Binger, P.; Büch, H. M. *Top. Curr. Chem.* **1987**, *135*, 77-151.

Avec l'essor particulièrement impressionnant de la catalyse par les sels et complexes d'or depuis le début des années 2000,[111] il n'a pas été surprenant de constater qu'après les alcynes, les alcènes et les allènes, les cyclopropènes aient été considérés comme substrats.[112] Les premières contributions dans ce domaine ont été publiées en Octobre et Novembre 2008 alors que nous venions tout juste de débuter nos propres recherches dans le domaine des cycloisomérisations de cyclopropène-ènes.

Les espèces organométalliques engendrées par réaction des cyclopropènes avec des quantités catalytiques de métaux de transition peuvent être impliquées dans diverses réactions. Les complexes η^2 de type **A**, généralement engendrés à partir de cyclopropènes 3,3-disubstitués, peuvent donner lieu à des cyclodimérisations, des cyclotrimérisations, des co-dimérisations et des co-trimérisations avec des alcènes, des alcynes ou du monoxyde de carbone comme partenaires. Ces transformations, catalysées par des complexes de Ni(0) et Pd(0), ne seront pas présentées dans ce chapitre par souci de concision car elles n'impliquent pas l'ouverture du cycle à trois chaînons (Schéma 99).

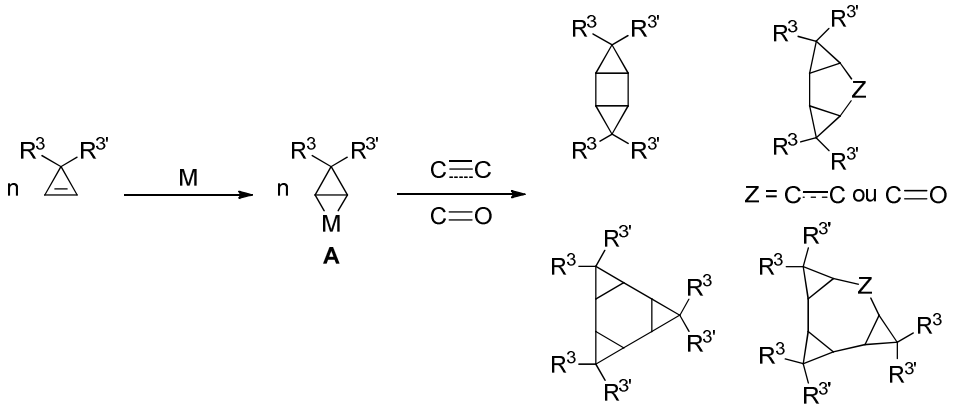


Schéma 99

[111] (a) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 387-391. (b) Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S. A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271-2296. (c) Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410-3449. (d) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180-3211. (e) Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, *446*, 395-403. (f) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326-3350. (g) Li, Z.; Brouwer, C.; He, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239-3265. (h) Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351-3378. (i) Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1766-1775. (j) Shen, H. C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3885-3903. (k) Shen, H. C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7847-7870. (l) Muzart, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5815-5849. (m) Fürstner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208-3221. (n) Michelet, V.; Toullec, P. Y.; Genêt, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268-4315. (o) Belmont, P.; Parker, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *35*, 6075-6089

[112] Miege, F.; Meyer, C.; Cossy, J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 717-734.

La complexation de la double liaison des cyclopropènes par des métaux électrophiles peut induire la polarisation de celle-ci et engendrer les cations cyclopropaniques régioisomères $\mathbf{E_1}$ ou $\mathbf{E_2}$. Si ces cations cyclopropaniques n'ont jamais été mis en évidence et peuvent simplement correspondre à des formes dissymétriques (distordues) du complexe η^2, ces intermédiaires potentiels permettent souvent d'expliquer la régiosélectivité de l'ouverture du cyclopropène en vinylcarbènes $\mathbf{B_1}$ ou $\mathbf{B_2}$. Ces complexes vinylcarbéniques interviennent comme intermédiaires-clé dans la majeure partie des réactions catalysées par les métaux [Rh(I), Rh(II), Cu(I), Cu(II), Ru(II), Au(I), Ag(I)…]. Ils sont susceptibles de réagir avec divers nucléophiles tels que des arènes (réactions de type Friedel-Crafts), des doubles liaisons C=O ou C=N, des alcools ou des amines. Les vinylcarbènes $\mathbf{B_1}$ ou $\mathbf{B_2}$ peuvent se dimériser en triènes, s'insérer dans des liaisons C-H ou réaliser des cyclopropanations d'alcènes. Si les additions nucléophiles sont davantage caractéristiques de la réactivité de cations allyliques ($\mathbf{C_1}$ ou $\mathbf{C_2}$), les autres réactions sont généralement imputées aux carbènes $\mathbf{B_1}$ ou $\mathbf{B_2}$. Rappelons que cette distinction est purement artificielle puisque les espèces $\mathbf{B_1}/\mathbf{C_1}$ ou $\mathbf{B_2}/\mathbf{C_2}$ correspondent à des formes limites de résonance.

Les métallacyclobutènes régioisomères $\mathbf{D_1}$ ou $\mathbf{D_2}$ peuvent être engendrés par activation d'une des liaisons σ du cyclopropène. Ces espèces sont en réalité en équilibre *via* le complexe métalcarbène-alcyne **F**. Les métallacyclobutènes $\mathbf{D_1}$ ou $\mathbf{D_2}$ ont été suggérés comme intermédiaires réactifs dans diverses cycloadditions avec du monoxyde de carbone et/ou des alcynes comme partenaires (Schéma 100).

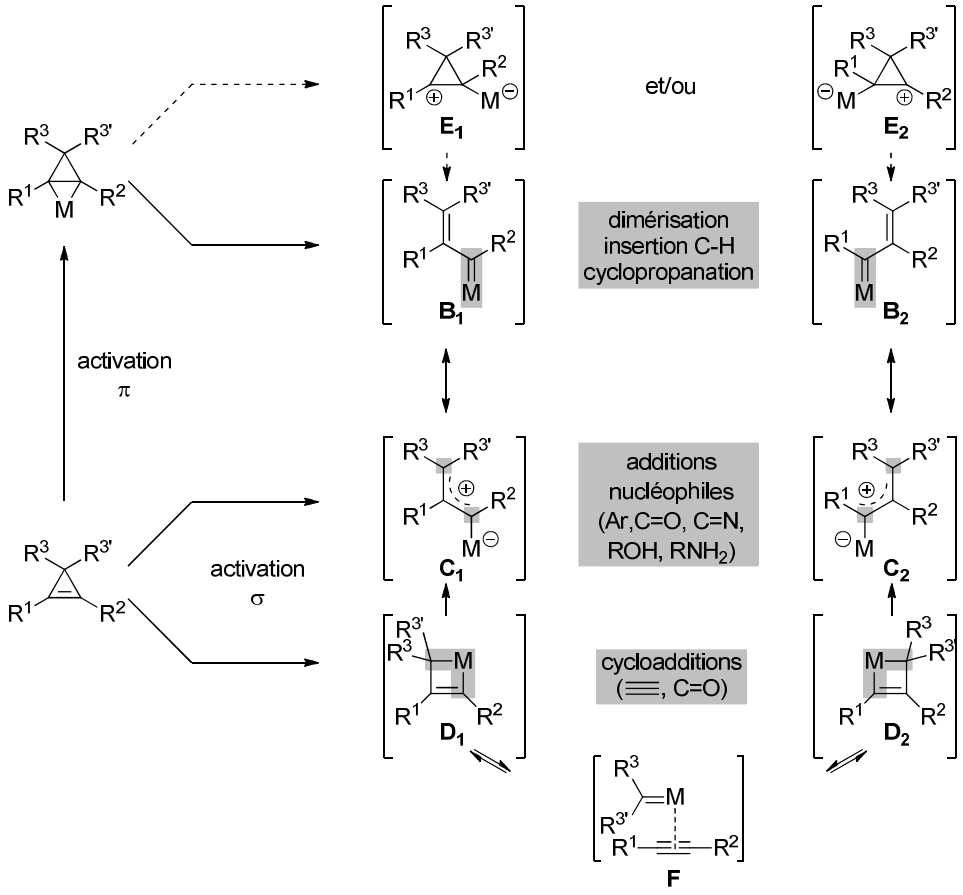


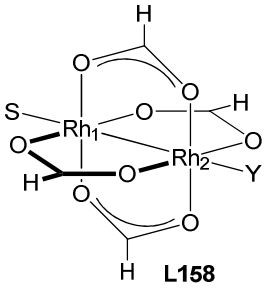
Schéma 100

La structure des carbénoïdes métalliques a fait l'objet de discussions dans la bibliographie concernant la contribution réelle de chaque forme limite de résonance (cations stabilisés par le métal ou carbènes métalliques). Nous exposerons les résultats de quelques études réalisées pour les carbènes de rhodium(II) et d'or(I).

1.1 - Considérations structurales

En 1998, Padwa et *al.* ont réalisé des calculs théoriques pour déterminer la nature de la liaison carbone-rhodium dans les espèces **L158**, analogues des carbénoïdes engendrés à partir de tétracarboxylates de dirhodium(II). Le modèle de calcul a été validé en comparant la valeur de l'indice de liaison Rh_1-Rh_2 dans le complexe cristallin $Rh_2(OAc)_4$ par rapport à la valeur simulée. Une fois le carbène formé, l'indice de la liaison Rh_1-Rh_2 diminue (0.42) alors que celui de la liaison Rh_2-CH_2 est de 0.98. Une molécule de solvant, incorporée dans la sphère de coordination de Rh_1, n'a pas d'influence significative sur les indices de liaisons. La charge atomique développée sur le groupement CH_2 est positive alors que celle sur l'atome Rh_2 varie peu. C'est en réalité l'atome Rh_1 qui développe une charge négative, jouant ainsi le rôle de

réservoir à électrons pour l'atome de rhodium Rh_2. Ainsi, les carbènes de rhodium du type **L158** doivent être davantage décrits comme des carbocations stabilisés par le complexe dirhodium tétracarboxylate. Pourtant, ces espèces ont été bien souvent représentées sous forme de carbènes "C=[Rh(II)]" dans de nombreux mécanismes réactionnels (Tableau 6).[113]



S	Y	Indice de la liaison Rh_1-Rh_2	Indice de la liaison Rh_2-Y	Charge atomique Rh_1	Rh_2	Y
–	–	0.81	–	+0.82	+0.82	–
–	CH_2	0.42	0.98	+0.60	+0.81	+0.18
H_2O	CH_2	0.46	0.87	+0.64	+0.79	+0.09
CH_2Cl_2	CH_2	0.39	0.97	+0.70	+0.93	+0.22

Tableau 6

Ces dernières années, la nature des espèces "organoauriques" impliquées dans les mécanismes des réactions catalysées par les complexes d'or a fait l'objet de controverses.[114,115] En 2009, Fürstner et *al.* ont utilisé l'ouverture de cyclopropènes en présence de complexes d'or(I) pour engendrer des espèces organoauriques susceptibles d'être caractérisées par spectroscopie RMN. Par traitement avec le complexe de Gagosz[116] $(Ph_3P)AuNTf_2$ (CH_2Cl_2, -78 °C), le 3,3-diméthylcyclopropène et le 3,3-diphénylcyclopropène n'engendrent pas d'espèces organométalliques bien définies en raison d'une oligomérisation compétitive. En revanche, l'acétal de la cyclopropénone **L113** conduit à l'organoaurique **L159** possédant une double liaison de configuration (*Z*). Par élévation de la température, **L159** se transforme en organoaurique **L160** de configuration (*E*). La barrière énergétique pour la rotation autour de la liaison C2-C3 a été estimée à 30 kJ/mol ce qui correspond à la valeur pour l'énergie de rotation autour de la liaison C-C simple du benzaldéhyde entre le noyau aromatique et le groupement formyle. Les caractéristiques spectrales indiquent que les espèces organoauriques issues de l'ouverture des acétals de la cyclopropénone sont des cations allyliques substitués par un atome d'or. Toutefois, aucune conclusion générale ne peut

[113] (a) Sheehan, S. M.; Padwa, A.; Snyder, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 949-952. (b) Doyle, M. P. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 348-356.
[114] (a) Fürstner, A.; Morency, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5030-5033. (b) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232-5241. (c) Pérez-Galán, P.; Martin, N. J. A.; Campaña, A. G. ; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 482-486.
[115] (a) Hashmi, A. S. K.; Hutchings G. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896-7936. (b) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **2007**, 333-346. (c) Bongers, N.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2178-2181.
[116] Mézailles, N.; Ricard, L.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4133-4136.

être tirée de cette étude en raison de la présence des deux atomes d'oxygène qui stabilisent le cation en position allylique (Schéma 101).[117]

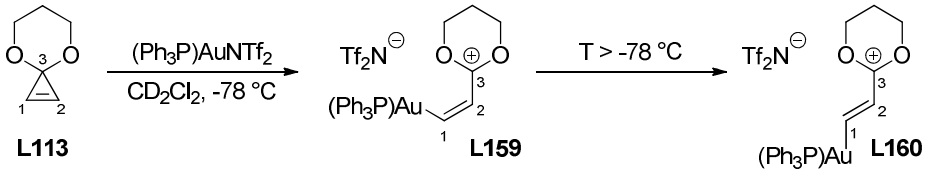
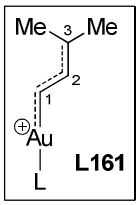


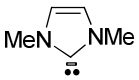
Schéma 101

Toste et *al.* ont entrepris une série de calculs théoriques pour simuler la structure de divers organoauriques qui résulteraient formellement de l'ouverture de cyclopropènes 3,3-disubstitués. Après avoir validé leur modèle de calcul en confrontant les résultats obtenus à ceux obtenus expérimentalement par Fürstner et *al.* dans le cas de **L113**, les auteurs ont déterminé la valeur de la barrière énergétique de rotation autour de la liaison C2-C3 dans le cas de l'organoaurique **L161**. La valeur trouvée (94 kJ/mol, L = PMe_3) laisse cette fois penser que cette espèce doit être décrite comme un carbène d'or. Toste et *al.* ont également évalué l'influence du ligand ancillaire de l'or sur la longueur de la liaison Au-C1 dans le complexe **L161**. La liaison la plus longue est observée dans le cas de $P(OMe)_3$ dont le caractère π-acide atténue la rétrodonation de l'or vers C1 et augmente donc le caractère carbocationique de **L161**. Au contraire, un ligand σ-donneur et très peu π-acide comme un diaminocarbène et un ligand π-donneur comme le chlore produisent l'effet inverse (augmentation du caractère carbénique) (Tableau 7).[118]

Barrière de rotation autour de la liaison C2-C3 = 94 kJ/mol (L = PMe_3)



caractère carbocationique

L	$P(OMe)_3$	PMe_3	PPh_3	$P(OPh)_3$		pas de ligand	Cl
Longueur de la liaison Au–C1 (Å)	2.057	2.053	2.047	2.044	2.036	1.985	1.969

caractère carbénique

Tableau 7

Les conclusions de cette étude valident l'hypothèse (néanmoins intuitive) qui consiste à décrire les organoauriques comme des hybrides de résonance entre les deux formes limites,

[117] Seidel, G.; Mynott, R.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2510-2513.
[118] Benitez, D. N.; Shapiro, N. D.; Tkatchouk, E.; Wang, Y.; Goddard III, W. A.; Toste, F. D. *Nature Chem.* **2009**, *1*, 482-486.

cationiques et carbéniques¸ avec une contribution de ces deux formes plus ou moins importante selon les substituants et les ligands.

Nous allons à présent nous intéresser aux réactions catalysées par les métaux de transition impliquant des cyclopropènes comme substrats et l'ouverture du cycle à trois chaînons. Dans cette étude bibliographique non exhaustive, les principales classes de transformations possédant un intérêt synthétique seront exposées. Une classification par type de réactions, et non pas par type de métaux, a été sélectionnée afin d'éviter les répétitions et de pouvoir comparer les activités catalytiques des différents métaux pour une transformation donnée. Signalons que nous avons respecté les structures des espèces proposées par les auteurs dans l'écriture des mécanismes réactionnels (carbènes métalliques, carbocations allyliques stabilisés par le métal, métallacyclobutènes).

1.2 - Addition de nucléophiles sur les carbénoïdes résultant de l'ouverture des cyclopropènes

1.2.1 - Réactions intramoléculaires

1.2.1.1 - Réarrangement des cyclopropènes substitués par des groupements carbonyles en C3 en furanes

En présence de quantités catalytiques de complexes de métaux de transition, les cyclopropènes **G** possédant un groupement carbonyle en C3 engendrent les vinylcarbénoïdes régioisomères $\mathbf{H_1}$ et/ou $\mathbf{H_2}$. Après attaque nucléophile intramoléculaire du groupement carbonyle et aromatisation, les furanes substitués régioisomères $\mathbf{I_1}$ et/ou $\mathbf{I_2}$ peuvent être obtenus. La régiosélectivité dépend des substituants du cyclopropène et du métal utilisé pour l'activation électrophile. Les résultats n'ont pas toujours été clairement rationalisés dans les différentes publications et il est généralement difficile de savoir si la régiosélectivité est contrôlée lors de l'ouverture du cycle à trois chaînons ou si elle résulte d'un équilibre entre les complexes vinylcarbéniques $\mathbf{H_1}$ et $\mathbf{H_2}$ (*via* la formation de métallacyclobutènes et d'un complexe métalcarbène-alcyne de type **F**, voir Schéma 100) avant attaque nucléophile du groupement carbonyle. De nombreux catalyseurs métalliques peuvent être utilisés, notamment des complexes de rhodium et de cuivre (Schéma 102).

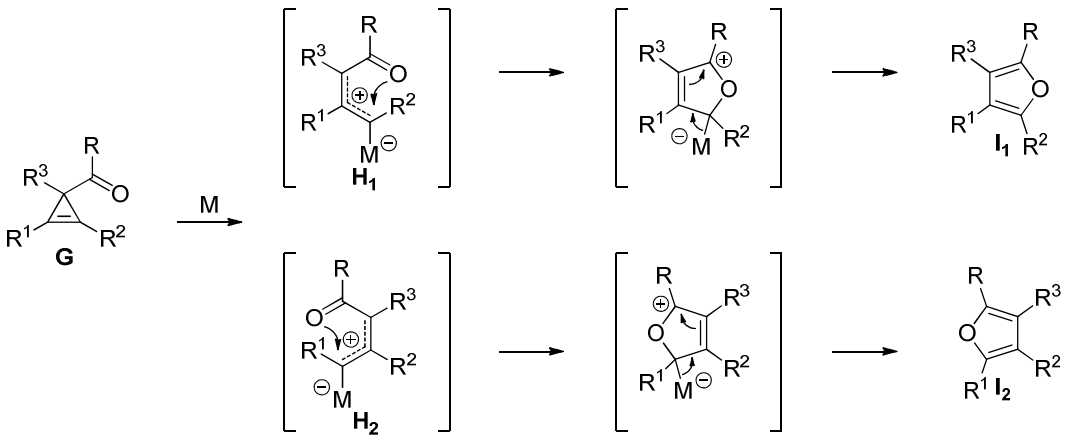
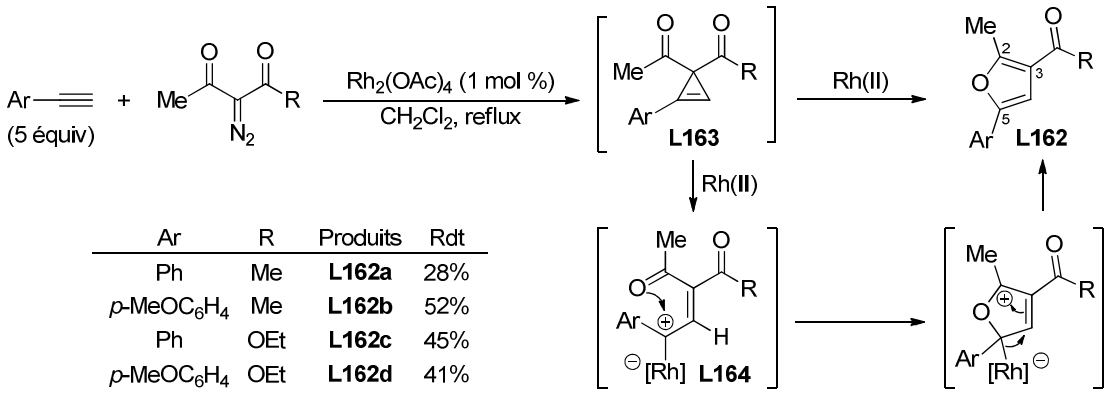


Schéma 102

En 1988, Davies et Romines ont observé que le traitement d'arylalcynes par des composés diazo comportant deux groupements électroattracteurs, en présence du complexe $Rh_2(OAc)_4$ (1 mol %) (CH_2Cl_2, reflux), conduisait aux furanes **L162** avec des rendements moyens (28–52%). Les auteurs ont confirmé que les cyclopropènes **L163** étaient initialement formés mais que ceux-ci s'isomérisaient en furanes **L162**. Ces derniers résultent de l'addition nucléophile intramoléculaire du carbonyle de la fonction cétone sur les carbénoïdes de rhodium intermédiaires **L164**. La formation du carbénoïde de rhodium le plus substitué **L164** peut s'expliquer par la meilleure stabilisation de la charge positive par le noyau aromatique, la double liaison substituée par deux groupement électroattracteurs ne pouvant participer à la stabilisation de cette dernière. Notons que dans le cas d'α-diazo-β-cétoesters (R = OEt), c'est invariablement le groupement carbonyle de la fonction cétone qui joue le rôle de nucléophile (Schéma 103).[119]



Ar	R	Produits	Rdt
Ph	Me	**L162a**	28%
p-$MeOC_6H_4$	Me	**L162b**	52%
Ph	OEt	**L162c**	45%
p-$MeOC_6H_4$	OEt	**L162d**	41%

Schéma 103

[119] Davies, H. M. L.; Romines, K. R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3343-3348.

Padwa et Kinder ont utilisé une autre approche pour engendrer des vinylcarbénoïdes de rhodium. Ainsi, le traitement des diazoacétates **L165a-c** dérivés d'alcools propargyliques par une quantité catalytique de $Rh_2(OAc)_4$ (C_6H_6, reflux) a permis d'obtenir les furo-furanones **L166a-c** avec des rendements "supérieurs à 70%" (aucune précision supplémentaire fournie dans les articles).[120] La formation des composés hétérocycliques **L166a-c** peut être expliquée par l'addition nucléophile du groupement carbonyle de la méthylcétone sur le carbénoïde de rhodium **L167**. Bien que la formation d'un β-cétoester cyclopropénique intermédiaire **L168** ne puisse être totalement exclue, les travaux de Hoye et de Padwa semblent indiquer que le complexe **L167** est directement issu d'une réaction de métathèse intramoléculaire entre le carbénoïde de rhodium **L169**, initialement engendré, et l'alcyne (Schéma 104).[121]

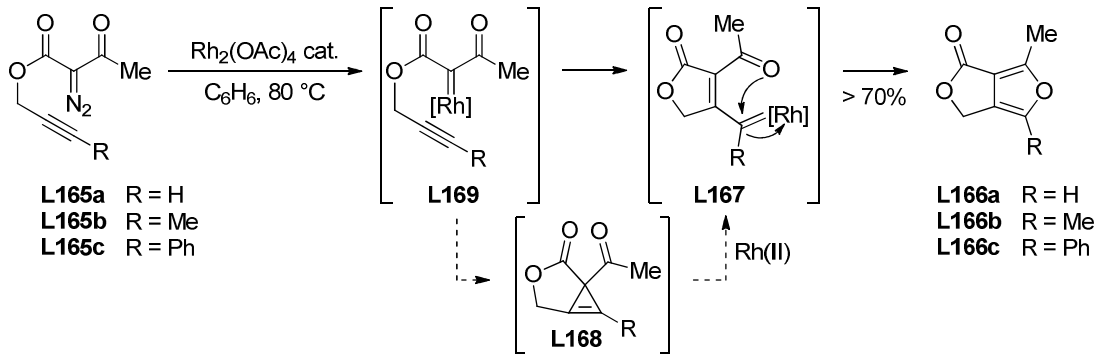


Schéma 104

Plus récemment, Ma et Zhang ont criblé une grande variété de sels et de complexes métalliques susceptibles de catalyser l'isomérisation des cyclopropènes **L169** qui possèdent à la fois une fonction ester et une fonction cétone en C3, ainsi qu'un groupement alkyle ou aryle en C1. En utilisant une quantité catalytique du complexe de palladium(II) $(MeCN)_2PdCl_2$ (5 mol %) ($CHCl_3$, reflux), les furanes 2,3,5-trisubstitués de type **L170** ont été obtenus avec de bons rendements (60–73%). Curieusement, en présence de CuI (5 mol %) (CH_3CN, reflux), ce sont les furanes régioisomères 2,3,4-trisubstitués **L171** qui ont été régiosélectivement formés (**L170**/**L171** < 1:99) et isolés avec des rendements compris entre 80% et 89% (Schéma 105).[122]

[120] (a) Kinder, F. R.; Padwa, A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6835-6838. (b) Padwa, A.; Kinder, F. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 21-28.
[121] (a) Hoye, T. R.; Dinsmore, C. J.; Johnson, D. S.; Korkowski, P. F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4518-4520. (b) Hoye, T. R.; Dinsmore, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4343-4345.
[122] Ma, S.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12386-12387.

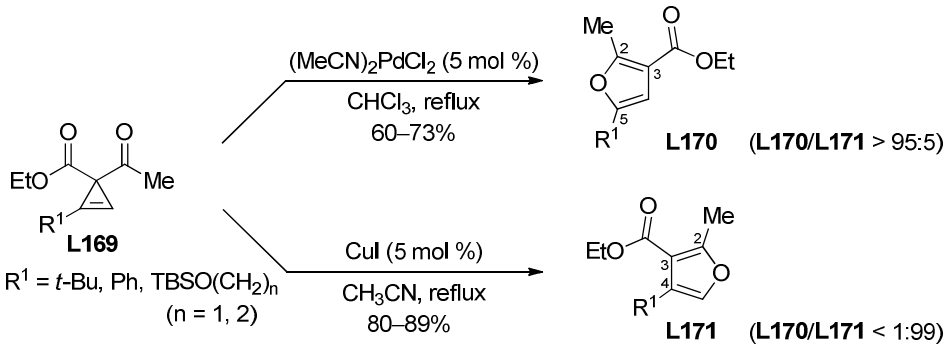


Schéma 105

Les auteurs ont suggéré qu'en présence de $(MeCN)_2PdCl_2$ comme catalyseur, la réaction débute par une chloropalladation régiosélective de la double liaison du cyclopropène (avec transfert de l'atome de chlore sur le carbone le plus substitué). Après ouverture du cycle par β-décarbopalladation, le complexe de palladium **L172** est alors engendré[123] et l'insertion de la double liaison dans la liaison oxygène-palladium, suivie d'une déchloropalladation, permet d'expliquer la formation des furanes 2,3,5-trisubstitués **L170**. Dans le cas où CuI est employé comme catalyseur, Ma et Zhang suggèrent la formation initiale du carbocation cyclopropanique le plus substitué dont l'ouverture mène ensuite au carbénoïde de cuivre **L173**. Après attaque nucléophile du groupement carbonyle de la cétone en C3, le furane 2,3,4-trisubstitué **L171** est obtenu (Schéma 106).

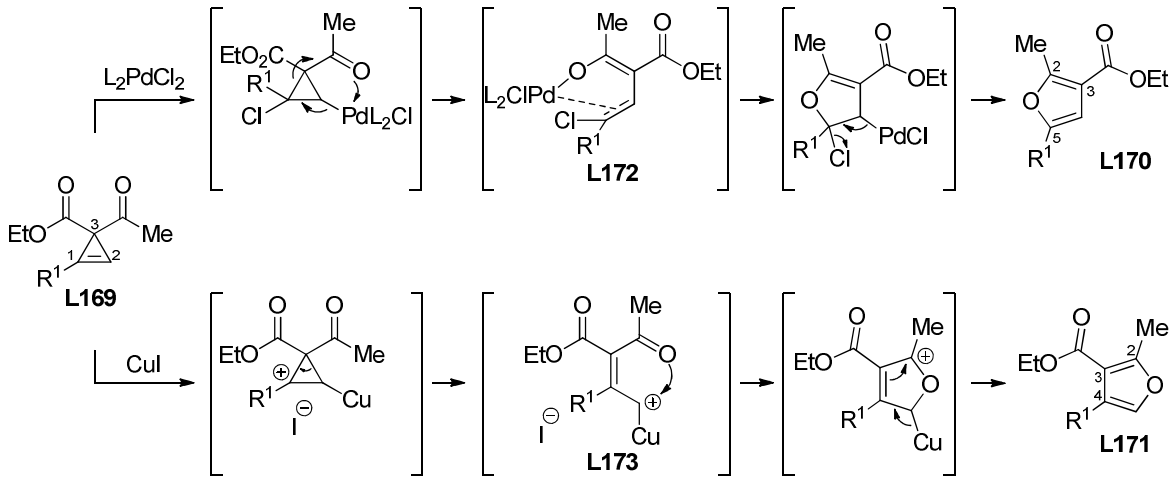


Schéma 106

[123] En présence d'une quantité stœchiométrique de $(PhCN)_2PdCl_2$, il a été montré que le 1,2,3-triphénylcyclopropène engendrait un complexe π-allylique de palladium(II) stable, voir: (a) Battiste, M. A.; Friderich, L. E.; Fiato, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 45-48. (b) Mushak, P.; Battiste, M. A. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *17*, P46-P48.

Une fonction ester en C3 sur un cyclopropène peut également jouer le rôle de nucléophile lors du réarrangement catalysé par des métaux de transition. Ainsi, Müller et Gränicher ont montré que le traitement du diester cyclopropénique **L174a** par une quantité catalytique de tétra(perfluorobutyrate) de dirhodium $Rh_2(pfb)_4$ (CH_2Cl_2, reflux) permet d'obtenir le 2-éthoxyfurane 3,5-disubstitué **L175a** (65%).[124] Comme dans le cas du réarrangement des β-cétoesters cyclopropéniques **L163** (voir Schéma 103), l'attaque nucléophile du groupement carbonyle se produit préférentiellement sur le carbénoïde de rhodium le plus substitué **L176**. Dans les mêmes conditions, le diester cyclopropénique **L174b** substitué par un groupement phényle en C1 mène au furane **L175b** avec un rendement faible de 24% (Schéma 107).

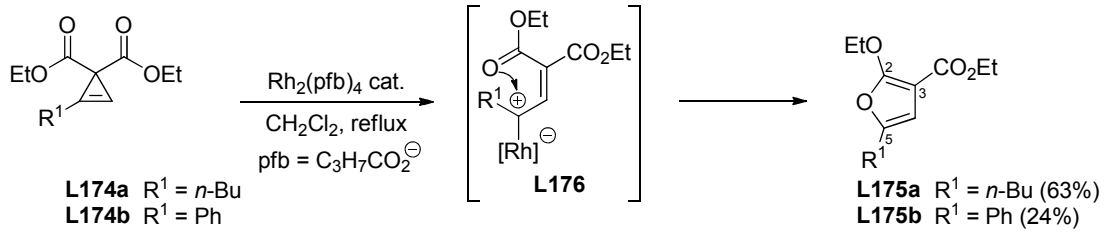


Schéma 107

Récemment, Chen et Ma ont criblé un grand nombre de sels et de complexes métalliques [Pd(II), Ir(I), Rh(II), Ni(II), Cu(II), Ru(II)] pour catalyser le réarrangement de 3,3-dicarbométhoxycyclopropènes en 2-méthoxyfuranes. Deux systèmes catalytiques ont conduit à d'excellents résultats en termes de rendement et de régiosélectivité. Ainsi, en présence du complexe $(Ph_3P)_2RuCl_2$ (THF, ta), une grande variété de 3,3-dicarbométhoxy-cyclopropènes substitués en C1 **L177** a pu être convertie en 2-méthoxyfuranes 3,5-disubstitués **L178** (78–96%) de manière totalement régiosélective. Les complexes de rhodium(II) et de ruthénium(II) conduisent à la même régiosélectivité pour l'ouverture des diesters cyclopropéniques. En effet, en présence de $(Ph_3P)_2RuCl_2$, c'est le carbène le plus substitué **L179** qui est formé et subit l'attaque nucléophile de la fonction ester. Alors que CuI s'était révélé un excellent catalyseur pour l'isomérisation de β-cétoesters cyclopropéniques en furanes 2,3,4-trisubstitués, il est nettement moins actif dans le cas des diesters cyclopropéniques **L177**. En revanche, le complexe $Cu(acac)_2$ (MeCN, 100 °C) catalyse le réarrangement des diesters **L176** en 2-méthoxyfuranes 3,4-disubstitués **L180** avec de bons

[124] (a) Müller, P.; Gränicher, C. V. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 521-534. (b) Müller, P.; Pautex, N.; Doyle, M. P.; Bagheri, V. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1233-1241.

rendements et d'excellentes régiosélectivités. Les auteurs considèrent que l'étape déterminant la régiosélectivité de la transformation est la formation initiale du cation cyclopropanique tertiaire le plus stable (Schéma 108).[125]

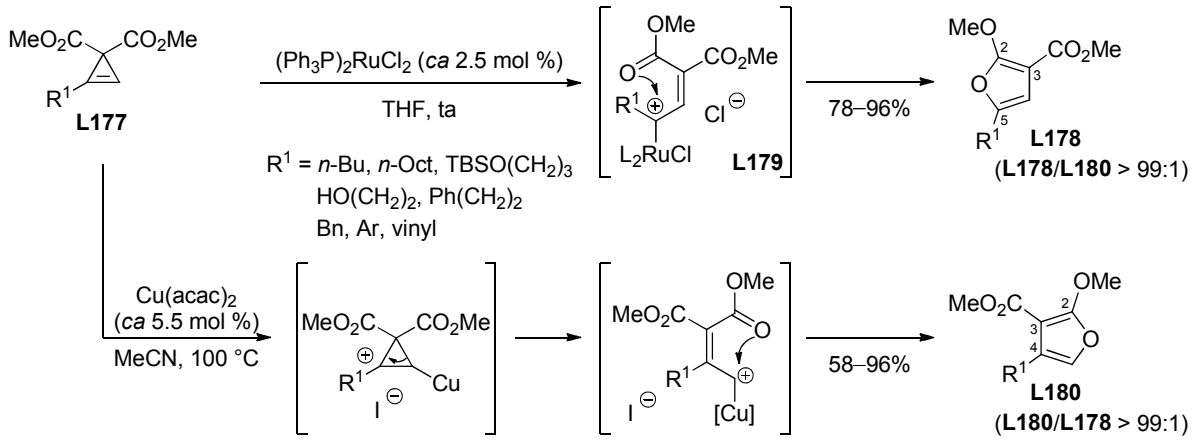


Schéma 108

Les cyclopropènes ne possédant qu'un seul groupement carbonyle électroattracteur en C3 sont des substrats plus réactifs et leur comportement en présence de métaux de transition, notamment de complexes de rhodium, a été étudié. Padwa et *al.* ont observé que la régiosélectivité de l'isomérisation de la cyclopropénylcétone **L181** en furane dépendait du catalyseur utilisé et notamment du degré d'oxydation du métal. Alors que le furane 2,3,4-trisubstitué **L182** est formé en présence de $Rh_2(OAc)_4$ (CH_2Cl_2, reflux), le complexe de rhodium(I) $[Rh(CO)_2Cl]_2$ conduit, dans des conditions plus douces (CH_2Cl_2, ta), au furane régioisomère 2,3,5-trisubstitué **L183** (86%) (Schéma 109).[126]

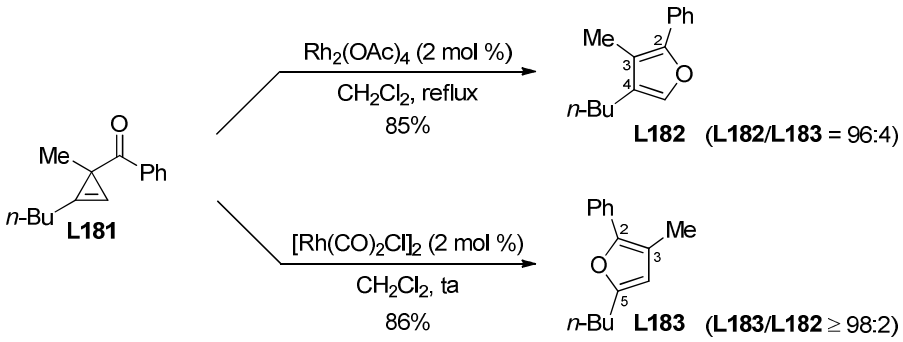


Schéma 109

[125] Chen, J.; Ma, S. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 2415-2421.
[126] (a) Padwa, A.; Kassir, J. M.; Xu, S. L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6971-6972. (b) Padwa, A.; Kassir, J. M.; Xu, S. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1642-1652.

Nous avons précédemment mentionné qu'en présence de complexes de rhodium(II), l'ouverture électrophile d'un cyclopropène possédant deux groupements électroattracteurs en C3 conduisait au carbène de rhodium le plus stable (le plus substitué). Au contraire, le réarrangement de la cyclopropénylcétone **L181** en furane **L182**, catalysé par $Rh_2(OAc)_4$ semble impliquer la formation du carbène de rhodium(II) intermédiaire le moins substitué **L184** issu du cation cyclopropanique secondaire le plus stable **L185**. Dans le cas de cyclopropènes ne possédant qu'un groupement électroattracteur en C3, les auteurs ont considéré que la régiosélectivité était à présent contrôlée par la formation initiale préférentielle du cation cyclopropanique tertiaire le plus stable et le carbénoïde de rhodium(II) engendré par ouverture du cycle à trois chaînons est ensuite immédiatement intercepté par addition du groupe carbonyle de la cétone en C3 pour conduire au furane 2,3,4-trisubstitué **L182**. Lorsque le complexe de rhodium(I) est utilisé comme catalyseur, le carbénoïde de rhodium(I) **L184** peut être aussi initialement engendré. Cependant, ce dernier pourrait subir ensuite une isomérisation par formation successive du rhodacyclobutène **L186**, du complexe alcyne-carbène **L187** puis enfin du rhodacyclobutène thermodynamique **L188** dans lequel les interactions stériques entre le groupement butyle et les groupements méthyle et benzoyle sont plus faibles. L'ouverture de **L188** mènerait ensuite au carbénoïde de rhodium(I) le plus substitué **L189**. Notons que le passage de la forme vinylcarbène **L184** au rhodacyclobutène **L186** s'accompagne formellement d'une augmentation de l'état d'oxydation du rhodium de deux unités, ce qui est beaucoup plus facile pour le rhodium(I) que pour le rhodium(II) et permet de justifier la différence de régiosélectivité observée avec $[Rh(CO)_2Cl]_2$ et $Rh_2(OAc)_4$ comme catalyseurs. L'addition oxydante du complexe de rhodium(I) dans la liaison σ la moins encombrée pourrait aussi mener directement au rhodacyclobutène **L186** lorsque $[Rh(CO)_2Cl]_2$ est utilisé comme catalyseur (Schéma 110).

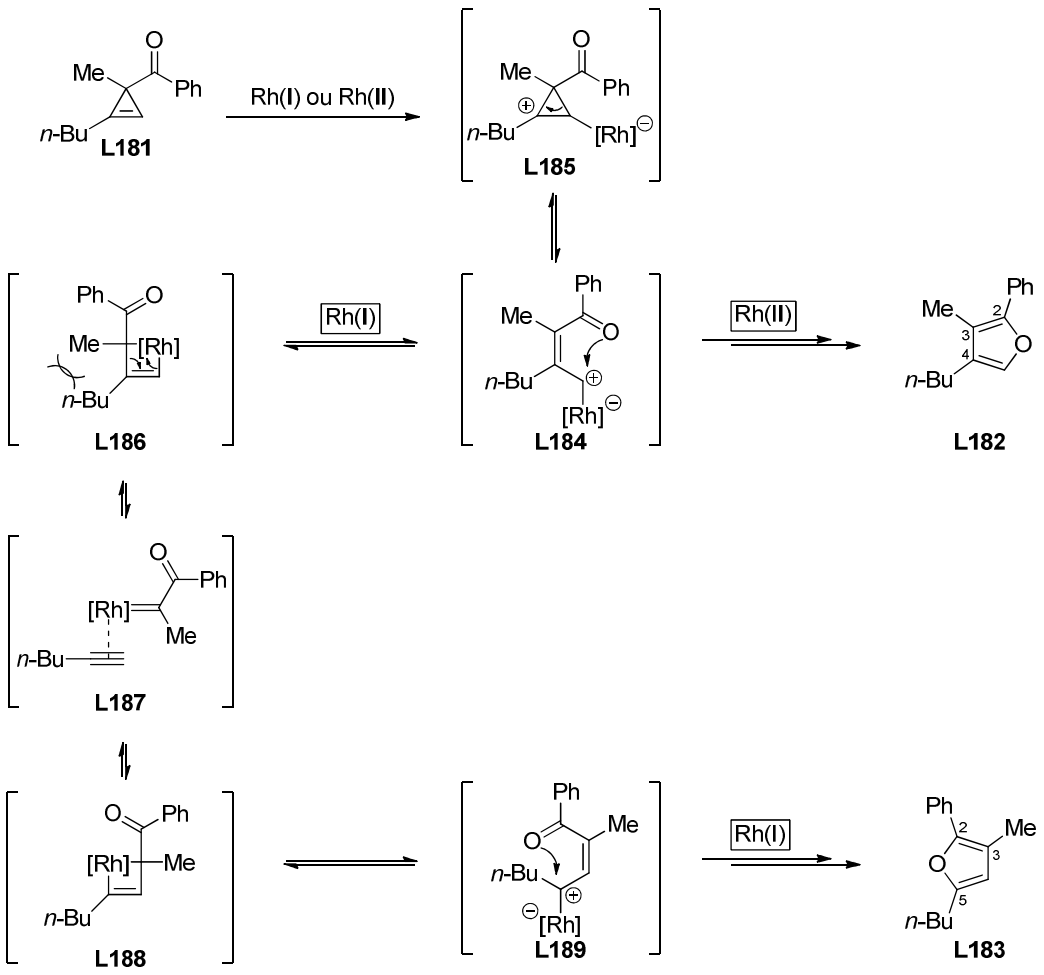


Schéma 110

Le réarrangement de cyclopropènes possédant une seule fonction ester en C3 a été également étudié. Müller et Gränicher ont observé que le traitement du composé **L190** par une quantité catalytique de complexe $Rh_2(pfb)_4$ (CH_2Cl_2, reflux) engendrait le 2-éthoxyfurane 3,4-disubstitué **L191**. Ce dernier mène ensuite à la lactone α,β-insaturée **L192** après hydrolyse en milieu acide. Notons que la régiosélectivité est la même que celle observée pour l'isomérisation des cyclopropénylcétones en furanes 2,3,4-trisubstitués en présence de complexes de rhodium(II) (Schéma 111).[127]

[127] Müller, P.; Gränicher, C. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 129-144.

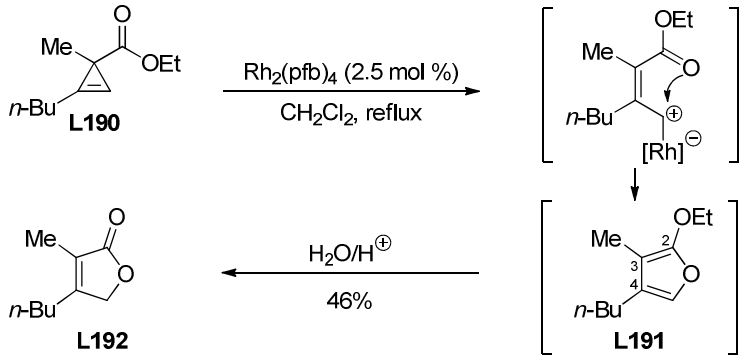


Schéma 111

Les cyclopropènes substitués par un groupement carbonyle en C3 peuvent être isomérisés en furanes en présence de complexes de métaux de transition. La régiosélectivité dépend du nombre de groupements électroattracteurs ainsi que du catalyseur. Les résultats ont été rassemblés dans un Tableau récapitulatif (Tableau 8).

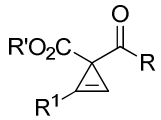
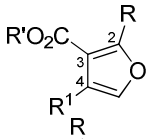
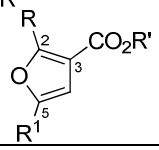
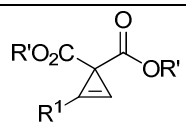
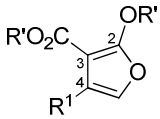
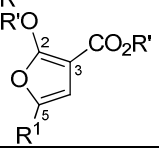
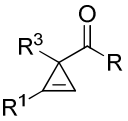
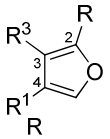
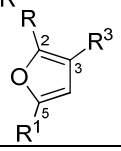
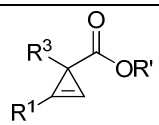
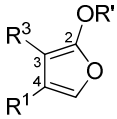
Substrats	Catalyseur/conditions	Produits
	CuI cat., MeCN, reflux	
	$Rh_2(OAc)_4$ cat., CH_2Cl_2, reflux $(MeCN)_2PdCl_2$ cat., $CHCl_3$, reflux	
	Cu(acac)$_2$ cat., MeCN, 100 °C	
	$Rh_2(pfb)_4$ cat., CH_2Cl_2, reflux $(Ph_3P)_2RuCl_2$ cat., THF, ta	
 ($R^3 \neq$ aryle ou vinyle)	$Rh_2(OAc)_4$ cat., CH_2Cl_2, reflux	
	$[Rh(CO)_2Cl]_2$ cat., CH_2Cl_2, ta	
	$Rh_2(pfb)_4$ cat., CH_2Cl_2, reflux	

Tableau 8

Les carbènes résultant de l'ouverture de cyclopropènes peuvent subir l'attaque nucléophile d'un groupement carbonyle lié à un autre atome que le carbone C3 du cycle à trois chaînons.

1.2.1.2 - Réarrangement d'acétates de cyclopropénylcarbinyle en 2-acétoxy-1,3-diènes

Ces dernières années, la réactivité d'esters dérivés d'alcools propargyliques en présence de complexes de métaux π-acides, possédant une excellente affinité pour les alcynes (notamment le platine et l'or), a fait l'objet de très nombreuses études.[111] Compte tenu des propriétés voisines entre la double liaison d'un cyclopropène et la triple liaison d'un alcyne, la réactivité d'acétates dérivés de cyclopropénylcarbinols a été évaluée en présence de complexes d'or. En 2010, Ariafard, Hyland et *al.* ont montré que les acétates **L193**, possédant un cyclopropène tétrasubstitué, pouvaient être réarrangés en 2-acétoxydiènes **L194** par traitement avec le catalyseur de Gagosz $(Ph_3P)AuNTf_2$ (5 mol %) (CH_2Cl_2, -50 °C).[128] La double liaison trisubstituée est formée avec une très bonne stéréosélectivité [(*Z*)/(*E*) ≥ 91:9] lorsque les acétates de cyclopropénylcarbinyle sont substitués par un groupement aryle pauvre en électrons.[129] En revanche, si un groupement *n*-alkyle est présent (R = *n*-hexyle), le 2-acétoxydiène correspondant est obtenu sous la forme d'un mélange d'isomères géométriques dans un rapport de 64:36. Les auteurs ont effectué des calculs théoriques (méthode des fonctionnelles de la densité: DFT) et proposé un mécanisme impliquant l'activation électrophile du cyclopropène par le complexe $(Ph_3P)Au^+$ suivie de son ouverture en carbénoïde d'or **L195**. Après attaque nucléophile du groupement carbonyle de l'acétate, un ion dioxacarbénium intermédiaire **L196** serait formé et son réarrangement mènerait ensuite au 2-acétoxydiène **L194**. Les calculs indiquent que la formation de l'ion dioxacarbénium **L196**, dans lequel le groupement R et la double liaison tétrasubstituée sont en *anti*, est favorisée cinétiquement. De plus, la différence d'énergie entre les ions dioxacarbéniums diastéréomères possibles est d'autant plus prononcée lorsque R est un groupement aryle plutôt qu'une chaîne *n*-alkyle ce qui explique la stéréosélectivité observée (Schéma 112).

[128] Seraya, E.; Slack, E.; Ariafard, A.; Yates, B. F.; Hyland, C. J. T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4768-4771.
[129] Les acétates substitués par un groupement aromatique riche en électrons se décomposent dans les mêmes conditions.

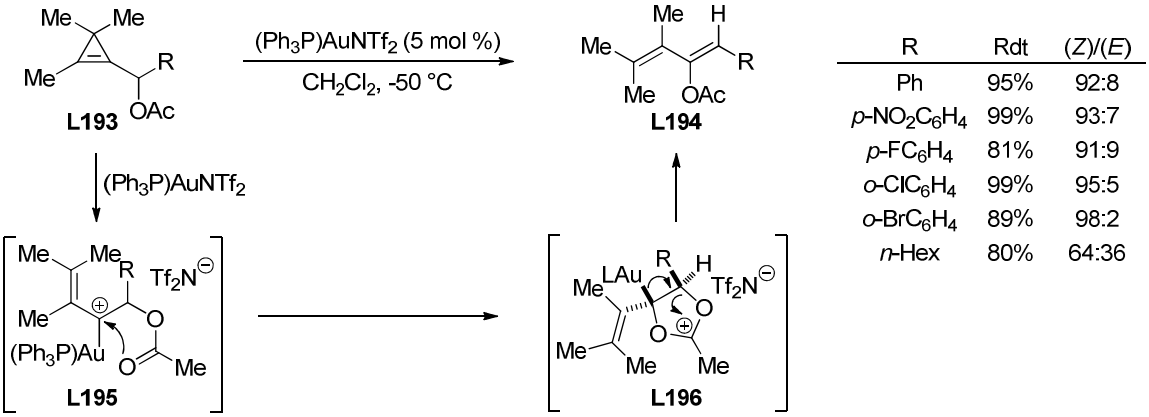


Schéma 112

Les carbènes résultant de l'ouverture de cyclopropènes peuvent subir l'attaque nucléophile d'une double liaison C=N. Cette réaction a été exploitée pour accéder à des hétérocycles azotés

1.2.1.3 - Réarrangement des cyclopropènes substitués en C3 par un groupement 2-pyridyle en indolizines

En 2007, Gevorgyan et Chuprakov ont étudié le réarrangement de cyclopropènes substitués par un groupement 2-pyridyle en C3. Ces derniers possèdent une double liaison C=N judicieusement localisée pour réaliser une addition nucléophile sur les carbènes métalliques engendrés en C1 ou en C2 du cycle à trois chaînons. Ainsi, lorsque le composé **L197** est traité par une quantité catalytique de complexe de rhodium(II) $Rh_2(pfb)_4$ (DCE, ta), l'indolizine 1,2,5-trisubstituée **L198** est isolée avec un rendement faible de 31%. Parmi les catalyseurs criblés, l'iodure cuivreux (DMF, ta) a conduit au rendement le plus élevé en indolizine **L198** et à une régiosélectivité totale. Ce composé hétérocyclique résulte de l'attaque nucléophile du carbénoïde métallique le moins substitué **L199** (issu de l'ouverture d'un cation cyclopropanique tertiaire) par l'atome d'azote de la pyridine suivie de l'élimination du métal. Par analogie avec le comportement des cyclopropènes possédant une fonction cétone en C3, les auteurs ont constaté que l'utilisation d'un complexe de rhodium(I), tel que le catalyseur de Wilkinson, induisait une inversion de la régiosélectivité et permettait de transformer le cyclopropène **L197** en indolizine 1,3,5-trisubstituée **L200** (Schéma 113).[130]

[130] Chuprakov, S.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4463-4466.

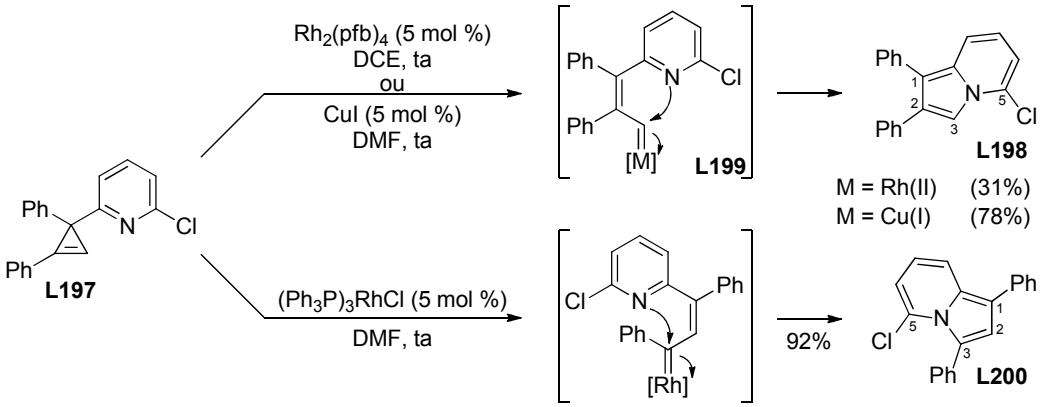


Schéma 113

Signalons que dans le cas du cyclopropène **L201** possédant à la fois une fonction ester et un groupement 2-pyridyle en C3, l'action du catalyseur de Wilkinson (DMF, ta) conduit à l'indolizine **L202** avec un rendement faible de 13%. C'est le 2-méthoxyfurane **L203** qui est alors obtenu comme produit majoritaire (65%) (Schéma 114).

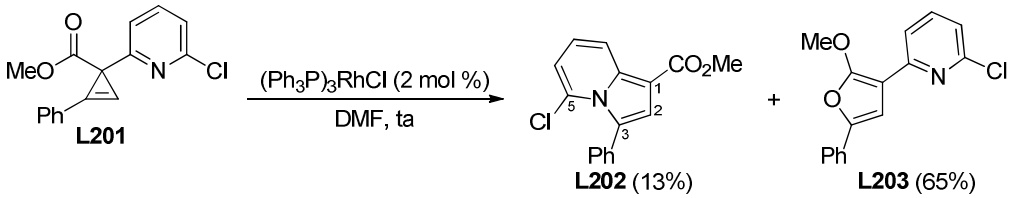


Schéma 114

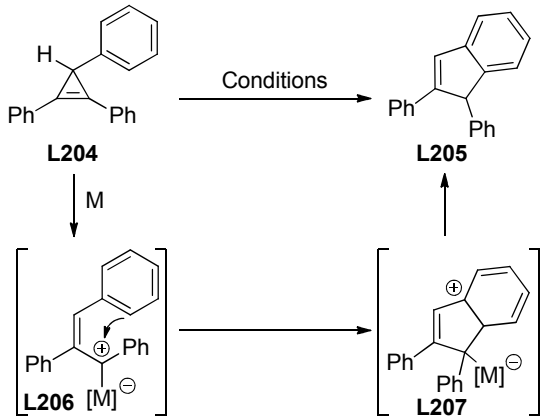
Les noyaux aromatiques constituent également d'excellents nucléophiles susceptibles de réagir de manière intramoléculaire avec les carbénoïdes métalliques résultant de l'ouverture de cyclopropènes.

1.2.1.4 - Réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire

En 1968, Orchin et Walker ont rapporté que le traitement du 1,2,3-triphényl-cyclopropène **L204** par une quantité catalytique (non précisée) de sel de Zeise $[(C_2H_4)_2PtCl_2]_2$ ($CHCl_3$, ta) conduisait au 1,2-diphénylindène **L205**.[131] D'autres catalyseurs ont été décrits par la suite pour cette transformation tels que $AgClO_4$,[132] $Rh_2(pfb)_4$[124] ou plus récemment le complexe $(Ph_3P)AuOTf$[133] et les rendements en **L205** sont excellents dans tous les cas

[131] Walker, J. A.; Orchin, M. *Chem. Commun*. **1968**, 1239.
[132] (a) Padwa, A.; Blacklock, T. J.; Loza, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2404-2405. (b) Padwa, A.; Blacklock, T. J.; Loza, R. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3712-3721.
[133] Li, C.; Zeng, Y.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2956-2959.

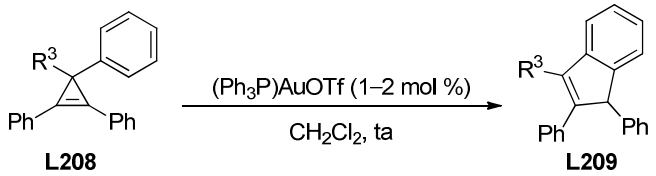
(95–99%). Une fois le vinylcarbénoïde **L206** formé, ce dernier subit l'attaque nucléophile intramoléculaire du groupement aryle en C3 pour fournir le zwitterion **L207**. Après réaromatisation et protodémétallation, le 1,2-diphénylindène **L205** est obtenu (Schéma 115).



Conditions	Rdt
$[(C_2H_4)PtCl_2]_2$ cat., $CHCl_3$, ta	(non spécifié)
$Rh_2(pfb)_4$ (1 mol %), C_6H_6, reflux	95%
$AgClO_4$ (2 mol %), C_6H_6, ta	99%
$(Ph_3P)AuOTf$ (1 mol %), CH_2Cl_2, ta	99%

Schéma 115

L'utilisation de complexes d'or(I) comme catalyseurs a conduit à d'excellents résultats pour cette classe de transformations. Wang et *al.* ont montré que les cyclopropènes **L208**, disubstitués en C3, pouvaient être convertis en indènes **L209** par traitement avec le complexe $(Ph_3P)AuOTf$ (1–2 mol %) (CH_2Cl_2, ta). Les rendements sont généralement excellents sauf dans le cas où un groupement phényléthynyle est présent en C3, probablement en raison d'une compétition entre l'alcyne et le cyclopropène pour la coordination du cation $(Ph_3P)Au^+$ (Schéma 116).[133]



R^3	Rdt
Me	97%
n-Bu	98%
Ph	97%
Ph—≡	54%

Schéma 116

Dans le cas des cyclopropènes **L210** possédant un groupement acétoxyméthyle en C3, les composés **L211** résultant de la réaction de Friedel-Crafts catalysée par $(Ph_3P)AuOTf$ ont été traités, de façon monotope, par une quantité stœchiométrique de DBU. Les méthylène-indènes **L212** ont été isolés avec d'excellents rendements (70–92%) (Schéma 117).

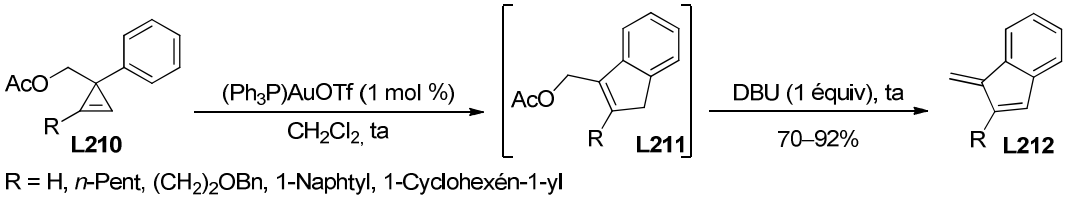


Schéma 117

Si le groupement carbonyle de l'acétate dans les composés de type **L210** n'intervient pas comme nucléophile dans la réaction précédente, un ester et un groupement aromatique en C3 peuvent entrer en compétition pour attaquer le carbénoïde de rhodium issu de l'ouverture du cyclopropène. Ainsi, par traitement avec le complexe $Rh_2(pfb)_4$, le cyclopropène **L213**, substitué par des groupements phényle et carbométhoxy en C3, fournit un mélange de lactone α,β-insaturée **L214** (27%) et d'indène **L215** (10%). La lactone **L214** est issue de l'hydrolyse du 2-méthoxyfurane 3,4-disubstitué engendré par attaque nucléophile du groupement carbonyle de l'ester sur le carbénoïde de rhodium(II) **L216**. L'indène **L215** résulte d'une réaction de Friedel-Crafts initiée par le carbénoïde isomère géométrique **L217** (en équilibre avec **L216**) (Schéma 118).[124]

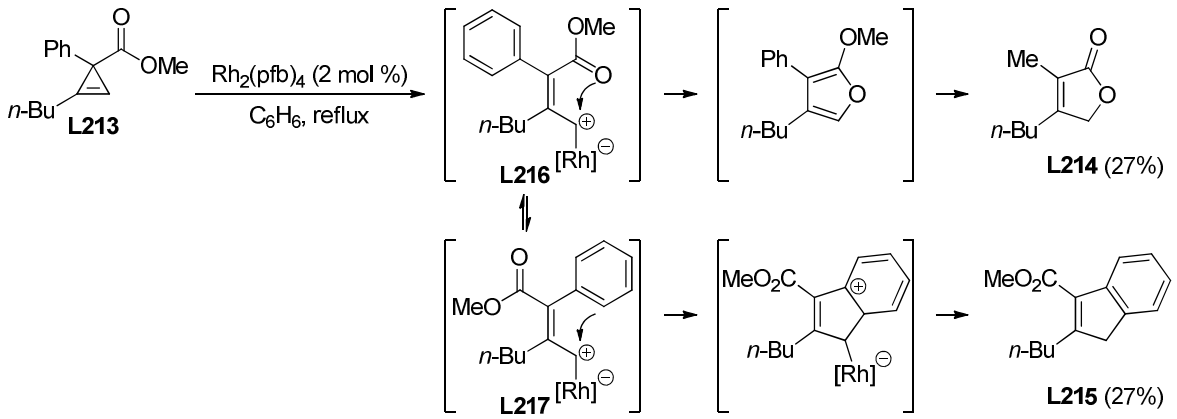


Schéma 118

Récemment Lee et *al.* ont rapporté des réactions similaires catalysées par des complexes d'or(I). Lorsque le cyclopropène **L218**, substitué en C3 par un groupement phényle et un groupement carbométhoxy, est traité par le complexe $(Ph_3P)AuOTf$ (10 mol%), trois produits sont obtenus: la lactone α,β-insaturée **L219** (53%) et un mélange équimolaire des indènes **L220** et **L221** (18%). La lactone **L219** et l'indène **L220** résultent de l'attaque nucléophile du groupement carbonyle et de l'aromatique en C3 sur les cations allyliques en équilibre **L222** et **L223**, respectivement. Quant à l'indène **L221**, sa formation peut être

expliquée par une réaction de Friedel-Crafts intervenant sur le carbénoïde d'or le plus substitué (minoritaire) **L224** (Schéma 119).[134]

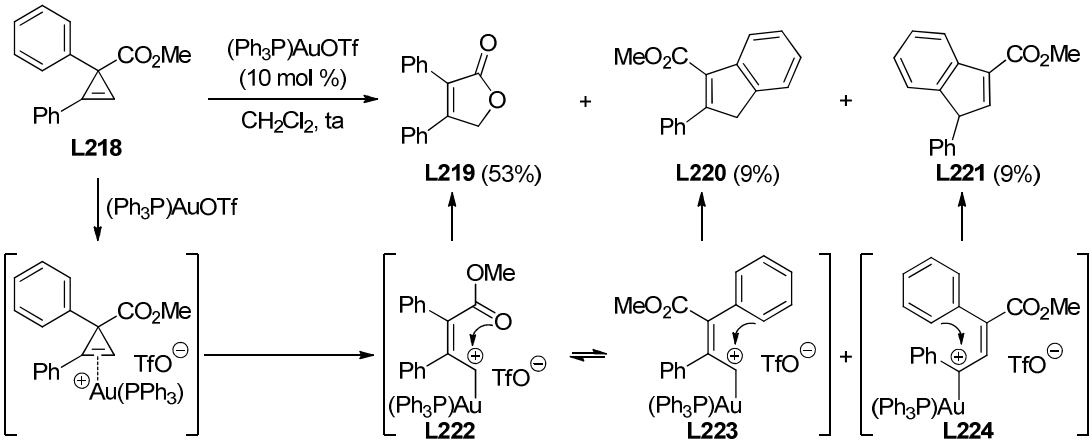


Schéma 119

Il n'est pas nécessaire que le groupement aromatique jouant le rôle de nucléophile soit localisé en C3 pour qu'il intercepte le cation allylique résultant de l'ouverture du cyclopropène par réaction de Friedel-Crafts. Shi et Zhu ont étudié la réactivité des 1-(2,2-diarylvinyl)-2-aryl-3,3-diméthylcyclopropènes **L225** en présence de complexes d'or(I). Leur traitement par $(Ph_3P)AuOTf$ (5 mol %) dans le 1,2-dichloroéthane à 50 °C conduit aux indènes **L226** de manière totalement régiosélective à condition d'opérer en présence de DBU comme additif. Le rôle du DBU est de piéger les traces d'acides de Brønsted susceptibles de promouvoir le réarrangement de **L225** avec une régiosélectivité différente. Le mécanisme proposé par les auteurs fait intervenir l'activation électrophile du cyclopropène **L225** par $(Ph_3P)Au^+$ induisant la formation d'un cation cyclopropanique allylique en C1 **L227**. Après ouverture du cycle à trois chaînons, le carbocation allylique stabilisé par l'or **L228** serait obtenu et attaqué au niveau du carbone C3 par l'aromatique présent en C2. La réaction de Friedel-Crafts suivie d'une protodéauration produirait l'indène **L226**. Signalons que les cyclopropènes analogues à **L225** dépourvus de groupements méthyles en C3, ou monosubstitués en cette même position, conduisent à des mélanges complexes de produits. Les deux groupements méthyles en C3 contribuent donc à la stabilisation du cation allylique intermédiaire **L228** (Schéma 120).[135]

[134] (a) Bauer, J. T.; Hadfield, M. S.; Lee, A.-L. *Chem. Commun.* **2008**, 6405-6407. (b) Hadfield, M. S.; Bauer, J. T.; Glen, P. E.; Lee, A.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4090-4095.
[135] Zhu, Z. B.; Shi, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10219-10222.

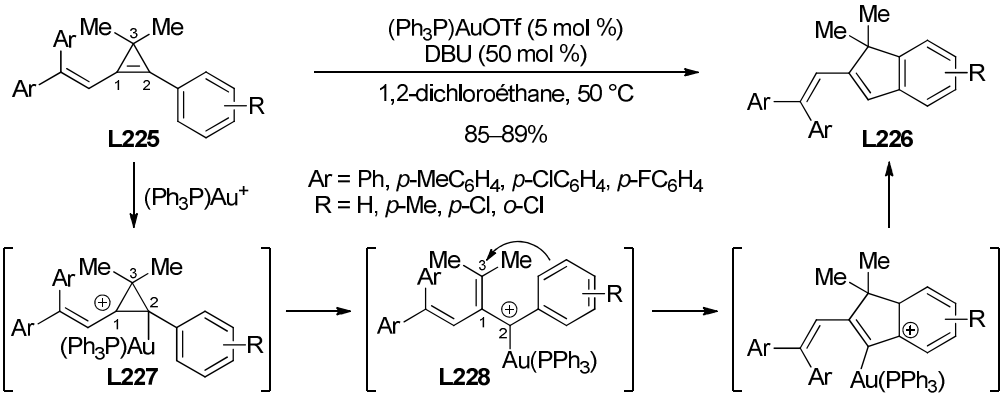


Schéma 120

Si le réarrangement du cyclopropène **L229** catalysé par $(Ph_3P)AuOTf$ conduit à l'indène **L230** (97%), il est intéressant de constater que le réarrangement conduit à des produits différents lorsque d'autres sels métalliques ou des acides de Brønsted sont utilisés comme catalyseurs. Ainsi, en présence de $Cu(OTf)_2$, c'est l'indène **L231** (98%) qui est isolé alors qu'en présence de $BF_3{\bullet}OEt_2$, les traces d'acides protiques [tels que $(HO)BF_3H$] contenues dans cet acide de Lewis catalysent la formation du naphtalène **L232** (60%). Dans ces deux derniers cas, c'est un groupement phényle du motif 2,2-diphénylvinyle qui intervient comme nucléophile dans une réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire. En présence de $Cu(OTf)_2$, le cyclopropène **L229** engendre préférentiellement un carbénoïde de cuivre(II) en C1. La régiosélectivité de l'ouverture du cyclopropène est donc complémentaire de celle observée dans le cas où $(Ph_3P)AuOTf$ est utilisé mais ce résultat n'a pas été commenté par les auteurs (Schéma 121).[136]

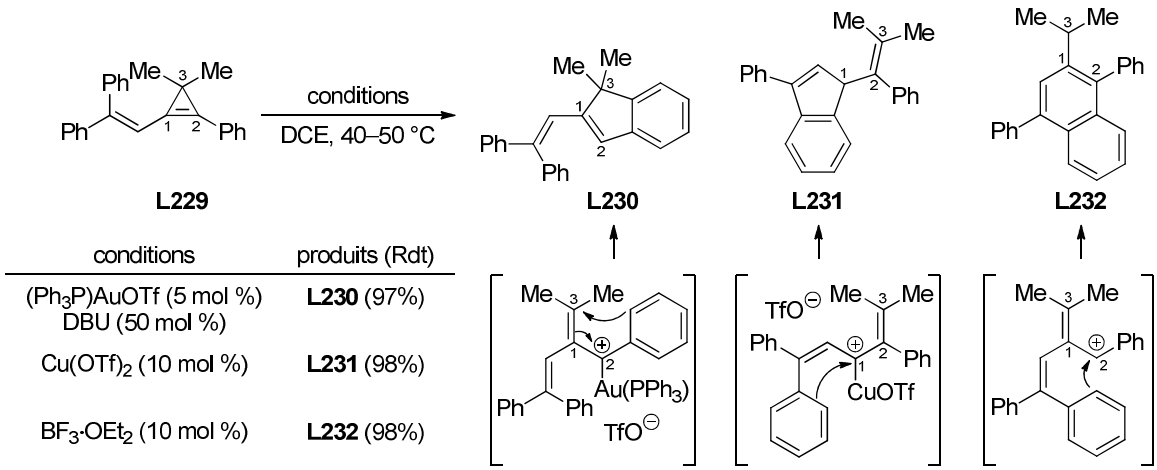


Schéma 121

[136] Shao, L.-X.; Zhang, Y.-P.; Qi, M.-H.; Shi, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 117-120.

1.2.1.5 - Réarrangement de 3-styrylcyclopropènes en cyclopentadiènes

Les cyclopropènes possédant un groupement vinylique en C3 peuvent être réarrangés en cyclopentadiènes. Récemment, Davies et *al.* ont étudié la cyclopropénation d'alcynes terminaux par l'α-styryldiazoacétate de méthyle en présence de complexes chiraux optiquement actifs de rhodium(II). Alors que les cyclopropènes **L233** peuvent être isolés avec de bons rendements (78–89%) et d'excellentes puretés énantiomériques (ee ≥ 95%) lorsque la réaction est conduite dans le pentane à -45 °C, le chauffage du milieu réactionnel au reflux du 2,2-diméthylbutane entraîne leur réarrangement en cyclopentadiènes **L234** (61–83%). Dans ces dernières conditions, les cyclopropènes **L233** initialement engendrés subissent une ouverture électrophile en présence du complexe de rhodium(II) pour engendrer les carbénoïdes **L235**. Par électrocyclisation et démétallation, les cyclopentadiènes **L236** sont initialement engendrés puis ceux-ci évoluent par migration-1,5 d'hydrogène en cyclopentadiènes **L234** plus stables. Remarquons que les 2-méthoxyfuranes (ou les buténolides correspondants après hydrolyse) qui auraient résulté de l'attaque nucléophile de la fonction ester en C3 sur le carbénoïde de rhodium(II) n'ont pas été observés (Schéma 122).[137]

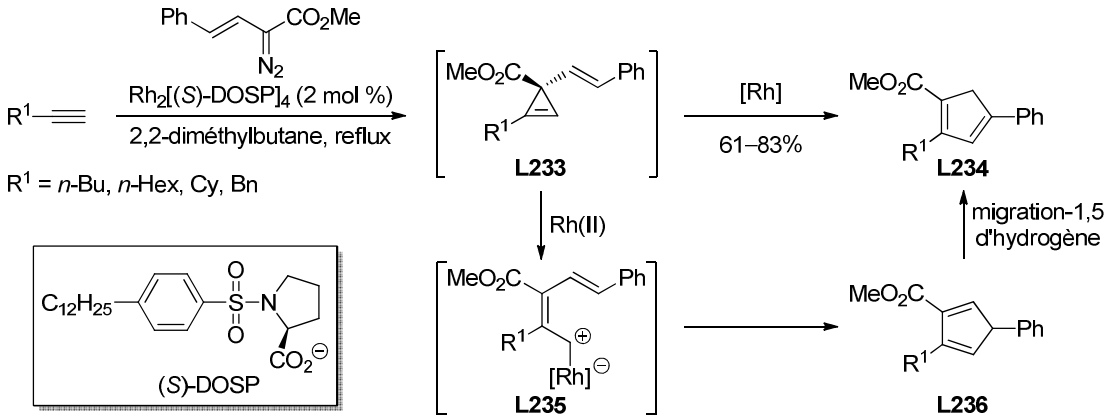


Schéma 122

Les complexes organométalliques engendrés par ouverture de cyclopropènes peuvent être interceptés par des nucléophiles dans des réactions intermoléculaires que nous allons étudier à présent.

[137] Briones, J. F.; Hansen, J.; Hardcastle, K. I.; Autschbach, J.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17211-17215.

1.2.2 - Réactions intermoléculaires

1.2.2.1 - Addition de pro-nucléophiles aminés et carbonés

En 2003, Yamamoto et *al.* ont rapporté que le complexe $Pd(PPh_3)_4$, associé au ligand bidentate dppf, catalysait l'addition de pro-nucléophiles azotés (sulfonamides/imides) et carbonés (composés à "méthylène actif") sur le 3,3-dihexylcyclopropène **L237** pour former des alcènes de type **L238** avec de bons rendements. Un des mécanismes proposés par les auteurs fait intervenir l'addition oxydante du palladium(0) dans une liaison σ du cyclopropène pour conduire au palladacyclobutène **L239**. Ce dernier réagirait ensuite avec le pro-nucléophile pour engendrer un complexe π-allylpalladium **L240**. Les alcènes trisubstitués **L238** seraient ensuite obtenus après élimination réductrice (Schéma 123).[138]

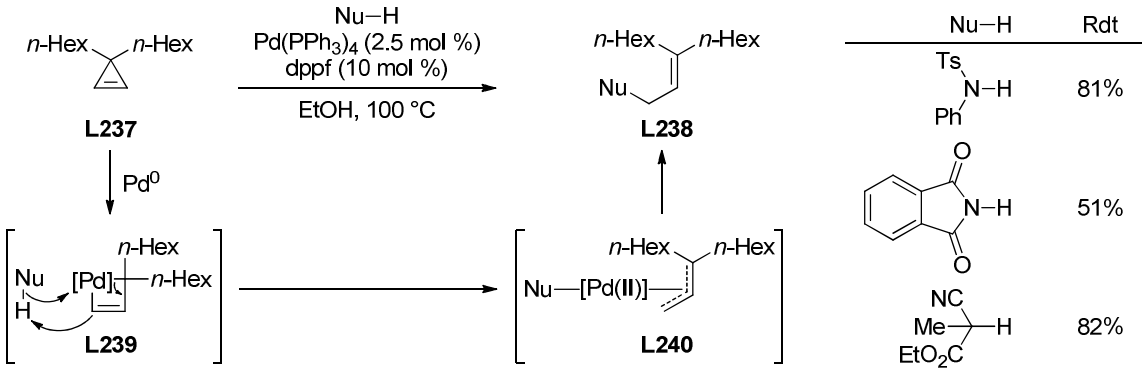


Schéma 123

1.2.2.2 - Addition d'alcools

Lee et *al.* ont étudié l'addition d'alcools sur des cyclopropènes 3,3-disubstitués. Le catalyseur de Gagosz $(Ph_3P)AuNTf_2$ (5 mol %) permet d'additionner une grande variété d'alcools (primaires ou secondaires), utilisés en excès (6 équiv), sur le 3-méthyl-3-nonylcyclopropène **L241** pour conduire aux éthers allyliques tertiaires **L242** avec de bons rendements et de bonnes régiosélectivités. L'eau peut être utilisée comme nucléophile à condition d'opérer en présence de *tert*-butanol comme co-solvant (15 équiv). L'addition des alcools s'effectue préférentiellement en C3 sur le carbénoïde d'or **L244**, engendré à partir du cyclopropène **L241**. Après protodéauration du complexe vinyl-or **L245**, obtenu sous la forme d'un mélange d'isomères géométriques, l'éther allylique tertiaire **L242** est formé. Ce mécanisme a été confirmé en utilisant CD_3OD comme nucléophile (Schéma 124).[134]

[138] Nakamura, I.; Bajracharya, G. B.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2297-2299.

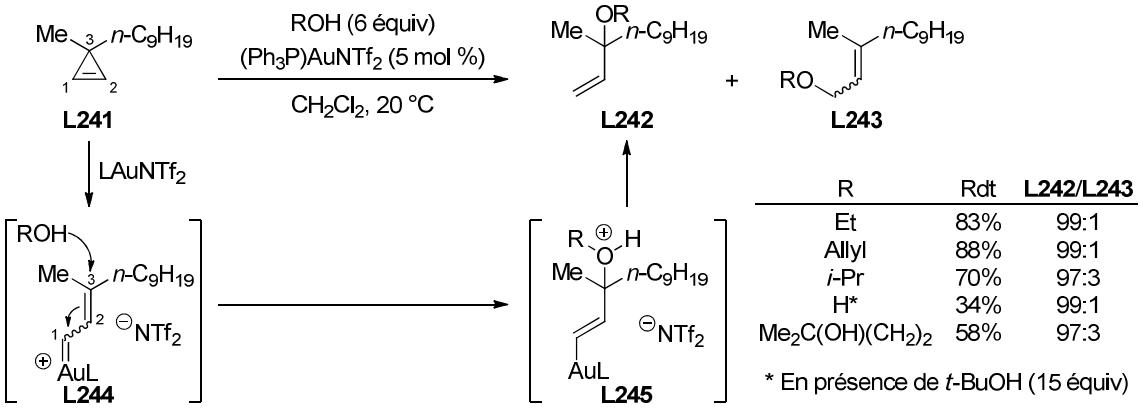


Schéma 124

Les auteurs ont constaté que l'utilisation d'un excès d'alcool est primordiale pour obtenir de bonnes régiosélectivités. En effet, le complexe d'or $(Ph_3P)AuNTf_2$ est susceptible de catalyser l'isomérisation de l'éther allylique tertiaire **L246** en éther primaire **L247**. Cependant, la présence d'un excès de méthanol (5 équiv) ralentit considérablement cette isomérisation de sorte qu'elle se produit beaucoup plus lentement que l'addition de l'alcool sur le cyclopropène **L241** (Schéma 125).

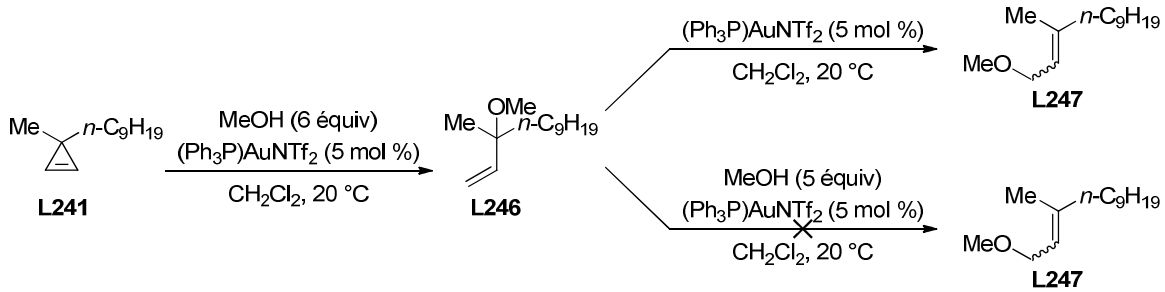


Schéma 125

1.2.2.3 - Addition de diphénylsulfoxyde

Lee et *al.* ont montré que le carbène d'or issu du cyclopropène **L241** pouvait être oxydé par le diphénylsulfoxyde.[139] Ainsi, traité par $(Ph_3P)AuSbF_6$ (5 mol %) en présence de Ph_2SO (4 équiv) (CH_2Cl_2, ta), le cyclopropène conduit à l'aldéhyde α,β-insaturé **L248** (66%) sous la forme d'un mélange d'isomères géométriques [(*E*)/(*Z*) = 55:45]. En effet, l'attaque nucléophile de l'atome d'oxygène du sulfoxyde en C1 sur le carbène d'or **L249** conduit à l'intermédiaire **L250** qui évolue par β-élimination de diphénylsulfure. Notons que l'attaque

[139] Witham, C. A.; Mauléon, P.; Shapiro, N. D.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5838-5839.

nucléophile du carbène d'or en C3 par le diphénylsulfoxyde conduirait à l'intermédiaire **L251** qui ne peut évoluer comme précédemment et est en équilibre avec **L249** (Schéma 126).[134]

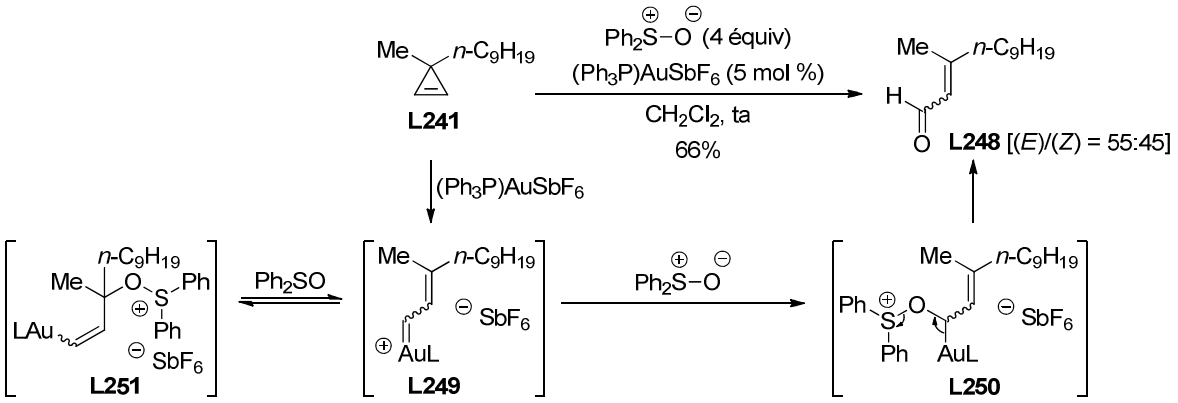


Schéma 126

Les composés aromatiques riches en électrons tels que les furanes ont été également utilisés comme nucléophiles pour intercepter, de manière intermoléculaire, les carbènes d'or engendrés à partir de cyclopropènes.

1.2.2.4 - Réaction avec les furanes

Lee et Hadfield ont montré que le traitement des cyclopropènes 3,3-disubstitués **L73** par le 2-méthylfurane en présence du complexe d'or **L252** conduit, après isomérisation par une quantité catalytique de diiode, aux triénones **L253** avec de bons rendements (64–91%) et des rapports d'isomères géométriques dépendant de la différence d'encombrement stérique entre les deux substituants en C3. Un des mécanismes proposés pour cette transformation fait intervenir l'attaque nucléophile régiosélective du carbone C5 du furane sur les carbènes d'or **L254**. Après ouverture de cycle par β-élimination, les triénones **L253** seraient engendrées (Schéma 127).[140]

[140] Hadfield, M. S.; Lee, A.-L. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1333-1335.

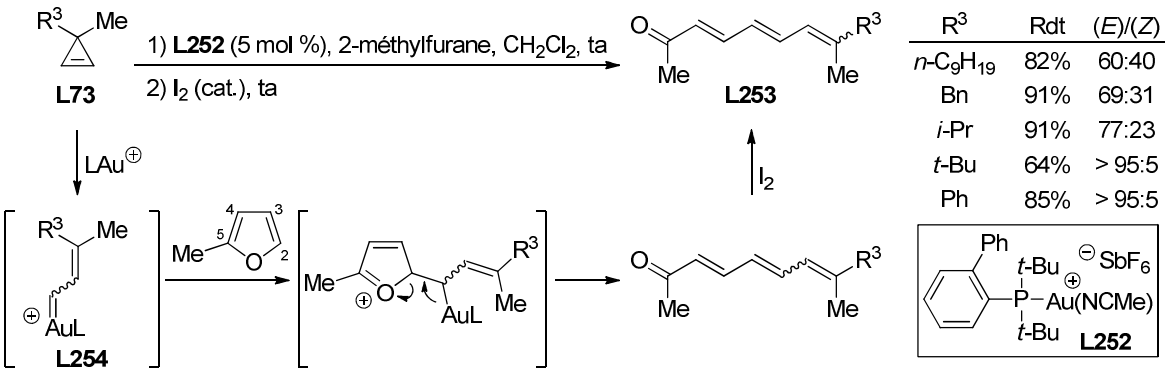


Schéma 127

Les espèces organométalliques engendrées par interaction entre les cyclopropènes et les métaux de transition peuvent être aussi impliquées dans des cycloadditions menant à des carbo- ou des hétérocycles fonctionnalisés. Dans ces transformations, toujours catalysées par le rhodium(I), ce sont souvent des rhodacyclobutènes qui ont été invoqués comme intermédiaires réactifs.

1.3 - Cycloaddition

Les métallacyclobutènes **L255** peuvent subir l'insertion d'une molécule de monoxyde de carbone, d'un alcène ou d'un alcyne pour conduire à divers métallacycles de taille supérieure dont l'évolution dépend de la structure des cyclopropènes utilisés comme substrats ainsi que des réactifs en présence (Schéma 128).

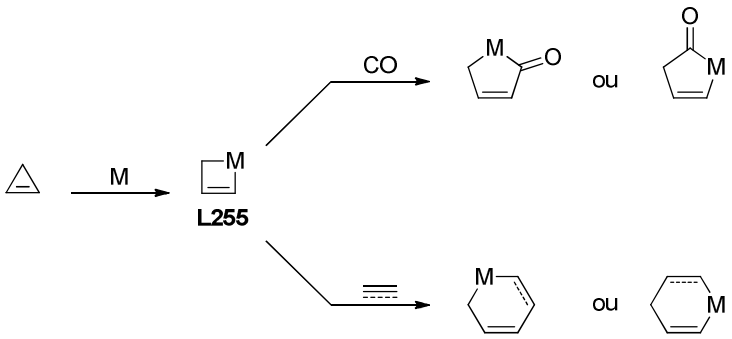


Schéma 128

1.3.1 - Carbonylation d'esters et de cétones cyclopropéniques: cycloaddition [5+1]

En 1987, Liebeskind et Cho ont montré que les cyclopropènes **L256** possédant un groupement carbonyle en C3 (ester ou cétone) réagissaient avec le monoxyde de carbone en présence d'une quantité catalytique de $[Rh(CO)_2Cl]_2$ (2 mol %) (C_6H_6, 80 °C) pour conduire à

des pyrones (cycloaddition [5+1]). La régiosélectivité de cette transformation est contrôlée de façon remarquable par la nature de la fonction présente en C3. Lorsqu'il s'agit d'un ester, la pyrone 4,6-disubstituée **L257** est exclusivement obtenue (77%) alors que dans le cas d'une cétone, c'est la pyrone 3,6-disubstituée **L258** qui est formée (62%). Ces pyrones régioisomères résultent de la carbonylation des deux différents rhodacyclobutènes **L259** et **L260** susceptibles d'être formés, ce dernier étant considéré comme l'isomère thermodynamique en raison des interactions stériques qui existent entre les groupements acyle et *n*-butyle dans **L259**. Les auteurs ont suggéré que la carbonylation du rhodacyclobutène **L259** était plus rapide que son isomérisation en **L260** lorsqu'une fonction ester, et non une cétone, était présente en C3 mais cette différence de réactivité n'a pas été justifiée (Schéma 129).[141]

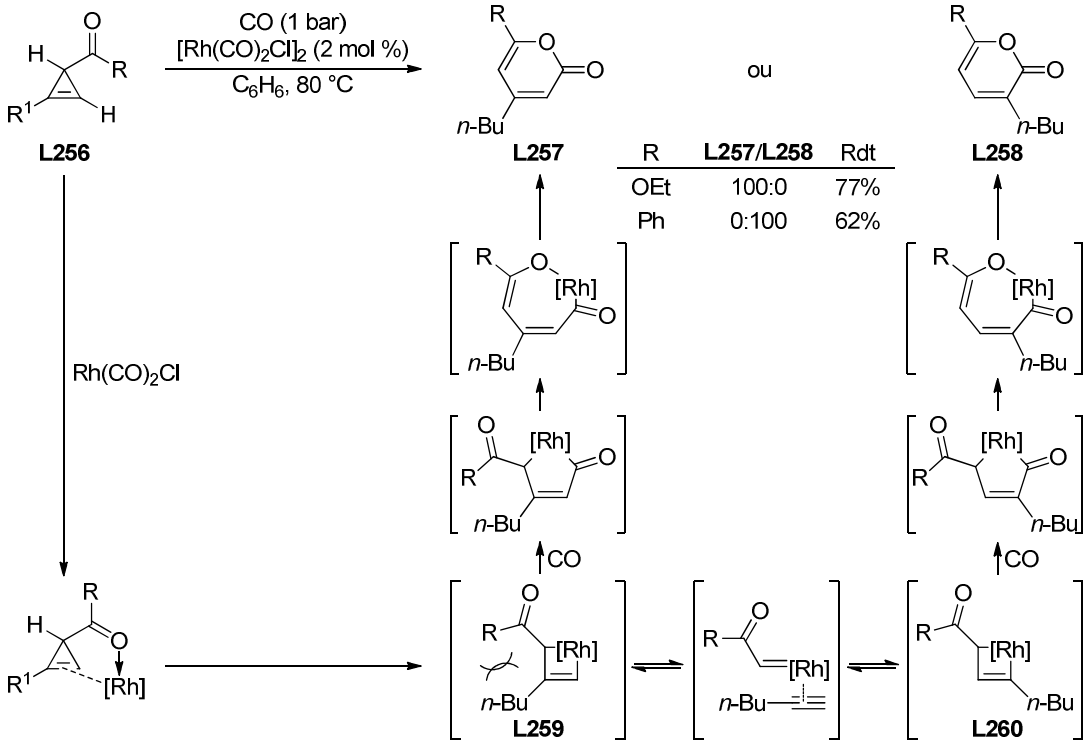


Schéma 129

1.3.2 - Cycloaddition [5+2] entre les cyclopropénylcétones et les alcynes

Les rhodacycles engendrés à partir de cyclopropénylcétones et de complexes de rhodium(I) peuvent également insérer une molécule d'alcyne terminal. Padwa et Xu ont montré que la cétone **L261**, en présence du catalyseur $[Rh(CO)_2Cl]_2$ (CH_2Cl_2, ta), donnait lieu

[141] Cho, S. H.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2631-2634.

formellement à une cycloaddition [5+2] avec le 1-hexyne pour conduire à l'oxépine **L262** (62%). Cette dernière, après traitement en milieu acide, mène au phénol trisubstitué **L263** (95%). Le mécanisme proposé débute par la formation du rhodacyclobutène thermodynamique **L264**. Après insertion régiosélective du 1-hexyne dans la liaison Rh-C vinylique de **L264** et isomérisation en énolate de rhodium, l'oxarhodacycle à huit chaînons intermédiaire **L265** serait formé et une élimination réductrice mènerait ensuite à l'oxépine **L262** (Schéma 130).[142]

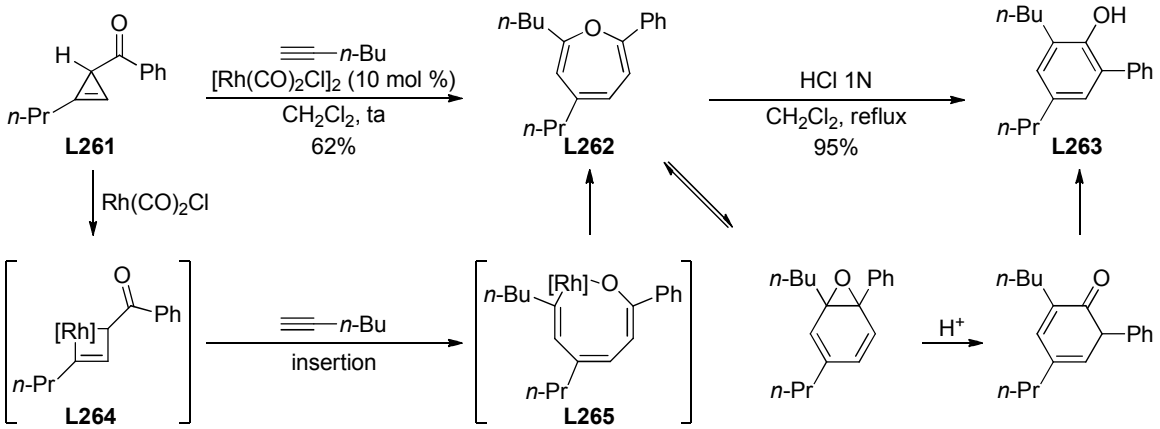


Schéma 130

Des cycloadditions intramoléculaires impliquant des cyclopropènes ont été également décrites.

1.3.3 - Cycloaddition [3+2] de cyclopropène-ynes

En 2008, Shibata et *al.* ont étudié la cycloaddition [3+2] intramoléculaire de cyclopropène-ynes de type **L266**. Cette transformation peut être réalisée en présence du catalyseur de Wilkinson (10 mol %) (toluène, 60 °C) et permet d'accéder à des composés bicycliques **L267** comportant deux cycles à cinq chaînons accolés dont l'un est un cyclopentadiène. Le mécanisme proposé par les auteurs fait intervenir la formation initiale du rhodacyclobutène thermodynamique **L268**. Après insertion de la triple liaison de l'alcyne dans la liaison carbone-rhodium de **L268**, le rhodacyclohexadiène résultant **L269** subit une élimination réductrice fournissant le bicycle **L267** (Schéma 131).[143]

[142] Padwa, A.; Xu, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5881-5882.
[143] Shibata, T.; Shunsuke, M.; Tamura, K. *Heterocycles* **2008**, *76*, 1261-1270.

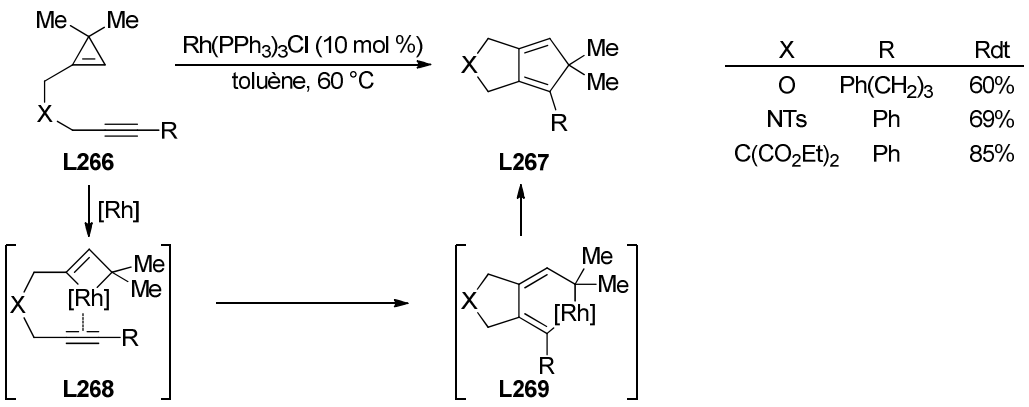


Schéma 131

1.3.4 - Cycloaddition [3+2+1] carbonylante de cyclopropène-ènes et de cyclopropène-ynes

Les rhodacyclobutènes formés par ouverture de cyclopropènes peuvent aussi subir l'insertion intramoléculaire d'un alcyne ou d'un alcène connecté au cycle à trois chaînons en C3 par l'intermédiaire d'une chaîne hétérosubstituée. Wang et *al.* ont décrit des cycloadditions [3+2+1] carbonylantes de cyclopropène-ynes **L270** et de cyclopropène-ènes **L271** menant respectivement aux phénols bicycliques **L272** (55–83%) et aux cyclohexénones **L273** (54–68%). La réaction fait intervenir le rhodacyclobutène **L274** et le rhodacyclohexadiène **L275** comme intermédiaires-clé. Après carbonylation, élimination réductrice et isomérisation, les composés **L272** et **L273** sont obtenus (Schéma 132).[144]

[144] Li, C.; Zhang, H.; Feng, J.; Zhang, Y.; Wang, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3082-3085.

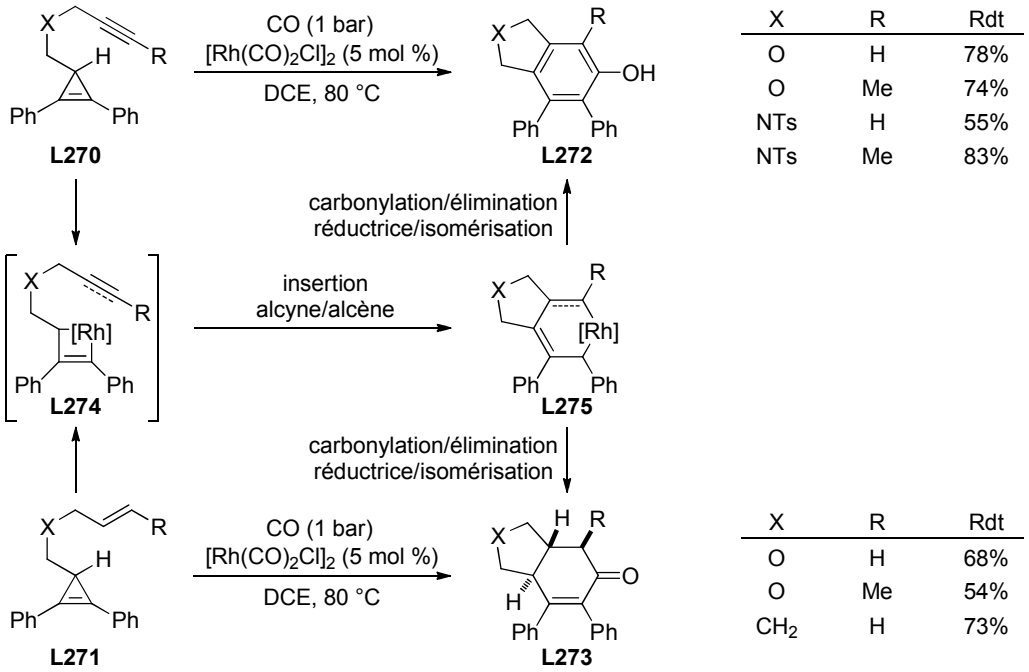


Schéma 132

Nous allons à présent nous intéresser à d'autres transformations dans lesquelles les carbénoïdes métalliques engendrés à partir de cyclopropènes ont été impliqués. Ces réactions (homocouplage, insertion dans une liaison C-H et cyclopropanation) sont généralement considérées comme caractéristiques de la réactivités des vinylcarbènes mais rappelons que cette distinction est purement artificielle.

1.4 - Réactions caractéristiques des carbènes

1.4.1 - Homocouplage

En 1963, Stechl a décrit la première réaction métallo-catalysée impliquant des cyclopropènes et a ainsi rapporté que le traitement du tétraméthylcyclopropène **L276** par le chlorure de cuivre(I) (10 mol %) dans l'acrylonitrile conduisait au triène **L277** (87%) sous forme d'un mélange d'isomères géométriques. La formation du triène **L277** a été attribuée à la dimérisation du complexe vinylcarbène de cuivre(I) issu de l'ouverture électrophile du cyclopropène. Notons qu'une telle espèce ne réalise pas la cyclopropanation de la double liaison de l'acrylonitrile (Schéma 133).[109,145]

[145] Stechl, H.-H. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 2681-2688.

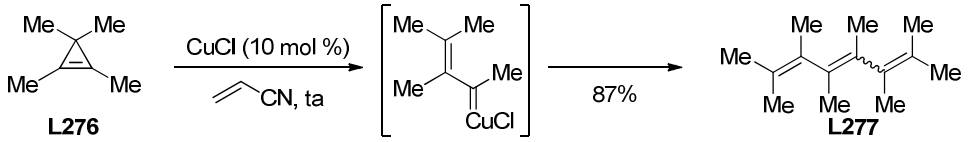


Schéma 133

D'autres exemples d'homocouplages de cyclopropènes en triènes catalysés par des sels ou des complexes de cuivre ont été ultérieurement rapportés.[146] Plus récemment, Woo et *al.* ont montré que le 3,3-diphénylcyclopropène **L76** subissait une dimérisation en 1,1,6,6-tétraphénylhexa-1,3,5-triène **L278** en présence de nanoparticules d'or (5–50 μm) (préparées par réduction de $HAuCl_4$ par l'hydroquinone). Le triène **L278** a été isolé avec un bon rendement de 82% mais sous la forme d'un mélange d'isomères géométriques [(*E*)/(*Z*) = 60:40] (Schéma 134).[147]

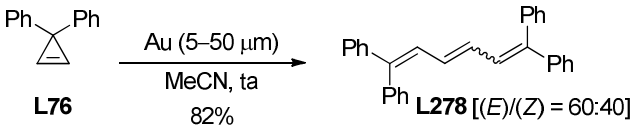


Schéma 134

Cette transformation n'a pas de réel intérêt synthétique mais elle illustre qu'il est possible d'engendrer des vinylcarbènes à la surface de nanoparticules d'or.

Une autre transformation considérée comme représentative de la chimie des carbènes est leur aptitude à s'insérer dans des liaisons C(sp^3)-H.

1.4.2 - Insertion dans des liaisons C(sp^3)-H

Très peu d'exemples d'insertions dans des liaisons C-H, induites par des vinylcarbènes engendrés à partir de cyclopropènes en présence de métaux de transition, ont été décrits dans la bibliographie. En 1990, Müller et *al.* ont rapporté que le traitement de l'ester cyclopropénique monosubstitué **L279** par $Rh_2(pfb)_4$ (1.4 mol %) (C_6H_6, reflux) produisait un mélange de plusieurs produits dans lequel le méthylènecyclopentane **L280** a été détecté

[146] (a) Tomilov, Y. V.; Bordakov, V. G.; Tsvetkova, N. M.; Dolgii, I. E.; Nefedov, O. M. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1982**, *31*, 2129. (b) Conde-Petiniot, N.; Hubert, A. J.; Noels, A. F.; Warin, R. ; Teyssie, P. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, *95*, 649-654. (c) Baird, M. S.; Hussain, H. H. J. Chem Soc., Perk. Trans. 1 **1987**, 1609-1612. (d) Shapiro, E. A.; Protopopova, M. N.; Nefedov, O. M. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1988**, *37*, 2114-2118. (e) Tomilov, Y. V.; Tsvetkova, N. M.; Nefedov, O. M. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci*. **1989**, *38*, 1456-1465.

[147] Zhou, Y.; Trewyn, B. G.; Angelici, R. J.; Woo, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11734-11743.

(35%). La formation du composé **L280** résulte d'une insertion-1,5 du vinylcarbène de rhodium(II) **L281** dans une liaison C-H (Schéma 135).[124]

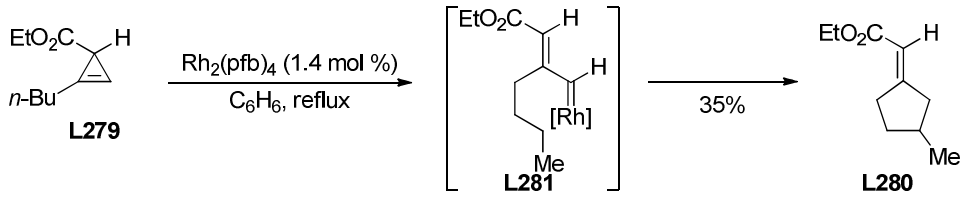


Schéma 135

Un autre exemple a été décrit par Padwa et *al.* mais, dans ce cas, le substrat initialement utilisé est une γ-alcynyldiazocétone. Ainsi, le traitement du composé **L282** par une quantité catalytique de tétraoctanoate de dirhodium (C_6H_6, ta) conduit à un mélange équimolaire de deux indénones, **L283** et **L284**, avec un rendement global de 94%. L'α-oxocarbène de rhodium, formé à partir de la diazocétone **L282** réagirait avec la triple liaison en position *ortho* pour engendrer le vinylcarbène de rhodium(II) **L285**. La formation de la cyclopropénylcétone intermédiaire **L286** est possible mais celle-ci n'a jamais été détectée, malgré les conditions opératoires douces. L'évolution de **L285** par insertion-1,2 et -1,5 dans des liaisons C-H de la chaîne pentyle permettrait de rendre compte de la formation des composés **L283** et **L284**. Alors que **L283** est obtenu sous forme d'un mélange d'isomères géométriques, l'indénone **L284** correspond à un unique diastéréomère dont la configuration relative n'a pas été déterminée (Schéma 136).[148]

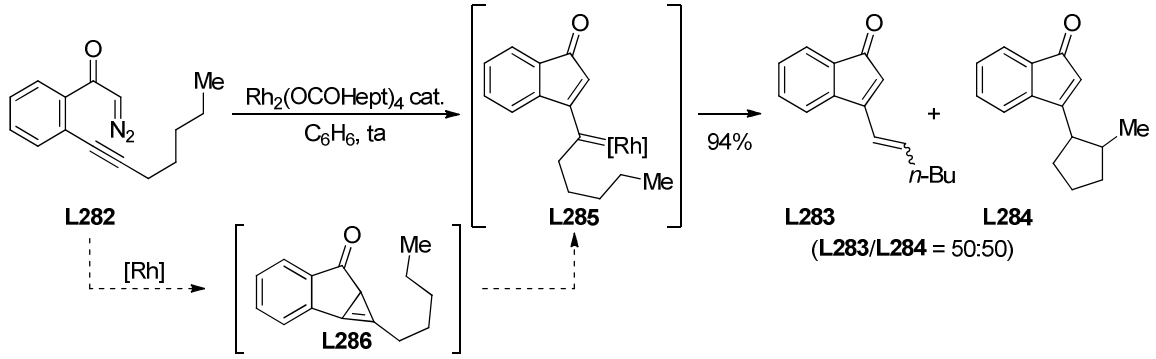


Schéma 136

[148] Padwa, A.; Chiacchio, U.; Gareau, Y.; Kassir, J. L.; Krumpe, K. E.; Schoffstall, A. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 414-416.

Les cyclopropanations d'alcènes par des carbénoïdes métalliques constituent une voie d'accès importante aux cyclopropanes substitués.[149] Les vinylcarbènes engendrés à partir de cyclopropènes ont été impliqués dans ce type de réaction qui a tout particulièrement aiguisé notre intérêt lors de nos travaux personnels.

1.4.3 - Cyclopropanation d'alcènes

1.4.3.1 - Réactions intermoléculaires

Les premiers exemples de cyclopropanation d'oléfines par des carbènes engendrés à partir de cyclopropènes ont été rapportés par Binger et *al.*. Le traitement du 3,3-diméthylcyclopropène par une quantité catalytique de $Ni(cod)_2$ en présence d'un excès d'acrylate de méthyle (2 équiv) conduit à un mélange équimolaire des cyclopropanes *trans*- et *cis*-disubstitués **L287** et **L288**, respectivement, avec un rendement global de 44%. L'utilisation du 3,3-diphénylcyclopropène ou de l'acétal diméthylique de la cyclopropénone comme partenaires permet d'obtenir de meilleurs rendements en cyclopropanes correspondants (85% et 74%, respectivement) et de meilleures diastéréosélectivités (86:14 et 92:8, respectivement). En présence de $Ni(cod)_2$, les cyclopropènes 3,3-disubstitués engendrent les vinyl-carbènes de nickel(0) intermédiaires qui réalisent la cyclopropanation de l'acrylate de méthyle. La cyclopropanation du maléate et du fumarate de diméthyle par le carbène issu du 3,3-diméthylcyclopropène a conduit aux cyclopropanes épimères **L289** (52%) et **L290** (50%), respectivement, ce qui démontre que le processus est stéréospécifique (Schéma 137).[150]

[149] Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977-1050.
[150] (a) Binger, P.; McMeeking, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 466-467. (b) Binger, P.; McMeeking, J.; Schäfer, H. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1551-1560. (c) Binger, P.; Biedenbach, B. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 601-605.

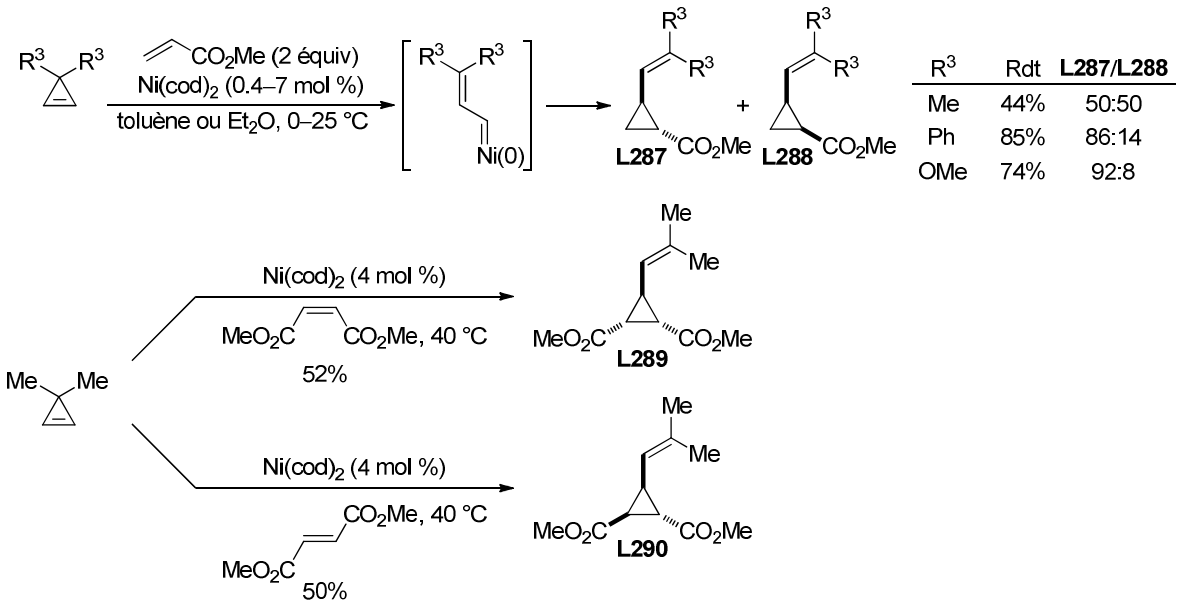


Schéma 137

Boger et Brotherton ont observé que les acétals de la cyclopropénone pouvaient induire la cyclopropanation d'oléfines substituées par un groupement électroattracteur par simple chauffage au reflux du benzène sans catalyseur métallique. Ainsi, la réaction de l'acétal diméthylique de la cyclopropénone avec l'acrylate de méthyle (C_6H_6, reflux) mène à l'acétal de cétène **L291** dont l'hydrolyse, en milieu acide, permet d'isoler le cyclopropane 1,2-disubstitué **L292** (49%). Les auteurs ont suggéré un mécanisme faisant intervenir une espèce chargée de type **L293** engendrée par thermolyse de l'acétal de la cyclopropénone (Schéma 138).[151]

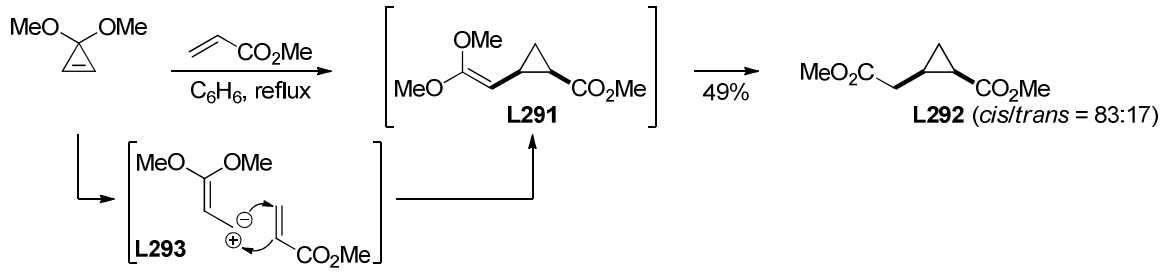


Schéma 138

Les cyclopropanations intermoléculaires d'alcènes par les carbènes dérivés de cyclopropènes ont été de nouveau étudiées à partir de 2008 en présence de complexes d'or comme catalyseurs.

[151] Boger, D. L.; Brotherton, C. E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5611-5614.

Lee et *al.* ont montré que le traitement du 3-méthyl-3-nonylcyclopropène **L241** par le catalyseur de Gagosz $(Ph_3P)AuNTf_2$ (5 mol %) en présence d'un excès de styrène (6 équiv) permettait d'obtenir le vinylcyclopropane **L294** avec un rendement de 72% et sous la forme d'un mélange de diastéréomères (*cis*/*trans* = 85:15) et d'isomères géométriques au niveau de la double liaison trisubstituée [(*E*)/(*Z*) = 40:60]. Des nanoparticules d'or peuvent également catalyser ce type de réaction comme l'illustre la formation du vinylcyclopropane **L295** à partir du 3,3-diphénylcyclopropène **L76** et du styrène.[134] Bien que le cyclopropane *trans*-disubstitué ait été exclusivement obtenu, le rendement est faible (19%) en raison de la formation compétitive du triène **L278** (39%) résultant d'un homocouplage (Schéma 139).[147]

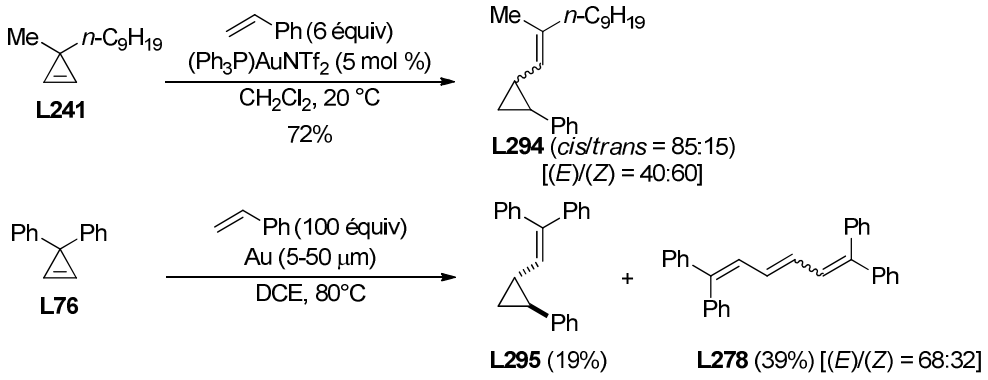


Schéma 139

Toste et *al.* ont étudié la cyclopropanation du (*Z*)-stilbène par les vinylcarbénoïdes d'or **L297** engendrés par ouverture électrophile du cyclopropène 3,3-disubstitué **L296** afin d'évaluer l'influence du ligand sur la réactivité. Comme un ligand π-acide tel que $P(OPh)_3$ tend à augmenter le caractère carbocationique du carbénoïde d'or **L297**, le rendement faible en cyclopropane **L298** obtenu (11%) semble confirmer qu'un carbène d'or est bien l'entité réactive dans la cyclopropanation. Inversement, le ligand diaminocarbène IPr, fortement σ-donneur, contribue à augmenter le caractère carbénique du carbénoïde d'or ce qui est *a priori* favorable pour la cyclopropanation. Effectivement, le cyclopropane **L298** a été isolé avec un rendement de 80% lorsque ce dernier ligand a été utilisé. L'influence du ligand sur la diastéréosélectivité est en revanche plus difficile à rationaliser (Schéma 140).[118]

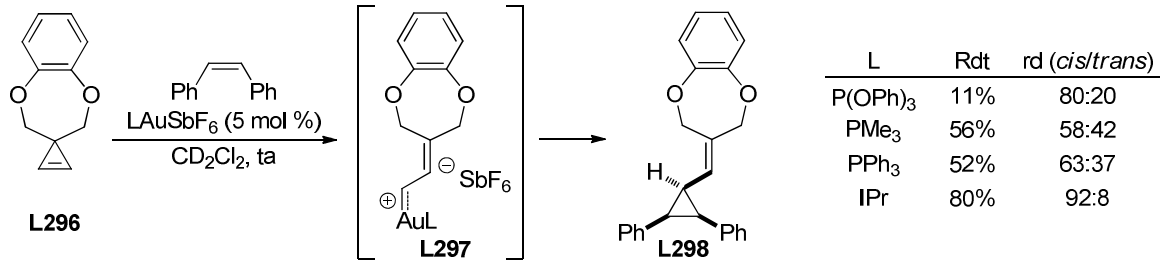


Schéma 140

Quelques exemples de cyclopropanation intramoléculaire d'oléfines par des vinylcarbènes résultant de l'ouverture de cyclopropènes ont également été décrits dans la bibliographie.

1.4.3.2 - Réactions intramoléculaires

Padwa et *al.* ont rapporté les seuls exemples de cyclopropanation intramoléculaire d'oléfines par des carbènes métalliques directement issus de cyclopropènes. Ainsi, les cyclopropènes **L299** possédant en C3 des groupements allyle, méthallyle, (*Z*)- ou (*E*)-crotyle, peuvent être convertis en bicyclo[3.1.0]hexanes **L300** (31–80%) par traitement avec $AgClO_4$ (C_6H_6, 60–80 °C, ou MeOH, reflux). Ces composés bicycliques résultent de la cyclopropanation intramoléculaire de la double liaison de la chaîne insaturée en C3 par le carbénoïde d'argent **L301**. La cyclopropanation met en jeu un processus stéréospécifique car les cyclopropènes possédant un substituant (*Z*)- ou (*E*)-crotyle conduisent à des composés bicycliques épimères. Notons que des quantités importantes (0.8–2.5 équiv) de $AgClO_4$ sont requises dans ces transformations (Schéma 141).[132]

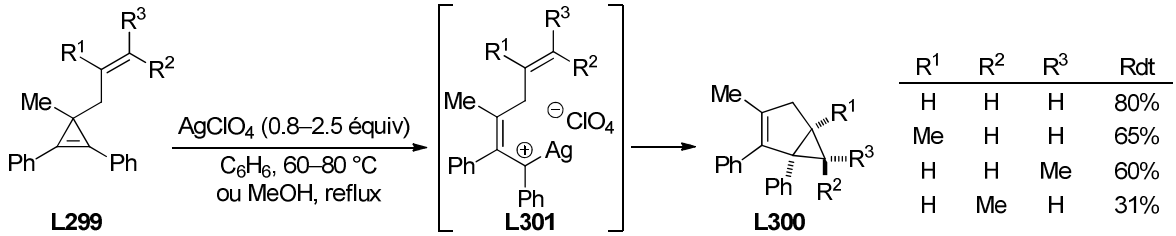


Schéma 141

Padwa et *al.* ont également rapporté un exemple de cyclopropanation intramoléculaire d'oléfine induite par un vinylcarbénoïde de rhodium. Ce dernier n'a pas été véritablement engendré à partir d'un cyclopropène car c'est la γ-alcynyldiazocétone **L302** qui a été utilisée comme précurseur. Ainsi, le carbène **L303** réalise la cyclopropanation intramoléculaire de

l'oléfine α,α-disubstituée pour conduire à l'indénone **L304** (60%), substituée en β et liée à un bicyclo[4.1.0]heptane (Schéma 142).[152]

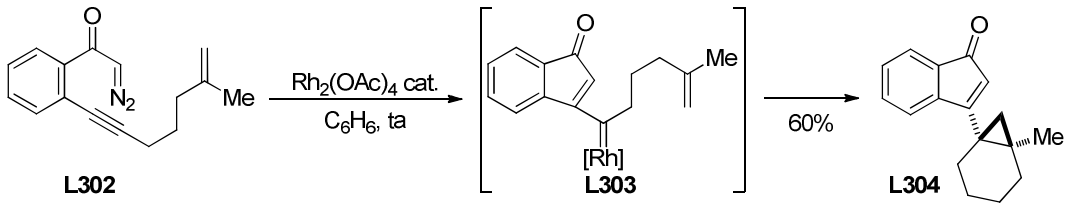


Schéma 142

Bilan

En présence de complexes de métaux de transition électrophiles utilisés comme catalyseurs, les cyclopropènes peuvent donner lieu à une grande variété de transformations chimiques liées à la formation de vinylcarbènes métalliques ou de métallacyclobutènes intermédiaires. Ces espèces peuvent subir l'attaque de divers nucléophiles (doubles liaisons C=O ou C=N, arènes, pro-nucléophiles carbonés ou azotés, alcools) ou être impliqués comme intermédiaires-clé dans des cycloadditions ou des cyclopropanations d'oléfines. Cette dernière classe de réactions, généralement considérée comme représentative de la chimie des carbènes métalliques, nous a plus particulièrement intéressés. En effet, les cyclopropènes ont été utilisés comme précurseurs de carbènes essentiellement pour réaliser des cyclopropanations intermoléculaires d'oléfines, initialement en présence de complexes de nickel(0) (oléfines déficientes en électrons) et, plus récemment, de complexes d'or(I) (styrène et stilbène). L'isomérisation des 1,2-diphénylcyclopropènes possédant une chaîne allylique en C3 en 1,2-diphénylbicyclo[3.1.0]hex-2-ènes en présence de perchlorate d'argent, décrite par Padwa et *al.*, constituait le seul exemple de transformation impliquant une cyclopropanation intramoléculaire d'alcènes lorsque nous avons débuté nos recherches. Il nous a semblé que le potentiel synthétique des cyclopropènes comme précurseurs de carbènes, était largement sous-exploité. Notre objectif a donc été d'étudier la réactivité de nouvelles classes de cyclopropène-ènes substitués en présence de complexes de métaux de transition pour accéder à des hétérocycles ou des carbocycles possédant un squelette de type bicyclo[n.1.0]alcane.

[152] (a) Padwa, A.; Krumpe, K. E.; Zhi, L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2633-2636. (b) Padwa, A.; Krumpe, K. E.; Gareau, Y.; Chiacchio, U. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2523-2530.

2 - Contexte et objectif: Synthèse de bicyclo[n.1.0]alcanes par des réactions catalysées par des métaux de transition

2.1 - Contexte

La cyclopropanation intramoléculaire d'une oléfine par un carbénoïde engendré par décomposition d'un composé diazo en présence d'un catalyseur métallique constitue une excellente voie d'accès à des bicyclo[n.1.0]alcanes. De nombreux sels et complexes de métaux de transition peuvent catalyser cette transformation et les plus employés sont les complexes de cuivre(I) ou (II) (ces derniers étant réduits *in situ*) et de rhodium(II) (Schéma 143).[153]

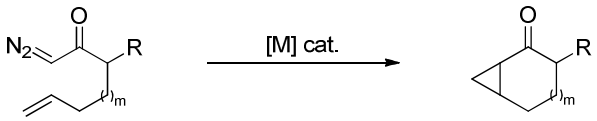


Schéma 143

Bien que les composés α-diazocarbonylés soient généralement stables, les dangers potentiellement associés à leur manipulation, ou à celle des réactifs requis pour leur préparation (diazométhane, triméthylsilyldiazométhane, azotures de sulfonyle), ont stimulé la recherche d'autres groupes fonctionnels susceptibles de promouvoir la cyclopropanation intramoléculaire d'alcènes après activation par un métal de transition approprié.

Ces dernières années, l'activation d'alcynes par les sels et complexes de métaux de transition π-acides, notamment le platine et l'or, a fait l'objet de nombreux travaux. Ces derniers sont susceptibles d'activer sélectivement la triple liaison d'α,ω-énynes **L305** ce qui induit l'attaque nucléophile de la double liaison. La cyclisation peut se produire selon un mode *endo*-dig et/ou *exo*-dig, selon la nature des substrats et des substituants, et conduire aux cyclopropylcarbènes métalliques possédant un squelette bicyclo[n.1.0]alcane **L306** et/ou **L307**, respectivement. D'un point de vue strictement formel, l'activation de la triple liaison par le métal électrophile rend cette dernière équivalente à celle d'un carbène libre adjacent à un carbène métallique en termes de réactivité. C'est l'attaque nucléophile de la double liaison

[153] (a) Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. in *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylides*, Wiley: New York, **1998**. (b) Doyle, M. P. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919-939. (c) Doyle, M. P.; Forbes, D. C. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911-936.

qui permet initialement de former le cycle à trois chaînons mais c'est ensuite l'évolution du carbène métallique formé qui va gouverner la structure des produits finaux obtenus (Schéma 144).

