

**EXPLORATION DE LA CYCLOADDITION (4+1) INTRAMOLÉCULAIRE DE COMPLEXES CARBÈNE-MÉTAL
PAUVRES EN ÉLECTRONS AVEC DES DIÈNES RICHES EN ÉLECTRONS**

ET

**ÉTUDE DE LA CYCLOADDITION (4+1) DE DIALKOXYCARBÈNES AVEC DES DIÈNES PAUVRES EN
ÉLECTRONS ET UTILISATION DE CETTE MÉTHODOLOGIE POUR LA SYNTHÈSE DU SÉCOSPATACÉTAL B**

par

Francis Beaumier

Thèse présentée à la Faculté des sciences en vue
de l'obtention du grade de Philosophiae doctor (Ph.D.)

FACULTÉ DES SCIENCES
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, novembre 2011



**Library and Archives
Canada**

**Published Heritage
Branch**

**395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada**

**Bibliothèque et
Archives Canada**

**Direction du
Patrimoine de l'édition**

**395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada**

Your file Votre référence

ISBN: 978-0-494-83287-5

Our file Notre référence

ISBN: 978-0-494-83287-5

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

Canada

Le 1^{er} février 2012

*le jury a accepté la thèse de Monsieur Francis Beaumier
dans sa version finale.*

Membres du jury

**Professeur Claude Spino
Directeur de recherche
Département de chimie**

**Professeur Yves Dory
Évaluateur interne
Département de chimie**

**Professeur Bertrand Carboni
Évaluateur externe
Université de Rennes I**

**Professeur Jean Lessard
Président-rapporteur
Département de chimie**

SOMMAIRE

Le premier chapitre de cette thèse explore la cycloaddition (4+1) intramoléculaire entre des complexes carbène-métal pauvres en électrons avec des diènes riches en électrons. La réactivité de deux précurseurs de cyclisation y est analysée.

Le second chapitre présente d'abord les aspects nécessaires à la compréhension de la cycloaddition (4+1) impliquant des diènes pauvres en électrons et des dialkoxycarbènes (générés à partir d'oxadiazolines). Les réactivités et les stéréosélectivités observées lors de la réaction du diméthoxycarbène avec sept diènes permettent ensuite de déterminer le mécanisme principal de cette cycloaddition (4+1) intermoléculaire.

Le troisième chapitre décortique en détail la cycloaddition (4+1) intramoléculaire entre des diènes pauvres en électrons et des dialkoxycarbènes (générés à partir d'oxadiazolines). Une discussion complète des possibilités, des limitations et du mécanisme a permis de bien cerner cette réaction découverte dans nos laboratoires en 2003.

Enfin, le quatrième chapitre fait état des efforts menés vers la synthèse du dilkamural et du sécospatacétal B à partir d'une nouvelle approche. Une étude modèle a été effectuée afin de déterminer la viabilité de cette nouvelle stratégie.

REMERCIEMENTS

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de recherche, le Professeur Claude Spino. J'ai vraiment apprécié la grande liberté d'action et de pensée que ce dernier m'a accordée, tant au laboratoire que pour les projets. Au-delà de la chimie, j'ai su apprécier Claude en tant qu'ami sur une patinoire, en faisant de l'escalade, autour d'une bière/gyros ou même en se flinguant à bout portant au paint ball! Merci encore pour le Pacifichem!

J'aimerais ensuite remercier mon jury de thèse, les Professeurs Jean Lessard, Yves Dory et Bertrand Carboni pour avoir accepté de corriger ma thèse.

Un merci spécial au Professeur Claude Legault qui a accepté d'effectuer les calculs théoriques sur la cycloaddition (4+1) et avec qui j'ai eu plusieurs discussions très intéressantes. Merci également à Bruno Ndzi pour avoir révisé ce manuscrit.

Un gros merci aux Professeurs Guillaume Bélanger, Eli Zysman-Colman, au « père Ayotte », Serge Lacelle, aux professionnels (Jean-Marc Chapuzet, « Gas-la-masse », Daniel Fortin, Norm, Luc Tremblay) ainsi qu'aux techniciens et employés de soutien (Michel Trottier, Réal Dubuc, Philip Richter, Solange Thériault, Sylvie Carrier, Maurice Luc, François Rivard, Alain Desponts et Michel Breton). Sans vous, tout ceci aurait été impossible. Merci à ceux qui ont accepté de fournir les lettres de recommandation (Claude S., Jean Lessard et Guillaume Bélanger). Merci au CRSNG, au FQRNT, à l'Université de Sherbrooke et à Boehringer Ingelheim pour leur précieuse contribution financière.

Tout au long de mon doctorat, j'ai adoré côtoyer la « gang » du département de chimie. Merci aux Spinos (Krikri, Sophie, Ti-Gars, Christine, Luc Boisvert (mon mentor), Marc-André, Joannie, Stéphanie, Stéphane, Frank the Tank, Christophe, David, Riadh, Mélissa, Alex, Pat Arpin, Amé (ouyai ouyai), Jas, Dana, Pichette, LP, Dolbeau, Marie-Michèle, Pascal, Kevin, Cheik, Dâminic, Coco et Pat Wax), aux Bélangers (Flq (et Lorraine), Robin (et Lysanne), Gary (et Mireille), Mike, V-row, Manon, Shérathan, Marianne, Poussin, Gisbou), aux Legaults (Audrey-Anne, Julie, Hannah, Alexandre) et aux Eli (Ladouce, Lisa, Moez, Maxime, Gab) ainsi qu'aux autres membres du département (Hugues, Laurent, Manu, Pat Marchand (et Véro), Cholette, Ford, Pat Laflamme, Rick, Dirty Jo, J-F Bérubé, Simon Lamarre). Grâce à vous, j'ai passé des moments exceptionnels au département. Merci également

à mon coach J-P Brosseau pour les nombreux km ainsi qu'à la gang de hockey du mardi pour la tite bière d'après match.

Les retrouvailles de la « gagne » d'Amos m'ont permis constamment de décrocher du quotidien des études graduées et de faire le plein de blagues aux goûts parfois douteux. Merci à Boutch, Desfosse, Vachon (le père responsable), Max, Poul (l'homme au nombre impair de rein), Oli, les 2 Simons, Savard, Jey et Malaf.

Merci aussi aux membres de ma famille (Gilles, Francine, Christine, Philippe et Suzanne) de m'avoir épaulé tout au long de ma formation universitaire et ce, malgré la trop grande distance qui nous sépare. Un merci spécial également à mes beaux-parents, Ginette et Julien.

Finalement, j'aimerais remercier ma copine Rachel pour sa grande patience! Dans les moments les plus difficiles, tu m'as donné le soutien moral et affectif ainsi que la motivation nécessaire pour accomplir ce grand défi qu'est un doctorat. J'ai tellement hâte de profiter de la vie avec toi!

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	II
REMERCIEMENTS	III
TABLE DES MATIÈRES	V
LISTE DES ABRÉVIATIONS	IX
LISTE DES TABLEAUX.....	XII
LISTE DES FIGURES.....	XIV
LISTE DES ÉQUATIONS.....	XVI
LISTE DES SCHÉMAS.....	XVII
INTRODUCTION.....	1
1.1.1. Cycloaddition (4+1) carbonylative assistée par des métaux de transition	2
1.1.2. Cycloaddition (4+1) d'isonitriles	5
1.1.3. Cycloaddition (4+1) de composés diazo et de différents ylures.....	7
1.1.4. Cycloaddition (4+1) de complexes carbène-métal (Rh, Cu, Cr, Mo, W).....	11
1.1.5. Cycloaddition (4+1) formelles provenant d'une réaction de cyclopropanation suivie d'un réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène	15
1.1.6. Cycloaddition (4+1) concertée et autres cyclisations (4+1) formelles impliquant des carbènes libres.....	23
SITUATION DES PROJETS A L'ÉTUDE	27
CHAPITRE 1 : EXPLORATION DE LA CYCLOADDITION (4+1) INTRAMOLÉCULAIRE DE COMPLEXES CARBÈNE-MÉTAL PAUVRES EN ÉLECTRONS AVEC DES DIÈNES RICHES EN ÉLECTRONS.....	28
1.1. Introduction.....	28
1.2. Synthèse des précurseurs de cyclisation 1-8 et 1-9.....	30
1.3.1. Synthèse du diène 1-8.....	31
1.3.2. Synthèse du diène 1-9.....	32
1.3. Essais de cyclisation sur les composés 1-8 et 1-9.....	33
1.3.1. Cyclisation du diène 1-8.....	33
1.3.2. Cyclisation du diène 1-9.....	36
1.4. Conclusions.....	37

CHAPITRE 2 : ÉTUDE MÉCANISTIQUE DE LA CYCLOADDITION (4+1) INTERMOLÉCULAIRE IMPLIQUANT DES DIALKOXYCARBÈNES ET DES DIÈNES PAUVRES EN ÉLECTRONS	39
2.1. Introduction.....	39
2.1.1. Caractéristiques et génération des dialkoxycarbènes	39
2.1.2. Découverte de la cycloaddition (4+1) entre le diméthoxycarbène 2-2 et des diènes pauvres en électrons	43
2.2. Synthèse de la 2,2-diméthoxy- Δ^3 -1,3,4-oxadiazoline 2-15 et des diènes 2-24, Z-2-53, E,Z-2- 54, Z,Z-2-54, E-2-53, E,E-2-54 et Z,E-2-54	49
2.3. Cycloadditions (4+1) intermoléculaires.....	56
2.3.1. Généralités.....	56
2.3.2. Réactions du diméthoxycarbène avec le diène 2-24 et identification de l'inconnu 2-48	57
2.3.3. Réactions du diméthoxycarbène 2-2 avec les diènes Z-2-53, E,Z-2-54, Z,Z-2-54, E-2- 53, E,E-2-54 et Z,E-2-54	61
2.4. Conclusions.....	70
CHAPITRE 3 : ÉTUDE DES POSSIBILITÉS, LIMITATIONS ET DU MÉCANISME DE LA CYCLOADDITION (4+1) INTRAMOLÉCULAIRE IMPLIQUANT DES DIALKOXYCARBÈNES ET DES DIÈNES PAUVRES EN ÉLECTRONS.....	71
3.1. Introduction.....	71
3.2. Synthèse des oxadiazolines, précurseurs des dialkoxycarbènes	75
3.2.1. Synthèse des 2-acétoxy-2-méthoxy- Δ^3 -1,3,4-oxadiazolines 3-29 et 3-33a-b	76
3.2.2. Groupement électroattracteur en C-1	77
3.2.2.1. <i>Diènes synthétisés pour l'étude de l'influence de la longueur de la chaîne portant le carbène</i>	77
3.2.2.2. <i>Synthèse des diènes utilisés pour l'étude de l'influence de la nature du groupement électroattracteur sur le diène</i>	81
3.2.2.3. <i>Synthèse des diènes utilisés pour l'étude de l'encombrement stérique sur le diène</i>	88
3.2.2.4. <i>Synthèse des diènes utilisés pour l'étude mécanistique</i>	89
3.2.3. Groupement électroattracteur en C-2	93
3.2.4. Groupement électroattracteur en C-3	94
3.3. Étude des possibilités et limitations de la cycloaddition (4+1) intramoléculaire	96
3.3.1. Généralités.....	96

3.3.2. Thermolyse d'oxadiazolines portant un groupement électroattracteur en C-1	96
3.3.2.1. <i>Étude de l'influence de la longueur de la chaîne portant le carbène</i>	96
3.3.2.2. <i>Étude de la nature du groupement électroattracteur sur le diène</i>	99
3.3.2.3. <i>Étude de l'encombrement stérique sur le diène et formation de centres quaternaires</i>	107
3.3.3. Thermolyse d'oxadiazolines portant un groupement électroattracteur en C-2	108
3.3.4. Thermolyse d'oxadiazolines portant un groupement électroattracteur en C-3	111
3.3.5. Conclusion	114
3.4. Étude mécanistique de la cycloaddition (4+1) intramoléculaire	115
3.4.1. Groupement électroattracteur en C-1	118
3.4.2. Groupement électroattracteur en C-2	135
3.4.3. Groupement électroattracteur en C-3	137
3.4.4. Conclusion	139
CHAPITRE 4 : NOUVELLE APPROCHE POUR LA SYNTHÈSE TOTALE DU DILKAMURAL ET DU SÉCOSPATACÉTAL B	141
4.1. Généralités sur le dilkamural et les sécospatacétals	141
4.2. Rétrosynthèse du dilkamural et du sécospatacétal B	142
4.3. Études modèles	143
4.5. Conclusions	146
CONCLUSION GÉNÉRALE	148
ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE	149
Remarques générales	149
Modes opératoires – CHAPITRE 1 (en anglais)	151
Modes opératoires – CHAPITRE 2 (en anglais)	160
Modes opératoires – CHAPITRE 3 (en anglais)	173
Modes opératoires – CHAPITRE 4 (en français)	283
ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE	286
CHAPITRE 1 (en anglais)	286
SPECTRES RMN – CHAPITRE 2 (en anglais)	300
SPECTRES RMN – CHAPITRE 3 (en anglais)	323
SPECTRES RMN – CHAPITRE 4 (en français)	660
ANNEXE 3 : DÉTERMINATION DES RATIOS ISOMÉRIQUES ET ÉTUDE SUR L'ISOMÉRISATION DES DIÈNES <i>E,Z-2-54</i>, <i>Z,Z-2-54</i>, <i>E,E-2-54</i> ET <i>Z,E-2-54</i> (CHAPITRE 2)	666

ANNEXE 4 : SPECTRES NOESY	672
ANNEXE 5 : DIFFRACTION DES RAYONS X	691
ANNEXE 6 : CALCULS THÉORIQUES	760
RÉFÉRENCES ET NOTES	781

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ABq	quadruplet AB
Ac	acétyle
acac	acétylacétonato
acam	acétylacétamido
<i>ai</i>	antarafacial avec inversion de configuration
AIBN	azobis- <i>i</i> -butyronitrile
A.L.	acide de Lewis
Ar	aryle
<i>ar</i>	antarafacial avec rétention de configuration
BBN	9-borabicyclo(3.3.1)nonane
BHT	hydroxytoluène butylé
BINOL	1,1'-bi-2-naphtol
Bn	benzyle
Bu	butyle
Bz	benzoyle
CAN	nitrate d'ammonium cérique
cap	caprolactame
Cat.	catalyseur ou catalytique
Cod	1,5-cyclooctadiène
Coe	cyclooctène
COSY	COrelated SpectroscopY (couplage H-H à travers les liens)
CPG-MS	chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse
CSA	acide camphorsulfonique
Cy	cyclohexyle
d	doublet
dba	dibenzylidèneacétone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCE	1,2-dichloroéthane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIBAL-H	hydrure de di- <i>i</i> -butylaluminium
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	diméthoxyéthane

DMF	N,N-diméthylformamide
DMP	périodinane de Dess-Martin
DMSO	diméthylsulfoxyde
DTBMP	2,6-di- <i>t</i> -butyl-N-méthylpyridine
E	électrophile
EDC	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
<i>ee</i>	excès énantiomérique
Et	éthyle
Hex	hexyle
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation (couplage C-H sur 2 à 3 liens)
HMDS	hexaméthylidisilazane
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation (couplage C-H sur 1 lien)
hν	lumière
HOBt	hydroxybenzotriazole
HOMO	orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie
IBX	acide 2-iodoxybenzoïque
IR	infrarouge
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
L	ligand
LDA	di- <i>i</i> -propylamidure de lithium
LUMO	orbitale moléculaire inoccupée de plus basse énergie
m	multiplet
Me	méthyle
Ms	mésyle
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy (couplage H-H dans l'espace)
Ns	4-nitrobenzènesulfonyle
Nu	nucléophile
oct	octanoate
OMF	orbitales moléculaires frontières
<i>o</i> -tol	<i>o</i> -tolyle
<i>p</i> -ABSA	azoture de <i>p</i> -acétamidobenzènesulfonyle
PCC	chlorochromate de pyridinium
pfb	perfluorobutyrate
Ph	phényle

pin	pinacol
Piv	pivaloate
Pr	propyle
Pyr.	Pyridine
q	quadruplet
quint	quintuplet
r.d.	ratio diastéréoisomérique
<i>rac</i>	racémique
Rdt	rendement
Réf.	référence
RMN	résonance magnétique nucléaire
rota.	rotamère
s	singulet
sext	sextuplet
<i>si</i>	suprafacial avec inversion de configuration
SMBR	spectre de masse de basse résolution
SMHR	spectre de masse de haute résolution
SOMO	orbitale moléculaire à demi occupée
<i>sr</i>	suprafacial avec rétention de configuration
t	triplet
t.a.	température ambiante
TBAC	chlorure de tétrabutylammonium
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBDPS	<i>t</i> -butyldiphénylsilyle
TBS	<i>t</i> -butyldiméthylsilyle
Tf	trifluorométhanesulfonyle
tfa	trifluoroacétate
T _{fus}	température de fusion
THF	tétrahydrofurane
TIPBS	2,4,6-triisopropylbenzènesulfonyle
TIPS	triisopropylsilyle
TMBS	2,4,6-triméthylbenzènesulfonyle
TMS	triméthylsilyle
Ts	<i>p</i> -toluènesulfonyle
VCP	vinylcyclopropane

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I-1. Réaction entre différents cétones vinyliques I-40 et divers ylures de soufre / diazo I-41 . ..	8
Tableau I-2. Réaction entre le diazomalonate I-64 et divers diènes I-63	12
Tableau I-3. Cycloaddition (4+1) intramoléculaire entre des carbènes de chrome et différents diènes.	15
Tableau I-4. Thermolyse des cétales de cyclopropénone I-106	20
Tableau I-5. Réarrangement des vinylcyclopropanes I-111 en cyclopentènes bicyclique I-113	21
Tableau 1-1. Comparaison des déplacements chimiques en RMN ¹ H entre l'isomère majoritaire Z-1-20 et les isomères Z-1-22 et E-1-22	32
Tableau 1-2. Résultats des essais de cycloaddition (4+1) pour le diène 1-8	34
Tableau 1-3. Résultats des essais de cycloaddition (4+1) pour le diène 1-9	36
Tableau 2-1. Valeurs de ΔE_{ST} calculées pour différents de carbènes.	40
Tableau 2-2. Optimisation des conditions réactionnelles pour la formation des diènes Z-2-53 et E-2-53	52
Tableau 2-3. Expérience contrôle par RMN ¹ H : isomérisation d'un échantillon de cyclopentènes <i>syn</i> - 2-26 et <i>anti</i> - 2-26 en présence d'un excès de Et ₃ N dans le CDCl ₃ à la température ambiante.	58
Tableau 2-4. Thermolyse du cyclopropane 2-47 dans différentes conditions réactionnelles.	60
Tableau 2-5. Thermolyse de l'oxadiazoline 2-15 en présence des diènes deutérés <i>E,Z</i> - 2-54 et <i>Z,Z</i> - 2-54 . ^a	65
Tableau 2-6. Thermolyse de l'oxadiazoline 2-15 en présence des diènes deutérés <i>E,E</i> - 2-54 et <i>Z,E</i> - 2-54	67
Tableau 2-7. Isomérisation des diènes <i>E,Z</i> - 2-54 , <i>Z,Z</i> - 2-54 , <i>E,E</i> - 2-54 et <i>Z,E</i> - 2-54 dans le toluène à 110°C.	68
Tableau 3-1. Effet de la nature du groupement électroattracteur sur la cycloaddition (4+1) (système bicyclique 6-5).	100
Tableau 3-2. Effet de la nature du groupement électroattracteur sur la cycloaddition (4+1) (système bicyclique 7-5).	102
Tableau 3-3. Thermolyse des diènes <i>E,E</i> - 3-67 à <i>E,E</i> - 3-72 et formation des cyclopropanes 3-182 à 3- 187	104
Tableau 3-4. Comparaison des déplacements chimiques de 3-10 , 3-199 , 3-200 , 3-201 et 3-202 en RMN ¹³ C.	110

Tableau 3-5. Barrières d'énergie libre calculées pour l'isomérisation des vinylcyclopropanes <i>anti</i> -3-231 à <i>anti</i> -3-233 en cycloadduits 3-4 et 3-6 et comparaison avec les résultats expérimentaux.....	128
Tableau 3-6. Effets des additifs, de la température et du solvant sur les ratios de produits de cycloaddition (4+1) lors de la thermolyse de <i>E,E</i> -3-2.	132
Tableau 4-1. Cycloaddition (4+1) entre le diène 4-11 et le diméthoxycarbène 2-2.	146
Agents desséchants utilisés pour le séchage de différents solvants.	149

LISTE DES FIGURES

Figure I-1. Exemples de produits naturels et pharmaceutiques possédant un ou plusieurs cycles à cinq membres.	2
Figure 1-1. Réactivité relative de différents catalyseurs de rhodium et de cuivre.	35
Figure 1-2. Substrats proposés pour la poursuite de l'étude sur la cycloaddition (4+1) intramoléculaire entre des carbènes métalliques pauvres en électrons et des diènes riches en électrons.	37
Figure 1-3. Réactivité relative de différents composés diazo.	38
Figure 2-1. Orbitales moléculaires frontières d'un dialkoxycarbène à l'état singulet et triplet.	39
Figure 2-2. Formes de résonance du dialkoxycarbène 2-1.	41
Figure 2-3. Température de thermolyse des oxadiazolines 2-15, 2-16 et 2-17.	43
Figure 2-4. Diènes non symétriques ne menant pas à des produits de cycloaddition (4+1).	48
Figure 2-5. Diènes sélectionnés pour l'étude mécanistique de la cycloaddition (4+1).	49
Figure 2-6. Agrandissements des spectres RMN ¹ H des diènes Z-2-53, E,Z-2-54, Z,Z-2-54, E-2-53, E,E-2-54 et Z,E-2-54 dans le CDCl ₃	56
Figure 2-7. Agrandissements entre 2.4 et 3.0 ppm des spectres RMN ¹ H dans le C ₆ D ₆ des produits 2-79, 2-87a et 2-87b.	66
Figure 3-1. Diènes n'ayant pas réagi dans une cycloaddition (4+1) intramoléculaire avec des dialkoxycarbènes.	74
Figure 3-2. Diènes synthétisés avec une fonction ester en C1 (n = 0-4).	77
Figure 3-3. Diènes synthétisés pour l'étude de la nature du groupement électroattracteur sur le diène.	81
Figure 3-4. Sous-produits 3-175 et 3-176 résultant de la thermolyse des diènes E,E-3-64 et E,E-3-67.	100
Figure 3-5. Sous-produit dérivé du zwitterion 3-188.	106
Figure 3-6. Produits naturels ciblés pour l'application de la cycloaddition (4+1) intramoléculaire.	115
Figure 3-7. a) Optimisation des états de transition (ÉT) et des points d'inflexion (PI) de la surface d'énergie potentielle obtenues pour la formation des cyclopropanes <i>anti</i> -3-231 à <i>anti</i> -3-233 à partir des carbènes 3-234 à 3-236. b) Chemin IRC pour la formation des cyclopropanes <i>anti</i> -3-231 à <i>anti</i> -3-233. Les calculs ont été effectués par Claude Legault en utilisant la méthode B3LYP/6-311++G(d,p)/B3LYP/6-31+G(d) et les énergies relatives sont rapportées en kcal/mol par rapport à la conformation la plus stable du carbène libre.	121

Figure 3-8. Optimisation des états de transition pour l'étape de cyclisation des zwitterions pour la formation des cycloadduits 3-4a à 3-6a (a) et 3-4b à 3-6b (b). Les calculs ont été effectués par Claude Legault en utilisant la méthode B3LYP/6-311++G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d) et les énergies relatives sont rapportées en kcal/mol par rapport à la conformation la plus stable du carbène libre.	127
Figure 3-9. Optimisation des états de transition pour l'étape de cyclisation des zwitterions 3-244 pour la formation des cycloadduits 3-198a et 3-198b . Les calculs ont été effectués par Claude Legault en utilisant la méthode B3LYP/6-311++G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d) et les énergies relatives (ΔG_{rel}) sont rapportées en kcal/mol par rapport à la conformation la plus stable du carbène libre 3-245 . Les barrières d'isomérisation (ΔG_{iso}^\ddagger) sont rapportées par rapport à <i>anti</i> - 3-197	135
Figure 3-10. Optimisation des états de transition menant au cycloadduit 3-202 . Les calculs ont été effectués par Claude Legault en utilisant la méthode B3LYP/6-311++G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d) et les énergies relatives sont rapportées en kcal/mol par rapport à ÉT-3-202a	136
Figure 3-11. Cycloadduits (4+1) synthétisés par la thermolyse des diènes 3-151 à 3-153	137
Figure 4-1. Produits naturels isolés de l'algue brune <i>Dilophus okamurai</i> Dawson.	141

LISTE DES ÉQUATIONS

Équation 1-1	35
Équation 1-2	35

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma I-1.....	1
Schéma I-2.....	3
Schéma I-3.....	4
Schéma I-4.....	4
Schéma I-5.....	5
Schéma I-6.....	6
Schéma I-7.....	7
Schéma I-8.....	9
Schéma I-9.....	9
Schéma I-10.....	10
Schéma I-11.....	11
Schéma I-12.....	13
Schéma I-13.....	13
Schéma I-14.....	14
Schéma I-15.....	16
Schéma I-16.....	17
Schéma I-17.....	17
Schéma I-18.....	18
Schéma I-19.....	21
Schéma I-20.....	22
Schéma I-21.....	23
Schéma I-22.....	24
Schéma I-23.....	24
Schéma I-24.....	25
Schéma I-25.....	26
Schéma 1-1.....	28
Schéma 1-2.....	30
Schéma 1-3.....	30
Schéma 1-4.....	30
Schéma 1-5.....	32

Schéma 1-6.....	33
Schéma 2-1.....	42
Schéma 2-2.....	43
Schéma 2-3.....	44
Schéma 2-4.....	45
Schéma 2-5.....	47
Schéma 2-6.....	48
Schéma 2-7.....	50
Schéma 2-8.....	50
Schéma 2-9.....	50
Schéma 2-10.....	51
Schéma 2-11.....	53
Schéma 2-12.....	54
Schéma 2-13.....	54
Schéma 2-14.....	57
Schéma 2-15 (tiré de la thèse de Luc Boisvert)	59
Schéma 2-16.....	60
Schéma 2-17.....	62
Schéma 2-18.....	62
Schéma 2-19.....	63
Schéma 2-20.....	68
Schéma 2-21.....	69
Schéma 2-22.....	70
Schéma 3-1.....	72
Schéma 3-2.....	75
Schéma 3-3.....	76
Schéma 3-4.....	77
Schéma 3-5.....	78
Schéma 3-6.....	79
Schéma 3-7.....	80
Schéma 3-8.....	82
Schéma 3-9.....	82

Schéma 3-10.....	83
Schéma 3-11.....	83
Schéma 3-12.....	84
Schéma 3-13.....	84
Schéma 3-14.....	84
Schéma 3-15.....	85
Schéma 3-16.....	86
Schéma 3-17.....	87
Schéma 3-18.....	87
Schéma 3-19.....	88
Schéma 3-20.....	89
Schéma 3-21.....	89
Schéma 3-22.....	90
Schéma 3-23.....	91
Schéma 3-24.....	92
Schéma 3-25.....	92
Schéma 3-26.....	93
Schéma 3-27.....	94
Schéma 3-28.....	95
Schéma 3-29.....	95
Schéma 3-30.....	97
Schéma 3-31.....	98
Schéma 3-32.....	98
Schéma 3-33.....	101
Schéma 3-34.....	105
Schéma 3-35.....	106
Schéma 3-36.....	106
Schéma 3-37.....	107
Schéma 3-38.....	108
Schéma 3-39.....	109
Schéma 3-40.....	111
Schéma 3-41.....	112

Schéma 3-42.....	112
Schéma 3-43.....	113
Schéma 3-44.....	113
Schéma 3-45.....	114
Schéma 3-46.....	115
Schéma 3-47.....	116
Schéma 3-48.....	117
Schéma 3-49.....	119
Schéma 3-50.....	123
Schéma 3-51.....	124
Schéma 3-52.....	125
Schéma 3-53.....	130
Schéma 3-54.....	132
Schéma 3-55.....	134
Schéma 3-56.....	136
Schéma 3-57.....	137
Schéma 3-58.....	138
Schéma 4-1.....	142
Schéma 4-2.....	143
Schéma 4-3.....	144
Schéma 4-4.....	145
Schéma 4-5.....	147

INTRODUCTION

Depuis la découverte de la réaction de Diels-Alder en 1928,¹ la cycloaddition [4+2] jouit d'une popularité énorme auprès des chimistes de synthèse puisqu'elle offre la possibilité de construire des carbo- et des hétérocycles à six membres à partir de produits de départ simples. Permis par la théorie des orbitales moléculaires frontières (OMF),² ce processus concerté permet de former directement deux liaisons C-C et de contrôler simultanément quatre centres stéréochimiques (schéma I-1a).³ La fiabilité et la grande prévisibilité de la régiosélectivité et de la stéréosélectivité de la cycloaddition [4+2] ont grandement contribué à faire de cette réaction un outil essentiel en synthèse organique.

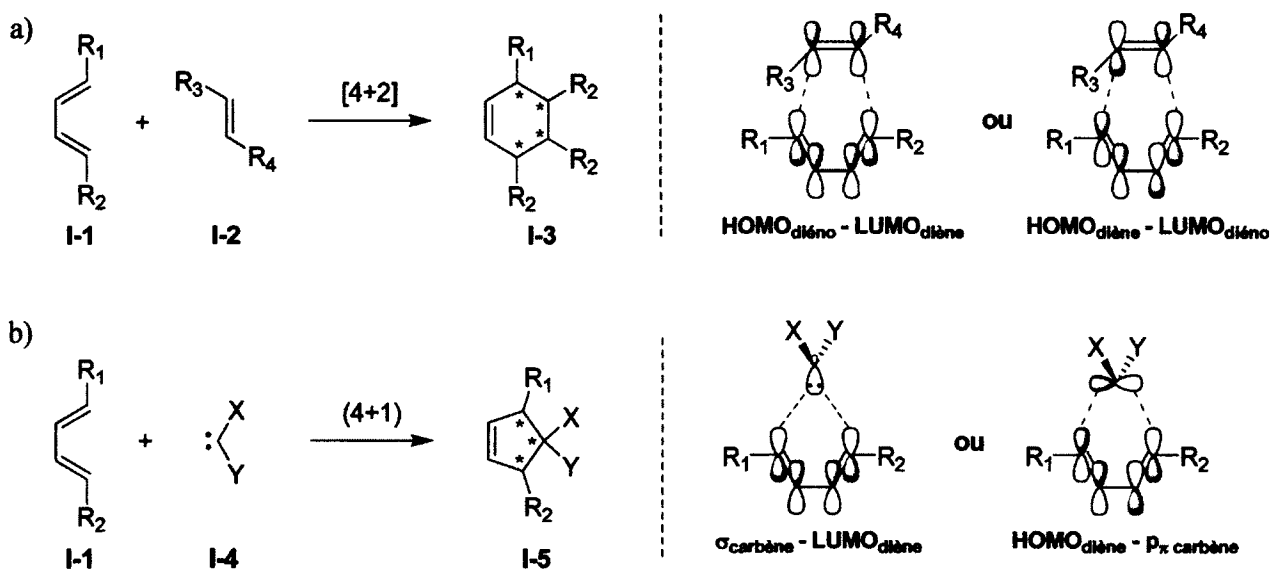


Schéma I-1

Tout comme son homologue à six membres, la cycloaddition (4+1) concertée entre un carbène et un diène est autorisée par les orbitales moléculaires frontières (OMF) et permet la synthèse de cyclopentènes avec le contrôle stéréochimique de jusqu'à trois centres chiraux (schéma I-1b). Cependant, là s'arrête les comparaisons entre les deux cycloadditions. La très grande réactivité des carbènes libres,⁴ jumelée à leur faible chimiosélectivité en faveur de la réaction de cycloaddition (4+1) concertée, ont fait en sorte que cette stratégie est demeurée très peu exploitée pour la formation de cycle à cinq membres (voir la section I.1.6). Compte tenu de l'omniprésence des cycles à cinq membres dans la composition des structures des produits naturels et pharmaceutiques (pour quelques exemples, voir la

figure I-1),^{5,6} les chimistes de synthèse ont développé, en revanche, une pléiade de nouvelles méthodologies de cycloadditions (4+1) dites « formelles » pour contourner les importantes limitations imposées par la réaction concertée. Les prochaines sections feront état de six grandes méthodes pour la construction de carbocycles et d'hétérocycles à cinq membres à partir d'une stratégie de (4+1).

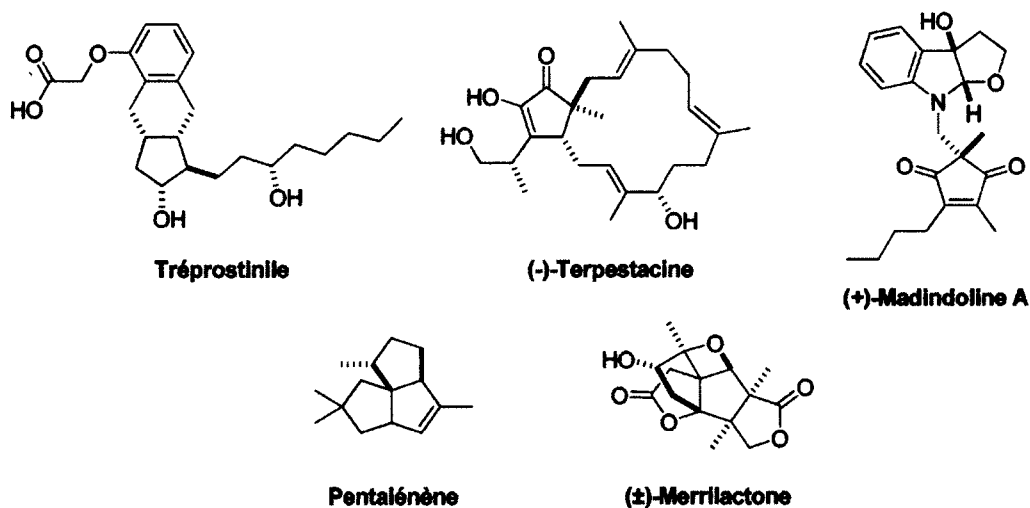


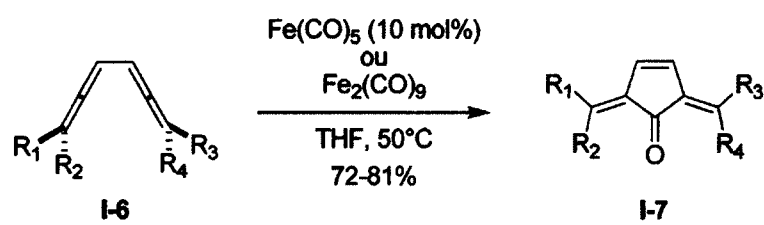
Figure I-1. Exemples de produits naturels et pharmaceutiques possédant un ou plusieurs cycles à cinq membres.

À noter que selon IUPAC, deux nomenclatures peuvent être utilisées pour décrire une cycloaddition. Les parenthèses et les crochets décrivent respectivement le nombre d'atomes et le nombre d'électrons impliqués dans un processus réactionnel. Ainsi, la réaction entre un carbène et un diène conjugué est considérée comme une cycloaddition (4+1) et une cycloaddition [4+2].⁷ Pour éviter toute confusion, les parenthèses seront utilisées tout au long du présent document.

I.1.1. Cycloaddition (4+1) carbonylative assistée par des métaux de transition

Les premiers exemples de cycloaddition (4+1) carbonylative ont été rapportés par Eaton en 1992. L'utilisation d'un catalyseur de fer en quantité stœchiométrique ou substœchiométrique a permis d'incorporer une molécule de monoxyde de carbone à une variété de bis-allènes I-6 avec de bons rendements et des stéréosélectivités élevées (schéma I-2).⁸ La réactivité des bis-allènes avec le

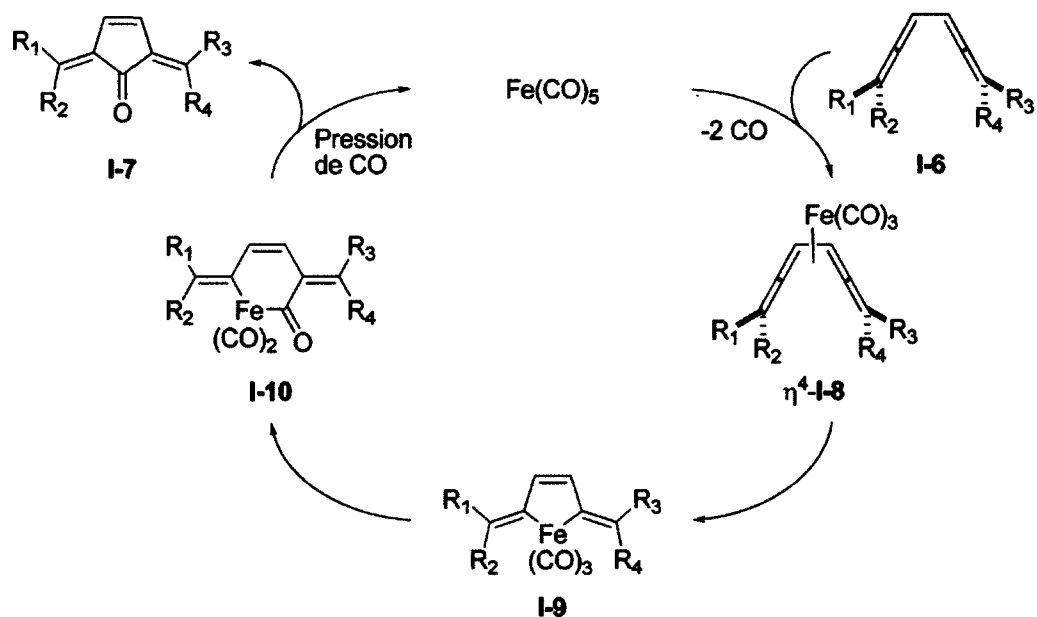
complexe $\text{Fe}(\text{CO})_5$ est plutôt particulière lorsque comparée avec celle des diènes. En effet, les réactions entre le catalyseur de fer et un diène nécessitent généralement des températures élevées (jusqu'à 140°C) ou une activation photochimique du catalyseur et mènent à des complexes diène-fer stables.⁹ Ces différences proviennent probablement du fait que les bis-allènes possèdent une réactivité accrue par rapport aux systèmes diéniques classiques.



Bis-allène	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
I-6a	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
I-6b	<i>t</i> -Bu	CH ₃	<i>t</i> -Bu	CH ₃
I-6c	Ph	CH ₃	Ph	CH ₃
I-6d	CH ₃	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	CH ₃
I-6e	<i>t</i> -Bu	CH ₃	CH ₃	<i>t</i> -Bu

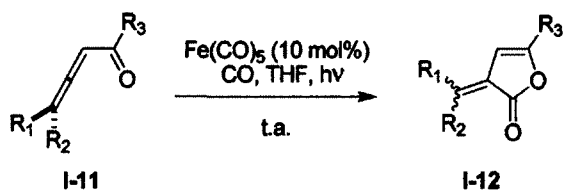
Schéma I-2

Un mécanisme a été proposé afin d'expliquer comment la stéréochimie des diallènes **I-6** est transférée aux cyclopenténones **I-7** (schéma I-3). Deux ligands CO sont tout d'abord substitués par le bis-allène pour donner le complexe de fer η^4 -**I-8**. L'addition oxydante du fer sur le bis-allène fournit ensuite le métallacycle **I-9** qui, après insertion du ligand CO et couplage réductif, mène au composé désiré **I-8** et à la régénération du catalyseur.



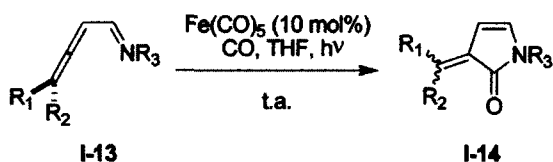
De façon analogue, le changement d'un des groupements allènes par un groupement carbonyle ou imine a permis la formation des lactones I-12¹⁰ et des lactames I-14¹¹ (schéma I-4).

a)



Allène	R ₁	R ₂	R ₃	Rdt (E:Z)
I-11a	<i>t</i> -Bu	CH ₃	CH ₃	89% (83:17)
I-11b	<i>t</i> -Bu	CH ₃	H	62% (84:16)
I-11c	<i>t</i> -Bu	CH ₃	Ph	76% (86:14)
I-11d	CH ₃	CH ₃	H	54%
I-11e	CH ₃	CH ₃	CH ₃	76%
I-11f	CH ₃	CH ₃	Ph	64%

b)



Allène	R ₁	R ₂	R ₃	Rdt (E:Z)
I-13a	<i>t</i> -Bu	CH ₃	<i>t</i> -Bu	62% (92:8)
I-13b	<i>t</i> -Bu	CH ₃	C ₄ H ₉	72% (90:10)
I-13c	<i>t</i> -Bu	CH ₃	Ph	69% (93:7)
I-13d	CH ₃	CH ₃	C ₄ H ₉	66%
I-13e	CH ₃	CH ₃	<i>t</i> -Bu	70%

Schéma I-4

La cycloaddition (4+1) carbonylative catalysée par le rhodium a également été étudiée par Murakami. La réactivité entre le monoxyde de carbone, différents catalyseurs de rhodium et allènes vinyliques a été analysée en détail et les cyclopenténones correspondantes ont été obtenues avec des rendements variant généralement entre 70 et 95%.¹² Des versions hautement énantiosélectives de cette réaction ont également été développées à partir d'un catalyseur de rhodium cationique et de ligands chiraux tels que le (*R,R*)-Me-DuPHOS (schéma I-5).¹³

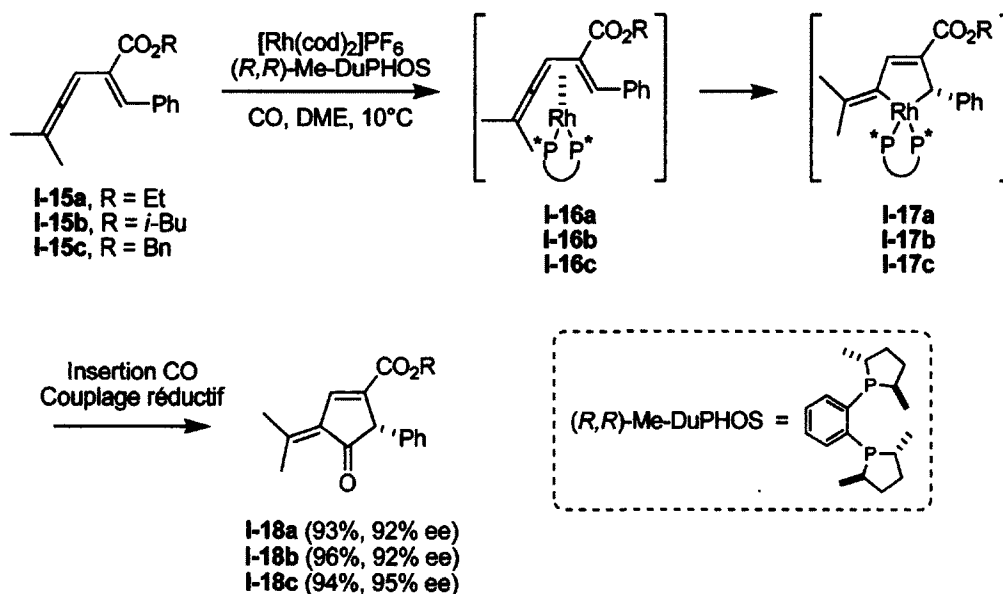


Schéma I-5

Fait très intéressant, le remplacement du complexe de rhodium par un catalyseur de platine permet d'obtenir les énantiomères de I-18.^{13a} Enfin, des catalyseurs à base de palladium¹⁴ et de ruthénium¹⁵ ont aussi mené à l'insertion de monoxyde de carbone dans différents systèmes insaturés.

I.1.2. Cycloaddition (4+1) d'isonitriles

L'incorporation d'un carbone en cycloaddition (4+1) peut également être effectuée à partir d'isonitriles, molécules isoélectroniques au monoxyde de carbone. Contrairement au monoxyde de carbone, les isonitriles réagissent sans l'assistance de catalyseurs métalliques et leur réactivité peut être modulée en

fonction de la nature stérique et électronique du substituant porté par l'azote. Ainsi, les réactions d'énones,¹⁶ d'isocyanates,¹⁷ de thiocarbonyles,¹⁸ d'azadiènes¹⁹ et de vinylicétones²⁰ avec différents isonitriles ont permis d'isoler les cycloadduits de (4+1) correspondants.²¹ Le schéma I-6 illustre quelques exemples représentatifs de la réactivité des isonitriles en cycloaddition (4+1).

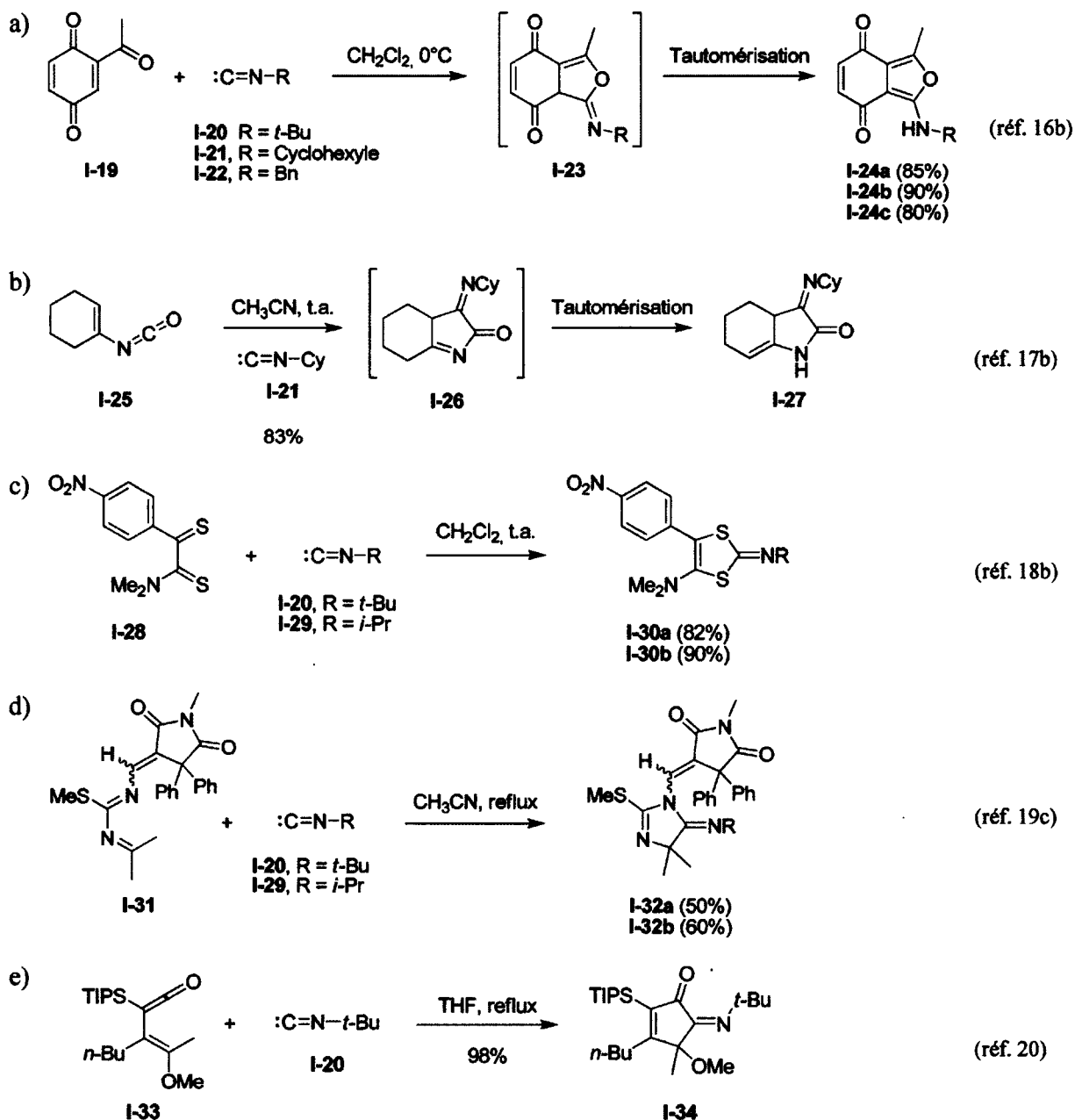


Schéma I-6

Des acides de Lewis à base d'aluminium (schéma I-7a)²² et de gallium (schéma I-7b)²³ ont également été utilisés pour la formation de cycles à cinq membres portant des centres quaternaires carbonés.

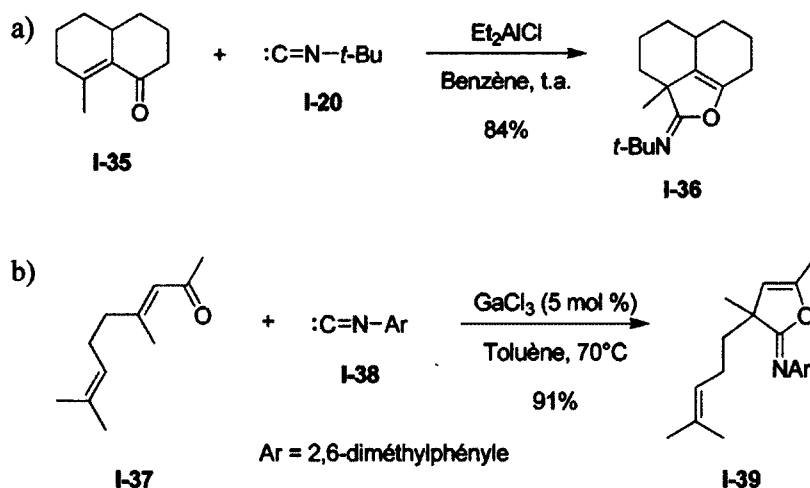
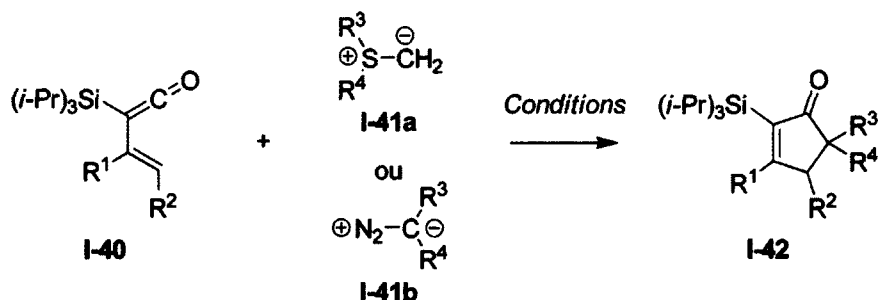


Schéma I-7

I.1.3. Cycloaddition (4+1) de composés diazo et de différents ylures

Des exemples de cycloaddition (4+1) impliquant des composés diazo et des ylures de soufre ont été rapportés pour la première fois par Danheiser.²⁴ Ainsi, les (trialkylsilyl)vinylcétènes **I-40**²⁵ réagissent avec des nucléophiles tels que les ylures soufre **I-41a** et les composés diazo **I-41b** pour fournir les cyclopenténones **I-42** avec de bons rendements (tableau I-1).²⁶ De façon très semblable, les (trialkylsilyl)arylcétènes ont démontré une réactivité intéressante en présence de TMSCHN₂.²⁷

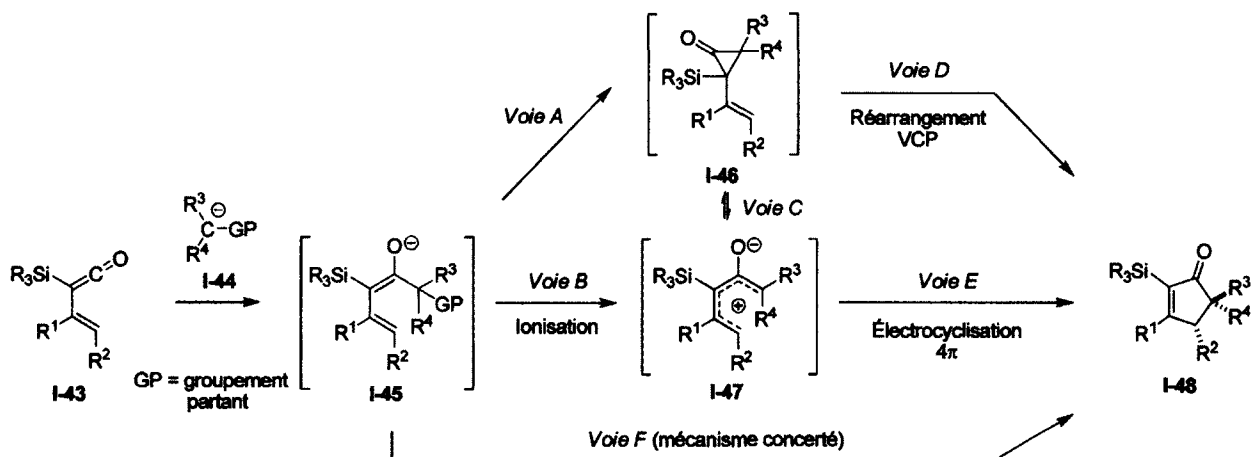
Tableau I-1. Réaction entre différents cétones vinyliques I-40 et divers ylures de soufre / diazo I-41.



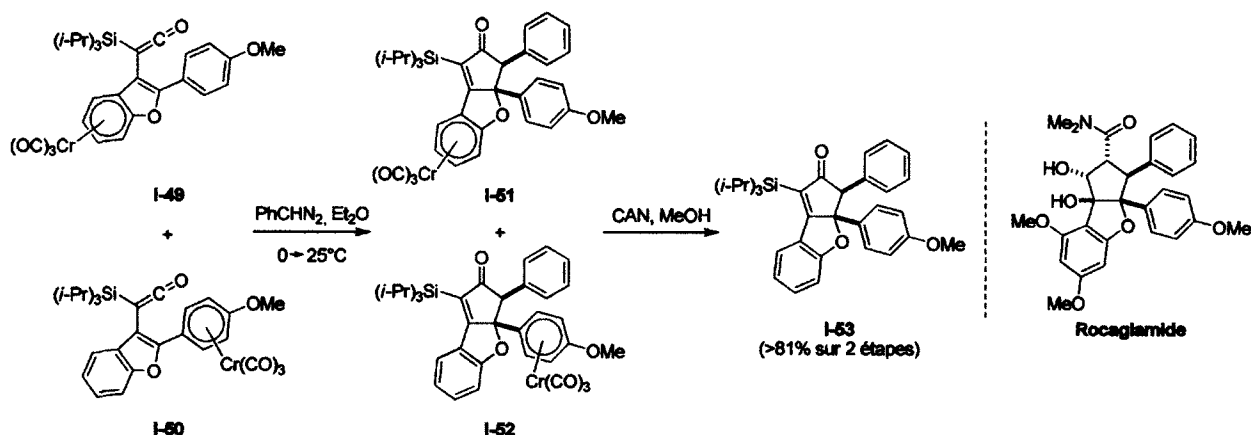
Entrée	Cétène I-40	Ylure / diazo I-41	Conditions ^a	Rdt (I-42)
1	I-40a (R ₁ = R ₂ = CH ₃)	Me ₂ SCH ₂	A	75%
2	I-40b (R ₁ = R ₂ = CH ₃)	Ph ₂ SCMe ₂	B	57%
3	I-40c (R ₁ = R ₂ = CH ₃)	CH ₂ N ₂	C	96%
4	I-40d (R ₁ = R ₂ = CH ₃)	TMSCHN ₂	D	84-92%
5	I-40e (R ₁ = H, R ₂ = Ph)	TMSCHN ₂	D	81%
6	I-40f (R ₁ , R ₂ = (CH ₂) ₄)	TMSCHN ₂	D	83%

a) Condition A : THF-DMSO ou DME, 0 à 25°C ; Condition B : DME, -50 à -20°C ; Condition C : CH₂Cl₂, -120 à 25°C ; Condition D : CH₂Cl₂, 25°C.

D'un point de vue mécanistique, l'auteur suggère qu'un réarrangement vinylcyclopropane (VCP) de la cyclopropanone I-46 (schéma I-8, voie D) ou qu'une électrocyclisation du cation cyclopentadiényle I-47 (schéma I-8, voie E) pourraient être responsables de la formation de la cyclopenténone I-48. Alternativement, un mécanisme concerté permettrait la transformation directe de l'énolate I-45 en cyclopenténone I-48 (schéma I-8, voie F).



Des études effectuées par Moser sur des systèmes céteniques similaires ont démontré que les informations stéréochimiques de l'alcène du produit de départ (**I-49** et **I-50**) pouvaient être conservées lors de la cycloaddition (4+1) (schéma I-9).²⁸ La méthodologie a ensuite été appliquée avec succès à la synthèse stéréosélective du squelette cyclopentabenzofurane du Rocaglamide.²⁹



Alors que les réactions impliquant des ylures semi ou non-stabilisés mènent généralement aux aziridines ou aux cyclopropanes correspondants,³⁰ le groupe de Xiao a rapporté en 2010 la formation stéréosélective de pyrrolines **I-56** (schéma I-10).³¹ Une vaste étude de cette cycloaddition (4+1) a démontré que les ylures de soufre dérivés du BINOL **I-54** réagissaient avec une grande variété d'imines α,β -insaturées **I-55** avec des sélectivités élevées. Le changement de la nature de R^3 , qui a permis de

moduler les propriétés électroniques de l'imine, s'est avéré être un élément clef pour la stéréosélectivité du processus de cyclisation. Les meilleurs résultats ont été obtenus lorsque R³ est un groupement 2,4,6-triisopropylbenzènesulfonyl (TIPBS). Un rendement de 95% a alors été obtenu (r.d. > 95:5, 98% ee).

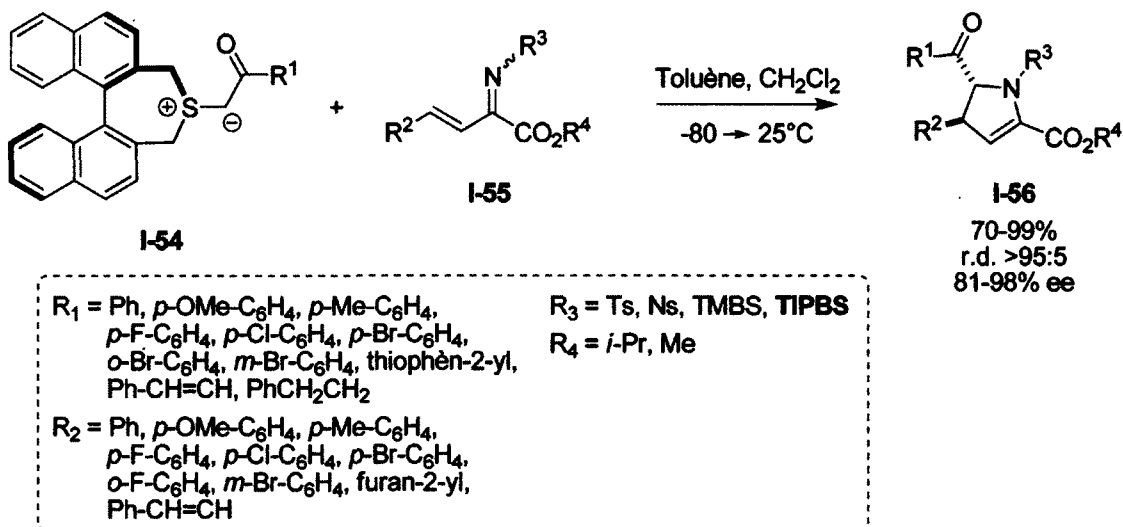
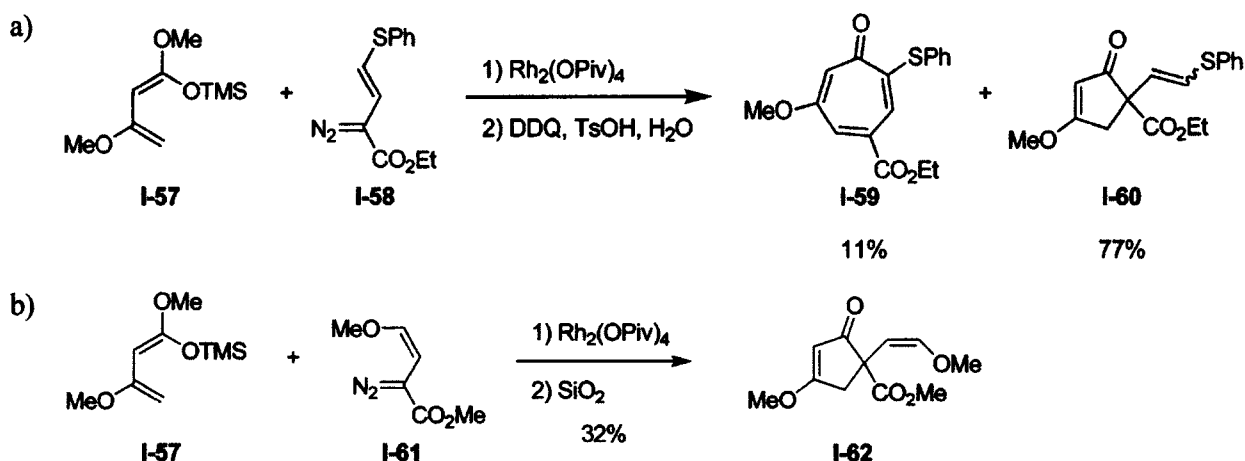


Schéma I-10

D'autres réactions de cycloaddition (4+1) diastéréosélectives et énantiosélectives ont dernièrement été mises à l'étude. Ainsi, les réactions d'ylures de soufre avec des énones³² et des nitro-oléfines³³ ont également mené aux cycloadduits correspondants avec des sélectivités élevées. Enfin, des stratégies de cycloaddition (4+1) mettant en œuvre des ylures d'azote³⁴ et de phosphore³⁵ ont également permis d'obtenir des carbo- et des hétérocycles à cinq membres.

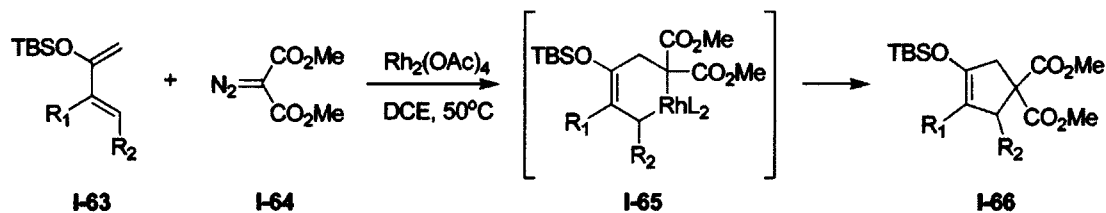
I.1.4. Cycloaddition (4+1) de complexes carbène-métal (Rh, Cu, Cr, Mo, W)

La participation de complexes carbène-métal dans une réaction de cycloaddition (4+1) est considérée comme un phénomène plutôt rare. En effet, en présence de 1,3-diènes, les carbénoïdes métalliques de rhodium, cuivre, chrome, molybdène et de tungstène mènent généralement à des produits de cycloaddition (2+1).³⁶ Les premiers exemples de cycloaddition (4+1) impliquant des carbènes de rhodium ont été rapportés par Davies (schéma I-11).³⁷ Au lieu d'obtenir majoritairement les tropolones de type I-59 qui résultent d'une cyclopropanation du carbène de rhodium sur le diène I-57 suivie d'un réarrangement de Cope (cycloaddition [4+3] formelle), les cyclopentènes I-60 et I-62 ont plutôt été isolés avec des rendements de 77% et 32% respectivement. Il est suggéré que ces derniers proviennent d'intermédiaires zwitterioniques suite à l'ouverture des cyclopropanes formés initialement.



La seconde série d'exemples a été décrite par Reissig.³⁸ Les réactions du carbène de rhodium, dérivé du diazomalonate de diméthyle I-64, avec les diènes I-63 ont alors permis d'isoler les cyclopentènes I-66 avec de faibles rendements (tableau I-2). Bien qu'un mécanisme de cyclopropanation suivi d'un réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène n'ait pas été complètement écarté, l'auteur préfère proposer une cycloaddition [4+2] (formation du métallacycle I-65) suivie d'un couplage réductif pour mener au cyclopentène I-66.

Tableau I-2. Réaction entre le diazomalonate I-64 et divers diènes I-63.



Entrée	Diène I-63	R ₁	R ₂	Rdt (I-66)
1	I-63a	H	H	0%
2	I-63b	Me	H	0%
3	I-63c	H	Me	35%
4	I-63d	H	Ph	43%
5	I-63e	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂		35%
6 ^a	I-63f	H	OMe	31%
7	I-63g	H	CO ₂ Me	0%

a) Réaction effectuée à la température ambiante.

Outre la formation de cyclopentènes, la catalyse au rhodium a également permis la formation d'une variété de pyrroles substitués I-72, composés abondamment utilisés en chimie médicinale³⁹ ainsi que dans la fabrication de divers matériaux fonctionnels (schéma I-12).⁴⁰ Il a été suggéré que la réaction entre l'imine α,β-insaturée I-67 et le complexe vinylidène de rhodium I-69 (dérivé de l'alcyne I-68) conduisait au métallacycle I-71 qui, lui, menait éventuellement à l'hétérocycle I-72.

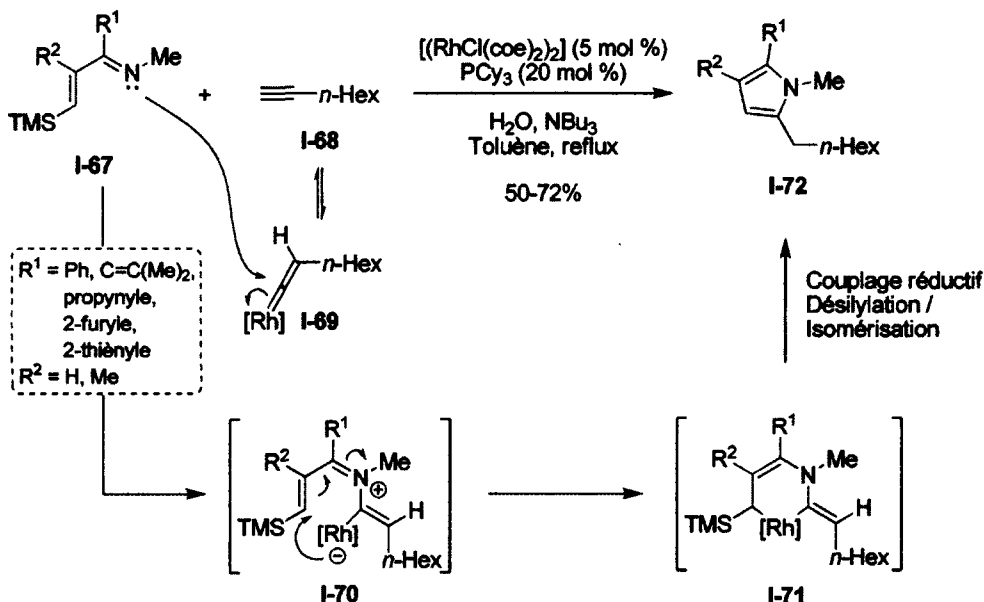


Schéma I-12

Contrairement aux carbènes de rhodium, aucun exemple de cycloaddition (4+1) n'a été rapporté jusqu'à maintenant quant à la formation de carbocycles à partir de carbènes de cuivre. Les seuls exemples retrouvés dans la littérature font état de cycloaddition (4+1) à partir d'hétérodiènes menant à la formation d'hétérocycles.⁴¹ La méthodologie de cycloaddition (4+1) développée par le groupe de Fu est particulièrement intéressante puisqu'elle permet d'accéder diastéroselectivement et énantiosélectivement à une panoplie de dérivés 2,3-dihydrofuranes tels que I-76 (schéma I-13).^{41b}

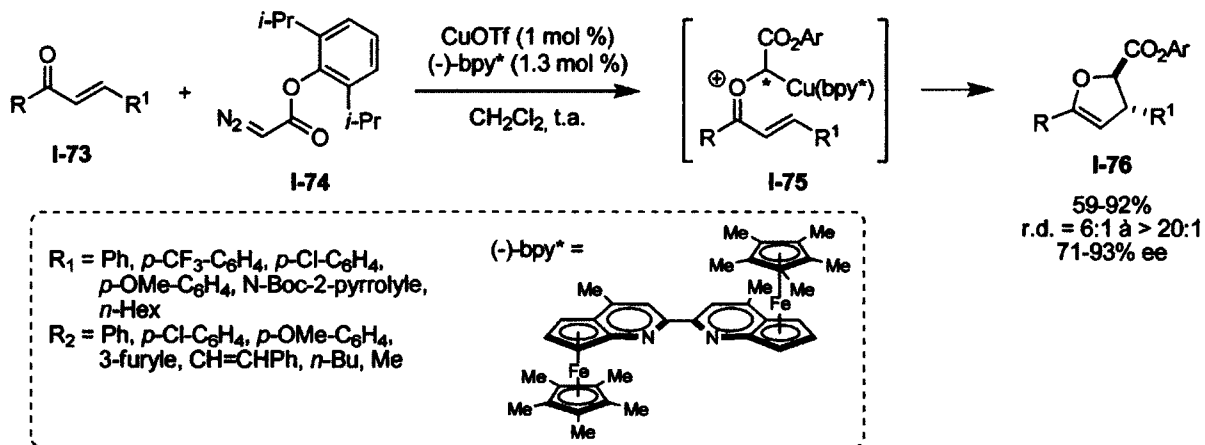


Schéma I-13

Enfin, les complexes de carbène de chrome, de molybdène et de tungstène forment généralement des adduits de cyclopropanation lorsqu'ils sont mis en présence de 1,3-diènes.³⁶ Ces complexes de carbène de Fischer peuvent également participer à des cyclisations de (4+1).⁴² Il n'existe cependant que quelques exemples de telles cycloadditions (4+1) répertoriées dans la littérature.⁴³ Lors de l'étude de la réactivité de carbènes de chrome d'alkoxy(vinyle) avec des 1,3-diènes électroniquement neutres (I-77 et I-78 par exemple), Barluenga a démontré avec brio qu'il était possible de favoriser la cycloaddition (4+1) au dépend de la cycloaddition (3+2) en changeant simplement le solvant de réaction (schéma I-14).⁴⁴ Cette même méthodologie a été appliquée à la synthèse d'hétérocycles à cinq membres en faisant réagir des cétones,⁴⁵ des aldéhydes α,β -insaturés⁴⁵ et des azadiènes⁴⁶ avec des carbènes de Fischer.

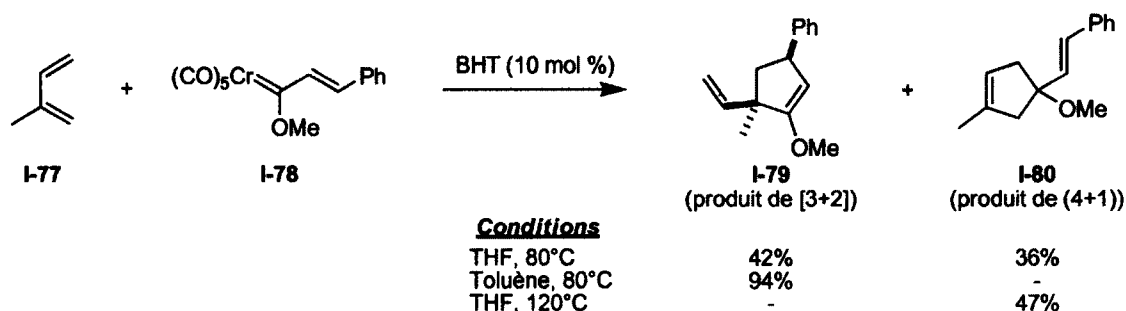
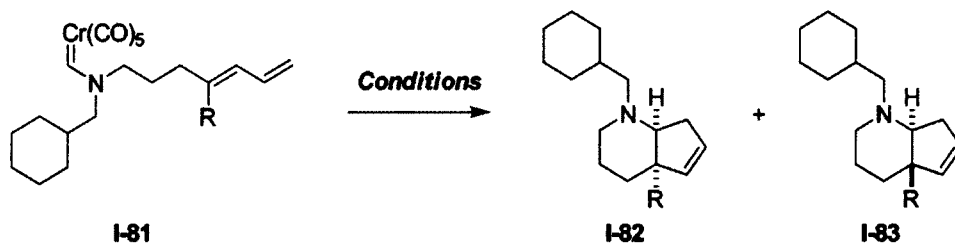


Schéma I-14

Basé sur les résultats de Barluenga, les travaux de Louis-Philippe. D. Lefebvre, étudiant à la maîtrise au laboratoire du Professeur Claude Spino, ont porté sur la cycloaddition (4+1) intramoléculaire de carbènes de chrome sur différents systèmes diéniques.⁴⁷ Les résultats les plus prometteurs sont illustrés au tableau I-3.

Tableau I-3. Cycloaddition (4+1) intramoléculaire entre des carbènes de chrome et différents diènes.



Entrée	Diène I-81	R	Conditions ^a	Rdt (I-82+I-83)	Ratio I-82:I-83
1	I-81a	H	Toluène, 111°C	70%	>200:1 ^a
2	I-81a	H	Me-cyclohexane, PPh ₃ , 102 °C	57%	30:1
3	I-81b	CH ₃	Toluène, 111°C	84%	>99:1 ^b

a) Ratio déterminé par CPG-SM. b) L'isomère I-83 n'a jamais été observé par RMN ¹H.