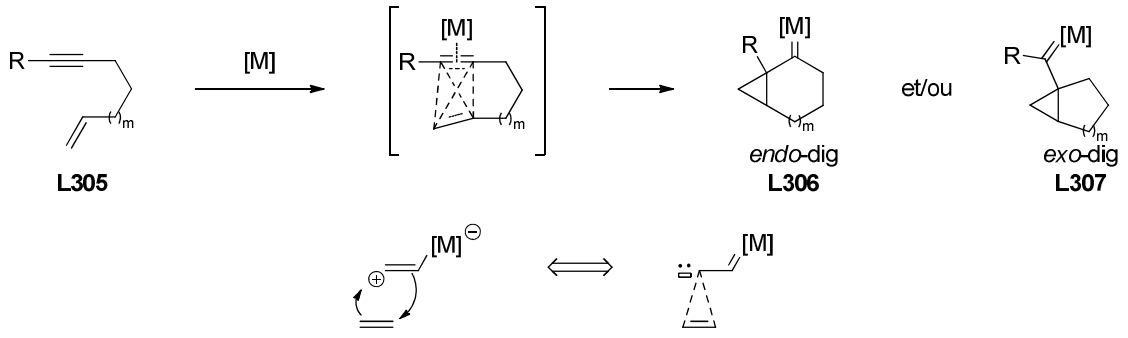


Schéma 144

Le comportement des cyclopropylcarbènes métalliques de type **L306** ou **L307** étant similaire à celui des cations cyclopropylcarbinyles, ceux-ci évoluent généralement par des réarrangements de squelette et conduisent alors à une grande diversité de composés cycliques ou bicycliques ne contenant plus de cycle à trois chaînons.[154] La structure bicyclo[n.1.0]alcane, initialement créée dans les cyclopropylcarbènes métalliques (**L306** ou **L307**), peut être parfois maintenue dans les produits finaux. C'est précisément le cas lorsque le carbène évolue plus favorablement par migration-1,2 d'hydrogène, cette transformation étant généralement favorisée par la présence d'un hétéroatome (Schéma 145, équation 1).[155,156] Les cyclopropylcarbènes métalliques peuvent également être impliqués dans d'autres transformations avant qu'ils ne subissent des réarrangements de squelette. Ainsi, ils peuvent être oxydés en composés carbonylés en présence de diphénylsulfoxyde (Schéma 145, équation 2)[139] ou conduire à des cyclopropanes en présence d'une oléfine (Schéma 145,

[154] (a) Aubert, C.; Buisine, O.; Malacria, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813-834. (b) Lloyd-Jones, G. C. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 215-236. (c) Diver, S. T.; Giessert, A. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317-1382. (d) Bruneau, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2328-2334; e) Michelet, V.; Toullec, P. Y.; Genêt, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268–4315. (d) Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S. A. *Adv. Synth. Cat.* **2006**, *348*, 2271-2296.
[155] Luzung, M. R.; Markham, J. P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10858-10859.
[156] (a) Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654-8655. (b) Harrak, Y.; Blaszykowski, C.; Bernard, M.; Cariou, K.; Mainetti, E.; Mouriès, V.; Dhimane, A.-L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8656-8657. (c) Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4129-4132. (d) Couty, S.; Meyer, C.; Cossy, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6726-6730. (e) Ye, L.; Zhang, J.; Michelet, V. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9550-9553. (f) Blum, J.; Beer-Kraft, H.; Badrieh, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5567-5569. (g) Fürstner, A.; Stelzer, F.; Szillat, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11863-11869. (h) Nevado, C.; Ferrer, C.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3191-3194. (i) Nieto-Oberhuber, C.; Paz Muñoz, M.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402-2406.

équation 3).[157] Signalons que cette dernière transformation a été réalisée de manière inter- et intramoléculaire.

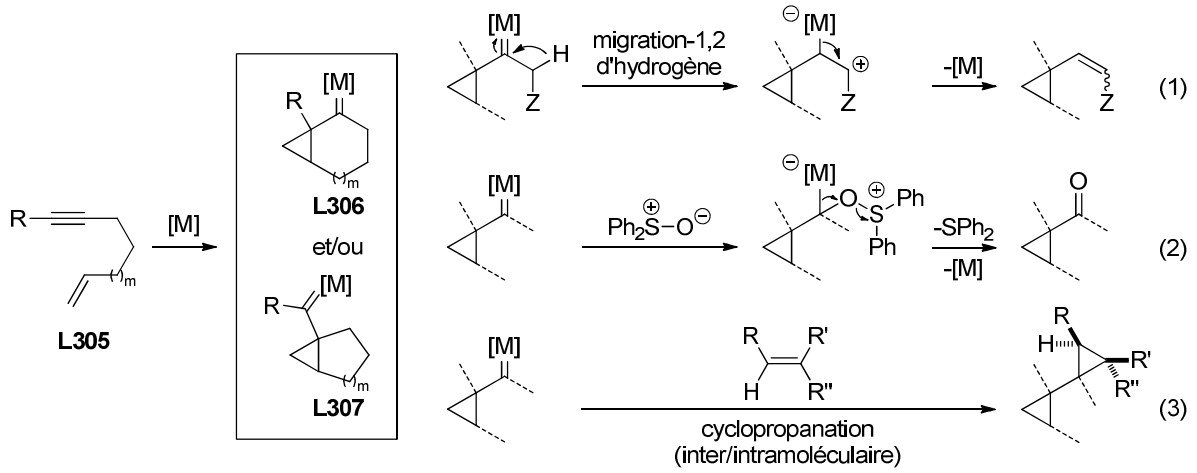


Schéma 145

Les carboxylates propargyliques peuvent se comporter comme des équivalents synthétiques d'α-diazocétones. En effet, la cycloisomérisation de 1,n-énynes terminaux possédant un carboxylate propargylique **L308**, catalysée par des complexes d'or ou de platine, conduit à des bicycles **L309** possédant une fonction ester d'énol et la réaction s'accompagne de la migration-1,2 du groupement acyloxy. Deux mécanismes peuvent être considérés pour cette transformation. Dans le premier (Schéma 146, mécanisme a), le cycle à trois chaînons est formé initialement par attaque nucléophile de la double liaison sur la triple liaison de **L308** activée par le métal et le cyclopropylcarbène **L310** amorce ensuite la migration-1,2 du groupement acyloxy. Dans le second (Schéma 146, mécanisme b), c'est l'attaque nucléophile du groupement carbonyle de l'ester sur la triple liaison activée qui induit la migration-1,2 du groupement acyloxy et le vinylcarbène résultant **L311** réalise ensuite la cyclopropanation intramoléculaire de la double liaison (Schéma 146).

[157] (a) López, S.; Herrero-Gómez, E.; Pérez-Galán, P.; Nieto-Oberhuber, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6029-6032. (b) Nieto-Oberhuber, C.; Paz Muñoz, M.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402-2406. (c) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Paz Muñoz, M.; Jiménez-Núñez, E.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1694-1702. (d) Mainetti, E.; Mouriès, V.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Marco-Contelles, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2132-2135.

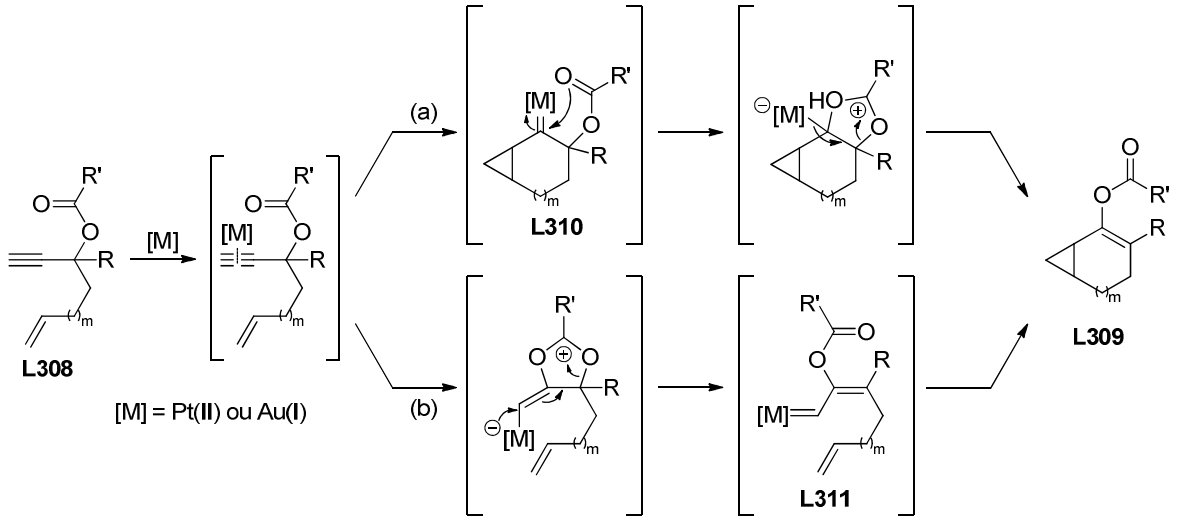


Schéma 146

Le premier mécanisme est compatible avec le transfert de chiralité observé au cours de la cycloisomérisation de carboxylates propargyliques secondaires optiquement enrichis[158] et a été soutenu par des calculs théoriques.[159] Le second mécanisme est en accord avec les résultats observés sur la cyclopropanation intermoléculaire d'alcènes par des carboxylates propargyliques, catalysée par des complexes d'or cationiques.[160] Plusieurs applications de cette réaction à la synthèse de produits naturels ont été rapportées.[161]

Comme les esters d'énols bicycliques de type **L309** peuvent être facilement transformés en cétones bicycliques par transestérification ou par saponification, la cycloisomérisation de carboxylates propargyliques **L308** catalysée par les sels d'or ou de platine offre donc une alternative intéressante à la cyclisation des α-diazocétones **L312** pour synthétiser des bicyclo[n.1.0]alcanones **L313** (Schéma 147).

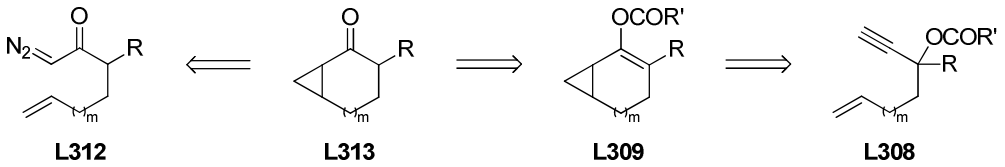


Schéma 147

[158] (a) Fürstner, A.; Hannen, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3006-3019. (b) Fehr, C.; Galindo, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2901-2904.
[159] Soriano, E.; Marco-Contelles, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2651-2654.
[160] Johansson, M. J.; Gorin, D. J.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002–18003.
[161] (a) Boyer, F.-D.; Le Goff, X.; Hanna, I. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5163-5166. (b) Moreau, X.; Goddard, J.-P.; Bernard, M.; Lemière, G.; López-Romero, J. M.; Mainetti, E.; Marion, N.; Mouriès, V.; Thorimbert, S.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Adv. Synth. Cat.* **2008**, *350*, 43-48.

A partir d'alcynes, il est possible d'engendrer des α-oxocarbènes d'or par activation avec un complexe d'or et attaque de nucléophiles oxygénés tels que des *N*-oxydes d'amines ou de pyridines, des nitrones, des nitroarènes, des sulfoxydes ou encore des époxydes. En effet, après addition du nucléophile oxygéné sur l'alcyne activé, le complexe vinyl-or engendré induit l'élimination du groupe partant lié à l'atome d'oxygène (Schéma 148, équation 1).[162] Très récemment, il a été montré que les α-oxocarbènes d'or engendrés par cette méthode pouvaient être impliqués dans des cyclopropanations intramoléculaires d'oléfines. C'est ainsi que le traitement de l'arylalcyne **L314** par une quantité catalytique du complexe (IPr)AuNTf$_2$, en présence d'un excès de *N*-oxyde de 8-méthylquinoléine (DCE, 80 °C), a conduit à la cyclopropylcétone **L315** avec un rendement de 65% (Schéma 148, équation 2).[163]

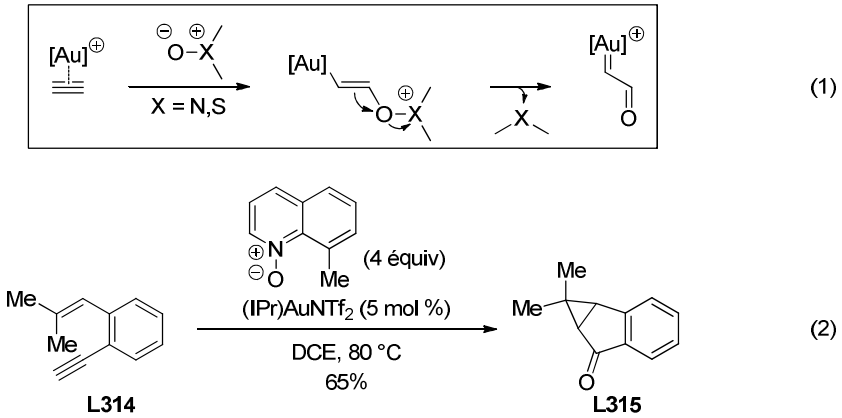


Schéma 148

Cependant, cette transformation n'a été décrite que pour des 1,5- ou 1,6-énynes connectés par l'intermédiaire d'un noyau aromatique (ou d'une double liaison), ce qui limite son champ d'application en termes de substrats.

La cyclopropanation intramoléculaire d'oléfines par des composés α-diazocarbonylés, catalysée par un métal de transition, permet aussi d'accéder à des bicyclo[n.1.0]alcanes hétérosubstitués. Evidemment, les réactions les plus décrites dans la bibliographie sont les cyclopropanations intramoléculaires d'α-diazoacétates ou d'α-diazoacétamides, dérivés d'alcools ou d'amines ω-insaturés respectivement, qui conduisent à des cyclopropyllactones

[162] Pour une "mini-revue" récente, voir: Xiao, J.; Li, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7226-7536.
[163] Vasu, D.; Hung, H.-H.; Bhunia, S.; Gawade, S. A.; Das, A.; Liu, R.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6911-6914.

ou des cyclopropyllactames. Des versions énantiosélectives ont été développées en présence de complexes de rhodium optiquement actifs.[153]

Quelques exemples de cyclopropanations intramoléculaires de diazocétones possédant un hétéroatome en α (oxygène ou azote) ont été rapportés dans la bibliographie. Lorsque la diazocétone **L316** est traitée par le complexe de rhodium $Rh_2(O_2CCPh_3)_4$, un mélange des 3-oxabicyclo[4.1.0]heptanes diastéréomères **L317/L317'** est isolé avec un rendement faible de 25% et c'est le cycle à cinq chaînons **L318** qui est en réalité formé de façon majoritaire (65%). Ce dernier résulte de l'insertion du carbénoïde de rhodium dans la liaison C-H en α de l'atome d'oxygène et en position allylique (Schéma 149).[164]

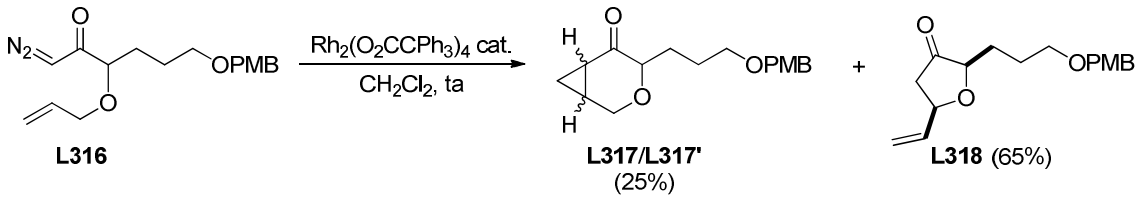


Schéma 149

Dans le cas des α-allyloxydiazocétones, un choix approprié du métal de transition peut permettre d'éviter l'insertion compétitive du carbénoïde métallique dans la liaison C-H allylique. Ainsi, lorsque la diazocétone **L319** est traitée par $Rh_2(OAc)_4$, un mélange de produits est obtenu dans lequel les 3-oxabicyclo[4.1.0]heptanes diastéréomères **L320** et **L320'** sont minoritaires (17%, rd = 40:60). Le composé majoritaire **L321** (34%) résulte de l'insertion du carbénoïde de rhodium dans la liaison C-H allylique alors que l'indanone **L322** (11%) est formée par insertion du carbénoïde dans une liaison C-H aromatique. En employant une quantité catalytique de $Pd(OAc)_2$ ou stoechiométrique de $Cu(acac)_2$, seuls les composés **L320** et **L320'**, résultant de la cyclopropanation intramoléculaire de l'oléfine, sont obtenus mais la diastéréosélectivité n'est élevée qu'en présence du sel de cuivre(II) (rd = 93:7) (Schéma 150, équation 1). A partir de l'α-aminodiazocétone **L323**, dans lequel l'atome d'azote est substitué par un groupement Cbz, il est possible d'accéder au 3-azabicyclo[4.1.0]heptane **L324** (41%) mais cette transformation n'a été décrite que pour des substrats dépourvus de substituants en α du groupement carbonyle (Schéma 150, équation 2).[165]

[164] Clark, J. S.; Dossetter, A. G.; Whittingham, W. G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5605-5608.
[165] Hon, Y.-S.; Chang, R.-C. *Heterocycles* **1991**, *32*, 1089-1099.

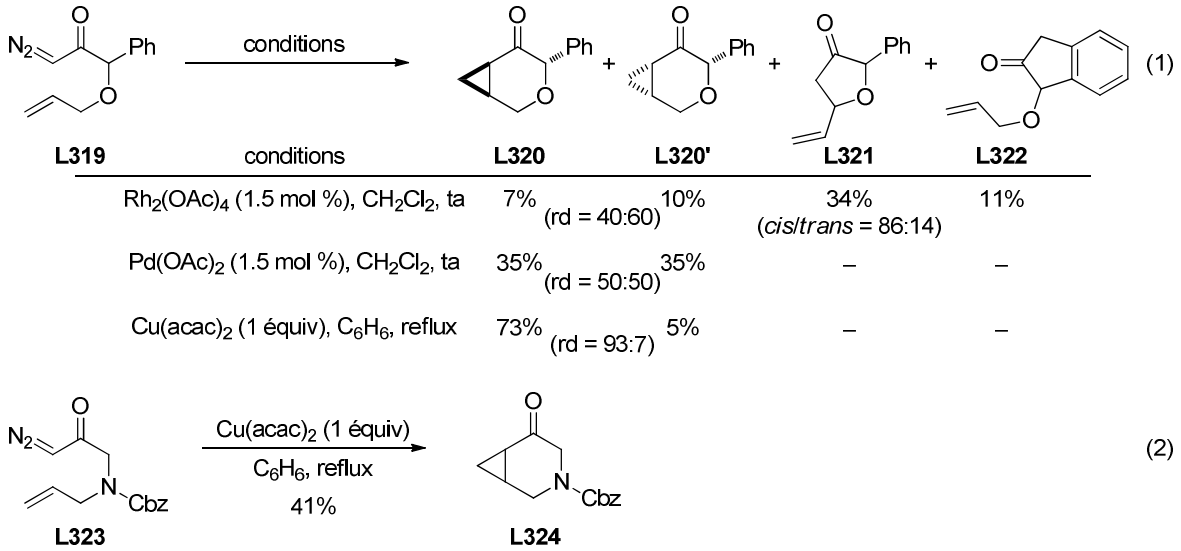


Schéma 150

Si l'accès à des 3-oxa- ou 3-azabicyclo[4.1.0]heptan-5-ones de formule générale **J** est possible par cyclopropanation intramoléculaire de diazocétones de type **K**, bien que relativement peu étudié dans la bibliographie, il est plus difficilement envisageable lorsque des carboxylates propargyliques sont utilisés comme équivalents synthétiques de diazocétones. En effet, il serait nécessaire d'opérer avec des hémiacylals (X = O) ou des *O*-acylhémiaminals (X = NP) de type **L** qui sont des substrats difficiles à préparer et dont la réactivité n'a d'ailleurs pas été explorée, à notre connaissance, dans les cycloisomérisations catalysées par les complexes de platine ou d'or (Schéma 151).

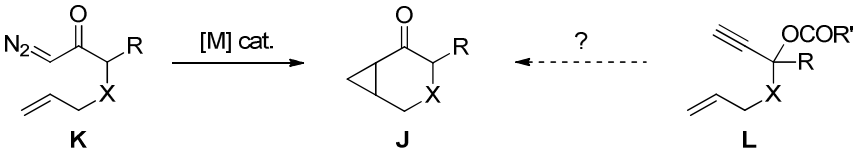


Schéma 151

Le développement d'autres groupes fonctionnels susceptibles d'agir comme équivalents synthétiques de diazocétones et de promouvoir des cyclopropanations intramoléculaires d'oléfines, en présence d'une quantité catalytique d'un complexe de métal de transition, représente donc un défi important. Dans le but de développer une nouvelle voie d'accès aux 3-oxa- ou 3-azabicyclo[4.1.0]heptan-5-ones de formule générale **J**, nous avons été amenés à considérer l'utilisation de cyclopropènes comme précurseurs de carbènes.

2.2 - Objectifs

Nous nous sommes intéressés à la réactivité des cyclopropène-ènes de formule générale **M**, dans lesquels la chaîne insaturée est connectée au carbone C2 du cyclopropène par l'intermédiaire d'un hétéroatome (X = O ou NP, P = groupement protecteur), en présence de complexes de métaux électrophiles. Dans ces conditions, les cyclopropènes **M** peuvent *a priori* engendrer deux vinylcarbènes régioisomères de formule $\mathbf{N_1}$ et $\mathbf{N_2}$, susceptibles de promouvoir la cyclopropanation intramoléculaire de la double liaison. Deux composés bicycliques $\mathbf{O_1}$ et $\mathbf{O_2}$, possédant des motifs 3-hétérobicyclo[4.1.0]heptane et bicyclo[3.1.0]hexane, respectivement, pourraient en principe ainsi être obtenus par un processus de cycloisomérisation des cyclopropène-ènes **M**. Il suffirait ensuite de réaliser la coupure oxydante de la double liaison pour accéder aux cétones $\mathbf{P_1}$ et $\mathbf{P_2}$ (Schéma 152).

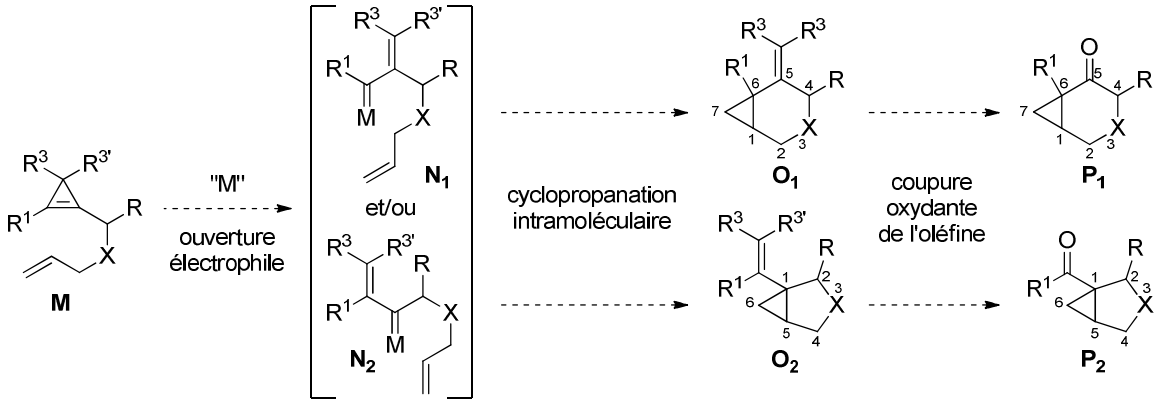


Schéma 152

Afin de contrôler la régiosélectivité de la cycloisomérisation, les cyclopropène-ènes de type **M'**, substitués par un atome d'hydrogène en C1,[166] ont été considérés comme substrats. En effet, l'activation de ces derniers par un métal électrophile devrait conduire majoritairement aux vinylcarbènes de type $\mathbf{N'_1}$, éventuellement *via* des cations cyclopropaniques tertiaires dans lesquels le métal occuperait la position la moins substituée. La double liaison (endocyclique) des cyclopropènes **M'** étant monosubstituée, il est alors impératif qu'au moins l'un des substituants en C3 (R^3 ou $R^{3'}$) ne soit pas un atome d'hydrogène pour des raisons de stabilité. Afin de ne pas avoir à contrôler la configuration du centre stéréogène en C3 dans les substrats de type **M'**, l'option la plus simple était d'avoir deux substituants identiques en cette même position et notre choix s'est porté sur des

[166] La numérotation des atomes du cyclopropène ne correspond pas à la nomenclature officielle des composés correspondants mais elle a été conservée pour des raisons de simplicité.

groupements méthyles ($R^3 = R^{3'} = Me$). Notons que l'identité des groupements R^3 et $R^{3'}$ apporte aussi une simplification majeure puisque le contrôle de la configuration de la double liaison exocyclique dans le produit de cycloisomérisation n'est plus à considérer. La cycloisomérisation des cyclopropène-ènes de type **M'** correspondants ($R^1 = H$, $R^3 = R^{3'} = Me$) devrait donc conduire, en principe, aux 5-isopropylidène-bicyclo[4.1.0]heptanes de type **O'$_1$** majoritairement. Après coupure oxydante du groupement isopropylidène, une nouvelle voie d'accès catalytique aux 3-oxa- ou 3-azabicyclo[4.1.0]heptan-5-ones **J** pourrait ainsi être développée. Le 3,3-diméthylcyclopropène se comporterait ainsi comme un équivalent synthétique d'α-diazocétone (Schéma 153).

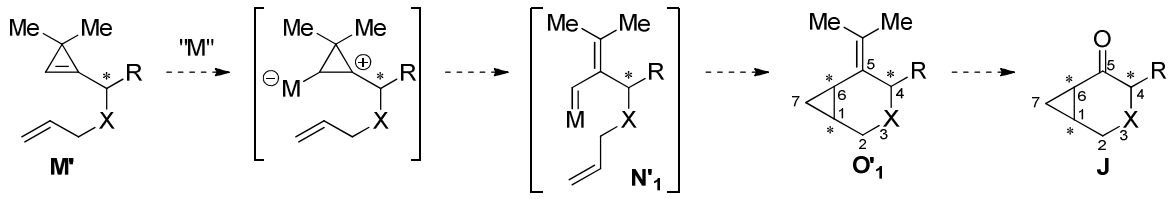


Schéma 153

La cycloisomérisation des cyclopropènes **M'** devrait créer deux nouveaux carbones asymétriques à la jonction de cycle (jonction *cis*) dans les composés hétérocycliques **O'$_1$**. Il sera donc intéressant de déterminer la diastéréosélectivité induite par le centre stéréogène préexistant, adjacent au cycle à trois chaînons, dans les cyclopropène-ènes précurseurs **M'**.

Ces derniers substrats devraient pouvoir être facilement préparés par alkylation de l'hétéroatome des cyclopropénylcarbinols (X = O) ou des cyclopropénylcarbinylamines (X = NP) **Q** résultant de l'addition du 3,3-diméthylcyclopropényllithium, engendré *in situ* à partir du tribromocyclopropane **69**, sur des aldéhydes ou des imines activées (P = groupement protecteur électroattracteur) (Schéma 154).

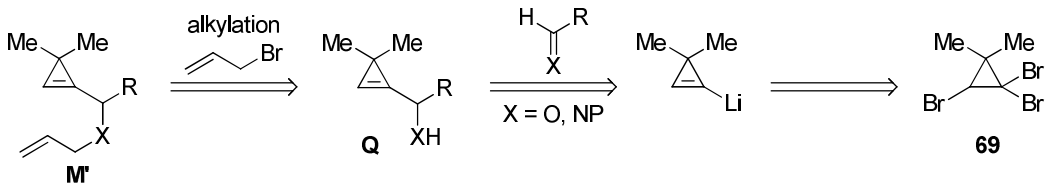


Schéma 154

3 - Résultats: Cycloisomérisation de cyclopropène-ènes catalysée par des complexes d'or

3.1 - Etude préliminaire

3.1.1 - Synthèse du substrat-type requis pour l'étude

Le 1-bromo-2-méthylpropène (commercial) a été soumis à une dibromocyclopropanation en présence de bromoforme et de soude aqueuse en catalyse par transfert de phase (cétrimide, CH_2Cl_2, ta) pour conduire au tribromocyclopropane **69** avec un rendement de 67%. Ce dernier a été traité par du *n*-butyllithium (1.9 équiv) (Et_2O, -78 °C à -10 °C) pour engendrer le 3,3-diméthylcyclopropényllithium *in situ* auquel a été additionné du benzyloxyacétaldéhyde (-50 °C à ta). Après hydrolyse, le cyclopropénylcarbinol **70** a été isolé avec un rendement de 75%. Ce dernier a été transformé en éther allylique **71** (89%) par alkylation avec le bromure d'allyle en présence de *t*-BuOK (THF, 0 °C à ta) (Schéma 155).

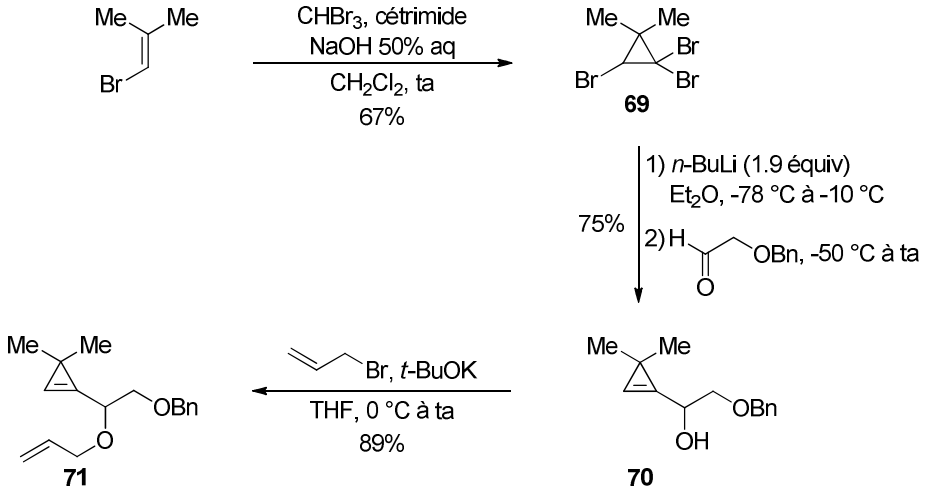


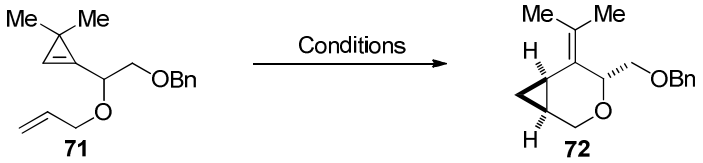
Schéma 155

Le substrat-type **71** requis pour l'étude préliminaire a ensuite été traité par différents sels et complexes métalliques électrophiles pour déterminer si le carbénoïde résultant de l'ouverture du cyclopropène pouvait promouvoir la cyclopropanation intramoléculaire de la double liaison.

3.1.2 - Réactivité du cyclopropène-ène 71 en présence de complexes de métaux de transition et d'acides de Brønsted

Un criblage de sels et de complexes métalliques a été réalisé dans le but de convertir le cyclopropène-ène **71** en composé hétérocyclique oxygéné **72**. L'activité de complexes d'or(I) a d'abord été examinée. De manière peu surprenante, le complexe $(Ph_3P)AuCl$ (5 mol %) s'est révélé totalement inactif (CH_2Cl_2, ta) mais son association avec un sel d'argent tel que AgOTf ou $AgSbF_6$ (5 mol %), permettant de former les complexes dits "cationiques" $(Ph_3P)AuOTf$ et $(Ph_3P)AuSbF_6$ (à contre-anion peu associé), a permis d'assurer une conversion totale et rapide (CH_2Cl_2, 0 °C, 15 min) du cyclopropène-ène **71** en 3-oxabicyclo[4.1.0]heptane **72**, qui a alors été obtenu sous la forme d'un unique diastéréomère et isolé avec des rendements de 79% et 73%, respectivement.[167] Signalons que le sel d'argent $AgSbF_6$ (5 mol %) catalyse également la transformation désirée dans les mêmes conditions (CH_2Cl_2, 0 °C, 15 min). Cependant, le composé **72** est alors souillé par une impureté (*ca* 5–10%) impossible à séparer après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice et que nous n'avons pas pu identifier. Le rendement en hétérocycle **72** est voisin de 90% si l'on néglige la présence de cette impureté. Les sels d'or(III) $AuCl_3$ et $AuBr_3$ ou le chlorure d'or(I) ont conduit à des résultats encore meilleurs puisque le composé bicyclique **72** a été isolé avec des rendements quasi-quantitatifs (97–99%) sous forme d'un unique diastéréomère (rd > 95:5). Notons que l'acide trifluorométhanesulfonique (TfOH) provoque essentiellement la dégradation du substrat **71** et ne conduit qu'à des traces du composé **72** alors qu'un acide plus doux tel que PPTS est complètement inefficace dans les mêmes conditions ou par chauffage prolongé (8 h) au reflux du benzène. Ces deux derniers résultats semblent exclure une catalyse par des traces d'acides de Brønsted éventuellement présentes dans les sels métalliques utilisés (Schéma 156).

[167] Un seul diastéréomère a été détecté par analyse des spectres RMN ^1H et ^{13}C du brut réactionnel (rd > 95:5).



Catalyseur	Conditions	rd	Rdt
$(Ph_3P)AuCl$ (5 mol %)	CH_2Cl_2, 0 °C ou ta, 1 h	–	–
$(Ph_3P)AuCl/AgOTf$ (5 mol %)	CH_2Cl_2, 0 °C, 15 min	> 95:5	79%
$(Ph_3P)AuCl/AgSbF_6$ (5 mol %)	CH_2Cl_2, 0 °C, 15 min	> 95:5	83%
$AgSbF_6$ (5 mol %)	CH_2Cl_2, 0 °C, 15 min	> 95:5	(90%)*
AuCl (5 mol %)	CH_2Cl_2, 0 °C, 15 min	> 95:5	98%
$AuCl_3$ (5 mol %)	CH_2Cl_2, 0 °C, 15 min	> 95:5	99%
$AuBr_3$ (5 mol %)	CH_2Cl_2, 0 °C, 15 min	> 95:5	97%
TfOH (5 mol %)	CH_2Cl_2, 0 °C à ta, 8h	–	traces (dégradation)
PPTS (5 mol %)	C_6H_6, reflux, 8h	–	–

* Produit contaminé par une impureté non-identifiée (5–10%)

Schéma 156

La réactivité d'autres complexes métalliques a également été examinée. En présence de $PtCl_2$ (5 mol %) dans le toluène à température ambiante, aucune réaction n'a été observée. En chauffant à 70 °C (3 h), la disparition du cyclopropène-ène **71** a été observée et la formation de deux nouveaux produits mise en évidence: le 3-oxabicyclo[4.1.0]heptane **72** attendu, isolé avec un rendement faible de 27% sous la forme d'un unique diastéréomère (rd > 95:5), et le triène **73** (30%) correspondant à l'isomérisation du 3,3-diméthyl-cyclopropène en diène conjugué. Ces deux composés, assez difficilement séparables par chromatographie sur gel de silice, proviennent du carbène de platine intermédiaire **74**. Ce dernier peut en effet promouvoir la cyclopropanation intramoléculaire de la double liaison de l'éther allylique et engendrer l'hétérocycle oxygéné **72** ou conduire au triène **73** par perte d'un proton suivie d'une protodéplatination (Schéma 157).

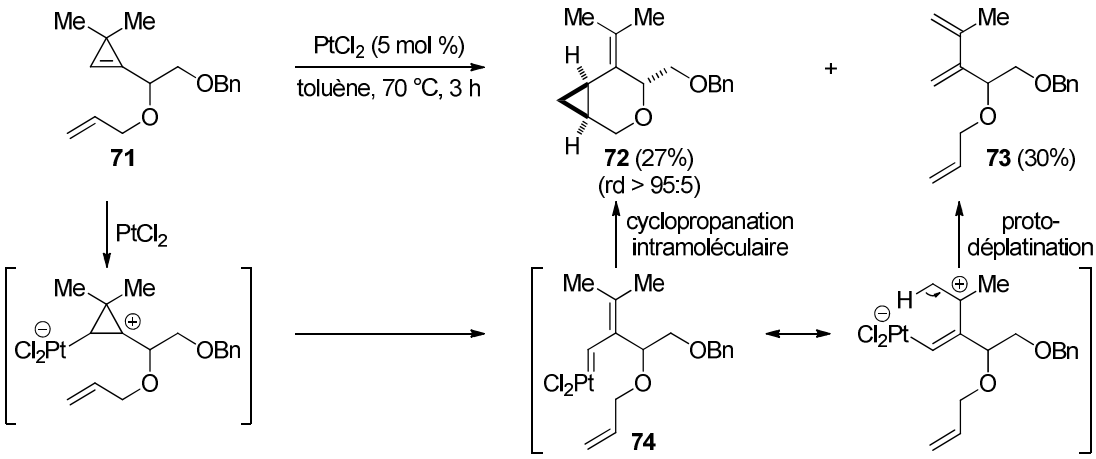


Schéma 157

L'utilisation de $Rh_2(OAc)_4$ (2.5 mol %) (CH_2Cl_2, ta) a aussi permis de transformer le cyclopropène-ène **71** en hétérocycle oxygéné **72** mais la conversion demeure incomplète (70%) après 3 h à température ambiante. De plus, le diastéréomère minoritaire **72'** a été cette fois détecté par analyse RMN ^{1}H du brut réactionnel (**72**/**72'** = 90:10) et le mélange de **72** et **72'** a été isolé avec un rendement moyen de 60% (Schéma 158).

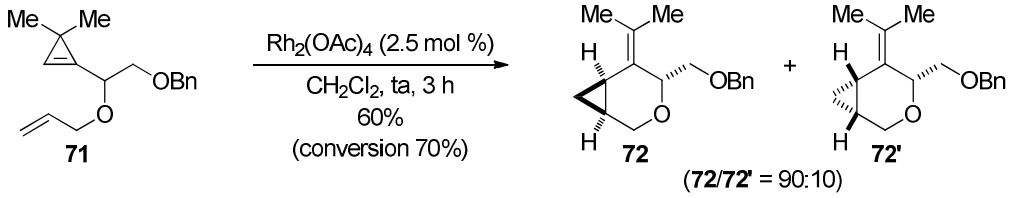


Schéma 158

Au vu de ces résultats, le chlorure d'or(I) a été retenu comme catalyseur. Bien qu'il conduise à une entité catalytique mal définie,[168] c'est un sel peu hygroscopique comparé aux halogénures d'or(III) et il n'est pas nécessaire d'utiliser un sel d'argent, également très hygroscopique, comme co-catalyseur pour qu'il soit réactif. Ceci facilite la pesée précise de faibles quantités de catalyseur.

Nous avons ensuite déterminé la configuration relative du composé **72**, obtenu avec une diastéréosélectivité élevée, voire totale, par cycloisomérisation du cyclopropène-ène **71**.

3.1.3 - Détermination de la configuration relative du composé 72

Les tentatives d'observation d'effets Overhauser nucléaires par spectroscopie RMN n'étant pas concluantes, nous avons opté pour la transformation du bicycle **72** en un composé cristallin dont la structure pourrait être déterminée sans ambiguïté par diffraction des rayons X. La coupure de l'éther benzylique dans les conditions de Birch (Li, THF/*t*-BuOH, NH_3 liq., -78 °C) a fourni l'alcool primaire **75** (97%) et ce dernier a été estérifié par couplage avec l'acide *p*-nitrobenzoïque (DCC, DMAP cat., CH_2Cl_2, 0 °C à ta) pour obtenir le *p*-nitrobenzoate **76** avec un excellent rendement de 97%. Après cristallisation et recristallisation de **76**, des cristaux convenables ont été obtenus pour l'analyse par diffraction des rayons X qui a révélé sans ambiguïté que l'orientation relative du cyclopropane et du

[168] Les sels d'or(I) peuvent se dismuter en or(III) et en or métallique en solution dans CH_2Cl_2, voir: Lemière, G.; Gandon, V.; Agenet, N.; Goddard, J.-P.; de Kozak, A.; Aubert, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7596-7599 et références citées.

groupement présent en C4 était *anti*. Il en est bien évidemment de même dans le composé **72** puisque sa transformation en *p*-nitrobenzoate s'effectue sans épimérisation (Schéma 159).

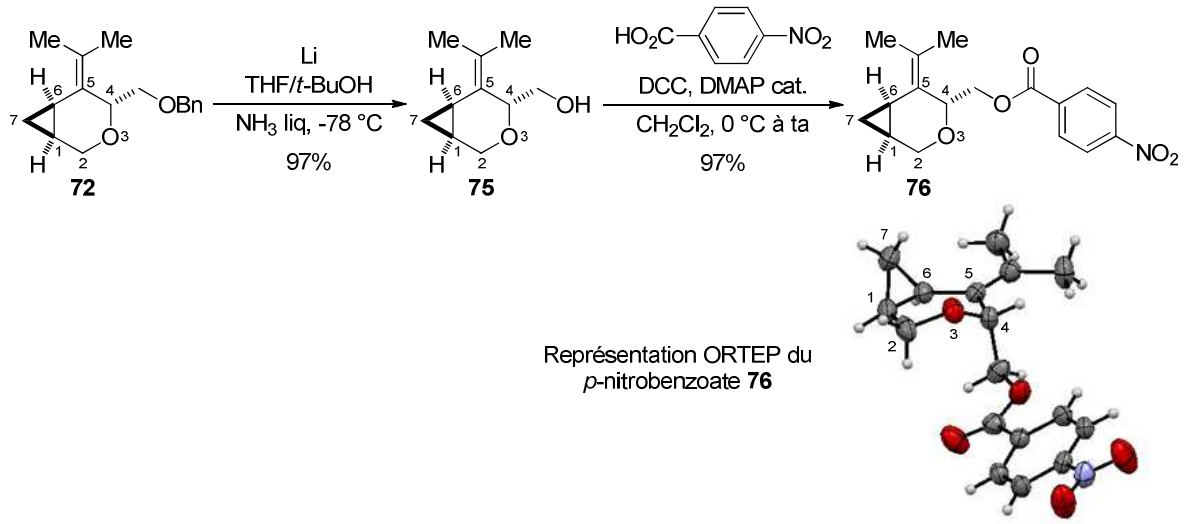


Schéma 159

Bien que la conformation d'un composé à l'état solide et en solution ne soit pas nécessairement la même, il est intéressant de noter que le *p*-nitrobenzoate **76** cristallise dans une conformation bateau-croisé et que le substituant en C4 occupe une position pseudo-axiale probablement pour éviter une interaction allylique de type $A^{1,3}$ avec le groupement méthyle vinylique.[169]

3.1.4 - Analyse des résultats

3.1.4.1 - Interprétation de la diastéréosélectivité

La cycloisomérisation du cyclopropène-ène **71** catalysée par les sels d'or s'est effectuée avec une régiosélectivité totale, correspondant à celle que nous avions anticipée suite à notre choix des substituants du cyclopropène, puisque le 3-oxabicyclo[4.1.0]heptane **72** a été formé avec une excellente diastéréosélectivité (rd > 95:5) et un rendement quasi-quantitatif.

La cyclopropanation de la double liaison de la chaîne insaturée par le vinylcarbénoïde d'or de type **N'$_1$**, engendré de manière régiosélective à partir du cyclopropène-ène **M'**, doit se produire *via* un état de transition cyclique à six chaînons. Nous avons tout d'abord envisagé un modèle d'état de transition cyclique de conformation chaise **ET'$_1$**. La présence du

[169] Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841-1860.

substituant isopropylidène impose à l'atome d'or du vinylcarbénoïde et au groupement R en position allylique d'occuper des positions pseudo-axiales afin d'éviter des interactions allyliques très déstabilisantes de type $A^{1,3}$ (avec les groupements méthyles).[169] Cependant l'état de transition **ET'$_1$** est déstabilisé par une interaction 1,3-diaxiale entre le groupement R et l'atome d'or ce qui devrait défavoriser la formation du diastéréomère **O'$_1$'** dans lequel l'orientation relative du groupement R et du cyclopropane est *syn*. Un modèle d'état de transition de conformation bateau-croisé **ET$_1$** permettrait d'éviter cette interaction 1,3-diaxiale entre l'atome d'or et le substituant R et d'expliquer la formation préférentielle du diastéréomère **O'$_1$** avec une orientation *anti* entre le groupement R et le cyclopropane. C'est précisément ce qui est observé expérimentalement pour la cycloisomérisation du cyclopropène-ène **71** en hétérocycle oxygéné bicyclique **72** (R = CH_2OBn) quel que soit le catalyseur à base d'or utilisé (Schéma 160). Remarquons que la conformation de **ET$_1$** ressemble à celle dans laquelle le 5-isopropylidène-3-oxabicyclo[4.1.0]heptane **76** cristallise (cf. représentation ORTEP, Schéma 159), ce composé ayant été préparé précédemment pour attribuer la configuration relative du composé **72** sans ambiguïté.

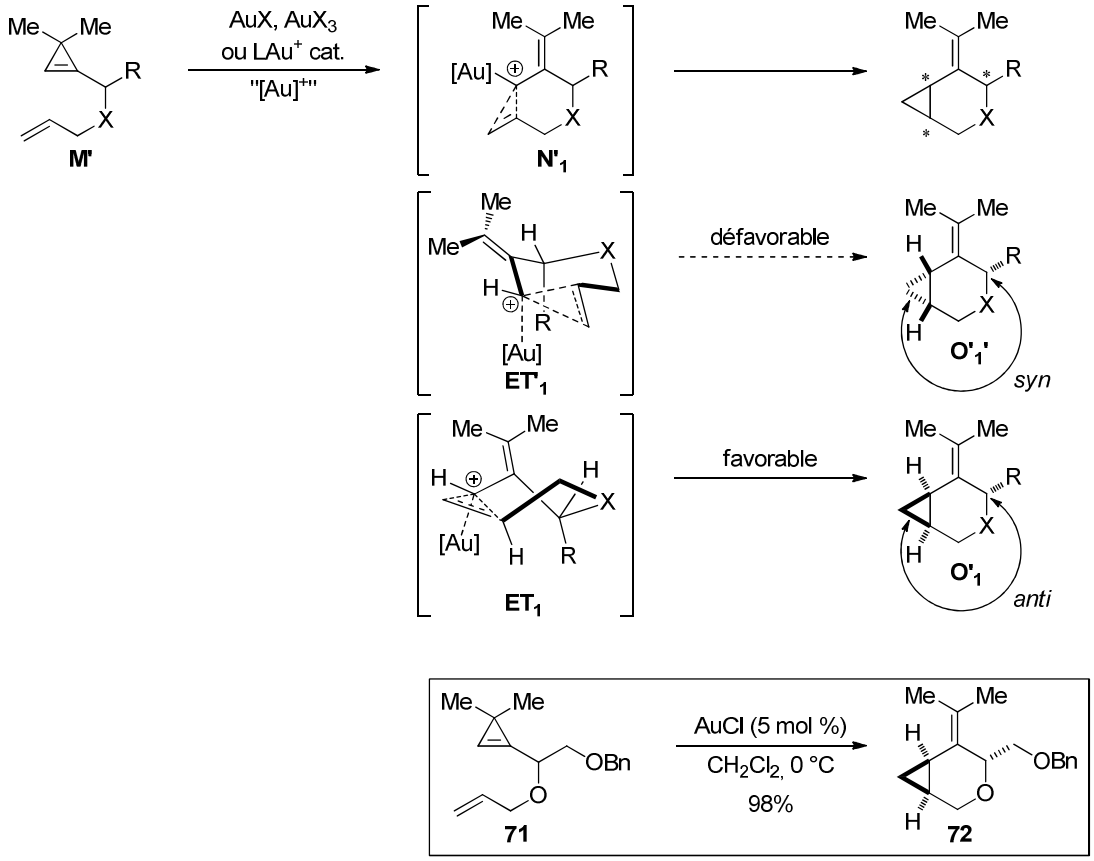


Schéma 160

Les 3,3-diméthylcyclopropène-ènes de formule générale **M'** ont été sélectionnés comme substrats stables, étant donné l'absence de substituant en C1 sur le cycle à trois chaînons, pour permettre la formation régiosélective des vinylcarbènes de type **N'$_1$**. Ce choix se révèle avoir également des conséquences importantes sur la diastéréosélectivité de la cyclopropanation intramoléculaire de la double liaison menant aux bicyclo[4.1.0]heptanes de type **O'$_1$**. Afin de vérifier toutes ces hypothèses, quelques expériences ont été réalisées.

3.1.4.2 - Effets des substituants en C1 et C3 du cyclopropène

Nous avons tout d'abord tenté de préparer un cyclopropénylcarbinol dépourvu de substituants en C1 et C3. Le tribromocyclopropane **77**, disponible au laboratoire,[170] a été traité par le *n*-butyllithium (1.9 équiv) (Et_2O, -78 °C à -10 °C) et le cyclopropényllithium engendré a été condensé avec le benzyloxyacétaldéhyde. De manière peu surprenante, aucune trace de l'alcool secondaire **78** n'a été détectée par analyse du spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel et un mélange complexe de produits a été formé (Schéma 161).

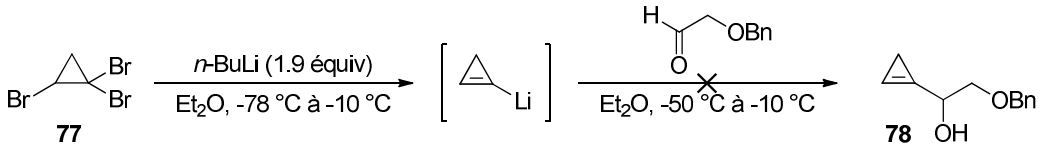


Schéma 161

La réactivité de l'éther d'allyle **34** possédant une double liaison endocyclique tétrasubstituée mais dépourvu de groupements méthyles en C3 (substrat précédemment utilisé dans les réarrangements de cycle par métathèse) a été ensuite évaluée. Par traitement avec AuCl (5 mol %) (CH_2Cl_2, 0 °C, 30 min), le composé **34** conduit rapidement à un mélange complexe de produits difficilement séparables par chromatographie sur colonne. L'analyse comparée des spectres RMN ^{1}H de fractions enrichies en certains composants et du brut réactionnel indique la formation d'un mélange des 3-oxabicyclo[3.1.0]hexanes diastéréomères **79** et **79'** dans un rapport 75:25. La proportion de ces deux diastéréomères au sein du mélange peut être estimée à environ 50%, en supposant que les tous produits formés contiennent cinq protons aromatiques (groupement OBn). Les signaux attribuables à d'autres composés cyclopropaniques n'ont pas été détectés dans le spectre de RMN ^{1}H du brut réactionnel ce qui

[170] La préparation de ce composé a été effectuée au laboratoire à partir de l'acide 2,2-dibromocyclopropanecarboxylique par réaction de Hunsdiecker (Br_2, HgO, CCl_4, reflux), voir: Al-Dulayymi, A.; Li, X.; Neuenschwander, M. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 571-582.

semble exclure la formation des 3-oxabicyclo[4.1.0]heptanes **80** et **80'**. Si la structure des autres composés n'a pas pu être déterminée avec certitude, ceux-ci contiennent toujours un éther d'allyle et ils sont donc issus du réarrangement du cyclopropène sans intervention de la double liaison de la chaîne insaturée (Schéma 162).

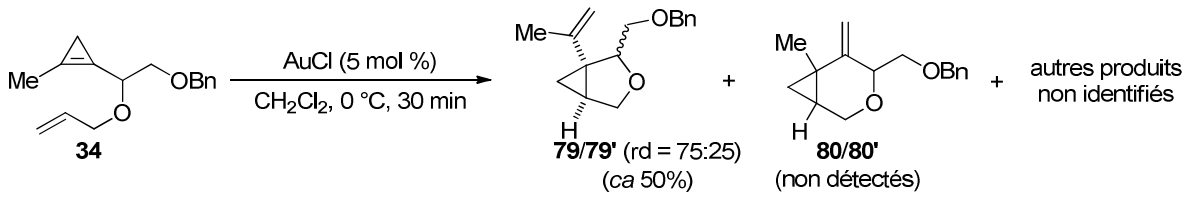


Schéma 162

Cette expérience montre que la présence d'un substituant (groupement méthyle) en C1 sur le cyclopropène **34** (non substitué en C3) altère la régiosélectivité de l'ouverture électrophile du cycle et, par conséquent, de la cycloisomérisation. Les seuls produits formés incorporant un cyclopropane sont les 3-oxabicyclo[3.1.0]hexanes diastéréomères correspondants (issus du carbène d'or en C2) obtenus avec une diastéréosélectivité faible (rd = 75:25). Cependant, la réaction conduit à d'autres produits non identifiés et il est donc possible que le carbène d'or soit aussi engendré en C1 mais qu'il ne puisse pas réaliser la cyclopropanation intramoléculaire de l'éther d'allyle (Schéma 163).

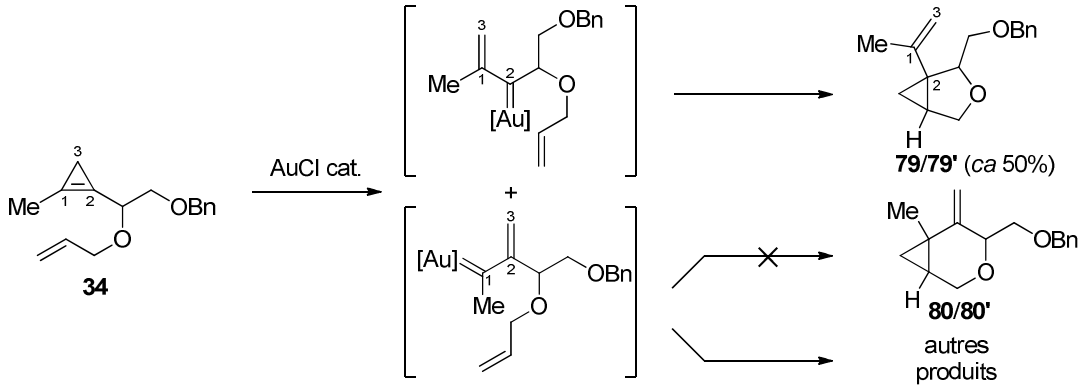


Schéma 163

Suite à ces résultats, nous nous sommes intéressés à la réactivité de l'éther allylique **81**, analogue de **34** possédant un groupement *gem*-diméthyle en C3. Le cyclopropène-ène

81[171] a été traité par AuCl (5 mol %) (CH_2Cl_2, 0 °C) et la réaction a été arrêtée après 1.5 h lorsqu'aucune évolution n'était observée par analyse du milieu réactionnel par CCM. Le spectre de RMN ^{1}H du produit brut est complexe mais il montre que le substrat **81** a réagi dans ces conditions (conversion estimée à 70%). L'analyse du spectre révèle l'absence totale de protons correspondant à des composés cyclopropaniques. En supposant que tous les produits formés à partir de **81** contiennent également un groupement phényle (substituant OBn),[172] il est possible d'affirmer que le motif éther d'allyle du cyclopropène-ène **81** n'a pas été affecté par la transformation et que seul le cyclopropène a été transformé. La présence du diène conjugué **82** (mélange d'isomères géométriques) est plausible au sein du mélange de produits formés (Schéma 164).

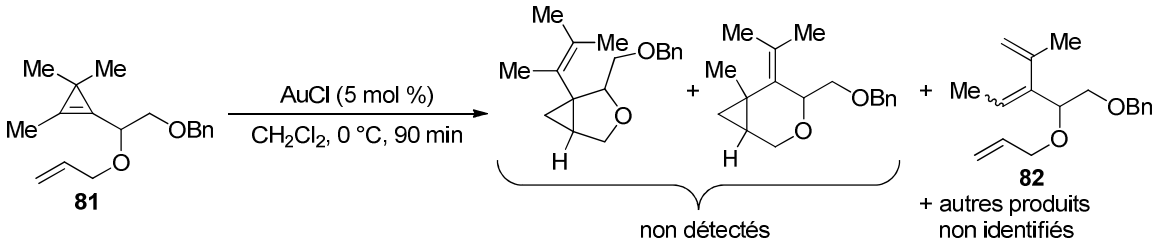


Schéma 164

Signalons que l'utilisation de $(Ph_3P)AuSbF_6$ (5 mol %) (CH_2Cl_2, 0 °C, 30 min) a conduit à une conversion totale de **81** mais à un mélange inexploitable de produits. Cette expérience indique que les carbènes d'or disubstitués formés en C1 et/ou en C2 par ouverture électrophile de **81** sont incapables de réaliser la cyclopropanation intramoléculaire de la double liaison de l'éther allylique lorsqu'un groupement *gem*-diméthyle est présent en C3 et qu'ils évoluent par d'autres processus. Il est possible que la conformation réactive ne puisse pas être facilement atteinte par ces carbènes disubstitués en raison des interactions allyliques $A^{1,3}$ déstabilisantes qui se développeraient inévitablement avec le groupement méthyle vinylique (Schéma 165).

[171] Ce composé a été préparé à partir du 2-bromo-3-méthylbut-2-ène selon une stratégie similaire à celle utilisée pour le substrat-type **71**, voir partie expérimentale.
[172] Le raisonnement reste valable si des dimères sont également formés ce qui n'est pas exclu.

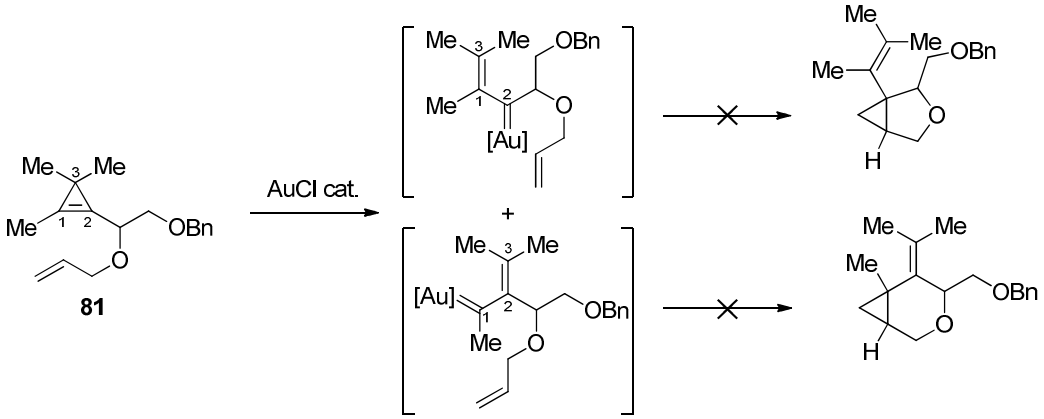


Schéma 165

Il ressort de ces résultats que l'absence de substituant en C1 dans les cyclopropène-ènes de type **M'** est importante pour assurer l'ouverture régiosélective du cycle à trois chaînons. La présence du motif *gem*-diméthyle en C3 assure la stabilité des substrats et exerce une influence sur le contrôle de la diastéréosélectivité de la cyclopropanation intramoléculaire (minimisation des interactions allyliques $A^{1,3}$ à l'état de transition). Evidemment, il en résulte qu'un groupement isopropylidène est présent en C5 dans les bicyclo[4.1.0]heptanes **O'$_1$** issus de la cycloisomérisation, ce qui pourrait apparaître comme une limite. Cependant, le groupement isopropylidène peut être aisément transformé en groupement carbonyle par ozonolyse.

*3.1.4.3 - Ozonolyse du 5-isopropylidène-3-oxabicyclo[4.1.0]heptane **72***

L'ozonolyse du composé **72** (CH_2Cl_2, -78 °C) suivie d'un traitement réducteur de l'ozonide (PPh_3, -78 °C à ta) a fourni la cétone bicyclique **83** avec un rendement de 86% sous la forme d'un unique diastéréomère. La configuration relative de **83**, déterminée par RMN (grâce à l'observation d'un effet Overhauser diagnostique), indique qu'aucune épimérisation ne s'est produite lors de la transformation de **72** en **83**. En outre, le traitement de la cyclopropylcétone **83** par SmI_2 (THF/DMPU, 0 °C) a conduit à la tétrahydropyran-3-one **84**, possédant deux centres stéréogènes en C2 et C5, avec un rendement moyen (non optimisé) de 42% (Schéma 166).[173]

[173] Batey, R. A.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6649-6652.

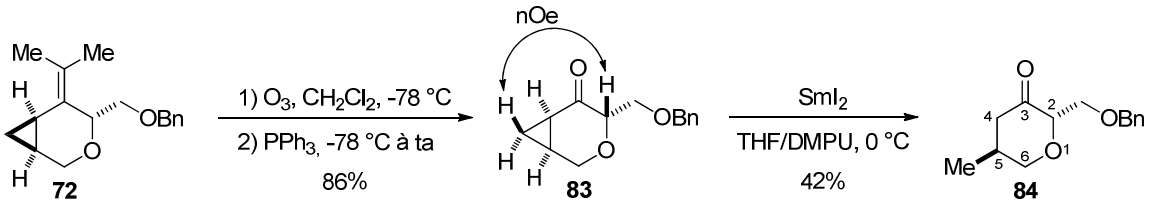


Schéma 166

La cycloisomérisation, catalysée par le chlorure d'or(I), du cyclopropène-ène **71**, sélectionné comme substrat-type pour l'étude initiale, a conduit à d'excellents résultats et nous avons donc souhaité généraliser cette transformation pour en illustrer l'intérêt.

3.2 - Cycloisomérisation d'éthers allyliques dérivés de cyclopropénylcarbinols: synthèse de 3-oxabicyclo[4.1.0]heptanes

Dans un premier temps, la réactivité d'éthers allyliques substitués a été étudiée puis, dans un second temps, l'influence du substituant du cyclopropénylcarbinol secondaire a été examinée.

3.2.1 - Cycloisomérisation d'éthers allyliques diversement substitués dérivés du cyclopropénylcarbinol 70

3.2.1.1 - Synthèse des substrats requis pour l'étude

Une série d'éthers allyliques substitués a été synthétisée par traitement du cyclopropénylcarbinol **70** avec des bromures allyliques substitués (commerciaux ou facilement accessibles) en présence de *t*-BuOK dans le THF (0 °C à ta). L'éther de méthallyle **86** a ainsi été préparé avec un excellent rendement de 92%. De manière similaire, le traitement de l'alcool **70** par le bromure de cinnamyle et par le bromure allylique **85**[174] a conduit aux cyclopropène-ènes **87** (89%) et **88** (26%) possédant une double liaison α,β-disubstituée de configuration (*E*). Le faible rendement en produit **88** est dû à une conversion incomplète même après un temps de réaction prolongé. La synthèse d'éthers allyliques possédant une oléfine trisubstituée a été réalisée selon la même stratégie. La condensation de l'alcool **70** avec le bromure de prényle a conduit à l'éther **89** avec un

[174] Synthétisé en une étape (87%) par traitement du (*E*)-4-*tert*-butyldiphénylsilyloxybut-2-én-1-ol avec PPh_3, Br_2, Et_3N, (CH_2Cl_2, 0 °C à ta), voir: Lemieux, R. M.; Devine, P. L.; Mechelke, M. F.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3585-3589.

rendement de 89%. Enfin, l'utilisation des bromures de géranyle (commercial) et de néryle[175] a permis de synthétiser les éthers **90** et **91** isomères géométriques, possédant une double liaison de configuration (*E*) ou (*Z*), avec des rendements respectifs de 74% et 65% (Tableau 9).

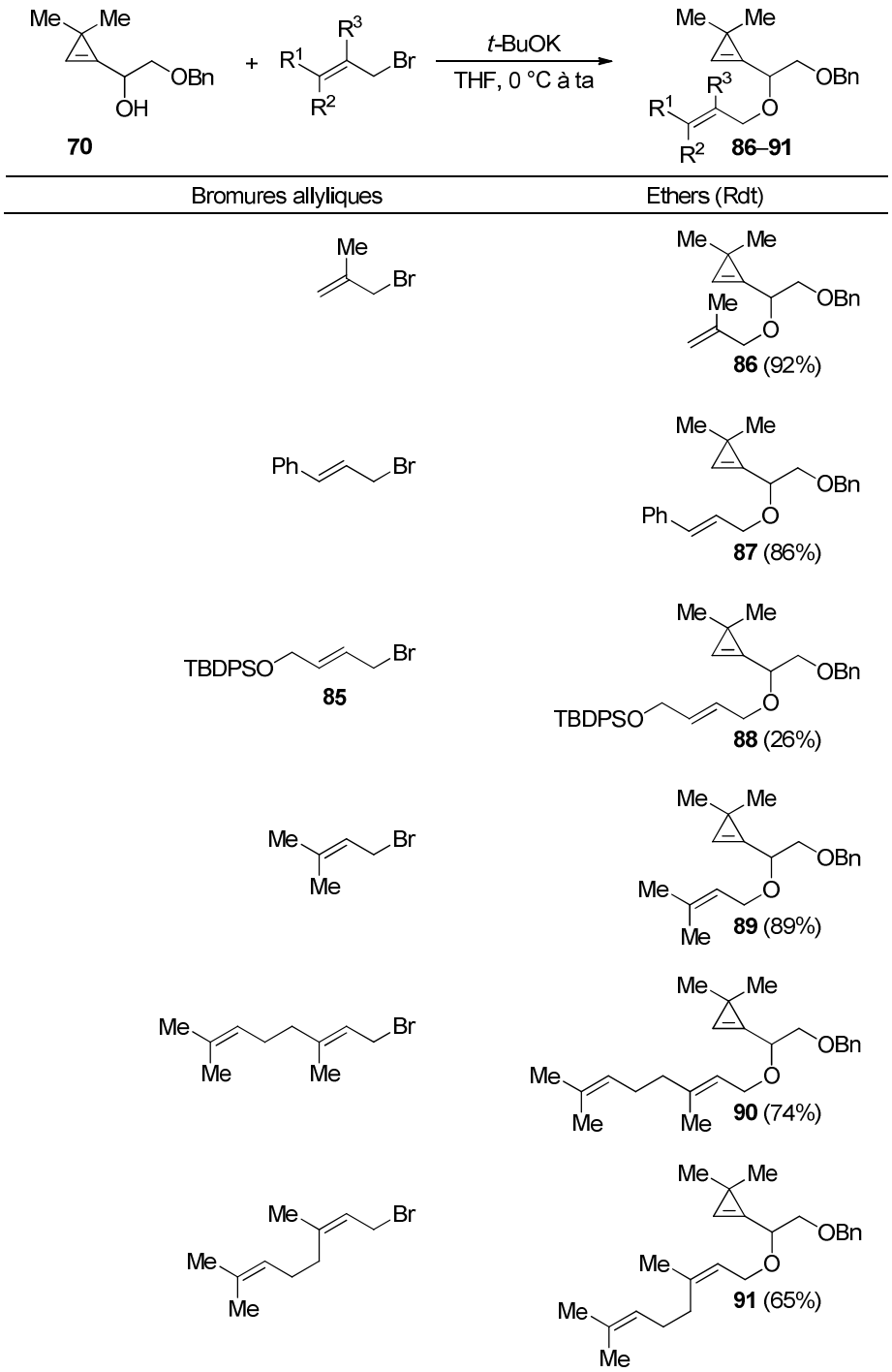


Tableau 9

[175] Synthétisé en une étape (79%) par traitement du nérol (commercial) avec PPh_3, Br_2, Et_3N (CH_2Cl_2, 0 °C à ta), voir: Kurth, M. J.; Decker, O. H. W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5769-5775.

Ayant pu synthétiser des éthers allyliques, dérivés du cyclopropénylcarbinol **70**, possédant une double liaison α,α-disubstituée, α,β-disubstituée ou α,β,β-trisubstituée, leur réactivité en présence de chlorure d'or(I) a été évaluée.

*3.2.1.2 - Cycloisomérisation des éthers allyliques substitués dérivés du cyclopropénylcarbinol **70***

Le traitement de l'éther de méthallyle **86** par une quantité catalytique de AuCl (CH_2Cl_2, 0 °C) a conduit à un mélange de 3-oxabicyclo[4.1.0]heptanes **92** et **92'** diastéréomères au niveau du centre quaternaire C1 en jonction de cycle dans un rapport 87:13. Le diastéréomère majoritaire **92** a pu être isolé pur, après séparation par chromatographie sur colonne de gel de silice, avec un rendement de 72%. La diastéréosélectivité inférieure observée pour la cycloisomérisation de l'éther de méthallyle peut être expliquée en considérant le modèle d'état de transition de conformation bateau-croisé $\mathbf{ET_1}$ précédemment proposé pour la cyclopropanation intramoléculaire. En effet, il existe une interaction stérique entre l'atome d'or du vinylcarbénoïde et le groupement méthyle de l'éther de méthallyle qui déstabilise cet état de transition. Le passage par l'état de transition chaise $\mathbf{ET'_1}$ pourrait alors être compétitif en termes d'énergie d'activation. Notons que la présence du groupement méthyle en position axiale n'engendre pas d'interactions 1,3-diaxiales déstabilisantes dans $\mathbf{ET'_1}$ en raison de la présence du groupement isopropylidène et de l'oxygène (Schéma 167).

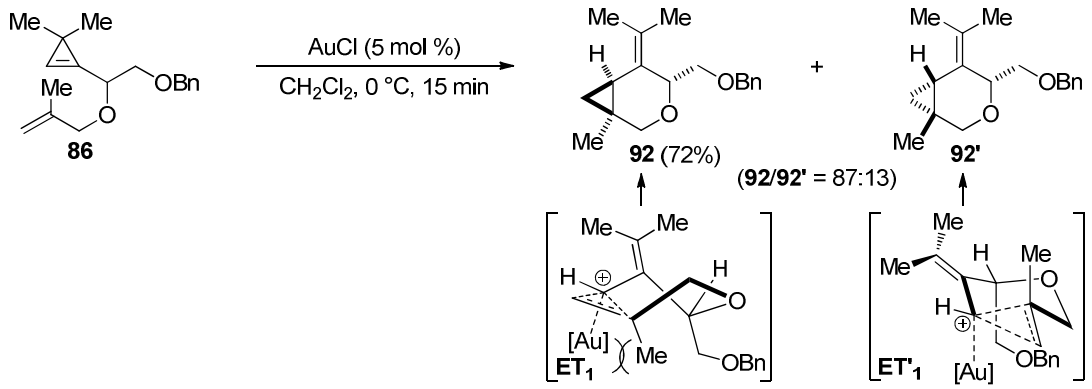
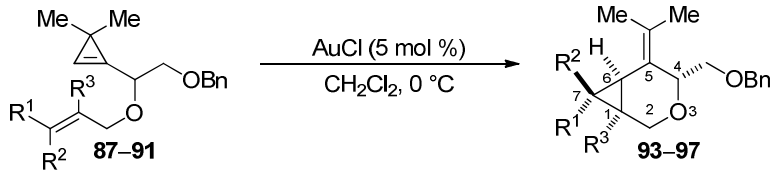


Schéma 167

Dans les mêmes conditions, les cyclopropène-ènes **87** et **88**, possédant une double liaison de configuration (*E*), ont été transformés de manière totalement diastéréosélective (rd > 95:5) en hétérocycles oxygénés bicycliques **93** et **94**, possédant un cyclopropane trisubstitué, avec des rendements de 93% et 97%, respectivement. Les éthers allyliques

possédant une double liaison trisubstituée se sont révélés être des substrats réactifs, malgré l'encombrement stérique. Ainsi, l'éther de prényle **89** a été transformé avec une diastéréosélectivité totale en composé oxabicyclique **95** (98%). L'éther de géranyle **90** et l'éther de néryle **91** ont conduit de manière totalement diastéréosélective et avec d'excellents rendements aux 3-oxabicyclo[4.1.0]heptanes **96** (97%) et **97** (99%), respectivement, épimères en C7. Ce dernier résultat indique que la cyclopropanation intramoléculaire de la double liaison de l'éther allylique par le carbène d'or, engendré par ouverture du cyclopropène, met en jeu un processus stéréospécifique (Tableau 10).



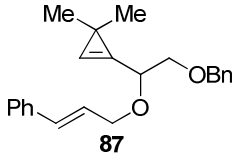
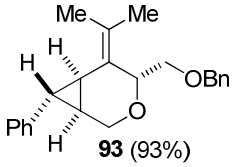
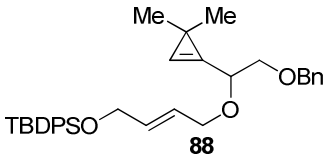
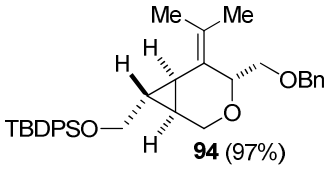
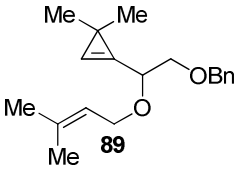
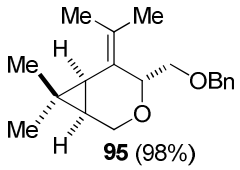
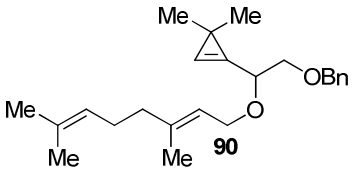
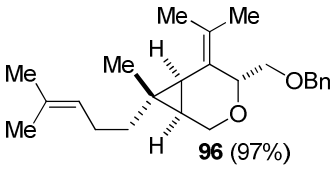
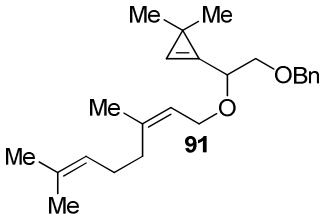
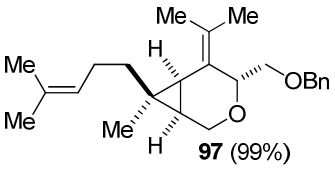
Ethers	Temps	Produits (Rdt)	rd
 **87**	15 min	 **93** (93%)	> 95:5
 **88**	15 min	 **94** (97%)	> 95:5
 **89**	15 min	 **95** (98%)	> 95:5
 **90**	15 min	 **96** (97%)	> 95:5
 **91**	90 min	 **97** (99%)	> 95:5

Tableau 10

La configuration relative des carbones asymétriques C4 et C6 (et C1) dans les composés **93**–**97** a été attribuée par analogie avec celle déterminée sans ambiguïté pour le composé bicyclique **72** (dont le cycle à trois chaînons est substitué par des atomes d'hydrogène). La configuration relative des carbones C7 et C6/C1 dans les composés **93** et **94**, possédant un cyclopropane trisubstitué, a pu être confirmée, à partir de l'examen du spectre de RMN ^{1}H, par évaluation des constantes de couplage entre les protons cyclopropaniques. En effet, les constantes de couplage entre H1 et H6 ont été évaluées à 8.7 Hz pour les composés **93** et **94**, valeur qui indique une orientation relative *syn* entre ces deux protons. Le proton H7 est couplé aux protons H1 et H6 avec des constantes de couplages de l'ordre de 4.7–4.8 Hz caractéristiques d'une orientation relative *anti* (Figure 1).[176]

Figure 1

La cyclopropanation intramoléculaire d'un éther allylique possédant une double liaison α,β-disubstituée de configuration (*E*) conduit donc à un 3-oxabicyclo[4.1.0]heptane dans lequel les atomes d'hydrogène en C1 et C7 sont *anti*. Ceci montre que l'information stéréochimique (isomérie géométrique) initialement présente dans les éthers allyliques se retrouve dans les produits finaux de cycloisomérisation. C'est grâce à ce résultat que nous avons attribué la configuration relative des composés bicycliques **96** et **97** résultant de la cycloisomérisation des éthers de géranyle **90** et de néryle **91**, respectivement, qui s'effectue avec cyclopropanation stéréospécifique de la double liaison α,β,β-trisubstituée.

La cycloisomérisation d'éthers allyliques dérivés de divers cyclopropénylcarbinols a ensuite été étudiée.

[176] (a) Schaefer, T.; Hruska, F.; Kotowycz, G. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 75-80. Pour des exemples, voir: (b) Beruben, D.; Marek, I.; Normant, J. F.; Platzer, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2488-2501. (c) Leung, S.-K.; Chiu, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2709-2712.

3.2.2 - Cycloisomérisation d'éthers allyliques dérivés de divers cyclopropényl-carbinols secondaires

3.2.2.1 - Synthèse des substrats requis pour l'étude

La synthèse de cyclopropénylcarbinols secondaires requis pour l'étude est particulièrement aisée puisqu'il suffit de faire réagir le 3,3-diméthylcyclopropényllithium, engendré à partir du tribromocyclopropane **69** [*n*-BuLi (1.9 équiv), Et_2O, -78 °C à -10 °C], avec divers aldéhydes. Afin de vérifier que le groupement benzyloxy situé à proximité du cyclopropène, dans les substrats utilisés précédemment, n'exerçait aucune influence sur la cycloisomérisation, le 3,3-diméthylcyclopropényllithium a été condensé avec le 4-benzyloxybutanal[177] (Et_2O, -50 °C à ta). Le cyclopropénylcarbinol **98**, possédant une plus longue chaîne alkyle substituée en position terminale par un éther benzylique, a été isolé avec un rendement de 42%. Ce dernier a ensuite été converti en éther d'allyle **99** (93%) dans les conditions habituelles (AllylBr, *t*-BuOK, THF, 0 °C à ta) (Schéma 168).

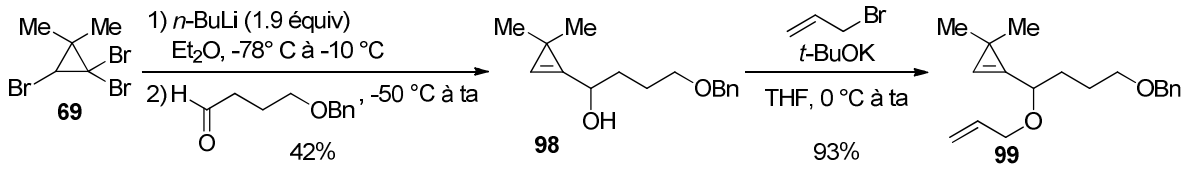


Schéma 168

La synthèse de cyclopropénylcarbinols secondaires possédant un substituant ramifié a ensuite été réalisée. L'aldéhyde partenaire a été préparé à partir de l'ester de Roche de configuration (*S*). Ce dernier a été protégé sous forme d'éther de *p*-méthoxybenzyle (PMB) par réaction avec le trichloroacétimidate de *p*-méthoxybenzyle en présence de CSA (CH_2Cl_2, ta). Après réduction de l'ester par le DIBAL-H (CH_2Cl_2, -78 °C), l'aldéhyde (*S*)-**100** a été obtenu (76%, deux étapes à partir de l'ester de Roche).[178] L'addition du 3,3-diméthylcyclopropényllithium, engendré à partir du tribromocyclopropane **69** [*n*-BuLi (1.9 équiv), Et_2O, -78 °C à -10 °C], a fourni un mélange des cyclopropénylcarbinols diastéréomères **101** et **102** dans un rapport de 30:70 avec un rendement global de 83%. Les cyclopropénylcarbinols épimères **101** et **102** sont difficilement séparables par

[177] Synthétisé en deux étapes à partir du butane-1,4-diol, voir: Ihara, M.; Taniguchi, T.; Tokunaga, Y.; Fukumoto, K. *Synthesis* **1995**, 1405-1410.
[178] Walkup, R. D.; Kahl, J. D.; Kane, R. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9113-9116.

chromatographie éclair sur colonne de gel de silice mais leur séparation a pu être réalisée en utilisant un appareil de chromatographie à moyenne pression (MPLC) (Schéma 169).

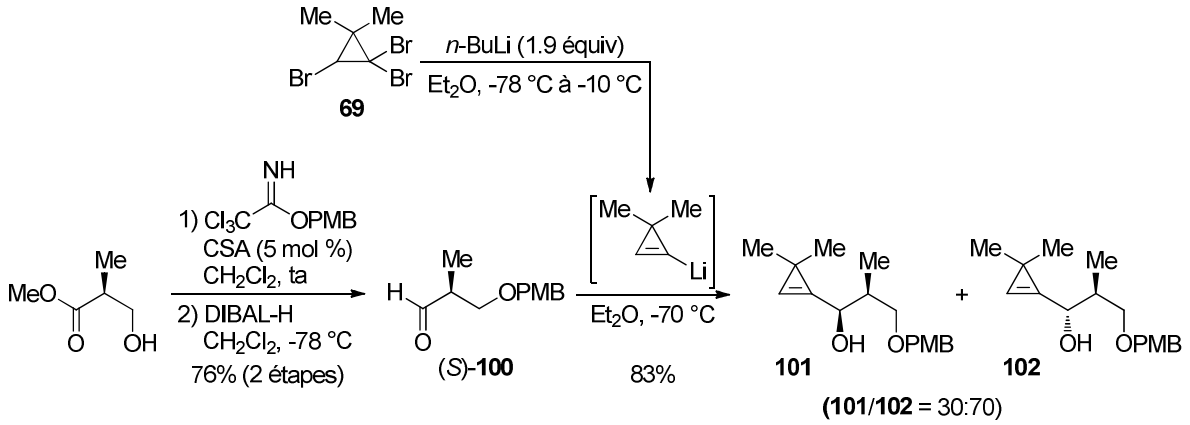


Schéma 169

La configuration relative des cyclopropénylcarbinols **101** et **102** a été déterminée grâce à des corrélations chimiques. Un mélange équimolaire des cyclopropénylcarbinols **101** et **102**[179] a été soumis à un dédoublement cinétique par époxydation de Sharpless en présence de (+)-tartrate de diéthyle, de *t*-BuOOH (0.4 équiv) et de Ti(O*i*-Pr)$_4$ (CH_2Cl_2, -23 °C).[180] L'analyse du spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel indique clairement que seul le cyclopropénylcarbinol **102** (épimère majoritaire) a été oxydé et finalement transformé en β-hydroxyaldéhyde **103** alors que le cyclopropénylcarbinol **101** est intact dans ces conditions (Schéma 170).

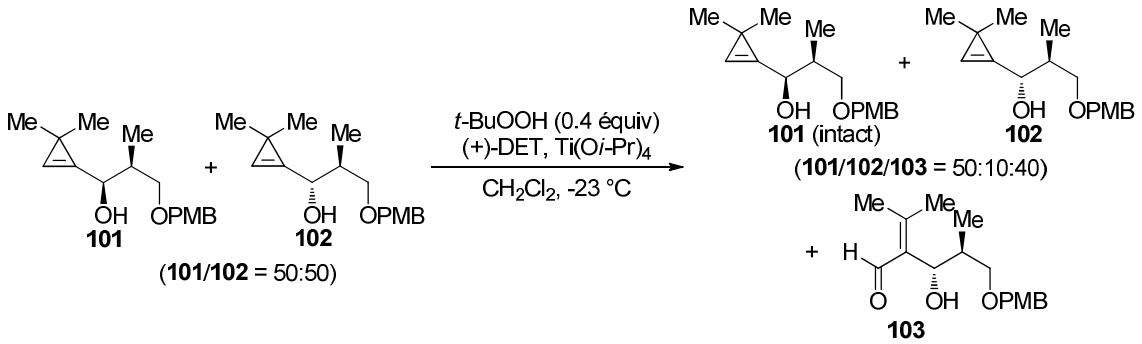


Schéma 170

[179] La proportion des deux diastéréomères **101** et **102** a été vérifiée par spectroscopie RMN ^{1}H avant l'expérience.
[180] Basheer, A.; Mishima, M.; Marek, I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1076-4079.

Cette expérience semble indiquer que le carbone asymétrique portant le groupement hydroxy est de configuration absolue (*S*) dans le cyclopropénylcarbinol **102** (épimère majoritaire) et donc (*R*) dans l'épimère **101**.

Afin de confirmer ce résultat, la double liaison du cyclopropénylcarbinol **101** a été soumise à une hydroalumination ($LiAlH_4$, Et_2O, reflux) pour fournir le cyclopropylcarbinol **104** avec un rendement de 76% et une excellente diastéréosélectivité (rd = 95:5).[69d] Le traitement du 1,3-diol monoprotégé **104** par la DDQ en milieu anhydre (tamis moléculaire 4Å, CH_2Cl_2, ta) a permis de former l'acétal de *p*-méthoxyphényle correspondant (52%) sous la forme d'un mélange d'épimères **105** et **105'** (rd = 83:17) au niveau du carbone acétalique.[181] L'épimère majoritaire **105** a pu être complètement caractérisé et les constantes de couplage entre les protons H4, H5 d'une part et H5, H6 d'autre part ont été mesurées. Les valeurs trouvées indiquent que le cyclopropane (en C4) et le groupement méthyle (en C5) occupent des positions équatoriale et axiale, respectivement, sur le conformère chaise du 1,3-dioxane **105**. Ce résultat permet de confirmer la configuration relative du cyclopropénylcarbinol **101** (Schéma 171).

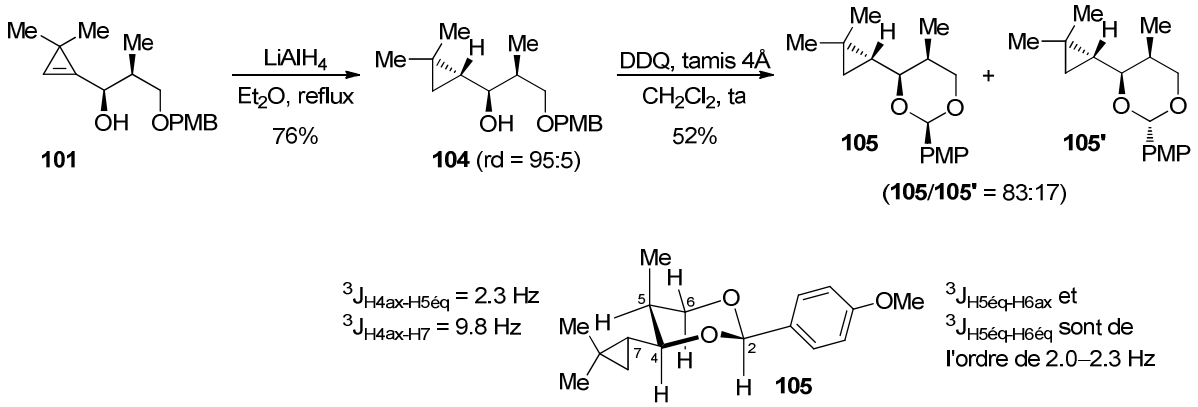


Schéma 171

L'application du modèle de Felkin-Anh pour l'addition du 3,3-diméthylcyclopropényl-lithium sur l'aldéhyde (*S*)-**100** prévoit l'obtention majoritaire du cyclopropénylcarbinol **101** dans lequel l'orientation relative des groupements méthyle et hydroxy (dans la conformation zig-zag) est *syn*. En réalité, les corrélations chimiques réalisées montrent que c'est le

[181] Signalons que le traitement du cyclopropène **101** par la DDQ conduit à un mélange complexe de produits d'où la nécessité de réduire la double liaison par hydroalumination avant cette opération.

cyclopropénylcarbinol **102** (*anti*) qui est le diastéréomère majoritaire.[182] La réaction étant réalisée dans l'éther éthylique qui est un solvant peu complexant, et en présence d'un équivalent de LiBr (engendré lors de la formation du lithien à partir du tribromocyclopropane **69**), il est possible que le chélate de lithium à six chaînons **106** intervienne comme conformère réactif. L'attaque axiale du nucléophile sur ce dernier (*via* un état de transition chaise et non bateau-croisé) en *anti* du groupement méthyle permettrait d'expliquer la formation majoritaire du cyclopropénylcarbinol épimère **102** (Schéma 172).[183]

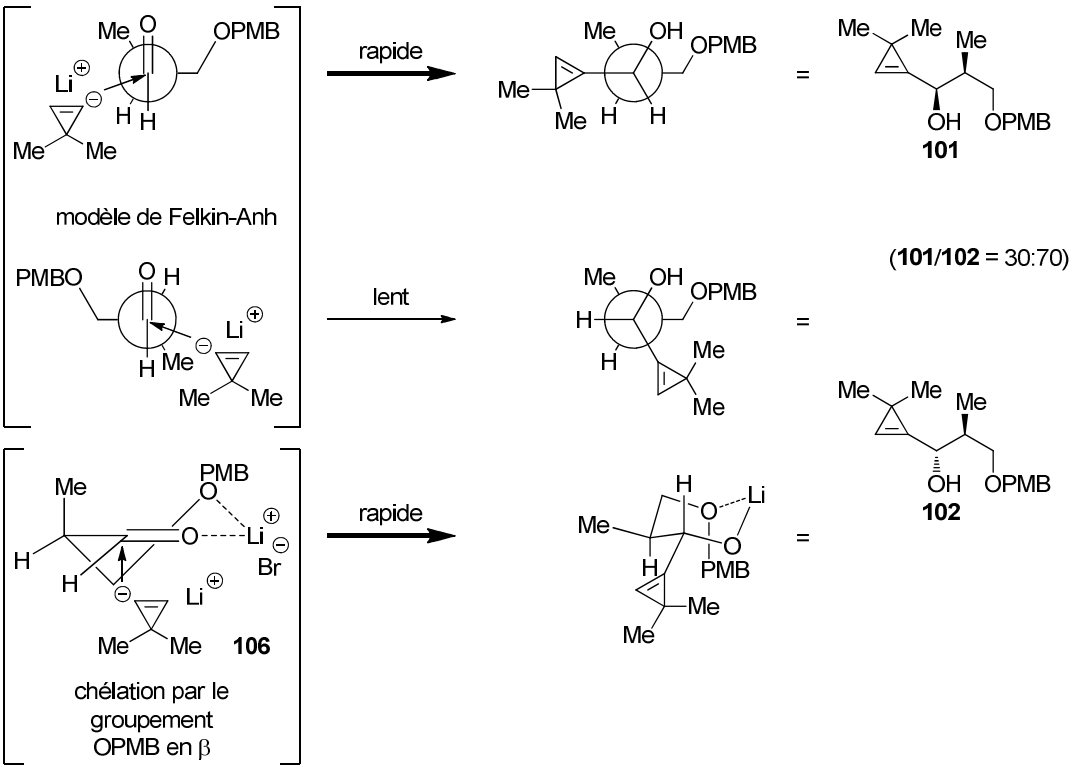
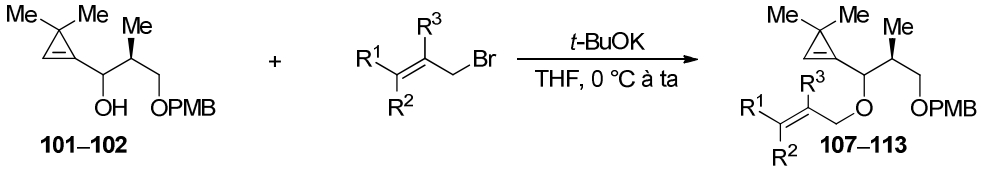


Schéma 172

A partir des cyclopropénylcarbinols épimères **101** et **102**, des éthers allyliques diversement substitués ont été préparés par alkylation avec des bromures allyliques dans les conditions habituelles (*t*-BuOK, THF, 0 °C à ta). Les éthers d'allyle substitués correspondants **107**–**113** ont été isolés avec de bons rendements (70–87%) et les résultats ont été regroupés dans le Tableau 11.

[182] L'addition du 3,3-diméthylcyclopropényllithium sur l'aldéhyde dérivé de l'ester de Roche protégé sous forme d'éther de TBDPS conduit à un mélange de deux diastéréomères dans un rapport 55:45 ce qui indique un contrôle de type Felkin-Anh peu efficace par le substrat de la diastéréosélectivité de cette addition nucléophile
[183] Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191-1224.



Alcools	Bromures allyliques	Ethers (Rdt)
101	Br	**107** (87%)
101	Me, Me, Br	**108** (87%)
102	Br	**109** (84%)
102	Ph, Br	**110** (70%)
102	Me, Me, Br	**111** (74%)
102	Me, Me, Br	**112** (72%)
102	Me, Me, Br	**113** (79%)

Tableau 11

La cycloisomérisation des éthers allyliques **99** et **107–113**, issus des cyclopropénylcarbinols secondaires **98**, **101** et **102**, par AuCl a été ensuite étudiée.

*3.2.2.2 - Cycloisomérisation des cyclopropène-ènes **99** et **107–113***

Le traitement du composé **99** dans les conditions optimisées pour la cycloisomérisation de cyclopropène-ènes [AuCl (5 mol %), CH_2Cl_2, 0 °C, 15 min] a conduit à l'éther bicyclique **114** sous la forme d'un unique diastéréomère détectable par analyse du brut réactionnel par spectroscopie RMN. Après purification, le produit **114** a été isolé avec un rendement de 93%. Ce résultat montre que la diastéréosélectivité demeure excellente lorsque le substituant du cyclopropénylcarbinol est une chaîne alkyle linéaire et que le groupement benzyloxy se trouve en position δ par rapport au cyclopropène (Schéma 173).

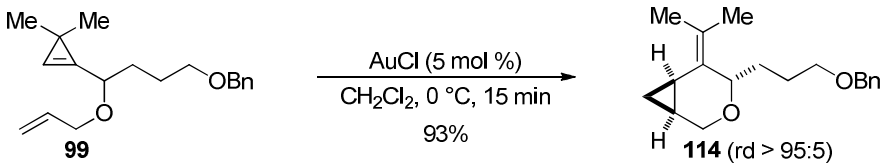
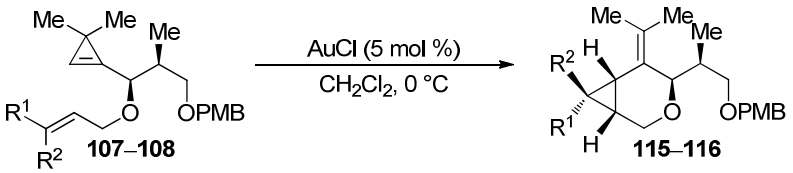


Schéma 173

La cycloisomérisation des éthers d'allyle **107** et de prényle **108** a conduit aux 3-oxabicyclo[4.1.0]heptanes **115** et **116** avec d'excellents rendements de 87% et 92% et une diastéréosélectivité totale (Tableau 12).



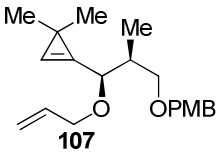
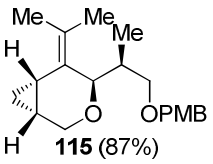
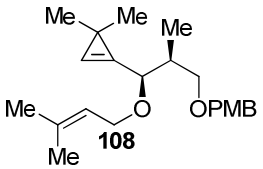
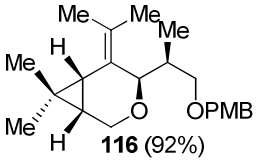
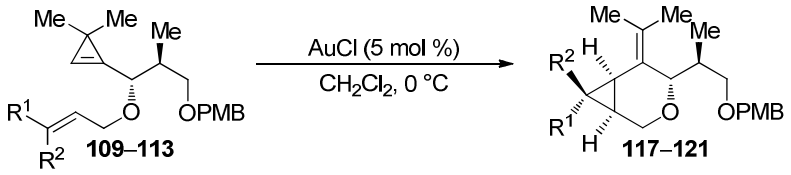
Ethers	Temps	Produits (Rdt)	rd
	15 min		> 95:5
	15 min		> 95:5

Tableau 12

De manière similaire, tous les éthers allyliques substitués possédant une double liaison terminale, α,β-disubstituée ou α,β,β-trisubstituée **109–113** ont conduit aux 3-oxa-bicyclo[4.1.0]heptanes correspondants **117–121** sous la forme d'uniques diastéréomères isolés avec d'excellents rendements (84–98%). Les résultats montrent que la présence d'un substituant sur le carbone asymétrique en β du cyclopropène, et quelle que soit la configuration relative de ce dernier, n'a aucun effet adverse sur la réactivité et la diastéréosélectivité de la cycloisomérisation des cyclopropène-ènes correspondants (Tableau 13).



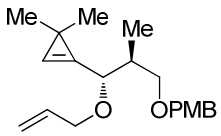
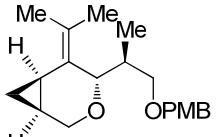
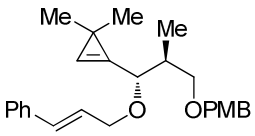
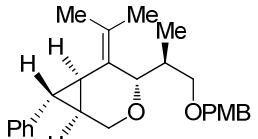
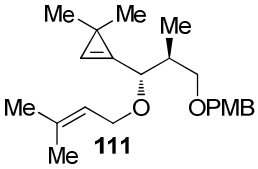
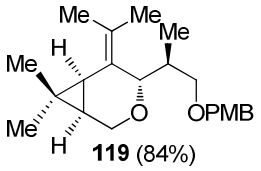
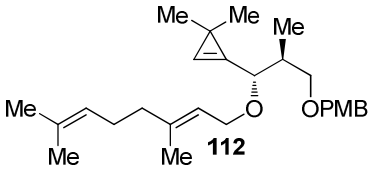
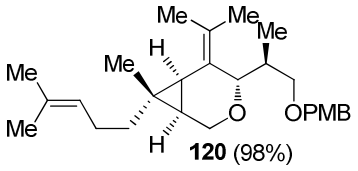
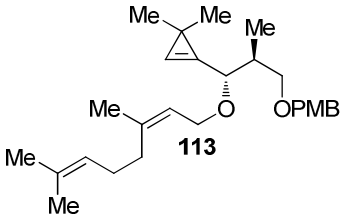
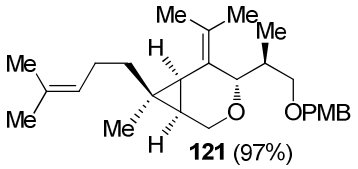
Ethers	Temps	Produits (Rdt)	rd
 **109**	15 min	 **117** (93%)	> 95:5
 **110**	15 min	 **118** (90%)	> 95:5
 **111**	15 min	 **119** (84%)	> 95:5
 **112**	15 min	 **120** (98%)	> 95:5
 **113**	15 min	 **121** (97%)	> 95:5

Tableau 13

3.2.3 - Bilan

La cycloisomérisation des éthers allyliques dérivés de 3,3-diméthylcyclopropényl-carbinols secondaires diversement substitués, catalysée par le chlorure d'or, conduit à des 5-isopropylidène-3-oxabicyclo[4.10]heptanes avec d'excellents rendements (72–99%) et généralement sous forme d'uniques diastéréomères sauf dans le cas particulier des éthers de méthallyle (R^3 = Me) où une érosion de la diastéréosélectivité a été observée (Schéma 174).[184]

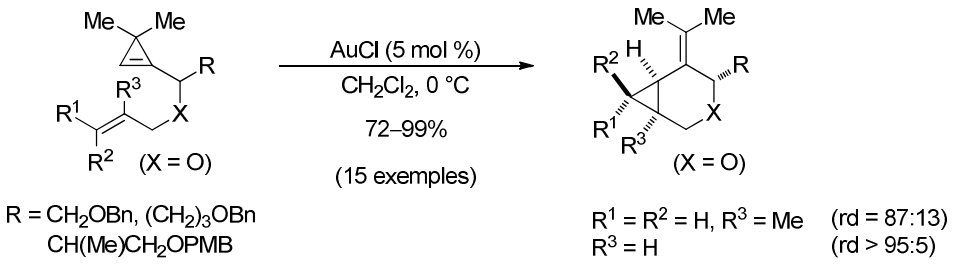


Schéma 174

Dans la suite de nos travaux, nous nous sommes intéressés à la cycloisomérisation de dérivés de *N*-allylcyclopropénylcarbinylamines substituées (X = NP, P = groupement électroattracteur).

3.3 - Cycloisomérisation de N-allylcyclopropénylcarbinylamines

3.3.1 - Synthèse des substrats requis pour l'étude

Le 3,3-diméthylcyclopropényllithium, engendré à partir du tribromocyclopropane **69** [*n*-BuLi (1.9 équiv), Et_2O, -78 °C à -10 °C], a été condensé avec la *N*-tosylbenzaldimine **122** (Et_2O/THF, -50 °C à ta) pour former le sulfonamide **123** (81%). Notons qu'il indispensable d'utiliser le THF comme co-solvant pour permettre la solubilisation de l'imine tosylée. L'atome d'azote a été alkylé dans des conditions douces (K_2CO_3, DMF, ta) par le bromure d'allyle et le bromure de méthallyle pour conduire aux sulfonamides *N*,*N*-disubstitués **124** et **125**, respectivement, avec des rendements quasi-quantitatif (99%) (Schéma 175).

[184] Miege, F.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4144-4147.

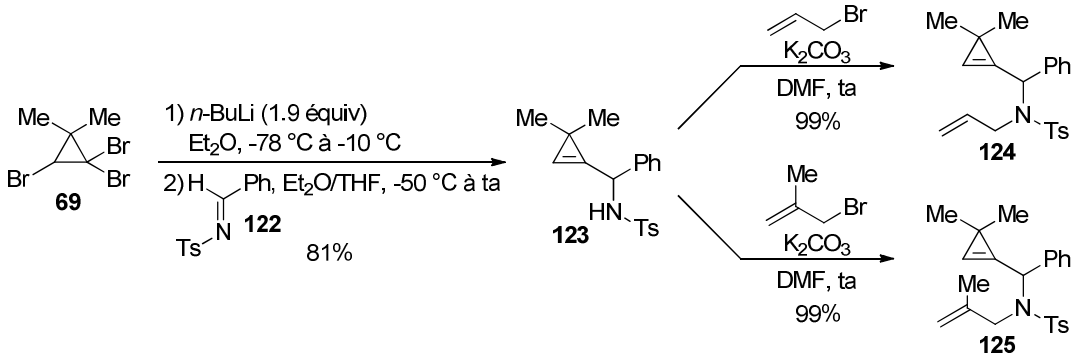


Schéma 175

Une seconde série de substrats, substitués par un groupement benzyloxyméthyle a été préparée. Le benzyloxyacétaldéhyde a tout d'abord été condensé avec le *p*-toluène-sulfonamide en présence de *p*-toluènesulfinate de sodium (HCOOH, H_2O/MeOH, ta) pour former l'adduit **126**. Ce dernier a été immédiatement traité par $NaHCO_3$ (H_2O/CH_2Cl_2, reflux) pour engendrer la *N*-tosylimine **127** (84%, deux étapes à partir du benzyloxyacétaldéhyde).[185] L'addition du 3,3-diméthylcyclopropényllithium, engendré *in situ* à partir du tribromocyclopropane **69**, sur l'imine **127** a fourni la *N*-tosylcyclopropénylcarbinylamine **128** avec un rendement de 71% (Schéma 176).

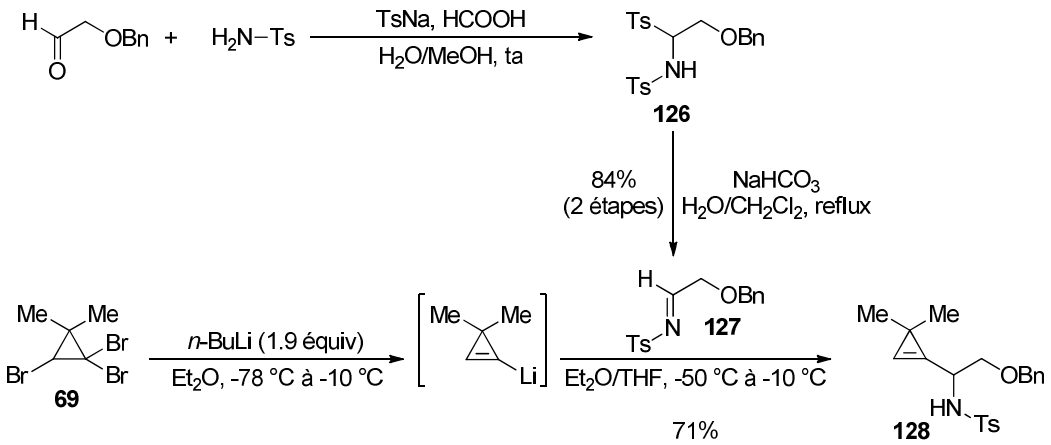


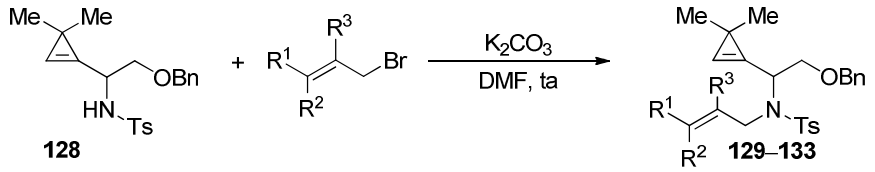
Schéma 176

Le sulfonamide **128** a été alkylé par différents bromures allyliques commerciaux ou facilement accessibles[186] (K_2CO_3, DMF, ta) pour conduire aux sulfonamides *N*,*N*-disubstitués

[185] (a) Chemla, F.; Hebbe, V.; Normant, J.-F. *Synthesis* **2000**, 75-77. (b) Wang, Y.-Q.; Song, J.; Hong, R.; Li, H.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8156-8157.

[186] **134** a été synthétisé en une étape (88%) par traitement du (*Z*)-4-*tert*-butyldiphénylsilyloxybut-2-én-1-ol avec PPh_3, Br_2, Et_3N, (CH_2Cl_2, 0 °C à ta), voir: Lemieux, R. M.; Devine, P. L.; Mechelke, M. F.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3585-3589.

129–133 correspondants avec de très bons rendements (90–99%). Les résultats sont reportés dans le Tableau 14.



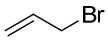
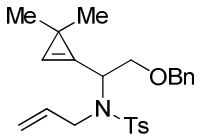
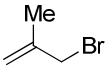
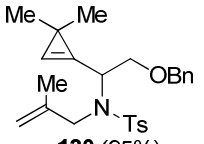
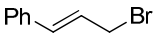
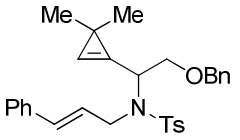
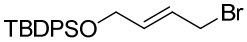
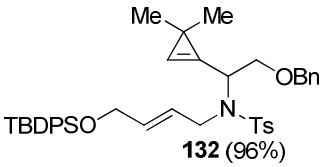
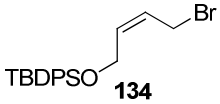
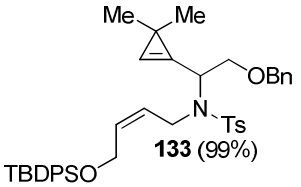
Bromures allyliques	Produits (Rdt)
	 **129** (91%)
	 **130** (95%)
	 **131** (90%)
 **85**	 **132** (96%)
 **134**	 **133** (99%)

Tableau 14

Bien que l'utilisation du groupement électroattracteur tosyle soit particulièrement intéressante, puisqu'il n'induit pas la formation de rotamères, sa coupure peut se révéler difficile.[187] Afin de vérifier qu'un carbamate de *tert*-butyle, plus facile à couper, pouvait être

[187] (a) Cette opération est généralement réalisée avec le naphtalénure de sodium (DME ou THF, -78 °C), voir: (a) Ji, S.; Gortler, L. B.; Waring, A.; Battisti, J.; Bank, S.; Closson, X. D.; Wriede, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5311-5312. L'utilisation de SmI_2 dans des conditions particulières (H_2O/Amine/THF, ta) a été décrite, voir: (b) Ankner, T.; Hilmersson, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 503-506.

compatible avec les conditions de la cycloisomérisation, la *N*-Boc-*N*-allylcyclopropényl-carbinylamine **138** a été synthétisée. Le benzyloxyacétaldéhyde a été condensé avec le carbamate de *tert*-butyle en présence *p*-toluènesulfinate de sodium (HCOOH, MeOH, ta) pour former l'adduit **135**.[188] Le traitement du composé **135** par un excès de 3,3-diméthyl-cyclopropényllithium (4 équiv) conduit directement à la *N*-Boc cyclopropénylcarbinylamine **137** avec un rendement de 71%, la *N*-Boc imine **136** (instable) étant formée *in situ* dans ces conditions. Le groupement *tert*-butoxycarbonyle présent sur l'atome d'azote ne permet pas de réaliser l'allylation dans des conditions aussi douces que celles utilisées précédemment pour les sulfonamides, plus acides. Cependant, le traitement du carbamate **137** par KHMDS en présence d'un excès de bromure d'allyle (THF, 0 °C) a permis d'obtenir le substrat **138** avec un excellent rendement de 99% (Schéma 177).

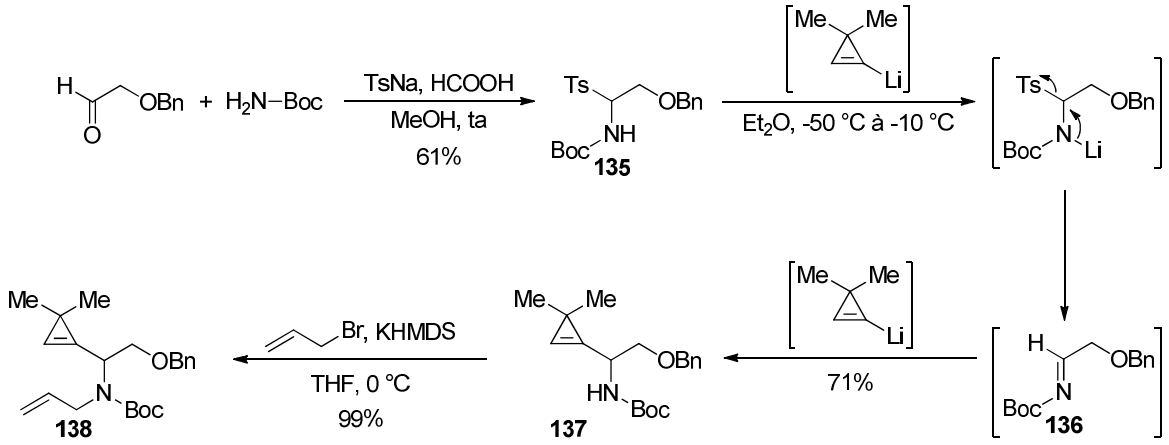


Schéma 177

Disposant de *N*-allyl-cyclopropénylcarbinylamines diversement substituées, leur cycloisomérisation en présence de chlorure d'or(I) a été étudiée afin d'obtenir des composés hétérocycliques azotés.

3.3.2 - Cycloisomérisation de *N*-allyl-cyclopropénylcarbinylamines catalysée par le chlorure d'or(I)

En présence d'une quantité catalytique de AuCl (CH_2Cl_2, 0 °C, 10 min), le cyclopropène-ène **124**, comportant un sulfonamide, a été converti en 3-azabicyclo-[4.1.0]heptane **139** avec un rendement quasi-quantitatif et sous la forme d'un seul diastéréomère détectable par analyse par spectroscopie RMN ^{1}H. La diastéréosélectivité de la

[188] A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964–12965.

cycloisomérisation des cyclopropène-ènes est donc également excellente en série azotée.[189] Signalons que le groupement isopropylidène du composé **139** a pu être transformé en groupement carbonyle par ozonolyse (CH_2Cl_2, -78 °C) suivie d'un traitement réducteur de l'ozonide résultant (PPh_3, -78 °C à ta). La cétone **140** a alors été obtenue avec un rendement de 99% sous la forme d'un unique diastéréomère (Schéma 178).

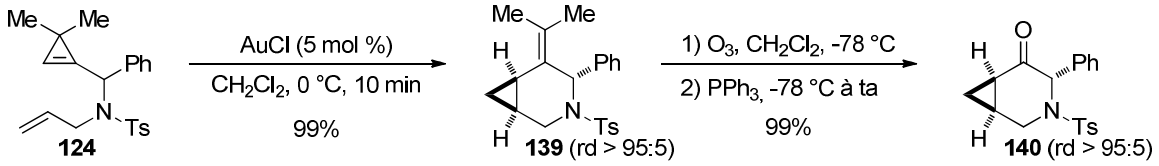


Schéma 178

Dans les mêmes conditions [AuCl (5 mol %), CH_2Cl_2, 0 °C], le sulfonamide **125**, substitué par un groupement méthallyle, a été transformé en un mélange d'hétérocycles azotés bicycliques diastéréomères **141** et **141'** (inséparables) dans un rapport de 92:8 (99%). Comme en série oxygénée, un substituant méthallyle sur l'hétéroatome conduit à une diminution de la diastéréosélectivité mais cette dernière est meilleure en série azotée. La cycloisomérisation des *N*-allyl-*N*-tosylcyclopropénylcarbinylamines substitués par un groupement benzyloxy-méthyle a ensuite été étudiée. Les *N*-allyl- et *N*-méthallylcyclopropénylcarbinylsulfonamides **129** et **130** ont été convertis en hétérocycles azotés **142** (93%) et **143** (89%) avec une diastéréosélectivité excellente (rd ≥ 95:5) dans les deux cas. En revanche, avec le sulfonamide **131**, dans lequel l'atome d'azote est substitué par un groupement cinnamyle, une diminution significative de la diastéréosélectivité a été curieusement observée. La cycloisomérisation de **131** catalysée par AuCl a conduit à un mélange de composés azabicycliques diastéréomères **144** et **144'** dans un rapport de 75:25 avec un rendement global de 92%. Les deux diastéréomères ont pu être séparés par chromatographie sur plaque préparative de gel de silice. Afin de savoir si cette diminution de la diastéréosélectivité allait être observée avec d'autres substrats possédant une double liaison α,β-disubstituée, la réactivité des sulfonamides isomères géométriques **132** et **133**, dont la double liaison est substituée par un groupement (*tert*-butyldiphénylsilyloxy)méthyle, a été examinée. L'isomère **132** de configuration (*E*) a fourni par cycloisomérisation un mélange des 3-azabicylo[4.1.0]heptanes **145** et **145'** dans un rapport de 90:10 avec un rendement global de 91%. Quant à l'isomère géométrique de

[189] La configuration relative du composé azoté **139** a été attribuée par analogie avec les résultats obtenus en série oxygénée.

configuration (*Z*) **133**, sa cycloisomérisation a conduit à l'hétérocycle **146** (97%) sous la forme d'un unique diastéréomère (Tableau 15).

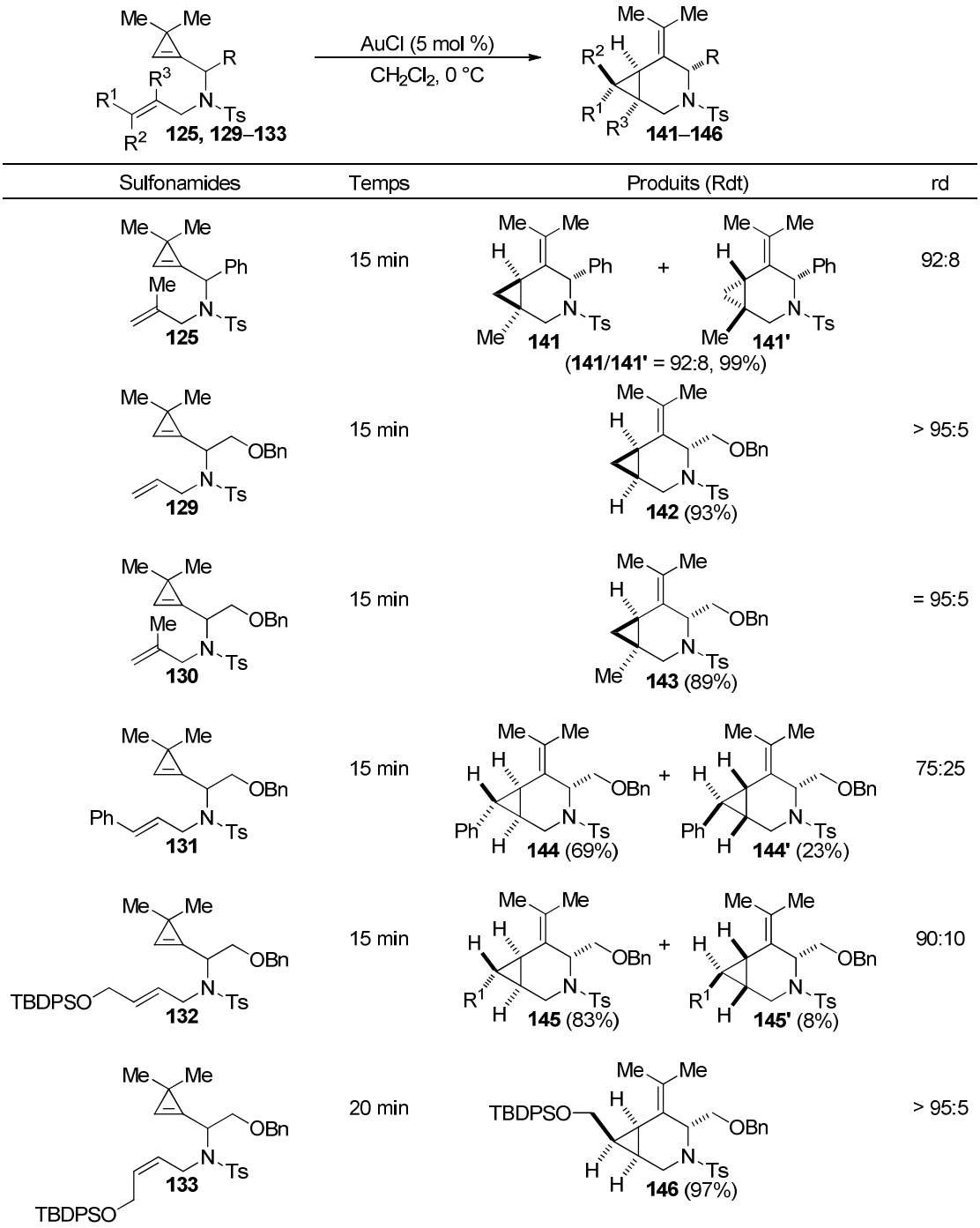


Tableau 15

Le comportement du carbamate de *tert*-butyle **138** a également été étudié. Le groupement carbamate est compatible avec les conditions de la cycloisomérisation [AuCl (5 mol %), CH_2Cl_2, 0 °C, 2 h], bien que celle-ci soit légèrement plus lente, mais il est difficile

de déterminer la diastéréosélectivité de la réaction par analyse du spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel en raison de la présence de rotamères. Le milieu réactionnel a donc été traité par un excès d'acide trifluoroacétique (CH_2Cl_2, 0 °C à ta) afin de réaliser la déprotection de l'atome d'azote de façon monotope. La méthanopipéridine **147** a alors été obtenue de manière totalement diastéréosélective (rd > 95:5) et isolée avec un rendement de 83% (deux étapes à partir de **138**) (Schéma 179).

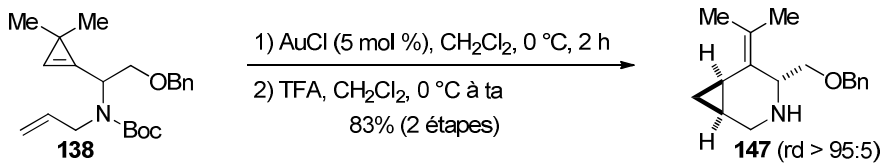


Schéma 179

3.3.3 - Bilan

Le champ d'application de la cycloisomérisation des cyclopropène-ènes catalysée par le chlorure d'or a pu être étendu avec succès aux *N*-allylcyclopropénylcarbinylamines dont l'atome d'azote est substitué par un groupement électroattracteur tosyle ou *tert*-butoxycarbonyle. Les rendements en 5-isopropylidène-3-azabicyclo[4.1.0]heptanes sont excellents et la diastéréosélectivité est généralement élevée (rd ≥ 90:10) sauf dans le cas d'un *N*-cinnamylcyclopropénylcarbinylsulfonamide (Schéma 180).

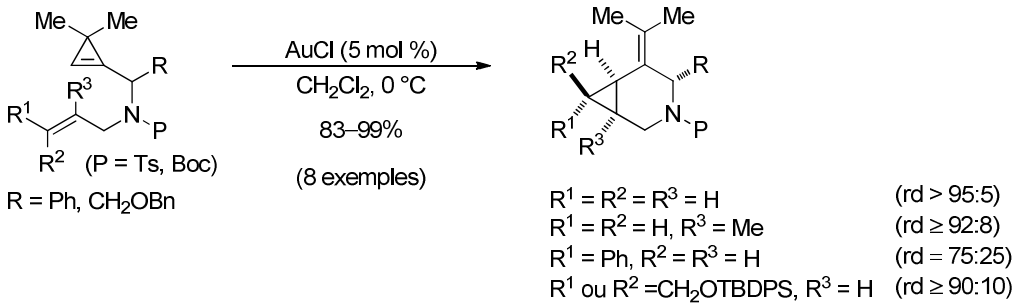


Schéma 180

Afin de vérifier que le champ d'application de la cycloisomérisation catalysée par les sels d'or(I) des cyclopropène-ènes n'était pas limité à la synthèse de composés hétérocycliques possédant un motif bicyclo[4.1.0]heptane, l'accès à des carbocycles fonctionnalisés a également été envisagé par cette méthode.

3.4 - Cycloisomérisation de cyclopropène-ènes catalysée par des complexes d'or(I): synthèse de bicyclo[4.1.0]heptanes

Des bicyclo[4.1.0]heptanes de type **Q** (R' = H ou OP) pourraient être synthétisés par cycloisomérisation des cyclopropène-ènes de type **R** correspondants catalysée par des complexes d'or(I). Les dérivés de cyclopropénylcarbinols ont été de nouveau considérés comme substrats (R = OH ou OP) car ils peuvent être facilement préparés par addition du 3,3-diméthylcyclopropényllithium sur des aldéhydes γ,δ-insaturés. Un autre avantage lié à cette sélection de substrats est la présence d'un groupement hydroxyle dans les bicycles carbonés résultant de la cycloisomérisation, qui peut se révéler utile pour des transformations ultérieures (Schéma 181).

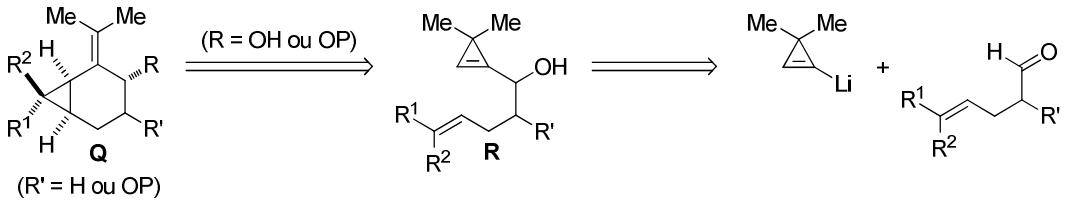


Schéma 181

3.4.1 - Synthèse des substrats requis pour l'étude

Le 3,3-diméthylcyclopropényllithium, engendré à partir du tribromocyclopropane **69** [*n*-BuLi (1.9 équiv), Et_2O, -78 °C à -10 °C], a été condensé avec le pent-4-énal (commercial) (Et_2O, -50 °C à ta) pour fournir le cyclopropénylcarbinol **148**, correspondant au substrat-type le plus simple, avec un rendement de 57% (Schéma 182).

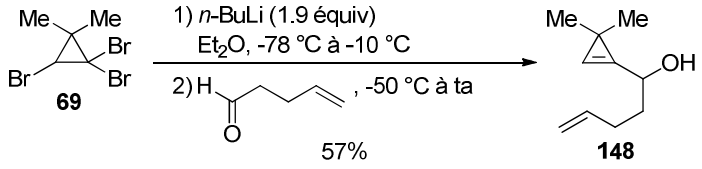


Schéma 182

Les composés carbonylés γ,δ-insaturés non commerciaux peuvent être facilement préparés en utilisant des réarrangements sigmatropiques [3,3] de dérivés d'alcools

allyliques.[190] Le but-3-ène-1,2-diol (commercial) a été monoprotégé sous forme d'éther de *tert*-butyldiphénylsilyle (TBDPSCl, imidazole, DMAP cat., DMF, ta) pour fournir l'alcool allylique secondaire **149** (98%). Ce dernier a été engagé dans un réarrangement de Johnson-Claisen en présence d'orthoacétate de triéthyle utilisé comme solvant (reflux, 1.5 h) et d'acide propionique. L'ester γ,δ-insaturé **150** a été obtenu avec un rendement de 79% et sous la forme d'un unique isomère géométrique de configuration (*E*). Afin de convertir le groupement carboéthoxy en aldéhyde, l'ester **150** a été d'abord transformé en amide de Weinreb **151** [MeON(Me)NH•HCl, *i*-PrMgCl (2 équiv), THF, -20 °C, 92%][191] et la réduction de l'amide **151** par le DIBAL-H (CH_2Cl_2, -78 °C) a permis d'obtenir l'aldéhyde γ,δ-insaturé **152** qui a été condensé avec le 3,3-diméthylcyclopropényllithium (Et_2O, -50 °C à ta) pour fournir le cyclopropénylcarbinol **153** (46% sur les deux étapes) (Schéma 183).

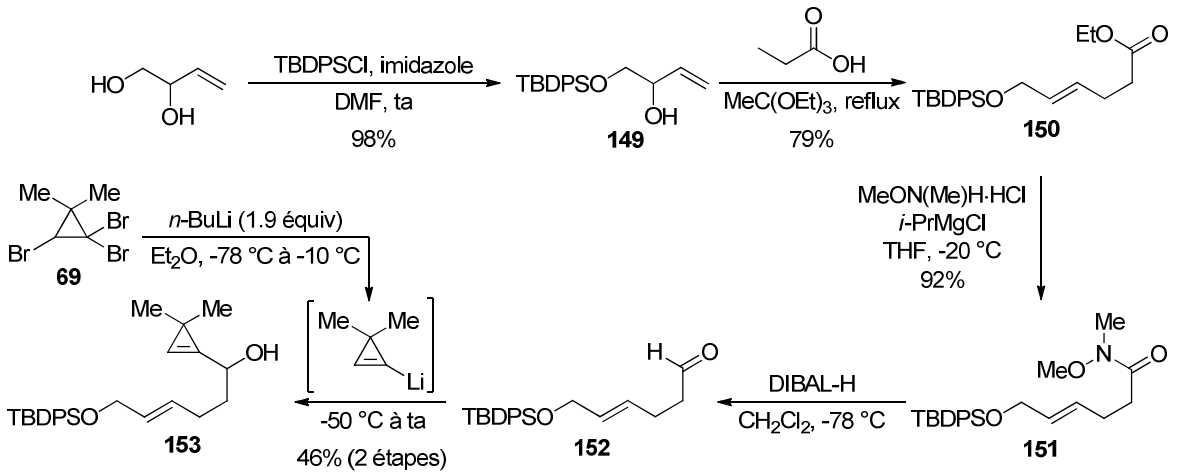


Schéma 183

Afin de synthétiser des bicycles carbonés possédant un motif 1,2-diol, la synthèse d'un autre substrat a été réalisée. Le glycolate protégé **154**[192] a été engagé dans un réarrangement d'Ireland-Claisen (KHMDS, TMSCl, THF, -78 °C à ta)[193] pour fournir, après hydrolyse, l'α-alcoxyacide γ,δ-insaturé **155**. Ce dernier a été immédiatement traité par le triméthylsilyldiazométhane ($MeOH/C_6H_6$, ta) pour conduire à l'ester méthylique **156** avec un excellent rendement de 98%. La réduction partielle de l'ester **156** en aldéhyde **158** ayant

[190] *The Claisen Rearrangement: Methods and Applications* (Eds.: Hiersemann, M.; Nubbemeyer, U.), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
[191] Williams, J. M.; Jobson, R. B.; Yasuda, N.; Marchesini, G.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5461-5464.
[192] Probst, N. P.; Haudrechy, A.; Plé, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4338-4341.
[193] Gould, T. J.; Balestra, M.; Wittman, M. D.; Gary, J. A.; Rossano, L. T.; Kallmerten, J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3889-3901.

échoué, celui-ci a été totalement réduit en alcool primaire **157** [DIBAL-H (2 équiv), CH_2Cl_2, -78 °C à ta, 71%] et une oxydation par le periodinane de Dess-Martin (DMP) a fourni l'α-alcoxyaldéhyde γ,δ-insaturé **158** désiré (85%) (Schéma 184).

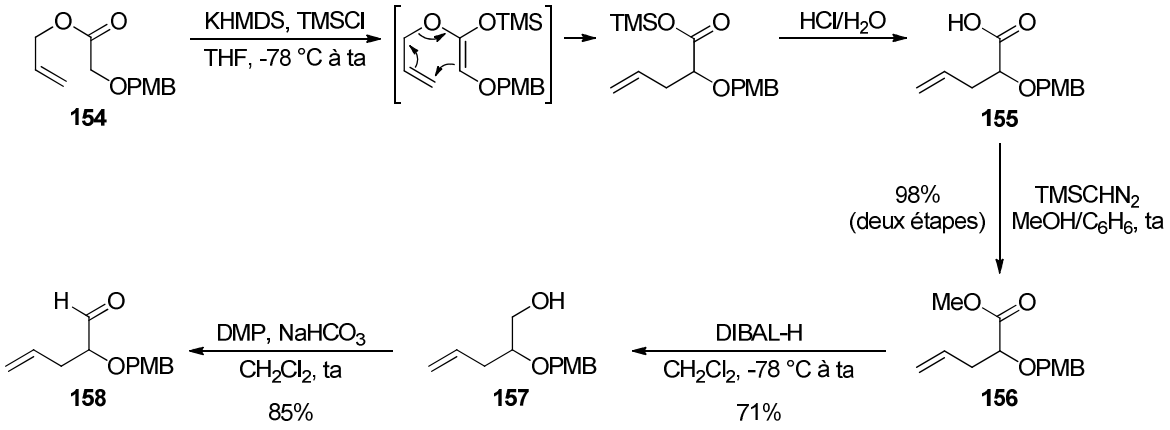


Schéma 184

L'addition du 3,3-diméthylcyclopropényllithium sur l'α-alcoxyaldéhyde **158** (Et_2O, -78 °C) a conduit à un mélange de deux cyclopropénylcarbinols épimères **159** et **160** dans un rapport de 65:35 avec un rendement global de 75%. Ces deux composés ont pu être séparés par chromatographie sur colonne. Nous avons initialement supposé que l'épimère majoritaire **159** correspondait à une addition nucléophile du lithien avec un contrôle de type Felkin-Anh exercé par le centre stéréogène adjacent.[183] L'épimère minoritaire **160** correspondrait alors à un mode d'addition anti-Felkin ou à un contrôle de type Cram-chélaté dû à la formation d'un chélate à cinq chaînons du lithium par le groupement carbonyle et par l'atome d'oxygène du groupement *p*-méthoxybenzyle. Lorsque le bromure de 3,3-diméthyl-cyclopropénylmagnésium, engendré par transmétallation du lithien cyclopropénique correspondant avec un excès de $MgBr_2$•OEt_2 (-50 °C à -10 °C), a été additionné à l'aldéhyde **158**, c'est l'épimère **160** qui a alors été obtenu de façon majoritaire (**160**/**159** = 90:10). L'acidité de Lewis supérieure du cation magnésium par rapport au lithium induit majoritairement un contrôle de type Cram-chélaté. C'est sur la base de ces résultats que nous avons attribué la configuration relative des alcools secondaires épimères **159** et **160** (Schéma 185).

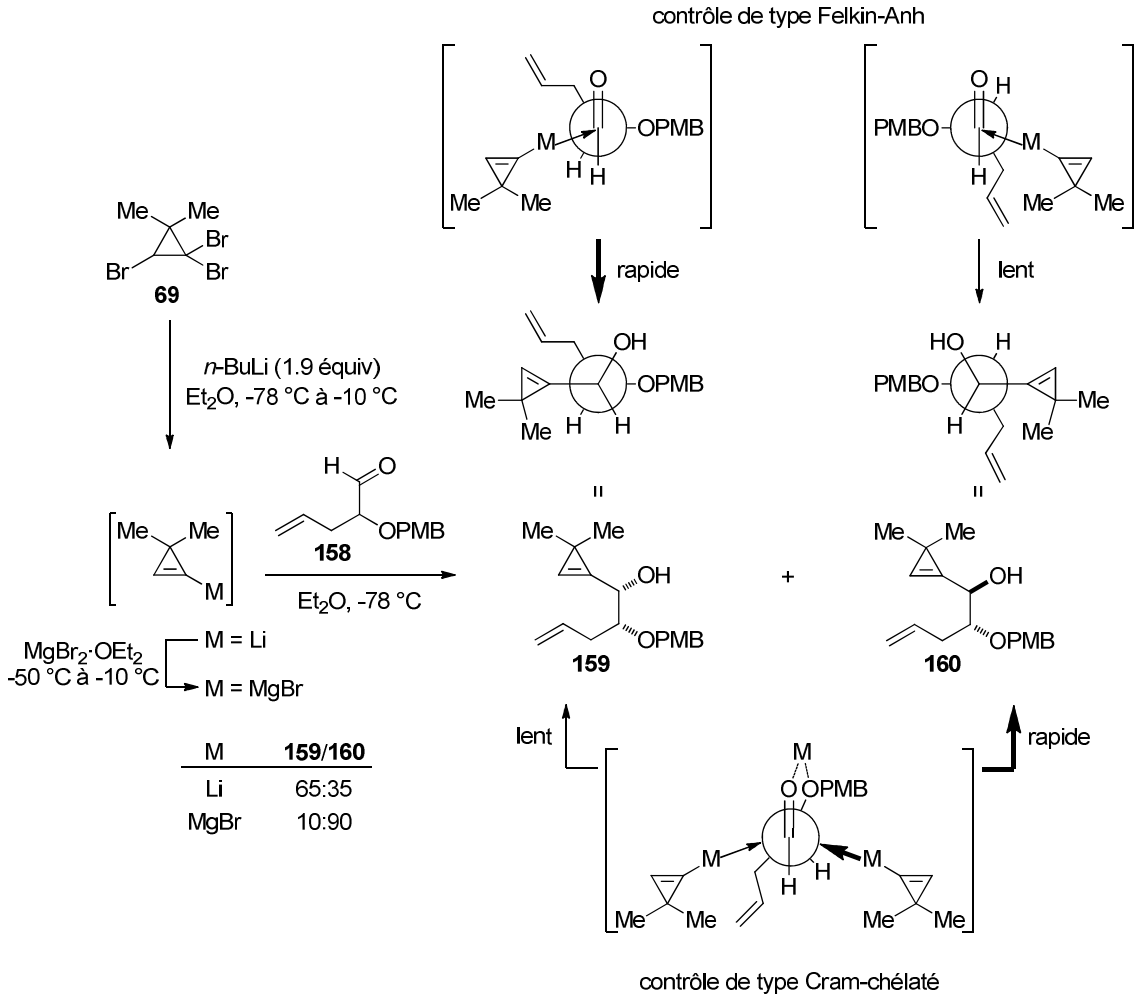


Schéma 185

La cycloisomérisation des cyclopropénylcarbinols **148**, **153**, **159** et **160** a ensuite été étudiée en présence de sels et de complexes d'or.

3.4.2 - Cycloisomérisation de cyclopropène-ènes: synthèse de bicyclo[4.1.0]-heptanes substitués

Le cyclopropénylcarbinol **148** possédant une chaîne homoallyle a été traité par AuCl (5 mol %) (CH_2Cl_2, 0 °C, 30 min). Le bicycloalcanol **161** résultant de la cycloisomérisation est cependant beaucoup trop volatil pour être isolé. La concentration partielle du milieu réactionnel suivie de l'analyse du résidu par spectroscopie RMN ^{1}H semble révéler la formation d'un mélange de bicycloalcanols diastéréomères dans un rapport de 87:13. Cependant, un des diastéréomères peut être beaucoup plus volatil que l'autre et être partiellement évaporé lors de la concentration du milieu réactionnel. La diastéréosélectivité de la cycloisomérisation est donc difficile à évaluer de manière précise. Après

cycloisomérisation, une acétylation (Ac_2O, *i*-Pr_2NEt, DMAP cat., CH_2Cl_2, 0 °C) suivie d'une ozonolyse (O_3, CH_2Cl_2, -78 °C puis PPh_3, -78 °C à ta) ont été réalisées de manière monotope. L'α-acétoxycétone **162** a été isolée avec un rendement global de 66% (trois étapes à partir de **148**) et ses caractéristiques spectroscopiques en RMN ^1H et ^{13}C sont en accord avec celles décrites dans la bibliographie pour le diastéréomère dans lequel le groupement acétoxy et le cyclopropane sont en *anti* (Schéma 186).[194]

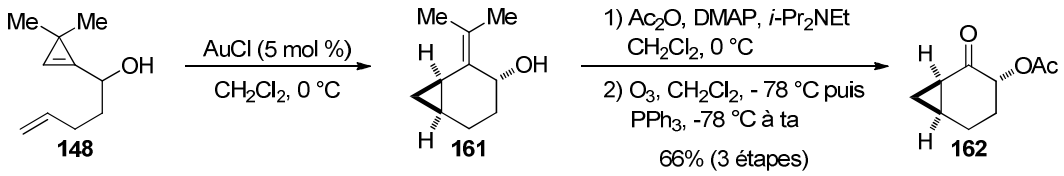


Schéma 186

Notons que la cyclopropanation intermoléculaire de l'α-acétoxyénone **L325** (CH_2N_2, $Pd(OAc)_2$ cat., Et_2O, 0 °C à ta) conduit à un mélange des deux diastéréomères correspondants **162** et **162'** dont la configuration relative a été déterminée par RMN par les auteurs (Schéma 187).[194]

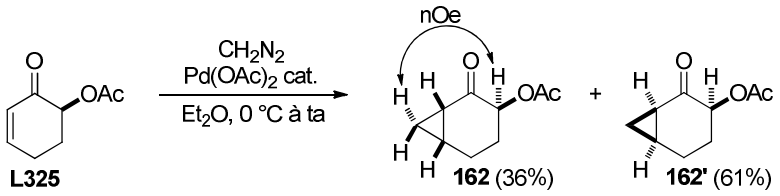


Schéma 187

La cycloisomérisation des cyclopropène-ènes semblait donc *a priori* être adaptée pour la synthèse de carbocycles possédant un motif bicyclo[4.1.0]heptane. Cependant, lorsque le cyclopropène **153**, possédant une double liaison exocyclique disubstituée, a été traité par une quantité catalytique de AuCl (CH_2Cl_2, 0 °C à ta), aucune réaction n'a été observée et le substrat **153** a été récupéré. L'utilisation du complexe "cationique" d'or(I) $(Ph_3P)AuSbF_6$ [engendré *in situ* par réaction de $(Ph_3P)AuCl$ et $AgSbF_6$] (CH_2Cl_2, 0 °C, 10 min) a conduit au bicyclo[4.1.0]hept-2-ène **163**, isolé avec un rendement de 68%. Dans ces conditions, l'ouverture du cyclopropène a bien lieu et le carbène d'or réalise la cyclopropanation intramoléculaire de la double liaison disubstituée. Toutefois, à l'issue de la réaction, l'alcool

[194] Özdemirhan, F. D.; Çelik, M.; Atli, S.; Tamyeli, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 287-291.

allylique secondaire initialement engendré subit ensuite une transposition en alcool tertiaire **163** possédant une double liaison endocyclique. Signalons que la cycloisomérisation de l'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle **164**, synthétisé par traitement de l'alcool **153** par le triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle (2,6-lutidine, CH_2Cl_2, 0 °C, 93%), peut être réalisée en utilisant AuCl (CH_2Cl_2, 0 °C, 20 min) comme catalyseur. La réaction conduit à un mélange de bicyclo[4.1.0]heptanes inséparables **165** et **165'** dans un rapport de 85:15 avec un rendement de 93% (Schéma 188).

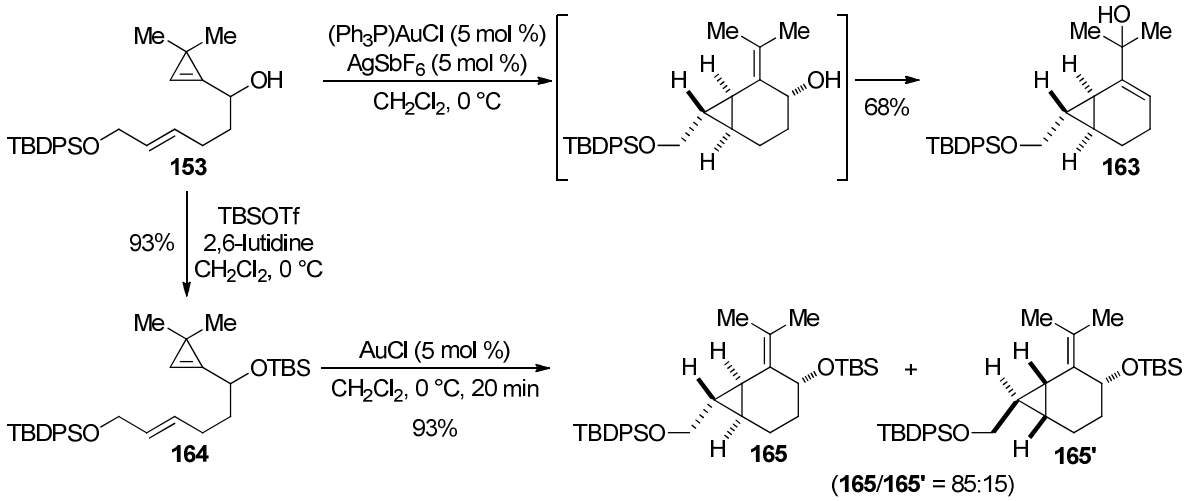


Schéma 188

La diastéréosélectivité de la cycloisomérisation des cyclopropène-ènes dérivés de cyclopropénylcarbinols (libres ou protégés) est inférieure à celle observée quand les éthers d'allyle et de cyclopropénylcarbinyle sont utilisés comme substrats. La formation des diastéréomères majoritaires (**162** et **165**) peut toujours être rationalisée par un état de transition de conformation bateau-croisé $\mathbf{ET_2}$ dans lequel le groupement oxygéné occupe une position pseudo-axiale. Cependant, le groupement méthyle de l'isopropylidène induit une gêne allylique de type $A^{1,3}$ moins forte avec un groupement oxygéné qu'un groupement alkyle. Un état de transition de conformation bateau-croisé $\mathbf{ET'_2}$ dans lequel le groupement oxygéné occupe une position pseudo-équatoriale devient par conséquent moins défavorable énergétiquement, ce qui pourrait expliquer la formation des diastéréomères minoritaires **162'** et **165'** lors de la cycloisomérisation des cyclopropène-ènes **148** et **164** (Schéma 189).

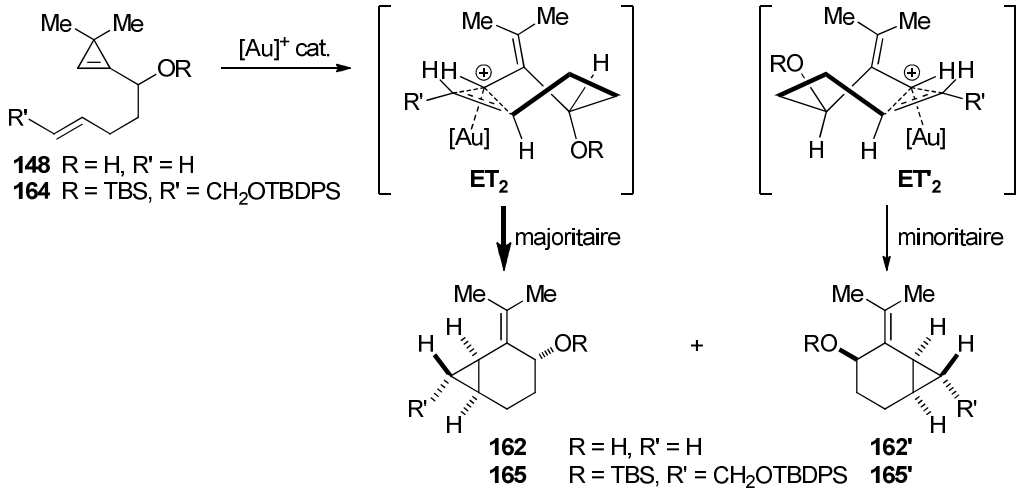


Schéma 189

De même, les cyclopropénylcarbinols **159** et **160** se sont révélés totalement inertes en présence de AuCl (5 mol %) (CH_2Cl_2, 0 °C à ta). Le groupement hydroxy des cyclopropényl-carbinols **159** et **160** a donc été protégé sous forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2, 0 °C) pour obtenir les composés **166** (73%) et **167** (61%). La cycloisomérisation de ces deux cyclopropène-ènes **166** et **167** a pu alors être efficacement catalysée par AuCl (5 mol %) (CH_2Cl_2, 0 °C, 30–60 min) et a conduit dans chaque cas aux bicyclo[4.1.0]heptanes attendus. A partir de **166**, un mélange des diastéréomères **168** et **168'** a été formé dans un rapport 90:10 et isolé avec un rendement de 82%. De manière analogue, **167** a conduit à un mélange de bicycles **169** et **169'** dans un rapport 91:9 (75%) (Schéma 190).

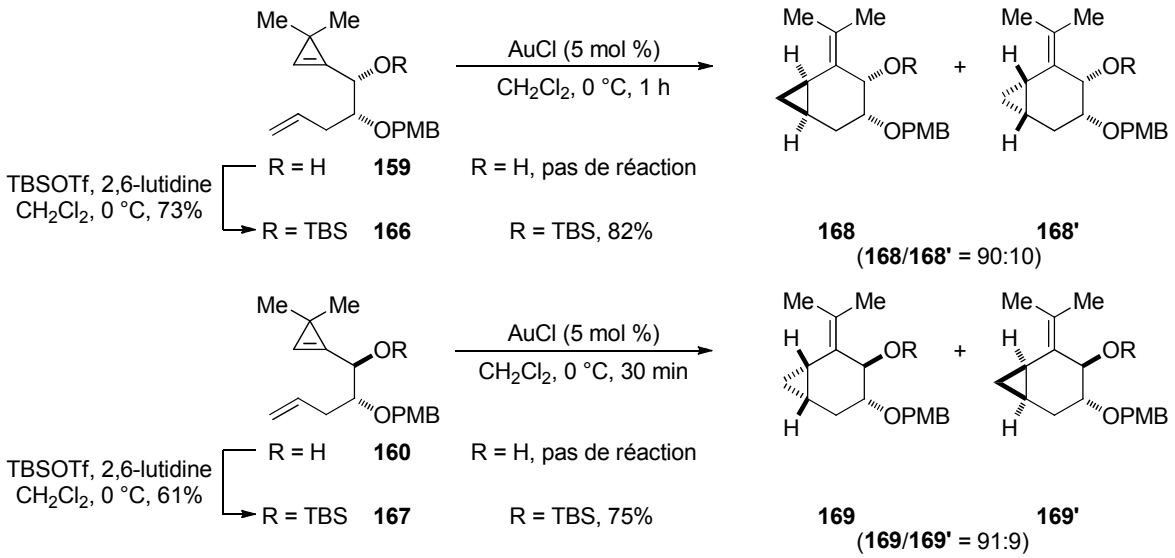


Schéma 190

3.4.3 - Bilan

Le champ d'application de la cycloisomérisation catalysée par le chlorure d'or a pu être étendu avec succès aux cyclopropène-ènes ne comportant pas d'hétéroatomes dans le lien entre le cyclopropène et la double liaison. Les rendements en 5-isopropylidène-bicyclo[4.1.0]heptanes sont bons et la diastéréosélectivité est satisfaisante (rd ≥ 85:15) bien que moins élevée que pour la formation des hétérocycles oxygénés et azotés analogues (Schéma 191).

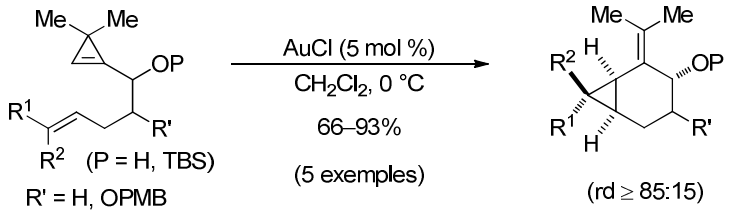


Schéma 191

Nous nous sommes ensuite brièvement intéressés à l'extension du champ d'application de cette cycloisomérisation aux éthers silylés insaturés **S** dérivés de cyclopropénylcarbinols secondaires. La cycloisomérisation de ces composés permettrait d'obtenir des siloxanes bicycliques **T** pouvant faire l'objet de diverses fonctionnalisations (rupture de la liaison Si-O, oxydation de la liaison C-Si)[195] et il était intéressant de savoir si la présence de l'atome de silicium allait modifier la réactivité des complexes d'or (Schéma 192).

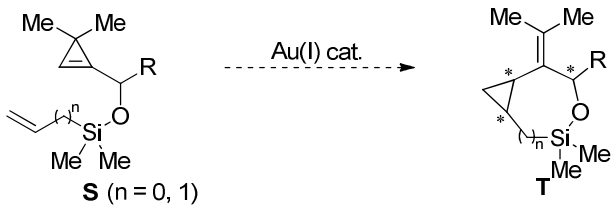


Schéma 192

[195] Pour des revues sur l'utilisation de "liens temporaires silylés en synthèse", voir: (a) Bracegirdle, S.; Anderson, E. A. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4114-4129. (b) Fensterbank, L.; Malacria, M.; Sieburth, S. Mc N. *Synthesis* **1997**, 813-854. (c) Bols, M.; Skrydstrup, T. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1253-1277. (d) Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237-1286.

3.5 - Extension aux éthers de vinyl- et d'allyldiméthylsilyle dérivés de cyclopropénylcarbinols

Le cyclopropénylcarbinol **70** a été converti en éther de vinyldiméthylsilyle **170** (80%) par traitement avec le chlorodiméthylvinylsilane en présence de Et_3N (DMAP cat., CH_2Cl_2, 0 °C à ta). Le traitement de l'éther silylé **170** par AuCl (5 mol %) (CH_2Cl_2, 0 °C, 15 min) a conduit au siloxane bicyclique **171** sous la forme d'un unique diastéréomère, isolé avec un rendement de 88%. Ce composé a pu être ouvert par action du méthyllithium ou du phényllithium (THF, 0 °C) pour former les cyclopropylsilanes **172** (96%) et **173** (87%). La configuration relative du siloxane **171** a été attribuée par analogie avec les résultats obtenus précédemment pour les 3-oxabicyclo[4.1.0]heptanes (Schéma 193).

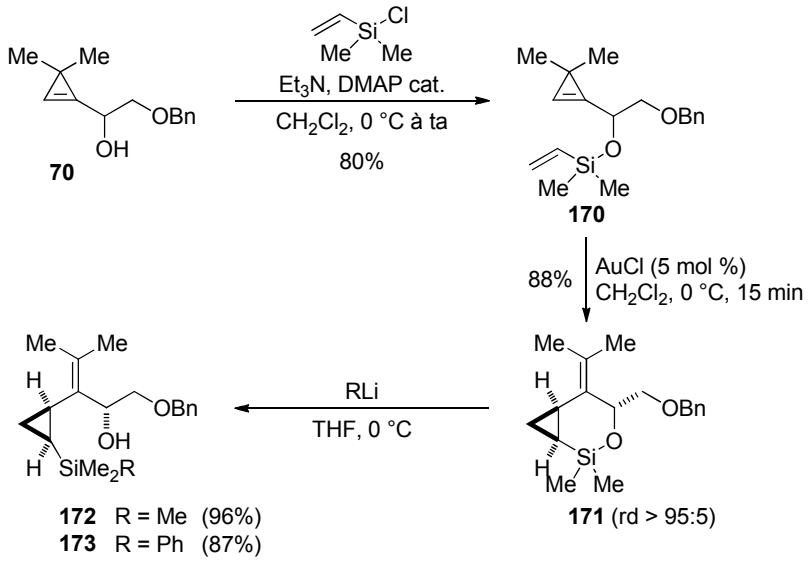


Schéma 193

Il est difficile de transformer les cyclopropénylcarbinols secondaires en éthers d'homoallyle car les alcoolates alcalins correspondants donnent lieu à une élimination E2 avec le 4-bromo-1-butène (formation de 1,3-butadiène) plutôt qu'une substitution S_N2. En revanche, le cyclopropénylcarbinol **70** peut être facilement converti en éther d'allyldiméthylsilyle **174** par une simple silylation dans des conditions standards ($AllylMe_2SiCl$, Et_3N, DMAP cat., CH_2Cl_2, 0 °C à ta) avec un excellent rendement de 94%. Le traitement du composé **174** par une quantité catalytique de AuCl (CH_2Cl_2, 0°C, 15 min) conduit avec la même facilité aux 3-sila-4-oxabicyclo[5.1.0]octanes diastéréomères **175** et **175'** dans un rapport 90:10 et le diastéréomère majoritaire **175** a été isolé avec un rendement

de 66%. Après ouverture par le méthyllithium (THF, 0 °C) et purification par chromatographie sur colonne de silice, le cyclopropylméthylsilane **176** (81%) a été isolé sous la forme d'un unique diastéréomère (rd > 95:5) (Schéma 194).

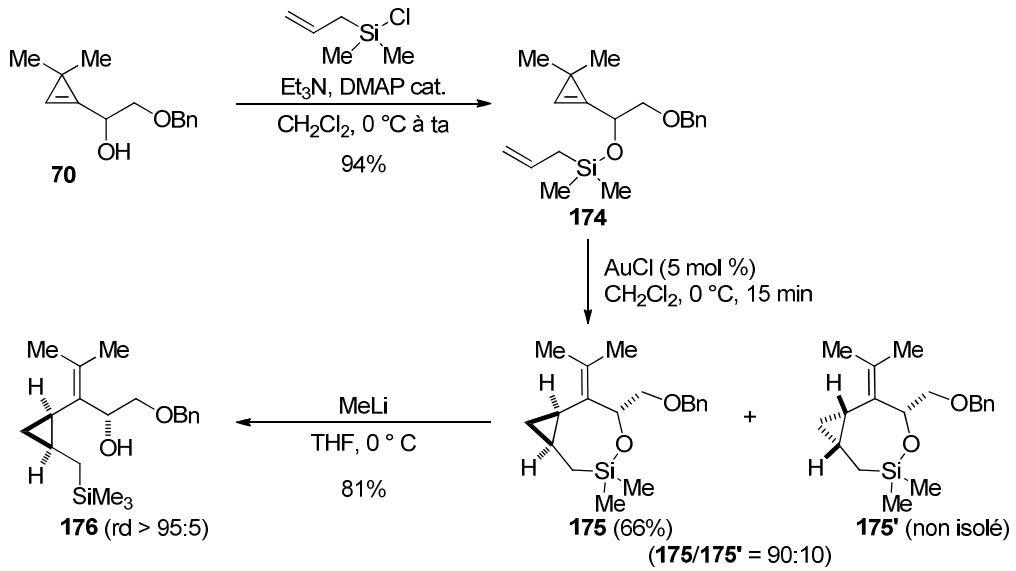


Schéma 194

La configuration relative de **175** a été déterminée grâce à une corrélation chimique. La liaison carbone-silicium du siloxane **175** a été soumise à une oxydation de Tamao-Fleming (KF, $KHCO_3$, H_2O_2, THF/MeOH, reflux)[196] qui a permis d'isoler le diol **177** (82%), après purification par chromatographie sur colonne de silice, sous la forme d'un unique diastéréomère. Par traitement avec le chlorure de méthanesulfonyle (1.1 équiv) en présence de triéthylamine (2.2 équiv) (CH_2Cl_2, 0 °C à ta), le monosulfonate formé a été converti en hétérocycle bicyclique **72** par substitution nucléophile intramoléculaire spontanée de l'alcool secondaire. La configuration relative de **72** avait été précédemment attribuée sans ambiguïté (Schéma 195).

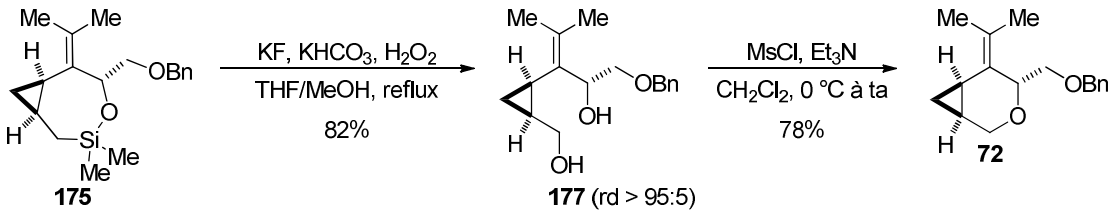


Schéma 195

[196] (a) Chang, S.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4757-4760. (b) Tamao, K.; Ishida, N.; Ito, Y.; Kumada, M. *Org. Synth.* **1990**, *69*, 96-105.

La corrélation chimique montre donc que l'orientation relative du groupement benzyloxyméthyle et du cyclopropane dans le composé **175** est *anti*.

En utilisant un lien temporaire silylé, il est donc possible, *via* des siloxanes bicycliques **T**, de transformer des 3,3-diméthylcyclopropénylcarbinols secondaires en cyclopropylsilanes (n = 0) ou cyclopropylméthylsilanes (n = 1) disubstitués **U** avec un bon contrôle de la diastéréosélectivité. Ces composés dérivent formellement de la cyclopropanation <u>intermoléculaire</u> d'un organosilane insaturé (vinylique ou allylique) par le vinylcarbène métallique qui serait engendré par ouverture de cyclopropénylcarbinols secondaires (Schéma 196).

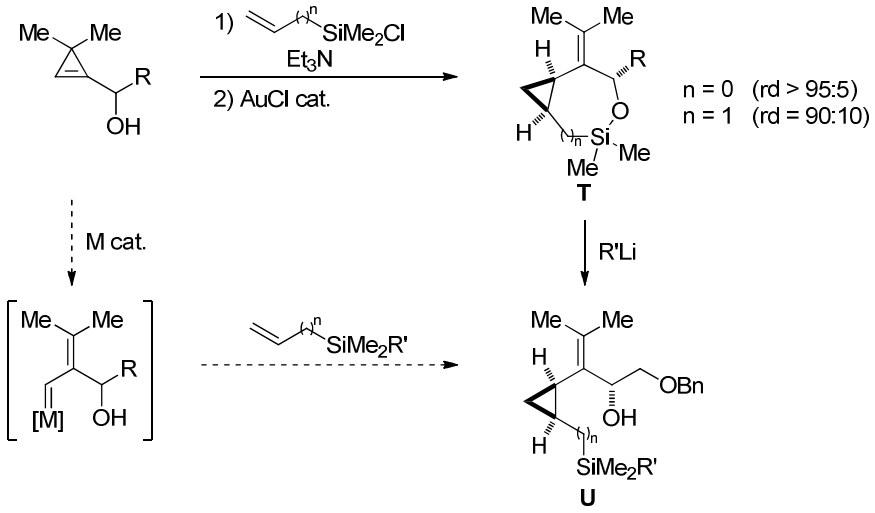


Schéma 196

3.6 - Bilan: cycloisomérisation de cyclopropène-ènes catalysée par des complexes d'or

La cycloisomérisation de 3,3-diméthylcyclopropène-ènes catalysée par le chlorure d'or constitue une voie d'accès très efficace à des hétérocycles ou des carbocycles possédant un motif bicyclo[4.1.0]heptane. Les rendements sont excellents et les diastéréosélectivités élevées, voire totales, hormis dans quelques cas de substitution. Comme nous l'avons montré sur au moins un exemple pour chaque classe de produits bicycliques isolés (X = O, NTs, CH_2), le groupement isopropylidène peut subir une coupure oxydante par ozonolyse pour obtenir les bicyclo[4.1.0]heptan-5-ones substituées correspondantes. Le motif

3,3-diméthylcyclopropène apparait donc comme un équivalent synthétique d'α-diazocétone dans ces transformations (Schéma 197).

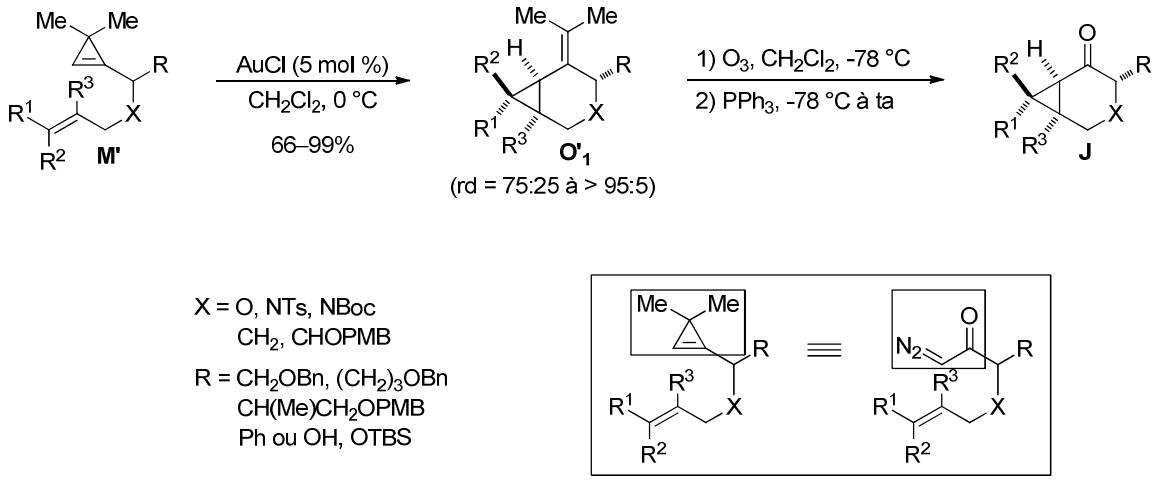


Schéma 197

Le succès de la cycloisomérisation des cyclopropène-ènes de type **M'** catalysée par AuCl est bien entendu lié à l'activation chimiosélective du cyclopropène par le métal électrophile conduisant à un vinylcarbène qui réalise ensuite la cyclopropanation de la double liaison. Il était tout à fait légitime de se demander quel composé insaturé, entre un cyclopropène et un alcyne, allait être préférentiellement activé par un complexe d'or(I). Alors que nous avions soumis nos résultats pour publication[184] et que nous envisagions éventuellement d'étudier la cycloisomérisation d'éthers propargyliques dérivés de cyclopropénylcarbinols, Wang et *al.* ont publié leurs travaux sur la cycloisomérisation de cyclopropène-ynes.[197] Dans les substrats considérés par les auteurs, la triple liaison est connectée au carbone C3 du cyclopropènes substitués en C1 et C2 de manière symétrique pour éviter le problème lié au contrôle de la régiosélectivité. Les cyclopropène-ynes **L326** peuvent être convertis en phénols polysubstitués **L327** avec d'excellents rendements (82–97%). Dans cette transformation, il semble qu'en présence du complexe $(Ph_3P)AuOTf$, l'alcyne soit préférentiellement activé par rapport au cyclopropène et que l'attaque de la double liaison de ce dernier conduise au cyclopropylcation **L328**. L'ouverture électrocyclique de ce cation mène alors au carbène d'or **L329** puis, après migration-1,2 du groupement R^1, le phénol **L326** est obtenu (Schéma 198).[198]

[197] Li, C.; Zeng, Y.; Zhang, H.; Feng, J.; Zhang, Y.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6413-6417.
[198] En l'absence de groupement phényle en C1 et C2, d'autres réarrangements du squelette carboné sont observés.

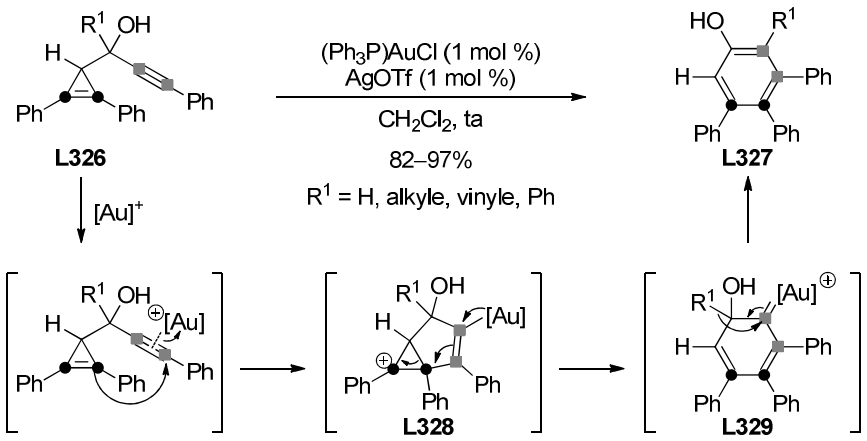


Schéma 198

Dans la suite de nos travaux, nous nous sommes intéressés à des cycloisomérisations de cyclopropène-ènes qui permettraient d'accéder à des composés possédant un motif bicyclo[n.1.0]alcane avec un cycle de taille moyenne. En effet, de telles structures ont pu être formées par cycloisomérisation de 1,n-énynes possédant un groupement acyloxy en position propargylique en présence de catalyseur de platine(II), d'or(I) ou d'or(III). Signalons que l'alcyne et l'alcène ont alors été généralement connectés par l'intermédiaire d'un carbocycle (à quatre, cinq ou six chaînons saturé ou un cycle aromatique) et que des cycles moyens de sept à neuf chaînons ont pu être construits.

4 - Résultats: Synthèse de benzobicyclo[6.1.0]nonanes par cycloisomérisation de cyclopropène-ènes catalysée par le rhodium(II)

4.1 - Objectif de l'étude et résultats préliminaires

4.1.1 - Objectif

La cycloisomérisation des éthers allyliques dérivés de cyclopropénylcarbinols, catalysée par AuCl, nous a précédemment permis d'obtenir des 3-oxabicyclo[4.1.0]heptanes possédant un cycle à six chaînons. Nous avons également observé que la cycloisomérisation de l'éther d'allyldiméthylsilyle **174** permettait de construire efficacement le siloxane cyclique à sept chaînons **175**, ce qui laissait penser que l'accès à des bicyclo[5.1.0]octanes pouvait être raisonnablement envisagé par cycloisomérisation de 1,7-cyclopropène-ènes (Schéma 199).

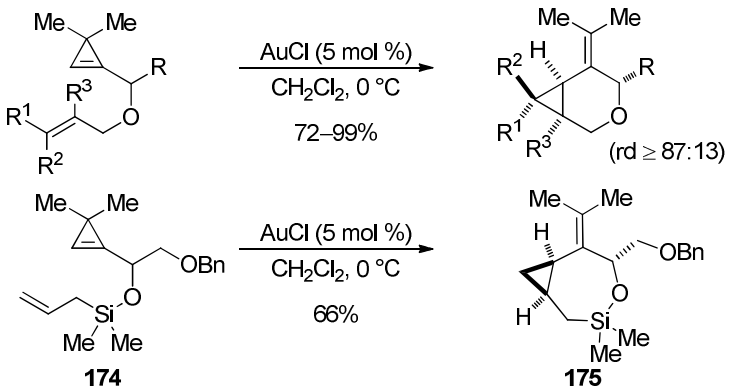


Schéma 199

Nous avons alors voulu savoir si des composés de type bicyclo[6.1.0]nonanes **V** pouvaient être obtenus par cycloisomérisation de 1,8-cyclopropène-ènes **W** (Schéma 200).

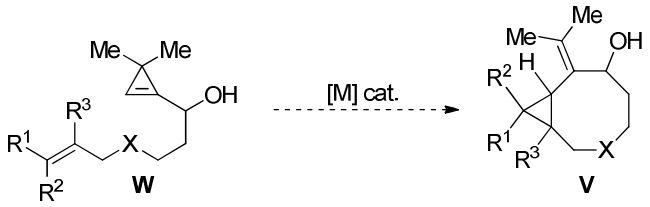


Schéma 200

Des substrats possédant une fonction éther ou amine allylique ont toujours été considérés car ils peuvent être facilement préparés par alkylation de l'hétéroatome avec divers halogénures allyliques. Comme précédemment, l'addition nucléophile du 3,3-diméthyl-cyclopropényllithium sur un aldéhyde a été retenue comme méthode de préparation d'un substrat-type requis pour l'étude. Ainsi, le mono-éther de cinnamyle **178** (77%) a été préparé par alkylation du propane-1,3-diol (cinnamylBr, KOH, DMSO, ta). Après oxydation de l'alcool **178** en aldéhyde **179** (periodinane de Dess-Martin, $NaHCO_3$, CH_2Cl_2, ta, 90%), l'addition du 3,3-diméthylcyclopropényllithium, engendré *in situ* à partir du tribromocyclopropane **69**, a fourni le cyclopropénylcarbinol secondaire **180** avec un rendement de 70%. Malheureusement, le traitement du 1,8-cyclopropène-ène **180** par une quantité catalytique de AuCl ou des complexes $(Ph_3P)AuNTf_2$ et $(Ph_3P)AuSbF_6$ (5 mol %) (CH_2Cl_2, ta) n'a pas conduit au produit désiré mais à un mélange complexe de produits absolument inexploitable (Schéma 201).

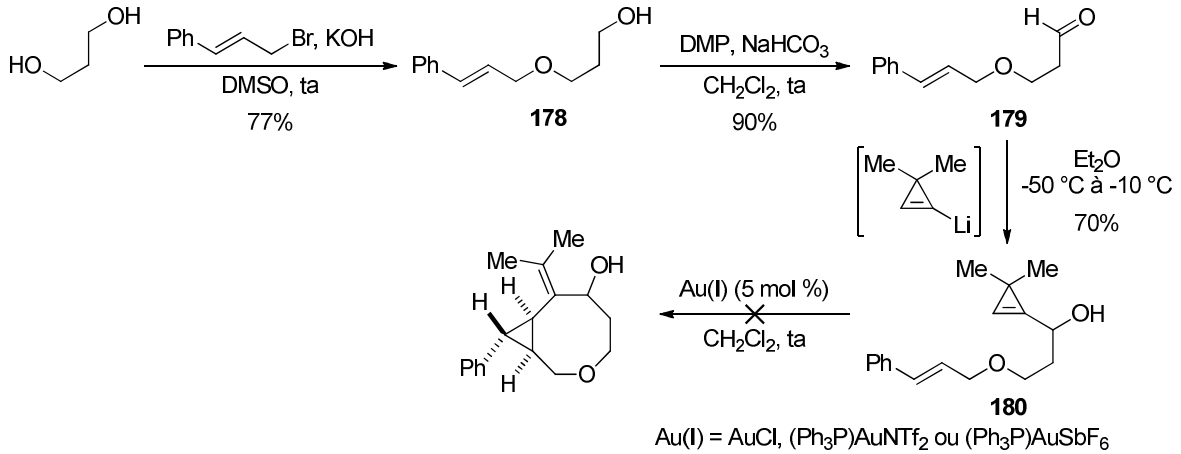


Schéma 201

Des exemples de formation de cycle à huit chaînons par cycloisomérisation de 1,8-énynes possédant un groupement acyloxy en position propargylique, catalysée par des complexes de platine et d'or, ont été rapportés dans la bibliographie. Dans les trois réactions représentatives sélectionnées, la formation de cycle à huit chaînons a été favorisée en utilisant un substrat tel que **L330** possédant un motif *gem*-diméthyle (Schéma 202, équation 1)[157d] ou les 1,8-énynes **L331** et **L332** connectés par l'intermédiaire d'un cyclopentane ou d'un noyau aromatique, respectivement (Schéma 202, équations 2 et 3).[161b,199] Les bicyclo[6.1.0]octanes **L333–L335** sont obtenus avec des rendements corrects à excellents (64–99%).

[199] Watson, I. D. G.; Ritter, S.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2056-2057.

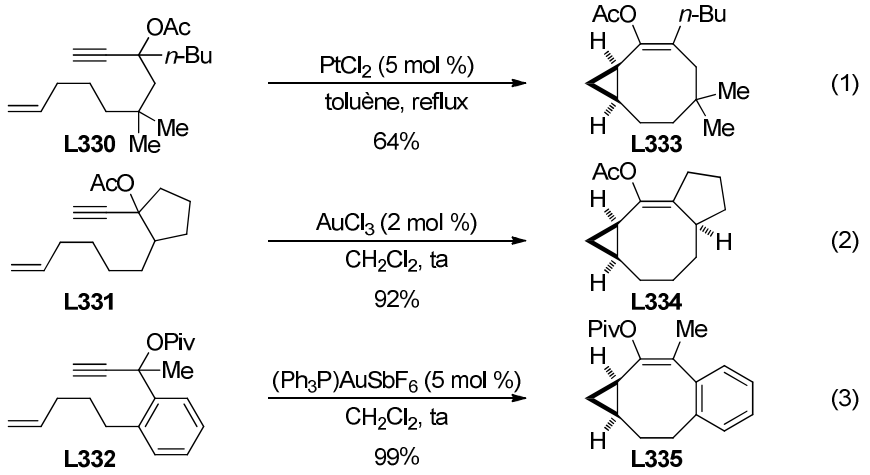


Schéma 202

La connexion du cyclopropène et de la double liaison de l'éther allylique par l'intermédiaire d'un noyau aromatique a été envisagée pour favoriser la cycloisomérisation des 1,8-cyclopropène-ènes **Y** en benzobicyclo[6.1.0]nonanes **Z** correspondants (Schéma 203).

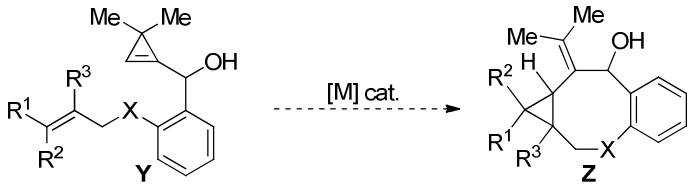


Schéma 203

4.1.2 - Résultats préliminaires

Le substrat requis pour cette étude a été aisément préparé à partir du salicylaldéhyde. Après alkylation de la fonction phénol par le bromure d'allyle (AllylBr, K_2CO_3, DMF, ta, quantitatif), l'aldéhyde **181** a été condensé avec le 3,3-diméthylcyclopropényllithium pour fournir le cyclopropénylcarbinol **182** désiré (97%) (Schéma 204).

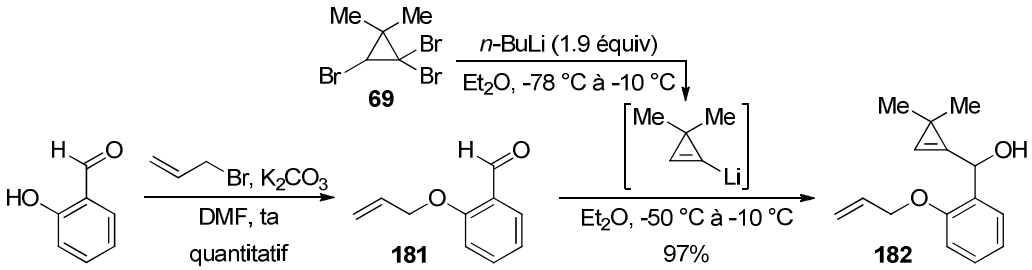
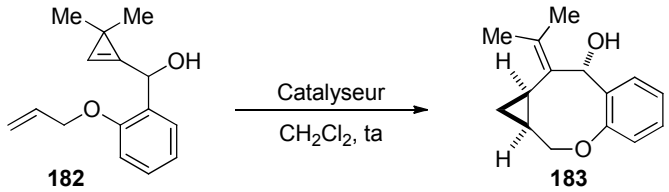


Schéma 204

La réactivité du cyclopropène-ène **182** en présence de sels et de complexes d'or a d'abord été évaluée. Nous avons constaté que le traitement du cyclopropène **182** par AuCl (5 mol %) donne lieu à une conversion incomplète du substrat après 1 h (CH_2Cl_2, ta) mais la formation du benzoxocane **183** a bien été confirmée par analyse du spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel (**182**/**183** = 35:65). En utilisant $AuCl_3$ (5 mol %) (CH_2Cl_2, ta, 1 h), la conversion devient totale mais malheureusement il est impossible de séparer, par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit désiré **183** d'une impureté qui n'a pas pu être identifiée. L'utilisation des complexes d'or(I) $(Ph_3P)AuNTf_2$ et $(Ph_3P)AuSbF_6$ n'a conduit qu'à des mélanges complexes de produits inexploitables. Nous nous sommes alors tournés vers l'utilisation des complexes de rhodium(II). En présence de $Rh_2(pfb)_4$ (2.5 mol %), le cyclopropène-ène **182** a été totalement converti en benzoxocane **183**. Et celui-ci a pu être isolé pour la première fois pur avec un rendement de 71%. L'utilisation du complexe $Rh_2(OAc)_4$ (2.5 mol %), moins électrophile, a conduit à un meilleur résultat puisque le composé **183** a été isolé avec un rendement quasi-quantitatif (99%). Nous avons finalement montré que la charge catalytique pouvait être abaissée à 0.5 mol % sans diminution du rendement ni augmentation de la durée de la réaction, celle-ci étant complète au bout 30 min (Schéma 205).



Catalyseur	Temps	rd	Résultat
AuCl (5 mol %)	60 min	–	**182**/**183** = 35:65
$AuCl_3$ (5 mol %)	60 min	> 95:5	**183** (*ca* 90%)
$(Ph_3P)AuNTf_2$ (5 mol %)	30 min	–	Décomposition
$(Ph_3P)AuCl/AgSbF_6$ (5 mol %)	30 min	–	Décomposition
$Rh_2(pfb)_4$ (2.5 mol %)	30 min	> 95:5	**183** (71%)
$Rh_2(OAc)_4$ (2.5 mol %)	30 min	> 95:5	**183** (99%)
$Rh_2(OAc)_4$ (0.5 mol %)	30 min	> 95:5	**183** (99%)

Schéma 205

Notons que le benzoxocane possédant un motif bicyclo[6.1.0]nonane a toujours été obtenu sous la forme d'un unique diastéréomère (détecté par analyse des spectres de RMN ^{1}H des bruts réactionnels) et nous avons alors cherché à déterminer sa configuration relative. L'alcool **183** a été couplé avec l'acide *p*-nitrobenzoïque (DCC, DMAP cat., CH_2Cl_2, 0 °C à ta) pour former le *p*-nitrobenzoate cristallin **184** (79%). L'analyse radiocristallographique du

composé **184** a révélé que la maille élémentaire du cristal était constituée d'un dimère et que l'orientation relative entre le groupement oxygéné en C6 (groupement *p*-nitrobenzoate dans **184** et hydroxy dans **183**) et le cyclopropane était *anti* (Schéma 206).

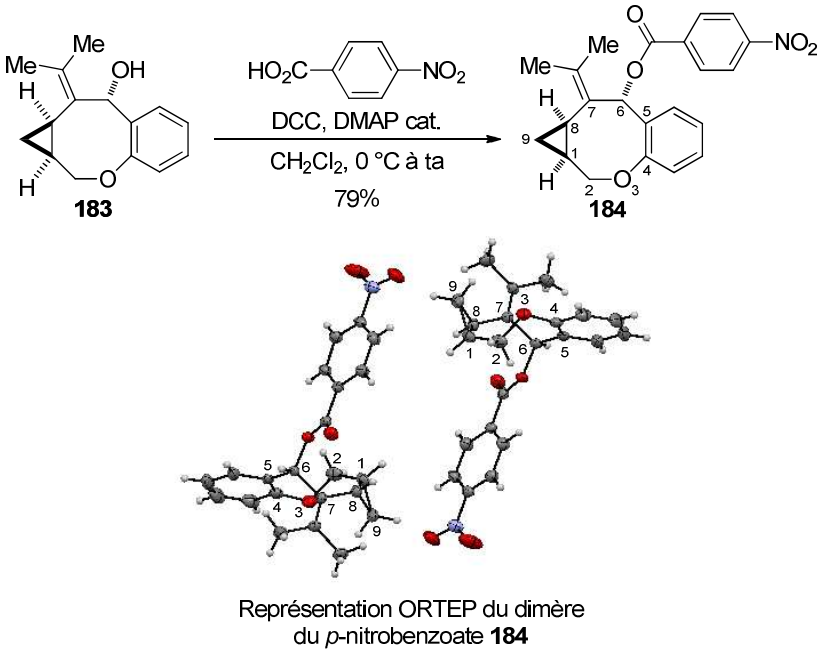


Schéma 206

La diastéréosélectivité est donc similaire à celle observée précédemment lors de la cycloisomérisation de 1,6-cyclopropène-ènes menant aux bicyclo[4.1.0]heptanes (cyclopropane en *anti* du substituant en position allylique) mais il est difficile de proposer un modèle d'état de transition dans le cas de la formation d'un cycle à huit chaînons.

Etant donné que le substrat **182** est un cyclopropénylcarbinol benzylique possédant un noyau aromatique riche en électrons, nous avons voulu vérifier que ce dernier pouvait être préparé sous forme énantio-enrichie et que la configuration absolue des deux nouveaux carbones asymétriques cyclopropaniques C1 et C8 pouvait ainsi être contrôlée au cours de la cycloisomérisation catalysée par $Rh_2(OAc)_4$. Le cyclopropénylcarbinol **182** a été soumis à un dédoublement cinétique par époxydation de Sharpless [(+)-DET, *t*-BuOOH, Ti(O*i*-Pr)$_4$, CH_2Cl_2, -23 °C] et l'énantiomère (*S*)-**182** (45%) a été obtenu avec un excès énantiomérique de 94%.[200] Le traitement du composé (*S*)-**182** par $Rh_2(OAc)_4$ (0.5 mol %) (CH_2Cl_2, ta) a conduit au benzoxocane (–)-**183** avec un excès énantiomérique de 96%. Celui-ci résulte de la

[200] Les excès énantiomériques ont été déterminés par analyse par chromatographie en phase fluide super-critique en utilisant une phase stationnaire chirale (colonne OD-H) après calibration avec les composés racémiques.

cyclopropanation diastéréosélective intramoléculaire de la double liaison de l'éther allylique par un carbénoïde de rhodium(II) résultant de l'ouverture électrophile du cyclopropène (Schéma 207).

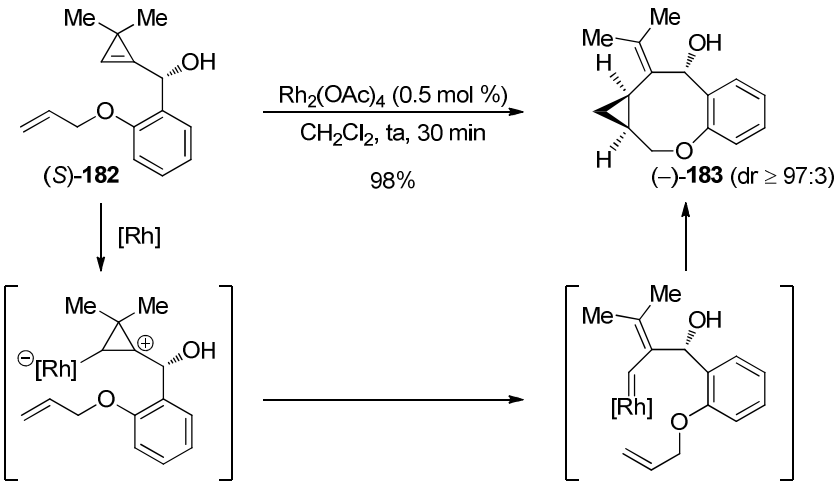


Schéma 207

Il est possible d'obtenir le benzoxocane **183** sous forme énantioenrichie ce qui montre que le centre stéréogène substitué par le groupement hydroxy dans le substrat **182** n'est pas affecté lors de la cycloisomérisation. L'analyse des composés par chromatographie en phase fluide super-critique a aussi révélé que **183** était constitué d'un mélange de deux diastéréomères dans un rapport 97:3, le diastéréomère minoritaire étant ainsi à la limite de la détection par spectroscopie RMN ^{1}H.

Nous avons ensuite cherché à généraliser la synthèse de 8-hydroxy-3-oxabicyclo-[6.1.0]nonanes **Z'** par cycloisomérisation de (2-allyloxy)phénylcyclopropénylcarbinols **Y'** dont la préparation peut être facilement effectuée à partir de salicylaldéhydes et de bromures allyliques diversement substitués (Schéma 208).

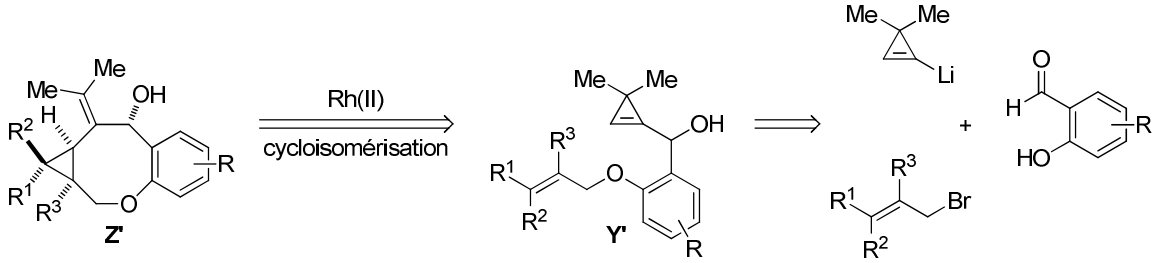


Schéma 208

4.2 - Cycloisomérisation de (2-allyloxy)phénylcyclopropénylcarbinols substitués catalysée par $Rh_2(OAc)_4$: Synthèse de benzo-3-oxabicyclo-[6.1.0]nonanes

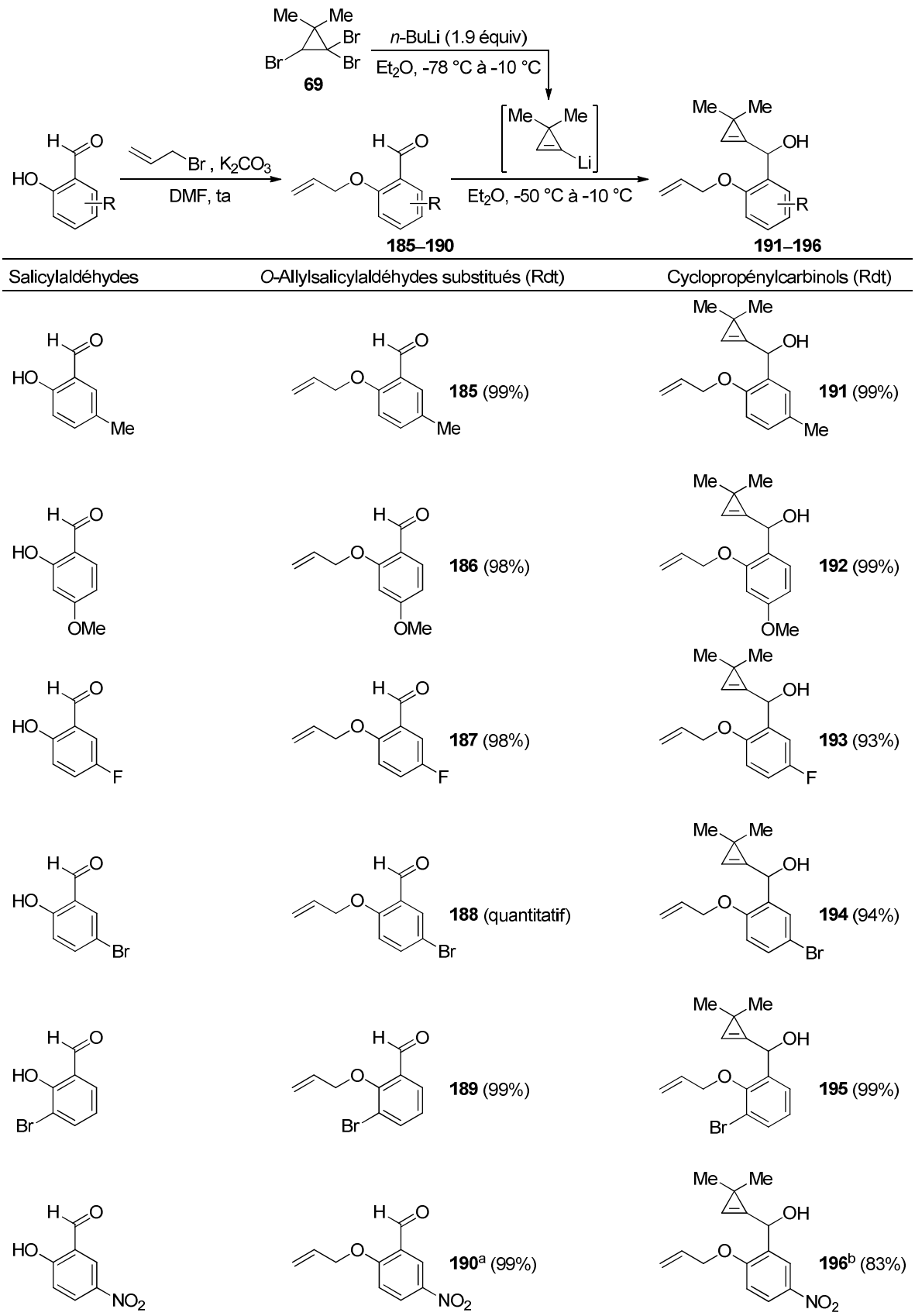
La préparation de (2-allyloxy)phénylcyclopropénylcarbinols de formule générale **Y'**, diversement substitués sur le noyau aromatique ou sur l'éther allylique, a été réalisée.

4.2.1 - Préparation des substrats requis pour l'étude

*4.2.1.1 - Préparation de cyclopropénylcarbinols **Y'** substitués sur le cycle aromatique*

Dans un premier temps, la fonction phénol de salicylaldéhydes commerciaux diversement susbstitués a été alkylée par le bromure d'allyle en présence de carbonate de potassium dans le DMF. La réaction a été conduite à température ambiante sauf dans le cas du 5-nitrosalicylaldéhyde où le milieu réactionnel a dû être chauffé à 70 °C, en raison de la plus faible nucléophilie du phénate de potassium correspondant. Les éthers allyliques **185**–**190** ont été isolés avec d'excellents rendements dans tous les cas (98%–quantitatif). Dans un second temps, le 3,3-diméthylcyclopropényllithium a été additionné sur les aldéhydes **185**–**190** (Et_2O, -50 °C à -10 °C)[201] pour fournir les cyclopropénylcarbinols secondaires correspondants **191**–**196** avec d'excellents rendements compris entre 83% et 99% (Tableau 16).

[201] La condensation entre 3,3-diméthylcyclopropényllithium et l'aldéhyde **190** a été réalisée en présence de THF comme co-solvant pour des raisons de solubilité.



[a] Réaction réalisée à 70 °C. [b] Réaction réalisée en présence de THF comme co-solvant.

Tableau 16

Un dernier substrat, dont le cycle aromatique est substitué par une fonction alcyne, a été synthétisé à partir du 5-bromo-2-hydroxybenzaldéhyde qui a été engagé dans un couplage de Sonogashira avec le 1-pentyne [$(Ph_3P)_2PdCl_2$ (5 mol %), CuI (5 mol %), Et_3N/THF (1:1), 70 °C] pour obtenir le salicylaldéhyde substitué **197** (96%). La fonction phénol a été alkylée par le bromure d'allyle (K_2CO_3, DMF, ta) puis l'aldéhyde résultant **198** (89%) a été condensé avec le 3,3-diméthylcyclopropényllithium pour fournir le cyclopropénylcarbinol **199** (99%) (Schéma 209).

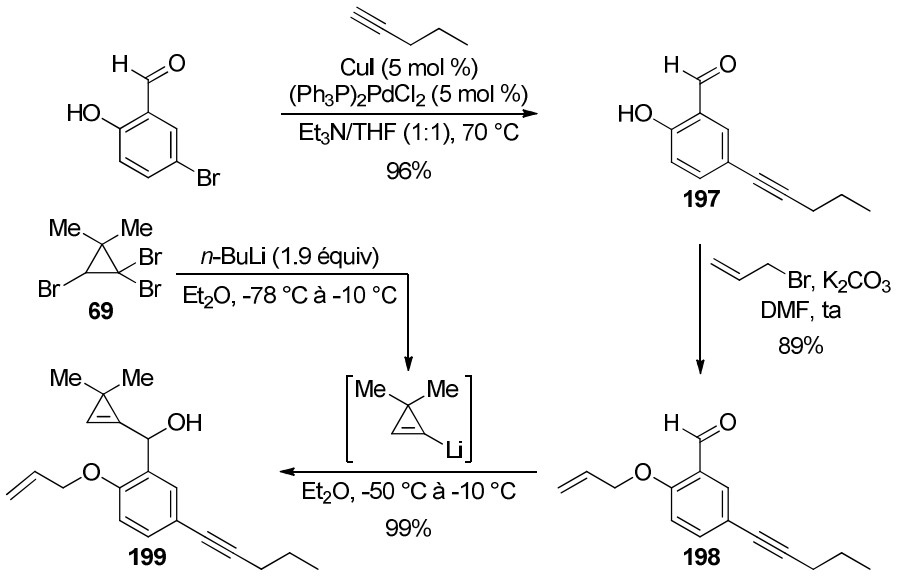


Schéma 209

Ayant synthétisé des cyclopropénylcarbinols **Y'** possédant des groupements électro-donneurs et électro-attracteurs sur le cycle aromatique, la préparation d'éthers allyliques substitués a été entreprise.

*4.2.1.2 - Préparation de cyclopropénylcarbinols **Y'** possédant des éthers allyliques phénoliques substitués*

Le salicylaldéhyde a été alkylé par différents bromures allyliques commerciaux ou facilement accessibles (par bromation des alcools allyliques correspondants). Dans tous les cas, les éthers phénoliques **203**–**207** ont été obtenus avec d'excellents rendements. Notons que la substitution nucléophile est totalement régiosélective avec les bromures allyliques **201** et **202**[202] puisque les éthers isomères géométriques **206** et **207** de configuration (*E*) et (*Z*), ont été respectivement obtenus. Les éthers allyliques **203**–**207**, dérivés du salicylaldéhyde, ont été

[202] Sreedar, E.; Venkanna, A.; Chandramouli, N.; Babu, K. S.; Rao, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1078-1083.

condensés avec le 3,3-diméthylcyclopropényllithium pour fournir les cyclopropénylcarbinols correspondants **208**–**212** avec des rendements compris entre 80% et 99% (Tableau 17).

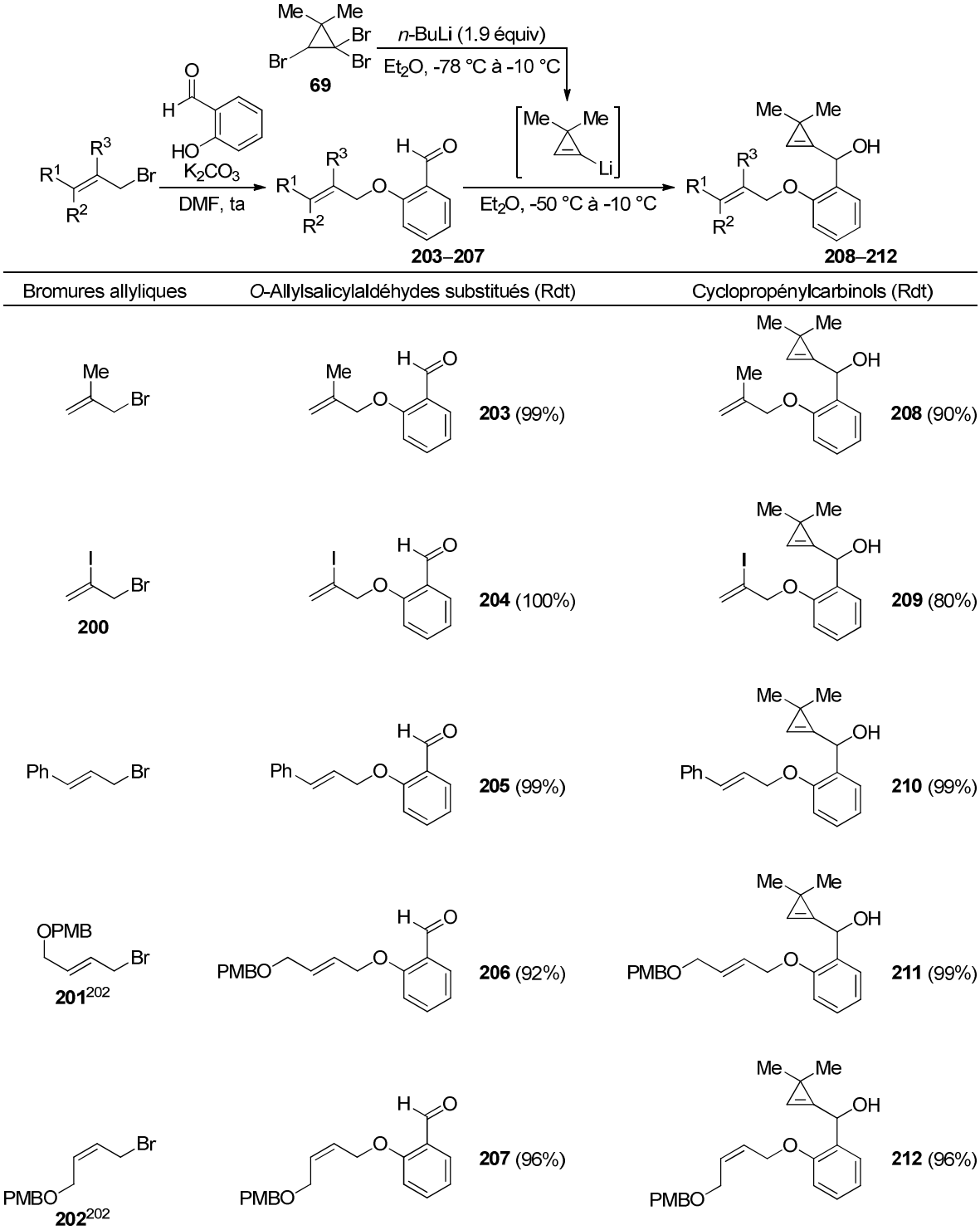


Tableau 17

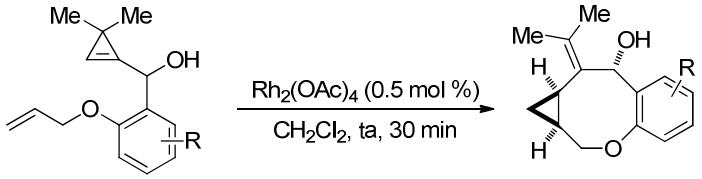
La cycloisomérisation des (2-allyloxy)phénylcyclopropénylcarbinols **Y'** diversement substitués ainsi préparés a ensuite été étudiée.

4.2.2 - Cycloisomérisation des (2-allyloxy)phénylcyclopropénylcarbinols Y' diversement substitués

4.2.2.1 - Substrats possédant un groupement aromatique substitué

La réactivité des cyclopropénylcarbinols portant un substituant sur le noyau aromatique a tout d'abord été évaluée et les substrats préparés ont été traités par une quantité catalytique de $Rh_2(OAc)_4$ (0.5 mol %) (CH_2Cl_2, ta). Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 18.

Dans tous les cas, la réaction s'est révélée complète après 30 min et l'analyse des spectres de RMN ^1H du brut réactionnel a révélé la formation des benzo-3-oxa-bicyclo[6.1.0]nonanes attendus sous la forme d'uniques diastéréomères détectables (rd > 95:5). Les rendements en benzoxocanes sont excellents que le noyau aromatique soit substitué par un groupement électro-donneur (Tableau 18, entrées 1 et 2) ou électro-attracteur par effet inductif (Tableau 18, entrées 3–5) et mésomère (Tableau 18, entrée 6). Signalons que les bromures **216** et **217** (Tableau 18, entrées 4 et 5) pourraient être engagés dans des couplages croisés métallo-catalysés permettrant d'introduire d'autres substituants sur le cycle aromatique de ces composés hétérocycliques oxygénés originaux. Il en est de même pour le benzoxocane **218** (Tableau 18, entrée 6) dont le groupement nitro pourrait facilement faire l'objet de transformations synthétiques ultérieures. Notons également que la présence d'un alcyne disubstitué au sein du substrat **199**, susceptible d'agir comme base de Lewis et de complexer le catalyseur, n'interfère pas avec la cycloisomérisation puisque le benzoxocane attendu **219** a été isolé avec un rendement quasi-quantitatif (99%) et après un temps de réaction équivalent (CH_2Cl_2, ta, 30 min) (Tableau 18, entrée 7).



191–196, 199 **213–219**

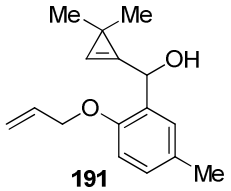
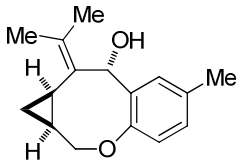
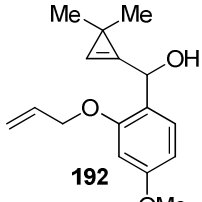
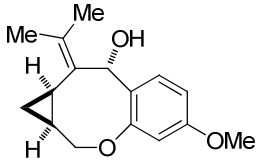
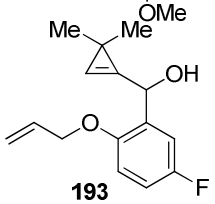
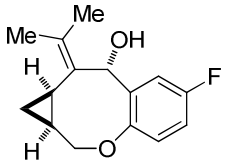
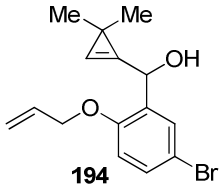
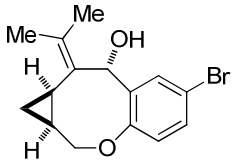
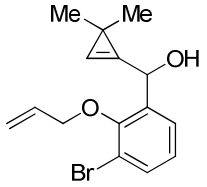
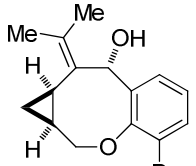
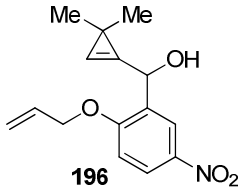
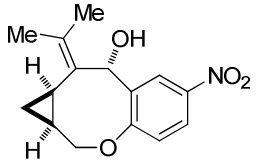
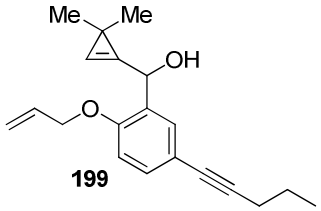
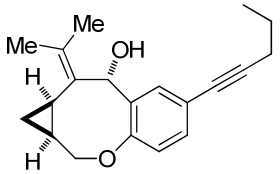
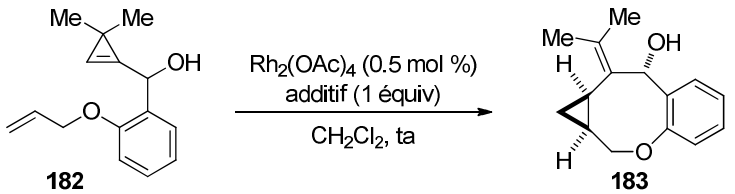
Entrée	Cyclopropénylcarbinols	Produits (Rdt)	rd
1	 **191**	 **213** (99%)	> 95:5
2	 **192**	 **214** (97%)	> 95:5
3	 **193**	 **215** (91%)	> 95:5
4	 **194**	 **216** (95%)	> 95:5
5	 **195**	 **217** (99%)	> 95:5
6	 **196**	 **218** (99%)	> 95:5
7	 **199**	 **219** (99%)	> 95:5

Tableau 18

Par la suite, nous avons souhaité étudier la chimiosélectivité de cette transformation sans avoir à préparer d'autres substrats dérivés de salicylaldéhydes fonctionnalisés non commerciaux.

4.2.2.2 - Evaluation de la tolérance fonctionnelle

Afin d'évaluer de manière indirecte la compatibilité de certains groupes fonctionnels avec les conditions réactionnelles utilisées, le cyclopropénylcarbinol **182** a été traité par $Rh_2(OAc)_4$ (0.5 mol %) (CH_2Cl_2, ta) en présence d'un additif fonctionnalisé, en quantité stœchiométrique, permettant de mimer l'effet du même substituant porté par le cycle aromatique du substrat. La réaction a été suivie par analyse du milieu réactionnel par CCM. Le brut réactionnel a été analysé par spectroscopie RMN ^{1}H en présence d'un étalon interne (1 équiv) afin de confirmer la formation quantitative du benzoxocane **183** et vérifier que l'additif n'a pas été affecté. La présence d'alcool benzylique, de benzaldéhyde ou de phénylacétylène dans le milieu réactionnel n'a aucun effet adverse sur la réaction, la conversion de **182** en hétérocycle oxygéné **183** étant totale en 30 min. La *N*,*N*-diméthylaniline et le benzonitrile ralentissent la réaction de façon significative puisque celle-ci ne devient complète qu'au bout de 1.5 h et 5 h, respectivement. En revanche, la cycloisomérisation de **182** en **183** est totalement inhibée par la benzylamine (Schéma 210).



Additif	Temps
$PhCH_2OH$	0.5 h
PhCHO	0.5 h
PhC≡CH	0.5 h
$PhNMe_2$	1.5 h
PhCN	5 h
$PhCH_2NH_2$	pas de réaction

Schéma 210

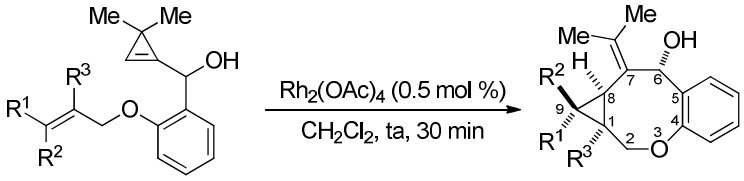
Ces résultats semblent suggérer que des benzoxocanes de type **Z'** dont le noyau aromatique est substitué par des groupements CH_2OH, CHO, C≡CH, CN et NMe_2 devraient pouvoir être synthétisés par cycloisomérisation des (2-allyloxy)phénylcyclopropénylcarbinols substitués correspondants.

La cycloisomérisation de cyclopropénylcarbinols possédant un éther allylique substitué a ensuite été étudiée.

4.2.2.3 - Substrats possédant un éther allylique substitué

Dans les conditions habituelles [$Rh_2(OAc)_4$ (0.5 mol %), CH_2Cl_2, ta, 30 min], les cyclopropénylcarbinols **208**–**212** possédant des éthers allyliques diversement substitués ont tous conduit aux benzoxocanes correspondants sous la forme d'uniques diastéréomères (rd > 95:5) avec des rendements élevées (90–98%). Les résultats sont reportés dans le Tableau 19.

La diastéréosélectivité de la cycloisomérisation de l'éther de méthallyle **208** (Tableau 19, entrée 1), menant à l'hétérocycle oxygéné **220** possédant un carbone quaternaire (en C1), à la jonction de cycle du système 3-oxabicyclo[6.1.0]heptane, est excellente. Rappelons, par comparaison, que la cycloisomérisation des éthers méthallyliques dérivés de cyclopropénylcarbinols secondaires conduisant aux 3-oxabicyclo[4.1.0]heptanes avec une diastéréosélectivité inférieure (rd = 87:13) par rapport aux autres éthers allyliques substitués (voir Schéma 167, page 159). Un atome d'iode peut même être introduit en jonction de cycle comme l'illustre la cycloisomérisation du composé **209** en benzoxocane **221** (Tableau 19, entrée 2). Les éthers allyliques **210**–**212** ont conduit aux benzo-3-oxabicyclo[6.1.0]nonanes **222**–**224** (90–98%) possédant un centre stéréogène en C9 sur le cycle à trois chaînons (Tableau 19 entrées 3–5). La cycloisomérisation des isomères géométriques **211** et **212** conduit aux composés **223** et **224**, épimères en C9, ce qui montre que la cyclopropanation de la double liaison par le carbène de rhodium résultant de l'ouverture du cyclopropène met en jeu un processus stéréospécifique.



208–212 **220–224**

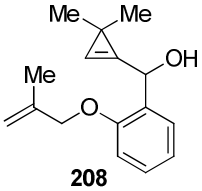
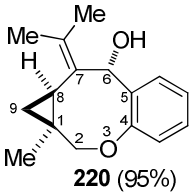
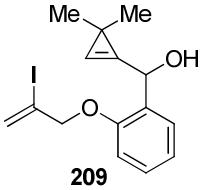
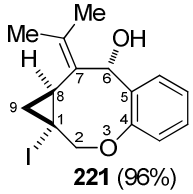
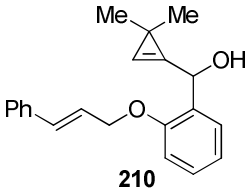
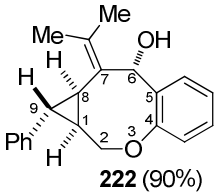
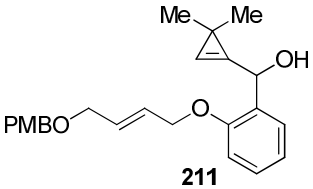
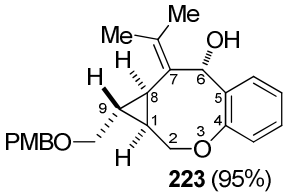
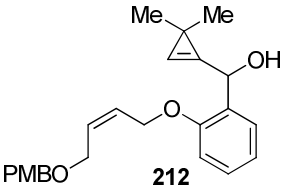
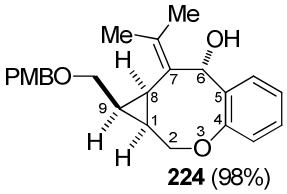
Entrée	Cyclopropénylcarbinols	Produits (Rdt)	rd
1	 **208**	 **220** (95%)	> 95:5
2	 **209**	 **221** (96%)	> 95:5
3	 **210**	 **222** (90%)	> 95:5
4	 **211**	 **223** (95%)	> 95:5
5	 **212**	 **224** (98%)	> 95:5

Tableau 19

Les benzo-3-oxabicyclo[6.1.0]nonanes **Z'** résultant de la cycloisomérisation des (2-allyloxy)phénylcyclopropénylcarbinols **Y'** possèdent invariablement en C7 un groupement isopropylidène. Afin de prouver que le 3,3-diméthylcyclopropène peut être considéré comme un équivalent synthétique d'α-diazocétone, l'ozonolyse du groupement isopropylidène a été effectuée afin d'obtenir des cétones tricycliques correspondantes (Schéma 211).

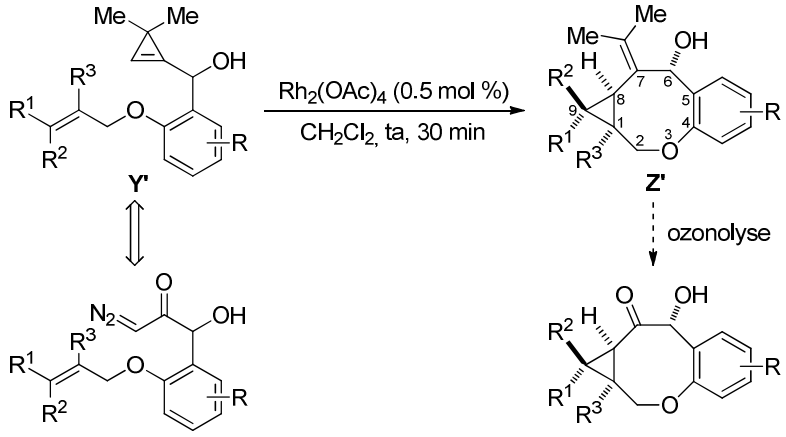


Schéma 211

4.2.2.4 - Transformation des benzo-3-oxabicyclo[6.1.0]nonanes **Z'**

L'ozonolyse du groupement isopropylidène a d'abord été tentée sur des composés dans lesquels la fonction alcool en position allylique et benzylique a été protégée sous forme d'acétate. Ainsi, les alcools allyliques **213**, **215** et **220** ont tout d'abord été acétylés par traitement avec Ac_2O (Et_3N, DMAP cat., CH_2Cl_2, 0 °C à ta) pour obtenir les acétates **225** (95%), **226** (96%) et **227** (98%), respectivement. L'ozonolyse de l'oléfine tétrasubstituée (O_3, CH_2Cl_2, -78 °C) suivie d'un traitement réducteur (PPh_3, -78 °C à ta) a conduit aux α-acétoxycétones **228** (99%), **229** (94%), et **230** (99%) avec d'excellents rendements et sans épimérisation (Tableau 20).

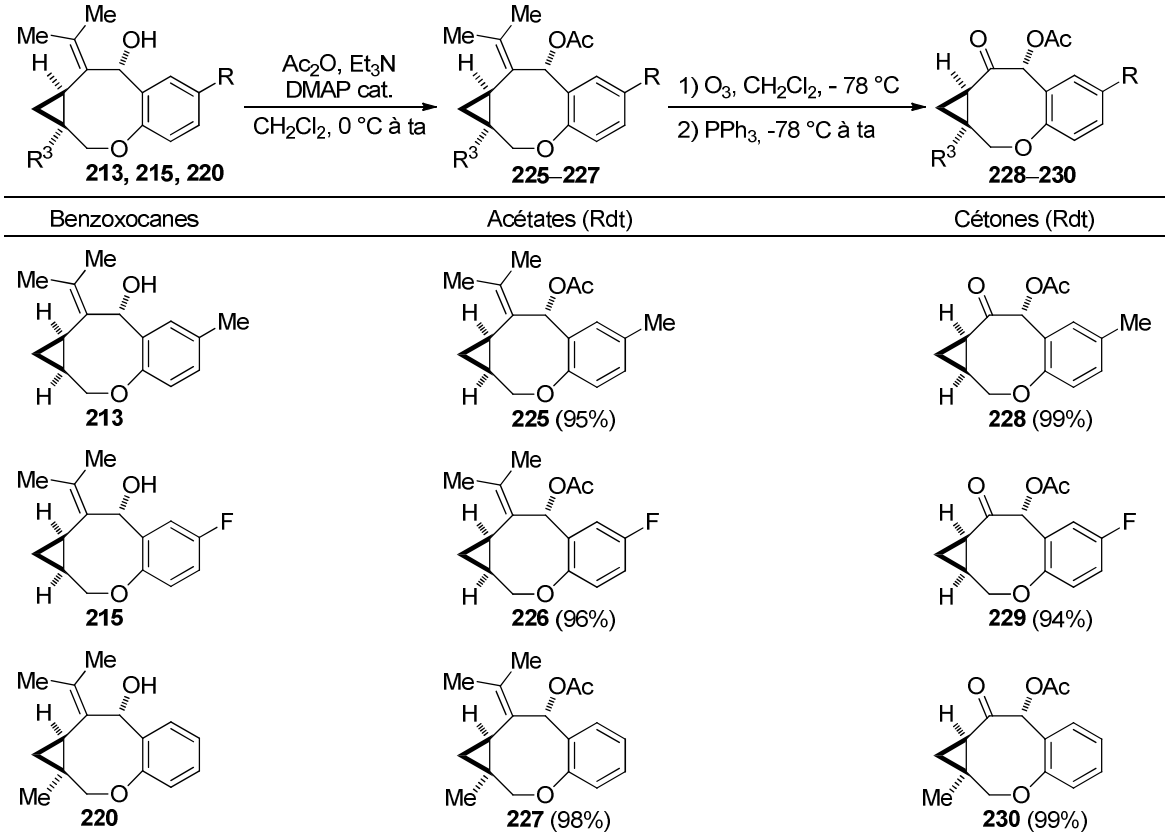


Tableau 20

Il n'est pas nécessaire de protéger la fonction alcool sous forme d'acétate avant de réaliser l'ozonolyse de la double liaison tétrasubstituée. En effet, l'ozonolyse de l'alcool allylique **183** a conduit à l'α-hydroxycétone **231** avec un bon rendement de 85%. La réduction du groupement carbonyle de la cyclopropénylcétone **231** à l'aide de $Me_4NBH(OAc)_3$ (MeCN/AcOH, -20 °C)[203] a fourni un mélange des 1,2-diols **232** (*anti*) et **232'** (*syn*) dans un rapport 90:10 avec un rendement global de 84%. Signalons qu'un essai de réduction dans les conditions de Luche[204] a conduit à un mélange de composés inexploitable montrant une disparition des signaux relatifs au cyclopropane dans le spectre de RMN ^{1}H du brut réactionnel. La réduction de l'α-acétoxycétone **233** a alors été étudiée. Celle-ci a pu être obtenue par acétylation de l'α-hydroxycétone **231** dans les conditions standards (Ac_2O, Et_3N, DMAP cat., CH_2Cl_2, 0 °C à ta, 91%). Lorsque l'α-acétoxycétone **233** a été réduite dans les conditions de Luche ($NaBH_4$, $CeCl_3$•$7H_2O$, MeOH, -78 °C), l'analyse du spectre de RMN ^{1}H du brut réactionnel semblait indiquer la formation de l'alcool **234** sous forme d'un unique diastéréomère (rd > 95:5). Cependant, lorsque ce composé a été purifié par chromatographie

[203] Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560-3578.
[204] Luche, J.-L.; Gemal, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5848-5849.

sur colonne de gel de silice, une migration partielle du groupement acétyle, induisant la formation du diol mono-acétylé régioisomère **234'** comme sous-produit, s'est produite. Pour pallier ce problème, après réduction de l'α-acétoxycétone **233** par le réactif de Luche, le brut réactionnel a été directement soumis à une méthanolyse en présence de K_2CO_3. Dans ces conditions, le 1,2-diol *anti* **232** a été obtenu sous la forme d'un unique diastéréomère et isolé avec un rendement de 99% sur la séquence (deux étapes à partir de **233**) (Schéma 212).

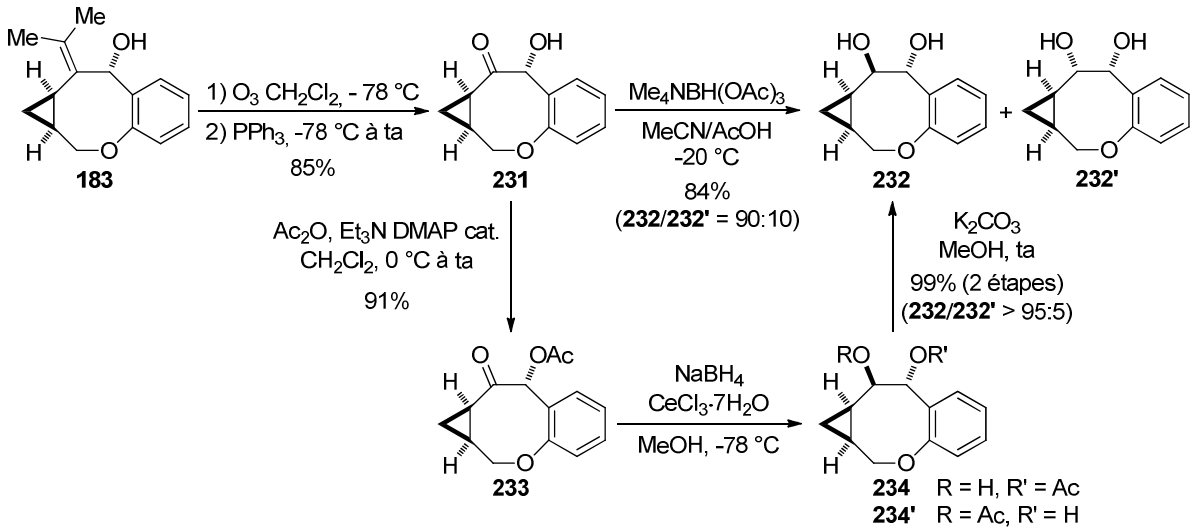


Schéma 212

La configuration relative du 1,2-diol **232** a été déterminée en transformant ce dernier en carbonate cyclique **235** (78%) par action du triphosgène (Et_3N, CH_2Cl_2, 0 °C à ta). L'observation d'un effet Overhauser nucléaire entre les protons H7 et H8 a permis de déduire l'orientation relative *syn* entre le cyclopropane et le groupement hydroxy en C7. L'absence d'effet Overhauser entre les protons H6 et H7 confirme que **232** est un 1,2-diol *anti* et qu'il n'y a pas eu d'épimérisation du centre stéréogène en C6 lors de l'ozonolyse du groupement isopropylidène (orientation *anti* entre le cyclopropane et le groupement hydroxy en C6) (Schéma 213).

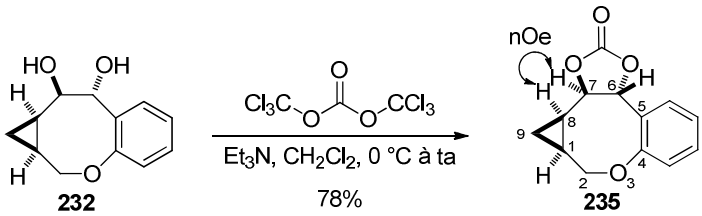


Schéma 213

Nous avons uniquement étudié ces quelques exemples de transformations fonctionnelles des benzo-3-oxabicyclo[6.1.0]nonanes **Z'** résultant de la cycloisomérisation de (2-allyloxy)phénylcyclopropénylcarbinols **Y'**.

4.3 - Cycloisomérisation de 1,8-cyclopropène-ènes en benzobicyclo-[6.1.0]nonanes

Nous avons poursuivi nos travaux afin d'étendre le champ d'application de la cycloisomérisation de 1,8-cyclopropène-ènes, connectés par l'intermédiaire d'un noyau aromatique, pour obtenir des benzobicyclo[6.1.0]nonanes diversement substitués. Plusieurs modifications structurales ont été envisagées sur les substrats. Elles concernent, d'une part, le remplacement de l'atome d'oxygène de l'éther allylique phénolique (Z = O) ou du groupement hydroxyle benzylique (Y = OH) par une unité méthylène (Z = CH_2) et un atome d'hydrogène (Y = H), respectivement, afin d'évaluer l'influence éventuelle d'un hétéroatome dans ces deux positions. D'autre part, nous nous sommes intéressés à la réactivité des analogues azotés qui permettraient d'obtenir soit des benzo-3-oxa-6-aminobicyclo-[6.1.0]nonanes (Z = O, Y = NH-P, P = groupement électro-attracteur), soit des benzo-3-aza-6-hydroxybicyclo[6.1.0]nonanes (Z = N-P, Y = OH), selon l'atome d'oxygène remplacé (Schéma 214).

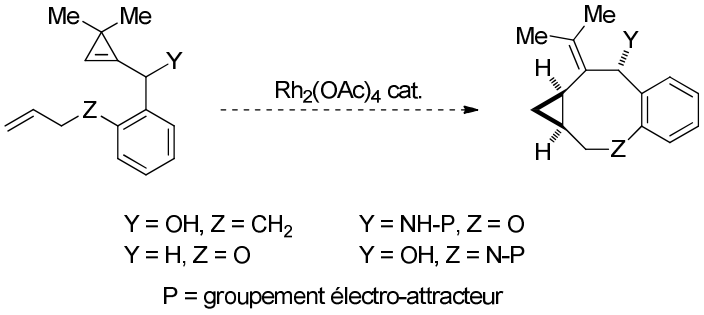


Schéma 214

4.3.1 - Etude de l'influence des atomes d'oxygène

Le 2-iodo-but-3-énylbenzène (commercial) a été soumis à un échange iode-lithium (*n*-BuLi, THF, -78 °C) et l'organolithien résultant a été traité par un excès de DMF (-78 °C à ta) pour fournir l'aldéhyde **236** (86%).[199] Après addition de 3,3-cyclopropényllithium, le cyclopropénylcarbinol **237** a été isolé avec un rendement de 94%. Le traitement de ce dernier par $Rh_2(OAc)_4$ (CH_2Cl_2, ta, 30 min) a bien conduit à un mélange de benzobicyclo-

[6.1.0]nonanes diastéréomères inséparables **238** et **238'** dans un rapport 93:7 avec un rendement quasi-quantitatif (99%). Ce résultat indique que l'atome d'oxygène de l'éther allylique phénolique n'est pas indispensable à la cycloisomérisation mais qu'il contribue à en améliorer la diastéréosélectivité de manière significative (Schéma 215).

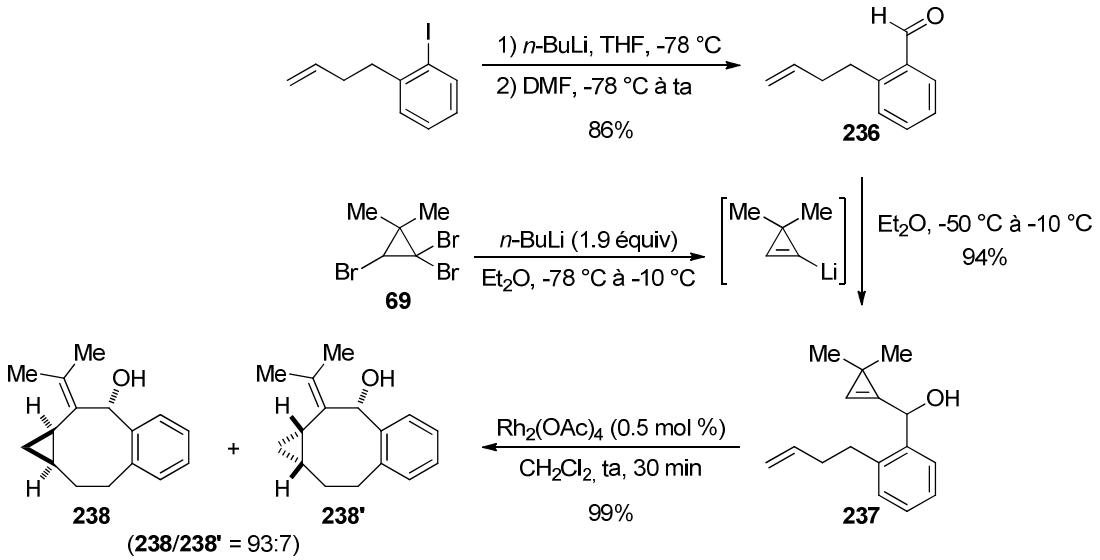


Schéma 215

L'éther d'allyle **181** dérivé du salicylaldéhyde a été réduit par $NaBH_4$ (MeOH, reflux) et l'alcool benzylique résultant a été converti en bromure benzylique **239** (PPh_3, CBr_4, 2,6-lutidine, MeCN, ta) avec un rendement de 84% sur les deux étapes.[205] Le 3,3-diméthyl-cyclopropényllithium, engendré *in situ* à partir du tribromocyclopropane **69** [*n*-BuLi (1.9 équiv), Et_2O, -78 °C à -10 °C], a été alkylé par le bromure benzylique **239** en utilisant du THF comme co-solvant pour faciliter la substitution nucléophile (Et_2O/THF, -50 °C à ta). Cette réaction n'est pas complète car il est possible qu'une partie du lithien cyclopropénique soit alkylée par le bromure de *n*-butyle (pourtant moins réactif) présent au sein du milieu réactionnel. Toutefois, le cyclopropène désiré **240** a été isolé avec un rendement de 38%. En présence d'une quantité catalytique de $Rh_2(OAc)_4$ (0.5 mol %) (CH_2Cl_2, ta, 75 min), le cyclopropène-ène **240** a bien conduit au benzoxocane **241** avec un rendement de 93% ce qui indique que le groupement hydroxyle en position benzylique n'exerce aucun rôle lors de la cycloisomérisation (Schéma 216).

[205] Ranu, B. C.; Jana, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 755-758.

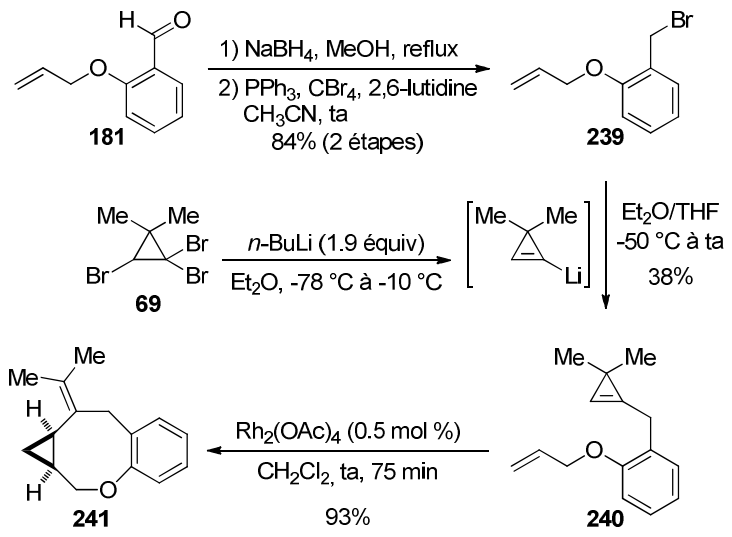


Schéma 216

Signalons que le substrat **240**, dépourvu de carbone asymétrique en position benzylique, pourrait permettre l'accès au benzoxocane **241** sous forme optiquement enrichie en utilisant un complexe de rhodium(II) possédant des ligands chiraux. Faute de temps, nous n'avons pas pu nous intéresser au développement d'une version énantiosélective de la cycloisomérisation de cette classe de cyclopropène-ènes.

4.3.2 - Synthèse de benzoxocanes possédant un groupement amino en position benzylique

Le remplacement du groupement hydroxy en position benzylique par un groupement amino a d'abord été étudié. L'éther d'allyle **181**, dérivé du salicylaldéhyde, a été traité par du carbamate de *tert*-butyle et du *p*-toluènesulfinate de sodium (HCOOH, H_2O/MeOH, ta) ce qui a permis d'isoler l'α-sulfonyl-*N*-Boc amine correspondante **242**. A partir de l'aldéhyde bromé **188**, l'adduit **243** a été obtenu mais la condensation des réactifs a dû être réalisée à 40 °C pour des raisons de solubilité des réactifs. Les adduits **242** et **243** ont été traités par K_2CO_3 en présence de Na_2SO_4 (THF, reflux) pour conduire, par élimination d'acide sulfinique, aux *N*-Boc imines **244** (86%) et **245** (55%).[188] Après addition de 3,3-diméthyl-cyclopropényllithium sur ces imines activées, les *N*-Boc cyclopropénylcarbinylamines **246** (91%) et **247** (93%) ont été isolées (Schéma 217).

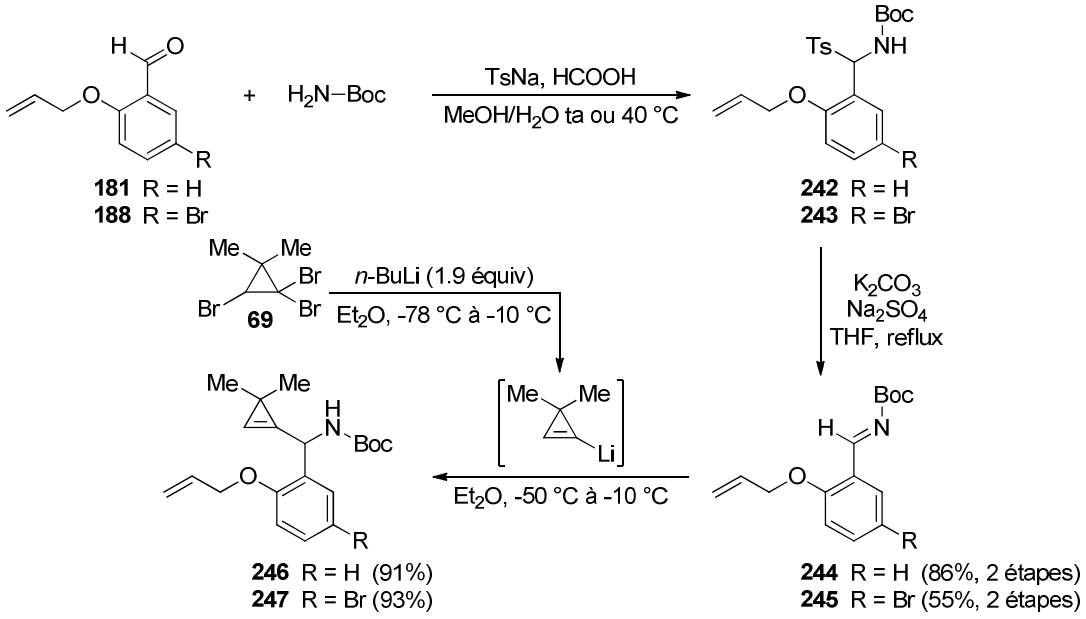
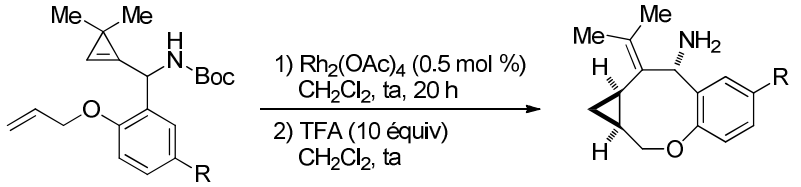


Schéma 217

La cycloisomérisation des *N*-Boc cyclopropénylcarbinylamines **246** et **247** catalysée par $Rh_2(OAc)_4$ (0.5 mol %) s'est révélée beaucoup plus lente que celles des carbinols correspondants, sans doute en raison de l'encombrement stérique du groupement *tert*-butoxycarbonyle, et a requis un temps de réaction de 20 h (CH_2Cl_2, ta). Les benzoxocanes correspondants ont été formés mais l'analyse de leur spectre RMN ^{1}H ne permet pas la détermination précise du rapport diastéréomérique en raison de la présence de rotamères, dus à la présence du carbamate. Une fois la cycloisomérisation terminée, le milieu réactionnel a été traité par de l'acide trifluoroacétique (10 équiv) (CH_2Cl_2, ta) pour permettre la déprotection de l'atome d'azote de manière monotope. Nous avons alors pu observer que les amines **248** et **249** avaient bien été obtenues sous la forme d'uniques diastéréomères détectables par spectroscopie RMN ^{1}H et ces dernières ont été isolées avec des rendements de 60% et 63%, respectivement, sur l'ensemble de la séquence. Nous avons supposé que la diastéréosélectivité de la cycloisomérisation était similaire à celle observée à partir des cyclopropénylcarbinols et que l'orientation relative entre le groupement amino et le cyclopropane était *anti* dans les composés **248** et **249** (Tableau 21).



246–247 **248–249**

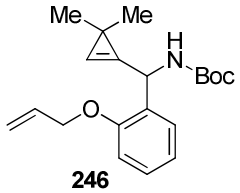
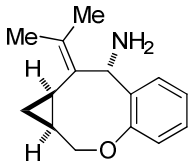
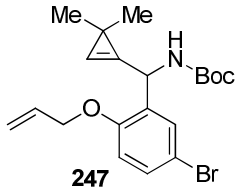
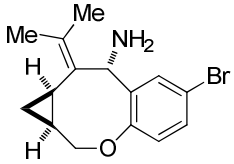
N-Boc cyclopropénylcarbinylamines	Produits (Rdt)	rd
 **246**	 **248** (60%)	> 95:5
 **247**	 **249** (63%)	> 95:5

Tableau 21

Une amine protégée sous forme de carbamate étant compatible avec les conditions réactionnelles, nous nous sommes intéressés à l'extension de la méthode pour réaliser la synthèse de benzo-3-azabicyclo[6.1.0]nonanes.

4.3.3 - Synthèse de benzazocanes possédant un motif bicyclo[6.1.0]nonane

L'alcool 2-aminobenzylique (commercial) a été protégé sous forme de carbamate de *tert*-butyle (Boc_2O, DCE, reflux) et l'alcool benzylique résultant a été oxydé par MnO_2 (CH_2Cl_2, reflux) pour former le composé **250** (80%, deux étapes). L'alkylation de la *N*-Boc aniline **250** a ensuite été réalisée par déprotonation de cette dernière avec NaH (DMF, ta) puis addition de bromure d'allyle ce qui a permis d'obtenir l'aldéhyde **251** (92%).[206] Ce dernier a été condensé avec le 3,3-diméthylcyclopropényllithium pour obtenir le cyclopropénylcarbinol **252** avec un rendement quasi-quantitatif (99%) (Schéma 218).

[206] Saubern, S.; Macdonald, J. M.; Ryan, J. H.; Woodgate, R. C. J.; Louie, T. S.; Fuchter, M. J.; White, J. M.; Holmes, A. B. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2761-2767.

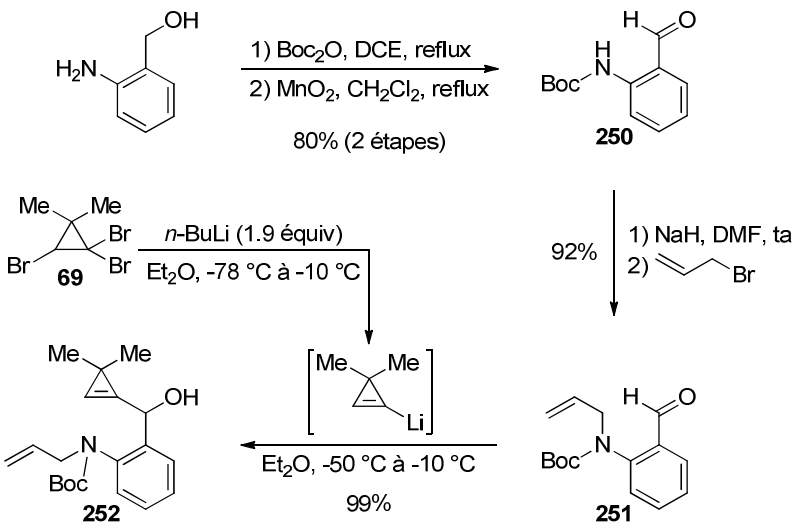


Schéma 218

Etant conscients que la coupure du groupement *tert*-butoxycarbonyle en milieu acide pourrait se révéler problématique après cycloisomérisation en raison de la présence d'une fonction alcool en position benzylique et allylique, la synthèse d'un second substrat dans lequel l'atome d'azote serait protégé par un carbamate d'allyle a été réalisée.

L'alcool 2-aminobenzylique a donc été traité par le chloroformiate d'allyle en présence de pyridine (CH_2Cl_2, ta).[207] L'alcool benzylique obtenu, non purifié, a été oxydé (PCC, NaOAc, CH_2Cl_2, ta) pour fournir la *N*-Alloc-2-formylaniline **253** avec un rendement global de 65%. Le composé **253** a été déprotoné par l'hydrure de sodium (DMF, ta) mais, après ajout de bromure d'allyle, le *N*-allylcarbamate **254** désiré n'a pas été obtenu. Les caractéristiques spectroscopiques du composé isolé semblent correspondre à celles de l'hétérocycle **255** (85%). La formation de ce composé pourrait s'expliquer par un réarrangement sigmatropique [3,3] induisant un transfert du groupement allyle de l'atome d'oxygène vers l'atome d'azote. Curieusement, plutôt que de subir une décarboxylation, l'espèce **256** évoluerait par attaque nucléophile du groupement formyle et alkylation de l'atome d'oxygène par le bromure d'allyle. Nous ne nous sommes pas attardés à étudier plus en détails cette transformation intrigante car, en criblant différentes conditions opératoires, l'alkylation de l'atome d'azote du composé **253** a pu être réalisée en présence de K_2CO_3 dans un mélange de bromure d'allyle (utilisé en large excès) et de DMF au reflux. L'aldéhyde **254** a été isolé avec un rendement de 93% et sa condensation avec le 3,3-diméthyl-cyclopropényllithium a fourni le cyclopropénylcarbinol **257** (80%) (Schéma 219).

[207] Avemaria, F.; Vanderheiden, S.; Bräse, S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6785-6796.

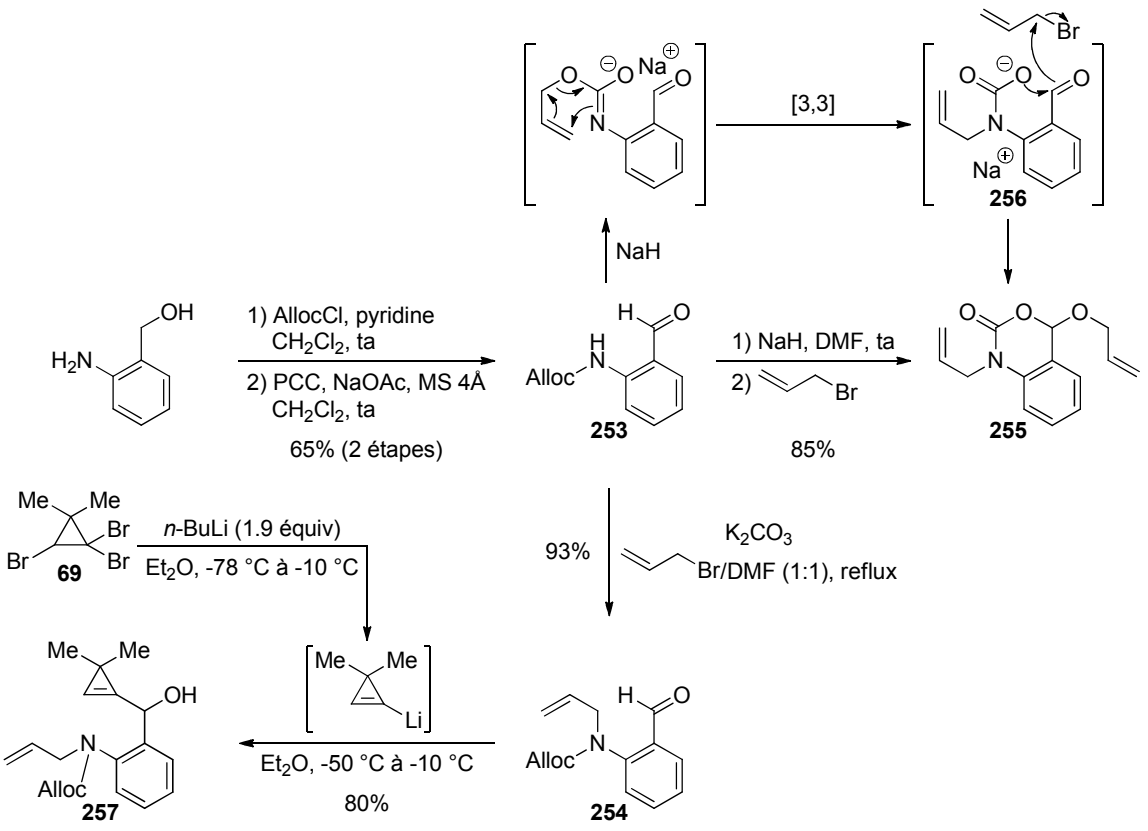


Schéma 219

Disposant des cyclopropénylcarbinols **252** et **257**, possédant un groupement *N*-allylcarbamate, leur réactivité a pu être évaluée en présence de $Rh_2(OAc)_4$ dans le but d'accéder à des benzazocanes. Le traitement du cyclopropène-ène **252** par le complexe $Rh_2(OAc)_4$ (0.5 mol %) (CH_2Cl_2, ta, 1.5 h) a conduit à un mélange de deux composés inséparables: le benzazocane **258** et le benzazépane **259** dans un rapport 85:15. Il est difficile de déterminer avec certitude si les composés **258** et **259** sont présents (ou non) sous forme d'uniques diastéréomères en raison des rotamères dus au groupement Boc qui compliquent l'analyse du spectre de RMN ^{1}H. Le benzazocane attendu **258** résulte de la cyclopropanation de la double liaison du *N*-allylcarbamate par le vinylcarbène de rhodium **260** engendré par ouverture électrophile du cyclopropène **252**. Le benzazépane **259** serait, pour sa part, formé par insertion-1,7 du carbénoïde de rhodium **260** dans la liaison C-H en position allylique en α de l'atome d'azote. Plusieurs essais ont été réalisés pour tenter de déprotéger l'atome d'azote (TFA, CH_2Cl_2 ou TMSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2)[208] des composés **258** et **259**, malheureusement sans succès (Schéma 220).

[208] *Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition* Eds.; Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.

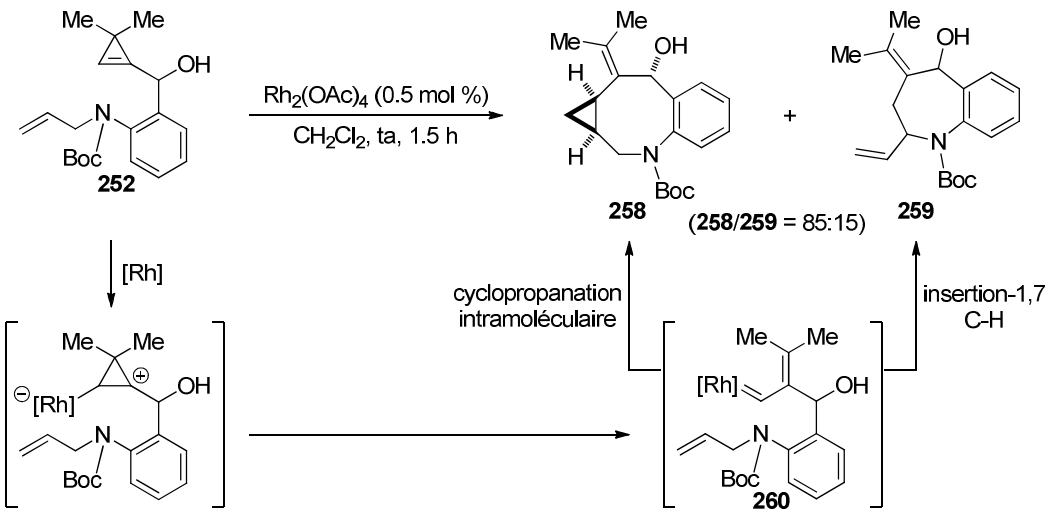


Schéma 220

La réactivité du carbamate d'allyle **257**, dont l'atome d'azote peut être ultérieurement déprotégé en présence d'un nucléophile approprié et d'une quantité catalytique de palladium zérovalent, a alors été examinée. Le composé **257** a été traité par $Rh_2(OAc)_4$ (0.5 mol %) (CH_2Cl_2, ta, 1 h) et le brut réactionnel a été directement soumis à l'action de la morpholine en présence d'une quantité catalytique de $Pd(PPh_3)_4$ (THF, ta)[208] pour réaliser la coupure du groupement allyloxycarbonyle. L'analyse du spectre de RMN ^{1}H du brut réactionnel indique la présence d'un mélange du benzazocane **261** attendu (rd > 95:5) et d'un second composé dont les caractéristiques correspondent à celle de la dihydrobenzazépine **262**, dans un rapport 70:30. Ces deux composés sont difficilement séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice. Après purification par chromatographie sur plaque préparative de gel de silice, il a été possible d'obtenir le benzazocane **261** pur avec un rendement moyen de 50% sur l'ensemble de la séquence. Une fraction contenant un mélange de **261** et **262** (**261**/**262** = 40:60, 19%) a également été récupérée. Par analogie avec le comportement du cyclopropénylcarbinol **252**, il est probable que le benzazépane **263** soit initialement formé par insertion-1,7 intramoléculaire du carbénoïde de rhodium dans la liaison C-H allylique et en α de l'atome d'azote. Cependant, le composé isolé ultérieurement est la dihydrobenzazépine **262** résultant de l'isomérisation de l'alcool allylique tertiaire. Il est difficile de savoir si cette isomérisation résulte d'un processus pallado-catalysé ou si elle s'est produite avant la déprotection de l'atome d'azote (Schéma 221).

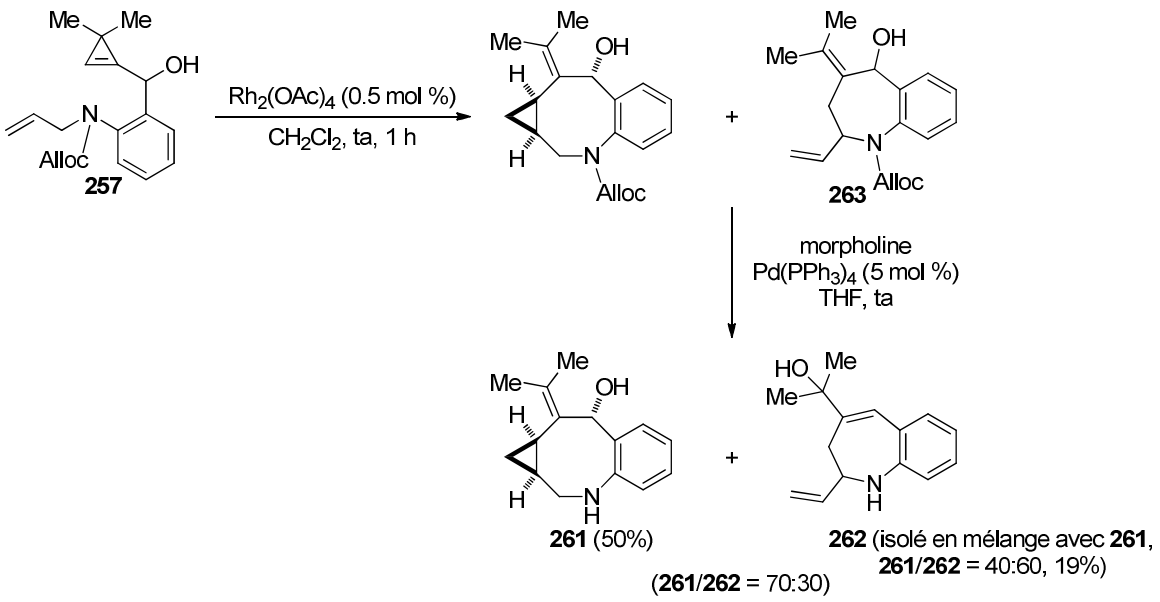


Schéma 221

La cycloisomérisation, catalysée par $Rh_2(OAc)_4$, de 1,8-cyclopropène-ènes, connectés par l'intermédiaire d'un noyau aromatique et possédant un groupement *N*-allylcarbamate, permet donc d'accéder à des benzo-3-azabicyclo[6.1.0]nonanes fonctionnalisés qui constituent une classe originale de composés hétérocycliques azotés. Les résultats restent cependant à optimiser en raison d'une réaction compétitive d'insertion-1,7, amorcée par le carbénoïde de rhodium intermédiaire, menant à des benzazépanes substitués comme sous-produits.

Conclusion et perspectives

L'étude de diverses cycloisomérisations de cyclopropène-ènes, catalysées par des complexes de métaux de transition électrophiles et impliquant l'ouverture du cycle à trois chaînons en un vinyl métal-carbène qui réalise la cyclopropanation intramoléculaire de l'oléfine, a constitué l'objectif principal de nos travaux.

Nous avons décrit les premiers exemples de cyclopropanation intramoléculaire d'oléfines par des carbènes d'or engendrés par ouverture de cyclopropènes.[184] Le traitement de cyclopropènes **A**, facilement préparés par addition du 3,3-diméthylcyclopropényllithium sur des aldéhydes ou des imines activées et alkylation de l'hétéroatome par des bromures allyliques, par une quantité catalytique de AuCl conduit à des 3-oxa- ou 3-azabicyclo-[4.1.0]heptanes diversement substitués **B**. Les rendements sont excellents (72–99%) et les diastéréosélectivités élevées (rd ≥ 87:13), hormis dans le cas d'une *N*-tosyl-*N*-cinnamyl-cyclopropénylcarbinylamine (R^1 = Ph, R^2 = R^3 = H, X = NTs, rd = 75:25). Les sels et les complexes d'or se sont révélés être des catalyseurs très efficaces de cette transformation et ont conduit aux meilleurs résultats en termes de rendements et de diastéréosélectivités. L'ozonolyse du groupement isopropylidène en C5 dans les hétérocycles **B** permet ensuite d'obtenir les cyclopropylcétones **C** sans épimérisation (Schéma 222).

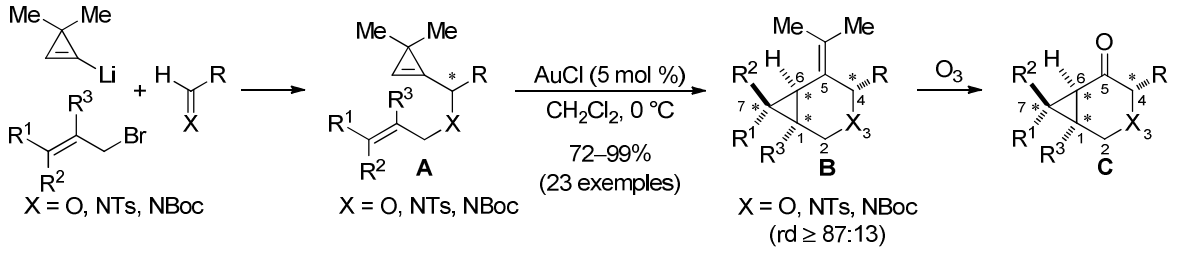


Schéma 222

Dans le cas des hétérocycles oxygénés, le contrôle de la configuration absolue des centres stéréogènes peut être aisément réalisé en utilisant des cyclopropénylcarbinols secondaires optiquement enrichis comme substrats, ces derniers étant facilement accessibles par dédoublement enzymatique avec une lipase ou par dédoublement cinétique par époxydation de Sharpless.[25b] Le contrôle de la configuration absolue des centres stéréogènes

dans les hétérocycles azotés pourrait être envisagé par addition du 3,3-diméthyl-cyclopropényllithium sur des *N*-*tert*-butylsulfinylimines.[209]

Un résultat préliminaire encourageant a été obtenu en utilisant l'imine **263** comme substrat et les deux *N*-(*tert*-butylsulfinyl)cyclopropénylcarbinylamines diastéréomères **264** et **264'** ont été formées dans un rapport de 87:13. Cependant, les cycloisomérisations de cyclopropène-ènes dérivés de tels composés n'ont pas encore été étudiées et il est probable qu'il soit nécessaire de remplacer le groupement *tert*-butylsulfinyle par un carbamate de *tert*-butyle, compatible avec l'utilisation de chlorure d'or comme catalyseur (Schéma 223).