Il est très important de mentionner que les réactions documentées dans les sections I.1.1 à I.1.4 sont en fait des cycloadditions (4+1) formelles et que la formation directe des cyclopentènes par un mécanisme concerté n'a jamais été prouvée ou même proposée par les auteurs.

I.1.5. Cycloaddition (4+1) formelles provenant d'une réaction de cyclopropanation suivie d'un réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène

Parmi les méthodes alternatives à la cycloaddition (4+1) entre un carbène et un diène, la séquence de cyclopropanation suivie d'un réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène s'est avérée être une des stratégies les plus efficaces pour la formation de cyclopentènes (schéma I-15). En effet, depuis le premier cas d'isomérisation du dichlorovinylcyclopropane en dichlorocyclopentène en 1959,⁴⁸ nombre de chimistes de synthèse ont utilisé à leur avantage la préférence des carbènes pour la réaction de cyclopropanation envers les 1,3-diènes pour jeter les bases de la synthèse stéréosélective de cycles à cinq membres.⁴⁹ Les innombrables exemples de réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène répertoriés dans la littérature peuvent être classifiés en quatre grandes catégories lorsque la question du

mécanisme réactionnel est abordée : le réarrangement concerté, radicalaire, zwitterionique et le réarrangement catalysé par des métaux de transition.

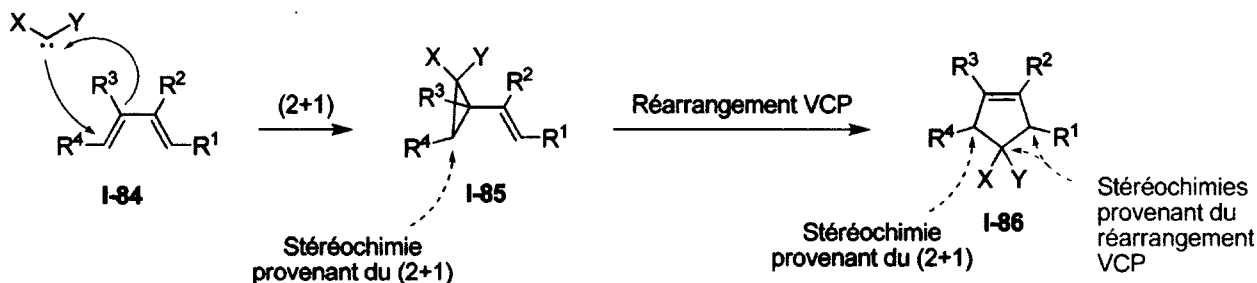


Schéma I-15

Tout d'abord, le réarrangement concerté d'un vinylcyclopropane en cyclopentène est en fait un réarrangement sigmatropique [1,3]. Permis par la théorie des orbitales moléculaires frontières de Woodward-Hoffmann,^{2,50} ce processus suprafacial (*s*) peut être accompagné d'une inversion de configuration (*i*) du groupement migrant pour mener au cyclopentène **I-89** (schéma I-16, voie *si*). Ce produit est habituellement majoritairement obtenu à la suite d'une réaction de réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène. Une autre possibilité, reconnue comme étant plus ou moins accessible géométriquement, implique la formation du cyclopentène **I-90** par un processus antarafacial (*a*) avec rétention de configuration (*r*) du groupement qui migre (schéma I-16, voie *ar*). Dans les deux cas, les informations stéréochimiques contenues dans le diène de départ **I-87** et le vinylcyclopropane **I-88** sont transférées dans le produit final. La structure **I-91** permet de mieux visualiser, à l'aide de la méthode des diradicaux, les stéréosélectivités attendues lors de l'isomérisation concertée du vinylcyclopropane **I-88**.

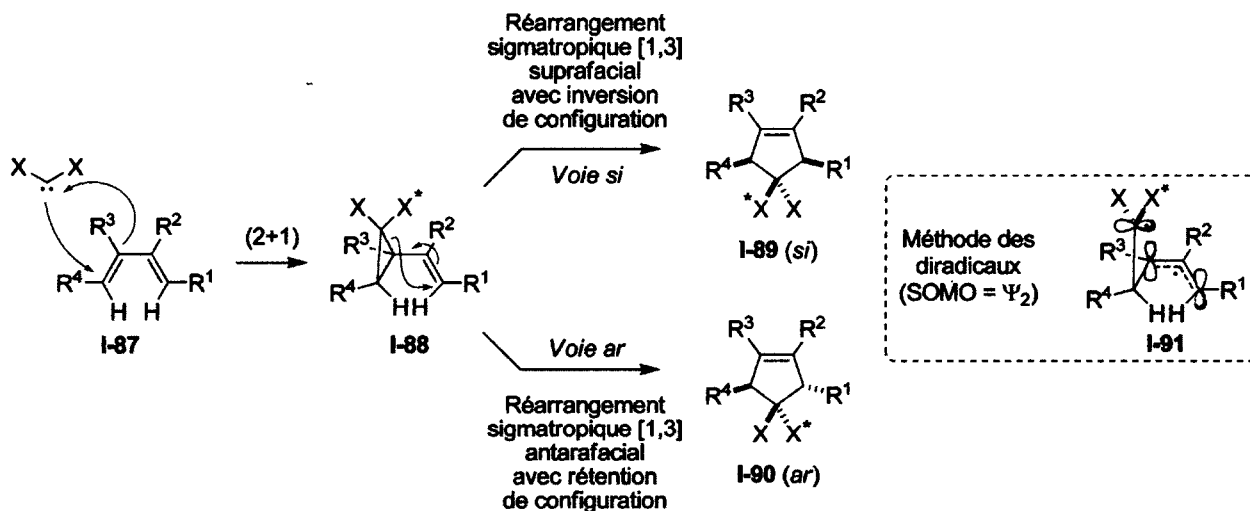


Schéma I-16

Un second mécanisme pour le réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène a également été proposé à l'issue des travaux de Woodward et Hoffmann. Ces derniers suggéraient que les cyclopentènes I-94 (produit dit "*sr*") et I-95 (produit dit "*ai*") ne pouvaient être formés par un mécanisme concerté selon la théorie de la symétrie des orbitales moléculaires et qu'ils résultaient plutôt d'un mécanisme radicalaire en deux étapes (schéma I-17).

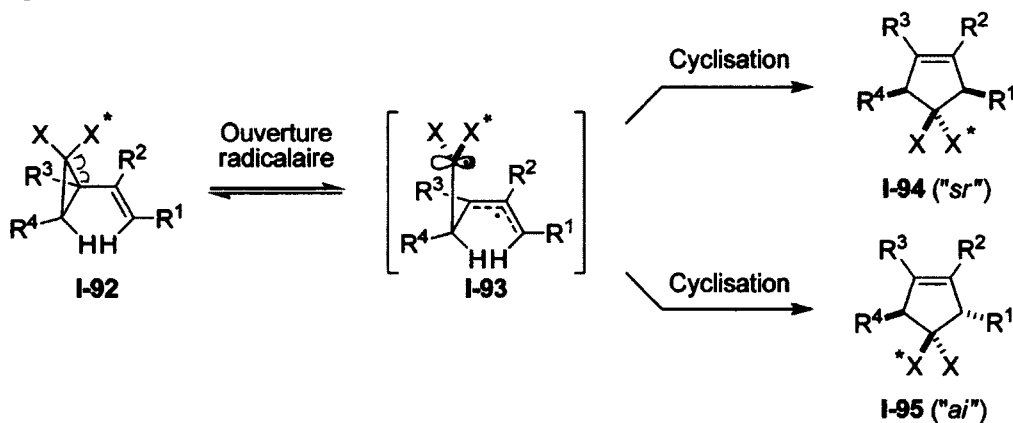


Schéma I-17

La multitude d'études sur le réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène avec des substrats de plus en plus complexes a mis en doute les propositions mécanistiques du schéma I-16 de Woodward et Hoffmann quant à la formation des cyclopentènes I-89 et I-90. En effet, depuis les quarante dernières années, il a été suggéré à plusieurs reprises que des intermédiaires diradicalaires comme I-93 pouvaient

bel et bien être à l'origine de la formation des produits I-89 (*si*), I-90 (*ar*), I-94 (*sr*) et I-95 (*ai*) et que la conservation de la symétrie des orbitales ne jouait aucun rôle dans leur formation.^{51,52,53} Des calculs théoriques effectués par Houk ont aussi confirmé le caractère diradicalaire du réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène.⁵⁴

Alors que l'isomérisation d'un vinylcyclopropane en cycle à cinq membres peut parfois nécessiter des températures aussi élevées que 600°C,⁵⁵ la présence de groupements fonctionnels aux positions appropriées permet généralement au réarrangement de procéder à des températures beaucoup plus basses.⁵⁶ Par exemple, Hudlicky,⁵⁷ Danheiser,⁵⁸ Takeda⁵⁹ et d'autres⁶⁰ ont démontré que la présence d'un carbanion, d'un anion oxygéné ou d'un anion du soufre sur le vinylcyclopropane permettait de former le cyclopentène correspondant à des températures allant de 25 à -80°C.^{49,61} Les vinylcyclopropanes permettant un effet synergique des groupements donneurs et accepteurs ont également contribué au développement du réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène par l'intermédiaire d'espèces zwitterioniques telles que I-97, I-100, I-102 et I-105 (schéma I-18).^{62,63,64}

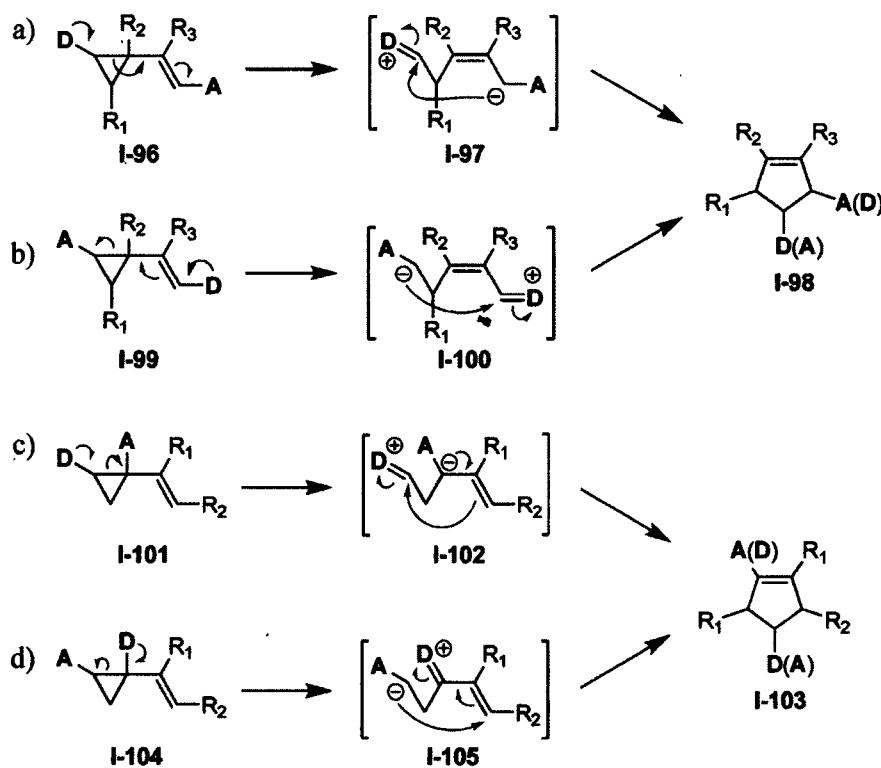
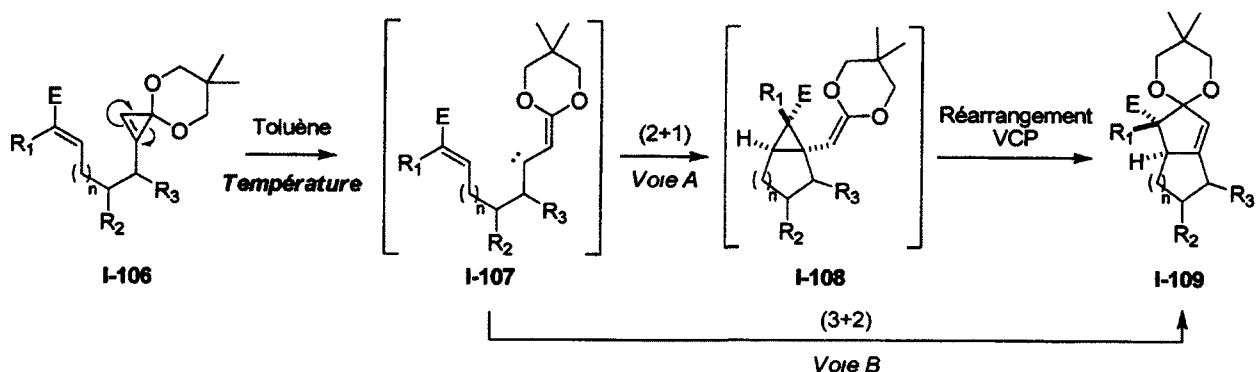


Schéma I-18

Des systèmes semblables à celui illustré au schéma I-18b ont été étudiés par Boger lors de la formation intramoléculaire de cyclopentènes polycycliques à partir de cétales de cyclopropénones **I-106** (tableau I-4).⁶⁵ À première vue, les cyclopentènes obtenus (**I-109**) semblent provenir d'une cycloaddition (3+2) (tableau I-4, voie B, entrées 1-10). Cependant, l'étude complète des conditions de réaction (solvant, température), des groupements électroattracteurs portés par l'alcène (E = CHO, C(O)CH₃, CN, CO₂Et) et de la nature de la chaîne latérale (R¹, R², R³) suggère plutôt un mécanisme de réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène (tableau I-4, voie A, entrées 11-16). En effet, en comparant les entrées 7 et 11, 8 et 12, 9 et 13 ainsi que 10 et 14 du tableau I-4, les températures de réaction plus élevées mènent aux cyclopentènes **I-109** tandis que des températures plus basses mènent aux cyclopropanes **I-108**, produits aussitôt hydrolysés aux esters **I-110** pour fin d'analyse (schéma I-19). Des expériences de contrôle ont clairement démontré que le vinylcyclopropane donneur-accepteur **I-108h**, pré-formé à 80°C, se transformait bel et bien en cyclopentène **I-109h** lorsque chauffé à 170°C. Fait intéressant, la thèse de la cyclopropanation intramoléculaire suivie d'un réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène a été supportée par une étude computationnelle effectuée par Chu en 2011.⁶⁶

Tableau I-4. Thermolyse des cétales de cyclopropénones I-106.



Entrée	Cétales I-106	E	R ₁	R ₂	R ₃	Température	Rdt
1	I-106a (n=1)	CHO	H	=CH-CH=CH-CH=		80°C	I-109a (70%)
2	I-106b (n=2)	CHO	H	=CH-CH=CH-CH=		80°C	I-109b (60%)
3	I-106c (n=1)	CHO	CH ₃	=CH-CH=CH-CH=		80°C	I-109c (88%)
4	I-106d (n=2)	CHO	CH ₃	=CH-CH=CH-CH=		80°C	I-109d (60%)
5	I-106e (n=1)	CHO	H	H	H	170°C ^a	I-109e (53%)
6	I-106f (n=1)	C(O)CH ₃	H	=CH-CH=CH-CH=		100°C	I-109f (77%)
7	I-106g (n=1)	CN	H	=CH-CH=CH-CH=		170°C	I-109g (72%, r.d. = 2.5:1)
8	I-106h (n=1)	CO ₂ Et	H	=CH-CH=CH-CH=		170°C	I-109h (80%, r.d. = 7:1)
9	I-106i (n=2)	CO ₂ Et	H	=CH-CH=CH-CH=		170°C	I-109i (55%, r.d. = >20:1)
10	I-106j (n=2)	CO ₂ Et	H	H	H	130°C	I-109j (60%, r.d. = 3:1)
11	I-106g (n=1)	CN	H	=CH-CH=CH-CH=		80°C	I-110g (94%)
12	I-106h (n=1)	CO ₂ Et	H	=CH-CH=CH-CH=		80°C	I-110h (95%)
13	I-106i (n=2)	CO ₂ Et	H	=CH-CH=CH-CH=		80°C	I-110i (67%)
14	I-106j (n=2)	CO ₂ Et	H	H	H	120°C	I-110j (50-65%)
15	I-106k (n=2)	CO ₂ Et	H	H	H	120°C ^a	I-110k (35-45%)
16	I-106l (n=1)	CO ₂ Et	CH ₃	=CH-CH=CH-CH=		80°C	I-110l (67%)

a) Réaction effectuée dans le xylène. b) Réaction effectuée dans le *o*-Cl₂C₆H₄.

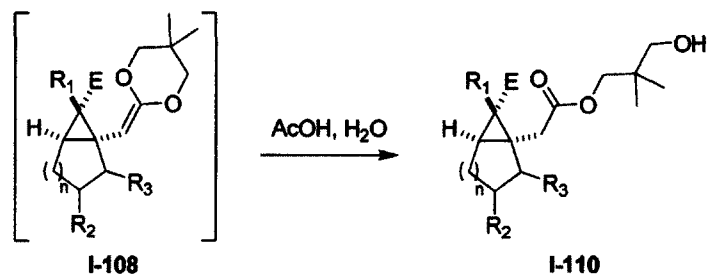
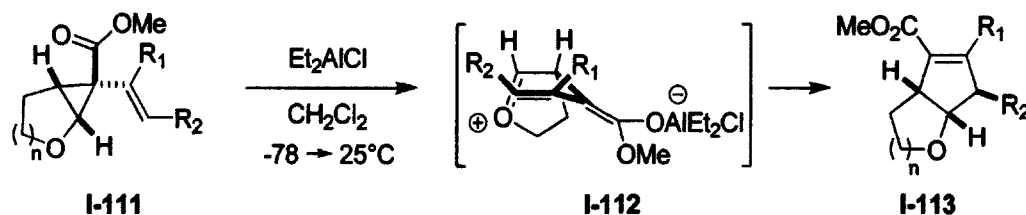


Schéma I-19

La génération d'intermédiaires zwitterioniques tels que **I-102** (schéma I-18c) peut être grandement facilitée par l'utilisation d'acides de Lewis.⁶⁷ En se basant sur les travaux de Corey,⁶⁸ Davies a démontré avec succès qu'une variété de vinylocyclopropanes donneur-accepteur **I-111** pouvaient être isomérisés en cyclopentènes **I-113** à basse température en présence de Et_2AlCl (tableau I-5).⁶⁹ Les sélectivités observées sont alors dues à une cyclisation stéréosélective du zwitterion **I-112**.^{69a} Des conditions réactionnelles identiques à celles du tableau I-5 ont été utilisées par le groupe de Panek avec des substrats similaires afin d'obtenir divers composés tétracycliques et pentacycliques.⁷⁰

Tableau I-5. Réarrangement des vinylocyclopropanes **I-111** en cyclopentènes bicyclique **I-113**.



Entrée	Cyclopropane I-111	R ₁	R ₂	Rdt (I-113)
1	I-7a (n = 1)	H	Ph	66%
2	I-7b (n = 1)	H	CH ₃	72%
3	I-7c (n = 1)	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		79%
4	I-7d (n = 2)	H	Ph	87%
5	I-7e (n = 2)	H	CH ₃	80%
6	I-7f (n = 2)	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		69%

À l'instar du réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène, l'isomérisation de cyclopropanes substitués par des imines⁷¹ et divers groupements carbonylés^{72,73} en hétérocycles correspondants ont été constamment à l'étude au cours des dernières décennies. Ce type de réaction a fait l'objet d'une étude théorique extrêmement bien détaillée par Werz en 2011.^{72f} Ainsi, l'analyse du réarrangement de 72 cyclopropanes donneur-accepteur (schéma I-20) a permis de confirmer que plus les groupements donneurs et accepteurs de **I-114** sont efficaces, plus les états de transition pour le réarrangement sont tards (à l'extrême, un zwitterion **I-115** très stable) et bas en énergie (formation facile de **I-116**). L'étude des effets de solvant (calcul des barrières d'énergie en phase gazeuse, dans le CH₂Cl₂, le toluène et le DMSO) ont aussi démontré une stabilisation évidente des états de transition zwitterioniques lorsque la polarité du solvant est accrue. De façon analogue aux transformations illustrées au schéma I-20, les réarrangements d'oxiranes,⁷⁴ d'aziridines⁷⁵ et de thiiranes⁷⁶ vinyliques ont également fait partie des stratégies adoptées pour la construction de dihydrofuranes, pyrroles et thiophènes.⁷⁷

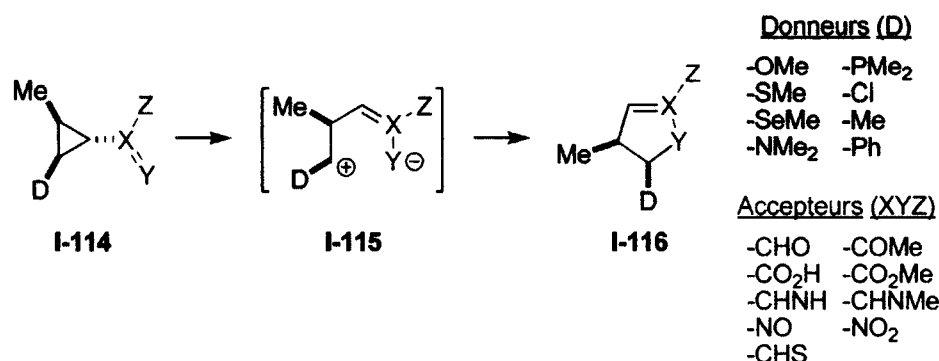


Schéma I-20

Enfin, l'isomérisation d'un vinylcyclopropane en cyclopentène peut également être facilitée par l'utilisation de catalyseurs de métaux de transition tels que le palladium,⁷⁸ le rhodium⁷⁹ et le nickel.^{80,81} Le schéma I-21 illustre les nombreux mécanismes possiblement en opération pour ce genre de transformation. Malgré les rares cas de réactions péricycliques concertées assistées par des métaux de transition, la formation de **I-122** peut provenir d'une réaction concertée (voie A).⁸² Des mécanismes plus classiques pour le réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène incluent la formation d'intermédiaires cyclopropylcarbinyles **I-118** (voie B), la formation de métallacyclobutanes **I-119** (voie C) ou encore la génération de complexes métalliques η^1 -alkyl/ η^3 -allyle **I-120** (voie D). À noter que les voies mécanistiques B-D peuvent toutes mener au métallacyclohexène **I-121**, qui ensuite peut subir un couplage réductif pour fournir le cyclopentène **I-122**.

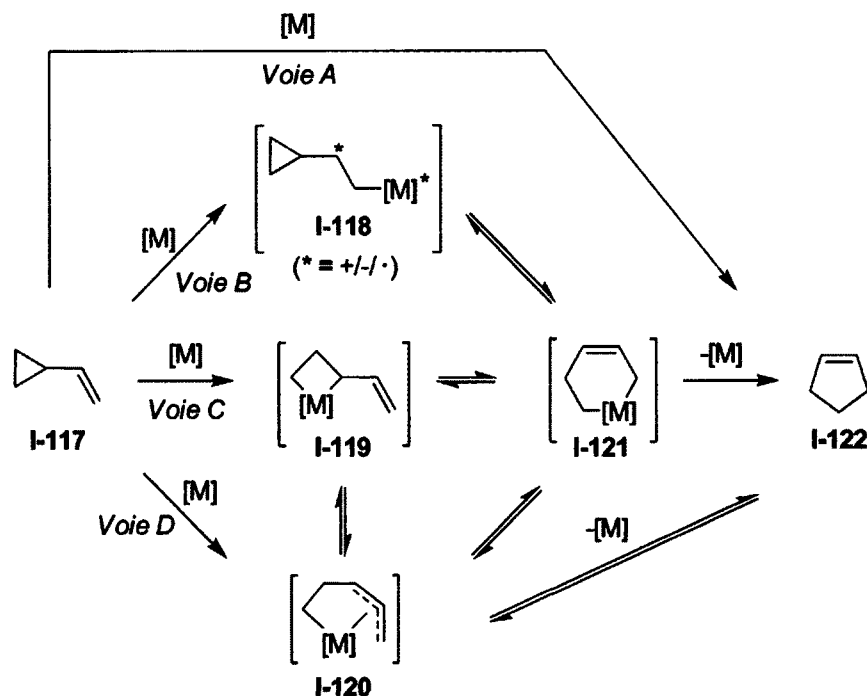


Schéma I-21

I.1.6. Cycloaddition (4+1) concertée et autres cyclisations (4+1) formelles impliquant des carbènes libres

La cycloaddition (4+1) entre les carbènes libres et les diènes a fait l'objet de plusieurs études depuis le début des années soixante.⁸³ Parmi elles, très peu ont été en mesure de démontrer expérimentalement ou théoriquement⁸⁴ que la réaction entre un carbène et un diène procédait par un processus concerté et non par un mécanisme radicalaire⁸⁵ ou par une séquence de cyclopropanation suivie d'un réarrangement (section I.1.5). Le premier exemple de cycloaddition (4+1) concertée sans équivoque a été rapporté par Burger en 1979 lors de la formation du 1-méthylbenzvalène I-125 (schéma I-22).⁸⁶ Cette étude a démontré que le produit I-125 provenait uniquement d'une cycloaddition (4+1) concertée du carbène I-124 et non du réarrangement du cyclopropane I-126.⁸⁷ Ces faits ont plus tard été corroborés par Houk lors d'une étude théorique complète qui portait sur cette même réaction.⁸⁸

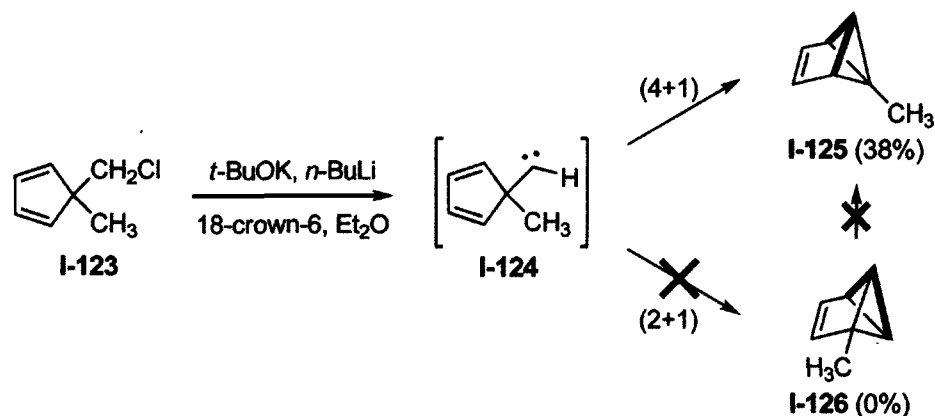
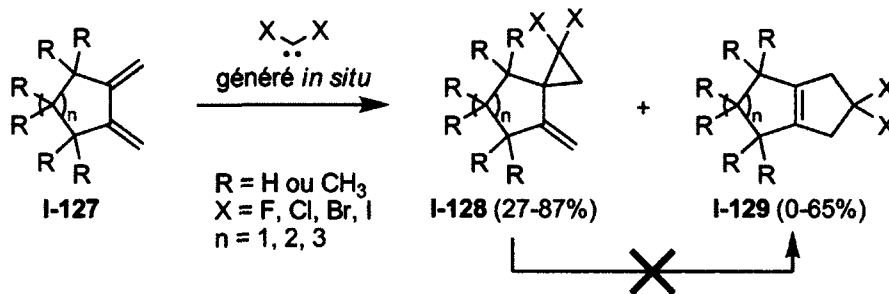


Schéma I-22

D'autres cyclopentènes ont également pu être formés par l'entremise d'une cycloaddition (4+1) intermoléculaire concertée entre des carbènes halogénés et différents diènes 1,3 cycliques I-127 (schéma I-23).^{89,90} Malgré quelques disparités au niveau des rendements variant selon les sources de carbènes, il a été démontré que les vinylcyclopropanes I-128 ne constituaient pas une source de cycloadduits (4+1) I-129.



Précurseurs de carbène:

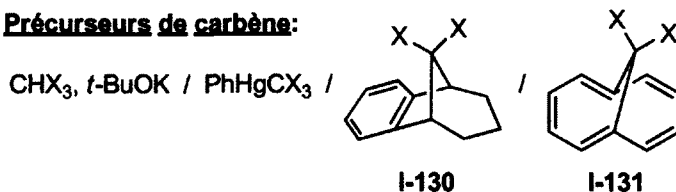


Schéma I-23

Tel qu'il a été mentionné précédemment, les exemples de cycloaddition (4+1) formelle impliquant un carbène et un diène (ou tous autres systèmes insaturés) sont abondants.^{4f,91} Plusieurs pyrazoles substitués I-135 ont ainsi pu être synthétisés par la réaction entre les 1,2,4,5-tétrazines I-132 et divers

carbènes stabilisés par des atomes d'oxygène, d'azote et de soufre (schéma I-24).^{92,93} Il est bien accepté que le mécanisme en opération pour ce type de transformation procède initialement par une cycloaddition (4+1) suivie d'une rétro-cycloaddition [4+2] pour mener aux pyrazoles I-135.

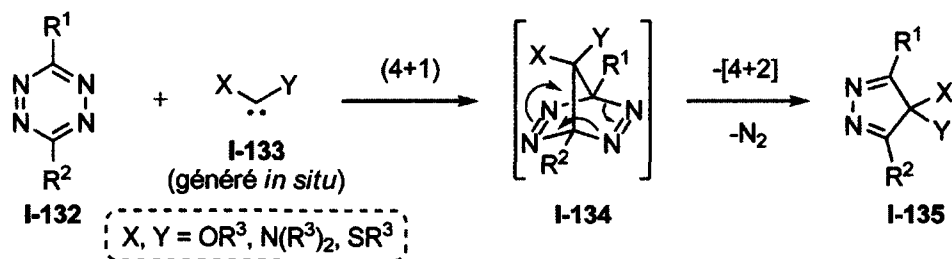


Schéma I-24

La réaction d'azadiènes ou de composés carbonylés α,β -insaturés avec des carbènes permet également d'accéder à une variété d'hétérocycles azotés⁹⁴ et oxygénés⁹⁵ par une réaction de cycloaddition (4+1) formelle.

La réactivité de carbènes nucléophiliques stabilisés par des atomes d'oxygène, d'azote et de soufre a été étudiée en détail lorsqu'ils ont été mis en présence d'isocyanates vinyliques I-136 (schéma I-25a)^{96,97} et de cétènes vinyliques I-142 (schéma I-25b)⁹⁸. Les intermédiaires zwitterioniques I-138 et I-143 ont été suggérés pour expliquer la formation des cycloadduits de (4+1) I-141 et I-144. À noter que le substituant porté par l'azote de l'hydroindolone I-141 proviendrait de l'insertion du carbène dans le lien NH de l'intermédiaire I-140, issu d'une tautomérisation de I-139. La cycloaddition (4+1) formelle entre des carbènes et des composés carbonylés activés (isocyanates et cétènes) a été utilisée pour effectuer la synthèse totale de produits naturels tels que la phensérine,⁹⁹ la mésembrine,¹⁰⁰ la tazettine¹⁰¹ et autres alcaloïdes.¹⁰²

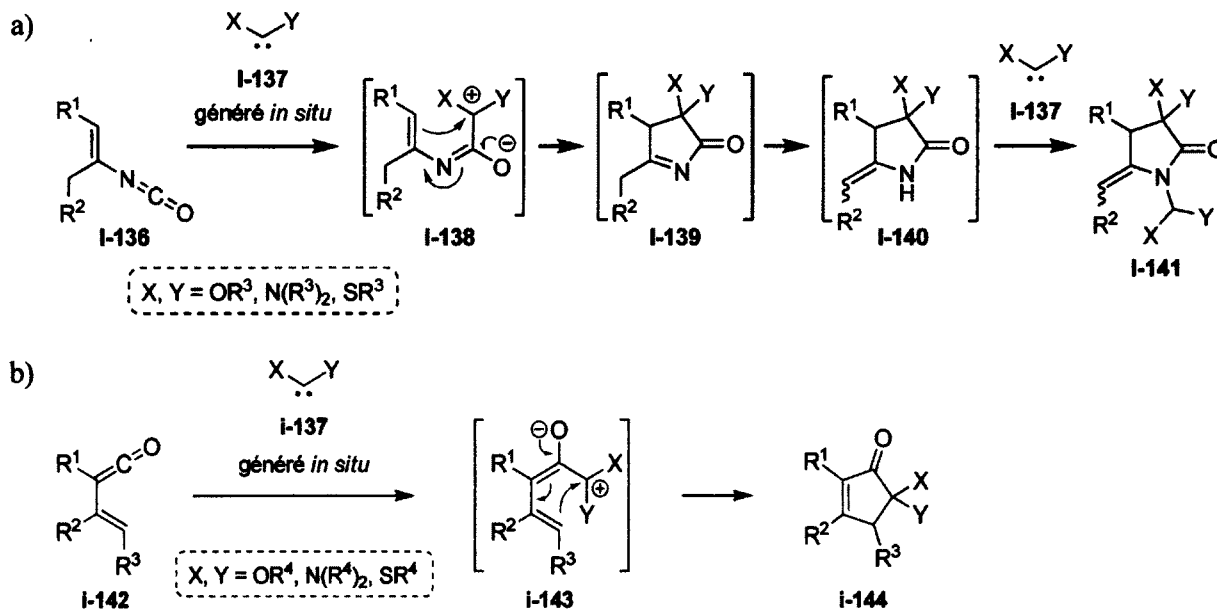


Schéma I-25

Enfin, plusieurs exemples de cycloaddition (4+1) impliquant des carbènes riches en électrons et des diènes pauvres en électrons ont été rapportés par le groupe de recherche de Claude Spino. Depuis sa découverte en 2003, cette cycloaddition (4+1) a fait l'objet de projets de recherche de plusieurs étudiants à la maîtrise, au doctorat et au post-doctorat dans nos laboratoires. Ces résultats seront discutés de façon détaillée à l'introduction du chapitre 2 (cycloaddition (4+1) intermoléculaire) et du chapitre 3 (cycloaddition (4+1) intramoléculaire).

SITUATION DES PROJETS À L'ÉTUDE

Au cours de l'introduction, six grandes méthodes ont été décrites pour la formation de cycles à cinq membres en utilisant une stratégie de cycloaddition (4+1). Ce schéma général a ainsi permis d'apprécier les différentes méthodologies de cycloaddition (4+1) développées à travers le temps et de constater un accroissement réel du nombre d'ouvrages dédiés à ce thème de recherche depuis les dix dernières années. Plus spécifiquement, la section I.1.4 a porté sur la cycloaddition (4+1) de carbènes de rhodium, de cuivre, de chrome, de molybdène et de tungstène. Cette dernière sera utile lors des discussions effectuées au chapitre 1 puisque ce dernier aborde la cycloaddition (4+1) intramoléculaire de complexes carbène-métal pauvres en électrons avec des diènes riches en électrons. La section I.1.5 a porté sur la séquence réactionnelle de cyclopropanation suivie d'un réarrangement alors que la section I.1.6 a porté sur la cycloaddition (4+1) qui implique des carbènes libres. Ces deux sections permettront de mieux comprendre les analyses et les discussions effectuées au cours des chapitres 2, 3 et 4.

CHAPITRE 1 : EXPLORATION DE LA CYCLOADDITION (4+1) INTRAMOLÉCULAIRE DE COMPLEXES CARBÈNE-MÉTAL PAUVRES EN ÉLECTRONS AVEC DES DIÈNES RICHES EN ÉLECTRONS

1.1. Introduction

Depuis 2003, les membres du laboratoire Spino ont exploré intensivement la réaction de cycloaddition (4+1) entre des dialkoxycarbènes et des diènes pauvres en électrons (discutée aux chapitres 2, 3 et 4). Or, il a été imaginé que les propriétés électroniques des réactifs pourraient être inversées pour permettre une réaction de cycloaddition (4+1) entre des complexes carbène-métal pauvres en électrons avec des diènes riches en électrons. Comme il a été démontré à la section I.1.4, très peu d'exemples de ce type de réactions existent dans la littérature. En effet, la majorité des réactions rapportées impliquant des 1,3-diènes et des complexes carbène-rhodium ou carbène-cuivre générés *in situ* mènent généralement aux vinylcyclopropanes, produits de cycloaddition (2+1), et non aux cyclopentènes, produits de cycloaddition (4+1).^{36a-c,103} Au total, seulement trois exemples de cycloaddition (4+1) ont été observés à partir de carbènes de rhodium et de 1,3-diènes riches en électrons et ils ont été présentés au schéma I-11 et au tableau I-2).^{37,38}

À la lumière des travaux de Reissig qui ont porté sur la réaction intermoléculaire entre un carbène de rhodium pauvre en électrons (de type Fischer) et des diènes riches en électrons (tableau I-2), nous avons supposé qu'une version intramoléculaire de cette réaction pourrait donner de meilleurs rendements pour des raisons entropiques (schéma 1-1).

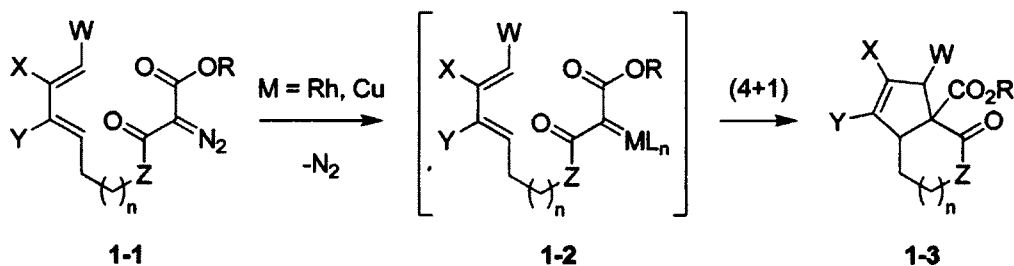


Schéma 1-1

Ainsi, le complexe carbène-métal **1-2** serait généré à partir du précurseur de cyclisation **1-1** en présence d'une quantité catalytique d'un métal de transition (rhodium ou cuivre par exemple) et mènerait, après cyclisation, au cyclopentène bicyclique **1-3**. Du point de vue mécanistique, ce dernier pourrait provenir principalement de cinq voies différentes (schéma 1-2). D'abord, le produit de cyclopropanation **1-4** pourrait effectuer un réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène (voie A) ou subir une ouverture pour former le zwitterion **1-5**, qui cycliserait ensuite pour donner le cyclopentène **1-3** (voie B). Le bris homolytique d'un lien carbone-carbone du cyclopropane **1-4** pour donner serait également envisageable pour la formation du composé **1-3** via la formation du diradical **1-5'** (voie C). L'adduit de cycloaddition (4+1) **1-3** pourrait aussi résulter d'une cycloaddition (4+1) concertée (voie D). Enfin, comme Reissig et ses collaborateurs le suggèrent pour la version intermoléculaire de la réaction, une cycloaddition [4+2] entre le carbénoïde métallique et le diène pourrait mener à l'intermédiaire **1-6**, qui subirait aussitôt un couplage réductif pour fournir le cycloadduit **1-3** (voie E).

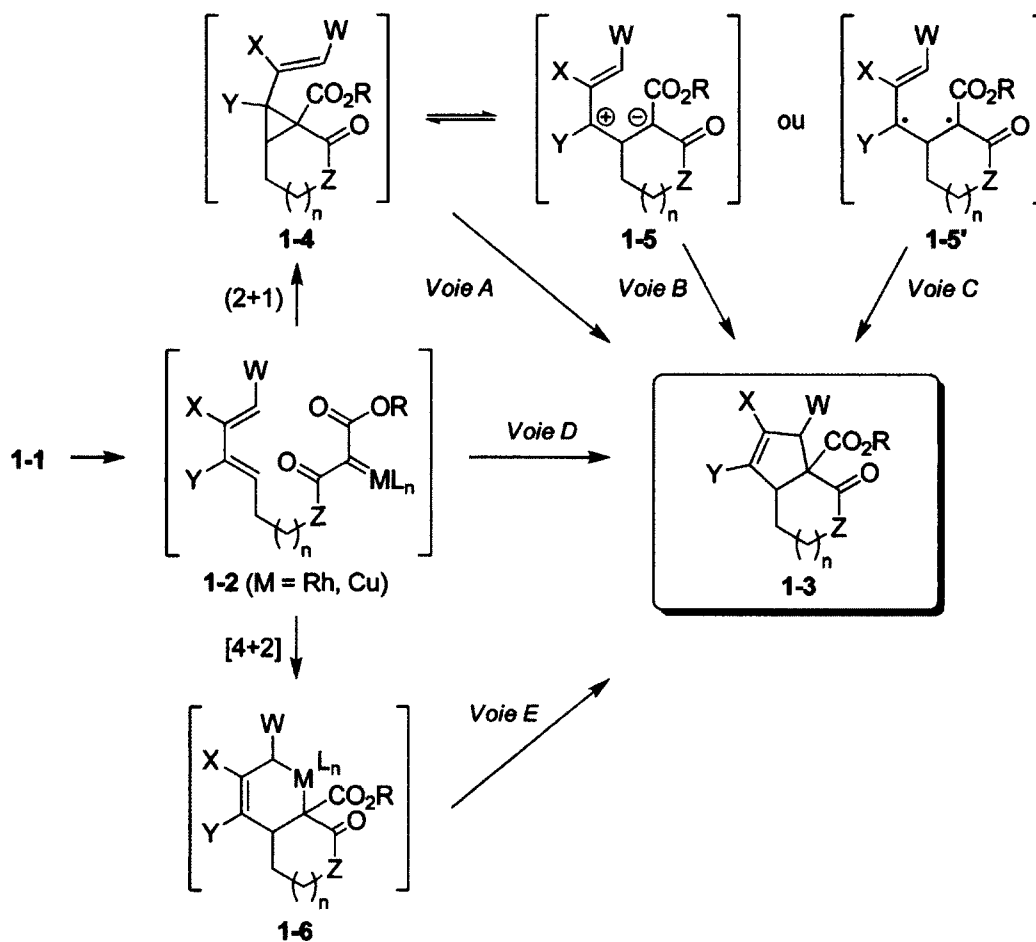


Schéma 1-2

Bien qu'il était souhaitable de réaliser une étude exhaustive de la réaction illustrée aux schémas 1-1 et 1-2, nous avons d'abord décidé d'effectuer une étude préliminaire afin d'obtenir des réponses rapides quant aux possibilités que pourrait offrir cette nouvelle réaction. Il a donc été décidé d'effectuer uniquement la synthèse des précurseurs de cyclisation 1-8 et 1-9 (schéma 1-3). Il est à noter que ces substrats possèdent une portion diénique riche en électrons. Ainsi, peu importe le mécanisme réactionnel pour la formation des cycloadduits 1-7 et 1-10, une portion diène plus nucléophile devrait démontrer une plus grande réactivité envers les carbénoïdes métalliques électrophiles.¹⁰⁴

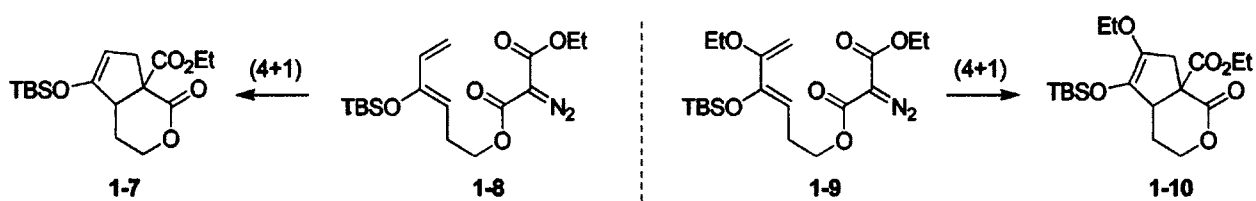


Schéma 1-3

1.2. Synthèse des précurseurs de cyclisation 1-8 et 1-9

Le diazo-acide 1-14 est un fragment nécessaire à la fabrication des précurseurs de cyclisation 1-8 et 1-9. La synthèse du composé 1-14 a donc débuté par une réaction de transfert de diazo sur le malonate de diéthyle 1-11 pour former 1-12 selon la méthode de Regitz (schéma 1-4). Le diazomalonate 1-12 a été saponifié selon les conditions développées par Kido avec une solution éthanolique d'hydroxyde de potassium pour donner le sel de potassium 1-13 sous la forme d'un solide stable.¹⁰⁵ L'acide carboxylique 1-14 a ensuite été généré en conditions acides (HCl 6N) et a dû être utilisé immédiatement après son isolation dans les réactions subséquentes pour éviter une dégradation trop importante.¹⁰⁶

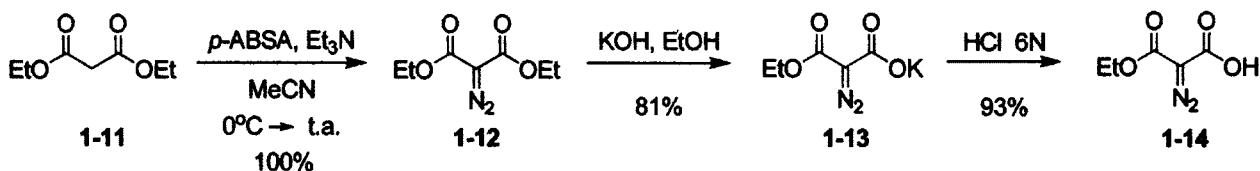


Schéma 1-4

1.3.1. Synthèse du diène 1-8

La synthèse du composé 1-8 a débuté par la monoprotection du butane-1,4-diol 1-15 avec le groupement benzoyle (schéma 1-5). L'alcool 1-16 a été oxydé à l'aldéhyde 1-17 dans les conditions de Corey.¹⁰⁷ Le bromure de vinylmagnésium a par la suite été additionné chimiosélectivement sur l'aldéhyde 1-17 et l'alcool allylique 1-18 résultant a été oxydé à la cétone α,β insaturée 1-19 avec le periodinane de Dess-Martin.¹⁰⁸ La cétone α,β insaturée 1-19 a été traitée avec la base d'Hünig pour former un mélange composé des éthers d'énol silylés Z-1-20 et E-1-20 dans des proportions de 90:10. À noter que l'utilisation de bases plus fortes (LDA et NaHMDS) ou de TBSCl (au lieu de TBSOTf) a donné des rendements moindres et des réactions beaucoup moins propres. La géométrie des alcènes 1-20 a été déterminée par RMN ¹H en comparant avec les données déjà existantes pour les diènes Z-1-22 et E-1-22.¹⁰⁹ Le tableau 1-1 permet la comparaison des déplacements chimiques (δ) de H₂ entre l'isomère majoritaire de 1-20, Z-1-22 et E-1-22 et confirme que l'isomère majoritaire isolé au schéma 1-5 est le Z-1-20. Les éthers d'énol silylés 1-20 ont par la suite été mis en présence de méthanoate de sodium pour former l'alcool 1-21. Ce dernier a été couplé avec le diazo-acide 1-14 fraîchement préparé en employant du DCC pour fournir le précurseur de cyclisation 1-8 avec un rendement de 95%.¹¹⁰ Les isomères Z-1-8 et E-1-8 ont été difficilement séparés et seul Z-1-8 a été utilisé dans l'étude décrite à la section 1.3. Le rendement global pour la synthèse de 1-8 est de 12% sur 7 étapes.

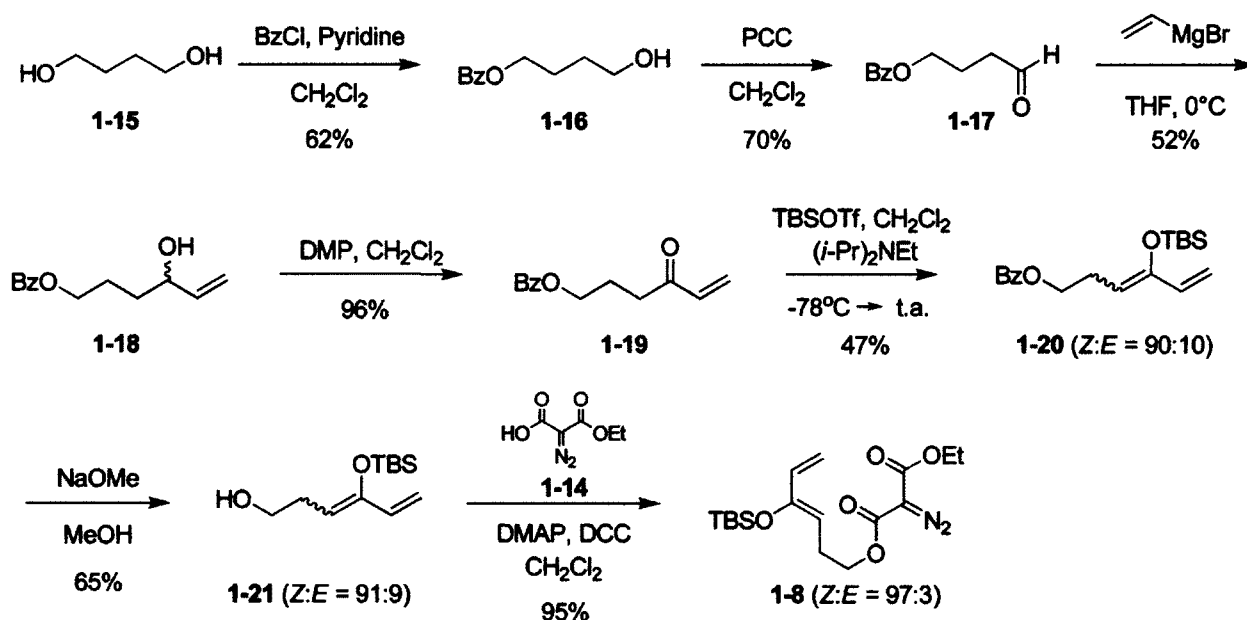
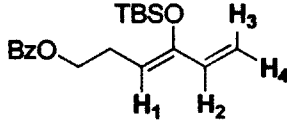
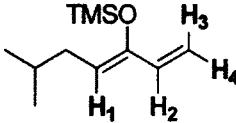
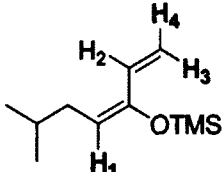


Schéma 1-5

Tableau 1-1. Comparaison des déplacements chimiques en RMN ¹H entre l'isomère majoritaire Z-1-20 et les isomères Z-1-22 et E-1-22.

			
	Z-1-20 (isomère majoritaire)	Z-1-22	E-1-22
	δ (ppm) (multiplicité, # H, constante de couplage (Hz))		
H ₂	6.19 (dd, 1H, J = 17.0, 11.0 Hz)	6.14-6.23 (m, 1H)	6.49-6.58 (m, 1H)
H ₃	5.34 (d, 1H, J = 17.0 Hz)	5.22-5.27 (m, 1H)	5.42-5.47 (m, 1H)
H ₄	5.02 (d, 1H, J = 11.0 Hz)	4.93-4.96 (m, 1H)	5.06-5.10 (m, 1H)
H ₁	4.89 (t, 1H, J = 7.0 Hz)	4.81-4.86 (m, 1H)	4.86-4.90 (m, 1H)

1.3.2. Synthèse du diène 1-9

La synthèse du composé 1-9 est très semblable à celle du composé 1-8 et est illustrée au schéma 1-6. Le butane-1,4-diol 1-15 a d'abord été monoprotégé sous forme d'un groupement éther silylé et l'alcool 1-23 résultant a été oxydé à l'aldéhyde 1-24¹¹¹ avec le periodinane de Dess-Martin.¹⁰⁸ Le lithien 1-25, généré *in situ* par déprotonation de l'éther d'éthylvinyle, a été additionné à l'aldéhyde 1-24 et l'alcool généré a été oxydé à la cétone α,β-insaturée 1-27. Après le clivage de l'éther silylé du composé 1-27 avec du TBAF, l'alcool 1-28 obtenu a été couplé, en présence de DCC, au diazo-acide 1-14 fraîchement préparé. La réaction de 1-29 avec l'électrophile TBSOTf dans des conditions basiques nous a enfin permis d'obtenir un seul isomère de l'éther d'énol silylé 1-9. La géométrie Z de la double liaison a été confirmée par spectroscopie NOESY (voir partie expérimentale). Le rendement global pour la synthèse de 1-9 est de 15% sur 7 étapes.

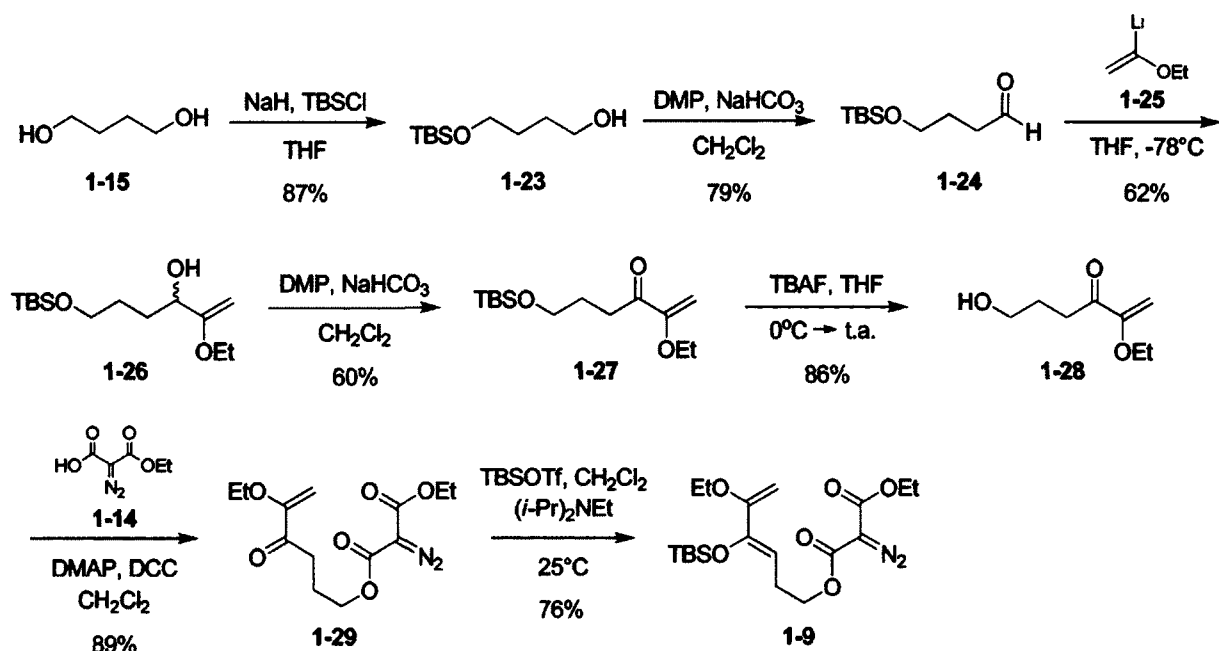


Schéma 1-6

Nous avons observé que l'instabilité des groupements éther d'énol et éther d'énol silylé pouvait parfois expliquer des diminutions de rendements lors de certaines réactions rapportées aux schémas 1-5 et 1-6. En effet, au cours de la synthèse des substrats 1-8 et 1-9, ces deux fonctionnalités ont démontré une certaine tendance à s'hydrolyser lors de leur purification sur gel de silice ou même lors d'un contact prolongé avec l'humidité de l'air ambiant. Néanmoins, les précautions prises ont permis d'effectuer les essais de cyclisation sur des produits 1-8 et 1-9 extrêmement purs et exempts de toute trace d'humidité.

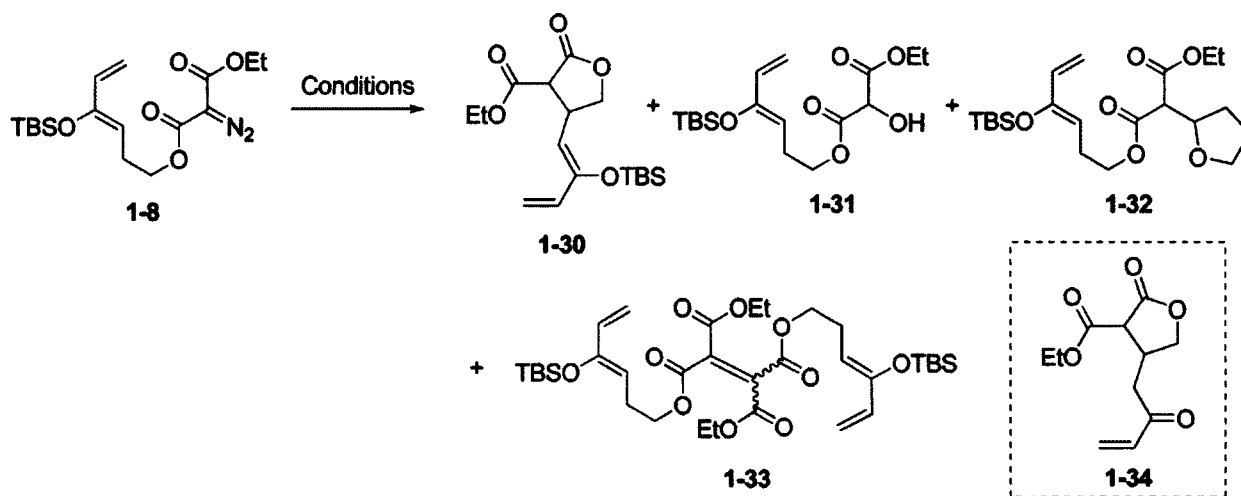
1.3. Essais de cyclisation sur les composés 1-8 et 1-9

1.3.1. Cyclisation du diène 1-8

Avec les composés 1-8 et 1-9 en main, les essais de cycloaddition (4+1) intramoléculaire ont été tentés. Le précurseur de cyclisation 1-8 a d'abord été chauffé à 50°C en présence de $Rh_2(OAc)_4$ dans le DCE, conditions de réaction développées précédemment par Reissig pour les réactions intermoléculaires (tableau 1-2, entrée 1).³⁸ Toutefois, aucun produit de cycloaddition (4+1) 1-7 n'a pu être observé. L'unique produit obtenu, 1-30 (rendement de 55%), résulte plutôt d'une insertion du carbénoïde de rhodium dans un lien C-H en position allylique du diène. Afin d'éviter les problèmes liés à la dégradation de l'éther d'énol silylé 1-30 lors de la purification, le mélange brut a été traité avec du HCl

aqueux pour fournir la cétone correspondante **1-34** avec un rendement de 36% sur deux étapes (tableau 1-2, entrée 2). La disparité entre les résultats rapportés au tableau 1-2 (réactions intramoléculaires) et ceux rapportés par l'équipe du Pr Reissig (réactions intermoléculaires, schéma I-2) est évidente. Il n'est cependant pas surprenant que des produits d'insertion C-H soient obtenus : avec la migration 1,2¹¹² et la cyclopropanation,^{36a-c} la réaction d'insertion est l'une des réactions les plus fréquemment observées des complexes carbène-métal.¹¹³

Tableau 1-2. Résultats des essais de cycloaddition (4+1) pour le diène **1-8**.



Entrée	Solvant	Catalyseur	Température (°C)	Temps de réaction (h)	Produit(s) (Rdt) ^a
1	DCE	Rh ₂ (OAc) ₄	50	18	1-30 (55%)
2	DCE	Rh ₂ (OAc) ₄	50	18	1-34 (30-36%) ^b
3	DCE	Rh ₂ (tfa) ₄	50	1	produits inconnus
4	DCE	Rh ₂ (tfa) ₄	50	22	produits inconnus
5	DCE	Cu(acac) ₂	90	15	1-30 ^c , 1-33 ^c
6	MeCN	Rh ₂ (OAc) ₄	50	30	1-8 (23%), 1-30 (15%), 1-31 (32%) ^c
7	THF	Cu(acac) ₂	90	15	1-32 ^c , 1-33 ^c
8	THF	Rh ₂ (OAc) ₂	50	20	produits inconnus
9	DCE	Rh ₂ (OAc) ₄	20	19	1-30 (29%), 1-31 (20%) ^c

a) Rendement après chromatographie sur gel de silice. b) Le produit brut a été traité avec du HCl aqueux. c) Identifié par spectrométrie de masse.

Puisque la nature du métal et des ligands du catalyseur est connue pour jouer un rôle important sur la réactivité du carbène métallique (figure 1-1),¹¹⁴ le diène 1-8 a ensuite été mis en présence de différents catalyseurs afin de vérifier si la cycloaddition (4+1) pouvait être favorisée.

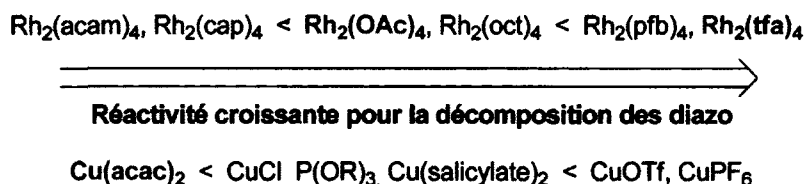
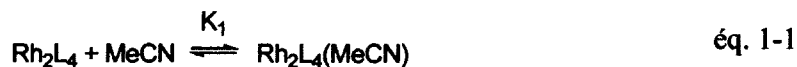


Figure 1-1. Réactivité relative de différents catalyseurs de rhodium et de cuivre.

Une source différente de rhodium a donc été testée, soit le $\text{Rh}_2(\text{tfa})_2$ (tableau 1-2, entrées 3 et 4). La plus grande réactivité de ce catalyseur n'a cependant pas permis de former le cycloadduit 1-7 ni d'autres produits identifiables (tels que 1-30). Les catalyseurs de cuivre sont également connus pour permettre la génération de carbénoïdes métalliques à partir des composés diazo correspondants.^{104b} En plus d'offrir une réactivité intéressante et différente, les carbènes de cuivre offrent parfois une réactivité complémentaire à celle des carbènes de rhodium. Le chauffage du diène 1-8 en présence de $\text{Cu}(\text{acac})_2$ n'a toutefois pas permis d'obtenir le cyclopentène 1-7, mais plutôt le produit d'insertion C-H 1-30 ainsi que le dimère 1-33 (tableau 1-2, entrée 5). Le changement du solvant de réaction n'a pas permis d'obtenir de meilleurs résultats. En effet, l'utilisation de l'acétonitrile (tableau 1-2, entrée 6) a plutôt désactivé le catalyseur de rhodium et mené à une décomposition incomplète du diazo 1-8 après 30 h à 50°C. L'occupation des sites de coordination libres du catalyseur de rhodium par l'acétonitrile, nécessaires à la formation du carbène métallique, pourrait bien expliquer la faible conversion du précurseur de cyclisation 1-8 (équations 1-1 et 1-2).¹¹⁵



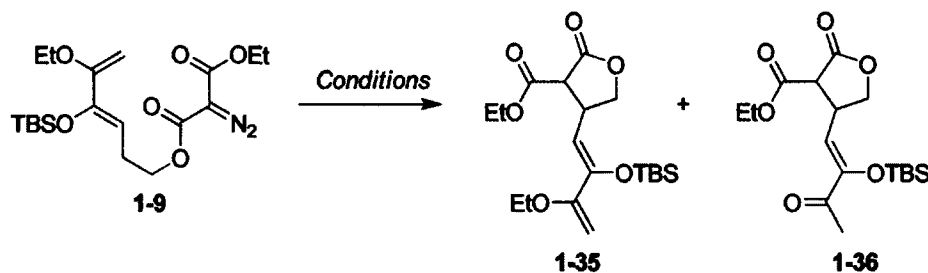
Les réactions dans le THF ont, quant à elles, mené à des mélanges complexes de produits et au composé résultant à l'insertion du carbène dans le solvant, 1-32 (tableau 1-2, entrées 7 et 8).¹¹⁶ Enfin, l'abaissement de la température de réaction à 20°C n'a eu aucun effet bénéfique pour la formation d'un produit de cycloaddition (4+1) (tableau 1-2, entrée 9). Malgré toutes les précautions adoptées pour

éviter la présence d'eau, le produit **1-31**, dérivé d'une insertion du complexe carbène-métal dans une molécule d'eau, a été observé à deux reprises par RMN ^1H et spectroscopie de masse (entrée 6 et 9). Il s'agit d'un problème récurrent lorsque les composés diazo sont traités par des catalyseurs de rhodium.¹¹⁷

1.3.2. Cyclisation du diène 1-9

Les résultats de thermolyse du diène **1-9**, plus riche en électrons, ont été comparables à ceux obtenus à partir du composé **1-8**. Encore une fois, le complexe carbène-rhodium a préféré s'insérer dans la liaison C-H allylique pour former la lactone **1-35** plutôt que de mener au produit de cycloaddition (4+1) **1-10** (tableau 1-3, entrée 1). Le produit d'hydrolyse **1-36** a aussi été obtenu et il a été impossible de déterminer si la réaction d'insertion s'était effectuée avant ou après l'hydrolyse de l'éther d'énol. Dans le but d'éviter les difficultés liées à la purification de la lactone **1-35**, le produit brut a été directement hydrolysé en composé **1-36** (tableau 1-3, entrée 4). L'utilisation de $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (tableau 1-3, entrée 2) et la formation du carbène libre par irradiation¹¹⁸ (tableau 1-3, entrée 3) n'ont pas permis de former le cyclopentène **1-10** désiré.

Tableau 1-3. Résultats des essais de cycloaddition (4+1) pour le diène **1-9**.



Entrée	Solvant	Catalyseur	Température (°C)	Temps de réaction (h)	Produit(s) (rendement) ^a
1	DCE	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	50	40	1-35 (4%), 1-36 (16%)
2	DCE	$\text{Cu}(\text{acac})_2$	80	18	produits inconnus
3	DCE	$h\nu = 350 \text{ nm}$	25-30	11	produits inconnus
4	DCE	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	50	15	1-36 (29%) ^b

a) Rendement après chromatographie sur gel de silice. b) Le produit brut a été traité avec du HCl aqueux.

1.4. Conclusions

À partir des résultats préliminaires obtenus dans la section 1.3, il semble que les complexes carbène-métal des composés 1-8 et 1-9 soient plus enclins à effectuer des insertions C-H allyliques intramoléculaires qu'à former les cyclopentènes désirés. Seul le catalyseur $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ a permis l'isolation de produits d'insertion en quantités appréciables. Tout au long des essais de cyclisation de 1-8 et 1-9, il n'a jamais été possible d'isoler ou encore même d'identifier de façon claire par RMN ^1H ou par spectrométrie de masse un cyclopentène résultant d'une cycloaddition (4+1) ou des produits dérivés de la cyclopropanation. Faute de résultats positifs, nous avons décidé de mettre de côté ce projet tout en gardant à l'esprit qu'il serait nécessaire de le revisiter dans le futur.

Il serait donc intéressant de mettre les diènes 1-8 et 1-9 en présence de plusieurs autres catalyseurs qui pourraient éventuellement favoriser la cycloaddition (4+1) (voir figure 1-1). D'autres précurseurs de cyclisation pourraient être étudiés en variant la nature du diazocarbonyle (figure 1-2, 1-37, 1-38 et I-39). Comme le montre la figure 1-3, les carbènes de rhodium de malonate font partie des espèces les moins réactives et il serait possible d'étudier des carbénoïdes métalliques intermédiaires beaucoup plus réactifs qui pourraient mener potentiellement à la formation d'adduit de cycloaddition (4+1). Des diènes de type 1-39 pourraient aussi favoriser la formation de cyclopentènes (ou de cyclopropanes) au détriment des produits de réaction d'insertion C-H allylique, car cette dernière mènerait à la formation d'un cycle à quatre membres. Enfin, une étude plus systématique et complète devrait être effectuée quant aux propriétés électroniques de la portion diène des précurseurs de cyclisations.

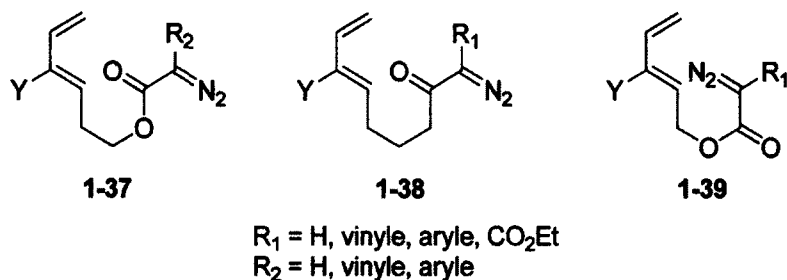


Figure 1-2. Substrats proposés pour la poursuite de l'étude sur la cycloaddition (4+1) intramoléculaire entre des carbènes métalliques pauvres en électrons et des diènes riches en électrons.

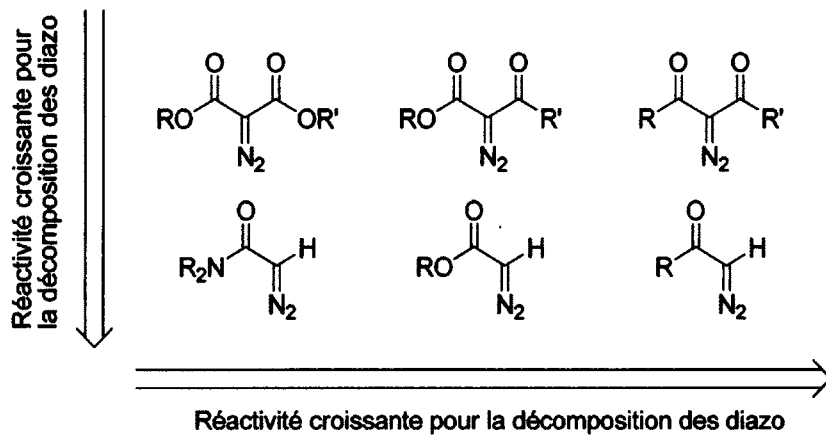


Figure 1-3. Réactivité relative de différents composés diazo.

CHAPITRE 2 : ÉTUDE MÉCANISTIQUE DE LA CYCLOADDITION (4+1)
 INTERMOLÉCULAIRE IMPLIQUANT DES DIALKOXYCARBÈNES ET DES DIÈNES PAUVRES
 EN ÉLECTRONS

2.1. Introduction

Plusieurs cas de cycloaddition (4+1) impliquant des systèmes diéniques insaturés et des carbènes libres stabilisés par des atomes d'oxygène, d'azote et de soufre ont été présentés à la section I.1.6. Au cours des chapitres 2, 3 et 4, la réactivité des dialkoxy carbènes en cycloaddition (4+1) sera abordée sous plusieurs angles. Afin de bien comprendre tous les facteurs en jeu, il est essentiel de connaître quelques caractéristiques propres aux dialkoxy carbènes ainsi que leur mode de génération.

2.1.1. Caractéristiques et génération des dialkoxy carbènes

Les carbènes sont des composés très réactifs habituellement reconnus comme étant instables et ayant un temps de vie très limité.⁴ Par exemple, le carbène de diméthyle¹¹⁹ et le dichlorocarbène¹²⁰ ont, respectivement, une demi-vie de l'ordre de la nanoseconde et de la microseconde alors que celle du diméthoxycarbène est de 2 millisecondes.¹²¹ Cette différence de réactivité des dialkoxy carbènes provient grandement de l'interaction entre les électrons n de l'oxygène et l'orbitale p_π du carbone du carbène, augmentant l'énergie de l'orbitale moléculaire p_π' du carbène et la valeur de $\Delta E(p_\pi' - \sigma')$ (figure 2-1).¹²² Ces interactions donnent ainsi aux dialkoxy carbènes un caractère nucléophile.

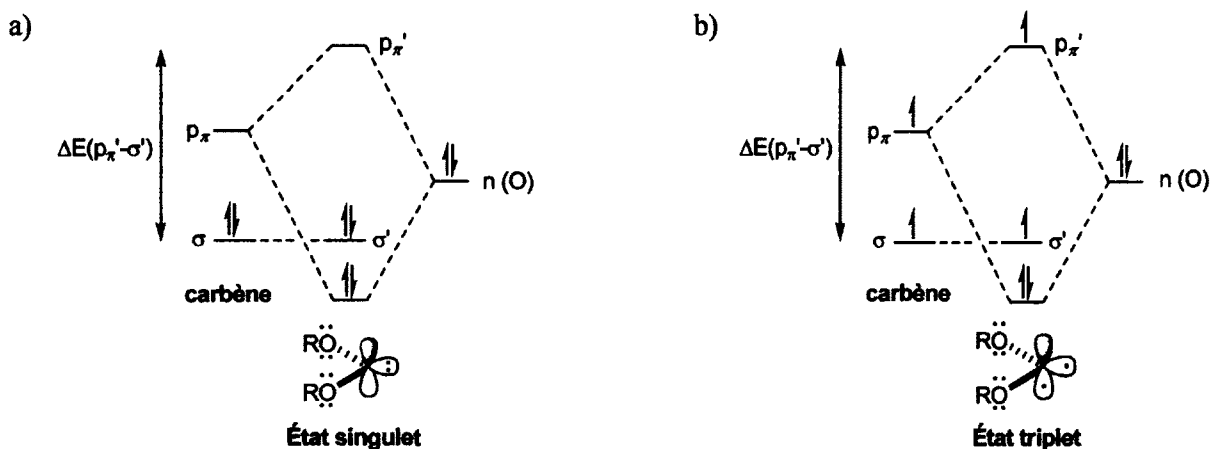


Figure 2-1. Orbitales moléculaires frontières d'un dialkoxy carbène à l'état singulet et triplet.

De façon simpliste, l'état fondamental d'un carbène peut être déterminé en comparant les valeurs de $\Delta E(p_{\pi}'-\sigma')$ aux énergies de répulsion électronique et stérique. Dans le cas où la valeur de $\Delta E(p_{\pi}'-\sigma')$ est élevée, l'énergie associée à la promotion d'un électron de l'orbitale σ' vers l'orbitale p_{π}' pour obtenir l'état triplet devient plus importante que les énergies de répulsion électronique et stérique reliées à l'état singulet. Un état fondamental singulet est alors observé. Il a été suggéré dans le passé qu'un carbène existant à l'état fondamental singulet possédait une valeur de $\Delta E(p_{\pi}'-\sigma')$ plus grande que 2 eV (46 kcal/mol) tandis qu'un carbène à l'état triplet possédait plutôt une valeur de $\Delta E(p_{\pi}'-\sigma')$ inférieure à 1.5 eV (35 kcal/mol).¹²³ Ces tendances ont été confirmées par Mendez lors d'une étude théorique portant sur la structure électronique d'une variété de carbènes.¹²⁴ Ce dernier a établi que la valeur de $\Delta E(p_{\pi}'-\sigma')$ était directement proportionnelle à la différence d'énergie entre l'état singulet et l'état triplet d'un carbène (ΔE_{ST}) (par convention, une valeur négative du ΔE_{ST} implique un état singulet plus bas en énergie que l'état triplet). Dans le cas du diméthoxycarbène, un ΔE_{ST} de -53.0 kcal/mol a été calculé (tableau 2-1, entrée 15). Kassaei a rapporté en 2011 des valeurs de ΔE_{ST} semblables de -57 et -55 kcal/mol.^{125,126}

Tableau 2-1. Valeurs de ΔE_{ST} calculées pour différents de carbènes.

Entrée	Carbène	ΔE_{ST} (kcal/mol)
1	:CH(SiH ₃)	23.3
2	:CH ₂	13.7
3	:CH(CH ₃)	7.9
4	:CH(Ph)	7.1
5	:CHCl	-2.2
6	:CCl(Ph)	-4.6
7	:CCl(CH ₃)	-4.9
8	:CHF	-12.1
9	:CF(Ph)	-13.3
10	:CCl ₂	-16.6
11	:CF(Cl)	-33.4
12	:CCl(OCH ₃)	-36.0
13	:CF(OCH ₃)	-51.8
14	:CF ₂	-52.1
15	:C(OCH ₃) ₂	-53.0
16	:C(OH) ₂	-54.5

Un ΔE_{ST} aussi élevé pour le diméthoxycarbène a d'importantes conséquences au niveau mécanistique. Ainsi, dans le cadre des travaux qui seront discutés aux chapitres 2, 3 et 4, il est possible d'exclure que le diméthoxycarbène ou tous autres dialkoxycarbènes puissent réagir à l'état fondamental triplet dans des processus radicalaires. Le dialkoxycarbène est donc une espèce réactive qui existe à l'état fondamental singulet et qui réagit, plus souvent qu'autrement, comme nucléophile.

Les différentes formes de résonance illustrées à la figure 2-2 permettent de bien visualiser, au niveau électronique, le comportement nucléophile du dialkoxycarbène 2-1. Depuis la première utilisation du diméthoxycarbène (2-2, $R^1 = R^2 = CH_3$) par Hoffman et ses collègues dans les années 1960 et 1970,¹²⁷ il a été démontré à plusieurs reprises que les dialkoxycarbènes nucléophiles, avec leur orbitale p_π vide haute en énergie, réagissent préférentiellement avec des électrophiles. Ainsi, les dialkoxycarbènes 2-1 ont démontré des réactivités intéressantes avec des fonctionnalités carbonyles (anhydrides, chlorures d'acyles, cétones, esters, cétènes et isocyanates (voir section I.1.6)), thiocarbonyles, imines ainsi qu'avec une variété d'alcènes, d'alcyne et de cumulènes.¹²⁸ À noter qu'en l'absence de partenaires électrophiliques suffisamment réactifs, les dialkoxycarbènes préféreront réagir dans une réaction de dimérisation pour former les tétra-alkoxyéthylènes correspondants.^{121,129}

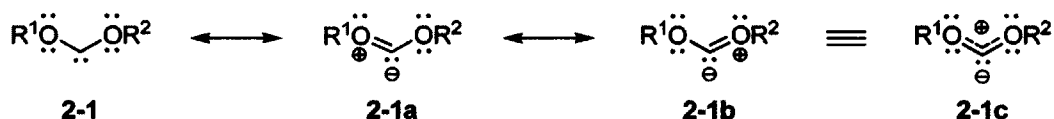
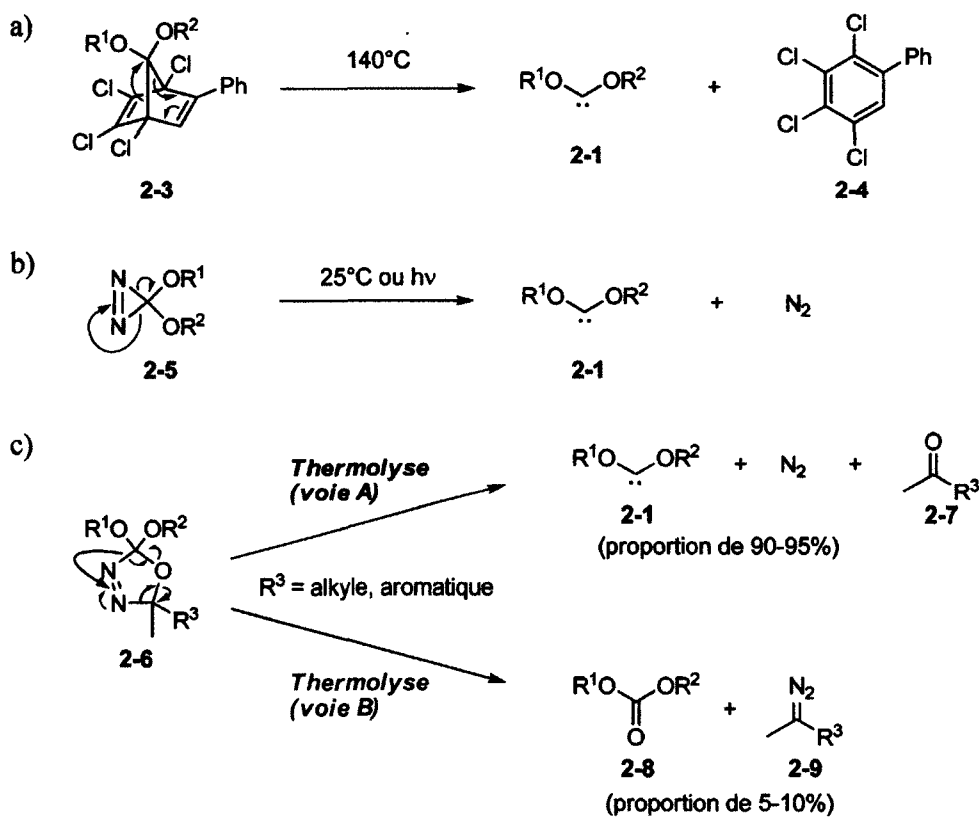


Figure 2-2. Formes de résonance du dialkoxycarbène 2-1.

Les études fondamentales et l'utilisation en synthèse totale des dialkoxycarbènes 2-1 ont longtemps été entravées en raison de leur génération difficile en laboratoire. Parmi les méthodes disponibles, la thermolyse de cétal de norbornadiènes 2-3¹³⁰ et la thermolyse ou photolyse de 3,3-dialkoxydiazirines 2-5¹³¹ se sont avérées être problématiques, soit parce qu'elles produisent des quantités importantes de sous-produits 2-4, soit parce qu'elles génèrent des composés potentiellement explosifs (schémas 2-1a et 2-1b). Dans les deux cas, la synthèse de précurseurs de carbènes non symétriques ($R^1 \neq R^2$) peut parfois s'avérer difficile, voire même impossible. Les oxadiazolines développées par Warkentin ont grandement simplifié la tâche des chimistes pour la génération des dialkoxycarbènes 2-1 (schémas 2-1c).¹²⁹ Ces derniers sont alors préparés facilement à partir des hétérocycles 2-6 (voir sections 2.2 et 3.2 pour des exemples de synthèse) qui produisent majoritairement des sous-produits volatils et inoffensifs

lors de la thermolyse (azote moléculaire et cétone 2-7). Lorsque chauffées dans des solvants aromatiques, les oxadiazolines 2-6 subissent deux types de fragmentation : le dialkoxycarbène 2-1 est généralement obtenu dans des proportions de 90-95% (voie de décomposition A) alors que le carbonate 2-8 et le diazopropane 2-9 sont formés à 5-10% (voie de décomposition B).



(R¹, R² = CH₃ ou CH₂R)

Schéma 2-1

Il est important de mentionner que la thermolyse d'oxadiazolines peut parfois être accompagnée de sous-produits supplémentaires. En effet, des traces d'eau et d'acides peuvent mener à la formation des formates¹³² 2-11 et 2-13 et des alcools 2-12 et 2-14 (schéma 2-2).¹³³ Ces produits ont souvent été observés en très petite quantité lors de nos travaux sur la cycloaddition (4+1) intramoléculaire du chapitre 3.¹³⁴

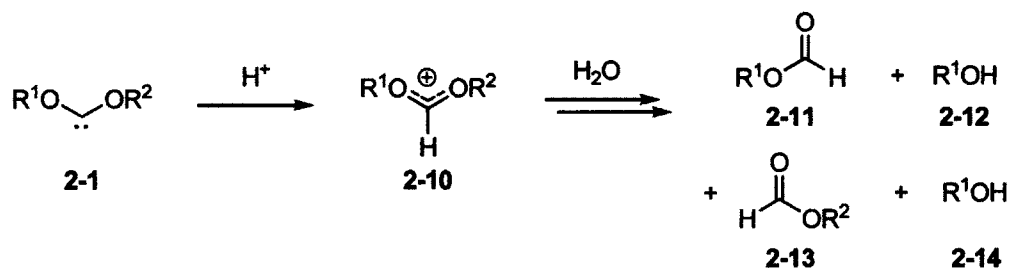


Schéma 2-2

Fait intéressant, la nature de R^1 , R^2 et R^3 de **2-6** peut facilement être modifiée afin de moduler la température de thermolyse des oxadiazolines. Par exemple, le remplacement d'un groupement méthyle en R^3 (**2-2**, $T_{\text{thermolyse}} = 100^\circ\text{C}$)¹²⁹ par un groupement aromatique riche en électrons (**2-15**, $T_{\text{thermolyse}} = 50^\circ\text{C}$)^{95a,135} et l'utilisation d'oxadiazolines tendues (**2-16**, $T_{\text{thermolyse}} \leq 27^\circ\text{C}$)¹³⁶ permettent de diminuer considérablement la température à laquelle le dialcoyloxycarbène peut être généré.

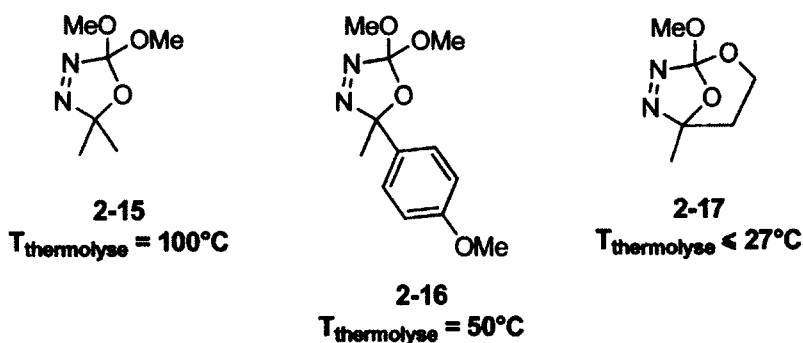


Figure 2-3. Température de thermolyse des oxadiazolines **2-15**, **2-16** et **2-17**.

2.1.2. Découverte de la cycloaddition (4+1) entre le diméthoxycarbène **2-2** et des diènes pauvres en électrons

Lors de l'étude des réactions de Diels-Alder entre des diènes pauvres en électrons et des diénoophiles riches en électrons,¹³⁷ le Dr Hadi Rezaei a découvert que le diméthoxycarbène **2-2**, généré par la thermolyse de l'oxadiazoline de Warkentin **2-15**,¹²⁹ participait sélectivement à une réaction de cycloaddition (4+1). En présence du diène pauvre en électrons **2-18**, l'espèce réactive **2-2** a mené

préférentiellement à la formation du cyclopentène **2-19** plutôt que de former le dimère **2-20** pour ensuite participer à une cycloaddition [4+2] (schéma 2-3).^{138,139} Il a plus tard été démontré que le dimère **2-20** était peu réactif dans le contexte d'une réaction de Diels-Alder et que la réaction de cycloaddition (4+1) intermoléculaire était assez rapide pour rivaliser avec la dimérisation très rapide du diméthoxycarbène.

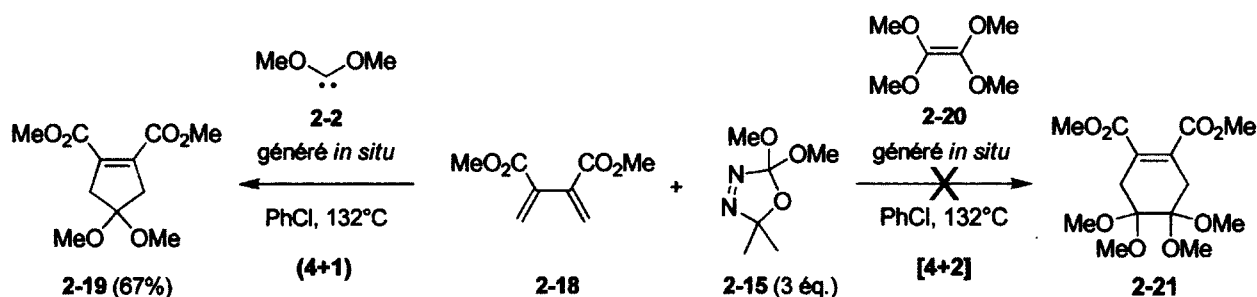
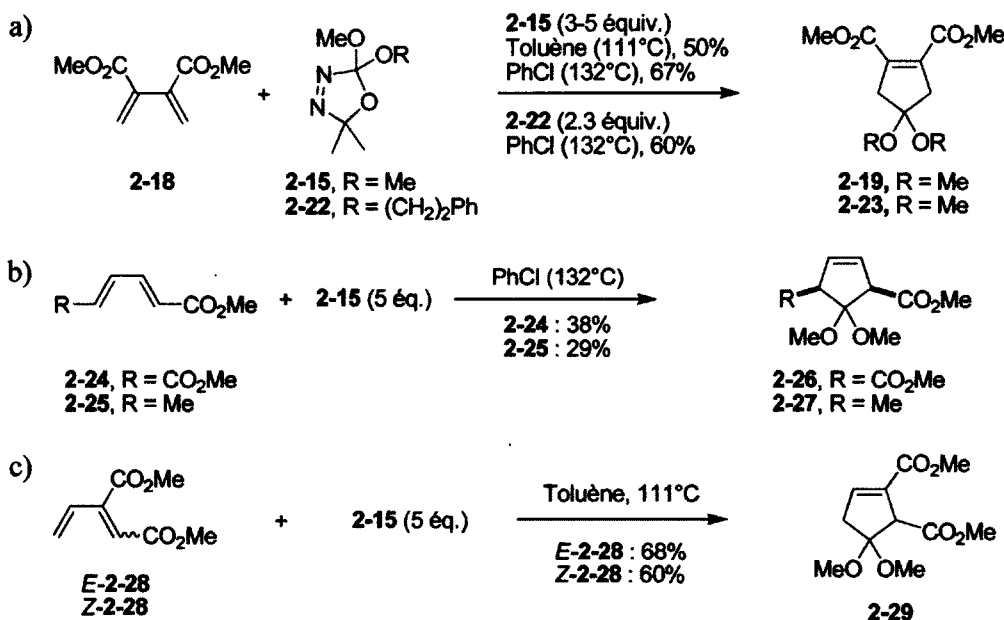
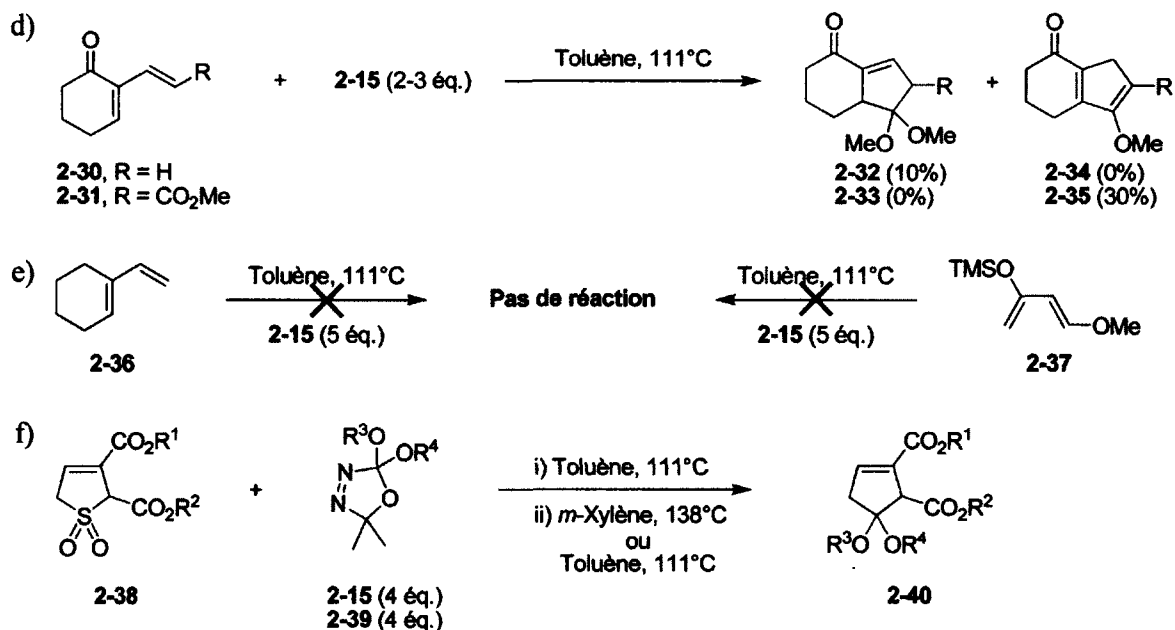


Schéma 2-3

Une étude plus approfondie de la cycloaddition (4+1) intermoléculaire a confirmé que cette réaction est générale et qu'elle fonctionne avec des diènes activés par un ou deux groupements électroattracteurs.^{138,139,140,141} Le schéma 2-4 montre quelques diènes qui ont permis l'obtention de produits de cycloaddition (4+1).





Entrée	Sulfolène 2-38a-c		Oxadiazolines 2-15 ou 2-39		2-40a-c
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	
1	Me	Me	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		42%
2	Me	CH ₂ CH ₂ TMS	Me	Me	59%
3	CH ₂ CH ₂ TMS	Me	Me	Me	40%

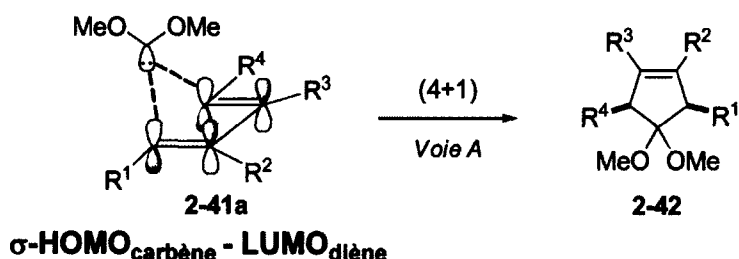
Schéma 2-4

Plusieurs diènes disubstitués par des groupements électroattracteurs en position 1,2 (schémas 2-4c et 2-4f), 1,3 (schéma 2-4d), 1,4 (schéma 2-4b) ou en position 2,3 (schéma 2-4a) ont tous démontré une réactivité intéressante envers des dialkoxycarbènes. Les très faibles rendements obtenus dans le cas des diènes 2-25 et 2-30 ainsi que l'absence de réaction pour les diènes 2-36 et 2-37 ont permis d'établir une première généralité pour la réaction de cycloaddition (4+1) intermoléculaire entre un diène et un carbène riche en électrons : un groupement électroattracteur sur le diène est absolument nécessaire pour qu'une réaction ait lieu et au moins deux groupements électroattracteurs doivent être présents pour obtenir des rendements convenables. Cependant, leur présence ne garantit en rien une réactivité élevée comme le démontre les faibles rendements des réactions impliquant les diènes 2-24 et 2-31 (38 et 30%, respectivement). La comparaison des résultats illustrés aux schémas 2-4a et 2-4f montre que les groupements alkyles portés par les oxygènes du carbène peuvent être variés (cycliques ou acycliques) et que des diènes peuvent être générés *in situ* par extrusion de SO₂ à partir des sulfolènes 2-38.¹⁴² Bien qu'aucune étude sur les effets de solvant n'ait été effectuée de façon systématique, il semble que les

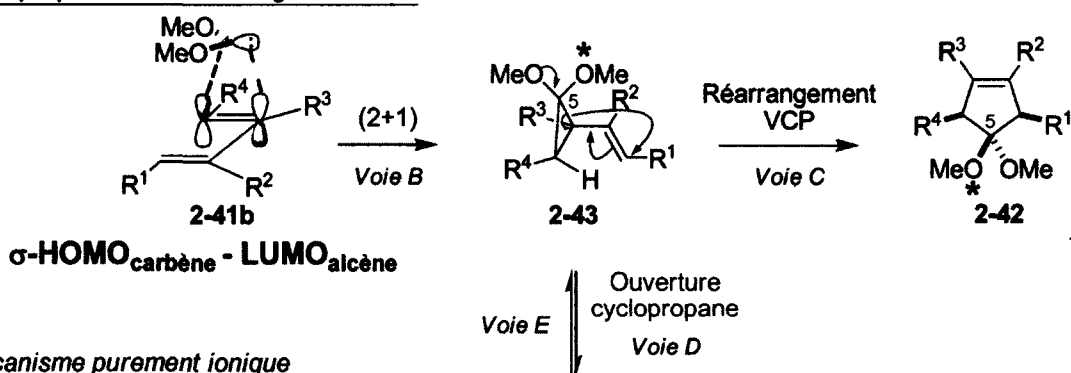
réactions effectuées dans le PhCl ($T_{\text{ébullition}} = 132^{\circ}\text{C}$) aient donné de meilleurs rendements lorsque comparées à celles qui ont été effectuées dans le toluène ($T_{\text{ébullition}} = 111^{\circ}\text{C}$) ou le *m*-xylène ($T_{\text{ébullition}} = 138^{\circ}\text{C}$). Il apparaît aussi que les oxadiazolines doivent nécessairement être en excès lors de la thermolyse pour obtenir une conversion complète du diène en produit de cycloaddition (4+1).

Les mécanismes possibles pour la formation des cycloadduits (4+1) sont illustrés au schéma 2-5. Malgré des exemples plutôt rares dans la littérature,^{86,88,89} la cycloaddition (4+1) concertée entre un diène et un carbène demeure envisageable étant donné la combinaison favorable entre la HOMO haute en énergie du dialkoxycarbène et la LUMO basse en énergie du diène (schéma 2-5, voie A) (voir section I.1.6). Ce processus, permis par la théorie des orbitales moléculaires frontières,² pourrait être responsable de la formation de **2-42**, produit possédant les groupements R^1 et R^4 en relation *syn* (tel que cela fut le cas pour la formation des produits **2-26** et **2-27** au schéma 2-4b). Une autre possibilité impliquerait une cyclopropanation stéréospécifique¹⁴³ pour mener au composé **2-43**, suivie immédiatement d'un réarrangement vinylcyclopropane (schéma 2-5, voies B et C) (voir section I.1.5). Dans le cas où un carbène non symétrique serait utilisé, une inversion de la stéréochimie pourrait se produire en position 5 et conduire au cyclopentène **2-42**. L'ouverture du cyclopropane **2-43** pourrait également former le zwitterion **2-44**. Ce dernier cycliserait ensuite en cycloadduits **2-42** et **2-45** avec une stéréosélectivité donnée. Finalement, un mécanisme purement ionique pourrait aussi fournir les produits de cycloaddition (4+1) **2-42** et **2-45** à partir d'un intermédiaire zwitterionique stable **2-44** (schéma 2-5, voies F et G). Tel qu'il a été suggéré précédemment à la section 2.1.1,¹²⁴ les réactions radicalaires entre les dialkoxycarbènes (état triplet) et les diènes ne seront pas considérées au cours de cette thèse. De plus, en raison des effets synergiques entre la portion dialkoxycyclopropane (donneur d'électrons) et le groupement accepteur d'électrons (R^1 ou R^3) de **2-43**, un mécanisme de réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène radicalaire est également exclu.¹⁴⁴

Cycloaddition (4+1) concertée



Cyclopropanation - Réarrangement VCP



Mécanisme purement ionique

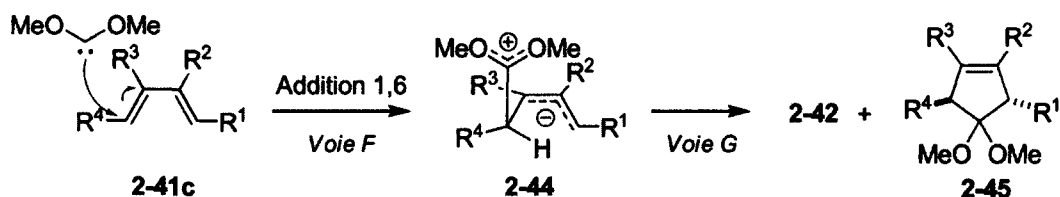


Schéma 2-5

Dans le but de clarifier ce casse-tête mécanistique, Luc Boisvert a entrepris une étude sur le mécanisme de la cycloaddition (4+1) rapportée au schéma 2-4b entre le diène 2-24 et le diméthoxycarbène 2-2 (schéma 2-6). Suite à l'isolation du cyclopropane 2-47 à basse température (PhMe, 111°C), il a été démontré que la formation de *syn*-2-26 procédait fort probablement par une cycloaddition (4+1) concertée (schéma 2-5, voie A).¹⁴¹ En effet, lorsque soumis de nouveau aux conditions de réaction de cycloaddition (4+1) (PhCl, 132°C), 2-47 s'est majoritairement converti en inconnu 2-48 (schéma 2-6, voie H). Les produits *syn*-2-26 et *anti*-2-26, qui peuvent résulter d'un réarrangement VCP concerté (schéma 2-6, voie C) ou d'un réarrangement zwitterionique (schéma 2-6, voies D et G) du vinylcyclopropane 2-47, ont également été isolés dans de faibles proportions. La séquence des voies B et C contribue donc uniquement de façon minoritaire à la production des cycloadduits 2-26. Bien qu'un

mécanisme purement ionique reste accessible (schéma 2-6, voies F et G), l'ensemble des résultats semble indiquer que la formation de *syn*-2-26 s'effectue principalement par une cycloaddition (4+1) concertée (schéma 2-6, voie A).

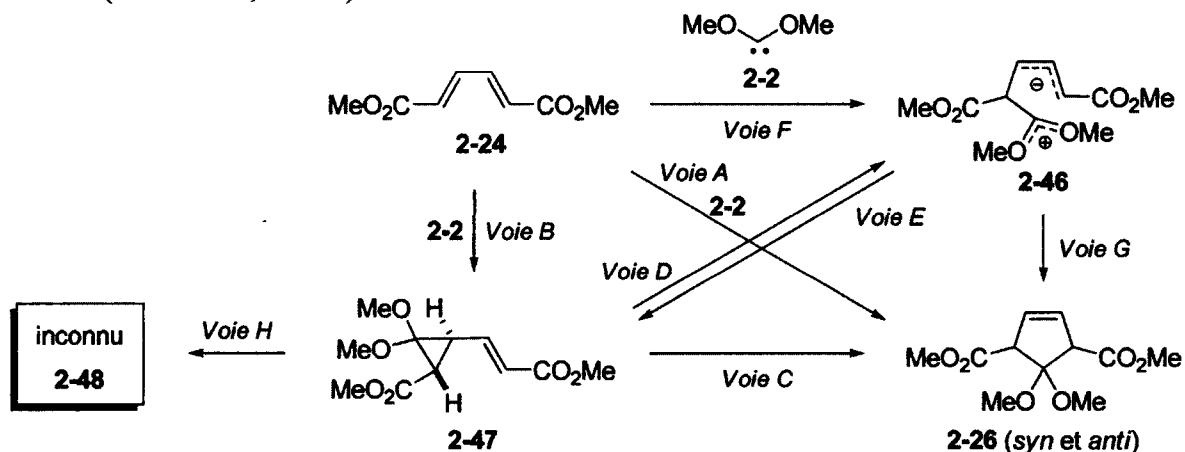


Schéma 2-6

L'utilisation d'un diène symétrique tel que 2-24 a grandement facilité l'étude du mécanisme par une analyse spectrale simplifiée des produits formés et par un nombre réduit de produits et d'intermédiaires potentiels pouvant mener aux cycloadduits de cycloaddition (4+1). Afin d'obtenir des indices supplémentaires sur le mécanisme, Luc Boisvert a aussi étudié la réactivité du diméthoxycarbène 2-2 envers les diènes non symétriques 2-49 et 2-50 (figure 2-4). Ces diènes, qui offrent une réactivité différente de celle de 2-24 (C-1 vs C-4 et C-2 vs C-3), n'ont malheureusement pas fourni de produits de cycloaddition (4+1) ou d'intermédiaires dialkoxycyclopropanes stables. Ils ont plutôt souffert d'isomérisation pour former les nouveaux diènes 2-51 et 2-52.

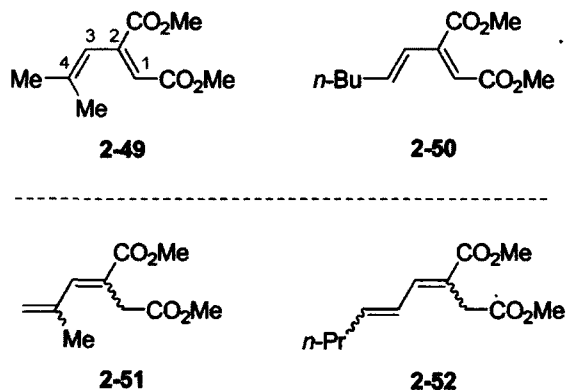


Figure 2-4. Diènes non symétriques ne menant pas à des produits de cycloaddition (4+1).

Des résultats préliminaires ont montré que le diène *Z*-2-53 (figure 2-5) et le diméthoxycarbène 2-2 pouvaient participer à une réaction de cycloaddition (4+1) pour former le cycloadduit correspondant avec un rendement semblable à celui obtenu avec le diène *Z*-2-28 (schéma 2-4c).¹⁴¹ De façon encore plus intéressante, les diènes deutérés *E,Z*-2-54 et *Z,Z*-2-54 ont démontré le même type de réactivité que leur homologue non deutéré *Z*-2-53 tout en conservant l'information stéréochimique du diène de départ lors de leur transformation en produit de cycloaddition (4+1).

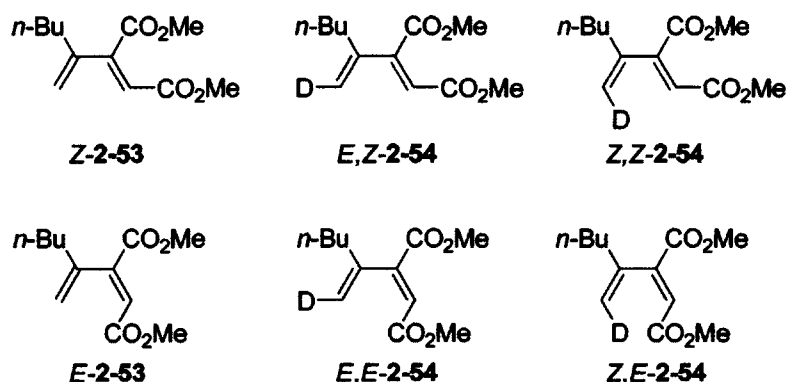


Figure 2-5. Diènes sélectionnés pour l'étude mécanistique de la cycloaddition (4+1).

La première partie de mon projet de recherche consistait donc à compléter l'étude entreprise par Luc Boisvert sur le mécanisme de la cycloaddition (4+1) intermoléculaire entre le diméthoxycarbène 2-2 et les diènes illustrés à la figure 2-5 (*Z*-2-53, *E,Z*-2-54, *Z,Z*-2-54, *E*-2-53, *E,E*-2-54 et *Z,E*-2-54). Auparavant, il était nécessaire de revisiter les réactions illustrées aux schémas 2-4b et 2-6 afin d'identifier l'inconnu 2-48 et d'acquérir une meilleure compréhension des mécanismes en jeu lors de la formation des cyclopentènes 2-26.

2.2. Synthèse de la 2,2-diméthoxy- Δ^3 -1,3,4-oxadiazoline 2-15 et des diènes 2-24, *Z*-2-53, *E,Z*-2-54, *Z,Z*-2-54, *E*-2-53, *E,E*-2-54 et *Z,E*-2-54

La 2,2-diméthoxy- Δ^3 -1,3,4-oxadiazoline 2-15 a d'abord été formée en utilisant le protocole de Warkentin. La cyclisation oxydante de l'hydrazone de l'hydrazinocarboxylate de méthyle 2-57 mène alors au précurseur de carbène 2-15 avec un rendement de 62% (schéma 2-7).¹⁴⁵

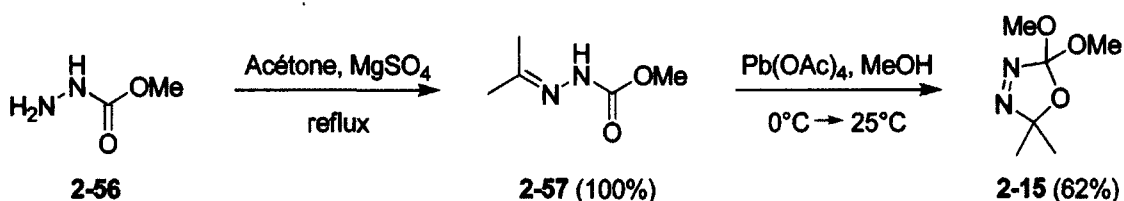


Schéma 2-7

Le diène **2-24** a été synthétisé avec un rendement quantitatif en traitant l'acide (*E,E*)-muconique **2-58** avec du chlorure de thionyle et du méthanol (schéma 2-8).

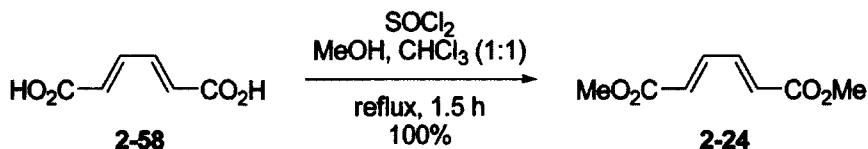


Schéma 2-8

Avant de s'attaquer à la synthèse des diènes deutérés (figure 2-5) et à leur réaction avec le diméthoxycarbène **2-2**, il est important de mentionner que toutes les réactions de cycloaddition (4+1) ont été initialement testées et optimisées sur des substrats non deutérés. Les stannanes *E*-**2-59**¹⁴⁶ et *Z*-**2-59**¹⁴⁷ ont été obtenus par une hydrostannation régiosélective de l'acétylène dicarboxylate de diméthyle **2-60** en présence d'hydruure de tributylétain (schéma 2-9). La géométrie des alcènes a été confirmée par les valeurs des constantes de couplage $^3J_{\text{H vinylique}-^{117}\text{Sn}/^{119}\text{Sn}}$ par RMN ^1H , soit 80 Hz pour *Z*-**2-59** et 47 Hz pour *E*-**2-59**.¹⁴⁸

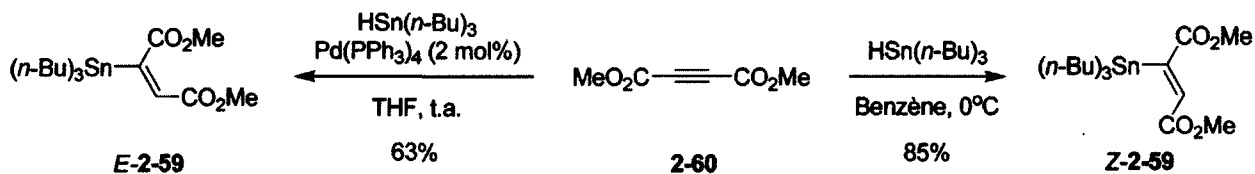


Schéma 2-9

Le bromure vinylique **2-63** a par la suite été obtenu par la protolyse du borane **2-62**, dérivé d'une réaction de bromoboration régiosélective du hex-1-yne **2-61** (schéma 2-10a).^{149,150} Les isomères *Z*-**2-64**

et *E*-2-64 ont été synthétisés de façon similaire : le bromure vinylique *Z*-2-64 a été synthétisé par la deutérolyse de 2-62 (schéma 2-10b) tandis que l'isomère *E*-2-64 a été formé à la suite de la protolyse du borane 2-66, dérivé d'une réaction de bromoboration de l'alcyne deutéré 2-65 (schéma 2-10c).¹⁵¹ La pureté isomérique des produits deutérés obtenus s'est avérée être excellente dans tous les cas (*Z*-2-64 = 96:4 et *E*-2-64 = 93:7, ratios déterminés par RMN ¹H).

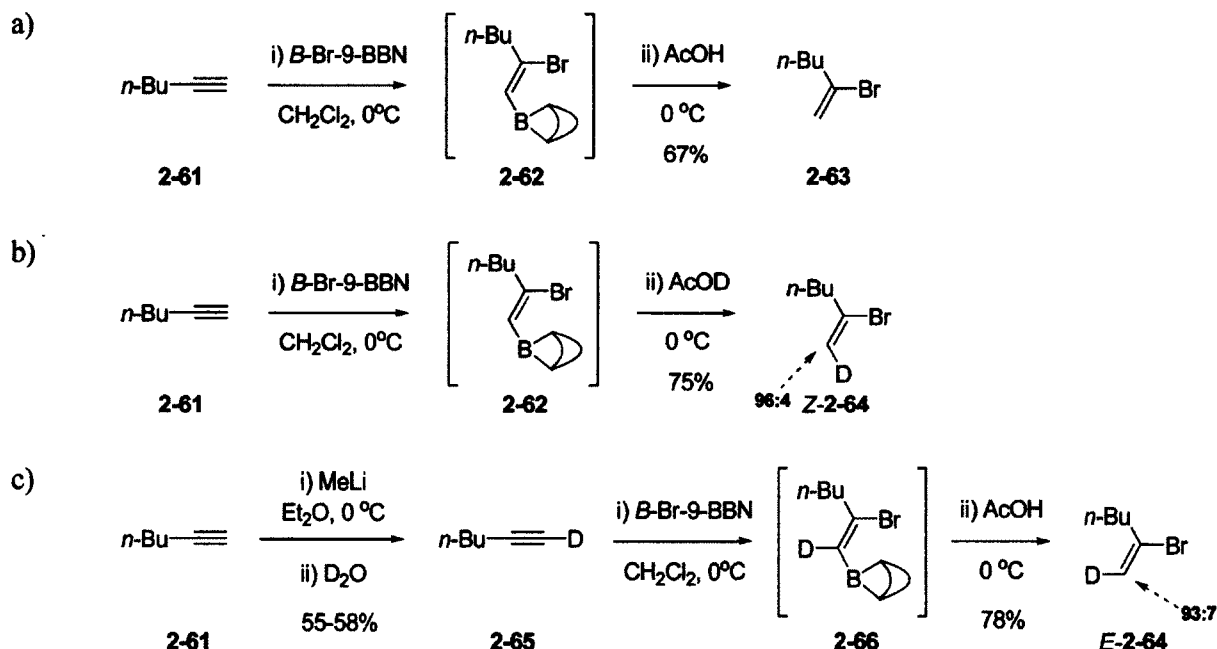
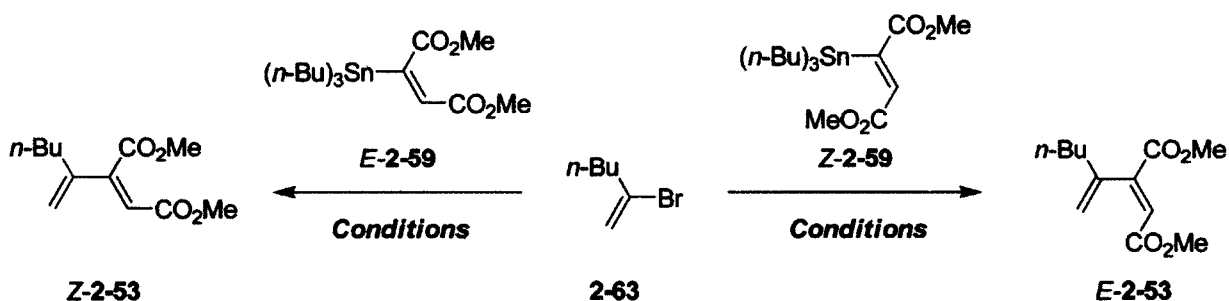


Schéma 2-10

Les diènes non deutérés *Z*-2-53 et *E*-2-53 ont alors été assemblés par un couplage de Stille entre le bromure vinylique 2-63 et les stannanes *Z*-2-59 et *E*-2-59. Le tableau 2-2 montre les systèmes catalytiques et les nombreuses conditions réactionnelles qui ont été testées. L'utilisation des conditions initialement développées par Luc Boisvert à température ambiante (rendement rapporté de 71% pour la formation de *Z*-2-53)¹⁴¹ s'est étrangement soldée par de très faibles rendements pour les diènes *Z*-2-53 et *E*-2-53 (entrées 1 et 3). À la lumière des nombreux essais pour la synthèse de *E*-2-53, nous avons remarqué que l'exclusion minutieuse de l'oxygène par un bullage d'argon prolongé inhibait complètement la réaction à 25°C (entrée 4) alors qu'une réaction avec un bref bullage d'argon fournissait le produit désiré de façon non reproductible tout en favorisant la formation du produit d'homocouplage du stannane (non montré) (entrées 6-10).¹⁵² De tels comportements en présence et en l'absence d'oxygène pourraient être expliqués par un mécanisme d'addition oxydante radicalaire entre Pd(PPh₃)₄ et le bromure vinylique 2-63 à température ambiante.¹⁵³ Des réactions sans oxygène à des

températures de 70°C ont finalement permis de procéder avec fiabilité à la formation des diènes *Z-2-53* et *E-2-53* avec des rendements de 83 et 41% respectivement (entrées 2 et 5). La géométrie des diènes a été confirmée par spectroscopie NOESY.

Tableau 2-2. Optimisation des conditions réactionnelles pour la formation des diènes *Z-2-53* et *E-2-53*.



Entrée	Diène	Catalyseur	Ligand / Additif	Solvant ^a	Température	Temps de rx	Rdt	Commentaire
1	<i>Z-2-53</i>	Pd(PPh ₃) ₄	- / CuI	DMF	25°C	88 h	- ^b	Conversion à 20%, non reproductible
2		Pd(PPh₃)₄	- / CuI	DMF^c	70°C	2 h	83%	Reproductible
3	<i>E-2-53</i>	Pd(PPh ₃) ₄	- / CuI	DMF	25°C	48 h	8% ^{b,d}	Non reproductible
4		Pd(PPh ₃) ₄	- / CuI	DMF ^c	25°C	48 h	-	Exclusion de O ₂ : absence de <i>E-2-53</i>
5		Pd(PPh₃)₄	- / CuI	DMF^c	70°C	16 h	41%^{b,d}	Reproductible
6		Pd(PPh ₃) ₄	- / CuI	Dioxane	25°C	215 h	18% ^{b,d}	Non reproductible
7		Pd(PPh ₃) ₄	- / CuI	PhMe	25-50°C	95 h	-	Conversion à 47%
8		Pd(PPh ₃) ₄	- / CuI	THF	30°C	95 h	54% ^{b,d}	Non reproductible
9		Pd(PPh ₃) ₄	- / CuI	THF	30°C	335 h	38% ^{b,d}	Non reproductible
10		Pd(PPh ₃) ₄	- / CuI	THF	30°C	625 h	31% ^{b,d}	Non reproductible
11		Pd(PPh ₃) ₄	- / CuI	THF	30°C	145 h	47% ^{b,d}	Rx à l'air ambiant
12		PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	THF	30°C	65 h	-	Trace de <i>E-2-53</i>
13		Pd ₂ (dba) ₃	AsPh ₃ / -	THF	30°C	65 h	-	Absence de <i>E-2-53</i>
14		Pd ₂ (dba) ₃	PCy ₃ / CuI	THF	30°C	45 h	-	Trace de <i>E-2-53</i>
15		Pd ₂ (dba) ₃	(<i>t</i> -BuPH)BF ₄ / CsF	NMP	25°C	50 h	-	Absence de <i>E-2-53</i>
16		Pd(OAc) ₂	PCy ₃ / CuI	THF	30°C	45 h	-	Absence de <i>E-2-53</i>

a) Après l'ajout des réactifs sous argon, la solution a été dégazée en bullant de l'argon pendant 5 minutes (à l'exception des entrées 2, 4, 5 et 11). b) Observation du produit d'homocouplage. c) La quantité d'oxygène dans le milieu réactionnel a été minimisée en ajoutant les réactifs dans une boîte à gants et en bullant de l'argon dans le milieu réactionnel pendant 30 à 45 minutes à 0°C. d) Observation du produit d'isomérisation *Z-2-53*.

Bien qu'une température plus élevée ait rendu les résultats de la réaction de formation de *E*-2-53 plus reproductibles, elle a également engendré une diminution importante du rendement (41%). En effet, afin de minimiser l'isomérisation de la double liaison en C1-C2 du diène *E*-2-53 à 70°C, il a été nécessaire d'interrompre la réaction avant la conversion totale des produits de départ en diène désiré. Des expériences contrôles ont bien démontré que, lorsque resoumis aux conditions de couplage (Pd(PPh₃)₄, CuI, DMF, 60-70°C), le diène *E*-2-53 subissait une isomérisation importante de la double liaison en C1-C2 pour conduire au diène *Z*-2-53. Cette isomérisation procède probablement par la formation de l'intermédiaire 2-67 provenant d'une addition conjuguée sur le diène *E*-2-53 de la triphénylphosphine, elle-même provenant du catalyseur Pd(PPh₃)₄ (schéma 2-11).

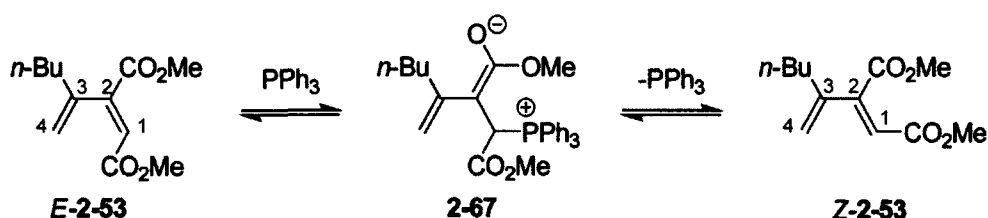


Schéma 2-11

Les diènes deutérés *E,Z*-2-54, *Z,Z*-2-54, *E,E*-2-54 et *Z,E*-2-54 ont par la suite été synthétisés selon les conditions optimales du tableau 2-2 avec des rendements très semblables et de bons ratios isomériques (schéma 2-12). Encore une fois, l'oxygène de l'atmosphère a joué les trouble-fêtes dans les réactions de couplage catalysées au palladium. En plus de causer les problèmes mentionnés précédemment (reproductibilité, homocouplage), sa présence engendrait une diminution de la pureté géométrique des diènes deutérés 2-54 (jusqu'à 80:20). Tel qu'il a été rapporté antérieurement par Stille,¹⁵³ une addition oxydante radicalaire entre le palladium et le bromure vinylique *Z*-2-64 pourrait expliquer cette diminution de la sélectivité. Ce mécanisme permettrait ainsi une inversion partielle du radical généré et résulterait en une légère érosion de la pureté géométrique de l'alcène (schéma 2-13).¹⁵⁴

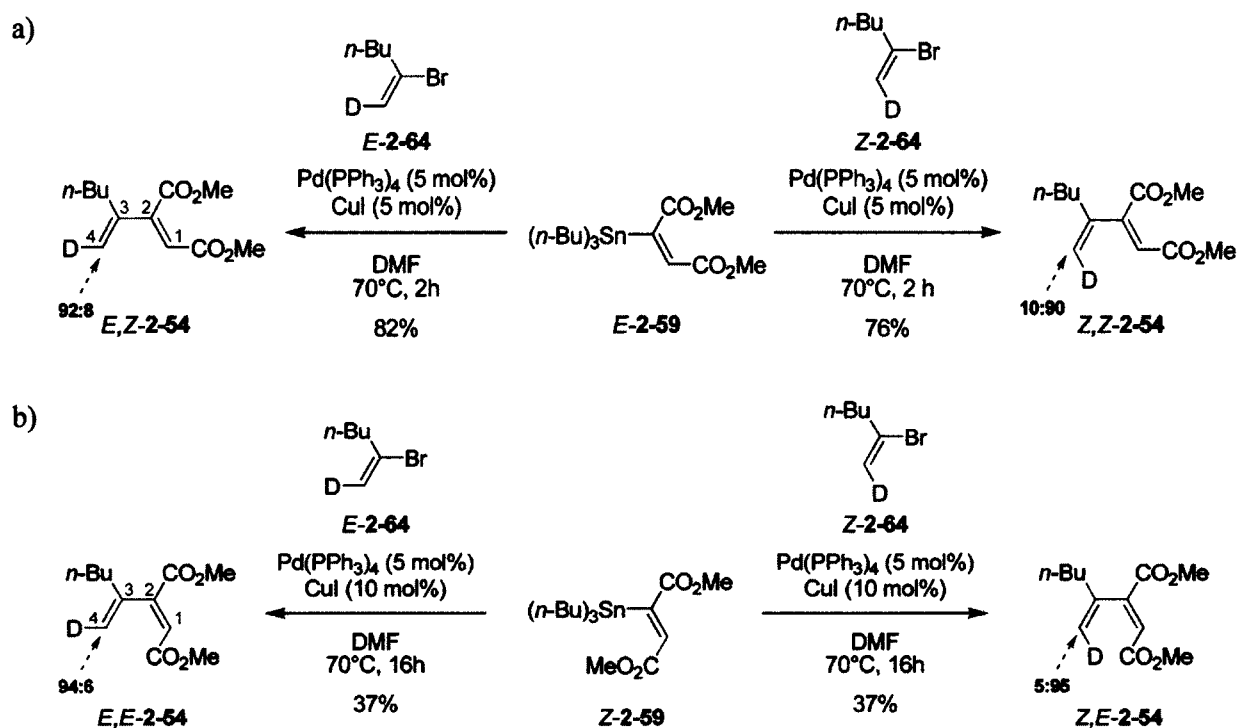


Schéma 2-12

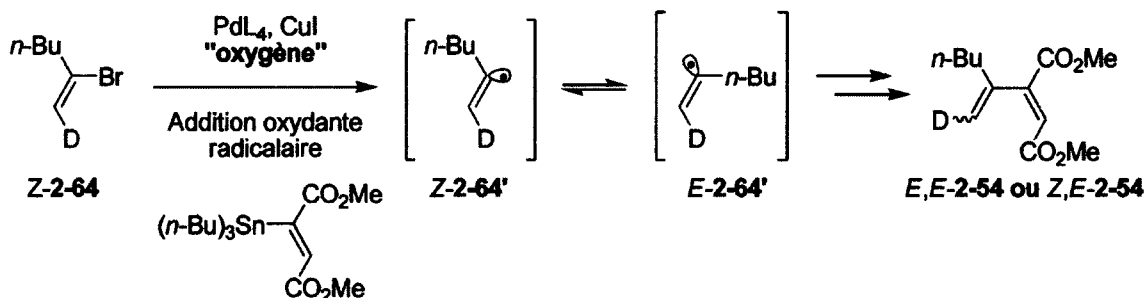
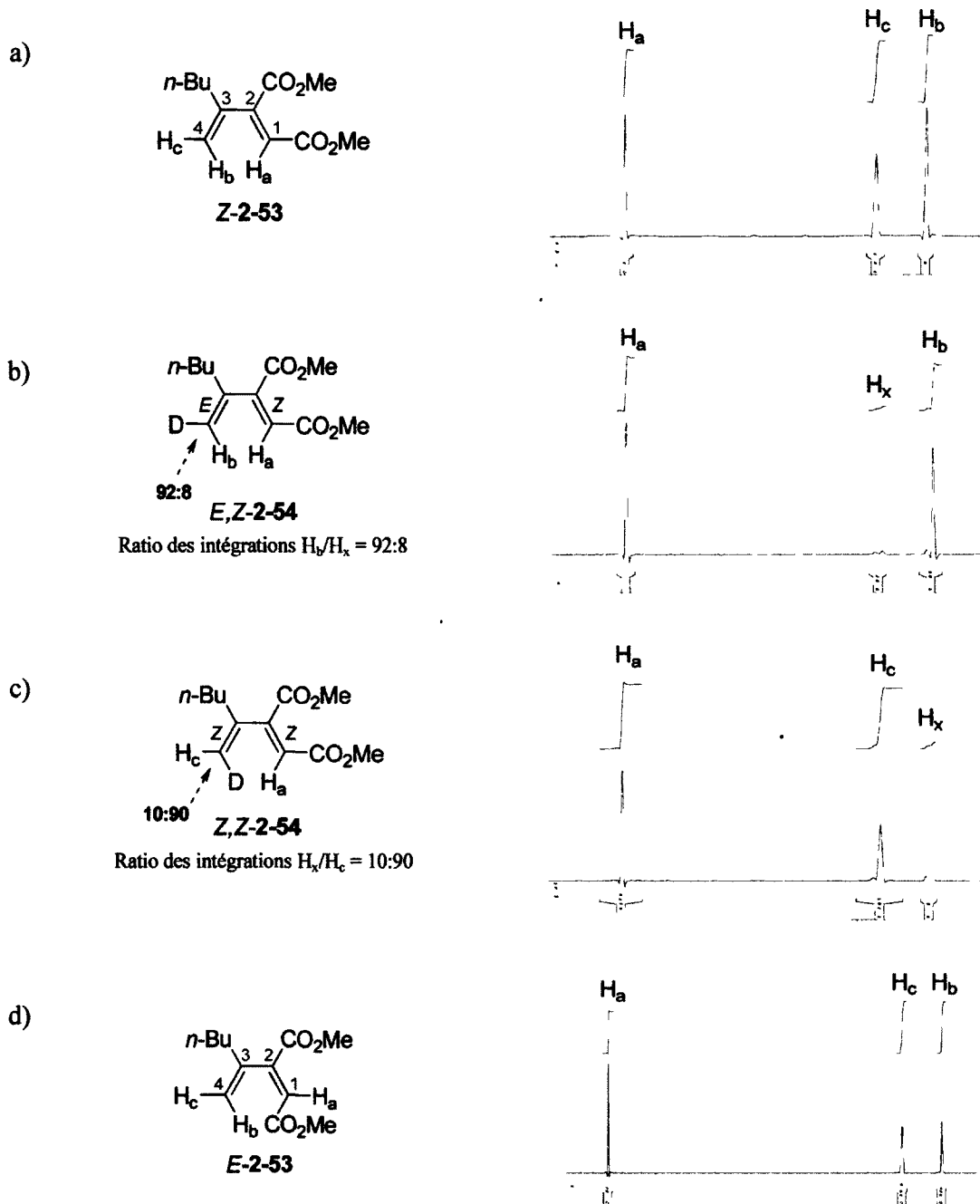


Schéma 2-13

La figure 2-6 montre les spectres RMN ^1H de *Z*-2-53, *E,Z*-2-54, *Z,Z*-2-54, *E*-2-53, *E,E*-2-54 et *Z,E*-2-54 entre 4.5 et 7.0 ppm. Il est possible d'y voir que la substitution de H_b ou H_c par un atome de deutérium fait bel et bien disparaître les signaux correspondants. Pour les isomères *E,Z*-2-54 et *Z,Z*-2-54, les ratios isomériques rapportés proviennent du rapport entre les intégrales H_b et H_x tandis que les intégrales H_c et H_x ont permis de calculer les ratios pour *E,E*-2-54 et *Z,E*-2-54. Dans le cas de chaque diène deutéré, le

signal H_x a pu être attribué avec certitude à l'isomère géométrique deutéré minoritaire (alcène en C3-C4) et aux traces du diène non deutéré correspondant (voir annexe 3).



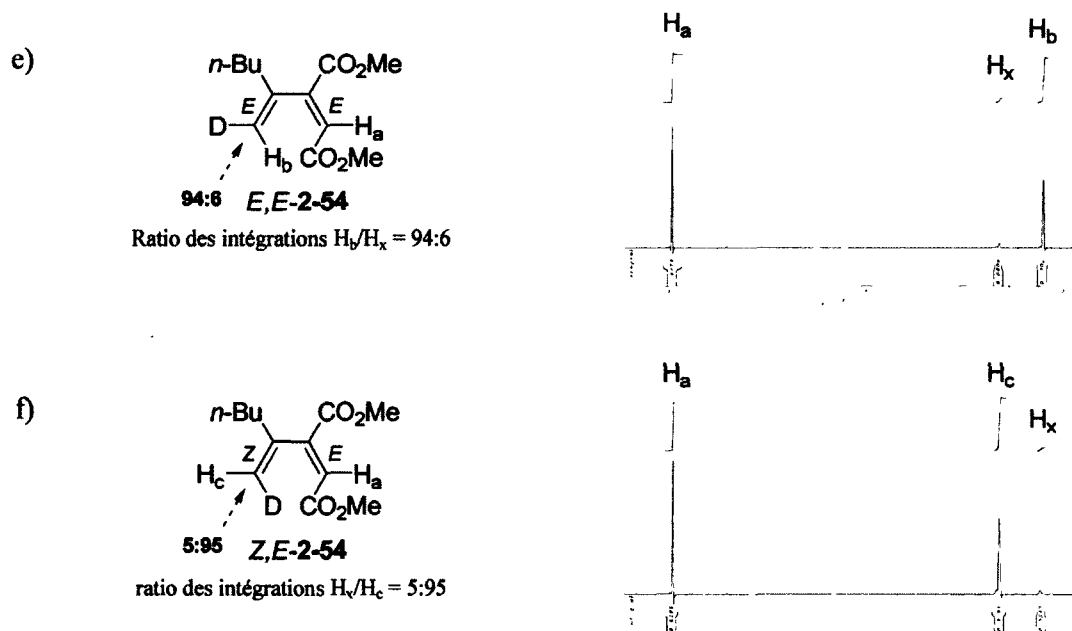


Figure 2-6. Agrandissements des spectres RMN ^1H des diènes *Z*-2-53, *E,Z*-2-54, *Z,Z*-2-54, *E*-2-53, *E,E*-2-54 et *Z,E*-2-54 dans le CDCl_3 .

2.3. Cycloadditions (4+1) intermoléculaires

2.3.1. Généralités

Les réactions de cycloaddition (4+1) ont été effectuées dans un bain thermostaté (± 1 °C). Étant donné que certains produits dérivés de la thermolyse de l'oxadiazoline 2-15 étaient potentiellement sensibles aux traces d'eau ou d'acide, les réactions ont été analysées par RMN ^1H et CPG-SM avant et après l'évaporation du solvant du milieu réactionnel. Ainsi, tous les sous-produits volatils ont pu être détectés et il a été possible de confirmer que les produits observés résultaient d'une réaction avec le diméthoxycarbène 2-2 et non d'une dégradation partielle. De plus, avec la multiplication des exemples de cycloadditions (4+1) intermoléculaires dans nos laboratoires, il a été remarqué que la vaisselle utilisée devait être soigneusement nettoyée avant chaque réaction. En effet, des traces d'impuretés pouvaient diminuer les rendements de la cycloaddition (4+1) de façon importante et parfois favoriser la dimérisation du diène par une réaction de Diels-Alder. Par conséquent, toutes les réactions de thermolyse subséquentes ont été précédées d'un lavage méticuleux de la verrerie (voir partie expérimentale).

2.3.2. Réactions du diméthoxycarbène avec le diène 2-24 et identification de l'inconnu 2-48

Avec le diène 2-24 en main, il a été possible de revisiter la réaction illustrée au schéma 2-6 afin de déterminer la structure de l'inconnu 2-48. La connaissance de celle-ci permettrait enfin de confirmer (ou encore d'infirmer) l'hypothèse mécanistique énoncée précédemment quant au caractère concerté de la cycloaddition (4+1) intermoléculaire. Ainsi, au reflux du toluène (111°C), le diméthoxycarbène dérivé de l'oxadiazoline 2-15 a participé à une cycloaddition (4+1) et à une réaction de (2+1) avec le diène 2-24 (schéma 2-14). À noter qu'un excès d'oxadiazoline 2-15 était nécessaire pour obtenir une conversion satisfaisante du diène vers les produits 2-26 et 2-47. Peu importe la quantité de 2-15 utilisée, le produit de dimérisation du diméthoxycarbène a constamment été observé dans le mélange réactionnel brut dans des proportions importantes. Au total, cinq produits ont pu être isolés : les cyclopentènes *syn*- et *anti*-2-26, le cyclopropane 2-47 et les sous-produits 2-68 et 2-69. Après une série de purifications par chromatographie sur gel de silice très ardues, les produits de cycloaddition (4+1) 2-26 et le dialcoxycyclopropane 2-47 ont pu être obtenus avec des faibles rendements de 19% et 23%, respectivement. Des conditions de purification basiques (Et₃N) ont permis d'éviter une dégradation partielle du cyclopropane 2-47 mais ont causé l'épimérisation de *syn*-2-26 en *anti*-2-26 (tableau 2-3). Lorsque soumis à nouveau aux conditions de réaction de cycloaddition (4+1), les cyclopentènes 2-26 n'ont toutefois subi aucune isomérisation. Les constantes de couplage des protons H³ et H⁴ du cyclopropane des produits 2-47 (³J_{H³-H⁴} = 6.1 Hz) et 2-68 (³J_{H³-H⁴} = 5.0 Hz) ont confirmé leur relation *anti*.¹⁵⁵

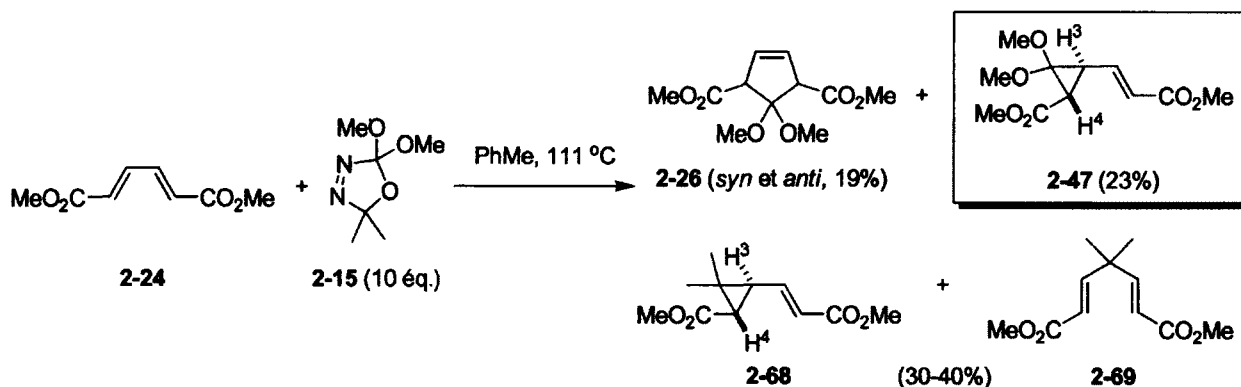


Schéma 2-14

Tableau 2-3. Expérience contrôle par RMN ^1H : isomérisation d'un échantillon de cyclopentènes *syn*-**2-26** et *anti*-**2-26** en présence d'un excès de Et_3N dans le CDCl_3 à la température ambiante.

Entrée	temps (h)	Proportion (%)	
		<i>syn</i> - 2-26 : <i>anti</i> - 2-26 ^a	
1	0	78	22
2	0,5	77	23
3	7,0	55	45
4	70	6	94

À première vue, il serait tentant de conclure que les produits **2-68** et **2-69** résultent d'une réaction entre le diène **2-24** et le diméthylcarbène. Bien que ce dernier ait été détecté à quelques reprises comme produit minoritaire lors de la thermolyse d'oxadiazolines, une réaction intermoléculaire du diméthylcarbène demeure peu probable vu son temps de vie limité (voir section 2.1.1). Une alternative pour la formation de **2-68** et **2-69** implique une réaction entre le diène **2-24** et le diazopropane **2-70**, un composé formé dans de faibles proportions par une voie de décomposition secondaire de l'oxadiazoline **2-15** (schéma 2-1, voie B). Les diverses voies mécanistiques proposées au schéma 2-15 impliquent la formation d'un diazène par une cycloaddition (3+2) entre le diazopropane et un alcène qui est immédiatement suivie d'une perte d'azote moléculaire.¹⁵⁶

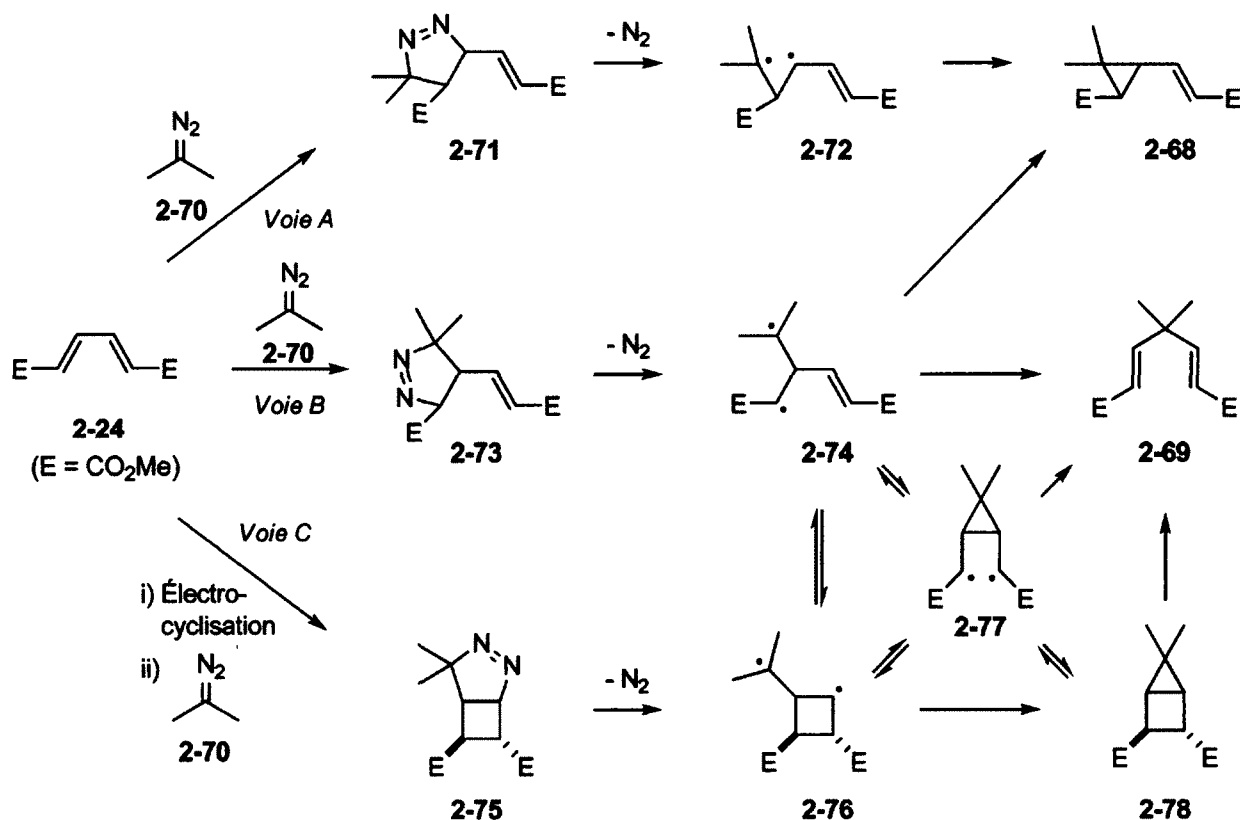


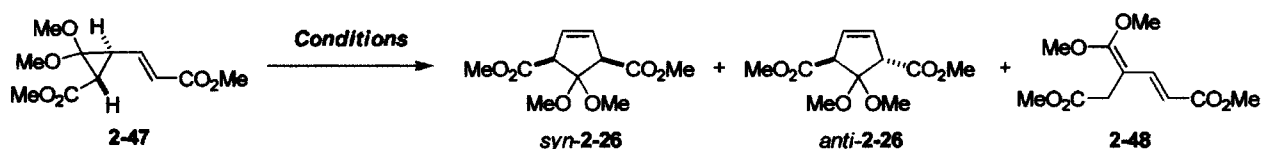
Schéma 2-15 (tiré de la thèse de Luc Boisvert)

L'isolation de 2-68 et 2-69 en aussi grande quantité (30-40%) peut être expliquée par l'utilisation d'un excès d'oxadiazoline 2-15 (10 éq.). Cet excès, qui avait pour but principal de contrer la faible réactivité du diène 2-24 en augmentant la concentration du diméthoxycarbène 2-2, a causé inévitablement l'augmentation de la concentration du diazopropane 2-70 dans le milieu réactionnel. En considérant les rendements illustrés au schéma 2-14 (produits dérivés du diméthoxypropane 2-2 (2-26 et 2-47) = 42%, produits dérivés du diazopropane 2-70 (2-68 et 2-69) = 30-40%) et que le diméthoxycarbène 2-2 est généré préférentiellement lors de la thermolyse de 2-15 (proportion de 90-95%, schéma 2-1c), il paraît évident que le diène 2-24 a une forte préférence pour le diazopropane 2-70 et la cycloaddition (3+2).

Suite à l'isolation du cyclopropane 2-47 (schéma 2-14), la thermolyse de ce dernier a pu être effectuée dans le benzène, le nitrométhane, le toluène et le chlorobenzène pour former majoritairement l'inconnu 2-48¹⁵⁷ ainsi que les cycloadduits *syn*-2-26 et *anti*-2-26 dans des proportions moindres (tableau 2-4). La formation de 2-48 proviendrait d'une migration formelle 1,2 d'un proton sur le zwitterion résultant de l'ouverture de 2-47. Étonnamment, des expériences effectuées par Luc Boisvert dans le passé n'ont pas

permis de piéger cet intermédiaire zwitterionique à l'aide d'additifs (H₂O, MeI, *p*-benzoquinone, benzaldéhyde, DMAD).¹⁴¹

Tableau 2-4. Thermolyse du cyclopropane 2-47 dans différentes conditions réactionnelles.



Entrée	Solvant	Température (°C)	Temps de rx	Proportion dans le produit brut (%) ^a				Rendement (%) ^b		
				2-47	syn-2-26	anti-2-26	2-48	syn-2-26	anti-2-26	2-48
1 ^c	PhH	80	16 h	73	4,5	0,5	23	-	-	-
2 ^c	CH ₃ NO ₂	90	15 h	0	42	8	50	-	-	-
3 ^c	PhMe	111	17 h	0	15	2	83	-	-	-
4	PhCl	132	17 h	0	31	2	67	14	4	63

a) Les proportions ont été calculées par l'analyse du produit brut par RMN ¹H. b) Rendements obtenus après purification sur CCM préparative traitée avec de la Et₃N. c) Valeurs tirées de la thèse de Luc Boisvert.¹⁴¹

Lorsqu'il a été chauffé seul dans le chlorobenzène à 132°C pendant 17 h, le composé 2-48 s'est avéré être incapable de reformer le cyclopropane 2-47 ou de former les cyclopentènes *syn*-2-26 ou *anti*-2-26. Uniquement du produit de départ 2-48 intact et des produits de décomposition ont pu être observés par RMN ¹H et CPG-SM. Ce résultat a soulevé une question importante : pourquoi 2-48, produit de dégradation du cyclopropane 2-47, n'a jamais été observé dans les conditions classiques de cycloaddition (4+1) (thermolyse de 2-15 et 2-24 directement à 111°C ou 132°C)? Le simple chauffage de l'inconnu 2-48 dans les conditions de réaction de cycloaddition (4+1) a permis de découvrir que ce dernier se décomposait dans de telles conditions (schéma 2-16).¹⁵⁸

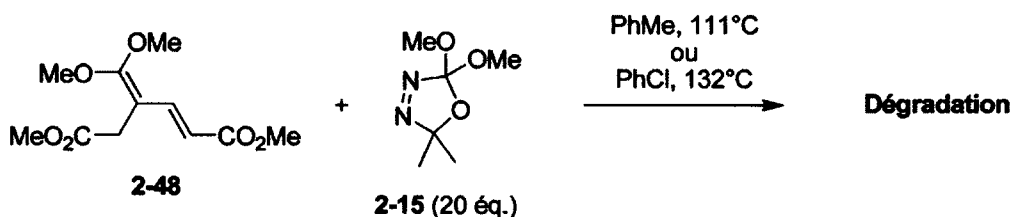
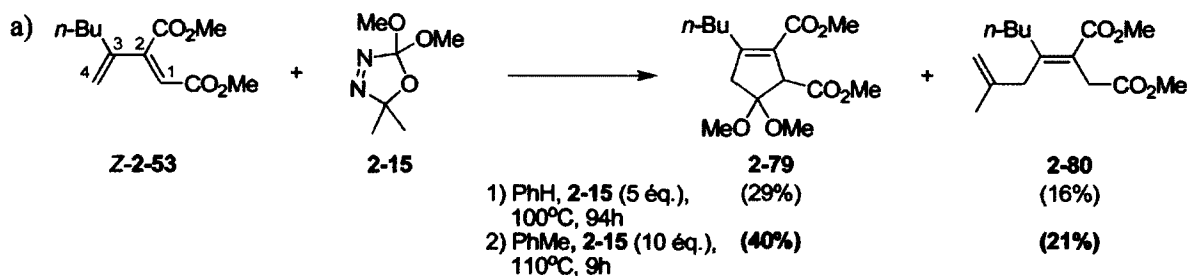


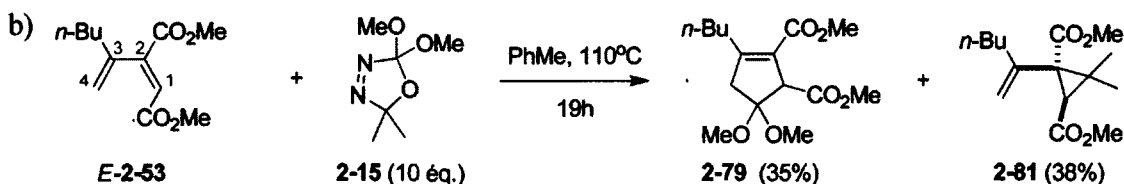
Schéma 2-16

À partir de toutes les informations recueillies sur la réaction entre le diène **2-24** et le diméthoxycarbène **2-2**, il est maintenant possible de conclure avec certitude que le réarrangement du vinylcyclopropane **2-47** contribue uniquement de façon marginale à la formation de *syn*-**2-26** et *anti*-**2-26**. Tel qu'il a été énoncé précédemment à la section 2.1.2, il semble que la formation du cyclopentène *syn*-**2-26** procède principalement par un mécanisme de cycloaddition (4+1) concertée.