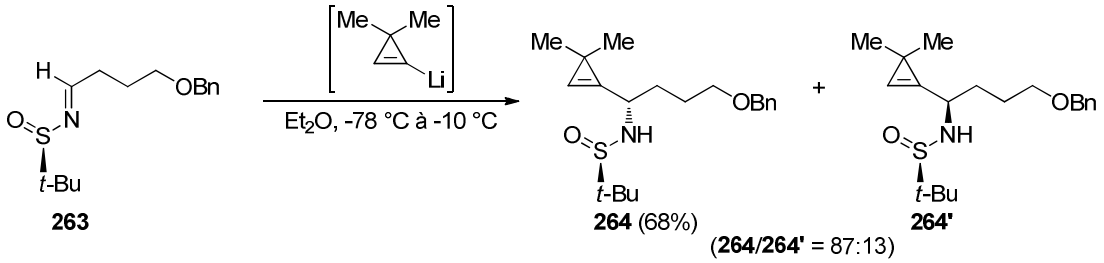


Schéma 223

Le champ d'application de la cycloisomérisation de 1,6-cyclopropène-ènes a été étendu à la synthèse diastéréosélective de bicyclo[4.1.0]heptanes possédant un squelette carboné **E**, à partir de cyclopropénylcarbinols **D** aisément préparés par addition de 3,3-diméthylcyclopropényllithium sur des aldéhydes γ,δ-insaturés. Après ozonolyse, des bicyclo[4.1.0]heptan-2-ones **F** possédant un groupement oxygéné en α et éventuellement substituées en β peuvent être obtenues (Schéma 224).

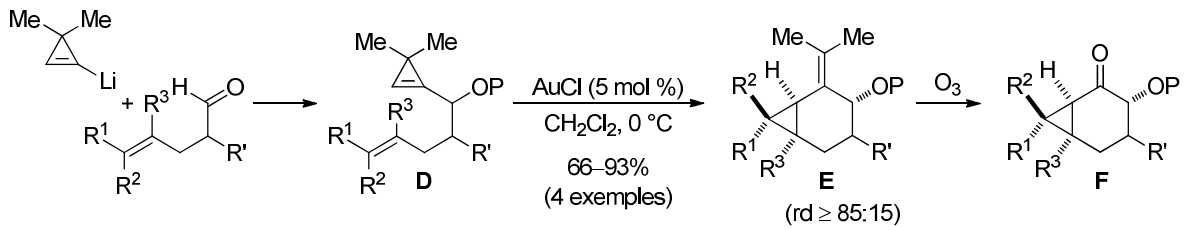


Schéma 224

Bien que les cycloisomérisations de cyclopropène-ènes constituent une méthode efficace de préparation de bicyclo[4.1.0]heptanes substitués, ces réactions pourraient se révéler également très utiles pour synthétiser des cyclopropanes substitués. En effet, nous

[209] Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600-3740.

avons montré que les cycloisomérisations des éthers de vinyldiméthylsilyle **G** et d'allyldiméthylsilyle **H** dérivés de cyclopropénylcarbinols secondaires, conduisaient à des siloxanes cycliques à six et sept chaînons **I** et **J**, respectivement. L'ouverture de ces siloxanes cycliques peut être réalisée par addition d'un organolithien mais la faisabilité de l'oxydation de Tamao-Fleming des siloxanes à sept chaînons en cyclopropaneméthanols disubstitués a aussi été démontrée (Schéma 225).

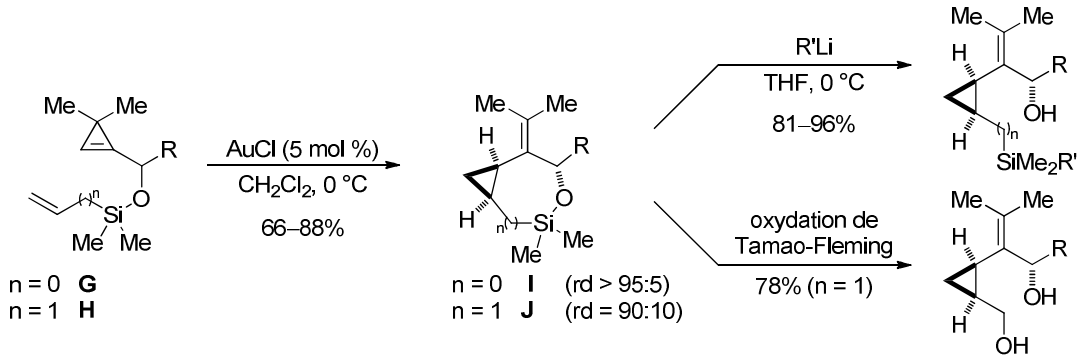


Schéma 225

A partir de di(*tert*-butoxy)vinylchlorosilanes,[210] la condensation avec des cyclopropénylcarbinols secondaires permettrait de préparer les substrats **K** dont la cycloisomérisation pourrait mener aux siloxanes bicycliques **L**. Après traitement par les ions fluorure, un couplage pallado-catalysé pourrait être réalisé pour introduire un substituant sur le cycle à trois chaînons. Une coupure oxydante (par ozonolyse et traitement par l'ion periodate) permettrait d'accéder à des acides cyclopropanes carboxyliques trisubstitués **M** (Schéma 226).

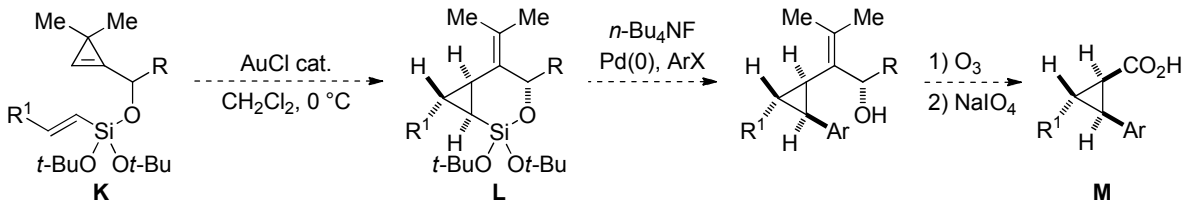


Schéma 226

Nous nous sommes ensuite intéressés au développement de cycloisomérisations de cyclopropène-ènes permettant d'accéder à des bicyclo[n.1.0]alcanes possédant un cycle de taille moyenne, et notamment à huit chaînons. La réactivité des 1,8-cyclopropène-ènes

[210] Beaulieu, L.-P. B.; Delvos, L. B.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1348-1351.

connectés par l'intermédiaire d'un noyau aromatique a été étudiée. Le complexe de rhodium(II) $Rh_2(OAc)_4$ s'est révélé être le complexe métallique le plus performant pour catalyser la cycloisomérisation des cyclopropénylcarbinols et des cyclopropényl-carbinylamines **N**, facilement préparés par addition du 3,3-diméthylcyclopropényllithium sur des aldéhydes ou des imines insaturés dérivés de salicylaldéhydes substitués. Ces réactions permettent d'obtenir des benzobicyclo[6.1.0]nonanes **O** avec des rendements moyens à excellents (50–99%) et de manière totalement diastéréosélective quels que soient les substituants sur la double liaison exocyclique ou le noyau aromatique. Le groupement isopropylidène peut évidemment être coupé par ozonolyse pour fournir les benzobicyclo-[6.1.0]nonanones correspondantes **P** (Schéma 227).[211]

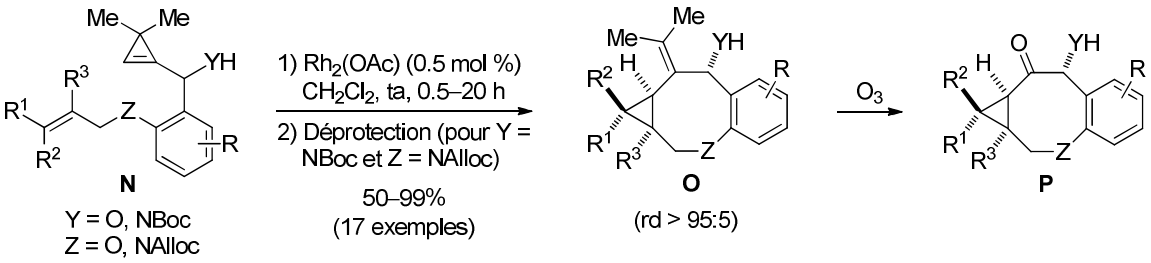


Schéma 227

La cyclopropanation intramoléculaire d'oléfines par des carbènes de rhodium liés à un ou deux groupements électro-accepteurs, engendrés à partir de composés α-diazocarbonylés, est une transformation bien connue en chimie organique. Bien que les carbènes de rhodium résultant de l'ouverture du 3,3-diméthylcyclopropène soient uniquement liés à un groupement électrodonneur, il est intéressant de constater que ceux-ci se révèlent particulièrement réactifs dans les cyclopropanations intramoléculaires d'oléfines.

Ainsi, dans toutes les transformations que nous avons développées, le motif 3,3-diméthylcyclopropène s'est révélé être un excellent équivalent synthétique d'α-diazo-cétone avec de nombreux avantages. Ce motif est facilement introduit par addition nucléophile sur des aldéhydes ou des imines activées et les composés obtenus sont stables. Les conditions de la cycloisomérisation sont compatibles avec des groupements OH, NTs, NBoc et le groupement carbonyle est facilement formé ultérieurement à partir du groupement isopropylidène (Figure 2).

[211] Miege, F.; Meyer, C.; Cossy, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5932-5937.

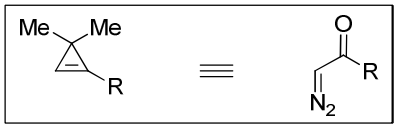


Figure 2

Dans le cadre de la synthèse de bicyclo[n.1.0]alcanes, hétérosubstitués ou non, par cyclopropanation intramoléculaire d'oléfine catalysée par un métal, le motif 3,3-diméthyl-cyclopropène représente non seulement une alternative aux composés α-diazocarbonylés mais complète aussi d'autres équivalents synthétiques récemment décrits tels que les 1,n-énynes possédant un carboxylate en position propargylique.

Lors de la cycloisomérisation des 2-(*N*-allylamino)phénylcyclopropénylcarbinols, l'observation de sous-produits résultant d'une insertion-1,7 dans la liaison C-H en position allylique en α de l'atome d'azote a révélé que les vinylcarbènes de rhodium résultant de l'ouverture des 3,3-diméthylcyclopropénylcarbinols pouvaient être des espèces intéressantes dans ce type de réactions. L'étude des insertions-1,n dans des liaisons C-H amorcées par des carbènes de rhodium résultant de l'ouverture des cyclopropènes fait actuellement l'objet de la thèse d'Alexis Archambeau et des résultats très intéressants ont été obtenus.

Les cycloisomérisations de cyclopropène-ènes que nous avons étudiées sont des réactions diastéréosélectives dans lesquelles le centre stéréogène initialement présent, provenant d'un cyclopropénylcarbinol secondaire dans la majorité des cas, contrôle la configuration relative des deux carbones asymétriques cyclopropaniques créés. A partir de substrats dépourvus de carbone asymétrique tels que des benzyl-3,3-diméthylcyclopropènes **Q** ou des aryl-3,3-diméthylcyclopropènes **R** (qui pourraient être préparés grâce à un couplage pallado-catalysé), des versions énantiosélectives pourraient être développées en présence de complexes d'or ou de rhodium possédant des ligands chiraux (Schéma 228).

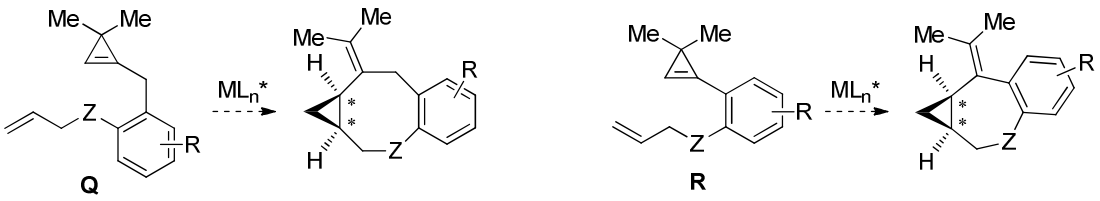


Schéma 228

EXPERIMENTAL SECTION:

RING-REARRANGEMENT METATHESIS OF CYCLOPROPENE-ENES

General experimental methods

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

THF and diethyl ether were distilled from sodium–benzophenone. Et_3N, *i*-Pr_2NH, *i*-Pr_2NEt, Pyridine, 2,6-lutidine, dichloromethane (CH_2Cl_2), toluene, TMSCl and (+)-DET were distilled from CaH_2. Weinreb amine hydrochloride was dried for several days under vacuum in a dessicator containing P_2O_5. Other reagents were obtained from commercial suppliers and used as received.

Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on silica gel plates $60F_{254}$ Merck and visualized either with a UV lamp (254 nm), or by using solutions of *p*-anisaldehyde/H_2SO_4/AcOH in EtOH or $KMnO_4$/K_2CO_3 in water followed by heating.

Flash chromatography was performed on silica gel (230-400 mesh).

The nomenclature of organic compounds follows the rules recommended by IUPAC. The numbering of the different atoms does not correspond to the nomenclature and is only used for the attribution allocation of the signals in the NMR spectra.

Melting points were determined on a Kofler bench or a Thomas-Hoover melting point apparatus in open capillaries.

Optical rotation data were measured with a Perkin Elmer 343 polarimeter at the sodium D line (589 nm).

Infrared (IR) spectra were recorded on a Bruker Tensor 27 (IR-FT), wave numbers are indicated in cm^{-1}.

^1H NMR spectra were recorded on a Bruker Avance 400 (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 in $CDCl_3$ (100 MHz) and

data are reported as follows: chemical shift in ppm from tetramethylsilane with the solvent as an internal indicator ($CDCl_3$, δ 77.0 ppm), multiplicity with respect to proton (deduced from DEPT experiments, s = quaternary C, d = CH, t = CH_2, q = CH_3).

Mass spectra with electronic impact (MS-EI) were recorded from a Hewlett-Packard tandem 5890A GC (12 m capillary column) – 5971 MS (70 eV).

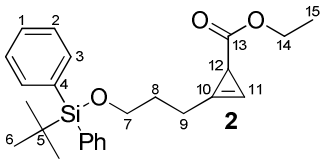
The enantiomeric excesses were determined by super-critical fluid chromatography analysis on chiral stationary phase using a Minigram Berger SFC-Mettler Toledo.

High resolution mass spectra (HRMS) were realized in the organic spectrochemistry center at the Université Pierre et Marie Curie.

1 - Synthesis and ring-rearrangement metathesis of cyclopropene-enes of type A

1.1 - Synthesis of cyclopropene-enes of type A

Ethyl 2-[3-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxy)propyl]cycloprop-2-enecarboxylate (2). To a solution of terminal alkyne **1**[212] (532 mg, 1.65 mmol, 1.1 equiv) and $Rh_2(OAc)_4$ (6.6 mg, 0.015 mmol, 1 mol %) in CH_2Cl_2 (22 mL) at rt, was added, *via* syringe pump, a solution of ethyl diazoacetate (1.5 mL, 1 M in CH_2Cl_2, 1.5 mmol) at a rate of 0.3 mL/h. Once the addition was complete, the reaction mixture was stirred for a further 0.5 h and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 98/2 then 95/5) to provide 349 mg (57%) of **2** as a colorless oil.



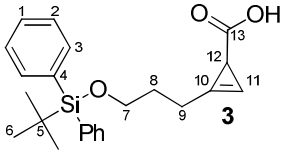
$C_{25}H_{32}O_3Si$
Mol. Wt.: 408,61

IR 1724, 1251, 1183, 1111, 1030, 823, 740, 703, 614 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68–7.63 (m, 4H, H_3), 7.45–7.34 (m, 6H, H_1 + H_2), 6.27 (apparent q, J = 1.4 Hz, 1H, H_{11}), 4.17–4.04 (m, 2H, H_{14}), 3.67–3.65 (m, 2H, H_7), 2.63 (td, J = 7.3 Hz and J = 1.4 Hz, 2H, H_9), 2.10 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H_{12}), 1.88–1.81 (m, 2H, H_8), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H_{15}), 1.05 (s, 9H, H_6); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 176.5 (s, C_{13}), 135.5 (d, 4C, C_3), 133.8 (s, 2C, C_4), 129.6 (d, 2C, C_1), 127.6 (d, 4C, C_2), 115.3 (s, C_{10}), 94.4 (d, C_{11}), 62.7 (t, C_7), 60.1 (t, C_{14}), 29.7 (t, C_8), 26.8 (q, 3C, C_6), 21.5 (t, C_9), 19.7 (d, C_{12}), 19.2 (s, C_5), 14.3 (q, C_{15}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 408 ($M^{+\bullet}$, 5), 352 (M–*i*-$C_4H_8^{+\bullet}$, 29), 351 (M–*t*-Bu^+, 99), 323 (33), 245 (17), 227 (34), 199 (74), 197 (25), 183 (36), 181 (22), 173 (26), 139 (100), 135 (38), 126 (82), 123 (32), 105 (29), 79 (25), 77 (48). **HRMS** calcd for $C_{25}H_{32}O_3SiNa$ ($M+Na^+$): 431.20129. Found: 431.20067.

2-[3-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxy)propyl]cycloprop-2-enecarboxylic acid (3). To a solution of ethyl ester **2** (300 mg, 0.734 mmol) in THF/MeOH (1/1, 3 mL) at rt, was added a 3 M aqueous solution of NaOH (1.2 mL, 3.6 mmol, 5 equiv). After 5 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was taken-up in Et_2O and acidified (pH = 1) by addition of a 1 M solution of hydrochloric acid. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were dried over

[212] Compound **1** was prepared by protection of pent-4-yn-1-ol as a TBDPS ether (90%), see: Suzuki, T.; Sato, O.; Hirama, M.; Yamamoto, Y.; Murata, M.; Yasumoto, T.; Nobuyuki, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4505-4508.

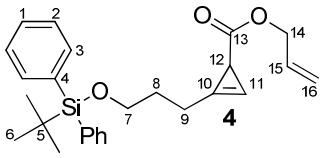
$MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 70/30 then 50/50) to afford 185 mg (66%) of **3** as a colorless oil.



$C_{23}H_{28}O_3Si$
Mol. Wt.: 380,55

IR 2856 (br), 1805, 1687, 1427, 1280, 1238, 1191, 1105, 1007, 951, 822, 738, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67–7.62 (m, 4H, H_3), 7.44–7.35 (m, 6H, H_1+H_2), 6.26 (apparent q, J = 1.4 Hz, 1H, H_{11}), 3.75–3.65 (m, 2H, H_7), 2.64 (td, J = 7.3 Hz and J = 1.4 Hz, 2H, H_9), 2.09 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H_{12}), 1.89–1.80 (m, 2H, H_8), 1.04 (s, 9H, H_6); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 182.5 (s, C_{13}), 135.5 (d, 4C, C_3), 133.7 (s, 2C, C_4), 129.6 (d, 2C, C_1), 127.6 (d, 4C, C_2), 114.9 (s, C_{10}), 93.9 (d, C_{11}), 62.6 (t, C_7), 29.5 (t, C_8), 26.8 (q, 3C, C_6), 21.5 (t, C_9), 19.4 (d, C_{12}), 19.2 (s, C_5); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 324 (M–*i*-$C_4H_8^{+\bullet}$, 27), 323 (M–*t*-Bu^+, 100), 295 (16), 245 (21), 217 (13), 200 (18), 199 (96), 183 (14), 181 (18), 155 (16), 147 (11), 139 (39), 123 (17), 105 (24), 91 (17), 77 (29), 57 (12). **HRMS** calcd for $C_{23}H_{28}O_3SiNa$ ($M+Na^+$): 403.16999. Found: 403.17078.

Allyl 2-[3-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxy)propyl]cycloprop-2-enecarboxylate (4). To a suspension of K_2CO_3 (36 mg, 0.26 mmol, 1.1 equiv) and acid **3** (91 mg, 0.24 mmol) in DMF (2 mL) at rt, was added allyl bromide (30 µL, 0.35 mmol, 1.4 equiv). After 2 h, the reaction mixture was partitioned between pentane (10 mL) and H_2O (10 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with pentane. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 then 90/10) to afford 91 mg (90%) of **4** as a colorless oil.

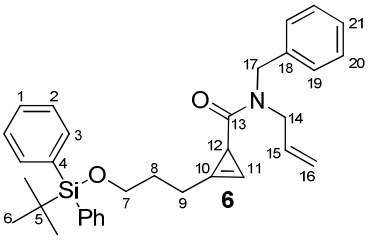


$C_{26}H_{32}O_3Si$
Mol. Wt.: 420,62

IR 1802, 1722, 1427, 1239, 1172, 1105, 987, 936, 822, 738, 700, 613 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67–7.63 (m, 4H, H_3), 7.45–7.35 (m, 6H, H_1+H_2), 6.28 (apparent q, J = 1.5 Hz, 1H, H_{11}), 5.91 (ddt, J = 17.2 Hz, J = 10.4 Hz and J = 5.6 Hz, 1H, H_{15}), 5.29 (apparent dq, J = 17.2 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{16}), 5.20 (apparent dq, J = 10.4 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, $H_{16'}$), 4.61–4.51 (m, 2H, H_{14}), 3.75–3.65 (m, 2H, H_7), 2.64 (td, J = 7.4 Hz and J = 1.5 Hz, 2H, H_9), 2.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H_{12}), 1.88–1.80 (m, 2H, H_8), 1.05 (s, 9H, H_6); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 176.1 (s, C_{13}), 135.5 (d, 4C, C_3), 133.7 (s, 2C, C_4), 132.6 (d, C_{15}), 129.6 (d, 2C, C_1), 127.6 (d, 4C, C_2), 117.8 (t, C_{16}), 115.1

(s, C_{10}), 94.2 (d, C_{11}), 64.9 (t, C_{14}), 62.7 (t, C_7), 29.6 (t, C_8), 26.8 (q, 3C, C_6), 21.5 (t, C_9), 19.6 (d, C_{12}), 19.2 (s, C_5); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 420 ($M^{+\bullet}$, 2), 364 (M–*i*-$C_4H_8^{+\bullet}$, 22), 363 (M–*t*-Bu^+, 71), 335 (32), 201 (28), 199 (77), 197 (31), 183 (26), 181 (24), 173 (43), 161 (25), 139 (100), 135 (55), 123 (57), 107 (23), 105 (36), 91 (34), 79 (34), 77 (59). **HRMS** calcd for $C_{26}H_{32}O_3SiNa$ ($M+Na^+$): 443.20129. Found: 443.20110.

***N*-allyl-*N*-benzyl-2-[3-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxy)-propyl]-cycloprop-2-ene-carboxamide (6)**. To a solution of acid **3** (78 mg, 0.21 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) at -20 °C, were successively added DMAP (0.6 mg, 5 μmol, 2.5 mol %), DCC (51 mg, 0.25 mmol, 1.2 equiv) and a solution of *N*-allylbenzylamine **5** (30 mg, 0.21 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (1 mL). After 16 h at rt, the reaction mixture was filtered through Celite (CH_2Cl_2) and the filtrate was washed with a 1M solution of hydrochloric acid. The layers were separated and the organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10) to afford 57 mg (55%) of amide **6** as a colorless oil.

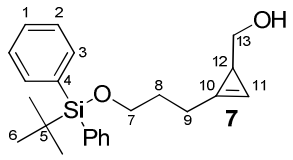


$C_{33}H_{39}NO_2Si$
Mol. Wt.: 509,75

IR 1639, 1427, 1360, 1216, 1108, 998, 939, 823, 738, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) (55/45 ratio of rotamers) *Major rotamer:* δ 7.67–7.62 (m, 4H, H_3), 7.44–7.20 (m, 11H, H_1+H_2+H_{19}+H_{20}+H_{21}), 6.30 (apparent q, J = 1.3 Hz, 1H, H_{11}), 5.84–5.72 (m, 1H, H_{15}), 5.24–5.06 (m, 2H, H_{16}), 4.64 (d, AB syst, J = 14.8 Hz, 1H, H_{17}), 4.53 (d, AB syst, J = 14.8 Hz, 1H, $H_{17'}$), 4.06–3.97 (m, 2H, H_{14}), 3.76–3.64 (m, 2H, H_7), 2.70–2.50 (m, 2H, H_9), 2.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H_{12}), 1.93–1.75 (m, 2H, H_8), 1.05 (s, 9H, H_6); *Minor rotamer:* δ 7.67–7.62 (m, 4H, H_3), 7.44–7.20 (m, 11H, H_1+H_2+H_{19}+H_{20}+H_{21}), 6.24 (apparent q, J = 1.2 Hz, 1H, H_{11}), 5.84–5.72 (m, 1H, H_{15}), 5.24–5.06 (m, 2H, H_{16}), 4.69 (s, 2H, H_{17}), 4.06–3.97 (m, 2H, H_{14}), 3.76–3.64 (m, 2H, H_7), 2.70–2.50 (m, 2H, H_9), 2.29 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H_{12}), 1.93–1.75 (m, 2H, H_8), 1.04 (s, 9H, H_6) ; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) (55/45 ratio of rotamers) *Major rotamer:* δ 175.9 (s, C_{13}), 138.0 (s, C_{18}), 135.5 (d, 4C, C_3), 133.7 (s, 2C, C_4), 133.3 (d, C_{15}), 129.5 (d, 2C, C_1), 128.4 (d, 2C, C_{19} or C_{20}), 128.3 (d, 2C, C_{20} or C_{19}), 127.6 (d, 4C, C_2), 127.1 (d, C_{21}), 116.4 (t, C_{16}), 115.1 (s, C_{10}), 94.2 (d, C_{11}), 62.9 (t, C_7), 48.8 (t, C_{17}), 48.7 (t, C_{14}), 29.8 (t, C_8), 26.8 (q, 3C, C_6), 21.7 (t, C_9), 19.2 (s, C_5), 18.5 (d, C_{12}); *Minor rotamer:* δ 175.8 (s, C_{13}), 137.6 (s, C_{18}), 135.5 (d, 4C, C_3), 133.7 (s, 2C, C_4), 133.4 (d, C_{15}), 129.5 (d, 2C, C_1), 128.7 (d, 2C, C_{19} or C_{20}), 127.6 (d, 4C, C_2), 127.3 (d, C_{21}),

126.4 (d, 2C, C_{20} or C_{19}), 117.3 (t, C_{16}), 114.0 (s, C_{10}), 94.2 (d, C_{11}), 62.9 (t, C_7), 49.7 (t, C_{17}), 48.7 (t, C_{14}), 29.8 (t, C_8), 26.8 (q, 3C, C_6), 21.6 (t, C_9), 19.2 (s, C_5), 18.8 (d, C_{12}). **HRMS** calcd for $C_{33}H_{39}NO_2SiNa$ ($M+Na^+$): 532.26423. Found: 532.26274.

{2-[3-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxy)propyl]cycloprop-2-enyl}methanol (7). To a solution of ethyl ester **2** (385 mg, 0.942 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) at -78 °C, was rapidly added DIBAL-H (2.1 mL, 1 M in toluene, 2.1 mmol, 2.2 equiv). After 15 min at -78 °C, the cold reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of sodium potassium tartrate (50 mL). The resulting mixture was diluted with Et_2O (50 mL) and vigorously stirred for 1 h. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 80/20) to afford 301 mg (87%) of **7** as a colorless oil.

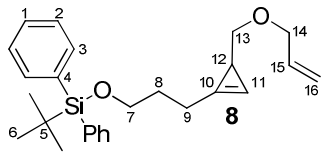


$C_{23}H_{30}O_2Si$
Mol. Wt.: 366,57

IR 3306, 1471, 1427, 1389, 1361, 1105, 1007, 954, 822, 738, 669, 612 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68–7.63 (m, 4H, H_3), 7.45–7.35 (m, 6H, H_1+H_2), 6.58 (m, apparent br s, 1H, H_{11}), 3.72 (t, J = 6.3 Hz, 2H, H_7), 3.53 (ddd, J = 10.7 Hz, J = 4.2 Hz and J = 0.7 Hz, 1H, H_{13}), 3.44 (ddd, J = 10.7 Hz, J = 4.7 Hz and J = 0.7 Hz, 1H, $H_{13'}$), 2.61 (td, J = 7.2 Hz and J = 1.3 Hz, 2H, H_9), 1.86–1.79 (m, 2H, H_8), 1.66 (td, J = 4.5 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{12}), 1.37 (br s, 1H, OH), 1.05 (s, 9H, H_6); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 135.6 (d, 4C, C_3), 133.9 (s, 2C, C_4), 129.6 (d, 2C, C_1), 127.6 (d, 4C, C_2), 125.4 (s, C_{10}), 102.1 (d, C_{11}), 68.7 (t, C_{13}), 62.9 (t, C_7), 30.1 (t, C_8), 26.9 (q, 3C, C_6), 22.7 (t, C_9), 20.5 (d, C_{12}), 19.2 (s, C_5); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 309 (M–*t*-Bu^+, 10), 231 (28), 200 (19), 199 (100), 183 (10), 181 (10), 139 (22), 105 (10), 93 (11), 77 (14). **HRMS** calcd for $C_{23}H_{30}O_2SiNa$ ($M+Na^+$): 389.19073. Found: 389.19109.

{3-[3-(Allyloxymethyl)cycloprop-1-enyl]propoxy}*tert*-butyldiphenylsilane (8). To a solution of alcohol **7** (86 mg, 0.23 mmol) and allyl bromide (30 µL, 0.35 mmol, 1.5 equiv) in THF (3.5 mL) at 0 °C, was added *t*-BuOK (32 mg, 0.28 mmol, 1.2 equiv). After 0.5 h at rt, a saturated aqueous solution of NH_4Cl (10 mL) and Et_2O (10 mL) were added to the reaction mixture. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and

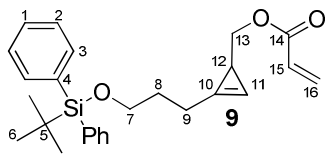
concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 99/1 then 98/2) to afford 70 mg (73%) of **8** as a colorless oil.



$C_{26}H_{34}O_2Si$
Mol. Wt.: 406,63

IR 1427, 1104, 998, 920, 822, 738, 700, 613 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68–7.63 (m, 4H, H_3), 7.44–7.34 (m, 6H, H_1+H_2), 6.58 (m, apparent br s, 1H, H_{11}), 5.91 (ddt, J = 17.2 Hz, J = 10.3 Hz and J = 5.7 Hz, 1H, H_{15}), 5.24 (apparent dq, J = 17.2 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{16}), 5.14 (apparent dq, J = 10.3 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, $H_{16'}$), 3.95 (dt, J = 5.6 Hz and J = 1.5 Hz, 2H, H_{14}), 3.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H, H_7), 3.32 (dd, J = 10.0 Hz and J = 4.9 Hz, 1H, H_{13}), 3.26 (dd, J = 10.0 Hz and J = 5.2 Hz, 1H, $H_{13'}$), 2.60 (apparent td, J = 7.0 Hz and J = 1.2 Hz, 2H, H_9), 1.87–1.80 (m, 2H, H_8), 1.64 (td, J = 5.1 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{12}), 1.05 (s, 9H, H_6); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 135.6 (d, 4C, C_3), 135.3 (d, C_{15}), 133.9 (s, 2C, C_4), 129.6 (d, 2C, C_1), 127.6 (d, 4C, C_2), 125.0 (s, C_{10}), 116.5 (t, C_{16}), 102.9 (d, C_{11}), 77.9 (t, C_{13}), 71.4 (t, C_{14}), 63.0 (t, C_7), 30.1 (t, C_8), 26.9 (q, 3C, C_6), 22.7 (t, C_9), 19.2 (s, C_5), 17.8 (d, C_{12}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 349 (M–*t*-Bu^+, 7), 239 (8), 231 (12), 213 (7), 201 (10), 200 (18), 199 (100), 197 (13), 183 (14), 181 (13), 161 (17), 153 (11), 139 (20), 135 (22), 123 (12), 121 (10), 105 (16), 94 (10), 93 (50), 91 (28), 79 (27), 78 (11), 77 (39), 57 (16). **HRMS** calcd for $C_{26}H_{34}O_2SiNa$ (M+Na^+): 429.22203. Found: 429.22080.

2-[3-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxy)propyl]cycloprop-2-enylmethyl acrylate (9). To a solution of *i*-Pr_2NEt (0.18 mL, 1.08 mmol, 5 equiv), DMAP (5.3 mg, 0.043 mmol, 0.2 equiv) and alcohol **7** (79 mg, 0.21 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) at -78 °C, was added dropwise acryloyl chloride (35 µL, 0.43 mmol, 2 equiv). After 10 min, the reaction mixture was poured into brine (10 mL) 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 (petroleum ether/EtOAc: 95/5) to afford 76 mg (84%) of **9** as a colorless oil.

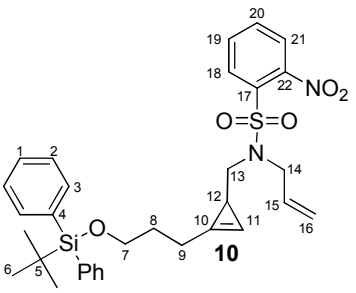


$C_{26}H_{32}O_3Si$
Mol. Wt.: 420,62

IR 1720, 1427, 1405, 1293, 1270, 1186, 1105, 1044, 963, 822, 809, 739, 700, 613 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68–7.63 (m, 4H, H_3), 7.45–7.35 (m, 6H, H_1+H_2), 6.52 (m, apparent br s, 1H, H_{11}), 6.38 (dd, J = 17.3 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_{16}), 6.12 (dd, J = 17.3 Hz and J = 10.4 Hz, 1H, H_{15}), 5.78

(dd, J = 10.4 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, $H_{16'}$), 4.05 (dd, J = 11.1 Hz and J = 5.1 Hz, 1H, H_{13}), 3.96 (dd, J = 11.1 Hz and J = 5.3 Hz, 1H, $H_{13'}$), 3.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H, H_7), 2.59 (td, J = 7.2 Hz and J = 1.6 Hz, 2H, H_9), 1.86–1.79 (m, 2H, H_{12}), 1.69 (td, J = 5.2 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_8), 1.05 (s, 9H, H_6); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.4 (s, C_{14}), 135.5 (d, 4C, C_3), 133.8 (s, 2C, C_4), 130.2 (t, C_{16}), 129.6 (d, 2C, C_1), 128.8 (d, C_{15}), 127.6 (d, 4C, C_2), 124.3 (s, C_{10}), 101.9 (d, C_{11}), 72.1 (t, C_{13}), 62.9 (t, C_7), 30.0 (t, C_8), 26.8 (q, 3C, C_6), 22.5 (t, C_9), 19.2 (s, C_5), 16.7 (d, C_{12}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 363 (M–*t*-Bu$^+$, 13), 291 (M–H_2C=$CHCO_2H$–*t*-Bu$^+$, 18), 254 (21), 253 (95), 213 (20), 200 (20), 199 (100), 197 (17), 193 (23), 183 (18), 181 (17), 139 (19), 135 (30), 105 (20), 93 (98), 92 (16), 91 (45), 77 (52), 55 (90). **HRMS** calcd for $C_{26}H_{32}O_3SiNa$ (M+Na$^+$): 443.20129. Found: 443.20148.

***N*-Allyl-*N*-{2-[3-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxy)propyl]cycloprop-2-enylmethyl}-2-nitrobenzenesulfonamide (10).** To a solution of alcohol **7** (100 mg, 0.27 mmol), PPh_3 (143 mg, 0.546 mmol, 2 equiv) and *N*-allyl-2-nitrobenzenesulfonamide (132 mg, 0.546 mmol, 2 equiv) in THF (7 mL) at 0 °C, was added dropwise a solution of DEAD (0.63 mL, 40 % in toluene, 1.4 mmol, 5 equiv). After 1 h at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 70/30) to afford 97 mg (60%) of **10** as a yellow oil.



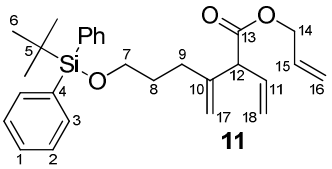
$C_{32}H_{38}N_2O_5SSi$
Mol. Wt.: 590,81

IR 1544, 1352, 1163, 1110, 909, 852, 823, 777, 738, 703, 653, 614 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03–8.00 (m, 1H, H_{19}), 7.67–7.58 (m, 7H, H_3+H_{18}+H_{20}+H_{21}), 7.45–7.35 (m, 6H, H_2+H_1), 6.45 (m, 1H, H_{11}), 5.68 (ddt, J = 17.2 Hz, J = 10.2 Hz and J = 6.0 Hz, 1H, H_{15}), 5.17 (apparent dq, J = 17.2 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_{16}), 5.13 (apparent dq, J = 10.2 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, $H_{16'}$), 4.05 (br dd, J = 16.1 Hz and J = 5.6 Hz, 1H, H_{14}), 3.98 (br dd, J = 16.1 Hz and J = 5.8 Hz, 1H, $H_{14'}$), 3.67 (t, J = 6.3 Hz, 2H, H_7), 3.35 (dd, J = 14.6 Hz and J = 4.2 Hz, 1H, H_{13}), 3.03 (dd, J = 14.6 Hz and J = 5.7 Hz, 1H, $H_{13'}$), 2.60-2.47 (m, 2H, H_9), 1.84–1.74 (m, 2H, H_8), 1.48 (ddd, J = 5.7 Hz, J = 4.3 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_{12}), 1.05 (s, 9H, H_6); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 147.9 (s, C_{22}), 135.5 (d, 4C, C_3), 134.3 (s, C_{17}), 133.8 (s, 2C, C_4), 133.1 (d, C_{15}), 132.8 (d, C_{18} or C_{20} or C_{21}), 131.5 (d, C_{20} or C_{21} or C_{18}), 130.9 (d, C_{19}), 129.6 (d, 2C, C_1), 127.6 (d, 4C, C_2), 124.4 (s, C_{10}), 124.0 (d, C_{21} or C_{18} or C_{20}), 118.6 (t, C_{16}), 103.4 (d, C_{11}), 62.9 (t, C_7), 54.0 (t, C_{13}), 49.7 (t, C_{14}), 30.0 (t, C_8), 26.8 (q, 3C, C_6), 22.4 (t,

C_9), 19.2 (s, C_5), 16.8 (d, C_{12}). **HRMS** calcd for $C_{32}H_{38}O_5N_2SSiNa$ ($M+Na^+$): 613.21629. Found: 613.21594.

1.2 - Ring-rearrangement metathesis of cyclopropene-enes of type A

Allyl 6-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxy)-3-methylene-2-vinylhexanoate (11). Ethylene was bubbled into a solution of cyclopropene **4** (80 mg, 0.19 mmol) in toluene (9.5 mL, *c* = 0.02 M) for 5 min. [Ru]-**II** (4.0 mg, 4.7 μmol, 0.025 equiv) was added and the reaction mixture was heated at reflux under an atmosphere of ethylene (balloon). After 1 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5) to afford 37 mg (43%) of **11** as a yellow oil.

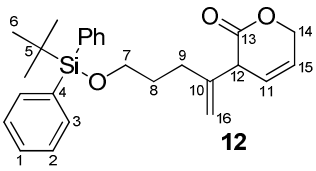


$C_{28}H_{36}O_3Si$
Mol. Wt.: 448,67

IR 3072, 1737, 1646, 1428, 1152, 1110, 991, 924, 823, 740, 702, 614 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67–7.64 (m, 4H, H_3), 7.43–7.34 (m, 6H, H_1+H_2), 6.00 (ddd, *J* = 17.1 Hz, *J* = 10.2 Hz and *J* = 8.6 Hz, 1H, H_{11}), 5.88 (ddt, *J* = 17.2 Hz, *J* = 10.4 Hz and *J* = 5.7 Hz, 1H, H_{15}), 5.29 (apparent dq, *J* = 17.2 Hz and *J* = 1.4 Hz, 1H, H_{16}), 5.20 (apparent dq, *J* = 10.4 Hz and *J* = 1.4 Hz, 1H, $H_{16'}$), 5.18–5.10 (m, 2H, H_{18}), 4.96 (apparent br s, 1H, H_{17}), 4.93 (apparent br s, 1H, $H_{17'}$), 4.58 (dt, *J* = 5.7 Hz and *J* = 1.4 Hz, 2H, H_{14}), 3.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_{12}), 3.67 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H_7), 2.17 (br t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_9), 1.76–1.68 (m, 2H, H_8), 1.05 (s, 9H, H_6); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171.8 (s, C_{13}), 145.5 (s, C_{10}), 135.6 (d, 4C, C_3), 134.7 (d, C_{11}), 134.0 (s, 2C, C_4), 132.0 (d, C_{15}), 129.5 (d, 2C, C_1), 127.6 (d, 4C, C_2), 118.3 (t, C_{16}), 117.5 (t, C_{18}), 112.2 (t, C_{17}), 65.4 (t, C_{14}), 63.3 (t, C_7), 56.3 (d, C_{12}), 31.1 (t, C_9), 30.6 (t, C_8), 26.9 (q, 3C, C_6), 19.2 (s, C_5); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 392 (M–*i*-$C_4H_8^{+\bullet}$, 22), 391 (M–*t*-Bu^+, 66), 281 (23), 269 (14), 239 (15), 230 (18), 229 (86), 207 (100), 201 (21), 199 (70), 197 (20), 183 (36), 181 (20), 175 (25), 173 (18), 163 (22), 161 (23), 135 (23), 123 (22), 105 (18), 91 (15), 79 (17), 77 (20). **HRMS** calcd for $C_{28}H_{36}O_3SiNa$ ($M+Na^+$): 417.23529. Found: 471.23300.

3-[4-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxy)-1-methylenebutyl]-3,6-dihydropyran-2-one (12). A solution of ester **11** (25 mg, 0.056 mmol) and Ti(O*i*-Pr)$_4$ (4.8 mg, 0.017 mmol, 0.3 equiv) in

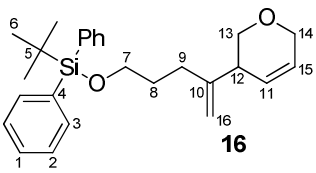
C_6H_6 (5.6 mL, *c* = 0.01 M) was refluxed for 1.5 h and [Ru]-**II** (2.4 mg, 2.8 μmol, 0.05 equiv) was then added to the resulting mixture. After 1 h at reflux, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was filtered through a pad of Celite (EtOAc). The filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 then 80/20) to afford 15 mg (64%) of lactone **12** as a yellow oil.



$C_{26}H_{32}O_3Si$
Mol. Wt.: 420,62

IR 1738, 1220, 1145, 1107, 1008, 977, 904, 823, 740, 702, 613 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68–7.64 (m, 4H, H_3), 7.44–7.34 (m, 6H, H_1+H_2), 5.98 (dddd, *J* = 9.9 Hz, *J* = 3.6 Hz, *J* = 2.6 Hz and *J* = 1.3 Hz, 1H, H_{15}), 5.79 (dddd, *J* = 9.9 Hz, *J* = 4.0 Hz, *J* = 2.2 Hz and *J* = 1.5 Hz, 1H, H_{11}), 4.98 (apparent br s, 1H, H_{16}), 4.97 (apparent br s, 1H, $H_{16'}$), 4.91 (apparent dq, *J* = 16.5 Hz and *J* = 2.3 Hz, 1H, H_{14}), 4.87 (apparent dtd, *J* = 16.5 Hz, *J* = 3.3 Hz and *J* = 1.5 Hz, 1H, $H_{14'}$), 3.74–3.67 (m, 1H, H_{12}), 3.68 (apparent td, *J* = 6.4 Hz and *J* = 1.6 Hz, 2H, H_7), 2.34–2.16 (m, 2H, H_9), 1.81–1.68 (m, 2H, H_8), 1.05 (s, 9H, H_6); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.1 (s, C_{13}), 144.6 (s, C_{10}), 135.6 (d, 4C, C_3), 134.0 (s, 2C, C_4), 129.6 (d, 2C, C_1), 127.6 (d, 4C, C_2), 126.0 (d, C_{11}), 122.7 (d, C_{15}), 113.3 (t, C_{16}), 68.7 (t, C_{14}), 63.3 (t, C_7), 47.5 (d, C_{12}), 30.5 (t + t, 2C, C_8 + C_9), 26.9 (q, 3C, C_6), 19.2 (s, C_5); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 364 (M–*i*-$C_4H_8^{+\bullet}$, 29), 363 (M–*t*-Bu^+, 100), 285 (5), 225 (4), 207 (8), 199 (40), 183 (10), 181 (10), 139 (6), 135 (5), 105 (7), 91 (10). **HRMS** calcd for $C_{26}H_{32}O_3SiNa$ ($M+Na^+$): 443.20129. Found: 443.20114.

***tert*-Butyl-[4-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl)pent-4-enyloxy]diphenylsilane (16).** RRM of cyclopropene **8** (39 mg, 0.096 mmol) using [Ru]-**II** (2.0 mg, 2.4 μmol, 0.025 equiv) in CH_2Cl_2 (1 mL, *c* = 0.1 M) under an atmosphere of ethylene (reflux, 3 h) and subsequent purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 97/3) afforded 22 mg (57%) of dihydropyran **16** as a yellow oil.

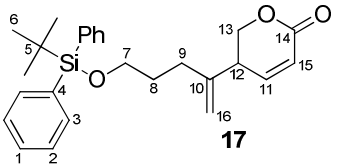


$C_{26}H_{34}O_2Si$
Mol. Wt.: 406,63

IR 3071, 1640, 1472, 1428, 1389, 1187, 1111, 1006, 899, 823, 740, 702, 613 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68–7.64 (m, 4H, H_3), 7.44–7.34 (m, 6H, H_1+H_2), 5.81 (apparent dq, *J* = 10.3 Hz and *J* = 2.0 Hz, 1H, H_{15}), 5.73 (m, 1H, H_{11}), 4.85 (apparent q, *J* = 1.4 Hz, 1H,

H_{16}), 4.83 (apparent br s, 1H, $H_{16'}$), 4.12 (apparent q, J = 2.8 Hz, 2H, H_{14}), 3.88 (dd, J = 11.0 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, H_{13}), 3.68 (t, J = 6.3 Hz, 2H, H_7), 3.52 (dd, J = 11.0 Hz and J = 6.4 Hz, 1H, $H_{13'}$), 2.86 (m, 1H, H_{12}), 2.21–2.08 (m, 2H, H_9), 1.78–1.65 (m, 2H, H_8), 1.05 (s, 9H, H_6); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 149.1 (s, C_{10}), 135.6 (d, 4C, C_3), 134.0 (s, 2C, C_4), 129.5 (d, 2C, C_1), 127.7 (d, C_{11}), 127.6 (d, 4C, C_2), 126.4 (d, C_{15}), 111.1 (t, C_{16}), 68.9 (t, C_{13}), 65.4 (t, C_{14}), 63.5 (t, C_7), 41.4 (d, C_{12}), 31.2 (t, C_9), 31.0 (t, C_8), 26.9 (q, 3C, C_6), 19.2 (s, C_5); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 350 (M–*i*-$C_4H_8^{+\bullet}$, 11), 349 (M–*t*-Bu^+, 37), 319 (6), 271 (8), 241 (19), 200 (19), 199 (100), 183 (26), 181 (19), 139 (15), 133 (34), 123 (15), 107 (21), 105 (43), 91 (65), 79 (27), 77 (33). **HRMS** calcd for $C_{26}H_{34}O_2SiNa$ ($M+Na^+$): 429.22203. Found: 429.22222.

5-[4-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxy)-1-methylenebutyl]-5,6-dihydropyran-2-one (17). RRM of cyclopropene **9** (25 mg, 0.059 mmol) using [Ru]-**II** (1.3 mg, 1.5 μmol, 0.025 equiv) in C_6H_6 (5.9 mL, c = 0.01 M) under an atmosphere of ethylene (reflux, 8 h) and subsequent purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 80/20) afforded 16 mg (64%) of lactone **17** as a yellow oil.



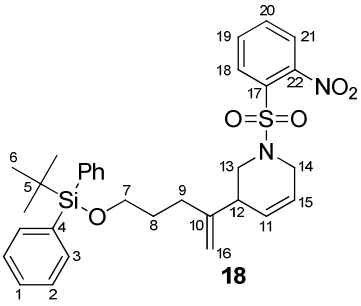
17

$C_{26}H_{32}O_3Si$
Mol. Wt.: 420,62

IR 1728, 1471, 1427, 1391, 1224, 1105, 1080, 823, 739, 701, 613 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68–7.64 (m, 4H, H_3), 7.46–7.36 (m, 6H, H_1+H_2), 6.79 (apparent d of br d, J = 9.8 Hz and J = 2.0 Hz, 1H, H_{11}), 6.05 (dd, J = 9.8 Hz and J = 2.0 Hz, 1H, H_{15}), 4.98 (apparent br s, 1H, H_{16}), 4.87 (apparent br s, 1H, $H_{16'}$), 4.42 (ddd, J = 11.1 Hz, J = 5.2 Hz and J = 0.9 Hz, 1H, H_{13}), 4.22 (ddd, J = 11.1 Hz, J = 7.5 Hz and J = 0.4 Hz, 1H, $H_{13'}$), 3.69 (t, J = 6.2 Hz, 2H, H_7), 3.13–3.08 (m, 1H, H_{12}), 2.23–2.09 (m, 2H, H_9), 1.78–1.64 (m, 2H, H_8), 1.05 (s, 9H, H_6); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163.5 (s, C_{14}), 148.5 (d, C_{11}), 144.9 (s, C_{10}), 135.5 (d, 4C, C_3), 133.8 (s, 2C, C_4), 129.7 (d, 2C, C_1), 127.7 (d, 4C, C_2), 121.1 (d, C_{15}), 113.6 (t, C_{16}), 70.2 (t, C_{13}), 63.0 (t, C_7), 40.0 (d, C_{12}), 31.4 (t, C_9), 30.7 (t, C_8), 26.8 (q, 3C, C_6), 19.2 (s, C_5). **HRMS** calcd for $C_{26}H_{32}O_3SiNa$ ($M+Na^+$): 443.20129. Found: 443.20047.

3-[4-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxy)-1-methylene-butyl]-1-(2-nitrobenzene-sulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (18). RRM of cyclopropene **10** (42.5 mg, 0.0719 mmol) using [Ru]-**II** (1.5 mg, 1.8 μmol, 0.025 equiv) in C_6H_6 (7.2 mL, c = 0.01 M) under an atmosphere of ethylene (reflux, 0.5 h) and subsequent purification by flash chromatography (petroleum

ether/EtOAc: 80/20 then 70/30) afforded 29 mg (68%) of an inseparable mixture of the regioisomeric tetrahydropyridines **18** and **18'** (**18**:**18'** = 87:13) as a yellow oil.

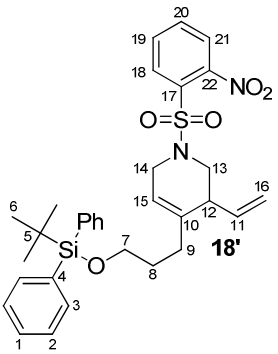


$C_{32}H_{38}N_2O_5SSi$
Mol. Wt.: 590,81

18

IR 1642, 1590, 1544, 1428, 1371, 1168, 1108, 1000, 971, 942, 901, 852, 823, 778, 744, 702, 687, 651, 613 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) *only all signals corresponding to **18** could be unambiguously assigned* δ 7.98–7.94 (m, 1H, H_{19}), 7.69–7.57 (m, 7H, H_3+H_{18}+H_{20}+H_{21}), 7.44–7.34 (m, 6H, H_1+H_2), 5.79–5.73 (m, 1H, H_{15}), 5.70 (apparent br dq, J = 9.8 Hz and J = 1.9 Hz, 1H, H_{11}), 4.82 (q, apparent br s, J = 1.2 Hz, 1H, H_{16}), 4.79 (apparent br s, 1H, $H_{16'}$), 3.95–3.86 (m, 1H, H_{14}), 3.76 (apparent dq, J = 16.9 Hz and J = 2.4 Hz, 1H, $H_{14'}$), 3.70 (dd, J = 12.5 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, H_{13}), 3.67 (t, J = 6.3 Hz, 2H, H_7), 3.06 (dd, J = 12.5 Hz and J = 7.6 Hz, 1H, $H_{13'}$), 3.00–2.93 (m, 1H, H_{12}), 2.18–2.03 (m, 2H, H_9), 1.75–1.62 (m, 2H, H_8), 1.05 (s, 9H, H_6); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) *only all signals corresponding to **18** could be unambiguously assigned* δ 148.1 (s+s, 2C, C_{10}+C_{22}), 135.6 (d, 4C, C_3), 134.0 (s, 2C, C_{14}), 133.4 (d, C_{18} or C_{20} or C_{21}), 132.2 (s, C_{17}), 131.4 (d, C_{20} or C_{21} or C_{18}), 130.8 (d, C_{19}), 129.6 (d, 2C, C_1), 128.9 (d, C_{11}), 127.6 (d, 4C, C_2), 124.1 (d, C_{21} or C_{18} or C_{20}), 123.0 (d, C_{15}), 112.0 (t, C_{16}), 63.4 (t, C_7), 47.4 (t, C_{13}), 44.5 (t, C_{14}), 41.5 (d, C_{12}), 31.0 (t, C_9), 30.9 (t, C_8), 26.9 (q, 3C, C_6), 19.2 (s, C_5). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{38}N_2O_5SSiNa$ ($M+Na^+$): 613.21629. Found: 613.21513.

Evidence for the formation of the regioisomeric tetrahydropyridine **18'** as a minor product was suggested by analysis of the ^{1}H NMR spectrum which indicates the presence of a vinyl group.



$C_{32}H_{38}N_2O_5SSi$
Mol. Wt.: 590,81

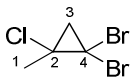
18'

*Only the following signals (that do not overlap with those corresponding to **18**), assigned to the regioisomeric tetrahydopyrine **18'**, could be distinguished by ^{1}H NMR*: δ 5.64 (ddd, J = 17.1 Hz, J = 10.1 Hz and J = 8.5 Hz, 1H, H_{11}), 5.36 (m, 1H, H_{15}), 5.08 (dm, J = 17.1 Hz, 1H, H_{16}), 5.06 (dd, J = 10.1 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, $H_{16'}$), 3.44 (dd, J = 12.5 Hz and J = 4.6 Hz, 1H, $H_{13'}$), 3.24 (dd, J = 12.5 Hz and J = 4.2 Hz, 1H, H_{13}), 2.77 (m, 1H, H_{12}).

2 - Synthesis and ring-rearrangement metathesis of cyclopropene-enes of type B

2.1 - Synthesis of cyclopropene-enes of type B

1-chloro-2,2-dibromo-1-methlycyclopropane (27). To a solution of 2-chloropropene (5.17 g, 67.5 mmol) and cetrimide (4.54 g, 13.5 mmol, 0.2 equiv) in CH_2Cl_2 (30 mL) at 0 °C, were successively added a 50 % aqueous solution of NaOH (50 mL) and $CHBr_3$ (8.84 mL, 100 mmol, 1.5 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 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 was purified by flash chromatography (petroleum ether) to afford 5.97 g (36%) of **27** as a yellow oil.



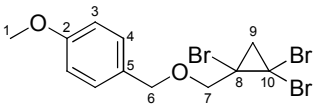
27

$C_4H_5Br_2Cl$
Mol. Wt.: 248,34

IR 1441, 1417, 1381, 1296, 1158, 1055, 1015, 837, 696 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.00 (d, AB syst, J = 9.1 Hz, 1H, H_3), 1.95 (s, 3H, H_1), 1.87 (d, AB syst, J = 9.1 Hz, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 48.4 (s, C_4), 37.6 (t, C_3), 33.5 (s, C_2), 27.4 (q, C_1).

1-(2-bromoallyloxymethyl)-4-methoxybenzene (29). To a solution of bromoalkene **28**[213] (13.6 g, 53.0 mmol) and cetrimide (3.6 g, 10 mmol, 0.2 equiv) in CH_2Cl_2 (45 mL) at 0 °C, were successively added a 50 % aqueous solution of NaOH (45 mL) and $CHBr_3$ (6.9 mL, 80 mmol, 1.5 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 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 was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 98/2) to afford 1.76 g (8%) of **29** as a yellow oil.

[213] Couladouros, E. A.; Vidali, V. P. *Chem.–Eur. J.* **2004**, *10*, 3822–3835.

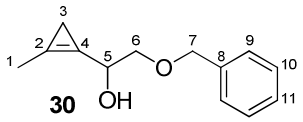


29

$C_{12}H_{13}Br_3O_2$
Mol. Wt.: 428,94

IR 1612, 1512, 1360, 1302, 1245, 1173, 1093, 1033, 818, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (d , J = 8.4 Hz, 2H, H_4), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_3), 4.59 (s, 2H, H_6), 3.92 (d, AB syst, J = 11.5 Hz, 1H, H_7), 3.86 (d, AB syst, J = 11.5 Hz, 1H, $H_{7'}$), 3.81 (s, 3H, H_1), 1.99 (d, AB syst, J = 10.2 Hz, 1H, H_9), 1.95 (d, AB syst, J = 10.2 Hz, 1H, $H_{9'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.4 (s, C_2), 129.54 (d, 2C, C_4), 129.48 (s, C_5), 113.8 (d, C_3), 76.0 (t, C_6), 72.7 (t, C_7), 55.3 (q, C_1), 42.3 (s, C_{10}), 35.3 (t, C_9), 30.3 (s, C_8).

2-Benzyloxy-1-(2-methylcycloprop-1-enyl)ethanol (30). To a solution of trihalo-cyclopropane **27** (684 mg, 2.75 mmol) in Et_2O (8 mL) at -78 °C, was added dropwise *n*-BuLi (2.1 mL, 2.5 M in hexanes, 5.25 mmol, 1.9 equiv). The reaction mixture was warmed to -10 °C, stirred for 1 h at that temperature and cooled to -50 °C. Benzyloxyacetaldehyde (620 mg, 4.13 mmol, 1.5 equiv) was then added and the resulting mixture was allowed to warm to rt. After 0.5 h, H_2O (10 mL) and Et_2O (10 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 then 80/20) to afford 453 mg (85%) of **30** as a yellow oil.



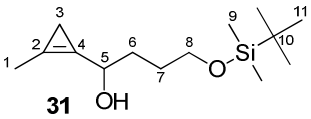
30

$C_{13}H_{16}O_2$
Mol. Wt.: 204,26

IR 3388, 1873, 1453, 1360, 1313, 1205, 1173, 1072, 1024, 895, 810, 735, 697, 610 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.27 (m, 5H, H_9+H_{10}+H_{11}), 4.83–4.78 (m, 1H, H_5), 4.59 (s, 2H, H_7), 3.71 (dd, J = 9.7 Hz and J = 3.5 Hz, 1H, H_6), 3.58 (dd, J = 9.7 Hz and J = 7.0 Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.55 (br s, 1H, OH), 2.11 (d, J = 1.6 Hz, 3H, H_1), 0.98 (d, AB syst, J = 9.0 Hz, 1H, H_3), 0.96 (d, AB syst, J = 9.0 Hz, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 137.8 (s, C_8), 128.4 (d, 2C, C_9 or C_{10}), 127.8 (d, C_{11}), 127.7 (d, 2C, C_{10} or C_{11}), 110.8 (s, C_2 or C_4), 108.1 (s, C_4 or C_2), 73.4 (t, C_7), 72.5 (t, C_6), 67.6 (d, C_5), 11.6 (q, C_1), 8.4 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 98 (M–PhCHO$^{+\bullet}$, 42), 91 (83), 83 (100), 65 (13), 55 (26). **HRMS** calcd for $C_{13}H_{16}O_2Na$ (M+Na$^+$): 227.10425. Found: 227.10406.

4-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-1-(2-methylcycloprop-1-enyl)butan-1-ol (31). To a solution of trihalocyclopropane **27** (767 mg, 3.09 mmol) in Et_2O (12 mL) at

-78 °C, was added dropwise *n*-BuLi (2.64 mL, 2.34 M in hexanes, 6.18 mmol, 2.0 equiv). The reaction mixture was warmed to -10 °C, stirred for 1 h at that temperature and cooled to -50 °C. Then, 3-*tert*-butyldimethylsilyloxybutanal[102] (750 mg, 3.71 mmol, 1.2 equiv) was added and the mixture was allowed to warm to rt. After 0.5 h, H_2O (10 mL) and Et_2O (10 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 then 90/10) to afford 669 mg (84%) of **31** as a yellow oil.

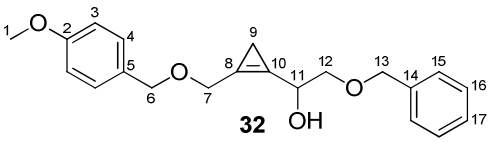


31

$C_{14}H_{28}O_2Si$
Mol. Wt.: 256,46

IR 3328, 1253, 1094, 1006, 833, 773, 661 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.64 (br t, J = 5.3 Hz, 1H, H_5), 3.68 (t, J = 5.5 Hz, 2H, H_8), 2.78 (br s, 1H, OH), 2.11 (d, J = 1.4 Hz, 3H, H_1), 1.88–1.74 (m, 2H, H_6), 1.68–1.61 (m, 2H, H_7), 0.97 (d, AB syst, J = 8.7 Hz, 1H, H_3), 0.94 (d, AB syst, J = 8.7 Hz, 1H, $H_{3'}$), 0.90 (s, 9H, H_{11}), 0.07 (s, 6H, H9); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 111.2 (s, C_2 or C_4), 108.3 (s, C_4 or C_2), 67.9 (d, C_5), 63.3 (t, C_8), 33.0 (t, C_6), 28.7 (t, C_7), 25.9 (q, 3C, C_{11}), 18.3 (s, C_{10}), 11.5 (q, C_1), 8.4 (t, C_3), -5.4 (q, 2C, C_9). **HRMS** calcd for $C_{14}H_{28}O_2SiNa$ ($M+Na^+$): 279.17508. Found: 279.17491.

2-Benzyloxy-1-[2-(4-methoxybenzyloxymethyl)cycloprop-1-enyl]ethanol (32). To a solution of trihalocyclopropane **29** (573 mg, 1.34 mmol) in Et_2O (6 mL) at -78 °C, was added dropwise *n*-BuLi (1.18 mL, 2.5 M in hexanes, 2.95 mmol, 2.2 equiv). The reaction mixture was warmed to -10 °C, stirred for 1 h at that temperature and cooled to -50 °C. Benzyloxyacetaldehyde (300 mg, 2.00 mmol, 1.5 equiv) was then added and the resulting mixture was allowed to warm to rt. After 0.5 h, H_2O (10 mL) and Et_2O (10 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 80/20 then 70/30) to afford 428 mg (62%) of **32** as a yellow oil [slight contamination (≤ 5%) was observed but **32** was not further purified].

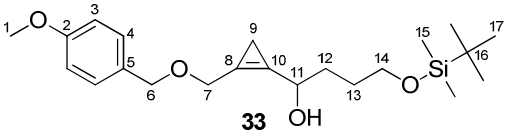


32

$C_{21}H_{24}O_4$
Mol. Wt.: 340,41

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_4+H_{15}+H_{16}+H_{17}), 6.87 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_3), 4.87–4.82 (m, 1H, H_{11}), 4.59 (s, 2H, H_{13}), 4.52 (s, 2H, H_6), 4.47 (d, J = 2.0 Hz, 2H, H_7), 3.80 (s, 3H, H_1), 3.73 (dd, J = 9.8 Hz and J = 3.7 Hz, 1H, H_{12}), 3.62 (dd, J = 9.8 Hz and J = 6.7 Hz, 1H, $H_{12'}$), 2.68 (br s, 1H, OH), 1.28 (s, 2H, H_9); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3 (s, C_2), 137.9 (s, C_{14}), 129.7 (s, C_5), 129.5 (d, 2C, C_4), 128.4 (d, 2C, C_{15} or C_{16}), 127.71 (d, C_{17}), 127.70 (d, 2C, C_{16} or C_{15}), 113.8 (d, 2C, C_3), 112.9 (s, C_8 or C_{10}), 112.1 (s, C_{10} or C_8), 73.4 (t, C_{13}), 72.4 (t, C_6), 72.35 (t, C_{12}), 68.0 (d, C_{11}), 65.3 (t, C_7), 55.2 (q, C_1), 10.3 (t, C_9). **HRMS** calcd for $C_{21}H_{24}O_4Na$ ($M+Na^+$): 363.15668. Found: 363.15565.

4-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-1-[2-(4-methoxybenzyloxymethyl)cycloprop-1-enyl]-butan-1-ol (33). To a solution of trihalocyclopropane **29** (304 mg, 0.709 mmol) in Et_2O (5 mL) at -78 °C, was added dropwise *n*-BuLi (0.62 mL, 2.5 M in hexanes, 1.55 mmol, 2.2 equiv). The reaction mixture was warmed to -10 °C, stirred for 1 h at that temperature and cooled to -50 °C. Then, 3-*tert*-butyldimethylsilyloxybutanal (215 mg, 1.07 mmol, 1.5 equiv) was added and the mixture was allowed to warm to rt. After 0.5 h, H_2O (10 mL) and Et_2O (10 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 then 80/20) to afford 202 mg (73%) of **33** as a yellow oil.



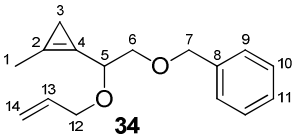
33

$C_{22}H_{36}O_4Si$
Mol. Wt.: 392,60

IR 3350, 1613, 1513, 1463, 1247, 1173, 1087, 1035, 939, 832, 774, 661 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_4), 6.88 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_3), 4.72–4.65 (m, 1H, H_{11}), 4.56 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, H_6), 4.52 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, $H_{6'}$), 4.47 (d, J = 2.0 Hz, 2H, H_7), 3.81 (s, 3H, H_1), 3.66 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H_{14}), 3.09 (d, J = 4.8 Hz, 1H, OH), 1.89–1.61 (m, 4H, H_{12}+H_{13}), 1.28 (s, 2H, H_9), 0.90 (s, 9H, H_{17}), 0.06 (s, 6H, H_{15}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3 (s, C_2), 129.8 (s, C_5), 129.5 (d, 2C, C_4), 116.0 (s, C_8 or C_{10}), 113.8 (d, 2C, C_3), 109.9 (s, C_{10} or C_8), 72.4 (t, C_6), 68.3 (d, C_{11}), 65.5 (t, C_7), 63.2 (t, C_{14}), 55.3 (q, C_1), 32.6 (t, C_{12}), 28.6 (t, C_{13}), 25.9 (q, 3C, C_{17}), 18.3 (s, C_{16}), 10.7 (t, C_9), -5.3 (q, 2C, C_{15}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 374 ($M–H_2O^{+\bullet}$, 0.1), 335 ($M–t\text{-}Bu^+$, 0.1), 213 (2),

169 (3), 122 (10), 121 (100), 75 (10), 197 (5), 73 (4). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{36}O_4SiNa$ ($M+Na^+$): 415.22751. Found: 415.22720.

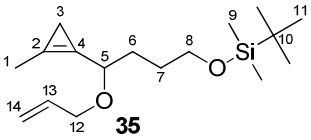
[2-Allyloxy-2-(2-methylcycloprop-1-enyl)ethoxymethyl]benzene (34). To a solution of alcohol **30** (128 mg, 0.627 mmol) and allyl bromide (80 µL, 0.92 mmol, 1.5 equiv) in THF (2 mL) at 0 °C, was added *t*-BuOK (85 mg, 0.76 mmol, 1.2 equiv). After 0.5 h at rt, a saturated aqueous solution of NH_4Cl (10 mL) and Et_2O (10 mL) were added to the reaction mixture, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10) to afford 141 mg (92%) of **34** as a colorless oil.



$C_{16}H_{20}O_2$
Mol. Wt.: 244,33

IR 1870, 1646, 1453, 1363, 1329, 1093, 1026, 995, 921, 817, 734, 697 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.26 (m, 5H, H_9+H_{10}+H_{11}), 6.00–5.90 (m, 1H, H_{13}), 5.30 (apparent dq, J = 17.3 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{14}), 5.18 (apparent dq, J = 10.3 Hz and J = 1.3 Hz, 1H, H_{14}), 4.63 (d, AB syst, J = 12.2 Hz, 1H, H_7), 4.63–4.58 (m, 1H, H_5), 4.58 (d, AB syst, J = 12.2 Hz, 1H, $H_{7'}$), 4.18 (apparent ddt, J = 12.8 Hz, J = 5.3 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_{12}), 4.02 (apparent ddt, J = 12.8 Hz, J = 6.0 Hz and J = 1.1 Hz, 1H, $H_{12'}$), 3.69 (d, J = 5.7 Hz, 2H, H_6), 2.11 (d, J = 1.3 Hz, 3H, H_1), 0.96 (s, 2H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.3 (s, C_8), 134.8 (d, C_{13}), 128.3 (d, 2C, C_9 or C_{10}), 127.7 (d, 2C, C_{10} or C_9), 127.5 (d, C_{11}), 117.0 (t, C_{14}), 111.5 (s, C_2 or C_4), 107.3 (s, C_4 or C_2), 74.1 (d, C_5), 73.4 (t, C_7), 71.3 (t, C_6), 70.1 (t, C_{12}), 11.8 (q, C_1), 8.6 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 244 ($M^{+\bullet}$, 0.1), 153 ($M–Bn^+$, 3), 131 (8), 123 (7), 97 (17), 91 (100), 65 (10). **HRMS** calcd for $C_{16}H_{20}O_2Na$ ($M+Na^+$): 267.13555. Found: 267.13527.

[4-Allyloxy-4-(2-methylcycloprop-1-enyl)butoxy]*tert*-butyldimethylsilane (35). This compound was synthesized by allylation of alcohol **31** (255 mg, 0.994 mmol) with allyl bromide (0.13 mL, 1.5 mmol, 1.5 equiv) in the presence of *t*-BuOK (134 mg, 1.19 mmol, 1.2 equiv) in THF (3 mL). After purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 98/2 then 96/4), 253 mg (86%) of **35** were obtained as a colorless oil.

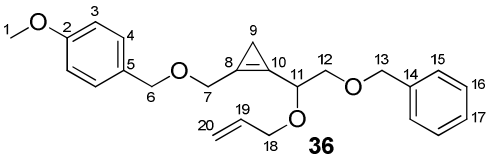


35

$C_{17}H_{32}O_2Si$
Mol. Wt.: 296,52

IR 1870, 1253, 1091, 1005, 920, 833, 773, 714, 661 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.98–5.88 (m, 1H, H_{13}), 5.27 (dq, J = 17.1 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{14}), 5.16 (dq, J = 10.4 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, $H_{14'}$), 4.36 (t, J = 6.4 Hz, 1H, H_5), 4.10 (dd, J =12.8 Hz and J = 5.3 Hz, 1H, H_{12}), 3.90 (dd, J = 12.8 Hz and J = 6.0 Hz, 1H, $H_{12'}$), 3.63 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H_8), 2.10 (s, 3H, H_1), 1.81–1.71 (m, 2H, H_6), 1.66–1.54 (m, 2H, H_7), 0.95 (s, 2H, H_3), 0.89 (s, 9H, H_{11}), 0.04 (s, 6H, H_9); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 135.1 (d, C_{13}), 116.7 (t, C_{14}), 109.7 (s, C_2 or C_4), 109.6 (s, C_4 or C_2), 74.2 (d, C_5), 69.7 (t, C_{12}), 63.1 (t, C_8), 30.0 (t, C_6), 28.7 (t, C_7), 26.0 (q, 3C, C_{11}), 18.3 (s, C_{10}), 11.7 (q, C_1), 8.6 (t, C_3), -5.3 (q, 2C, C_9); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 296 ($M^{+\bullet}$, 0.3), 255 (M–Allyl$^+$, 2), 239 (M–*t*-Bu$^+$, 10), 211 (6), 198 (7), 183 (25), 115 (50), 111 (35), 107 (18), 105 (29), 101 (16), 93 (19), 91 (32), 89 (15), 81 (28), 79 (35), 77 (20), 75 (100), 73 (62), 69 (29), 59 (21). **HRMS** calcd for $C_{17}H_{32}O_2SiNa$ ($M+Na^+$): 319.20638. Found: 319.20612.

1-[2-(1-Allyloxy-2-benzyloxyethyl)cycloprop-1-enylmethoxymethyl]-4-methoxybenzene (36). This compound was synthesized by allylation of alcohol **32** (70 mg, 0.21 mmol) with allyl bromide (30 µL, 0.35 mmol, 1.6 equiv) in the presence of *t*-BuOK (28 mg, 0.25 mmol, 1.2 equiv) in THF (2 mL). After purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10), 61 mg (77%) of **36** were obtained as a colorless oil.



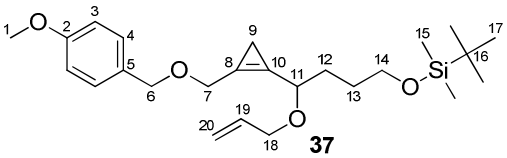
36

$C_{24}H_{28}O_4$
Mol. Wt.: 380,48

IR 1866, 1612, 1586, 1512, 1454, 1358, 1302, 1246, 1173, 1073, 1030, 923, 818, 736, 697 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35–7.23 (m, 7H, H_4+H_{15}+H_{16}+H_{17}), 6.86 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_3), 5.93 (dddd, J = 17.2 Hz, J = 10.3 Hz, J = 5.9 Hz and J = 5.3 Hz, 1H, H_{19}), 5.28 (apparent dq, J = 17.2 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_{20}), 5.16 (apparent dq, J = 10.3 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, $H_{20'}$), 4.67 (tt, J = 5.5 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_{11}), 4.61 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, H_{13}), 4.56 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, $H_{13'}$), 4.51 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, H_7), 4.48 (d, J = 1.5 Hz, 2H, H_6), 4.47 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, $H_{7'}$), 4.19 (ddt, J = 12.7 Hz, J = 5.3 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{18}), 4.04 (ddt, J = 12.7 Hz, J = 5.9 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, $H_{18'}$), 3.80 (s, 3H, H_1), 3.72 (br d, J = 5.5 Hz, 2H, H_{12}), 1.16 (s, 2H, H_9); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3 (s, C_2), 138.2 (s, C_{14}), 134.7 (d, C_{19}), 130.0 (s, C_5), 129.5 (d, 2C, C_4), 128.3 (d, 2C, C_{15} or C_{16}), 127.7 (d, 2C, C_{16} or C_{15}), 127.6 (d, C_{17}), 117.0 (t, C_{20}), 113.8 (d, 2C, C_3), 112.0 (s, C_8 or C_{10}), 110.6 (s, C_{10}

or C_8), 74.0 (d, C_{11}), 73.4 (t, C_{13}), 72.0 (t, C_6), 71.3 (t, C_{12}), 70.3 (t, C_{18}), 64.8 (t, C_7), 55.3 (q, C_1), 8.9 (t, C_9). **HRMS** calcd for $C_{24}H_{28}O_4Na$ ($M+Na^+$): 403.18798. Found: 403.18722.

{4-Allyloxy-4-[2-(4-methoxybenzyloxymethyl)cycloprop-1-enyl]butoxy}*tert*-butyl-dimethylsilane (37). This compound was synthesized by allylation of alcohol **33** (83 mg, 0.21 mmol) with allyl bromide (30 µL, 0.35 mmol, 1.6 equiv) in the presence of *t*-BuOK (28 mg, 0.25 mmol, 1.2 equiv) in THF (1.5 mL). After purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5), 68 mg (74%) of **37** were obtained as a colorless oil.

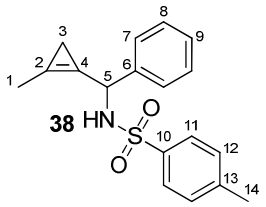


$C_{25}H_{40}O_4Si$
Mol. Wt.: 432,67

IR 1613, 1513, 1462, 1247, 1173, 1084, 1037, 1007, 922, 832, 774, 711, 661 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_4), 6.88 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_3), 5.91 (dddd, J = 17.2 Hz, J = 10.4 Hz, J = 6.0 Hz and J = 5.3 Hz, 1H, H_{19}), 5.25 (apparent dq, J = 17.2 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_{20}), 5.15 (apparent dq, J = 10.4 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, $H_{20'}$), 4.53 (d, AB syst, J = 11.4 Hz, 1H, H_6), 4.49 (d, AB syst, J = 11.4 Hz, 1H, $H_{6'}$), 4.49 (s, 2H, H_7), 4.43 (br t, J = 6.4 Hz, 1H, H_{11}), 4.12 (ddt, J = 12.7 Hz, J = 5.2 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_{18}), 3.91 (ddt, J = 12.7 Hz, J = 6.0 and J = 1.4 Hz, 1H, $H_{18'}$), 3.80 (s, 3H, H_1), 3.63 (apparent br t, J = 6.4 Hz, 2H, H_{14}), 1.83–1.77 (m, 2H, H_{12}), 1.68–1.56 (m, 2H, H_{13}), 1.15 (s, 2H, H_9), 0.89 (s, 9H, H_{17}), 0.04 (s, 6H, H_{15}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.2 (s, C_2), 134.9 (d, C_{19}), 129.9 (s, C_5), 129.5 (d, 2C, C_4), 116.8 (t, C_{20}), 113.8 (d, 2C, C_3), 112.8 (s, C_8 or C_{10}), 110.1 (s, C_{10} or C_8), 74.1 (d, C_{11}), 71.9 (t, C_6), 69.8 (t, C_{18}), 64.7 (t, C_7), 63.0 (t, C_{14}), 55.2 (q, C_1), 29.9 (t, C_{12}), 28.7 (t, C_{13}), 25.9 (q, 3C, C_{17}), 18.3 (s, C_{16}), 8.7 (t, C_9), -5.3 (q, 2C, C_{15}). **HRMS** calcd for $C_{25}H_{40}O_4SiNa$ ($M+Na^+$): 455.25881. Found: 455.25867.

4-Methyl-*N*-[(2-methylcycloprop-1-enyl)phenylmethyl]benzenesulfonamide (38). To a solution of trihalocyclopropane **27** (510 mg, 2.05 mmol) in Et_2O (5 mL) at -78 °C, was added dropwise *n*-BuLi (1.6 mL, 2.45 M in hexanes, 3.92 mmol, 1.9 equiv). The reaction mixture was warmed to -10 °C, stirred for 1 h at that temperature and cooled to -50 °C. A solution of *N*-tosylbenzaldimine[103] (639 mg, 2.46 mmol, 1.2 equiv) in THF (3 mL) was added and the mixture was allowed to warm to rt. After 0.5 h, H_2O (10 mL) and Et_2O (10 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under

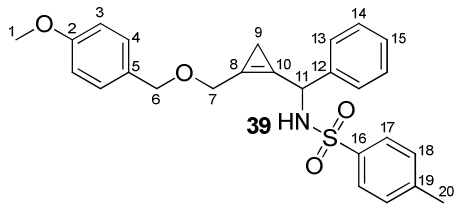
reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/5 to 80/20) to afford 491 mg (67%) of **38** as a yellow waxy solid.



$C_{18}H_{19}NO_2S$
Mol. Wt.: 313,41

IR 1598, 1493, 1431, 1319, 1287, 1161, 1092, 1051, 1027, 1010, 934, 812, 740, 697, 671 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{11}), 7.29–7.19 (m, 7H, H_7+H_8+H_9+H_{12}), 5.46 (br d, J = 8.1 Hz, 1H, H_5), 5.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H, NH), 2.40 (s, 3H, H_{14}), 1.88 (t, J = 1.1 Hz, 3H, H_1), 0.83 (d, AB syst, J = 8.3 Hz, 1H, H_3), 0.65 (d, AB syst, J = 8.3 Hz, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 143.2 (s, C_{13}), 138.2 (s, C_{10}), 137.7 (s, C_6), 129.3 (d, 2C, C_7 or C_8 or C_{12}), 128.6 (d, 2C, C_8 or C_{12} or C_7), 127.9 (d, C_9), 127.1 (d, 2C, C_{12} or C_7 or C_8), 127.0 (d, 2C, C_{11}), 111.0 (s, C_2 or C_4), 108.3 (s, C_4 or C_2), 54.5 (d, C_5), 21.5 (q, C_{14}), 11.0 (q, C_1), 8.9 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 313 ($M^{+\bullet}$, 12), 298 ($M–Me^+$, 15), 260 (33), 174 (23), 158 (77), 157 (35), 156 (30), 155 (43), 143 (58), 142 (19), 141(19), 139 (16), 115 (26), 91 (100), 77 (17), 65 (21). **HRMS** calcd for $C_{18}H_{19}NO_2SNa$ ($M+Na^+$): 336.10287. Found: 336.10354.

***N*-{[2-(4-Methoxybenzyloxymethyl)cycloprop-1-enyl]phenylmethyl}-4-methyl-benzenesulfonamide (39).** To a solution of trihalocyclopropane **29** (307 mg, 0.716 mmol) in Et_2O (3 mL) at -78 °C, was added dropwise *n*-BuLi (0.66 mL, 2.5 M solution in hexanes, 1.6 mmol, 2.2 equiv). The reaction mixture was warmed to -10 °C, stirred for 1 h at that temperature and cooled to -50 °C. A solution of *N*-tosylbenzaldimine (278 mg, 1.07 mmol, 1.5 equiv) in THF (2 mL) was added and the mixture was allowed to warm to rt. After 0.5 h, H_2O (10 mL) and Et_2O (10 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc gradient: 90/10 to 70/30) to afford 201 mg (62%) of **39** as a yellow oil.

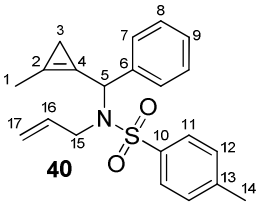


$C_{26}H_{27}NO_4S$
Mol. Wt.: 449,56

IR 3255, 1611, 1512, 1454, 1326, 1303, 1246, 1156, 1083, 1060, 1029, 929, 812, 753, 699, 665 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (apparent br d, J = 8.1 Hz, 2H, H_{17}), 7.31 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_4), 7.27–7.19 (m,

5H, H_{13}+H_{14}+H_{15}), 7.12 (apparent br d, J = 8.1 Hz, 2H, H_{18}), 6.92 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_3), 5.98 (d, J = 6.6 Hz, 1H, NH), 5.38 (d, J = 6.6 Hz, 1H, H_{11}), 4.54 (s, 2H, H_6), 4.32 (br s, 2H, H_7), 3.82 (s, 3H, H_1), 2.36 (s, 3H, H_{20}), 1.17 (d, AB syst, J = 8.2 Hz, 1H, H_9), 1.05 (d, AB syst, J = 8.2 Hz, 1H, $H_{9'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.5 (s, C_2), 142.9 (s, C_{12}), 137.59 (s, C_{16}), 137.55 (s, C_{19}), 129.8 (d, 2C, C_4), 129.21 (s, C_5), 129.19 (d, 2C, C_{18}), 128.5 (d, 2C, C_{14}), 127.8 (d, C_{15}), 127.2 (d, 2C, C_{13}), 127.1 (d, 2C, C_{17}), 114.0 (d, 2C, C_3), 113.8 (s, C_8 or C_{10}), 112.0 (s, C_{10} or C_8), 73.0 (t, C_6), 65.6 (t, C_7), 55.3 (q+d, 2C, C_1+C_{11}), 21.4 (q, C_{20}), 12.0 (t, C_9). **HRMS** calcd for $C_{26}H_{27}NO_4SNa$ ($M+Na^+$): 472.15530. Found: 472.15597.

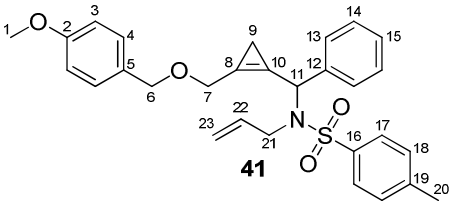
***N*-Allyl-4-methyl-*N*-[(2-methylcycloprop-1-enyl)phenylmethyl]benzene-sulfonamide (40).** To a suspension of K_2CO_3 (481 mg, 3.48 mmol, 10 equiv) and sulfonamide **38** (109 mg, 0.348 mmol) in DMF (5 mL) at rt, was added allyl bromide (0.12 mL, 1.4 mmol, 4 equiv). After 2 h at rt, the reaction mixture was partitioned between pentane (20 mL) and H_2O (20 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with pentane. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5) to afford 123 mg (99%) of **40** as a colorless oil.



$C_{21}H_{23}NO_2S$
Mol. Wt.: 353,48

IR 1866, 1597, 1494, 1438, 1344, 1329, 1158, 1088, 1003, 921, 899, 816, 804, 747, 722, 700, 660 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (apparent br d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{11}), 7.35–7.26 (m, 7H, H_7+H_8+H_9+H_{12}), 6.18 (br s, 1H, H_5), 5.47–5.35 (m, 1H, H_{16}), 4.81 (dq, J = 17.0 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_{17}), 4.77 (dq, J = 10.3 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, $H_{17'}$), 3.77 (dd, J = 16.2 Hz and J = 6.7 Hz, 1H, H_{15}), 3.62 (dd, J = 16.2 Hz and J = 6.3 Hz, 1H, $H_{15'}$), 2.43 (s, 3H, H_{14}), 1.81 (d, J = 1.7 Hz, 3H, H_1), 0.83 (d, AB syst, J = 8.2 Hz, 1H, H_3), 0.72 (d, AB syst, J = 8.2 Hz, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 143.1 (s, C_{13}), 137.4 (s, C_{10}), 137.3 (s, C_6), 134.9 (d, C_{16}), 129.3 (d, 2C, C_7 or C_8 or C_{12}), 128.6 (d, 2C, C_8 or C_{12} or C_7), 128.4 (d, 2C, C_{12} or C_7 or C_8), 128.0 (d, C_9), 127.5 (d, 2C, C_{11}), 116.4 (t, C_{17}), 111.7 (s, C_2 or C_4), 106.8 (s, C_4 or C_2), 59.0 (d, C_5), 47.8 (t, C_{15}), 21.5 (q, C_{14}), 11.5 (q, C_1), 10.0 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 353 ($M^{+\bullet}$, 1), 298 (1), 276 (1), 199 (16), 198 ($M–Ts^+$, 100), 118 (36), 93 (19), 91 (53), 53 (15). **HRMS** calcd for $C_{21}H_{23}NO_2SNa$ ($M+Na^+$): 376.13417. Found: 376.13392.

***N*-Allyl-*N*-{[2-(4-methoxybenzyloxymethyl)cycloprop-1-enyl]phenylmethyl}-4-methyl-benzenesulfonamide (41).** This compound was prepared by allylation of sulfonamide **39** (75 mg, 0.17 mmol) with allyl bromide (60 µL, 0.69 mmol, 4 equiv) in the presence of K_2CO_3 (232 mg, 1.78 mmol, 10 equiv) in DMF (1.5 mL) at rt. After purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10), 61 mg (74%) of **41** were obtained as a colorless oil.

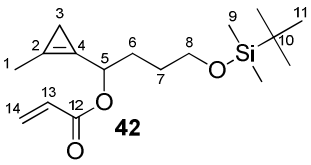


41

$C_{29}H_{31}NO_4S$
Mol. Wt.: 489,63

IR 1612, 1513, 1344, 1247, 1160, 1089, 1031, 920, 900, 815, 743, 699, 662 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (apparent br d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{17}), 7.30 (m, 5H, H_{13}+H_{14}+H_{15}), 7.23 (apparent br d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{18}), 7.20 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_4), 6.86 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_3), 6.24 (br s, 1H, H_{11}), 5.40 (ddt, J = 17.1 Hz, J = 10.3 Hz and J = 6.2 Hz, 1H, H_{22}), 4.79 (apparent dq, J = 17.1 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{23}), 4.77 (apparent dq, J = 10.2 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, $H_{23'}$), 4.38 (s, 2H, H_6), 4.21 (dd, J = 15.0 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_7), 4.15 (dd, J = 15.0 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, $H_{7'}$), 3.80 (s, 3H, H_1), 3.76 (ddt, apparent br dd, J = 16.3 Hz, J = 6.3 Hz, 1H, H_{21}), 3.68 (apparent ddt, J = 16.3 Hz, J = 7.4 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, $H_{21'}$), 2.40 (s, 3H, H_{20}), 1.04 (d, AB syst, J = 8.1 Hz, 1H, H_9), 0.88 (d, AB syst, J = 8.1 Hz, 1H, $H_{9'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.5 (s, C_2), 143.1 (s, C_{12}), 137.3 (s, C_{16}), 136.7 (s, C_{19}), 134.8 (d, C_{22}), 129.6 (s, C_5), 129.4 (d, 2C, C_4), 129.3 (d, 2C, C_{18}), 128.6 (d, 2C, C_{14} or C_{13}), 128.4 (d, 2C, C_{13} or C_{14}), 128.1 (d, C_{15}), 127.5 (d, 2C, C_{17}), 116.5 (t, C_{23}), 113.8 (d, 2C, C_3), 112.2 (s, C_8 or C_{10}), 110.0 (s, C_{10} or C_8), 72.3 (t, C_6), 64.0 (t, C_7), 58.7 (d, C_{11}), 55.2 (q, C_1), 47.8 (t, C_{21}), 21.5 (q, C_{20}), 10.1 (t, C_9). **HRMS** calcd for $C_{29}H_{31}NO_4SNa$ ($M+Na^+$): 512.18660. Found: 512.18667.

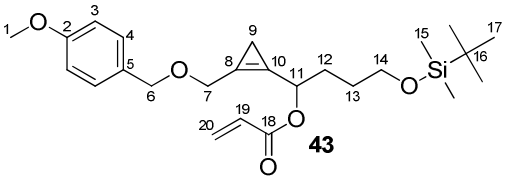
4-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-1-(2-methylcycloprop-1-enyl)butyl acrylate (42). To a solution of *i*-Pr_2NEt (0.48 mL, 2.9 mmol, 5 equiv), DMAP (14 mg, 0.11 mmol, 0.2 equiv) and alcohol **31** (150 mg, 0.585 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) at -78 °C, was added dropwise acryloyl chloride (0.10 mL, 1.2 mmol, 2 equiv). After 10 min, the reaction mixture was poured into brine (15 mL), the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5) to afford 162 mg (89%) of **42** as a colorless oil.



$C_{17}H_{30}O_3Si$
Mol. Wt.: 310,50

IR 1726, 1636, 1404, 1256, 1184, 1097, 1043, 982, 833, 809, 774, 661 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.43 (dd, J = 17.3 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{14}), 6.15 (dd, J = 17.3 Hz and J = 10.4 Hz, 1H, H_{13}), 5.84 (dd, J = 10.4 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, $H_{14'}$), 5.76 (tq, apparent br t, J = 6.3 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_5), 3.64 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H_8), 2.07 (d, J = 1.5 Hz, 3H, H_1), 1.96–1.84 (m, 2H, H_6), 1.65–1.56 (m, 2H, H_7), 1.02 (d, AB syst, J = 8.6 Hz, 1H, H_3), 0.98 (d, AB syst, J = 8.6 Hz, 1H, $H_{3'}$), 0.89 (s, 9H, H_{11}), 0.05 (s, 6H, H_9); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 165.6 (s, C_{12}), 130.7 (t, C_{14}), 128.6 (d, C_{13}), 110.8 (s, C_2 or C_4), 108.6 (s, C_4 or C_2), 70.4 (d, C_5), 62.7 (t, C_8), 29.2 (t, C_6), 28.4 (t, C_7), 25.9 (q, 3C, C_{11}), 18.3 (s, C_{10}), 11.4 (q, C_1), 9.2 (t, C_3), -5.3 (q, 2C, C_9); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 253 (M–*t*-Bu^+, 2), 181 (M–$H_2C{=}CHCO_2H$–*t*-Bu^+, 19), 171 (4), 153 (5), 130 (11), 129 (100), 107 (8), 91 (12), 79 (11), 75 (43), 73 (17), 55 (31). **HRMS** calcd for $C_{17}H_{30}O_3SiNa$ ($M+Na^+$): 333.18564. Found: 333.18561.

4-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-1-[2-(4-methoxybenzyloxymethyl)cycloprop-1-enyl]-butyl acrylate (43). This compound was prepared by acylation of **33** (113 mg, 0.288 mmol) with acryloyl chloride (50 µL, 0.61 mmol, 2 equiv) in the presence of *i*-Pr_2NEt (0.24 mL, 1.4 mmol, 5 equiv) and DMAP (7.0 mg, 0.057 mmol, 0.2 equiv) in CH_2Cl_2 (2 mL) at -78 °C. After purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5), 95 mg (74%) of **43** were obtained as a colorless oil.



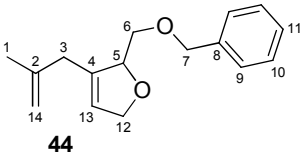
$C_{25}H_{38}O_5Si$
Mol. Wt.: 446,65

IR 1725, 1613, 1513, 1404, 1295, 1248, 1182, 1092, 1037, 981, 833, 809, 774, 662 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_4), 6.87 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_3), 6.41 (dd, J = 17.3 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{20}), 6.11 (dd, J = 17.3 Hz and J = 10.4 Hz, 1H, H_{19}), 5.82 (tt, J = 6.4 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{11}), 5.81 (dd, J = 10.4 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, $H_{20'}$), 4.50 (d, AB syst, J = 11.5 Hz, 1H, H_6), 4.46 (d, AB syst, J = 11.5 Hz, 1H, $H_{6'}$), 4.45 (apparent t, J = 1.5 Hz, 2H, H_7), 3.81 (s, 3H, H_1), 3.63 (td, J = 6.3 Hz, 2H, H_{14}), 2.00–1.85 (m, 2H, H_{13}), 1.66–1.58 (m, 2H, H_{12}), 1.22 (d, AB syst, J = 8.5 Hz, 1H, H_9), 1.19 (d, AB syst, J = 8.5 Hz, 1H, $H_{9'}$), 0.89 (s, 9H, H_{17}), 0.04 (s, 6H, H_{15}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 165.5 (s, C_{18}), 159.2 (s, C_2), 130.9 (t, C_{20}), 130.0 (s, C_5), 129.5 (d, 2C, C_4), 128.4 (d, C_{19}), 113.7 (d, 2C, C_3), 111.8 (s, C_8 or C_{10}), 110.8 (s, C_{10} or C_8), 71.9 (d, C_6), 70.2 (t, C_{11}), 64.4 (t, C_7), 62.6 (t, C_{14}), 55.3 (q, C_1), 29.1 (t,

C_{12}), 28.4 (t, C_{13}), 25.9 (q, 3C, C_{17}), 18.3 (s, C_{16}), 9.6 (t, C_9), -5.3 (q, 2C, C_{15}). **HRMS** calcd for $C_{25}H_{38}O_5SiNa$ ($M+Na^+$): 469.23807. Found: 469.23842.

2.2 - Ring-rearrangement metathesis of cyclopropenes of type B

2-Benzyloxymethyl-3-(2-methylallyl)-2,5-dihydrofuran (44). RRM of cyclopropene **34** (66.5 mg, 0.272 mmol) using [Ru]-**II** (5.8 mg, 6.8 μmol, 2.5 mol %) in CH_2Cl_2 (2.7 mL, c = 0.1 M) (reflux, 0.5 h) and subsequent purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 then 90/10) afforded 58 mg (87%) of **44** as a yellow oil.

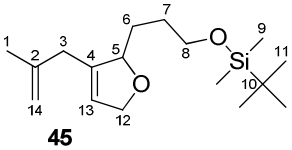


44

$C_{16}H_{20}O_2$
Mol. Wt.: 244,33

IR 1647, 1496, 1452, 1363, 1123, 1076, 1025, 891, 734, 697 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.26 (m, 5H, H_9+H_{10}+H_{11}), 5.64 (sextet, apparent br s, J = 1.6 Hz, 1H, H_{13}), 4.81 (m apparent br s, 1H, H_5), 4.81–4.75 (m, 1H, H_{14}), 4.72–4.66 (m, 1H, $H_{14'}$), 4.69 (m apparent br s, 1H, H_{12}), 4.64–4.58 (m, 1H, $H_{12'}$), 4.62 (d, AB syst, J = 12.2 Hz, 1H, H_7), 4.56 (d, AB syst, J = 12.2 Hz, 1H, $H_{7'}$), 3.62 (dd, J = 10.7 Hz and J = 3.0 Hz, 1H, H_6), 3.53 (dd, J = 10.7 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.85 (br d, AB syst, J = 15.4 Hz, 1H, H_3), 2.70 (br d, AB syst, J = 15.4 Hz, 1H, $H_{3'}$), 1.70 (m apparent br s, 3H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 142.3 (s, C_2 or C_4), 138.3 (s, C_8), 137.8 (s, C_4 or C_2), 128.3 (d, 2C, C_9 or C_{10}), 127.7 (d, 2C, C_{10} or C_9), 127.5 (d, C_{11}), 123.1 (d, C_{13}), 112.5 (t, C_{14}), 86.1 (d, C_5), 74.7 (t, C_{12}), 73.3 (t, C_7), 71.3 (t, C_6), 36.1 (t, C_3), 22.0 (q, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 244 ($M^{+\bullet}$, 13), 153 ($M–Bn^+$, 17), 123 ($M–CH_2OBn^+$, 100), 122 (41), 95 (31), 93 (22), 91 (89), 81 (28), 79 (12), 77 (14), 67 (12), 65 (17), 55 (36). **HRMS** calcd for $C_{16}H_{20}O_2Na$ ($M+Na^+$): 267.13555. Found: 267.13535.

***tert*-Butyldimethyl-{3-[3-(2-methylallyl)-2,5-dihydrofuran-2-yl]propoxy}silane (45).** RRM of cyclopropene **35** (90 mg, 0.30 mmol) using [Ru]-**II** (6.4 mg, 7.6 μmol, 2.5 mol %) in CH_2Cl_2 (3 mL, c = 0.1 M) (reflux, 0.5 h) and subsequent purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10) afforded 74 mg (82%) of **45** as a yellow oil.



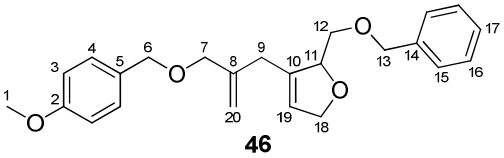
45

$C_{17}H_{32}O_2Si$
Mol. Wt.: 296,52

IR 1648, 1253, 1090, 979, 891, 832, 812, 773, 660 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.54 (br s, 1H, H_{13}), 4.82 (br s, 1H, H_{14}), 5.16 (br s, 1H,

$H_{14'}$), 4.71–4.65 (m, 1H, H_5), 4.63–4.53 (m, 2H, H_{12}), 3.64 (t, J = 6.3 Hz, 2H, H_8), 2.82 (d, AB syst, J = 15.4 Hz, 1H, H_3), 2.68 (d, AB syst, J = 15.4 Hz, 1H, $H_{3'}$), 1.79–1.72 (m, 1H, H_6), 1.73 (s, 3H, H_1), 1.64–1.54 (m, 2H, $H_{6'}$+H_7), 1.51–1.43 (m, 1H, $H_{7'}$), 0.89 (s, 9H, H_{11}), 0.05 (s, 6H, H_9); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 142.3 (s, C_2 or C_4), 140.1 (s, C_4 or C_2), 121.7 (d, C_{13}), 112.5 (t, C_{14}), 86.2 (d, C_5), 74.4 (t, C_{12}), 63.1 (t, C_8), 36.0 (t, C_3), 30.1 (t, C_6), 27.8 (t, C_7), 26.0 (q, 3C, C_{11}), 22.1 (q, C_1), 18.3 (s, C_{10}), 5.3 (q, 2C, C_9); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 296 ($M^{+\bullet}$, 0.6), 239 (M–*t*-Bu^+, 41), 183 (16), 164 (20), 147 (32), 131 (34), 123 (30), 121 (20), 119 (38), 105 (100), 101 (26), 93 (28), 91 (35), 81 (28), 79 (22), 75 (84), 73 (30), 55 (30). **HRMS** calcd for $C_{17}H_{32}O_2SiNa$ ($M+Na^+$): 319.20638. Found: 319.20615.

2-Benzyloxymethyl-3-[2-(4-methoxybenzyloxymethyl)allyl]-2,5-dihydrofuran (46). RRM of cyclopropene **36** (36 mg, 0.95 mmol) using [Ru]-**II** (2.0 mg, 2.4 μmol, 2.5 mol %) in CH_2Cl_2 (0.95 mL, c = 0.1 M) (reflux, 0.5 h) and subsequent purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 then 80/20) afforded 30 mg (83%) of **46** as a yellow oil.



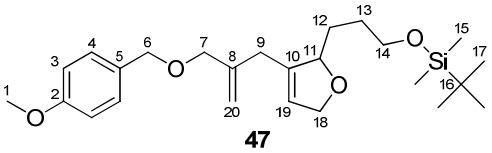
46

$C_{24}H_{28}O_4$
Mol. Wt.: 380,48

IR 1613, 1513, 1454, 1363, 1302, 1248, 1174, 1084, 1034, 910, 820, 738, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34–7.25 (m, 5H, H_{15}+H_{16}+H_{17}), 7.24 (apparent br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_4), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_3), 5.62 (sextet apparent br s, 1H, H_{19}), 5.12 (br s, 1H, H_{20}), 4.95 (br s, 1H, $H_{20'}$), 4.79 (m, 1H, H_{11}), 4.67 (m, 1H, H_{18}), 4.59 (m, 1H, $H_{18'}$), 4.59 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, H_{13}), 4.54 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, $H_{13'}$), 4.41 (d, AB syst, J = 11.5 Hz, 1H, H_6), 4.37 (d, AB syst, J = 11.5 Hz, 1H, $H_{6'}$), 3.89 (s, 2H, H_7), 3.80 (s, 3H, H_1), 3.60 (dd, J = 10.6 Hz and J = 3.3 Hz, 1H, H_{12}), 3.52 (dd, J = 10.6 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, $H_{12'}$), 2.95 (br d, AB syst, J = 15.8 Hz, 1H, H_9), 2.77 (br d, AB syst, J = 15.8 Hz, 1H, $H_{9'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.1 (s, C_2), 142.7 (s, C_8 or C_{10}), 138.2 (s, C_{14}), 137.4 (s, C_{10} or C_8), 130.3 (s, C_5), 129.3 (d, 2C, C_4), 128.3 (d, 2C, C_{15} or C_{16}), 127.6 (d, 2C, C_{16} or C_{15}), 127.5 (d, C_{17}), 123.5 (d, C_{19}), 114.1 (t, C_{20}), 113.7 (d, 2C, C_3), 86.0 (d, C_{11}), 74.8 (t, C_{18}), 73.3 (t, C_{13}), 71.9 (t, C_7), 71.7 (t, C_6), 71.3 (t, C_{12}), 55.2 (q, C_1), 31.3 (t, C_9). **HRMS** calcd for $C_{24}H_{28}O_4Na$ ($M+Na^+$): 403.18798. Found: 403.18733.

***tert*-Butyl-(3-{3-[2-(4-methoxybenzyloxymethyl)allyl]-2,5-dihydrofuran-2-yl}-propoxy)-dimethylsilane (47).** RRM of cyclopropene **37** (60 mg, 0.14 mmol) using [Ru]-**II** (2.9 mg,

3.4 μmol, 2.5 mol %) in CH_2Cl_2 (1.4 mL, *c* = 0.1 M) (reflux, 0.5 h) and subsequent purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5) afforded 55 mg (92%) of **47** as a yellow oil.

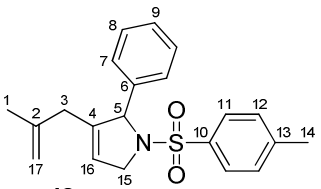


47

$C_{25}H_{40}O_4Si$
Mol. Wt.: 432,67

IR 1650, 1613, 1513, 1586, 1247, 1172, 1085, 1037, 997, 907, 922, 832, 774 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) 7.26 (apparent d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_4), 6.88 (apparent d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_3), 5.53 (br s, 1H, H_{19}), 5.15 (br s, 1H, H_{20}), 5.01 (br s, 1H, $H_{20'}$), 4.74–4.67 (m, 1H, H_{11}), 4.62–4.51 (m, 2H, H_{18}), 4.44 (d, AB syst, *J* = 11.5 Hz, 1H, H_6), 4.40 (d, AB syst, *J* = 11.5 Hz, 1H, $H_{6'}$), 3.92 (br s, 2H, H_7), 3.80 (s, 3H, H_1), 3.62 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H_{14}), 2.93 (d, AB syst, *J* = 15.8 Hz, 1H, H_9), 2.73 (d, AB syst, *J* = 15.8 Hz, 1H, $H_{9'}$), 1.77–1.68 (m, 1H, H_{12}), 1.64–1.54 (m, 2H, H_{13}), 1.53–1.42 (m, 1H, $H_{12'}$), 0.88 (s, 9H, H_{17}), 0.03 (s, 6H, H_{15}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.1 (s, C_2), 142.7 (s, C_8 or C_{10}), 139.7 (s, C_{10} or C_8), 130.0 (s, C_5), 129.3 (d, 2C, C_4), 122.1 (d, C_{19}), 114.1 (t, C_{20}), 113.7 (d, 2C, C_3), 86.1 (d, C_{11}), 74.4 (t, C_{18}), 71.9 (t, C_7), 71.7 (t, C_6), 63.1 (t, C_{14}), 55.2 (q, C_1), 31.2 (t, C_9), 30.1 (t, C_{12}), 27.8 (t, C_{13}), 25.9 (q, 3C, C_{17}), 18.3 (s, C_{16}), -5.3 (q, 2C, C_{15}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 432 ($M^{+\bullet}$, 0.2), 311 ($M–PMB^+$, 4), 239 (2), 179 (5), 122 (13), 121 (100), 91 (5), 77 (5), 75 (8), 73 (4). **HRMS** calcd for $C_{25}H_{40}O_4SiNa$ ($M+Na^+$): 455.25881. Found: 455.25874.

3-(2-Methylallyl)-2-phenyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole (48). RRM of cyclopropene **40** (53 mg, 0.15 mmol) using [Ru]-**II** (3.2 mg, 3.7 μmol, 2.5 mol %) in CH_2Cl_2 (1.5 mL, *c* = 0.1 M) (reflux, 0.5 h) and subsequent purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 then 90/10) afforded 53 mg (99%) of **48** as a white solid.



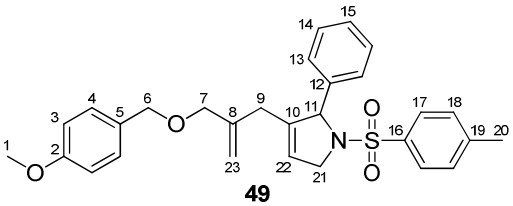
48

$C_{21}H_{23}NO_2S$
Mol. Wt.: 353,48

Mp 96–98 °C ; **IR** 1648, 1598, 1343, 1094, 1074, 1047, 1017, 893, 835, 814, 755, 699, 667, 639 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (apparent br d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{11}), 7.27–7.22 (m, 3H, H_9+H_{12}), 7.19–7.13 (m, 4H, H_7+H_9), 5.50 (m, apparent br s, 1H, H_{16}), 5.28 (m, 1H, H_5), 4.74 (m, apparent br s, 1H, H_{17}), 4.47 (m, apparent br s, 1H, $H_{17'}$), 4.36–4.31 (m, 1H, H_{15}), 4.28–4.21 (m, 1H, $H_{15'}$), 2.52 (d, AB syst, *J* = 15.3 Hz, 1H, H_3), 2.37 (s, 3H, H_{14}), 2.23 (d, AB syst, *J* = 15.3 Hz, 1H, $H_{3'}$), 1.46 (quintet apparent br s, *J* = 0.7 Hz, 3H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 142.9 (s, C_{13}), 141.3 (s, C_2 or C_4), 141.2 (s, C_4 or C_2), 139.8 (s, C_6),

135.6 (s, C_{10}), 129.8 (d, 2C, C_{11}), 128.3 (d, 2C, C_7 or C_8 or C_{12}), 127.8 (d, C_9), 127.7 (d, 2C, C_8 or C_{12} or C_7), 127.1 (d, 2C, C_{12} or C_7 or C_8), 120.0 (d, C_{16}), 112.9 (t, C_{17}), 71.2 (d, C_5), 54.8 (t, C_{15}), 36.5 (t, C_3), 21.8 (q, C_1), 21.4 (q, C_{14}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 353 ($M^{+\bullet}$, 3), 298 (M–methallyl$^+$, 21), 276 (M–Ph$^+$, 28), 199(16), 198 (M–Ts$^+$, 100), 197 (21), 196 (10), 182 (27), 167 (18), 156 (16), 155 (29), 143 (27), 120 (10), 115 (13), 91 (77), 77 (10), 65 (14). **HRMS** calcd for $C_{21}H_{23}NO_2SNa$ (M+Na$^+$): 376.13417. Found: 376.13350.

3-[2-(4-Methoxybenzyloxymethyl)allyl]-2-phenyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole (49). RRM of cyclopropene **41** (30 mg, 0.061 mmol) using [Ru]-**II** (1.3 mg, 1.5 μmol, 2.5 mol %) in CH_2Cl_2 (0.6 mL, *c* = 0.1 M) (reflux, 1 h) and subsequent purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 85/15) afforded 21 mg (70%) of **49** as a colorless oil.



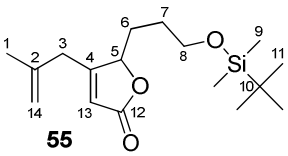
49

$C_{29}H_{31}NO_4S$
Mol. Wt.: 489,63

IR 1612, 1513, 1344, 1303, 1246, 1160, 1094, 1089, 1075, 1031, 912, 835, 816, 756, 700, 669 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (apparent br d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{17}), 7.26–7.22 (m, 3H, H_{14}+H_{15}), 7.17 (apparent br d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_4), 7.16–7.12 (m, 4H, H_{13}+H_{18}), 6.86 (apparent br d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_3), 5.50 (br s, 1H, H_{22}), 5.29 (m, 1H, H_{11}), 5.05 (br s, 1H, H_{23}), 4.70 (br s, 1H, $H_{23'}$), 4.34–4.29 (m, 1H, H_{21}), 4.31 (d, AB syst, *J* = 11.4 Hz, 1H, H_6), 4.26–4.20 (m, 1H, $H_{21'}$), 4.25 (d, AB syst, *J* = 11.4 Hz, 1H, $H_{6'}$), 3.81 (s, 3H, H_1), 3.70 (d, AB syst, *J* = 12.6 Hz, 1H, H_7), 3.66 (d, AB syst, *J* = 12.6 Hz, 1H, $H_{7'}$), 2.65 (d, AB syst, *J* = 15.6 Hz, 1H, H_9), 2.36 (s, 3H, H_{20}), 2.35 (d, AB syst, *J* = 15.6 Hz, 1H, $H_{9'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.2 (s, C_2), 142.9 (s, C_{12}), 141.9 (s, C_8 or C_{10}), 140.7 (s, C_{10} or C_8), 139.7 (s, C_{19}), 135.7 (s, C_{16}), 130.1 (s, C_5), 129.3 (d, 2C, C_4), 129.2 (d, 2C, C_{17}), 128.4 (d, 2C, C_{13} or C_{14}), 127.9 (d, C_{15}), 127.7 (d, 2C, C_{14} or C_{13}), 127.1 (d, 2C, C_{18}), 120.5 (d, C_{22}), 114.4 (t, C_{23}), 113.7 (d, 2C, C_3), 71.8 (t, C_7), 71.6 (t, C_6), 71.2 (d, C_{11}), 55.3 (q, C_1), 54.8 (t, C_{21}), 31.8 (t, C_9), 21.4 (q, C_{20}). **HRMS** calcd for $C_{29}H_{31}NO_4SNa$ (M+Na$^+$): 512.18660. Found: 512.18632.

5-[3-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)propyl]-4-(2-methylallyl)-5*H*-furan-2-one (55). RRM of cyclopropene **42** (94 mg, 0.30 mmol) using [Ru]-**II** (6.4 mg, 7.6 μmol, 2.5 mol %) in toluene (3 mL, *c* = 0.1 M) (reflux, 0.5 h) and subsequent purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 then 80/20) afforded 39 mg (41%) of **55** as a yellow oil. RRM

of **42** (32 mg, 0.10 mmol) with [Ru]-**V** (1.7 mg, 2.5 µmol, 2.5 mol %) in toluene (1 mL, *c* = 0.1 M) (reflux, 1.25 h) led to 21 mg (65%) of **55**.

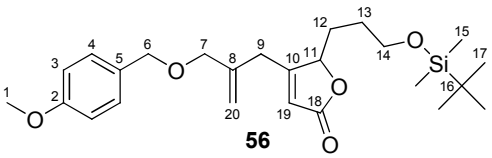


55

$C_{17}H_{30}O_3Si$
Mol. Wt.: 310,50

IR 1755, 1638, 1252, 1190, 1165, 1096, 984, 895, 833, 774 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.84 (br s, 1H, H_{13}), 4.96 (br s, 1H, H_{14}), 4.95–4.90 (m, 1H, H_5), 4.84 (br s, 1H, $H_{14'}$), 3.68–3.60 (m, 2H, H_8), 3.12 (d, AB syst, *J* = 16.0 Hz, 1H, H_3), 2.98 (d, AB syst, *J* = 16.0 Hz, 1H, $H_{3'}$), 2.10–2.01 (m, 1H, H_6), 1.75 (s, 3H, H_1), 1.69–1.54 (m, 3H, $H_{6'}$+H_7), 0.89 (s, 9H, H_{11}), 0.05 (s, 6H, H_9); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.0 (s, C_{12}), 170.4 (s, C_4), 139.8 (s, C_2), 117.4 (d, C_{13}), 114.8 (t, C_{14}), 83.5 (d, C_5), 62.0 (t, C_8), 36.8 (t, C_3), 28.6 (t, C_6), 27.4 (t, C_7), 25.9 (q, 3C, C_{11}), 22.1 (q, C_1), 18.2 (s, C_{10}), -5.4 (q, 2C, C_9); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 295 (M–Me$^+$, 2), 254 (M–*i*-$C_4H_8^{+\bullet}$, 20), 253 (M–*t*-Bu$^+$, 100), 235 (4), 225 (5), 223 (7), 161 (9), 131 (20), 105 (20), 73 (16). **HRMS** calcd for $C_{17}H_{30}O_3SiNa$ (M+Na$^+$): 333.18564. Found: 333.18550.

5-[3-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)propyl]-4-[2-(4-methoxybenzyloxymethyl)-allyl]-5*H*-furan-2-one (56). RRM of cyclopropene **43** (50 mg, 0.11 mmol) using [Ru]-**II** (2.4 mg, 2.8 µmol, 2.5 mol %) in toluene (1.1 mL, *c* = 0.1 M) (reflux, 0.5 h) and subsequent purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 80/20) afforded 25 mg (50%) of **56** as a yellow oil.

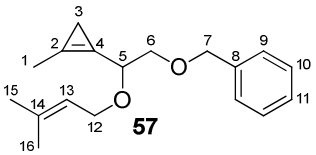


56

$C_{25}H_{38}O_5Si$
Mol. Wt.: 446,65

IR 1755, 1638, 1613, 1513, 1247, 1172, 1094, 1036, 985, 834, 776 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (apparent br d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_4), 6.88 (apparent br d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_3), 5.80 (apparent q, *J* = 1.4 Hz, 1H, H_{19}), 5.25 (br s, 1H, H_{20}), 5.06 (br s, 1H, $H_{20'}$), 4.93–4.89 (m, 1H, H_{11}), 4.41 (s, 2H, H_6), 3.91 (s, 2H, H_7), 3.81 (s, 3H, H_1), 3.67–3.58 (m, 2H, H_{14}), 3.20 (d, AB syst, *J* = 16.2 Hz, 1H, H_9), 3.04 (d, AB syst, *J* = 16.2 Hz, 1H, $H_{9'}$), 2.03 (m, 1H, H_{12}), 1.66–1.50 (m, 3H, $H_{12'}$+H_{13}), 0.88 (s, 9H, H_{17}), 0.04 (s, 6H, H_{15}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.9 (s, C_{18}), 170.2 (s, C_{10}), 159.3 (s, C_2), 140.9 (s, C_8), 129.7 (s, C_5), 129.4 (d, 2C, C_4), 117.5 (d, C_{19}), 116.3 (t, C_{20}), 113.8 (d, 2C, C_3), 83.6 (d, C_{11}), 72.0 (t, C_6), 71.8 (t, C_7), 62.1 (t, C_{14}), 55.3 (q, C_1), 32.0 (t, C_9), 28.5 (t, C_{12}), 27.5 (t, C_{13}), 25.9 (q, 3C, C_{17}), 18.2 (s, C_{16}), -5.4 (q, 2C, C_{15}). **HRMS** calcd for $C_{25}H_{38}O_5SiNa$ (M+Na$^+$): 469.23807. Found: 469.23831.

[2-(3-Methylbut-2-enyloxy)-2-(2-methylcycloprop-1-enyl)ethoxymethyl]benzene (57). To a solution of alcohol **30** (94 mg, 0.46 mmol) and prenyl bromide (103 mg, 0.691 mmol, 1.5 equiv) in THF (2 mL) at 0 °C, was added *t*-BuOK (62 mg, 0.55 mmol, 1.2 equiv). After 0.5 h at rt, a saturated aqueous solution of NH_4Cl (5 mL) and Et_2O (5 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. After purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 98/2 then 90/10), 107 mg (85%) of **57** were obtained as a colorless oil.

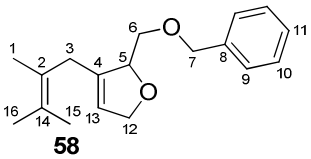


$C_{18}H_{24}O_2$
Mol. Wt.: 272,38

IR 1870, 1673, 1451, 1091, 1027, 734, 697 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35–7.25 (m, 5H, H_9+H_{10}+H_{11}), 5.42–5.36 (m, 1H, H_{13}), 4.63 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, H_7), 4.60-4.55 (m, 1H, H_5), 4.56 (d, AB syst, J = 12.2 Hz, 1H, $H_{7'}$), 4.14 (dd, J = 11.2 Hz and J = 6.8 Hz, 1H, H_{12}), 4.01 (dd, J = 11.2 Hz and J = 7.2 Hz, 1H, $H_{12'}$), 3.70–3.65 (m, 2H, H_6), 2.11 (d, J = 1.4 Hz, 3H, H_1), 1.74 (br s, 3H, H_{15} or H_{16}), 1.65 (br s, 3H, H_{16} or H_{15}), 0.97 (d, AB syst, J = 8.8 Hz, 1H, H_3), 0.95 (d, AB syst, J = 8.8 Hz, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.3 (s, C_8), 137.0 (s, C_{14}), 128.3 (d, 2C, C_9 or C_{10}), 127.7 (d, 2C, C_{10} or C_9), 127.5 (d, C_{11}), 121.2 (d, C_{13}), 111.3 (s, C_2 or C_4), 107.6 (s, C_4 or C_2), 73.7 (d, C_5), 73.4 (t, C_7), 71.4 (t, C_6), 65.6 (t, C_{12}), 25.8 (q, C_{15} or C_{16}), 18.0 (q, C_{16} or C_{15}), 11.8 (q, C_1), 8.6 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 151 (M–CH_2OBn^+, 100), 133 (4), 123 (5), 121 (16), 109 (12), 107 (10), 105 (10), 95 (10), 93 (10), 92 (5), 91 (54), 81 (27), 79 (9), 77 (7), 69 (6), 67 (7), 65 (9), 55 (7), 53 (4). **HRMS** calcd for $C_{18}H_{24}O_2Na$ (M+Na^+): 295.16685. Found: 295.16630.

RRM of cyclopropene 57. To a solution of cyclopropene **57** (97 mg, 0.36 mmol) in CH_2Cl_2 (3.6 mL, c = 0.1 M) was added [Ru]-**II** (7.6 mg, 9.0 μmol, 2.5 mol %). After 0.5 h at reflux, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10) to afford 94 mg (97%) of a mixture of dihydrofuran **58** and tetrahydrooxepine **59** (**58**:**59** = 40:60) as a clear oil. Although **58** and **59** cannot be readily separated by flash chromatography, partial separation could be achieved by preparative TLC on a silica gel plate (petroleum ether/EtOAc: 90/10, two successive elutions) to provide 41 mg (42%) of pure tetrahydrooxepine **59**. The spectral data of **58** were then unambiguously deduced from the analysis of the spectra of the mixture of **58** and **59** (40:60 ratio).

2-Benzyloxymethyl-3-(2,3-dimethylbut-2-enyl)-2,5-dihydrofuran (58).

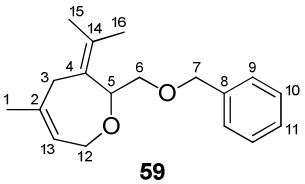


58

$C_{18}H_{24}O_2$
Mol. Wt.: 272,38

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.24 (m, 5H, H_9+H_{10}+H_{11}), 5.48 (apparent q, J = 1.8 Hz, 1H, H_{13}), 4.74 (m, 1H, H_5), 4.69–4.57 (m, 2H, H_{12}), 4.66 (d, AB syst, J = 12.4 Hz, 1H, H_7), 4.54 (d, AB syst, J = 12.4 Hz, 1H, $H_{7'}$), 3.62 (dd, J = 10.5 Hz and J = 3.0 Hz, 1H, H_6), 3.51 (dd, J = 10.5 Hz and J = 4.6 Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.78–2.67 (m, A and B part of AB syst, 2H, H_3), 1.66 (br s, 3H, H_{15} or H_{16}), 1.63 (apparent br s, 3H, H_{16} or H_{15}), 1.58 (apparent br s, 3H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.6 (s, C_8), 131.2 (s, C_2 or C_4 or C_{14}), 128.3 (d, 2C, C_9 or C_{10}), 127.7 (d, 2C, C_{10} or C_9), 127.5 (d, C_{11}), 126.2 (s, C_4 or C_{14} or C_2), 124.2 (s, C_{14} or C_2 or C_4), 121.6 (d, C_{13}), 86.5 (d, C_5), 74.8 (t, C_{12}), 73.4 (t, C_7), 71.6 (t, C_6), 32.4 (t, C_3), 20.5 (q, C_{15} or C_{16}), 20.3 (q, C_{16} or C_{15}), 18.6 (q, C_1).

2-Benzyloxymethyl-3-isopropylidene-5-methyl-2,3,4,7-tetrahydrooxepine (59).



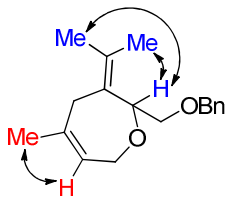
59

$C_{18}H_{24}O_2$
Mol. Wt.: 272,38

IR 1451, 1366, 1273, 1206, 1168, 1101, 1027, 736, 697 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.24 (m, 5H, H_9+H_{10}+H_{11}), 5.17 (m, 1H, H_{13}), 4.66 (d, AB syst, J = 12.4 Hz, 1H, H_7), 4.64 (dd, J = 8.3 Hz and J = 3.6 Hz, 1H, H_5), 4.54 (d, AB syst, J = 12.4 Hz, 1H, $H_{7'}$), 4.32 (ddm, apparent br dd, J = 16.5 Hz and J = 4.9 Hz, 1H, H_{12}), 3.95 (dm, apparent br d, J = 16.5 Hz, 1H, $H_{12'}$), 3.52 (dd, J = 10.4 Hz and J = 8.3 Hz, 1H, H_6), 3.39 (dd, J = 10.4 Hz and J = 3.6 Hz, 1H, $H_{6'}$), 3.00 (d, AB syst, J = 15.4 Hz, 1H, H_3), 2.62 (d, AB syst, J = 15.4 Hz, 1H, $H_{3'}$), 1.80 (m, apparent br s, 3H, H_1), 1.67 (apparent s, 3H, H_{15} or H_{16}), 1.64 (apparent s, 3H, H_{16} or H_{15}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.4 (s, C_8), 137.0 (s, C_2 or C_4 or C_{14}), 131.2 (s, C_4 or C_{14} or C_2), 128.3 (d, 2C, C_9 or C_{10}), 127.8 (s, C_{14} or C_2 or C_4), 127.7 (d, 2C, C_{10} or C_9), 127.5 (d, C_{11}), 122.1 (d, C_{13}), 80.6 (d, C_5), 73.3 (t, C_7), 71.8 (t, C_6), 68.4 (t, C_{12}), 32.7 (t, C_3), 25.5 (q, C_1), 21.0 (q, C_{15} or C_{16}), 19.9 (q, C_{16} or C_{15}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 272 ($M^{+\bullet}$, 0.5), 181 ($M–Bn^+$, 4), 163 (5), 152 (11), 151 (100), 133 (61), 123 (30), 122 (13), 109 (198), 107 (10), 105 (25), 95 (10), 93 (17), 91 (78), 81 (28), 79 (12), 77 (11), 67 (11), 65 (14), 55 (12). **HRMS** calcd for $C_{18}H_{24}O_2Na$ ($M+Na^+$): 295.16685. Found: 295.16689.

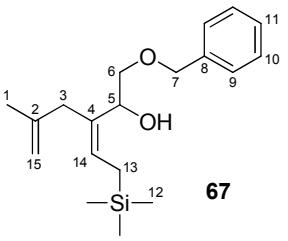
Structural assignment was supported by NMR (^{1}H-^{1}H COSY). The signal corresponding to the ethylenic

relevant correlations
(^{1}H-^{1}H COSY)



proton (=CH, δ = 5.17 ppm) correlates with such vinylic methyl group (δ = 1.80 ppm) in compound **59** (major product) whereas no similar correlation was observed in **58**. Additionally, the two others methyl group (br s at δ = 1.67 and 1.64 ppm) correlate with the allylic methine proton α to the oxygen atom (δ = 4.64 ppm).

1-Benzyloxy-5-methyl-3-[2-(trimethylsilanyl)eth-(*Z*)-ylidene]hex-5-en-2-ol (67). To a solution of alcohol **30** (58 mg, 0.28 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) at 0 °C, were successively added Et_3N (0.10 mL, 0.71 mmol, 2.5 equiv), DMAP (6.9 mg, 0.056 mmol, 0.2 equiv) and allylchlorodimethylsilane (51 μL, 0.34 mmol, 1.2 equiv). After 10 min at rt, pentane (10 mL) was added and the reaction mixture was filtered through a short pad of Celite. The filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue was then filtered through a short pad of silica gel (pentane/Et_2O: 95/5). The resulting allyldimethylsilylether **63** was dissolved in CH_2Cl_2 (2.8 mL, *c* = 0.1 M) and [Ru]-**II** (6.0 mg, 7.1 μmol, 2.5 mol %) was added to the resulting solution. After 0.5 h at reflux, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting crude cyclic allylsiloxane **65** was dissolved in THF (4 mL) and MeLi (0.21 mL, 1.6 M in Et_2O, 0.34 mmol, 1.2 equiv) was added to the resulting solution at 0 °C. After 10 min at rt, AcOEt (5 mL) and H_2O (10 mL) were successively added to the reaction mixture. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with AcOEt. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. After purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 then 90/10), 66 mg (73%) of **67** were obtained as a yellow oil.



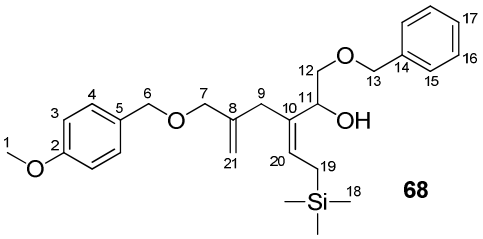
67

$C_{19}H_{30}O_2Si$
Mol. Wt.: 318,53

IR 3425, 1650, 1453, 1364, 1247, 1102, 1071, 1028, 888, 835, 735, 696 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51–7.41 (m, 5H, H_9+H_{10}+H_{11}), 5.51 (tq, *J* = 8.8 Hz and *J* = 0.7 Hz, 1H, H_{14}), 4.94 (br s, 1H, H_{15}), 4.92–4.88 (m, 2H, H_5+$H_{15'}$), 4.75 (d, AB syst, *J* = 11.9 Hz, 1H, H_7), 4.69 (d, AB syst, *J* = 11.9 Hz, 1H, $H_{7'}$), 3.66 (dd, apparent t, *J* = 9.6 Hz, 1H, H_6), 3.55 (dd, *J* = 9.6 Hz and *J* = 3.4 Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.92 (s, 2H, H_3), 2.42 (br s, 1H, OH), 1.84 (s, 3H, H_1), 1.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{13}), 0.15 (s, 9H, H_{12}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 145.4 (s, C_2), 138.0 (s, C_8), 131.8 (s, C_4), 128.4 (d, 2C, C_9 or C_{10}), 127.8 (d, 2C, C_{10} or C_9), 127.7 (d, C_{11}), 127.2 (d, C_{14}), 112.1 (t, C_{15}), 73.2 (t, C_7), 72.9 (t, C_6), 69.4 (d, C_5), 40.7 (t, C_3), 22.1 (q, C_1), 18.8 (t, C_{13}), -1.7 (q, 3C, C_{12}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 197 (M–

CH_2OBn^+, 14), 120 (11), 119 (9), 107 (35), 105 (12), 93 (12), 92 (10), 91 (74), 79 (12), 75 (17), 73 (100). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{30}O_2SiNa$ ($M+Na^+$): 341.19073. Found: 341.18995.

1-Benzyloxy-3-[2-(trimethylsilanyl)eth-(*Z*)-ylidene]-5-(4-methoxy-benzyloxy-methyl)hex-5-en-2-ol (68). Allyldimethylsilylether **64** was synthesized from alcohol **32** (99 mg, 0.29 mmol) using allylchlorodimethylsilane (53 µL, 0.35 mmol, 1.2 equiv), Et_3N (0.10 mL, 0.73 mmol, 2.5 equiv) and DMAP (7.1 mg, 0.058 mmol, 0.2 equiv) in CH_2Cl_2 (1 mL) (0 °C, 10 min). The RRM of **64** was carried out using [Ru]-**II** (6.2 mg, 7.3 µmol, 0.025 equiv) in CH_2Cl_2 (2.9 mL, *c* = 0.1 M) (reflux, 0.5 h). The resulting crude cyclic allylsiloxane **66** was dissolved in THF (4 mL) and treated with MeLi (0.22 mL, 1.6 M in Et_2O, 0.35 mmol, 1.2 equiv). After purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 then 80/20), 82 mg (62%) of **68** were obtained as a yellow oil.



68

$C_{27}H_{38}O_4Si$
Mol. Wt.: 454,67

IR 3442, 1651, 1613, 1512, 1246, 1074, 1036, 904, 837, 737, 698 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54–7.43 (m, 5H, H_{15}+H_{16}+H_{17}), 7.42 (apparent br d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_4), 7.03 (apparent br d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_3), 5.54 (br t, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_{20}), 5.27 (br s, 1H, H_{21}), 5.14 (br s, 1H, $H_{21'}$), 4.90 (dd, *J* = 9.0 Hz and *J* = 3.4 Hz, 1H, H_{11}), 4.74 (d, AB syst, *J* = 11.9 Hz, 1H, H_{13}), 4.68 (d, AB syst, *J* = 11.9 Hz, 1H, $H_{13'}$), 4.57 (s, 2H, H_6), 4.10 (d, AB syst, *J* = 12.5 Hz, 1H, H_7), 4.06 (d, AB syst, *J* = 12.5 Hz, 1H, $H_{7'}$), 3.95 (s, 3H, H_1), 3.66 (dd, apparent t, *J* = 9.5 Hz, 1H, H_{12}), 3.54 (dd, *J* = 9.7 Hz and *J* = 3.6 Hz, 1H, $H_{12'}$), 3.04 (d, AB syst, *J* = 15.6 Hz, 1H, H_9), 2.98 (d, AB syst, *J* = 15.6 Hz, 1H, $H_{9'}$), 2.72 (br s, 1H, OH), 1.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{19}), 0.15 (s, 9H, H_{18}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.1 (s, C_2), 145.4, (s, C_8), 138.0 (s, C_{14}), 131.7 (s, C_{10}), 130.3 (s, C_5), 129.3 (d, 2C, C_4), 128.4 (d, 2C, C_{15} or C_{16}), 127.70 (d, 2C, C_{16} or C_{15}), 127.66 (d, C_{17}), 127.4 (d, C_{20}), 113.7 (d, 2C, C_3), 113.6 (t, C_{21}), 73.2 (t, C_{13}), 72.9 (t, C_{12}), 72.1 (t, C_7), 71.6 (t, C_6), 69.2 (d, C_{11}), 55.2 (q, C_1), 35.7 (t, C_9), 18.8 (t, C_{19}), -1.7 (q, 3C, C_{18}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 333 ($M–PMB^+$, 1), 195 (3), 137 (3), 135 (4), 122 (11), 121 (100), 120 (3), 119 (3), 117 (4), 108 (3), 107(5), 106 (3), 105 (8), 92 (6), 91 (44), 79 (8), 78 (4), 77 (12), 75 (10), 74 (3), 73 (28), 65 (5), 51 (4). **HRMS** calcd for $C_{27}H_{38}O_4SiNa$ ($M+Na^+$): 477.24316. Found: 477.24175.

EXPERIMENTAL SECTION:

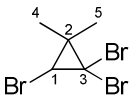
TRANSITION METAL-CATALYZED CYCLOISOMERIZATION OF CYCLOPROPENE-ENES

1 - Gold-catalyzed cycloisomerization of cyclopropene-enes

1.1 - Preliminary study

1.1.1 - Synthesis and transition metal-catalyzed cycloisomerization of cyclopropene-ene 71

1,1,3-Tribromo-2,2-dimethylcyclopropane (69). To a solution of 1-bromo-2-méthyl-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 **69** as a clear colorless liquid.



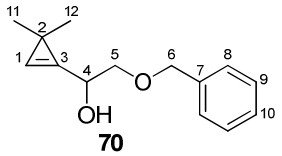
69

$C_5H_7Br_3$
Mol. Wt.: 306,82

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.47 (s, 1H, H_1), 1.51 (s, 3H, H_4 or H_5), 1.37 (s, 3H, H_5 or H_4); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 43.0 (s, C_3), 42.6 (d, C_1), 30.7 (s, C_2), 25.6 (q, C_4 or C_5), 22.7 (q, C_5 or C_4). *Spectral data match with those reported for this compound.*[24]

2-Benzyloxy-1-(3,3-dimethylcycloprop-1-enyl)ethanol (70). To a solution of tribromocyclopropane **69** (2.60 g, 8.46 mmol) in Et_2O (25 mL) at -78 °C, was added dropwise *n*-BuLi (7.65 mL, 2.1 M solution in hexanes, 16.1 mmol, 1.9 equiv). The resulting mixture was warmed to -10 °C, stirred for 1 h at that temperature and cooled to -50 °C. Benzyloxyacetaldehyde (1.91 g, 12.7 mmol, 1.5 equiv) was then added and the reaction mixture was allowed to warm to rt. After 0.5 h, H_2O (10 mL) and Et_2O (10 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum

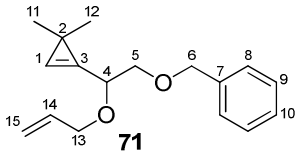
ether/EtOAc: 95/5 to 80/20) to afford 1.17 g (75%, based on the quantity of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium generated) of **70** as a yellow oil.



$C_{14}H_{18}O_2$
Mol. Wt.: 218,29

IR 3421, 1757, 1454, 1364, 1114, 1028, 736, 698 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38–7.28 (m, 5H, H_8+H_9+H_{10}), 7.14 (apparent br s, 1H, H_1), 4.89 (m, 1H, H_4), 4.59 (s, 2H, H_6), 3.69 (dd, J = 9.6 Hz and J = 3.4 Hz, 1H, H_5), 3.53 (dd, J = 9.6 Hz and J = 7.2 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.54 (br s, 1H, OH), 1.174 (s, 3H, H_{11} or H_{12}), 1.167 (s, 3H, H_{12} or H_{11}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 137.7 (s, C_7), 133.6 (s, C_3), 128.4 (d, 2C, C_8 or C_9), 127.83 (d, C_{10}), 127.80 (d, 2C, C_9 or C_8), 116.3 (d, C_1), 73.5 (t, C_6), 72.8 (t, C_5), 68.4 (d, C_4), 27.7 (q, C_{11} or C_{12}), 27.4 (q, C_{12} or C_{11}), 20.5 (s, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 218 ($M^{+\bullet}$, 0.1), 200 ($M–H_2O^{+\bullet}$, 1), 127 ($M–Bn^+$, 13), 112 (7), 97 (15), 95 (9), 92 (12), 91 (100), 81 (8), 79 (10), 77 (8), 69 (12), 67 (12), 65 (13). **HRMS** calcd for $C_{14}H_{18}O_2Na$ ($M+Na^+$): 241.11990. Found: 241.11964.

2-Allyloxy-2-[(3,3-dimethylcycloprop-1-enyl)ethoxymethyl]benzene (71). To a solution of alcohol **70** (218 mg, 1.00 mmol) and allyl bromide (182 mg, 1.50 mmol, 1.5 equiv) in THF (2.5 mL) at 0 °C, was added *t*-BuOK (135 mg, 1.20 mmol, 1.2 equiv). After 0.5 h at rt, a saturated aqueous solution of NH_4Cl (10 mL) and Et_2O (10 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5) to afford 230 mg (89%) of ether **71** as a yellow oil.

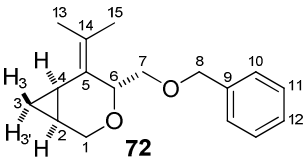


$C_{17}H_{22}O_2$
Mol. Wt.: 258,36

IR 1751, 1647, 1497, 1454, 1364, 1328, 1098, 1029, 995, 924, 753, 697 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35–7.26 (m, 5H, H_8+H_9+H_{10}), 7.14 (apparent br s, 1H, H_1), 5.95 (dddd, J = 17.0 Hz, J = 10.4 Hz, J = 6.0 Hz and J = 5.3 Hz, 1H, H_{14}), 5.31 (apparent dq, J = 17.0 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_{15}), 5.19 (apparent dq, J = 10.4 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, $H_{15'}$), 4.65 (m, 1H, H_4), 4.64 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, H_6), 4.58 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, $H_{6'}$), 4.20 (ddt, J = 12.6 Hz, J = 5.3 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{13}), 4.03 (ddt, J = 12.6 Hz, J = 6.0 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, $H_{13'}$), 3.69–3.63 (m, 2H, H_5), 1.164 (s, 3H, H_{11} or H_{12}), 1.158 (s, 3H, H_{12} or H_{11}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.2 (s, C_7), 134.7 (d, C_{14}), 132.3 (s, C_3), 128.3 (d, 2C, C_8 or C_9), 127.7 (d, 2C, C_9 or C_8), 127.6 (d,

C_{10}), 117.3 (d, C_1), 117.1 (t, C_{15}), 74.8 (d, C_4), 73.5 (t, C_6), 71.8 (t, C_5), 70.2 (t, C_{13}), 27.7 (q, C_{11} or C_{12}), 27.6 (q, C_{12} or C_{11}), 19.8 (s, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 258 ($M^{+\bullet}$, 1), 137 ($M–CH_2OBn^+$, 15), 109 (10), 95 (8), 92 (9), 91 (100), 83 (13), 81 (8), 79 (8), 67 (11), 65 (10), 55 (7). **HRMS** calcd for $C_{17}H_{22}O_2Na$ ($M+Na^+$): 281.15120. Found: 281.15068.

(1*S,4*R**,6*R**)-4-Benzyloxymethyl-5-isopropylidene-3-oxabicyclo[4.1.0]heptane (72).** To a solution of cyclopropene **71** (31.5 mg, 0.122 mmol) in CH_2Cl_2 (2.4 mL, *c* = 0.05 M) at 0 °C, was added AuCl (1.4 mg, 6.1 μmol, 5 mol %). After 15 min at 0 °C, the reaction mixture was filtered through a short pad of Celite (CH_2Cl_2) and the filtrate was evaporated under reduced pressure. Analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material indicated the formation of a single diastereomer (dr > 95:5). The crude material was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 then 90/10) to afford 30.9 mg (98%) of **72** as a colorless oil.

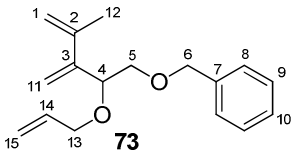


$C_{17}H_{22}O_2$
Mol. Wt.: 258,36

IR 1453, 1368, 1260, 1202, 1163, 1103, 1086, 1067, 1027, 948, 844, 736, 698 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39–7.26 (m, 5H, $H_{10}+H_{11}+H_{12}$), 4.62 (d, AB syst, *J* = 12.2 Hz, 1H, H_8), 4.59 (dd, *J* = 10.0 Hz and *J* = 4.0 Hz, 1H, H_6), 4.58 (d, AB syst, *J* = 12.2 Hz, 1H, $H_{8'}$), 4.00 (dd, *J* = 11.7 Hz and *J* = 3.6 Hz, 1H, H_1), 3.72 (dd, *J* = 11.0 Hz and *J* = 10.0 Hz, 1H, H_7), 3.67 (dd, *J* = 11.7 Hz and *J* = 1.4 Hz, 1H, $H_{1'}$), 3.23 (dd, *J* = 11.0 Hz and *J* = 4.0 Hz, 1H, $H_{7'}$), 1.74 (s, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.56 (s, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.49 (m, 1H, H_4), 1.04 (m, 1H, H_2), 0.83 (ddd, apparent td, *J* = 8.7 Hz and *J* = 4.0 Hz, 1H, $H_{3'}$), 0.34 (ddd, apparent td, *J* = 5.2 Hz and *J* = 4.0 Hz, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.3 (s, C_9), 128.7 (s, C_5 or C_{14}), 128.3 (d, 2C, C_{10} or C_{11}), 127.8 (d, 2C, C_{11} or C_{10}), 127.6 (d, C_{12}), 124.6 (s, C_{14} or C_5), 72.9 (t, C_8), 70.4 (d, C_6), 67.4 (t, C_7), 58.1 (t, C_1), 19.7 (q, C_{13} or C_{15}), 19.2 (q, C_{15} or C_{13}), 10.5 (d, C_4), 9.8 (d, C_2), 9.5 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 258 ($M^{+\bullet}$, 7), 138 (10), 137 ($M–CH_2OBn^+$, 100), 119 (11), 109 (41), 107 (12), 95 (13), 93 (11), 91 (57), 79 (11), 67 (21), 65 (11), 55 (6). **HRMS** calcd for $C_{17}H_{22}O_2Na$ ($M+Na^+$): 281.15120. Found: 281.15068.

(2-Allyloxy-4-methyl-3-methylene-pent-4-enyloxymethyl)benzene (73). To a solution of cyclopropene **71** (31 mg, 0.12 mmol) in toluene (2.4 mL, *c* = 0.05 M) at rt, was added $PtCl_2$ (1.6 mg, 6.0 μmol, 5 mol %). After 6 h at 60 °C, the reaction mixture was cooled to rt and filtered through a short pad of Celite (CH_2Cl_2). The filtrate was evaporated under reduced pressure and analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material indicated the formation

of a mixture of compound **72** (rd > 95:5) and triene **73** in a 30:70 ratio. The crude material was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 then 90/10) to afford 8.4 mg (27%) of **72** as a colorless oil and 9.3 mg (30%) of diene **73**.



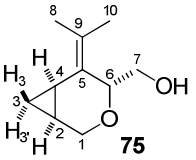
$C_{17}H_{22}O_2$
Mol. Wt.: 258,36

IR 1595, 1496, 1454, 1362, 1093, 915, 735, 697 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.24 (m, 5H, H_8+H_9+H_{10}), 5.95 (dddd, J = 17.2 Hz, J = 10.4 Hz, J = 6.8 Hz and J = 5.2 Hz, 1H, H_{14}), 5.35 (s, 1H, H_1 or H_{11}), 5.31 (apparent dq, J = 17.2 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{15}), 5.29 (s, 1H, $H_{1'}$ or $H_{11'}$), 5.16 (apparent dq, J = 10.4 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, $H_{15'}$), 5.10 (s, 1H, H_{11} or H_1), 4.96 (s, 1H, $H_{11'}$ or $H_{1'}$), 4.64 (d, AB syst, J = 12.2 Hz, 1H, H_6), 4.53 (d, AB syst, J = 12.2 Hz, 1H, $H_{6'}$), 4.45 (ddd, J = 7.4 Hz, J = 3.0 Hz and J = 0.9 Hz, 1H, H_4), 4.06 (ddt, J = 12.8 Hz, J = 5.2 Hz and J = 0.6 Hz, 1H, H_{13}), 3.92 (ddt, J = 12.8 Hz, J = 5.8 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, $H_{13'}$), 3.57 (dd, J = 11.0 Hz and J = 3.0 Hz, 1H, H_5), 3.51 (dd, J = 11.0 Hz and J = 7.4 Hz, 1H, $H_{5'}$), 1.90 (s, 3H, H_{12}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 144.9 (s, C_2 or C_3), 141.4 (s, C_3 or C_2), 138.6 (s, C_7), 135.1 (d, C_4), 128.3 (d, 2C, C_8 or C_9), 127.6 (d, 2C, C_9 or C_8), 127.5 (d, C_{10}), 116.6 (t, C_{15}), 113.9 (t, C_1 or C_{11}), 112.8 (t, C_{11} or C_1), 79.1 (d, C_4), 74.1 (t, C_5), 73.3 (t, C_6), 69.8 (t, C_{13}), 21.7 (q, C_{12}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 167 (M–Bn^+, 4), 137 (M–CH_2OBn^+, 8), 111 (15), 110 (9), 109 (11), 95 (12), 93 (7), 92 (9), 91 (100), 83 (4), 81 (9), 79 (10), 77 (5), 67 (18), 65 (12), 55 (7). **HRMS** calcd for $C_{17}H_{22}O_2Na$ (M+Na^+): 281.15120. Found: 281.15078.

1.1.2 - Determination of the relative configuration of 3-oxabicyclo[4.1.0]heptane 72

[(1*S,4*R**,6*R**)-5-Isopropylidene-3-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-yl]methanol (75).** To a dark blue solution of lithium (10 mg, 1.44 mmol, 6 equiv) in liquid ammonia (*ca* 10 mL) at -78 °C was added a solution of benzyl ether **72** (60 mg, 0.23 mmol) in a mixture of *t*-BuOH (0.5 mL) and THF (3.5 mL). After 10 min, a small portion of solid NH_4Cl was cautiously added to the reaction mixture resulting in the disappearance of the blue color. Ammonia was allowed to evaporate slowly and the resulting mixture was then diluted with Et_2O and H_2O at rt. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined extracts were washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash

chromatography (petroleum ether/Et_2O: 50/50 to 0/100) to afford 38 mg (97%) of alcohol **75** as a colorless oil.

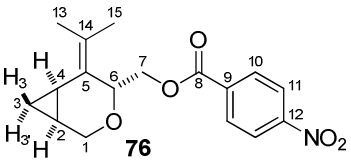


75

$C_{10}H_{16}O_2$
Mol. Wt.: 168,23

IR 3398 (br), 1660, 1448, 1370, 1262, 1216, 1127, 1104, 1059, 1025, 985, 946, 845, 823 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.43 (dd, J = 10.3 Hz and J = 4.2 Hz, 1H, H_7), 4.01 (dd, J = 11.8 Hz and J = 3.6 Hz, 1H, H_1), 3.79 (dd, J = 11.7 Hz and J = 10.3 Hz, 1H, $H_{7'}$), 3.63 (dd, J = 11.8 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, $H_{1'}$), 3.41 (m, 1H, H_6), 2.03 (br s, 1H, OH), 1.78 (s, 3H, H_8 or H_{10}), 1.63 (s, 3H, H_{10} or H_8), 1.54 (ddd, apparent td, J = 8.7 Hz and J = 5.2 Hz, 1H, H_4), 1.12 (m, 1H, H_2), 0.87 (ddd, apparent td, J = 8.6 Hz and J = 4.0 Hz, 1H, $H_{3'}$), 0.34 (ddd, apparent br q, J = 5.0 Hz, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 129.3 (s, C_5 or C_9), 124.1 (s, C_9 or C_5), 72.5 (d, C_6), 60.3 (t, C_7), 58.1 (t, C_1), 19.8 (q, C_8 or C_{10}), 19.2 (q, C_{10} or C_8), 10.3 (d, C_4), 10.2 (d, C_2), 9.7 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 168 ($M^{+\bullet}$, 7), 137 ($M–CH_2OH^+$, 100), 119 (14), 109 (66), 107 (22), 95 (27), 93 (23), 91 (65), 81 (32), 79 (42), 77 (32), 67 (97), 55 (39), 53 (24), 51 (12).

(1*S,4*R**,6*R**)-5-Isopropylidene-3-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-ylmethyl 4-nitrobenzoate (76).** To a solution of alcohol **75** (14.2 mg, 0.0844 mmol) and *p*-nitrobenzoic acid (42.3 mg, 0.253 mmol, 3 equiv) in CH_2Cl_2 (2 mL) at 0 °C were successively added one crystal of DMAP and DCC (52.2 mg, 0.253 mmol, 3 equiv). After 14 h at rt, the reaction mixture was filtered through Celite (CH_2Cl_2) and the filtrate was washed with a 0.5 M solution of hydrochloric acid. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 85/15) to afford 25.9 mg (97%) of *p*-nitrobenzoate **76** as a viscous oil.



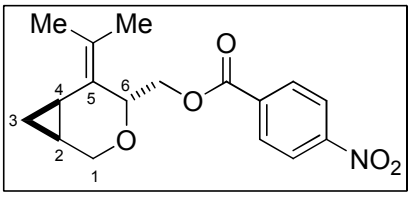
76

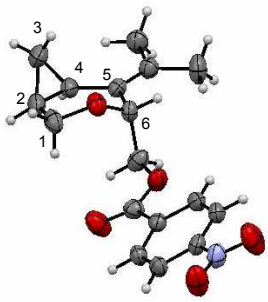
$C_{17}H_{19}NO_5$
Mol. Wt.: 317,34

IR 1722, 1608, 1528, 1347, 1266, 1101, 1066, 1014, 947, 872, 857, 845, 783, 718 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (br d, J = 9.0 Hz, 2H, H_{11}), 8.25 (br d, J = 9.0 Hz, 2H, H_{10}), 4.77 (dd, J = 10.0 Hz and J = 3.9 Hz, 1H, H_6), 4.60 (dd, J = 12.0 Hz and J = 10.0 Hz, 1H, H_7), 4.28 (dd, J = 12.0 Hz and J = 3.9 Hz, 1H, $H_{7'}$), 4.09 (dd, J = 11.8 Hz and J = 3.6 Hz, 1H, H_1), 3.69 (dd, J = 11.8 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.81 (s, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.72 (s, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.60 (m, 1H, H_4), 1.17 (m, 1H, H_2), 0.91 (ddd, apparent td, J = 8.6 Hz and J = 4.2 Hz, 1H, H_3), 0.37 (td, J = 5.2 Hz and J = 4.3 Hz, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.7

(s, C_8), 150.5 (s, C_9), 135.6 (s, C_{12}), 130.8 (d, 2C, C_{11}), 130.4 (s, C_5 or C_{14}), 123.5 (d, 2C, C_{10}), 123.3 (s, C_{14} or C_5), 69.3 (d, C_6), 63.0 (t, C_7), 58.4 (t, C_1), 19.9 (q, C_{13} or C_{15}), 19.3 (q, C_{15} or C_{13}), 10.3 (d, C_4), 9.8 (d, C_2), 9.6 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 317 ($M^{+\bullet}$, 7), 150 (13), 137 (100), 120 (10), 119 (13), 109 (66), 107 (19), 104 (17), 95 (21), 93 (19), 92 (13), 91 (37), 81 (17), 79 (21), 77 (16), 76 (16), 67 (53), 65 (10), 55 (18). **HRMS** calcd for $C_{17}H_{19}O_5NNa$ ($M+Na^+$): 340.11554. Found: 340.11566.

Trituration of *p*-nitrobenzoate **76** in *n*-pentane provided a white waxy solid which was dissolved in a mixture of hexanes/Et_2O (1:1). The solvent was allowed to evaporate slowly which provided crystals (**Mp** = 65–67 °C) suitable for X-ray diffraction analysis.[214]





Orthorombic Cell:

a = 8.2353

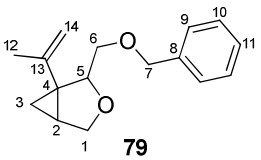
b = 13.2297

c = 28.508

1.1.3 - Gold-catalyzed cycloisomerization of cyclopropene-ene 34

2-(Benzyloxymethyl)-1-(prop-1-en-2-yl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane (79). To a solution of cyclopropene **34** (14 mg, 0.057 mmol) in CH_2Cl_2 (1.1 mL, *c* = 0.05 M) at 0 °C, was added AuCl (0.7 mg, 3 μmol, 5 mol %). After 30 min at 0 °C, the reaction mixture was filtered through a short pad of Celite (CH_2Cl_2) and the filtrate was evaporated under reduced pressure. Analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material indicated the formation of diastereomers **79** and **79'** (**79**/**79'** = 75:25, *ca* 50%) accompanied by other unidentified by-products. ^{1}H NMR spectroscopic data can be determined for **79** by ^{1}H NMR analysis of a fraction enriched in this compound obtained after attempted partial purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 then 90/10).

[214] The data have been deposited at The Cambridge Crystallographic Data Centre: CCDC 773862 (**76**).



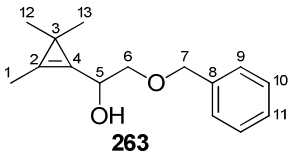
79

$C_{16}H_{20}O_2$
Mol. Wt.: 244,33

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39–7.26 (m, 5H, H_9+H_{10}+H_{11}), 4.82–4.78 (m, 2H, H_{14}), 4.56 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, H_7), 4.52 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, $H_{7'}$), 4.15 (dd, J = 6.8 Hz and J = 3.1 Hz, 1H, H_5), 3.94 (dd, J = 8.2 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, H_1), 3.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H, $H_{1'}$), 3.42 (dd, J = 10.6 Hz and J = 3.1 Hz, 1H, H_6), 3.40 (dd, J = 10.6 Hz and J = 6.8 Hz, 1H, $H_{6'}$), 1.78 (s, 3H, H_{12}), 1.76 (m, 1H, H_2), 0.75 (dd, apparent t, J = 4.0 Hz, 1H, H_3), 0.50 (dd, J = 7.9 Hz and J = 3.8 Hz, 1H, $H_{3'}$).

1.1.4 - Synthesis of cyclopropene-ene 81

2-Benzyloxy-1-(2,3,3-trimethylcycloprop-1-enyl)ethanol (263). To a solution of 1,1,2-tribromo-2,3,3-trimethylcyclopropane[24] (4.01 g, 12.5 mmol) in Et_2O (40 mL) at -78 °C, was added dropwise *n*-BuLi (8.77 mL, 2.1 M solution in hexanes, 23.8 mmol, 1.9 equiv). The resulting mixture was warmed to -10 °C, stirred for 1 h at that temperature and cooled to -50 °C. Benzyloxyacetaldehyde (1.31 g, 8.75 mmol, 0.7 equiv) was then added and the reaction mixture was allowed to warm to rt. After 0.5 h, H_2O (10 mL) and Et_2O (10 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 85/15) to afford 543 mg (27%) of **263** as a yellow oil.

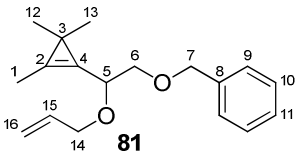


263

$C_{15}H_{20}O_2$
Mol. Wt.: 232,32

IR 3425, 1862, 1454, 1362, 1175, 1112, 1028, 895, 735, 697 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38–7.28 (m, 5H, H_9+H_{10}+H_{11}), 4.84 (m, 1H, H_5), 4.59 (s, 2H, H_7), 3.65 (dd, J = 9.6 Hz and J = 3.4 Hz, 1H, H_6), 3.52 (dd, J = 9.6 Hz and J = 7.6 Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.41 (d, J = 4.1 Hz, 1H, OH), 2.01 (d, J = 1.5 Hz, 3H, H_1), 1.102 (s, 3H, H_{12} or H_{13}), 1.100 (s, 3H, H_{13} or H_{12}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 137.9 (s, C_8), 128.4 (d, 2C, C_9 or C_{10}), 127.78 (d+d, 3C, C_{10} or C_9+C_{11}), 124.2 (s, C_2 or C_4), 121.9 (s, C_4 or C_2), 73.5 (t, C_7), 73.3 (t, C_6), 68.1 (d, C_5), 26.0 (q, C_{12} or C_{13}), 25.7 (q, C_{13} or C_{12}), 21.1 (s, C_3), 9.0 (q, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 232 ($M^{+\bullet}$, 0.03), 141 ($M–Bn^+$, 43), 123 (36), 109 (10), 95 (27), 91 (100), 81 (16), 79 (14), 77 (10), 67 (21), 65 (21), 55 (21), 53 (12). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{20}O_2Na$ ($M+Na^+$): 255.13555. Found: 255.13554.

2-Allyloxy-2-[(3,3-dimethylcycloprop-1-enyl)ethoxymethyl]benzene (81). To a solution of alcohol **263** (104 mg, 0.449 mmol) and allyl bromide (81.4 mg, 0.673 mmol, 1.5 equiv) in THF (2.0 mL) at 0 °C, was added *t*-BuOK (60.4 mg, 0.538 mmol, 1.2 equiv). After 0.5 h at rt, a saturated aqueous solution of NH_4Cl (10 mL) and Et_2O (10 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 97/3 to 90/10) to afford 112 mg (92%) of ether **81** as a yellow oil.



81

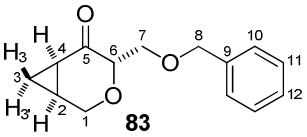
$C_{18}H_{24}O_2$
Mol. Wt.: 272,38

IR 1857, 1454, 1362, 1269, 1095, 994, 922, 734, 697 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38–7.25 (m, 5H, H_9+H_{10}+H_{11}), 5.95 (ddt, J = 17.2 Hz, J = 10.5 Hz and J = 5.2 Hz, 1H, H_{15}), 5.31 (apparent dq, J = 17.2 Hz and J = 2.7 Hz, 1H, H_{16}), 5.19 (apparent dq, J = 10.5 Hz and J = 2.7 Hz, 1H, $H_{16'}$), 4.64 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, H_7), 4.61–4.56 (m, 1H, H_5), 4.58 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, $H_{7'}$), 4.17 (apparent ddt, J = 12.6 Hz, J = 6.0 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_{14}), 3.99 (apparent ddt, J = 12.6 Hz, J = 6.0 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, $H_{14'}$), 3.69–3.60 (m, 2H, H_6), 1.99 (s, 3H, H_1), 1.09 (s, 6H, H_{11}+H_{12}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.3 (s, C_8), 134.9 (d, C_{15}), 128.3 (d, 2C, C_9 or C_{10}), 127.7 (d, 2C, C_{10} or C_9), 127.5 (d, C_{11}), 124.8 (s, C_2 or C_4), 120.9 (s, C_4 or C_2), 116.9 (t, C_{16}), 74.6 (d, C_5), 73.5 (t, C_7), 72.1 (t, C_6), 70.0 (t, C_{14}), 25.9 (q, C_{12} or C_{13}), 27.6 (q, C_{13} or C_{12}), 20.8 (s, C_3), 9.2 (q, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 272 ($M^{+\bullet}$, 0.03), 151 ($M–CH_2OBn^+$, 1), 125 (33), 123 (13), 95 (14), 91 (100), 83 (10), 81 (11), 67 (10), 65 (11). **HRMS** calcd for $C_{18}H_{24}O_2Na$ ($M+Na^+$): 295.16685. Found: 295.16651.

1.1.5 - Ozonolysis of 3-oxabicyclo[4.1.0]heptane 72

(1*S,4*R**,6*R**)-4-Benzyloxymethyl-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-5-one (83).** A slow stream of ozone in oxygen was passed through a solution of coumpound **72** (39.5 mg, 0.153 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) at -78 °C until a blue color persisted. Excess ozone was immediately purged by argon bubbling until the exhausted gas showed a negative test against a wet starch/KI paper. A solution of PPh_3 (60.2 mg, 0.229 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was then added to the reaction mixture which was allowed to warm to rt. After 2 h, the mixture was concentrated

under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 80/20 to 60/40) to afford 30.6 mg (86%) of ketone **83** as a colorless oil.

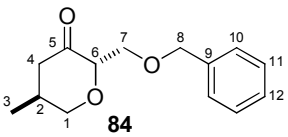


83

$C_{14}H_{16}O_3$
Mol. Wt.: 232,28

IR 1697, 1453, 1362, 1344, 1262, 1244, 1106, 1011, 964, 838, 738, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.25 (m, 5H, H_{10}+H_{11}+H_{12}), 4.53 (s, 2H, H_8), 4.28 (dd, J = 11.4 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_1), 4.13 (dd, J = 6.0 Hz and J = 2.7 Hz, 1H, H_6), 3.92 (dd, J = 11.4 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, $H_{1'}$), 3.90 (dd, J = 10.5 Hz and J = 6.0 Hz, 1H, H_7), 3.69 (dd, J = 10.5 Hz and J = 2.7 Hz, 1H, $H_{7'}$), 1.94 (ddd, J = 9.6 Hz, J = 7.7 Hz and J = 4.5 Hz, 1H, H_4), 1.84–1.77 (m, 1H, H_2), 1.76–1.71 (m, 1H, H_3), 1.23 (ddd, J = 9.6 Hz, J = 7.4 Hz and J = 4.6 Hz, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 205.8 (s, C_5), 137.9 (s, C_9), 128.3 (d, 2C, C_{10} or C_{11}), 127.6 (d, C_{12}), 127.5 (d, 2C, C_{11} or C_{10}), 78.8 (d, C_6), 73.4 (t, C_8), 70.5 (t, C_7), 59.7 (t, C_1), 25.3 (d, C_4), 18.5 (d, C_2), 10.7 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 202 (M–CH_2=$O^{+\bullet}$, 7), 124 (M–$PhCH_2OH^+$, 18), 108 (25), 107 (19), 96 (18), 91 (100), 82 (11), 79 (26), 77 (19), 65 (11), 55 (14), 54 (26), 53 (12). **HRMS** calcd for $C_{14}H_{16}O_3Na$ (M+Na^+): 255.09917. Found: 255.09947.

(2*S,5*S**)-2-(Benzyloxymethyl)-5-methyloxan-3-one (84).** To a degassed solution of cyclopropylketone **83** (29.1 mg, 0.125 mmol) in THF/DMPU (9/1, 2.0 mL) at rt, was added dropwise a freshly prepared solution of SmI_2 [2.1 mL, 0.1 M solution in THF, 0.21 mmol, 1.74 equiv (from metallic Sm + 1,2-diiodoethane, THF, ta)] until the persistence of a purple coloration. After 20 min, a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (5 mL) and Et_2O (5 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 80:20 then 75/25) to afford 12.4 mg (42%) of ketone **84** as a colorless oil.



84

$C_{14}H_{18}O_3$
Mol. Wt.: 234,29

IR 1720, 1454, 1096, 1054, 737, 698 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.25 (m, 5H, H_{10}+H_{11}+H_{12}), 4.61 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, H_8), 4.55 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, $H_{8'}$), 4.10 (ddd, J = 11.6 Hz, J = 4.7 Hz and J = 2.1 Hz, 1H, H_1), 3.98 (ddd, J = 6.6 Hz, J = 3.0 Hz and J = 0.6 Hz, 1H, H_6), 3.88 (dd, J = 10.7 Hz and J = 2.9 Hz, 1H, H_7), 3.68 (dd, J = 10.7 Hz and J = 6.7 Hz, 1H, $H_{7'}$), 3.37 (dd, J = 11.6 Hz

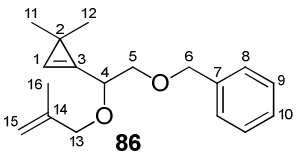
and J = 10.5 Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.62 (ddd, J = 15.6 Hz, J = 5.2 Hz and J = 2.0 Hz, 1H, H_4), 2.44–2.30 (m, 1H, H_2), 2.09 (ddd, J = 15.6 Hz, J = 11.1 Hz and J = 0.8 Hz, 1H, $H_{4'}$), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 206.5 (s, C_5), 137.8 (s, C_9), 128.4 (d, 2C, C_{10} or C_{11}), 127.8 (d, 2C, C_{11} or C_{10}), 127.7 (d, C_{12}), 81.9 (d, C_6), 73.7 (t, C_8), 70.5 (t, C_1), 59.7 (t, C_7), 46.6 (t, C_4), 32.7 (d, C_2), 17.3 (q, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 234 ($M^{+\bullet}$, 0.1), 204 ($M–CH_2=O^{+\bullet}$, 12), 92 (11), 91 (100), 85 (13), 56 (10). **HRMS** calcd for $C_{14}H_{18}O_3Na$ ($M+Na^+$): 257.11482. Found: 257.11508.

1.2 - Gold-catalyzed cycloisomerization of allylcyclopropenylcarbinyl ethers

1.2.1 - Synthesis and gold-catalyzed cycloisomerization of allylcyclopropenyl-carbinyl ethers derived from cyclopropenylcarbinol 70

*1.2.1.1 - Synthesis of allylic ethers **86–91***

[2-(3,3-Dimethylcycloprop-1-enyl)-2-(2-methylallyloxy)ethoxymethyl]benzene (86). Alkylation of cyclopropenylcarbinol **70** (45.5 mg, 0.208 mmol) with methallyl bromide (42.2 mg, 0.312 mmol, 1.5 equiv) in the presence of *t*-BuOK (28.1 mg, 0.251 mmol, 1.2 equiv) in THF (1.5 mL) (rt, 0.5 h) and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5) afforded 52.5 mg (92%) of **86** as a yellow oil.

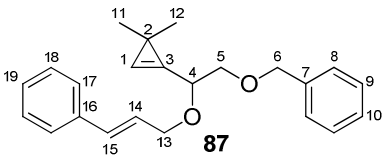


$C_{18}H_{24}O_2$
Mol. Wt.: 272,38

IR 1751, 1655, 1497, 1454, 1364, 1098, 1029, 901, 735, 697 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.26 (m, 5H, H_8+H_9+H_{10}), 7.12 (apparent br s, 1H, H_1), 5.00 (apparent br s, 1H, H_{15}), 4.90 (apparent br s, 1H, $H_{15'}$), 4.63 (d, AB syst, J = 12.2 Hz, 1H, H_6), 4.61 (m, 1H, H_4), 4.58 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, $H_{6'}$), 4.09 (d, AB syst, J = 12.6 Hz, 1H, H_{13}), 3.94 (d, AB syst, J = 12.6 Hz, 1H, $H_{13'}$), 3.70–3.63 (m, 2H, H_5), 1.77 (s, 3H, H_{16}), 1.17 (s, 3H, H_{11} or H_{12}), 1.16 (s, 3H, H_{12} or H_{11}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 142.2 (s, C_{14}), 138.3 (s, C_7), 132.4 (s, C_3), 128.3 (d, 2C, C_8 or C_9), 127.6 (d, 2C, C_9 or C_8), 127.5 (d, C_{10}), 117.2 (d, C_1), 112.4 (t, C_{15}), 74.5 (d, C_4), 73.5 (t, C_6), 73.1 (t, C_{13}), 72.0 (t, C_5), 27.7 (q, C_{11} or C_{12}), 27.6 (q, C_{12} or C_{11}), 19.8 (s, C_2), 19.5 (q, C_{16}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 272 ($M^{+\bullet}$, 1), 181 ($M–Bn^+$, 3), 151 ($M–CH_2OBn^+$, 36), 133 (6), 123 (16),

109 (14), 107 (10), 95 (11), 91 (100), 81 (18), 79 (11), 65 (11), 55 (19). **HRMS** calcd for $C_{18}H_{24}O_2Na$ ($M+Na^+$): 295.16685. Found: 295.16593.

[2-(3,3-Dimethylcycloprop-1-enyl)-2-((*E*)-3-phenyllallyloxy)ethoxymethyl]benzene (87). Alkylation of cyclopropenylcarbinol **70** (39.2 mg, 0.180 mmol) with cinnamyl bromide (53.1 mg, 0.270 mmol, 1.5 equiv) in the presence of *t*-BuOK (24.2 mg, 0.215 mmol, 1.2 equiv) in THF (1.5 mL) (rt, 0.5 h) and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 99/1 to 96/4) afforded 51.5 mg (86%) of **87** as a yellow oil.

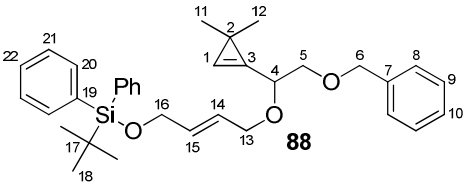


87

$C_{23}H_{26}O_2$
Mol. Wt.: 334,45

IR 1750, 1496, 1450, 1364, 1328, 1098, 1028, 965, 733, 692 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38–7.21 (m, 10H, H_8+H_9+H_{10}+H_{17}+ H_{18}+H_{19}), 7.17 (apparent br s, 1H, H_1), 6.63 (br d, J = 16.0 Hz, 1H, H_{15}), 6.32 (br dt, J = 16.0 Hz and J = 6.0 Hz, 1H, H_{14}), 4.72 (ddd, J = 6.2 Hz, J = 4.7 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_4), 4.65 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, H_6), 4.59 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, $H_{6'}$), 4.37 (ddd, J = 12.8 Hz, J = 5.6 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{13}), 4.20 (ddd, J = 12.8 Hz, J = 6.4 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, $H_{13'}$), 3.70 (dd, J = 10.4 Hz and J = 6.4 Hz, 1H, H_5), 3.67 (dd, J = 10.4 Hz and J = 4.6 Hz, 1H, $H_{5'}$) 1.19 (s, 3H, H_{11} or H_{12}), 1.18 (s, 3H, H_{12} or H_{11}); **^{13}C NMR** ($CDCl_3$) δ 138.1 (s, C_7), 136.7 (s, C_{16}), 132.4 (d, C_{15}), 132.3 (s, C_3), 128.5 (d, 2C, C_{17} or C_{18}), 128.3 (d, 2C, C_8 or C_9), 127.8 (d, 2C, C_{18} or C_{17}), 127.6 (d, 2C, C_9 or C_8), 126.5 (d, 2C, C_{10}+C_{19}), 126.1 (d, C_{14}), 117.4 (d, C_1), 74.8 (d, C_4), 73.5 (t, C_6), 71.8 (t, C_5), 69.8 (t, C_{13}), 27.7 (q, C_{11} or C_{12}), 27.6 (q, C_{12} or C_{11}), 19.9 (s, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 334 ($M^{+\bullet}$, 2), 213 ($M–CH_2OBn^+$, 24), 207 (18), 195 (15), 184 (28), 183 (34), 169 (35), 155 (36), 153 (16), 143 (18), 142 (47), 141 (95), 129 (24), 128 (33), 117 (16), 115 (21), 91 (100), 65 (11). **HRMS** calcd for $C_{23}H_{26}O_2Na$ ($M+Na^+$): 357.18250. Found: 357.18243.

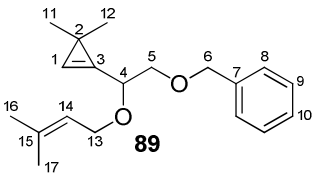
{(*E*)-4-[2-Benzyloxy-1-(3,3-dimethylcycloprop-1-enyl)ethoxy]but-2-enyloxy}-*tert*-butyldiphenylsilane (88). Alkylation of alcohol **70** (69.8 mg, 0.320 mmol) with ((*E*)-4-bromobut-2-enyloxy)-*tert*-butyldiphenylsilane **85**[174] (187 mg, 0.480 mmol, 1.5 equiv) in the presence of *t*-BuOK (43 mg, 0.38 mmol, 1.2 equiv) in THF (2 mL) (rt, 0.5 h) and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 98/2 to 96/4) afforded 43.4 mg (26%) of **88** as a yellow oil.



$C_{34}H_{42}O_3Si$
Mol. Wt.: 526,78

IR 1750, 1589, 1454, 1428, 1363, 1106, 1028, 997, 968, 938, 823, 737, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70–7.62 (m, 4H, H_{20}), 7.45–7.25 (m, 11H, H_8+H_9+H_{10}+H_{21}+H_{22}), 7.13 (apparent br s, 1H, H_1), 5.94–5.18 (m, 2H, H_{14}+H_{15}), 4.64 (ddd, J = 6.2 Hz, J = 5.0 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_4), 4.63 (d, AB syst, J = 12.3 Hz, 1H, H_6), 4.57 (d, AB syst, J = 12.3 Hz, 1H, $H_{6'}$), 4.24–4.17 (m, 3H, H_{13}+H_{16}), 4.05 (m, 1H, $H_{16'}$), 3.67 (dd, J = 10.3 Hz and J = 6.2 Hz, 1H, H_5), 3.64 (dd, J = 10.3 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, H_5), 1.17 (s, 3H, H_{11} or H_{12}), 1.16 (s, 3H, H_{12} or H_{11}), 1.06 (s, 9H, H_{18}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.2 (s, C_7), 135.5 (d, 4C, C_{20}), 133.6 (s, 2C, C_{19}), 132.3 (s, C_3), 132.1 (d, C_{14} or C_{15}), 129.6 (d, 2C, C_{22}), 128.3 (d, 2C, C_8 or C_9), 127.7 (d, 2C, C_9 or C_8), 127.6 (d, 4C, C_{21}), 127.5 (d, C_{10}), 126.1 (d, C_{15} or C_{14}), 117.3 (d, C_1), 74.6 (d, C_4), 73.5 (t, C_6), 71.8 (t, C_5), 69.3 (t, C_{13}), 63.8 (t, C_{16}), 27.7 (q, C_{11} or C_{12}), 27.6 (q, C_{12} or C_{11}), 26.8 (q, 3C, C_{18}), 19.8 (s, C_2), 19.2 (s, C_{17}). **HRMS** calcd for $C_{34}H_{42}O_3Na$ ($M+Na^+$): 549.27954. Found: 549.27785.

[2-(3,3-Dimethylcycloprop-1-enyl)-2-(3-methylbut-2-enyloxy)ethoxymethyl]benzene (89). Alkylation of alcohol **70** (150 mg, 0.687 mmol) with prenyl bromide (154 mg, 0.103 mmol, 1.5 equiv) in the presence of *t*-BuOK (92.5 mg, 0.824 mmol, 1.2 equiv) in THF (2.5 mL) (rt, 0.5 h) and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5) afforded 176 mg (89%) of **89** as a yellow oil.

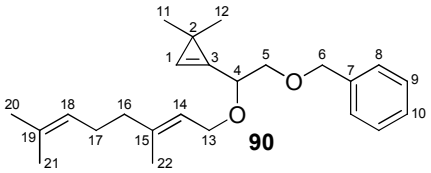


$C_{19}H_{26}O_2$
Mol. Wt.: 286,41

IR 1751, 1674, 1453, 1364, 1094, 1029, 982, 735, 697 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.26 (m, 5H, H_8+H_9+H_{10}), 7.13 (apparent br s, 1H, H_1), 5.39 (m, apparent br t, J = 6.8 Hz, 1H, H_{14}), 4.63 (d, AB syst, J = 12.0 Hz, 1H, H_6), 4.61 (ddd, J = 6.4 Hz, J = 4.9 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_4), 4.56 (d, AB syst, J = 12.0 Hz, 1H, $H_{6'}$), 4.16 (dd, J = 11.4 Hz and J = 6.7 Hz, 1H, H_{13}), 4.03 (dd, J = 11.4 Hz and J = 7.3 Hz, 1H, $H_{13'}$), 3.65 (dd, J = 10.3 Hz and J = 6.4 Hz, 1H, H_5), 3.63 (dd, J = 10.3 Hz and J = 4.9 Hz, 1H, $H_{5'}$), 1.75 (br s, 3H, H_{16} or H_{17}), 1.67 (br s, 3H, H_{17} or H_{16}), 1.17 (s, 3H, H_{11} or H_{12}), 1.16 (s, 3H, H_{12} or H_{11}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.2 (s, C_7), 137.1 (s, C_{15}), 132.6 (s, C_3), 128.3 (d, 2C, C_8 or C_9), 127.7 (d, 2C, C_9 or C_8), 127.5 (d, C_{10}), 121.1 (d, C_{14}), 117.1 (d, C_1), 74.5 (d, C_4), 73.5 (t, C_6), 71.9 (t, C_5), 65.8

(t, C_{13}), 27.7 (q, C_{11} or C_{12}), 27.6 (q, C_{12} or C_{11}), 25.8 (q, C_{16} or C_{17}), 19.8 (s, C_2), 18.1 (q, C_{17} or C_{16}). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{26}O_2Na$ ($M+Na^+$): 319.18250. Found: 319.18161.

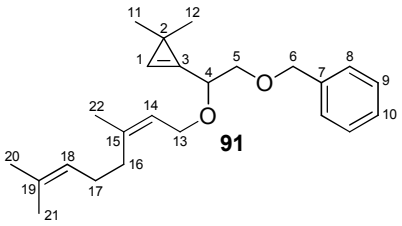
[2-(3,3-Dimethylcycloprop-1-enyl)-2-((*E*)-3,7-dimethylocta-2,6-dienyloxy)ethoxymethyl]-benzene (90). Alkylation of cyclopropenylcarbinol **70** (39.4 mg, 0.180 mmol) with geranyl bromide (58.8 mg, 0.271 mmol, 1.5 equiv) in the presence of *t*-BuOK (24.3 mg, 0.217 mmol, 1.2 equiv) in THF (1.5 mL) (rt, 0.5 h) and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 98/2 to 96/4) afforded 47.5 mg (74%) of **90** as a yellow oil.



$C_{24}H_{34}O_2$
Mol. Wt.: 354,53

IR 1751, 1669, 1452, 1377, 1364, 1099, 1028, 983, 733, 696 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.26 (m, 5H, H_8+H_9+H_{10}), 7.13 (apparent br s, 1H, H_1), 5.39 (m, 1H, H_{14}), 5.10 (m, 1H, H_{18}), 4.63 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, H_6), 4.62 (ddd, J = 6.4 Hz, J = 4.8 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_4), 4.57 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, $H_{6'}$), 4.19 (ddq, J = 11.7 Hz, J = 6.5 Hz and J = 0.8 Hz, 1H, H_{13}), 4.06 (ddq, J = 11.7 Hz, J = 7.2 Hz and J = 0.6 Hz, 1H, $H_{13'}$), 3.66 (dd, J = 10.3 Hz and J = 6.4 Hz, 1H, H_5), 3.63 (dd, J = 10.3 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.15–2.01 (m, 4H, H_{16}+H_{17}), 1.67 (br s, 3H, H_{20} or H_{21} or H_{22}), 1.65 (br s, 3H, H_{21} or H_{22} or H_{20}), 1.60 (s, 3H, H_{22} or H_{20} or H_{21}), 1.17 (s, 3H, H_{11} or H_{12}), 1.16 (s, 3H, H_{12} or H_{11}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 140.2 (s, C_{19}), 138.3 (s, C_7), 132.7 (s, C_3), 131.6 (s, C_{15}), 128.3 (d, 2C, C_8 or C_9), 127.7 (d, 2C, C_9 or C_8), 127.5 (d, C_{10}), 124.0 (d, C_{18}), 120.9 (d, C_{14}), 117.1 (d, C_1), 74.5 (d, C_4), 73.5 (t, C_6), 71.9 (t, C_5), 65.9 (t, C_{13}), 39.6 (t, C_{16} or C_{17}), 27.7 (q, C_{11} or C_{12}), 27.6 (q, C_{12} or C_{11}), 26.4 (t, C_{17} or C_{16}), 25.7 (q, C_{20} or C_{21} or C_{22}), 19.8 (s, C_2), 17.7 (q, C_{21} or C_{22} or C_{20}), 16.5 (q, C_{22} or C_{20} or C_{21}). **HRMS** calcd for $C_{24}H_{34}O_2Na$ ($M+Na^+$): 377.24510. Found: 377.24527.

[2-(3,3-Dimethylcycloprop-1-enyl)-2-((*Z*)-3,7-dimethylocta-2,6-dienyloxy)ethoxymethyl]-benzene (91). Alkylation of cyclopropenylcarbinol **70** (71.0 mg, 0.325 mmol) with neryl bromide[175] (106 mg, 0.488 mmol, 1.5 equiv) in the presence of *t*-BuOK (43.7 mg, 0.390 mmol, 1.2 equiv) in THF (3 mL) (rt, 0.5 h) and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 98/2 to 96/4) afforded 74.5 mg (65%) of **91** as a yellow oil.

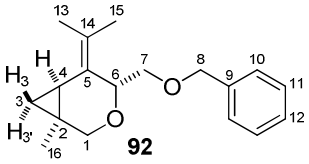


$C_{24}H_{34}O_2$
Mol. Wt.: 354,53

IR 1751, 1668, 1497, 1452, 1376, 1364, 1096, 1028, 983, 821, 733, 696 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.36–7.30 (m, 2H, H_8 or H_9), 7.20–7.14 (m, 2H, H_9 or H_8), 7.08 (m, 1H, H_{10}), 6.94 (br s, 1H, H_1), 5.95 (m, 1H, H_{14}), 5.17 (m, 1H, H_{18}), 4.72 (ddd, J = 6.8 Hz, J = 4.6 Hz and J = 1.1 Hz, 1H, H_4), 4.47 (d, AB syst, J = 12.2 Hz, 1H, H_6), 4.41 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, $H_{6'}$), 4.32 (ddq, J = 11.6 Hz, J = 6.4 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_{13}), 4.14 (ddq, J = 11.6 Hz, J = 7.1 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, $H_{13'}$), 3.75 (dd, J = 10.1 Hz and J = 6.9 Hz, 1H, H_5), 3.68 (d, J = 10.1 Hz and J = 4.5 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.15–2.04 (m, 4H, H_{16}+H_{17}), 1.65 (br s, 3H, H_{20} or H_{21}), 1.64 (br s, 3H, H_{21} or H_{20}), 1.53 (d, J = 1.0 Hz, 3H, H_{22}), 1.32 (s, 3H, H_{11} or H_{12}), 1.31 (s, 3H, H_{12} or H_{11}); **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 139.6 (s, C_{19}), 139.1 (s, C_7), 133.6 (s, C_3), 131.7 (s, C_{15}), 128.5 (d, 2C, C_8 or C_9), 127.8 (d, 2C, C_9 or C_8, overlap with solvent signal), 127.7 (d, C_{10}), 124.5 (d, C_{18}), 123.3 (d, C_{14}), 116.9 (d, C_1), 75.1 (d, C_4), 73.6 (t, C_6), 72.7 (t, C_5), 66.1 (t, C_{13}), 32.7 (t, C_{16} or C_{17}), 28.1 (q, C_{11} or C_{12}), 28.0 (q, C_{12} or C_{11}), 27.2 (t, C_{17} or C_{16}), 25.9 (q, C_{20} or C_{21}), 23.6 (q, C_{21} or C_{20}), 20.1 (s, C_2), 17.7 (q, C_{22}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 354 ($M^{+\bullet}$, 2), 234 (14), 233 ($M–CH_2OBn^+$, 79), 215 (20), 173 (11), 159 (10), 149 (12), 147 (12), 135 (12), 123 (14), 121 (16), 109 (14), 107 (16), 105 (13), 95 (18), 93 (13), 91 (100), 81 (12), 69 (47), 55 (12). **HRMS** calcd for $C_{24}H_{34}O_2Na$ ($M+Na^+$): 377.24510. Found: 377.24479.

1.2.1.2 - Gold-catalyzed cycloisomérisation of cyclopropene-enes **86–91**

(1*S,4*R**,6*S**)-4-Benzyloxymethyl-5-isopropylidene-1-methyl-3-oxabicyclo[4.1.0]heptane (92).** Prepared by treatment of cyclopropene **86** (36.5 mg, 0.134 mmol) with AuCl (1.6 mg, 6.7 µmol, 5 mol %) in CH_2Cl_2 (2.7 mL, c = 0.05 M) (0 °C, 15 min). Analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material indicated the formation of two diastereomers in a 87:13 ratio. Purification by flash chromatography (pentane/Et_2O: 95/5 to 85/15) gave 26.2 mg (72%) of pure **92** as a clear oil.

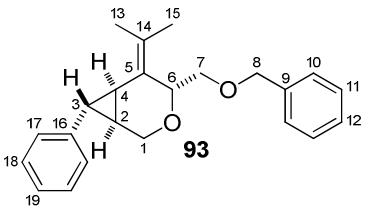


$C_{18}H_{24}O_2$
Mol. Wt.: 272,38

IR 1453, 1365, 1266, 1092, 1028, 997, 850, 803, 736, 698 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39–7.25 (m, 5H, H_{10}+H_{11}+H_{12}), 4.63 (d, AB syst, J = 12.2 Hz, 1H, H_8) 4.60 (dd, J = 10.2 Hz

and J = 4.0 Hz, 1H, H_6), 4.55 (d, AB syst, J = 12.2 Hz, 1H, $H_{8'}$), 3.67 (d, AB syst, J = 11.5 Hz, 1H, H_1), 3.65 (dd, J = 11.0 Hz and J = 10.2 Hz, 1H, H_7) 3.61 (d, AB syst, J = 11.5 Hz, 1H, $H_{1'}$), 3.21 (dd, J = 11.0 Hz and J = 4.0 Hz, 1H, $H_{7'}$), 1.71 (s, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.55 (s, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.28 (m, 1H, H_4), 1.00 (s, 3H, H_{16}), 0.65 (dd, J = 9.0 Hz and J = 3.8 Hz, 1H, $H_{3'}$), 0.51 (dd, J = 4.8 Hz and J = 4.0 Hz, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.3 (s, C_9), 128.3 (d, 2C, C_{10} or C_{11}), 127.9 (d, 2C, C_{11} or C_{10}), 127.6 (d, C_{12}), 127.4 (s, C_5 or C_{14}), 125.2 (s, C_{14} or C_5), 72.9 (t, C_8), 70.7 (d, C_6), 67.0 (t, C_7), 62.7 (t, C_1), 21.1 (q, C_{16}), 19.9 (d, C_4), 19.6 (q, C_{13} or C_{15}), 19.3 (q, C_{15} or C_{13}), 17.2 (t, C_3), 14.4 (s, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 272 ($M^{+\bullet}$, 2), 152 (11), 151 ($M–CH_2OBn^+$, 100), 133 (16), 123 (47), 121 (14), 109 (30), 107 (23), 105 (12), 95 (12), 93 (10), 91 (57), 81 (30), 79 (10), 67 (10), 65 (12), 55 (8). **HRMS** calcd for $C_{18}H_{24}O_2Na$ ($M+Na^+$): 295.16685. Found: 295.16611.

(1*S,4*R**,6*S**,7*S**)-4-Benzyloxymethyl-5-isopropylidene-7-phenyl-3-oxabicyclo[4.1.0]-heptane (93).** Prepared by treatment of cyclopropene **87** (29.6 mg, 0.0885 mmol) with AuCl (1.0 mg, 4.4 μmol, 5 mol %) in CH_2Cl_2 (1.8 mL, c = 0.05 M) (0 °C, 15 min, single diastereomer detected by analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 90/10) gave 27.5 mg (93%) of **93** as a clear oil.

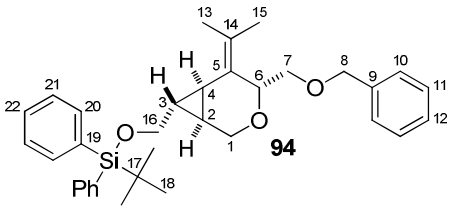


$C_{23}H_{26}O_2$
Mol. Wt.: 334,45

IR 1602, 1498, 1453, 1370, 1257, 1198, 1095, 1072, 1027, 859, 836, 741, 696 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41–7.22 (m, 7H, H_{10}+H_{11}+H_{12}+H_{18}), 7.14 (m, 1H, H_{19}), 7.07–7.03 (m, 2H, H_{17}), 4.67 (dd, J = 10.0 Hz and J = 4.0 Hz, 1H, H_6), 4.65 (d, AB syst, J = 12.3 Hz, 1H, H_8), 4.59 (d, AB syst, J = 12.3 Hz, 1H, $H_{8'}$), 4.05 (dd, J = 11.9 Hz and J = 3.4 Hz, 1H, H_1), 3.85 (dd, J = 11.9 Hz and J = 1.1 Hz, 1H, $H_{1'}$), 3.76 (dd, J = 11.0 Hz and J = 10.0 Hz, 1H, H_7), 3.28 (dd, J = 11.0 Hz and J = 4.0 Hz, 1H, $H_{7'}$), 1.91 (dd, apparent t, J = 4.7 Hz, 1H, H_3), 1.86 (br dd, J = 8.7 Hz and J = 4.6 Hz, 1H, H_4), 1.65 (s, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.60 (br s, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.46 (dddd, J = 8.7 Hz, J = 4.8 Hz, J = 3.4 Hz and J = 1.1 Hz, 1H, H_2); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 142.4 (s, C_{16}), 138.2 (s, C_9), 129.9 (s, C_5 or C_{14}), 128.4 (d, 2C, C_{17}), 128.3 (d, 2C, C_{10} or C_{11}), 127.8 (d, 2C, C_{11} or C_{10}), 127.7 (d, C_{12}), 125.4 (d, C_{19}), 125.3 (d, 2C, C_{18}), 123.6 (s, C_{14} or C_5), 73.0 (t, C_8), 70.4 (d, C_6), 67.3 (t, C_7), 57.4 (t, C_1), 27.7 (d, C_3), 23.5 (d, C_4), 21.2 (d, C_2), 20.2 (q, C_{13} or C_{15}), 19.2 (q, C_{15} or C_{13}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 334 ($M^{+\bullet}$, 7), 243 ($M–Bn^+$, 12), 214 (12), 213 ($M–CH_2OBn^+$, 73), 195 (12),

185 (13), 143 (17), 129 (13), 128 (10), 115 (13), 105 (10), 91 (100). **HRMS** calcd for $C_{23}H_{26}O_2Na$ ($M+Na^+$): 357.18250. Found: 357.18240.

(1*R,4*R**,6*S**,7*R**)-4-Benzyloxymethyl-5-isopropylidene-3-oxabicyclo[4.1.0]hept-7-ylmethoxy)-*tert*-butyldiphenylsilane (94).** Prepared by treatment of cyclopropene **88** (34.1 mg, 0.0647 mmol) with AuCl (0.8 mg, 3.2 μmol, 0.05 equiv) in CH_2Cl_2 (1.3 mL, c = 0.05 M) (0 °C, 15 min, single diastereomer detected by analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 85/15) gave 33.2 mg (97%) of **94** as a clear oil.

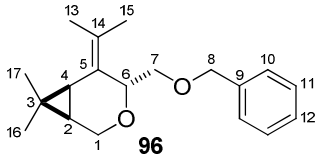


$C_{34}H_{42}O_3Si$
Mol. Wt.: 526,78

IR 1428, 1370, 1095, 1071, 823, 800, 738, 699 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69–7.64 (m, 4H, H_{20}), 7.44–7.24 (m, 11H, H_{10}+H_{11}+H_{12}+H_{21}+H_{22}), 4.62 (d, AB syst, J = 12.0 Hz, 1H, H_8), 4.59 (m, 1H, H_6), 4.57 (d, AB syst, J = 12.0 Hz, 1H, $H_{8'}$), 3.93 (dd, J = 11.8 Hz and J = 3.5 Hz, 1H, H_1), 3.74 (dd, J = 10.8 Hz and J = 5.4 Hz, 1H, H_{16}), 3.70 (apparent br d, J = 11.0 Hz, 1H, H_7), 3.65 (apparent br d, J = 11.5 Hz, 1H, $H_{1'}$), 3.52 (dd, J = 10.8 Hz and J = 7.0 Hz, 1H, $H_{16'}$), 3.23 (dd, J = 11.0 Hz and J = 4.0 Hz, 1H, $H_{7'}$), 1.77 (s, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.58 (s, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.49 (dd, J = 8.7 Hz and J = 4.4 Hz, 1H, H_4), 1.08 (m, 1H, H_3), 1.03 (s, 9H, H_{18}), 0.90 (m, 1H, H_2); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.3 (s, C_9), 135.59 (d, 2C, C_{20}), 135.55 (d, 2C, $C_{20'}$), 133.83 (s, C_{19}), 133.77 (s, $C_{19'}$), 129.5 (d, 2C, C_{22}), 129.1 (s, C_5 or C_{14}), 128.3 (d, 2C, C_{10} or C_{11}), 127.8 (d, 2C, C_{11} or C_{10}), 127.6 (d, 5C, C_{12}+C_{21}), 123.8 (s, C_{14} or C_5), 72.9 (t, C_8), 70.2 (d, C_6), 67.5 (t, C_7), 66.2 (t, C_{16}), 57.6 (t, C_1), 26.8 (q, 3C, C_{18}), 25.2 (d, C_3), 20.0 (q, C_{13} or C_{15}), 19.2 (q+s, 2C, C_{15} or C_{13}+C_{17}), 16.1 (d, C_4), 14.6 (d, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 406 (19), 405 (M–CH_2OBn^+, 58), 375 (7), 281 (16), 269 (16), 251 (15), 239 (12), 227 (14), 207 (69), 200 (18), 199 (100), 197 (29), 181 (13), 165 (15), 163 (15), 149 (30), 135 (61), 123 (18), 105 (15), 91 (92), 79 (14), 77 (20). **HRMS** calcd for $C_{34}H_{42}O_3Na$ ($M+Na^+$): 549.27954. Found: 549.27876.

(1*R,4*R**,6*R**)-4-Benzyloxymethyl-5-isopropylidene-7,7-dimethyl-3-oxabicyclo[4.1.0]-heptane (95).** Prepared by treatment of cyclopropene **89** (29.0 mg, 0.101 mmol) with AuCl (1.6 mg, 5.1 μmol, 5 mol %) in CH_2Cl_2 (2.0 mL, c = 0.05 M) (0 °C, 15 min, single diastereomer detected by analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material).

Purification by flash chromatography (pentane/Et_2O: 95/5 to 90/10) gave 28.3 mg (98%) of **95** as a clear oil.

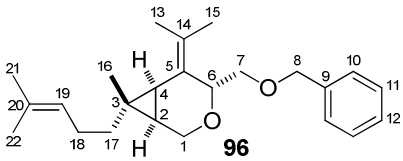


96

$C_{19}H_{26}O_2$
Mol. Wt.: 286,41

IR 1454, 1372, 1260, 1211, 1183, 1117, 1093, 1069, 1028, 955, 847, 735, 698 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.26 (m, 5H, H_{10}+H_{11}+H_{12}), 4.60 (d, AB syst, J = 12.3 Hz, 1H, H_8), 4.57 (d, AB syst, J = 12.3 Hz, 1H, $H_{8'}$), 4.52 (dd, J = 9.4 Hz and J = 4.3 Hz, 1H, H_6), 4.02 (dd, J = 12.2 Hz and J = 5.2 Hz, 1H, H_1), 3.70 (dd, J = 10.8 Hz and J = 9.4 Hz, 1H, H_7), 3.66 (dd, J = 12.2 and J = 1.6 Hz, 1H, $H_{1'}$), 3.28 (dd, J = 10.8 Hz and J = 4.3 Hz, 1H, $H_{7'}$), 1.68 (s, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.64 (d, J = 1.5 Hz, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.25 (m, 1H, H_4), 1.10 (s, 3H, H_{16} or H_{17}), 0.97 (s, 3H, H_{17} or H_{16}), 0.73 (ddd, J = 9.1 Hz, J = 5.2 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_2); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.5 (s, C_9), 131.0 (s, C_5 or C_{14}), 128.3 (d, 2C, C_{10} or C_{11}), 127.7 (d, 2C, C_{11} or C_{10}), 127.5 (d, C_{12}), 122.7 (s, C_{14} or C_5), 72.9 (t, C_8), 69.0 (d, C_6), 68.6 (t, C_7), 56.8 (t, C_1), 27.6 (q, C_{16} or C_{17}), 22.0 (d, C_4), 20.6 (q, C_{13} or C_{15}), 19.7 (d, C_2), 18.9 (q, C_{15} or C_{13}), 18.7 (s, C_3), 15.0 (q, C_{17} or C_{16}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 286 ($M^{+\bullet}$, 1), 195 (M–Bn^+, 3), 166 (12), 165 (M–CH_2OBn^+, 100), 137 (28), 127 (9), 123 (8), 95 (25), 91 (37), 81 (9), 65 (7), 55 (6). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{26}O_2Na$ (M+Na^+): 309.18250. Found: 309.18161.

(1*R,4*R**,6*R**,7*R**)-4-Benzyloxymethyl-5-isopropylidene-7-methyl-7-(4-methylpent-3-enyl)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptane (96).** Prepared by treatment of cyclopropene **90** (33.0 mg, 0.0931 mmol) with AuCl (1.1 mg, 4.7 µmol, 5 mol %) in CH_2Cl_2 (1.9 mL, c = 0.05 M) (0 °C, 15 min, single diastereomer detected by analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 80/20) gave 32.0 mg (97%) of **96** as a clear oil.



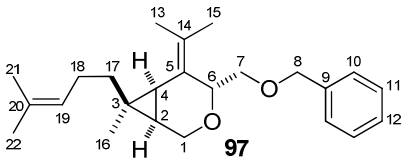
96

$C_{24}H_{34}O_2$
Mol. Wt.: 354,53

IR 1496, 1452, 1370, 1260, 1203, 1093, 1067, 1028, 834, 734, 697 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38–7.25 (m, 5H, H_{10}+H_{11}+H_{12}), 5.09 (apparent br t, J = 7.2 Hz, 1H, H_{19}), 4.60 (d, AB syst, J = 12.3 Hz, 1H, H_8), 4.56 (d, AB syst, J = 12.3 Hz, 1H, $H_{8'}$), 4.54 (dd, J = 9.4 Hz and J = 4.3 Hz, 1H, H_6), 4.02 (dd, J = 12.2 Hz and J = 5.1 Hz, 1H, H_1), 3.70 (dd, J = 10.8 Hz and J = 9.4 Hz, 1H, H_7), 3.66 (dd, J = 12.2 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, $H_{1'}$),

3.27 (dd, J = 10.8 Hz and J = 4.3 Hz, 1H, $H_{7'}$), 2.17–1.97 (m, 2H, H_{18}), 1.69 (s, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.67 (d, J = 1.0 Hz, 3H, H_{21} or H_{22}), 1.65 (d, J = 1.4 Hz, 3H, H_{22} or H_{21}), 1.60 (d, J = 0.6 Hz, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.44 (ddd, J = 13.5 Hz, J = 10.5 Hz and J = 5.5 Hz, 1H, H_{17}), 1.29–1.25 (m, 1H, H_4), 1.12 (ddd, J = 13.5 Hz, J = 11.0 Hz and J = 5.9 Hz, 1H, $H_{17'}$), 0.97 (s, 3H, H_{16}), 0.73 (ddd, J = 9.2 Hz, J = 5.1 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_2); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.5 (s, C_9), 131.2 (s, C_5 or C_{14} or C_{20}), 131.0 (s, C_{14} or C_{20} or C_5), 128.3 (d, 2C, C_{10} or C_{11}), 127.7 (d, 2C, C_{11} or C_{10}), 127.5 (d, C_{12}), 124.6 (d, C_{19}), 122.5 (s, C_{20} or C_5 or C_{14}), 72.9 (t, C_8), 69.0 (d, C_6), 68.5 (t, C_7), 56.7 (t, C_1), 42.2 (t, C_{17}), 25.6 (q, C_{21} or C_{22}), 25.3 (t, C_{18}), 22.7 (s, C_3), 21.5 (d, C_4), 20.5 (q, C_{22} or C_{21}), 19.0 (q, C_{13} or C_{15}), 18.9 (d, C_2), 17.5 (q, C_{15} or C_{13}), 12.1 (q, C_{16}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 354 ($M^{+\bullet}$, 1), 234 (18), 233 ($M–CH_2OBn^+$, 100), 215 (10), 151 (10), 149 (10), 147 (10), 135 (12), 123 (11), 121 (14), 109 (13), 107 (14), 105 (11), 95 (15), 93 (12), 91 (81), 81 (10), 69 (47), 55 (11). **HRMS** calcd for $C_{24}H_{34}O_2Na$ ($M+Na^+$): 377.24510. Found: 377.24512.

(1*R,4*R**,6*R**,7*S**)-4-Benzyloxymethyl-5-isopropylidene-7-methyl-7-(4-methylpent-3-enyl)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptane (97).** Prepared by treatment of cyclopropene **91** (56.2 mg, 0.159 mmol) with AuCl (1.8 mg, 7.9 µmol, 5 mol %) in CH_2Cl_2 (3.2 mL, c = 0.05 M) (0 °C, 1.5 h, single diastereomer detected by analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 80/20) gave 56.1 mg (99%) of **97** as a clear oil.



$C_{24}H_{34}O_2$
Mol. Wt.: 354,53

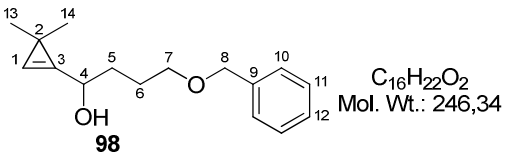
IR 1496, 1452, 1370, 1260, 1202, 1094, 1064, 1027, 955, 847, 734, 697 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38–7.25 (m, 5H, H_{10}+H_{11}+H_{12}), 5.12 (apparent br t, J = 7.3 Hz, 1H, H_{19}), 4.61 (d, AB syst, J = 12.3 Hz, 1H, H_8), 4.57 (d, AB syst, J = 12.4 Hz, 1H, $H_{8'}$), 4.54 (dd, J = 9.5 Hz and J = 4.2 Hz, 1H, H_6), 4.01 (dd, J = 12.2 Hz and J = 5.1 Hz, 1H, H_1), 3.71 (dd, J = 12.2 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, $H_{1'}$), 3.68 (dd, J = 10.8 Hz and J = 9.5 Hz, 1H, H_7), 3.25 (dd, J = 10.8 Hz and J = 4.2 Hz, 1H, $H_{7'}$), 2.08–1.87 (m, 2H, H_{18}), 1.70 (s, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.66 (d, J = 1.0 Hz, 3H, H_{21} or H_{22}), 1.62 (d, J = 1.5 Hz, 3H, H_{22} or H_{21}), 1.57 (br s, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.40 (dd, apparent t, J = 8.4 Hz, 2H, H_{17}), 1.27 (m, 1H, H_4), 1.10 (s, 3H, H_{16}), 0.76 (ddd, J = 9.1 Hz, J = 5.1 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_2); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.4 (s, C_9), 131.0 (s, C_5 or C_{14} or C_{20}), 130.7 (s, C_{14} or C_{20} or C_5), 128.3 (d, 2C, C_{10} or C_{11}), 127.7 (d, 2C, C_{11} or C_{10}), 127.5 (d, C_{12}), 125.1 (d, C_{19}), 122.6 (s, C_{20} or C_5 or C_{14}), 72.8

(t, C_8), 69.1 (d, C_6), 68.4 (t, C_7), 57.0 (t, C_1), 29.5 (t, C_{17}), 25.7 (q, C_{21} or C_{22}), 25.1 (t, C_{18}), 24.7 (q, C_{16}), 22.6 (d, C_4), 22.5 (s, C_3), 20.9 (q, C_{13} or C_{15}), 20.2 (d, C_2), 18.9 (q, C_{21} or C_{22}), 17.4 (q, C_{15} or C_{13}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 354 ($M^{+\bullet}$, 3), 234 (18), 233 (M–CH_2OBn^+, 100), 215 (23), 175 (10), 173 (13), 159 (10), 149 (12), 147 (13), 135 (15), 123 (14), 121 (17), 109 (14), 107 (15), 105 (12), 95 (17), 93 (12), 91 (86), 81 (10), 69 (41), 55 (10). **HRMS** calcd for $C_{24}H_{34}O_2Na$ ($M+Na^+$): 377.24510. Found: 377.24508.

1.2.2 - Synthesis and gold-catalyzed cycloisomerization of allylcyclopropenyl-carbinyl ethers

1.2.2.1 - Synthesis of allylcyclopropenylcarbinyl ethers **99**

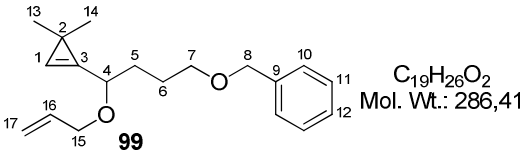
4-Benzyloxy-1-(3,3-dimethylcycloprop-1-enyl)butan-1-ol (98). 3,3-Dimethyl-cyclopropenyllithium generated by treatment of tribromocyclopropane **69** (4.38 g, 14.3 mmol, 1.4 equiv) with *n*-BuLi (10.0 mL, 2.7 M solution in hexanes, 27.0 mmol, 2.7 equiv) in Et_2O (45 mL) (-78 °C to -10 °C, 1 h at -10 °C) was condensed with freshly prepared 4-benzyloxybutanal[215] (1.78 g, 10.0 mmol, 1 equiv) (-50 °C to rt). After work-up and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 80/20), 1.04 g (42%) of cyclopropenylcarbinol **98** were obtained as a yellow oil.



IR 3397, 1753, 1453, 1363, 1095, 1028, 968, 734, 696 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.26 (m, 5H, H_{10}+H_{11}+H_{12}), 7.01 (br s, 1H, H_1), 4.68 (m, 1H, H_4), 4.53 (s, 2H, H_7), 3.54 (t, J = 5.5 Hz, 2H, $H_{7'}$), 2.57 (br s, 1H, OH), 1.88–1.71 (m, 4H, H_5+H_6), 1.19 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 1.18 (s, 3H, H_{14} or H_{13}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.2 (s, C_9), 136.7 (s, C_3), 128.4 (d, 2C, C_{10} or C_{11}), 127.7 (d, 2C, C_{11} or C_{10}), 127.6 (d, C_{12}), 114.1 (d, C_1), 73.0 (t, C_8), 70.2 (t, C_7), 68.7 (d, C_4), 33.4 (t, C_5 or C_6), 27.8 (q, C_{13} or C_{14}), 27.5 (q, C_{14} or C_{13}), 25.8 (t, C_6 or C_5), 20.7 (s, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 246 ($M^{+\bullet}$, 0.3), 155 (M–Bn^+, 2), 138 (5), 137 (4), 109 (11), 97 (11), 92 (10), 91 (100), 69 (13), 67 (13), 65 (12), 55 (10). **HRMS** calcd for $C_{16}H_{22}O_2Na$ ($M+Na^+$): 269.15120. Found: 269.15147.

[215] Ihara, M.; Taniguchi, T.; Tokunaga, Y.; Fukumoto, K. *Synthesis* **1995**, 1405–1410.

[4-Allyloxy-4-(3,3-dimethylcycloprop-1-enyl)butoxymethyl]benzene (99). Alkylation of cyclopropenylcarbinol **98** (57.0 mg, 0.231 mmol) with allyl bromide (42.0 mg, 1.347 mmol, 1.5 equiv) in the presence of *t*-BuOK (31.2 mg, 0.278 mmol, 1.2 equiv) in THF (2 mL) (rt, 0.5 h) and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5) afforded 62 mg (93%) of **99** as a yellow oil.



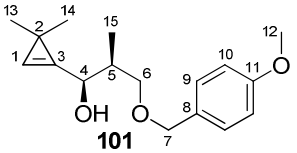
IR 1750, 1647, 1454, 1364, 1097, 1075, 1028, 997, 922, 733, 696 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.25 (m, 5H, H_{10}+H_{11}+H_{12}), 7.04 (br s, 1H, H_1), 5.91 (m, 1H, H_{16}), 5.27 (apparent dq, J = 17.1 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{17}), 5.16 (apparent dq, J = 10.9 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, $H_{17'}$), 4.51 (s, 2H, H_8), 4.35 (apparent br t, J = 5.6 Hz, 1H, H_4), 4.14 (ddt, J = 12.7 Hz, J = 5.2 Hz and J = 1.3 Hz, 1H, H_{15}), 3.90 (ddt, J = 12.7 Hz, J = 6.1 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, $H_{15'}$), 3.55–3.45 (m, 2H, H_7), 1.85–1.70 (m, 4H, H_5+H_6), 1.19 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 1.17 (s, 3H, H_{14} or H_{13}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.6 (s, C_9), 134.9 (d, C_{16}), 134.5 (s, C_3), 128.3 (d, 2C, C_{10} or C_{11}), 127.6 (d, 2C, C_{11} or C_{10}), 127.5 (d, C_{12}), 116.8 (t, C_{17}), 115.6 (d, C_1), 74.7 (d, C_4), 72.8 (t, C_8), 70.1 (t, C_{15}), 69.8 (t, C_7), 30.9 (t, C_5 or C_6), 27.75 (q, C_{13} or C_{14}), 27.7 (q, C_{14} or C_{13}), 25.8 (t, C_6 or C_5), 19.8 (s, C_2); EI–MS *m/z* (relative intensity) 286 ($M^{+\bullet}$, 0.5), 139 (M–PHCHO–Allyl$^+$, 3), 137 (6), 109 (12), 91 (100), 81 (5), 83 (9), 79(7), 77 (5), 71 (9), 69 (5), 67 (10), 65 (8), 55 (9). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{26}O_2Na$ (M+Na$^+$): 309.18250. Found: 309.18225.

*1.2.2.2 - Synthesis and determination of the relative configuration of cyclopropenylcarbinols **101** and **102***

Addition of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium to aldehyde (*S*)-100. 3,3-Dimethyl-cyclopropenyllithium, generated from tribromocyclopropane **69** (3.78 g, 12.3 mmol, 2.1 equiv) by treatment with *n*-BuLi (8.7 mL, 2.7 M solution in hexanes, 23.5 mmol, 4 equiv) in Et_2O (30 mL) (-78 °C to -10 °C, 1 h at -10 °C), was condensed with freshly prepared (*S*)-2-methyl-3-(4-methylbenzyloxy)propanal (*S*)-**100**[178] (1.22 g, 5.87 mmol, 1 equiv) (-70 °C, 1 h then -70 °C to rt). After work-up, analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material indicated the presence of two epimeric cyclopropenylcarbinols **101** and **102** in a 30:70 ratio. The crude material was first purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 75/25) to afford 1.35 g (83%) of a diastereomeric mixture of **101** and **102**

(**101**:**102** = 30:70) as a yellow oil. These two epimeric cyclopropenylcarbinols were separated by MPLC on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 70/30) (fractions corresponding to mixtures were resubjected to separation by MPLC).

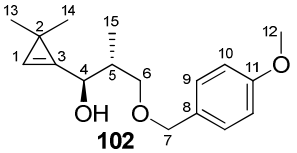
(1*R*,2*S*)-1-(3,3-Dimethylcycloprop-1-enyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2-methylpropan-1-ol (101) (minor diastereomer)**.**



$C_{17}H_{24}O_3$
Mol. Wt.: 276,37

[α]$_D$ +5.2 (*c* 0.49, $CHCl_3$); **IR** 3448, 1748, 1612, 1586, 1513, 1455, 1363, 1302, 1246, 1174, 1087, 1034, 819 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_9), 7.10 (br s, 1H, H_1), 6.88 (br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{10}), 4.76 (dd, J = 2.9 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_4), 4.44 (s, 2H, H_7), 3.81 (s, 3H, H_{12}), 3.52–3.47 (m, 2H, H_6), 3.11 (br s, 1H, OH), 2.26 (m, 1H, H_5), 1.18 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 1.16 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 0.92 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H_{15}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3 (s, C_{11}), 135.4 (s, C_3), 130.0 (s, C_8), 129.4 (d, 2C, C_9), 116.0 (d, C_1), 113.8 (d, 2C, C_{10}), 73.5 (t, C_6), 73.1 (t, C_7), 72.2 (d, C_4), 55.3 (q, C_{12}), 37.7 (d, C_5), 28.0 (q, C_{13} or C_{14}), 27.5 (q, C_{14} or C_{13}), 20.7 (s, C_2), 11.9 (q, C_{15}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 276 ($M^{+\bullet}$, 0.2), 188 (25), 164 (6), 138 (M–PMBOH$^+$, 25), 137 (65), 123 (33), 121 (100), 109 (17), 97 (74), 77 (18), 69 (15). **HRMS** calcd for $C_{17}H_{24}O_3Na$ (M+Na$^+$): 299.16177. Found: 299.16176.

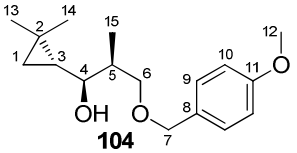
(1*S*,2*S*)-1-(3,3-Dimethylcycloprop-1-enyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2-methylpropan-1-ol (102) (major diastereomer)**.**



$C_{17}H_{24}O_3$
Mol. Wt.: 276,37

[α]$_D$ +9.9 (*c* 0.52, $CHCl_3$); **IR** 3427, 1748, 1612, 1586, 1513, 1456, 1363, 1302, 1246, 1174, 1086, 1035, 966, 819, 701 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_9), 7.06 (br s, 1H, H_1), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{10}), 4.62 (br d, J = 5.8 Hz, 1H, H_4), 4.46 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, H_7), 4.43 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, $H_{7'}$), 3.81 (s, 3H, H_{12}), 3.60 (dd, J = 9.2 Hz and J = 4.6 Hz, 1H, H_6), 3.47 (dd, J = 9.2 Hz and J = 6.4 Hz, 1H, $H_{6'}$), 3.17 (br s, 1H, OH), 2.07 (m, 1H, H_5), 1.18 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 1.16 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 1.02 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H_{15}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.2 (s, C_{11}), 136.0 (s, C_3), 130.0 (s, C_8), 129.3 (d, 2C, C_9), 115.5 (d, C_1), 113.8 (d, 2C, C_{10}), 73.5 (t, C_6), 73.1 (t, C_7), 72.9 (d, C_4), 55.3 (q, C_{12}), 38.0 (d, C_5), 28.1 (q, C_{13} or C_{14}), 27.5 (q, C_{14} or C_{13}), 20.8 (s, C_2), 13.6 (q, C_{15}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 276 ($M^{+\bullet}$, 0.2), 164 (7), 138 (M–PMBOH$^+$, 20), 137 (64), 123 (24), 122 (11), 121 (100), 109 (14), 97 (77), 77 (16), 69 (12). **HRMS** calcd for $C_{17}H_{24}O_3Na$ (M+Na$^+$): 299.16177. Found: 299.16179.

(1*S*,2*S*)-1-((*R*)-2,2-Dimethylcyclopropyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2-methyl-propan-1-ol (104). To a solution of cyclopropenylcarbinol **101** (minor diastereomer) (51 mg, 0.18 mmol) in Et_2O (5 mL) at 0 °C was added $LiAlH_4$ (7.7 mg, 0.20 mmol, 1.1 equiv). The resulting mixture was heated at reflux for 4 h, cooled to 0 °C and then cautiously quenched by addition of a 0.5 M solution of hydrochloric acid. After extraction with Et_2O, the combined extracts were successively washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 75/25) to afford 39 mg (*ca* 76%) of **104** as a colorless oil (95:5 mixture of diastereomers, this compound also showed slight contamination by an unidentified impurity).



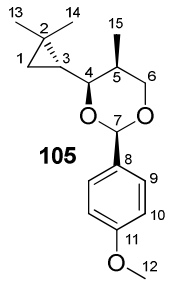
104

$C_{17}H_{26}O_3$
Mol. Wt.: 278,39

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_9), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_{10}), 4.46 (d, AB syst, J = 11.7 Hz, 1H, H_7), 4.42 (d, AB syst, J = 11.7 Hz, 1H, $H_{7'}$), 3.80 (s, 3H, H_{12}), 3.55 (dd, J = 9.1 Hz and J = 6.3 Hz, 1H, H_6), 3.48 (dd, J = 9.1 Hz and J = 5.2 Hz, 1H, $H_{6'}$), 3.31 (dd, J = 10.0 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, H_4), 2.38 (br s, 1H, OH), 1.96 (m, 1H, H_5), 1.17 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 1.08 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 1.01 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H_{15}), 0.74 (ddd, J = 10.0 Hz, J = 8.8 Hz and J = 5.4 Hz, 1H, H_3), 0.43 (dd, J = 8.7 Hz and J = 4.4 Hz, 1H, H_1), 0.07 (apparent br t, J = 4.9 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.1 (s, C_{11}), 130.3 (s, C_8), 129.1 (d, 2C, C_9), 113.7 (d, 2C, C_{10}), 75.6 (d, C_4), 74.0 (t, C_6), 72.9 (t, C_7), 55.2 (q, C_{12}), 38.6 (d, C_5), 28.0 (d, C_3), 27.5 (q, C_{14} or C_{13}), 20.0 (q, C_{13} or C_{14}), 18.4 (t, C_1), 15.5 (s, C_2), 11.7 (q, C_{15}).

(2*R*,4*S*,5*S*)-4-((*R*)-2,2-Dimethylcyclopropyl)-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-[1,3]dioxane (105). To a mixture of cyclopropylcarbinol **104** (30.4 mg, 0.109 mmol) and powdered 4Å molecular sieves (20 mg) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) at rt, was added DDQ (29.7 mg, 0.131 mmol, 1.2 equiv). After 0.5 h, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of Na_2SO_3 and Et_2O was added. After 1 h stirring, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined extracts were successively washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by a rapid flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 80/20) to afford 16.5 mg (*ca* 52%) of the PMP acetal **105** as a colorless oil (83:17 mixture of epimers at the acetal center). This compound showed slight

contamination but was not further purified due its sensitivity (to silica gel or traces of acid). Only the major diastereomer can be fully described unambiguously.



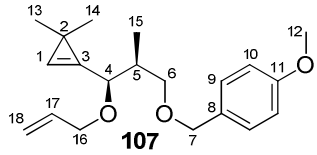
105

$C_{17}H_{24}O_3$
Mol. Wt.: 276,37

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_9), 6.88 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{10}), 5.40 (s, 1H, H_7), 4.06–4.00 (m, 2H, H_6), 3.80 (s, 3H, H_{12}), 3.43 (dd, J = 9.8 Hz and J = 2.5 Hz, 1H, H_4), 1.58 (qddd, apparent qq, J = 7.0 Hz and J = 2.3 Hz, 1H, H_5), 1.29 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H_{15}), 1.16 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 1.08 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 0.88 (ddd, J = 9.8 Hz, J = 8.8 Hz and J = 5.4 Hz, 1H, H_3), 0.46 (dd, J = 8.8 Hz and J = 4.4 Hz, 1H, H_1), 0.05 (dd, apparent br t, J = 5.0 Hz, 1H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 160.3 (s, C_{11}), 132.6 (s, C_8), 128.0 (d, 2C, C_9), 113.7 (d, 2C, C_{10}), 102.0 (d, C_7), 81.2 (d, C_4), 73.9 (t, C_6), 54.7 (q, C_{12}), 32.2 (d, C_5), 27.4 (q, C_{14} or C_{13}), 26.5 (d, C_3), 20.2 (q, C_{13} or C_{14}), 17.1 (t, C_1), 16.3 (s, C_2), 12.3 (q, C_{15}).

*1.2.2.3 - Synthesis of allylcyclopropenylcarbinyl ethers **107–113***

1-[(2*S*,3*R*)-3-Allyloxy-3-(3,3-dimethylcycloprop-1-enyl)-2-methylpropoxymethyl]-4-methoxybenzene (10). Alkylation of cyclopropenylcarbinol **101** (minor diastereomer) (50.1 mg, 0.181 mmol) with allyl bromide (32.8 mg, 0.272 mmol, 1.5 equiv) in the presence of *t*-BuOK (24.4 mg, 0.218 mmol, 1.2 equiv) in THF (1.5 mL) (rt, 0.5 h) and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 97/3 then 95/5) afforded 49.9 mg (87%) of **107** as a yellow oil.



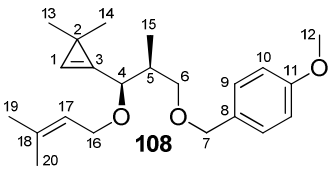
107

$C_{20}H_{28}O_3$
Mol. Wt.: 316,43

$[\alpha]_D$ +58.1 (*c* 0.49, CH_2Cl_2); **IR** 1748, 1613, 1587, 1513, 1455, 1363, 1302, 1246, 1173, 1072, 1037, 997, 923, 819 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.23 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_9), 6.84 (br s, 1H, H_1), 6.81 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{10}), 5.88 (dddd, J = 17.2 Hz, J = 10.5 Hz and J = 5.8 Hz and J = 4.9 Hz, 1H, H_{17}), 5.27 (apparent dq, J = 17.2 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_{18}), 5.05 (apparent dq, J = 10.5 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, $H_{18'}$), 4.67 (dd, J = 3.6 Hz and J = 1.3 Hz, 1H, H_4), 4.37 (s, 2H, H_7), 4.14 (ddt, J = 13.0 Hz, J = 4.9 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_{16}), 3.83 (ddt, J = 13.0 Hz, J = 5.8 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, $H_{16'}$), 3.65 (dd, J = 8.9 Hz and J = 7.6 Hz, 1H, H_6), 3.35 (dd, J = 8.9 Hz and J = 6.0 Hz, 1H,

$H_{6'}$), 3.30 (s, 3H, H_{12}), 2.31–2.20 (m, 1H, H_5), 1.27 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 1.25 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H_{15}); **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 159.7 (s, C_{11}), 135.8 (d, C_{17}), 134.4 (s, C_3), 131.3 (s, C_8), 129.5 (d, 2C, C_9), 116.2 (d, C_1), 116.0 (t, C_{18}), 114.1 (d, 2C, C_{10}), 75.5 (d, C_4), 73.0 (t, C_7), 72.2 (t, C_6), 70.4 (t, C_{16}), 54.8 (q, C_{12}), 38.4 (d, C_5), 28.0 (q, C_{13} or C_{14}), 27.9 (q, C_{14} or C_{13}), 19.9 (s, C_2), 12.3 (q, C_{15}). **HRMS** calcd for $C_{20}H_{28}O_3Na$ ($M+Na^+$): 339.19307. Found: 339.19283.

1-[(2*S*,3*R*)-3-(3,3-Dimethylcycloprop-1-enyl)-2-methyl-3-(3-methylbut-2-enyloxy)-propoxymethyl]-4-methoxybenzene (108). Alkylation of cyclopropenylcarbinol **101** (minor diastereomer) (52.6 mg, 0.190 mmol) with prenyl bromide (42.5 mg, 0.285 mmol, 1.5 equiv) in the presence of *t*-BuOK (25.6 mg, 0.228 mmol, 1.2 equiv) in THF (1.5 mL) (rt, 0.5 h) and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 98/2 to 92/8) afforded 56.8 mg (87%) of **108** as a yellow oil.

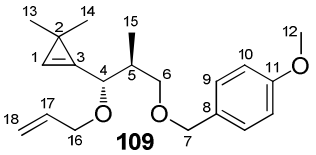


$C_{22}H_{32}O_3$
Mol. Wt.: 344,49

[α]$_D$ +62.4 (*c* 0.54, CH_2Cl_2); **IR** 1745, 1613, 1513, 1451, 1363, 1302, 1246, 1173, 1085, 1057, 1037, 820 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.25 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_9), 6.88 (br s, 1H, H_1), 6.81 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{10}), 5.50 (m, 1H, H_{17}), 4.72 (dd, J = 3.5 Hz and J = 1.3 Hz, 1H, H_4), 4.39 (s, 2H, H_7), 4.25 (dd, J = 11.7 Hz and J = 6.3 Hz, 1H, H_{16}), 4.00 (dd, J = 11.7 Hz and J = 7.2 Hz, 1H, $H_{16'}$), 3.68 (dd, J = 8.8 Hz and J = 7.7 Hz, 1H, H_6), 3.37 (dd, J = 8.8 Hz and J = 6.0 Hz, 1H, $H_{6'}$), 3.31 (s, 3H, H_{12}), 2.27 (m, 1H, H_5), 1.60 (br s, 3H, H_{19} or H_{20}), 1.52 (s, 3H, H_{20} or H_{19}), 1.32 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 1.29 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H_{15}); **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 159.7 (s, C_{11}), 135.5 (s, C_{18}), 134.9 (s, C_3), 131.4 (s, C_8), 129.4 (d, 2C, C_9), 122.7 (d, C_{17}), 115.9 (d, C_1), 114.1 (d, 2C, C_{10}), 75.1 (d, C_4), 73.1 (t, C_7), 72.3 (t, C_6), 66.2 (t, C_{16}), 54.8 (q, C_{12}), 38.5 (d, C_5), 28.0 (q, C_{13} or C_{14}), 27.9 (q, C_{14} or C_{13}), 25.8 (q, C_{19} or C_{20}), 19.9 (s, C_2), 18.1 (q, C_{20} or C_{19}), 12.3 (q, C_{15}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 344 ($M^{+\bullet}$, 0.7), 329 ($M–Me^+$, 2), 223 ($M–PMB^+$, 15), 165 (55), 138 (11), 137 (27), 123 (21), 122 (17), 121 (100), 107 (12), 95 (17), 91 (11), 77 (13). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{32}O_3Na$ ($M+Na^+$): 367.22437. Found: 367.22458.

1-[(2*S*,3*S*)-3-Allyloxy-3-(3,3-dimethylcycloprop-1-enyl)-2-methyl-propoxymethyl]-4-methoxybenzene (109). Alkylation of cyclopropenylcarbinol **102** (major diastereomer) (51.1 mg, 0.185 mmol) with allyl bromide (33.6 mg, 0.277 mmol, 1.5 equiv) in the presence

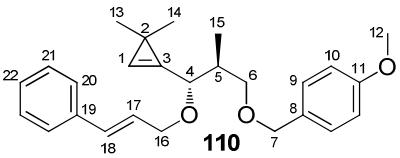
of *t*-BuOK (24.8 mg, 0.222 mmol, 1.2 equiv) in THF (1.5 mL) (rt, 0.5 h) and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 98/2 to 95/5) afforded 49.3 mg (84%) of **109** as a yellow oil.



$C_{20}H_{28}O_3$
Mol. Wt.: 316,43

[α]$_D$ –38.1 (*c* 0.51, CH_2Cl_2); **IR** 1743, 1613, 1587, 1513, 1456, 1363, 1302, 1246, 1173, 1079, 1037, 998, 923, 820 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (br d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_9), 7.08 (br s, 1H, H_1), 6.87 (br d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{10}), 5.90 (dddd, *J* = 17.2 Hz, *J* = 10.4 Hz, *J* = 6.0 Hz and *J* = 5.2 Hz, 1H, H_{17}), 5.26 (apparent dq, *J* = 17.2 Hz and *J* = 1.5 Hz, 1H, H_{18}), 5.15 (apparent dq, *J* = 10.4 Hz and *J* = 1.5 Hz, 1H, $H_{18'}$), 4.43 (s, 2H, H_7), 4.39 (dd, *J* = 6.1 Hz and *J* = 1.1 Hz, 1H, H_4), 4.12 (ddt, *J* = 12.7 Hz, *J* = 5.2 Hz and *J* = 1.5 Hz, 1H, H_{16}), 3.89 (ddt, *J* = 12.7 Hz, *J* = 6.0 Hz and *J* = 1.4 Hz, 1H, $H_{16'}$), 3.80 (s, 3H, H_{12}), 3.47 (dd, *J* = 9.2 Hz and *J* = 5.7 Hz, 1H, H_6), 3.43 (dd, *J* = 9.2 Hz and *J* = 6.4 Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.18 (m, 1H, H_5), 1.17 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 1.14 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 0.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{15}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.1 (s, C_{11}), 135.0 (d, C_{17}), 133.3 (s, C_3), 130.8 (s, C_8), 129.2 (d, 2C, C_9), 117.2 (d, C_1), 116.6 (t, C_{18}), 113.7 (d, 2C, C_{10}), 76.7 (d, C_4), 72.7 (t, C_{16}), 71.8 (t, C_7), 70.2 (t, C_6), 55.3 (q, C_{12}), 37.7 (d, C_5), 28.1 (q, C_{13} or C_{14}), 27.7 (q, C_{14} or C_{13}), 19.7 (s, C_2), 13.4 (q, C_{15}). **HRMS** calcd for $C_{20}H_{28}O_3Na$ ($M+Na^+$): 339.19307. Found: 339.19297.

1-[(2*S*,3*S*)-3-(3,3-Dimethylcycloprop-1-enyl)-2-methyl-3-((*E*)-3-phenylallyloxy)-propoxymethyl]-4-methoxybenzene (110). Alkylation of cyclopropenylcarbinol **102** (major diastereomer) (52.5 mg, 0.190 mmol) with cinnamyl bromide (56.2 mg, 0.285 mmol, 1.5 equiv) in the presence of *t*-BuOK (25.6 mg, 0.228 mmol, 1.2 equiv) in THF (1.5 mL) (rt, 0.5 h) and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 98/2 to 95/5) afforded 52.0 mg (70%) of **110** as a yellow oil.

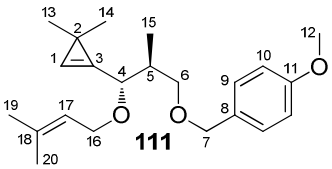


$C_{26}H_{32}O_3$
Mol. Wt.: 392,53

[α]$_D$ –59.8 (*c* 0.59, CH_2Cl_2); **IR** 1743, 1612, 1512, 1586, 1450, 1363, 1301, 1246, 1173, 1095, 1071, 1036, 965, 819, 734, 692 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.25–7.21 (m, 4H, H_9+H_{20}), 7.14–7.08 (m, 2H, H_{21}), 7.06–7.00 (m, 1H, H_{22}), 6.92 (br s, 1H, H_1), 6.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{10}), 6.60 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H_{18}), 6.25 (ddd, *J* = 15.9 Hz, *J* = 6.0 Hz and *J* = 5.4 Hz, 1H, H_{17}), 4.49 (dd, *J* = 6.1 Hz and *J* = 1.0

Hz, 1H, H_4), 4.38 (s, 2H, H_7), 4.27 (ddd, J = 12.9 Hz, J = 5.4 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{16}), 3.98 (ddd, J = 12.9 Hz, J = 6.0 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, $H_{16'}$), 3.57 (dd, J = 9.0 Hz and J = 6.2 Hz, 1H, H_6), 3.53 (dd, J = 9.0 Hz and J = 5.8 Hz, 1H, $H_{6'}$), 3.29 (s, 3H, H_{12}), 2.39 (m, 1H, H_5), 1.33 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 1.30 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{15}); **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 159.7 (s, C_{11}), 137.4 (s, C_{19}), 134.0 (s, C_3), 131.9 (d, C_{18}), 131.4 (s, C_8), 129.4 (d, 2C, C_9), 128.8 (d, 2C, C_{21}), 127.7 (d, C_{22}), 127.2 (d, C_{17}), 126.9 (d, 2C, C_{20}), 117.3 (d, C_1), 114.1 (d, 2C, C_{10}), 77.0 (d, C_4), 73.1 (t, C_7), 72.0 (t, C_6), 70.1 (t, C_{16}), 54.8 (q, C_{12}), 38.5 (d, C_5), 28.4 (q, C_{13} or C_{14}), 28.0 (q, C_{14} or C_{13}), 19.9 (s, C_2), 13.9 (q, C_{15}). **HRMS** calcd for $C_{26}H_{32}O_3Na$ ($M+Na^+$): 415.22437. Found: 415.22419.

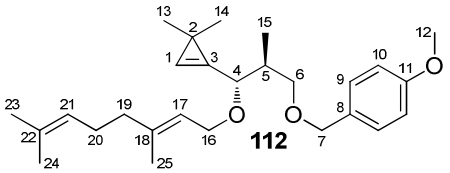
1-[(2*S*,3*S*)-3-(3,3-Dimethylcycloprop-1-enyl)-2-methyl-3-(3-methylbut-2-enyloxy)-propoxymethyl]-4-methoxybenzene (111). Alkylation of cyclopropenylcarbinol **102** (major diastereomer) (54.1 mg, 0.196 mmol) with prenyl bromide (43.8 mg, 0.294 mmol, 1.5 equiv) in the presence of *t*-BuOK (26.4 mg, 0.235 mmol, 1.2 equiv) in THF (1.5 mL) (rt, 0.5 h) and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 98/2 to 92/8) afforded 49.6 mg (74%) of **111** as a yellow oil.



$C_{22}H_{32}O_3$
Mol. Wt.: 344,49

[α]$_D$ –46.3 (c 0.46, CH_2Cl_2); **IR** 1743, 1675, 1613, 1587, 1513, 1452, 1363, 1302, 1246, 1172, 1063, 1036, 820, 755, 703 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.24 (br d, J = 8.6 Hz, 2H, H_9), 6.91 (br s, 1H, H_1), 6.80 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{10}), 5.51 (apparent br t, J = 6.0 Hz, 1H, H_{17}), 4.54 (dd, J = 6.0 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_4), 4.40 (d, AB syst, J = 11.7 Hz, 1H, H_7), 4.36 (d, AB syst, J = 11.7 Hz, 1H, $H_{7'}$), 4.21 (dd, J = 11.7 Hz and J = 6.3 Hz, 1H, H_{16}), 3.97 (dd, J = 11.7 Hz and J = 7.2 Hz, 1H, $H_{16'}$), 3.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H, H_6), 3.30 (s, 3H, H_{12}), 2.37 (m, 1H, H_5), 1.59 (d, J = 0.9 Hz, 3H, H_{19} or H_{20}), 1.51 (s, 3H, H_{20} or H_{19}), 1.34 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 1.31 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_{15}); **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 159.7 (s, C_{11}), 135.5 (s, C_{18}), 134.3 (s, C_3), 131.5 (s, C_8), 129.4 (d, 2C, C_9), 122.7 (d, C_{17}), 116.9 (d, C_1), 114.1 (d, 2C, C_{10}), 76.7 (d, C_4), 73.1 (t, C_7), 72.2 (t, C_6), 66.2 (t, C_{16}), 54.8 (q, C_{12}), 38.6 (d, C_5), 28.4 (q, C_{13} or C_{14}), 28.1 (q, C_{14} or C_{13}), 25.8 (q, C_{19} or C_{20}), 19.9 (s, C_2), 18.1 (q, C_{20} or C_{19}), 13.9 (q, C_{15}). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{32}O_3Na$ ($M+Na^+$): 367.22437. Found: 367.22454.

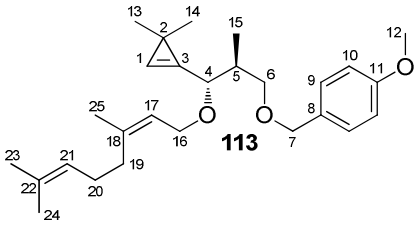
1-[(2*S*,3*S*)-3-(3,3-Dimethylcycloprop-1-enyl)-3-((*E*)-3,7-dimethylocta-2,6-dienyloxy)-2-methylpropoxymethyl]-4-methoxybenzene (112). Alkylation of cyclopropenylcarbinol **102** (major diastéréomère) (51.5 mg, 0.186 mmol) with geranyl bromide (60.7 mg, 0.279 mmol, 1.5 equiv) in the presence of *t*-BuOK (25.1 mg, 0.224 mmol, 1.2 equiv) in THF (1.5 mL) (rt, 0.5 h) and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 97/3 to 95/5) afforded 55.0 mg (72%) of **112** as a yellow oil.



$C_{27}H_{40}O_3$
Mol. Wt.: 412,60

[α]$_D$ –46.7 (*c* 0.54, CH_2Cl_2); **IR** 1743, 1669, 1613, 1587, 1513, 1452, 1376, 1363, 1302, 1246, 1172, 1095, 1061, 1038, 820 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.24 (br d, J = 8.5 Hz, 2H, H_9), 6.92 (br s, 1H, H_1), 6.81 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{10}), 5.57 (m, 1H, H_{17}), 5.17 (m, 1H, H_{21}), 4.55 (br d, J = 6.0 Hz, 1H, H_4), 4.40 (d, AB syst, J = 11.8 Hz, 1H, H_7), 4.36 (d, AB syst, J = 11.8 Hz, 1H, $H_{7'}$), 4.25 (dd, J = 11.8 Hz and J = 6.2 Hz, 1H, H_{16}), 4.01 (dd, J = 11.8 Hz and J = 7.0 Hz, 1H, $H_{16'}$), 3.58–3.52 (m, 2H, H_6), 3.31 (s, 3H, H_{12}), 2.38 (m, 1H, H_5), 2.15–2.09 (m, 2H, H_{20}), 2.04–2.00 (m, 2H, H_{19}), 1.66 (d, J = 0.8 Hz, 3H, H_{24} or H_{25}), 1.57 (s, 3H, H_{23}), 1.52 (s, 3H, H_{25} or H_{24}), 1.34 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 1.31 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_{15}); **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 159.7 (s, C_{11}), 139.0 (s, C_{18} or C_{22}), 134.3 (s, C_3), 131.5 (s, C_8), 131.4 (s, C_{22} or C_{18}), 129.4 (d, 2C, C_9), 124.6 (d, C_{21}), 122.5 (d, C_{17}), 116.9 (d, C_1), 114.1 (d, 2C, C_{10}), 76.7 (d, C_4), 73.1 (t, C_7), 72.2 (t, C_6), 66.2 (t, C_{16}), 54.8 (q, C_{12}), 40.0 (t, C_{19}), 38.5 (d, C_5), 28.4 (q, C_{13} or C_{14}), 28.1 (q, C_{14} or C_{13}), 26.9 (t, C_{20}), 25.9 (q, C_{24} or C_{25}), 19.9 (s, C_2), 17.7 (q, C_{25} or C_{24}), 16.6 (q, C_{23}), 14.0 (q, C_{15}); **HRMS** calcd for $C_{27}H_{40}O_3Na$ ($M+Na^+$): 435.28697. Found: 435.28714.

1-[(2*S*,3*S*)-3-(3,3-Dimethylcycloprop-1-enyl)-3-((*Z*)-3,7-dimethylocta-2,6-dienyloxy)-2-methylpropoxymethyl]-4-methoxybenzene (113). Alkylation of cyclopropenylcarbinol **102** (major diastereomer) (53.9 mg, 0.195 mmol) with neryl bromide (63.5 mg, 0.293 mmol, 1.5 equiv) in the presence of *t*-BuOK (26.3 mg, 0.234 mmol, 1.2 equiv) in THF (1.5 mL) (rt, 0.5 h) and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 98/2 to 95/5) afforded 63.8 mg (79%) of **113** as a yellow oil.

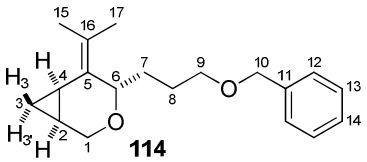


$C_{27}H_{40}O_3$
Mol. Wt.: 412,60

[α]$_D$ –40.4 (*c* 0.60, CH_2Cl_2); **IR** 1743, 1669, 1587, 1613, 1513, 1451, 1376, 1363, 1302, 1246, 1172, 1091, 1061, 1037, 820 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_9), 6.93 (br s, 1H, H_1), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{10}), 5.56 (br t, J = 6.7 Hz, 1H, H_{17}), 5.17 (m, 1H, H_{21}), 4.56 (br d, J = 6.0 Hz, 1H, H_4), 4.40 (d, AB syst, J = 11.7 Hz, 1H, H_7), 4.36 (d, AB syst, J = 11.7 Hz, 1H, $H_{7'}$), 4.28 (br dd, J = 11.7 Hz and J = 6.3 Hz, 1H, H_{16}), 4.03 (dd, J = 11.7 Hz and J = 7.2 Hz, 1H, $H_{16'}$), 3.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H, H_6), 3.31 (s, 3H, H_{12}), 2.38 (m, 1H, H_5), 2.14–2.04 (m, 4H, H_{19}+H_{20}), 1.68–1.63 (m, 6H, H_{23}+H_{24} or H_{25}), 1.53 (br d, J = 0.9 Hz, 3H, H_{25} or H_{24}), 1.35 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 1.31 (s, 3H, H_{14} or H_{13}), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{15}); **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 159.7 (s, C_{11}), 139.2 (s, C_{18} or C_{22}), 134.3 (s, C_3), 131.7 (s, C_{22} or C_{18}), 131.5 (s, C_8), 129.4 (d, 2C, C_9), 124.5 (d, C_{21}), 123.4 (d, C_{17}), 117.0 (d, C_1), 114.1 (d, 2C, C_{10}), 76.9 (d, C_4), 73.1 (t, C_7), 72.2 (t, C_6), 66.1 (t, C_{16}), 54.8 (q, C_{12}), 38.6 (d, C_5), 32.7 (t, C_{19} or C_{20}), 28.4 (q, C_{13} or C_{14}), 28.1 (q, C_{14} or C_{13}), 27.2 (t, C_{20} or C_{19}), 25.9 (q, C_{24} or C_{25}), 23.5 (q, C_{23}), 19.9 (s, C_2), 17.8 (q, C_{25} or C_{24}), 13.9 (q, C_{15}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 412 ($M^{+\bullet}$, 0.3), 291 (M–PMB$^+$, 13), 233 (14), 138 (27), 137 (15), 123 (40), 122 (13), 121 (100), 109 (17), 107 (12), 95 (14), 81 (22), 69 (43). **HRMS** calcd for $C_{27}H_{40}O_3Na$ (M+Na$^+$): 435.28697. Found: 435.28712.

*1.2.2.4 - Gold-catalyzed cycloisomerisation of cyclopropene-ene **99** and **107–113***

(1*S,4*S**,6*R**)-4-(3-Benzyloxy-propyl)-5-isopropylidene-3-oxabicyclo[4.1.0]heptane (114).** Prepared by treatment of cyclopropene **99** (47.9 mg, 0.167 mmol) with AuCl (1.9 mg, 8.4 μmol, 5 mol %) in CH_2Cl_2 (3.3 mL) (0 °C, 15 min, single diastereomer detected by analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 90/10) gave 44.5 mg (93%) of **114** as a clear oil.

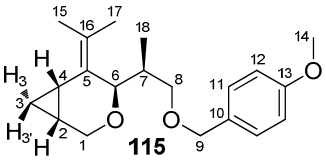


$C_{19}H_{26}O_2$
Mol. Wt.: 286,41

IR 1496, 1453, 1366, 1264, 1204, 1102, 1051, 1028, 843, 733, 697 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35–7.25 (m, 5H, H_{12}+H_{13}+H_{14}), 4.51 (s, 2H, H_{10}), 4.30 (dd, J = 9.9 Hz and J = 4.9 Hz, 1H, H_6), 3.94 (dd, J = 11.5 Hz and J = 3.5 Hz, 1H, H_1), 3.62 (d, J = 11.5 Hz, 1H, $H_{1'}$), 3.52 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H_9), 1.92–1.82 (m, 1H,

H_7), 1.74 (s, 3H, H_{15} or H_{17}), 1.77–1.56 (m, 2H, H_8), 1.58 (s, 3H, H_{17} or H_{15}), 1.55–1.43 (m, 2H, H_4+$H_{7'}$), 1.04 (m, 1H, H_2), 0.82 (ddd, apparent td, J = 8.4 Hz and J = 4.0 Hz, 1H, $H_{3'}$), 0.27 (ddd, apparent br q, J = 4.5 Hz, 1H, H_3); **^{13}C NMR** ($CDCl_3$) δ 138.6 (s, C_{11}), 128.3 (d, 2C, C_{12} or C_{13}), 128.1 (s, C_5 or C_{16}), 127.6 (d, 2C, C_{13} or C_{12}), 127.5 (d, C_{14}), 126.4 (s, C_{16} or C_5), 72.9 (t, C_{10}), 70.8 (d, C_6), 70.1 (t, C_9), 57.2 (t, C_1), 27.4 (t, C_7 or C_8), 25.8 (t, C_8 or C_7), 19.6 (q, C_{15} or C_{17}), 19.1 (q, C_{17} or C_{15}), 10.3 (d, C_4), 9.5 (d, C_2), 9.2 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 286 ($M^{+\bullet}$, 2), 195 (M–Bn^+, 4), 181 (4), 137 (56), 135 (10), 119 (15), 109 (66), 107 (18), 95 (21), 93 (18), 91 (100), 81 (14), 79 (20), 77 (16), 67 (40), 65 (16), 55 (17). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{26}O_2Na$ (M+Na^+): 309.18250. Found: 309.18200.

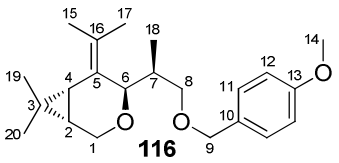
(1*R*,4*R*,6*S*)-5-Isopropylidene-4-[(*S*)-2-(4-methoxybenzyloxy)-1-methylethyl]-3-oxa-bicyclo[4.1.0]heptane (115). Prepared by treatment of cyclopropene **107** (31.1 mg, 0.0983 mmol) with AuCl (1.1 mg, 4.9 μmol, 5 mol %) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) (0 °C, 15 min, single diastereomer detected by analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 96/4 to 90/10) gave 27.1 mg (87%) of **115** as a clear oil.



$C_{20}H_{28}O_3$
Mol. Wt.: 316,43

[α]$_D$ +81.3 (*c* 0.57, CH_2Cl_2); IR 1613, 1586, 1513, 1455, 1368, 1301, 1246, 1172, 1127, 1080, 1051, 1036, 843, 819 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.24 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{11}), 6.80 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{12}), 4.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_6), 4.36 (d, AB syst, J = 11.6 Hz, 1H, H_9), 4.32 (d, AB syst, J = 11.6 Hz, 1H, $H_{9'}$), 3.94 (dd, J = 11.8 Hz and J = 4.9 Hz, 1H, H_1), 3.48 (dd, J = 8.8 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, H_8), 3.32 (dd, J = 11.8 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, $H_{1'}$), 3.30 (s, 3H, H_{14}), 3.27 (dd, J = 8.8 Hz and J = 6.1 Hz, 1H, $H_{8'}$), 2.25 (m, 1H, H_7), 1.76 (s, 3H, H_{15} or H_{17}), 1.56 (d, J = 1.5 Hz, 3H, H_{17} or H_{15}), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{18}), 1.28–1.21 (m, 1H, H_4), 0.85 (m, 1H, H_2), 0.66 (apparent td, J = 8.3 Hz and J = 3.8 Hz, 1H, $H_{3'}$), 0.18 (apparent td, J = 5.0 Hz and J = 3.8 Hz, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 159.6 (s, C_{13}), 131.5 (s, C_{10}), 129.8 (s, C_5 or C_{16}), 129.3 (d, 2C, C_{11}), 128.7 (s, C_{16} or C_5), 114.1 (d, 2C, C_{12}), 73.14 (d, C_6), 73.11 (t, C_9), 73.05 (t, C_8), 60.5 (t, C_1), 54.8 (q, C_{14}), 36.2 (d, C_7), 20.3 (q, C_{15} or C_{17}), 19.5 (q, C_{17} or C_{15}), 13.8 (q, C_{18}), 11.5 (t, C_3), 11.2 (d, C_2), 10.8 (d, C_4); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 316 ($M^{+\bullet}$, 1), 195 (M–PMB^+, 8), 138 (12), 137 (100), 121 (72), 119 (11), 109 (49), 107 (16), 95 (15), 93 (12), 91 (22), 77 (17), 67 (18), 55 (7). **HRMS** calcd for $C_{20}H_{28}O_3Na$ (M+Na^+): 339.19307. Found: 339.19278.

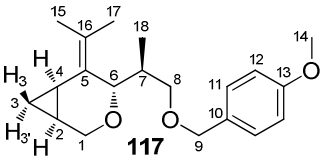
(1*S*,4*R*,6*R*)-5-Isopropylidene-4-[(*S*)-2-(4-methoxybenzyloxy)-1-methylethyl]-7,7-dimethyl-3-oxabicyclo[4.1.0]heptane (116). Prepared by treatment of cyclopropene **108** (42.5 mg, 0.123 mmol) with AuCl (1.4 mg, 6.2 μmol, 5 mol %) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) (0 °C, 15 min, single diastereomer detected by analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 97/3 to 90/10) gave 39.3 mg (92%) of **116** as a clear oil.



$C_{22}H_{32}O_3$
Mol. Wt.: 344,49

[α]$_D$ +44.0 (*c* 0.50, CH_2Cl_2); **IR** 1613, 1586, 1513, 1454, 1371, 1301, 1246, 1172, 1115, 1080, 1058, 1035, 1004, 844, 819 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.24 (br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{11}), 6.81 (br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{12}), 4.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_6), 4.35 (d, AB syst, J = 11.6 Hz, 1H, H_9), 4.29 (d, AB syst, J = 11.6 Hz, 1H, $H_{9'}$), 3.91 (dd, J = 12.2 Hz and J = 5.6 Hz, 1H, H_1), 3.56 (dd, J = 12.2 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, $H_{1'}$), 3.42 (dd, J = 8.7 Hz and J = 4.3 Hz, 1H, H_8), 3.30 (s, 3H, H_{14}), 3.22 (dd, J = 8.7 Hz and J = 6.0 Hz, 1H, $H_{8'}$), 2.25 (m, 1H, H_7), 1.68 (d, J = 1.1 Hz, 3H, H_{15} or H_{17}), 1.61 (d, J = 1.8 Hz, 3H, H_{17} or H_{15}), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{18}), 1.16 (apparent br d, J = 9.1 Hz, 1H, H_4), 1.08 (s, 3H, H_{19} or H_{20}), 1.04 (s, 3H, H_{20} or H_{19}), 0.51 (ddd, J = 9.1 Hz, J = 5.6 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_2); **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 159.6 (s, C_{13}), 131.4 (s, C_{10}), 130.6 (s, C_5 or C_{16}), 129.3 (d, 2C, C_{11}), 125.9 (s, C_{16} or C_5), 114.1 (d, 2C, C_{12}), 73.1 (t, C_9), 73.0 (t, C_8), 72.0 (d, C_6), 56.6 (t, C_1), 54.8 (q, C_{14}), 35.3 (d, C_7), 27.6 (q, C_{20} or C_{19}), 22.6 (d, C_4), 21.0 (q, C_{15} or C_{17}), 20.2 (d, C_2), 19.2 (q, C_{17} or C_{15}), 18.4 (s, C_3), 15.1 (q, C_{19} or C_{20}), 14.4 (q, C_{18}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 344 ($M^{+\bullet}$, 1), 329 ($M–Me^+$, 3), 223 (20), 165 (80), 137 (32), 122 (17), 121 (100), 107 (15), 95 (21), 91 (11), 77 (13). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{32}O_3Na$ ($M+Na^+$): 367.22437. Found: 367.22448.

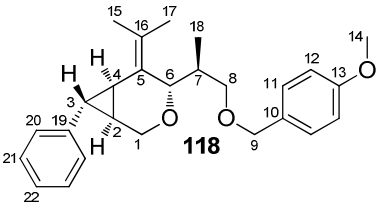
(1*S*,4*S*,6*R*)-5-Isopropylidene-4-[(*S*)-2-(4-methoxybenzyloxy)-1-methylethyl]-3-oxa-bicyclo[4.1.0]heptane (117). Prepared by treatment of cyclopropene **109** (38.2 mg, 0.121 mmol) with AuCl (1.4 mg, 6.1 μmol, 5 mol %) in CH_2Cl_2 (2.4 mL) (0 °C, 15 min, single diastereomer detected by analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 90/10) gave 35.4 mg (93%) of **117** as a clear oil.