2.3.3. Réactions du diméthoxycarbène **2-2** avec les diènes *Z*-**2-53**, *E,Z*-**2-54**, *Z,Z*-**2-54**, *E*-**2-53**, *E,E*-**2-54** et *Z,E*-**2-54**

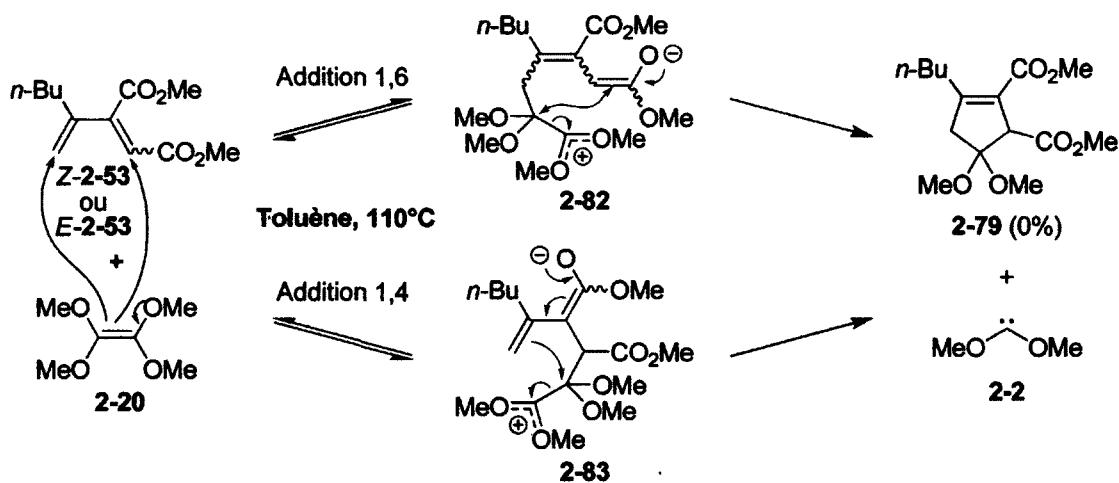
Lors d'études de la réactivité du diène *Z*-**2-53** avec le diméthoxycarbène **2-2**, Luc Boisvert a obtenu ses résultats les plus intéressants en utilisant le benzène comme solvant (schéma 2-17a, conditions 1).¹⁴¹ En tentant d'obtenir à nouveau ces résultats, des problèmes évidents de reproductibilité ont été rencontrés. Après plusieurs expériences non concluantes qui affichaient toutes de faibles conversions, il a été découvert que le problème résidait dans la température du milieu réactionnel. En effet, malgré un chauffage à 100°C dans un bain d'huile, la température du mélange n'était pas suffisamment élevée ($T_{\text{ébullition}}$ du benzène = 80°C) pour générer le diméthoxycarbène (la thermolyse de **2-15** se produit à partir de 100°C). D'autres expériences ont finalement montré que l'excès d'oxadiazoline **2-15** dans le benzène, combiné aux légères pertes de solvant associées au surchauffage du mélange réactionnel à 100°C, permettait d'atteindre des températures internes de 100 à 110°C pour donner **2-79** et **2-80** avec des rendements semblables à ceux obtenus par Luc Boisvert. Dans le but d'améliorer la reproductibilité des résultats et d'obtenir une meilleure conversion, il a été décidé d'utiliser le toluène comme solvant de réaction et d'augmenter le nombre d'équivalents de l'oxadiazoline **2-15** à dix. Ces mesures ont permis d'obtenir **2-79** et **2-80** avec des rendements de 40% et 21% respectivement (schéma 2-17a, conditions 2). De façon similaire, le cycloadduit **2-79** et le cyclopropane **2-81** ont été isolés avec des rendements respectifs de 35% et 38% à partir du diène *E*-**2-53** (schéma 2-17b).





Sch\u00e9ma 2-17

Alors qu'il a d\u00e9j\u00e0 \u00e9t\u00e9 rapport\u00e9 que le t\u00e9tram\u00e9thoxy\u00e9thyl\u00e8ne **2-20** pouvait participer \u00e0 une r\u00e9action de cycloaddition (4+1) avec des bisc\u00e9t\u00e8nes,^{98a} des exp\u00e9riences de contr\u00f4le ont confirm\u00e9 que **2-79** trouvait uniquement son origine par la r\u00e9action du dim\u00e9thoxycarb\u00e8ne **2-2** avec les di\u00e8nes **Z-2-53** ou **E-2-53**. En effet, aucun cycloadduit n'a pu \u00eatre isol\u00e9 lorsque les di\u00e8nes **Z-2-53** ou **E-2-53** ont \u00e9t\u00e9 chauff\u00e9s avec le t\u00e9tram\u00e9thoxy\u00e9thyl\u00e8ne **2-20** dans le tolu\u00e8ne \u00e0 110°C et aucune interconversion entre ces di\u00e8nes (via **2-82** ou **2-83**) n'a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e (sch\u00e9ma 2-18).



Sch\u00e9ma 2-18

En tenant uniquement compte des faibles diff\u00e9rences de rendements illustr\u00e9es au sch\u00e9ma 2-17, il pourrait sembler, \u00e0 premi\u00e8re vue, que la g\u00e9om\u00e9trie de l'alc\u00e8ne en C1-C2 des di\u00e8nes de d\u00e9part ait un effet n\u00e9gligeable sur les r\u00e9sultats de la cycloaddition (4+1). Par contre, les temps de r\u00e9action (9 h vs 19 h) et la nature des sous-produits (**2-80** vs **2-81**) refl\u00e8tent au contraire un profil de r\u00e9activit\u00e9 tr\u00e8s diff\u00e9rent qui d\u00e9pend de la g\u00e9om\u00e9trie de l'alc\u00e8ne en C1-C2. Bien que les sous-produits **2-80** et **2-81** soient tous deux issus d'une cycloaddition (3+2) entre le diazopropane et les di\u00e8nes **Z-2-53** et **E-2-53**, respectivement, la r\u00e9gios\u00e9lectivit\u00e9 de ces r\u00e9actions est diff\u00e9rente (sch\u00e9ma 2-15 et sch\u00e9ma 2-19). Sachant

que le diazopropane préfère réagir avec des alcènes pauvres en électrons,¹⁵⁹ il semble que la géométrie *Z* de l'alcène en C1-C2 du diène *Z*-2-53 provoquerait une conformation telle du diène que l'activation de l'alcène C3-C4 serait plus importante, permettant ainsi la formation initiale du cyclopropane 2-84 par une cycloaddition (3+2) (schéma 2-19a). À l'opposé, le diène *E*-2-53 bénéficierait d'une activation moins importante en position C3-C4 en raison de la disposition *trans* des esters qui peuvent gêner la conformation *s-cis* du diène. La double liaison en C1-C2 réagirait donc préférentiellement avec le diazopropane dans une réaction de cycloaddition (3+2) pour mener, après perte d'azote moléculaire, au cyclopropane 2-81 (schéma 2-19b). Les deux cyclopropanes du schéma 2-19 ont montré une réactivité différente : alors que le cyclopropane 2-81 est stable dans le toluène à reflux, l'intermédiaire suggéré 2-84 subit, quant à lui, une ouverture pour mener éventuellement au diène 2-80. Malgré le fait qu'une ouverture ionique et radicalaire du cyclopropane 2-84 soit envisageable à cette température, l'absence d'isomères de 2-80 (dérivés de l'isomérisation du diradical 2-86) ou de différents produits d'arrachement d'hydrogène semblent appuyer le mécanisme ionique.

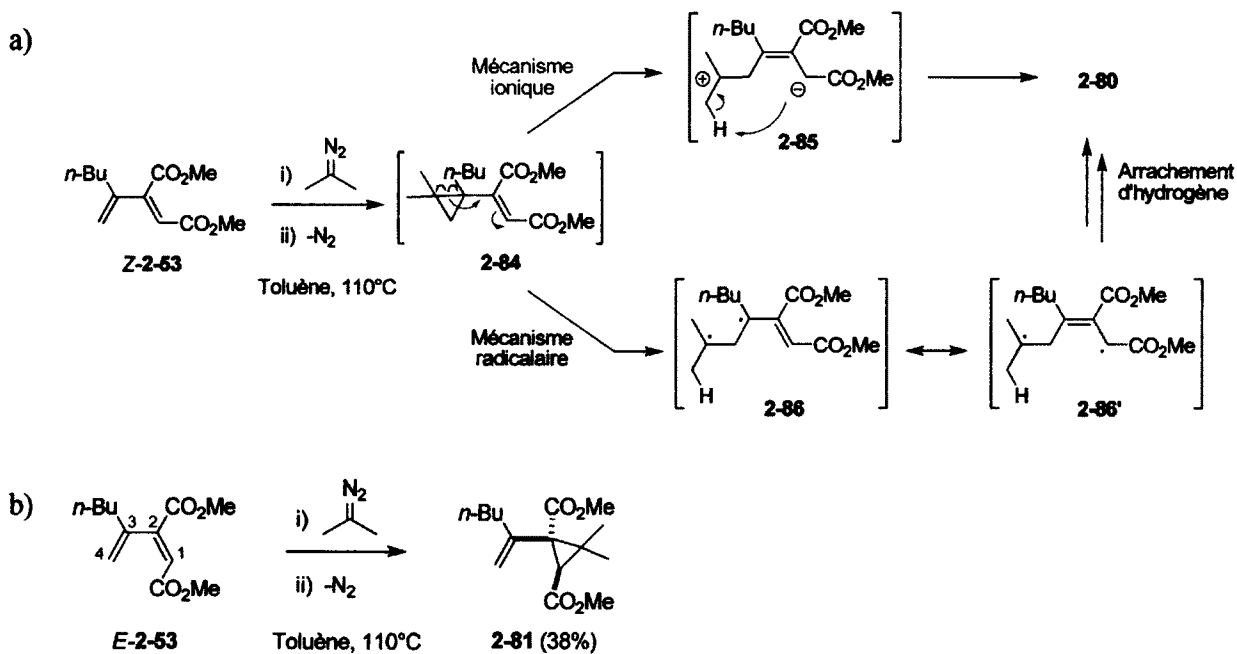


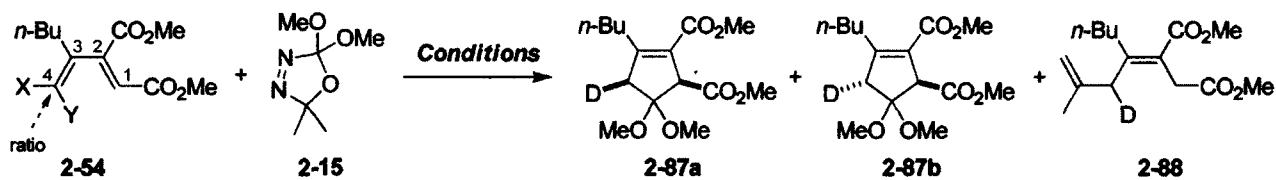
Schéma 2-19

Dans le cas de toutes les réactions impliquant les diènes *Z*-2-53 et *E*-2-53 et l'oxadiazoline 2-15 dans le benzène, ou le toluène, il est primordial de mentionner qu'aucun produit de cyclopropanation dérivé du diméthoxycarbène 2-2 n'a été observé ou même détecté par RMN ¹H ou CPG-SM. Il est donc

impossible d'établir, pour le moment, des parallèles entre la réactivité ou la chimiosélectivité du diméthoxycarbène **2-2** et celles du diazopropane **2-70** envers les diènes **Z-2-53** et **E-2-53**.

L'étude mécanistique de la cycloaddition (4+1) a par la suite été poursuivie sur les substrats deutérés. Lors d'une étude préliminaire, Luc Boisvert a démontré que la thermolyse de l'oxadiazoline **2-15** en présence des diènes **E,Z-2-54** et **Z,Z-2-54** dans le benzène (température interne = 100°C), le toluène (110°C) ou le PhCl (132°C) permettait d'isoler les cycloadduits **2-87a** et **2-87b** avec de faibles pertes d'informations stéréochimiques et de bas rendements. Ainsi, dans le cas du diène **E,Z-2-54**, les cycloadduits **2-87a** et **2-87b** ont été isolés dans des ratios de 93:7 (benzène), 87:13 (toluène) et 85:15 (PhCl) tandis que pour **Z,Z-2-54**, des ratios de 10:90 (benzène), 12:88 (toluène) et 15:85 (PhCl) ont été obtenus.¹⁴¹ Bien que ces ratios diastéréoisomériques soient élevés, les incertitudes sur ces valeurs étaient importantes puisqu'elles ont été estimées à partir des aires sous la courbe de signaux RMN ¹H qui se chevauchent (dans le CDCl₃). De plus, les stéréochimies rapportées pour les cyclopentènes étaient suggérées mais n'avaient pu être déterminées avec certitude. Nous avons donc résolu rapidement ces deux problèmes en effectuant les spectres RMN ¹H de **2-79**, **2-87a** et **2-87b** dans une variété de solvants (CD₃OD, CD₃CN, CD₂Cl₂, acétone-d₆, C₆D₆, toluène-d₈). Le C₆D₆ a permis une séparation optimale des signaux nécessaires pour un calcul fiable des ratios isomériques par RMN ¹H et pour l'observation de corrélations clés en spectroscopie NOESY.¹⁶⁰ Ainsi, il s'est avéré que les stéréochimies relatives initialement suggérées pour les cycloadduits **2-87a** et **2-87b** étaient les bonnes. En utilisant les conditions de réaction optimisées montrées au schéma 2-17, la thermolyse de l'oxadiazoline **2-15** en présence des diènes **E,Z-2-54** et **Z,Z-2-54** dans le toluène à 110°C a donné les produits de cycloaddition (4+1) correspondants dans de bons rendements (43-44%) et avec des diastéréosélectivités opposées de 86:14 et 14:86, valeurs qui témoignent encore une fois d'une légère perte d'informations stéréochimiques lors du processus réactionnel (tableau 2-5, entrées 1 et 2).

Tableau 2-5. Thermolyse de l'oxadiazoline **2-15** en présence des diènes deutérés *E,Z*-**2-54** et *Z,Z*-**2-54**.^a

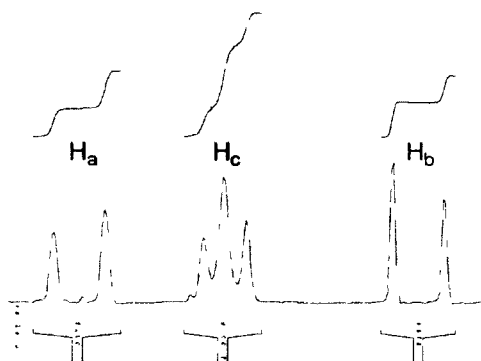
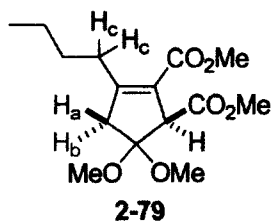


Entrée	Diène	Ratio isomérique ^b (C3-C4)	2-15 (éq.)	Temps de rx	Rdt de 2-87a et 2-87b (ratio) ^a	Rdt de 2-88
1	<i>E,Z</i> - 2-54 (X = D, Y = H)	92:8	10	9 h	43% (86:14)	14%
2	<i>Z,Z</i> - 2-54 (X = H, Y = D)	10:90	10	9 h	44% (14:86)	20%

a) Les réactions ont été faites dans le toluène à 110 °C (température interne du milieu réactionnel). b) Les ratios ont été déterminés par RMN ¹H.

Ces expériences démontrent bien que le sens de la sélectivité de la réaction (4+1) dépend directement de la géométrie de l'alcène en C3-C4 et que la réaction possède un caractère concerté. La figure 2-7 montre un agrandissement entre 2.4 et 3.0 ppm des spectres RMN ¹H dans le C₆D₆ des produits **2-79**, **2-87a** et **2-87b** obtenus respectivement à partir des diène **2-53**, *E,Z*-**2-54** et *Z,Z*-**2-54**.

a)



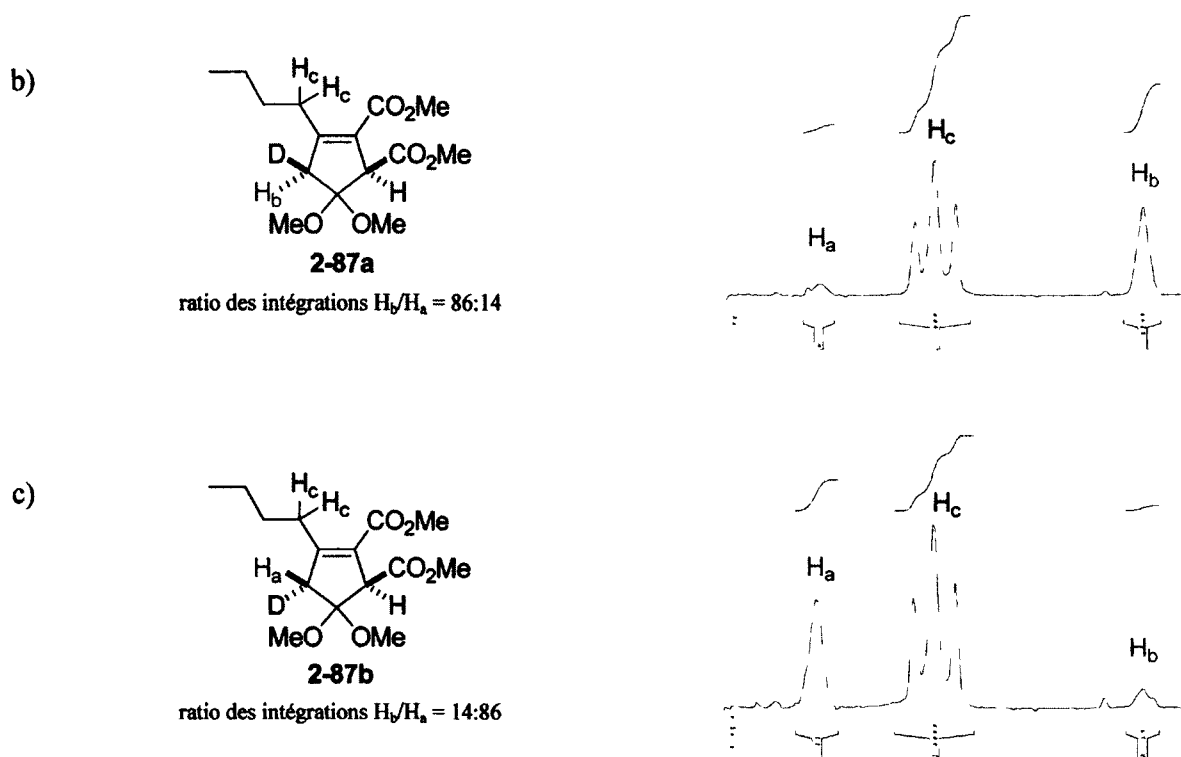
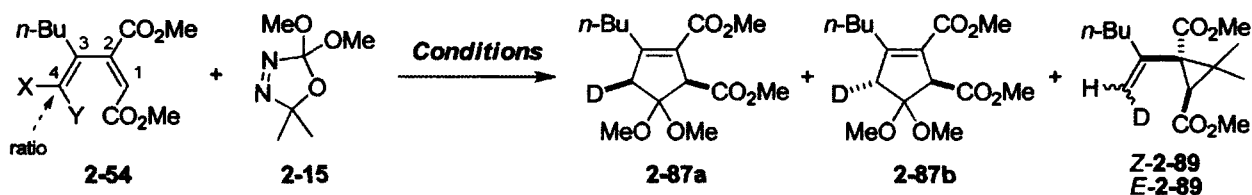


Figure 2-7. Agrandissements entre 2.4 et 3.0 ppm des spectres RMN ^1H dans le C_6D_6 des produits **2-79**, **2-87a** et **2-87b**.

Les diènes *E,E*-**2-54** et *Z,E*-**2-54** ont également été convertis en cyclopentènes **2-87a** et **2-87b**. Cependant, des rendements plus bas (5-30%) et des stéréosélectivités opposées beaucoup plus basses ont été observées dans le benzène (tableau 2-6, entrées 1 et 3) et le toluène (tableau 2-6, entrées 2 et 4). Tout comme leurs homologues non deutérés, aucun dérivé de cyclopropanation du diméthoxycarbène **2-2** n'a pu être observé pour les réactions impliquant les diènes *E,Z*-**2-54**, *Z,Z*-**2-54**, *E,E*-**2-54** ou *Z,E*-**2-54**. Seuls des produits secondaires dérivés du diazopropane ont été isolés.

Tableau 2-6. Thermolyse de l'oxadiazoline 2-15 en présence des diènes deutérés *E,E*-2-54 et *Z,E*-2-54.



Entrée	Diène	Ratio isomérique ^a (C3-C4)	2-15 (éq.)	Solvant	Temp. ^b	Rdt de 2-87 (2-87a:2-87b) ^a	Rdt de 2-89 (Z-2-89: E-2-89) ^a
1	<i>E,E</i> -2-54	89:11	5	PhH	100°C ^b	5% (29:71)	-
2	(X = D, Y = H)	94:6	10	PhMe	110°C	23% (40:60)	24% (17:83)
3	<i>Z,E</i> -2-54	10:90	5	PhH	100°C ^b	8% (71:29)	-
4	(X = H, Y = D)	5:95	10	PhMe	110°C	30% (60:40)	16% (85:15)

a) Les ratios ont été déterminés par RMN ¹H. b) Température interne du milieu réactionnel. Temps de réaction = 19 h.

Fait très important, il a été démontré que les pertes de stéréochimie rapportées dans les tableaux 2-5 et 2-6 ne résultent pas d'une épimérisation des composés 2-87a et 2-87b après leur formation. En effet, ces derniers se sont avérés être stables configurationnellement lorsque soumis à nouveau dans les conditions de réaction de cycloaddition (4+1). Il faut mentionner que l'isomérisation en C1-C2 des diènes *E,Z*-2-54 et *Z,Z*-2-54 n'a jamais été détectée non plus par RMN ¹H tout au long de l'étude. Cela élimine donc la possibilité que les pertes d'informations stéréochimiques soient causées par une isomérisation *in situ* des diènes de départ en C1-C2. Il a plutôt été démontré par RMN ¹H que la diminution de sélectivité était principalement causée par l'isomérisation des diènes de départ en position C3-C4 dans les conditions de réaction (tableau 2-7). En effet, lorsque chauffés seuls dans le toluène à 110°C, les diènes *E,Z*-2-54 et *Z,Z*-2-54 ont subi une légère isomérisation en C3-C4 et ont lentement dimérisé par une réaction de Diels-Alder. Les diènes *E,E*-2-54 et *Z,E*-2-54 ont, quant à eux, subi une isomérisation beaucoup plus importante et rapide, probablement causée par la formation réversible de l'intermédiaire 2-90 lors d'une réaction d'électrocyclisation (schéma 2-20). Les superpositions de spectres RMN ¹H ayant servi à cette étude d'isomérisation sont regroupées à l'annexe 3.

Tableau 2-7. Isomérisation des diènes *E,Z-2-54*, *Z,Z-2-54*, *E,E-2-54* et *Z,E-2-54* dans le toluène à 110°C.

<i>E,Z-2-54</i>		<i>Z,Z-2-54</i>		<i>E,E-2-54</i>		<i>Z,E-2-54</i>	
Temps (h)	Ratio isomérique ^a (C3-C4)	Temps (h)	Ratio isomérique ^a (C3-C4)	Temps (h)	Ratio isomérique ^a (C3-C4)	Temps (h)	Ratio isomérique ^a (C3-C4)
0	92:8	0	10:90	0	94:6	0	5:95
2,5	88:12	2	10:90	2	80:20	2	13:87
9	83:17	9	18:82	9	57:43	14	30:70
19	79:21	19	25:75	19	49:51	19	33:67

a) Les ratios ont été déterminés par RMN ¹H.

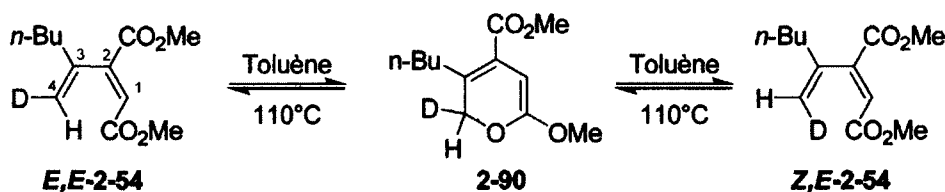


Schéma 2-20

Un suivi par RMN ¹H de la cycloaddition (4+1) entre le diène *E,E-2-54* et le diméthoxycarbène **2-2** en fonction du temps nous a démontré que la réaction procédait initialement avec une stéréosélectivité élevée qui par la suite diminue en raison de l'isomérisation du diène de départ. Ainsi, le ratio *E,E-2-54*:*Z,E-2-54* était de 30:70 après 6 h, 35:65 après 12 h et 40:60 après 19 h. Étant donné la conformation *s-cis* hautement énergétique requise pour une cycloaddition (4+1) concertée, un mécanisme ionique pourrait être aussi en partie responsable de la perte d'informations stéréochimiques dans le cas des diènes *E,E-2-54* et *Z,E-2-54*. Ce mécanisme ionique pourrait aussi expliquer les ratios isomériques plus élevés pour la formation des cyclopropanes *Z-2-89* et *E-2-89* que ceux observés pour les cycloadduits **2-87a** et **2-87b** (tableau 2-6, entrées 2 et 4).

Lorsque toutes les données sont rassemblées, il est possible de supposer que la réaction entre les diènes **2-54** et le diméthoxycarbène **2-2** procède par une cycloaddition (4+1) concertée (schéma 2-21).

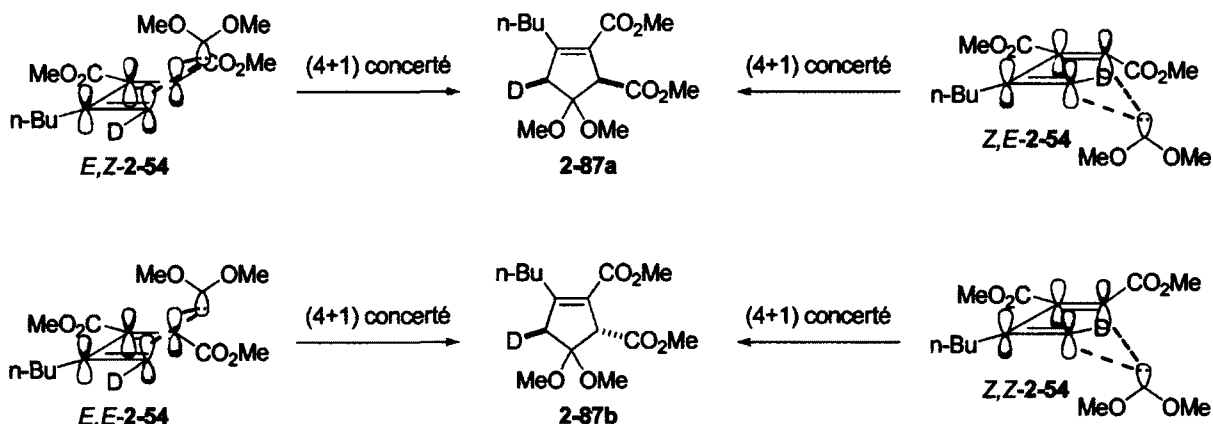


Schéma 2-21

Bien qu'aucun intermédiaire dialcoxycyclopropane n'ait pu être observé ou détecté, la cyclopropanation suivie d'un réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène ne peut être écartée (schéma 2-5, voie B). Les résultats obtenus avec le diène **2-24** tendent néanmoins à désavouer cette voie mécanistique. Enfin, un mécanisme complètement ionique (schéma 2-5, voie F) et l'existence de zwitterions stables (avec rotation libre des liens) ne peuvent expliquer les diastéréosélectivités observées pour les diènes *E,Z*-**2-54** et *Z,Z*-**2-54**. En effet, un mécanisme impliquant l'addition du diméthoxycarbène **2-2** sur la position C1 du diène *E,Z*-**2-54** ou *E,E*-**2-54** formerait des zwitterions énantiomériques **2-91** et *ent*-**2-91** qui mèneraient nécessairement à des rendements et des stéréosélectivités identiques dans les deux cas (schéma 2-22a). Or, des résultats complètement différents ont été obtenus pour les diènes *E,Z*-**2-54** (43%, **2-87a**:**2-87b** = 86:14) et *E,E*-**2-54** (23%, **2-87a**:**2-87b** = 40:60). Les mêmes constats ont été faits pour les diènes *Z,Z*-**2-54** (44%, **2-87a**:**2-87b** = 14:86) et *Z,E*-**2-54** (30%, **2-87a**:**2-87b** = 60:40).

Une attaque du diméthoxycarbène en position 4 des diènes *E,Z*-**2-54** et *Z,Z*-**2-54** (schéma 2-22b) produirait des espèces zwitterioniques énantiomériques **2-92** et *ent*-**2-92** qui auraient aussi mené à des stéréosélectivités identiques et faibles, résultat d'une très faible préférence conformationnelle induite par le centre stéréochimique en C-4 (H vs D) lors de la cyclisation. Les résultats expérimentaux, au contraire, ont fourni des diastéréosélectivités élevées et diamétralement opposées pour les diènes *E,Z*-**2-54** (**2-87a**:**2-87b** = 86:14) et *Z,Z*-**2-54** (**2-87a**:**2-87b** = 14:86). Bien que l'analyse soit plus complexe dans le cas des diènes *E,E*-**2-54** et *Z,E*-**2-54** en raison de leur isomérisation rapide *in situ*, le mécanisme ionique pourrait possiblement être en compétition avec le mécanisme concerté puisque des contraintes conformationnelles importantes existent.

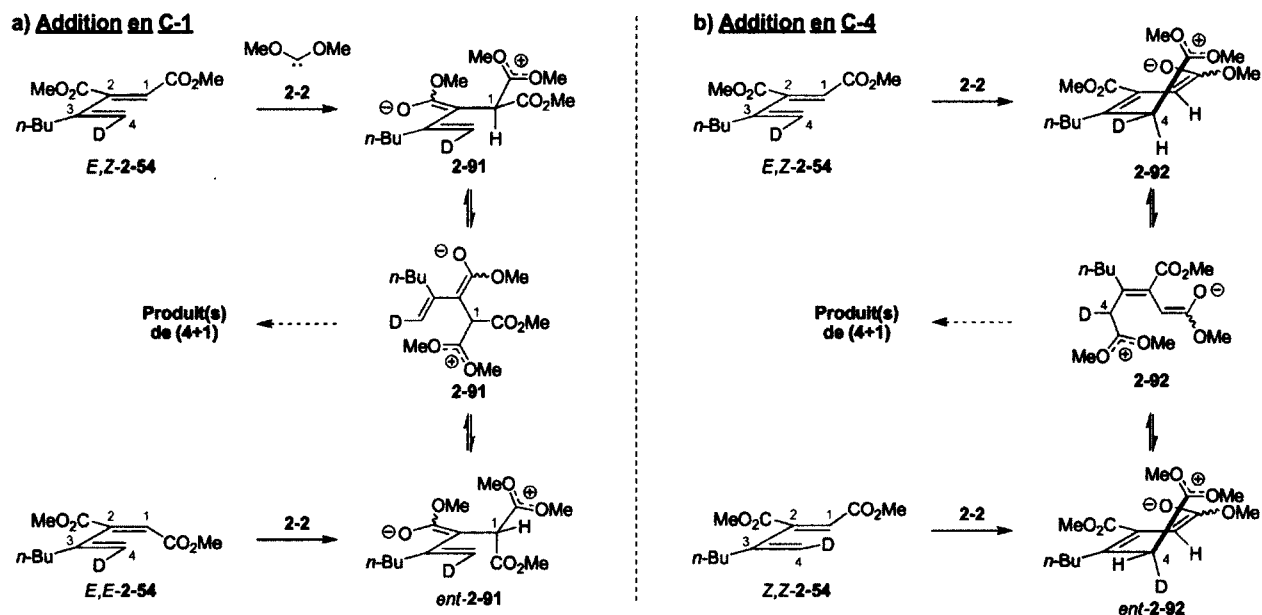


Schéma 2-22

2.4. Conclusions

Il a été démontré avec les résultats obtenus à la section 2.3.2 et 2.3.3 que le mécanisme principal de la cycloaddition (4+1) intermoléculaire entre le diméthoxycarbène 2-4 et les diènes pauvres en électrons 2-24, Z-53, E,Z-2-54, Z,Z-2-54, E-53, E,E-2-54 et Z,E-2-54 semble être concerté. Dans le cas du diène 2-24, la cyclopropanation suivie d'un réarrangement est une voie compétitive qui ne mène pas nécessairement au cyclopentène correspondant. Les réactions de cycloaddition (4+1) impliquant les diènes 2-53 et leurs dérivés deutérés 2-54 ont offert des réactivités et des diastéréosélectivités intéressantes. Même si un mécanisme ionique peut être en opération lorsque des contraintes existent empêchant le mécanisme concerté, l'isomérisation des diènes E,Z-2-54, Z,Z-2-54, E,E-2-54 et Z,E-2-54 explique en bonne partie les pertes de stéréosélectivités observées lors de la formation des cycloadduits 2-87a et 2-87b. Les résultats rapportés au cours du chapitre 2 ont fait l'objet d'une publication en 2007.¹⁶¹

CHAPITRE 3 : ÉTUDE DES POSSIBILITÉS, LIMITATIONS ET DU MÉCANISME DE LA CYCLOADDITION (4+1) INTRAMOLÉCULAIRE IMPLIQUANT DES DIALKOXYCARBÈNES ET DES DIÈNES PAUVRES EN ÉLECTRONS

3.1. Introduction

Il a été démontré au chapitre 2 que la réaction de cycloaddition (4+1) intermoléculaire pouvait être une méthode efficace pour la formation de cyclopentènes. La version intramoléculaire de cette réaction a également été développée par le groupe de recherche du Professeur Spino.^{138,139,140,162} Les systèmes étudiés ont permis de découvrir que la cycloaddition (4+1) intramoléculaire est beaucoup plus efficace et prometteuse que la version intermoléculaire (schéma 3-1). En effet, un seul groupement électroattracteur sur le diène (contrairement à deux pour la réaction intermoléculaire) semble être nécessaire pour obtenir une réactivité intéressante avec des dialkoxycarbènes et pour isoler des produits de cycloaddition (4+1) avec des rendements élevés.

Hadi Rezaei a démontré initialement que des adduits de cycloaddition (4+1) pouvaient être obtenus avec de bons rendements lors de la thermolyse d'oxadiazolines reliées à des diènes activés par un ester méthylique en position 1, et ce, pour des longueurs de chaîne variable ($n = 1-3$) (schéma 3-1a).¹³⁸ De façon inattendue, une inversion partielle de la stéréosélectivité a été observée en passant d'un système bicyclique 5-5 (**3-4a**:**3-4b** = 5:95) à un système bicyclique 6-5 (**3-5a**:**3-5b** = 70:30). Le système bicyclique 7-5 a, quant à lui, mené à un seul cycloadduit. Les stéréochimies relatives de **3-4b**, **3-5a** et **3-5b** ont été déterminées par la diffraction des rayons X de produits dérivés alors que la stéréochimie du bicyclic 7-5 (**3-6a** ou **3-6b**) n'a pu être confirmée.^{138,139} Lors de ses travaux de maîtrise, Francis Bélanger a aussi étudié la thermolyse de l'énone cyclique **3-7**.¹⁴⁰ Les produits de cyclisation **3-8a** et **3-8b** ont été obtenus avec un faible rendement global de 37% (schéma 3-1b). Bien que la jonction de cycle *cis* du produit d'isomérisation **3-8b** ait été déterminée par la diffraction des rayons X, la stéréochimie de **3-8a** en C-1 est malheureusement demeurée inconnue.

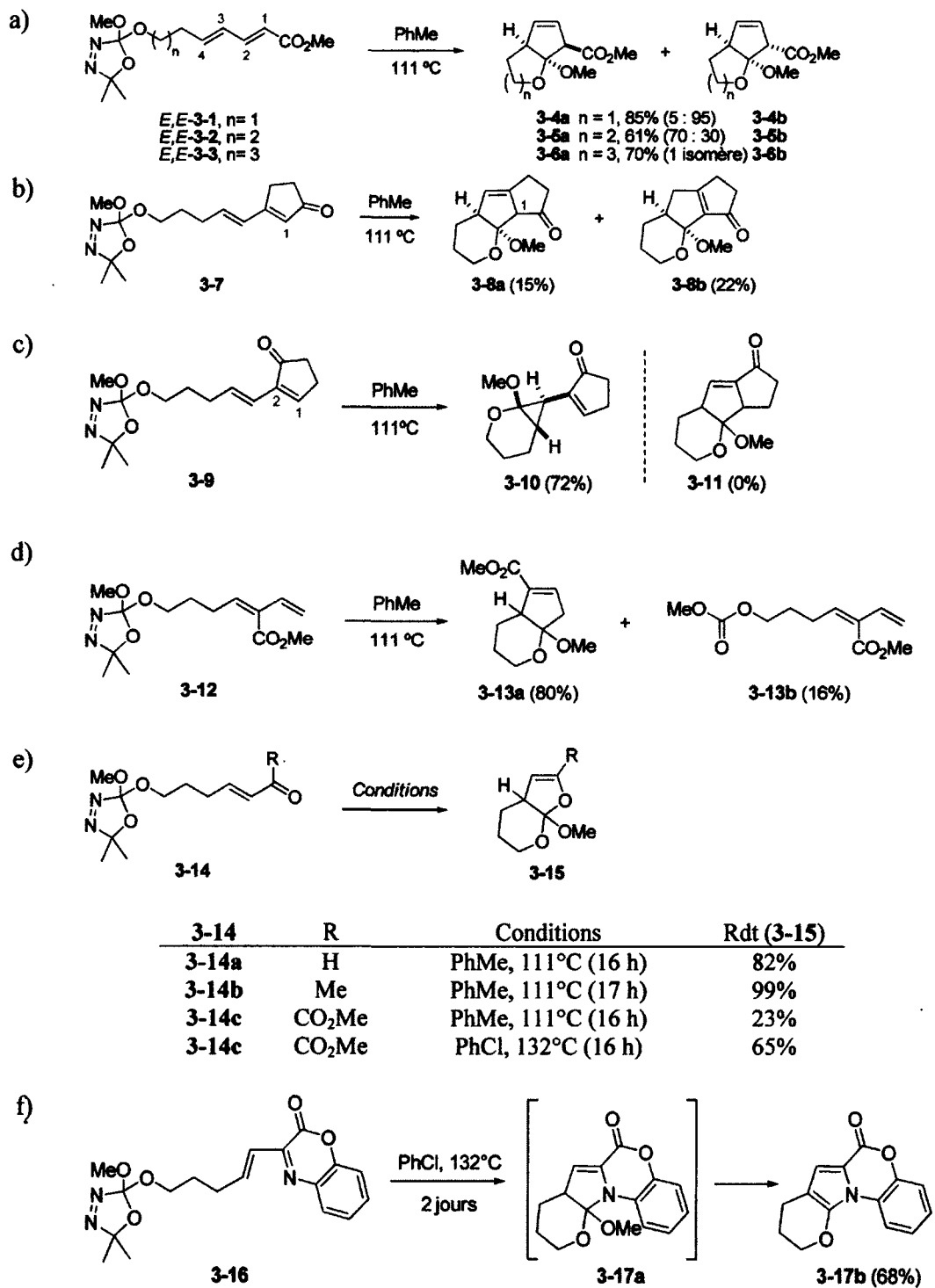


Schéma 3-1

Aucun produit de cycloaddition (4+1) n'a été observé lorsque le groupement ester (CO₂Me) a été transposé à la position 2 du diène (figure 3-1a, diène 3-18). En effet, le diène de départ a dimérisé très rapidement par une réaction de Diels-Alder à la température de la pièce ou au reflux du toluène pour donner le cyclohexène 3-19. Cette réaction a été contrée en utilisant le diène 1,2-disubstitué 3-9, substrat plus encombré en position 1 comparativement à 3-18. Malgré l'essai de plusieurs conditions de réaction, la thermolyse du diène 3-9 n'a cependant pas fourni de cycloadduit de (4+1) 3-11 et le cyclopropane 3-10 a plutôt été isolé à 72% (schéma 3-1c). Il est important de mentionner qu'à l'époque où les travaux ont été réalisés par Francis Bélanger en 2005, des erreurs d'attribution des absorptions des spectres RMN ¹H et ¹³C ont laissé croire que le cycloadduit 3-11 était le produit isolé à 72%. Les travaux présentés à la section 3.3.3 ont permis de rectifier la structure du produit résultant de la thermolyse du diène 3-9. La présence d'un ester méthylique en position 3 du diène a permis d'isoler l'adduit de cycloaddition (4+1) correspondant avec un excellent rendement de 80% (schéma 3-1d). Les travaux de Kristina Dupont-Gaudet ont quant à eux démontré que la cyclisation (4+1) intramoléculaire entre des alkoxy carbènes et des hétérodiènes était possible (schéma 3-1e).¹⁶² Ainsi, l'aldéhyde α,β insaturé 3-14a et la cétone α,β insaturée 3-14b ont fourni les cycloadduits 3-15a et 3-15b, respectivement, avec d'excellents rendements (toluène à reflux) tandis que le cétoester α,β-insaturé 3-14c a nécessité le reflux du PhCl pour donner l'orthoester 3-15c avec un rendement acceptable. De tous les azadiènes testés au cours de l'étude, le composé 3-16 s'est avéré être le seul capable de subir une réaction de cycloaddition (4+1) (schéma 3-1f). Le pyrrole 3-17b a ainsi été le seul produit isolé et résulterait de l'élimination d'une molécule de méthanol.

La figure 3-1 montre des systèmes diéniques dont les produits de thermolyse obtenus ne correspondent pas à des adduits de cycloaddition (4+1). Tel que mentionné précédemment, le diène 3-18 a mené à la dimérisation du diène par une réaction de Diels-Alder (figure 3-1a). Dans le cas des diènes 3-20, 3-21 et *E,Z*-3-1, aucun cycloadduit de (4+1) n'a été détecté (figure 3-1b). En comparant les résultats de thermolyse des diènes *E,Z*-3-1 et *E,E*-3-1 (schéma 3-1a), il semble que la géométrie du diène ait d'importantes conséquences au niveau mécanistique. Cet aspect sera analysé en détail à la section 3.4.1. Finalement, les hétérodiènes azotés 3-22 et 3-23 n'ont pas mené aux produits de cyclisation désirés et ont plutôt donné des produits d'insertion du carbène dans le lien N-H (dans le cas de 3-22) ou d'importantes quantités de produits de décomposition dans le cas de 3-23 (figure 3-1c).

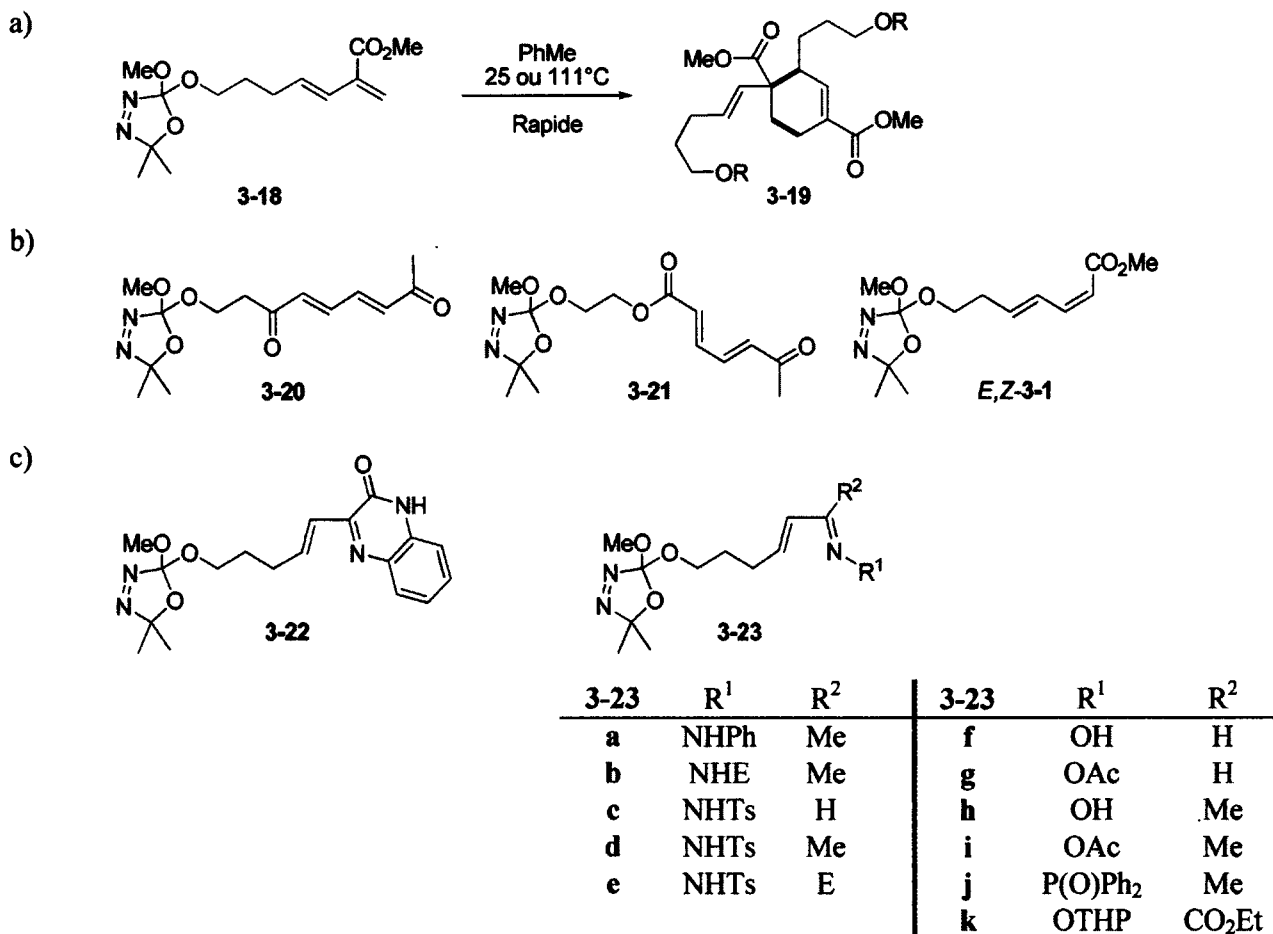


Figure 3-1. Diènes n'ayant pas réagi dans une cycloaddition (4+1) intramoléculaire avec des dialkoxycarbènes.

Les résultats des réactions de cycloaddition (4+1) intramoléculaire entre des dialkoxycarbènes et les diènes ou hétérodiènes affichés au schéma 3-1 et à la figure 3-1 ont permis jusqu'ici de jeter un premier regard d'ensemble sur cette réaction intramoléculaire développée dans nos laboratoires. Malgré l'obtention d'excellents résultats, il nous paraissait nécessaire de recueillir plus d'informations afin de rendre cette méthodologie plus prévisible, tant sur le plan du rendement que de la stéréosélectivité. Pour ce faire, une étude systématique de la cycloaddition (4+1) intramoléculaire a été conçue à partir des dialkoxycarbènes 3-24 (schéma 3-2).

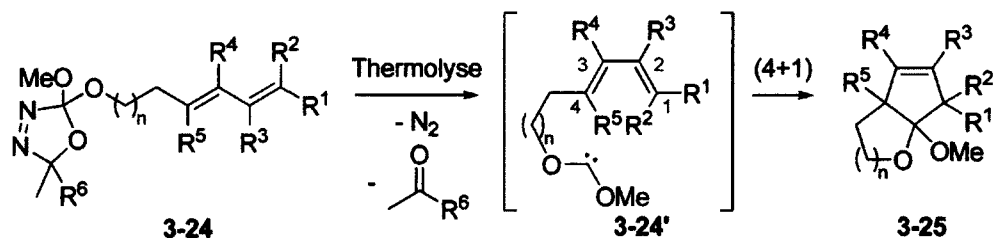


Schéma 3-2

Pour simplifier la discussion, cette étude a été divisée en deux grandes sections : les possibilités et limitations de la cycloaddition (4+1) (section 3.3) et l'étude de son mécanisme (section 3.4). Ainsi, l'influence de la longueur de la chaîne qui porte le carbène ($n = 0-4$), la nature et la position du groupement électroattracteur sur le diène ($R^1-R^5 = \text{CO}_2\text{Me}, \text{SO}_2\text{Ph}, \text{CN}, \text{CHO}, \text{C}(\text{O})\text{R}, \text{NO}_2, \text{CONEt}_2, \text{CF}_3, \text{CH}_2\text{OTBDPS}, \text{H}, \text{B}(\text{pin}), \text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{Ph-NO}_2$) et l'encombrement stérique sur le diène permettront de découvrir, à la section 3.3, le potentiel de cette méthodologie. À la section 3.4, la recherche d'intermédiaires réactionnels, l'étude de l'influence de la géométrie des diènes et des calculs théoriques (en collaboration avec le Professeur Claude Legault) permettront d'expliquer le mécanisme et les stéréosélectivités observées pour la cycloaddition (4+1) intramoléculaire. Mais d'abord, les stratégies adoptées pour la synthèse des précurseurs de carbènes 3-24, généralement simples et efficaces, sont présentées à la section suivante.

3.2. Synthèse des oxadiazolines, précurseurs des dialkoxycarbènes

La synthèse de précurseurs de carbène non symétriques tels que 3-24 s'effectue par la substitution de l'acétate du composé 3-26 par un alcool de type 3-27 en présence d'une quantité catalytique d'acide (schéma 3-3). L'installation de la fonction oxadiazoline se fait généralement en fin de séquence afin d'éviter le trop grand nombre de manipulations chimiques qui pourraient potentiellement mener à sa décomposition. Ce type d'approche, combiné au fait que les oxadiazolines étudiées au cours des 20 dernières années sont structurellement très simples, fait en sorte qu'il n'existe aujourd'hui que très peu de données quant aux conditions de réaction tolérées par la fonction oxadiazoline.

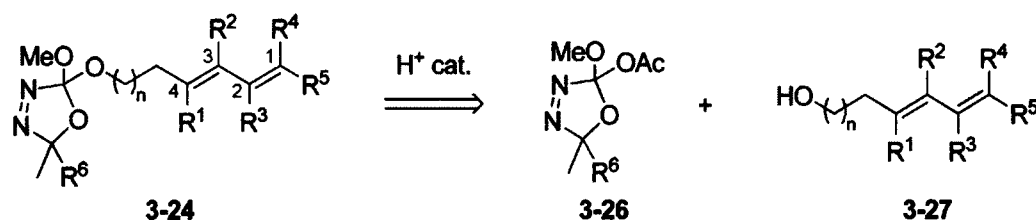


Schéma 3-3

C'est donc avec l'esprit d'accroître nos connaissances sur la réactivité de la fonction oxadiazoline dans diverses conditions réactionnelles que les stratégies de synthèse du composé **3-24** ont été conçues. La présente section regroupe les synthèses de tous les produits qui ont été nécessaires à l'étude des possibilités, limitations (section 3.3) et du mécanisme (section 3.4) de la cycloaddition (4+1) intramoléculaire. Les synthèses des différentes oxadiazolines **3-26** sont présentées à la section 3.2.1 alors que les trois sections suivantes décrivent la synthèse des diènes **3-24** portant un groupement fonctionnel en C-1, C-2 et C-3.

3.2.1. Synthèse des 2-acétoxy-2-méthoxy- Δ^3 -1,3,4-oxadiazolines **3-29** et **3-33a-b**

Tout comme l'analogue 2,2-diméthoxy- Δ^3 -1,3,4-oxadiazoline **2-15** (schéma 2-7), les 2-acétoxy-2-méthoxy- Δ^3 -1,3,4-oxadiazolines **3-29**¹⁶³ et **3-33a-b**^{95a,135} ont été synthétisées en utilisant la méthodologie développée par Warkentin et ses collaborateurs (schéma 3-4). En faisant réagir l'hydrazine **2-56** avec l'acétone ou le composé **3-28**, les hydrazones **2-57** et **3-32** ont été obtenues pour ensuite subir une cyclisation oxydante en présence de Pb(OAc)₄. Les oxadiazolines **3-29** et **3-33a-b** ainsi que les diazènes correspondants (**3-30** et **3-34**) ont alors été isolés. Dans la majorité des réactions subséquentes pour la formation des oxadiazolines de diméthyle, il a été décidé d'utiliser le produit brut composé à 75% de **3-29**.^{164,165} Les oxadiazolines de méthylaryle **3-33a-b** ont quant à elles été générées dans de plus faibles proportions (30%) et étaient accompagnées d'une quantité importante de diazène **3-34**.¹⁶⁶ Alors que **3-29** ($T_{\text{thermolyse}} = 100^\circ\text{C}$) a démontré une stabilité remarquable à température ambiante et lors de son entreposage à 4°C, les deux isomères **3-33a-b** ($T_{\text{thermolyse}} = 50^\circ\text{C}$) ont dû être entreposés à -15°C immédiatement après leur purification pour éviter une décomposition trop importante de l'hétérocycle.

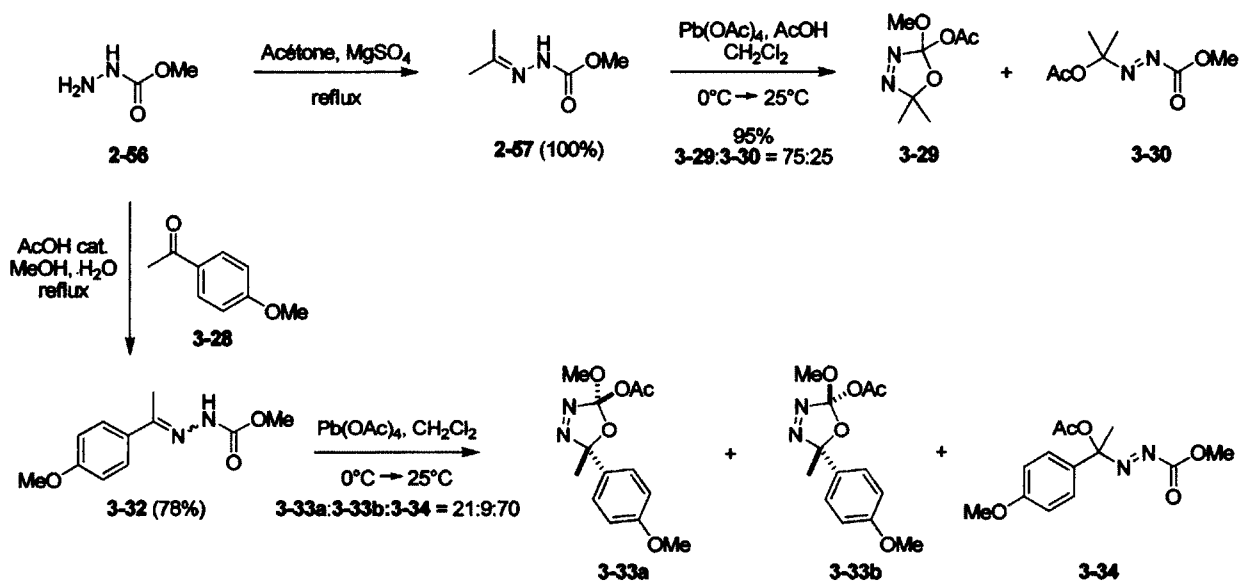


Schéma 3-4

3.2.2. Groupement électroattracteur en C-1

3.2.2.1. Diènes synthétisés pour l'étude de l'influence de la longueur de la chaîne portant le carbène

La figure 3-2 montre les diènes qui ont été synthétisés pour examiner l'influence de la longueur de la chaîne qui porte le carbène sur la formation de composés bicycliques 4-5, 5-5, 6-5, 7-5 et 8-5 par une réaction de cycloaddition (4+1).

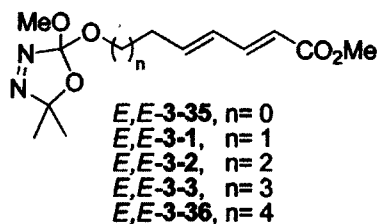


Figure 3-2. Diènes synthétisés avec une fonction ester en C1 ($n = 0-4$).

La synthèse de l'oxadiazoline *E,E*-3-35 a été effectuée en trois étapes sans aucune optimisation avec un rendement global de 10% (schéma 3-5). Tel qu'il a été rapporté par le groupe de Negishi,¹⁶⁷ l'espèce obtenue après hydrozirconation de l'alcool propargylique 3-37 avec le réactif de Schwartz (généralisé *in situ* avec Cp₂ZrCl₂ et DIBAL-H) a réagi avec de l'iode pour donner l'iodo-alcool 3-38. Ce dernier a ensuite substitué l'acétate du composé 3-29 en présence d'une quantité catalytique d'acide camphorsulfonique et l'iodure vinylique 3-39 a été isolé avec un rendement de 82%. Enfin, l'oxadiazoline *E,E*-3-35 a été obtenue par une réaction de Heck entre l'iodure 3-39 et l'acrylate de méthyle dans des conditions semblables à celles développées par Vanderwal.¹⁶⁸ Malgré un faible taux de conversion, nous avons tout de même obtenu le diène *E,E*-3-35 en quantité suffisante (rendement corrigé = 63%) pour explorer sa réactivité en cycloaddition (4+1). Note intéressante, la fonction oxadiazoline ne semble absolument pas affectée par la présence du catalyseur de palladium.

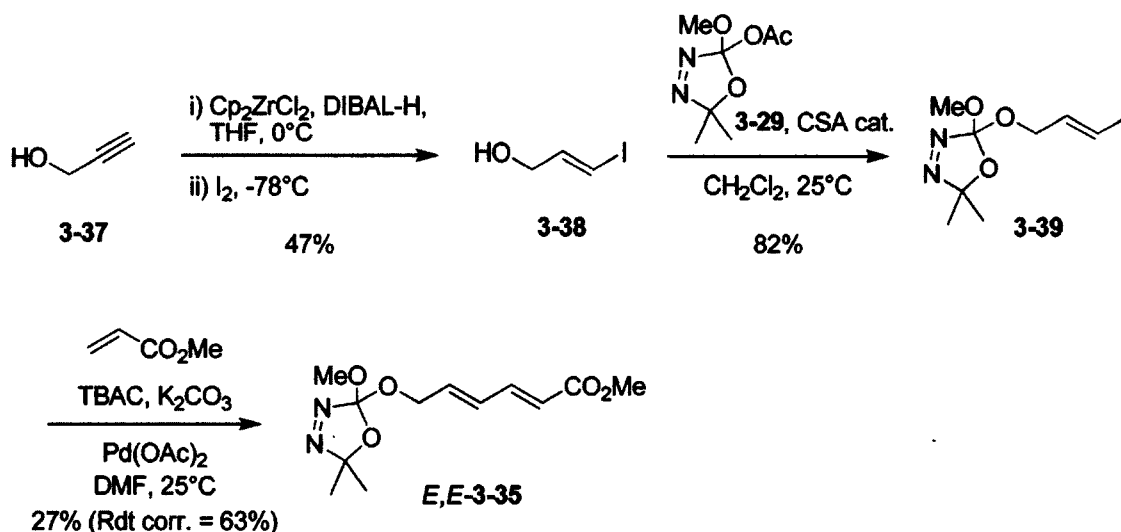


Schéma 3-5

L'oxadiazoline *E,E*-3-1 a été synthétisée selon la séquence réactionnelle rapportée au schéma 3-6, stratégie développée dans le passé par Hadi Rezaei.^{138,139} Ainsi, la monoprotection du 1,3-propanediol (3-40) et l'oxydation de l'alcool résultant dans les conditions de Swern ont permis d'isoler 3-41 avec de bons rendements. La portion diène a ensuite été installée par une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons entre l'aldéhyde 3-41 et le phosphonate 3-46,¹⁶⁹ lui-même formé en deux étapes à partir du *trans*-crotonate de méthyle 3-44. Une réaction de β-élimination du groupement OTBS de l'aldéhyde 3-41 pourrait expliquer le faible rendement obtenu pour l'ester α,β,δ,γ-insaturé *E,E*-3-42. En effet,

lorsque que la même réaction d'oléfination est effectuée sur des aldéhydes semblables ne possédant pas de groupement partant en position β , des rendements plus élevés sont observés (voir synthèse de **3-49** et **3-50** au schéma 3-7). Après le clivage de l'éther silylé de *E,E*-**3-42** en conditions acides, l'alcool *E,E*-**3-43** a participé à une réaction de transcétalisation avec l'oxadiazoline **3-29** en présence d'acide camphorsulfonique pour finalement donner un mélange inséparable d'oxadiazolines *E,E*-**3-1** et *Z,E*-**3-1** (91:9) avec un rendement global de 36% sur cinq étapes.^{170,171}

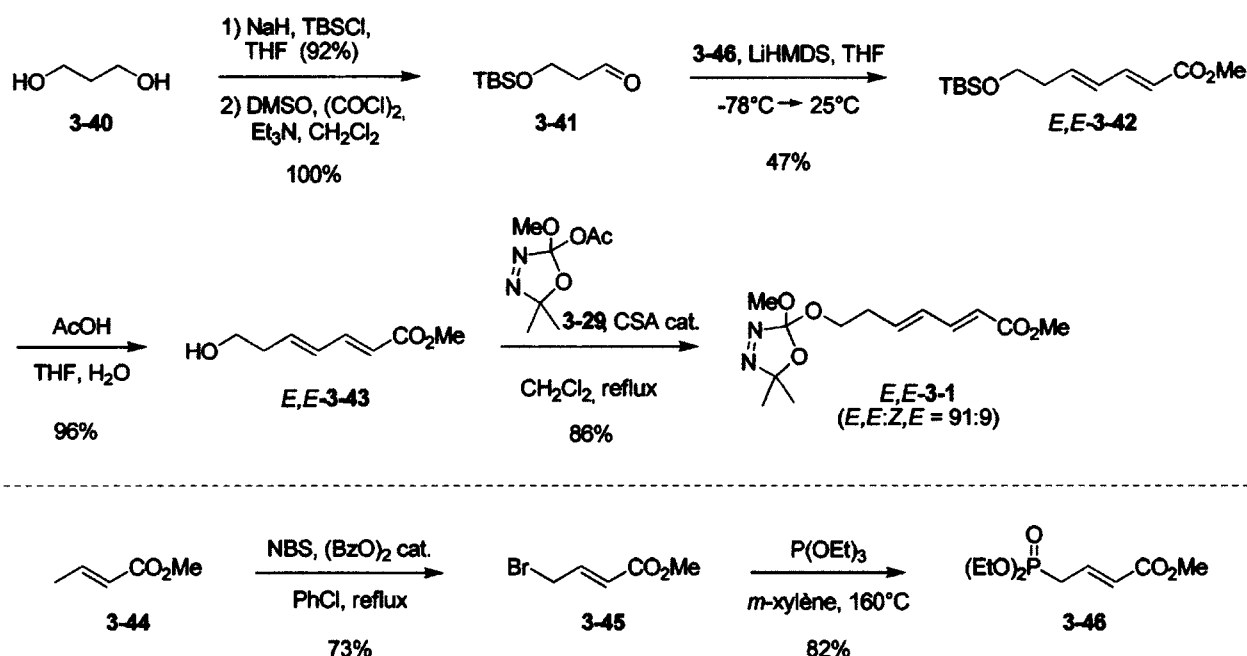


Schéma 3-6

En utilisant la même stratégie, le diène *E,E*-**3-2** a pu être synthétisé en cinq étapes avec un rendement total de 60% (schéma 3-7, voie A, n = 2). L'unique différence se trouve au niveau de l'oxydation de l'alcool primaire issu de la monoprotection du diol **3-53**. Au lieu d'utiliser la procédure de Swern, la réaction d'oxydation a été effectuée avec IBX¹⁷² et un mélange brut constitué de l'aldéhyde **3-47** presque pur a été isolé avec un rendement quantitatif. La voie de synthèse B (schéma 3-7, voie B, n = 2) s'est avérée être une stratégie plus rapide que la voie A pour la synthèse de *E,E*-**3-2** (55% sur trois étapes). Tout d'abord, le 1,4-butane diol **3-53** en excès (3 éq.) a réagi avec l'acétate **3-29** en présence d'acide camphorsulfonique pour donner l'alcool **3-56** qui a ensuite été oxydé¹⁷³ à l'aldéhyde **3-59** avec IBX. La séquence réactionnelle se termine par la réaction de ce dernier avec le phosphonate **3-46**¹⁶⁹

dans une réaction d'oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons pour former majoritairement l'isomère *E,E*-3-2.

De façon semblable, le diène *E,E*-3-3 (schéma 3-7, $n = 3$) a été obtenu avec de bons rendements en utilisant les voies A (50% sur cinq étapes) et B (62% sur trois étapes).

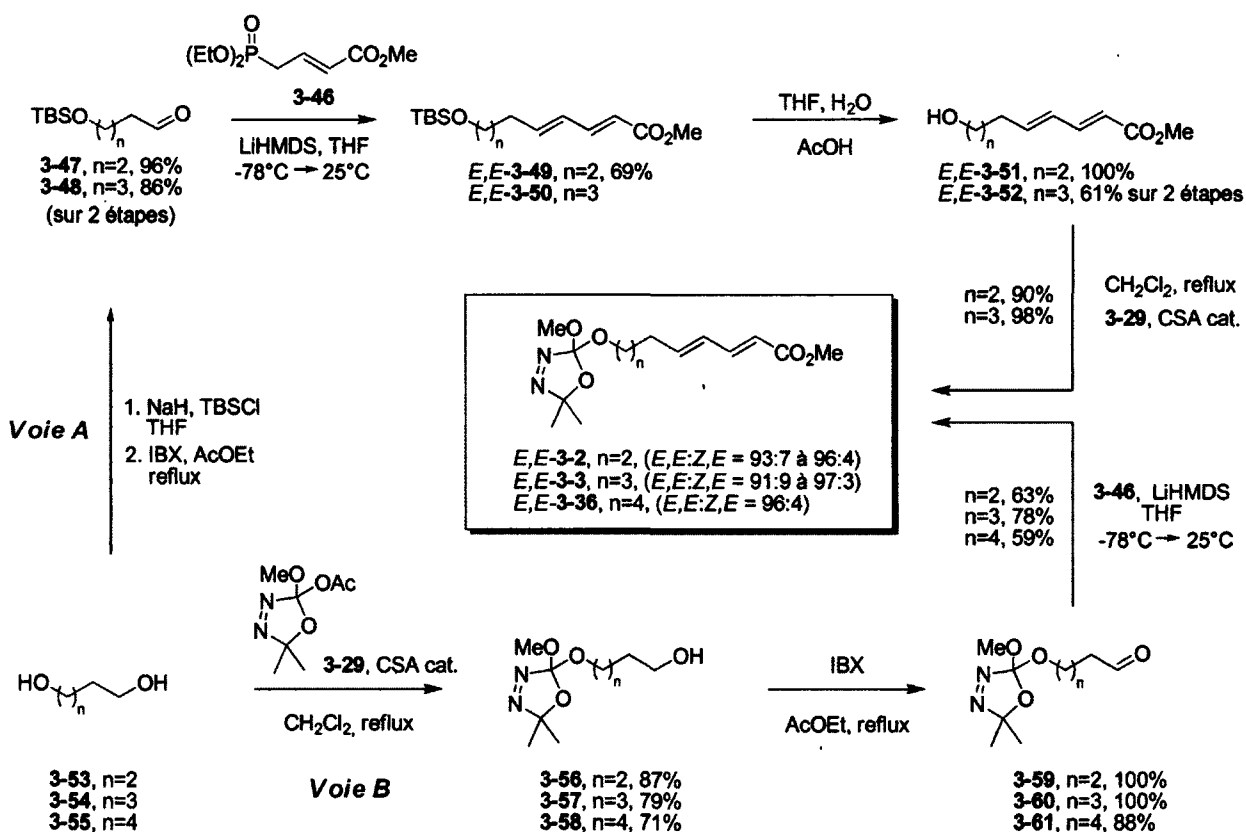


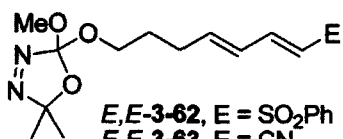
Schéma 3-7

Finalement, la synthèse du diène 3-36 a été réalisée par Marianne Dupuis lors d'un stage à l'été 2008 (schéma 3-7, voie B, $n = 4$). En utilisant à nouveau une séquence de transcétalisation, d'oxydation et d'oléfination, le précurseur de carbène *E,E*-3-36 a été obtenu en trois étapes avec un rendement global de 37%.

3.2.2.2. Synthèse des diènes utilisés pour l'étude de l'influence de la nature du groupement électroattracteur sur le diène

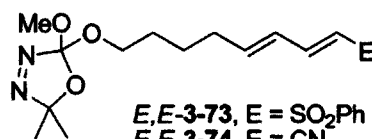
Dans le but de démontrer que la cycloaddition (4+1) entre un dialkoxycarbène et un diène était une réaction générale, des diènes possédant une variété de groupements électroattracteurs en position 1 ont été synthétisés (figure 3-3). L'étude de la majorité des substrats a porté sur la formation de systèmes bicycliques 6-5 afin de pouvoir comparer les stéréosélectivités avec celles observées pour les réactions rapportées au schéma 3-1a ($E=CO_2Me$). À noter que la synthèse des diènes *E,E*-3-73 et *E,E*-3-74 a été effectuée en grande partie par Marianne Dupuis¹⁷⁴ lors d'un stage à l'été 2008 et ceux du diène *E,E*-3-72 par Patrick Cyr lors d'un stage à l'été 2010.¹⁷⁵

Précurseurs des produits bicycliques 6-5



E,E-3-62, E = SO₂Ph
E,E-3-63, E = CN
E,E-3-64, E = CHO
E,E-3-65, E = C(O)Ph-Br
E,E-3-66, E = NO₂
E,E-3-67, E = C(O)NEt₂
E,E-3-68, E = CF₃
E,E-3-69, E = B(pin)
E,E-3-70, E = CH₂OTBDPS
E,E-3-71, E = CH₂OC(O)Ph-NO₂
E-3-72, E = H

Précurseurs des produits bicycliques 7-5



E,E-3-73, E = SO₂Ph
E,E-3-74, E = CN

Figure 3-3. Diènes synthétisés pour l'étude de la nature du groupement électroattracteur sur le diène.

Les sulfones vinyliques *E,E*-3-62 et *E,E*-3-73 ont été synthétisés à partir des aldéhydes 3-59 et 3-60 en effectuant deux réactions d'oléfination consécutives (schéma 3-8). Malgré une bonne chimiosélectivité observée lors de la première réaction de Wittig, des produits résultant de l'addition de 3-75 sur 3-76 et 3-77 ont été observés dans de faibles proportions, mais leur séparation des produits désirés s'est avérée très laborieuse.¹⁷⁶ Basée sur les travaux de Rathke,¹⁷⁷ une réaction stéréosélective de Horner-Wadsworth-Emmons a été effectuée entre les aldéhydes 3-76 ou 3-77 et le phosphonate 3-80.¹⁷⁸ Les diènes *E,E*-3-62 et *E,E*-3-73 ont ensuite été isolés avec d'excellents rendements.