$C_{20}H_{28}O_3$
Mol. Wt.: 316,43

[α]$_D$ –100.7 (*c* 0.52, $CHCl_3$); **IR** 1612, 1586, 1512, 1458, 1368, 1301, 1245, 1172, 1088, 1051, 1036, 1000, 927, 843, 819, 745 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.28 (br d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{11}), 6.82 (br d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{12}), 4.48 (d, AB syst, *J* = 11.8 Hz, 1H, H_9), 4.44 (d, AB syst, *J* = 11.8 Hz, 1H, $H_{9'}$), 4.39 (br d, *J* = 9.9 Hz, 1H, H_6), 3.93 (dd, *J* = 11.6 Hz and *J* = 4.3 Hz, 1H, H_1), 3.76 (dd, *J* = 9.0 Hz and *J* = 3.4 Hz, 1H, H_8), 3.53 (dd, *J* = 11.6 Hz and *J* = 1.7 Hz, 1H, $H_{1'}$), 3.46 (dd, *J* = 9.0 Hz and *J* = 7.3 Hz, 1H, $H_{8'}$), 3.30 (s, 3H, H_{14}), 2.38 (m, 1H, H_7), 1.74 (s, 3H, H_{15} or H_{17}), 1.50 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, H_{17} or H_{15}), 1.31–1.24 (m, 1H, H_4), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{18}), 0.74 (m, 1H, H_2), 0.66 (apparent td, *J* = 8.5 Hz and *J* = 3.6 Hz, 1H, $H_{3'}$), 0.24 (apparent td, *J* = 5.1 Hz and *J* = 3.6 Hz, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 159.7 (s, C_{13}), 131.7 (s, C_{10}), 129.5 (s, C_5 or C_{16}), 129.3 (d, 2C, C_{11}), 114.1 (d, 2C, C_{12}), 73.2 (t, C_9), 72.7 (t, C_8), 72.5 (d, C_6), 58.9 (t, C_1), 54.8 (q, C_{14}), 34.9 (d, C_7), 20.1 (q, C_{15} or C_{17}), 20.0 (q, C_{17} or C_{15}), 15.0 (q, C_{18}), 10.8 (d, C_4), 10.6 (t, C_3), 10.2 (d, C_2) (*one carbon peak* (s, C_{16} or C_5) *overlaps with solvent signal*); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 316 ($M^{+\bullet}$, 1), 301 (M–Me^+, 1), 273 (7), 195 (M–PMB^+, 5), 138 (11), 137 (100), 121 (58), 119 (12), 109 (46), 107 (15), 95 (13), 93 (11), 91 (19), 77 (13), 67 (16). **HRMS** calcd for $C_{20}H_{28}O_3Na$ ($M+Na^+$): 339.19307. Found: 339.19288.

(1*S*,4*S*,6*R*,7*R*)-5-Isopropylidene-4-[(*S*)-2-(4-methoxybenzyloxy)-1-methylethyl]-7-phenyl-3-oxabicyclo[4.1.0]heptane (118). Prepared by treatment of cyclopropene **110** (41.0 mg, 0.104 mmol) with AuCl (1.2 mg, 5.2 μmol, 5 mol %) in CH_2Cl_2 (2.1 mL) (0 °C, 15 min, single diastereomer detected by analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 98/2 to 90/10) gave 34.5 mg (84%) of **118** as a clear oil.

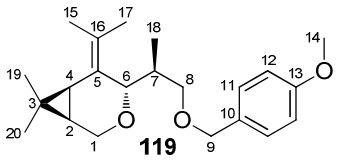


$C_{26}H_{32}O_3$
Mol. Wt.: 392,53

[α]$_D$ –15.5 (*c* 0.73, CH_2Cl_2); **IR** 1611, 1586, 1512, 1500, 1455, 1370, 1301, 1245, 1172, 1084, 1032, 1003, 819, 744, 697 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.31 (br d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{11}), 7.16–7.12 (m, 2H, H_{20} or H_{21}), 7.04 (m, 1H, H_{22}), 6.93–6.90 (m, 2H, H_{21} or H_{20}), 6.83 (br d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{12}), 4.50 (d, AB syst, *J* = 12.4 Hz, 1H, H_9), 4.47 (d, AB syst, *J* = 12.4 Hz, 1H, $H_{9'}$), 4.43 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H_6), 3.91 (dd, *J* = 11.9 Hz and *J* = 4.2 Hz, 1H, H_1), 3.77 (dd, *J* = 8.9 Hz and *J* = 3.3 Hz, 1H, H_8), 3.66 (dd, *J* = 11.9 Hz and *J* = 1.0

Hz, 1H, $H_{1'}$), 3.47 (dd, J = 8.9 Hz and J = 7.2 Hz, 1H, $H_{8'}$), 3.31 (s, 3H, H_{14}), 2.39 (m, 1H, H_7), 1.81 (dd, apparent t, J = 4.6 Hz, 1H, H_3), 1.72 (m, 1H, H_4), 1.59 (s, 3H, H_{15} or H_{17}), 1.49 (d, J = 1.2 Hz, 3H, H_{17} or H_{15}), 1.14 (m, 1H, H_2), 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_{18}); **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 159.7 (s, C_{13}), 143.3 (s, C_{19}), 131.6 (s, C_{10}), 130.6 (s, C_5 or C_{16}), 129.4 (d, 2C, C_{11}), 128.7 (d, 2C, C_{20} or C_{21}), 126.9 (s, C_{16} or C_5), 125.6 (d, C_{22}), 125.4 (d, 2C, C_{21} or C_{20}), 114.1 (d, 2C, C_{12}), 73.3 (t, C_9), 72.5 (t, C_8), 72.4 (d, C_6), 58.0 (t, C_1), 54.8 (q, C_{14}), 34.7 (d, C_7), 29.1 (d, C_3), 24.1 (d, C_4), 22.0 (d, C_2), 20.6 (q, C_{15} or C_{17}), 20.0 (q, C_{17} or C_{15}), 14.9 (q, C_{18}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 392 ($M^{+\bullet}$, 0.4), 377 ($M–Me^+$, 9), 271 ($M–PMB^+$, 4), 213 (16), 185 (7), 169 (4), 155 (5), 143 (7), 105 (8), 139 (14), 122 (11), 121 (100), 91 (40). **HRMS** calcd for $C_{26}H_{32}O_3Na$ ($M+Na^+$): 415.22437. Found: 415.22442.

(1*R*,4*S*,6*S*)-5-Isopropylidene-4-[(*S*)-2-(4-methoxybenzyloxy)-1-methylethyl]-7,7-dimethyl-3-oxabicyclo[4.1.0]heptane (129). Prepared by treatment of cyclopropene **111** (39.8 mg, 0.116 mmol) with AuCl (1.3 mg, 5.8 μmol, 5 mol %) in CH_2Cl_2 (2.3 mL) (0 °C, 15 min, single diastereomer detected by analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 97/3 to 90/10) gave 36.0 mg (90%) of **119** as a clear oil.

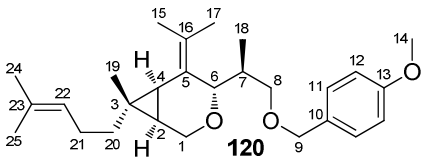


$C_{22}H_{32}O_3$
Mol. Wt.: 344,49

[α]$_D$ –65.9 (c 0.38, CH_2Cl_2); **IR** 1613, 1586, 1512, 1456, 1370, 1301, 1245, 1172, 1081, 1059, 1036, 1003, 945, 844, 819 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.30 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{11}), 6.82 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{12}), 4.49 (d, AB syst, J = 11.8 Hz, 1H, H_9), 4.46 (d, AB syst, J = 11.8 Hz, 1H, $H_{9'}$), 4.32 (d, J = 10.4 Hz, 1H, H_6), 3.92 (dd, J = 12.0 Hz and J = 5.4 Hz, 1H, H_1), 3.76 (dd, J = 8.9 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, H_8), 3.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H, $H_{1'}$), 3.46 (dd, J = 8.9 Hz and J = 7.1 Hz, 1H, $H_{8'}$), 3.30 (s, 3H, H_{14}), 2.34 (m, 1H, H_7), 1.65 (d, J = 1.0 Hz, 3H, H_{15} or H_{17}), 1.57 (d, J = 1.7 Hz, 3H, H_{17} or H_{15}), 1.16 (dm, apparent br d, J = 9.0 Hz, 1H, H_4), 1.10 (s, 3H, H_{19} or H_{20}), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_{18}), 1.04 (s, 3H, H_{20} or H_{19}), 0.43 (dd, J = 9.1 Hz and J = 5.4 Hz, 1H, H_2); **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 159.7 (s, C_{13}), 131.7 (s, C_{10}), 130.4 (s, C_5 or C_{16}), 129.3 (d, 2C, C_{11}), 125.1 (s, C_{16} or C_5), 114.1 (d, 2C, C_{12}), 73.2 (t, C_9), 72.7 (t, C_8), 71.1 (d, C_6), 56.2 (t, C_1), 54.8 (q, C_{14}), 34.4 (d, C_7), 27.5 (q, C_{20} or C_{19}), 22.2 (d, C_4), 20.7 (q, C_{15} or C_{17}), 19.53 (d, C_{17} or C_{15}), 19.46 (d, C_2), 18.0 (s, C_3), 15.0 (q, C_{19} or C_{20}), 14.7 (q, C_{18}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 344 ($M^{+\bullet}$, 0.3), 329 ($M–Me^+$, 1), 223

(M–PMB$^+$, 41), 165 (82), 137 (34), 135 (14), 122 (13), 121 (100), 107 (16), 95 (23), 91 (12), 77 (14). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{32}O_3Na$ (M+Na$^+$): 367.22437. Found: 367.22443.

(1*R*,4*S*,6S,7*R*)-5-Isopropylidene-4-[(*S*)-2-(4-methoxybenzyloxy)-1-methylethyl]-7-methyl-7-(4-methylpent-3-enyl)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptane (120). Prepared by treatment of cyclopropene **112** (40.9 mg, 0.0991 mmol) with AuCl (1.2 mg, 5.2 µmol, 5 mol %) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) (0 °C, 15 min, single diastereomer detected by analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 97/3 to 90/10) gave 40.0 mg (98%) of **120** as a clear oil.

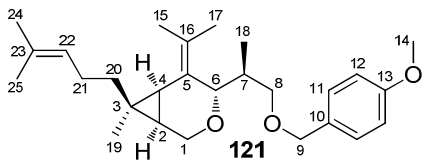


$C_{27}H_{40}O_3$
Mol. Wt.: 412,60

[α]$_D$ –54.3 (*c* 0.51, CH_2Cl_2); **IR** 1613, 1586, 1512, 1453, 1370, 1301, 1246, 1172, 1082, 1058, 1037, 947, 819 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.30 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{11}), 6.82 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{12}), 5.20 (apparent br t, J = 7.3 Hz, 1H, H_{22}), 4.44 (d, AB syst, J = 12.3 Hz, 1H, H_9), 4.42 (d, AB syst, J = 12.4 Hz, 1H, $H_{9'}$), 4.34 (d, J = 10.5 Hz, 1H, H_6), 3.96 (dd, J = 12.0 Hz and J = 5.4 Hz, 1H, H_1), 3.78 (dd, J = 8.9 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, H_8), 3.67 (d, J = 12.0 Hz, 1H, $H_{1'}$), 3.47 (dd, J = 8.9 Hz and J = 7.1 Hz, 1H, $H_{8'}$), 3.31 (s, 3H, H_{14}), 2.36 (m, 1H, H_7), 2.25–2.06 (m, 2H, H_{21}), 1.70 (d, J = 1.0 Hz, 3H, H_{24} or H_{25}), 1.69 (d, J = 0.8 Hz, 3H, H_{15} or H_{17}), 1.59 (d, J = 0.6 Hz, 3H, H_{25} or H_{24}), 1.57 (d, J = 1.6 Hz, 3H, H_{17} or H_{15}), 1.55–1.47 (m, 1H, H_{20}), 1.21 (apparent br d, J = 9.2 Hz, 1H, H_4), 1.16–1.05 (m, 1H, $H_{20'}$), 1.11 (s, 3H, H_{19}), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_{18}), 0.50 (dd, J = 9.1 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, H_2); **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 159.7 (s, C_{13}), 131.7 (s, C_{10}), 130.9 (s, C_5 or C_{16}), 130.5 (s, C_{23}), 129.3 (d, 2C, C_{11}), 125.4 (d, C_{22}), 124.9 (s, C_{16} or C_5), 114.1 (d, 2C, C_{12}), 73.3 (t, C_9), 72.7 (t, C_8), 71.1 (d, C_6), 56.2 (t, C_1), 54.8 (q, C_{14}), 42.4 (t, C_{20}), 34.4 (d, C_7), 25.90 (t, C_{21}), 25.88 (q, C_{24} or C_{25}), 22.1 (s, C_3), 21.8 (d, C_4), 20.6 (q, C_{15} or C_{17}), 19.7 (q, C_{17} or C_{15}), 18.7 (d, C_2), 17.7 (q, C_{25} or C_{24}), 14.7 (q, C_{18}), 12.2 (q, C_{19}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 412 (M$^{+\bullet}$, 0.3), 291 (M–PMB$^+$, 20), 233 (29), 215 (6), 203 (5), 173 (7), 149 (8), 135 (10), 122 (12), 121 (100), 109 (11), 107 (11), 95 (9), 69 (31), 55 (7). **HRMS** calcd for $C_{27}H_{40}O_3Na$ (M+Na$^+$): 435.28697. Found: 435.28705.

(1*R*,4*S*,6*S*,7*S*)-5-Isopropylidene-4-[(*S*)-2-(4-methoxybenzyloxy)-1-methylethyl]-7-methyl-7-(4-methylpent-3-enyl)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptane (121). Prepared by treatment of cyclopropene **113** (44.5 mg, 0.108 mmol) with AuCl (1.3 mg, 5.4 µmol, 5 mol %) in CH_2Cl_2

(2.2 mL) (0 °C, 15 min, single diastereomer detected by analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 97/3 to 92/8) gave 43.2 mg (97%) of **121** as a clear oil.



$C_{27}H_{40}O_3$
Mol. Wt.: 412,60

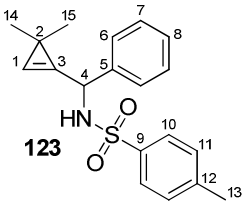
[α]$_D$ –81.2 (*c* 0.41, CH_2Cl_2); **IR** 1613, 1586, 1512, 1453, 1370, 1301, 1246, 1172, 1087, 1056, 1037, 1008, 951, 844, 819, 755 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.29 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{11}), 6.82 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{12}), 5.29 (apparent br t, J = 7.3 Hz, 1H, H_{22}), 4.47 (s, 2H, H_9), 4.34 (d, J = 10.3 Hz, 1H, H_6), 3.94 (dd, J = 12.1 Hz and J = 5.3 Hz, 1H, H_1), 3.78–3.73 (m, 2H, $H_{1'}$+H_8), 3.47 (dd, J = 8.9 Hz and J = 7.1 Hz, 1H, $H_{8'}$), 3.30 (s, 3H, H_{14}), 2.34 (m, 1H, H_7), 2.20 (m, 1H, H_{21}), 2.07 (m, 1H, $H_{21'}$), 1.72–1.54 (m, 2H, H_{20}), 1.68 (d, J = 0.8 Hz, 3H, H_{15} or H_{17} or H_{24} or H_{25}), 1.63 (d, J = 0.9 Hz, 3H, H_{25} or H_{15} or H_{17} or H_{24}), 1.59 (br s, 3H, H_{24} or H_{25} or H_{15} or H_{17}), 1.53 (d, J = 1.6 Hz, 3H, H_{17} or H_{24} or H_{25} or H_{15}), 1.20 (apparent br d, J = 9.1 Hz, 1H, H_4), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{18}), 1.05 (s, 3H, H_{19}), 0.48 (dd, J = 9.1 Hz and J = 5.3 Hz, 1H, H_2); **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 159.7 (s, C_{13}), 131.7 (s, C_{10}), 130.8 (s, C_5 or C_{16}), 130.3 (s, C_{23}), 129.3 (d, 2C, C_{11}), 125.9 (d, C_{22}), 124.9 (s, C_{16} or C_5), 114.1 (d, 2C, C_{12}), 73.2 (t, C_9), 72.7 (t, C_8), 71.1 (d, C_6), 56.5 (t, C_1), 54.8 (q, C_{14}), 34.6 (d, C_7), 29.9 (t, C_{20}), 25.9 (q, C_{17} or C_{24} or C_{25} or C_{15}), 25.7 (t, C_{21}), 24.6 (q, C_{19}), 23.2 (d, C_4), 21.7 (s, C_3), 21.1 (q, C_{15} or C_{17} or C_{24} or C_{25}), 19.9 (d, C_2), 19.7 (q, C_{25} or C_{15} or C_{17} or C_{24}), 17.6 (q, C_{24} or C_{25} or C_{15} or C_{17}), 14.7 (q, C_{18}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 291 (M–PMB$^+$, 15), 233 (16), 215 (7), 173 (7), 149 (7), 147 (7), 135 (10), 122 (12), 121 (100), 107 (11), 69 (27). **HRMS** calcd for $C_{27}H_{40}O_3Na$ (M+Na$^+$): 435.28697. Found: 435.28669.

1.3 - Gold-catalyzed cycloisomerization of N-allylcyclopropenylcarbinylamines

1.3.1 - Synthesis of *N*-allylcyclopropenylcarbinylamines

***N*-[(3,3-Dimethylcycloprop-1-enyl)phenylmethyl]-4-methylbenzenesulfonamide (123).** To a solution of tribromocyclopropane **69** (2.71 g, 8.84 mmol) in Et_2O (22 mL) at –78 °C, was added dropwise *n*-BuLi (7.2 mL, 2.08 M solution in hexanes, 15.0 mmol, 1.7 equiv). The mixture was warmed to -10 °C, stirred for 1 h at that temperature and cooled to -50 °C. A solution of *N*-tosylbenzaldimine **122** (2.98 g, 11.5 mmol, 1.3 equiv) in THF (10 mL) was

added and the mixture was allowed to warm to rt. After 0.5 h at rt, H_2O (20 mL) and Et_2O (20 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. After purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 70/30), 2.01 g of sulfonamide **123** (81%) were obtained as a yellow solid.

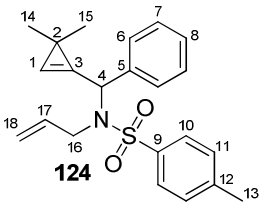


123

$C_{19}H_{21}NO_2S$
Mol. Wt.: 327,44

Mp 118–120 °C; **IR** 3267, 3245, 1754, 1599, 1431, 1322, 1163, 1154, 1087, 1060, 1020, 935, 812, 741, 702, 666 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{10}), 7.27–7.18 (m, 7H, H_6+H_7+H_8+H_{11}), 6.89 (br s, 1H, H_1), 5.45 (dd, J = 7.6 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_4), 5.07 (br d, J = 7.5 Hz, 1H, NH), 2.39 (s, 3H, H_{13}), 1.03 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 0.88 (s, 3H, H_{15} or H_{14}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 143.3 (s, C_9), 138.2 (s, C_5 or C_{12}), 137.8 (s, C_{12} or C_5), 134.4 (s, C_3), 129.4 (d, 2C, C_{11}), 128.5 (d, 2C, C_6 or C_7), 127.8 (d, C_8), 127.2 (d, 2C, C_7 or C_6), 127.0 (d, 2C, C_{10}), 116.8 (d, C_1), 55.5 (d, C_4), 27.0 (q, C_{14} or C_{15}), 26.7 (q, C_{15} or C_{14}), 22.3 (s, C_2), 21.5 (q, C_{13}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 327 ($M^{+\bullet}$, 32), 173 (17), 172 (91), 158 (15), 157 (100), 156 (41), 155 (14), 130 (10), 104 (11), 91 (37), 77 (13), 65 (11). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{21}NO_2SNa$ ($M+Na^+$): 350.11852. Found: 350.11919.

***N*-Allyl-*N*-[(3,3-dimethylcycloprop-1-enyl)phenylmethyl]-4-methylbenzenesulfonamide (124).** To a mixture of K_2CO_3 (253 mg, 1.85 mmol, 10 equiv) and sulfonamide **123** (60.6 mg, 0.185 mmol) in DMF (2.5 mL) at rt, was added allyl bromide (89 mg, 0.73 mmol, 4 equiv). After 2.5 h at rt, the reaction mixture was partitioned between EtOAc (10 mL) and H_2O (10 mL). The layers were separated and the organic extracts were successively washed with a saturated aqueous solution of LiCl, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10) to afford 68.0 mg (99%) of **124** as a yellow oil.



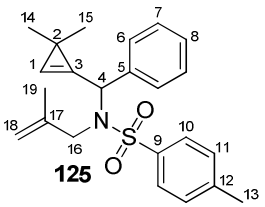
124

$C_{22}H_{25}NO_2S$
Mol. Wt.: 367,50

IR 1745, 1599, 1452, 1344, 1161, 1091, 1030, 920, 897, 814, 742, 699, 660 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{10}), 7.39–7.25 (m, 7H, H_6+H_7+H_8+H_{11}), 6.93 (br s, 1H, H_1), 6.15 (br s, 1H, H_4), 5.41 (ddt, J = 17.2 Hz, J = 10.2 Hz and J = 6.2 Hz, 1H, H_{17}), 4.85 (apparent dq, J = 17.2 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{18}), 4.80 (apparent dq, J = 10.2 Hz and J = 1.5 Hz, 1H,

$H_{18'}$), 3.84 (br dd, J = 16.3 Hz and J = 6.3 Hz, 1H, H_{16}), 3.68 (ddt, J = 16.3 Hz, J = 6.2 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, $H_{16'}$), 2.43 (s, 3H, H_{13}), 1.06 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 1.03 (s, 3H, H_{15} or H_{14}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 143.1 (s, C_9), 138.0 (s, C_5 or C_{12}), 137.4 (s, C_{12} or C_5), 135.1 (d, C_{17}), 132.3 (s, C_3), 129.4 (d, 2C, C_{11}), 128.7 (d, 2C, C_6 or C_7), 128.4 (d, 2C, C_7 or C_6), 128.1 (d, C_8), 127.5 (d, 2C, C_{10}), 120.0 (d, C_1), 116.6 (t, C_{18}), 58.9 (d, C_4), 47.9 (t, C_{16}), 27.3 (q, C_{14} or C_{15}), 26.7 (q, C_{15} or C_{14}), 21.5 (q, C_{13}), 21.2 (s, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 367 ($M^{+\bullet}$, 9), 290 ($M–Ph^+$, 20), 212 (53), 211 (25), 210 (28), 196 (27), 184 (54), 170 (20), 169 (44), 155 (27), 141 (19), 129 (14), 128 (17), 109 (17), 108 (51), 93 (46), 91 (100), 77 (20), 65 (20). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{25}NO_2SNa$ ($M+Na^+$): 390.14982. Found: 390.15026.

***N*-[(3,3-Dimethylcycloprop-1-enyl)phenylmethyl]-4-methyl-*N*-(2-methylallyl)benzene-sulfonamide (125).** Alkylation of sulfonamide **123** (39.6 mg, 0.121 mmol) with methallyl bromide (64 mg, 0.47 mmol, 4 equiv) in the presence of K_2CO_3 (163 mg, 1.18 mmol, 10 equiv) in DMF (2 mL) (rt, 2 h) and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 then 90/10) afforded 46 mg (99%) of **125** as a yellow oil.



125

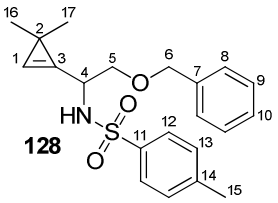
$C_{23}H_{27}NO_2S$
Mol. Wt.: 381,53

IR 1746, 1598, 1495, 1453, 1344, 1160, 1093, 1003, 903, 814, 743, 699, 657 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (br d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{10}), 7.38–7.34 (m, 2H, H_6 or H_7), 7.29–7.25 (m, 5H, H_7 or H_6+H_8+H_{11}), 6.86 (br s, 1H, H_1), 6.10 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H_4), 4.62 (m, apparent br s, 1H, H_{18}), 4.56 (m, apparent br s, 1H, $H_{18'}$), 3.96 (d, AB syst, J = 16.1 Hz, 1H, H_{16}), 3.64 (d, AB syst, J = 16.1 Hz, 1H, $H_{16'}$), 2.42 (s, 3H, H_{13}), 1.30 (br s, 3H, H_{19}), 1.03 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 0.99 (s, 3H, H_{15} or H_{14}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 143.1 (s, C_9), 141.6 (s, C_{17}), 137.5 (s, C_5 or C_{12}), 137.4 (s, C_{12} or C_5), 131.8 (s, C_3), 129.4 (d, 2C, C_{11}), 129.1 (d, 2C, C_6 or C_7), 128.12 (d, 2C, C_7 or C_6), 128.05 (d, C_8), 127.6 (d, 2C, C_{10}), 119.9 (d, C_1), 113.1 (t, C_{18}), 59.4 (d, C_4), 51.3 (t, C_{16}), 27.3 (q, C_{14} or C_{15}), 26.6 (q, C_{15} or C_{14}), 21.5 (q, C_{13}), 20.8 (s, C_2), 19.5 (q, C_{19}). **HRMS** calcd for $C_{23}H_{27}NO_2SNa$ ($M+Na^+$): 404.16547. Found: 404.16541.

***N*-[2-(Benzyloxy)ethylidene]-4-methylbenzenesulfonamide (127).** To a suspension of benzyloxyacetaldehyde (1.78 g, 11.8 mmol, 1 equiv), *p*-toluenesulfonamide (2.03 g, 11.8 mmol, 1 equiv) and sodium *p*-toluenesulfinate (2.11 g, 11.8 mmol, 1 equiv) in H_2O (18 mL) at rt, was added formic acid (18 mL). After 16 h at rt, the reaction mixture was filtered through a fritted glass and the solid was washed with H_2O (3x15 mL) and hexanes

(3x15mL). The resulting solid was dissolved in CH_2Cl_2 (100 mL) and H_2O (40 mL) and a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (40 mL) were added. After 15 min at rt, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 3.00 g (84%) of imine **127** as a white solid. This unstable compound was directly engaged in the next step.

***N*-[2-(Benzyloxy)-1-(3,3-dimethylcycloprop-1-en-1-yl)ethyl]-4-methylbenzene-sulfonamide (128).** To a solution of tribromocyclopropane **69** (3.07 g, 10.0 mmol, 3 equiv) in Et_2O (20 mL) at -78 °C, was added dropwise *n*-BuLi (7.6 mL, 2.5 M solution in hexanes, 19.0 mmol, 5.7 equiv). The mixture was warmed to -10 °C, stirred for 1 h at that temperature and cooled to -50 °C. A solution of *N*-tosylimine **127** (2.98 g, 11.5 mmol) in THF (7 mL) was added and the mixture was allowed to warm to -10 °C. After 0.5 h at -10 °C, H_2O 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. After purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 75/25), 878 mg (71%) of sulfonamide **128** were obtained as a yellow oil.



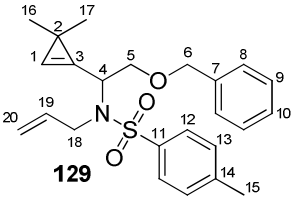
128

$C_{21}H_{25}NO_3S$
Mol. Wt.: 371,49

IR 3272, 1756, 1598, 1453, 1330, 1160, 1091, 814, 736, 697, 662 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{12}), 7.36–7.22 (m, 7H, H_8+H_9+H_{10}+H_{13}), 6.70 (br s, 1H, H_1), 5.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H, NH), 4.52 (dtd, J = 8.5 Hz, J = 4.4 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_4), 4.45 (d, AB, syst, J = 12.0 Hz, 1H, H_6), 4.42 (d, AB syst, J = 12.0 Hz, 1H, $H_{6'}$), 3.58 (dd, J = 9.5 Hz and J = 4.4 Hz, 1H, H_5), 3.55 (dd, J = 9.5 Hz and J = 4.4 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.40 (s, 3H, H_{15}), 1.005 (s, 3H, H_{16} or H_{17}), 1.003 (s, 3H, H_{17} or H_{16}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 143.3 (s, C_{11}), 137.9 (s, C_7 or C_{14}), 137.4 (s, C_{14} or C_7), 132.6 (s, C_3), 129.4 (d, 2C, C_8 or C_9), 128.3 (d, 2C, C_{13}), 127.8 (d, C_{10}), 127.7 (d, 2C, C_9 or C_8), 127.2 (d, 2C, C_{12}), 117.2 (d, C_1), 73.3 (t, C_6), 71.3 (t, C_5), 51.9 (d, C_4), 27.0 (q, C_{16} or C_{17}), 21.5 (q, 2C, C_{15}+C_{17} or C_{16}), 21.2 (s, C_2). **HRMS** calcd for $C_{21}H_{25}NO_3SNa$ ($M+Na^+$): 394.14474. Found: 394.14524.

***N*-Allyl-*N*-[2-(benzyloxy)-1-(3,3-dimethylcycloprop-1-en-1-yl)ethyl]-4-methylbenzene-sulfonamide (129).** Alkylation of sulfonamide **128** (69.8 mg, 0.188 mmol) with allyl bromide (91 mg, 0.75 mmol, 4 equiv) in the presence of K_2CO_3 (260 mg, 1.88 mmol, 10 equiv) in

DMF (1.5 mL) (rt, 2.5 h) and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 then 90/10) afforded 70 mg (91%) of **129** as a yellow oil.

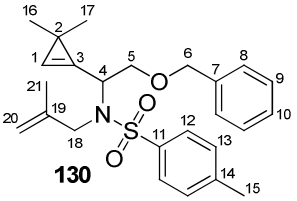


129

$C_{24}H_{29}NO_3S$
Mol. Wt.: 411,56

IR 1750, 1598, 1454, 1342, 1161, 1091, 1027, 991, 920, 881, 814, 737, 698, 659 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_{12}), 7.37–7.26 (m, 5H, H_8+H_9+H_{10}), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_{13}), 6.81 (br s, 1H, H_1), 5.84 (dddd, J = 17.2 Hz, J = 10.2 Hz, J = 6.5 Hz and J = 5.4 Hz, 1H, H_{19}), 5.22 (ddd, J = 7.3 Hz, J = 5.8 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_4), 5.15 (apparent dq, J = 17.2 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{20}), 5.04 (apparent dq, J = 10.2 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, $H_{20'}$), 4.53 (d, AB, syst, J = 11.7 Hz, 1H, H_6), 4.46 (d, AB syst, J = 11.7 Hz, 1H, $H_{6'}$), 3.98 (ddt, J = 16.5 Hz, J = 5.2 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{18}), 3.69 (dd, J = 10.0 Hz and J = 7.4 Hz, 1H, H_5), 3.64 (dd, J = 10.0 Hz and J = 5.8 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.62 (ddt, J = 16.5 Hz, J = 6.6 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, $H_{18'}$), 2.39 (s, 3H, H_{15}), 1.00 (s, 3H, H_{16} or H_{17}), 0.96 (s, 3H, H_{17} or H_{16}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 143.0 (s, C_{11}), 137.7 (s, C_7 or C_{14}), 137.6 (s, C_{14} or C_7), 136.1 (d, C_{19}), 131.1 (s, C_3), 129.3 (d, 2C, C_8 or C_9), 128.3 (d, 2C, C_{13}), 127.7 (d, 2C, C_9 or C_8), 127.6 (d, C_{10}), 127.5 (d, 2C, C_{12}), 118.5 (d, C_1), 116.5 (t, C_{20}), 72.9 (t, C_6), 70.4 (t, C_5), 55.8 (d, C_4), 47.8 (t, C_{18}), 27.4 (q, C_{16} or C_{17}), 26.9 (q, C_{17} or C_{16}), 21.5 (q, C_{15}), 20.2 (s, C_2). **HRMS** calcd for $C_{24}H_{29}NO_3SNa$ (M+Na$^+$): 434.17604. Found: 434.17488.

***N*-[2-(Benzyloxy)-1-(3,3-dimethylcycloprop-1-en-1-yl)ethyl]-4-methyl-*N*-(2-methylallyl)-benzenesulfonamide (130).** Alkylation of sulfonamide **128** (71.3 mg, 0.192 mmol) with methallyl bromide (104 mg, 0.768 mmol, 4 equiv) in the presence of K_2CO_3 (265 mg, 1.92 mmol, 10 equiv) in DMF (1.5 mL) (rt, 2.5 h) and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 85/15) afforded 77.3 mg (95%) of **130** as a yellow oil.



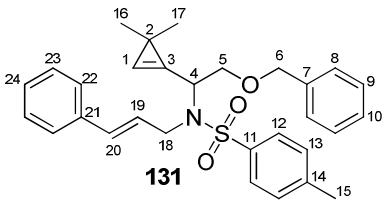
130

$C_{25}H_{31}NO_3S$
Mol. Wt.: 425,58

IR 1750, 1653, 1598, 1453, 1335, 1159, 1093, 997, 899, 813, 737, 697, 656 cm^{-1} ; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{12}), 7.36–7.25 (m, 5H, H_8+H_9+H_{10}), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{13}), 6.71 (br s, 1H, H_1), 5.16 (ddd, J = 7.3 Hz, J = 5.8 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_4), 4.97 (s, 1H, H_{20}), 4.84 (s, 1H, $H_{20'}$), 4.51 (d, AB, syst, J = 11.6 Hz, 1H, H_6), 4.46 (d, AB syst, J = 11.6 Hz, 1H, $H_{6'}$), 3.94 (d, AB syst, J = 16.3 Hz, 1H, H_{18}), 3.74 (dd, J = 9.8 Hz and J = 7.3 Hz, 1H, H_5), 3.67 (dd, J = 9.8 Hz and J = 5.8 Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.54 (d, AB syst, J = 16.3

Hz, 1H, $H_{18'}$), 2.39 (s, 3H, H_{15}), 1.74 (s, 3H, H_{21}), 0.96 (s, 3H, H_{16} or H_{17}), 0.92 (s, 3H, H_{17} or H_{16}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 143.0 (s, C_{11}), 142.6 (s, C_{19}), 137.8 (s, C_7 or C_{14}), 137.3 (s, C_{14} or C_7), 130.6 (s, C_3), 129.3 (d, 2C, C_8 or C_9), 128.3 (d, 2C, C_{13}), 127.7 (d, 2C, C_9 or C_8), 127.6 (d, 2C, C_{12}), 127.5 (d, C_{10}), 118.5 (d, C_1), 112.7 (t, C_{20}), 72.9 (t, C_6), 70.6 (t, C_5), 56.2 (d, C_4), 51.4 (t, C_{18}), 27.4 (q, C_{16} or C_{17}), 26.8 (q, C_{17} or C_{16}), 21.5 (q, C_{15}), 20.03 (q, C_{21}), 20.00 (s, C_2). **HRMS** calcd for $C_{25}H_{31}NO_3SNa$ ($M+Na^+$): 448.19169. Found: 448.19068.

***N*-[2-(Benzyloxy)-1-(3,3-dimethylcycloprop-1-en-1-yl)ethyl]-*N*-[(*E*)-3-phenylprop-2-enyl]-4-methyl-benzenesulfonamide (131).** Alkylation of sulfonamide **128** (88.0 mg, 0.237 mmol) with cinammyl bromide (187 mg, 0.948 mmol, 4 equiv) in the presence of K_2CO_3 (327 mg, 2.37 mmol, 10 equiv) in DMF (1.5 mL) (rt, 3 h) and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 80/20) afforded 104 mg (90%) of **131** as a yellow oil.

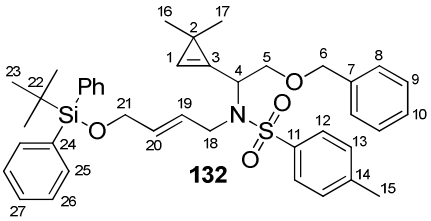


$C_{30}H_{33}NO_3S$
Mol. Wt.: 487,65

IR 1749, 1598, 1495, 1451, 1338, 1157, 1092, 1028, 967, 896, 813, 726, 694, 657 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{12}), 7.31–7.14 (m, 12H, H_8+H_9+H_{10}+H_{13}+H_{22}+H_{23}+H_{24}), 6.87 (br s, 1H, H_1), 6.39 (br d, J = 16.0 Hz, 1H, H_{20}), 6.12 (ddd, J = 16.0 Hz, J = 6.8 Hz and J = 5.8 Hz, 1H, H_{19}), 5.28 (ddd, J = 7.3 Hz, J = 5.9 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_4), 4.51 (d, AB, syst, J = 11.7 Hz, 1H, H_6), 4.43 (d, AB syst, J = 11.7 Hz, 1H, $H_{6'}$), 4.15 (ddd, J = 16.4 Hz, J = 5.8 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{18}), 3.81 (ddd, J = 16.4 Hz, J = 6.8 Hz and J = 1.3 Hz, 1H, $H_{18'}$), 3.72 (dd, J = 10.0 Hz and J = 7.3 Hz, 1H, H_5), 3.68 (dd, J = 10.0 Hz and J = 5.9 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.36 (s, 3H, H_{15}), 1.04 (s, 3H, H_{16} or H_{17}), 1.00 (s, 3H, H_{17} or H_{16}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 143.0 (s, C_{11}), 137.8 (s, C_7 or C_{14}), 137.7 (s, C_{14} or C_7), 136.5 (s, C_{21}), 131.7 (d, C_{20}), 131.2 (s, C_3), 130.0 (d, 2C, C_8 or C_9), 128.4 (d, 2C, C_{13}), 128.3 (d, 2C, C_{12}), 127.7 (d, 2C, C_9 or C_8), 127.58 (d, C_{10}), 127.57 (d, 2C, C_{22} or C_{23}), 127.53 (d, C_{24}), 127.1 (d, C_{19}), 126.3 (d, 2C, C_{23} or C_{22}), 118.4 (d, C_1), 73.0 (t, C_6), 70.5 (t, C_5), 55.8 (d, C_4), 47.3 (t, C_{18}), 27.4 (q, C_{16} or C_{17}), 27.0 (q, C_{17} or C_{16}), 21.4 (q, C_{15}), 20.2 (s, C_2). **HRMS** calcd for $C_{30}H_{33}NO_3SNa$ ($M+Na^+$): 510.20734. Found: 510.20599.

***N*-[2-(Benzyloxy)-1-(3,3-dimethylcycloprop-1-en-1-yl)ethyl]-*N*-[(*E*)-4-(*tert*-butyldiphenyl-silyloxy)but-2-en-1-yl]-4-methylbenzenesulfonamide (132).** Alkylation of sulfonamide **128** (102.7 mg, 0.276 mmol) with allylic bromide **85** (430 mg, 1.11 mmol, 4 equiv) in the

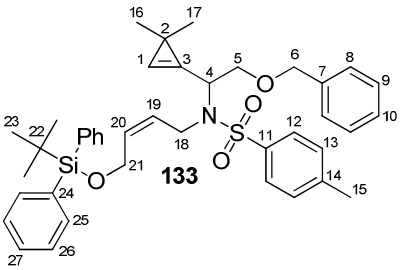
presence of K_2CO_3 (382 mg, 2.76 mmol, 10 equiv) in DMF (2 mL) (rt, 2.5 h) and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 85/15) afforded 180 mg (96%) of **132** as a yellow oil.



$C_{41}H_{49}NO_4SSi$
Mol. Wt.: 679,98

IR 1750, 1598, 1428, 1338, 1159, 1110, 1028, 973, 883, 814, 738, 700, 657, 613 cm^{-1} ; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{12}), 7.66–7.62 (m, 4H, H_{25}), 7.43–7.34 (m, 6H, H_{26}+H_{27}), 7.32–7.22 (m, 5H, H_8+H_9+H_{10}), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{13}), 6.83 (br s, 1H, H_1), 5.77–5.59 (m, 2H, H_{19}+H_{20}), 5.21 (ddd, J = 7.2 Hz, J = 6.2 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_4), 4.49 (d, AB, syst, J = 11.8 Hz, 1H, H_6), 4.44 (d, AB syst, J = 11.8 Hz, 1H, $H_{6'}$), 4.08 (m, 2H, H_{21}), 4.00 (ddd, J = 16.3 Hz, J = 5.3 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_{18}), 3.69 (dd, J = 9.9 Hz and J = 7.2 Hz, 1H, H_5), 3.70–3.54 (m, 1H, $H_{18'}$), 3.65 (dd, J = 9.9 Hz and J = 6.2 Hz, 1H, $H_{5'}$), 2.35 (s, 3H, H_{15}), 1.03 (s, 9H, H_{23}), 1.01 (s, 3H, H_{16} or H_{17}), 0.98 (s, 3H, H_{17} or H_{16}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 142.9 (s, C_{11}), 137.8 (s, C_7 or C_{14}), 137.7 (s, C_{14} or C_7), 135.5 (d, 4C, C_{25}), 133.5 (s, 2C, C_{24}), 131.5 (d, C_{19} or C_{20}), 131.2 (s, C_3), 129.6 (d, 2C, C_{27}), 129.3 (d, 2C, C_8 or C_9), 128.3 (d, 2C, C_{13}), 127.7 (d, 6C, C_{26}+C_{29}), 127.55 (d, C_{10}), 127.50 (d, 2C, C_{12}), 127.3 (d, C_{20} or C_{19}), 118.4 (d, C_1), 72.9 (t, C_6), 70.6 (t, C_5), 63.6 (t, C_{21}), 55.7 (d, C_4), 46.8 (t, C_{18}), 27.5 (q, C_{16} or C_{17}), 27.0 (q, C_{17} or C_{16}), 26.8 (q, 3C, C_{23}), 21.5 (q, C_{15}), 20.2 (s, C_2), 19.2 (s, C_{22}). **HRMS** calcd for $C_{41}H_{49}NO_4SSiNa$ ($M+Na^+$): 702.30438. Found: 702.30392.

***N*-[2-(benzyloxy)-1-(3,3-dimethylcycloprop-1-en-1-yl)ethyl]-*N*-[(*Z*)-4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)but-2-en-1-yl]-4-methylbenzenesulfonamide (133).** Alkylation of sulfonamide **128** (97.7 mg, 0.263 mmol) with allylic bromide **134**[186] (410 mg, 1.05 mmol, 4 equiv) in the presence of K_2CO_3 (363 mg, 2.63 mmol, 10 equiv) in DMF (2 mL) (rt, 2.5 h) and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 85/15) afforded 178 mg (99%) of **133** as a yellow oil.



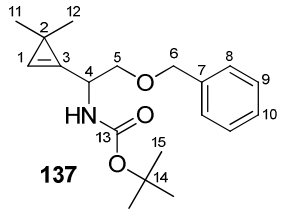
$C_{41}H_{49}NO_4SSi$
Mol. Wt.: 679,98

IR 1750, 1598, 1428, 1341, 1156, 1109, 1090, 887, 814, 740, 700, 658, 612 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68–7.62 (m, 6H, H_{12}+H_{25}), 7.43–7.25 (m, 11H,

H_8+H_9+H_{10}+H_{26}+H_{27}), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{13}), 6.73 (br s, 1H, H_1), 5.53 (m, 2H, H_{19}+H_{20}), 5.20 (dd, apparent t, J = 6.6 Hz, 1H, H_4), 4.52 (d, AB, syst, J = 11.8 Hz, 1H, H_6), 4.44 (d, AB syst, J = 11.8 Hz, 1H, $H_{6'}$), 4.21–4.12 (m, 2H, H_{21}), 3.88 (dd, J = 17.4 Hz and J = 5.5 Hz, 1H, H_{18}), 3.65–3.54 (m, 3H, $H_{18'}$+H_5), 2.37 (s, 3H, H_{15}), 1.02 (s, 9H, H_{23}), 0.94 (s, 3H, H_{16} or H_{17}), 0.93 (s, 3H, H_{17} or H_{16}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 142.9 (s, C_{11}), 137.7 (s, C_7 or C_{14}), 137.6 (s, C_{14} or C_7), 135.49 (d, 2C, C_{25}), 135.48 (d, 2C, $C_{25'}$), 133.5 (s, C_{24}), 133.4 (s, $C_{24'}$), 131.0 (s, C_3), 129.9 (d, C_{19} or C_{20}), 129.6 (d, 2C, C_{27}), 129.3 (d, 2C, C_8 or C_9), 129.0 (d, C_{20} or C_{19}), 128.3 (d, 2C, C_{13}), 127.72 (d, 2C, C_9 or C_8), 127.68 (d, 4C, C_{26}), 127.6 (d, C_{10}), 127.4 (d, 2C, C_{12}), 118.5 (d, C_1), 72.9 (t, C_6), 70.2 (t, C_5), 60.0 (t, C_{21}), 55.7 (d, C_4), 42.3 (t, C_{18}), 27.4 (q, C_{16} or C_{17}), 26.9 (q, C_{17} or C_{16}), 26.7 (q, 3C, C_{23}), 21.5 (q, C_{15}), 20.1 (s, C_2), 19.1 (s, C_{22}). **HRMS** calcd for $C_{41}H_{49}NO_4SSiNa$ ($M+Na^+$): 702.30438. Found: 702.30401.

***tert*-Butyl-*N*-[2-(benzyloxy)-1-tosylethyl]carbamate (135).** To a suspension of benzyloxy-acetaldehyde (1.20 g, 8.01 mmol), *tert*-butoxycarbamate (1.13 g, 9.61 mmol, 1.2 equiv) and sodium *p*-toluenesulfinate (2.14 g, 12.0 mmol, 1.5 equiv) in MeOH (5 mL), were successively added H_2O (10 mL) and formic acid (0.8 mL). After 65 h at rt, a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and EtOAc were added. 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. After rapid filtration through silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70/30), 1.97 g (61%) of carbamate **135** were obtained as a colorless oil. This compound decomposed upon storage and should be best directly engaged in the preparation of **137**.

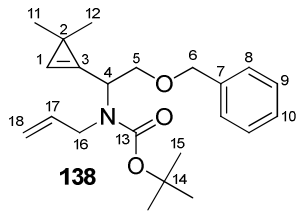
***tert*-Butyl-*N*-[2-(benzyloxy)-1-(3,3-dimethylcycloprop-1-en-1-yl)ethyl]carbamate (137).** To a solution of tribromocyclopropane **69** (1.23 g, 4.01 mmol, 4 equiv) in Et_2O (10 mL) at -78 °C, was added dropwise *n*-BuLi (3.05 mL, 2.5 M solution in hexanes, 7.62 mmol, 7.6 equiv). The mixture was warmed to -10 °C, stirred for 1 h at that temperature and cooled to -50 °C. A solution of coumpound **135** (407 mg, 1.00 mmol) in THF (2 mL) was added and the mixture was allowed to warm to -10 °C. After 15 min at -10 °C, H_2O and Et_2O were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. After purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 98/2 to 90/10), 227 mg (71%) of sulfonamide **137** were obtained as a colorless low-melting solid.



$C_{19}H_{27}NO_3$
Mol. Wt.: 317,42

IR 3449, 1706, 1493, 1454, 1365, 1248, 1168, 1115, 909, 732, 697 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.26 (m, 5H, H_8+H_9+H_{10}), 7.02 (br s, 1H, H_1), 5.01 (br s, 1H, NH), 4.81 (m, apparent br s, 1H, H_4), 4.56 (d, AB, syst, J = 11.9 Hz, 1H, H_6), 4.52 (d, AB syst, J = 11.9 Hz, 1H, $H_{6'}$), 3.66 (br dd, J = 9.3 Hz and J = 4.4 Hz, 1H, H_5), 3.62 (br dd, J = 9.3 Hz and J = 4.5 Hz, 1H, $H_{5'}$), 1.45 (s, 9H, H_{15}), 1.161 (s, 3H, H_{11} or H_{12}), 1.157 (s, 3H, H_{12} or H_{11}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.3 (s, C_{13}), 137.9 (s, C_7), 133.9 (s, C_3), 128.3 (d, 2C, C_8 or C_9), 127.70 (d, 2C, C_9 or C_8), 127.68 (d, C_{10}), 115.6 (d, C_1), 79.6 (s, C_{14}), 73.3 (t, C_6), 71.2 (t, C_5), 48.9 (d, C_4), 28.4 (q, 3C, C_{15}), 27.4 (q, 2C, C_{11}+C_{12}), 20.6 (s, C_2). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{27}NO_3Na$ (M+Na^+): 340.18831. Found: 340.18797.

***tert*-Butyl-*N*-allyl-*N*-[2-(benzyloxy)-1-(3,3-dimethylcycloprop-1-en-1-yl)ethyl]carbamate (138).** To a solution of carbamate **137** (55.0 mg, 0.173 mmol) and allyl bromide (31.4 mg, 0.260 mmol, 1.5 equiv) in DMF (1.7 mL) at 0 °C, was dropwise added KHMDS (1.68 mL, 0.5 M solution in toluene, 0.832 mmol, 4.8 equiv). After 0.5 h at rt, a saturated aqueous solution of NH_4Cl, H_2O and pentane were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with pentane. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. After purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 99/1 to 97/3), 61.5 mg (99%) of *N*-allyl carbamate **138** were obtained as a colorless oil.



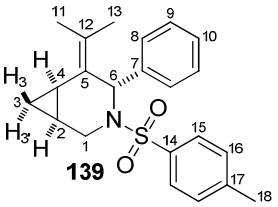
$C_{22}H_{31}NO_3$
Mol. Wt.: 357,49

IR 1692, 1452, 1393, 1365, 1249, 1172, 1145, 989, 914, 863, 734, 697 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) *broad signals are observed due to the presence of rotamers* δ 7.35–7.26 (m, 5H, H_8+H_9+H_{10}), 7.01 (br s, 1H, H_1), 5.83 (br s, 1H, H_4), 5.32–4.95 (m, 3H, H_{17}+H_{18}), 4.58 (br d, AB, syst, J = 11.9 Hz, 1H, H_6), 4.50 (d, AB syst, J = 11.9 Hz, 1H, $H_{6'}$), 4.10–3.82 (br m, 1H, H_{16}), 3.74–3.65 (m, 3H, $H_{16'}$+H_5), 1.44 (s, 9H, H_{15}), 1.15 (s, 3H, H_{12} or H_{11}), 1.12 (s, 3H, H_{12} or H_{11}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) *broad signals of low intensity are observed due to the presence of rotamers* δ 155.4 (s, C_{11}), 138.3 (s, C_7), 135.7 (d, C_{17}), 132.3 (s, C_3), 128.3 (d, 2C, C_8 or C_9), 127.6 (d, 2C, C_9 or C_8), 127.5 (d, C_{10}), 116.5 (d, C_1), 115.2 (t, C_{18}), 79.8 (s, C_{14}), 72.8 (t, C_6), 70.2 (t, C_5), 53.7 (d, C_4), 47.8 (t, C_{16}), 28.4 (q, 3C, C_{15}), 27.7 (q, C_{11} or C_{12}), 27.2

(q, C_{12} or C_{11}), 19.0 (s, C_2). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{31}NO_3Na$ ($M+Na^+$): 380.21962. Found: 380.21964.

1.3.2 - Gold-catalyzed cycloisomerisation of cyclopropene-enes 124, 125, 129–133 and 138

(1*S,4*S**,6*R**)-5-Isopropylidene-3-(4-methylbenzenesulfonyl)-4-phenyl-3-azabicyclo-[4.1.0]heptane (139).** Treatment of cyclopropene **124** (48.9 mg, 0.133 mmol) with AuCl (1.5 mg, 6.7 µmol, 5 mol %) in CH_2Cl_2 (2.7 mL) (0 °C, 10 min, single diastereomer detected by analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material) and subsequent purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 90/10) gave 48.8 mg (99%) of **139** as a clear oil.

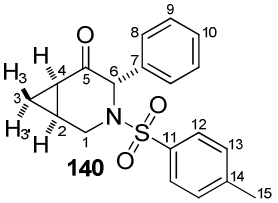


$C_{22}H_{25}NO_2S$
Mol. Wt.: 367,50

IR 1598, 1493, 1448, 1333, 1275, 1157, 1116, 1094, 1042, 958, 846, 812, 737, 699, 661 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (br d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{15}), 7.33–7.20 (m, 7H, H_8+H_9+H_{10}+H_{16}), 5.87 (s, 1H, H_6), 3.70 (d, J = 13.8 Hz, 1H, H_1), 3.16 (dd, J = 13.8 Hz and J = 4.0 Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.41 (s, 3H, H_{18}), 1.81 (s, 3H, H_{11} or H_{13}), 1.68 (d, J = 1.0 Hz, 3H, H_{13} or H_{11}), 1.56 (m, 1H, H_4), 0.85 (m, 1H, H_2), 0.63 (ddd, apparent td, J = 8.9 Hz and J = 4.5 Hz, 1H, $H_{3'}$), -0.38 (apparent q, J = 5.0 Hz, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 142.8 (s, C_{14}), 138.5 (s, C_7 or C_{17}), 138.1 (s, C_{17} or C_7), 130.8 (s, C_5 or C_{12}), 129.4 (d, 2C, C_{16}), 128.4 (d, 2C, C_8 or C_9), 127.9 (d, 2C, C_9 or C_8), 127.2 (d, C_{10}), 126.9 (d, 2C, C_{15}), 124.5 (s, C_{12} or C_5), 55.2 (d, C_6), 38.4 (t, C_1), 21.5 (q, C_{18}), 19.8 (q, C_{11} or C_{13}), 19.5 (q, C_{13} or C_{11}), 11.8 (d, C_4), 9.2 (d, C_2), 8.5 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 367 ($M^{+\bullet}$, 19), 352 ($M–Me^+$, 5), 324 (13), 291 (19), 290 (100), 212 (57), 211 (43), 210 (34), 196 (34), 184 (20), 169 (44), 155 (26), 143 (13), 141 (14), 128 (13), 115 (10), 77 (15), 65 (15), 91 (49). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{25}NO_2SNa$ ($M+Na^+$): 390.14982. Found: 390.14952.

(1*S,4*S**,6*R**)-3-(4-Methylbenzenesulfonyl)-4-phenyl-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-5-one (140).** A slow stream of ozone in oxygen was passed through a solution of compound **139** (40.0mg, 0.109 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) at -78 °C until a blue color persisted. Excess ozone was immediately purged by argon bubbling until the exhausted gas showed a negative test

against a wet starch/KI paper. A solution of PPh_3 (42.8 mg, 0.163 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was then added to the reaction mixture which was allowed to warm to rt. After 2 h, the mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 80/20 to 60/40) to afford 36.8 mg (99%) of ketone **140** as a white solid.

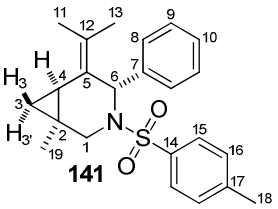


$C_{19}H_{19}NO_3S$
Mol. Wt.: 341,42

Mp 101–104 °C; **IR** 1699, 1598, 1495, 1453, 1339, 1162, 1111, 969, 859, 837, 814, 741, 703, 666 cm^{-1} ; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (br d, J = 8.4 Hz, 2H, H_{12}), 7.26–7.18 (m, 3H, H_8+H_{10}), 7.14–7.08 (m, 4H, H_{13}+H_9), 5.39 (s, 1H, H_6), 4.11 (dd, J = 13.7 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_1), 3.51 (dd, J = 13.7 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.35 (s, 3H, H_{15}), 2.01 (ddd, J = 10.2 Hz, J = 7.4 Hz and J = 4.7 Hz, 1H, H_4), 1.81 (apparent ddt, J = 7.3 Hz, J = 5.5 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_2), 1.44 (ddd, apparent q, J = 5.2 Hz, 1H, H_3), 1.23 (ddd, J = 10.2 Hz, J = 7.4 Hz and J = 5.4 Hz, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 202.8 (s, C_5), 143.4 (s, C_{11}), 137.1 (s, C_7 or C_{14}), 135.7 (s, C_{14} or C_7), 129.4 (d, 2C, C_{13}), 128.5 (d, 2C, C_9), 128.2 (d, 2C, C_8), 128.1 (d, C_{10}), 126.8 (d, 2C, C_{12}), 63.7 (d, C_6), 39.2 (t, C_1), 24.6 (d, C_4), 21.4 (q, C_{15}), 16.4 (d, C_2), 10.6 (t, C_3). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{19}NO_3SNa$ ($M+Na^+$): 364.09779. Found: 364.09639.

Cycloisomerisation of cyclopropene-ene 125. To a solution of cyclopropene **125** (44.9 mg, 0.118 mmol) in CH_2Cl_2 (2.4 mL, c = 0.05 M) at 0 °C, was added AuCl (1.4 mg, 6.0 μmol, 5 mol %). After 15 min at 0 °C, the reaction mixture was filtered through a short pad of Celite (CH_2Cl_2) and the filtrate was evaporated under reduced pressure. Analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material indicated the formation of a 92:8 mixture of diastereomers. Purification by flash chromatography (pentane/Et_2O: 95/5 to 85/15) gave 44.8 mg (99%) of a mixture of **141** and **141'** (**141**/**141'** = 92:8**)** as a clear oil.

(1*S,4*S**,6*R**)-5-Isopropylidene-1-methyl-3-(4-methylbenzenesulfonyl)-4-phenyl-3-aza-bicyclo[4.1.0]heptane (141).**

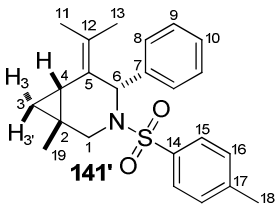


$C_{23}H_{27}NO_2S$
Mol. Wt.: 381,53

IR 1599, 1493, 1448, 1336, 1160, 1090, 1054, 964, 813, 742, 699, 661, 606 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (br d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{15}), 7.31–7.19 (m, 7H, H_8+H_9+H_{10}+H_{16}), 5.85 (s, 1H, H_6), 3.64 (d, AB syst, J = 13.8 Hz, 1H, H_1), 2.80 (d, AB syst, J = 13.8 Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.41 (s,

3H, H_{18}), 1.79 (s, 3H, H_{11} or H_{13}), 1.64 (br s, 3H, H_{13} or H_{11}), 1.41 (dd, J = 9.1 Hz and J = 5.3 Hz, 1H, H_4), 0.91 (s, 3H, H_{19}), 0.50 (dd, J = 9.2 Hz and J = 4.3 Hz, 1H, $H_{3'}$), -0.07 (dd, apparent t, J = 4.8 Hz, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 142.8 (s, C_{14}), 138.7 (s, C_7 or C_{17}), 138.1 (s, C_{17} or C_7), 129.5 (s, C_5 or C_{12}), 129.4 (d, 2C, C_{16}), 128.3 (d, 2C, C_8 or C_9), 128.0 (d, 2C, C_9 or C_8), 127.2 (d, C_{10}), 126.9 (d, 2C, C_{15}), 125.2 (s, C_{12} or C_5), 55.6 (d, C_6), 43.7 (t, C_1), 22.4 (q, C_{19}), 21.5 (q, C_{18}), 21.1 (d, C_4), 19.7 (q, C_{11} or C_{13}), 19.6 (q, C_{13} or C_{11}), 16.1 (t, C_3), 14.5 (s, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 381 ($M^{+\bullet}$, 19), 338 (29), 304 (M–Ph^+, 45), 226 (49), 225 (18), 224 (37), 210 (35), 198 (27), 197 (27), 184 (27), 183 (100), 155 (31), 143 (12), 128 (13), 105 (16), 91 (90). **HRMS** calcd for $C_{23}H_{27}NO_2SNa$ ($M+Na^+$): 404.16547. Found: 404.16550.

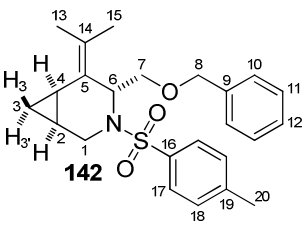
(1*R,4*S**,6*S**)-5-Isopropylidene-1-methyl-3-(4-methylbenzenesulfonyl)-4-phenyl-3-aza-bicyclo[4.1.0]heptane (141').**



$C_{23}H_{27}NO_2S$
Mol. Wt.: 381,53

Only the following signals can be assigned: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (br d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{15}), 7.31–7.19 (m, 7H, H_{16}+H_8+H_9+H_{10}), 6.00 (s, 1H, H_6), 3.75 (d, AB syst, J = 15.5 Hz, 1H, H_1), 2.93 (d, AB syst, J = 15.5 Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.42 (s, 3H, H_{18}), 1.81 (s, 3H, H_{11} or H_{13}), 1.68 (d, J = 1.0 Hz, 3H, H_{13} or H_{11}), 1.13 (dd, J = 9.0 Hz and J = 5.9 Hz, 1H, H_4), 0.82 (s, 3H, H_{19}), 0.38 (dd, J = 9.0 Hz and J = 4.2 Hz, 1H, $H_{3'}$), 0.19 (apparent t, J = 5.0 Hz, 1H, H_3). *All signals corresponding to **141'** could not be unambiguously assigned by examination of the ^{13}C NMR spectrum*. GC–MS analysis confirmed the presence of another diastereomer: **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 381 ($M^{+\bullet}$, 13), 338 (30), 304 (M–Ph^+, 30), 226 (48), 225 (18), 224 (32), 210 (31), 206 (28), 198 (26), 197 (23), 184 (28), 183 (87), 155 (30), 143 (13), 128 (16), 105 (14), 91 (100), 77 (15), 65 (17).

(1*S,4*R**,6*R**)-4-(Benzyloxymethyl)-5-isoproylidene-3-(4-methylbenzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[4.1.0]heptane (142).** Prepared by treatment of cyclopropene **129** (48.0 mg, 0.112 mmol) with AuCl (1.4 mg, 5.8 µmol, 5 mol %) in CH_2Cl_2 (2.3 mL) (0 °C, 15 min, single diastereomer detected by analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 then 80/20) gave 44.7 mg (93%) of **142** as a clear oil.

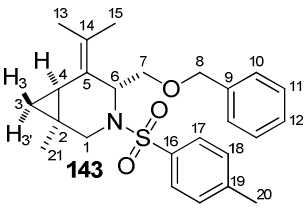


$C_{24}H_{29}NO_3S$
Mol. Wt.: 411,56

IR 1598, 1453, 1330, 1156, 1130, 1093, 995, 844, 813, 736, 698, 659 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (br d, J = 8.4 Hz, 2H, H_{17}), 7.33–7.25 (m, 3H, H_{11}+H_{12}), 7.20–7.17 (m, 2H, H_{10}), 7.13 (br d, J = 8.4 Hz, 2H, H_{18}), 4.99 (dd, J = 9.4 Hz and J = 5.6 Hz, 1H, H_6), 4.45 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, H_8), 4.32 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, $H_{8'}$), 3.71 (d, J = 13.2 Hz, 1H, H_1), 3.51 (dd, J = 10.5 Hz and J = 9.4 Hz, 1H, H_7), 3.27 (dd, J = 10.5 Hz and J = 5.6 Hz, 1H, $H_{7'}$), 3.26 (dd, J = 13.2 Hz and J = 3.8 Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.35 (s, 3H, H_{20}), 1.72 (s, 6H, H_{13}+H_{15}), 1.42 (ddd, apparent td, J = 8.5 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, H_4), 0.99 (m, 1H, H_2), 0.74 (ddd, apparent td, J = 8.8 Hz and J = 4.4 Hz, 1H, $H_{3'}$), 0.08 (ddd, apparent q, J = 5.3 Hz, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 142.5 (s, C_{16}), 138.12 (s, C_9 or C_{19}), 138.07 (s, C_{19} or C_9), 129.9 (s, C_5 or C_{14}), 129.0 (d, 2C, C_{18}), 128.2 (d, 2C, C_{11}), 127.7 (d, 2C, C_{10}), 127.5 (d, C_{12}), 127.3 (d, 2C, C_{17}), 123.4 (s, C_{14} or C_5), 72.5 (t, C_8), 67.6 (t, C_7), 51.6 (d, C_6), 38.2 (t, C_1), 21.4 (q, C_{20}), 19.9 (q, C_{13} or C_{15}), 19.5 (q, C_{15} or C_{13}), 11.2 (d, C_4), 9.2 (d, C_2), 8.8 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 291 (11), 290 (M–CH_2OBn^+, 60), 92 (12), 91 (100), 65 (19). **HRMS** calcd for $C_{24}H_{29}NO_3SNa$ (M+Na^+): 434.17604. Found: 434.17456.

Cycloisomerisation of cyclopropene-ene 130. To a solution of cyclopropene **130** (55.6 mg, 0.131 mmol) in CH_2Cl_2 (2.6 mL, c = 0.05 M) at 0 °C, was added AuCl (1.5 mg, 6.5 µmol, 5 mol %). After 15 min at 0 °C, the reaction mixture was filtered through a short pad of Celite (CH_2Cl_2) and the filtrate was evaporated under reduced pressure. Analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material indicated the formation of a 95:5 mixture of diastereomers. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 80/20) gave 49.5 mg (89%) of a mixture of **143** and **143'** (**143**/**143'** = 95:5**)** as a clear oil.

(1*S,4*R**,6*R**)-4-(Benzyloxymethyl)-5-isoproylidene-1-methyl-3-(4-methylbenzene-sulfonyl)-3-azabicyclo-[4.1.0]heptane (143).**

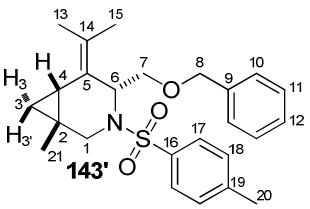


$C_{25}H_{31}NO_3S$
Mol. Wt.: 425,58

IR 1598, 1495, 1453, 1333, 1159, 1139, 1090, 1072, 1047, 996, 942, 901, 813, 739, 699, 661 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (br d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{17}), 7.34–7.24 (m, 3H, H_{11}+H_{12}), 7.19–7.13 (m, 4H, H_{10}+H_{18}), 4.98 (dd, J = 9.6 Hz and J = 5.4 Hz, 1H, H_6), 4.43 (d, AB syst, J = 12.0 Hz, 1H, H_8), 4.27 (d, AB syst, J = 12.0 Hz, 1H, $H_{8'}$), 3.64 (d, AB syst,

J = 13.0 Hz, 1H, H_1), 3.39 (dd, J = 10.6 Hz and J = 9.6 Hz, 1H, H_7), 3.21 (dd, J = 10.6 Hz and J = 5.4 Hz, 1H, $H_{7'}$), 2.89 (d, AB syst, J = 13.0 Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.36 (s, 3H, H_{20}), 1.70 (s, 6H, H_{13}+H_{15}), 1.21 (m, 1H, H_4), 0.97 (s, 3H, H_{21}), 0.59 (dd, J = 9.2 Hz and J = 4.3 Hz, 1H, $H_{3'}$), 0.30 (dd, apparent t, J = 4.3 Hz, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 142.4 (s, C_{16}), 138.2 (s, C_9 or C_{19}), 137.9 (s, C_{19} or C_9), 129.0 (d, 2C, C_{18}), 128.8 (s, C_5 or C_{14}), 128.2 (d, 2C, C_{11}), 127.9 (d, 2C, C_{10}), 127.6 (d, C_{12}), 127.4 (d, 2C, C_{17}), 124.0 (s, C_{14} or C_5), 72.5 (t, C_8), 67.2 (t, C_7), 51.9 (d, C_6), 43.4 (t, C_1), 22.5 (q, C_{21}), 21.4 (q, C_{20}), 20.4 (d, C_4), 19.7 (q, C_{13} or C_{15}), 19.6 (q, C_{15} or C_{13}), 16.6 (t, C_3), 14.5 (s, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 205 (10), 304 (M–CH_2OBn^+, 53), 134 (12), 133 (16), 105 (13), 92 (10), 91 (100), 65 (19). **HRMS** calcd for $C_{25}H_{31}NO_3SNa$ (M+Na^+): 448.19169. Found: 448.19030.

(1*R,4*R**,6*S**)-4-(Benzyloxymethyl)-5-isoproylidene-1-methyl-3-(4-methylbenzene-sulfonyl)-3-azabicyclo-[4.1.0]heptane (143').**

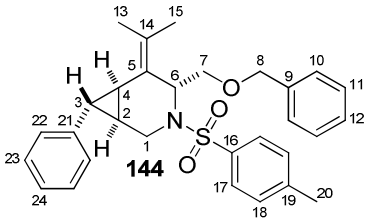


$C_{25}H_{31}NO_3S$
Mol. Wt.: 425,58

Only the following signals can be assigned: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (br d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{17}), 7.34–7.24 (m, 3H, H_{11}+H_{12}), 7.19–7.13 (m, 4H, H_{10}+H_{18}), 4.11 (dd, J = 9.6 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, H_6), 4.55 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, H_8), 4.41 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, $H_{8'}$), 3.72 (d, AB syst, J = 15.4 Hz, 1H, H_1), 3.39 (dd, J = 10.9 Hz and J = 9.4 Hz, 1H, H_7), 3.22 (m, 1H, $H_{7'}$), 3.12 (d, AB syst, J = 15.4 Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.37 (s, 3H, H_{20}), 1.70 (s, 6H, H_{13}+H_{15}), 1.21 (m, 1H, H_4), 0.92 (s, 3H, H_{21}), 0.63 (dd, J = 9.1 Hz and J = 4.5 Hz, 1H, $H_{3'}$), 0.30 (m, 1H, H_3).

Cycloisomerisation of cyclopropene-ene 131. To a solution of cyclopropene **131** (80.4 mg, 0.165 mmol) in CH_2Cl_2 (3.3 mL, c = 0.05 M) at 0 °C, was added AuCl (1.9 mg, 8.2 μmol, 5 mol %). After 15 min at 0 °C, the reaction mixture was filtered through a short pad of Celite (CH_2Cl_2) and the filtrate was evaporated under reduced pressure. Analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material indicated the formation of a 75:25 mixture of diastereomers (**144**/**144'** = 75:25). Purification by preparative TLC on silica gel plate (petroleum ether/EtOAc: 98:2, with several consecutive elutions) gave 55.8 mg (69%) of **144** and 18.1 mg (23%) of **144'** as clear oils.

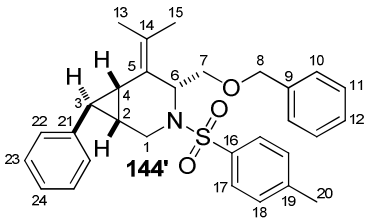
(1*S,4*R**,6*R**,7*R**)-4-(Benzyloxymethyl)-5-isopropylidene-3-(4-methylbenzenesulfonyl)-7-phenyl-3-aza-bicyclo[4.1.0]heptane (144).**



$C_{30}H_{33}NO_3S$
Mol. Wt.: 487,65

IR 1601, 1497, 1454, 1338, 1158, 1129, 1102, 991, 962, 910, 814, 735, 697, 660, 612 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (br d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{17}), 7.35–7.25 (m, 3H, H_{11}+H_{12}), 7.24–7.16 (m, 6H, H_{10}+H_{18}+H_{23}), 7.14–7.08 (m, 1H, H_{24}), 6.88 (br d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{22}), 5.09 (dd, J = 9.3 Hz and J = 5.6 Hz, 1H, H_6), 4.49 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, H_8), 4.35 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, $H_{8'}$), 3.89 (d, J = 13.6 Hz, 1H, H_1), 3.54 (dd, apparent t, J = 9.3 Hz, 1H, H_7), 3.36–3.29 (m, 2H, $H_{1'}$+$H_{7'}$), 2.39 (s, 3H, H_{20}), 1.76 (m, 1H, H_3), 1.76 (s, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.60 (s, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.44–1.33 (m, 2H, H_2+H_4); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 142.7 (s, C_{16}), 141.9 (s, C_{21}), 138.2 (s, C_9 or C_{19}), 138.0 (s, C_{19} or C_9), 131.2 (s, C_5 or C_{14}), 129.2 (d, 2C, C_{18}), 128.27 (d, 2C, C_{11} or C_{23}), 128.26 (d, 2C, C_{23} or C_{11}), 127.7 (d, 2C, C_{10}), 127.5 (d, C_{12}), 127.3 (d, 2C, C_{17}), 125.4 (d, C_{24}), 125.2 (d, 2C, C_{22}), 122.7 (s, C_{14} or C_5), 72.6 (t, C_8), 67.6 (t, C_7), 51.5 (d, C_6), 37.8 (t, C_1), 26.8 (d, C_4), 23.8 (d, C_3), 21.4 (q, C_{20}), 20.4 (q, C_{13} or C_{15}), 20.3 (d, C_2), 19.5 (q, C_{15} or C_{13}). **HRMS** calcd for $C_{30}H_{33}NO_3SNa$ (M+Na$^+$): 510.20734. Found: 510.20580.

(1*R,4*R**,6*S**,7*S**)-4-(Benzyloxymethyl)-5-isopropylidene-3-(4-methylbenzenesulfonyl)-7-phenyl-3-aza-bicyclo[4.1.0]heptane (144).**



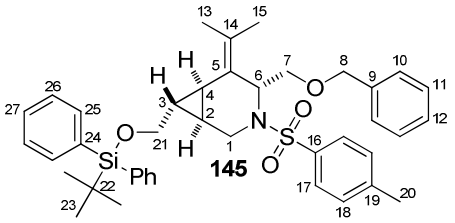
$C_{30}H_{33}NO_3S$
Mol. Wt.: 487,65

IR 1600, 1497, 1454, 1340, 1160, 1107, 1088, 1039, 814, 801, 741, 698, 677, 662 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (br d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{17}), 7.38–7.27 (m, 5H, H_{10}+H_{11}+H_{12}), 7.23–7.17 (m, 4H, H_{18}+H_{23}), 7.11 (m, 1H, H_{24}), 6.83–6.79 (m, 2H, H_{22}), 5.10 (dd, J = 8.9 Hz and J = 4.0 Hz, 1H, H_6), 4.63 (d, AB syst, J = 12.0 Hz, 1H, H_8), 4.48 (d, AB syst, J = 12.0 Hz, 1H, $H_{8'}$), 4.32 (ddd, J = 16.1 Hz, J = 9.2 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_1), 3.52 (dd, J = 10.9 Hz and J = 8.9 Hz, 1H, H_7), 3.39 (dd, J = 10.9 Hz and J = 4.0 Hz, 1H, $H_{7'}$), 3.20 (dd, J = 16.1 Hz and J = 5.6 Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.41 (s, 3H, H_{20}), 1.69 (s, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.68 (dd, apparent t, J = 4.7 Hz, 1H, H_3), 1.52 (s, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.45 (m, 1H, H_2), 1.20 (dd, J = 9.6 Hz and J = 4.9 Hz, 1H, H_4); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 142.9 (s, C_{16}), 141.7 (s, C_{21}), 138.0 (s, C_9 or C_{19}), 137.7 (s, C_{19} or C_9), 130.7 (s, C_5 or C_{14}), 129.0 (d, 2C, C_{18}), 128.4 (d, 2C, C_{11} or C_{23}), 128.3 (d, 2C, C_{23}

or C_{11}), 127.8 (d, 2C, C_{17}), 127.7 (d+d, 3C, C_{10}+C_{12}), 125.7 (d, C_{24}), 125.1 (d, 2C, C_{22}), 121.3 (s, C_{14} or C_5), 72.4 (t, C_8), 69.2 (t, C_7), 53.6 (d, C_6), 40.3 (t, C_1), 33.4 (d, C_3), 23.8 (d, C_4), 21.9 (d, C_2), 21.5 (q, C_{20}), 20.9 (q, C_{13} or C_{15}), 19.9 (q, C_{15} or C_{13}). **HRMS** calcd for $C_{30}H_{33}NO_3SNa$ ($M+Na^+$): 510.20734. Found: 510.20561.

Cycloisomerisation of cyclopropene-ene 132. To a solution of cyclopropene **132** (138 mg, 0.203 mmol) in CH_2Cl_2 (4.1 mL, *c* = 0.05 M) at 0 °C, was added AuCl (2.4 mg, 10 μmol, 5 mol %). After 15 min at 0 °C, the reaction mixture was filtered through a short pad of Celite (CH_2Cl_2) and the filtrate was evaporated under reduced pressure. Analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material indicated the formation of a 90:10 mixture of diastereomers (**145**/**145'** = 90:10). Purification by preparative TLC on silica gel plate (petroleum ether/EtOAc: 90:10, with several consecutive elutions) gave 114.4 mg (83%) of **145** and 10.5 mg (8%) of **145'** as clear oils.

(1*R,4*R**,6*S**,7*R**)-4-(Benzyloxymethyl)-7-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl]-5-isopropylidene-3-(4-methylbenzenesulfonyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (145).**

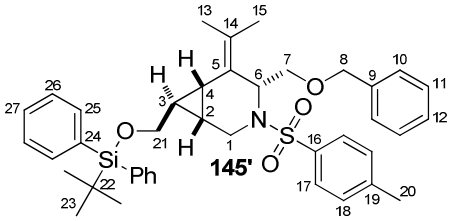


$C_{41}H_{49}NO_4SSi$
Mol. Wt.: 679,98

IR 1597, 1428, 1333, 1158, 1109, 1091, 998, 909, 822, 732, 700, 661, 612 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{17}), 7.64–7.60 (m, 4H, H_{25}), 7.45–7.34 (m, 6H, H_{26}+H_{27}), 7.33–7.25 (m, 3H, H_{11}+H_{12}), 7.21–7.17 (m, 2H, H_{10}), 7.12 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{18}), 5.01 (dd, *J* = 9.3 Hz and *J* = 5.6 Hz, 1H, H_6), 4.45 (d, AB syst, *J* = 12.1 Hz, 1H, H_8), 4.32 (d, AB syst, *J* = 12.1 Hz, 1H, $H_{8'}$), 3.69 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, H_1), 3.68 (m, 1H, H_{21}), 3.48 (dd, *J* = 10.5 Hz and *J* = 9.3 Hz, 1H, H_7), 3.42 (d, *J* = 10.6 Hz and *J* = 6.5 Hz, 1H, $H_{21'}$), 3.27 (dd, *J* = 10.5 Hz and *J* = 5.6 Hz, 1H, $H_{7'}$), 3.21 (dd, *J* = 13.3 Hz and *J* = 4.0 Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.33 (s, 3H, H_{20}), 1.76 (s, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.74 (s, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.44 (dd, *J* = 8.5 Hz and *J* = 4.7 Hz, 1H, H_4), 1.01 (s, 9H, H_{23}), 0.85 (m, 1H, H_2), 0.76 (m, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 142.5 (s, C_{16}), 138.1 (s+s, 2C, C_9+C_{19}), 135.6 (d, 2C, C_{25}), 135.5 (d, 2C, $C_{25'}$), 133.7 (s, C_{24}), 133.6 (s, $C_{24'}$), 130.4 (s, C_5 or C_{14}), 129.59 (d, C_{27}), 129.55 (d, $C_{27'}$), 129.1 (d, 2C, C_{18}), 128.2 (d, 2C, C_{11}), 127.7 (d, 2C, C_{10}), 127.6 (d, 4C, C_{26}), 127.5 (d, C_{12}), 127.3 (d, 2C, C_{17}), 122.8 (s, C_{14} or C_5), 72.5 (t, C_8), 67.7 (t, C_7), 65.6 (t, C_{21}), 51.5 (d, C_6), 37.9 (t, C_1), 26.7 (q, 3C, C_{23}), 24.3 (d, C_3), 21.5 (q, C_{20}), 20.1 (q, C_{13} or C_{15}), 19.5 (q, C_{15}

or C_{13}), 19.1 (s, C_{22}), 16.6 (d, C_4), 13.7 (d, C_2). **HRMS** calcd for $C_{41}H_{49}NO_4SSiNa$ ($M+Na^+$): 702.30438. Found: 702.30349.

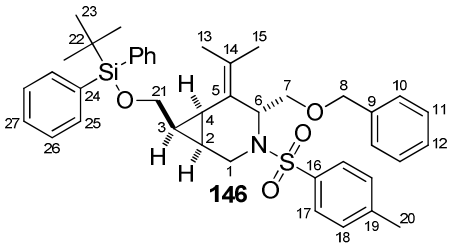
(1*S,4*R**,6*R**,7*S**)-4-(Benzyloxymethyl)-7-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl]-5-isopropylidene-3-(4-methylbenzenesulfonyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (145'.**



$C_{41}H_{49}NO_4SSi$
Mol. Wt.: 679,98

IR 1598, 1454, 1428, 1340, 1163, 1112, 1087, 822, 740, 702, 678 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (br d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{17}), 7.60–7.56 (m, 4H, H_{25}), 7.44–7.39 (m, 2H, H_{27}), 7.39–7.26 (m, 9H, H_{10}+H_{11}+H_{12}+H_{26}), 7.14 (br d, J = 8.5 Hz, 2H, H_{18}), 5.03 (dd, J = 9.1 Hz and J = 4.4 Hz, 1H, H_6), 4.60 (d, AB syst, J = 12.2 Hz, 1H, H_8), 4.46 (d, AB syst, J = 12.2 Hz, 1H, $H_{8'}$), 4.16 (ddd, J = 15.9 Hz, J = 8.6 Hz and J = 1.1 Hz, 1H, H_1), 3.45 (d, J = 5.6 Hz, 2H, H_{21}), 3.33 (dd, J = 11.1 Hz and J = 9.1 Hz, 1H, H_7), 3.21 (d, J = 11.1 Hz and J = 4.4 Hz, 1H, $H_{7'}$), 2.96 (dd, J = 15.9 Hz and J = 5.5 Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.36 (s, 3H, H_{20}), 1.65 (s, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.57 (s, 3H, H_{15} or H_{13}), 0.98 (s, 9H, H_{23}), 0.89–0.78 (m, 2H, H_2+H_4), 0.72 (apparent quintuplet, J = 5.6 Hz 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 142.6 (s, C_{16}), 138.0 (s, C_9 or C_{19}), 137.7 (s, C_{19} or C_9), 135.6 (d, 2C, C_{25}), 135.5 (d, 2C, $C_{25'}$), 133.6 (s, C_{24}), 133.5 (s, $C_{24'}$), 129.7 (s+d, 3C, C_5 or C_{14}+C_{27}), 128.8 (d, 2C, C_{18}), 128.3 (d, 2C, C_{11}), 127.8 (d, 2C, C_{10}), 127.64 (d, 4C, C_{26}), 127.60 (d, C_{12}), 127.58 (d, 2C, C_{17}), 121.1 (s, C_{14} or C_5), 72.1 (t, C_8), 68.2 (t, C_7), 65.4 (t, C_{21}), 53.4 (d, C_6), 39.9 (t, C_1), 31.1 (d, C_3), 26.7 (q, 3C, C_{23}), 21.5 (q, C_{20}), 20.6 (q, C_{13} or C_{15}), 19.9 (q, C_{15} or C_{13}), 19.1 (s, C_{22}), 16.1 (d, C_2 or C_4), 16.0 (d, C_4 or C_2). **HRMS** calcd for $C_{41}H_{49}NO_4SSiNa$ ($M+Na^+$): 702.30438. Found: 702.30340.

(1*R,4*R**,6*S**,7*S**)-4-(Benzyloxymethyl)-7-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl]-5-isopropylidene-3-(4-methylbenzenesulfonyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (146).** Prepared by treatment of cyclopropene **133** (135 mg, 0.199 mmol) with AuCl (2.3 mg, 10 µmol, 5 mol %) in CH_2Cl_2 (4.0 mL) (0 °C, 20 min, single diastereomer detected by analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 80/20) gave 132 mg (97%) of **146** as a clear oil.

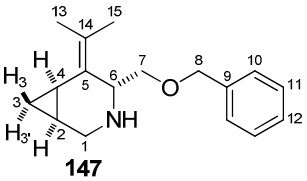


146

$C_{41}H_{49}NO_4SSi$
Mol. Wt.: 679,98

IR 1598, 1427, 1333, 1160, 1106, 996, 941, 920, 816, 798, 736, 700, 663, 612 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66–7.61 (m, 4H, H_{25}), 7.51 (br d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{17}), 7.45–7.33 (m, 6H, H_{26}+H_{27}), 7.32–7.24 (m, 3H, H_{11}+H_{12}), 7.20–7.17 (m, 2H, H_{10}), 6.92 (br d, J = 8.0 Hz, 2H, H_{18}), 4.99 (dd, apparent t, J = 7.0 Hz, 1H, H_6), 4.39 (d, AB syst, J = 12.3 Hz, 1H, H_8), 4.33 (d, AB syst, J = 12.3 Hz, 1H, $H_{8'}$), 3.58 (dd, J = 11.1 Hz and J = 8.5 Hz, 1H, H_{21}), 3.48–3.41 (m, 3H, H_1+H_7+$H_{21'}$), 3.35 (dd, J = 10.0 Hz and J = 7.0 Hz, 1H, $H_{7'}$), 3.19 (dd, J = 12.5 Hz and J = 5.8 Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.22 (s, 3H, H_{20}), 1.79 (s, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.77 (s, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.63 (dd, apparent t, J = 8.7 Hz, 1H, H_4), 1.25 (apparent qd, J = 8.7 Hz and J = 5.1 Hz, 1H, H_3), 1.01 (s, 9H, H_{23}), 1.11 (m, 1H, H_2); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 142.5 (s, C_{16}), 138.2 (s, C_9 or C_{19}), 137.0 (s, C_{19} or C_9), 135.52 (d, 2C, C_{25}), 135.49 (d, 2C, $C_{25'}$), 134.3 (s, C_{24}), 134.0 (s, $C_{24'}$), 133.6 (s, C_5 or C_{14}), 129.45 (d, C_{27}), 129.39 (d, $C_{27'}$), 129.0 (d, 2C, C_{18}), 128.2 (d, 2C, C_{11}), 127.6 (d, 2C, C_{10}), 127.51 (d, 2C, C_{17}), 127.47 (d, 4C, C_{26}), 127.4 (d, C_{12}), 120.7 (s, C_{14} or C_5), 72.7 (t, C_8), 68.8 (t, C_7), 59.8 (t, C_{21}), 51.5 (d, C_6), 36.1 (t, C_1), 26.8 (q, 3C, C_{23}), 22.0 (d, C_3), 21.4 (q, C_{20}), 20.9 (q, C_{13} or C_{15}), 19.6 (q, C_{15} or C_{13}), 19.1 (s, C_{22}), 14.9 (d, C_4), 11.6 (d, C_2). **HRMS** calcd for $C_{41}H_{49}NO_4SSiNa$ ($M+Na^+$): 702.30438. Found: 702.30355.

(1*S,4*R**,6*R**)-4-(Benzyloxymethyl)-5-isopropylidene-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (147).** To a solution of cyclopropene **138** (50.4 mg, 0.141 mmol) in CH_2Cl_2 (2.8 mL, c = 0.05 M) at 0 °C, was added AuCl (1.6 mg, 7.0 μmol, 5 mol %). After 2 h at 0 °C, trifluoroacetic acid (TFA) (0.11 mL, 1.4 mmol, 10 equiv) was added dropwise. After 2.5 h, the reaction mixture was cooled to 0 °C and hydrolyzed with water. The resulting mixture was cautiously neutralized by addition of solid K_2CO_3 portionwise. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material indicated the formation of a single diastereomer. After purification by flash chromatography (CH_2Cl_2/MeOH: 95/5 to 85/15, containing 3 drops of 28% aqueous NH_4OH solution per 100 mL of eluent), 30.1 mg (83%, two steps from **138**) of **147** were obtained as a clear oil.



147

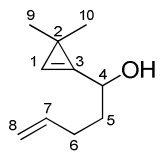
$C_{17}H_{23}NO$
Mol. Wt.: 257,37

IR 1453, 1371, 1275, 1200, 1170, 1096, 1074, 1027, 817, 734, 719, 697, 666, 627, 605 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38–7.26 (m, 5H, H_{10}+H_{11}+H_{12}), 4.60 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, H_8), 4.55 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, $H_{8'}$), 4.12 (br s, 1H, NH), 3.89 (dd, J = 10.2 Hz and J = 4.5 Hz, 1H, H_6), 3.63 (dd, apparent t, J = 10.2 Hz, 1H, H_7), 3.25 (dd, J = 10.2 Hz and J = 4.5 Hz, 1H, $H_{7'}$), 3.22 (dd, J = 12.5 Hz and J = 4.3 Hz, 1H, H_1), 2.86 (dd, J = 12.5 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.74 (s, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.61 (d, J = 0.7 Hz, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.43 (apparent td, J = 9.0 Hz and J = 4.6 Hz, 1H, H_4), 1.07 (m, 1H, H_2), 0.81 (ddd, apparent td, J = 8.7 Hz and J = 4.2 Hz, 1H, H_3), 0.42 (ddd, apparent q, J = 5.1 Hz, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.2 (s, C_9), 129.7 (s, C_5 or C_{14}), 128.4 (d, 2C, C_{10} or C_{11}), 127.7 (d, 2C, C_{11} or C_{10}), 127.6 (d, C_{12}), 124.4 (s, C_{14} or C_5), 73.1 (t, C_8), 67.2 (t, C_7), 51.3 (d, C_6), 36.9 (t, C_1), 19.9 (q, C_{13} or C_{15}), 19.4 (q, C_{15} or C_{13}), 11.1 (d, C_4), 9.6 (d, C_2), 9.2 (t, C_3). **HRMS** calcd for $C_{17}H_{23}NONa$ ($M+Na^+$): 258.18254. Found: 258.18517.

1.4 - Synthesis of bicyclo[4.1.0]heptanes

1.4.1 - Synthesis of cyclopropene-enes

1-(3,3-dimethylcycloprop-1-en-1-yl)pent-4-en-1-ol (148). To a solution of tribromo-cyclopropane **69** (775 mg, 2.53 mmol) in Et_2O (6 mL) at -78 °C, was added dropwise *n*-BuLi (1.92 mL, 2.5 M solution in hexanes, 4.80 mmol, 1.9 equiv). The resulting mixture was warmed to -10 °C, stirred for 1 h at that temperature and cooled to -50 °C. A solution of pent-4-enal (276 mg, 3.28 mmol, 1.3 equiv) was then added and the reaction mixture was allowed to warm to rt. After 0.5 h, H_2O (10 mL) and Et_2O (10 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (pentane/Et_2O: 95/5 to 80/20) to afford 221 mg (57%) of **148** as a colorless oil.



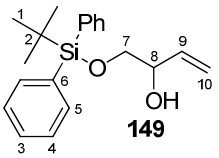
148

$C_{10}H_{16}O$
Mol. Wt.: 152,23

IR 3335, 3079, 1754, 1641, 1450, 1365, 1269, 1180, 1123, 1072, 992, 911, 724, 698, 641 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 6.71 (apparent br s, 1H, H_1), 5.75 (ddt, J = 17.0 Hz,

J = 10.2 Hz and J = 6.7 Hz, 1H, H_7), 5.04 (apparent dq, J = 17.0 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_8), 4.96 (ddt, J = 10.2 Hz, J = 2.0 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, $H_{8'}$), 4.45 (m, 1H, H_4), 2.16–2.11 (m, 2H, H_6), 1.66–1.61 (m, 2H, H_5), 1.242 (s, 3H, H_9 or H_{10}), 1.237 (s, 3H, H_{10} or H_9), 1.14 (d, J = 5.4 Hz, 1H, OH); **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 138.4 (d, C_7), 137.3 (s, C_3), 115.1 (t, C_8), 113.9 (d, C_1), 68.2 (d, C_4), 35.7 (t, C_5), 30.0 (t, C_6), 28.1 (q, C_9 or C_{10}), 27.8 (q, C_{10} or C_9), 20.9 (s, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 152 ($M^{+\bullet}$, 2), 137 ($M–Me^+$, 3), 119 ($M–H_2O–Me^+$, 16), 111 (17), 109 (13), 96 (17), 95 (17), 93 (35), 93 (35), 91 (45), 83 (17), 81 (23), 79 (19), 77 (41), 69 (21), 67 (40), 65 (13), 57 (11), 55 (100), 53 (32). **HRMS** calcd for $C_{10}H_{16}ONa$ ($M+Na^+$): 175.10934. Found: 175.10895.

1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)but-3-en-2-ol (149). To a solution of but-3-ene-1,2-diol (1.80 g, 20.4 mmol), imidazole (3.05 g, 44.8 mmol, 2.2 equiv) and DMAP (229 mg, 2.04 mmol, 0.1 equiv) in DMF (25 mL) at rt, was added dropwise TBDPSCl (5.83 mL, 22.4 mmol, 1.1 equiv). After 1 h at rt, 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 (petroleum ether/EtOAc: 97/3 then 90/10) to afford 6.54 g (98%) of **149** as a colorless oil.



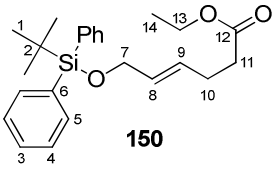
149

$C_{20}H_{26}O_2Si$
Mol. Wt.: 326,50

IR 3360, 1090, 920, 875, 790, 740, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67–7.65 (m, 4H, H_5), 7.46–7.36 (m, 6H, H_3+H_4), 5.79 (ddd, J = 17.3 Hz, J = 10.6 Hz and J = 5.6 Hz, 1H, H_9), 5.31 (apparent dt, J = 17.2 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_{10}), 5.16 (apparent dt, J = 10.6 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, $H_{10'}$), 4.24 (m, 1H, H_8), 3.70 (dd, J = 10.1 Hz and J = 3.8 Hz, 1H, H_7), 3.55 (dd, J = 10.1 Hz and J = 7.4 Hz, 1H, $H_{7'}$), 2.58 (d, J = 3.6 Hz, 1H, OH), 1.07 (s, 9H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 136.6 (d, C_9), 135.6 (d, 4C, C_5), 133.2 (s, C_6), 133.1 (s, $C_{6'}$), 129.8 (d, 2C, C_3), 127.8 (d, 4C, C_4), 116.5 (t, C_{10}), 73.0 (d, C_8), 67.7 (t, C_7), 26.9 (q, 3C, C_1), 19.3 (s, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 269 (M–*t*-Bu^+, 15), 200 (19), 199 (100), 181 (13), 139 (18), 135 (14). *Spectral data match with those reported for this compound.*[216]

[216] Güneş, Y.; Polat, M. F.; Sahin, E.; Fleming, F. F.; Altundas, R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7092-7098.

Ethyl (*E*)-6-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)hex-4-enoate (150). A solution of allylic alcohol **149** (6.54 g, 20.0 mmol) and propanoic acid (75µL, 1.0 mmol, 0.05 equiv) in triethyl orthoacetate (25.7 mL, 140 mmol, 7 equiv) was gradually heated to 140 °C until no more ethanol was collected by distillation. After a further 1.5 h at 140 °C, the reaction mixture was cooled to rt and Et_3N (0.2 mL) was added. Concentration under reduced pressure and purification of the residue by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 97/3 then 90/10) afforded 6.24 g (79%) of **150** as a colorless oil.

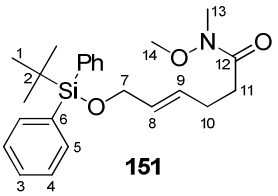


150

$C_{24}H_{32}O_3Si$
Mol. Wt.: 396,59

IR 1735, 1428, 1159, 1110, 1051, 969, 822, 739, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68–7.66 (m, 4H, H_5), 7.44–7.34 (m, 6H, H_3+H_4), 5.71–5.63 (m, 1H, H_9), 5.58 (apparent dt, J = 15.3 Hz and J = 4.6 Hz, 1H, H_8), 4.16–4.14 (m, 2H, H_7), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H_{13}), 2.37–2.33 (m, 4H, H_{10}+H_{11}), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H_{14}), 1.05 (s, 9H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.1 (s, C_{12}), 135.6 (d, 4C, C_5), 133.8 (s, 2C, C_6), 130.0 (d, C_8), 129.6 (d, 2C, C_3), 128.8 (d, C_9), 127.6 (d, 4C, C_4), 64.4 (t, C_7), 60.3 (t, C_{13}), 34.0 (t, C_{11}), 27.5 (t, C_{10}), 26.8 (q, 3C, C_1), 19.2 (s, C_2), 14.3 (q, C_{14}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 340 (M–*i*-$C_4H_8^{+\bullet}$, 27), 339 (M–*t*-Bu^+, 100), 293 (20), 261 (20), 227 (55), 215 (20), 199 (62), 183 (29), 181 (17), 155 (36), 139 (53), 135 (33), 123 (26), 105 (22), 95 (36), 77 (36), 71 (20), 67 (48). **HRMS** calcd for $C_{24}H_{32}O_3SiNa$ (M+Na^+): 419.20129. Found: 419.20154.

(*E*)-6-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-*N*-methoxy-*N*-methylhex-4-enamide (151). To a mixture of ester **150** (6.23 g, 15.7 mmol) and *N*,*O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (2.30 g, 23.6 mmol, 1.5 equiv) in THF (25 mL) at -20 °C, was dropwise slowly added *i*-PrMgCl (21.6 mL, 2 M solution in THF, 43.2 mmol, 2.75 equiv). After 30 min at -10 °C, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of NH_4Cl and EtOAc was 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 (petroleum ether/EtOAc: 70/30 to 50/50) to afford 5.97 g (92%) of **151** as a colorless oil.

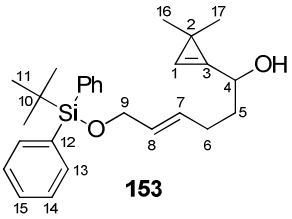


151

$C_{24}H_{33}NO_3Si$
Mol. Wt.: 411,61

IR 1653, 1427, 1381, 1112, 1009, 979, 962, 932, 823, 805, 742, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69–7.65 (m, 4H, H_5), 7.44–7.34 (m, 6H, H_3+H_4), 5.70 (dtt, J = 15.3 Hz, J = 6.4 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_9), 5.60 (dtt, J = 15.3 Hz, J = 4.9 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_8), 4.16 (apparent dq, J = 4.9 Hz and J = 1.3 Hz, 2H, H_7), 3.67 (s, 3H, H_{14}), 3.17 (s, 3H, H_{13}), 2.49 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H_{11}), 2.39–2.33 (m, 2H, H_{10}), 1.05 (s, 9H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.1 (s, low intensity, C_{12}), 135.6 (d, 4C, C_5), 133.9 (s, 2C, C_6), 129.65 (d+d, C_8+C_9), 129.55 (d, 2C, C_3), 127.6 (d, 4C, C_4), 64.5 (t, C_7), 61.2 (q, C_{14}), 32.2 (q, low intensity, C_{13}), 31.6 (t, low intensity, C_{11}), 27.2 (t, C_{10}), 26.8 (q, 3C, C_1), 19.2 (s, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 355 (M–*i*-$C_4H_8^{+\bullet}$, 27), 354 (M–*t*-Bu^+, 100), 276 (36), 246 (4), 213 (5), 199 (23), 156 (7), 135 (22), 114 (8), 105 (12), 91 (8), 77 (17), 67 (20). **HRMS** calcd for $C_{24}H_{33}NO_3SiNa$ ($M+Na^+$): 434.21219. Found: 434.21239.

(*E*)-6-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-1-(3,3-dimethylcycloprop-1-en-1-yl)hex-4-en-1-ol (153). To a solution of Weinreb amide **151** (1.90 g, 4.62 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) at -78 °C, was added DIBAL-H (5.1 mL, 1 M solution in CH_2Cl_2, 5.1 mmol, 1 equiv). After 30 min at -50 °C, the reaction mixture was poured on a saturated aqueous solution of sodium potassium tartrate and Et_2O was added. After stirring 2 h, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude aldehyde **152** which was dissolved in Et_2O (3 mL). The resulting solution was added to a solution of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromocyclopropane **69** (1.18 g, 3.83 mmol, 1.5 equiv) and *n*-BuLi (2.91 mL, 2.5 M solution in hexanes, 7.28 mmol, 2.85 equiv) in Et_2O (10 mL), -78 °C to -10 °C, 1 h] at -50 °C. After 0.5 h, H_2O (10 mL) and Et_2O (10 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 80/20) to afford 894 mg (46%) of **153** as a colorless oil.

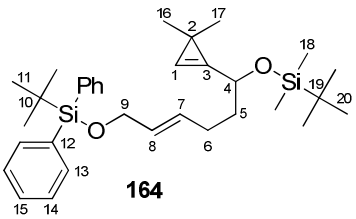


153

$C_{27}H_{36}O_2Si$
Mol. Wt.: 420,66

IR 3330, 1754, 1428, 1110, 1046, 969, 822, 738, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69–7.66 (m, 4H, H_{13}), 7.44–7.34 (m, 6H, H_{14}+H_{15}), 7.03 (br s, 1H, H_1), 5.67 (dtt, J = 15.3 Hz, J = 6.5 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_8), 5.60 (apparent dt, J = 15.3 Hz and J = 4.9 Hz, 1H, H_7), 4.66 (m, 1H, H_4), 4.17 (dd, J = 4.9 Hz and J = 1.2 Hz, 2H, H_9), 2.19 (apparent q, J = 7.2 Hz, 2H, H_6), 1.77–1.64 (m, 3H, H_5+OH), 1.20 (s, 3H, H_{16} or H_{17}), 1.19 (s, 3H, H_{17} or H_{16}), 1.05 (s, 9H, H_{11}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 136.8 (s, C_3), 135.6 (d, 4C, C_{13}), 133.9 (s, 2C, C_{12}), 130.2 (d, C_8), 129.62 (d, C_7), 129.57 (d, 2C, C_{15}), 127.6 (d, 4C, C_{14}), 114.3 (d, C_1), 68.5 (d, C_4), 64.5 (t, C_9), 35.5 (t, C_5), 28.0 (t, C_6), 27.9 (q, C_{16} or C_{17}), 27.6 (q, C_{17} or C_{16}), 26.9 (q, 3C, C_{11}), 20.9 (s, C_2), 19.2 (s, C_{10}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 364 (M–*i*-$C_4H_8^{+\bullet}$, 6), 365 (M–*t*-Bu^+, 20) 293 (12), 285 (9), 217 (9), 215 (9),, 200 (20), 199 (88), 147 (43), 139 (67), 135 (40), 121 (20), 105 (46), 91 (22), 77 (31), 69 (100), 67 (30). **HRMS** calcd for $C_{27}H_{36}O_2SiNa$ (M+Na^+): 443.23768. Found: 443.23795.

(*E*)-10-(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)-2,2,12,12,13,13-hexamethyl-3,3-diphenyl-4,11-dioxa-3,12-disilatetradec-6-ene (164). To a solution of cyclopropenylcarbinol **153** (84.8 mg, 0.202 mmol) and 2,6-lutidine (0.12 mL, 1.01 mmol, 5 equiv) in CH_2Cl_2 (2 mL) at 0 °C, was dropwise added TBSOTf (51 µL, 0.22 mmol, 1.1 equiv). After 2 h at rt, a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and Et_2O were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 98/2) to afford 100 mg (93%) of **164** as a colorless oil.



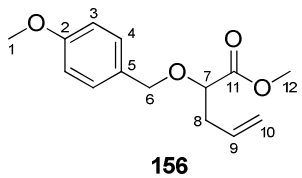
164

$C_{33}H_{50}O_2Si_2$
Mol. Wt.: 534,92

IR 1757, 1472, 1462, 1428, 1362, 1252, 1106, 1051, 968, 835, 775, 738, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70–7.67 (m, 4H, H_{13}), 7.44–7.34 (m, 6H, H_{14}+H_{15}), 6.90 (br s, 1H, H_1), 5.71–5.63 (m, 1H, H_7), 5.57 (dtd, J = 15.3 Hz, J = 4.9 Hz and J = 1.3 Hz, 1H, H_8), 4.66 (m, 1H, H_4), 4.16 (apparent td, J = 4.9 Hz and J = 1.2 Hz, 2H, H_9), 2.18–2.11 (m, 2H, H_6), 1.72–1.65 (m, 2H, H_5), 1.173 (br s, 3H, H_{16} or H_{17}), 1.166 (s, 3H, H_{17} or H_{16}), 1.05 (s, 9H, H_{11}), 0.91 (s, 9H, H_{20}), 0.06 (s, 6H, H_{18}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 137.1 (s, C_3), 135.6 (d, 4C, C_{13}), 133.4 (s, 2C, C_{12}), 130.6 (d,

C_8), 129.6 (d, 2C, C_{15}), 129.2 (d, C_7), 127.6 (d, 4C, C_{14}), 113.7 (d, C_1), 69.0 (d, C_4), 64.6 (t, C_9), 36.4 (t, C_5), 28.1 (t, C_6), 27.9 (q, C_{16} or C_{17}), 27.6 (q, C_{17} or C_{16}), 26.9 (q, 3C, C_{11}), 25.8 (q, 3C, C_{20}), 20.8 (s, C_2), 19.2 (s, C_{10}), 18.3 (s, C_{19}), -4.4 (q, C_{18}), -5.0 (q, $C_{18'}$). **HRMS** calcd for $C_{33}H_{50}O_2Si_2Na$ ($M+Na^+$): 557.32416. Found: 557.32381.

Methyl 2-(4-methoxybenzyloxy)pent-4-enoate (156). To a solution of allyl ester **154**[192] (2.95 g, 12.5 mmol) in THF at -78 °C, were successively added TMSCl (4.75 mL, 37.5 mmol, 3 equiv) and KHMDS (74.9 mL, 0.5 M solution in toluene, 37.5 mmol, 3 equiv). After 15 min at -78 °C and 1 h from -78 °C to rt, the reaction mixture was hydrolysed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and the mixture acidified to pH = 1 by addition of a 1 M solution of hydrochloric. EtOAc was 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 dissolved in a mixture of benzene (35 mL) and MeOH (35 mL) and $TMSCHN_2$ (12.5 mL, 2 M solution in Et_2O, 25.0 mmol, 2 equiv) was added dropwise to the resulting solution. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 75/25) to afford 3.06 g (98%) of **156** as a colorless oil.



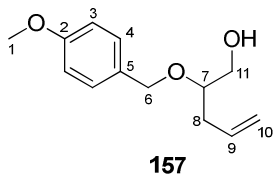
156

$C_{14}H_{18}O_4$
Mol. Wt.: 250,29

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_4), 6.87 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_3), 5.80 (ddt, J = 17.1 Hz, J = 10.2 Hz and J = 7.0 Hz, 1H, H_9), 5.11 (apparent dq, J = 17.1 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_{10}), 5.07 (apparent dq, J = 10.2 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, $H_{10'}$), 4.63 (d, AB syst, J = 11.4 Hz, 1H, H_6), 4.38 (d, AB syst, J = 11.4 Hz, 1H, $H_{6'}$), 3.99 (t, J = 6.3 Hz, 1H, H_7), 3.80 (s, 3H, H_1), 3.73 (s, 3H, H_{12}), 2.53–2.48 (m, 2H, H_8). *Spectral data match with those reported for this compound.*[192]

2-(4-Methoxybenzyloxy)pent-4-en-1-ol (157). To a solution of ester **156** (1.00 g, 4.00 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) at -78 °C, was added DIBAL-H (10.4 mL, 1M solution in hexanes, 2.6 equiv). After 30 min at -20 °C, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of sodium potassium tartrate (100 mL) and Et_2O was added. After stirring for 2 h, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced

pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 80/20 to 50/50) to afford 636 mg (71%) of **157** as a colorless oil.

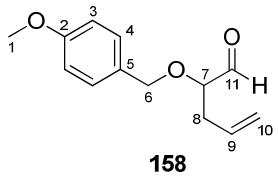


157

$C_{13}H_{18}O_3$
Mol. Wt.: 222,28

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_4), 6.88 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_3), 5.81 (ddt, J = 17.2 Hz, J = 10.1 Hz and J = 7.2 Hz, 1H, H_9), 5.12 (apparent dq, J = 17.2 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{10}), 5.08 (apparent dq, J = 10.1 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, $H_{10'}$), 4.60 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, H_6), 4.46 (d, AB syst, J = 11.2 Hz, 1H, $H_{6'}$), 3.80 (s, 3H, H_1), 3.66 (m, 1H, H_7), 3.59–3.49 (m, 2H, H_{11}), 2.42–2.35 (m, 1H, H_8), 2.34–2.26 (m, 1H, $H_{8'}$), 2.03 (dd, J = 7.5 Hz and J = 5.1 Hz, 1H, OH); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3 (s, C_2), 134.1 (d, C_9), 130.3 (s, C_5), 129.4 (d, 2C, C_4), 117.5 (t, C_{10}), 113.9 (d, 2C, C_3), 78.7 (d, C_7), 71.2 (t, C_6), 64.0 (t, C_{11}), 55.2 (q, C_1), 35.3 (t, C_8). *Spectral data match with those reported for this compound.*[217]

2-(4-Methoxybenzyloxy)pent-4-enal (158). To a mixture of alcohol **157** (635 mg, 2.86 mmol) and $NaHCO_3$ (1.20 g, 14.3 mmol, 5 equiv) in CH_2Cl_2 (15 mL) at rt, was added Dess-Martin periodinane (1.45 g, 3.43 mmol, 1.2 equiv). After 1 h, a 25% aqueous solution of NaS_2O_3 (10 mL) and water were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic 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 70/30) to afford 532 mg (85%) of **158** as a colorless oil.



158

$C_{13}H_{16}O_3$
Mol. Wt.: 220,26

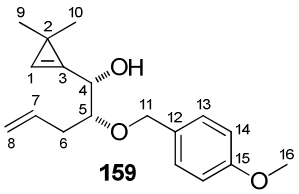
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_{11}), 7.28 (br d, J = 8.5 Hz, 2H, H_4), 6.89 (br d, J = 8.5 Hz, 2H, H_3), 5.80 (ddt, J = 17.1 Hz, J = 10.2 Hz and J = 7.0 Hz, 1H, H_9), 5.18–5.09 (m, 2H, H_{10}), 4.60 (d, AB syst, J = 11.4 Hz, 1H, H_6), 4.56 (d, AB syst, J = 11.4 Hz, 1H, $H_{6'}$), 3.83–3.79 (m, 1H, H_7), 3.81 (s, 3H, H_1), 2.53–2.40 (m, 2H, H_8); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 203.3 (d, C_{11}), 159.5 (s, C_2), 132.4 (d, C_9), 129.7 (d, 2C, C_4), 129.2 (s, C_5), 118.4 (t, C_{10}), 113.9 (d, 2C, C_3), 82.5 (d, C_7), 72.2 (t, C_6), 55.2 (q, C_1), 34.6 (t, C_8).

[217] Crimmins, M. T.; Ellis, J. M.; Emmitte, K. A.; Haile, P. A.; McDougall, P. J.; Parrish, J. D.; Zuccarello, J. L. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9223–9234.

Addition of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium to aldehyde 158. 3,3-Dimethyl-cyclopropenyllithium [generated from tribromocyclopropane **69** (1.17 g, 3.80 mmol, 3 equiv) and *n*-BuLi (2.89 mL, 2.5 M solution in hexanes, 5.7 mmol, 5.7 equiv) in Et_2O (8 mL) (-78 °C to -10 °C, 1 h at -10 °C)] was condensed with freshly prepared **158** (279 mg, 1.27 mmol, 1 equiv) (-70 °C, 1 h then -70 °C to -10 °C). After work-up, analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material indicated the presence of two epimeric cyclopropenylcarbinols **159** and **160** in a 65:35 ratio. The crude material was purified by flash chromatography (toluene/EtOAc: 90/10) to afford 168 mg (47%) of **159** and 103 mg (29%) of **160** as colorless oils.

Addition of 3,3-dimethylcyclopropenylmagnesium bromide to aldehyde 158. To a solution of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromocyclopropane **69** (463 mg, 1.51 mmol, 3 equiv) and *n*-BuLi (1.15 mL, 2.5 M solution in hexanes, 2.87 mmol, 5.7 equiv) in Et_2O (5 mL) (-78 °C to -10 °C, 1 h at -10 °C)] at -10 °C, was added anhydrous $MgBr_2$•OEt_2 (585 mg, 2.26 mmol, 4.5 equiv). After 10 min at -10 °C, the reaction mixture was cooled to -78 °C and a solution of aldehyde **158** (111 mg, 0.503 mmol) in Et_2O (1 mL) was added. The reaction mixture was stirred for 1 h at -78 °C. After usual work-up, analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material indicated the presence of two epimeric cyclopropenylcarbinols **159** and **160** in a 10:90 ratio. The crude material was purified by flash chromatography (toluene/EtOAc: 90/10) to afford 94.5 mg (65%) of **160** as a colorless oil.

(1*S,2*R**)-1-(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)-2-(4-methoxybenzyloxy)pent-4-en-1-ol (159)**

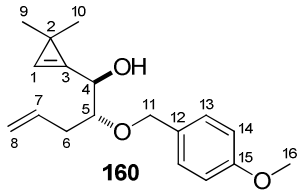


$C_{18}H_{24}O_3$
Mol. Wt.: 288,38

IR 3436, 1751, 1641, 1613, 1586, 1513, 1302, 1246, 1174, 1075, 1034, 994, 914, 821, 666 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (br d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{13}), 7.16 (br s, 1H, H_1), 6.87 (br d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{14}), 5.86 (ddt, J = 17.1 Hz, J = 10.2 Hz and J = 7.2 Hz, 1H, H_7), 5.12 (apparent dq, J = 17.1 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_8), 5.07 (apparent dq, J = 10.2 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, $H_{8'}$), 4.79 (ddd, J = 6.2 Hz, J = 3.1 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_4), 4.61 (d, AB syst, J = 11.3 Hz, 1H, H_{11}), 4.53 (d, AB syst, J = 11.3 Hz, 1H, $H_{11'}$), 3.80 (s, 3H, H_{16}), 3.65 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 5.5 Hz and J = 3.1 Hz, 1H, H_5), 2.48 (dddt, J = 14.4 Hz, J = 7.5 Hz, J = 6.6 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_6), 2.31 (d, J = 6.2 Hz, 1H, OH), 2.25 (m, 1H, $H_{6'}$), 1.20 (s, 3H, H_9 or H_{10}), 1.18 (s, 3H, H_{10} or H_9); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.2 (s, C_{15}), 134.9 (d, C_7), 133.7 (s, C_3), 130.4 (s, C_{12}),

129.3 (d, 2C, C_{13}), 117.2 (t, C_8), 116.7 (d, C_1), 113.8 (d, 2C, C_{14}), 80.8 (d, C_5), 71.8 (t, C_{11}), 70.2 (d, C_4), 55.3 (q, C_{16}), 34.5 (t, C_6), 27.9 (q, C_9 or C_{10}), 27.5 (q, C_{10} or C_9), 20.7 (s, C_2). **HRMS** calcd for $C_{18}H_{24}O_3Na$ ($M+Na^+$): 311.16177. Found: 311.16112.

(1*R,2*R**)-1-(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)-2-(4-methoxybenzyloxy)pent-4-en-1-ol (160)**

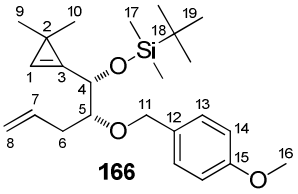


160

$C_{18}H_{24}O_3$
Mol. Wt.: 288,38

IR 3446, 1752, 1641, 1613, 1586, 1513, 1455, 1364, 1302, 1247, 1174, 1073, 1034, 915, 821 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (br d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{13}), 7.15 (br s, 1H, H_1), 6.88 (br d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{14}), 5.91 (ddt, J = 17.2 Hz, J = 10.1 Hz and J = 7.2 Hz, 1H, H_7), 5.16 (apparent dq, J = 17.2 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_8), 5.12 (apparent dq, J = 10.1 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, $H_{8'}$), 4.63 (d, AB syst, J = 10.8 Hz, 1H, H_{11}), 4.61 (ddd, J = 6.3 Hz, J = 5.0 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_4), 4.49 (d, AB syst, J = 10.8 Hz, 1H, $H_{11'}$), 3.81 (s, 3H, H_{16}), 3.55 (ddd, apparent q, J = 5.8 Hz, 1H, H_5), 2.63 (d, J = 5.0 Hz, 1H, OH), 2.54 (dddt, J = 14.4 Hz, J = 6.7 Hz, J = 5.3 Hz and J = 1.3 Hz, 1H, H_6), 2.37 (dddt, J = 14.4 Hz, J = 7.3 Hz, J = 5.9 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, $H_{6'}$), 1.22 (s, 3H, H_9 or H_{10}), 1.19 (s, 3H, H_{10} or H_9); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3 (s, C_{15}), 134.4 (s, C_3), 134.1 (d, C_7), 130.1 (s, C_{12}), 129.5 (d, 2C, C_{13}), 117.8 (t, C_8), 116.6 (d, C_1), 113.8 (d, 2C, C_{14}), 80.4 (d, C_5), 72.3 (t, C_{11}), 70.1 (d, C_4), 55.3 (q, C_{16}), 35.0 (t, C_6), 28.0 (q, C_9 or C_{10}), 27.5 (q, C_{10} or C_9), 20.8 (s, C_2). **HRMS** calcd for $C_{18}H_{24}O_3Na$ ($M+Na^+$): 311.16177. Found: 311.16132.

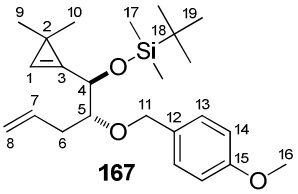
***tert*-Butyl{[(1*S**,2*R**)-1-(3,3-dimethylcycloprop-1-en-1-yl)-2-(4-methoxybenzyloxy)pent-4-en-1-yl]oxy}dimethylsilane (166).** To a solution of cyclopropenylcarbinol **159** (99.2 mg, 0.344 mmol) and 2,6-lutidine (0.20 mL, 1.72 mmol, 5 equiv) in CH_2Cl_2 (5 mL) at 0 °C, was dropwise added TBSOTf (0.16 mL, 0.69 mmol, 2 equiv). After 1 h at rt, a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and Et_2O were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (pentane/Et_2O: 99/1 to 96/4) to afford 101.1 mg (73%) of **166** as a colorless oil.



$C_{24}H_{38}O_3Si$
Mol. Wt.: 402,64

IR 1754, 1641, 1613, 1587, 1513, 1463, 1247, 1173, 1088, 1038, 1005, 940, 912, 834, 775 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.30 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{13}), 6.91 (br s, 1H, H_1), 6.81 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{14}), 6.01 (dddd, J = 17.1 Hz, J = 10.2 Hz, J = 7.7 Hz and J = 6.4 Hz, 1H, H_7), 5.15 (apparent dq, J = 17.1 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_8), 5.06 (ddt, J = 10.2 Hz, J = 2.2 Hz, and J = 1.2 Hz, 1H, $H_{8'}$), 4.95 (dd, J = 2.4 Hz, and J = 1.6 Hz, 1H, H_4), 4.62 (d, AB syst, J = 11.3 Hz, 1H, H_{11}), 4.46 (d, AB syst, J = 11.3 Hz, 1H, $H_{11'}$), 3.62 (ddd, J = 8.0 Hz, J = 4.2 Hz and J = 2.4 Hz, 1H, H_5), 3.29 (s, 3H, H_{16}), 2.67 (apparent dddt, J = 14.7 Hz, J = 7.6 Hz, J = 4.2 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_6), 2.41 (apparent dddt, J = 14.7 Hz, J = 7.6 Hz, J = 4.2 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, $H_{6'}$), 1.34 (s, 3H, H_9 or H_{10}), 1.32 (s, 3H, H_{10} or H_9), 1.02 (s, 9H, H_{19}), 0.13 (s, 3H, H_{17}), 0.12 (s, 3H, $H_{17'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 159.7 (s, C_{15}), 136.5 (d, C_7), 135.6 (s, C_3), 131.4 (s, C_{12}), 129.5 (d, 2C, C_{13}), 116.6 (t, C_8), 116.1 (d, C_1), 114.0 (d, 2C, C_{14}), 82.2 (d, C_5), 72.2 (t, C_{11}), 71.9 (d, C_4), 54.8 (q, C_{16}), 35.6 (t, C_6), 28.3 (q, C_9 or C_{10}), 28.1 (q, C_{10} or C_9), 26.1 (q, 3C, C_{19}), 21.2 (s, C_2), 18.5 (s, C_{18}), -4.5 (q, C_{17}), -4.7 (q, $C_{17'}$). **HRMS** calcd for $C_{24}H_{38}O_3SiNa$ ($M+Na^+$): 425.24824. Found: 425.24692.

***tert*-Butyl{[(1*R**,2*R**)-1-(3,3-dimethylcycloprop-1-en-1-yl)-2-(4-methoxybenzyloxy)pent-4-en-1-yl]oxy}dimethylsilane (167).** To a solution of cyclopropenylcarbinol **160** (94.7 mg, 0.328 mmol) and 2,6-lutidine (0.19 mL, 1.64 mmol, 5 equiv) in CH_2Cl_2 (5 mL) at 0 °C, was dropwise added TBSOTf (0.15 mL, 0.66 mmol, 2 equiv). After 1 h at rt, a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and Et_2O were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (pentane/Et_2O: 99/1 to 96/4) to afford 80.6 mg (61%) of **167** as a colorless oil.



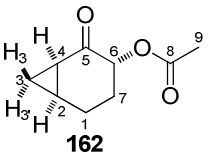
$C_{24}H_{38}O_3Si$
Mol. Wt.: 402,64

IR 1750, 1641, 1613, 1587, 1513, 1463, 1362, 1247, 1173, 1089, 1038, 1005, 911, 835, 776, 669 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.29 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{13}), 6.97 (br s, 1H, H_1), 6.81 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{14}), 6.07 (ddt, J = 17.2 Hz, J = 10.2 Hz and J = 7.0 Hz, 1H, H_7), 5.18 (apparent dq, J = 17.2 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_8), 5.08 (apparent dq, J = 10.2 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, $H_{8'}$), 4.86 (dd, J = 6.2 Hz, and J = 1.4 Hz, 1H, H_4), 4.60 (d, AB syst, J = 11.4 Hz, 1H, H_{11}), 4.52 (d,

AB syst, J = 11.4 Hz, 1H, $H_{11'}$), 3.60 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 6.2 Hz and J = 3.3 Hz, 1H, H_5), 3.30 (s, 3H, H_{16}), 2.63 (m, 1H, H_6), 2.37 (m, 1H, $H_{6'}$), 1.38 (s, 3H, H_9 or H_{10}), 1.33 (s, 3H, H_{10} or H_9), 1.00 (s, 9H, H_{19}), 0.09 (s, 3H, H_{17}), 0.08 (s, 3H, $H_{17'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 159.7 (s, C_{15}), 136.3 (d, C_7), 135.4 (s, C_3), 131.5 (s, C_{12}), 129.5 (d, 2C, C_{13}), 117.0 (d, C_1), 116.7 (t, C_8), 114.0 (d, 2C, C_{14}), 81.7 (d, C_5), 72.7 (t, C_{11}), 71.3 (d, C_4), 54.8 (q, C_{16}), 35.6 (t, C_6), 28.6 (q, C_9 or C_{10}), 28.1 (q, C_{10} or C_9), 26.1 (q, 3C, C_{19}), 21.3 (s, C_2), 18.4 (s, C_{18}), -4.5 (q, C_{17}), -4.8 (q, $C_{17'}$). **HRMS** calcd for $C_{24}H_{38}O_3SiNa$ ($M+Na^+$): 425.24824. Found: 425.24704.

1.4.2 - Gold-catalyzed cycloisomerisation of cyclopropene-enes 148, 153, 164, 166 and 167

(1*R,3*R**,6*S**)-2-Oxobicyclo[4.1.0]heptan-3-yl acetate (162).** To a solution of cyclopropene **148** (31.0 mg, 0.204 mmol) in CH_2Cl_2 (4.1 mL, c = 0.05 M) at 0 °C, was added AuCl (2.4 mg, 10 µmol, 5 mol %). After 30 min at 0 °C, Et_3N (57 µL, 0.41 mmol, 2 equiv), DMAP (5.0 mg, 4.1 µmol, 0.2 equiv) and Ac_2O (38 µL, 0.41 mmol, 2 equiv) were successively added. After 1 h at 0 °C, the reaction mixture was cooled to -78 °C and a slow stream of ozone in oxygen was passed through the solution until a blue color persisted. Excess ozone was immediately purged by argon bubbling until the exhausted gas showed a negative test against a wet starch/KI paper. A solution of PPh_3 (107 mg, 0.407 mmol, 2 equiv) in CH_2Cl_2 (2 mL) was then added to the reaction mixture which was allowed to warm to rt. After 2 h, a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (pentane/EtOAc: 80/20 to 50/50) to afford 22.7 mg (66%) of **162** as a colorless oil.



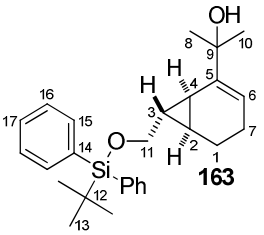
162

$C_9H_{12}O_3$
Mol. Wt.: 168,19

IR 1742, 1706, 1434, 1372, 1237, 1214, 1072, 952, 927, 892, 826 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.05 (dd, J = 11.0 Hz and J = 5.6 Hz, 1H, H_6), 2.14 (s, 3H, H_9), 2.10–1.78 (m, 6H, H_1+H_2+H_4+H_7), 1.36 (ddd, apparent td, J = 9.1 Hz and J = 5.4 Hz, 1H, $H_{3'}$), 1.13 (apparent q, J = 5.4 Hz, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 203.0 (s, C_5), 170.0 (s, C_8), 71.9 (d, C_6), 31.9 (t, C_1), 26.1 (d, C_4), 21.7 (t, C_7), 21.0 (q, C_9), 20.8 (d, C_2), 18.1 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 168 ($M^{+\bullet}$, 2), 126 (20), 125 (48), 108 ($M–AcOH^{+\bullet}$,

47), 97 (39), 83 (12), 82 (17), 81 (90), 80 (45), 79 (100), 70 (11), 69 (44), 55 (78), 54 (37), 53 (40). **HRMS** calcd for $C_9H_{12}O_3Na$ ($M+Na^+$): 191.06787. Found: 191.06765. *Spectral data match with those reported for this compound.*[194]

2-{(1*S,6*R**,7*S**)-7-[(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl]bicyclo[4.1.0]hept-2-en-2-yl}-propan-2-ol (163).** To a solution of cyclopropene **153** (28.2 mg, 67.0 µmol) in CH_2Cl_2 (1.3 mL, *c* = 0.05 M) at 0 °C, were successively added $(Ph_3P)AuCl$ (1.2 mg, 3.4 µmol, 5 mol %) and $AgSbF_6$ (1.7 mg, 3.4 µmol, 5 mol %). After 10 min at 0 °C, the reaction mixture was filtered through a short pad of Celite (CH_2Cl_2) and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 then 80/20) to afford 19.3 mg (68%) of **163** as a colorless oil.