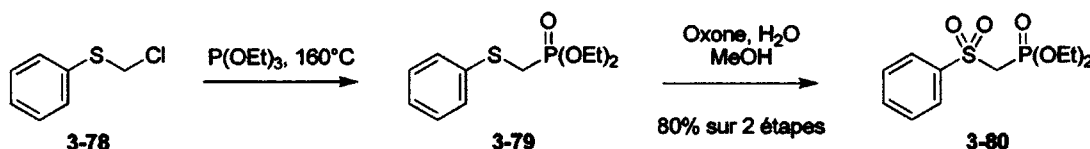
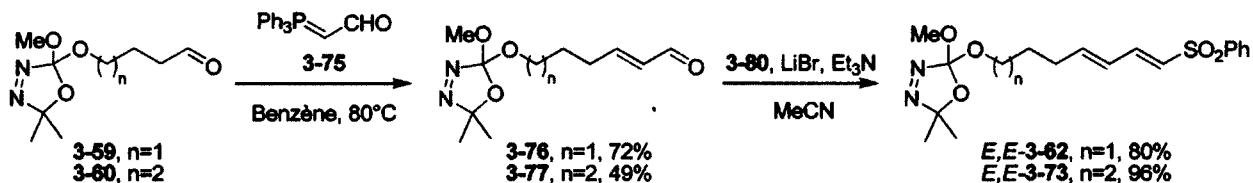


Schéma 3-8

La synthèse du cyano-diène *E,E*-3-63 a ensuite été entreprise (schéma 3-9). L'addition de l'anion de l'acétonitrile sur l'aldéhyde 3-76 a mené au composé 3-81 avec un rendement de 93%. L'acétylation de l'alcool et l'élimination peu stéréosélective du groupement partant en présence de DBU ont cependant fourni un mélange inséparable d'isomères de 3-63 (53:47). Une séquence de méthylation-élimination de l'alcool 3-81 ou le traitement de l'acétate allylique correspondant dans différentes conditions d'élimination (DBU/THF, LiOH/MeOH) n'ont pas donné de meilleurs rendements ou sélectivités.

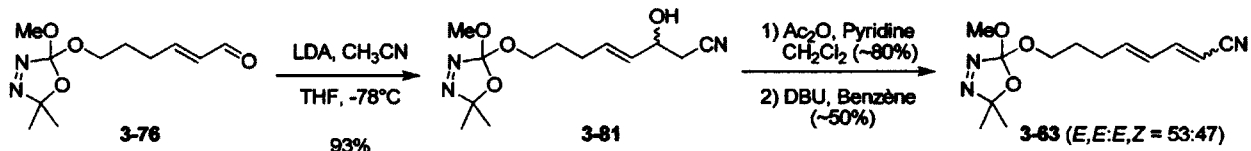


Schéma 3-9

Désireux d'effectuer notre étude sur des diènes géométriquement purs, une seconde approche a été considérée et s'est avérée plus satisfaisante (schéma 3-10, $n = 1-2$). L'hydrolyse en conditions basiques des esters *E,E*-3-2 et *E,E*-3-3 a fourni les acides carboxyliques correspondants 3-82 et 3-83 avec de bons rendements. Ce type de produit devait être utilisé immédiatement après son isolation puisque la portion acide de la molécule catalysait lentement la dégradation de la fonction oxadiazoline.¹⁷⁹ La fragilité des oxadiazolines en milieu acide a une fois de plus été mise en évidence lors de la transformation des acides 3-82 et 3-83 en amides 3-84 et 3-85. En effet, les conditions classiques de formation de chlorure d'acyle ($(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2) ont mené à la dégradation complète du groupement oxadiazoline en carbonate correspondant en raison de la génération de HCl gazeux. La pré-formation

des sels de potassium de **3-82** et **3-83**, suivie d'un traitement par du chlorure d'oxalyle, nous a permis de préparer avec succès les chlorures d'acyles désirés en conditions neutres. Ces derniers ont immédiatement été traités avec une solution ammoniacale concentrée et les amides primaires **3-84** et **3-85** ont été obtenus. Des méthodes alternatives pour former le composé **3-84** à partir du composé **3-82**¹⁸⁰ ou directement à partir de *E,E*-**3-2**¹⁸¹ n'ont pas donné de résultats intéressants. Enfin, utilisant la méthodologie de Shia,¹⁸² les amides primaires ont été déshydratés en présence de dichlorophosphate d'éthyle et de DBU pour mener aux précurseurs de carbène géométriquement pur *E,E*-**3-63** et *E,E*-**3-74**.

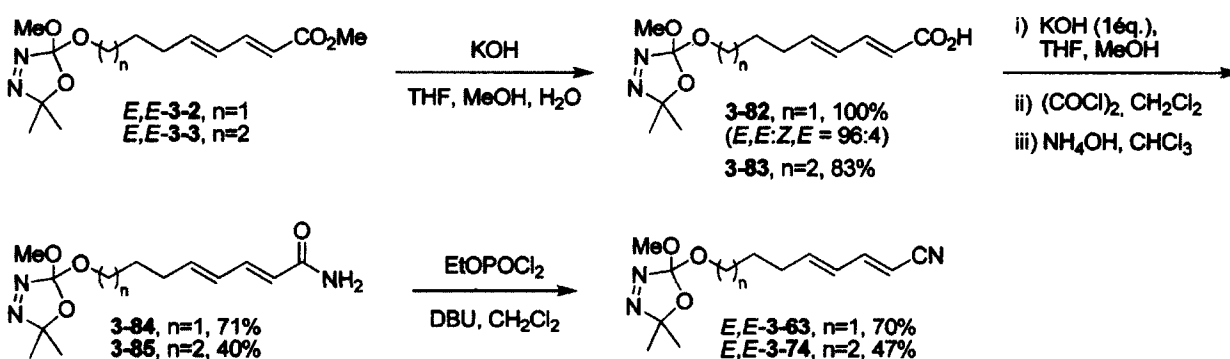


Schéma 3-10

La réduction de l'ester *E,E*-**3-2** par le DIBAL-H et l'oxydation de l'alcool résultant **3-86** avec le periodinane de Dess-Martin a permis d'isoler l'aldéhyde $\alpha,\beta,\delta,\gamma$ -insaturé *E,E*-**3-64** avec de bons rendements (schéma 3-11).

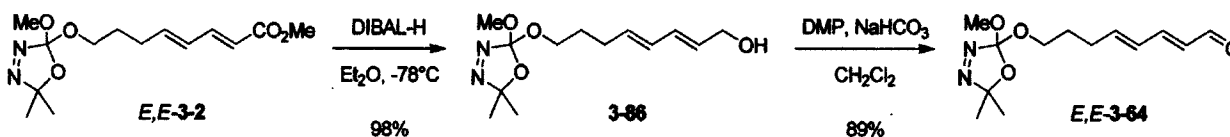


Schéma 3-11

Le diène activé par un *p*-bromobenzoylé (*E,E*-**3-65**) a quant à lui été obtenu par une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons stéréosélective entre l'aldéhyde **3-76** et le phosphonate **3-88**¹⁸³ en utilisant le protocole développé par Nagarajan (schéma 3-12).¹⁸⁴

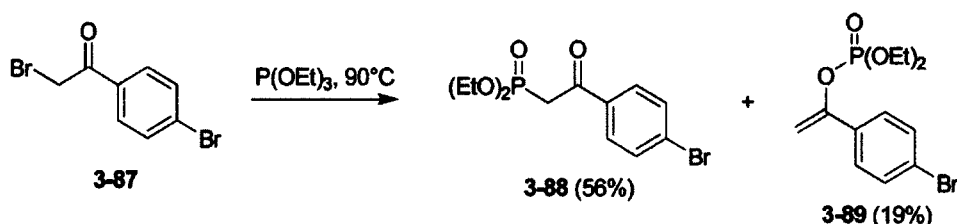
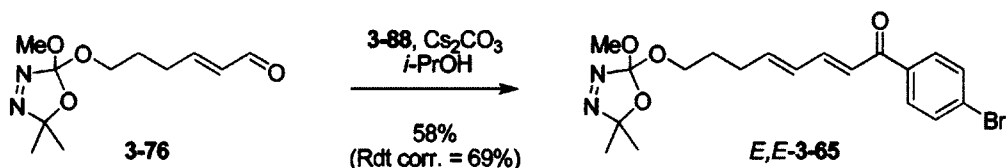


Schéma 3-12

Le nitro-alcool **3-66** a été isolé après une réaction de Henry entre l'aldéhyde α,β insaturé **3-76** et le nitrométhane (schéma 3-13).¹⁸⁵ Alors qu'une quantité catalytique de LiAlH_4 a offert un faible rendement de 30%, des bases comme LDA, Et_3N et $\text{KO}t\text{-Bu}$ n'ont pas donné de résultats plus probants. Contrairement à son homologue cyano **3-63**, le nitro-diène *E,E*-**3-66** géométriquement pur a pu être synthétisé par l'élimination stéréosélective du mésylate généré à partir de **3-90**. Cette dernière étape a affiché un manque de reproductibilité avec des rendements qui ont varié entre 31 à 68%.

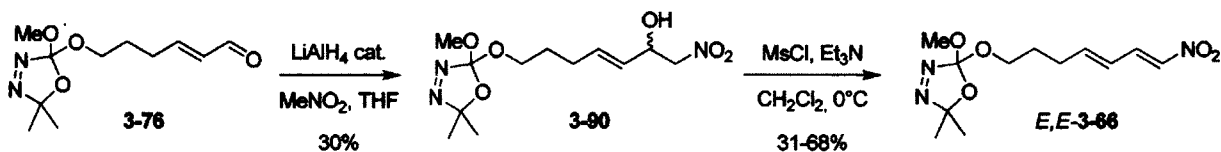


Schéma 3-13

Les amides vinyliques **3-67** ont été obtenus par une réaction de couplage entre l'acide carboxylique **3-82** fraîchement préparé et la diéthylamine sous l'action de EDCI et de HOBt (schéma 3-14). Les composés **3-67** sont les premiers diènes de ce type qui ont pu être séparés par chromatographie éclair sur gel de silice.

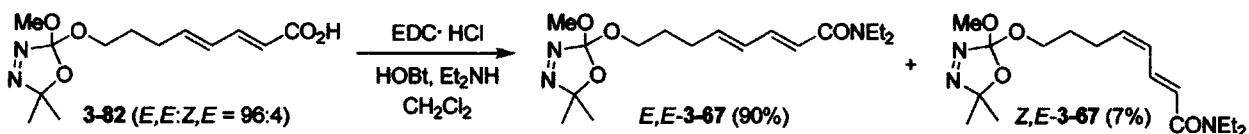


Schéma 3-14

La synthèse du diène *E,E*-3-68 substitué en C-1 par un groupement trifluorométhyle est illustrée au schéma 3-15. La séquence a débuté en faisant réagir l'acétylure de lithium de 3-91 avec le formaldéhyde. L'alcool propargylique alors obtenu a été isomérisé en alcyne terminal 3-92¹⁸⁶ à 88% après avoir été soumis au 3-aminopropylamide de potassium (KAPA) selon le protocole de Brown.¹⁸⁷ Les résultats d'isomérisation ont toutefois été difficiles à reproduire à grande échelle et les faibles conversions observées pourraient bien être reliées à la préparation problématique du KAPA.¹⁸⁸ La réaction entre l'alcyne 3-92 et le trifluoroiodométhane a ensuite été initiée par l'hydrosulfite de sodium et a permis d'introduire le groupement CF₃ avec un rendement de 75%.^{189,190}

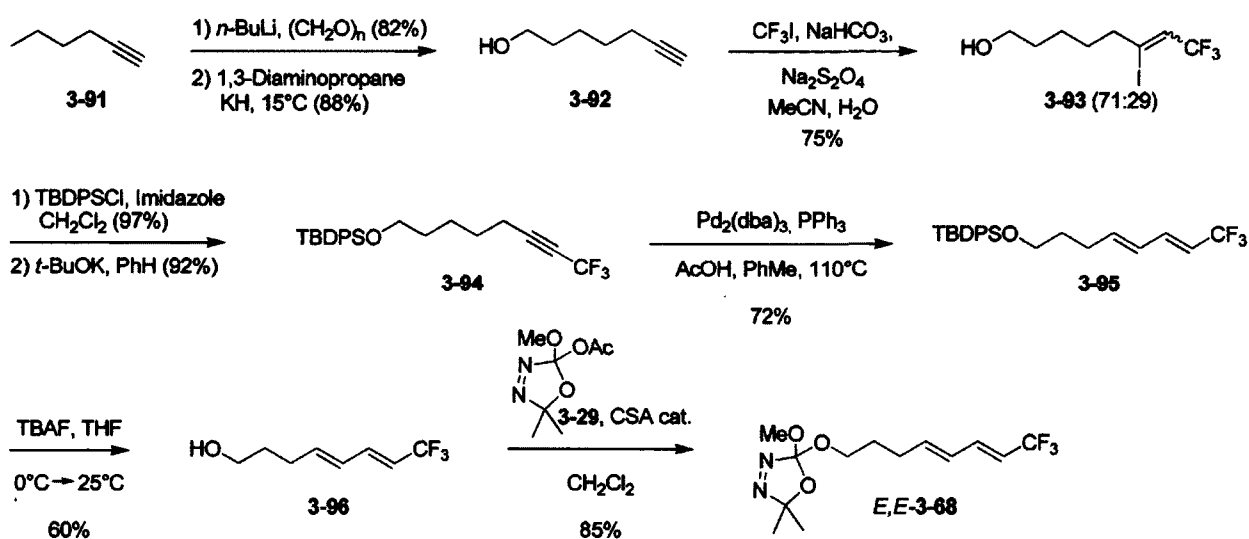


Schéma 3-15

Encore une fois, des problèmes de reproductibilité ont causé bien des frustrations et la récupération du produit de départ 3-92 intact après la réaction démontrait clairement des problèmes de solubilité du trifluoroiodométhane gazeux dans le milieu réactionnel et l'absence d'une propagation efficace de la chaîne radicalaire (schéma 3-16). À noter que l'utilisation du zinc comme initiateur radicalaire n'a pas fourni de meilleurs résultats.^{191a} L'élimination de HI avec *t*-BuOK a été effectuée et le protocole de Lu nous a ensuite permis, via une série d'additions et d'éliminations de Pd-H, d'isomériser l'alcyne fluoré 3-94 en 1,3-diène 3-95 avec une grande stéréosélectivité *E,E*.¹⁸⁹ Le clivage de l'éther silylé à l'aide de TBAF et l'installation subséquente de la fonction oxadiazoline en conditions acides ont finalement mené à l'isolation du diène *E,E*-3-68 avec un rendement global de 18% sur huit étapes.

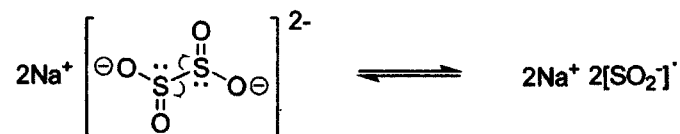
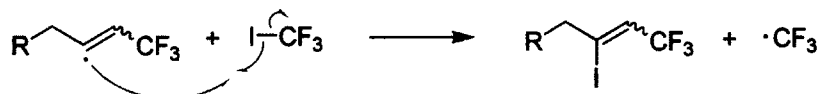
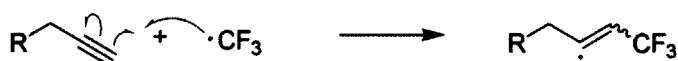
Initiation**Propagation**

Schéma 3-16

L'installation d'un ester boronique en position 1 du diène a d'abord été tentée en effectuant une réaction de Takai entre l'aldéhyde **3-76** et l'ester boronique **3-97**,¹⁹² gracieusement fourni par le groupe de recherche du Professeur Bertrand Carboni (schéma 3-17, voie A).¹⁹³ Alors que la réaction d'oléfination semble avoir fonctionné par RMN ¹H, il apparaît que les conditions de réaction aient causé une dégradation totale de la fonction oxadiazoline. Des expériences ont plus tard démontré que l'ester boronique jouait un rôle clé lors de cette dégradation.¹⁹⁴ Une voie de synthèse alternative a alors été imaginée (schéma 3-17, voie B). L'alcyne **3-98** a subi une réaction d'hydroalumination en présence du DIBAL-H et l'alane intermédiaire a été traité avec de l'iode pour fournir l'iodo-alcool *E*-**3-99**.¹⁹⁵ Ce dernier a réagi avec l'acétate **3-29** pour donner l'iodo-oxadiazoline *E*-**3-100** qui a finalement participé à une réaction de Heck avec l'ester boronique vinylique **3-101** selon le protocole développé par Whiting.¹⁹⁶ D'autres conditions (par exemple : Pd(OAc)₂, TBAC, K₂CO₃, DMF) ont mené à *E,E*-**69** avec de faibles rendements et à des proportions importantes du diène **3-72**, produit d'un couplage de Suzuki-Miyaura ou d'une protodéboration de *E,E*-**69**. Le diène désiré a donc été obtenu en trois étapes avec un rendement global de 32%.

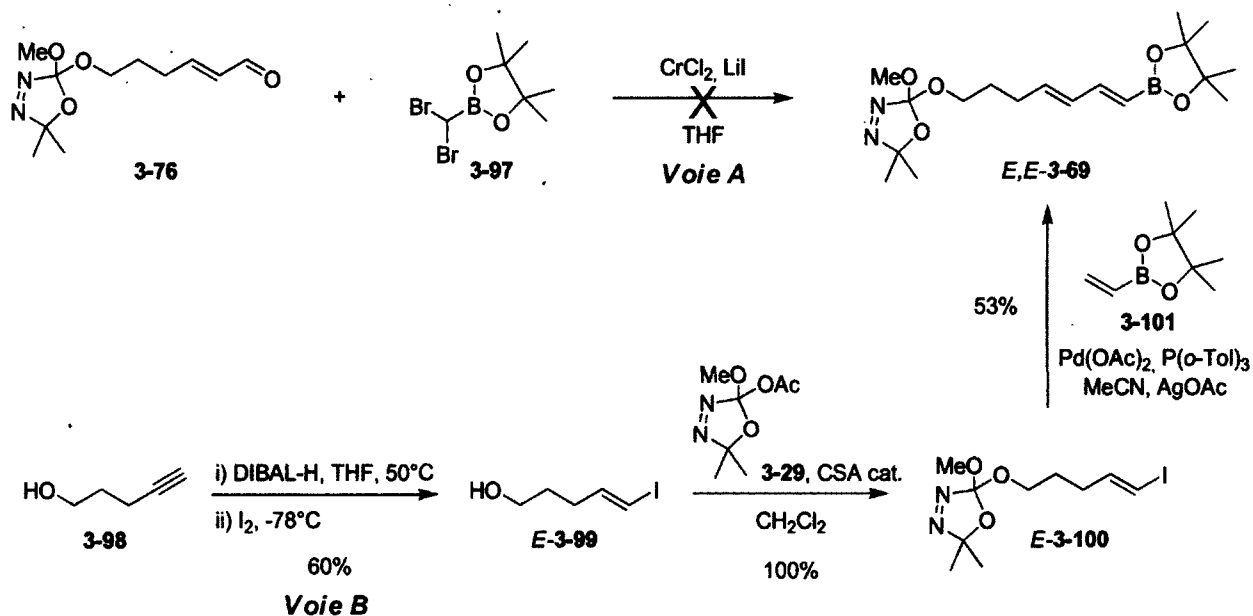


Schéma 3-17

Les diènes substitués par un groupement alkyle en position 1 (*E,E*-3-70 et *E,E*-3-71) ont été obtenus en une seule étape à partir de l'alcool allylique 3-86 avec des rendements de 95% et 80% respectivement (schéma 3-18).

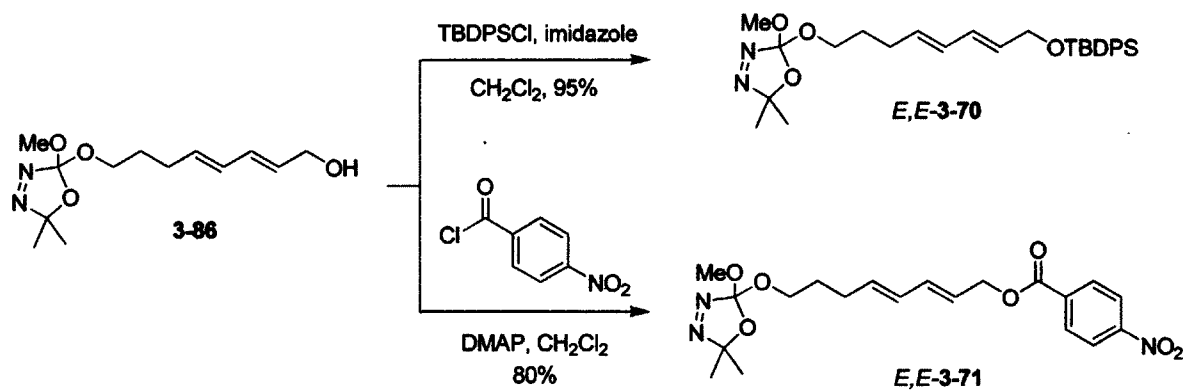


Schéma 3-18

Enfin, le précurseur ne possédant que des hydrogènes en C-1, le diène *E*-3-72, a été synthétisé par Patrick Cyr avec un rendement global de 33% sur trois étapes (schéma 3-19). Le traitement du composé 3-102 avec un mélange d'orthoacétate de triméthyle et d'acide propionique a engendré un

réarrangement de Johnson-Claisen qui a permis d'isoler l'ester **3-103** de façon peu reproductible.¹⁹⁷ La réduction de l'ester avec LiAlH_4 et l'installation subséquente du groupement oxadiazoline sur le groupement alcool de **3-104**¹⁹⁸ ont permis d'obtenir le diène désiré *E*-**3-72** avec de bons rendements.

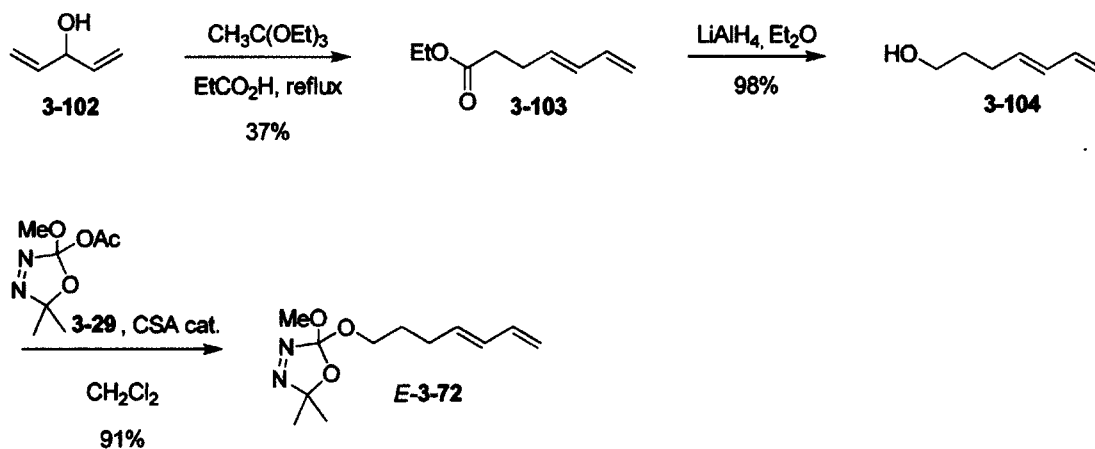


Schéma 3-19

3.2.2.3. Synthèse des diènes utilisés pour l'étude de l'encombrement stérique sur le diène

La synthèse de diènes comportant une double liaison trisubstituée a été entreprise afin d'explorer la possibilité de fabriquer des produits de cycloaddition (4+1) possédant un carbone quaternaire. Ainsi, le 4-pentyn-1-ol **3-98** a subi une carboalumination catalysée par le Cp_2ZrCl_2 et l'alane vinylique résultant a été traité avec de l'iode pour former l'iodo-alcool **3-105**¹⁹⁹ avec un rendement non optimisé de 33% (schéma 3-20). L'iodure vinylique **3-106**, obtenu après l'installation de la fonction oxadiazoline en conditions acides, a participé à un couplage de Heck avec l'acrylate de méthyle pour donner le diène **3-107** en trois étapes avec un rendement total de 27%.

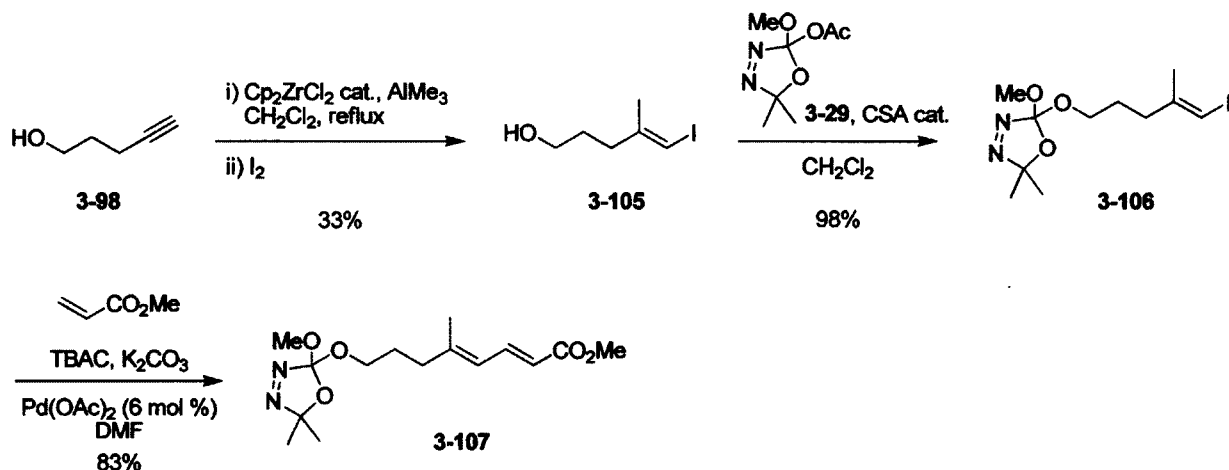


Schéma 3-20

Le couplage de Stille entre le stannane 3-108,²⁰⁰ synthétisé par une réaction d'hydrostannation régio- et stéréosélective sur le 4-pentyn-1-ol 3-98, et le bromure 3-111,²⁰¹ synthétisé à partir du méthacrylate de méthyle 3-109, a permis de synthétiser efficacement le système diénique de l'alcool 3-112 (schéma 3-21). Ce dernier a ensuite substitué l'acétate de l'oxadiazoline 3-29 pour mener au précurseur de cyclisation 3-113 avec un rendement global de 30% sur quatre étapes (à partir de 3-109).

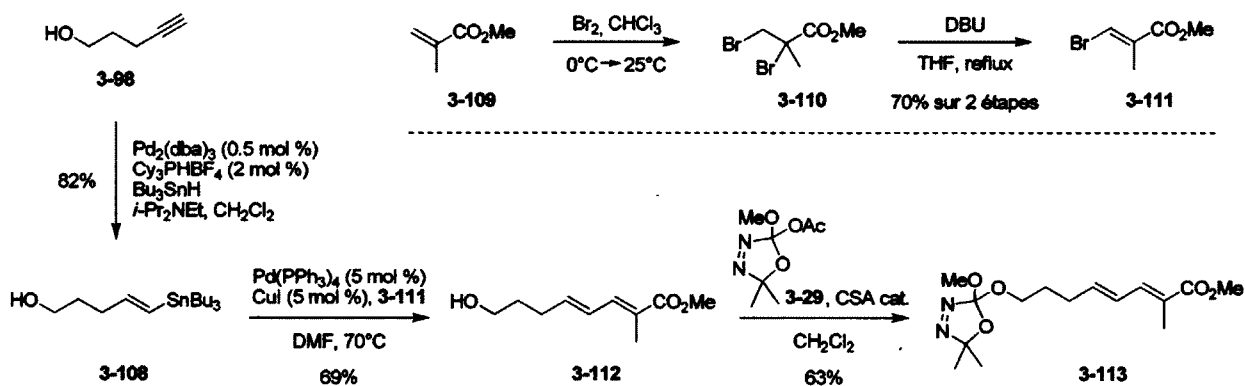


Schéma 3-21

3.2.2.4. Synthèse des diènes utilisés pour l'étude mécanistique

Les précurseurs de carbène arylméthyle 3-114a-b, 3-115a-b et 3-116a-b, dont la température de thermolyse est d'environ 50°C, ont été choisis dans le but d'étudier la réaction de cycloaddition (4+1) intramoléculaire à plus basse température. Leur synthèse a été effectuée en faisant réagir les alcools

E,E-3-43, *E,E*-3-51 et *E,E*-3-52 (voir synthèses au schéma 3-6 et 3-7) avec les oxadiazolines arylméthyle pures 3-33a et 3-33b en présence d'une quantité catalytique d'acide camphorsulfonique (schémas 3-22).

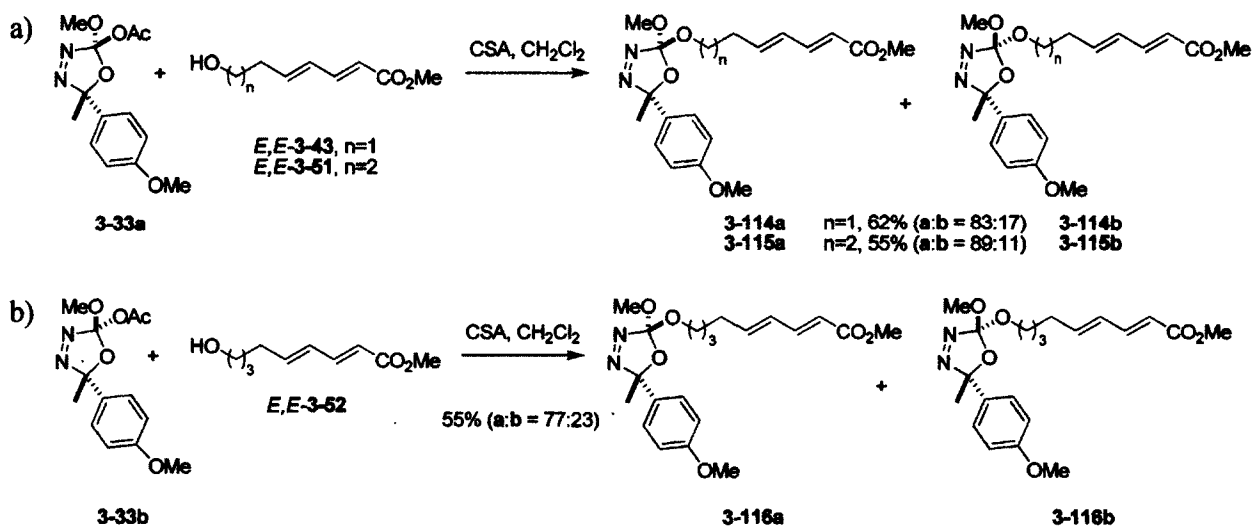


Schéma 3-22

Il est intéressant de noter que les oxadiazolines d'arylméthyle 3-114 à 3-116 ont été générées sous forme de mélanges diastéréoisomériques inséparables et que les ratios obtenus (de 77:23 à 89:11)²⁰² sont similaires dans tous les cas, et ce, peu importe la stéréochimie relative de l'oxadiazoline de départ (3-33a ou 3-33b). La stéréochimie relative de l'oxadiazoline majoritaire 3-114a a été confirmée par spectroscopie NOESY. Contrairement aux oxadiazolines de diméthyle, les oxadiazolines d'arylméthyle ont été obtenues avec de faibles rendements et ont été accompagnées d'une quantité importante de diazène.²⁰³ Ces différences peuvent être expliquées par l'influence du groupement méthoxyphényle : il rend la formation de l'oxonium 3-119 compétitive avec la formation de l'ion oxonium 3-117, ce qui entraîne une compétition entre la formation du produit désiré 3-118 et celle du sous-produit 3-120 (schéma 3-23). Des expériences de contrôle ont confirmé que les oxadiazolines de type 3-118 ne se transformaient pas en diazène 3-120 en présence d'acide camphorsulfonique. À force de manipuler les oxadiazolines 3-114 à 3-116, il a été remarqué que leur stabilité thermique demeure un problème important. Même si la thermolyse de ces molécules devient effective à partir de 50°C, une dégradation lente est tout de même observée à des températures inférieures à 50°C.²⁰⁴ Les oxadiazolines 3-114 à 3-116 ont donc été purifiées avant chaque réaction de thermolyse.

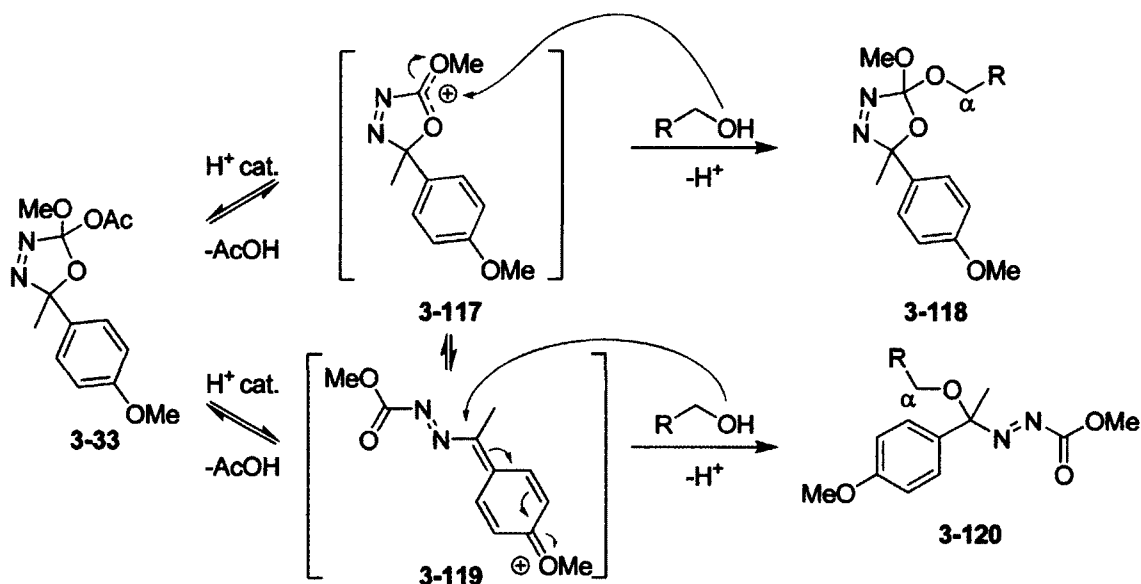


Schéma 3-23

La géométrie des diènes a également été utilisée pour sonder le mécanisme de la cycloaddition (4+1). La formation des diènes *Z,E*-3-1 et *Z,E*-3-3 a débuté par une réaction d'hydroindation stéréosélective des alcynes 3-121 et 3-122 selon le protocole d'Oshima (schéma 3-24a).²⁰⁵ L'organoindium résultant a été traité avec de l'iode et les iodures vinyliques 3-125²⁰⁶ et 3-126²⁰⁵ ont été isolés avec de faibles rendements non optimisés. Les iodures ont ensuite participé à une réaction de Stille avec le stannane *E*-3-124,²⁰⁷ obtenu en une étape à partir du propiolate de méthyle, pour former les diènes *Z,E*-3-43 et *Z,E*-3-52. À noter qu'une légère perte d'information stéréochimiques a été observée dans le cas de *Z,E*-3-43. Enfin, une réaction de transcétalisation nous a permis d'obtenir les oxadiazolines *Z,E*-3-1 et *Z,E*-3-3 avec des rendements de 89% et 83% respectivement. La synthèse de *Z,E*-3-2, via *Z*-3-99²⁰⁸ et *Z*-3-100, a été réalisée en utilisant les mêmes réactions chimiques mais dans un ordre différent (schéma 3-24b). Fait important, la diminution du ratio *Z,E*-3-1:*E,E*-3-1 (de 91:9 à 81:19) a été causée par le traitement du produit brut par une suspension de K₂CO₃ dans le méthanol, méthode généralement utilisée pour faciliter la purification.¹⁶⁵ Curieusement, *Z,E*-3-2 et *Z,E*-3-3 n'ont subi aucune isomérisation lors du même traitement.

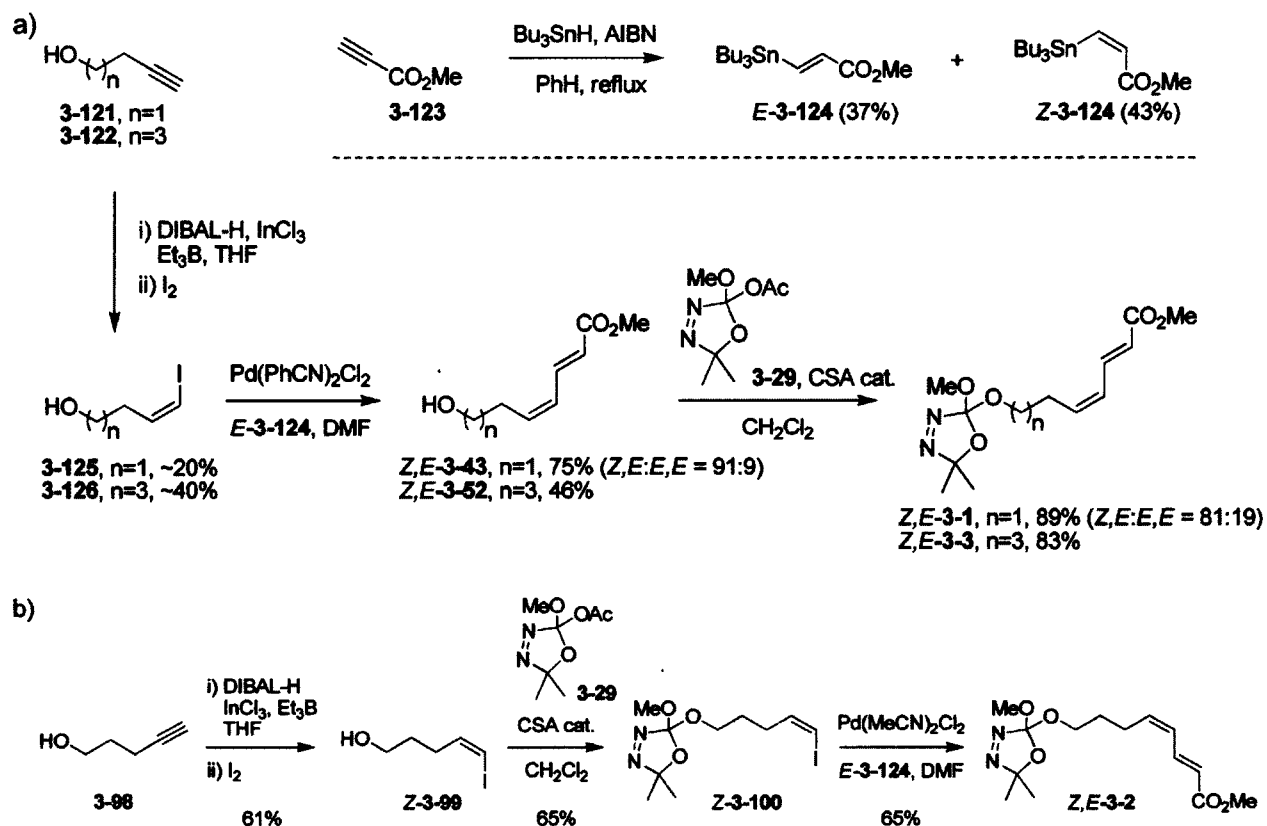


Schéma 3-24

Le couplage de Stille a également été la réaction de choix pour la synthèse du diène *E,Z*-3-2 (schéma 3-25). Ainsi, le diène *E,Z*-3-2 a été assemblé à partir de l'iodure vinylique *E*-3-100 (schéma 3-17) et du stannane *Z*-3-124 (schéma 3-24a) avec un rendement de 64%. L'utilisation du diphénylphosphinate de tétra-*n*-butylammonium²⁰⁹ dans les conditions de Smith permet ici de supprimer l'isomérisation de l'alcène *Z* tout en facilitant la purification du mélange réactionnel par le piégeage des halogénures d'étain, composés extrêmement toxiques et difficiles à éliminer par chromatographie sur gel de silice.^{210,211}

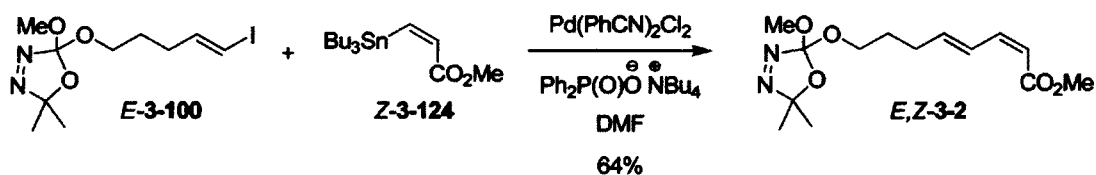


Schéma 3-25

3.2.3. Groupement électroattracteur en C-2

Les lactones **3-135** à **3-137** ont été synthétisées très efficacement par une réaction de Stille entre le bromure vinylique **3-129** et les stannanes **3-130**, **3-108** et **3-131** (schéma 3-26). Tel qu'illustré précédemment au schéma 3-21, ces réactifs d'étain ont pu être formés sélectivement en utilisant le système catalytique développé par Chong.²⁰⁰ La lactone **3-129**²¹² a quant à elle été produite en une étape à partir de la dispendieuse 2(5H)-furanone (**3-128**) ou en deux étapes à partir du dihydrofuran **3-127**.²¹³ Les diènes **3-135** à **3-137** se sont avérés être très sensibles aux conditions basiques (K_2CO_3 , MeOH).

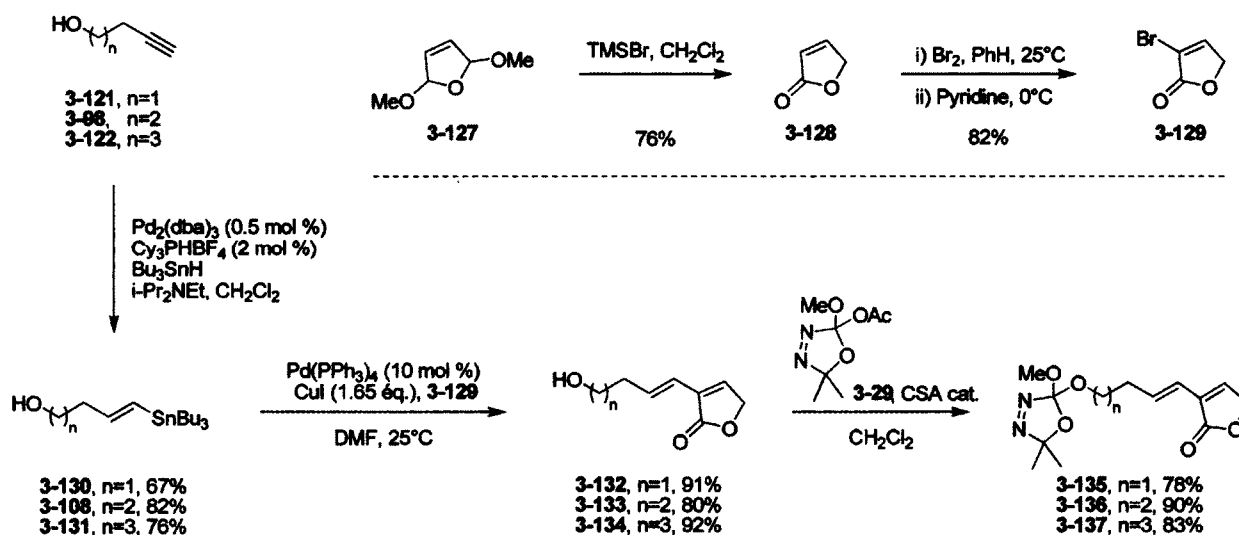


Schéma 3-26

Les oxadiazolines arylméthyle **3-138a-b** ont également été synthétisées afin d'étudier la formation de composés bicycliques 6-5 par une cycloaddition (4+1) à basse température (schéma 3-27). La réaction de transcétalisation impliquant l'alcool **3-133** et l'acétate **3-33a** a mené aux oxadiazolines **3-138a** et **3-138b** (42%, **3-138a**:**3-138b** = 88:12) ainsi qu'au diazène **3-139** (25%).

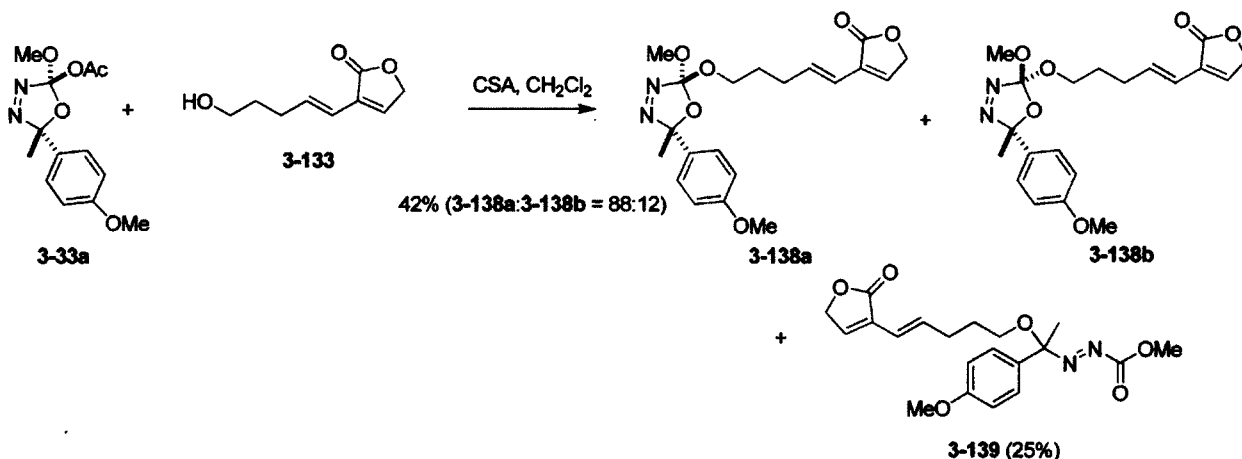


Schéma 3-27

3.2.4. Groupement électroattracteur en C-3

La synthèse des diènes portant un groupement activant en position 3 (3-151 à 3-153) a été effectuée selon deux chemins synthétiques différents, soit la voie A (lorsque $n = 1, 2, 3$) et la voie B (lorsque $n = 1, 2$) (schéma 3-28). Tout d'abord, la voie A nous a permis de former 3-142,²¹⁴ 3-143²¹⁵ et 3-144²¹⁶ à partir des alcynols correspondants à la suite d'une protection des alcools par un groupement TBS et d'une acylation à l'aide du chloroformate de méthyle. Une séquence impliquant une réaction d'hydrostannation catalysée par le palladium, un couplage de Stille²¹⁷ avec l'iodure vinylique 3-141²¹⁸ et le clivage d'un éther silylé en conditions acides a permis d'isoler les alcools 3-148 à 3-150 avec des rendements de 30-32% sur trois étapes. À noter qu'une seule purification a été nécessaire à la fin de cette séquence. Lorsque mélangés à l'oxadiazoline 3-29 en présence d'acide camphorsulfonique, les alcools 3-148 à 3-150 ont mené aux précurseurs de carbène 3-151 à 3-153 avec des rendements variables de 28 à 87%. La voie de synthèse B s'est avérée un peu plus rapide pour la synthèse de 3-151 et 3-152. Si l'installation du groupement oxadiazoline s'est déroulée sans heurt, la réaction d'acylation a causé bien des soucis, tant au niveau des bas rendements que de la purification. Dans tous les cas, un mélange complexe de produit désiré (3-156 ou 3-157), d'alcyne de départ et de carbonate correspondant a été obtenu. Une fois purifiés, les alcynes 3-154 et 3-155 ont participé à une réaction en tandem d'hydrostannation-couplage de Stille pour donner les précurseurs de carbène 3-151 et 3-152 avec des rendements de 41-42%. Des expériences NOESY sur 3-151 ont permis de confirmer la géométrie *Z,E* des diènes obtenus par les deux stratégies de synthèse illustrées au schéma 3-28.

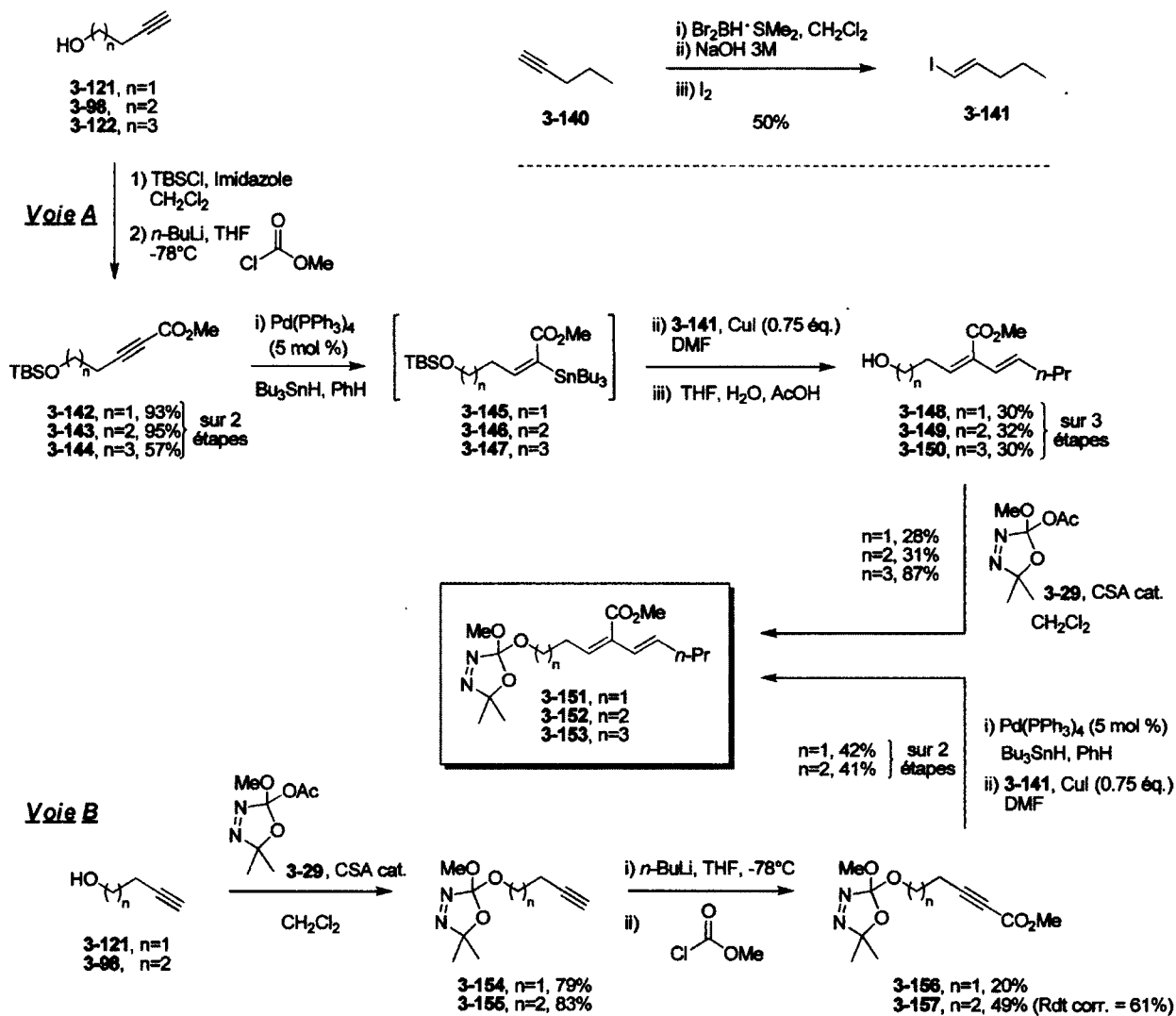


Schéma 3-28

Finalement, les oxadiazolines arylméthyle 3-158a et 3-158b ont été obtenues par la réaction de l'alcool 3-149 avec l'oxadiazoline d'arylméthyle 3-33a en présence d'un acide sulfonique. Un rendement combiné de 46% et un ratio isomérique de 83:17 ont alors été obtenus (schéma 3-29).

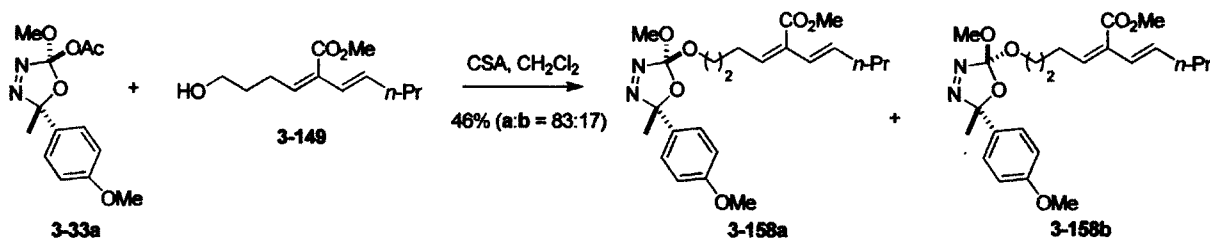


Schéma 3-29

3.3. Étude des possibilités et limitations de la cycloaddition (4+1) intramoléculaire

3.3.1. Généralités

Comme il a été mentionné à la section 2.3.1, les réactions de thermolyse ont été effectuées dans un bain thermostaté (± 1 °C). Les mélanges obtenus ont été analysés par RMN ^1H et CPG-SM avant et après l'évaporation du solvant du milieu réactionnel afin de détecter par CPG-SM la présence de tous les produits générés. Fait très intéressant, il a été remarqué que l'injection de chaque précurseur de carbène dans un spectromètre CPG-SM ($T_{\text{injection}} = 250^\circ\text{C}$) permettait d'obtenir un aperçu de la réactivité du diène en cycloaddition (4+1). En effet, il était alors possible d'observer, sur le spectrogramme, la formation des cycloadduits avec des ratios diastéréoisomériques similaires à ceux obtenus lors des thermolyses effectuées à 110-132°C dans des conditions de réaction classiques.

3.3.2. Thermolyse d'oxadiazolines portant un groupement électroattracteur en C-1

3.3.2.1. Étude de l'influence de la longueur de la chaîne portant le carbène

Il a été rapporté au schéma 3-1a que la thermolyse du diène *E,E*-3-2 a mené aux produits bicycliques 3-5a et 3-5b avec une diastéréosélectivité modérée de 70:30. Ce résultat a été le point de départ de notre vaste étude sur la cycloaddition (4+1) intramoléculaire. En réexaminant attentivement les conditions de cycloaddition (4+1), il a été observé qu'un lavage de la verrerie (voir partie expérimentale) et l'exclusion minutieuse d'eau dans le mélange réactionnel pouvaient réduire considérablement la formation compétitive des sous-produits carbonates (schéma 2-1c) et formates (schéma 2-2). Toutefois, bien qu'utiles, ces précautions n'ont pas suffi à assurer une reproductibilité sans faille des résultats. Après avoir testé plusieurs additifs (principalement des bases, voir section 3.4.1), nous avons constaté que l'ajout d'une quantité catalytique de pyridine (25 mol%) permettait d'obtenir des rendements toujours plus élevés en produits de cycloaddition (4+1) avec seulement des traces du carbonate et du formate (schéma 3-30). La thermolyse du diène *E,E*-3-2 a ainsi mené à une légère augmentation du ratio des produits 3-5a et 3-5b (75:25 vs 70:30) et à une augmentation significative du rendement par rapport à la réaction sans pyridine (84% vs 61%). Ces conditions de réaction ont également donné de meilleurs rendements pour les composés oxabicycliques 5-5 (86% vs 85%, 3-4a:3-4b = 5:95) et 7-5

(79% vs 70%, **3-6a:3-6b** = > 99:1). Demeurée inconnue jusque-là, la stéréochimie relative du composé bicyclique 7-5 majoritaire a rapidement été déterminée comme étant celle de la structure **3-6a** par des expériences NOESY.

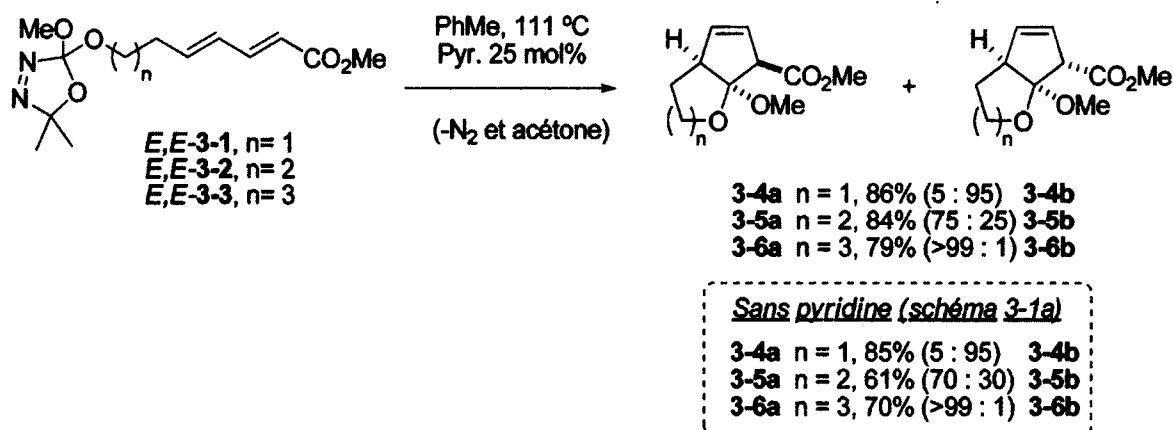


Schéma 3-30

La méthodologie de cycloaddition (4+1) n'a malheureusement pu être appliquée à la synthèse de composés bicycliques 4-5 ou 8-5 (schémas 3-31 et 3-32). Même si Warkentin a signalé par le passé que certains allyloxyméthoxycarbènes semblables à **3-159** pouvaient avoir un temps de vie suffisant pour participer à une réaction de cyclopropanation intermoléculaire avec des alcènes pauvres en électrons,^{219f} la thermolyse du diène *E,E*-**3-35** n'a pas donné de produit désiré **3-160** mais plutôt l'ester **3-164** comme seul produit identifiable à 35%. Le développement d'une tension importante dans le cas du composé bicyclique 4-5 **3-160** ralentit sans doute la cycloaddition (4+1) au profit d'autres voies réactionnelles disponibles pour le carbène telles que la dimérisation, la fragmentation- β homolytique, la migration [1,2] ou le réarrangement sigmatropique [2,3]. Ces réactions sont toutes connues pour être rapides dans le cas des allyloxy- et benzyloxyméthoxycarbènes.²¹⁹

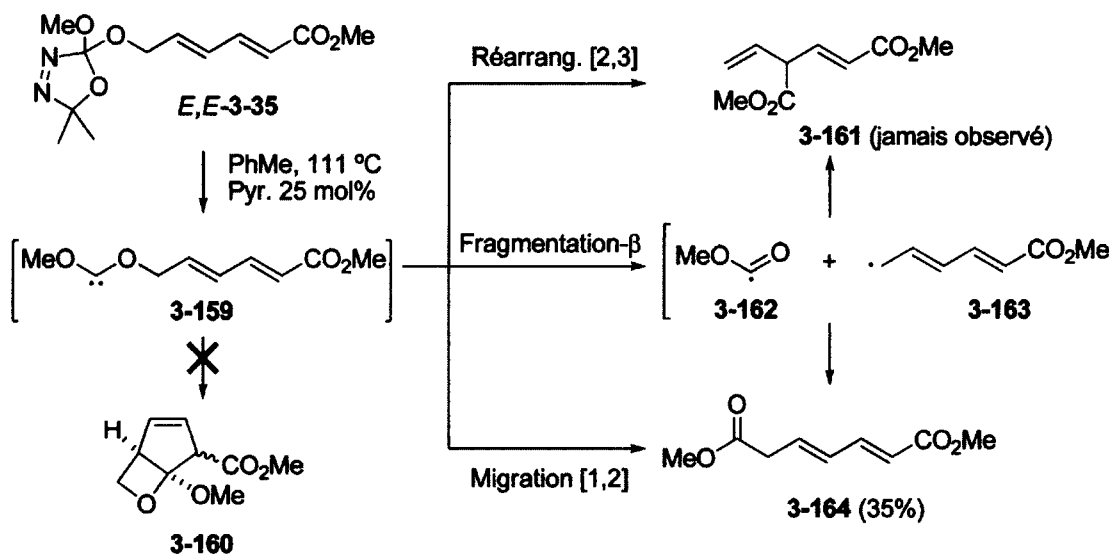


Schéma 3-31

Dans le cas du diène *E,E*-3-36, la formation du dimère instable 3-165 (70%²²⁰) (schéma 3-32) est quelque peu surprenante compte tenu de l'efficacité avec laquelle la cycloaddition (4+1) procède dans le cas de la formation du composé bicyclique 7-5 3-6a (schéma 3-30). L'entropie est probablement responsable de cette différence de réactivité. Néanmoins, nous prévoyions détecter la présence du cycloadduit 3-166 étant donné que même les réactions intermoléculaires offrent des rendements de 10 à 68% en adduits de cycloaddition (4+1) (schéma 2-4).

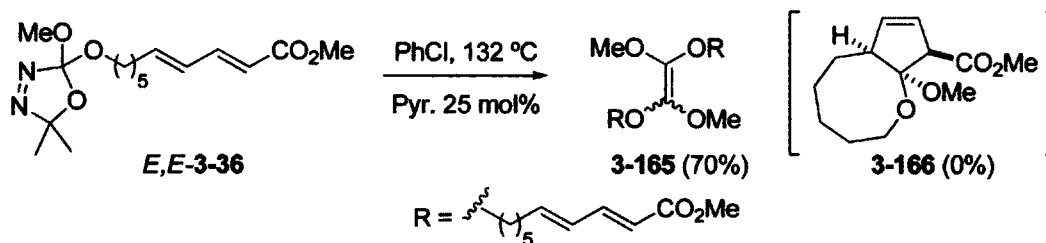


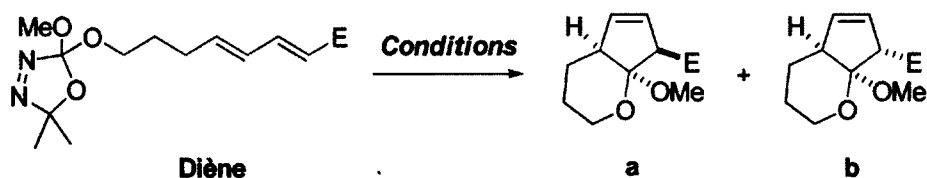
Schéma 3-32

3.3.2.2. Étude de la nature du groupement électroattracteur sur le diène

De nombreux groupements fonctionnels se sont avérés être compatibles à la grande réactivité des dialkoxycarbènes. En effet, la thermolyse des diènes *E,E*-3-2, *E,E*-3-62, *E,E*-3-63, *E,E*-3-64, *E,E*-3-65 et *E,E*-3-68, activés respectivement par des groupements ester, sulfone, cyano, aldéhyde, cétone et CF₃, a généralement mené aux adduits de cycloaddition (4+1) avec de bons rendements (tableau 3-1, entrées 1-6, et 9). Malgré une excellente conversion de 85% par RMN ¹H de l'aldéhyde *E,E*-3-64 en cyclopentènes 3-169a et 3-169b (tableau 3-1, entrée 4), les rendements obtenus après purification ont été bien inférieurs. Lorsqu'en contact avec le gel de silice, les cycloadduits 3-169a et 3-169b se sont dégradés de façon significative en cyclopentadiène 3-175 (figure 3-4, 12%), composé lui-même instable qui résulte de l'élimination d'une molécule de méthanol. En considérant 3-175, le rendement global de la cycloaddition (4+1) est donc de 61%. Afin d'éviter les problèmes de dégradation et avoir une meilleure estimation du rendement de la cycloaddition (4+1), les aldéhydes 3-169a et 3-169b ont été réduits *in situ* avec du LiAlH₄ pour former les alcools correspondants (non montrés). Malheureusement, le rendement des alcools obtenus (57% sur deux étapes) n'a pas reflété la proportion de produits de cycloaddition (4+1) présents dans le produit brut de réaction (tableau 3-1, entrée 4, 85%).

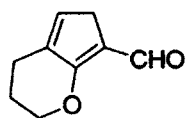
Le nitro-diène *E,E*-3-66 a été un des rares précurseurs de carbène à fournir les produits de cycloaddition (4+1) avec d'aussi bas rendements (tableau 3-1, entrées 7). La combinaison de l'acidité²²¹ des protons allyliques des composés nitro et la basicité du carbène (pK_a estimé pour diméthoxycarbène = 11 -16)²²² mène probablement à des réactions acido-basiques qui pourraient expliquer les faibles rendements observés.¹³³ Même s'il a été démontré par Luc Boisvert que le diméthoxycarbène peut s'insérer dans un lien C-H du nitrométhane,¹⁴¹ aucun produit d'insertion n'a été observé dans le cas présent. Les seuls sous-produits isolés ont été le carbonate (17%) et le formate correspondant (7%).

Tableau 3-1. Effet de la nature du groupement électroattracteur sur la cycloaddition (4+1)
(système bicyclique 6-5).

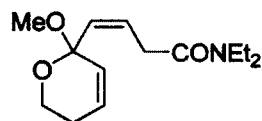


Entrée	Diène <i>E,E</i> -	E	Conditions ^a	Rdt de a et b (%) ^b	Ratio a:b ^c
1	3-2	CO ₂ Me	A	3-5 (84)	75:25
2	3-62	SO ₂ Ph	A	3-167 (79)	91:9
3	3-63	CN	A	3-168 (77)	82:18
4	3-64	CHO	C	3-169 (49 ^d) (85 ^e)	60:40
5	3-65		A	3-170 (74)	67:33
6	3-65		B	3-170 (79)	66:34
7	3-66	NO ₂	A	3-172 (23)	63:37
8	3-67	CONEt ₂	B	3-173 (44 ^f)	58:42
9	3-68	CF ₃	C	3-174 (46) (>70 ^e)	92:8

a) Toutes les réactions ont été effectuées sur une échelle de 0.25-0.50 mmol à des concentrations de 0.01-0.04 M en présence de 25 mol% de pyridine. Condition A: PhMe, 111°C, 20 h. Condition B: PhCl, 132°C, 5 h. Condition C: PhMe, 160°C (tube scellé), 2 h (entrée 4) ou 15 h (entrée 9). b) Rendement après chromatographie sur gel de silice. c) Déterminé par l'analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut. d) Le produit 3-175 a aussi été isolé avec 12% de rendement après chromatographie sur gel de silice. e) Conversion déterminée par RMN ¹H. f) L'analyse du produit brut par RMN ¹H a aussi montré la formation de 3-176 dans une proportion de 17%.



3-175



3-176

Figure 3-4. Sous-produits 3-175 et 3-176 résultant de la thermolyse des diènes *E,E*-3-64 et *E,E*-3-67.

Le dialkoxycarbène généré par la thermolyse de l'amide *E,E*-3-67 a mené à un mélange complexe de produits duquel 3-173a et 3-173b ont été isolés avec des rendements modérés (tableau 3-1, entrée 8). Étonnamment, le produit 3-176 (figure 3-4) a été observé en quantité significative (17%^{Error! Bookmark not defined.}). La géométrie *Z* de l'alcène sur la chaîne a été confirmée par RMN ¹H à partir de la constante de couplage entre les protons vinyliques (11,5 Hz). À ce stade, il est difficile d'expliquer la différence de réactivité entre l'amide *E,E*-3-67 et les autres diènes, mais il semble que les amides soient généralement un mauvais choix de groupement activant pour la cycloaddition (4+1) (voir figure 3-1c).¹⁶² Une dérivatisation chimique de l'amide 3-173a en alcool connu 3-178²²³ a été tentée afin de confirmer les stéréochimies relatives des cycloadduits (4+1) (schéma 3-33). Lorsque soumis aux conditions réductrices de Myers,²²⁴ le cyclopentène 3-173a a plutôt subi l'élimination d'une molécule de méthanol pour fournir, après une série de migrations d'hydrogène [1,5], le cyclopentadiène 3-179b comme produit majoritaire. La stéréochimie des adduits de cycloaddition (4+1) a été confirmée par spectroscopie NOESY.²²⁵

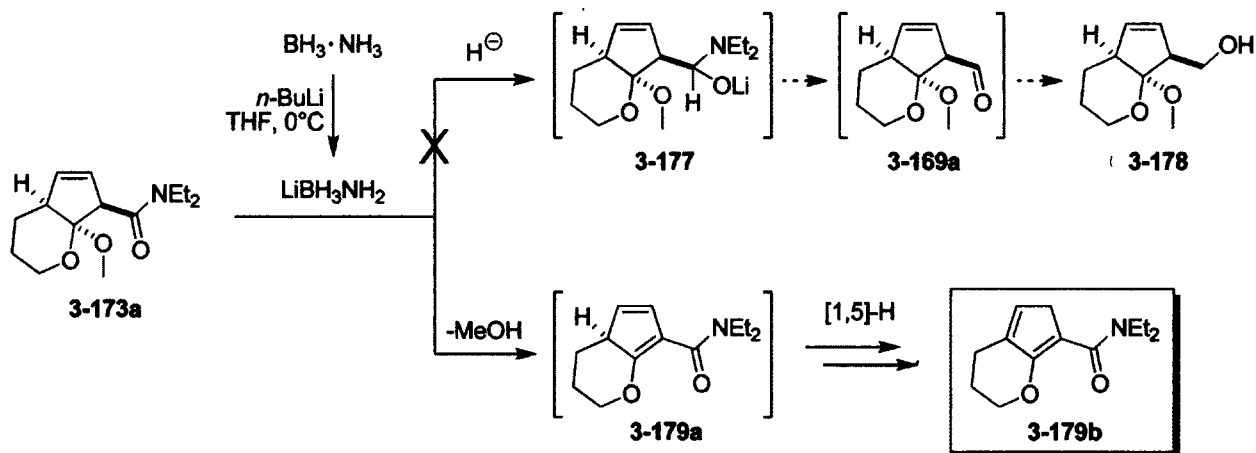


Schéma 3-33

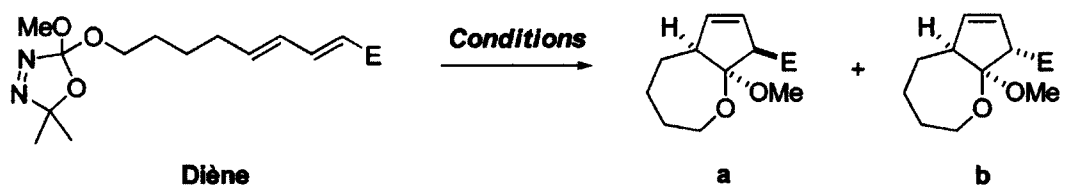
La volatilité des cyclopentènes fluorés 3-174a et 3-174b semble être en partie responsable du rendement observé (tableau 3-1, entrée 9).²²⁶ En effet, la conversion a été jugée être beaucoup plus grande par RMN ¹H. La formation diastéréosélective de 3-174a illustre bien l'énorme potentiel de la cycloaddition (4+1) lorsque le diène impliqué est activé par un groupement électroattracteur par induction (par opposition aux électroattracteurs par résonance). Compte tenu de l'impact et de l'importance croissante des composés fluorés dans l'industrie pharmaceutique, agrochimique et des

matériaux,²²⁷ la cycloaddition (4+1) s'impose donc comme une méthode de choix pour installer diastéréosélectivement un groupement trifluorométhyle sur un cycle à 5 membres.

De tous les cas présentés au tableau 3-1, une tendance émerge : plus le groupement électroattracteur présent sur le diène est efficace, plus la diastéréosélectivité est faible (stabilisation par effet inducteur du CF₃ < stabilisation par résonance : SO₂Ph / CN < CONEt₂ / CO₂Me < RCOR < RCHO < RNO₂). La plus faible capacité de stabilisation d'une charge négative du groupement CF₃ a mené à une diastéréosélectivité plus élevée (3-174a:3-174b = 92:8) tandis que les fonctions aldéhyde et nitro, de bons accepteurs d'électrons, ont mené à des sélectivités modestes (3-169a:3-169b = 60:40 et 3-172a:3-172b = 63:37). Ces observations pointent fortement vers l'implication d'un intermédiaire de réaction chargé et ces aspects seront abordés de façon plus explicite à la section 3.4.

À l'opposé des systèmes bicycliques 6-5, la stéréosélectivité des réactions conduisant à des composés bicycliques 7-5 n'a pas été affectée par le changement du groupement électroattracteur sur le diène. Ainsi, toutes les réactions rapportées au tableau 3-2 ont fourni majoritairement un seul diastéréoisomère.

Tableau 3-2. Effet de la nature du groupement électroattracteur sur la cycloaddition (4+1) (système bicyclique 7-5).