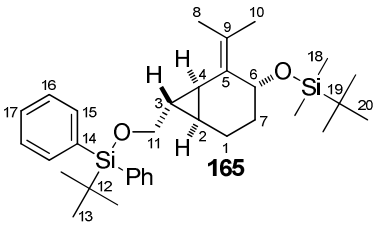
$C_{27}H_{36}O_2Si$
Mol. Wt.: 420,66

IR 3361, 1428, 1361, 1111, 1087, 1059, 823, 800, 739, 701 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69–7.66 (m, 4H, H_{15}), 7.44–7.35 (m, 6H, H_{16}+H_{17}), 5.47 (ddd, *J* = 6.4 Hz, *J* = 2.3 Hz and *J* = 0.8 Hz, 1H, H_6), 3.69 (dd, *J* = 10.7 Hz and *J* = 5.5 Hz, 1H, H_{11}), 3.46 (dd, *J* = 10.7 Hz and *J* = 7.0 Hz, 1H, $H_{11'}$), 2.05–1.96 (m, 1H, H_7), 1.84–1.68 (m, 2H, H_1+$H_{7'}$), 1.62–1.44 (m, 2H, $H_{1'}$+OH), 1.40 (s, 3H, H_8 or H_{10}), 1.39 (s, 3H, H_{10} or H_8), 1.29–1.10 (m, 3H, H_2+H_3+H_4), 1.04 (s, 9H, H_{13}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 145.6 (s, C_5), 135.64 (d, 2C, C_{15}), 135.60 (d, 2C, $C_{15'}$), 133.9 (s, C_{14}), 133.8 (s, $C_{14'}$), 129.6 (d, 2C, C_{17}), 127.6 (d, 4C, C_{16}), 113.8 (d, C_6), 73.2 (s, C_9), 66.8 (t, C_{11}), 29.1 (q, C_8 or C_{10}), 28.9 (q, C_{10} or C_8), 26.8 (q, 3C, C_{13}), 26.1 (d, C_4), 20.8 (t, C_7), 19.2 (s, C_{12}), 18.7 (d, C_2 or C_3), 18.2 (t, C_1), 15.3 (d, C_3 or C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 402 (M–$H_2O^{+\bullet}$, 0.8), 345 (18), 200 (18), 199 (100), 147 (80), 145 (19), 135 (20), 123 (22), 121 (22), 120 (27), 119 (42), 105 (98), 91 (38), 79 (16), 77 (31). **HRMS** calcd for $C_{27}H_{36}O_2SiNa$ ($M+Na^+$): 443.23768. Found: 443.23781.

Cycloisomerisation of cyclopropene-ene 164. To a solution of cyclopropene **164** (74.2 mg, 0.139 mmol) in CH_2Cl_2 (2.8 mL, *c* = 0.05 M) at 0 °C, was added AuCl (1.6 mg, 6.9 µmol, 5 mol %). After 20 min at 0 °C, the reaction mixture was filtered through a short pad of Celite (CH_2Cl_2) and the filtrate was evaporated under reduced pressure. Analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material indicated the formation of a 85:15 mixture of diastereomers

(**165**/**165'** = 85:15). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 98/2 to 96/4) gave 68.7 mg (93%) of a mixture of **165** and **165'** (**165**/**165'** = 85:15) as a colorless oil.

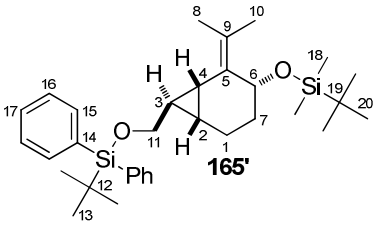
***tert*-Butyl{[(1*S**,3*R**,6*R**,7*S**)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-isopropylidene-bicyclo-[4.1.0]heptan-7-yl]methoxy}diphenylsilane (165).**



$C_{33}H_{50}O_2Si_2$
Mol. Wt.: 534,92

IR 1423, 1249, 1110, 1080, 1047, 1004, 833, 804, 772, 738, 700 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70–7.67 (m, 4H, H_{15}), 7.44–7.33 (m, 6H, H_{16}+H_{17}), 4.49 (br d, J = 4.0 Hz, 1H, H_6), 3.70 (dd, J = 10.6 Hz and J = 5.7 Hz, 1H, H_{11}), 3.50 (dd, J = 10.6 Hz and J = 7.1 Hz, 1H, $H_{11'}$), 2.17–2.07 (m, 1H, H_7), 1.80 (s, 3H, H_8 or H_{10}), 1.72 (s, 3H, H_{10} or H_8), 1.65–1.52 (m, 2H, H_1+$H_{7'}$), 1.31–1.25 (m, 1H, $H_{1'}$), 1.08–0.98 (m, 1H, H_4), 1.04 (s, 9H, H_{13}), 0.95–0.85 (m, 1H, H_3), 0.87 (s, 9H, H_{20}), 0.75–0.68 (m, 1H, H_2), 0.04 (s, 3H, H_{18}), -0.01 (s, 3H, H_{18}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 135.7 (d, 2C, C_{15}), 135.6 (d, 2C, $C_{15'}$), 134.1 (s, C_{14}), 134.0 (s, $C_{14'}$), 130.9 (s, C_5 or C_9), 129.5 (d, 2C, C_{17}), 129.1 (s, C_9 or C_5), 127.6 (d, 2C, C_{16}), 127.5 (d, 2C, $C_{16'}$), 68.1 (t, C_{11}), 63.7 (d, C_6), 27.9 (t, C_1), 26.8 (q, 3C, C_{13}), 25.9 (q, 3C, C_{20}), 25.1 (d, C_4), 20.1 (q, C_8 or C_{10}), 19.7 (q, C_{10} or C_8), 19.2 (s, C_{12}), 18.3 (d, C_2 or C_3), 18.2 (s, C_{19}), 16.2 (t, C_7), 15.7 (d, C_3 or C_2), -4.4 (q, C_{18}), -4.6 (q, $C_{18'}$); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 477 (M–*t*-Bu^+, 0.5), 345 (10), 199 (56), 147 (29), 146 (26), 105 (44), 91 (25), 75 (100). **HRMS** calcd for $C_{33}H_{50}O_2Si_2Na$ (M+Na^+): 557.32416. Found: 557.32331.

***tert*-Butyl{[(1*R**,3*R**,6*S**,7*R**)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-isopropylidene-bicyclo-[4.1.0]heptan-7-yl]methoxy}diphenylsilane (165').**

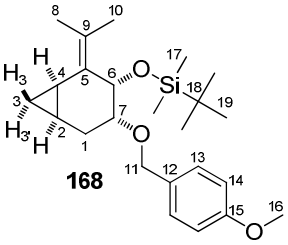


$C_{33}H_{50}O_2Si_2$
Mol. Wt.: 534,92

Only the following signals can be assigned unambiguously: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70–7.67 (m, 4H, H_{15}), 7.44–7.33 (m, 6H, H_{16}+H_{17}), 4.67 (m, 1H, H_6), 3.65 (dd, J = 10.7 Hz and J = 5.8 Hz, 1H, H_{11}), 3.54 (dd, J = 10.7 Hz and J = 6.3 Hz, 1H, $H_{11'}$), 1.77 (s, 3H, H_8 or H_{10}), 1.76 (s, 3H, H_{10} or H_8), 1.06 (s, 9H, H_{13}). *Signals corresponding to **165'** cannot be unambiguously assigned by examination of the ^{13}C NMR spectrum*.

Cycloisomerisation of cyclopropene-ene 166. To a solution of cyclopropene **166** (79.2 mg, 0.197 mmol) in CH_2Cl_2 (3.9 mL, *c* = 0.05 M) at 0 °C, was added AuCl (2.3 mg, 10 µmol, 5 mol %). After 1 h at 0 °C, the reaction mixture was filtered through a short pad of Celite (CH_2Cl_2) and the filtrate was evaporated under reduced pressure. Analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material indicated the formation of a 90:10 mixture of diastereomers (**168**/**168'** = 90:10). Purification by flash chromatography (pentane/Et_2O: 99/1 to 96/4) gave 64.9 mg (82%) of a mixture of **168** and **168'** (**168**/**168'** = 90:10) as a colorless oil.

***tert*-Butyl{[(1*R**,3*S**,4*R**,6*R**)-4-(4-methoxybenzyloxy)-2-isopropylidene-bicyclo[4.1.0]-heptan-3-yl]oxy}dimethylsilane (168).**

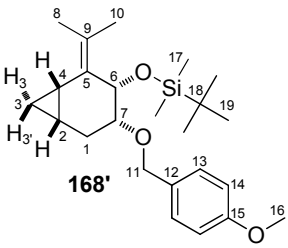


168

$C_{24}H_{38}O_3Si$
Mol. Wt.: 402,64

IR 1613, 1513, 1246, 1087, 1036, 1010, 832, 772, 742, 674 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.26 (br d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_{13}), 6.80 (br d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_{14}), 4.75 (br s, 1H, H_6), 4.39 (d, AB syst, *J* = 11.6 Hz, 1H, H_{11}), 4.35 (d, AB syst *J* = 11.6 Hz, 1H, $H_{11'}$), 3.29 (s, 3H, H_{16}), 3.00 (apparent ddd, *J* = 11.3 Hz, *J* = 5.4 Hz and *J* = 1.3 Hz, 1H, H_7), 2.43 (app td, *J* = 11.8 Hz and *J* = 5.9 Hz, 1H, H_1), 2.09 (apparent dd, *J* = 12.4 Hz and *J* = 5.5 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.71 (s, 3H, H_8 or H_{10}), 1.69 (s, 3H, H_{10} or H_8), 1.32–1.24 (m, 1H, H_4), 1.21–1.13 (m, 1H, H_2), 1.09 (s, 9H, H_{19}), 0.60 (app td, *J* = 8.8 Hz and *J* = 4.2 Hz, 1H, $H_{3'}$), 0.27 (s, 3H, H_{17}), 0.19 (s, 3H, $H_{17'}$), 0.17 (apparent q, *J* = 5.0 Hz, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 159.6 (s, C_{15}), 133.3 (s, C_5 or C_9), 131.6 (s, C_9 or C_5), 130.1 (s, C_{12}), 129.2 (d, 2C, C_{13}), 114.0 (d, 2C, C_{14}), 77.0 (d, C_7), 70.2 (t, C_{11}), 67.5 (d, C_6), 54.7 (q, C_{16}), 26.3 (q, 3C, C_{19}), 24.4 (t, C_1), 20.7 (q, C_8 or C_{10}), 19.7 (q, C_{10} or C_8), 18.8 (s, C_{18}), 12.8 (d, C_2 or C_4), 12.7 (d, C_4 or C_2), 11.3 (t, C_3), -3.9 (q, C_{17}), -4.3 (q, $C_{17'}$); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 402 ($M^{+\bullet}$, 0.02), 345 (M–*t*-Bu^+, 1), 281 (M–PMB^+, 4), 121 (100), 107 (3), 91 (7), 75 (13), 73 (20). **HRMS** calcd for $C_{24}H_{38}O_3SiNa$ ($M+Na^+$): 425.24824. Found: 425.24831.

***tert*-Butyl{[(1*S**,3*S**,4*R**,6*S**)-4-(4-methoxybenzyloxy)-2-isopropylidene-bicyclo[4.1.0]-heptan-3-yl]oxy}dimethylsilane (168').**



168'

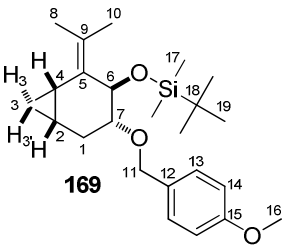
$C_{24}H_{38}O_3Si$
Mol. Wt.: 402,64

Only the following signals can be assigned unambiguously: **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.30 (br d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{13}), 6.84 (br d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{14}), 4.98 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H_6), 4.50 (d, AB syst,

J = 11.8 Hz, 1H, H_{11}), 4.46 (d, AB syst J = 11.6 Hz, 1H, $H_{11'}$), 3.50–3.46 (m, 1H, H_7), 3.30 (s, 3H, H_{16}), 2.61–2.57 (m, 1H, H_1), 1.95–1.90 (m, 1H, $H_{1'}$), 1.60 (s, 3H, H_8 or H_{10}), 1.59 (s, 3H, H_{10} or H_8), 1.06 (s, 9H, H_{19}), 0.21 (s, 3H, H_{17}), 0.19 (s, 3H, $H_{17'}$). *Signals corresponding to* ***168'*** *cannot be unambiguously assigned by examination of the* ^{13}*C NMR spectrum*.

Cycloisomerisation of cyclopropene-ene 167. To a solution of cyclopropene **167** (59.2 mg, 0.147 mmol) in CH_2Cl_2 (2.9 mL, c = 0.05 M) at 0 °C, was added AuCl (1.7 mg, 7.4 µmol, 5 mol %). After 30 min at 0 °C, the reaction mixture was filtered through a short pad of Celite (CH_2Cl_2) and the filtrate was evaporated under reduced pressure. Analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material indicated the formation of a 91:9 mixture of diastereomers (**169**/**169'** = 91:9). Purification by flash chromatography (pentane/Et_2O: 98/2 to 96/4) gave 44.3 mg (75%) of a mixture of **169** and **169'** (**169**/**169'** = 91:9) as a clear oil.

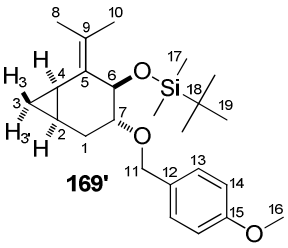
***tert*-Butyl{[(1*S**,3*R**,4*R**,6*S**)-4-(4-methoxybenzyloxy)-2-isopropylidene-bicyclo[4.1.0]-heptan-3-yl]oxy}dimethylsilane (169).**



$C_{24}H_{38}O_3Si$
Mol. Wt.: 402,64

IR 1613, 1587, 1513, 1462, 1301, 1247, 1118, 1063, 1039, 1006, 859, 833, 773 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.14 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{13}), 6.75 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{14}), 4.72 (d, J = 4.5 Hz, 1H, H_6), 4.30 (d, AB syst, J = 11.6 Hz, 1H, H_{11}), 4.23 (d, AB syst J = 11.6 Hz, 1H, $H_{11'}$), 3.67 (ddd, J = 6.7 Hz, J = 4.5 Hz and J = 2.2 Hz, 1H, H_7), 3.28 (s, 3H, H_{16}), 2.37 (ddd, J = 14.5 Hz, J = 6.3 Hz and J = 4.5 Hz, 1H, H_1), 2.02 (apparent br d, J = 14.4 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.82 (s, 3H, H_8 or H_{10}), 1.76 (d, J = 1.3 Hz, 3H, H_{10} or H_8), 1.39 (apparent q, J = 7.9 Hz, 1H, H_4), 1.06–0.99 (m, 1H, H_2), 1.01 (s, 9H, H_{19}), 0.79–0.72 (m, 2H, H_3), 0.11 (s, 3H, H_{17}), 0.10 (s, 3H, $H_{17'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 159.6 (s, C_{15}), 132.0 (s, C_5 or C_9), 131.5 (s, C_9 or C_5), 130.1 (s, C_{12}), 129.1 (d, 2C, C_{13}), 114.1 (d, 2C, C_{14}), 78.1 (d, C_7), 70.7 (t, C_{11}), 66.4 (d, C_6), 54.8 (q, C_{16}), 26.1 (q, 3C, C_{19}), 23.0 (t, C_1), 20.8 (q, C_8 or C_{10}), 19.8 (q, C_{10} or C_8), 18.4 (s, C_{18}), 12.2 (d, C_4), 12.1 (t, C_3), 9.9 (d, C_2), -4.1 (q, C_{17}), -4.4 (q, $C_{17'}$); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 402 ($M^{+\bullet}$, 0.2), 345 (M–*t*-Bu^+, 0.3), 281 (M–PMB^+, 17), 121 (100), 107 (5), 93 (6), 91 (10), 75 (25), 73 (36). **HRMS** calcd for $C_{24}H_{38}O_3SiNa$ ($M+Na^+$): 425.24824. Found: 425.24721.

***tert*-Butyl{[(1*R**,3*R**,4*R**,6*R**)-4-(4-methoxybenzyloxy)-2-isopropylidene-bicyclo[4.1.0]-heptan-3-yl]oxy}dimethylsilane (169').**



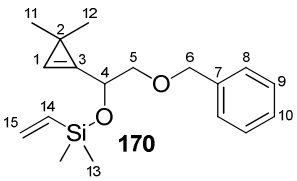
169'

$C_{24}H_{38}O_3Si$
Mol. Wt.: 402,64

Only the following signals can be assigned unambiguously: **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.22 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{13}), 6.79 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{14}), 4.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H_6), 4.48 (d, AB syst, J = 11.7 Hz, 1H, H_{11}), 4.38 (d, AB syst J = 11.7 Hz, 1H, $H_{11'}$), 3.90 (m, 1H, H_7), 3.30 (s, 3H, H_{16}), 2.61 (br d, J = 12.2 Hz, 1H, H_1), 1.96 (br d, J = 12.2 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.72 (s, 3H, H_8 or H_{10}), 1.66 (s, 3H, H_{10} or H_8), 0.97 (s, 9H, H_{19}), 0.12 (s, 3H, H_{17}), 0.09 (s, 3H, $H_{17'}$). *Signals corresponding to **169'** cannot be unambiguously assigned by examination of the ^{13}C NMR spectrum.*

1.5 - Synthesis and cycloisomerization of cyclopropene-enes 170 and 174

[2-(benzyloxy)-1-(3,3-dimethylcycloprop-1-en-1-yl)ethoxy]dimethyl(vinyl)silane (170). To a solution of alcohol **70** (297 mg, 1.36 mmol), Et_3N (0.38 mL, 2.72 mmol, 2 equiv) and DMAP (33.2 mg, 0.272 mmol, 0.2 equiv) in CH_2Cl_2 (10 mL) at 0 °C, was added chlorodimethylvinylsilane (0.23 mL, 1.64 mmol, 1.2 equiv). After 0.5 h at rt, H_2O was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. 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: 98/2 to 95/5) to afford 328 mg (80%) of silyl ether **170** as a colorless oil.



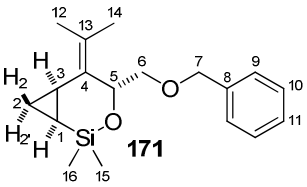
170

$C_{18}H_{26}O_2Si$
Mol. Wt.: 302,48

IR 1755, 1594, 1453, 1407, 1364, 1251, 1129, 1097, 1007, 957, 834, 783, 733, 696 m^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.32–7.28 (m, 2H, H_8), 7.20–7.17 (m, 2H, H_9), 7.11–7.07 (m, 1H, H_{10}), 6.88 (apparent br s, 1H, H_1), 6.24 (dd, J = 20.4 Hz and J = 14.9 Hz, 1H, H_{14}), 5.95 (dd, J = 14.9 Hz and J = 3.8 Hz, 1H, H_{15}), 5.82 (dd, J = 20.4 Hz and J = 3.9 Hz, 1H, $H_{15'}$), 5.01 (ddd, J = 6.6 Hz and J = 5.2 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_4), 4.40 (d, AB syst, J = 12.0 Hz, 1H, H_6), 4.36 (d, AB syst, J = 12.0 Hz, 1H, $H_{6'}$), 3.64–3.58 (m, 2H, H_5), 1.29 (s, 3H, H_{11} or H_{12}), 1.28 (s, 3H, H_{12} or H_{11}), 0.26 (s, 3H, H_{13}), 0.26 (s, 3H, $H_{13'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 139.0 (s, C_7), 138.3 (d, C_{14}), 135.3 (s, C_3), 133.1 (t, C_{15}), 128.5 (d, 2C, C_8 or C_9), 127.9 (d, 2C, C_9 or C_8),

127.7 (d, C_{10}), 115.8 (d, C_1), 74.2 (d, C_4), 73.5 (t, C_6), 69.7 (t, C_5), 28.2 (q, C_{11} or C_{12}), 27.8 (q, C_{12} or C_{11}), 20.9 (s, C_2), -1.2 (q, 2C, C_{13}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 302 ($M^{+\bullet}$, 1), 211 (7), 182 (17), 181 (96), 115 (10), 91 (100), 85 (49), 75 (52), 59 (26). **HRMS** calcd for $C_{18}H_{26}O_2SiNa$ ($M+Na^+$): 325.15943. Found: 325.15929.

(1*S,4*R**,6*S**)-4-(Benzyloxymethyl)-2,2-dimethyl-5-isopropylidene-3-oxa-2-silabicyclo-[4.1.0]heptane (171)**. To a solution of cyclopropene **170** (324 mg, 1.07 mmol) in CH_2Cl_2 (21.5 mL, *c* = 0.05 M) at 0 °C, was added AuCl (12.5 mg, 53.6 µmol, 5 mol %). After 15 min at 0 °C, the reaction mixture was filtered through a short pad of Celite (CH_2Cl_2) and the filtrate was evaporated under reduced pressure. Analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material indicated the formation of a single diastereomer (dr > 95:5). The crude material was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 then 90/10) to afford 285 mg (88%) of **171** as a colorless oil.

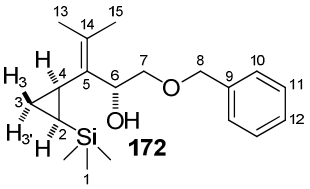


$C_{18}H_{26}O_2Si$
Mol. Wt.: 302,48

IR 1453, 1360, 1283, 1249, 1113, 1076, 1029, 913, 897, 855, 824, 783, 733, 696, 675 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.34–7.30 (m, 2H, H_9), 7.20–7.16 (m, 2H, H_{10}), 7.11–7.07 (m, 1H, H_{11}), 5.12 (dd, apparent t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_5), 4.44 (d, AB syst, *J* = 12.2 Hz, 1H, H_7), 4.40 (d, AB syst, *J* = 12.2 Hz, 1H, $H_{7'}$), 3.77 (dd, *J* = 9.6 Hz and *J* = 6.6 Hz, 1H, H_6), 3.63 (dd, *J* = 9.6 Hz and *J* = 6.6 Hz, 1H, $H_{6'}$), 1.78 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, H_{12} or H_{14}), 1.60 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H, H_{14} or H_{12}), 1.55 (m, 1H, H_3), 0.93 (ddd, *J* = 10.1 Hz, *J* = 7.8 Hz and *J* = 3.5 Hz, 1H, $H_{2'}$), 0.33 (s, 3H, H_{15} or H_{16}), 0.29 (ddd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 4.8 Hz and *J* = 3.5 Hz, 1H, H_2), 0.12 (s, 3H, H_{16} or H_{15}), -0.30 (ddd, *J* = 10.1 Hz, *J* = 9.0 Hz and *J* = 7.2 Hz, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 139.4 (s, C_8), 133.3 (s, C_4 or C_{13}), 129.5 (s, C_{13} or C_4), 128.5 (d, 2C, C_{10}), 127.7 (d, 2C, C_9), 127.6 (d, C_{11}), 74.0 (t, C_6), 73.1 (t, C_7), 71.5 (d, C_5), 21.3 (q, C_{12} or C_{14}), 19.8 (q, C_{14} or C_{12}), 14.3 (d, C_3), 11.8 (t, C_2), 2.3 (q, C_{15} or C_{16}), -0.2 (q, C_{16} or C_{15}), -1.9 (d, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 302 ($M^{+\bullet}$, 0.2), 287 ($M–Me^+$, 0.1), 211 (3), 182 (16), 181 (100), 107 (12), 91 (55), 77 (11), 75 (98), 65 (11), 59 (12). **HRMS** calcd for $C_{18}H_{26}O_2SiNa$ ($M+Na^+$): 325.15943. Found: 325.15951.

(*R)-1-(Benzyloxy)-4-methyl-3-[(1*S**,2*S**)-2-(trimethylsilyl)cyclopropyl]pent-3-en-2-ol (172)**. To a solution of siloxane **171** (69.5 mg, 0.230 mmol) in THF (2.5 mL) at 0 °C, was added dropwise MeLi (0.17 mL, 1.6 M solution in Et_2O, 0.28 mmol, 1.2 equiv). After 15 min

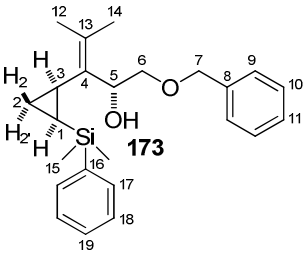
at 0 °C, EtOAc and H_2O were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10) to afford 70.4 mg (96%) of cyclopropylsilane **172** as a colorless oil.



$C_{19}H_{30}O_2Si$
Mol. W.t: 318,53

IR 3480, 1453, 1366, 1245, 1100, 1071, 904, 833, 751, 733, 696, 649 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.26 (m, 5H, H_{10}+H_{11}+H_{12}), 4.61 (d, AB syst, J = 12.0 Hz, 1H, H_8), 4.60–4.56 (m, 1H, H_6), 4.57 (d, AB syst, J = 12.0 Hz, 1H, $H_{8'}$), 3.53 (dd, J = 9.8 Hz and J = 8.5 Hz, 1H, H_7), 3.49 (dd, J = 9.8 Hz and J = 3.6 Hz, 1H, $H_{7'}$), 2.37 (br s, 1H, OH), 1.82 (s, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.76 (d, J = 1.8 Hz, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.54 (m, 1H, H_4), 0.94 (ddd, J = 10.2 Hz, J = 8.1 Hz and J = 4.1 Hz, 1H, $H_{3'}$), 0.54 (ddd, J = 10.2 Hz, J = 6.1 Hz and J = 4.1 Hz, 1H, H_3), -0.01– -0.05 (m, 1H, H_2), -0.03 (s, 9H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.2 (s, C_9), 133.6 (s, C_5 or C_{14}), 128.5 (s, C_{14} or C_5), 128.4 (d, 2C, C_{10} or C_{11}), 127.7 (d, 2C, C_{11} or C_{10}), 127.7 (d, C_{12}), 73.7 (t, C_8), 73.2 (t, C_7), 72.3 (d, C_6), 22.7 (q, C_{13} or C_{15}), 20.8 (q, C_{15} or C_{13}), 18.1 (d, C_4), 8.7 (t, C_3), 6.1 (d, C_2), -1.0 (q, 3C, C_1); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 300 ($M–H_2O^{+\bullet}$, 1), 213 (4), 209 (5), 181 (4), 136 (5), 197 (16), 119 (13), 107 (15), 105 (20), 95 (13), 83 (10), 91 (90), 79 (14), 75 (18), 73 (100). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{30}O_2SiNa$ ($M+Na^+$): 341.19073. Found: 341.19067.

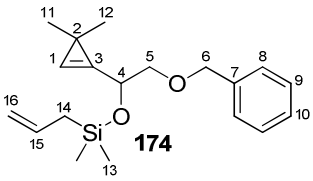
(*R)-1-(Benzyloxy)-3-[(1*S**,2*S**)-2-(dimethylphenylsilyl)cyclopropyl]-4-methylpent-3-en-2-ol (173)**. To a solution of siloxane **171** (40.0 mg, 0.132 mmol) in THF (1.3 mL) at 0 °C, was added dropwise PhLi (0.088 mL, 1.8 M solution in Bu_2O, 0.16 mmol, 1.2 equiv). After 15 min at 0 °C, EtOAc and H_2O 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 (petroleum ether/EtOAc: 90/10) to afford 43.7 mg (87%) of cyclopropylsilane **173** as a colorless oil.



$C_{24}H_{32}O_2Si$
Mol. Wt.: 380,60

IR 3577 (br), 1453, 1427, 1365, 1246, 1110, 1070, 1028, 903, 832, 812, 774, 731, 697, 667 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54–7.49 (m, 2H, H_{17}), 7.37–7.26 (m, 8H, H_9+H_{10}+H_{11}+H_{18}+H_{19}), 4.54 (d, AB syst, J = 12.0 Hz, 1H, H_7), 4.49 (d, AB syst, J = 12.0 Hz, 1H, $H_{7'}$), 4.37 (dd, J = 9.1 Hz and J = 3.0 Hz, 1H, H_5), 3.42 (dd, J = 9.9 Hz and J = 9.1 Hz, 1H, H_6), 3.36 (dd, J = 9.9 Hz and J = 3.0 Hz, 1H, $H_{6'}$), 1.88 (br s, 1H, OH), 1.69 (s, 6H, H_{12} or H_{14}), 1.58 (m, 1H, H_3), 1.01 (ddd, J = 10.4 Hz, J = 8.1 Hz and J = 4.2 Hz, 1H, $H_{2'}$), 0.66 (ddd, J = 7.6 Hz, J = 6.2 Hz and J = 4.2 Hz, 1H, H_2), 0.28 (s, 3H, H_{15}), 0.22 (s, 3H, $H_{15'}$), 0.19 (m, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 139.8 (s, C_{16}), 138.3 (s, C_8), 134.1 (s, C_4 or C_{13}), 133.9 (d, 2C, C_{17}), 128.8 (d, C_{19}), 128.4 (s, 2C, C_9 or C_{10}), 128.3 (s, C_{14} or C_5), 127.7 (d, 2C, C_{10} or C_9), 127.60 (d, C_{11}), 127.58 (d, 2C, C_{18}), 73.3 (t, C_6), 73.1 (t, C_7), 72.3 (d, C_5), 22.6 (q, C_{12} or C_{14}), 20.8 (q, C_{14} or C_{12}), 18.4 (d, C_3), 9.1 (t, C_2), 5.4 (d, C_1), -2.3 (q, C_{15}), -2.5 (q, $C_{15'}$); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 362 (M–$H_2O^{+\bullet}$, 0.1), 289 (M–Bn^+, 0.02), 259 (3), 213 (3), 181 (4), 165 (4), 137 (15), 136 (21), 135 (100), 107 (20), 105 (20), 95 (19), 93 (10), 91 (70), 79 (10), 75 (29). **HRMS** calcd for $C_{24}H_{32}O_2SiNa$ (M+Na^+): 403.20638. Found: 403.20672.

Allyl[2-(benzyloxy)-1-(3,3-dimethylcycloprop-1-en-1-yl)ethoxy]dimethylsilane (174). To a solution of alcohol **70** (101 mg, 0.465 mmol), Et_3N (0.16 mL, 1.2 mmol, 2.5 equiv) and DMAP (11.4 mg, 0.093 mmol, 0.2 equiv) in CH_2Cl_2 (0.8 mL) at 0 °C, was added allyldimethylchlorosilane (0.084 mL, 0.56 mmol, 1.2 equiv). After 0.5 h at rt, pentane was added and the resulting suspension was filtered through a pad of Celite (pentane). The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 97/3) to afford 138 mg (94%) of silyl ether **174** as a colorless oil.

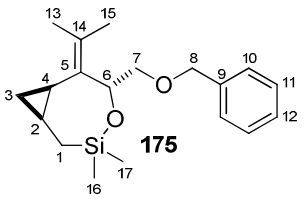


$C_{19}H_{28}O_2Si$
Mol. Wt.: 316,51

IR 1755, 1631, 1364, 1252, 1129, 1097, 1029, 991, 961, 932, 894, 836, 733, 696 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.32–7.28 (m, 2H, H_8), 7.20–7.16 (m, 2H, H_9), 7.11–7.07 (m, 1H, H_{10}), 6.87 (apparent br s, 1H, H_1), 5.89 (ddt, J = 16.9 Hz, J = 10.2 Hz and J = 8.0 Hz, 1H, H_{15}), 5.00–4.92 (m, 3H, H_4+H_{16}), 4.39 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, H_6), 4.36 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, $H_{6'}$), 3.59 (d, J = 5.8 Hz, 2H, H_5), 1.69 (br d, J = 8.1 Hz, 2H, H_{14}), 1.29 (s, 3H, H_{11} or

H_{12}), 1.28 (s, 3H, H_{12} or H_{11}), 0.18 (s, 6H, H_{13}); **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 139.0 (s, C_7), 135.2 (s, C_3), 134.5 (d, C_{15}), 128.6 (d, 2C, C_9), 127.8 (d, 2C, C_8), 115.7 (d, C_1), 113.9 (t, C_{16}), 74.2 (t, C_5), 73.6 (t, C_6), 69.8 (d, C_4), 28.2 (q, C_{11} or C_{12}), 27.8 (q, C_{12} or C_{11}), 25.3 (t, C_{14}), 20.9 (s, C_2), -1.7 (q, C_{13}), -1.8 (q, $C_{13'}$) (*one carbon peak* (d, C_{10}) *overlaps with solvent signal*); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 316 ($M^{+\bullet}$, 0.4), 301 ($M–Me^+$, 15), 275 ($M–Allyl^+$, 1.7), 195 (6), 183 (6), 135 (6), 133 (5), 117 (6), 105 (8), 99 (6), 92 (8), 91 (100), 77 (8), 75 (62), 65 (8), 59 (16). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{28}O_2SiNa$ ($M+Na^+$): 339.17508. Found: 339.17488.

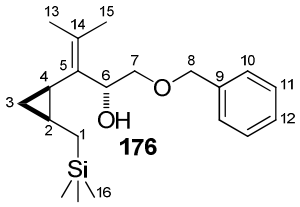
(1*S,5*R**,7*R**)-5-(Benzyloxymethyl)-3,3-dimethyl-6-isopropylidene-4-oxa-3-silabicyclo-[5.1.0]octane (175).** To a solution of cyclopropene **174** (100 mg, 0.316 mmol) in CH_2Cl_2 (6.3 mL, *c* = 0.05 M) at 0 °C, was added AuCl (3.7 mg, 15.7 µmol, 5 mol %). After 15 min at 0 °C, the reaction mixture was filtered through a short pad of Celite (CH_2Cl_2) and the filtrate was evaporated under reduced pressure. Analysis of the ^{1}H NMR spectrum of the crude material indicated the formation of a mixture of the two diastereomeric oxasilacycles **175** and **175'** in a 90:10 ratio. The crude material was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 98/2 to 96/4) to afford 66 mg (66%) of pure **175** as a colorless oil.



$C_{19}H_{28}O_2Si$
Mol. Wt.: 316,51

IR 3675, 1453, 1404, 1250, 1088, 1029, 842, 812, 790, 734, 697 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.36–7.31 (m, 2H, H_{10}), 7.20–7.15 (m, 2H, H_{11}), 7.10–7.06 (m, 1H, H_{12}), 5.17 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, H_6), 4.54 (d, AB syst, *J* = 12.4 Hz, 1H, H_8), 4.47 (d, AB syst, *J* = 12.4 Hz, 1H, $H_{8'}$), 3.77 (dd, *J* = 9.8 Hz and *J* = 6.1 Hz, 1H, H_7), 3.64 (dd, *J* = 9.8 Hz and *J* = 6.1 Hz, 1H, $H_{7'}$), 1.74 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.10–0.85 (m, 4H, H_1+H_4+H_3), 0.23 (s, 3H, H_{16} or H_{17}), 0.25–0.14 (m, 2H, $H_{3'}$+H_2), 0.08 (s, 3H, H_{17} or H_{16}); **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 139.6 (s, C_9), 133.4 (s, C_5 or C_{14}), 131.2 (s, C_{14} or C_5), 128.5 (d, 2C, C_{10}), 127.7 (d, 2C, C_{11}), 127.5 (d, C_{12}), 74.7 (t, C_7), 73.34 (t, C_7), 73.31 (d, C_6), 22.7 (q, C_{13} or C_{15}), 20.8 (q, C_{15} or C_{13}), 18.4 (t, C_3), 17.2 (t, C_1), 15.4 (d, C_4), 12.1 (d, C_2), -0.47 (q, C_{16} or C_{17}), -0.50 (q, C_{17} or C_{16}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 301 ($M–Me^+$, 0.1), 225 ($M–Bn^+$, 10), 195 (37), 133 (23), 119 (11), 117 (10), 105 (23), 91 (76), 77 (12), 75 (100), 65 (11), 59 (13). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{28}O_2SiNa$ ($M+Na^+$): 339.17508. Found: 339.17504.

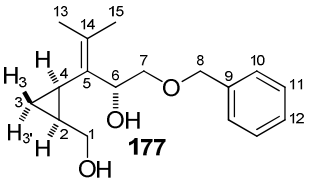
(*R)-1-(Benzyloxy)-4-methyl-3-[(1*R**,2*S**)-2-(trimethylsilylmethyl)cyclopropyl]pent-3-en-2-ol (176)**. To a solution of siloxane **175** (55.2 mg, 0.174 mmol) in THF (2 mL) at 0 °C, was added dropwise MeLi (0.13 mL, 1.6 M solution in Et_2O, 0.21 mmol, 1.2 equiv). After 15 min at 0 °C, EtOAc and H_2O 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 (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 85/15) to afford 46.9 mg (81%) of cyclopropylmethylsilane **176** as a colorless oil.



$C_{20}H_{32}O_2Si$
Mol. Wt.: 332,55

IR 3465, 1453, 1366, 1246, 1100, 1070, 1028, 860, 837, 733, 696 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 7.27–7.24 (m, 2H, H_{10}), 7.19–7.14 (m, 2H, H_{11}), 7.11–7.07 (m, 1H, H_{12}), 4.80 (dd, J = 8.4 Hz and J = 3.7 Hz, 1H, H_6), 4.36 (s, 2H, H_8), 3.55 (dd, J = 9.6 Hz and J = 8.4 Hz, 1H, H_7), 3.45 (dd, J = 9.6 Hz and J = 3.7 Hz, 1H, $H_{7'}$), 2.29 (br s, 1H, OH), 1.78 (d, J = 1.9 Hz, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.76 (s, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.25–1.18 (m, 1H, H_4), 0.96–0.90 (m, 1H, H_3), 0.84–0.75 (m, 2H, H_1+H_2), 0.32–0.28 (m, 1H, $H_{1'}$), 0.11–0.04 (m, 1H, $H_{3'}$), 0.05 (s, 9H, H_{16}) **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 139.0 (s, C_9), 134.4 (s, C_5 or C_{14}), 128.6 (s, C_{14} or C_5), 128.4–127.6 (d+d+d, 5C, overlap with solvent signals, C_{10}+C_{11}+C_{12}), 74.3 (t, C_7), 73.3 (t, C_8), 72.4 (d, C_6), 22.4 (q, C_{13} or C_{15}), 20.9 (q, C_{15} or C_{13}), 18.0 (d, C_4), 16.7 (t, C_3), 14.0 (d, C_2), 13.0 (t, C_1), -1.2 (q, 3C, C_{16}). **HRMS** calcd for $C_{20}H_{32}O_2SiNa$ ($M+Na^+$): 355.20638. Found: 355.20629.

(*R)-1-(Benzyloxy)-3-[(1*R**,2*S**)-2-(hydroxymethyl)cyclopropyl]-4-methylpent-3-en-2-ol (177)**. To a solution of siloxane **175** (100 mg, 0.316 mmol) in THF/MeOH (1/1, 5 mL) at rt, were successively added KF (91.8 mg, 1.58 mmol, 5 equiv), $KHCO_3$ (79.1 mmol, 0.790 mmol, 2.5 mmol) and H_2O_2 (0.28 mL, 35% solution in H_2O, 3.16 mmol, 10 equiv). After 72 h heating at reflux, a 25% aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (5 mL) 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 (petroleum ether/EtOAc: 60/40 to 40/60) to afford 72.0 mg (82%) of 1,5-diol **177** as a colorless oil.



$C_{17}H_{24}O_3$
Mol. Wt.: 276,37

IR 3265 (br), 1454, 1368, 1258, 1206, 1102, 1054, 1026, 734, 696, 608 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38–7.28 (m, 5H, H_{10}+H_{11}+H_{12}), 4.85 (dd, J = 9.4 Hz and J = 3.4 Hz, 1H, H_6), 4.62 (d, AB syst, J = 11.8 Hz, 1H, H_8), 4.56 (d, AB syst, J = 11.8 Hz, 1H, $H_{8'}$), 4.33 (very br s, 1H, OH), 3.80 (apparent br d, J = 12.0 Hz, 1H, H_1), 3.70 (t, J = 9.4 Hz, 1H, H_7), 3.56 (dd, J = 9.4 Hz and J = 3.4 Hz, 1H, $H_{7'}$), 3.38 (very br s, 1H, OH), 3.05–2.97 (m, 1H, $H_{1'}$), 1.81 (s, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.74 (d, J = 1.1 Hz, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.30–1.25 (m, 1H, H_2+H_4), 0.95 (ddd, apparent td, J = 8.6 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, $H_{3'}$), 0.39 (apparent q, J = 5.9 Hz, 1H, H_3) **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 137.8 (s, C_9), 136.0 (s, C_5 or C_{14}), 128.5 (d, 2C, C_{10} or C_{11}), 127.82 (d, C_{12}), 127.78 (d, 2C, C_{11} or C_{10}), 126.9 (s, C_{14} or C_5), 73.4 (t, C_8), 72.9 (t, C_7), 71.0 (d, C_6), 62.8 (t, C_1), 22.3 (q, C_{13} or C_{15}), 21.3 (q, C_{15} or C_{13}), 19.9 (d, C_4), 16.5 (d, C_2), 9.2 (t, C_3. **HRMS** calcd for $C_{17}H_{24}O_3Na$ ($M+Na^+$): 299.16177. Found: 299.16110.

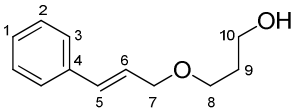
Cyclization of 1,5-diol 177 to 3-oxabicyclo[4.1.0]heptane 72. To a solution of diol **177** (15.3 mg, 55.3 µmol) in CH_2Cl_2 (1.1 mL) at 0 °C, were successively added Et_3N (17 µL, 0.12 mmol, 2.2 equiv) and MsCl (5 µL, 6 µmol, 1.1 equiv). After 30 min at rt, a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and Et_2O were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 then 80/20) to afford 11.1 mg (78%) of **72** as a colorless oil. This compound has been previously synthesized by the gold-catalyzed cycloisomérisation of cyclopropene **71** (see page 259).

2 - Rhodium-catalyzed cycloisomerization of cyclopropene-enes

2.1 - Preliminary study

2.1.1 - Synthesis of cyclopropene-ene 180

3-[(*E*)-3-Phenylprop-2-enyloxy]propan-1-ol (178). To a mixture of propane-1,3-diol (2.27 g, 29.84 mmol, 3 equiv) and finely ground KOH (1.67 g, 29.84 mmol, 3 equiv) in DMSO (10 mL) at rt, was added dropwise a solution of cinnamyl bromide (1.96 g, 9.95 mmol) in DMSO (2 mL). After 30 min at rt, the reaction mixture was poured into cold water and CH_2Cl_2 was added and the layers were separated. The aqueous phase was neutralized by addition of a 2 M solution of hydrochloric acid and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 80/20 to 30/70) to afford 1.47 g (77%) of **178** as a colorless oil.



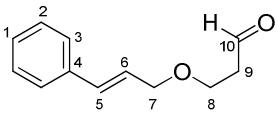
178

$C_{12}H_{16}O_2$
Mol. Wt.: 192,25

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41–7.37 (m, 2H, H_2), 7.35–7.28 (m, 2H, H_3), 7.27–7.21 (m, 1H, H_1), 6.60 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H_5), 6.28 (dt, J = 15.9 Hz and J = 6.1 Hz, 1H, H_6), 4.16 (dd, J = 6.1 Hz and J = 1.4 Hz, 2H, H_7), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H, H_8), 3.68 (t, J = 5.8 Hz, 2H, H_{10}), 2.31 (br s, 1H, OH), 1.88 (tt, apparent quintuplet, J = 5.7 Hz, 2H, H_9); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 136.5 (s, C_4), 132.6 (d, C_5), 128.6 (d, 2C, C_3), 127.7 (d, C_1), 126.5 (d, 2C, C_2), 125.8 (d, C_6), 71.8 (t, C_7), 69.5 (t, C_{10}), 62.0 (t, C_8), 32.1 (t, C_9). *Spectral data match with those reported for this compound.*[218]

3-[(*E*)-Phenyl-2-enyloxy)propanal (179). To a suspension of alcohol **178** (1.46 g, 7.57 mmol) and $NaHCO_3$ (3.18 g, 37.8 mmol, 5 equiv) in CH_2Cl_2 (20 mL) at rt, was added Dess-Martin Periodinane (3.53 g, 8.33 mmol, 1.1 equiv). After 30 min, a 25% aqueous solution of NaS_2O_3 and water were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 80/20 then 70/30) to afford 1.29 g (90%) of **179** as a colorless oil.

[218] Kizil, M.; Murphy, J. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16847-16858.

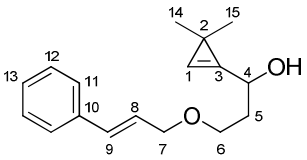


179

$C_{12}H_{14}O_2$
Mol. Wt.: 190,24

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.82 (t, J = 1.8 Hz, 1H, H_{10}), 7.41–7.37 (m, 2H, H_2), 7.35–7.28 (m, 2H, H_3), 7.27–7.21 (m, 1H, H_1), 6.61 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H_5), 6.27 (dt, J = 15.9 Hz and J = 6.1 Hz, 1H, H_6), 4.17 (dd, J = 6.1 Hz and J = 1.4 Hz, 2H, H_7), 3.83 (t, J = 6.1 Hz, 2H, H_8), 1.88 (td, J = 6.1 Hz and J = 1.8 Hz, 2H, H_9); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 201.1 (d, C_{10}), 136.5 (s, C_4), 132.8 (d, C_5), 128.5 (d, 2C, C_3), 127.8 (d, C_1), 126.5 (d, 2C, C_2), 125.5 (d, C_6), 71.8 (t, C_7), 63.7 (t, C_8), 43.9 (t, C_9).

1-(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)-3-[(*E*)-phenylprop-2-enyloxy]propan-1-ol (180). To a solution of tribromocyclopropane **69** (3.08 g, 10.1 mmol, 1.5 equiv) in Et_2O (25 mL) at -78 °C, was added dropwise *n*-BuLi (7.8 mL, 2.5 M solution in hexanes, 19.4 mmol, 2.9 equiv). The resulting mixture was warmed to -10 °C, stirred for 1 h at that temperature and cooled to -50 °C. A solution of aldehyde **179** (1.28 g, 6.70 mmol) in Et_2O (5 mL) was then added and the reaction mixture was allowed to warm to rt. After 15 min at rt, a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 80/20) to afford 1.20 g (70%) of cyclopropenylcarbinol **180** as a yellow oil.



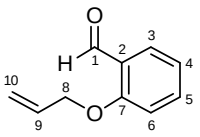
180

$C_{17}H_{22}O_2$
Mol. Wt.: 258,36

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40–7.37 (m, 2H, H_{12}), 7.35–7.28 (m, 2H, H_{11}), 7.27–7.21 (m, 1H, H_{13}), 7.05 (br s, 1H, H_1), 6.61 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H_9), 6.28 (dt, J = 16.0 Hz and J = 6.1 Hz, 1H, H_8), 4.90 (m, 1H, H_4), 4.17 (dd, J = 6.1 Hz and J = 1.4 Hz, 2H, H_7), 3.76 (ddd, J = 9.4 Hz, J = 7.3 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, H_6), 3.69 (ddd, J = 9.4 Hz, J = 6.5 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.84 (d, J = 4.4 Hz, 1H, OH), 2.06 (dddd, J = 14.4 Hz, J = 7.3 Hz, J = 5.0 Hz and J = 4.0 Hz, 1H, H_5), 1.92 (dddd, J = 14.4 Hz, J = 7.9 Hz, J = 6.5 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, $H_{5'}$), 1.19 (s, 6H, H_{14}+H_{15}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 136.5 (s, C_{10}), 136.4 (s, C_3), 132.7 (d, C_9), 128.6 (d, 2C, C_{11}), 127.8 (d, C_{13}), 126.5 (d, 2C, C_{12}), 125.7 (d, C_8), 114.4 (d, C_1), 71.8 (t, C_7), 67.91 (t, C_6), 67.88 (d, C_4), 35.4 (t, C_5), 27.8 (q, C_{14} or C_{15}), 27.5 (q, C_{15} or C_{14}), 20.8 (s, C_2).

2.1.2 - Synthesis and rhodium-catalyzed cycloisomerization of cyclopropene-ene 182

2-(Prop-2-en-1-yloxy)benzaldehyde (181). To a solution of salicylaldehyde (6.15 g, 50.4 mmol) and allyl bromide (9.14 g, 75.5 mmol, 1.5 equiv) in DMF (25 mL) at rt, was added K_2CO_3 (10.4 g, 75.5 mmol, 1.5 equiv) in one portion. After 1 h stirring, the initial exothermic reaction has ceased and the reaction mixture was diluted with water (100 mL) and pentane (50 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with pentane. 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: 95/5 to 85/15) to afford 8.17 g (100%) of **181** as a colorless oil.



181

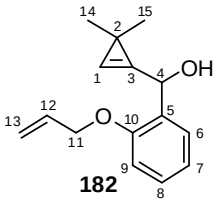
$C_{10}H_{10}O_2$
Mol. Wt.: 162,19

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.54 (d, J = 0.8 Hz, 1H, H_1), 7.84 (dd, J = 7.8 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_3), 7.53 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 7.4 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_5), 7.03 (apparent td, J = 7.5 Hz and J = 0.8 Hz, 1H, H_4), 6.97 (apparent br d, J = 8.5 Hz, 1H, H_6), 6.08 (ddt, J = 17.3 Hz, J = 10.6 Hz and J = 5.2 Hz, 1H, H_9), 5.46 (apparent dq, J = 17.3 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_{10}), 5.34 (apparent dq, J = 10.6 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, $H_{10'}$), 4.66 (dt, J = 5.2 Hz and J = 1.6 Hz, 2H, H_8); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 189.7 (d, C_1), 160.9 (s, C_7), 135.8 (d, C_5), 132.3 (d, C_3), 128.4 (d, C_4), 125.1 (s, C_2), 120.8 (d, C_6), 118.3 (t, C_{10}), 112.8 (d, C_9), 69.1 (t, C_8). *Spectral data match with those reported for this compound.*[219]

(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)[2-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]methanol (182). To a solution of tribromocyclopropane **69** (8.01 g, 26.1 mmol, 3 equiv) in Et_2O (70 mL) at -78 °C, was added dropwise *n*-BuLi (19.8 mL, 2.5 M solution in hexanes, 49.6 mmol, 5.7 equiv). The resulting mixture was warmed to -10 °C, stirred for 1 h at that temperature and cooled to -50 °C. A solution of aldehyde **181** (1.41 g, 8.69 mmol) in Et_2O (10 mL) was then added and the reaction mixture was allowed to warm to -10 °C. After 15 min at -10 °C, a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by

[219] Hirano, K.; Biju, A. T.; Piel, I.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14190-14191.

flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 80/20) to afford 1.94 g (97%) of cyclopropenylcarbinol **182** as a yellow oil.

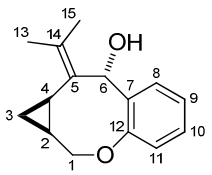


182

$C_{15}H_{18}O_2$
Mol. Wt.: 230,30

IR 3393, 1751, 1601, 1488, 1453, 1235, 1047, 1016, 996, 930, 750 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (dd, J = 7.6 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_6), 7.25 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 7.8 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_8), 7.04 (br s, 1H, H_1), 6.95 (apparent td, J = 7.4 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_7), 6.88 (dd, J = 8.2 Hz and J = 0.7 Hz, 1H, H_9), 6.07 (ddt, J = 17.3 Hz, J = 10.6 Hz and J = 5.1 Hz, 1H, H_{12}), 5.91 (s, 1H, H_4), 5.43 (apparent dq, J = 17.2 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{13}), 5.30 (apparent dq, J = 10.6 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, $H_{13'}$), 4.63–4.54 (m, 2H, H_{11}), 3.03 (br s, 1H, OH), 1.16 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 1.00 (s, 3H, H_{15} or H_{14}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.7 (s, C_{10}), 136.1 (s, C_3), 132.9 (d, C_{12}), 129.5 (s, C_5), 128.8 (d, C_8), 127.6 (d, C_6), 121.0 (d, C_7), 117.8 (t, C_{13}), 114.3 (d, C_1), 111.8 (d, C_9), 68.9 (t, C_{11}), 68.0 (d, C_4), 27.4 (q, C_{14} or C_{15}), 26.9 (q, C_{15} or C_{14}), 21.6 (s, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 230 ($M^{+\bullet}$, 3), 212 ($M–H_2O^{+\bullet}$, 3), 171 ($M–H_2O–Allyl^+$, 29), 161 (60), 147 (29), 145 (28), 134 (21), 133 (100), 131 (56), 129 (20), 128 (59), 127 (21), 121 (55), 115 (53), 107 (68), 105 (54), 95 (31), 93 (23), 92 (22), 91 (72), 77 (67), 67 (41), 65 (58), 63 (23), 55 (30), 53 (29), 51 (39). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{18}O_2Na$ ($M+Na^+$): 253.11990. Found: 253.11982.

(4*S,6*R**,8*S**)-7-Isopropylidene-2-oxatricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(9),10,12-trien-8-ol (183).** To a solution of cyclopropenylcarbinol **182** (1.102 g, 4.785 mmol) in CH_2Cl_2 (48 mL) at rt, was added $Rh_2(OAc)_4$ (10.6 mg, 23.9 µmol, 0.5 mol %). After 0.5 h stirring at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude material was analyzed by ^{1}H NMR spectroscopy which indicated the presence of a single detectable diastereomer. After purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 then 80/20), 1.100 g (99%) of benzoxocane **183** were obtained as a clear oil.



183

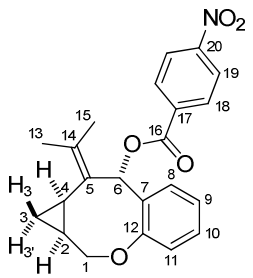
$C_{15}H_{18}O_2$
Mol. Wt.: 230,30

IR 3424, 1600, 1579, 1485, 1450, 1214, 1103, 1012, 980, 851, 770, 729, 637 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (dd, J = 7.5 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_8), 7.17 (apparent td, J = 7.5 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_{10}), 7.05 (apparent td, J = 7.5 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_9), 6.98 (dd, J = 7.8 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_{11}), 5.43 (d, J = 10.6 Hz, 1H, H_6), 4.78 (dd, J = 11.9 Hz and J = 3.0 Hz, 1H, H_1), 4.03 (m,

1H, OH), 3.12 (apparent t, J = 11.1 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.85 (s, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.72 (s, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.77–1.63 (m, 2H, H_2+H_4), 1.21–1.15 (m, 1H, H_3), 0.51–0.44 (m, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.5 (s, C_{12}), 136.7 (s, C_5 or C_{14}), 133.6 (s, C_7), 133.1 (s, C_{14} or C_5), 130.1 (d, C_8), 128.3 (d, C_{10}), 123.9 (d, C_9), 123.0 (d, C_{11}), 79.7 (t, C_1), 75.1 (d, C_6), 22.4 (q, C_{13} or C_{15}), 21.2 (q, C_{15} or C_{13}), 18.4 (d, C_2), 16.4 (d, C_4), 13.6 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 230 ($M^{+\bullet}$, 2), 215 ($M–Me^+$, 4), 197 ($M–H_2O–Me^+$, 8), 189 (24), 171 (100), 128 (22), 121 (37), 93 (20), 91 (39), 77 (48), 65 (30), 51 (20). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{18}O_2Na$ ($M+Na^+$): 253.11990. Found: 253.11916.

2.1.3 - Determination of the relative configuration of benzoxocane 183

(4*S,6*R**,8*S**)-7-Isopropylidene-2-oxatricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(9),10,12-trien-8-yl 4-nitrobenzoate (184).** To a solution of alcohol **183** (33.5 mg, 0.145 mmol) and *p*-nitrobenzoic acid (72.9 mg, 0.436 mmol, 3 equiv) in CH_2Cl_2 (4 mL) at 0 °C, were successively added one crystal of DMAP and DCC (90.0 mg, 0.436 mmol, 3 equiv). After 50 h stirring at rt, the reaction mixture was filtered through Celite (CH_2Cl_2) and the filtrate was washed with a 0.5 M solution of hydrochloric acid. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 90/10) to afford 43.5 mg (79%) of *p*-nitrobenzoate **184** as a white solid.



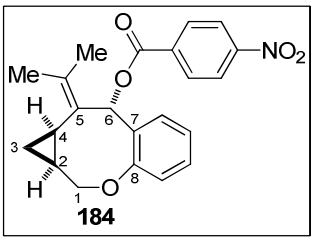
184

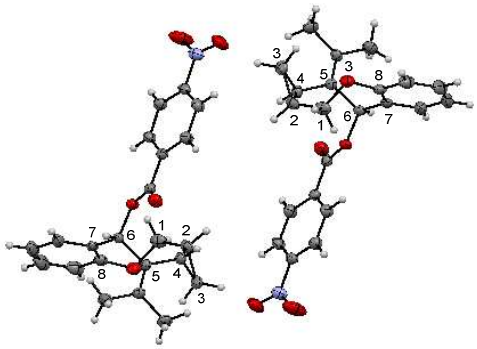
$C_{22}H_{21}NO_5$
Mol. Wt.: 379,41

Mp = 155 °C; **IR** 1716, 1603, 1526, 1488, 1348, 1276, 1213, 1102, 959, 910, 766, 718, 634 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31–8.23 (m, 4H, H_{18}+H_{19}), 7.47 (dd, J = 7.6 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_8), 7.24 (ddd, J = 8.0 Hz, J = 7.4 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_{10}), 7.07 (apparent td, J = 7.5 Hz and J = 1.3 Hz, 1H, H_9), 7.02 (dd, J = 8.0 Hz and J = 1.3 Hz, 1H, H_{11}), 6.84 (br s, 1H, H_6), 4.49 (dd, J = 11.8 Hz and J = 2.7 Hz, 1H, H_1), 4.18 (br dd, J = 11.5 Hz and J = 5.1 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.88 (apparent br s, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.64 (d, J = 2.1 Hz, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.51–1.42 (m, 1H, H_4), 1.36–1.25 (m, 1H, H_2), 1.06 (apparent td, J = 8.5 Hz and J = 4.6 Hz, 1H, $H_{3'}$), 0.72 (m, apparent br q, J = 5.8 Hz, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163.8 (s, C_{16}), 159.9 (s, C_{12}), 150.5 (s, C_{20}), 135.9 (s, C_5 or C_{14}), 134.2 (s, C_{17}), 132.1 (d, C_8), 131.1 (s, C_7), 130.7 (d, 2C, C_{18}), 129.8 (d, C_{10}), 128.1 (s, C_{14} or C_5),

123.61 (d, 2C, C_{19}), 123.58 (d, C_9), 123.3 (d, C_{11}), 77.3 (d, C_6), 74.4 (t, C_1), 22.1 (q, C_{13} or C_{15}), 20.7 (q, C_{15} or C_{13}), 17.4 (d, C_2), 15.0 (d, C_4), 10.2 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 212 (13, $M–O_2N(C_6H_4)CO_2H^{+\bullet}$), 197 (32), 171 (100), 141 (25), 131 (25), 128 (72), 127 (22), 115 (57), 107 (25), 91 (58), 77 (41), 65 (23), 63 (28), 51 (32). **HRMS** calcd for $C_{22}H_{21}O_5NNa$ ($M+Na^+$): 402.13119. Found: 402.13164.

p-Nitrobenzoate **184** was dissolved in a mixture of hexanes/Et_2O (1:1) and the resulting solution was allowed to evaporate slowly to provide crystals suitable for X-ray diffraction analysis.[220]





Orthorombic Cell:

a = 15.0668

b = 7.0908

c = 34.9957

2.1.4 - Synthesis and rhodium-catalyzed cycloisomerization of (*S*)-182

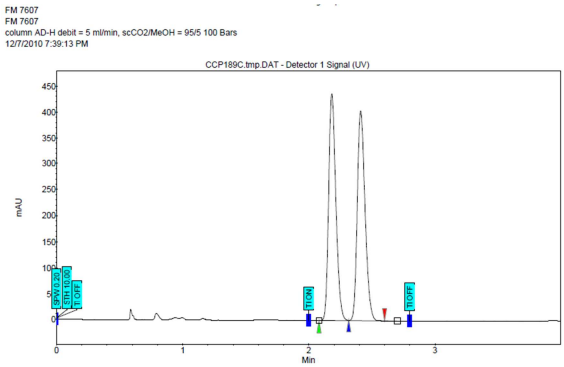
(*S*)-(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)[2-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]methanol (*S*)-182. To a mixture of racemic cyclopropenyl carbinol **182** (535 mg, 2.32 mmol), 4Å powdered molecular sieves (250 mg) in CH_2Cl_2 (20 mL) at rt, was added (+)-diethyl tartrate (0.48 mL, 2.8 mmol, 1.2 equiv). The resulting mixture was cooled to -23 °C and Ti(O*i*-Pr)$_4$ (0.68 mL, 2.3 mmol, 1 equiv) was added dropwise. After 0.5 h stirring at -23 °C, *tert*-butyl hydroperoxide (0.30 mL, 5.5 M solution in decane, 0.7 equiv) was added dropwise. After 15 h stirring at -23 °C, a 10% aqueous solution of citric acid (15 mL) was added and the resulting mixture warmed to rt within 1 h. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in Et_2O (20 mL) at 0 °C and a 1 M aqueous solution of NaOH (6 mL) was added. After 1 h stirring at

[220] The data for compound **184** have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre: CCDC 773862.

0 °C, the layers were separated and the organic phase was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 85/15) to afford 239 mg (45%) of optically enriched cyclopropenyl carbinol (*S*)-**182** as a yellow oil; $[\alpha]_D$ -12.7 (*c* 0.825, $CHCl_3$).

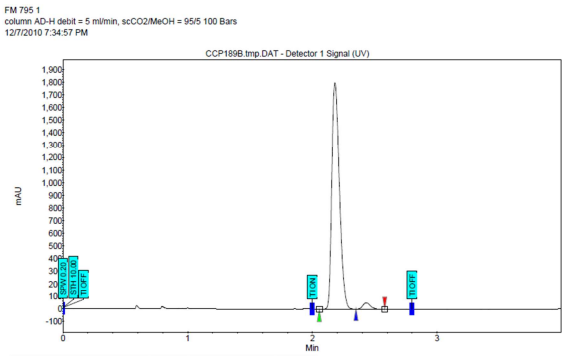
The enantiomeric excess of (*S*)-**182** (ee = 94%) was determined by super-critical fluid chromatography (SFC) using a chiral stationary phase (AD-H column, P = 100 bars, flow rate = 5 mL/min, eluent: sc CO_2/MeOH = 95:5), retention times: major enantiomer (t_R = 2.18 min), minor enantiomer (t_R = 2.43 min).

SFC analysis of (±)-**182**



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	2.18	438.4	29.1	50.096	0.00	0.00
2	UNKNOWN	2.41	405.9	29.0	49.904	1.10	2.10
Total			844.4	58.1	100.000		

SFC analysis of (*S*)-**182**

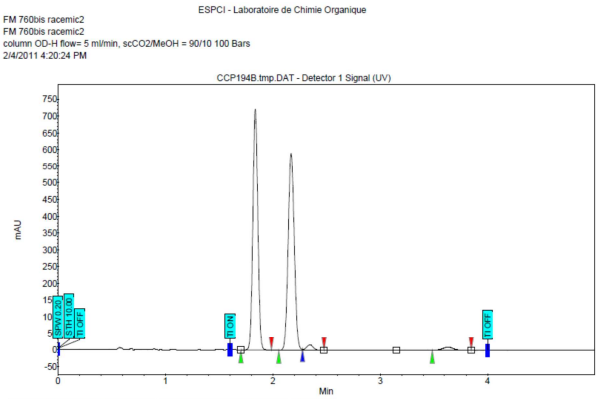


Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	2.18	1799.6	127.4	97.115	0.00	0.00
2	UNKNOWN	2.43	53.0	3.8	2.885	1.12	2.28
Total			1852.6	131.2	100.000		

(4*S*,6*R*,8*S*)-7-Isopropylidene-2-oxatricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(9),10,12-trien-8-ol (–)-183. This optically active compound was prepared by treatment of cyclopropene (*S*)-**182** (194 mg, 0.842 mmol) with $Rh_2(OAc)_4$ (1.9 mg, 4.2 µmol, 0.5 mol %) in CH_2Cl_2 (8.4 mL) (rt, 0.5 h). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 85/15) gave 190 mg (98%) of optically active **183** as a clear oil; $[\alpha]_D$ -75.4 (*c* 0.85, $CHCl_3$).

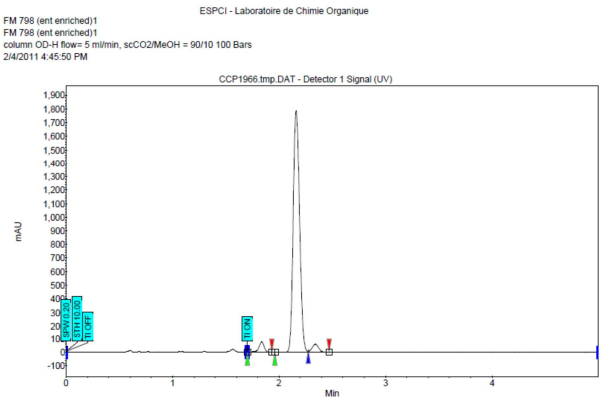
The enantiomeric excess of (–)-**183** (ee = 93.5%) was determined by super-critical fluid chromatography (SFC) using a chiral stationary phase (OD-H column, P = 100 bars, flow rate = 5 mL/min, eluent: sc CO_2/MeOH = 90:10), retention times: minor enantiomer (t_R = 1.84 min), major enantiomer (t_R = 2.17 min).

SFC analysis of (±)-**183**



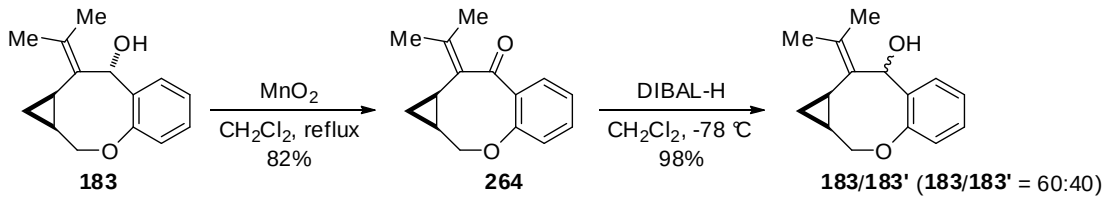
Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	1.84	722.6	38.9	48.542	0.00	0.00
2	UNKNOWN	2.17	591.2	39.0	48.648	1.18	3.51
3	UNKNOWN	2.34	15.5	1.1	1.396	1.08	1.58
4	UNKNOWN	3.63	9.3	1.1	1.414	1.55	8.41
Total			1338.6	80.2	100.000		

SFC analysis of (*S*)-**183**

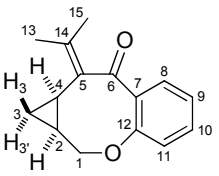


Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[µV]	[µV.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	1.84	75.0	4.3	3.258	0.00	0.00
2	UNKNOWN	2.16	1788.7	124.4	93.553	1.18	3.29
3	UNKNOWN	2.34	58.2	4.2	3.189	1.08	1.59
Total			1921.9	132.9	100.000		

The minor signals detected in the preceding SFC chromatograms (t_R = 2.34 min and t_R = 3.63 min) can be attributed to the enantiomers of the diastereomeric benzoxocane **183'** (dr = 97:3) that was not detected in the ^{1}H NMR spectrum. To confirm this result**,** a diastereomeric mixture of **183** and **183'** was prepared by oxidation of alcohol **183** followed by a (non-stereoselective) reduction of the resulting enone **264** using DIBAL-H.



(4*S,6*R**)-7-Isopropylidene-2-oxa-tricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(9),10,12-trien-8-one (264).** To a solution of compound **183** (197 mg, 0.854 mmol) in CH_2Cl_2 (8.5 mL) was added MnO_2 (874 mg, 85% purity, 8.54 mmol, 10 equiv) and the resulting suspension was heated at reflux. After 2.5 h, the reaction mixture was cooled to rt and filtered through a short pad of Celite (CH_2Cl_2). The filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 85/15) to afford 160 mg (82%) of ketone **264** as a white solid.



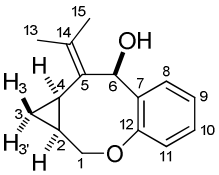
264

$C_{15}H_{16}O_2$
Mol. Wt.: 228,29

Mp = 85 °C; **IR** 1663, 1601, 1485, 1439, 1281, 1255, 1216, 1000, 881, 749, 660 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 7.2 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_{10}), 7.08 (dd, J = 7.5 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_8), 7.01–6.96 (m, 2H, H_9+H_{11}), 4.48 (dd, J = 13.3 Hz and J = 2.9 Hz, 1H, H_1), 3.80 (dd, J = 13.3 Hz and J = 9.6 Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.03 (d, J = 2.0 Hz, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.98 (d, J = 1.4 Hz, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.70–1.62 (m, 1H, H_4), 1.26–1.15 (m, 1H, H_2), 1.07 (td, J = 8.5 Hz, and J = 4.7 Hz, 1H, H_3), 0.22 (apparent q, J = 5.2 Hz, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 200.8 (s, C6), 153.9 (s, C_{12}), 147.9 (s, C_{14}), 133.8 (s, C_5 or C_7), 132.9 (s, C_7 or C_5), 130.2 (d, C_{10}), 126.6 (d, C_8), 121.5 (d, C_9 or C_{11}), 120.4 (d, C_{11} or C_9), 69.1 (t, C_1), 22.9 (q, C_{13} or C_{15}), 22.3 (q, C_{15} or C_{13}), 16.5 (d, C_4), 16.0 (d, C_2), 8.9 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 228 (M^+, 1), 213 (M–$Me^{+,}$ 11), 0.9), 187 (100), 159 (26), 121 (10), 121 (60), 93 (24), 92 (19), 91 (28), 77 (28). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{16}O_2Na$ (M+Na^+): 251.10425. Found: 251.10413.

Reduction of enone 264: To a solution of enone **264** (54.1 mg, 0.237 mmol) in CH_2Cl_2 (2.4 mL) at -78 °C, was added dropwise a solution of DIBAL-H (0.30 mL, 1.0 M in hexanes, 0.30 mmol, 1.3 equiv). After 2 h, the cold reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of sodium potassium tartrate (10 mL). The resulting mixture was diluted with Et_2O (20 mL) and vigorously stirred for 2 h. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 80/20) to afford 53.3 mg (98%) of an inseparable diastereomeric mixture of **183** and **183'** (**183**/**183'**= 60:40 by ^{1}H NMR) as a colorless oil. The spectral data of **183'** were determined by analysis of the NMR spectra of the mixture of **183** and **183'** and comparison with those of pure **183**.

(4*S,6*R**,8*R**)-7-Isopropylidene-2-oxatricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(9),10,12-trien-8-ol (183').**



183'

$C_{15}H_{18}O_2$
Mol. Wt.: 230,30

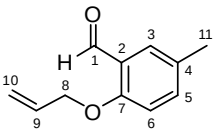
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22–7.16 (m, 2H, H_8+H_{10}), 7.06–7.00 (m, 2H, H_9+H_{11}), 5.60 (br s, 1H, H_6), 4.62 (dd, J = 11.4 Hz and J = 2.9 Hz, 1H, H_1), 4.04 (br m, 1H, $H_{1'}$), 2.72 (br s, 1H, OH), 1.92 (d, J = 2.1 Hz, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.85 (s, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.70–1.60 (m, 2H, H_4+H_2), 1.03–0.95 (m, 1H, H_3), 0.30 (apparent q, J = 5.1 Hz, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.4 (s, C_{12}), 136.7 (s, C_5

or C_{14}), 133.6 (s, C_7), 133.1 (s, C_{14} or C_5), 130.1 (d, C8 or C_{10}), 128.3 (d, C_{10} or C_8), 123.1 (d, C_9 or C_{11}), 122.6 (d, C_{11} or C_9), 79.7 (t, C_1), 75.1 (d, C_6), 22.1 (q, C_{13} or C_{15}), 20.8 (q, C_{15} or C_{13}), 18.4 (d, C_4), 16.6 (d, C_2), 11.7 (t, C_3).

2.2 - Synthesis and rhodium-catalyzed cycloisomerization of (2-allyloxy)-phenylcyclopropenylcarbinols

2.2.1 - Synthesis of cyclopropène-enes 191–196 and 199

5-Methyl-2-(prop-2-en-1-yloxy)benzaldehyde (185). Allylation of 2-hydroxy-5-methyl-benzaldehyde (710 mg, 5.21 mmol) with allyl bromide (946 mg, 7.82 mmol, 1.5 equiv) in the presence of K_2CO_3 (1.08 g, 7.82 mmol, 1.5 equiv) in DMF (2.5 mL) (rt, 1.5 h) and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 then 85/15) afforded 912 mg (99%) of **185** as a colorless oil.



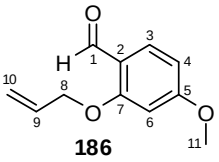
185

$C_{11}H_{12}O_2$
Mol. Wt.: 176,21

IR 1682, 1611, 1583, 1493, 1284, 1244, 1220, 1160, 1116, 994, 939, 810, 730, 650 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.51 (s, 1H, H_1), 7.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H_3), 7.33 (ddd, J = 8.5 Hz, J = 2.5 Hz and J = 0.6 Hz, 1H, H_5), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_6), 6.06 (ddt, J = 17.2 Hz, J = 10.6 Hz and J = 5.2 Hz, 1H, H_9), 5.44 (apparent dq, J = 17.2 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{10}), 5.32 (apparent dq, J = 10.5 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, $H_{10'}$), 4.63 (dt, J = 5.2 Hz and J = 1.5 Hz, 2H, H_8), 2.31 (s, 3H, H_{11}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 189.9 (d, C_1), 159.0 (s, C_7), 136.5 (d, C_5), 132.5 (d, C_9), 130.2 (s, C_4), 128.4 (d, C_3), 124.7 (s, C_2), 117.9 (t, C_{10}), 112.9 (d, C_6), 69.2 (t, C_8), 20.2 (q, C_{11}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 176 ($M^{+\bullet}$, 33), 161 ($M–Me^+$, 13), 147 ($M–CHO^+$, 50), 135 ($M–Allyl^+$, 100), 134 (81), 133 (20), 119 (20), 107 (32), 106 (30), 105 (30), 91 (18), 79 (23), 78 (26), 77 (66), 65 (13), 63 (11), 53 (19), 51 (25). **HRMS** calcd for $C_{11}H_{12}O_2Na$ ($M+Na^+$): 199.07295. Found: 199.07287.

4-Methoxy-2-(prop-2-en-1-yloxy)benzaldehyde (186). Allylation of 2-hydroxy-4-methoxy-benzaldehyde (801 mg, 5.26 mmol) with allyl bromide (955 mg, 7.90 mmol, 1.5 equiv) in the presence of K_2CO_3 (1.09 g, 7.90 mmol, 1.5 equiv) in DMF (2.5 mL) (rt, 2 h) and purification

by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 80/20) afforded 653 mg (98%) of **186** as a low-melting solid.

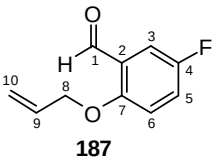


186

$C_{11}H_{12}O_3$
Mol. Wt.: 192,21

IR 1667, 1596, 1575, 1421, 1325, 1257, 1203, 1176, 1095, 1023, 998, 939, 825, 805, 657, 640 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.36 (d, J = 0.7 Hz, 1H, H_1), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_3), 6.55 (ddd, J = 8.7 Hz, J = 2.2 Hz and J = 0.7 Hz, 1H, H_4), 6.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H_6), 6.07 (ddt, J = 17.2 Hz, J = 10.6 Hz and J = 5.1 Hz, 1H, H_9), 5.46 (apparent dq, J = 17.2 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_{10}), 5.34 (apparent dq, J = 10.5 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, $H_{10'}$), 4.63 (dt, J = 5.1 Hz and J = 1.5 Hz, 2H, H_8), 3.86 (s, 3H, H_{11}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 188.3 (d, C_1), 166.0 (s, C_7), 162.6 (s, C_5), 132.2 (d, C_9), 130.5 (d, C_3), 119.2 (s, C_2), 118.1 (t, C_{10}), 106.0 (d, C_4), 99.0 (d, C_6), 69.1 (t, C_8), 55.6 (q, C_{11}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 192 ($M^{+\bullet}$, 36), 163 ($M–CHO^+$, 38), 151 ($M–Allyl^+$, 100), 150 (75), 135 (69), 122 (39), 107 (34), 95 (34), 79 (32), 77 (21), 65 (22), 64 (20), 63 (34), 52 (26), 51 (27). **HRMS** calcd for $C_{11}H_{12}O_3Na$ ($M+Na^+$): 215.06787. Found: 215.06768. *Spectral data match with those reported for this compound.*[221]

5-Fluoro-2-(prop-2-en-1-yloxy)benzaldehyde (187). Allylation of 5-fluoro-2-hydroxy-benzaldehyde (425 mg, 3.04 mmol) with allyl bromide (551 mg, 4.56 mmol, 1.5 equiv) in the presence of K_2CO_3 (630 mg, 4.56 mmol, 1.5 equiv) in DMF (1.5 mL) (rt, 1.5 h) and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 then 80/20) afforded 538 mg (98%) of **187** as a colorless oil.



187

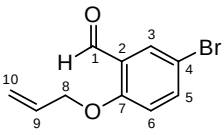
$C_{10}H_9FO_2$
Mol. Wt.: 180,18

IR 1682, 1612, 1486, 1428, 1262, 1200, 1146, 994, 966, 931, 888, 812, 737, 715 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.51 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H_1), 7.51 (dd, J = 8.3 Hz and J = 3.3 Hz, 1H, H_3), 7.24 (ddd, J = 9.1 Hz, J = 7.6 Hz and J = 3.3 Hz, 1H, H_5), 6.96 (dd, J = 9.1 Hz and J = 3.9 Hz, 1H, H_6), 6.06 (ddt, J = 17.3 Hz, J = 10.6 Hz and J = 5.1 Hz, 1H, H_9), 5.45 (apparent dq, J = 17.3 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{10}), 5.35 (apparent dq, J = 10.6 Hz and J = 1.3 Hz, 1H, $H_{10'}$), 4.65 (dt, J = 5.2 Hz and J = 1.5 Hz, 2H, H_8); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 188.6 (d, $^4J_{C\text{-}F}$ = 1.3 Hz, C_1), 157.2 (s, $^4J_{C\text{-}F}$ = 1.7 Hz, C_7), 157.0 (s, $^1J_{C\text{-}F}$ = 240.2 Hz, C_4), 132.2 (d, C_9), 125.8 (s, $^3J_{C\text{-}F}$ = 6.1 Hz, C_2), 122.4 (d,

[221] Li, Y.; Jardine, K. J.; Tan, R.; Song, D.; Dong, V. M. A*ngew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9690-9692.

$^{2}J_{C\text{-}F}$ = 23.8 Hz, C_5), 118.3 (t, C_{10}), 114.6 (d, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 7.3 Hz, C_6), 114.0 (d, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 23.2 Hz, C_3), 69.8 (t, C_8); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 180 ($M^{+\bullet}$, 26), 165 (13), 152 (14), 151 (M–CHO^+, 45), 140 (12), 139 (M–$Allyl^+$, 100), 138 (70), 111 (20), 110 (31), 95 (10), 94 (15), 83 (44), 82 (17), 81 (11), 75 (16), 93 (13), 57 (40). **HRMS** calcd for $C_{10}H_9O_2FNa$ ($M+Na^+$): 203.04788. Found: 203.04768. *Spectral data match with those reported for this compound.*[219]

5-Bromo-2-(prop-2-en-1-yloxy)benzaldehyde (188). Allylation of 5-bromo-2-hydroxy-benzaldehyde (1.80 g, 9.00 mmol) with allyl bromide (1.63 g, 13.5 mmol, 1.5 equiv) in the presence of K_2CO_3 (1.87 g, 13.5 mmol, 1.5 equiv) in DMF (4.5 mL) (rt, 1.5 h) and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 then 90/10) afforded 2.15 g (100%) of **188** as a colorless oil.

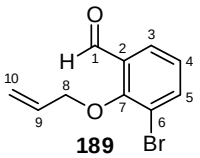


188

$C_{10}H_9BrO_2$
Mol. Wt.: 241,08

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.44 (s, 1H, H_1), 7.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H_3), 7.60 (dd, J = 8.8 Hz and J = 2.7 Hz, 1H, H_5), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H_6), 6.06 (ddt, J = 17.3 Hz, J = 10.5 Hz and J = 5.2 Hz, 1H, H_9), 5.45 (apparent dq, J = 17.3 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_{10}), 5.35 (apparent dq, J = 10.6 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, $H_{10'}$), 4.65 (dt, J = 5.2 Hz and J = 1.6 Hz, 2H, H_8); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 188.3 (d, C_1), 159.8 (s, C_7), 138.2 (d, C_5), 131.9 (d, C_3), 131.0 (d, C_9), 126.3 (s, C_2), 118.5 (t, C_{10}), 114.9 (d, C_6), 113.6 (s, C_4), 69.5 (t, C_8). *Spectral data match with those reported for this compound.*[219]

3-Bromo-2-(prop-2-en-1-yloxy)benzaldehyde (189). Allylation of 3-bromo-2-hydroxy-benzaldehyde (984 g, 4.90 mmol) with allyl bromide (888 mg, 7.34 mmol, 1.5 equiv) in the presence of K_2CO_3 (1.02 g, 7.34 mmol, 1.5 equiv) in DMF (2.5 mL) (rt, 1.5 h) and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 then 90/10) afforded 1.17 g (99%) of **189** as a low-melting solid.



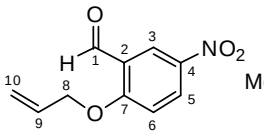
189

$C_{10}H_9BrO_2$
Mol. Wt.: 241,08

IR 1683, 1585, 1439, 1242, 1223, 1118, 976, 935, 852, 781, 704 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.35 (d, J = 0.8 Hz, 1H, H_1), 7.84–7.79 (m, 2H, H_3+H_5), 7.14 (td, J = 7.8 Hz and J = 0.8 Hz, 1H, H_4), 6.13 (ddt, J = 17.1 Hz, J = 10.3 Hz and J = 6.6 Hz, 1H, H_9), 5.44 (apparent dq, J = 17.1 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_{10}), 5.34 (apparent dq, J = 10.3 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, $H_{10'}$), 4.62 (dt, J = 6.0 Hz and J = 1.2 Hz, 2H,

H_8); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 189.3 (d, C_1), 158.7 (s, C_7), 139.4 (d, C_3), 132.0 (d, C_9), 131.3 (s, C_2), 127.6 (d, C_5), 125.8 (d, C_4), 119.8 (t, C_{10}), 118.4 (s, C_6), 76.7 (t, C_8); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 242 (M[^{81}Br]$^{+\bullet}$, 5), 240 (M[^{79}Br]$^{+\bullet}$, 6), 213 (M[^{81}Br]–CHO$^+$, 23), 211 (M[^{79}Br]–CHO$^+$, 25), 201 (M[^{81}Br]–Allyl$^+$, 59), 200 (M[^{81}Br]–$C_3H_6^{+\bullet}$, 71), 199 (M[^{79}Br]–Allyl$^+$, 64), 198 (M[^{79}Br]–$C_3H_6^{+\bullet}$, 70), 145 (20), 143 (26), 133 (36), 132 (100), 119 (35), 115 (20), 105 (16), 92 (47), 91 (24), 75 (25), 64 (33), 63 (88), 62 (20). **HRMS** calcd for $C_{10}H_9O_2BrNa$ (M[^{81}Br]+Na$^+$): 264.96577 and (M[^{79}Br]+Na$^+$): 262.96781. Found: 264.96598 and 262.96824.

5-Nitro-2-(prop-2-en-1-yloxy)benzaldehyde (190). To a solution of 2-hydroxy-5-nitro-benzaldehyde (956 mg, 5.72 mmol) and allyl bromide (1.04 g, 8.58 mmol, 1.5 equiv) in DMF (5 mL) at rt, was added K_2CO_3 (1.19 g, 8.58 mmol, 1.5 equiv). After 2 h stirring at 70 °C, water and EtOAc were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with a saturated aqueous solution of LiCl, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 80/20 then 70/30) to afford 1.17 g (99%) of **190** as a white solid.



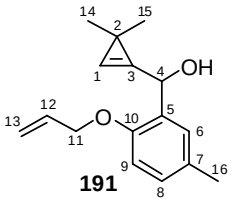
190

$C_{10}H_9NO_4$
Mol. Wt.: 207,18

Mp = 63 °C; **IR** 1682, 1608, 1590, 1525, 1347, 1275, 1247, 1178, 1076, 985, 924, 835, 745, 679 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.50 (s, 1H, H_1), 8.69 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H_3), 8.41 (dd, J = 9.2 Hz and J = 3.0 Hz, 1H, H_5), 7.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H, H_6), 6.10 (ddt, J = 17.2 Hz, J = 10.6 Hz and J = 5.3 Hz, 1H, H_9), 5.51 (apparent dq, J = 17.3 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{10}), 5.43 (apparent dq, J = 10.6 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, $H_{10'}$), 4.82 (dt, J = 5.3 Hz and J = 1.5 Hz, 2H, H_8); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 187.4 (d, C_1), 164.6 (s, C_7), 141.5 (s, C_4), 131.0 (d, C_5), 130.5 (d, C_9), 124.7 (s, C_2), 124.5 (d, C_3), 119.4 (t, C_{10}), 113.3 (d, C_6), 70.2 (t, C_8); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 207 (M$^{+\bullet}$, 14), 166 (M–Allyl$^+$, 81), 165 (96), 150 (55), 149 (20), 132 (40), 120 (67), 92 (39), 75 (28), 74 (20), 65 (26), 64 (38), 63 (100), 62 (33), 53 (49), 51 (25). **HRMS** calcd for $C_{10}H_9O_4NNa$ (M+Na$^+$): 230.04238. Found: 230.04241.

(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)[5-methyl-2-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]methanol (191). To a solution of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromo-cyclopropane **69** (1.63 g, 5.31 mmol, 3 equiv) and *n*-BuLi (4.04 mL, 2.5 M solution in

hexanes, 10.1 mmol, 5.7 equiv) in Et_2O (11 mL) (-78 °C to -10 °C, 1 h at -10 °C)] was added a solution of aldehyde **185** (312 mg, 1.77 mmol, 1 equiv) in Et_2O (3 mL) (-50 °C to -10 °C, 15 min at -10 °C). After work-up and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 then 85/15), 429 mg (99%) of cyclopropenylcarbinol **191** were obtained as a yellow oil.

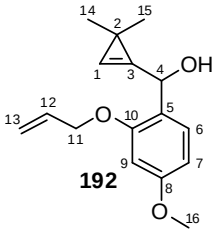


191

$C_{16}H_{20}O_2$
Mol. Wt.: 244,33

IR 3394, 1751, 1614, 1498, 1454, 1363, 1286, 1243, 1214, 1018, 996, 923, 804, 691, 631 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H_6), 7.03 (apparent br s, 1H, H_1), 7.02 (m, 1H, H_8), 6.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_9), 6.05 (ddt, J = 17.2 Hz, J = 10.6 Hz and J = 5.2 Hz, 1H, H_{12}), 5.87 (dd, J = 7.2 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_4), 5.41 (apparent dq, J = 17.2 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_{13}), 5.28 (apparent dq, J = 10.6 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, $H_{13'}$), 4.60–4.51 (m, 2H, H_{11}), 3.03 (dd, J = 7.2 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, OH), 2.28 (s, 3H, H_{16}) 1.16 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 1.02 (s, 3H, H_{15} or H_{14}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 153.6 (s, C_{10}), 136.2 (s, C_3), 133.1 (d, C_{12}), 130.2 (s, C_5), 129.2 (s, C_7), 129.0 (d, C_8), 128.2 (d, C_6), 117.6 (t, C_{13}), 114.2 (d, C_1), 111.8 (d, C_9), 69.1 (t, C_{11}), 68.1 (d, C_4), 27.4 (q, C_{14} or C_{15}), 26.9 (q, C_{15} or C_{14}), 21.6 (s, C_2), 20.5 (q, C_{16}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 244 ($M^{+\bullet}$, 5), 226 ($M–H_2O^{+\bullet}$, 4), 211 (5), 203 ($M–Allyl^+$, 26), 185 (34), 175 (61), 161 (23), 147 (100), 145 (43), 142 (28), 135 (49), 133 (25), 121 (51), 119 (33), 115 (34), 107 (29), 105 (47), 95 (26), 91 (55), 77 (55), 67 (34), 65 (26), 53 (27). **HRMS** calcd for $C_{16}H_{20}O_2Na$ ($M+Na^+$): 267.13555. Found: 267.13588.

(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)[4-methoxy-2-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]methanol (192). To a solution of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromo-cyclopropane **69** (1.69 g, 5.52 mmol, 3 equiv) and *n*-BuLi (4.20 mL, 2.5 M solution in hexanes, 10.5 mmol, 5.7 equiv) in Et_2O (12 mL) (-78 °C to -10 °C, 1 h at -10 °C)] was added a solution of aldehyde **186** (354 mg, 1.84 mmol, 1 equiv) in Et_2O (3 mL) (-50 °C to -10 °C, 15 min at -10 °C). After work-up and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 80/20), 475 mg (99%) of cyclopropenylcarbinol **192** were obtained as a yellow oil.

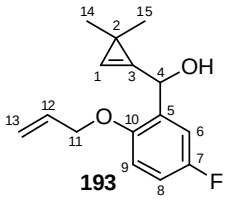


192

$C_{16}H_{20}O_3$
Mol. Wt.: 260,33

IR 3414, 1751, 1611, 1589, 1504, 1288, 1258, 1198, 1163, 1118, 1044, 1017, 929, 830, 787, 688, 631 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (m, 1H, H_6), 7.03 (apparent br s, 1H, H_1), 6.47 (dd, J = 9.4 Hz and J = 2.4 Hz, 1H, H_7), 6.46 (br s, 1H, H_9), 6.05 (ddt, J = 17.2 Hz, J = 10.6 Hz and J = 5.2 Hz, 1H, H_{12}), 5.86 (dd, J = 6.9 Hz and J = 1.3 Hz, 1H, H_4), 5.42 (apparent dq, J = 17.2 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_{13}), 5.30 (apparent dq, J = 10.6 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, $H_{13'}$), 4.56 (dt, J = 5.2 Hz and J = 1.5 Hz, 2H, H_{11}), 3.79 (s, 3H, H_{16}), 2.88 (d, J = 6.9 Hz, 1H, OH), 1.16 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 1.02 (s, 3H, H_{15} or H_{14}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 160.4 (s, C_{10}), 156.7 (s, C_8), 136.2 (s, C_3), 132.8 (d, C_{12}), 128.3 (d, C_6), 122.1 (s, C_5), 117.8 (t, C_{13}), 114.0 (d, C_1), 104.4 (d, C_7), 99.8 (d, C_9), 69.0 (t, C_{11}), 67.5 (d, C_4), 55.3 (q, C_{16}), 27.4 (q, C_{14} or C_{15}), 27.0 (q, C_{15} or C_{14}), 21.5 (s, C_2). **HRMS** calcd for $C_{16}H_{20}O_3Na$ ($M+Na^+$): 283.13047. Found: 283.13069.

(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)[5-fluoro-2-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]methanol (193). To a solution of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromocyclopropane **69** (1.58 g, 5.14 mmol, 3 equiv) and *n*-BuLi (3.91 mL, 2.5 M solution in hexanes, 9.77 mmol, 5.7 equiv) in Et_2O (11 mL) (-78 °C to -10 °C, 1 h at -10 °C)] was added a solution of aldehyde **187** (309 mg, 1.71 mmol, 1 equiv) in Et_2O (3 mL) (-50 °C to -10 °C, 15 min at -10 °C). After work-up and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 80/20), 397 mg (93%) of cyclopropenylcarbinol **193** were obtained as a yellow oil.



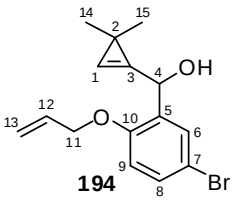
193

$C_{15}H_{17}FO_2$
Mol. Wt.: 248,29

IR 3375, 1751, 1650, 1610, 1492, 1429, 1248, 1191, 1145, 1018, 997, 28, 882, 808, 713, 693, 626 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.11 (dd, J = 8.9 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, H_6), 7.07 (br s, 1H, H_1), 6.92 (ddd, J = 9.0 Hz, J = 8.0 Hz and J = 3.2 Hz, 1H, H_8), 6.81 (dd, J = 9.0 Hz and J = 4.3 Hz, 1H, H_9), 6.05 (ddt, J = 17.2 Hz, J = 10.6 Hz and J = 5.2 Hz, 1H, H_{12}), 5.92 (d, J = 5.5 Hz, 1H, H_4), 5.42 (apparent dq, J = 17.2 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_{13}), 5.30 (apparent dq, J = 10.6 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, $H_{13'}$), 4.60–4.51 (m, 2H, H_{11}), 2.86 (dd, J = 6.4 Hz and J = 2.5 Hz, 1H, OH), 1.16 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 1.00 (s, 3H, H_{15} or H_{14}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 157.2 (s, $^1J_{C\text{-}F}$ = 238.1 Hz, C_7), 151.6 (s, $^4J_{C\text{-}F}$ = 1.9 Hz, C_{10}), 135.8 (s, C_3), 132.8 (d, C_{12}), 131.3 (s, $^3J_{C\text{-}F}$ = 6.8 Hz, C_5), 117.9 (t, C_{13}), 114.9 (d, C_1), 114.6 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 22.5 Hz, C_8), 114.3 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 23.8 Hz, C_6),

112.8 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 8.0 Hz, C_9), 69.6 (t, C_{11}), 67.1 (d, C_4), 27.4 (q, C_{14} or C_{15}), 26.9 (q, C_{15} or C_{14}), 21.8 (s, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 248 ($M^{+\bullet}$, 5), 207 (M–Allyl$^+$, 28), 189 (32), 179 (59), 165 (28), 151 (100), 149 (38), 146 (38), 139 (56), 133 (21), 125 (57), 123 (34), 109 (41), 95 (44), 83 (35), 67 (35), 55 (34), 53 (24). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{17}O_2FNa$ (M+Na$^+$): 271.11048. Found: 271.11097.

[5-Bromo-2-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl](3,3-dimethylcycloprop-1-en-1-yl)methanol (194). To a solution of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromo-cyclopropane **69** (1.53 g, 4.99 mmol, 3 equiv) and *n*-BuLi (3.79 mL, 2.5 M solution in hexanes, 9.49 mmol, 5.7 equiv) in Et_2O (12 mL) (-78 °C to -10 °C, 1 h at -10 °C)] was added a solution of aldehyde **188** (401 mg, 1.66 mmol, 1 equiv) in Et_2O (3 mL) (-50 °C to -10 °C, 15 min at -10 °C). After work-up and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 80/20), 485 mg (94%) of cyclopropenylcarbinol **194** were obtained as a yellow oil.



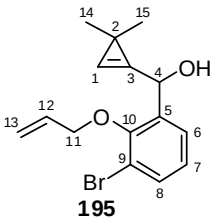
194

$C_{15}H_{17}BrO_2$
Mol. Wt.: 309,20

IR 3385, 1750, 1649, 1591, 1483, 1364, 1240, 1175, 1126, 1016, 995, 928, 805, 661 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (dd, *J* = 2.5 Hz and *J* = 0.4 Hz, 1H, H_6), 7.33 (dd, *J* = 8.8 Hz and *J* = 2.5 Hz, 1H, H_8), 7.07 (apparent br s, 1H, H_1), 6.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_9), 6.04 (ddt, *J* = 17.3 Hz, *J* = 10.5 Hz and *J* = 5.3 Hz, 1H, H_{12}), 5.90 (br d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H_4), 5.42 (apparent dq, *J* = 17.3 Hz and *J* = 1.5 Hz, 1H, H_{13}), 5.31 (apparent dq, *J* = 10.5 Hz and *J* = 1.4 Hz, 1H, $H_{13'}$), 4.60–4.52 (m, 2H, H_{11}), 2.80 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, OH), 1.16 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 1.00 (s, 3H, H_{15} or H_{14}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.6 (s, C_{10}), 135.7 (s, C_3), 132.5 (d, C_{12}), 131.7 (s, C_5), 131.4 (d, C_8), 130.3 (d, C_6), 118.1 (t, C_{13}), 115.0 (d, C_1), 113.4 (d, C_9), 113.3 (s, C_7), 69.2 (t, C_{11}), 67.0 (d, C_4), 27.4 (q, C_{14} or C_{15}), 26.9 (q, C_{15} or C_{14}), 21.9 (s, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 310 (M[^{81}Br]$^{+\bullet}$, 4), 308 (M[^{79}Br]$^{+\bullet}$, 4), 241 (68), 239 (71), 213 (17), 211 (18), 160 (37), 132 (100), 131 (36), 116 (31), 104 (26), 69 (17), 63 (34), 53 (16). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{17}O_2BrNa$ (M[^{81}Br]+Na$^+$): 333.02837 and (M[^{79}Br]+Na$^+$): 331.03041. Found: 333.02846 and 331.03060.

[3-Bromo-2-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl](3,3-dimethylcycloprop-1-en-1-yl)methanol (195). To a solution of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromo-cyclopropane **69** (1.52 g, 4.97 mmol, 3 equiv) and *n*-BuLi (3.78 mL, 2.5 M solution in hexanes, 9.45 mmol, 5.7 equiv) in Et_2O (11 mL) (-78 °C to -10 °C, 1 h at -10 °C)] was added

a solution of aldehyde **189** (400 mg, 1.66 mmol, 1 equiv) in Et_2O (3 mL) (-50 °C to -10 °C, 15 min at –10 °C). After work-up and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 80/20), 509 mg (99%) of cyclopropenylcarbinol **195** were obtained as a yellow oil.

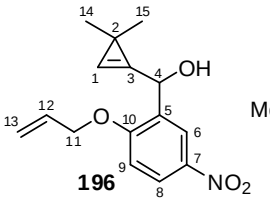


195

$C_{15}H_{17}BrO_2$
Mol. Wt.: 309,20

IR 3359, 1751, 1648, 1568, 1443, 1420, 1221, 1120, 980, 929, 848, 774, 753, 729, 670 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (dd, J = 8.0 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_6), 7.36 (dd, J = 7.8 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_8), 7.13 (apparent br s, 1H, H_1), 7.02 (dd, apparent t, J = 7.8 Hz, 1H, H_7), 6.15 (ddt, J = 17.2 Hz, J = 10.4 Hz and J = 5.7 Hz, 1H, H_{12}), 6.04 (dd, J = 5.0 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_4), 5.46 (apparent dq, J = 17.2 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_{13}), 5.31 (apparent dq, J = 10.4 Hz and J = 1.3 Hz, 1H, $H_{13'}$), 4.59–4.51 (m, 2H, H_{11}), 2.49 (m, 1H, OH), 1.19 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 1.05 (s, 3H, H_{15} or H_{14}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 153.2 (s, C_{10}), 136.5 (s, C_3), 136.1 (s, C_5), 133.2 (d, C_{12}), 133.1 (d, C_6), 127.4 (d, C_8), 125.7 (d, C_7), 118.3 (t, C_{13}), 117.4 (s, C_9), 115.6 (d, C_1), 75.0 (t, C_{11}), 66.2 (d, C_4), 27.5 (q, C_{14} or C_{15}), 26.9 (q, C_{15} or C_{14}), 21.9 (s, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 310 ($M[^{81}Br]^{+\bullet}$, 2), 308 ($M[^{79}Br]^{+\bullet}$, 2), 241 (71), 239 (73), 213 (23), 211 (25), 160 (63), 132 (100), 131 (45), 116 (27), 69 (22), 63 (28). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{17}O_2BrNa$ ($M[^{81}Br]+Na^+$): 333.02837 and ($M[^{79}Br]+Na^+$): 331.03041. Found: 333.02811 and 331.03063.

(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)[5-nitro-2-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]methanol (196). To a solution of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromocyclopropane **69** (1.54 g, 5.01 mmol, 3 equiv) and *n*-BuLi (3.81 mL, 2.5 M solution in hexanes, 9.52 mmol, 5.7 equiv) in Et_2O (11 mL) (-78 °C to -10 °C, 1 h at -10 °C)] was added a solution of aldehyde **190** (346 mg, 1.67 mmol, 1 equiv) in THF (3 mL) (-50 °C to -10 °C, 15 min at -10 °C). After work-up and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 75/25), 381 mg (83%) of cyclopropenylcarbinol **196** were obtained as a low-melting yellow solid.

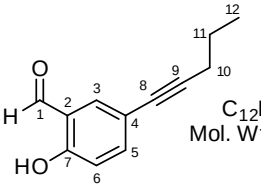


$C_{15}H_{17}NO_4$
Mol. Wt.: 275,30

196

IR 3279, 1749, 1611, 1593, 1518, 1488, 1336, 1266, 1091, 1055, 988, 919, 819, 749, 734, 666, 621 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (d, J = 2.9 Hz, 1H, H_6), 8.18 (dd, J = 9.1 Hz and J = 2.8 Hz, 1H, H_8), 7.13 (apparent br s, 1H, H_1), 6.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H, H_9), 6.07 (ddt, J = 17.3 Hz, J = 10.5 Hz and J = 5.3 Hz, 1H, H_{12}), 6.04 (br d, J = 6.0 Hz, 1H, H_4), 5.46 (apparent dq, J = 17.3 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{13}), 5.38 (apparent dq, J = 10.5 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, $H_{13'}$), 4.71 (apparent dt, J = 5.3 Hz and J = 1.5 Hz, 2H, H_{11}), 2.66 (m, 1H, OH), 1.17 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 0.99 (s, 3H, H_{15} or H_{14}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 160.2 (s, C_{10}), 141.6 (s, C_7), 135.4 (s, C_3), 131.6 (d, C_{12}), 130.9 (s, C_5), 125.1 (d, C_8), 123.2 (d, C_6), 118.9 (t, C_{13}), 115.7 (d, C_1), 111.2 (d, C_9), 69.8 (t, C_{11}), 66.2 (d, C_4), 27.4 (q, C_{14} or C_{15}), 26.9 (q, C_{15} or C_{14}), 22.0 (s, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 275 ($M^{+\bullet}$, 3), 206 (100), 178 (20), 160 (12), 132 (26), 116 (14), 69 (23), 53 (10). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{17}O_4NNa$ ($M+Na^+$): 298.10498. Found: 298.10522.

2-Hydroxy-5-(pent-1-yn-1-yl)benzaldehyde (197). To a degassed solution of 5-bromo-2-hydroxybenzaldehyde (1.21 g, 6.02 mmol), CuI (57.3 mg, 0.301 mmol, 0.05 equiv) and $PdCl_2(PPh_3)_2$ (211 mg, 0.301 mmol, 0.05 equiv) in a mixture of Et_3N (12 mL) and THF (12 mL) at rt, was added 1-pentyne (1.20 mL, 12.0 mmol, 2 equiv). After 17 h stirring at 75 °C, the reaction mixture was cooled to rt and diluted with Et_2O and H_2O. The aqueous phase was acidified (pH = 2) by addition of a 2 M solution of hydrochloric acid. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 98/2 to 96/4) to afford 1.09 g (96%) of **197** (contaminated with *ca* 3% of unreacted 5-bromo-2-hydroxybenzaldehyde) as a yellow oil.



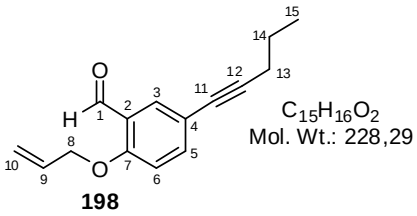
$C_{12}H_{12}O_2$
Mol. Wt.: 188,22

197

IR 1656, 1616, 1586, 1482, 1285, 1210, 1154, 836, 768, 737, 719, 646 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.03 (s, 1H, OH), 9.85 (d, J = 0.4 Hz, 1H, H_1), 7.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H_3), 7.54 (dd, J = 8.6 Hz and J = 2.1 Hz, 1H, H_5), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_6), 2.38 (t, J = 7.1 Hz, 2H, H_{10}), 1.63 (apparent sextet, J = 7.3 Hz, 2H, H_{11}), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H_{12}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 196.2 (d, C_1), 160.8 (s, C_7), 139.9 (d, C_5), 136.6 (d, C_3), 120.4 (s, C_2), 117.8 (d, C_6), 116.0 (s, C_4), 89.7 (s, C_9), 78.8 (s, C_8), 22.1 (t, C_{11}), 21.3 (t, C_{10}), 13.5 (q, C_{12}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity)

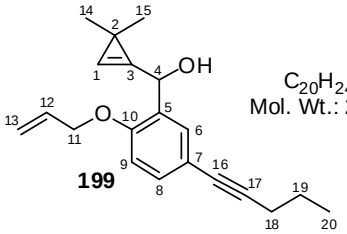
188 ($M^{+\bullet}$, 67), 159 ($M–Et^+/M–CHO^+$, 100), 157 (26), 145 (16), 141 (16), 131 (17), 115 (16), 102 (12), 101 (10), 91 (8), 77 (33), 51 (16). **HRMS** calcd for $C_{13}H_{16}O_3Na$ ($M+MeOH+Na^+$): 243.09917. Found: 243.09925.

5-(Pent-1-yn-1-yl)-2-(prop-2-en-1-yloxy)benzaldehyde (198). Allylation of **197** (1.07 g, 5.68 mmol) with allyl bromide (1.03 g, 8.53 mmol, 1.5 equiv) in the presence of K_2CO_3 (1.18 g, 8.53 mmol, 1.5 equiv) in DMF (3 mL) (rt, 1 h) and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 98/2 to 90/10) afforded 1.16 g (89%) of **198** as a yellow oil.



IR 1683, 1604, 1492, 1257, 1223, 1169, 1114, 993, 910, 817 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.47 (s, 1H, H_1), 7.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H_3), 7.54 (dd, J = 8.6 Hz and J = 2.3 Hz, 1H, H_5), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_6), 6.06 (ddt, J = 17.2 Hz, J = 10.6 Hz and J = 5.2 Hz, 1H, H_9), 5.45 (apparent dq, J = 17.2 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_{10}), 5.34 (apparent dq, J = 10.6 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, $H_{10'}$), 4.66 (dt, J = 5.2 Hz and J = 1.6 Hz, 2H, H_8), 2.36 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H_{13}), 1.62 (apparent sextet, J = 7.4 Hz, 2H, H_{14}), 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H_{15}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 189.0 (d, C_1), 160.0 (s, C_7), 138.5 (d, C_5), 132.0 (d, C_9), 131.7 (d, C_3), 124.8 (s, C_2), 118.3 (t, C_{10}), 117.0 (s, C_4), 112.8 (d, C_6), 89.9 (s, C_{11}), 79.2 (s, C_{12}), 69.2 (t, C_8), 22.1 (t, C_{14}), 21.3 (t, C_{13}), 13.5 (q, C_{15}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 228 ($M^{+\bullet}$, 100), 213 ($M–Me^+$, 18), 199 ($M–Et^+/M–CHO^+$, 43), 187 ($M–Allyl^+$, 80), 186 (33), 171 (25), 157 (65), 144 (30), 129 (63), 128 (35), 116 (41), 115 (77), 102 (26), 91 (54), 89 (31), 77 (38), 75 (25), 63 (27), 51 (23). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{16}O_2Na$ ($M+Na^+$): 251.10425. Found: 251.10440.

(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)[5-(pent-1-yn-1-yl)-2-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]-methanol (199). To a solution of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromocyclopropane **69** (1.51 g, 4.93 mmol, 3 equiv) and *n*-BuLi (3.74 mL, 2.5 M solution in hexanes, 9.37 mmol, 5.7 equiv) in Et_2O (11 mL) (-78 °C to -10 °C, 1 h at -10 °C)] was added a solution of aldehyde **198** (375 mg, 1.64 mmol, 1 equiv) in Et_2O (3 mL) (-50 °C to -10 °C, 15 min at -10 °C). After work-up and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 85/15), 484 mg (99%) of cyclopropenylcarbinol **199** were obtained as a yellow oil.



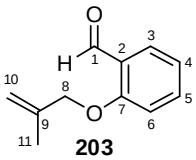
$C_{20}H_{24}O_2$
Mol. Wt.: 296,40

199

IR 3406, 1751, 1606, 1493, 1455, 1286, 1247, 1017, 996, 928, 813, 677, 634 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_6), 7.29 (dd, J = 8.4 Hz and J = 2.1 Hz, 1H, H_8), 7.04 (apparent br s, 1H, H1), 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_9), 6.05 (ddt, J = 17.2 Hz, J = 10.6 Hz and J = 5.2 Hz, 1H, H_{12}), 5.86 (br d, J = 7.2 Hz, 1H, H_4), 5.42 (apparent dq, J = 17.2 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_{13}), 5.30 (apparent dq, J = 10.6 Hz and J = 1.3 Hz, 1H, $H_{13'}$), 4.61–4.54 (m, 2H, H_{11}), 2.86 (dd, J = 7.2 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, OH), 2.36 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H_{18}), 1.62 (apparent sextet, J = 7.3 Hz, 2H, H_{19}), 1.16 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H_{20}), 1.00 (s, 3H, H_{15} or H_{14}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.1 (s, C_{10}), 135.9 (s, C_3), 132.6 (d, C_{12}), 132.1 (d, C_8), 130.8 (d, C_6), 129.6 (s, C_5), 118.0 (t, C_{13}), 116.6 (s, C_5), 114.5 (d, C_1), 111.6 (d, C_9), 88.9 (s, C_{16}), 80.2 (s, C_{17}), 69.0 (t, C_{11}), 67.7 (d, C_4), 27.4 (q, C_{14} or C_{15}), 26.9 (q, C_{15} or C_{14}), 22.3 (t, C_{19}), 21.9 (s, C_2), 21.4 (t, C_{18}), 13.6 (q, C_{20}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 296 ($M^{+\bullet}$, 5), 228 (16), 227 (100), 199 (21), 186 (9), 157 (24), 129 (27), 115 (16), 91 (6), 75 (6), 55 (11). **HRMS** calcd for $C_{20}H_{24}O_2Na$ ($M+Na^+$): 319.16685. Found: 319.16687.

2.2.2 - Synthesis of cyclopropene-enes 208–212

2-[(2-Methylprop-2-en-1-yl)oxy]benzaldehyde (203). Alkylation of salicylaldehyde (1.25 g, 10.2 mmol) with methallyl bromide (2.07 g, 15.4 mmol, 1.5 equiv) in the presence of K_2CO_3 (2.12 g, 15.4 mmol, 1.5 equiv) in DMF (5 mL) (rt, 1 h) and subsequent purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 then 90/10) afforded 1.79 g (99%) of **230** as a colorless oil.



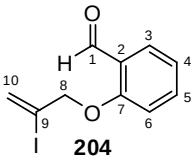
$C_{11}H_{12}O_2$
Mol. Wt.: 176,21

203

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.56 (s, 1H, H_1), 7.84 (dd, J = 7.7 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_3), 7.53 (ddd, J = 8.5 Hz, J = 7.4 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_5), 7.03 (dd, apparent t, J = 7.4 Hz, 1H, H_4), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_6), 5.13 (apparent br s, 1H, H_{10}), 5.04 (apparent br s, 1H, $H_{10'}$), 4.55 (s, 2H, H_8), 1.86 (s, 3H, H_{11}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 189.7 (d, C_1), 161.1 (s, C_7), 140.0 (s, C_9), 135.8 (d, C_5), 128.4

(d, C_3), 125.0 (s, C_2), 120.8 (d, C_4), 113.2 (t, C_{10}), 112.8 (d, C_6), 72.0 (t, C_8), 19.4 (q, C_{11}). *Spectral data match with those reported for this compound.*[222]

2-[(2-Iodoprop-2-en-1-yl)oxy]benzaldehyde (204). Alkylation of salicylaldehyde (169 mg, 1.39 mmol) with 1-bromo-2-iodoprop-2-ene[223] (445 mg, 1.80 mmol, 1.3 equiv) in the presence of K_2CO_3 (249 mg, 1.80 mmol, 1.3 equiv) in DMF (1 mL) (rt, 1 h) and subsequent purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 then 90/10) afforded 400 mg (100%) of **204** as a colorless oil.

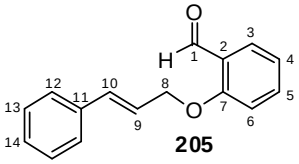


204

$C_{10}H_9IO_2$
Mol. Wt.: 288,08

IR 1683, 1621, 1597, 1481, 1458, 1395, 1285, 1234, 1218, 1189, 1160, 1101, 1021, 906, 844, 755, 671, 653, 630 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.58 (d, J = 0.7 Hz, 1H, H_1), 7.87 (dd, J = 7.7 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_3), 7.53 (ddd, J = 8.5 Hz, J = 7.3 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_5), 7.07 (m, 1H, H_4), 6.92 (apparent br d, J = 8.2 Hz, 1H, H_6), 6.50 (apparent q, J = 1.8 Hz, 1H, H_{10}), 6.03 (m, 1H, $H_{10'}$), 4.74 (t, J = 1.5 Hz, 2H, H_8); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 189.5 (d, C_1), 159.8 (s, C_7), 135.8 (d, C_5), 128.6 (d, C_3), 127.0 (t, C_{10}), 125.1 (s, C_2), 121.6 (d, C_4), 113.0 (d, C_6), 102.4 (s, C_9), 75.2 (t, C_8); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 167 (29), 161 ($M–I^+$, 98), 133 (47), 122 (35), 121 (100), 105 (42), 93 (20), 92 (20), 65 (56), 63 (24). **HRMS** calcd for $C_{10}H_9IO_2Na$ ($M+Na^+$): 310.95394. Found: 310.95346.

2-{[(*E*)-3-Phenylprop-2-en-1-yl]oxy}benzaldehyde (205). Alkylation of salicylaldehyde (233 mg, 1.95 mmol) with cinnamyl bromide (438 mg, 2.22 mmol, 1.2 equiv) in the presence of K_2CO_3 (307 mg, 2.22 mmol, 1.2 equiv) in DMF (1 mL) (rt, 2 h) and subsequent purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 80/20) afforded 450 mg (99%) of **205** as a low-melting white solid.



205

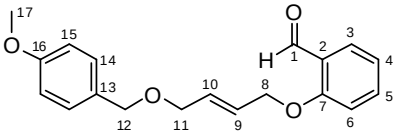
$C_{16}H_{14}O_2$
Mol. Wt.: 238,28

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.56 (s, 1H, H_1), 7.85 (dd, J = 7.8 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_3), 7.52 (td, J = 8.2 Hz and J = 2.0 Hz, 1H, H_5), 7.43-7.39 (m, 2H, H_{12}), 7.34–7.30 (m, 2H, H_{13}), 7.28–7.23 (m, 1H, H_{14}), 7.04–6.99 (m, 2H, H_4+H_6), 6.74 (br d, J = 16.0 Hz, 1H, H_{10}), 6.40 (dt, J = 16.0 Hz and J = 5.6 Hz, 1H, H_9), 4.79 (dd,

[222] Kim, K. M.; Kim, H. R.; Ryu, E. K. *Heterocycles* **1993**, *36*, 497-505.
[223] M. Kurosu, M.-H. Lin, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12248-12249.

J = 5.6 Hz and J = 1.4 Hz, 2H, H_8); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 189.6 (d, C_1), 160.9 (s, C_7), 136.0 (s, C_{11}), 135.8 (d, C_5), 133.4 (d, C_{10}), 128.6 (d, 2C, C_{13}), 128.3 (d, C_3), 128.1 (d, C_{14}), 126.5 (d, 2C, C_{12}), 125.1 (s, C_2), 123.3 (d, C_9), 120.8 (d, C_4 or C_6), 112.9 (d, C_6 or C_4), 69.0 (t, C_8). *Spectral data match with those reported for this compound.*[221]

2-{[(*E*)-4-[(4-Methoxyphenyl)methoxy]but-2-en-1-yl]oxy}benzaldehyde (206). Alkylation of salicylaldehyde (305 mg, 2.50 mmol) with allylic bromide **201**[202] (813 mg, 3.00 mmol, 1.2 equiv) in the presence of K_2CO_3 (415 mg, 3.00 mmol, 1.2 equiv) in DMF (1 mL) (rt, 1.5 h) and subsequent purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 70/30) afforded 722 mg (92%) of **206** as a yellow oil.

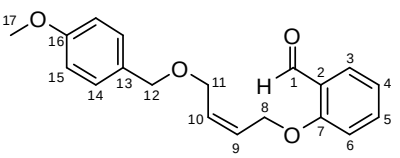


206

$C_{19}H_{20}O_4$
Mol. Wt.: 312,36

IR 1685, 1597, 1512, 1481, 1456, 1285, 1240, 1173, 1162, 1103, 1033, 1001, 970, 817, 757, 735, 645 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.53 (d, J = 0.7 Hz, 1H, H_1), 7.84 (dd, J = 7.7 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_3), 7.52 (ddd, J = 8.5 Hz, J = 7.3 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_5), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{14}), 7.03 (apparent t, J = 7.5 Hz, 1H, H_4), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_6), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{15}), 6.04–5.95 (m, 2H, H_9+H_{10}), 4.67 (m, 2H, H_8), 4.47 (s, 2H, H_{12}), 4.06 (m, 2H, H_{11}), 3.80 (s, 3H, H_{17}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 189.7 (d, C_1), 160.9 (s, C_7), 159.2 (s, C_{16}), 135.8 (d, C_5), 130.7 (d, C_9 or C_{10}), 130.0 (s, C_{13}), 129.4 (d, 2C, C_{14}), 128.4 (d, C_3), 126.6 (d, C_{10} or C_9), 125.1 (s, C_2), 120.8 (d, C_4), 113.8 (d, 2C, C_{15}), 112.8 (d, C_6), 72.1 (t, C_{12}), 69.4 (t, C_{11}), 68.3 (t, C_8), 55.2 (q, C_{17}). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{20}O_4Na$ ($M+Na^+$): 335.12538. Found: 335.12523.

2-{[(*Z*)-4-[(4-Methoxyphenyl)methoxy]but-2-en-1-yl]oxy}benzaldehyde (207). Alkylation of salicylaldehyde (265 mg, 2.17 mmol) with allyl bromide **202**[202] (706 mg, 2.60 mmol, 1.2 equiv) in the presence of K_2CO_3 (360 mg, 2.60 mmol, 1.2 equiv) in DMF (1 mL) (rt, 2 h) and subsequent purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 70/30) afforded 653 mg (96%) of **207** as a colorless oil.



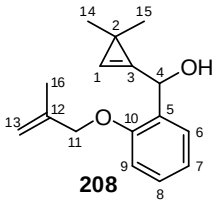
207

$C_{19}H_{20}O_4$
Mol. Wt.: 312,36

IR 1685, 1612, 1598, 1512, 1481, 1456, 1285, 1240, 1173, 1161, 1077, 1032, 818, 757, 650 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 10.49 (d, J = 0.8 Hz, 1H, H_1), 7.84 (dd, J = 7.7 Hz and J = 1.9 Hz, 1H, H_3), 7.51 (ddd, J = 8.5 Hz, J = 7.3 Hz and J = 1.9 Hz, 1H, H_5), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{14}), 7.03 (apparent br t, J = 7.5 Hz, 1H, H_4), 6.92 (dd, J = 8.3 Hz and J = 0.4 Hz, 1H, H_6), 6.87 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{15}), 5.92–5.83 (m, 2H, H_9+H_{10}), 4.71 (m, 2H, H_8), 4.48 (s, 2H, H_{12}), 4.15–4.09 (m, 2H, H_{11}), 3.79 (s, 3H, H_{17}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 189.7 (d, C_1), 160.8 (s, C_7), 159.3 (s, C_{16}), 135.8 (d, C_5), 130.3 (d, C_9 or C_{10}), 129.9 (s, C_{13}), 129.4 (d, 2C, C_{14}), 128.4 (d, C_3), 127.3 (d, C_{10} or C_9), 125.0 (s, C_2), 120.8 (d, C_4), 113.8 (d, 2C, C_{15}), 112.7 (d, C_6), 72.1 (t, C_{12}), 65.5 (t, C_{11}), 64.7 (t, C_8), 55.2 (q, C_{17}). **HRMS** calcd for $C_{19}H_{20}O_4Na$ ($M+Na^+$): 335.12538. Found: 335.12523.

(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)({2-[(2-methylprop-2-en-1-yl)oxy]phenyl})methanol (208). To a solution of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromo-cyclopropane **69** (2.30 g, 7.50 mmol, 3 equiv) and *n*-BuLi (5.70 mL, 2.5 M solution in hexanes, 14.2 mmol, 5.7 equiv) in Et_2O (20 mL) (-78 °C to -10 °C, 1 h at -10 °C)] was added a solution of aldehyde **203** (440 mg, 2.50 mmol, 1 equiv) in Et_2O (5 mL) (-50 °C to -10 °C, 15 min at –10 °C). After work-up and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 85/15), 546 mg (90%) of cyclopropenylcarbinol **208** were obtained as a yellow oil.

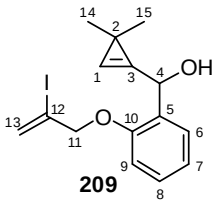


208

$C_{16}H_{20}O_2$
Mol. Wt.: 244,33

IR 3380, 1751, 1659, 1601, 1489, 1451, 1235, 1056, 1014, 900, 750, 626 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (dd, J = 7.5 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_6), 7.24 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 7.5 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_8), 7.05 (apparent br s, 1H, H_1), 6.96 (apparent td, J = 7.5 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_7), 6.88 (dd, J = 8.2 Hz and J = 0.8 Hz, 1H, H_9), 5.93 (dd, J = 7.0 Hz and J = 1.3 Hz, 1H, H_4), 5.11 (br s, 1H, H_{13}), 5.00 (br s, 1H, $H_{13'}$), 4.48 (s, 2H, H_{11}), 2.96 (d, J = 7.0 Hz, 1H, OH), 1.85 (br s, 3H, H_{16}), 1.16 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 1.00 (s, 3H, H_{15} or H_{14}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.8 (s, C_{10}), 140.4 (s, C_{12}), 136.0 (s, C_3), 129.4 (s, C_5), 128.9 (d, C_8), 127.6 (d, C_6), 120.9 (d, C_7), 114.3 (d, C_1), 112.9 (t, C_{13}), 111.7 (d, C_9), 71.8 (t, C_{11}), 68.0 (d, C_4), 27.4 (q, C_{14} or C_{15}), 26.9 (q, C_{15} or C_{14}), 21.6 (s, C_2), 19.5 (q, C_{16}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 244 ($M^{+\bullet}$, 3), 226 ($M–H_2O^{+\bullet}$, 3), 189 (M–Methallyl$^+$, 20), 175 (22), 171 (37), 161 (22), 147 (24), 133 (69), 131 (31), 128 (40), 121 (53), 115 (27), 107 (35), 105 (23), 95 (20), 91 (44), 77 (34), 67 (21), 65 (27), 55 (100), 53 (26). **HRMS** calcd for $C_{16}H_{20}O_2Na$ ($M+Na^+$): 267.13555. Found: 267.13582.

(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)({2-[(2-iodoprop-2-en-1-yl)oxy]phenyl})methanol (209). To a solution of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromo-cyclopropane **69** (1.11 g, 3.62 mmol, 3 equiv) and *n*-BuLi (2.75 mL, 2.5 M solution in hexanes, 6.88 mmol, 5.7 equiv) in Et_2O (12 mL) (-78 °C to -10 °C, 1 h at -10 °C)] was added a solution of aldehyde **204** (348 mg, 1.21 mmol, 1 equiv) in Et_2O (3 mL) (-50 °C to -10 °C, 15 min at -10 °C). After work-up and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 80/20), 343 mg (80%) of cyclopropenylcarbinol **209** were obtained as a yellow oil.

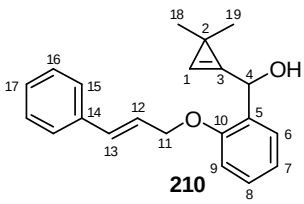


209

$C_{15}H_{17}IO_2$
Mol. Wt.: 356,20

IR 3377, 1751, 1629, 1601, 1589, 1488, 1450, 1217, 1106, 1048, 1029, 903, 750, 624 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (dd, J = 7.6 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_6), 7.25 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 7.5 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_8), 7.07 (apparent br s, 1H, H_1), 6.99 (apparent td, J = 7.5 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_7), 6.81 (dd, J = 8.3 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_9), 6.47 (apparent q, J = 1.5 Hz, 1H, H_{13}), 6.00 (br s, 1H, H_4), 5.99 (m, 1H, $H_{13'}$), 4.65 (apparent t, J = 1.5 Hz, 2H, H_{11}), 2.87 (m, 1H, OH), 1.17 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 1.02 (s, 3H, H_{15} or H_{14}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.6 (s, C_{10}), 135.9 (s, C_3), 129.6 (s, C_5), 129.0 (d, C_8), 127.8 (d, C_6), 126.7 (t, C_{13}), 121.6 (d, C_7), 114.7 (d, C_1), 111.9 (d, C_9), 103.4 (s, C_{12}), 75.1 (t, C_{11}), 67.5 (d, C_4), 27.5 (q, C_{14} or C_{15}), 27.0 (q, C_{15} or C_{14}), 21.7 (s, C_2). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{17}O_2INa$ ($M+Na^+$): 379.01654. Found: 379.01682.