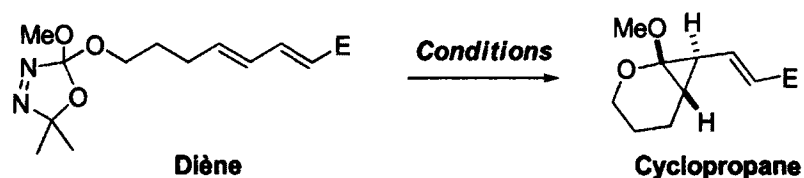



Entrée	Diène <i>E,E</i> -	E	Conditions ^a	Rdt de a et b (%) ^b	Ratio a:b ^c
1	3-3	CO ₂ Me	A	3-6 (79)	>99:1
2 ^d	3-73	SO ₂ Ph	B	3-180 (54)	93:7
3 ^d	3-74	CN	A	3-181 (77)	>99:1

a) Toutes les réactions ont été effectuées sur une échelle de 0.25-0.50 mmol à des concentrations de 0.01-0.04 M en présence de 25 mol% de pyridine. Condition A: PhMe, 111°C, 20 h. Condition B: PhCl, 132°C, 5 h. b) Rendement après chromatographie sur gel de silice. c) Déterminé par l'analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut. d) Travaux effectués en grande partie par Marianne Dupuis lors d'un stage à l'été 2008

Il a été clairement établi qu'au moins un groupement électroattracteur devait activer le diène pour que ce dernier puisse procéder à une cycloaddition (4+1) intramoléculaire avec un dialkoxycarbène. En effet, la thermolyse du diène non activé *E,E*-3-70 a mené au cyclopropane 3-184 dans un excellent rendement de 81% (tableau 3-3, entrée 3). Le précurseur de carbène substitué uniquement par des hydrogènes en position 1 (*E*-3-72) nous a également permis d'isoler le cyclopropane bicyclique 3-185 à 38% (tableau 3-3, entrée 4). Ce faible rendement pourrait s'expliquer par la volatilité du produit de cycloaddition (2+1). Inspirés par les séquences de cycloaddition [4+2]-allylboration existantes dans la littérature²²⁸ et en collaboration avec l'équipe du Professeur Carboni à l'université de Rennes 1 en France, nous avons imaginé qu'une cycloaddition (4+1) impliquant le dialkoxycarbène dérivé de l'oxadiazoline *E,E*-3-69 pourrait générer un cyclopentène portant un ester boronique en position allylique C-1. Ce dernier pourrait ensuite participer à l'allylboration de composés carbonylés (tableau 3-3, entrée 5). Toutefois, la thermolyse de *E,E*-3-69 a mené uniquement à la formation du cyclopropane 3-186. Comme la plupart des acides de Lewis ou de Brønsted, l'ester boronique a mené à une légère diminution des proportions de produit de cyclisation à la faveur du carbonate correspondant. Fait très intéressant, la thermolyse des diènes *E,E*-3-67 (E=CONEt₂) et *E,E*-3-68 (E=CF₃) à plus basse température (111°C) a conduit majoritairement à la formation de cyclopropanes bicycliques 3-182 et 3-183 (tableau 3-3, entrées 1-2). Alors que la thermolyse des cyclopropanes 3-184 à 3-186 à 160°C n'a pas permis la formation de cycloadduits (4+1), des expériences de contrôle ont montré que les vinylcyclopropanes 3-182 et 3-183 pouvaient être transformés en cyclopentènes 3-173 et 3-174 correspondants en chauffant à des températures plus élevées que 111°C. Les stéréochimies relatives des cyclopropanes 3-183 et 3-184 ont été confirmées par des expériences NOESY²²⁵ tandis que celles des autres cyclopropanes ont été déterminées par comparaison des signaux en RMN ¹H ainsi que par l'analyse des constantes de couplage de la portion cyclopropyle.¹⁵⁵

Tableau 3-3. Thermolyse des diènes *E,E*-3-67 à *E,E*-3-72 et formation des cyclopropanes 3-182 à 3-187.



Entrée	Diène <i>E,E</i> -	E	Conditions ^a	Rdt Cyclopropane
1	3-67	CONEt ₂	A	3-182 (68%) ^{b,c}
2	3-68	CF ₃	A	3-183 (63%) ^d
3	3-70	CH ₂ OTBDPS	B	3-184 (81%) ^{d,e}
4 ^f	3-72	H	A	3-185 (38%)
5	3-69		A	3-186 (78%) ^b
6	3-71	CH ₂ OC(O)Ph-NO ₂	A ou B	3-187 (0%)

a) Toutes les réactions ont été effectuées sur une échelle de 0.25-0.50 mmol à des concentrations de 0.01-0.04 M en présence de 25 mol% de pyridine. Condition A: PhMe, 111°C, 20 h. Condition B: PhCl, 132°C, 5 h. b) Conversion déterminée par RMN ¹H et toutes tentatives de purification ont résulté en la dégradation du produit. c) Les cycloadduits 3-173a et 3-173b et le sous-produit 3-176 ont été observés dans le produit brut par RMN ¹H dans des proportions de 9% et 17% respectivement. d) Rendement après chromatographie sur gel de silice. e) L'orthoester dérivé de l'oxadiazoline *E,E*-3-70 a également été isolé avec un rendement de 3% (voir partie expérimentale). f) Travaux effectués par Patrick Cyr lors d'un stage à l'été 2010.

L'observation du vinylocyclopropane 3-182 au tableau 3-3 nous a permis de mieux comprendre le mécanisme de formation de 3-176 (figure 3-4), produit qui a été observé auparavant lors de la thermolyse du diène *E,E*-3-67 à 132°C (tableau 3-1, entrée 8). Ainsi, le cétal 3-176 pourrait provenir de la migration d'un atome d'hydrogène sur les vinylocyclopropanes 3-182 par un réarrangement homosigmatropique [1,5] (schéma 3-34). Ce processus a déjà été rapporté par le passé et des études mécanistiques ont prouvé qu'un cyclopropane tel que *anti*-3-182 se réarrangeait beaucoup plus

difficilement que l'isomère *syn* pour des raisons d'alignement des orbitales de l'alcène et du lien C-H migrant.²²⁹ La formation de 3-176 pourrait donc être facilitée par l'isomérisation de *anti*-3-182 en *syn*-3-182 par l'intermédiaire du zwitterion 3-188.

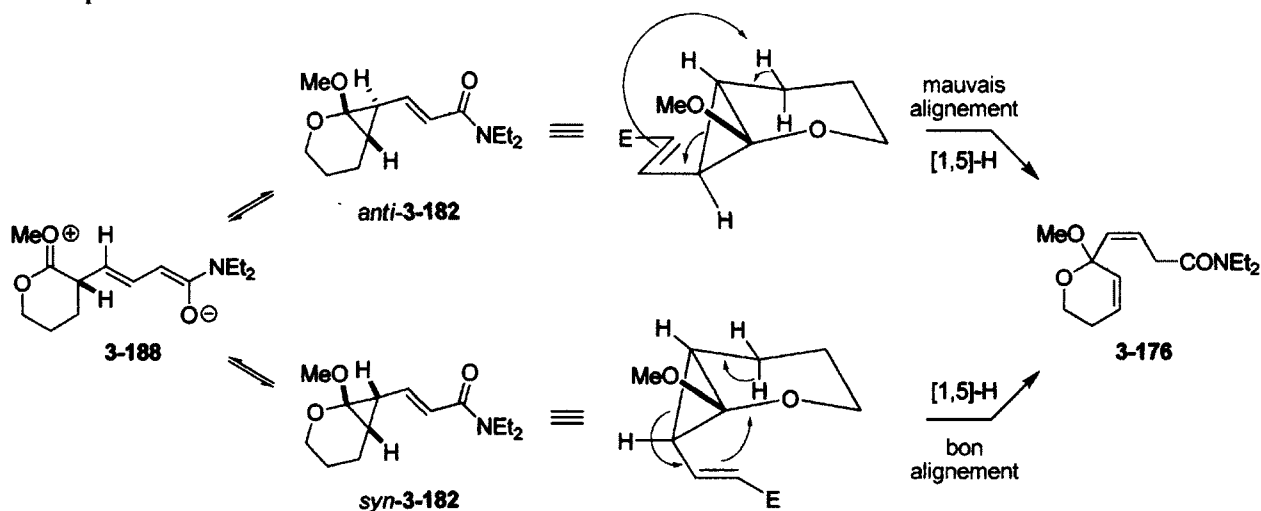


Schéma 3-34

Cette hypothèse a été vérifiée en chauffant le diène *Z,E*-3-67 dans des conditions réactionnelles identiques à celles utilisées pour la thermolyse du diène *E,E*-3-67 et rapportées à l'entrée 1 du tableau 3-3 (schéma 3-35). De façon analogue aux diènes *E,E* qui menaient aux cyclopropanes *anti*, il était attendu que *Z,E*-3-67 fournisse le cyclopropane *syn*-3-182.¹⁴³ Or, l'analyse par RMN ¹H des résultats de thermolyse du composé *Z,E*-3-67 (PhMe, 111°C) a démontré l'absence totale du cyclopropane *syn*-3-182. Le produit de réarrangement 3-176 a plutôt été formé majoritairement (56%^{Error! Bookmark not defined.}) avec des proportions moindres de cycloadduits 3-173a-b (15%^{Error! Bookmark not defined.}) et de cyclopropane *anti*-3-182 (5%^{Error! Bookmark not defined.}). En considérant ces résultats, il est possible de rationaliser la formation de 3-176 à l'aide du schéma 3-34 :

le cyclopropane *syn*-3-182 semble se réarranger en 3-176 beaucoup plus facilement et rapidement qu'il ne se transforme en *anti*-3-182 ou que *anti*-3-182 ne se réarrange en 3-176. Les résultats de la thermolyse de *E,E*-3-67 au tableau 3-3 peuvent donc être interprétés avec la même logique : le cyclopropane *anti*-3-182, dont le réarrangement sigmatropique pour former 3-176 est très énergétique, est en équilibre avec le zwitterion 3-188 et mène éventuellement à *syn*-3-182. Aussitôt formé, ce dernier se réarrange en cétal 3-176. L'existence du zwitterion 3-188 a pu être confirmée par l'isolation du diène 3-189, qui résulte formellement d'un transfert de proton (figure 3-5).²³⁰

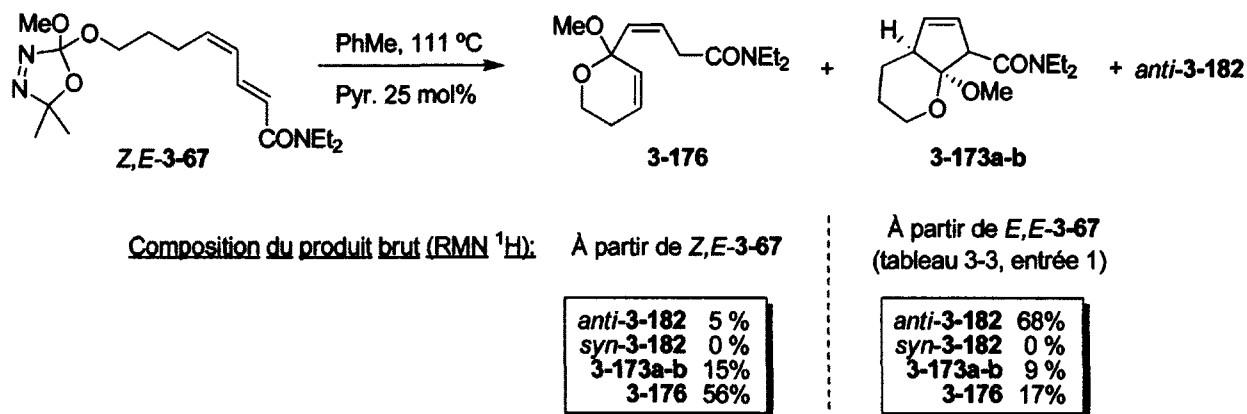


Schéma 3-35

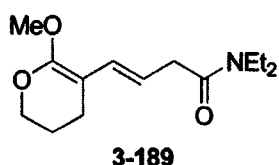


Figure 3-5. Sous-produit dérivé du zwitterion 3-188.

Finalement, le diène *E,E*-3-71 a été sélectionné dans l'espoir de former un cyclopropane à l'état cristallin (3-190) afin de confirmer de façon indiscutable la stéréochimie relative des cyclopropanes obtenus dans la présente section. Malheureusement, la thermolyse de *E,E*-3-71 a fourni un mélange complexe de produits. Il est probable que le cyclopropane 3-190 ait bel et bien été formé mais que la présence du groupement nitrobenzoate ait induit une dégradation subséquente (schéma 3-36).

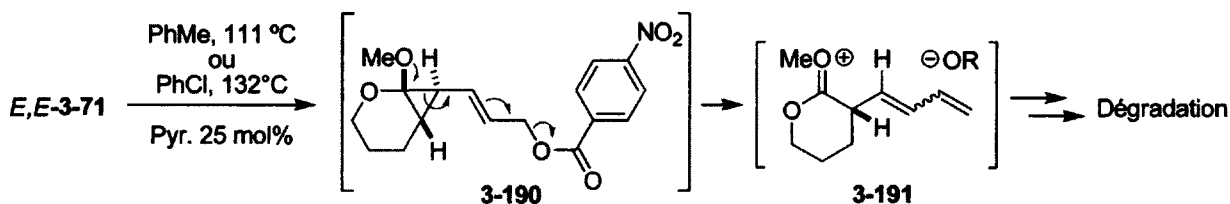


Schéma 3-36

En utilisant une stratégie différente, il a été possible de synthétiser le vinylocyclopropane 3-190 à 98% en deux étapes à partir du cyclopropane 3-184 (schéma 3-37). Le produit 3-190 n'a malheureusement

jamais donné de cristaux et a subi une lente dégradation à température ambiante ou même à 4°C. Avec l'alcool allylique **3-192** en main, nous avons aussi tenté d'obtenir l'aldéhyde **3-193** pour étudier le rôle potentiel du réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène dans la formation des produits de cycloaddition (4+1) **3-169a-b** (tableau 3-1, entrée 4). Malheureusement, toutes les tentatives d'oxydation de l'alcool **3-192** ont échoué et ont mené à des produits de dégradation.²³¹

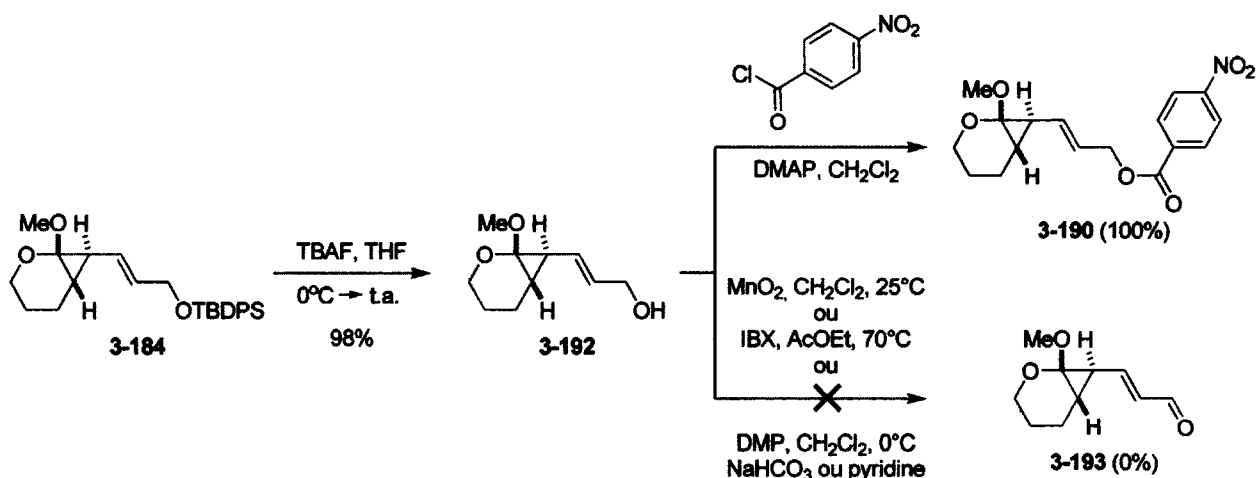


Schéma 3-37

3.3.2.3. Étude de l'encombrement stérique sur le diène et formation de centres quaternaires

La construction de structures moléculaires toujours plus complexes a toujours été un attrait en chimie organique. Nous nous sommes donc interrogés à savoir si notre méthodologie de cycloaddition (4+1) entre des dialkoxycarbènes et des diènes pauvres en électrons pourraient créer stéréosélectivement des cycles à cinq membres portant des centres quaternaires carbonés. La thermolyse du diène **3-107** a conduit à la formation des cycloadduits **3-196a** et **3-196b** avec un rendement décent (67%) et un ratio diastéréoisomérique de 81:19 (schéma 3-38a). Nous avons également été ravis de constater, en dépit d'un rendement modéré de 44%, la formation hautement stéréosélective de **3-198a** (**3-198a**:**3-198b** = 94:6) à partir de l'oxadiazoline **3-113**. En outre, un mélange de cyclopropane isomérique en C-3 **3-197** (70:30) a aussi été observé à 12% par RMN ¹H. Error! Bookmark not defined.

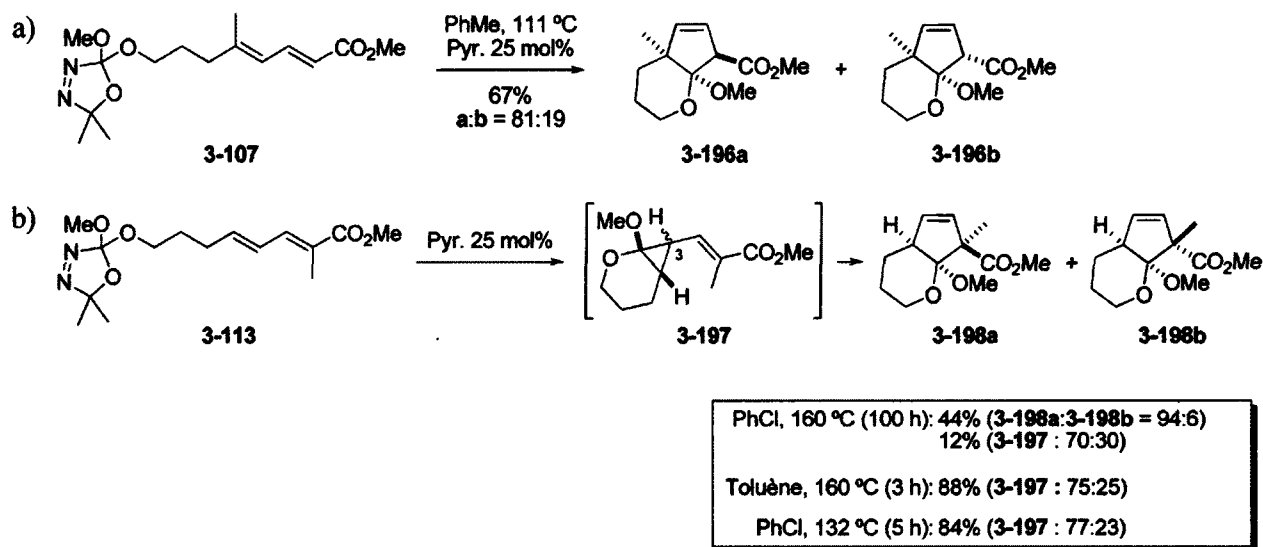


Schéma 3-38

Il semble que la température requise pour accomplir la cycloaddition (4+1) dépende de la position du groupement méthyle sur le diène. En effet, la formation des cyclopentènes **3-196a** et **3-196b** a été possible en utilisant les conditions classiques pour la thermolyse de 2,2-dialkoxy-oxadiazolines (PhMe, 111°C, 20h) tandis que des températures supérieures (PhCl, 160°C/tube scellé, 100 h) ont été nécessaires pour obtenir les cycloadduits **3-198a** et **3-198b**. La thermolyse de **3-113** pendant une plus courte période de temps (PhCl, 160°C/tube scellé, 3 h) et à plus basse température (PhMe, 132°C, 5 h) a généré principalement **3-197** dans des proportions de 88% (75:25) et 89% (75:25) respectivement. Error! Bookmark not defined. Ces expériences permettent de prouver que **3-197** est l'unique source des cycloadduits **3-198a** et **3-198b**.

3.3.3. Thermolyse d'oxadiazolines portant un groupement électroattracteur en C-2

Il était espéré que la réaction entre un dialkoxycarbène et un diène portant un groupement activant en C-2 permettrait une véritable cycloaddition (4+1) concertée. En effet, contrairement aux diènes substitués en position 1, nous avons pensé que le processus concerté pourrait être favorisé en raison d'une stabilisation additionnelle à l'état de transition par un groupement électroattracteur à la position C-2/C-3, comme c'est le cas pour la réaction de Diels-Alder.²³² La thermolyse des diènes **3-135** et **3-136** n'a

toutefois pas fourni les cyclopentènes tricycliques désirés et des résultats similaires à ceux de Francis Bélanger ont été obtenus. En effet, la thermolyse des diènes **3-135** et **3-136** a mené diastéréosélectivement aux cyclopropanes bicycliques **3-199** (91%)^{Error! Bookmark not defined.} et **3-200** (90%)^{Error! Bookmark not defined.} (schéma 3-39). Ces diènes activés en C-2, tout comme les diènes non activés du tableau 3-3, ne semblent pas posséder la réactivité adéquate pour réagir avec un dialkoxycarbène dans une cycloaddition (4+1). Par contre, l'allongement d'un carbone de la chaîne portant le carbène (diène **3-137**) a donné des résultats étonnants : le cycloadduit de (4+1) **3-202** a été isolé à 6% et a été accompagné d'une quantité plus importante du cyclopropane **3-201** (55%). Les diènes activés en C-2, tout comme les diènes non activés du tableau 3-3, ne semblent pas posséder la réactivité adéquate pour donner de bons rendements en produit de cycloaddition (4+1). Il est impératif de mentionner que la jonction de cycle *trans* observée dans le produit **3-202** constitue une première parmi les dizaines d'adduits de cycloaddition (4+1) déjà synthétisés. De plus, le chauffage de **3-201** à une température plus élevée (PhCl, 160°C) n'a pas provoqué le réarrangement du vinylcyclopropane en cyclopentène correspondant. Comme il sera discuté au cours de la section 3.4, ceci constitue un premier exemple sans équivoque de la cycloaddition (4+1) concertée entre un carbène riche en électrons et un diène pauvre en électrons.

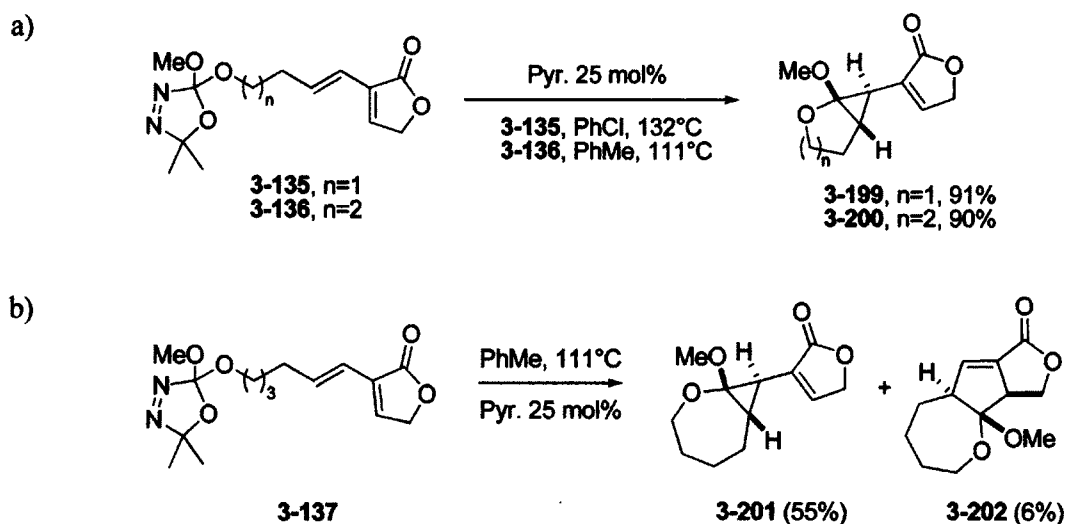
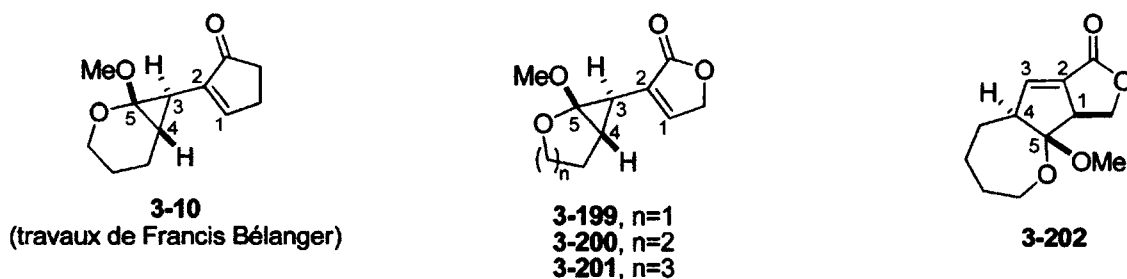


Schéma 3-39

Tout comme dans le cas du vinylcyclopropane **3-10** (voir schéma 3-1c, travaux de Francis Bélanger), les attributions initiales des structures des produits de thermolyse **3-199**, **3-200** et **3-201** se sont avérées

être erronées. En effet, nous pensions alors être en présence de produits de cycloaddition (4+1). La confirmation de la structure et de la stéréochimie relative de **3-201** et **3-202** par analyse de la diffraction des rayons-X ainsi qu'une analyse rigoureuse des déplacements chimiques par RMN ^{13}C (tableau 3-4, signaux C-3/C-4 des cyclopropanes, signaux C1-C4 de **3-202** et C5) nous ont permis de déterminer les structures réelles des vinylcyclopropanes **3-10**, **3-199** et **3-200**.²²⁵

Tableau 3-4. Comparaison des déplacements chimiques de **3-10**, **3-199**, **3-200**, **3-201** et **3-202** en RMN ^{13}C .



δ (ppm) (multiplicité)					
C-3/C-4	C-5		C-3/C-4	C-5	
		n=1	29.7 (d) 25.5 (d)	101.6 (s)	
25.1 (d) 27.4 (d)	91.4 (s)	n=2	28.5 (d) 25.6 (d)	91.2 (s)	
		n=3	35.0 (d) 30.5 (d)	96.2 (s)	59.2 (d) 57.2 (d)
					115.0 (s)

Les cyclopropanes obtenus aux sections 3.3.2.2 (**3-182** à **3-186**) et 3.3.3 (**3-199**, **3-200** et **3-201**) sont des composés relativement stables et très intéressants, tant d'un point de vue structural que réactionnel.²³³ La réaction de (2+1) intramoléculaire entre un dialkoxycarbène et un diène non activé constituerait donc un moyen efficace pour la construction de dialkoxyvinylcyclopropanes qui pourraient subir ultérieurement des cycloadditions [5+2],²³⁴ des ouvertures de cycle radicalaire²³⁵ et une foule d'autres réactions qui pourraient être mises à l'étude en temps opportun.

3.3.4. Thermolyse d'oxadiazolines portant un groupement électroattracteur en C-3

La transposition du groupement électroattracteur à la position 3 du diène nous a permis d'obtenir, dans le cas de **3-151** et **3-152**, les adduits de cycloaddition (4+1) **3-203** et **3-204** avec des rendements élevés et un contrôle parfait de la diastéréosélectivité (schéma 3-40). Alors que l'isolation d'un seul isomère **3-203** était attendue (comparaison avec le diène *E,E*-**3-1**, schéma 3-30), la formation diastéréosélective de **3-204** a été surprenante de deux points de vue. Premièrement, en se basant sur les résultats obtenus avec le diène *E,E*-**3-2**, un mélange d'isomères était anticipé et le diastéréoisomère **3-204** était attendu en tant que produit minoritaire. Tout de même, cette stéréosélectivité remarquable a été très bien accueillie d'un point de vue méthodologique. Le cas du diène **3-153** a été beaucoup plus complexe à analyser que ceux des diènes **3-151** et **3-152**. Ainsi, la thermolyse de **3-153** a mené aux produits de cycloaddition (4+1) correspondants avec un rendement global de 71% et une faible diastéréosélectivité. Trois composés bicycliques 7-5 identifiés comme étant **3-205a**, **3-205b** et **3-206** ont été isolés avec des rendements de 20%, 34% et 17% respectivement. Une discussion mécanistique plus détaillée basée sur ces résultats sera abordée à la section 3.4.3.

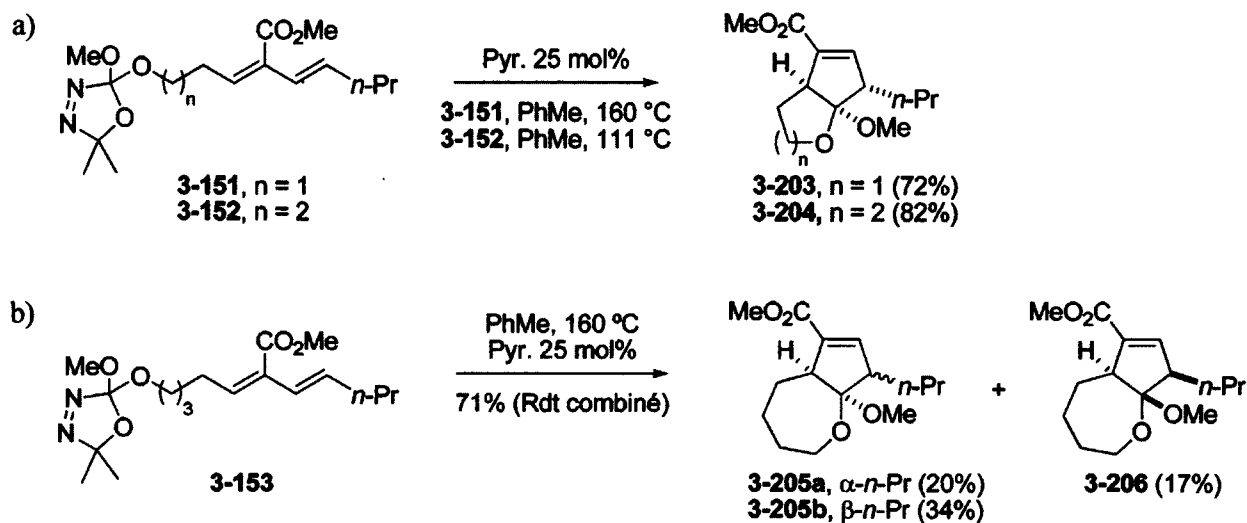


Schéma 3-40

Bien que les stéréochimies relatives des cycloadduits illustrés au schéma 3-40 aient toutes été déterminées de façon fiable par spectroscopie NOESY,^{155,225} des dérivés ont été synthétisés afin d'obtenir des preuves de structures supplémentaires en utilisant la diffraction des rayons X. Tout

d'abord, la réduction de l'ester **3-203** avec DIBAL-H et l'acylation de l'alcool résultant avec le chlorure d'acyle **3-209**²³⁶ a permis d'obtenir **3-207** avec un rendement de 84% en deux étapes (schéma 3-41). Le dérivé bromé **3-207** n'a malheureusement jamais cristallisé.

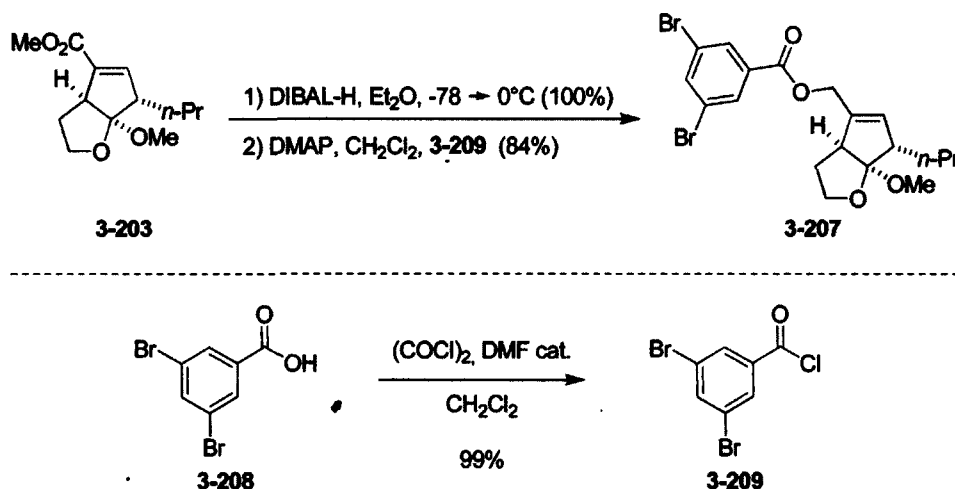


Schéma 3-41

La même méthode a été utilisée pour préparer un dérivé du composé bicyclic 6-5 **3-204** (schéma 3-42). Cette fois-ci, les chlorures de *p*-nitro- et *p*-bromobenzoyl ont été utilisés pour former **3-211** et **3-212** en deux étapes. Alors que les cristaux obtenus avec **3-211** n'étaient pas adéquats pour une analyse de la diffraction des rayons X, ceux résultant de la cristallisation de **3-212** nous ont heureusement permis de confirmer sa structure et celle de **3-204** par analogie.

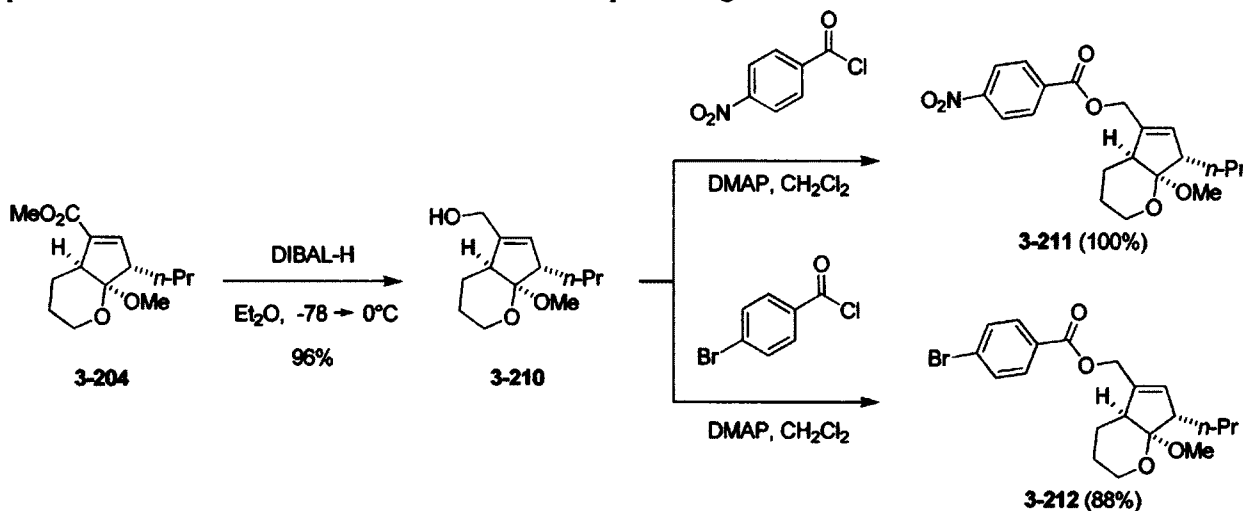


Schéma 3-42

L'ester **3-205b** a également été transformé en dérivé *p*-nitrobenzoyle **3-213** selon la stratégie précédente (schéma 3-43). Ce dernier s'est cependant décomposé très rapidement. La formation du dérivé dibromé **3-214 a**, quant à elle, été accompagnée d'une quantité importante de **3-215**, un produit de sur-réduction causé par une température trop élevée du milieu réactionnel (25°C). Bien que tous deux solides, les cristaux de **3-214** et **3-215** n'ont pas été d'assez bonne qualité pour être analysés par rayons X. Par contre, les stéréochimies relatives ont pu être confirmées par spectroscopie NOESY.²²⁵

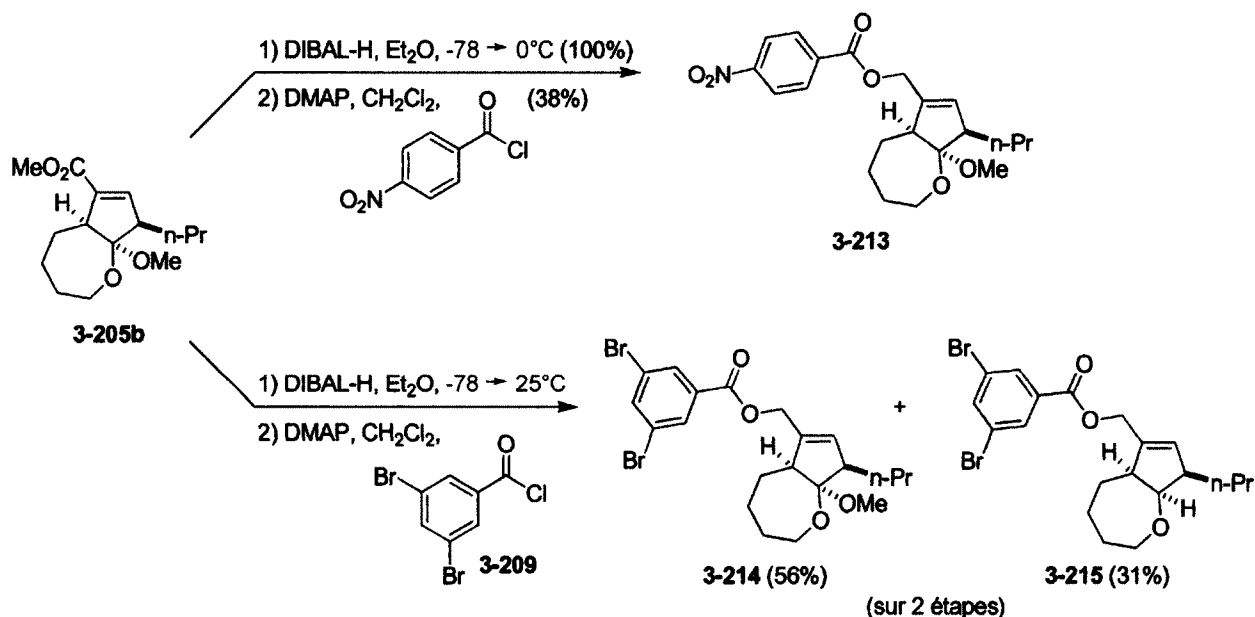


Schéma 3-43

Enfin, le cycloadduit **3-206** a été dérivé pour fournir le *p*-bromobenzoyle **3-216** en deux étapes avec un rendement total de 43% sous la forme d'une huile.

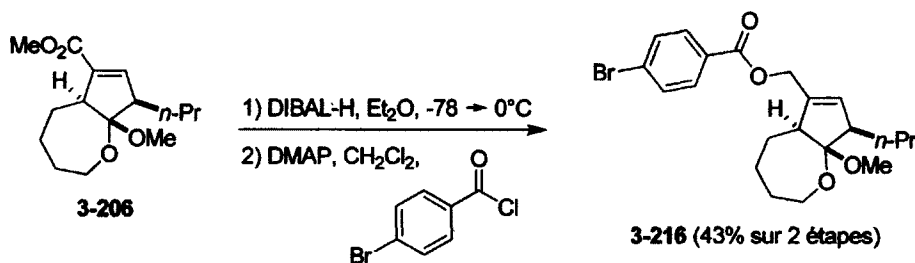


Schéma 3-44

3.3.5. Conclusion

Dans les sections 3.1 à 3.3, nous avons démontré que les oxadiazolines étaient des précurseurs de carbènes faciles à synthétiser et très versatiles. Leurs thermolyses génèrent des dialkoxycarbènes très réactifs qui réagissent intramoléculairement avec des diènes activés par différents groupements électroattracteurs en position 1 ou 3 et qui mènent à des cycloadduits (4+1) avec de bons rendements et des stéréosélectivités élevées. La cycloaddition (4+1) intramoléculaire permet ainsi la construction stéréosélective de systèmes bicycliques 5-5, 6-5 et 7-5. La création de centres quaternaires est définitivement le point saillant de la méthode. Une version non-racémique de la cycloaddition (4+1) et (2+1) intramoléculaire, utilisant des auxiliaires chiraux, est présentement étudiée par Martin Déry dans nos laboratoires (schéma 3-45).

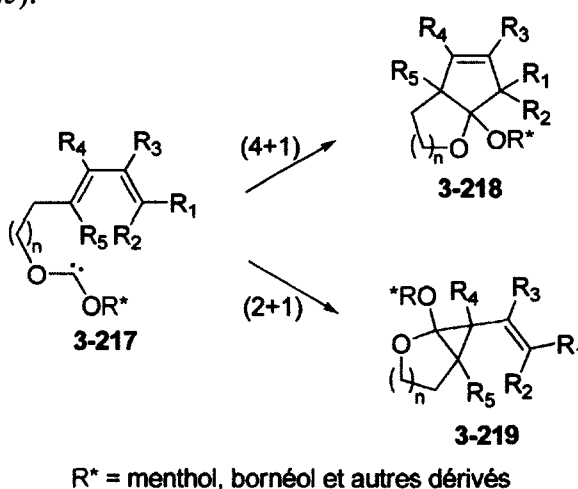


Schéma 3-45

Malgré le fait que les diènes 3-135, 3-136 et 3-137 (activés par une lactone en C-2) aient conduit aux vinylcyclopropanes 3-199, 3-200 et 3-201 plutôt qu'aux produits de cycloaddition (4+1), l'isolation de vinylcyclopropanes avec de bons rendements ouvre tout de même la porte au développement de nouvelles séquences réactionnelles impliquant initialement une cyclopropanation intramoléculaire. Il serait également intéressant d'investiguer quelques transformations que pourraient subir les produits de cycloaddition (4+1) (schéma 3-46). Bien sûr, notre méthodologie pourrait être appliquée à la synthèse de produits naturels tels que le sécospatacétal B²³⁷ (voir chapitre 4 de cette thèse), le carotol,²³⁸ et l'acide pseudolarique A²³⁹ (figure 3-6). Au cours de la prochaine section, les considérations mécanistiques de la cycloaddition (4+1) intramoléculaire seront abordées.

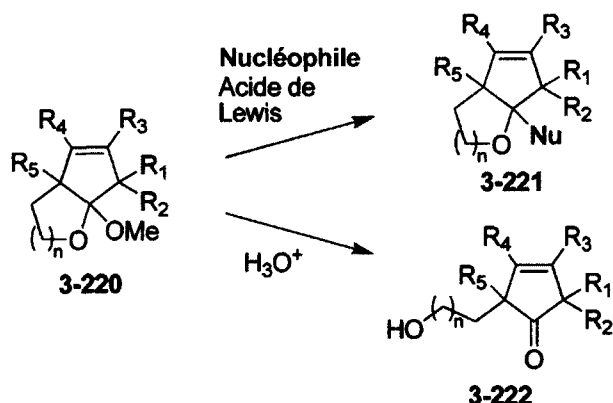


Schéma 3-46

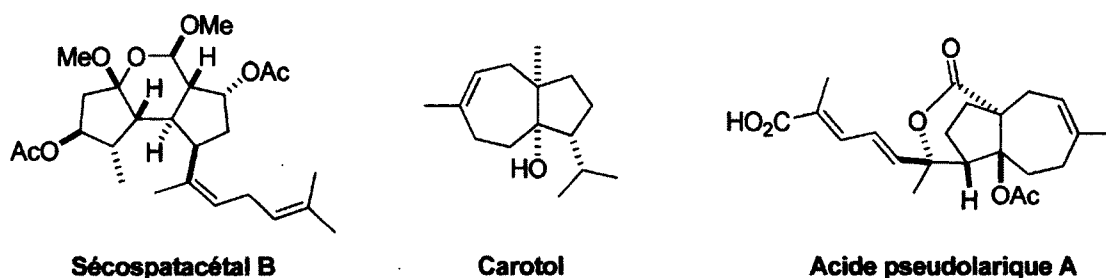


Figure 3-6. Produits naturels ciblés pour l'application de la cycloaddition (4+1) intramoléculaire.

3.4. Étude mécanistique de la cycloaddition (4+1) intramoléculaire

À la section 3.3, nous avons fait état des possibilités et des limitations de la réaction de cycloaddition (4+1) intramoléculaire entre des carbènes riches en électrons et des diènes déficients en électrons. Cette méthodologie nous a permis de construire une variété de cyclopentènes bicycliques avec de bonnes à excellentes diastéréosélectivités. Alors que les caractéristiques mécanistiques de la cycloaddition (4+1) intermoléculaire entre le diméthoxycarbène et différents diènes pauvres en électrons ont été décrites au chapitre 2 et dans un article publié en 2007,¹⁶¹ le présent chapitre s'intéresse plutôt au mécanisme de la cycloaddition intramoléculaire.

L'étude mécanistique de la cycloaddition (4+1) intramoléculaire est hélas compliquée par le fait que l'étape déterminante de la réaction est l'ouverture de la 2,2-dialkoxy- Δ^3 -1,3,4-oxadiazoline pour la

génération de **3-224** (schéma 3-47).²⁴⁰ Une fois formée, cette espèce réagit extrêmement rapidement, d'une façon ou d'une autre, avec la portion diène du substrat pour former éventuellement le produit de cycloaddition (4+1). Ainsi, la concentration du carbène libre est susceptible d'être faible tout au long de la thermolyse.

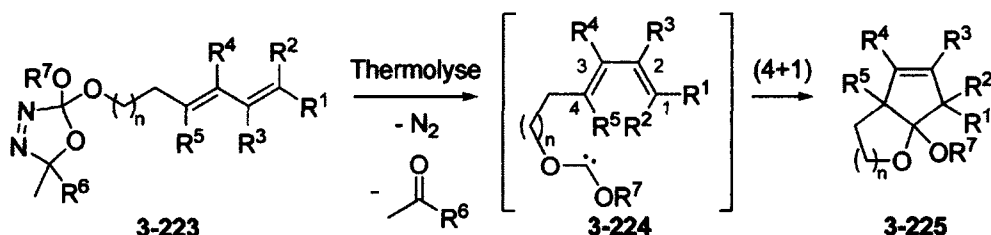
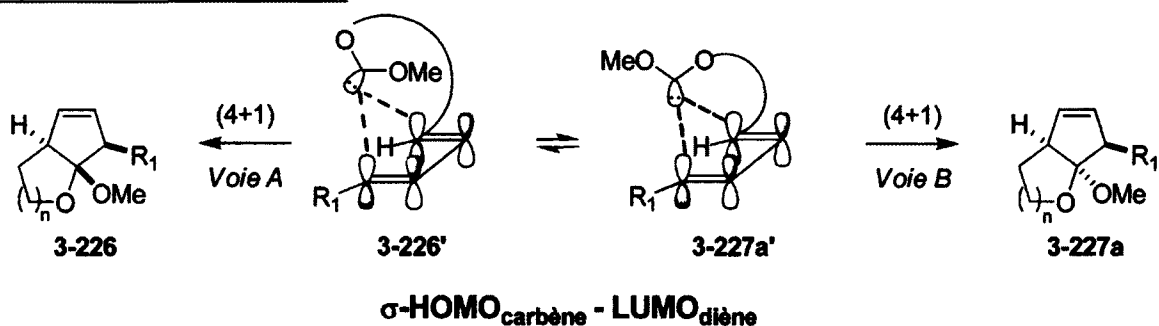


Schéma 3-47

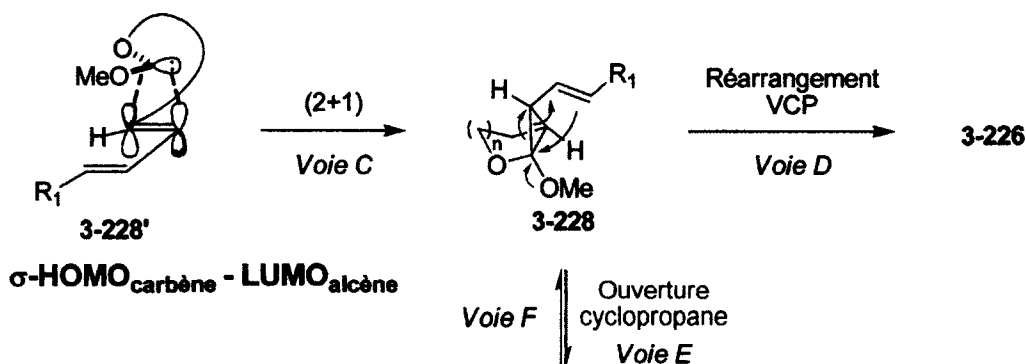
Il a alors été décidé d'utiliser la stéréochimie des adduits de cycloaddition (4+1) **3-225** comme sonde afin d'obtenir plus d'informations sur le mécanisme. Nous étions bien conscients que la stéréochimie du cyclopentène **3-225** ne pouvait permettre d'élaborer un schéma mécanistique complet pour la conversion de **3-224** en **3-225**. Par contre, combinées à l'observation d'intermédiaires clés, à l'effet de la géométrie des diènes **3-223** ainsi qu'à l'utilisation des calculs théoriques (en collaboration avec le Professeur Claude Legault), les informations stéréochimiques nous permettraient de répondre aux grandes questions concernant le mécanisme et d'élucider l'origine des stéréosélectivités obtenues au schéma 3-30.

Au tout début de nos travaux sur la cycloaddition (4+1) intramoléculaire, toutes les possibilités mécanistiques permettant la formation des cyclopentènes bicycliques **3-225** à partir du carbène **3-224** ont été considérées. Comme dans le cas de la réaction intermoléculaire, il a été imaginé que le mécanisme concerté était possible compte tenu de la HOMO haute en énergie du dialkoxycarbène et de la LUMO basse en énergie du diène (schéma 3-48, voies A et B).^{86,89} Cette réaction permettrait la formation des adduits de cycloaddition (4+1) **3-226** et **3-227a** à partir des approches **3-226'** et **3-227a'**, respectivement.

Cycloaddition (4+1) concertée



Cyclopropanation - réarrangement VCP



Mécanisme purement ionique

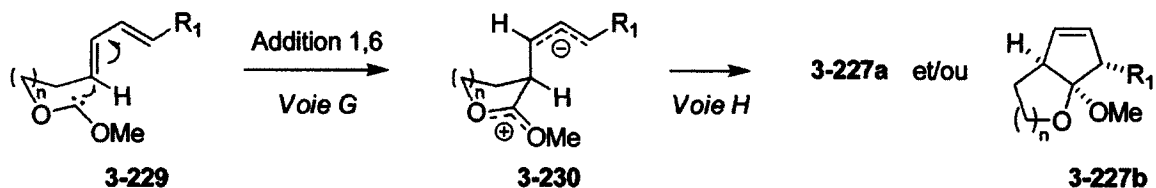


Schéma 3-48

Un second mécanisme accessible serait l'isomérisation d'un vinylcyclopropane **3-228** en cyclopentène correspondant, produit d'une cycloaddition (4+1) formelle. Le vinylcyclopropane **3-228** serait donc formé stéréospécifiquement¹⁴³ par une réaction de (2+1) entre le dialkoxycarbène et l'alcène en position C3-C4 (voie C) pour ensuite subir un réarrangement selon deux types de mécanismes distincts.^{49,51b,241} Si l'intermédiaire **3-228** participe à un réarrangement avec une inversion de configuration sur le carbone migrant (voie D) (voir section I.1.5), le produit **3-226** résulterait. À l'inverse, l'ouverture du dialkoxycarbène **3-228** mènerait au zwitterion **3-230** qui pourrait ensuite cycliser aux cyclopentènes **3-227a** ou **3-227b** (voies E et H). Enfin, un mécanisme complètement ionique à partir de **3-229** doit aussi être considéré comme une voie compétitive possible pour la cycloaddition (4+1) (schémas 3-48, voies G et H). Tel que discuté à la section 2.1.2 (version intermoléculaire), les réactions entre les

dialkoxycarbènes à l'état triplet et les diènes ainsi que l'isomérisation radicalaire des vinylcyclopropanes ne seront pas considérées au cours de cette thèse.¹²⁴ Il sera démontré au cours des prochaines sections que l'architecture des substrats influence grandement les mécanismes en opération, qui sont souvent très près en énergie, pour la formation des produits de cycloaddition (4+1). La discussion est divisée en fonction de la position du groupement électroattracteur sur le diène.

3.4.1. Groupement électroattracteur en C-1

Tel que mentionné à la section 3.3, la stéréosélectivité de la cycloaddition (4+1) lors de la thermolyse de diènes substitués en C-1 par un ester méthylique (*E,E*-3-1 à *E,E*-3-3) a été profondément affectée par la longueur de la chaîne portant le carbène. En effet, un renversement complet de la stéréosélectivité a été observé en passant du système bicyclique 5-5 (3-4a:3-4b = 5:95) au 7-5 (3-6a:3-6b = >99:1) tandis que le système 6-5 (3-5a:3-5b = 75:25) était un cas intermédiaire (schéma 3-49). Tout d'abord, il a été démontré que chaque paire de cycloadduits diastéréoisomériques (3-4 à 3-6) était configurationnellement stable lorsque soumis de nouveau aux conditions de réaction. Par conséquent, nous confirmons que la dernière étape du mécanisme global de cyclisation est irréversible et que les ratios rapportés ne sont pas le fruit d'un équilibre thermodynamique. Cette affirmation est également applicable pour tous les cyclopentènes synthétisés dans la présente étude.

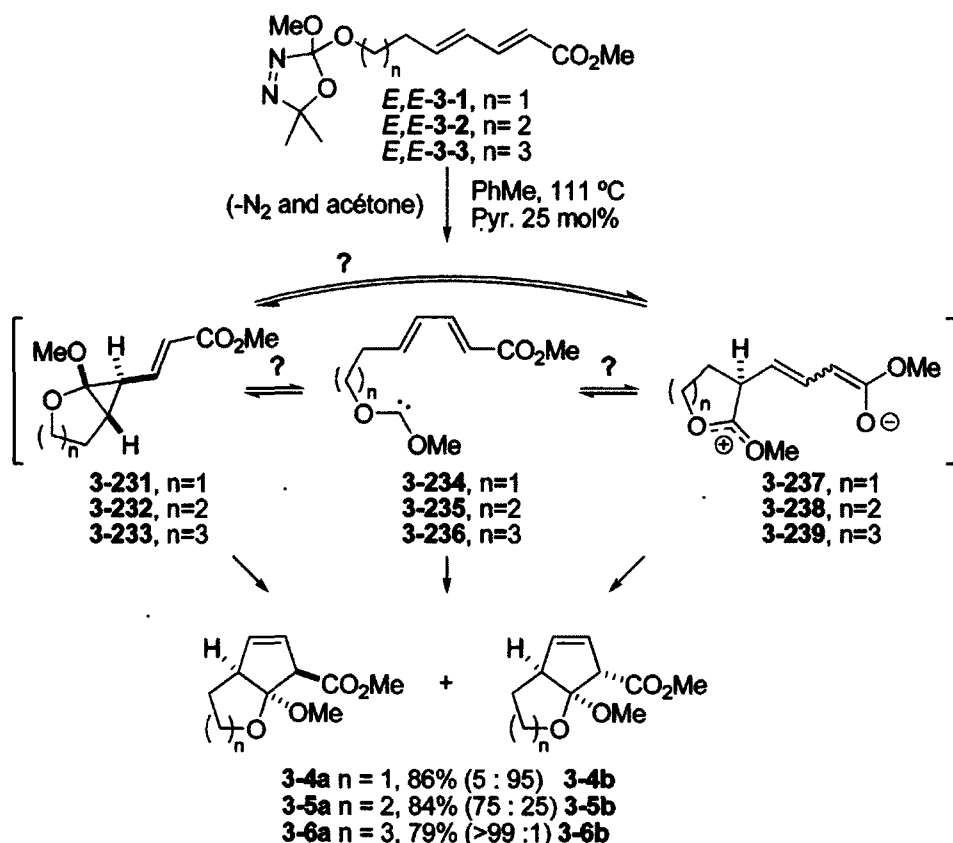


Schéma 3-49

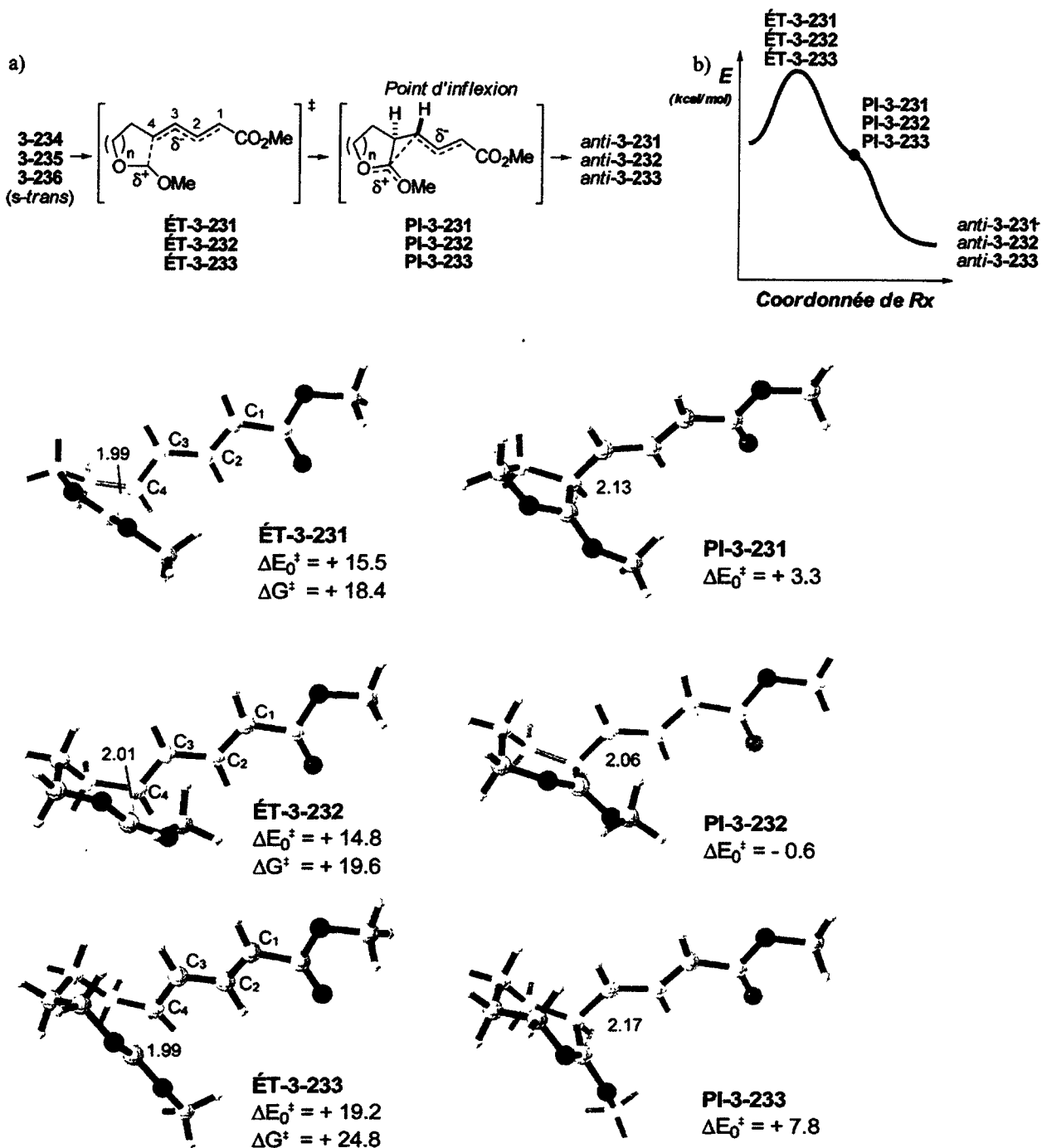
Les cycloadduits **3-4b** à **3-6b** (qui correspondent à **3-227b** dans le schéma 3-48) ne sont manifestement pas le résultat d'une cycloaddition (4+1) concertée, mais qu'en est-il des adduits **3-4a** à **3-6a** (qui correspondent à **3-227a** dans le schéma 3-48)? Est-ce que l'allongement de la chaîne latérale portant le carbène pourrait provoquer le changement d'un mécanisme ionique vers un mécanisme concerté? La longueur de la chaîne influence-t-elle seulement la stéréosélectivité par le biais d'une conformation préférentielle des zwitterions **3-237** à **3-239**? Enfin, est-ce que les vinylcyclopropanes **3-231** à **3-233** sont des intermédiaires en route pour la formation de **3-4a** à **3-6a** et **3-4b** à **3-6b**? Si oui, quel rôle jouent-ils dans ce processus diastéréosélectif?

La question de l'implication des vinylcyclopropanes **3-231** à **3-233** a tout d'abord été abordée. Tel que rapporté précédemment, les réactions de dialkoxycarbènes avec des diènes 1,3 insuffisamment activés mènent aux vinylcyclopropanes correspondants avec de bons rendements (tableau 3-3 : E = CONEt₂,

CF₃, CH₂OR, B(OR)₂ et H en position 1; schéma 3-39 : lactone en position 2). Les cyclopropanes **3-231** à **3-233** n'ont cependant jamais été détectés dans les conditions réactionnelles du schéma 3-49 pour la transformation de *E,E*-**3-1** à *E,E*-**3-3** en cycloadduits de (4+1).

Nous avons alors établi une collaboration avec le Professeur Claude Legault afin d'explorer, à l'aide de calculs théoriques, si les cyclopropanes **3-231** à **3-233** pouvaient être des intermédiaires dans une réaction de cycloaddition (4+1) formelle. Il est important de mentionner que les calculs théoriques ont été optimisés en phase gazeuse avec un niveau de calcul B3LYP/6-311++G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d) et qu'ils ont été effectués entièrement par Claude Legault. Les structures illustrées au cours de cette section ont été générées à partir du logiciel CYLview (version 1.0b).²⁴² L'optimisation des structures en phase gazeuse a été considérée comme adéquate puisque la plupart des réactions de cycloaddition (4+1) à l'étude ici ont été effectuées dans des solvants aromatiques non polaires comme le toluène.

Ainsi, une analyse approfondie par calculs théoriques de toutes les voies mécanistiques disponibles aux carbènes **3-234** à **3-236** n'a mené à aucun état de transition relié à la cycloaddition (4+1) concertée. Il a plutôt été démontré que la formation initiale des cyclopropanes intermédiaires *anti*-**3-231** à *anti*-**3-233** était favorisée et que la réaction procédait par une addition conjuguée du dialkoxycarbène en position 4 du diène (figure 3-7a). Dans tous les cas, l'addition du carbène sur la conformation *s-trans* de **3-234** à **3-236** se produit avec une préférence de 2 kcal/mol par rapport au conformère *s-cis* pour mener aux états de transition **ÉT-3-231** à **ÉT-3-233**. Les calculs semblent donc exclure la formation directe des cycloadduits de (4+1) puisque la rotation du lien C2-C3 de **ÉT-3-231** à **ÉT-3-233**, qui permettrait une cyclisation finale pour former les produits **3-4** à **3-6**, est fortement défavorisée par la délocalisation de l'énolate d'ester.²⁴³



En chimie computationnelle, une analyse du chemin IRC (coordonnée de réaction intrinsèque) consiste à trouver, à l'aide de calculs théoriques, les chemins réactionnels connectant un état de transition (maximum énergétique) à ses intermédiaires réactionnels (minimus énergétiques locaux). Ainsi, une analyse des chemins IRC a été effectuée à partir des états de transition **ÉT-3-231** à **ÉT-3-233** afin de déterminer si des intermédiaires zwitterioniques stables pouvaient exister à la suite de l'addition 1,6 des carbènes **3-234** à **3-236** (figure 3-7b).²⁴⁴ Dans tous les cas, une cyclisation a rapidement mené aux vinylcyclopropanes *anti*-**3-231** à *anti*-**3-233**, conservant du même coup les informations stéréochimiques contenues dans les diènes de départ. Une analyse plus en détail des chemins IRC a démontré l'existence d'un point d'inflexion (PI) et de structures transitoires **PI-3-231** à **PI-3-233** possédant un lien partiellement formé entre le carbone du carbène et C-3. Il s'agit ici d'exemples clairs de processus en deux étapes sans intermédiaire.²⁴⁵

Il a été imaginé que la température requise pour la thermolyse des oxadiazolines *E,E*-**3-1** à *E,E*-**3-3** (>100 °C) pouvait être trop élevée pour permettre l'observation des cyclopropanes *anti*-**3-231** à *anti*-**3-233** par RMN ¹H. Nous nous sommes alors tournés vers les 2,2-dialkoxy-5-méthyl-5-(*p*-méthoxy)phényl- Δ^3 -1,3,4-oxadiazolines **3-114** à **3-116**, précurseurs de carbènes dont la cycloréversion s'effectue approximativement à partir de 50°C (schéma 3-50).^{95a,135} Lorsque les diènes **3-114** à **3-116** ont été chauffés dans le toluène à 50-80°C, les vinylcyclopropanes *anti*-**3-231** à *anti*-**3-233** ont été isolés et caractérisés comme seuls diastéréoisomères. Fait important, le chauffage subséquent de ces derniers dans le toluène à plus haute température a permis d'obtenir les cycloadduits correspondants, soit **3-4a** à **3-6a** et **3-4b** à **3-6b**, avec des stéréosélectivités similaires à celles obtenues aux schémas 3-30 et 3-49 lors de la thermolyse des oxadiazolines *E,E*-**3-1** à *E,E*-**3-3** directement à 111°C. À noter que le chauffage du vinylcyclopropane *anti*-**3-232** (pré-formé lors de la thermolyse de **3-115** dans le toluène à 50°C) dans l'acétonitrile à 81°C a fourni les cycloadduits (4+1) à 59% avec un ratio diastéréoisomérique complètement inversé (**3-5a**:**3-5b** = 18:82) par rapport à ceux obtenus dans le toluène. La réactivité des vinylcyclopropanes *anti*-**3-231** à *anti*-**3-233** dans le toluène semble être directement reliée à la tension de cycle. Alors que le cyclopropane *anti*-**3-231** s'est réarrangé facilement à 50°C dans le toluène, les cyclopropanes *anti*-**3-232** et *anti*-**3-233** ont nécessité le reflux du toluène (111°C). Comme expérience de contrôle, la thermolyse de **3-115** a été effectuée directement à 111°C. Les cyclopentènes bicycliques **3-5a** et **3-5b** (59%, **3-5a**:**3-5b** = 72:28) ont alors été obtenus avec des rendements et des ratios diastéréoisomériques semblables à ceux obtenus pour la thermolyse de l'oxadiazoline *E,E*-**3-2** (84%, **3-5a**:**3-5b** = 75:25) ou du vinylcyclopropane *anti*-**3-232** (67%, **3-5a**:**3-5b**

= 70:30). Mis à part les petites différences de rendements attribuables à l'instabilité relative de 3-114 à 3-116 et de *anti*-3-231 à *anti*-3-233,²⁴⁶ les résultats expérimentaux du schéma 3-50 sont en accord avec les calculs théoriques (figure 3-7) et supportent très fortement l'implication des vinylcyclopropanes dans le mécanisme de formation de 3-4a à 3-6a et 3-4b à 3-6b.

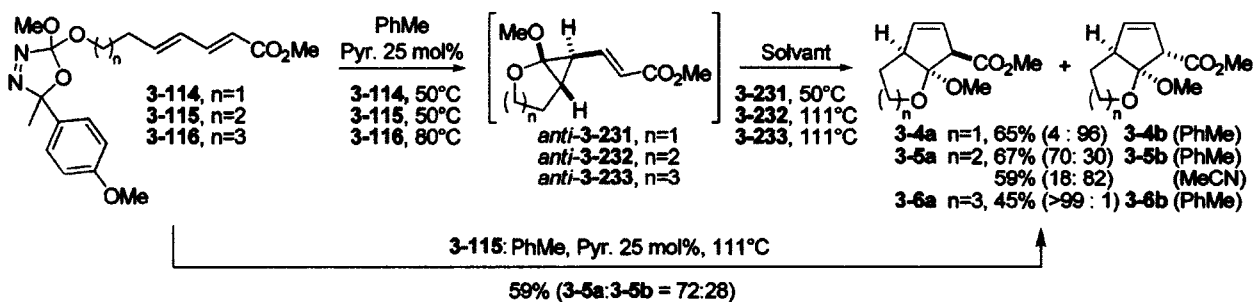


Schéma 3-50

Nous avons alors supposé que la stéréochimie des intermédiaires vinylcyclopropanes 3-231 à 3-233 pouvait avoir une influence directe sur la stéréochimie des cycloadduits 3-4 à 3-6. Afin de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse, l'effet de la géométrie des doubles liaisons du diène de départ sur le ratio de cycloadduits a été examiné. La modification de la géométrie à la position 3,4 du diène devait ainsi mener aux épimères des cyclopropanes *anti*-3-231 à *anti*-3-233, soit les cyclopropanes *syn*-3-231 à *syn*-3-233. Les thermolyses des diènes *Z,E*-3-1 à *Z,E*-3-3 ont alors donné des résultats très intéressants, bien que contradictoires (schéma 3-51). Alors que *Z,E*-3-1 et *Z,E*-3-3 ont tous deux formés les produits de cycloaddition (4+1) avec des ratios similaires à ceux obtenus avec les diènes *E,E*-3-1 et *E,E*-3-3, la thermolyse du diène *Z,E*-3-2, elle, a offert un renversement complet de la stéréosélectivité (67%, 3-5a:3-5b = 18:82)! Autre fait remarquable, les résultats de thermolyse du diène *Z,E*-3-2 sont pratiquement identiques à ceux obtenus lors de la thermolyse du cyclopropane *anti*-3-232 dans l'acétonitrile (59%, 3-5a:3-5b = 18:82). L'isolation du cyclopropane *syn*-3-233 à 19% a permis de prouver expérimentalement la stéréospecificité de la cycloaddition (2+1) (schéma 3-51b). Il s'agit du premier cas où un dialkoxycyclopropane ne subit pas de réarrangement dans le toluène à 111°C. La thermolyse de *Z,E*-3-3 à une température supérieure (PhCl, 132°C) a fourni 3-6a (38%) en tant que seul adduit bicyclique isolable. Lorsque les cyclopropanes *anti*-3-233 et *syn*-3-233 sont comparés, il semble donc que leur stéréochimie ait un effet important sur la vitesse du réarrangement. Des différences de réactivité de cyclopropanes *anti* et *syn* ont déjà été rapportées par Werz.^{72f}

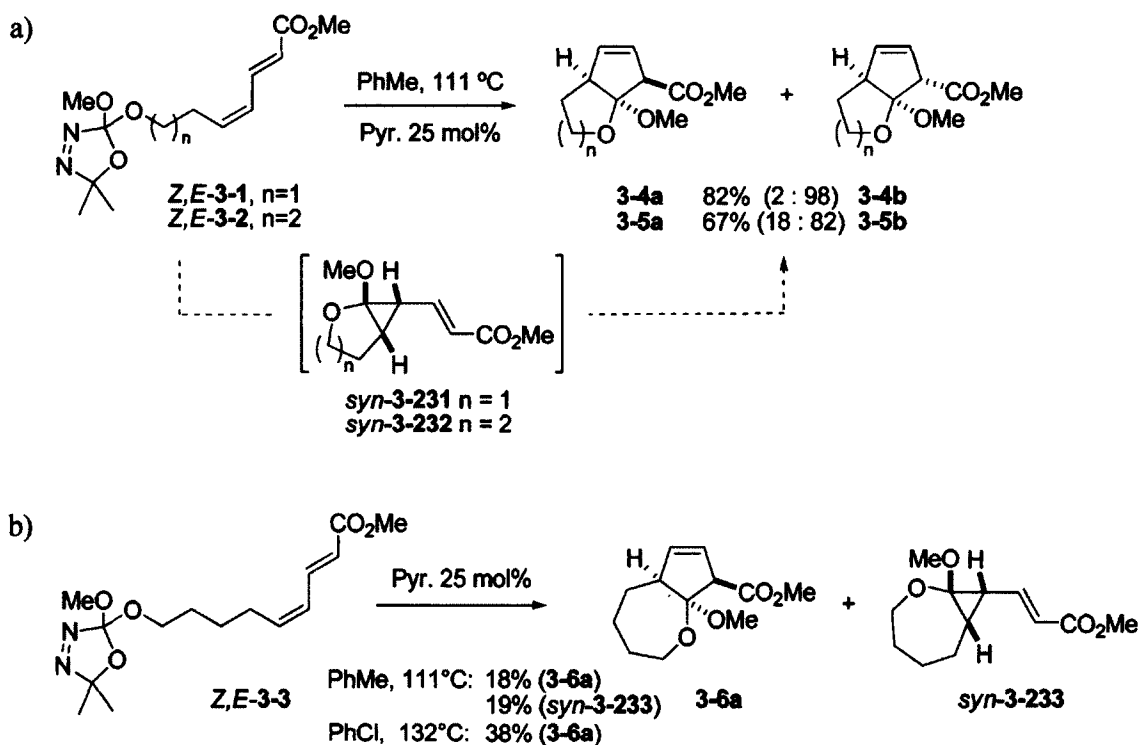


Schéma 3-51

En considérant les résultats obtenus jusqu'à maintenant dans la section 3.4.1, nous pouvons formuler quelques hypothèses. Premièrement, la thermolyse des substrats portant un groupe électroattracteur en position 1 mène aux carbènes correspondants qui participent ensuite à une cyclopropanation stéréospécifique pour donner *anti-3-231* à *anti-3-233* ou *syn-3-231* à *syn-3-233*, selon la géométrie des diènes de départ (schéma 3-52). Deuxièmement, l'observation des cycloadduits **3-4** à **3-6**, qui possèdent tous une jonction de cycle *cis*, ne supporte pas l'hypothèse d'un réarrangement concerté du vinylcyclopropane (schéma 3-48, voie D). Troisièmement, dans le cas des intermédiaires *anti-3-231* et *syn-3-231* (menant au système bicyclique 5-5) et *anti-3-233* et *syn-3-233* (menant au système bicyclique 7-5), le cyclopropane s'ouvre au zwitterion (**3-237** et **3-239**, respectivement), une rotation libre des liens se produit et une cyclisation stéréosélective permet la formation des cycloadduits **3-4b** et **3-6a**, respectivement (schéma 3-52, $k_{rot} > k_1$ ou k_2). Le renversement de la stéréosélectivité en passant du diène *E,E-3-1* à *E,E-3-3* nous rendait cependant encore perplexes. De plus, pourquoi une inversion de sélectivité est-elle observée en passant de *E,E-3-2* à *Z,E-3-2* (menant au système bicyclique 6-5), mais pas dans le cas de *E,E-3-1* à *Z,E-3-1* ou *E,E-3-3* à *Z,E-3-3*? Une équilibration complète des différents rotamères du zwitterions **3-238** est exclue puisque des ratios de produits identiques auraient

dû être obtenus indépendamment des géométries des doubles liaisons du diène de départ (*E,E*-3-2 ou *Z,E*-3-2). La seule autre possibilité est que l'ouverture des cyclopropanes *anti*-3-232 et *syn*-3-232 forme l'espèce zwitterionique 3-238 dans des conformations différentes (rota. 1 et rota. 2) pour ensuite cycliser à une vitesse compétitive avec la rotation des liens ($k_{rot} < k_1$ ou k_2). Notez que chaque cyclopropane peut ouvrir et donner les zwitterions *E*-3-237 à *E*-3-239 (schéma 3-52), mais la double liaison *E* (C2-C3) empêche la cyclisation.²⁴³

Bien que les données expérimentales nous aient fourni de nombreux indices sur le mécanisme de la cycloaddition (4+1), nous étions cependant incapables d'expliquer l'origine des stéréosélectivités des réarrangements des cyclopropanes *anti*-3-231 à *anti*-3-233 et *syn*-3-231 à *syn*-3-233 et l'implication des zwitterions correspondants. En collaboration avec le Professeur Claude Legault, nous nous sommes tournés à nouveau vers les calculs théoriques afin de répondre à nos interrogations.