(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)(2-{[(*E*)-3-phenylprop-2-en-1-yl]oxy}phenyl)methanol (210). To a solution of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromo-cyclopropane **69** (1.68 g, 5.48 mmol, 3 equiv) and *n*-BuLi (4.20 mL, 2.5 M solution in hexanes, 10.41 mmol, 5.7 equiv) in Et_2O (13 mL) (-78 °C to -10 °C, 1 h at -10 °C)] was added a solution of aldehyde **205** (435 mg, 1.83 mmol, 1 equiv) in Et_2O (5 mL) (-50 °C to -10 °C, 15 min at -10 °C). After work-up and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 70/30), 552 mg (99%) of cyclopropenylcarbinol **210** were obtained as a low-melting yellow solid.



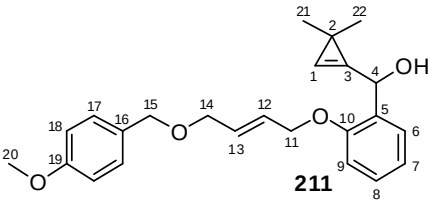
210

$C_{21}H_{22}O_2$
Mol. Wt.: 306,40

IR 3354, 1745, 1600, 1588, 1490, 1449, 1289, 1233, 1040, 1006, 988, 975, 951, 743, 690, 622 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42–7.23 (m, 7H,

H_6+H_8+H_{15}+H_{16}+H_{17}), 7.06 (apparent br s, 1H, H_1), 7.00–6.91 (m, 2H, H_7+H_9), 6.74 (br d, J = 16.0 Hz, 1H, H_{13}), 6.41 (dt, J = 16.0 Hz and J = 5.7 Hz, 1H, H_{12}), 5.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H_4), 4.75 (dt, J = 5.7 Hz and J = 1.3 Hz, 2H, H_{11}), 3.01 (m, 1H, OH), 1.17 (s, 3H, H_{18} or H_{19}), 1.02 (s, 3H, H_{19} or H_{18}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.7 (s, C_{10}), 136.3 (s, C_{14}), 136.1 (s, C_3), 133.1 (d, C_{13}), 129.5 (s, C_5), 128.9 (d, C_8), 128.6 (d, 2C, C_{16}), 128.0 (d, C_{17}), 127.6 (d, C_6), 126.5 (d, 2C, C_{15}), 124.1 (d, C_{12}), 121.0 (d, C_7), 114.3 (d, C_1), 111.9 (d, C_9), 68.8 (t, C_{11}), 68.0 (d, C_4), 27.4 (q, C_{18} or C_{19}), 26.9 (q, C_{19} or C_{18}), 21.6 (s, C_2). **HRMS** calcd for $C_{21}H_{22}O_2Na$ (M+Na^+): 329.15120. Found: 329.15134.

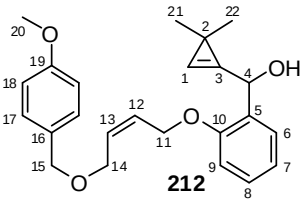
(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)(2-{[(*E*)-4-[(4-methoxyphenyl)methoxy]but-2-en-1-yl]oxy}phenyl)methanol (211). To a solution of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromocyclopropane **69** (1.84 g, 6.00 mmol, 3 equiv) and *n*-BuLi (4.56 mL, 2.5 M solution in hexanes, 11.4 mmol, 5.7 equiv) in Et_2O (13 mL) (-78 °C to -10 °C, 1 h at -10 °C)] was added a solution of aldehyde **206** (625 mg, 2.00 mmol, 1 equiv) in Et_2O (3 mL) (-50 °C to -10 °C, 15 min at -10 °C). After work-up and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 70/30), 756 mg (99%) of cyclopropenyl-carbinol **211** were obtained as a yellow oil.



$C_{24}H_{28}O_4$
Mol. Wt.: 380,48

IR 3424, 1750, 1612, 1601, 1587, 1513, 1489, 1453, 1243, 1175, 1109, 1034, 1012, 970, 819, 751 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (dd, J = 7.5 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_6), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{17}), 7.24 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 7.4 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_8), 7.04 (apparent br s, 1H, H_1), 6.95 (apparent td, J = 7.5 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_7), 6.90–6.85 (m, 3H, H_9+H_{18}), 6.03–5.92 (m, 2H, H_{12}+H_{13}), 5.92 (m, 1H, H_4), 4.61–4.58 (m, 2H, H_{11}), 4.46 (s, 2H, H_{15}), 4.05–4.02 (m, 2H, H_{14}), 3.80 (s, 3H, H_{20}), 2.99 (d, J = 6.7 Hz, 1H, OH), 1.16 (br s, 3H, H_{21} or H_{22}), 1.00 (br s, 3H, H_{22} or H_{21}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.2 (s, C_{19}), 155.6 (s, C_{10}), 136.0 (s, C_3), 130.4 (d, C_{12} or C_{13}), 130.1 (s, C_{16}), 129.5 (s, C_5), 129.4 (d, 2C, C_{17}), 128.8 (d, C_8), 127.6 (d, C_6), 127.3 (d, C_{13} or C_{12}), 121.0 (d, C_7), 114.3 (d, C_1), 113.8 (d, 2C, C_{18}), 111.8 (d, C_9), 72.0 (t, C_{15}), 69.5 (t, C_{14}), 68.1 (t, C_{11}), 67.8 (d, C_4), 55.2 (q, C_{20}), 27.4 (q, C_{21} or C_{22}), 26.9 (q, C_{22} or C_{21}), 21.6 (s, C_2). **HRMS** calcd for $C_{24}H_{28}O_4Na$ (M+Na^+): 403.18798. Found: 403.18843.

(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)(2-{[(*Z*)-4-[(4-methoxyphenyl)methoxy]but-2-en-1-yl]oxy}phenyl)methanol (212). To a solution of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromocyclopropane **69** (1.50 g, 4.89 mmol, 3 equiv) and *n*-BuLi (3.72 mL, 2.5 M solution in hexanes, 9.29 mmol, 5.7 equiv) in Et_2O (11 mL) (-78 °C to -10 °C, 1 h at -10 °C)] was added a solution of aldehyde **207** (509 mg, 1.63 mmol, 1 equiv) in Et_2O (3 mL) (-50 °C to -10 °C, 15 min at -10 °C). After work-up and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 70/30), 593 mg (96%) of cyclopropenyl-carbinol **212** were obtained as a yellow oil.

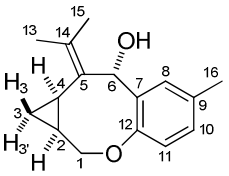


$C_{24}H_{28}O_4$
Mol. Wt.: 380,48

IR 3422, 1750, 1612, 1601, 1587, 1512, 1488, 1453, 1244, 1175, 1062, 1032, 949, 819, 752, 625 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (dd, J = 7.5 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_6), 7.26 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{17}), 7.24 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 7.5 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_8), 7.03 (apparent br s, 1H, H_1), 6.96 (apparent td, J = 7.5 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_7), 6.87 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{18}), 6.83 (dd, J = 8.2 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_9), 5.92–5.81 (m, 3H, H_{12}+H_{13}+H_4), 4.67–4.58 (m, 2H, H_{11}), 4.47 (s, 2H, H_{15}), 4.12–4.08 (m, 2H, H_{14}), 3.79 (s, 3H, H_{20}), 2.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H, OH), 1.15 (s, 3H, H_{21} or H_{22}), 1.00 (s, 3H, H_{22} or H_{21}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3 (s, C_{19}), 155.6 (s, C_{10}), 136.1 (s, C_3), 129.94 (s, C_{16}), 129.91 (d, C_{12} or C_{13}), 129.5 (s, C_5), 129.4 (d, 2C, C_{17}), 128.8 (d, C_8), 128.0 (d, C_{13} or C_{12}), 127.6 (d, C_6), 121.0 (d, C_7), 114.3 (d, C_1), 113.8 (d, 2C, C_{18}), 111.7 (d, C_9), 72.1 (t, C_{15}), 67.9 (d, C_4), 65.4 (t, C_{14}), 64.3 (d, C_{11}), 55.2 (q, C_{20}), 27.4 (q, C_{21} or C_{22}), 26.9 (q, C_{22} or C_{21}), 21.6 (s, C_2). **HRMS** calcd for $C_{24}H_{28}O_4Na$ ($M+Na^+$): 403.18798. Found: 403.18888.

2.2.3 - Rhodium catalyzed cycloisomerization of cyclopropene-enes 191–196 and 199

(4*S,6*R**,8*S**)-11-Methyl-7-isopropylidene-2-oxatricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(9),10,12-trien-8-ol (213).** Prepared by treatment of cyclopropenylcarbinol **191** (180 mg, 0.736 mmol) with $Rh_2(OAc)_4$ (1.6 mg, 3.7 μmol, 0.5 mol %) in CH_2Cl_2 (7.4 mL) (rt, 0.5 h, dr > 95:5). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 then 85/15) gave 179 mg (99%) of **213** as a yellow oil.

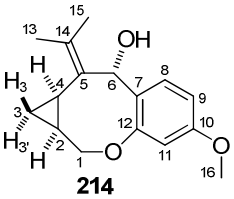


213

$C_{16}H_{20}O_2$
Mol. Wt.: 244,33

IR 3426, 1497, 1211, 1116, 1026, 981, 827, 755 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_8), 6.95 (apparent br dd, J = 8.0 Hz and J = 2.0 Hz, 1H, H_{10}), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{11}), 5.37 (d, J = 10.6 Hz, 1H, H_6), 4.75 (dd, J = 11.9 Hz and J = 4.6 Hz, 1H, H_1), 4.02 (apparent br s, 1H, OH), 3.08 (apparent br t, J = 11.2 Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.29 (s, 3H, H_{16}), 1.84 (s, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.73 (s, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.75–1.58 (m, 2H, H_2+H_4), 1.16 (td, J = 8.5 Hz, and J = 5.0 Hz, 1H, $H_{3'}$), 0.46 (apparent q, J = 5.3 Hz, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 157.3 (s, C_{12}), 136.2 (s, C_5 or C_{14}), 133.4 (s, C_7), 133.3 (s, C_{14} or C_5), 133.2 (s, C_9), 130.7 (d, C_8), 128.7 (d, C_{10}), 122.7 (d, C_{11}), 79.8 (t, C_1), 75.1 (d, C_6), 22.4 (q, C_{14} or C_{15}), 21.2 (q, C_{15} or C_{14}), 20.8 (q, C_{16}), 18.5 (d, C_2), 16.3 (d, C_4), 13.6 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 244 ($M^{+\bullet}$, 3), 211 ($M–H_2O–Me^+$, 8), 203 (42), 186 (17), 185 (100), 135 (30), 121 (10), 91 (27), 77 (28), 65 (13), 53 (10). **HRMS** calcd for $C_{16}H_{20}O_2Na$ ($M+Na^+$): 267.13555. Found: 267.13534.

(4*S,6*R**,8*S**)-12-Methoxy-7-isopropylidene-2-oxatricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(9),10,12-trien-8-ol (214).** Prepared by treatment of cyclopropenylcarbinol **192** (175 mg, 0.672 mmol) with $Rh_2(OAc)_4$ (1.5 mg, 3.4 μmol, 0.5 mol %) in CH_2Cl_2 (6.7 mL) (rt, 0.5 h, dr > 95:5). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 80/20) gave 170 mg (97%) of **214** as a yellow oil.

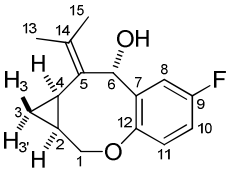


214

$C_{16}H_{20}O_3$
Mol. Wt.: 260,33

IR 3427, 1609, 1578, 1495, 1442, 1289, 1265, 1193, 1153, 1118, 1101, 992, 822, 754 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_8), 6.59 (dd, J = 8.3 Hz and J = 2.6 Hz, 1H, H_9), 6.55 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H_{11}), 5.37 (d, J = 10.1 Hz, 1H, H_6), 4.75 (dd, J = 11.9 Hz and J = 4.4 Hz, 1H, H_1), 3.85 (br m, 1H, OH), 3.76 (s, 3H, H_{16}), 3.19 (apparent br t, J = 11.1 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.84 (s, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.77–1.58 (m, 2H, H_2+H_4), 1.69 (d, J = 1.6 Hz, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.16 (td, J = 8.0 Hz, and J = 4.7 Hz, 1H, $H_{3'}$), 0.48 (apparent td, J = 6.0 Hz and J = 4.9 Hz, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 160.3 (s, C_{10}), 159.5 (s, C_{12}), 133.2 (s, C_5 or C_{14}), 133.0 (s, C_{14} or C_5), 130.8 (d, C_8), 128.9 (s, C_7), 109.1 (d, C_{11}), 108.8 (d, C_9), 79.4 (t, C_1), 74.6 (d, C_6), 55.3 (q, C_{16}), 22.3 (q, C_{13} or C_{15}), 21.0 (q, C_{15} or C_{13}), 18.2 (d, C_2), 16.3 (d, C_4), 13.3 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 260 ($M^{+\bullet}$, 10), 242 ($M–H_2O^{+\bullet}$, 16), 227 ($M–H_2O–Me^+$, 32), 219 (24), 201 (100), 153 (22), 151 (45), 137 (23), 115 (21), 91 (31), 77 (31), 95 (20), 91 (31), 77 (31), 65 (20). **HRMS** calcd for $C_{16}H_{20}O_3Na$ ($M+Na^+$): 283.13047. Found: 283.13035.

(4*S,6*R**,8*S**)-11-Fluoro-7-isopropylidene-2-oxatricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(9),10,12-trien-8-ol (215).** Prepared by treatment of cyclopropenylcarbinol **193** (181 mg, 0.728 mmol) with $Rh_2(OAc)_4$ (1.6 mg, 3.6 μmol, 0.5 mol %) in CH_2Cl_2 (7.8 mL) (rt, 0.5 h, dr > 95:5). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 80/20) gave 164 mg (91%) of **215** as a clear oil.

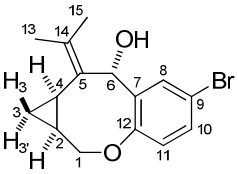


215

$C_{15}H_{17}FO_2$
Mol. Wt.: 248,29

IR 3421, 1487, 1196, 1023, 978, 919, 876, 829, 755 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.05 (dd, J = 9.0 Hz and J = 3.0 Hz, 1H, H_8), 7.93 (dd, J = 8.7 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, H_{10}), 6.83 (ddd, J = 8.7 Hz, J = 7.9 Hz and J = 3.1 Hz, 1H, H_{11}), 5.39 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H_6), 4.74 (dd, J = 11.8 Hz and J = 4.7 Hz, 1H, H_1), 3.89 (br s, 1H, OH), 3.12 (apparent br t, J = 11.0 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.86 (t, J = 1.3 Hz, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.74 (d, J = 2.1 Hz, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.72–1.63 (m, 1H, H_4), 1.63–1.49 (m, 1H, H_2), 1.17 (td, J = 8.3 Hz, and J = 4.8 Hz, 1H, $H_{3'}$), 0.50 (apparent dt, J = 6.2 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 158.6 (s, $^1J_{C\text{-}F}$ = 241.3 Hz, C_9), 154.9 (s, C_{12}), 138.5 (s, $^3J_{C\text{-}F}$ = 6.5 Hz, C_7), 134.4 (s, C_5 or C_{14}), 132.7 (s, C_{14} or C_5), 124.0 (d, $^1J_{C\text{-}F}$ = 8.5 Hz, C_{11}), 116.2 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 23.3 Hz, C_8), 114.3 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 22.7 Hz, C_{10}), 79.6 (t, C_1), 74.2 (d, C_6), 22.4 (q, C_{13} or C_{15}), 21.3 (q, C_{15} or C_{13}), 18.1 (d, C_2), 16.4 (d, C_4), 13.7 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 248 ($M^{+\bullet}$, 2), 233 ($M–Me^+$, 2), 215 ($M–H_2O–Me^+$, 8), 207 (45), 190 (15), 189 (100), 139 (22), 93 (17), 91 (21), 77 (19), 67 (14). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{17}O_2FNa$ ($M+Na^+$): 271.11048. Found: 271.11087.

(4*S,6*R**,8*S**)-11-Bromo-7-isopropylidene-2-oxatricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(9),10,12-trien-8-ol (216)** Prepared by treatment of cyclopropenylcarbinol **194** (207 mg, 0.670 mmol) with $Rh_2(OAc)_4$ (1.5 mg, 3.3 μmol, 0.5 mol %) in CH_2Cl_2 (6.7 mL) (rt, 0.5 h, dr > 95:5). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 80/20) gave 196 mg (95%) of **216** as a clear oil.



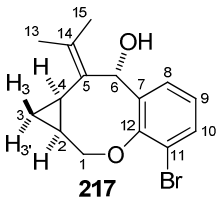
216

$C_{15}H_{17}BrO_2$
Mol. Wt.: 309,20

IR 3412, 1480, 1454, 1395, 1216, 1178, 1110, 1019, 976, 827, 755, 668 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H_8), 7.27 (dd, J = 8.4 Hz and J = 2.5 Hz, 1H, H_{10}), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H_{11}), 5.38 (d, J = 9.2 Hz, 1H, H_6), 4.72 (dd, J = 11.8 Hz and J = 4.5 Hz, 1H, H_1), 3.75 (br s, 1H, OH), 3.17 (apparent br t, J = 11.0 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.85 (s, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.74 (s, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.71–

1.61 (m, 1H, H_4), 1.60–1.50 (m, 1H, H_2), 1.16 (td, J = 8.2 Hz, and J = 4.8 Hz, 1H, $H_{3'}$), 0.50 (apparent td, J = 6.2 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 158.1 (s, C_{12}), 138.9 (s, C_5 or C_{14}), 134.5 (s, C_7), 132.55 (s, C_{14} or C_5), 132.48 (d, C_8), 131.1 (d, C_{10}), 124.8 (d, C_{11}), 116.6 (s, C_9), 79.2 (t, C_1), 74.0 (d, C_6), 22.4 (q, C_{13} or C_{15}), 21.4 (q, C_{15} or C_{13}), 18.0 (d, C_2), 16.4 (d, C_4), 13.5 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 310 (M[^{81}Br]$^{+\bullet}$, 1), 308 (M[^{79}Br]$^{+\bullet}$, 1), 269 (29), 267 (31), 251 (100), 249 (99), 115 (21), 93 (19), 91 (42), 77 (43), 67 (22), 65 (29), 63 (21), 53 (21), 51 (20). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{17}O_2BrNa$ (M[^{81}Br]+Na$^+$) 333.02840 and (M[^{79}Br]+Na$^+$) 331.03041. Found: 333.02769 and 331.03039.

(4*S,6*R**,8*S**)-13-Bromo-7-isopropylidene-2-oxatricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(9),10,12-trien-8-ol (217).** Prepared by treatment of cyclopropenylcarbinol **195** (200 mg, 0.648 mmol) with $Rh_2(OAc)_4$ (1.4 mg, 3.2 μmol, 0.5 mol %) in CH_2Cl_2 (6.5 mL) (rt, 0.5 h, dr > 95:5). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 80/20) gave 199 mg (99%) of **217** as a yellow oil.



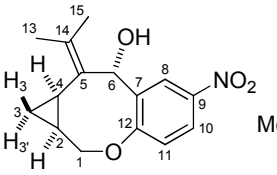
217

$C_{15}H_{17}BrO_2$
Mol. Wt.: 309,20

IR 3409, 1443, 1225, 1216, 1125, 1021, 969, 757, 665 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (dd, J = 8.0 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_8), 7.29 (br dd, J = 7.6 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_{10}), 6.94 (dd, J = 8.0 Hz and J = 7.6 Hz, 1H, H_9), 5.44 (d, J = 10.5 Hz, 1H, H_6), 4.99 (dd, J = 11.8 Hz and J = 4.7 Hz, 1H, H_1), 3.95 (br m, 1H, OH), 3.06 (m, 1H, $H_{1'}$), 1.85 (s, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.72 (s, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.75–1.65 (m, 2H, H_2+H_4), 1.26–1.16 (m, 1H, H_3), 0.53 (apparent q, J = 5.2 Hz, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 156.0 (s, low intensity, C_{12}), 138.8 (s, C_5 or C_{14}), 134.4 (s, C_7), 133.0 (s, C_{14} or C_5), 131.7 (d, C_8), 128.8 (d, C_{10}), 125.0 (d, C_9), 118.3 (s, C_{11}), 79.1 (t, C_1), 74.6 (d, C_6), 22.5 (q, C_{13} or C_{15}), 21.4 (q, C_{15} or C_{13}), 18.2 (d, C_2), 16.4 (d, C_4), 14.3 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 310 (M[^{81}Br]$^{+\bullet}$, 1), 308 (M[^{79}Br]$^{+\bullet}$, 1), 269 (42), 267 (44), 251 (99), 249 (100), 201 (22), 199 (17), 115 (16), 94 (26), 93 (32), 92 (16), 91 (44), 79 (19), 77 (42), 67 (26), 65 (30), 63 (16), 53 (17). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{17}O_2BrNa$ (M[^{81}Br]+Na$^+$) 333.02840 and (M[^{79}Br]+Na$^+$) 331.03041. Found: 333.02776 and 331.03057.

(4*S,6*R**,8*S**)-11-Nitro-7-isopropylidene-2-oxatricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(9),10,12-trien-8-ol (218).** Prepared by treatment of cyclopropenylcarbinol **196** (179 mg, 0.650 mmol) with $Rh_2(OAc)_4$ (1.4 mg, 3.3 μmol, 0.5 mol %) in CH_2Cl_2 (6.5 mL) (rt, 0.5 h, dr > 95:5).

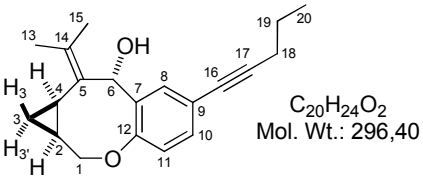
Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 70/30) gave 178 mg (99%) of **218** as a yellow oil.



218

IR 3423, 1612, 1582, 1517, 1481, 1340, 1221, 1087, 1025, 966, 751, 678 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H, H_8), 8.08 (dd, J = 8.7 Hz and J = 2.8 Hz, 1H, H_{10}), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_{11}), 5.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_6), 4.75 (dd, J = 11.6 Hz and J = 4.3 Hz, 1H, H_1), 3.42 (apparent br t, J = 11.0 Hz, 1H, $H_{1'}$), 3.30 (br m, 1H, OH), 1.88 (t, J = 1.2 Hz, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.78 (d, J = 2.0 Hz, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.67–1.58 (m, 1H, H_4), 1.50–1.38 (m, 1H, H_2), 1.18 (td, J = 8.3 Hz, and J = 4.9 Hz, 1H, $H_{3'}$), 0.55 (dt, J = 6.2 Hz and J = 5.6 Hz, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163.7 (s, C_{12}), 143.7 (s, C_9), 138.4 (s, C_7), 135.9 (s, C_5 or C_{14}), 132.0 (s, C_{14} or C_5), 125.0 (d, C_8), 124.0 (d, C_{10}), 123.9 (d, C_{11}), 78.5 (t, C_1), 73.3 (d, C_6), 22.4 (q, C_{13} or C_{15}), 21.5 (q, C_{15} or C_{13}), 17.4 (d, C_2), 16.7 (d, C_4), 13.2 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 275 ($M^{+\bullet}$, 2), 260 ($M–Me^+$, 11), 242 ($M–H_2O–Me^+$, 7), 234 (25), 216 (100), 170 (23), 115 (12), 109 (10), 93 (22), 91 (36), 77 (33), 67 (23), 65 (23). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{17}O_4NNa$ ($M+Na^+$): 298.10498. Found: 298.10517.

(4*S,6*R**,8*S**)-11-(Pent-1-yn-1-yl)-7-isopropylidene-2-oxatricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(9),10,12-trien-8-ol (219).** Prepared by treatment of cyclopropenylcarbinol **199** (198 mg, 0.667 mmol) with $Rh_2(OAc)_4$ (1.5 mg, 3.3 μmol, 0.5 mol %) in CH_2Cl_2 (6.7 mL) (rt, 0.5 h, dr > 95:5). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 80/20) gave 197 mg (99%) of **219** as a clear viscous oil.



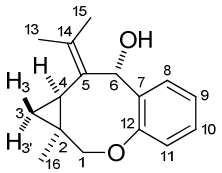
219

IR 3425, 1491, 1455, 1237, 1215, 1112, 1025, 977, 894, 834, 756 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H_8), 7.20 (dd, J = 8.2 Hz and J = 2.1 Hz, 1H, H_{10}), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{11}), 5.38 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H_6), 4.73 (dd, J = 11.8 Hz and J = 4.4 Hz, 1H, H_1), 3.79 (br s, 1H, OH), 3.16 (apparent br t, J = 11.0 Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.36 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H_{18}), 1.85 (d, J = 1.2 Hz, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.73 (d, J = 2.0 Hz, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.72–1.53 (m, 2H, H_2+H_4), 1.62 (apparent sextet, J = 7.3 Hz, 2H, H_{19}), 1.16 (td, J = 8.2 Hz, and J = 4.8 Hz, 1H, $H_{3'}$), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H_{20}), 0.48 (apparent dt, J = 6.1 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 158.7 (s, C_{12}), 136.7 (s, C_5 or C_{14}), 134.0 (s, C_7), 133.2 (d, C_8), 132.7 (s, C_{14} or C_5), 131.5

(d, C_{10}), 123.0 (d, C_{11}), 119.7 (s, C_9), 89.6 (s, C_{16}), 80.2 (s, C_{17}), 79.4 (t, C_1), 74.6 (d, C_6), 22.4 (q, C_{13} or C_{15}), 22.2 (t, C_{19}), 21.36 (q, C_{15} or C_{13}), 21.35 (t, C_{18}), 18.2 (d, C_2), 16.3 (d, C_4), 13.5 (q, C_{20}), 13.4 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 296 ($M^{+\bullet}$, 5), 278 ($M–H_2O^{+\bullet}$, 2), 263 ($M–H_2O–Me^+$, 10), 255 (31), 238 (19), 237 (100), 208 (8), 159 (8), 115 (8), 91 (12), 77 (12). **HRMS** calcd for $C_{20}H_{24}O_2Na$ ($M+Na^+$): 319.16685. Found: 319.16597.

2.2.4 - Rhodium catalyzed cycloisomerization of cyclopropene-enes 208–212

(4*S,6*R**,8*S**)-4-Methyl-7-isopropylidene-2-oxatricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(9),10,12-trien-8-ol (220).** Prepared by treatment of cyclopropenylcarbinol **208** (150 mg, 0.614 mmol) with $Rh_2(OAc)_4$ (1.4 mg, 3.1 μmol, 0.5 mol %) in CH_2Cl_2 (6.1 mL) (rt, 0.5 h, dr > 95:5). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 85/15) gave 143 mg (95%) of **220** as a clear oil.



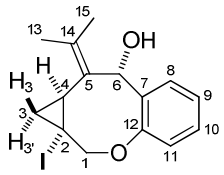
220

$C_{16}H_{20}O_2$
Mol. Wt.: 244,33

IR 3354, 1601, 1578, 1489, 1444, 1292, 1236, 1219, 1103, 1046, 1020, 1007, 771, 740, 639 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (dd, J = 7.4 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_8), 7.16 (apparent td, J = 7.5 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_{10}), 7.04 (apparent td, J = 7.5 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_9), 6.98 (dd, J = 7.8 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_{11}), 5.38 (d, J = 10.6 Hz, 1H, H_6), 4.54 (d, AB syst, J = 11.6 Hz, 1H, H_1), 3.90 (apparent br d, J = 10.0 Hz, 1H, OH), 3.21 (d, AB syst, J = 11.6 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.80 (t, J = 1.2 Hz, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.67 (d, J = 2.1 Hz, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.60–1.50 (m, 1H, H_4), 1.40 (s, 3H, H_{16}), 0.97 (dd, J = 8.2 Hz and J = 4.7 Hz, 1H, $H_{3'}$), 0.64 (dd, J = 5.0 Hz and J = 5.8 Hz, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.8 (s, C_{12}), 136.4 (s, C_5 or C_{14}), 133.9 (s, C_7), 132.2 (s, C_{14} or C_5), 130.5 (d, C_8), 128.4 (d, C_{10}), 123.9 (d, C_9), 123.0 (d, C_{11}), 83.5 (t, C_1), 75.4 (d, C_6), 24.7 (d, C_4), 23.6 (s, C_2), 22.2 (q, C_{13} or C_{15}), 21.8 (q+t, 2C, C_{13} or C_{15}+C_3), 21.1 (q, C_{16}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 244 ($M^{+\bullet}$, 0.5), 226 ($M–H_2O^{+\bullet}$, 3), 211 ($M–H_2O–Me^+$, 6), 189 (35), 172 (14), 171 (100), 128 (15), 121 (19), 115 (13), 107 (15), 105 (10), 91 (24), 79 (11), 77 (22), 65 (14), 55 (10). **HRMS** calcd for $C_{16}H_{20}O_2Na$ ($M+Na^+$): 267.13555. Found: 267.13521.

(4*R,6*S**,8*S**)-4-Iodo-7-isopropylidene-2-oxatricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(9),10,12-trien-8-ol (221).** Prepared by treatment of cyclopropenylcarbinol **209** (128 mg, 0.360 mmol) with

$Rh_2(OAc)_4$ (0.8 mg, 1.8 μmol, 0.5 mol %) in CH_2Cl_2 (3.6 mL) (rt, 0.5 h, dr > 95:5). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 85/15) gave 123 mg (96%) of **221** as a clear oil.

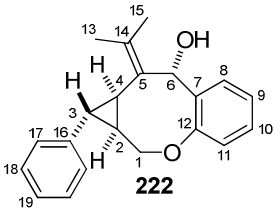


221

$C_{15}H_{17}IO_2$
Mol. Wt.: 356,20

IR 3320, 1602, 1578, 1487, 1449, 1295, 1213, 1166, 1106, 1001, 769, 736, 654, 639 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) *some signals are broad due to the presence of conformers in equilibrium* δ 7.32 (br d, J = 7.4 Hz, 1H, H_8), 7.18 (apparent td, J = 7.6 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_{10}), 7.07 (apparent td, J = 7.4 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_9), 7.00 (apparent br d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{11}), 5.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_6), 4.71 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, H_1), 3.70–3.55 (br m, 1H, $H_{1'}$), 3.55–3.30 (br m, 1H, OH), 2.25 (dd, apparent br t, J = 8.1 Hz, 1H, H_4), 1.75 (s, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.61 (s, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.21–1.14 (m, 1H, H_3), 1.67 (dd, J = 9.1 Hz and J = 6.4 Hz, 1H, $H_{3'}$); **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6, 324 K) δ 7.50 (dd, J = 7.8 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_8), 7.27 (apparent td, J = 7.6 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_{10}), 7.17 (apparent td, J = 7.4 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_9), 6.99 (apparent br d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{11}), 5.49 (br s, 1H, H_6), 6.00–4.50 (very br s, 1H, OH), 4.53–4.34 (m, 2H, H_1), 2.18 (m, 1H, H_4), 1.82 (s, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.60 (dd, J = 9.6 Hz and J = 5.8 Hz, 1H, $H_{3'}$), 1.50 (s, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.45–1.35 (br m, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, DMSO-d_6, 324K) δ 158.3 (s, C_{12}), 136.0 (s, C_5 or C_{14}), 132.6 (d, C_8), 131.9 (s+s, 2C, C_7+C_{14} or C_5), 128.3 (d, C_{10}), 123.5 (d, C_9), 122.2 (d, C_{11}), 77.9 (d, C_6), 72.0 (t, C_1), 26.7 (d, C_4), 21.3 (q, C_{13} or C_{15}), 20.0 (q, C_{15} or C_{13}), 19.4 (t, C_3), 11.3 (s, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 229 ($M–I^+$, 2), 211 (6), 189 (61), 172 (16), 171 (100), 145 (17), 131 (24), 128 (24), 121 (42), 115 (23), 107 (24), 105 (16), 93 (21), 91 (63), 79 (24), 77 (44), 67 (16), 65 (41), 53 (20), 51 (22). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{17}O_2INa$ ($M+Na^+$): 379.01654. Found: 379.01636.

(4*S,5*R**,6*R**,8*S**)-5-Phenyl-7-isopropylidene-2-oxatricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(13),9,11-trien-8-ol (222).** Prepared by treatment of cyclopropenylcarbinol **210** (356 mg, 1.16 mmol) with $Rh_2(OAc)_4$ (2.6 mg, 5.8 μmol, 0.5 mol %) in CH_2Cl_2 (11.6 mL) (rt, 0.5 h, dr > 95:5). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 75/25) gave 321 mg (90%) of **222** as a white solid.

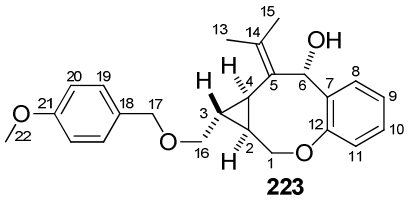


222

$C_{21}H_{22}O_2$
Mol. Wt.: 306,40

Mp = 60 °C; **IR** 3371, 1601, 1487, 1449, 1210, 1033, 990, 967, 750, 742, 696 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) *some signals are broad due to the presence of conformers in equilibrium* δ 7.25–7.18 (m, 4H, H_8+H_{18}+H_{19}), 7.13 (m, 1H, H_{10}), 7.07–7.00 (m, 2H, H_{17}), 7.00–6.95 (m, 2H, H_9+H_{11}), 5.63 (s, 1H, H_6), 4.65 (dd, J = 11.6 Hz and J = 3.6 Hz, 1H, H_1), 4.22 (very br s, 1H, OH), 2.68 (very br m, 1H, $H_{1'}$), 1.93 (d, J = 1.8 Hz, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.76 (s, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.74 (apparent t, J = 5.2 Hz, 1H, H_3), 1.68 (br m, 1H, H_4), 1.47 (br m, 1H, H_2); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) *some signals are of low intensity due to the presence of conformers in equilibrium* δ 156.3 (s, C_{12}), 141.3 (s, C_{16}), 139.9 (s, C_5 or C_{14}), 134.0 (s, C_7), 132.4 (s, C_{14} or C_5), 129.1 (d, C_{10}), 128.4 (d, C_8), 128.3 (d, 2C, C_{18}), 125.7 (d, C_{19}), 125.7 (d, 2C, C_{17}), 123.0 (d, C_9), 122.6 (d, C_{11}), 75.3 (d, C_6), 71.4 (t, C_1), 31.5 (d, C_2), 29.5 (d, C_4), 27.8 (d, C_3), 22.7 (q, C_{13} or C_{15}), 20.8 (q, C_{15} or C_{13}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 288 (M–$H_2O^{+\bullet}$, 21), 273 (24), 246 (18), 197 (17), 184 (17), 181 (17), 171 (49), 169 (21), 165 (20), 155 (15), 152 (18), 141 (25), 131 (32), 129 (33), 128 (55), 127 (20), 115 (82), 107 (24), 91 (100), 77 (40), 65 (26), 51 (23). HRMS calcd for $C_{21}H_{22}O_2Na$ (M+Na^+): 329.15120. Found: 329.15047.

(4*R,5*R**,6*R**,8*S**)-5-{[(4-Methoxyphenyl)methoxy]methyl}-7-isopropylidene-2-oxa-tricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(13),9,11-trien-8-ol (223).** Prepared by treatment of cyclopropenylcarbinol **211** (206 mg, 0.541 mmol) with $Rh_2(OAc)_4$ (1.2 mg, 2.7 μmol, 0.5 mol %) in CH_2Cl_2 (5.4 mL) (rt, 0.5 h, dr > 95:5). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 80/20 to 70/30) gave 195 mg (95%) of **223** as a viscous yellow oil.



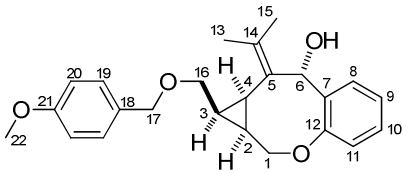
223

$C_{24}H_{28}O_4$
Mol. Wt.: 380,48

IR 3433, 1612, 1512, 1484, 1450, 1245, 1210, 1074, 1034, 979, 818, 759 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) *some signals are broad due to the presence of conformers in equilibrium* δ 7.24–7.16 (m, 2H, H_8+H_{10}), 7.21 (apparent d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{19}), 7.03–6.99 (m, 2H, H_9+H_{11}), 6.85 (apparent d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{20}), 5.57 (s, 1H, H_6), 4.64 (dd, J = 11.7 Hz and J = 3.6 Hz, 1H, H_1), 4.43 (d, AB syst, J = 11.8 Hz, 1H, H_{17}), 4.39 (d, AB syst, J = 11.8 Hz, 1H, $H_{17'}$), 4.25–3.83 (very br m, 1H, $H_{1'}$), 3.79 (s, 3H, H_{22}), 3.56 (dd, J = 10.2 Hz and J = 5.5 Hz, 1H, H_{16}), 3.21 (dd, J = 10.1 Hz and J = 7.2 Hz, 1H, $H_{16'}$), 2.67 (very br s, 1H, OH), 1.92 (d, J = 2.1 Hz, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.85 (br s, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.25 (very br m, 1H, H_4), 1.03 (m, 1H, H_3), 1.05–0.88 (very br m, 1H, H_2); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) *some*

signals appear splitted or of low intensity due to the presence of conformers in equilibrium δ 159.1 (s, C21), 156.3 (s, C12), 139.5 (s, C5 or C_{14}), 134.5 (s, C_7), 131.8 (s, C_{14} or C_5), 130.4 (s, C_{18}), 129.0 (d, 3C, C_{19}+C_8), 128.3 (d, C_{10}), 123.1 (d, C_9), 122.7 (d, C_{11}), 113.7 (d, 2C, C_{20}), 75.4 (d, C_6), 72.3 (t, C_{18}), 72.3 (t, C_{16}), 69.8 and 69.5 (t, C_1), 55.2 (q, C_{22}), 25.0 (d, C_2), 24.6 (d, C_3), 22.5 (d, C_4), 22.0 (q, C_{13} or C_{15}), 21.0 (q, C_{15} or C_{13}). **HRMS** calcd for $C_{24}H_{28}O_4Na$ ($M+Na^+$): 403.18798. Found: 403.18851.

(4*R,5*S**,6*R**,8*S**)-5-{[(4-Methoxyphenyl)methoxy]methyl}-7-isopropylidene-2-oxatricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(13),9,11-trien-8-ol (224).** Prepared by treatment of cyclopropenylcarbinol **212** (196 mg, 0.516 mmol) with $Rh_2(OAc)_4$ (1.1 mg, 2.6 μmol, 0.5 mol %) in CH_2Cl_2 (5.2 mL) (rt, 0.5 h, dr > 95:5). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 70/30) gave 191 mg (98%) of **224** as a viscous yellow oil.



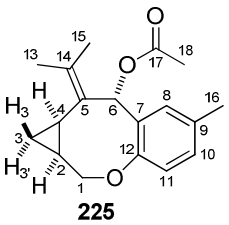
224

$C_{24}H_{28}O_4$
Mol. Wt.: 380,48

IR 3428, 1612, 1512, 1487, 1447, 1245, 1211, 1078, 1053, 1034, 1004, 821, 758, 740 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) *some signals are broad due to the presence of conformers in equilibrium* δ 7.25 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{19}), 7.19 (ddd, J = 8.0 Hz, J = 7.4 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_{10}), 7.10–6.95 (very br m, 1H, H_8), 7.04 (dd, J = 8.0 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_9), 6.95 (apparent br t, J = 7.4 Hz, 1H, H_{11}), 6.87 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{20}), 5.64 (s, 1H, H_6), 4.70 (dd, J = 11.9 Hz and J = 4.0 Hz, 1H, H_{16}), 4.53 (very br m, 1H, $H_{16'}$), 4.38 (s, 2H, H_{17}), 3.79 (s, 3H, H_{22}), 3.78 (dd, J = 10.2 Hz and J = 6.0 Hz, 1H, H_1), 3.28 (dd, apparent t, J = 9.6 Hz, 1H, H_1), 2.72 (br s, 1H, OH), 1.97 (d, J = 2.1 Hz, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.80 (s, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.50 (m, 1H, H_4), 1.41 (very br m, 1H, H_2), 1.12 (very br m, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) *some signals are of low intensity due to the presence of conformers in equilibrium* δ 159.1 (s, C_{21}), 155.8 (s, C_{12}), 140.3 (s, C_5 or C_{14}), 132.8 (s, C_{14} or C_5), 130.4 (s, C_7), 129.9 (d, C_8), 129.4 (s, C_{18}), 129.3 (d, 2C, C_{19}), 128.6 (d, C_{10}), 123.2 (d, C_9), 122.0 (d, C_{11}), 113.8 (d, 2C, C_{20}), 76.5 (d, C_6), 72.6 (t, C_{17}), 68.9 (t, C_{16}), 67.5 (t, C_1), 55.2 (q, C_{22}), 23.5 (d, C_2), 22.3 (q, C_{13} or C_{15}), 20.5 (q, C_{15} or C_{13}), 19.9 (d, C_4), 18.6 (d, C_3). **HRMS** calcd for $C_{24}H_{28}O_4Na$ ($M+Na^+$): 403.18798. Found: 403.18812.

2.3 - Ozonolysis of benzoxocanes 213, 215, 220 and 183

(2*S,4*R**,6*S**)-7-Isopropylidene-11-methyl-2-oxatricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(9),10,12-trien-8-yl acetate (225).** To a solution of alcohol **213** (156 mg, 0.637 mmol), Et_3N (0.18 mL, 1.3 mmol, 2 equiv) and DMAP (15.6 mg, 0.127 mmol, 0.2 equiv) in CH_2Cl_2 (4 mL) at 0 °C was added Ac_2O (0.12 mL, 1.3 mmol, 2 equiv). After 1 h at rt, the reaction was quenched by addition of MeOH (0.5 mL). After 5 min at rt, a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and Et_2O were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 97/3 to 92/8) to afford 127 mg (95%) of acetate **225** as a white solid.



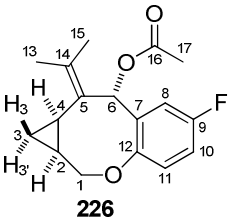
225

$C_{18}H_{22}O_3$
Mol. Wt.: 286,37

Mp = 142 °C; **IR** 1728, 1493, 1374, 1229, 1206, 1020, 984, 960, 917, 835 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H_8), 6.99 (dd, J = 8.1 Hz and J = 2.2 Hz, 1H, H_{10}), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{11}), 6.51 (s, 1H, H_6), 4.32 (dd, J = 11.6 Hz and J = 2.5 Hz, 1H, H_1), 4.19 (dd, J = 11.6 Hz and J = 4.5 Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.29 (s, 3H, H_{18}), 2.10 (s, 3H, H_{16}), 1.83 (br s apparent, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.56 (d, J = 2.1 Hz, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.42–1.32 (m, 1H, H_4), 1.20–1.11 (m, 1H, H_2), 0.99 (td, J = 7.1 Hz, and J = 4.4 Hz, 1H, $H_{3'}$), 0.66 (apparent q, J = 5.2 Hz, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.1 (s, C_{17}), 157.3 (s, C_{12}), 132.9 (s, C_5 or C_{14}), 132.8 (s, C_9), 132.0 (d, C_8), 131.4 (s, C_7), 129.8 (d, C_{10}), 128.7 (s, C_{14} or C_5), 122.8 (d, C_{11}), 75.5 (d, C_6), 73.4 (t, C_1), 21.9 (q, C_{13} or C_{15}), 21.3 (q, C_{16}), 20.7 (q, C_{18}), 20.5 (q, C_{15} or C_{13}), 17.1 (d, C_2), 14.5 (d, C_4), 9.6 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 286 ($M^{+\bullet}$, 2), 271 (M–Me^+, 1), 226 (M–$AcOH^{+\bullet}$, 13), 211 (24), 185 (100), 142 (19), 141 (15), 128 (17), 121 (22), 91 (25), 77 (19), 65 (11), 51 (10). **HRMS** calcd for $C_{18}H_{22}O_3Na$ ($M+Na^+$): 309.14612. Found: 309.14580.

(2*S,4*R**,6*S**)-11-Fluoro-7-isopropylidene-2-oxatricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(9),10,12-trien-8-yl acetate (226).** Alcohol **215** (132 mg, 0.531 mmol) was acetylated by treatment with Ac_2O (0.10 mL, 1.1 mmol, 2 equiv) in the presence of Et_3N (0.15 mL, 1.1 mmol, 2 equiv), DMAP (13.0 mg, 0.106 mmol, 0.2 equiv) in CH_2Cl_2 (3 mL) (0 °C, 1 h). After

methanolysis, work-up and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 90/10) gave 149 mg (96%) of acetate **226** as a white solid.

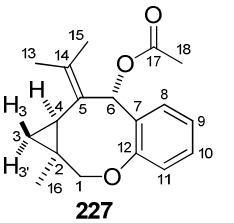


226

$C_{17}H_{19}FO_3$
Mol. Wt.: 290,33

Mp = 100 °C; **IR** 1732, 1488, 1373, 1228, 1181, 1020, 963, 888, 839, 726, 714 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (dd, J = 9.0 Hz and J = 3.0 Hz, 1H, H_8), 6.93 (dd, J = 8.7 Hz and J = 5.2 Hz, 1H, H_{10}), 6.88 (ddd, J = 8.7 Hz, J = 7.8 Hz and J = 3.0 Hz, 1H, H_{11}), 6.55 (s, 1H, H_6), 4.35 (dd, J = 11.5 Hz and J = 3.0 Hz, 1H, H_1), 4.07 (dd, J = 11.5 Hz and J = 5.8 Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.13 (s, 3H, H_{17}), 1.85 (t, J = 1.2 Hz, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.60 (d, J = 1.7 Hz, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.42–1.32 (m, 1H, H_4), 1.13–1.04 (m, 1H, H_2), 1.01 (td, J = 8.4 Hz, and J = 4.4 Hz, 1H, $H_{3'}$), 0.65 (apparent q, J = 5.2 Hz, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.9 (s, C_{16}), 158.8 (s, $^1J_{C\text{-}F}$ = 250 Hz, C_9), 154.5 (s, $^4J_{C\text{-}F}$ = 2.4 Hz, C_{12}), 134.6 (s, C_5 or C_{14}), 134.2 (s, $^3J_{C\text{-}F}$ = 7.1 Hz, C_7), 128.3 (s, C_{14} or C_5), 124.1 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 8.3 Hz, C_{11}), 116.6 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 23.6 Hz, C_8), 115.2 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 22.4 Hz, C_{10}), 74.2 (d, C_6), 73.9 (t, C_1), 22.0 (q, C_{13} or C_{15}), 21.1 (q, C_{15} or C_{13}), 20.8 (q, C_{17}), 16.7 (d, C_2), 15.4 (d, C_4), 10.5 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 290 ($M^{+\bullet}$, 2), 275 ($M–Me^+$, 1), 249 (8), 230 ($M–AcOH^{+\bullet}$, 8), 215 (23), 190 (15), 189 (100), 146 (12), 133 (10), 125 (10), 91 (13), 77 (10). **HRMS** calcd for $C_{17}H_{19}O_3FNa$ ($M+Na^+$): 313.12104. Found: 313.12087.

(2*S,4*R**,6*S**)-3-Isopropylidene-4-methyl-2-oxatricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(9),10,12-trien-8-yl acetate (227).** Alcohol **220** (110 mg, 0.450 mmol) was acetylated by treatment with Ac_2O (0.086 mL, 0.90 mmol, 2 equiv) in the presence of Et_3N (0.13 mL, 0.90 mmol, 2 equiv) and DMAP (11.0 mg, 0.090 mmol, 0.2 equiv) in CH_2Cl_2 (3 mL) (0 °C, 2 h). After methanolysis, work-up and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 97/3 to 92/8) gave 127 mg (98%) of acetate **227** as a white solid.



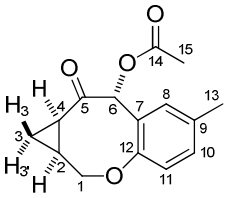
227

$C_{18}H_{22}O_3$
Mol. Wt.: 286,37

Mp = 103 °C; **IR** 1733, 1601, 1581, 1488, 1445, 1368, 1280, 1235, 1217, 1036, 1014, 968, 929, 874, 779, 745, 766 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (dd, J = 7.6 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_8), 7.20 (td, J = 7.7 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_{10}), 7.04 (td, J = 7.4 Hz and J = 1.3 Hz, 1H, H_9), 6.96 (dd, J = 8.0 Hz and J = 1.3 Hz, 1H, H_{11}), 6.52 (s, 1H, H_6), 4.14 (d, AB syst, J = 11.6 Hz, 1H, H_1), 4.06 (d, AB syst, J = 11.6 Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.09 (s, 3H, H_{18}), 1.79 (s, 3H,

H_{13} or H_{15}), 1.49 (d, J = 2.2 Hz, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.25–1.17 (m, 1H, H_4), 1.13 (s, 3H, H_{16}), 0.88 (m, 1H, H_3), 0.83 (apparent dd, J = 8.6 Hz and J = 4.2 Hz, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.1 (s, C_{17}), 160.3 (s, C_{12}), 132.9 (d, C_8), 131.3 (s+s, 2C, C_7+C_5 or C_{14}), 129.5 (d, C_{10}), 129.0 (s, C_{14} or C_5), 123.3 (d, C_9), 123.0 (d, C_{11}), 77.3 (t, C_1), 75.9 (d, C_6), 22.8 (s, C_2), 21.7 (d, C_4), 21.42 (q, C_{13} or C_{15}), 21.39 (q+q, 2C, C_{16}+C_{18}), 20.3 (q, C_{15} or C_{13}), 17.4 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 286 ($M^{+\bullet}$, 1), 271 ($M–Me^+$, 1), 231 (18), 211 (15), 172 (14), 171 (100), 145 (7), 128 (11), 121 (11), 107 (9), 91 (12), 77 (10). **HRMS** calcd for $C_{18}H_{22}O_3Na$ ($M+Na^+$): 309.14612. Found: 309.14590.

(2*R,4*R**,6*S**)-11-Methyl-7-oxo-2-oxatricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(9),10,12-trien-8-yl acetate (228).** A slow stream of ozone in oxygen was passed through a solution of **225** (151 mg, 0.527 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) at -78 °C until a blue color persisted. Excess ozone was immediately purged by argon bubbling until the exhausted gas showed a negative test against a wet starch/KI paper. A solution of PPh_3 (207 mg, 0.790 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was then added to the reaction mixture which was allowed to warm to rt. After 2 h, the mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 70/30) to afford 136 mg (99%) of ketone **228** as a colorless oil.

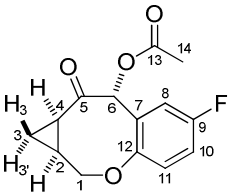


228

$C_{15}H_{16}O_4$
Mol. Wt.: 260,29

IR 1740, 1691, 1499, 1371, 1230, 1051, 1017, 981, 914, 838, 729 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H_8), 7.10 (dd, J = 8.2 Hz and J = 2.2 Hz, 1H, H_{10}), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{11}), 6.21 (s, 1H, H_6), 4.43 (br m, 1H, H_1), 4.28 (dd, J = 12.4 Hz and J = 3.0 Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.32 (s, 3H, H_{15}), 2.24 (s, 3H, H_{13}), 2.08 (ddd, J = 9.3 Hz, J = 8.4 Hz and J = 2.1 Hz, 1H, H_4), 1.69 (m, 1H, H_3), 1.57–1.49 (m, 1H, H_2), 1.20 (td, J = 8.5 Hz and J = 5.4 Hz, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 204.1 (s, C_5), 170.3 (s, C_{14}), 155.0 (s, C_{12}), 134.8 (s, C_9), 130.9 (d, C_{10}), 128.3 (d, C_8), 128.2 (s, C_7), 121.6 (d, C_{11}), 73.9 (d, C_6), 73.1 (t, C_1), 26.8 (d, C_4), 22.4 (d, C_2), 20.9 (q, C_{13}), 20.8 (q, C_{15}), 9.6 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 260 ($M^{+\bullet}$, 8), 218 ($M–CH_2=C=O^{+\bullet}$, 43), 177 (53), 145 (18), 136 (100), 135 (67), 107 (18), 91 (16), 81 (17), 77 (22), 65 (15), 55 (32), 53 (21). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{16}O_4Na$ ($M+Na^+$): 283.09408. Found: 283.09316.

(2*R,4*R**,6*S**)-11-Fluoro-7-oxo-2-oxatricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(9),10,12-trien-8-yl acetate (229).** Ozonolysis of **226** (138 mg, 0.475 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) at -78 °C, subsequent treatment with a solution of PPh_3 (187 mg, 0.712 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) (rt, 2 h) and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 80/20 to 60/40) afforded 118 mg (94%) of ketone **229** as a white solid.

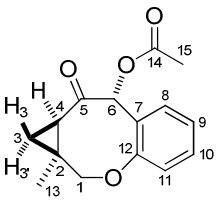


229

$C_{14}H_{13}FO_4$
Mol. Wt.: 264,25

Mp = 108 °C; **IR** 1732, 1689, 1493, 1376, 1241, 1225, 1188, 1143, 1055, 1020, 992, 926, 844, 774 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (ddt, J = 8.8 Hz, J = 2.5 Hz and J = 0.8 Hz, 1H, H_8), 7.03–6.96 (m, 2H, H_{10}+H_{11}), 6.21 (s, 1H, H_6), 4.52 (br m, 1H, H_1), 4.25 (dd, J = 12.4 Hz and J = 2.9 Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.24 (s, 3H, H_{14}), 2.10 (ddd, J = 9.4 Hz, J = 8.3 Hz and J = 6.6 Hz, 1H, H_4), 1.78 (m, 1H, H_3), 1.56–1.46 (m, 1H, H_2), 1.27 (apparent td, J = 8.6 Hz, and J = 5.5 Hz, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 203.2 (s, C_5), 170.1 (s, C_{13}), 159.6 (s, $^1J_{C\text{-}F}$ = 243 Hz, C_9), 152.8 (s, $^4J_{C\text{-}F}$ = 3.0 Hz, C_{12}), 130.4 (s, $^3J_{C\text{-}F}$ = 8.4 Hz, C_7), 123.1 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 8.5 Hz, C_{11}), 116.7 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 23.1 Hz, C_{10}), 114.1 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 24.6 Hz, C_8), 73.3 (t, C_1), 72.7 (d, C_6), 27.3 (d, C_4), 22.4 (d, C_2), 20.7 (q, C_{14}), 10.0 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 264 ($M^{+\bullet}$, 4), 222 ($M–CH_2=C=O^{+\bullet}$, 86), 194 (9), 181 (85), 176 (15), 149 (29), 140 (100), 139 (63), 123 (12), 109 (10), 95 (19), 83 (44), 82 (18), 81 (44), 75 (21), 57 (17), 55 (79), 54 (35), 53 (41). **HRMS** calcd for $C_{14}H_{13}O_4FNa$ ($M+Na^+$): 287.06901. Found: 287.06866.

(2*R,4*R**,6*S**)-4-Methyl-7-oxo-2-oxatricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(9),10,12-trien-8-yl acetate (230).** Ozonolysis of **227** (107 mg, 0.374 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL) at -78 °C, subsequent treatment with a solution of PPh_3 (147 mg, 0.560 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) (rt, 2 h) and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 70/30) afforded 97 mg (99%) of ketone **230** as a colorless oil.



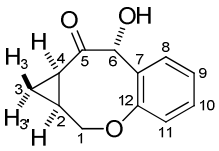
230

$C_{15}H_{16}O_4$
Mol. Wt.: 260,29

IR 1738, 1714, 1688, 1489, 1371, 1223, 1185, 1105, 1022, 984, 746 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (dd, J = 7.6 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_8), 7.30 (td, J = 7.7 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_{10}), 7.16 (td, J = 7.6 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_9), 7.03 (dd, J = 8.0 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_{11}), 6.17 (s, 1H, H_6), 4.23 (br d, AB syst, J = 12.0 Hz, 1H, H_1), 4.19 (d, AB syst, J = 12.0 Hz, 1H,

$H_{1'}$), 2.22 (s, 3H, H_{15}), 1.87 (dd, J = 8.3 Hz and J = 6.5 Hz, 1H, H_4), 1.76 (apparent t, J = 5.5 Hz, 1H, H_3), 1.19 (s, 3H, H_{13}), 1.03 (dd, J = 8.4 Hz and J = 5.3 Hz, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 204.4 (s, C_5), 170.3 (s, C_{14}), 157.6 (s, C_{12}), 130.4 (d, C_{10}), 129.1 (s+d, 2C, C_7+C_8), 125.0 (d, C_9), 122.1 (d, C_{11}), 77.2 (t, C_1), 75.2 (d, C_6), 34.3 (d, C_4), 27.9 (s, C_2), 21.9 (q, C_{13}), 20.8 (q, C_{15}), 16.7 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 260 ($M^{+\bullet}$, 0.1), 218 (M–CH_2=C=$O^{+\bullet}$, 6), 200 (5), 190 (5), 172 (11), 163 (15), 145 (20), 123 (28), 122 (100), 121 (43), 96 (11), 95 (17), 81 (13), 77 (15), 67 (28), 65 (10), 55 (31), 53 (11), 51 (11). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{16}O_4Na$ (M+Na^+): 283.09408. Found: 283.09375.

(2*R,4*R**,6*S**)-8-Hydroxy-2-oxatricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(9),10,12-trien-7-one (231).** A slow stream of ozone in oxygen was passed through a solution of alcohol **183** (400 mg, 1.74 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) at -78 °C until a blue color persisted. Excess ozone was immediately purged by argon bubbling until the exhausted gas showed a negative test against a wet starch/KI paper. A solution of PPh_3 (684 mg, 2.61 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was then added to the reaction mixture which was allowed to warm to rt. After 2 h, the mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 60/40) to afford 303 mg (85%) of α-hydroxy ketone **231** as a white solid.



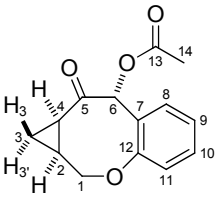
231

$C_{12}H_{12}O_3$
Mol. Wt.: 204,22

Mp = 102 °C; **IR** 3462, 1699, 1482, 1460, 1386, 1372, 1210, 1035, 971, 885, 784, 775, 651, 609 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (dd, J = 7.4 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_8), 7.29 (apparent td, J = 7.7 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_{10}), 7.17 (apparent td, J = 7.5 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_9), 7.01 (dd, J = 8.0 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_{11}), 5.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H_6), 4.42 (dd, J = 12.5 Hz and J = 3.4 Hz, 1H, H_1), 4.37 (dd, J = 12.5 Hz and J = 3.7 Hz, 1H, $H_{1'}$), 4.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H, OH), 2.24 (ddd, J = 9.5 Hz, J = 8.4 Hz and J = 6.5 Hz, 1H, H_4), 1.67–1.59 (m, 1H, H_2), 1.50 (td, J = 6.6 Hz and J = 5.3 Hz, 1H, H_3), 1.20 (td, J = 8.6 Hz and J = 5.3 Hz, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 209.2 (s, C_5), 157.1 (s, C_{12}), 132.5 (s, C_7), 129.9 (d, C_{10}), 127.4 (d, C_8), 125.2 (d, C_9), 121.3 (d, C_{11}), 73.0 (t, C_1), 72.7 (d, C_6), 26.5 (d, C_4), 23.4 (d, C_2), 10.6 (t, C_3). **HRMS** calcd for $C_{12}H_{12}O_3Na$ (M+Na^+): 227.06787. Found: 227.06700.

(4*S,6*R**,8*R**)-7-Oxo-2-oxatricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(9),10,12-trien-8-yl acetate (233).** To a solution of α-hydroxy ketone **231** (310 mg, 1.52 mmol), Et_3N (0.42 mL, 3.03 mmol,

2 equiv) and DMAP (37 mg, 0.30 mmol, 0.2 equiv) in CH_2Cl_2 (8 mL) at 0 °C was added Ac_2O (0.29 mL, 3.03 mmol, 2 equiv). After 2 h at rt, the reaction was quenched by addition of MeOH (2 mL). After 5 min at rt, a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and Et_2O were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 70/30) to afford 340 mg (91%) of α-acetoxy ketone **233** as a white solid.



233

$C_{14}H_{14}O_4$
Mol. Wt.: 246,26

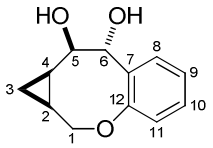
Mp = 106 °C; **IR** 1735, 1684, 1488, 1372, 1290, 1235, 1224, 1053, 983, 885, 806, 773, 739 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (dd, J = 7.8 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_8), 7.31 (td, J = 7.9 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_{10}), 7.17 (td, J = 7.6 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_9), 7.05 (dd, J = 8.0 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_{11}), 6.25 (s, 1H, H_6), 4.45 (br m, 1H, H_1), 4.32 (dd, J = 12.3 Hz and J = 3.1 Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.23 (s, 3H, H_{14}), 2.09 (m, 1H, H_4), 1.69 (m, 1H, H_3), 1.54 (m, 1H, H_2), 1.21 (td, J = 8.5 Hz and J = 5.4 Hz, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 203.9 (s, C_5), 170.3 (s, C_{13}), 157.1 (s, C_{12}), 130.4 (d, C_{10}), 128.9 (s, C_7), 127.9 (d, C_8), 125.1 (d, C_9), 121.9 (d, C_{11}), 73.9 (d, C_6), 73.1 (t, C_1), 26.7 (d, C_4), 22.3 (d, C_2), 20.7 (q, C_{14}), 9.6 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 246 ($M^{+\bullet}$, 3), 204 ($M–CH_2=C=O^{+\bullet}$, 53), 163 (41), 158 (13), 147 (13), 135 (11), 134 (10), 131 (30), 123 (15), 122 (100), 121 (80), 118 (17), 105 (11), 83 (18), 82 (16), 81 (31), 77 (27), 65 (18), 55 (52), 54 (25), 53 (29), 51 (29). **HRMS** calcd for $C_{14}H_{14}O_4Na$ ($M+Na^+$): 269.07843. Found: 269.07774.

Reduction of α-hydroxy ketone 231 with $Me_4NBH(OAc)_3$: To a solution of $Me_4NBH(OAc)_3$ (277 mg, 1.05 mmol, 6 equiv) in a mixture of AcOH and MeCN (1:1, 7 mL) at -20 °C was added a solution of α-hydroxy ketone **231** (35.8 mg, 0.175 mmol) in MeCN (1.5 mL). After 15 h stirring at -20 °C, the reaction mixture was cautiously poured into a cold 5 M aqueous solution of NaOH (12 mL). The resulting mixture was diluted with water and extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ^{1}H NMR spectroscopy indicated the formation of the epimeric 1,2-diols **232** and **232'** in a 90:10 ratio. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 50/50

to 30/70) to afford 30.4 mg (84%) of a mixture of **232** and **232'** (**232**/**232'** = 90:10) as a clear oil.

Reduction of α-acetoxy ketone 233 with $NaBH_4/CeCl_3$: To a mixture of α-acetoxy ketone **233** (150 mg, 0.609 mmol) and $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (250 mg, 0.670 mmol, 1.1 equiv) in MeOH (6 mL) at -78 °C, was added $NaBH_4$ (27.7 mg, 0.731 mmol, 1.2 equiv). After 20 min stirring at -78 °C, a saturated aqueous solution of NH_4Cl and EtOAc were added. The resulting mixture was acidified (pH = 3) by dropwise addition of a 1 M solution of hydrochloric acid. 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 vacuum. The residue was dissolved in MeOH (6 mL) and K_2CO_3 (421 mg, 3.05 mmol, 5 equiv) was added. After 1 h, a saturated aqueous solution of NH_4Cl and EtOAc were added to the reaction mixture. 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 vacuum. Analysis of the crude material by ^{1}H NMR spectroscopy indicated that the minor diastereomer was at the limit of detection (dr > 95:5). After purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 60/40 then 40/60), 125 mg (99%) of 1,2-diol **232** were obtained as a clear oil.

(4*S,6*R**,7*R**,8*R**)-2-Oxatricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(9),10,12-triene-7,8-diol (232).**

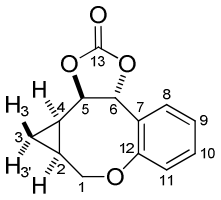


232

$C_{12}H_{14}O_3$
Mol. Wt.: 206,24

IR 3379, 1603, 1580, 1488, 1452, 1210, 1178, 1037, 1025, 964, 848, 761 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (dd, J = 7.6 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_8), 7.21 (td, J = 7.6 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_{10}), 7.10 (td, J = 7.4 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_9), 7.00 (dd, J = 8.0 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_{11}), 5.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H_6), 4.73 (m, 1H, H_1), 4.32 (apparent t, J = 6.3 Hz, 1H, H_6), 3.94–3.85 (m, 1H, $H_{1'}$), 2.62 (br s, 2H, OH), 1.06–0.96 (m, 2H, H_2+H_4), 0.73–0.68 (m, 2H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.7 (s, C_{12}), 133.7 (s, C_7), 128.4 (d, C_{10}), 125.9 (d, C_8), 123.3 (d, C_9), 122.0 (d, C_{11}), 75.5 (d, C_6), 75.3 (t, C_1), 73.8 (d, C_5), 18.8 (d, C_2 or C_4), 16.1 (d, C_4 or C_2), 5.0 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 206 ($M^{+\bullet}$, 0.3), 159 (10), 147 (8), 132 (22), 131 (21), 123 (100), 122 (64), 121 (90), 104 (14), 95 (30), 93 (11), 91 (15), 84 (13), 83 (62), 77 (48), 76 (14), 66 (11), 65 (32), 63 (11), 56 (12), 55 (80), 53 (19), 51 (27). **HRMS** calcd for $C_{12}H_{14}O_3Na$ ($M+Na^+$): 229.08352. Found: 229.08353.

(2*R,6*R**,7*R**,9*S**)-3,5,11-Trioxatetracyclo[10.4.0.0^{2,6}.0^{7,9}]hexadeca-1(12),13,15-trien-4-one (235).** To a solution of 1,2-diol **232** (56.8 mg, 0.275 mmol) and Et_3N (0.15 mL, 1.1 mmol, 4 equiv) in CH_2Cl_2 (3 mL) at 0 °C was added triphosgene (32.7 mg, 0.110 mmol, 0.4 equiv). After 0.5 h at rt, a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ 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 vacuum. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 80/20 then 70/30) to afford 50.2 mg (78%) of cyclic carbonate **235** as a white solid.



235

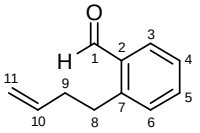
$C_{13}H_{12}O_4$
Mol. Wt.: 232,23

Mp = 148 °C; **IR** 1789, 1491, 1453, 1293, 1233, 1185, 1046, 1019, 969, 768, 749, 726, 623 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (apparent br d, J = 7.3 Hz, 1H, H_8), 7.33 (td, J = 7.7 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_{10}), 7.18 (td, J = 7.6 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, H_9), 7.01 (dd, J = 8.0 Hz and J = 1.1 Hz, 1H, H_{11}), 5.57 (d, J = 10.2 Hz, 1H, H_6), 4.86 (dd, J = 10.2 Hz and J = 2.4 Hz, 1H, H_5), 4.56 (apparent br d, J = 11.6 Hz, 1H, H_1), 4.12 (d, J = 12.0 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.67–1.60 (m, 1H, H_4), 1.35–1.26 (m, 2H, H_2+H_3), 0.94 (apparent td, J = 11.3 Hz and J = 8.1 Hz, 1H, $H_{3'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 156.9 (s, C_{13}), 153.7 (s, C_{12}), 130.3 (d, C_{10}), 128.7 (s, C_7), 124.9 (d, C_8), 124.5 (d, C_9), 121.7 (d, C_{11}), 83.9 (d, C_6), 76.2 (d, C_5), 72.7 (t, C_1), 16.6 (d, C_2), 16.3 (d, C_4), 3.4 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 232 ($M^{+\bullet}$, 14), 170 (44), 159 (17), 147 (48), 145 (32), 134 (46), 131 (62), 121 (57), 118 (47), 115 (28), 106 (48), 105 (36), 91 (56), 78 (100), 77 (94), 67 (34), 66 (64), 65 (80), 93 (37), 55 (62), 53 (39), 51 (100), 50 (28). **HRMS** calcd for $C_{13}H_{12}O_4Na$ ($M+Na^+$): 255.06278. Found: 255.06278.

2.4 - Synthesis and cycloisomerization of cyclopropene-enes 237 and 240

2-(But-3-en-1-yl)benzaldehyde (236).[199] To a solution of commercially available 1-bromo-2-(but-3-en-1-yl)benzene (1.01 g, 4.78 mmol) in THF (5 mL) at -78 °C, was added dropwise *n*-BuLi (2.87 mL, 2.5 M solution in hexanes, 7.18 mmol, 1.5 equiv). After 0.5 h at -78 °C, freshly distilled DMF (0.93 mL, 12.0 mmol, 2.5 equiv) was added. After 16 h from -78 °C to rt, a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O were added to the reaction mixture. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced

pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 98/2 to 96/4) to afford 658 mg (86%) of **236** as a yellow oil.

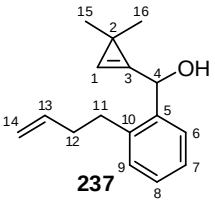


236

$C_{11}H_{12}O$
Mol. Wt.: 160,21

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.27 (br s, 1H, H_1), 7.83 (dd, J = 7.7 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_3), 7.51 (dd, J = 7.4 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_5), 7.38 (td, J = 7.6 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_4), 7.28 (apparent br d, J = 7.8 Hz, 1H, H_6), 5.87 (ddt, J = 17.0 Hz, J = 10.2 Hz and J = 6.7 Hz, 1H, H_{10}), 5.04 (apparent dq, J = 17.1 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_{11}), 5.00 (apparent dq, J = 10.2 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, $H_{11'}$), 3.17–3.11 (m, 2H, H_8), 2.41–2.34 (m, 2H, H_9); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 192.4 (d, C_1), 144.5 (s, C_7), 137.4 (d, C_{10}), 133.73 (d, C_5), 133.71 (s, C_2), 132.0 (d, C_3), 131.1 (d, C_6), 126.6 (d, C_4), 115.5 (t, C_{11}), 36.0 (t, C8), 32.0 (t, C_9).

[2-(But-3-en-1-yl)phenyl](3,3-dimethylcycloprop-1-en-1-yl)methanol (237). To a solution of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromocyclopropane **69** (1.15 g, 4.91 mmol, 3 equiv) and *n*-BuLi (3.73 mL, 2.5 M solution in hexanes, 9.32 mmol, 5.7 equiv) in Et_2O (11 mL) (-78 °C to -10 °C, 1 h at -10 °C)] was added a solution of aldehyde **59** (262 mg, 1.64 mmol, 1 equiv) in Et_2O (3 mL) (-50 °C to -10 °C, 15 min at -10 °C). After work-up and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 80/20), 353 mg (94%) of cyclopropenylcarbinol **237** were obtained as a yellow oil.



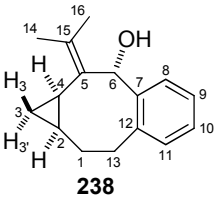
237

$C_{16}H_{20}O$
Mol. Wt.: 228,33

IR 3338, 1751, 1640, 1450, 1365, 1177, 1052, 1012, 994, 912, 752, 625 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (m, 1H, H_6), 7.25–7.17 (m, 3H, H_7+H_8+H_9), 7.10 (apparent br s, 1H, H_1), 5.95 (br s, 1H, H_4), 5.89 (ddt, J = 17.0 Hz, J = 10.3 Hz and J = 1.3 Hz, 1H, H_{13}), 5.07 (apparent dq, J = 17.0 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_{14}), 5.00 (apparent dq, J = 10.3 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, $H_{14'}$), 2.88 (dt, J = 14.0 Hz and J = 7.8 Hz, 1H, H_{11}), 2.80 (dt, J = 14.0 Hz and J = 7.5 Hz, 1H, $H_{11'}$), 2.41–2.34 (m, 2H, H_{12}), 2.19 (br s, 1H, OH), 1.17 (s, 3H, H_{15} or H_{16}), 1.01 (s, 3H, H_{16} or H_{15}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.7 (s, C_{10}), 138.6 (s, C_5), 137.9 (d, C_{13}), 136.4 (s, C_3), 129.5 (d, C_7 or C_8 or C_9), 127.9 (d, C_8 or C_9 or C_7), 126.8 (d, C_6), 126.4 (d, C_9 or C_7 or C_8), 115.1 (t, C_{14}), 114.7 (d, C_1), 67.7 (d, C_4), 35.5 (t, C_{12}), 31.9 (t, C_{11}), 27.5 (q, C_{15} or C_{16}), 26.9 (q, C_{16} or C_{15}), 21.8 (s, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 228 ($M^{+\bullet}$, 4), 210 ($M–H_2O^{+\bullet}$, 2), 195 (13), 185 (16), 171 (18), 169 (18), 159 (27), 143 (45), 142 (32), 141 (60), 131 (95), 129 (83), 128 (92), 127 (31), 117 (49), 115

(91), 103 (30), 91 (100), 83 (30), 77 (42), 65 (37), 55 (38). **HRMS** calcd for $C_{16}H_{20}ONa$ ($M+Na^+$): 251.14064. Found: 251.14093.

(2*S,4*R**,6*S**)-3-Isopropylidene-tricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(9),10,12-trien-2-ol (238).** Prepared by treatment of cyclopropenylcarbinol **237** (235 mg, 1.03 mmol) with $Rh_2(OAc)_4$ (2.3 mg, 5.1 μmol, 0.5 mol %) in CH_2Cl_2 (10.3 mL) (rt, 0.5 h). Analysis of the crude material by ^{1}H NMR spectroscopy indicated the formation of **238** and **238'** in a 93:7 ratio. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 85/15) gave 233 mg (99%) of a mixture of **238** and **238'** (**238**/**238'** = 93:7) as a clear oil.



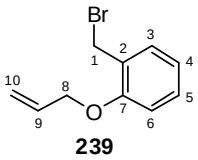
238

$C_{16}H_{20}O$
Mol. Wt.: 228,33

IR 3322, 1451, 1103, 1043, 1024, 1001, 833, 749, 716 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) *Only the signals corresponding to the major diastereomer could be fully unambiguously assigned* δ 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{11}), 7.23 (apparent td, J = 7.5 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{10}), 7.15 (apparent td, J = 7.4 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_9), 7.06 (dd, J = 7.4 Hz and J = 1.3 Hz, 1H, H_8), 5.71 (br s, 1H, H_6), 2.81 (ddd, J = 14.2 Hz, J = 8.4 Hz and J = 6.6 Hz, 1H, H_{13}), 2.66 (ddd, J = 14.2 Hz, J = 8.2 Hz and J = 5.5 Hz, 1H, $H_{13'}$), 2.19 (dddd, J = 11.5 Hz, J = 8.2 Hz, J = 6.6 Hz and J = 4.9 Hz, 1H, H_1), 1.98 (d, J = 4.2 Hz, 1H, OH), 1.89 (d, J = 2.0 Hz, 3H, H_{14} or H_{16}), 1.86 (apparent t, J = 1.3 Hz, 3H, H_{16} or H_{14}), 1.26 (dddd, J = 11.5 Hz, J = 10.2 Hz, J = 8.4 Hz and J = 5.5 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.13–1.05 (m, 1H, H_4), 0.86 (td, J = 8.1 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, $H_{3'}$), 0.48 (m, 1H, H_2), 0.36 (apparent q, J = 5.5 Hz, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) *Only the signals corresponding to the major diastereomer could be fully unambiguously assigned* δ 142.7 (s, C_5 or C_{14}), 140.2 (s, C_7), 134.6 (s, C_{12}), 134.5 (s, C_7), 129.8 (d, C_8), 126.5 (d, C_9), 126.3 (d, C_{11}), 125.9 (d, C_{10}), 73.2 (d, C_6), 29.8 (t, C_{13}), 28.5 (t, C_1), 22.5 (q, C_{14} or C_{16}), 21.7 (q, C_{16} or C_{14}), 17.5 (d, C_4), 15.6 (d, C_2), 14.4 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 228 ($M^{+\bullet}$, 4), 213 ($M–Me^+$, 14), 210 ($M–H_2O^{+\bullet}$, 15), 195 (100), 181 (43), 169 (26), 167 (89), 166 (25), 165 (42), 154 (31), 153 (37), 152 (30), 142 (39), 141 (93), 131 (44), 129 (85), 128 (82), 117 (25), 115 (68), 91 (67), 89 (28), 77 (35), 59 (25). **HRMS** calcd for $C_{16}H_{20}ONa$ ($M+Na^+$): 251.14064. Found: 251.14057.

1-(Bromomethyl)-2-(prop-2-en-1-yloxy)benzene (239). To a solution of aldehyde **181** (1.08 g, 6.63 mmol) in refluxing MeOH (8 mL), wad added $NaBH_4$ (377 mg, 9.95 mmol, 1.5 equiv). After 1 h at reflux, the reaction mixture was cooled to rt and poured into ice-cold

water. The resulting mixture was diluted with $CHCl_3$ and the layers were separated. The organic extract was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH_3CN (40 mL) then 2,6-lutidine (0.37 mL, 3.2 mmol, 0.5 equiv), PPh_3 (2.16 g, 8.24 mmol, 1.3 equiv) and CBr_4 (2.73 g, 8.24 mmol, 1.3 equiv) were successively added to the resulting solution at rt. After 2 h stirring, a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and Et_2O were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was taken-up in pentane (50 mL), the resulting mixture was vigorously stirred for 15 min, and then filtered through a pad of Celite (pentane). The filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 99/1 to 95/5) to afford 1.25 g (84%) of benzylic bromide **239** as a colorless oil.



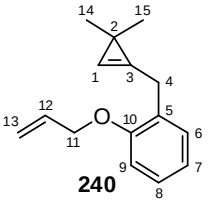
239

$C_{10}H_{11}BrO$
Mol. Wt.: 227,10

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (dd, J = 7.2 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_3), 7.26 (ddd, J = 8.3 Hz, J = 7.5 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_5), 6.92 (td, J = 7.5 Hz and J = 1.1 Hz, 1H, H_4), 6.86 (apparent br d, J = 8.3 Hz, 1H, H_6), 6.08 (ddt, J = 17.3 Hz, J = 10.6 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, H_9), 5.47 (apparent dq, J = 17.3 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{10}), 5.30 (apparent dq, J = 10.6 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, $H_{10'}$), 4.62 (dt, J = 5.0 Hz and J = 1.5 Hz, 2H, H_8), 4.59 (s, 2H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 156.4 (s, C_7), 133.0 (d, C_9), 130.9 (d, C_3), 130.1 (d, C_5), 126.4 (s, C_2), 120.8 (d, C_4), 117.3 (t, C_{10}), 112.2 (d, C_6), 68.8 (t, C_8), 29.1 (t, C_1). *Spectral data match with those reported for this compound.*[205]

1-[(3,3-Dimethylcycloprop-1-en-1-yl)methyl]-2-(prop-2-en-1-yloxy)benzene (240). To a solution of tribromocyclopropane **69** (1.49 g, 4.86 mmol, 3 equiv) in Et_2O (11 mL) at -78 °C, was added dropwise a solution of *n*-BuLi (3.69 mL, 2.5 M in hexanes, 9.23 mmol, 5.7 equiv). The resulting mixture was warmed to -10 °C, stirred for 1 h at that temperature and then cooled to -50 °C. A solution of the benzylic bromide **239** (368 mg, 1.62 mmol) in Et_2O (3 mL) was added and the reaction mixture was allowed to warm to rt. After 15 min at rt, THF (20 mL) was added. After a further 2 h at rt, a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography

(petroleum ether/CH_2Cl_2: 98/2 to 96/4) to afford 132 mg (38%) of cyclopropene **240** as a colorless oil.

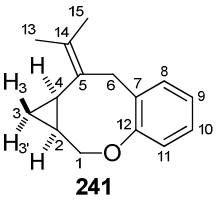


240

$C_{15}H_{18}O$
Mol. Wt.: 214,30

IR 1759, 1650, 1601, 1589, 1492, 1452, 1241, 1225, 1109, 1024, 998, 924, 749, 690 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (dd, J = 7.3 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_6), 7.18 (apparent td, J = 7.6 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_8), 6.91 (apparent td, J = 7.4 Hz and J = 0.9 Hz, 1H, H_7), 6.86–6.82 (m, 2H, H_1+H_9), 6.06 (ddt, J = 17.3 Hz, J = 10.6 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, H_{12}), 5.42 (apparent dq, J = 17.3 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{13}), 5.27 (apparent dq, J = 10.6 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, $H_{13'}$), 4.55 (dt, J = 5.0 Hz and J = 1.5 Hz, 2H, H_{11}), 3.79 (s, 2H, H_4), 1.093 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 1.092 (s, 3H, H_{15} or H_{14}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 156.2 (s, C_{10}), 133.8 (s, C_3), 133.5 (d, C_{12}), 129.8 (d, C_6), 127.4 (d, C_8), 127.3 (s, C_5), 120.6 (d, C_7), 117.0 (t, C_{13}), 112.9 (d, C_1), 111.6 (d, C_9), 68.8 (t, C_{11}), 27.3 (q, 2C, C_{14}+C_{15}), 25.8 (t, C_4), 18.9 (s, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 214 ($M^{+\bullet}$, 4), 199 (M–Me^+, 14), 173 (M–$Allyl^+$, 100), 158 (54), 157 (32), 145 (85), 131 (62), 130 (31), 129 (39), 128 (52), 117 (50), 115 (50), 107 (37), 105 (31), 91 (86), 77 (58), 55 (30). **HRMS** calcd for $C_{16}H_{22}O_2Na$ (M+MeOH+Na^+): 269.15120. Found: 269.15140.

(4*S,6*R**)-7-Isopropylidene-2-oxatricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(9),10,12-triene (35).** Prepared by treatment of cyclopropene **240** (123 mg, 0.574 mmol) with $Rh_2(OAc)_4$ (1.3 mg, 2.8 μmol, 0.5 mol %) in CH_2Cl_2 (5.7 mL) (rt, 75 min). Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 99/1 to 95/5) gave 114 mg (93%) of **241** as a yellow oil.



241

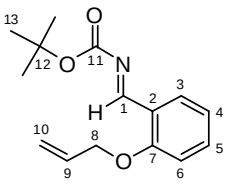
$C_{15}H_{18}O$
Mol. Wt.: 214,30

IR 1602, 1579, 1488, 1451, 1222, 1194, 1099, 1041, 994, 762, 737, 710, 688 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14–7.07 (m, 2H, H_8+H_{10}), 6.99–6.93 (m, 2H, H_9+H_{11}), 4.61 (ddd, J = 11.6 Hz, J = 3.6 Hz and J = 0.6 Hz, 1H, H_1), 3.67 (dd, J = 11.6 Hz and J = 10.7 Hz, 1H, $H_{1'}$), 3.51 (d, AB syst, J = 15.7 Hz, 1H, H_6), 3.46 (d, AB syst, J = 15.7 Hz, 1H, $H_{6'}$), 1.80 (q, J = 1.4 Hz, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.74 (br s, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.37 (m, 1H, H_4), 1.17–1.08 (m, 1H, H_2), 0.95 (td, J = 8.4 Hz and J = 4.6 Hz, 1H, $H_{3'}$), 0.25 (apparent dt, J = 5.8 Hz and J = 4.9 Hz, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 158.0 (s, C_{12}), 133.1 (s, C_5 or C_{14}), 132.1 (s, C_{14} or C_5), 131.6 (d, C_8 or C_{10}), 129.4 (s, C_7), 126.9 (d, C_{10} or C_8), 122.7 (d, C_9 or C_{11}), 122.0 (d, C_{11} or C_9), 74.4 (t, C_1), 35.8 (t, C_6), 21.6 (q, C_{13} or C_{15}), 20.7 (q, C_{15} or C_{13}), 19.8 (d, C_4), 16.5 (d, C_2), 11.4 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative

intensity) 214 ($M^{+\bullet}$, 1), 199 ($M–Me^+$, 2), 174 (13), 173 (100), 158 (5), 145 (9), 131 (14), 115 (10), 107 (26), 91 (25), 79 (16), 77 (19), 55 (11). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{19}O$ ($M+H^+$): 215.14304. Found: 215.14303.

2.5 - Synthesis and cycloisomerization of cyclopropene-enes 246 and 247

***tert*-Butyl *N*-[2-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]methylidenecarbamate (244).** To a solution of *t*-butyl carbamate (607 mg, 5.18 mmol) and sodium *p*-toluenesulfinate (1.20 g, 6.74 mmol, 1.3 equiv) in a mixture of H_2O (9 mL) and MeOH (1 mL) at rt, were successively added *O*-allyl salicylaldehyde **181** (1.01 g, 6.22 mmol, 1.2 equiv) and formic acid (1.8 mL). After 16 h stirring at rt, the reaction mixture was filtered through a fritted glass and the white solid was successively rinsed with H_2O (6 mL) and Et_2O (6 mL), collected and dried under reduced pressure (0.1 mbar). The resulting white solid was dissolved in THF (40 mL), then K_2CO_3 (3.71 g, 26.8 mmol, 6 equiv) and Na_2SO_4 (4.5 g) were added to the resulting solution. After 15 h heating at reflux, the reaction mixture was filtered through a fritted glass and the filtrate was evaporated under reduced pressure to afford 1.16 g (86%) of *N*-Boc imine **244** as a low-melting white solid which was directly engaged in the next step.



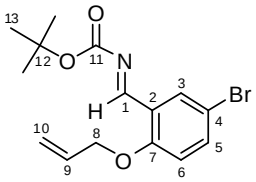
244

$C_{15}H_{19}NO_3$
Mol. Wt.: 261,32

IR 1707, 1615, 1599, 1367, 1271, 1251, 1229, 1146, 1109, 993, 887, 755 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.41 (s, 1H, H_1), 8.13 (dd, J = 7.8 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_3), 7.48 (ddd, J = 8.5 Hz, J = 7.4 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_5), 6.99 (m, 1H, H_4), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_6), 6.06 (ddt, J = 17.3 Hz, J = 10.6 Hz and J = 5.2 Hz, 1H, H_9), 5.43 (apparent dq, J = 17.3 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_{10}), 5.32 (apparent dq, J = 10.5 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, $H_{10'}$), 4.63 (dt, J = 5.2 Hz and J = 1.5 Hz, 2H, H_8), 1.59 (s, 9H, H_{13}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 165.9 (d, C_1), 163.1 (s, C_{11}), 160.0 (s, C_7), 135.1 (d, C_5), 132.5 (d, C_9), 128.4 (d, C_3), 122.8 (s, C_2), 120.9 (d, C_4), 118.1 (t, C_{10}), 112.4 (d, C_6), 81.9 (s, C_{12}), 69.2 (t, C_8), 27.9 (q, 3C, C_{13}); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 204 ($M–t\text{-}Bu^+$, 2), 188 ($M–t\text{-}BuO^+$, 7), 160 (4), 144 (26), 132 (5), 119 (6), 105 (4), 104 (4), 91 (5), 58 (5), 57 (100), 56 (5).

***tert*-Butyl *N*-[5-bromo-2-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]methylidenecarbamate (245).** To a solution of *t*-butyl carbamate (340 mg, 2.90 mmol) and sodium *p*-toluenesulfinate (671 mg, 3.76 mmol, 1.3 equiv) in a mixture of H_2O (4.5 mL) and MeOH (0.5 mL) at 40 °C, were

successively added aldehyde **188** (839 mg, 3.48 mmol, 1.2 equiv) and formic acid (0.9 mL). After 16 h stirring at 40 °C, the reaction mixture was filtered through a fritted glass. The white solid was successively rinsed with H_2O (5 mL), and Et_2O (5 mL), collected and dried under reduced pressure (0.1 mbar). The resulting white solid was dissolved in THF (20 mL), then K_2CO_3 (1.33 g, 9.65 mmol, 6 equiv) and Na_2SO_4 (2.0 g) were added to the resulting solution. After 15 h heating at reflux, the reaction mixture was filtered through a fritted glass and the filtrate was evaporated under reduced pressure to afford 545 mg (55%) of the unstable *N*-Boc imine **245** as a white solid.

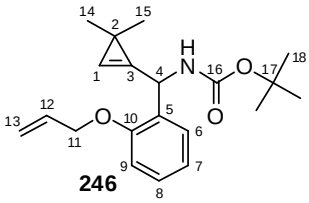


245

$C_{15}H_{18}BrNO_3$
Mol. Wt.: 340,21

Mp = 62 °C; **IR** 1703, 1614, 1591, 1480, 1366, 1270, 1231, 1148, 989, 915, 852, 809, 794 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, C_6D_6) δ 9.41 (s, 1H, H_1), 8.48 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H_3), 7.12 (dd, J = 8.9 Hz and J = 2.6 Hz, 1H, H_5), 5.98 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H_6), 5.47 (ddt, J = 17.3 Hz, J = 10.5 Hz and J = 5.1 Hz, 1H, H_9), 4.99 (apparent dq, J = 17.3 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_{10}), 4.91 (apparent dq, J = 10.5 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, $H_{10'}$), 3.75 (dt, J = 5.1 Hz and J = 1.5 Hz, 2H, H_8), 1.44 (s, 9H, H_{13}); **^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ 163.3 (s, C_7), 162.6 (d, C_1), 158.7 (s, C_{11}), 136.8 (d, C_5), 132.4 (d, C_9), 131.0 (d, C_3), 125.4 (s, C_2), 117.7 (t, C_{10}), 114.5 (d, C_6), 113.9 (s, C_4), 81.3 (s, C_{12}), 69.2 (t, C_8), 27.9 (q, 3C, C_{13}).

***tert*-Butyl *N*-[(3,3-dimethylcycloprop-1-en-1-yl)[2-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]methyl]-carbamate (246).** To a solution of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromocyclopropane **69** (1.52 g, 4.97 mmol, 3 equiv) and *n*-BuLi (3.77 mL, 2.5 M solution in hexanes, 9.44 mmol, 5.7 equiv) in Et_2O (11 mL) (-78 °C to -10 °C, 1 h at -10 °C)] was added a solution of *N*-Boc imine **244** (433 mg, 1.66 mmol, 1 equiv) in Et_2O (3 mL) (-50 °C to -10 °C, 15 min at -10 °C). After work-up and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 97/3 to 90/10), 498 mg (91%) of cyclopropenylcarbinylamine **246** were obtained as a yellow solid.



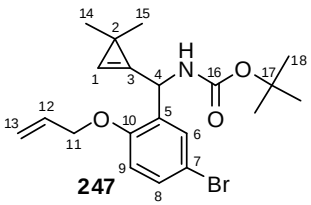
246

$C_{20}H_{27}NO_3$
Mol. Wt.: 329,43

Mp = 60 °C; **IR** 3351, 1680, 1514, 1494, 1454, 1364, 1238, 1162, 1053, 1022, 921, 874, 751, 626 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (m, 1H, H_6), 7.23 (ddd, J = 8.1 Hz, J = 7.6 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_8), 6.92 (apparent td, J = 7.5 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_7), 6.91 (apparent

br s, 1H, H_1), 6.86 (dd, J = 8.2 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_9), 6.05 (ddt, J = 17.3 Hz, J = 10.6 Hz and J = 5.0 Hz, 1H, H_{12}), 5.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_4), 5.54–5.47 (br m, 1H, NH), 5.43 (apparent dq, J = 17.3 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_{13}), 5.28 (apparent dq, J = 10.6 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, $H_{13'}$), 4.62–4.52 (m, 2H, H_{11}), 1.44 (s, 9H, H_{18}), 1.15 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 0.95 (s, 3H, H_{15} or H_{14}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.9 (s, C_{10} or C_{16}), 155.0 (s, C_{16} or C_{10}), 135.2 (s, C_3), 133.0 (d, C_{12}), 128.7 (d, C_8), 128.0 (s+d, 2C, C_5+C_6), 120.8 (d, C_7), 117.4 (t, C_{13}), 113.7 (d, C_1), 111.9 (d, C_9), 79.4 (s, C_{17}), 68.9 (t, C_{11}), 49.4 (d, C_4), 28.4 (q, 3C, C_{18}), 27.3 (q, C_{14} or C_{15}), 26.7 (q, C_{15} or C_{14}), 21.4 (s, C_2); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 329 (M^+, 1), 273 (M–*i*-$C_4H_8^{+\bullet}$, 6), 232 (14), 188 (18), 173 (13), 172 (14), 171 (31), 161 (13), 145 (14), 133 (16), 131 (17), 128 (15), 107 (11), 102 (12), 83 (15), 57 (100). **HRMS** calcd for $C_{20}H_{27}O_3NNa$ ($M+Na^+$): 352.18831. Found: 352.18864.

***tert*-Butyl *N*-{[5-bromo-2-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl](3,3-dimethylcycloprop-1-en-1-yl)-methyl}carbamate (247).** To a solution of 3,3-dimethylcyclopropenyllithium [generated from tribromocyclopropane **69** (1.38 g, 4.49 mmol, 3 equiv) and *n*-BuLi (3.41 mL, 2.5 M solution in hexanes, 8.53 mmol, 5.7 equiv) in Et_2O (11 mL) (-78 °C to -10 °C, 1 h at -10 °C)] was added a solution of *N*-Boc imine **245** (510 mg, 1.50 mmol, 1 equiv) in Et_2O (4 mL) (-50 °C to -10 °C, 15 min at -10 °C). After work-up and purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 97/3 to 90/10), 567 mg (93%) of cyclopropenylcarbinylamine **247** were obtained as a yellow solid.



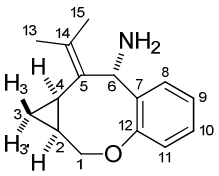
247

$C_{20}H_{26}BrNO_3$
Mol. Wt.: 408,33

Mp = 72 °C; **IR** 3360, 1761, 1683, 1511, 1485, 1330, 1236, 1162, 1055, 1023, 922, 802, 613 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H_6), 7.32 (dd, J = 8.6 Hz and J = 2.5 Hz, 1H, H_8), 6.96 (apparent br s, 1H, H_1), 6.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_9), 6.03 (ddt, J = 17.3 Hz, J = 10.5 Hz and J = 5.2 Hz, 1H, H_{12}), 5.92 (br d, J = 7.8 Hz, 1H, H_4), 5.41 (apparent dq, J = 17.3 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_{13}), 5.36 (s, 1H, NH), 5.29 (apparent dq, J = 10.5 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, $H_{13'}$), 4.59–4.51 (m, 2H, H_{11}), 1.45 (s, 9H, H_{18}), 1.15 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 0.94 (s, 3H, H_{15} or H_{14}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.0 (s, C_{10} or C_{16}), 154.8 (s, C_{16} or C_{10}), 134.7 (s, C_3), 132.6 (d, C_{12}), 131.2 (d, C_8), 130.5 (s, C_5), 130.4 (d, C_6), 117.8 (t, C_{13}), 114.4 (d, C_1), 113.6 (d, C_9), 113.0 (s, C_7), 80.0 (s, C_{17}), 69.2 (t, C_{11}), 48.7 (d, C_4), 28.4 (q, 3C, C_{18}), 27.3 (q, C_{14} or C_{15}), 26.7 (q, C_{15} or C_{14}), 21.7 (s, C_2). **HRMS** calcd for

$C_{20}H_{26}O_3NBrNa$ (M[^{79}Br]+Na$^+$): 430.09883 and (M[^{81}Br]+Na$^+$): 432.09678. Found: 430.09885 and 432.09622.

(4*S,6*R**,8*S**)-7-Isopropylidene-2-oxatricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(9),10,12-trien-8-amine (248).** To a solution of *N*-Boc cyclopropenylcarbinylamine **246** (201 mg, 0.610 mmol) in CH_2Cl_2 (6.1 mL) at rt, was added $Rh_2(OAc)_4$ (1.3 mg, 3.1 µmol, 0.5 mol %). After 20 h stirring at rt, trifluoroacetic acid (TFA) (0.47 mL, 6.1 mmol, 10 equiv) was added dropwise. After 2 h, the reaction mixture was cooled to 0 °C and hydrolyzed with water (5 mL). The resulting mixture was cautiously neutralized by addition of solid K_2CO_3 portionwise. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material showed by ^{1}H NMR spectroscopy indicated the formation of a single detectable diastereomer (dr > 95:5). After purification by flash chromatography (CH_2Cl_2/MeOH: 95/5 to 87/13, containing 3 drops of 28% aqueous NH_4OH solution per 100 mL of eluent), 84.4 mg (60%, two steps from **246**) of **248** were obtained as a clear oil.



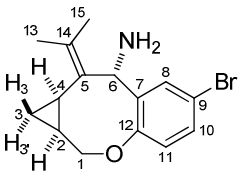
248

$C_{15}H_{19}NO$
Mol. Wt.: 229,32

IR 3376, 1596, 1575, 1484, 1448, 1216, 1100, 1046, 989, 898, 766, 745, 725 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (dd, J = 7.5 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_8), 7.13 (apparent td, J = 7.6 Hz and J = 1.8 Hz, 1H, H_{10}), 7.02 (apparent td, J = 7.4 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_9), 6.97 (dd, J = 7.8 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_{11}), 4.74 (m, 1H, H_1), 4.75 (apparent br s, 1H, H_6), 3.04 (br m, 1H, $H_{1'}$), 2.56 (br s, 2H, NH_2), 1.82–1.62 (m, 2H, H_2+H_4), 1.83 (s, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.73 (d, J = 2.0 Hz, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.14 (td, J = 8.2 Hz and J = 4.8 Hz, 1H, $H_{3'}$), 0.43 (apparent q, J = 5.0 Hz, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 160.0 (s, C_{12}), 138.6 (s, C_5 or C_{14}), 133.7 (s, C_7), 132.5 (s, C_{14} or C_5), 130.8 (d, C_8), 127.8 (d, C_{10}), 123.9 (d, C_9), 123.4 (d, C_{11}), 79.5 (t, C_1), 58.3 (d, C_6), 22.6 (q, C_{13} or C_{15}), 21.2 (q, C_{15} or C_{13}), 18.5 (d, C_2), 16.6 (d, C_4), 13.4 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 229 ($M^{+\bullet}$, 2), 228 ($M–H^+$, 3), 212 ($M–NH_3^{+\bullet}$, 9), 197 (14), 171 (22), 131 (14), 122 (18), 121 (100), 120 (15), 93 (22), 91 (14), 77 (16), 66 (13), 65 (10). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{20}ON$ ($M+H^+$): 230.15394. Found: 230.15391.

(4*S,6*R**,8*S**)-11-Bromo-7-isopropylidene-2-oxatricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(9),10,12-trien-8-amine (249).** Prepared by treatment of *N*-Boc cyclopropenylcarbinylamine **247** (251 mg, 0.615 mmol) with $Rh_2(OAc)_4$ (1.4 mg, 3.1 µmol, 0.5 mol %) in CH_2Cl_2 (6.2 mL) (rt,

20 h). Subsequent treatment with TFA (0.47 mL, 6.1 mmol, 10 equiv) (rt, 2 h), cautious neutralization with K_2CO_3, work-up and then purification by flash chromatography (CH_2Cl_2/MeOH: 95/5 to 85/15, containing 3 drops of 28% aqueous NH_4OH solution per 100 mL of eluent) afforded 119 mg (63%, two steps from **247**) of **249** as a clear oil.



249

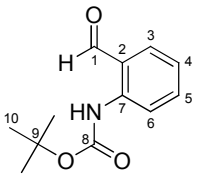
$C_{15}H_{18}BrNO$
Mol. Wt.: 308,21

IR 3379, 1585, 1479, 1454, 1279, 1217, 1159, 1109, 985, 884, 848, 823, 747, 660 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H_8), 7.22 (dd, J = 8.4 Hz and J = 2.5 Hz, 1H, H_{10}), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H_{11}), 4.70 (dd, J = 12.0 Hz and J = 4.3 Hz, 1H, H_1), 4.67 (apparent br s, 1H, H_6), 3.05 (br m, 1H, $H_{1'}$), 2.25 (br s, 2H, NH_2), 1.84 (s, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.80–1.70 (m, 1H, H_4), 1.72 (s, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.69–1.58 (m, 1H, H_2), 1.15 (td, J = 7.9 Hz and J = 4.7 Hz, 1H, $H_{3'}$), 0.45 (apparent q, J = 5.2 Hz, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 158.9 (s, C_{12}), 141.1 (s, C_5 or C_{14}), 133.9 (s, C_7), 133.2 (d, C_8), 132.3 (s, C_{14} or C_5), 130.4 (d, C_{10}), 125.2 (d, C_{11}), 116.3 (s, C_9), 79.3 (t, C_1), 57.8 (d, C_6), 22.5 (q, C_{13} or C_{15}), 21.3 (q, C_{15} or C_{13}), 18.3 (d, C_2), 16.6 (d, C_4), 13.3 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 292 (M[^{81}Br]–$NH_3^{+\bullet}$, 11), 290 (M[^{79}Br]–$NH_3^{+\bullet}$, 9), 251 (49), 249 (48), 201 (48), 199 (49), 141 (16), 128 (15), 115 (33), 93 (32), 92 (16), 91 (63), 89 (18), 79 (29), 78 (21), 77 (69), 76 (18), 75 (18), 68 (16), 67 (30), 66 (24), 65 (100), 64 (16), 63 (46), 58 (37), 55 (17), 54 (20), 53 (42), 52 (21), 51 (47), 50 (17). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{19}ONBr$ (M[^{79}Br]+H^+): 308.06445 and (M[^{81}Br]+H^+): 310.06241. Found: 308.06338 and 310.06089.

2.6 - Synthesis of cyclopropene-enes 252 and 257 and cycloisomerization of 257

***tert*-Butyl (2-formylphenyl)carbamate (250).**[206] To a solution of 2-aminobenzyl alcohol (1.23 g, 10.0 mmol) in 1,2-dichloroethane (50 mL) at rt, was added Boc_2O (2.40 g, 11.0 mmol, 1.1 equiv). After 3 h heating at reflux, the reaction mixture was cooled to rt and evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (50 mL) and MnO_2 (8.69 g, 100 mmol, 10 equiv) wad added. After 3 h heating at reflux, the reaction mixture was cooled to rt and filtered through Celite (CH_2Cl_2). The filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 98/2

to 80/20) to afford 1.77 g (80%) of aldehyde **250** as a colorless oil. The purity of this known compound was just checked by ^{1}H NMR spectroscopy.

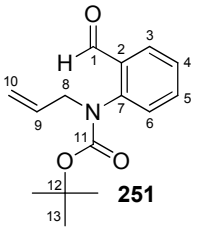


250

$C_{12}H_{15}NO_3$
Mol. Wt.: 221,25

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.40 (br s, 1H, NH), 9.90 (d, J = 0.6 Hz, 1H, H_1), 8.46 (br d, J = 8.5 Hz, 1H, H_3), 7.63 (dd, J = 7.7 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_5), 7.57 (m, 1H, H_6), 7.13 (td, J = 7.7 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_4), 1.53 (s, 9H, H_{10}).

***tert*-Butyl *N*-allyl-*N*-(2-formylphenyl)carbamate (251).**[206] To a suspension of NaH (384 mg, 60% dispersion in mineral oil, 9.60 mmol, 1.2 equiv) in DMF (15 mL) at 0 °C, was dropwise added a solution of carbamate **250** (1.77 g, 8.00 mmol) and AllylBr (1.04 mL, 12.0 mmol, 1.5 equiv) in DMF (6 mL). After 1.5 h at rt, 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 three times with a saturated aqueous solution of LiCl, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 97/3 to 80/20) to afford 1.92 g (92%) of aldehyde **251** as a waxy solid.



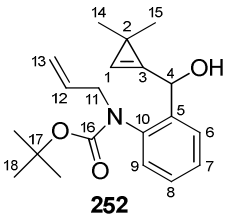
251

$C_{15}H_{19}NO_3$
Mol. Wt.: 261,32

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.19 (s, 1H, H_1), 7.89 (dd, J = 7.7 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_3), 7.60 (td, J = 7.7 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_5), 7.69 (m, 1H, H_4), 7.26 (m, 1H, H_6), 5.92 (ddt, J = 16.9 Hz, J = 10.3 Hz and J = 6.4 Hz, 1H, H_9), 5.15–5.07 (m, 2H, H_{10}), 4.26 (m, apparent br s, 2H, H_8), 1.33 (br s, 9H, H_{13}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) *low intensity signals are observed due to the presence of rotamers in equilibrium* δ 190.1 (d, C_1), 154.2 (s, low intensity, C_{11}), 143.4 (s, C_7), 134.6 (d, C_5), 133.0 (d, low intensity, C_9), 132.7 (s, C_2), 128.4 (d, low intensity, C_3), 128.0 (d, low intensity, C_6), 127.3 (d, C_4), 118.6 (t, low intensity, C_{10}), 81.3 (s, C_{12}), 53.3 (t, C_8), 28.1 (q, 3C, C_{13}).

***tert*-Butyl *N*-allyl-*N*-{2-[(3,3-dimethylcycloprop-1-en-1-yl)(hydroxy)methyl]phenyl} carbamate (252).** To a solution of tribromocyclopropane **69** (1.50 g, 4.90 mmol, 3 equiv) in Et_2O (11 mL) at -78 °C, was added dropwise *n*-BuLi (3.72 mL, 2.5 M solution in hexanes, 9.31 mmol, 5.7 equiv). The resulting mixture was warmed to -10 °C, stirred for 1 h at that temperature and cooled to -78 °C. A solution of aldehyde **251** (427 mg, 1.63 mmol) in Et_2O

(3 mL) was then added dropwise and the reaction mixture was allowed to warm to -50 °C. After 15 min at -50 °C, a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O were added to the reaction mixture. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 70/30) to afford 531 mg (99%) of cyclopropenylcarbinol **252** as a yellow oil.



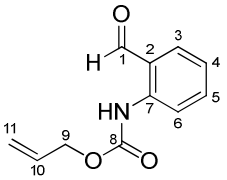
252

$C_{20}H_{27}NO_3$
Mol. Wt.: 329,43

IR 3429, 1698, 1677, 1491, 1454, 1390, 1366, 1250, 1151, 1008, 924, 859, 757 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) *broad and/or splitted signals are observed due to the presence of rotamers in equilibrium* δ 7.40–7.42 (m, 1H, H_6), 7.37–7.27 (m, 2H, H_8+H_7), 7.27–7.01 (m, 2H, H_9+H_1), 6.01 (ddt, J = 16.8 Hz, J = 10.2 Hz and J = 6.5 Hz, minor rotamer, 0.25H, H_{12}), 5.87 (ddt, J = 16.9 Hz, J = 10.2 Hz and J = 6.6 Hz, minor rotamer, 0.75H, H_{12}), 5.81–5.64 (m, 1H, H_4), 5.17–5.00 (br m, 2H, H_{13}), 4.40–3.98 (m, 3H, H_{11}+OH), 1.58–1.24 (br m, 9H, H_{18}), 1.20 (s, 3x0.2H, H_{14} or H_{15}), 1.19 (s, 3x0.8H, H_{14} or H_{15}), 1.14 (s, 3x0.1H, H_{15} or H_{14}), and 1.08 (s, 3x0.9H, H_{15} or H_{14}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) *broad and/or splitted signals of low intensity are observed due to the presence of rotamers in equilibrium* δ 154.9 (s, C_{16}), 139.5 (s, C_{10}), 139.0 (s+s, 2C, C_3+C_5), 132.9 (d, C_{12}), 129.5 and 129.3 (d, C_8), 129.0 and 128.6 (d, C_6), 127.9 and 127.8 (d, C_9), 127.1 (d, C_7), 118.3 (t, C_{13}), 115.6 (d, C_1), 81.6 (s, C_{17}), 66.5 (d, C_4), 54.0 (t, C_{11}), 28.3 and 28.2 (q, 3C, C_{18}), 27.6 and 27.4 (q, C_{14} or C_{15}), 27.1 and 26.9 (q, C_{15} or C_{14}), 20.2 (s, C_2). **HRMS** calcd for $C_{20}H_{27}NO_3Na$ ($M+Na^+$): 352.18831. Found: 352.18844.

Prop-2-en-1-yl *N*-(2-formylphenyl)carbamate (253).[206] To a solution of 2-aminobenzyl alcohol (1.25 g, 10.1 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) at rt, were added pyridine (10 mL) and allyl chloroformiate (1.18 mL, 11.1 mmol, 1.1 equiv). After 1 h, a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ was added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 and the combined extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was taken-up in toluene and the resulting solutionwas evaporating under reduced pressure. This process was repeated twice to remove residual pyridine. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (20 mL) then 4Å molecular sieves (2.5 g), NaOAc (305 mg, 2.24 mmol, 0.3 equiv) and PCC (2.41 g, 11.2 mmol, 1.5 equiv) were

successively added to the resulting solution. After 0.5 h at rt, the reaction mixture was diluted with Et_2O (100 mL) and further stirred for 2 h. The resulting suspension was filtered through Celite (Et_2O) and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 then 80/20) to afford 1.35 g (65%) of aldehyde **253** as a white solid.

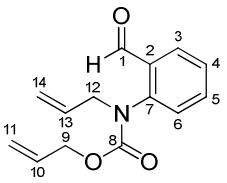


253

$C_{11}H_{11}NO_3$
Mol. Wt.: 205,21

Mp = 74 °C; IR 3281, 1729, 1660, 1608, 1586, 1524, 1454, 1241, 1208, 1193, 1164, 1122, 1055, 1042, 998, 945, 873, 823, 767, 700, 664, 646 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.65 (br s, 1H, NH), 9.91 (d, J = 0.6 Hz, 1H, H_1), 8.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_3), 7.65 (dd, J = 7.6 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_5), 7.59 (m, 1H, H_4), 7.17 (td, J = 7.5 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_6), 5.99 (ddt, J = 17.3 Hz, J = 10.4 Hz and J = 5.8 Hz, 1H, H_{10}), 5.39 (apparent dq, J = 17.3 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, H_{11}), 5.28 (apparent dq, J = 10.4 Hz and J = 1.3 Hz, 1H, $H_{11'}$), 4.69 (dt, J = 5.8 Hz and J = 1.4 Hz, 2H, H_9); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 195.0 (d, C_1), 153.3 (s, C_8), 141.1 (s, C_7), 136.0 (d, 2C, C_4+C_5), 132.2 (d, C_{10}), 121.9 (d, C_3), 121.3 (s, C_2), 118.3 (d, C_6), 118.2 (t, C_{11}), 65.9 (t, C_9); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 205 ($M^{+\bullet}$, 58), 177 (M–CHO^+, 17), 148 (M–*t*-Bu^+, 31), 146 (71), 132 (67), 120 (100), 119 (30), 118 (32), 117 (16), 106 (29), 93 (31), 92 (73), 91 (22), 90 (18), 77 (38), 66 (17), 65 (85), 64 (23), 63 (20), 56 (26), 51 (29). **HRMS** calcd for $C_{11}H_{11}O_3NNa$ ($M+Na^+$): 228.06311. Found: 228.06322.

Prop-2-en-1-yl *N*-(2-formylphenyl)-*N*-(prop-2-en-1-yl)carbamate (254). To a solution of aldehyde **253** (1.49 g, 7.27 mmol) and allyl bromide (6.29 mL, 72.7 mmol, 10 equiv) in DMF at rt, was added K_2CO_3 (2.01 g, 14.5 mmol, 2 equiv) and the resulting suspension was heated at 80 °C. After 6.5 h, the reaction mixture was cooled to rt and diluted with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and EtOAc. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed three times with a saturated aqueous solution of LiCl, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 95/5 to 70/30) to afford 1.65 g (93%) of aldehyde **254** as a yellow oil.

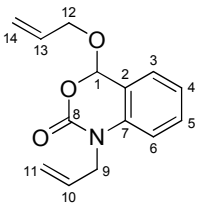


254

$C_{14}H_{15}NO_3$
Mol. Wt.: 245,27

IR 1693, 1598, 1458, 1391, 1268, 1230, 1193, 1148, 991, 927, 828, 765, 738, 633 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) *broad and/or splitted signals are observed due to the presence of rotamers in equilibrium* δ 10.10 (s, 1H, H_1), 7.91 (dd, J = 7.8 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_3), 7.63 (td, J = 7.4 Hz and J = 1.7 Hz, 1H, H_5), 7.45 (m, 1H, H_4), 7.28 (m, 1H, H_6), 5.92 (ddt, J = 17.0 Hz, J = 10.1 Hz and J = 6.5 Hz, 1H, H_{10} or H_{13}), 5.75 (m, apparent br s, 1H, H_{13} or H_{10}), 5.22–4.90 (m, 4H, H_{11}+H_{14}), 4.80–4.40 (br m, 2H, H_9 or H_{12}), 4.31 (m, apparent br s, 2H, H_{12} or H_9); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) *broad and/or splitted signals are observed due to the presence of rotamers in equilibrium* δ 189.8 (d, C_1), 154.9 (s, low intensity, C_8), 143.4 (s, low intensity, C_7), 134.8 (d, C_5), 132.7 (s, C_2), 132.4 (d, low intensity, C_{10} or C_{13}), 132.2 (d, low intensity, C_{13} or C_{10}), 129.4 (d, low intensity, C_3), 128.7 (d, C_6), 127.9 (d, low intensity, C_4), 119.2 (t, low intensity, C_{11} or C_{14}), 117.7 (t, C_{14} or C_{11}), 66.6 (t, C_9 or C_{12}), 53.9 (t, C_{12} or C_9); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 245 ($M^{+\bullet}$, 5), 217 (M–CHO^+, 5), 204 (M–$Allyl^+$, 5), 160 (100), 146 (14), 132 (84), 130 (56), 117 (49), 105 (15), 104 (17), 77 (52), 51 (27). **HRMS** calcd for $C_{14}H_{15}O_3NNa$ ($M+Na^+$): 268.09441. Found: 268.09438.

1-Allyl-4-(allyloxy)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2(4*H*)-one (255). To a suspension of NaH (328 mg, 60% dispersion in mineral oil, 8.20 mmol, 1.3 equiv) in DMF (15 mL) at 0 °C, was dropwise added a solution of carbamate **253** (1.29 g, 6.31 mmol) and AllylBr (0.82 mL, 9.46 mmol, 1.3 equiv) in DMF (6 mL). After 1 h, 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 three times with a saturated aqueous solution of LiCl, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 80/20 to 60/40) to afford 1.32 g (85%) of **255** as an orange solid.



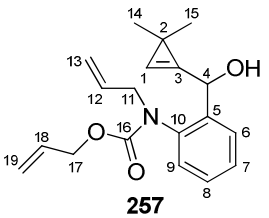
255

$C_{14}H_{15}NO_3$
Mol. Wt.: 245,27

Mp = 63 °C; **IR** 1711, 1611, 1503, 1472, 1392, 1301, 1205, 977, 924, 752 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (ddd, J = 8.3 Hz, J = 7.5 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_5), 7.26 (dd, J = 7.6 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_3), 7.12 (td, J = 7.5 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, H_4), 6.99 (br d, J = 8.0 Hz, 1H, H_6), 6.07 (s, 1H, H_1), 6.01–5.87 (m, 2H, H_{10}+H_{13}), 5.37 (apparent dq, J = 17.2 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_{14}), 5.27 (apparent dq, J = 10.4 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, $H_{14'}$), 5.26–5.20 (m, 2H, H_{11}),

4.68 (ddt, J = 17.1 Hz, J = 4.6 Hz and J = 1.9 Hz, 1H, H_9), 4.52–4.44 (m, 2H, H_{12}+$H_{9'}$), 4.35 (ddt, J = 12.8 Hz, J = 6.6 Hz and J = 1.2 Hz, 1H, $H_{12'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 150.3 (s, C_8), 156.5 (s, C_7), 133.0 (d, C_{10} or C_{13}), 131.5 (d, C_{13} or C_{10}), 130.3 (d, C_5), 126.0 (d, C_3), 123.0 (d, C_4), 120.1 (s, C_2), 118.9 (t, C_{14}), 117.1 (t, C_{11}), 114.1 (d, C_6), 98.1 (d, C_1), 69.4 (t, C_{12}), 46.7 (t, C_9); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 245 ($M^{+\bullet}$, 14), 201 (13), 188 (M–OAllyl$^+$, 23), 160 (47), 145 (54), 144 (66), 132 (92), 130 (100), 118 (53), 117 (92), 77 (66), 51 (31).

Prop-2-en-1-yl *N*-{2-[(3,3-dimethylcycloprop-1-en-1-yl)(hydroxy)methyl]phenyl}-*N*-(prop-2-en-1-yl)carbamate (257). To a solution of tribromocyclopropane **69** (1.50 g, 4.90 mmol, 3 equiv) in Et_2O (11 mL) at -78 °C, was added dropwise *n*-BuLi (3.72 mL, 2.5 M solution in hexanes, 9.31 mmol, 5.7 equiv). The resulting mixture was warmed to -10 °C, stirred for 1 h at that temperature and cooled to -78 °C. A solution of aldehyde **254** (400 mg, 1.63 mmol) in Et_2O (3 mL) was then added dropwise and the reaction mixture was allowed to warm to -50 °C. After 15 min at -50 °C, a saturated aqueous solution of NH_4Cl and Et_2O were added to the reaction mixture. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10 to 75/25) to afford 411 mg (80%) of cyclopropenyl carbinol **257** as a yellow oil.



257

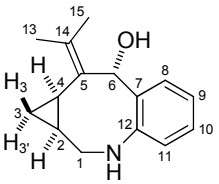
$C_{19}H_{23}NO_3$
Mol. Wt.: 313,39

IR 3430, 1685, 1648, 1491, 1453, 1398, 1299, 1281, 1238, 1151, 1047, 1013, 990, 926, 759, 699, 621 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) *broad and/or splitted signals are observed due to the presence of rotamers in equilibrium* δ 7.50 (br m, 1H, H_6), 7.37–7.30 (m, 2H, H_7+H_8), 7.25–7.11 (br m, 1H, H_9), 7.12 (s, 1H, H_1), 6.00 (ddt, J = 17.0 Hz, J = 10.2 Hz and J = 6.7 Hz, 1H, H_{12} or H_{18}), 5.87 (ddt, J = 16.9 Hz, J = 10.2 Hz and J = 6.6 Hz, 1H, H_{18} or H_{12}), 5.82–5.72 (br m, 1H, H_4), 5.45–4.90 (m, 4H, H_{13}+H_{19}), 4.80–4.00 (m, 4H, H_{11}+H_{17}), 3.81 and 2.26 (br s, 1H, OH), 1.19 (s, 3x0.7H, H_{14} or H_{15}), 1.16 (s, 3x0.3H, H_{14} or H_{15}), 1.10 (s, 3x0.3H, H_{15} or H_{14}), 1.07 (s, 3x0.7H, H_{15} or H_{14}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) *broad and/or splitted signals of low intensity are observed due to the presence of rotamers in equilibrium* δ 155.5 (s, C_{16}), 139.0 (s+s, 2C, C_5+C_{10}), 138.7 (s, C_3), 132.5 (d, C_{12} or C_{18}), 132.3 (d, C_{18} or C_{12}), 129.6 and 129.4 (d, C_8), 129.0 (d, C_6), 128.7 (d, C_7), 128.3 (d, C_9), 118.9 (t, C_{13} or C_{19}), 118.3 (t, C_{19} or C_3), 116.2 and 115.7 (d, C_1), 67.1 and 66.5 (t, C_{17}), 66.2 and

66.0 (d, C_4), 53.9 and 53.8 (t, C_{11}), 27.5 and 27.4 (q, C_{15} or C_{14}), 27.1 and 27.0 (q, C_{14} or C_{15}), 21.7 and 20.9 (s, C_2). **HRM**S calcd for $C_{19}H_{23}NO_3Na$ ($M+Na^+$): 336.15701. Found: 336.15666.

Cycloisomerization of cyclopropene-ene 257: To a solution of cyclopropenylcarbinol **257** (156 mg, 0.499 mmol) in CH_2Cl_2 (5.0 mL) at rt, was added $Rh_2(OAc)_4$ (1.1 mg, 2.5 µmol, 0.5 mol %). After 1 h stirring at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in THF (5.0 mL) then $Pd(PPh_3)_4$ (29 mg, 2.5 mmol, 0.05 equiv) and morpholine (0.087 mL, 1.0 mmol, 2 equiv) were successively added to the resulting solution. After 2 h at rt, the reaction mixture was diluted with H_2O and EtOAc. The layers were separated and the aqueous phase was extracted twice with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ^{1}H NMR spectroscopy indicated the presence of benzazocane **261** and benzazepine **262** in a 70:30 ratio. Purification by preparative TLC on a silica gel plate (hexane/*i*-PrOH: 95/5 with three consecutive elutions) afforded 57.1 mg (50%) of benzazocane **261** as well as 21.2 mg (19%) of a mixture of benzazocane **261** and dihydrobenzazepin **262** in a 40:60 ratio, as clear oils.

(4*S,6*R**,8*S**)-7-Isopropylidene-2-azatricyclo[7.4.0.0^{4,6}]trideca-1(9),10,12-trien-8-ol (261).**



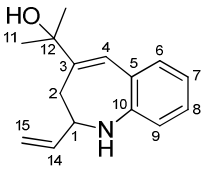
261

$C_{15}H_{19}NO$
Mol. Wt.: 229,32

IR 3350, 1600, 1466, 1441, 1263, 1233, 1106, 1037, 1011, 762, 729, 640 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (dd, J = 7.5 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_8), 7.05 (apparent td, J = 7.5 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_{10}), 6.93 (apparent td, J = 7.5 Hz and J = 1.3 Hz, 1H, H_9), 6.71 (dd, J = 7.7 Hz and J = 1.3 Hz, 1H, H_{11}), 6.00–5.00 (very br m, 1H, NH), 5.46 (s, 1H, H_6), 4.10–3.30 (very br m, 1H, OH), 3.80 (dd, J = 14.8 Hz and J = 3.9 Hz, 1H, H_1), 2.34 (dd, J = 14.8 Hz and J = 10.4 Hz, 1H, $H_{1'}$), 1.85 (s, 3H, H_{13} or H_{15}), 1.72 (d, J = 2.2 Hz, 3H, H_{15} or H_{13}), 1.69–1.59 (m, 1H, H_4), 1.44–1.34 (m, 1H, H_2), 0.99 (td, J = 8.2 Hz and J = 4.6 Hz, 1H, $H_{3'}$), 0.32 (apparent dt, J = 4.8 Hz and J = 6.1 Hz, 1H, H_3); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 148.8 (s, C_{12}), 135.4 (s, C_5 or C_{14}), 133.8 (s, C_7), 132.5 (s, C_{14} or C_5), 130.9 (d, C_8), 127.4 (d, C_{10}), 122.3 (d, C_{11}), 122.1 (d, C_9), 76.1 (d, C_6), 54.4 (t, C_1), 22.4 (q, C_{13} or C_{15}), 21.3 (q, C_{15} or C_{13}), 18.9 (d, C_2), 16.4 (d, C_4), 12.5 (t, C_3); **EI–MS** *m/z* (relative intensity) 229 ($M^{+\bullet}$, 5), 211 ($M–H_2O^{+\bullet}$, 53), 210 (46), 196 ($M–H_2O–Me^+$, 63), 194 (21), 182 (22), 181 (26), 180 (24), 170 (86), 168 (67), 167

(45), 155 (20), 154 (34), 143 (24), 130 (100), 128 (40), 118 (40), 117 (91), 115 (44), 106 (21), 93 (29), 91 (50), 90 (26), 89 (32), 77 (64), 65 (36), 63 (27), 51 (37). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{19}ONNa$ ($M+Na^+$): 252.13589. Found: 252.13556.

2-(2-Ethenyl-2,3-dihydro-1*H*-1-benzazepin-4-yl)propan-2-ol (262).



262

$C_{15}H_{19}NO$
Mol. Wt.: 229,32

*The spectral data of this compound were deduced from the analysis of the NMR spectra of the mixture of **261** and **262** (40:60 ratio) and comparison with those of pure **261**.* **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.10 (dd, J = 7.7 Hz and J = 1.4 Hz, 1H, H_6), 7.00 (apparent td, J = 7.6 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_8), 6.75 (apparent td, J = 7.4 Hz and J = 1.6 Hz, 1H, H_7), 6.71 (dd, J = 8.0 Hz and J = 0.7 Hz, 1H, H_9), 6.58 (d, J = 1.1 Hz, 1H, H_4), 6.00 (ddd, J = 17.3 Hz, J = 10.3 Hz and J = 7.2 Hz, 1H, H_{14}), 5.23 (dt, J = 17.3 Hz and J = 1.1 Hz, 1H, H_{15}), 5.14 (td, J = 10.3 Hz and J = 1.0 Hz, 1H, $H_{15'}$), 3.89 (m, 1H, H_1), 2.65 (dd, J = 16.8 Hz and J = 2.6 Hz, 1H, H_2), 2.58 (ddd, J = 16.8 Hz, J = 8.0 Hz and J = 1.5 Hz, 1H, $H_{2'}$), 1.44 (s, 3H, H_{11}), 1.43 (s, 3H, $H_{11'}$), *N-H and O-H protons cannot be unambiguously assigned*; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 146.3 (s, C_{10}), 144.6 (s, C_3), 139.9 (d, C_{14}), 133.5 (d, C_6), 127.5 (d, C_8), 123.6 (d, C_4), 122.9 (s, C_5), 119.0 (d, C_7), 117.7 (d, C_9), 115.4 (t, C_{15}), 73.9 (s, C_{12}), 58.0 (d, C_1), 38.3 (t, C_2), 29.2 (q, C_{11}), 29.0 (q, $C_{11'}$).