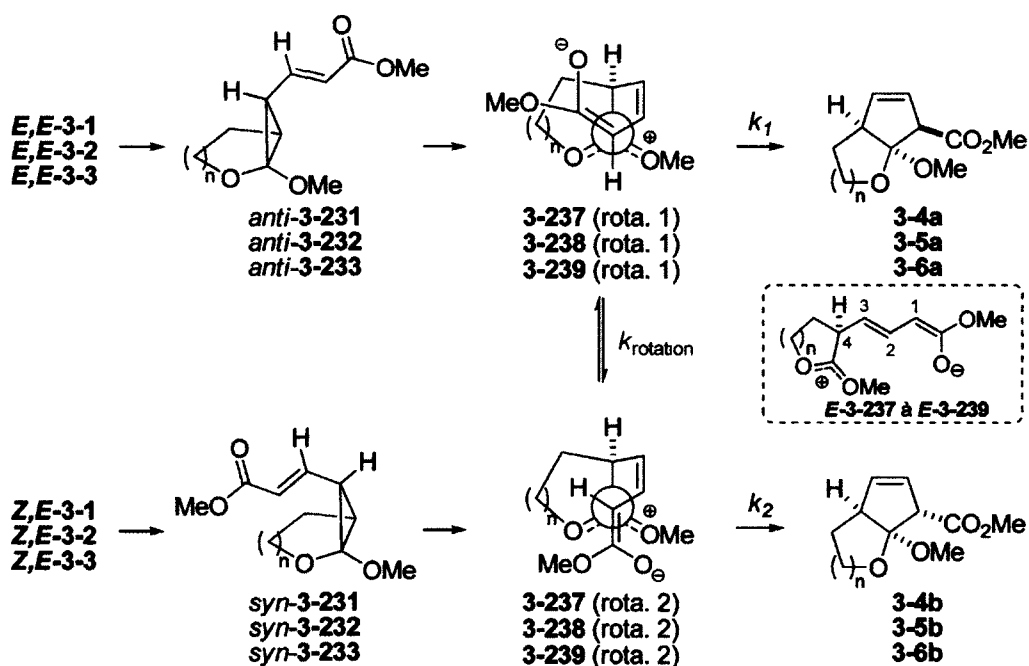


Schéma 3-52

L'optimisation des états de transition menant à la fois aux cycloadduits 3-4 à 3-6 a permis de comprendre les différences de sélectivité marquées pour les différents systèmes bicycliques (figure 3-8). Ainsi, les états de transition favorisés (ÉT-3-4b, ÉT-3-5b et ÉT-3-6a) pour la formation des systèmes bicycliques 5-5, 6-5 et 7-5 possèdent tous des énergies libres relatives inférieures à celle de l'étape

d'addition 1,6 du dialkoxycarbène correspondant (comparer avec **ÉT-3-231** à **ÉT-3-233** à la figure 3-7). Ceci constitue une évidence que l'addition initiale du carbène libre est irréversible. Une caractéristique notable des états de transition **ÉT-3-4a** à **ÉT-3-6a** et **ÉT-3-4b** à **ÉT-3-6b** est leur caractère peu avancé avec de longs liens en formation qui varient entre 2.83 à 2.97 Å. Des calculs IRC ont été effectués sur ces structures transitoires afin de s'assurer qu'elles menaient bel et bien aux cycloadduits et pour démontrer l'existence ou non d'intermédiaires zwitterioniques stables tels que **3-237** à **3-239**. Dans les chemins réactionnels inverses, les états de transition **ÉT-3-4a** et **ÉT-3-4b** ont tous deux conduit à un intermédiaire zwitterionique commun **3-237** via un processus de rotation sans barrière énergétique. Une optimisation plus approfondie de la géométrie de **3-237** a mené à une surface d'énergie potentielle très plane près de l'état de transition et à une barrière de cyclisation quasiment nulle pour former le cyclopropane *syn*-**3-231**. Le chemin IRC de l'état de transition **ÉT-3-5a** a également montré une surface d'énergie potentielle très plane, mais aucun intermédiaire zwitterionique stable n'a pu être calculé. Le chemin IRC de **ÉT-3-5b**, quant à lui, a relié directement le cyclopropane *syn*-**3-232** au produit de (4+1) **3-5b** sans aucun intermédiaire. Le même type de comportement a été observé pour **ÉT-3-6a** et **ÉT-3-6b**: un chemin réactionnel a connecté directement *anti*-**3-233** au produit **3-6a** et *syn*-**3-233** au produit **3-6b**. Ces résultats indiquent clairement un temps de vie limité pour les intermédiaires zwitterioniques **3-237** à **3-239** et les effets dynamiques possibles pouvant empêcher l'équilibration entre les rotamères 1 et 2 du schéma 3-52.

Dans le but d'obtenir une meilleure vue d'ensemble, les ratios diastéréoisomériques associés aux barrières d'énergie libre calculées pour l'isomérisation des vinylcyclopropanes *anti*-**3-231** à *anti*-**3-233** ont été comparés au tableau 3-5 avec les ratios expérimentaux obtenus aux schémas 3-49 (thermolyse des oxadiazolines *E,E*-**3-1** à *E,E*-**3-3**) et 3-50 (thermolyse des cyclopropanes *anti*-**3-231** à *anti*-**3-233**). Les barrières d'isomérisation ($\Delta G_{\text{iso}}^{\ddagger}$) du produit *anti*-**3-231** (entrées 1 et 2) se sont ainsi avérées inférieures à celles de *anti*-**3-232** (entrées 3 et 4) ou *anti*-**3-233** (entrées 5 et 6). Cette tendance est en accord avec les résultats expérimentaux : *anti*-**3-231** se transforme rapidement en **3-4b** à 50°C tandis que *anti*-**3-232** et *anti*-**3-233** nécessitent des températures plus élevées pour réagir (111°C).

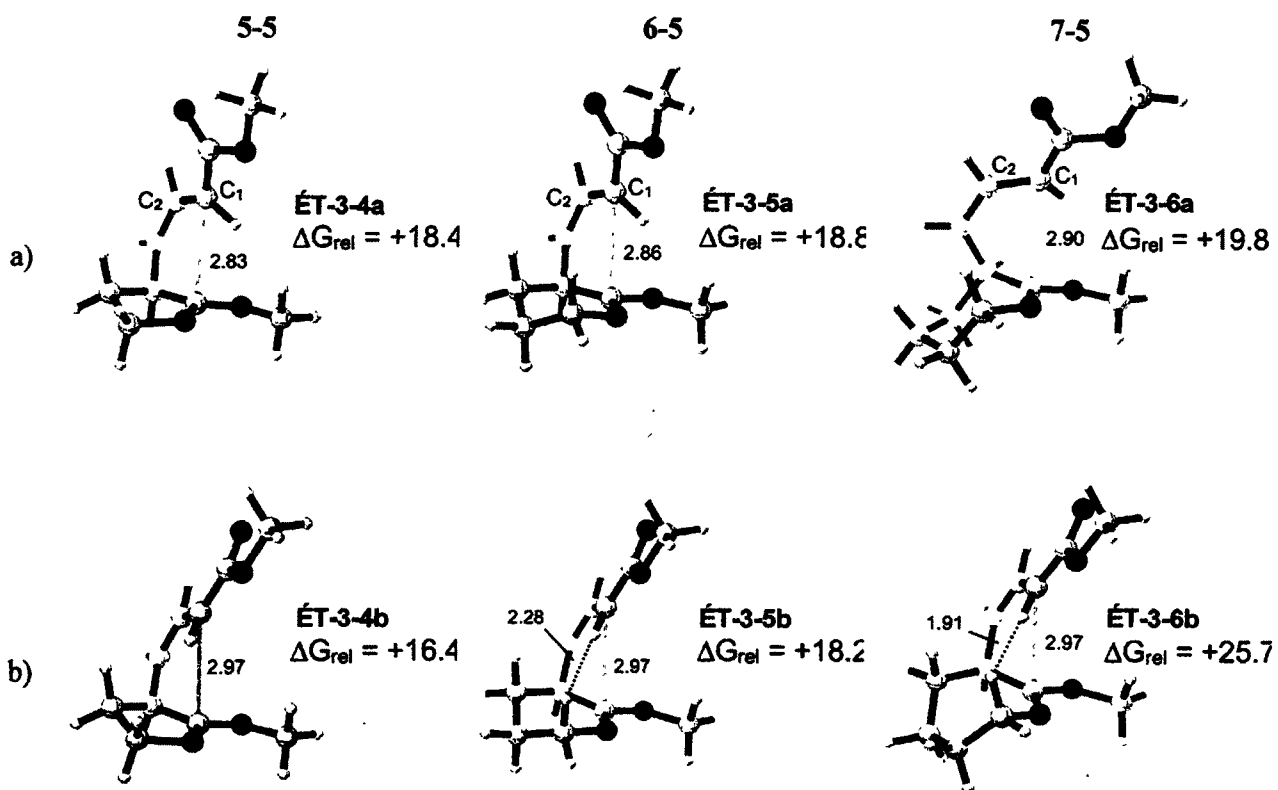


Figure 3-8. Optimisation des états de transition pour l'étape de cyclisation des zwitterions pour la formation des cycloadduits 3-4a à 3-6a (a) et 3-4b à 3-6b (b). Les calculs ont été effectués par Claude Legault en utilisant la méthode B3LYP/6-311++G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d) et les énergies relatives sont rapportées en kcal/mol par rapport à la conformation la plus stable du carbène libre.

Tableau 3-5. Barrières d'énergie libre calculées pour l'isomérisation des vinylcyclopropanes *anti*-3-231 à *anti*-3-233 en cycloadduits 3-4 et 3-6 et comparaison avec les résultats expérimentaux.

Entrée	ÉT	$\Delta G_{\text{iso}}^{\ddagger a}$	$\Delta \Delta G^{\ddagger}$	Ratio calculé (a:b)	Ratio expérimental (a:b) ^b	
					À partir des cyclopropanes <i>anti</i> -3-231 à <i>anti</i> -3-233 (schéma 3-50)	À partir des oxadiazolines <i>E,E</i> -3-1 à <i>E,E</i> -3-3 (schéma 3-49)
1	ÉT-3-4a	27.6	+2.1	6:94	4:96	5:95
2	ÉT-3-4b	25.5	-	-	-	-
3	ÉT-3-5a	30.5	+0.6	31:69	70:30 (18:82) ^c	75:25 (28:72) ^{c,d}
4	ÉT-3-5b	29.9	-	-	-	-
5	ÉT-3-6a	31.0	-5.8	>99:1	>99:1	>99:1
6	ÉT-3-6b	36.8	-	-	-	-

a) Barrières d'énergie libre calculées par rapport aux vinylcyclopropanes *anti*-3-231 à *anti*-3-233 (B3LYP/6-311++G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d)). b) Ratios observés dans le toluène (voir schéma 3-49). c) Ratio observé dans l'acétonitrile. d) Voir discussion sur les effets de solvant.

La corrélation entre les stéréosélectivités expérimentales et celles prédites par les calculs théoriques de Claude Legault s'est avérée être très bonne dans le cas du réarrangement de *anti*-3-231 (tableau 3-5, entrées 1 et 2). Le ratio calculé de 6:94 pour 3-4a et 3-4b, qui correspond à une différence d'énergie de 2.1 kcal/mol à l'état de transition, est presque identique aux ratios expérimentaux de 4:96 (à partir du cyclopropane *anti*-3-231) et de 5:95 (à partir de l'oxadiazolines *E,E*-3-1). La stéréosélectivité peut être expliquée ici par une préférence conformationnelle à l'état de transition. Comme le démontre l'état de transition ÉT-3-4a à la figure 3-8, la chaîne portant l'énolate d'ester vinylique se retrouve en position pseudo-équatoriale et une torsion du lien C1-C2 de 22° est nécessaire pour permettre l'alignement adéquat des orbitales moléculaires pour la formation du nouveau lien. À l'opposé, la portion diénique de l'état de transition ÉT-3-4b peut demeurer planaire lors de la cyclisation finale. Une étude modèle de l'énergie d'isomérisation de la double liaison C1-C2 a indiqué qu'une torsion de 22° pouvait être responsable d'une déstabilisation d'environ 1.7 kcal/mol. Cette valeur est très similaire au $\Delta \Delta G^{\ddagger}$ rapporté au tableau 3-5 pour ÉT-3-4a et ÉT-3-4b (2.1 kcal/mol).

La différence d'énergie de 5.8 kcal/mol calculée pour l'isomérisation de *anti*-3-233 prédit un ratio de >99:1 en faveur de l'adduit de cycloaddition (4+1) 3-6a. Encore une fois, les observations

expérimentales correspondent bien aux résultats computationnels (tableau 3-5, entrées 5 et 6). En raison des degrés de liberté supplémentaires disponibles pour le cycle à 7 membres, la chaîne qui porte l'ester peut se positionner en position pseudo-axiale dans **ÉT-3-6a**, permettant au zwitterion **3-239** de cycliser sans souffrir d'une torsion du système π (figure 3-8). En revanche, le développement d'une interaction stérique sévère entre le proton vinylique en C-1 et les substituants du cycle à 7 peut être observé à l'état de transition **ÉT-3-6b**. Le cycle à 7 membres doit également adopter une conformation d'énergie supérieure afin que la portion diène-énolate occupe une position pseudo-équatoriale. La sommation des deux facteurs pourrait expliquer la stéréosélectivité élevée observée.

Pour le réarrangement de *anti*-**3-232**, deux facteurs entrent en compétition. Comme ce fut le cas pour **ÉT-3-4a**, il existe une torsion déstabilisante du système π au niveau du lien C1-C2 dans **ÉT-3-5a** tandis que pour **ÉT-3-5b**, une interaction sévère existe entre le proton vinylique en C-1 et les protons axiaux du cycle à 6 (figure 3-8). Ces deux effets sont en compétition et il en résulte une faible différence d'énergie entre les deux états de transition (0.6 kcal/mol) (tableau 3-5, entrées 3 et 4). Comme il a été mentionné précédemment, l'analyse du chemin IRC pour **ÉT-3-5b** semble démontrer que **3-5b** est formé directement à partir du vinylcyclopropane *syn*-**3-232** sans même impliquer d'intermédiaire zwitterionique. Cette information laisse croire qu'un effet dynamique pourrait être en opération dans le cas de la thermolyse des diènes *E,E*-**3-2** et *Z,E*-**3-2**. Sur la base du principe du moindre mouvement,²⁴⁷ le cyclopropane *anti*-**3-232** mènerait préférentiellement au cycloadduit **3-5a** tandis que *syn*-**3-232** mènerait préférentiellement à **3-5b**. Cela expliquerait les différences entre les ratios théoriques (**3-5a**:**3-5b** = 31:69), les ratios expérimentaux de 70:30 (à partir du cyclopropane *anti*-**3-232**) et de 75:25 (à partir de l'oxadiazolines *E,E*-**3-2**) ainsi que le ratio de 18:82 obtenu lors de la thermolyse de *Z,E*-**3-2** (schéma 3-51a).

Réalisant le rôle important que joue la stéréochimie/géométrie en position C-3 et C-4 sur la réactivité des vinylcyclopropanes *anti*-**3-231** à *anti*-**3-233** et *syn*-**3-231** à *syn*-**3-233**, nous avons tenté de savoir si la géométrie de l'alcène C1-C2 pouvait également avoir une influence sur la distribution de produits de cycloaddition (4+1) (schéma 3-53). De façon inattendue, le chauffage de *E,Z*-**3-2** a conduit au produit **3-240** (84%^{Error! Bookmark not defined.}) et aucun produit de cycloaddition (4+1) n'a été détecté. Ce sous-produit résulte possiblement d'un réarrangement sigmatropique du cyclopropane intermédiaire *anti*-**Z-3-232** (analogue du vinylcyclopropane *anti*-**3-232** où la double liaison est de géométrie *Z*) ou de la neutralisation du zwitterion *Z*-**3-238**. Si le second mécanisme est en opération, la déprotonation se doit

d'être plus rapide que l'isomérisation du système diénique ou que la cyclisation du zwitterion **Z-3-238** en produits de cycloaddition (4+1) **3-5a** ou **3-5b**.

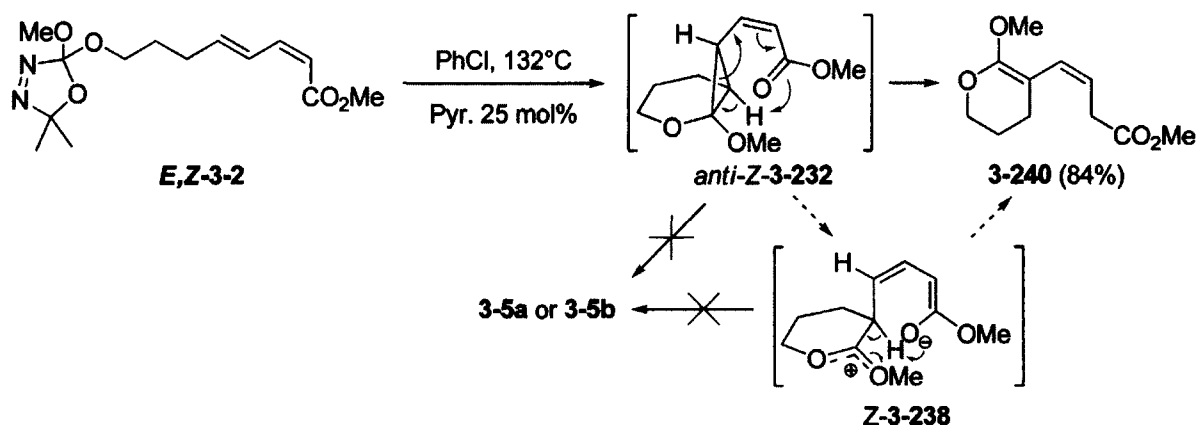


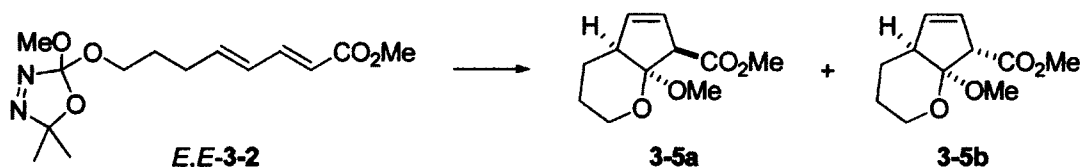
Schéma 3-53

Des expériences supplémentaires ont été effectuées pour mieux comprendre les particularités du système bicyclique 6-5 ainsi que la réactivité du zwitterion **3-238**. À la section 3.3.2.2, nous avons établi que la stéréosélectivité de la cycloaddition (4+1) diminuait de façon importante lorsque la puissance du groupement électroattracteur en position 1 du diène était augmentée (tableau 3-1). Par exemple, un groupe phénylesulfone fournissait les cycloadduits **3-167a** et **3-167b** dans un ratio de 91:9 alors qu'un aldéhyde donnait les cyclopentènes **3-169a** et **3-169b** dans un ratio de 60:40. Les meilleurs stabilisateurs de charges négatives allongeraient donc le temps de vie du zwitterion **3-228** et favoriseraient un équilibre entre les deux rotamères (tel qu'illustré au schéma 3-52) pour mener à des ratios de diastéréoisomères **a** et **b** plus faibles.

L'influence de la stabilisation du zwitterion **2-238** sur la stéréosélectivité de la cycloaddition (4+1) a aussi été analysée en étudiant les effets de certains additifs, de la température et du solvant sur les ratios de produits obtenus lors de la thermolyse de **E,E-3-2**. Tout d'abord, des additifs tels que la 2,6-di-*t*-butyl-4-méthylpyridine et la pyridine n'ont sensiblement pas modifié les ratios ou les rendements de la cycloaddition (4+1) (tableau 3-6, entrées 1-3). Comme il a été mentionné plus tôt, ces bases ont permis de rendre les résultats beaucoup plus reproductibles. Outre une légère diminution du rendement, l'addition d'acétone (10 équivalents) n'a eu aucun effet notable sur l'issue de la réaction (tableau 3-6, entrée 4). L'implication d'un possible équilibre entre un dialcoxycarbène **3-241** et son complexe d'acétone **3-242** a déjà été soulevée par Warkentin (schéma 3-54).²⁴⁸ Par contre, si cet équilibre existe,

l'excès d'acétone ne perturbe pas la distribution des produits de cycloaddition (4+1) et aucun produit de cycloaddition dipolaire n'a été détecté. Alors que la température n'a eu aucun effet marquant sur les ratios de cycloadduits (tableau 3-6, comparer les entrées 3 vs 5, 6 vs 7 et 10), la polarité du solvant a, quant à elle, eu un effet déterminant. Effectivement, lorsque l'acétonitrile a été utilisé comme solvant, un ratio de 28:72 a été obtenu pour **3-5a** et **3-5b** (tableau 3-6, entrée 9). Cette expérience supporte la notion que l'effet dynamique observé dans le toluène n'opère pas dans les solvants polaires : la stabilité accrue du zwitterion **3-238** cause une diminution de k_1 et k_2 par rapport à $k_{rotation}$ et permet d'établir un équilibre entre les différents rotamères de **3-238**, qui cyclisent préférentiellement pour former **3-5b** (voir schéma 3-52). Ainsi, la formation des cycloadduits **3-5a** et **3-5b** dans l'acétonitrile mène à des ratios pratiquement identiques au ratio prédit par la théorie (tableau 3-5, **3-5a:3-5b** = 31:69). À l'opposé, la thermolyse de *E,E*-**3-1** (système bicyclique 5-5) et *E-E*-**3-3** (système bicyclique 7-5) dans l'acétonitrile a fourni les cycloadduits correspondants à 24% et 21% dans des ratios identiques à ceux obtenus en effectuant les thermolyses dans le toluène. Dans le cas des intermédiaires zwitterioniques **3-237** et **3-239**, il semble donc que k_1 et k_2 soient inférieurs à $k_{rotation}$ autant dans les solvants polaires que non polaires.

Tableau 3-6. Effets des additifs, de la température et du solvant sur les ratios de produits de cycloaddition (4+1) lors de la thermolyse de *E,E*-3-2.



Entrée ^a	Solvant	Cte diélectrique (ε)	Temp. (°C)	Temps de Rx (h)	Additif (éq.)	Rdt de 3-5a+3-5b ^b	Ratio 3-5a:3-5b ^c
1	PhMe		111	20	Aucun	82% ^d	73:27
2	PhMe		111	21	DTBMP (0.40)	72%	75:25
3	PhMe	2.38	111	21	Pyr. (0.25)	84%	75:25
4	PhMe		111	21	Pyr. (0.25) + Acétone (10.0)	67%	74:26
5	PhMe		160 ^e	3	Pyr. (0.25)	82%	74:26
6	PhCl	5.69	111	21	Pyr. (0.25)	65%	65:35
7	PhCl		132	5	Pyr. (0.25)	63%	65:35
8	Pyridine	13.26	111	20	Aucun	24%	39:61
9	CH ₃ CN	36.64	111 ^e	48	Pyr. (0.25)	46%	28:72
10	CH ₂ Cl ₂	-	250 ^f	-	Aucun	-	65:35

a) Les réactions ont été effectuées sur une échelle de 0.25-0.50 mmol à des concentrations de 0.01-0.04 M. b) Rendement après chromatographie sur gel de silice. c) Déterminé par l'analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut. d) Résultat non reproductible. e) La réaction a été effectuée dans un tube scellé. f) Le diène *E,E*-3-2 a été injecté dans le CPG-SM (T_{injecteur} = 250°C).

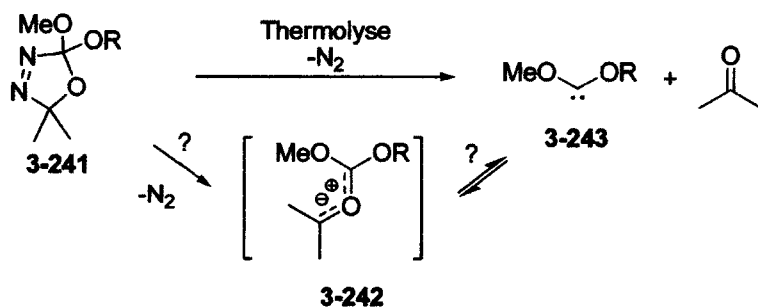


Schéma 3-54

Fait intéressant, l'utilisation de la pyridine comme solvant (comparativement à son utilisation catalytique) a donné des résultats peu attrayants (tableau 3-6, entrée 8). Comme dans le cas de l'acétonitrile, l'obtention d'un bas rendement et d'un ratio inversé (**3-5a**:**3-5b** = 39:61) a été accompagnée par des quantités importantes de formate et de carbonate dérivés de l'oxadiazoline *E,E*-**3-2**. Les ratios cycloadduits:(formate + carbonate) ont varié entre 1.6:1 et 1.8:1 alors que ce ratio était de 11.2:1 lorsque la thermolyse était effectuée dans le toluène. Ces grandes différences sont probablement attribuables à la formation d'ylures de nitrile²⁴⁹ ou de pyridinium.^{250,251} Ces espèces, présentes en concentration considérable lors de l'utilisation de solvants nucléophiles, pourraient expliquer la formation d'une plus grande quantité de sous-produits. D'autres solvants ont montré une incompatibilité avec les dialkoxycarbènes. Des exemples d'insertion du diméthoxycarbène dans les liens hydroxyles¹³³ et dans les protons acides du nitrométhane¹⁴¹ ont également été rapportés dans le passé. Somme toute, il a été démontré que la diastéréosélectivité de la cycloaddition (4+1) dans le cas des systèmes bicycliques 6-5 est inversement proportionnelle à la constante diélectrique (ϵ) du solvant utilisé lors de la thermolyse. Ces résultats confirment que les solvants polaires peuvent contrer l'effet dynamique existant pour ce type de substrat et favoriser la formation du diastéréoisomère **3-5b**. Nous rappelons à nouveau que les cycloadduits **3-5a** et **3-5b** ne subissent aucune interconversion lorsqu'ils sont resoumis aux conditions de réaction du tableau 3-6.

Les résultats obtenus à la suite de la thermolyse des diènes substitués par un groupement méthyle en position 1 ont ensuite été analysés plus en détail d'un point de vue mécanistique. Il a été démontré à la section 3.3.2.3 (schéma 3-38) que le mélange isomérique du vinylcyclopropane **3-197** était l'unique source des adduits de cycloaddition (4+1) **3-198a** et **3-198b**. Alors que la thermolyse de l'oxadiazoline **3-113** devait initialement former diastéréosélectivement le cyclopropane *anti*-**3-197a**, le mélange d'isomères obtenus s'explique sans doute par une cyclisation lente et difficile des zwitterions **3-244** en comparaison à la rotation rapide des liens (schéma 3-55, k_1 et $k_2 < k_{rotation}$).^{63b,64} Ainsi, l'épimérisation de *anti*-**3-197a** en *syn*-**3-197b** se produit par un équilibre très rapide via le zwitterion **3-244** et la stéréosélectivité du processus global de cycloaddition (4+1), qui mène à la prédominance de **3-198a**, serait dictée une fois de plus par les différentes constantes de vitesse de cyclisation (ici, $k_1 > k_2$).

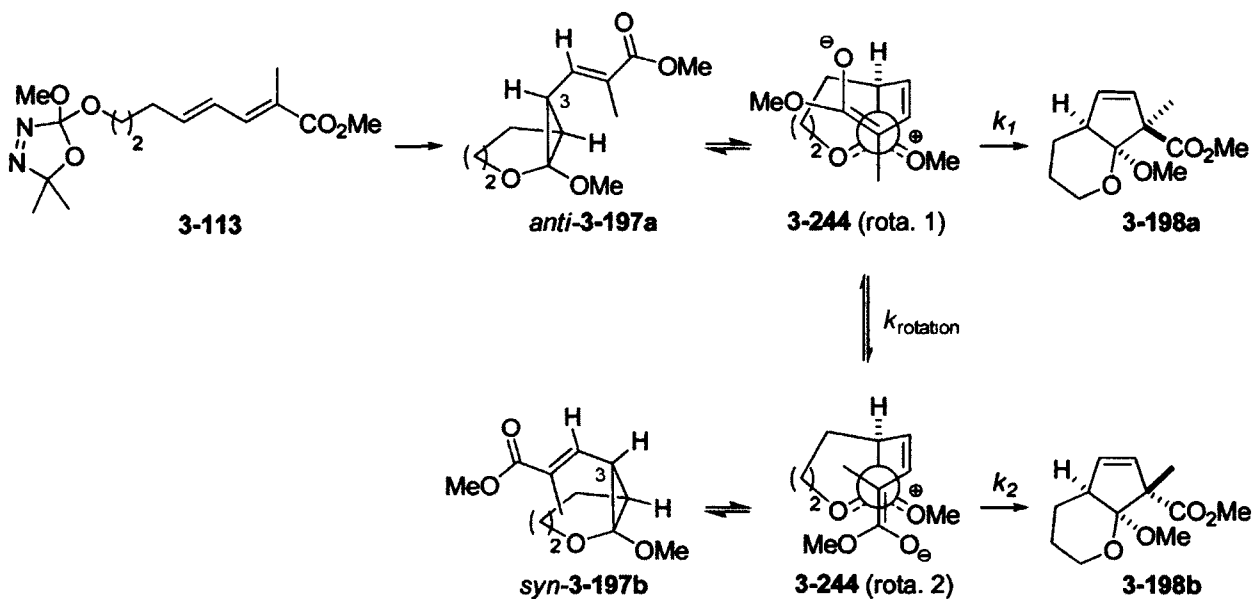


Schéma 3-55

Effectuées par Claude Legault, des analyses computationnelles du carbène dérivé de **3-113** ont indiqué que les états de transition **ÉT-3-198a** et **ÉT-3-198b**, qui mènent respectivement à **3-198a** et **3-198b**, possèdent des énergies libres relatives plus élevées que celle de l'état de transition de l'addition conjuguée initiale **ÉT-3-197a** (figure 3-9a). Ceci signifie qu'une interconversion entre le carbène libre **3-245**, le zwitterion **3-244** et les cyclopropanes **3-197** demeure possible avant la formation de **3-198** et qu'elle serait accompagnée par des voies de dégradation alternatives. Les calculs nous ont également montré que la formation stéréosélective de **3-198a** découlait d'une préférence de 4.8 kcal/mol pour l'état de transition **ÉT-3-198a** en raison des interactions sévères entre le groupement méthyle et la portion cyclique dans **ÉT-3-198b** (figure 3-9b et projection de Newman **3-244** (rota. 2, schéma 3-55)). De plus, une plus grande torsion du système π en position C1-C2 du diénolate d'ester dans l'état de transition **ÉT-3-198b** pourrait contribuer à la stéréosélectivité de la réaction. Par opposition, la stéréosélectivité observée pour la thermolyse du diène **3-107** (**3-196a**:**3-196b** = 81:19, schéma 3-38a), substitué par un méthyle en position 4, est similaire à celle obtenue à partir du diène *E,E*-**2** (75:25). Il semble que le substituant méthyle soit trop éloigné du centre réactionnel pour avoir un effet significatif sur la stéréosélectivité.

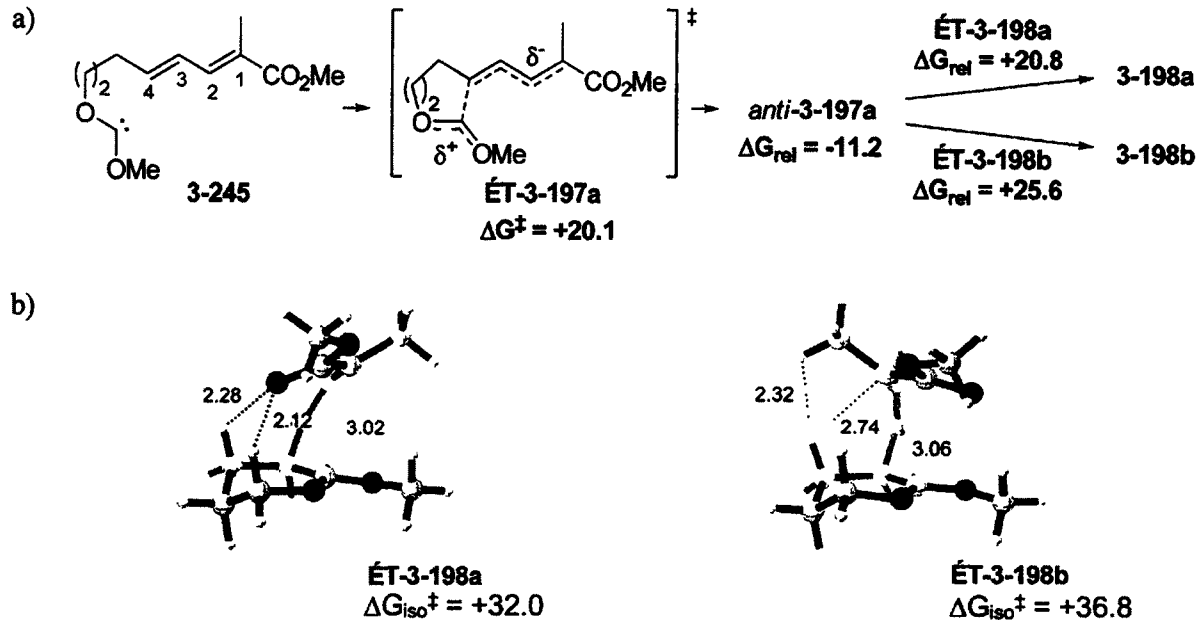


Figure 3-9. Optimisation des états de transition pour l'étape de cyclisation des zwitterions 3-244 pour la formation des cycloadduits 3-198a et 3-198b. Les calculs ont été effectués par Claude Legault en utilisant la méthode B3LYP/6-311++G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d) et les énergies relatives (ΔG_{rel}) sont rapportées en kcal/mol par rapport à la conformation la plus stable du carbène libre 3-245. Les barrières d'isomérisation ($\Delta G_{\text{iso}}^{\ddagger}$) sont rapportées par rapport à *anti*-3-197.

3.4.2. Groupement électroattracteur en C-2

Il a été déterminé à la section 3.3.2 que les diènes substitués par une lactone en position 2 n'étaient pas suffisamment activés pour participer efficacement à une réaction de cycloaddition (4+1). De plus, il a été prouvé que le composé bicyclique 7-5 3-202 provenait d'une cycloaddition (4+1) concertée et non d'un réarrangement du vinylcyclopropane correspondant (schéma 3-56). En se basant sur les résultats expérimentaux pour ce système bicyclique 7-5, Claude Legault a été en mesure d'optimiser et de caractériser *in silico* deux états de transition qui soutiennent la thèse du mécanisme concerté pour la formation de l'adduit 3-202 (figure 3-10). Dans le cas de l'état de transition ÉT-3-202a, un processus en deux étapes sans intermédiaire a été identifié et expliquerait la formation de 3-202. Il s'agit d'un processus concerté très asynchrone. L'état de transition ÉT-3-202b, état de transition légèrement supérieur en énergie (0.2 kcal/mol), suggère un véritable processus concerté qui a été confirmé par

l'analyse du chemin IRC. La jonction de cycle *trans* du cycloadduit 3-202, qui n'avait jamais été observée jusqu'à maintenant, résulterait d'une préférence conformationnelle où le groupement méthoxy du dialkoxycarbène serait dirigé à l'intérieur de la structure tricyclique en développement.

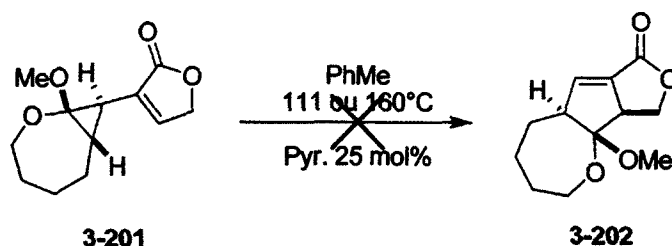


Schéma 3-56

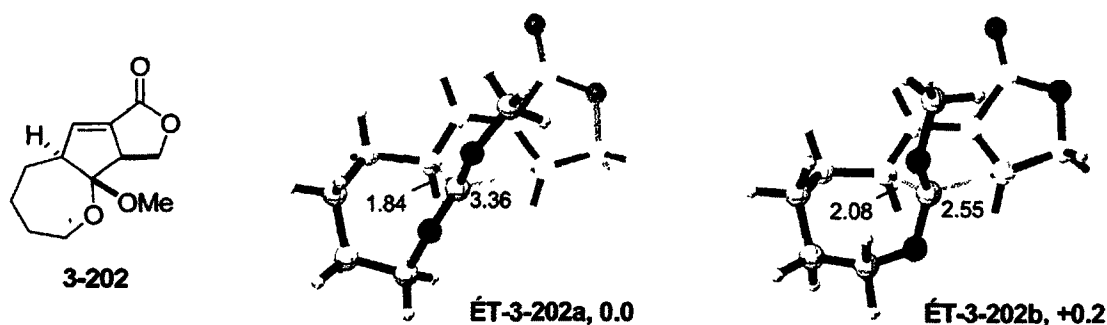


Figure 3-10. Optimisation des états de transition menant au cycloadduit 3-202. Les calculs ont été effectués par Claude Legault en utilisant la méthode B3LYP/6-311++G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d) et les énergies relatives sont rapportées en kcal/mol par rapport à ÉT-3-202a.

Bien avant de découvrir que les vinylcyclopropanes 3-199 à 3-201 (et non les produits de cycloaddition (4+1), par exemple 3-246) étaient les produits majoritaires résultant de la thermolyse des oxadiazolines de diméthyle 3-135 à 3-137, l'étude de la réactivité de l'oxadiazoline de méthylaryle 3-138a-b (système bicyclique 6-5) avait été effectuée à différentes températures (schéma 3-57). Ainsi, il a été démontré que la thermolyse de 3-138a-b à 50°C et 111°C menait aussi au cyclopropane 3-200. Les seules différences notables avec l'oxadiazoline de diméthyle 3-136 se trouvaient par rapport aux rendements (55% et 76% vs 92%).

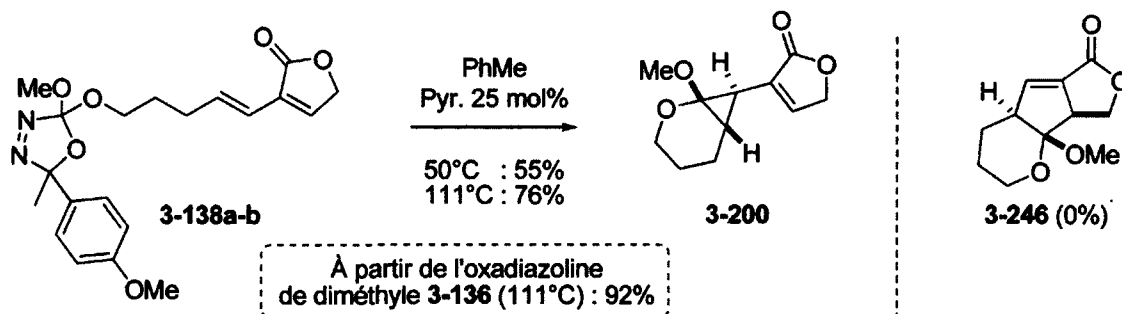


Schéma 3-57

3.4.3. Groupement électroattracteur en C-3

Tel que mentionné lors de la section 3.3.4, la thermolyse des diènes substitués par un groupement ester en position 3 a permis d'isoler les adduits de cycloaddition (4+1) correspondants avec de bons rendements (schéma 3-40 et résumé à la figure 3-11). Tout comme les diènes substitués par un ester en C-1, la longueur de la chaîne portant le carbène a joué un rôle très important sur la diastéréosélectivité de la cycloaddition (4+1). Nous nous sommes d'abord penchés sur les origines des différentes stéréosélectivités observées pour ce type de système.

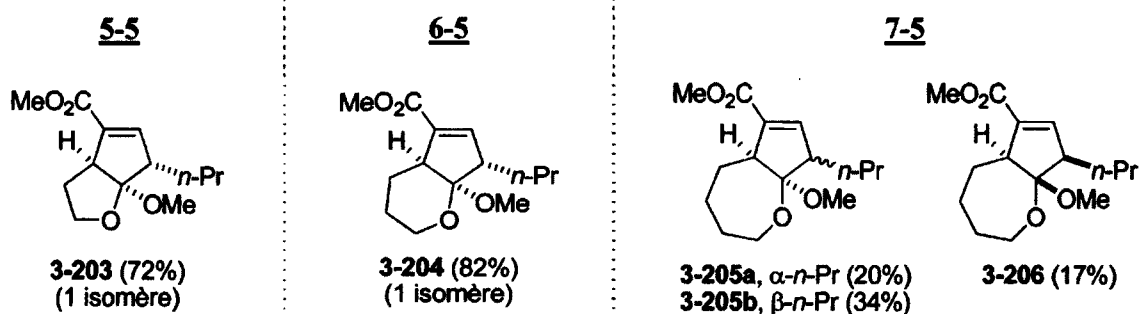


Figure 3-11. Cycloadduits (4+1) synthétisés par la thermolyse des diènes 3-151 à 3-153.

Il a tout d'abord été supposé que les vinylcyclopropanes, comme dans le cas des diènes substitués en C-1, étaient des intermédiaires réactionnels impliqués dans le mécanisme de cette cycloaddition (4+1) formelle. La thermolyse de 3-151 dans le toluène à 111 °C (au lieu de 160°C) a donné un résultat plutôt

surprenant : l'orthoester cyclique **3-247** a été isolé en tant que produit majoritaire à 70%²²⁰ (schéma 3-58). Cet orthoester proviendrait supposément d'une cyclisation de l'espèce zwitterionique **3-250**, qui elle, serait générée à la suite d'une ouverture du cyclopropane correspondant ou d'une addition conjuguée du carbène sur l'alcène en position C4. Afin d'étudier la formation de l'orthoester cyclique dans le cas du système bicyclique 6-5, nous avons eu recours à l'oxadiazoline aromatique **3-158**.^{95a,135} En chauffant cette dernière à basse température (PhH, 50°C), l'orthoester **3-248** (74%^{Error! Bookmark not defined.}) a été obtenu sans aucune trace du vinylcyclopropane correspondant ou du cycloadduit **3-204**. Enfin, lorsque le diène **3-153** a été chauffé dans le chlorobenzène à 132°C, l'orthoester **3-249** a été le principal produit isolé (65%^{Error! Bookmark not defined.}) avec une faible proportion de produits de cycloaddition (4+1) **3-205a-b** et **3-206**.

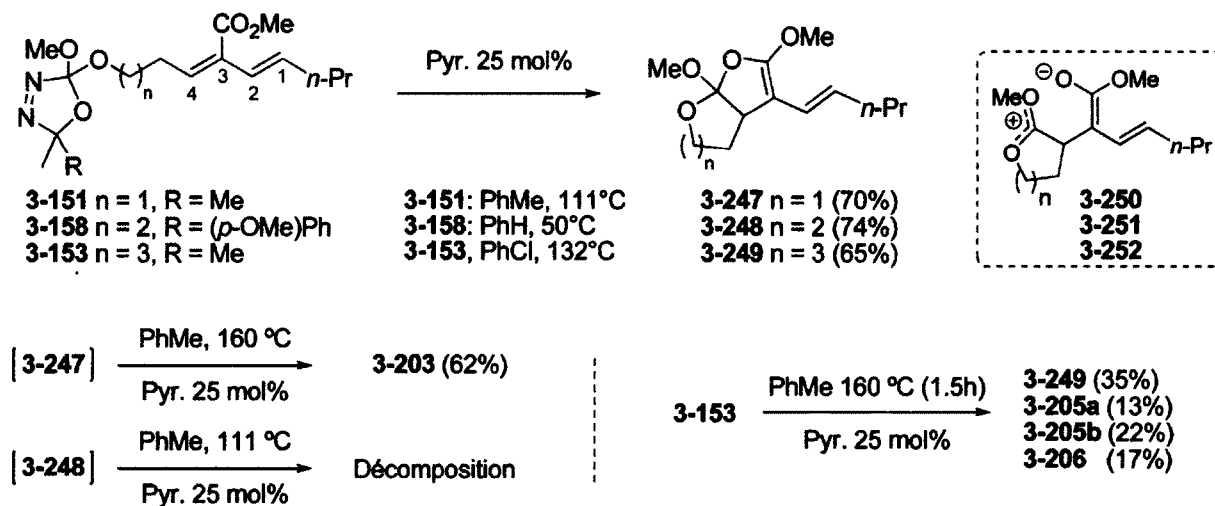


Schéma 3-58

Nous avons ensuite tenté de confirmer que les orthoesters **3-247** à **3-249** étaient la source exclusive de produits de cycloaddition (4+1). La conversion de **3-247** en cycloadduit **3-203** a nécessité des températures aussi élevées que 160°C. Les rendements et les stéréosélectivités ont pratiquement été identiques à ceux obtenus lors de la thermolyse de **3-151** directement à 160°C (62% vs 70%). Encore une fois, le système bicyclique 6-5 s'est comporté différemment par rapport aux autres systèmes. En effet, des produits de décomposition ont été obtenus de façon reproductible lorsque l'orthoester **3-248** a été soumis au reflux du toluène. Pour le moment, il nous est impossible d'expliquer le comportement singulier de **3-248**. L'orthoester **3-249** n'a pu être isolé en tant que produit unique à 111, 132 ou 160°C.

Ainsi, le chauffage du diène **3-153** pour une courte période de temps (PhMe, 160°C, 1.5h) a mené, après purification sur gel de silice, à un mélange d'orthoester **3-249** et de cycloadduits **3-205a-b** et **3-206** (35%, 13%, 22% et 17%, respectivement). Lorsque cette même réaction a été reproduite en chauffant pour une période prolongée (PhMe, 160°C, 15 h), le rendement du cyclopentène **3-206** est demeuré constant à 17% alors que les proportions de **3-205a-b** ont augmenté au fur et à mesure que l'orthoester **3-249** disparaissait du milieu réactionnel (schéma 3-40b et figure 3-11). Le composé **3-249** semble donc être la source des cycloadduits **3-205a-b** alors qu'il n'est clairement pas à l'origine du cycloadduit **3-206**.

Le mécanisme de la cycloaddition (4+1) impliquant des diènes activés en C-3 peut maintenant être résumé en deux points. Tout d'abord, en accord avec les conclusions de Davies (tableau I-5),²⁵² la formation diastéréosélective des cycloadduits **3-203** à **3-205** résulterait d'une sélectivité faciale des zwitterions **3-250** à **3-252**. Ces derniers seraient en équilibre avec les orthoesters respectifs **3-247** à **3-249**. Deuxièmement, le cyclopentène **3-206** (système bicyclique 7-5) est formé par une cycloaddition (4+1) concertée. En considérant son analogue **3-202**, il semble que la jonction de cycle *trans* soit caractéristique d'un processus de cyclisation concertée entre un dialkoxycarbène et un diène pour la formation de cyclopentènes bicycliques 7-5.

3.4.4. Conclusion

Nous avons démontré au cours de la section 3.4 que le portrait mécanistique global de la réaction intramoléculaire entre un dialkoxycarbène et un diène déficient en électrons pouvait être plutôt complexe. Plusieurs voies mécanistiques disponibles aux carbènes libres semblent très proches en énergie et de légers changements au niveau des substrats de départ peuvent parfois influencer radicalement l'issue de la réaction. Néanmoins, la plupart des carbènes réagissent initialement via la formation d'un cyclopropane. Ce dernier subit une ouverture au zwitterion correspondant (à l'exception des cyclopropanes non activés) pour ensuite cycliser au cyclopentène désiré avec une sélectivité qui dépend du substrat. Nous avons détaillé deux exemples de cycloaddition (4+1) qui font état d'un mécanisme concerté. Dans les deux cas (diènes **3-137** et **3-153**), le dialkoxycarbène est relié au diène par quatre carbones (formation de systèmes bicycliques 7-5). À la lumière de tous les exemples de thermolyse effectués au cours de cette étude, les cyclopentènes bicycliques avec une jonction de cycle *trans* résulte d'une cycloaddition (4+1) concertée tandis qu'une jonction de cycle *cis* implique

généralement un intermédiaire zwitterionique (cycloaddition (4+1) formelle). À ce stade, il n'est pas évident de comprendre comment le mécanisme concerté pourrait être favorisé par rapport aux autres mécanismes disponibles. Il serait donc grandement souhaitable de faire réagir davantage de précurseurs de carbènes plus complexes afin d'identifier de nouveaux facteurs qui permettraient de prévoir plus efficacement la réactivité et la stéréosélectivité de la cycloaddition (4+1).

CHAPITRE 4 : NOUVELLE APPROCHE POUR LA SYNTHÈSE TOTALE DU DILKAMURAL ET DU SÉCOSPATACÉTAL B

Les réactions de cycloaddition (4+1) intermoléculaire et intramoléculaire développées dans nos laboratoires nous ont permis de développer une nouvelle approche de synthèse pour la construction des cycles à cinq membres du dilkamural et du sécospatacétal B.

4.1. Généralités sur le dilkamural et les sécospatacétals

Les sécospatacétals A-E sont des diterpénoïdes qui ont été isolés de l'algue brune *Dilophus okamurai* Dawson en 1995 au Japon et dont les structures n'ont été résolues qu'en 1999 (figure 4-1).²³⁷ Le dilkamural a également pu être isolé, mais il est encore incertain si ce dernier est vraiment un produit naturel ou s'il provient de l'hydrolyse du sécospatacétal B. Le dilkamural possède une activité antimicrobienne contre les microorganismes Gram-positifs.²⁵³ Les sécospatacétals A-E sont des composés tricycliques qui possèdent de huit (sécospatacétals D et E) à neuf (sécospatacétals A, B, C) centres stéréogéniques. Les caractéristiques structurales importantes des sécospatacétals incluent également une fonction bis-acétal cyclique et une jonction de cycle *trans* dans un système tricyclique 5-6-5. Aucune synthèse totale n'a encore été recensée dans la littérature pour les structures illustrées à la figure 4-1.

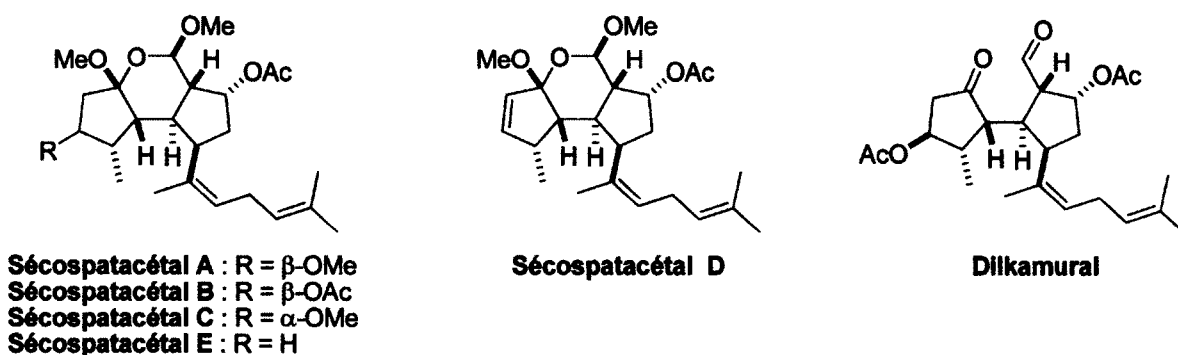


Figure 4-1. Produits naturels isolés de l'algue brune *Dilophus okamurai* Dawson.

4.2. Rétrosynthèse du dilkamural et du sécospatacétal B

Lors de ses travaux de maîtrise,¹⁴⁰ Francis Bélanger a tenté d'effectuer la synthèse racémique du dilkamural et du sécospatacétal B selon l'approche illustrée au schéma 4-1. Les étapes clés proposées sont alors une cycloaddition (4+1) intermoléculaire pour générer le cyclopentène **R6**, une réaction de Diels-Alder pour installer la jonction de cycle *cis* en position C2-C3 (**R5**) et une cycloaddition (4+1) intramoléculaire en fin de séquence pour former la structure tricyclique **R2**.

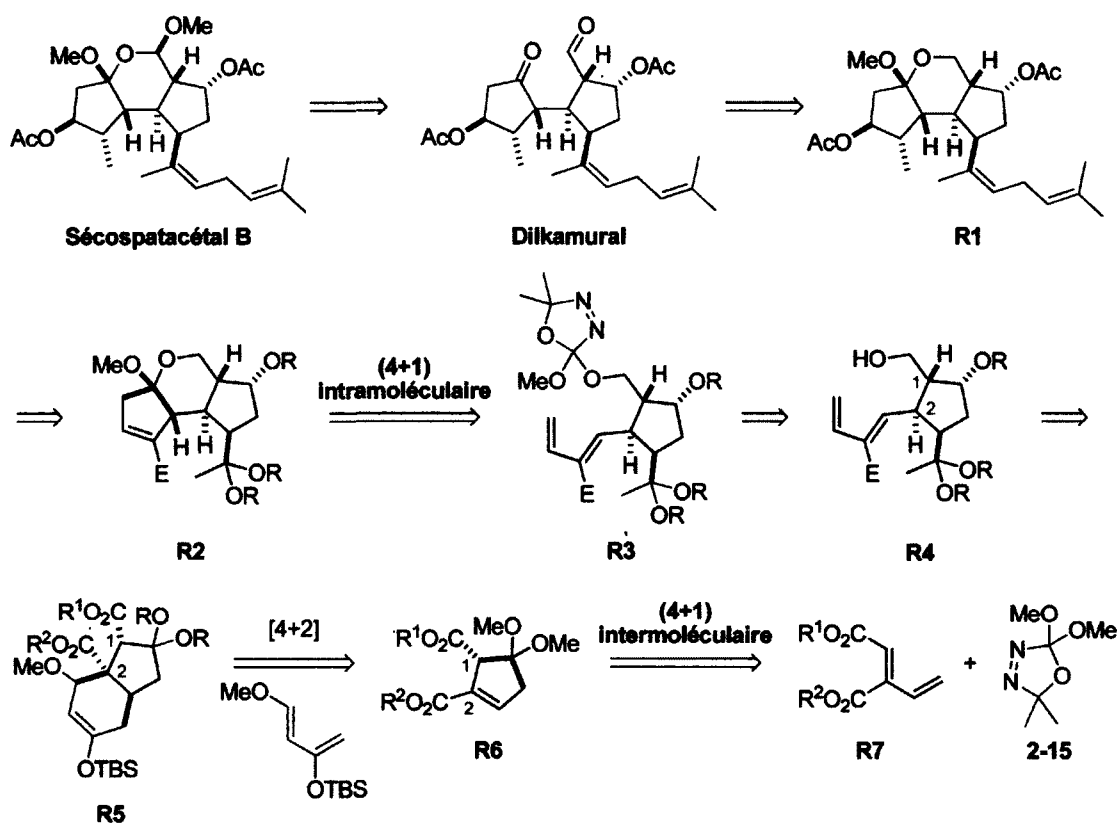


Schéma 4-1

En raison des difficultés rencontrées par Francis Bélanger pour la transformation de l'intermédiaire **R5**, il a été décidé d'établir une nouvelle stratégie de synthèse pour le dilkamural et le sécospatacétal B. Les grandes lignes sont décrites dans le schéma rétrosynthétique 4-2. Ainsi, le sécospatacétal B proviendrait de la cétilisation du dilkamural en présence d'acide et de méthanol. La chaîne terpénique du dilkamural pourrait être installée par un couplage de Negishi diastéréosélectif entre le bromure secondaire **R-8** et le bromure vinylique **4-1**.^{254,255} La cétone **R-9** serait obtenue à partir du diène **R-10** à la suite d'une

réaction stéréosélective de cycloaddition (4+1) intermoléculaire avec le diméthoxycarbène 2-2, généré *in situ* par la thermolyse de l'oxadiazoline 2-15. Le diène R-10 serait fabriqué à partir du stannane 4-2 et du triflate R-11 par un couplage de Stille. Le triflate R-11 proviendrait d'une déprotonation régiosélective²⁵⁶ de la cétone correspondante qui elle, proviendrait du fragment R-12. La structure bicyclique de R-12 serait obtenue par une réaction stéréosélective de cycloaddition (4+1) intramoléculaire (induite par le groupement OR₃) entre un dialkoxycarbène et un diène obtenu après l'extrusion de SO₂ de la portion sulfolène de R-13 (voir schéma 2-4f). Enfin, R-13 serait formé par une réaction d'alkylation entre l'époxyde 4-3 et le sulfolène 4-4.

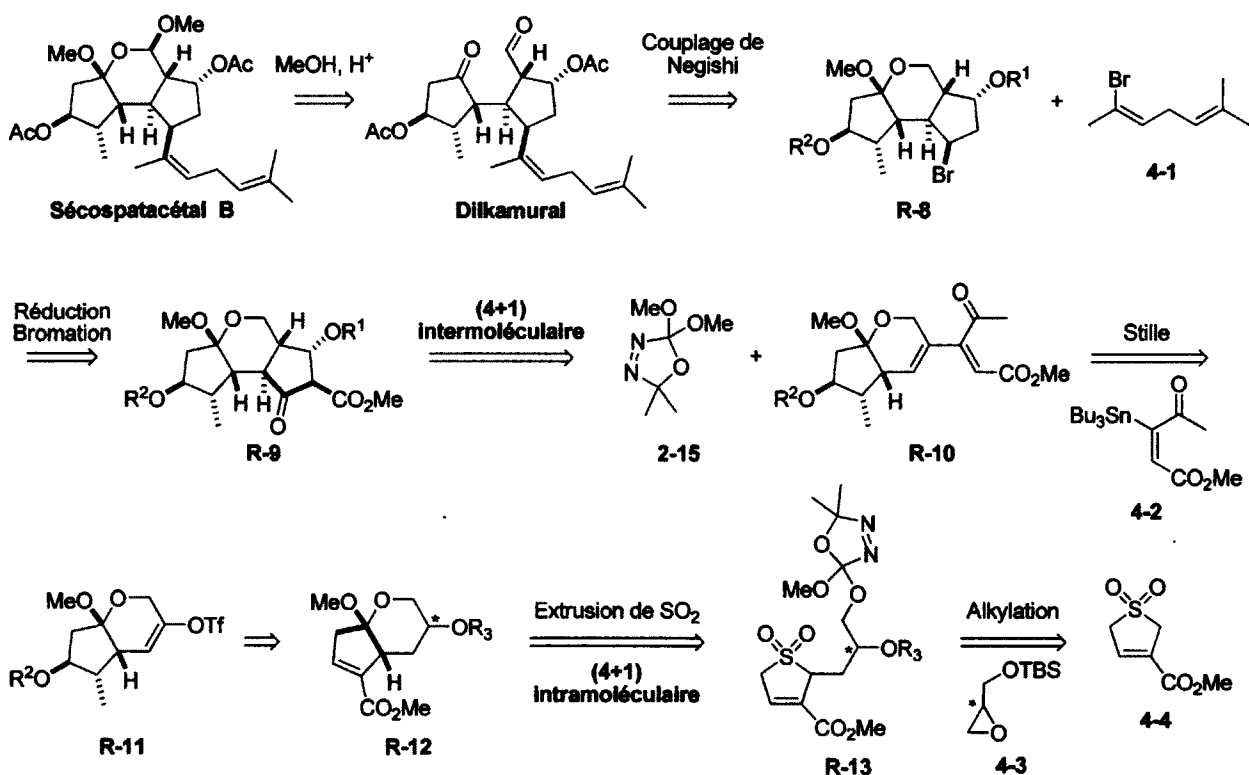


Schéma 4-2

4.3. Études modèles

Avant de se lancer dans ce vaste projet de synthèse totale, nous avons décidé d'effectuer quelques études modèles afin de s'assurer de la viabilité de nos étapes clés. Alors que la cycloaddition (4+1) intramoléculaire suggérée (schéma 4-2, R-13→R-12) est pratiquement identique à celle rapportée dans

le schéma 3-1d (rendement de 80%), la réaction intermoléculaire proposée (schéma 4-2, R-10→R-9) est, quant à elle, très ambitieuse. En effet, aucun exemple de cycloaddition (4+1) intermoléculaire impliquant des diènes aussi substitués n'a été rapporté auparavant. Une synthèse rapide du composé modèle 4-7 a donc été entreprise pour vérifier si R-10 pouvait être un bon candidat pour réagir avec le diméthoxycarbène dans une cycloaddition (4+1) (schéma 4-3). La synthèse du composé 4-7 s'est cependant avérée infructueuse. En effet, le couplage de Stille entre le triflate 4-6 et le stannane vinylique 4-2 a uniquement mené à des produits de dégradation. L'instabilité de 4-2, synthétisé en trois étapes à partir de 4-8,²⁵⁷ n'est probablement pas étrangère à ce résultat. En effet, 4-2 a démontré une grande instabilité face à certains additifs (tels que LiCl) et à diverses méthodes de purification (chromatographie sur gel de silice avec ou sans Et₃N, alumine neutre).²⁵⁸

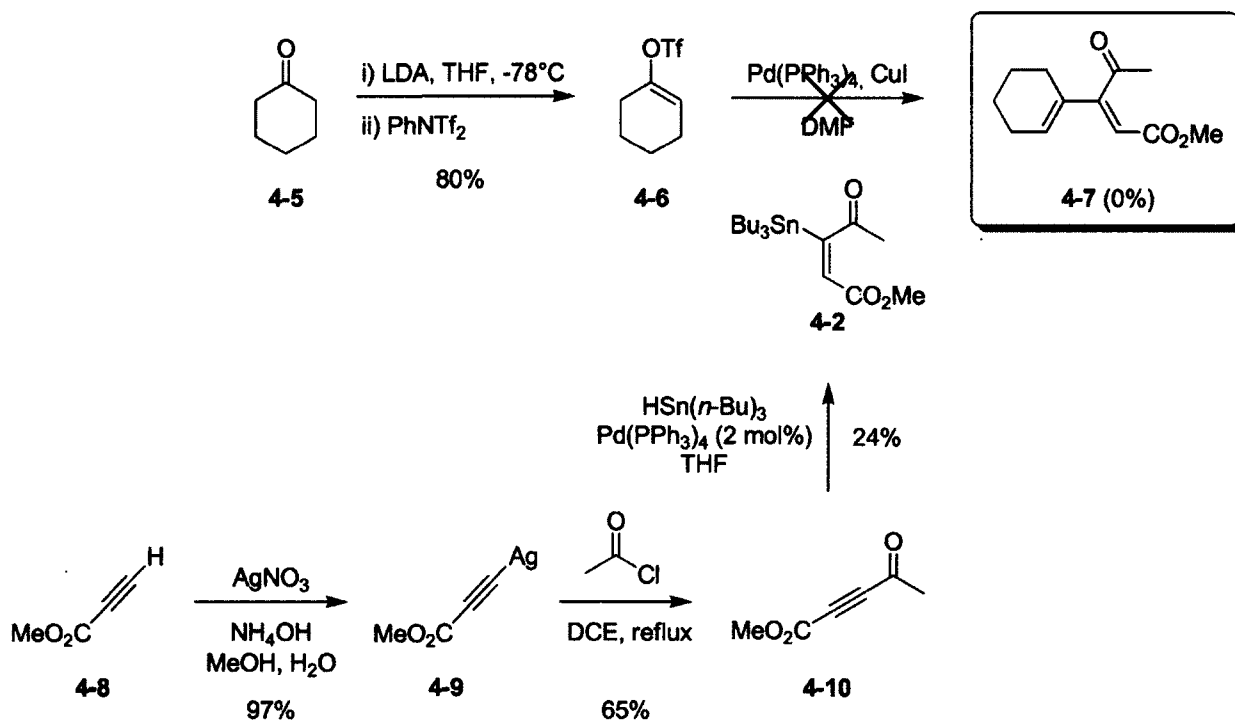


Schéma 4-3

Vu les difficultés rencontrées pour l'assemblage du diène 4-7 et l'impossibilité d'obtenir le stannane vinylique 4-2 avec des rendements appréciables, nous nous sommes alors tournés vers un composé modèle plus facile d'accès, le diène 4-11. Malgré des différences structurales plus importantes par

rapport au rétron **R-10**, le diène **4-11** a facilement été synthétisé par un couplage de Stille à partir du triflate d'énol **4-6** et du stannane *E-2-59* avec un rendement de 56% (schéma 4-4).²⁵⁹

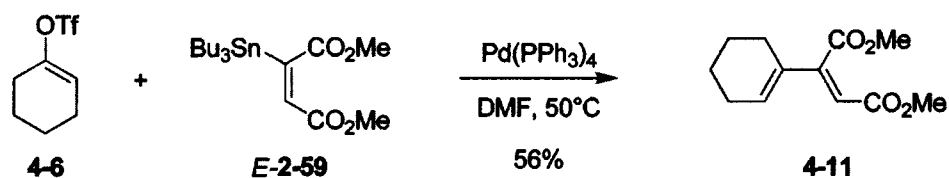
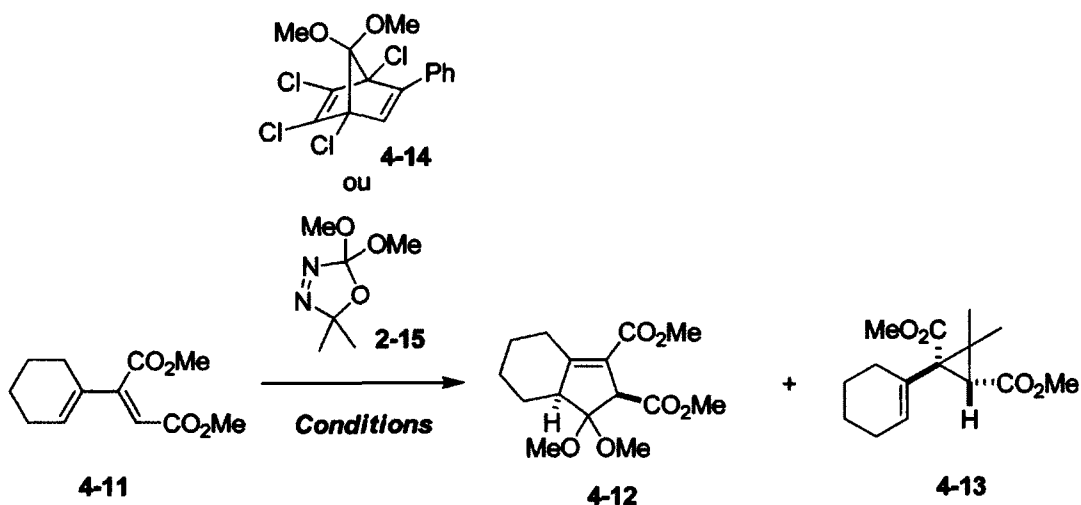


Schéma 4-4

La thermolyse de l'oxadiazoline **2-15** en grand excès en présence du diène **4-11** à 111°C ou 132°C a permis d'isoler le cycloadduit **4-12** avec des rendements décevants de 15 à 18% (tableau 4-1, entrées 1 et 2). Tel qu'observé dans la section 2.3, des quantités très importantes de **4-13**, produit dérivé du diazopropane, ont été isolées. Afin d'éviter la consommation du diène de départ par le diazopropane, le cétal de norbornadiénone **4-14** a été utilisé pour la génération du diméthoxycarbène (tableau 4-1, entrée 3). Ces conditions réactionnelles n'ont pas permis d'obtenir le cyclopentène désiré et seuls le produit de départ et des produits de dégradation ont été observés. Malgré les différences évidentes entre le diène modèle **4-11** et **R-10**, les résultats du tableau 4-1 ont durement ébranlé notre future stratégie de synthèse du dilkamural et du sécospatacétal B. Faute de temps, ce projet a été interrompu afin de reconsidérer une nouvelle approche synthétique.

Tableau 4-1. Cycloaddition (4+1) entre le diène 4-11 et le diméthoxycarbène 2-2.



Entrée	Source de diméthoxycarbène 2-2 (éq.)	Solvant	Température (°C)	Rdt de 4-12 (%)	Rdt de 4-13 (%)
1	2-15 (20)	PhMe	111	~18 ^a	~80 ^a
2	2-15 (20)	PhCl	132	15	~78 ^a
3	4-14 (5)	PhCl	132	0 ^b	-

a) Le rendement devrait être légèrement inférieur puisque le produit isolé contenait quelques impuretés. b) Le produit de départ et des produits de dégradation ont été observés.

4.5. Conclusions

À la lumière des résultats obtenus à partir des composés modèles 4-7 et 4-11, la stratégie de synthèse illustrée au schéma 4-2 pour la synthèse du dilkamural et du sécospatacétal B ne semble pas être réalisable. Le schéma 4-5 montre toutefois une autre possibilité de synthèse qui pourrait être étudiée dans un futur rapproché pour mettre en valeur le potentiel de la cycloaddition (4+1). Cette proposition constitue une variante de la synthèse proposée par Francis Bélanger au schéma 4-1. Le dilkamural et le sécospatacétal B pourraient provenir de l'intermédiaire R-14 à la suite d'une séquence de réduction,

bromation et couplage (Negishi) du bromure résultant (**R-8**) avec le bromure vinylique **4-1**. Le composé **R-14** serait obtenu par une cycloaddition (4+1) intramoléculaire à partir du précurseur de carbène **R-15**. Ce dernier proviendrait de **R-16**, qui lui, serait formé à la suite d'une oxydation de Fleming-Tamao et d'une hydrogénation catalytique dirigée par l'alcool homoallylique de **R-17**.²⁶⁰ Enfin, le composé **R-17** serait obtenu à la suite de la réduction chimiosélective du cycloadduit résultant de la cycloaddition (4+1) intermoléculaire entre l'oxadiazoline **2-15** et le diène **R-18**, formé par le couplage de Stille entre les rétrons **R-19** et **R-20**. La réaction de (4+1) intermoléculaire impliquerait alors un diène semblable au diène **2-28** (schéma 2-4c).

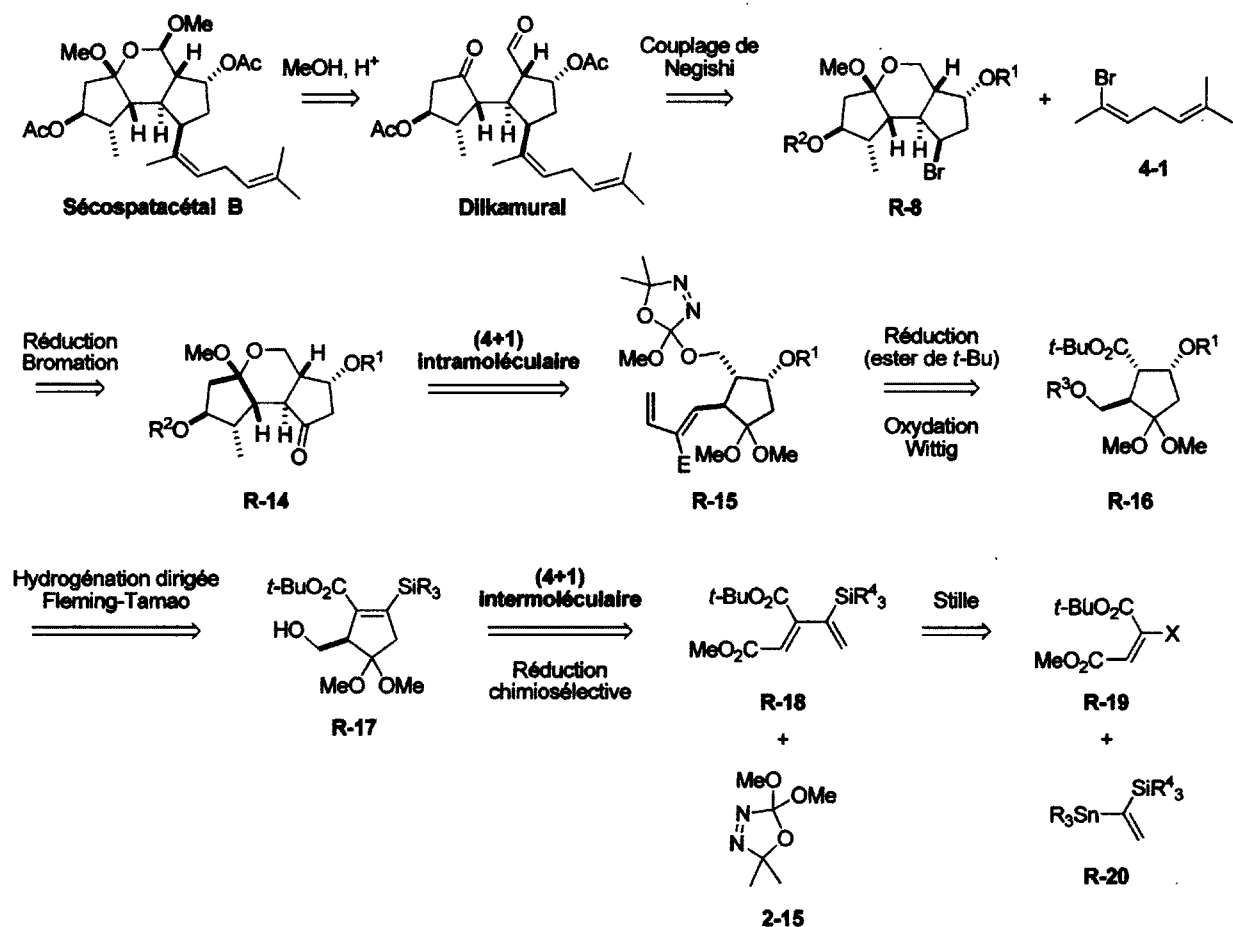


Schéma 4-5

CONCLUSION GÉNÉRALE

Le chapitre 1 concernait l'étude de la cycloaddition (4+1) intramoléculaire de complexe carbène-métal pauvres en électrons avec des diènes riches en électrons. Deux précurseurs (1-8 et 1-9) ont été synthétisés et des produits d'insertion C-H intramoléculaire ont été obtenus au détriment des cycloadduits (4+1).

Au chapitre 2, le mécanisme de la cycloaddition (4+1) intermoléculaire entre le diméthoxycarbène et des diènes pauvres en électrons a été abordé. L'étude initialement entreprise par Luc Boisvert a été complétée en analysant la réactivité et la stéréosélectivité obtenues lors de la thermolyse des diènes 2-24, Z-2-53, E,Z-2-54, Z,Z-2-54, E-2-53, E,E-2-54 et Z,E-2-54 en présence du diméthoxycarbène 2-2. Les résultats ont démontré que le mécanisme principal de la réaction semble être une cycloaddition concertée.

Les résultats du chapitre 3 ont permis d'acquérir une quantité impressionnante d'informations sur la cycloaddition (4+1) intramoléculaire impliquant des dialkoxycarbènes et des diènes pauvres en électrons. L'influence de la longueur de la chaîne qui porte le carbène, l'effet du groupement électroattracteur sur le diène, l'effet de l'encombrement stérique et de la position du groupement électroattracteur sur le diène sont tous des facteurs qui ont été étudiés et qui nous ont permis de découvrir le potentiel de la réaction. Le mécanisme a également été déterminé à l'aide d'une variété de résultats expérimentaux et théoriques (en collaboration avec Professeur Claude Legault). Une plus grande compréhension du mécanisme permet maintenant de prédire les produits et les stéréosélectivités attendues avec une plus grande certitude.

Enfin, une nouvelle approche pour la synthèse du diltamural et du sécospatacétal B impliquant deux réactions de cycloaddition (4+1) a été présentée au chapitre 4. Cependant, après des études modèles peu concluantes, la stratégie de synthèse proposée au schéma 4-2 a été abandonnée. Une voie de synthèse alternative a toutefois été proposée au schéma 4-5.

ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE

Remarques générales

Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'argon dans de la verrerie séchée à la flamme sous pression réduite et refroidie sous argon, à moins d'avis contraire. Les solvants utilisés ont été séchés puis distillés avant leur utilisation :

Agents desséchants utilisés pour le séchage de différents solvants.

Solvant	Agent desséchant	Solvant	Agent desséchant
Acétone	MgSO ₄	Éther diéthylique	Na, benzophénone
Acétonitrile	4 Å MS ou P ₂ O ₅	Hexane	MgSO ₄
Benzène	CaH ₂ ou LiAlH ₄	Méthanol	4 Å MS
Chlorobenzène	K ₂ CO ₃ ou P ₂ O ₅	Nitrométhane	4 Å MS
Chloroforme	Na ₂ SO ₄	Pentane	MgSO ₄
Dichloroéthane	CaH ₂	Pyridine	CaH ₂
Dichlorométhane	CaH ₂	1,3-Diaminopropane	KOH
<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine	CaH ₂	Tétrahydrofuranne	Na, K, benzophénone
<i>N,N</i> -Diméthylformamide	4 Å MS	Toluène	CaH ₂ ou LiAlH ₄
Diméthylsulfoxyde	4 Å MS	Xylènes	CaH ₂

Les réactifs ont généralement été achetés chez Aldrich, Acros, Alfa Aesar ou Strem (Pd(PPh₃)₄) et ont été utilisés tels quels sans purification subséquente. Le tamis moléculaire 4 Å a été séché à l'étuve pendant un minimum de 24 h à une température de 120 °C avant utilisation. Les chromatographies analytiques sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice (Silicycle Siliaplate, 250 µm, F-254). Les chromatographies préparatives sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice (Silicycle Siliaplate, 1000 µm, F-254). Les chromatographies éclair ont été effectuées avec du gel de silice (Zeochem Siliagel, Zeoprep 60 ECO 40-63 µm). Les produits en chromatographie sur couche mince ont été révélés à la lampe UV, puis par trempage dans une solution aqueuse de révélateur chimique (KMnO₄, molybdate cérique, vaniline,

acide phosphomolybdique) ou dans de l'iode adsorbée sur silice, suivi d'un chauffage sur une plaque chauffante.

Les échantillons pour les analyses RMN ont été dissous dans le chloroforme-*d* (sauf indication contraire). Les solvants deutérés ont été utilisés directement des ampoules commerciales ou conservé sur K_2CO_3 dans le cas de $CDCl_3$. Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés avec un appareil Bruker AC-300 (RMN 1H : 300 MHz, RMN ^{13}C : 75.5 MHz) ou Varian (RMN 1H : 400 MHz, RMN ^{13}C : 101 MHz). Les constantes de couplage (*J*) sont rapportées en Hertz (Hz) et les déplacements chimiques (δ) sont rapportés en ppm par rapport au signal du solvant résiduel (RMN 1H : $CDCl_3$ 7.26 ppm, CD_2Cl_2 5.33 ppm, C_6D_6 7.15 ppm, acétone-*d*₆ 2.09 ppm; RMN ^{13}C : $CDCl_3$ 77.0 ppm, CD_2Cl_2 53.1 ppm, C_6D_6 128.0 ppm). Les abréviations suivantes sont utilisées: s, singulet; d, doublet; dd, doublet de doublet; ddd, doublet de doublet de doublet; dddd, doublet de doublet de doublet de doublet; t, triplet; q, quadruplet; ABq, quadruplet de type AB; quint, quintuplet; sext, sextuplet; m, multiplet; br, signal large.

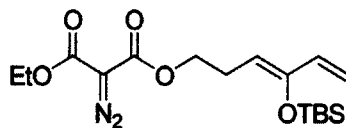
Les analyses CPG-MS ont été effectuées sur un appareil Agilent Technologies 6890N Network GC system spectrometer (longueur 30 m, 25 μ OD, colonne DB-5ms MSD) couplé à un spectromètre de masse Agilent Technologies 5973 Network MSD. Les spectres de masse de haute résolution ont été enregistrés avec un spectromètre VG Micromass ZAB-1F. Les ratios diastéréoisomériques ont été déterminés par analyse RMN 1H ou CPG-SM tel que spécifié ci-bas dans le mode opératoire.

Les spectres IR ont été obtenus par dépôt d'un film de produit pur (neat) ou en solution (film) sur une pastille de chlorure de sodium, avec un spectromètre Perkin-Elmer 1600 FT-IR et sont rapportés en cm^{-1} . L'abréviation br signifie un signal large.

Les analyses de diffraction de rayons-X ont été effectuées sur un diffractomètre automatique Enraf-Nonius CAD-4 avec les spécifications indiquées pour les composés individuels (voir annexe 5). Le programme DIFRAC a été utilisé pour centrer, indexer et faire l'acquisition des données.

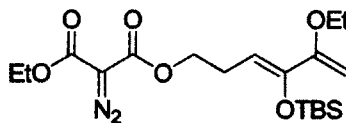
Modes opératoires – CHAPITRE 1 (en anglais)

Diazo 1-8



To a stirred solution of the crude acid **1-14** (238 mg, 1.51 mmol) and alcohol **1-21** (172 mg, 0.753 mmol, *Z:E* = 91:9, ¹H NMR ratio) in anhydrous CH₂Cl₂ (4.4 mL) were added DMAP (9.0 mg, 0.075 mmol) and DCC (311 mg, 1.51 mmol). The reaction mixture was stirred for 6 hours, then cooled at 0°C and filtered on Celite[®]. The filtrate was diluted with H₂O and the mixture was extracted with Et₂O (3x 30 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel previously treated with Et₃N (0→5% EtOAc/Hexanes) to give 106 mg (38%) of pure *Z-1-8* and 159 mg (57%) of a mixture of the two isomers (*Z-1-8:E-1-8* = 95:5). *Z-1-8*: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.11 (dd, 1H, *J* = 17.0, 11.0 Hz), 5.28 (dd, 1H, *J* = 17.0, 1.6 Hz), 4.96 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz), 4.74 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz), 4.25 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz), 4.19 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 2.44 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz), 1.27 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz), 0.95 (s, 9H), 0.07 (s, 6H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 161.0 (s), 160.8 (s), 150.3 (s), 135.1 (d), 113.2 (t) 109.4 (d), 65.4 (s), 64.6 (t), 61.5 (t), 25.8 (q), 25.6 (t), 18.3 (s), 14.2 (q), -3.7 (q). The absorption for the carbon bearing the diazo group is very weak. IR (neat) ν (cm⁻¹) 3104, 2960, 2935, 2897, 2855, 2136, 1765, 1740, 1694, 1366, 1319, 1261, 1092, 836. LRMS (*m/z*, relative intensity) 340 ([M-N₂]⁺, 5), 283 (80), 237 (55), 73 (100). HRMS calculated for C₁₇H₂₈O₅Si (M- N₂)⁺: 340.1706, found: 340.1712.

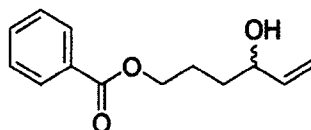
Silyl enol ether 1-9



N-Ethyldiisopropylamine (0.23 mL, 1.3 mmol) was added to a solution of **1-29** (200 mg, 0.670 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (7 mL) at room temperature. TBSOTf (0.27 mL, 1.0 mmol) was then added dropwise over 2 hours and the resulting solution was stirred for 1h30 at room temperature. In order to

get completion, more N-Ethyldiisopropylamine (0.12 mL, 0.67 mmol) and TBSOTf (0.18 mL, 0.67 mmol) were added and the mixture was allowed to stir for an additional 3 hours. The reaction mixture was diluted in Et₂O (25 mL) and H₂O (75 mL) and the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 50 mL) and the organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel previously treated with Et₃N (5% EtOAc/Hexanes) to give **1-9** (208 mg, 76%) as a single isomer (confirmed by NOESY). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.22 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 4.38 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 4.26 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 4.20 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 4.04 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 3.72 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.45 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.30 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.28 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 0.94 (s, 9H), 0.08 (s, 6H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 161.1 (s), 160.7 (s), 157.7 (s), 147.1 (s), 105.1 (d), 83.7 (t), 65.4 (s), 64.6 (t), 63.2 (t), 61.5 (t), 25.8 (q), 25.2 (t), 18.3 (s), 14.4 (q), 14.4 (q), -4.0 (q). The absorption for the carbon bearing the diazo group is very weak. IR (neat) ν (cm⁻¹) 2982, 2960, 2931, 2864, 2136, 1761, 1736, 1690, 1315, 1261, 1080, 844. LRMS (m/z, relative intensity) 413 (MH⁺, 10), 387 (25), 329 (40), 255 (100), 215 (60), 197 (60), 169 (70), 103 (55), 74 (90). HRMS calculated for C₁₉H₃₃N₂O₆Si (MH⁺): 413.2108, found: 413.2112.

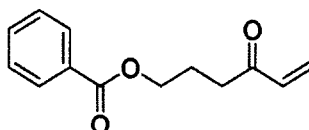
4-hydroxyhex-5-enyl benzoate **1-18**



A vinylmagnesium bromide solution (0.95 M in THF, 25.5 mL, 24.2 mmol) was added dropwise to a solution of the aldehyde **1-17** (4.43g, 23.1 mmol) in anhydrous THF (46 mL) at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 1 hour at -78 °C and saturated aqueous NH₄Cl was then added at 0 °C. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 100 mL). Organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (20% EtOAc/Hexanes) to afford the desired product **1-18** (2.65 g, 52%) as a pale yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.03 (dd, 2H, *J* = 7.2, 1.6 Hz), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 5.88 (ddd, 1H, *J* = 17.0, 10.4, 6.2 Hz), 5.24 (d, 1H, *J* = 17.0 Hz), 5.12 (d, 1H, *J* = 10.4 Hz), 4.34 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 4.17 (q, 1H, *J* = 6.2 Hz), 1.99 (s, 1H), 1.95-1.73 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 2H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.7 (s), 140.9 (d), 132.8 (d),

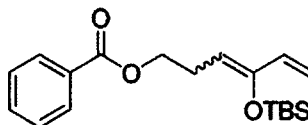
130.3 (s), 129.5 (d), 128.3 (d), 115.0 (t), 72.7 (d), 64.8 (t), 33.3 (t), 24.7 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3683-3111 (br), 3075, 2959, 2856, 1716, 1452, 1274, 711. **LRMS** (m/z, relative intensity) 238 (MNH₄⁺, 10), 221 (MH⁺, 40), 203 (100), 98 (40). **HRMS** calculated for C₁₃H₁₇O₃ (MH⁺): 221.1178, found: 221.1181.

4-oxohex-5-enyl benzoate 1-19



Dess-Martin periodinane (4.79g, 11.3 mmol) was added to a solution of **1-18** (1.66g, 7.50 mmol) in CH₂Cl₂ (190 mL) and the resulting mixture was stirred vigorously for 4 hours at room temperature. The solvent was then concentrated under reduced pressure. The residue was taken up in Et₂O (250 mL) and the precipitate was removed by extraction with 100 mL of a 1:1 solution of saturated aqueous NaHCO₃ and 10% aqueous Na₂S₂O₃. Aqueous layer was back-extracted with Et₂O (2 x 50 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (5→10% EtOAc/Hexanes) to give the desired product **1-19** (1.58 g, 96%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.03 (dd, 2H, *J* = 7.2, 1.1 Hz), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 6.38 (dd, 1H, *J* = 17.6, 10.4 Hz), 6.24 (dd, 1H, *J* = 17.6, 1.1 Hz), 5.85 (dd, 1H, *J* = 10.4, 1.1 Hz), 4.37 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz), 2.77 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz), 2.13 (quint, 2H, *J* = 6.7 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 199.5 (s), 166.5 (s), 136.3 (d), 132.9 (d), 130.2 (s), 129.5 (d), 128.3 (d), 128.3 (t), 64.1 (t), 35.9 (t), 23.0 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3062, 2965, 2902, 1719, 1677, 1273, 1117. **LRMS** (m/z, relative intensity) 218 (M⁺, 5), 133 (25), 113 (95), 105 (95), 77 (100). **HRMS** calculated for C₁₃H₁₄O₃: 218.0943, found: 218.0952.

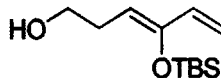
Silyl enol ether 1-20



N-Ethyldiisopropylamine (2.3 mL, 13 mmol) was added to a solution of **1-19** (1.45g, 6.64 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (66 mL) at room temperature. TBSOTf (2.1 mL, 9.3 mmol) was then added

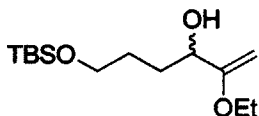
dropwise over 15 minutes and the resulting solution was stirred for 20 hours at room temperature. In order to get completion, more N-Ethyl-diisopropylamine (0.28 mL, 1.7 mmol) and TBSOTf (0.38 mL, 1.7 mmol) were added and the mixture was allowed to stir for an additional 2 hours. The reaction mixture was then diluted in Et₂O and H₂O. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 100 mL). Organic layers were combined, washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel previously treated with Et₃N (5% EtOAc/Hexanes) to afford the desired product **1-20** (1.04 g, 47%) as a mixture of two isomers (*Z:E* = 90:10). **Z-1-20**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.03 (dd, 2H, *J* = 7.5, 1.6 Hz), 7.55 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.44 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 6.19 (dd, 1H, *J* = 17.0, 11.0 Hz), 5.34 (d, 1H, *J* = 17.0 Hz), 5.02 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz), 4.89 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz), 4.32 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 2.59 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz), 1.02 (s, 9H), 0.14 (s, 6H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.5 (s), 150.2 (s), 135.2 (d), 132.8 (d), 130.4 (s), 129.6 (d), 128.2 (d), 113.1 (t), 110.0 (d), 64.3 (t), 25.9 (q), 25.7 (t), 18.4 (s), -3.6 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3070, 2960, 2935, 2855, 1719, 1601, 1273, 1113, 836. LRMS (m/z, relative intensity) 333 (MH⁺, 1), 210 ([M-PhCO₂H]⁺, 40), 179 (45), 153 (50), 105 (100), 74 (85). HRMS calculated for C₁₉H₂₉O₃Si (MH⁺): 333.1886, found: 333.1892.

Alcohol 1-21



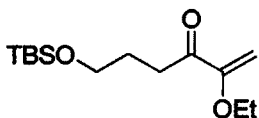
NaOMe (64.0 mg, 1.78 mmol) was added to a solution of **1-20** (395 mg, 1.19 mmol) in anhydrous MeOH (2.7 mL). The reaction mixture was stirred for 6 hours at room temperature. H₂O was added and the mixture was extracted with Et₂O (3 x 50 mL). Organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel previously treated with Et₃N (0→10% EtOAc/Hexanes) to yield **1-21** (176 mg, 65%) as a mixture of two isomers (*Z:E* = 91:9, ¹H NMR ratio). **Z isomer**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.18 (dd, 1H, *J* = 17.6, 11.0 Hz), 5.32 (d, 1H, *J* = 17.6 Hz), 5.01 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz), 4.84 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz), 3.69-3.61 (m, 2H), 2.39 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz), 1.40 (br, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.13 (s, 6H). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3663-3137 (br), 3104, 3028, 2965, 2935, 2885, 2860, 1606, 1357, 1256, 1050, 836. LRMS (m/z, relative intensity) 229 (MH⁺, 1), 197 ([M-CH₂OH]⁺, 5), 171 ([M-C₄H₉]⁺, 20), 74 (100). HRMS calculated for C₈H₁₅O₂Si (M-C₄H₉)⁺: 171.0841, found: 171.0838.

Alcohol 1-26



To a solution of ethylvinyl ether (1.8 mL, 18 mmol) in THF (12 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise *t*-BuLi (1.7 M in pentane, 8.7 mL, 15 mmol). The reaction mixture was warmed at room temperature, stirred at this temperature for 30 minutes and cooled back to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A solution of 1-24 (2.49 g, 12.3 mmol) in THF (12 mL) was then added via cannula over 30 minutes to the ethoxyvinyl lithium solution and the resulting mixture was stirred for an additional 2 hours at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The solution was diluted with saturated aqueous NaHCO_3 at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 50 mL). Organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel previously treated with Et_3N (5 \rightarrow 10% EtOAc /Hexanes) to afford the desired product 1-26 (2.11 g, 62%) as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.15 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.96 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 3.75 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.65 (t, 2H, $J = 5.5$ Hz), 2.79 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz), 1.85-1.57 (m, 4H), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 163.7 (s), 80.7 (t), 72.5 (d), 63.2 (t), 62.7 (t), 32.1 (t), 28.7 (t), 25.9 (q), 18.2 (s), 14.3 (q), -5.5 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 3655-3162 (br), 2956, 2931, 2860, 1660, 1471, 1252, 1096, 836. LRMS (m/z, relative intensity) 274 (M^+ , 2), 217 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$, 15), 171 (90), 97 (90), 74 (100). HRMS calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$: 274.1964, found: 274.1958.

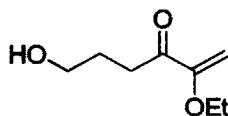
Ketone 1-27



NaHCO_3 (1.10 g, 13.1 mmol) and Dess-Martin periodinane (4.17 g, 9.84 mmol) were added to a solution of 1-26 (1.80 g, 6.56 mmol) in CH_2Cl_2 (130 mL) and the resulting mixture was stirred vigorously for 3h30 at room temperature. The solvent was then concentrated under reduced pressure. The residue was taken up in Et_2O (150 mL) and the precipitates were removed by extraction with 150 mL of a 1:1 solution of saturated aqueous NaHCO_3 and 10% aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Aqueous layer was

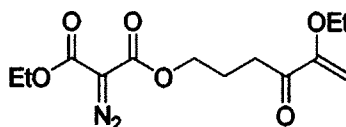
back-extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel previously treated with Et₃N (2% EtOAc/Hexanes) to yield **1-27** (1.07 g, 60%) as a pale yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.17 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz), 4.40 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz), 3.79 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz), 3.63 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 2.75 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.81 (quint, 2H, *J* = 6.7 Hz), 1.38 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 197.7 (s), 157.6 (s), 90.3 (t), 63.5 (t), 62.1 (t), 34.2 (t), 26.7 (t), 25.8 (q), 18.2 (s), 14.2 (q), -5.4 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2956, 2935, 2889, 2860, 1715, 1610, 1256, 1096, 836. LRMS (m/z, relative intensity) 215 ([M-C₄H₉]⁺, 10), 74 (100). HRMS calculated for C₁₀H₁₉O₃Si (M-C₄H₉)⁺: 215.1103, found: 215.1110.

Alcohol **1-28**



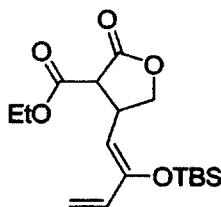
To a solution of **1-27** (900 mg, 3.30 mmol) in THF (33 mL) at 0 °C was added TBAF (1 M in THF, 6.6 mL, 6.61 mmol) over 20 minutes. The reaction mixture was stirred for 1 hour at 0 °C and 30 minutes at room temperature. The yellow solution was diluted with saturated aqueous NaHCO₃ and the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 75 mL) and the organic layers were then combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel previously treated with Et₃N (20→30% EtOAc/Hexanes) to give the desired product **1-28** (0.45 g, 86%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.16 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz), 4.39 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz), 3.77 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz), 3.62 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 2.78 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 2.27 (br, 1H), 1.83 (quint, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.34 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3697-3057 (br), 2982, 2944, 2885, 1736, 1606, 1374, 1050. LRMS (m/z, relative intensity) 158 (M⁺, 10), 140 ([M-H₂O]⁺, 20), 115 (30), 87 (100). HRMS calculated for C₈H₁₄O₃: 158.0943, found: 158.0948.

Diazo ketone **1-29**



To a stirred solution of the crude acid **1-14** (677 mg, 4.28 mmol) and the alcohol **1-28** (400 mg, 2.53 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (17 mL) were added DMAP (30 mg, 0.25 mmol) and DCC (1.04 g, 5.06 mmol). The reaction mixture was stirred 14 hours and then diluted in Et_2O . The solids were filtered off on Celite[®] and the filtrate was washed with H_2O (100 mL). The aqueous layer was back-extracted with Et_2O (2 x 50 mL) and the organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel previously treated with Et_3N (10% EtOAc /Hexanes) to afford **1-29** (672 mg, 89%) as a pale yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.15 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 4.37 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 4.26 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 4.24 (t, 2H, $J = 6.7$ Hz), 3.77 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 2.75 (t, 2H, $J = 6.7$ Hz), 1.97 (quint, 2H, $J = 6.7$ Hz), 1.35 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 1.28 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 196.8 (s), 160.9 (s), 160.9 (s), 157.4 (s), 90.7 (t), 64.8 (t), 63.7 (t), 61.6 (t), 34.0 (t), 22.7 (t), 14.2 (q), 14.2(q). The absorption for the carbon bearing the diazo group is too weak to be seen. IR (neat) ν (cm^{-1}) 2986, 2935, 2906, 2140, 1757, 1736, 1694, 1606, 1319, 1088. LRMS (m/z , relative intensity) 316 (MNH_4^+ , 5), 262 (10), 245 (35), 141 (100). HRMS calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_6$ (MNH_4^+): 316.1508, found: 316.1518.

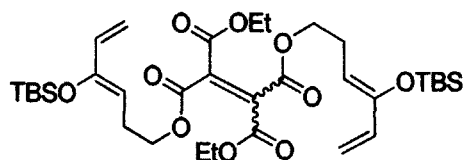
Lactone **1-30**



To a solution of **1-8** (40 mg, 0.11 mmol) in anhydrous DCE (1.2 mL) was added anhydrous Na_2SO_4 . The solution was allowed to stir for 30 minutes and transferred via cannula to a vial containing $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (2.2 mg, 0.0050 mmol) under argon. The vial was sealed and the reaction mixture was stirred at 50°C for 18 hours. The mixture was filtered through a plug of silica gel, eluted with EtOAc and the solvent was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (10% EtOAc /Hexanes) to yield a 83:17 diastereoisomeric mixture of **1-30** (20 mg, 55%). **Major isomer**: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.12 (dd, 1H, $J = 17.0, 11.0$ Hz), 5.40 (d, 1H, $J = 17.0$ Hz), 5.12 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz), 4.74 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz), 4.53 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz),

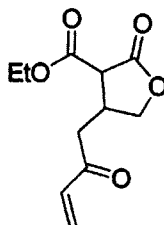
4.29-4.16 (m, 2H), 4.06-3.84 (m, 2H), 3.29 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 1.29 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.99 (s, 9H), 0.12 (s, 6H).

Dimère 1-33



Observed when $\text{Cu}(\text{acac})_2$ was used as a catalyst for the thermolysis of 1-8. **Major isomer** : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.17 (dd, 2H, $J = 17.6, 11.0$ Hz), 5.32 (d, 2H, $J = 17.6$ Hz), 5.01 (d, 2H, $J = 11.0$ Hz), 4.83 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 4.30-4.05 (m, 8H), 2.50-2.36 (m, 4H), 1.25 (t, 6H, $J = 7.2$ Hz), 1.00 (s, 18H), 0.12 (s, 12H). LRMS (m/z , relative intensity) 680 (M^+ , 5), 544 (5), 283 (15), 229 (20), 211 (70), 153 (60), 97 (100), 85 (70).

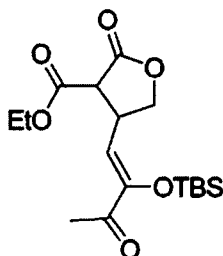
Lactone 1-34



To a solution of 1-8 (53 mg, 0.14 mmol) in anhydrous DCE (1.4 mL) was added anhydrous Na_2SO_4 . The solution was allowed to stir for 30 minutes and transferred via cannula to a vial containing $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (3 mg, 0.007 mmol). The vial was sealed and the reaction mixture was stirred at 50°C for 17 hours. The mixture was filtered through a plug of silica gel, eluted with EtOAc and the solvent was concentrated under reduced pressure. The product was dissolved in THF (5 mL) and then treated with 1.6 N HCl (5 mL) for a period of 1 hour. The mixture was extracted with Et_2O (3 x 10 mL) and the organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (20→40% EtOAc/Hexanes) to yield 1-34 (10 mg, 30% over 2 steps) as mixture of two diastereomers. **Major isomer** : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.36 (dd, 1H, $J = 17.6, 9.9$ Hz), 6.25 (dd, 1H, $J = 17.6, 1.1$ Hz), 5.94 (dd, 1H, $J =$

10.2, 1.1 Hz), 4.73 (dd, 1H, $J = 8.8, 7.7$ Hz), 4.28 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.94 (dd, 1H, $J = 8.8, 7.7$ Hz), 3.46-3.33 (m, 1H), 3.30 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 2.99 (dd, 1H, $J = 17.6, 5.2$ Hz), 2.82 (dd, 1H, $J = 17.6, 8.2$ Hz), 1.32 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 197.1 (s), 171.3 (s), 167.1 (s), 135.8 (d), 129.5 (t), 71.8 (t), 62.3 (t), 51.7 (d), 41.5 (t), 35.3 (d), 14.0 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2982, 2911, 1779, 1728, 1678, 1610, 1152, 1021. LRMS (m/z, relative intensity) 226 (M^+ , 15), 180 (100), 157 (65), 153 (60), 129 (50), 109 (55), 95 (85), 85 (75). HRMS calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5$: 226.0841, found: 226.0845.

Lactone 1-36



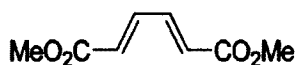
To a solution of 1-9 (80 mg, 0.19 mmol) in anhydrous dichloroethane (1.9 mL) was added anhydrous Na_2SO_4 . The solution was allowed to stir for 30 minutes and then transferred via cannula to a vial containing $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (4.0 mg, 0.010 mmol). The vial was sealed and the reaction mixture was stirred at 50°C for 15 hours. The mixture was filtered through a plug of silica gel previously treated with Et_3N , eluted with EtOAc and the solvent was concentrated under reduced pressure. The product was dissolved in THF (5 mL) and then treated with 2 N HCl (5 mL) for a period of 10 minutes. The mixture was extracted with Et_2O (3 x 25 mL) and the organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (10 \rightarrow 20% EtOAc /Hexanes) to yield 1-36 (20 mg, 29% as a racemic mixture of two diastereomers (6.9:1). *Major isomer* : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.69 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 4.62-4.56 (m, 1H), 4.32-4.11 (m, 1H), 4.24 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.41 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 2.30 (s, 3H), 1.29 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.93 (s, 9H), 0.17 (s, 6H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 194.0 (s), 171.2 (s), 166.5 (s), 151.3 (s), 117.9 (d), 70.9 (t), 62.4 (t), 52.3 (d), 37.1 (d), 25.9 (q), 25.2 (q), 18.8 (s), 14.0 (q), -3.9 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2960, 2935, 2860, 1787, 1740, 1686, 1353, 1252, 1151, 1021, 840. LRMS (m/z, relative intensity) 341 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 2), 299 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$, 50), 255 (20), 209 (50), 167 (25), 74 (100). HRMS calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{Si}$ ($\text{M}-\text{CH}_3$) $^+$: 341.1420, found: 341.1413.

Modes opératoires – CHAPITRE 2 (en anglais)

General procedure for the thermolysis of oxadiazolines

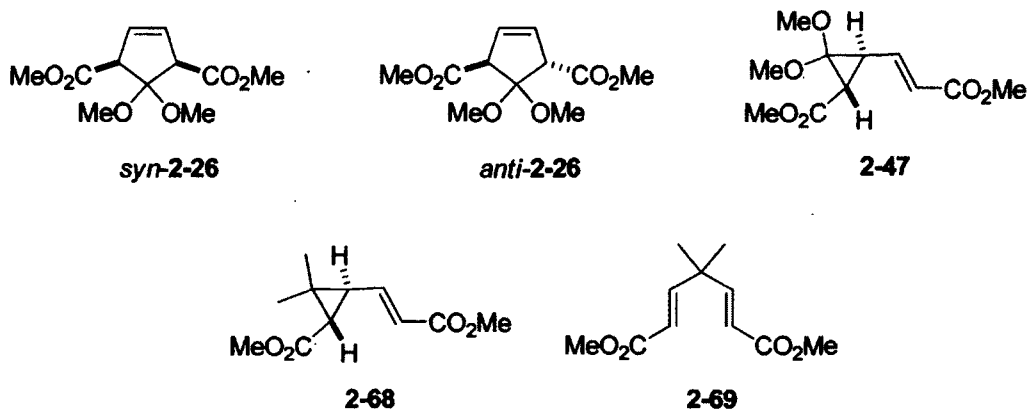
Glassware (flask, magnetic stirrer, condenser) was washed before each experiment respectively with hexanes, dichloromethane, acetone, water, aqueous 1N HCl, water, aqueous NH₄OH, water and ethanol before being dried in a drying oven (~ 110 °C) and then cooled under argon. At the end of each reaction, an aliquot was taken directly from the reaction mixture for ¹H NMR and GCMS analysis followed by a ¹H NMR analysis of the crude product after evaporation of the solvent.

(2E,4E)-Dimethyl 2,4-hexadienedioate 2-24



To a solution of *trans-trans*-muconic acid (752 mg, 5.30 mmol) in CHCl₃ (20 mL) and MeOH (20 mL) was added dropwise thionylchloride (3 mL) at 0 °C. After 5 min. at 0 °C, the mixture was refluxed for 1.5 h and then concentrated under reduced pressure. CHCl₃ (60 mL) was added and the organic layer was washed with a solution of saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL). The aqueous layer was extracted with CHCl₃ and the organic layers were combined, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to afford **2-8** (950 mg, 100%) as a white solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35-7.27 (m, 2H), 6.23-6.18 (m, 2H), 3.78 (s, 6H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.2 (s), 140.9 (d), 128.0 (d), 51.9 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3063, 3041, 2954, 1711, 1697, 1614, 1604, 1314, 1260, 1165. LRMS (*m/z*, relative intensity) 170 (M⁺, 15), 139 (25), 111 (100). HRMS calcd for C₈H₁₀O₄: 170.0579, found : 170.0582.

Cycloadducts *syn*-2-26 and *anti*-2-26, (*anti*)-dimethoxycyclopropane 2-47, (*E*)-dimethylcyclopropane 2-68 and diene 2-69



A solution of diester 2-24 (200 mg, 1.18 mmol) and oxadiazoline 2-15 (1.89 g, 11.8 mmol) in toluene (5.9 mL) was bubbled with dry argon for 5 min. and then heated to 111 °C in an oil bath for 17 h. The solvent was concentrated and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (1% Et₃N, 5% EtOAc and 94% Hexanes) to afford *syn*-2-26 and *anti*-2-26 (54 mg, 19%), cyclopropane 2-47 (66 mg, 19%) and a mixture of cyclopropane 2-68 and diene 2-69 (30-40%).

syn-2-26: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.90 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.80-3.63 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.29 (s, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 169.8 (s), 129.9 (d), 111.6 (s), 57.8 (d), 51.8 (q), 51.1 (q), 49.9 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2952, 2844, 1747, 1728, 1438, 1324, 1258, 1201, 1171. LRMS (*m/z*, relative intensity) 244 (M⁺, 5), 212 ([M-CH₃OH]⁺, 45), 185 (100). HRMS calcd for C₁₁H₁₆O₆: 244.0947, found : 244.0954.

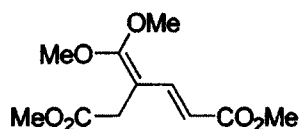
anti-2-26: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.87 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.37 (s, 6H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.6 (s), 130.0 (d), 111.1 (s), 58.2 (d), 52.1 (q), 50.5 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2954, 1736, 1246, 1196, 1171. LRMS (*m/z*, relative intensity) 244 (M⁺, 5), 229 ([M-CH₃]⁺, 5), 212 ([M-CH₃OH]⁺, 40), 185 (100). HRMS calcd for C₁₁H₁₆O₆: 244.0947, found : 244.0954.

2-47: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.60 (dd, 1H, *J* = 15.4, 10.1 Hz), 6.00 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 3.70 (s, 6H), 3.39 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.71 (dd, 1H, *J* = 10.1 et 6.1 Hz), 2.22 (d, 1H, *J* = 6.1 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.0 (s), 166.4 (s), 143.2 (d), 122.4 (d), 95.2 (s), 54.4 (q), 54.1 (q), 52.2 (q), 51.4 (q), 35.9 (d), 34.4 (d). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3000, 2953, 2838, 1732, 1714, 1652 1443, 1273. LRMS (*m/z*, relative intensity) 244 (M⁺, 5), 212 ([M-CH₃OH]⁺, 25), 185 (100), 111 (40). HRMS calcd for C₁₁H₁₆O₆: 244.0947, found : 244.0954.

2-68: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.62 (dd, 1H, $J = 15.4, 9.9$ Hz), 5.95 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 3.68 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.13 (dd, 1H, $J = 9.9$ et 5.0 Hz), 1.76 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 1.25 (s, 3H), 1.20 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.3 (s), 166.5 (s), 146.6 (d), 121.9 (d), 51.6 (q), 51.3 (q), 35.4 (d), 35.4 (d), 30.4 (s), 22.1 (q), 20.2 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2952, 2875, 1729, 1713, 1646, 1445, 1270, 1228. **LRMS** (m/z , relative intensity) 197 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 1), 153 (40), 93 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_4$ ($\text{M}-\text{CH}_3$) $^+$: 197.0814, found : 197.0809.

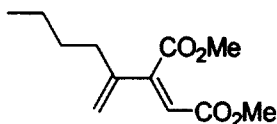
2-69: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.91 (d, 2H, $J = 16.0$ Hz), 5.78 (d, 2H, $J = 16.0$ Hz), 3.74 (s, 6H), 1.24 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 166.5 (s), 153.6 (d), 118.8 (d), 51.2 (q), 39.2 (s), 25.6 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2968, 2953, 1731, 1651, 1318, 1277, 1198, 1174. **LRMS** (m/z , relative intensity) 212 (M^+ , 1), 197 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 5), 180 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 25), 153 (45), 121 (45), 93 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$: 212.1048, found : 212.1054.

(*E*)-Dimethyl 4-(dimethoxymethylene)-2-hexenedioate 2-48



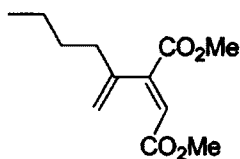
A solution of cyclopropane **2-47** (40.0 mg, 0.164 mmol) was stirred in chlorobenzene (0.93 mL) in a sealed vial at 132 °C for 17 h. The solvent was concentrated and $^1\text{H NMR}$ analysis revealed only a trace of *anti*-**2-26**. The crude product was purified by preparative thin layer chromatography (silica gel pre-treated with Et_3N and eluted with 20% EtOAc /Hexanes) to yield **2-48** (25 mg, 63%) and a now a mixture of *syn*-**2-26** and *anti*-**2-26** (7 mg, 18%, *syn*-**2-26**:*anti*-**2-26** = 4:1). The isomerization of *syn*-**2-26** occurred during chromatography. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.74 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 5.59 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.20 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.9 (s), 168.0 (s), 163.1 (s), 141.6 (d), 112.4 (d), 95.0 (s), 58.9 (q), 56.6 (q), 52.0 (q), 51.2 (q), 30.9 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2957, 2923, 2855, 1739, 1612, 1440 1275, 1166. **LRMS** (m/z , relative intensity) 244 (M^+ , 15), 212 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 15), 197 (25), 185 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_6$: 244.0947, found : 244.0951.

Non deuterated dimethyl (hex-1-en-2-yl)maleate Z-2-53



Dry argon was bubbled through a 0 °C solution of stannane *E*-2-59 (700 mg, 1.62 mmol) and vinyl bromide 2-63 (343 mg, 2.10 mmol) in DMF (7 mL) for 30 min. Then, Pd(PPh₃)₄ (93 mg, 0.081 mmol) and copper iodide (15 mg, 0.081 mmol) were added to the solution in a glove box and the vial was sealed. The reaction mixture was stirred for 2 h at 70 °C. The brown solution was then diluted in Et₂O and a solution of NH₄OH/NH₄Cl (9:1) was added. The mixture was extracted with Et₂O (3 x 20 mL) and the organic layers were combined, washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was filtered on a SiO₂:KF (5:2) plug and eluted with 50% EtOAc/Hexanes. The filtrate was purified by flash chromatography on silica gel (5→10% EtOAc/Hexanes) to give 304 mg (83%) of *Z*-2-53 as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.94 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.25 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.48 (quintet, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.35 (sext, 2H, *J* = 7.2 Hz), 0.92 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.7 (s), 165.1 (s), 149.3 (s), 142.2 (s), 120.7 (t), 115.6 (d), 51.8 (q), 51.3 (q), 32.0 (t), 29.8 (t), 22.1 (t), 13.4 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2953, 2933, 2870, 1743, 1723, 1615, 1606, 1434, 1195, 1166. LRMS (*m/z*, relative intensity) 226 (M⁺, 1), 184 (100), 125 (45), 107 (40). HRMS calcd for C₁₂H₁₈O₄: 226.1205, found: 226.1208.

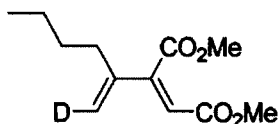
Non deuterated dimethyl (hex-1-en-2-yl)fumarate E-2-53



Dry argon was bubbled through a 0 °C solution of stannane *Z*-2-59 (200 mg, 0.462 mmol) and vinyl bromide 2-63 (98 mg, 0.60 mmol) in DMF (2 mL) for 30 min. Pd(PPh₃)₄ (27 mg, 0.023 mmol) and copper iodide (9.0 mg, 0.046 mmol) were added to the solution in a glove box and the vial was sealed. The reaction mixture was stirred for 17 h at 70 °C. The brown solution was then diluted in Et₂O and a

solution of NH₄OH/NH₄Cl (9:1) was added. The mixture was extracted with Et₂O (3x) and the organic layers were combined, washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was filtered on a SiO₂:KF (5:2) plug and eluted with 50% EtOAc/Hexanes. The resulting product was purified by flash chromatography on silica gel (2% EtOAc/Hexanes) to yield 43 mg (41%) of *E*-2-53 as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.76 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.25 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 1.49-1.24 (m, 4H), 0.90 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.2 (s), 165.6 (s), 145.9 (s), 144.0 (s), 127.9 (d), 114.7 (t), 52.5 (q), 51.6 (q), 35.1 (t), 29.6 (t), 22.3 (t), 13.9 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2956, 2934, 2873, 1723, 1433, 1248, 1173, 1015. LRMS (*m/z*, relative intensity) 226 (M⁺, 5), 197 (25), 184 (100), 151 (30), 125 (30), 107 (55). HRMS calcd for C₁₂H₁₈O₄: 226.1205, found: 226.1199.

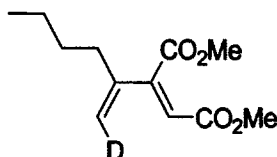
Dimethyl {(1E)-1d-hex-1-en-2-yl}maleate *E,Z*-2-54



Dry argon was bubbled through a 0 °C a solution of stannane *E*-2-59 (700 mg, 1.62 mmol) and vinyl bromide *E*-2-64 (343 mg, 2.10 mmol) in DMF (7 mL) for 30 min.. Pd(PPh₃)₄ (93 mg, 0.081 mmol) and copper iodide (15 mg, 0.081 mmol) were added to the solution in a glove box and the vial was sealed. The reaction mixture was stirred for 2 h at 70 °C. The brown solution was then diluted in Et₂O and a solution of NH₄OH/NH₄Cl (9:1) was added. The mixture was extracted with Et₂O (3x) and the organic layers were combined, washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was filtered on a SiO₂:KF (5:2) plug and eluted with 50% EtOAc/Hexanes. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (5→10% EtOAc/Hexanes) to give 299 mg (82%) of *E,Z*-2-54 as a colorless oil. A ratio of *E,Z*-2-54 and *Z,Z*-2-54 of 92:8 was determined by ¹H NMR (see annexe 3). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.93 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.25 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.48 (quintet, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.34 (sext, 2H, *J* = 7.2 Hz), 0.91 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.6 (s), 165.0 (s), 149.3 (s), 142.1 (s), 120.4 (CHD, ¹*J*_{C-D} = 24.4 Hz), 115.6 (d), 51.8 (q), 51.3 (q), 31.9 (t), 29.7 (t), 22.0 (t), 13.4 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2956, 2872, 1740,

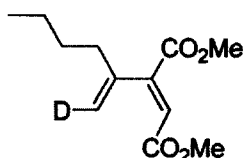
1730, 1614, 1434, 1338, 1278, 1195, 1168. LRMS (m/z , relative intensity) 227 (M^+ , 1), 198 (30), 185 (100), 126 (40), 108 (35). HRMS calcd for $C_{12}H_{17}DO_4$: 227.1267, found: 227.1270.

Dimethyl {(1*Z*)-1d-hex-1-en-2-yl}maleate *Z,Z*-2-54



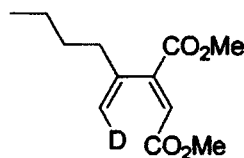
Dry argon was bubbled through a 0 °C a solution of stannane *E*-2-59 (700 mg, 1.62 mmol) and vinyl bromide *Z*-2-64 (343 mg, 2.10 mmol) in DMF (7 mL) for 30 min. $Pd(PPh_3)_4$ (93 mg, 0.081 mmol) and copper iodide (15 mg, 0.081 mmol) were added to the solution in a glove box and the vial was sealed. The reaction mixture was stirred for 2 h at 70 °C. The brown solution was then diluted in Et_2O and a solution of NH_4OH/NH_4Cl (9:1) was added. The mixture was extracted with Et_2O (3 x 20 mL) and the organic layers were combined, washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude product was filtered on a $SiO_2:KF$ (5:2) plug and eluted with 50% $EtOAc/Hexanes$. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (5→10% $EtOAc/Hexanes$) to give 278 mg (76%) of *Z,Z*-2-54 as a colorless oil. A ratio of *E,Z*-2-54 and *Z,Z*-2-54 of 10:90 was determined by 1H NMR (see annexe 3). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.94 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.25 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.48 (quintet, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.35 (sext, 2H, $J = 7.2$ Hz), 0.92 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 167.6 (s), 164.9 (s), 149.3 (s), 142.1 (s), 120.3 (CHD, $^1J_{C-D} = 24.4$ Hz), 115.6 (d), 51.7 (q), 51.2 (q), 31.8 (t), 29.7 (t), 22.0 (t), 13.4 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2953, 2932, 2870, 1742, 1726, 1614, 1436, 1367, 1257, 1198, 1168. LRMS (m/z , relative intensity) 227 (M^+ , 2), 198 (35), 185 (100), 126 (45), 108 (35). HRMS calcd for $C_{12}H_{17}DO_4$: 227.1267, found: 227.1273.

Dimethyl {(1*E*)-1d-hex-1-en-2-yl}fumarate *E,E*-2-54



Dry argon was bubbled through a 0 °C solution of stannane **Z-2-59** (1.22 g, 2.81 mmol) and vinyl bromide **E-2-64** (0.600 g, 3.66 mmol) in DMF (12.2 mL) for 45 min. Pd(PPh₃)₄ (0.163 g, 0.141 mmol) and copper iodide (0.054 g, 0.281 mmol) were added in a glove box and the vial was sealed. The reaction mixture was stirred for 17 h at 70 °C. The brown solution was then diluted in Et₂O and a solution of NH₄OH/NH₄Cl (9:1) was added. The mixture was extracted with Et₂O (3x) and the organic layers were combined, washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was filtered on a SiO₂:KF (5:2) plug and eluted with 50% EtOAc/Hexanes. The resulting product was purified by flash chromatography on silica gel (2% EtOAc/Hexanes) to give 0.237 g (37%) of **E,E-2-54** as a colorless oil. A ratio of **E,E-2-54** and **Z,E-2-54** of 94:6 was determined by ¹H NMR (see annexe 3). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.76 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.25 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 1.48-1.24 (m, 4H), 0.90 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.3 (s), 165.6 (s), 145.9 (s), 143.9 (s), 127.9 (d), 114.5 (CHD, ¹*J*_{C-D} = 24.4 Hz), 52.5 (q), 51.7 (q), 35.1 (t), 29.6 (t), 22.4 (t), 13.9 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2956, 2934, 2877, 1723, 1433, 1248, 1015. LRMS (*m/z*, relative intensity) 227 (M⁺, 5), 198 (25), 185 (100), 152 (25), 126 (30), 108 (50). HRMS calcd for C₁₂H₁₇DO₄: 227.1268, found: 227.1273.

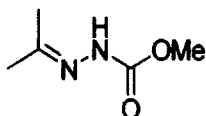
Dimethyl {(1*Z*)-1*d*-hex-1-en-2-yl}fumarate **Z,E-2-54**



Dry argon was bubbled through a 0 °C solution of stannane **Z-2-59** (1.22 g, 2.81 mmol) and vinyl bromide **Z-2-64** (0.600 g, 3.66 mmol) in DMF (12.2 mL) for 45 min. Pd(PPh₃)₄ (0.163 g, 0.141 mmol) and copper iodide (0.054 g, 0.281 mmol) were added in a glove box and the vial was sealed. The reaction mixture was stirred for 16 h at 70 °C. The brown solution was then diluted in Et₂O and a solution of NH₄OH/NH₄Cl (9:1) was added. The mixture was extracted with Et₂O (3x) and the organic layers were combined, washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was filtered on a SiO₂:KF (5:2) plug and eluted with 50% EtOAc/Hexanes. The resulting product was purified by flash chromatography on silica gel (3→5% EtOAc/Hexanes) to give 0.234 g (37%) of **Z,E-2-54** as a colorless oil. A ratio of **E,E-2-54** and **Z,E-2-54**

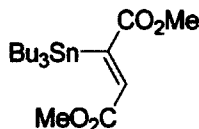
of 5:95 was determined by ^1H NMR (see annexe 3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.76 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.25 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 1.49-1.24 (m, 4H), 0.89 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 166.4 (s), 165.7 (s), 146.0 (s), 143.9 (s), 127.9 (d), 114.5 (CHD, $^1J_{\text{C-D}} = 24.4$ Hz), 52.6 (q), 51.8 (q), 35.1 (t), 29.6 (t), 22.4 (t), 13.9 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2956, 2934, 2877, 2864, 1723, 1433, 1247, 1019. LRMS (m/z , relative intensity) 227 (M^+ , 5), 198 (30), 185 (100), 152 (25), 126 (30), 108 (50). HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{DO}_4$: 227.1268, found: 227.1266.

Acetone hydrazone of methyl hydrazinocarboxylate (2-57)

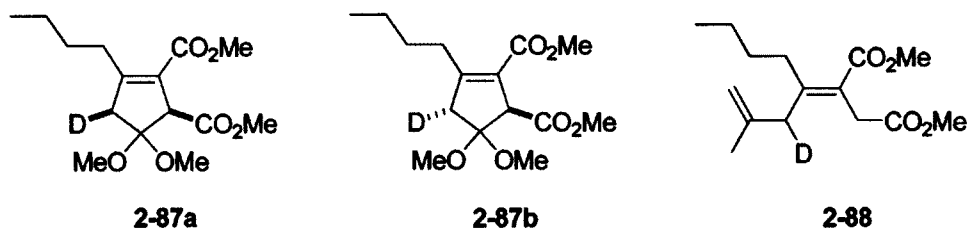


To a solution of methyl hydrazinocarboxylate **2-56** (80.0 g, 888 mmol) in acetone (355 mL) was added anhydrous MgSO_4 (~50 g). The reaction mixture was refluxed for 6.5 h and then cooled to room temperature. The mixture was filtered and the solvent was concentrated under reduced pressure to give hydrazone **2-57** (115 g, 100%) as a white solid. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.53 (br. s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.83 (s, 3H).

Dimethyl 2-(tributylstannyl)fumarate Z-2-59



To a solution of dimethyl acetylenedicarboxylate (4.3 mL, 35 mmol) in benzene (44 mL) at 0 °C was added a solution of tributyltin hydride (9.5 mL, 35 mmol) in benzene (44 mL) over a period of 25 min. The reaction mixture was stirred at 0 °C for an additional 2 h and the solvent was then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (3→5% EtOAc/Hexanes) to afford **Z-2-59** (13.0 g, 85%) as a colorless oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.84 (s, 1H) (d, $^3J_{\text{H}^{117}\text{Sn}/^{119}\text{Sn}} = 80.3$ Hz), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 1.55-1.42 (m, 6H), 1.30 (sext, 6H, $J = 7.2$ Hz), 1.06-1.01 (m, 6H), 0.88 (t, 9H, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3)



Dry argon was bubbled through a solution of diene *E,Z*-**2-54** (80 mg, 0.35 mmol) and oxadiazoline **2-15** (564 mg, 3.52 mmol) in toluene (1.4 mL) for 5 min. after which the mixture was heated to 111 °C in an oil bath for 9 h. The solvent was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (3→10% EtOAc/Hexanes) to afford **2-87a** and **2-87b** (45 mg, 43%, **2-87a**:**2-87b** = 86:14, ratio determined by ¹H NMR) and the diene **2-88** (13 mg, 14%).

2-87a: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.98 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.78-2.58 (m, 2H), 2.59 (s, 1H), 1.54-1.25 (m, 4H), 0.92 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ (ppm) 4.34 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.72 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.47 (s, 1H), 1.43-1.24 (m, 4H), 0.84 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.9 (s), 164.8 (s), 160.9 (s), 124.0 (s), 108.2 (s), 57.7 (d), 52.0 (q), 51.2 (q), 50.5 (q), 48.9 (q), 46.1 (CHD, ¹*J*_{C-D} = 19.5 Hz), 29.8 (t), 29.8 (t), 22.5 (t), 13.9 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2955, 1744, 1721, 1436, 1249, 1200, 1115. LRMS (*m/z*, relative intensity) 301 (M⁺, 5), 286 ([M-CH₃]⁺, 2), 269 ([M-CH₃OH]⁺, 35), 244 (60), 237 (100), 226 (70), 194 (85). HRMS calcd for C₁₅H₂₃DO₆: 301.1636, found: 301.1646.

2-87b: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.98 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.93 (s, 1H), 2.77-2.60 (m, 2H), 1.54-1.24 (m, 4H), 0.92 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz). ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ (ppm) 4.33 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.72 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 1.43-1.24 (m, 4H), 0.84 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.9 (s), 164.8 (s), 160.9 (s), 124.0 (s), 108.2 (s), 57.7 (d), 52.0 (q), 51.2 (q), 50.5 (q), 48.9 (q), 46.1 (CHD, ¹*J*_{C-D} = 19.5 Hz), 29.8 (t), 29.8 (t), 22.5 (t), 13.9 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2957, 2933, 2871, 1744, 1722, 1644, 1435, 1250, 1199, 1116. LRMS (*m/z*, relative intensity) 301 (M⁺, 5), 286 ([M-CH₃]⁺, 2), 269 ([M-CH₃OH]⁺, 35), 244 (60), 238 (100), 226 (65), 195 (85). HRMS calcd for C₁₅H₂₃DO₆: 301.1636, found : 301.1640.

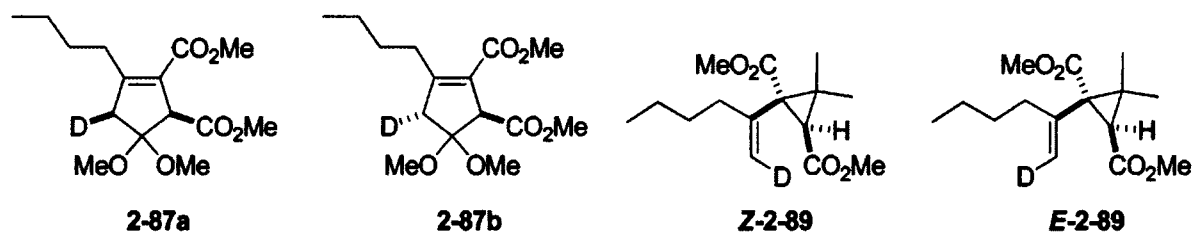
1,4-Diene 2-88 : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.79 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.82 (s, 1H), 2.46-2.41 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.49-1.30 (m, 4H), 0.90 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ (ppm) 4.73 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.65 (s, 1H), 2.62-2.57 (m, 2H), 1.52 (quintet, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.50 (s, 3H), 1.36 (sext, 2H, *J* = 7.2

Hz), 0.89 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2953, 2870, 1744, 1723, 1436, 1193, 1170. LRMS (m/z , relative intensity) 269 (M^+ , 2), 254 ($[M-\text{CH}_3]^+$, 40), 205 (60), 196 (70), 176 (100), 162 (75), 148 (80). HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{DO}_4$: 269.1737, found: 269.1732.

Deuterated cycloadducts 2-87a, 2-87b and 1,4-diene 2-88 from diene Z,Z-2-54

Dry argon was bubbled through a solution of diene Z,Z-2-54 (80 mg, 0.35 mmol) and oxadiazoline 2-15 (564 mg, 3.52 mmol) in toluene (1.4 mL) for 5 min. and then it was heated to 111 °C in an oil bath for 9 h. The solvent was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (3→10% EtOAc/Hexanes) to yield 2-87a and 2-87b (47 mg, 44%, 2-87a:2-87b = 14:86, ratio determined by ^1H NMR) and diene 2-88 (19 mg, 20%).

Deuterated cycloadducts 2-87a, 2-87b and dimethylcyclopropanes Z-2-89 and E-2-89 from diene E,E-2-54



A solution of diene E,E-2-54 (80 mg, 0.35 mmol) and oxadiazoline 2-15 (564 mg, 3.52 mmol) in toluene (1.4 mL) was bubbled with dry argon for 5 min. and heated in a 110 °C oil bath for 19 h. The solvent was then concentrated and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (3→15% EtOAc/Hexanes) to yield cycloadducts 2-87a and 2-87b (24 mg, 23%, 2-87a:2-87b = 40:60) and cyclopropanes Z-2-89 and E-2-89 (23 mg, 24%, Z-2-89:E-2-89 = 17:83, ratio determined by ^1H NMR).

Z-2-89: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.18 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.43 (s, 1H), 2.08-1.84 (m, 2H), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.29 (sext, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.18 (s, 3H), 0.88 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2960, 2878, 1724, 1436, 1223, 1166, 1110. LRMS (m/z , relative

intensity) 269 (M^+ , 5), 237 (60), 227 (100), 162 (60), 108 (90). HRMS calcd for $C_{15}H_{23}DO_4$: 269.1737, found: 269.1742.

E-2-89: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.03 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.43 (s, 1H), 2.08-1.84 (m, 2H), 1.49-1.35 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.29 (sext, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.18 (s, 3H), 0.88 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2957, 2874, 1724, 1440, 1223, 1159, 1114. LRMS (m/z , relative intensity) 269 (M^+ , 5), 237 (60), 227 (100), 162 (60), 108 (85), 84 (100). HRMS calcd for $C_{15}H_{23}DO_4$: 269.1737, found: 269.1742.

Deuterated cycloadducts 2-87a, 2-87b and dimethylcyclopropanes Z-2-89 and E-2-89 from diene Z,E-2-54

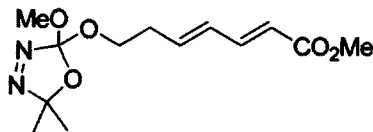
A solution of diene *Z,E*-2-54 (80 mg, 0.35 mmol) and oxadiazoline 2-15 (564 mg, 3.52 mmol) in toluene (1.4 mL) was bubbled with dry argon for 5 min. and heated in a 110 °C oil bath for 19 h. The solvent was then concentrated and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (3→15% EtOAc/Hexanes) to afford cycloadducts 2-87a and 2-87b (32 mg, 30%, 2-87a:2-87b = 60:40) and cyclopropanes *Z*-2-89 and *E*-2-89 (28 mg, 29%, *Z*-2-89:*E*-2-89 = 85:15, ratio determined by 1H NMR).

Modes opératoires – CHAPITRE 3 (en anglais)

General procedure for the thermolysis of oxadiazolines

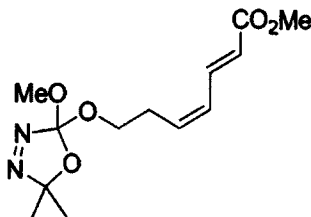
Glassware (flask, magnetic stirrer, condenser) was washed before each experiment respectively with hexanes, dichloromethane, acetone, water, aqueous 1N HCl, water, aqueous NH₄OH, water and ethanol before being dried in a drying oven (~ 110 °C) and then cooled under argon. At the end of each reaction, an aliquot was taken directly from the reaction mixture for ¹H NMR and GCMS analysis followed by a ¹H NMR analysis of the crude product after evaporation of the solvent.

1-Ester-diene *E,E*-3-1



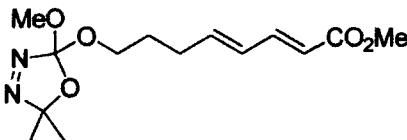
To a solution of alcohol *E,E*-3-43 (875 mg, 5.60 mmol) in CH₂Cl₂ (14 mL) was added oxadiazoline **3-29** (75% w/w, 2.81 g, 11.2 mmol) and camphorsulfonic acid (65 mg, 0.28 mmol). The reaction mixture was refluxed for 45 min and a saturated solution of aqueous NaHCO₃ was added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 75 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. In order to remove excess of **3-29**, diazene **3-30** and traces of the carbonate (same R_f as the desired oxadiazoline), the crude mixture was allowed to stir 30 min at room temperature with a suspension of NaOMe (1.08 g, 20.0 mmol) in THF (5 mL) and MeOH (10 mL). The mixture was diluted with Et₂O and an aqueous solution of 20% citric acid was added. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 75 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (2% Et₂O/CH₂Cl₂) to give oxadiazoline *E,E*-3-1 (1.39 g, 86 %) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 (dd, 1H, *J* = 15.4, 10.4 Hz), 6.23 (dd, 1H, *J* = 15.1, 10.4 Hz), 6.09 (m, 1H), 5.80 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 3.73-3.89 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.49 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.54 (s, 3H), 1.51 (s, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.3 (s), 144.5 (d), 139.4 (d), 136.8 (s), 130.2 (d), 119.7 (d), 119.1 (s), 63.3 (t), 51.8 (q), 51.4 (q), 33.0 (t), 24.1 (q), 23.9 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 1713, 1643, 1615. LRMS (*m/z*, relative intensity) 302 (MNH₄⁺), 253, 232. HRMS calcd for C₁₃H₂₄N₃O₅ (MNH₄⁺): 302.1716, found: 302.1710.

1-Ester-diene *Z,E*-3-1



A solution of pure oxadiazoline **3-29** (278 mg, 1.48 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) was rapidly added via cannula to a solution of *Z,E*-**3-43** (154 mg, 0.986 mmol, *Z,E*-**3-43**:*E,E*-**3-43** = 91:9, ^1H NMR ratio) in CH_2Cl_2 (5 mL). Camphorsulfonic acid (11 mg, 0.049 mmol) was added and the reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 40 min. A saturated solution of aqueous NaHCO_3 was then added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. In order to remove excess of **3-29** and traces of the corresponding carbonate (same R_f as the desired oxadiazoline), the crude product was allowed to stir 10 min at room temperature with K_2CO_3 (~500 mg) in MeOH (5 mL). The solids were filtered off, H_2O was added and most of the MeOH was evaporated under reduced pressure. The mixture was extracted with Et_2O (3 x 50 mL) and the organic layers were combined, washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (8→10% EtOAc/Hexanes) to yield an inseparable mixture of isomers (250 mg, 89%, *Z,E*-**3-1**:*E,E*-**3-1** = 81:19, ^1H NMR ratio) as a colorless oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.56 (dd, 1H, $J = 14.8, 11.5$ Hz), 6.20 (t, 1H, $J = 11.5$ Hz), 5.92-5.81 (m, 1H), 5.88 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz), 3.84 (dt, 1H, $J = 9.4, 6.6$ Hz), 3.74 (s, 3H), 3.73 (dt, 1H, $J = 9.4, 6.6$ Hz), 3.43 (s, 3H), 2.63 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.54 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 167.4 (s), 139.1 (d), 136.8 (s), 136.3 (d), 128.4 (d), 121.6 (d), 119.1 (s), 63.5 (t), 51.8 (q), 51.5 (q), 28.5 (t), 24.1 (q), 23.9 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2991, 2950, 2857, 1717, 1637, 1444, 1269, 1151. LRMS (m/z , relative intensity) 302 (MNH_4^+ , 3), 232 (50), 215 (90), 139 (100), 107 (60), 79 (55). HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5$ (MNH_4^+): 302.1716, found: 302.1724.

1-Ester-diene *E,E*-3-2 (Path A)



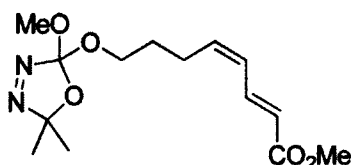
A solution of pure oxadiazoline **3-29** (753 mg, 4.00 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was rapidly added via cannula to a solution of alcohol *E,E*-**3-51** (340 mg, 2.0 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL). Camphorsulfonic acid (23 mg, 0.099) was added and the reaction mixture was refluxed for 45 min. A saturated solution of aqueous NaHCO₃ was added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. In order to remove excess of **3-29** and traces of the carbonate (same R_f as the desired oxadiazoline), the crude mixture was allowed to stir 30 min at room temperature with NaOMe (1.08 g, 20.0 mmol) in MeOH (10 mL) and THF (5 mL). Et₂O (70 mL) was added and the reaction was diluted with an aqueous solution of 20% citric acid (30 mL). The mixture was extracted with Et₂O (3 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with a saturated solution of aqueous NaHCO₃, dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (50% Et₂O/Hexanes) to give *E,E*-**3-2** (534 mg, 90%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 (dd, 1H, J = 15.4, 9.9 Hz), 6.20 (dd, 1H, J = 15.4, 9.9 Hz), 6.10 (dt, 1H, J = 15.4, 6.6 Hz), 5.79 (d, 1H, J = 15.4 Hz), 3.77 (dt, 1H, J = 9.4, 6.6 Hz), 3.74 (s, 3H), 3.67 (dt, 1H, J = 9.4, 6.6 Hz), 3.44 (s, 3H), 2.27 (q, 2H, J = 6.6 Hz), 1.76 (quintet, 2H, J = 6.6 Hz), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.5 (s), 144.9 (d), 143.1 (d), 137.0 (s), 129.0 (d), 119.1 (d), 119.0 (s), 63.7 (t), 51.8 (q), 51.4 (q), 29.3 (t), 28.5 (t), 24.1 (q), 23.9 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2990, 2947, 2843, 1718, 1642, 1614. LRMS (*m/z*, relative intensity) 267 ([M-OCH₃]⁺, 3), 212 (10), 197 (60), 111 (50), 93 (100). HRMS calcd for C₁₃H₁₉N₂O₄ (M-OCH₃)⁺: 267.1345, found: 267.1349.

1-Ester-diene *E,E*-**3-2** (Path B)

To a solution of phosphonate **3-46** (5.73 g, 24.3 mmol) in THF (121 mL) at -78 °C was added dropwise LiHMDS (1.0 M in THF, 24.2 mL, 24.2 mmol) over 20 min. The reaction mixture was stirred at this temperature for 40 min. A solution of aldehyde **3-59** (3.75 g, 17.3 mmol) in THF (25 mL) was then added via cannula over 30 min and the resulting mixture was allowed to stir for 5 h at room temperature. The solution was diluted with saturated aqueous NH₄Cl and the mixture was extracted with Et₂O (3 x 50 mL). Organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (5→15%

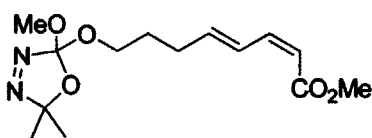
EtOAc/Hexanes) to yield the desired product *E,E*-3-2 (3.24 g, 63%, *E,E*-3-2:*Z,E*-3-2 = 96:4, ratio determined by ¹H NMR) as a colorless oil. See characterization of *E,E*-3-2 above (Path A).

1-Ester-diene *Z,E*-3-2



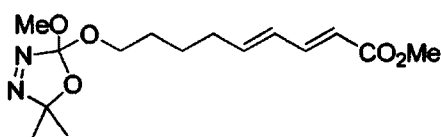
Dry argon was bubbled through a solution of the known stannane *E*-3-124 (630 mg, 1.68 mmol) and vinyl iodide *Z*-3-100 (400 mg, 1.18 mmol) in anhydrous degassed DMF (12 mL) for 15 min. Pd(MeCN)₂Cl₂ (15 mg, 0.059 mmol) was added to the reaction mixture using a glove box and the vial was sealed and protected from light. The reaction mixture was stirred for 5 h at room temperature and the dark orange solution was then diluted with Et₂O, H₂O and brine. The mixture was extracted with Et₂O (3 x 50 mL) and the organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was filtered through a SiO₂:KF (5:2) plug and eluted with a solution of Et₂O in hexanes (1:1). Homocoupling product (methyl ester of *trans-trans*-muconic acid) was removed by trituration with hexanes and the resulting oil was purified by flash chromatography on silica gel (2→10% EtOAc/Hexanes) to yield 230 mg (65%) of *Z,E*-3-2 as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.57 (dd, 1H, *J* = 14.8, 11.5 Hz), 6.13 (t, 1H, *J* = 11.5 Hz), 5.89-5.76 (m, 1H), 5.86 (d, 1H, *J* = 14.8 Hz), 3.76 (dt, 1H, *J* = 9.9, 6.6 Hz), 3.73 (s, 3H), 3.66 (dt, 1H, *J* = 9.9, 6.6 Hz), 3.44 (s, 3H), 2.39 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.74 (quintet, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.53 (s, 6H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.5 (s), 140.0 (d), 139.2 (d), 137.0 (s), 127.1 (d), 121.2 (d), 119.0 (s), 63.8 (t), 51.8 (q), 51.4 (q), 29.1 (t), 24.7 (t), 24.1 (q), 23.9 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2993, 2949, 2852, 1717, 1642, 1447, 1271, 1160. LRMS (*m/z*, relative intensity) 316 (MNH₄⁺, 2), 246 (100), 229 (65), 213 (25), 188 (15), 181 (20). HRMS calcd for C₁₄H₂₆N₃O₅ (MNH₄⁺): 316.1872, found: 316.1878.

1-Ester-diene *E,Z*-3-2



In a vial, dry argon was bubbled through a solution of the known stannane **Z-3-124** (480 mg, 1.28 mmol) and vinyl iodide **E-3-100** (100 mg, 0.320 mmol) in anhydrous DMF (3.2 mL) for 10 min. $\text{Ph}_2\text{PO}_2\text{NBu}_4$ (803 mg, 1.75 mmol) and $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (6.1 mg, 0.016 mmol) were added to the reaction mixture using a glove box and the vial was sealed, protected from light and stirred for 13 h at room temperature. The mixture was then diluted with Et_2O and Hexanes (1:1) and the insoluble brown oil obtained was extracted twice with Et_2O and Hexanes (1:1). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was purified by flash chromatography on silica gel (0→6% EtOAc/Hexanes) to yield **E,Z-3-2** (61 mg, 64%) as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.35 (dd, 1H, $J = 15.4, 11.6$ Hz), 6.52 (t, 1H, $J = 11.6$ Hz), 6.04 (dt, 1H, $J = 15.4, 6.6$ Hz), 5.56 (d, 1H, $J = 11.6$ Hz), 3.76 (dt, 1H, $J = 9.9, 6.6$ Hz), 3.70 (s, 3H), 3.65 (dt, 1H, $J = 9.9, 6.6$ Hz), 3.43 (s, 3H), 2.28 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.76 (quintet, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.52 (s, 3H), 1.51 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 166.8 (s), 145.2 (d), 144.2 (d), 136.9 (s), 127.3 (d), 119.0 (s), 115.5 (d), 63.9 (t), 51.9 (q), 51.1 (q), 29.4 (t), 28.6 (t), 24.1 (q), 24.0 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2993, 2953, 2847, 1717, 1642, 1598, 1443, 1169, 1000. LRMS (m/z , relative intensity) 316 (MNH_4^+ , 3), 246 (90), 229 (100), 213 (100), 197 (40), 181 (40), 153 (35). HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5$ (MNH_4^+): 316.1872, found: 316.1881.

1-Ester-diene **E,E-3-3** (Path A)



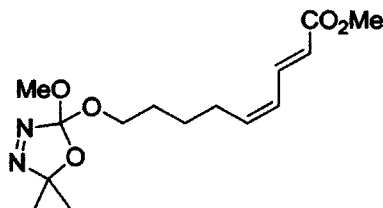
A solution of oxadiazoline **3-29** (75% w/w, 1.51 g, 6.00 mmol) in CH_2Cl_2 (6 mL) was rapidly added via cannula to a solution of alcohol **E,E-3-52** (553 mg, 3.00 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL). Camphorsulfonic acid (35 mg, 0.15 mmol) was added and the reaction mixture was refluxed for 45 min. A saturated solution of aqueous NaHCO_3 was added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. In order to remove excess of **3-29**, diazene **3-30** and traces of the carbonate (same R_f as the desired oxadiazoline), the crude mixture was allowed to stir 30 min at room temperature with NaOMe (~250 mg) in MeOH (10 mL) and THF (5 mL). Et_2O (70 mL) was

added and the reaction was diluted with a saturated solution of aqueous NaHCO₃. The mixture was extracted with Et₂O (3 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (40% Et₂O/Hexanes) to give *E,E*-3-3 (920 mg, 98%) as a colorless oil ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 (dd, 1H, *J* = 15.4, 9.9 Hz), 6.24-6.04 (m, 2H), 5.79 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 3.77 (dt, 1H, *J* = 9.4, 6.6 Hz), 3.74 (s, 3H), 3.66 (dt, 1H, *J* = 9.4, 6.6 Hz), 3.45 (s, 3H), 2.19 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.70-1.45 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.7 (s), 145.1 (d), 144.0 (d), 137.0 (s), 128.6 (d), 118.9 (d), 118.9 (s), 64.3 (t), 51.8 (q), 51.4 (q), 32.5 (t), 28.9 (t), 25.0 (t), 24.1 (q), 24.0 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2994, 2949, 2848, 1717, 1646, 1616, 1436, 1264, 1140, 1002, 908. LRMS (*m/z*, relative intensity) 330 (MNH₄⁺, 5), 260 (55), 243 (90), 228 (100), 211 (40), 167 (25), 135 (15), 107 (20). HRMS calcd for C₁₅H₂₈N₃O₅ (MNH₄⁺): 330.2029, found: 330.2022.

1-Ester-diene *E,E*-3-3 (Path B)

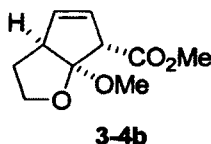
To a solution of phosphonate 3-46 (4.91 g, 20.8 mmol) in THF (104 mL) at -78 °C was added dropwise LiHMDS (1.0 M in THF, 20.8 ml, 20.8 mmol) over 20 min. The reaction mixture was stirred at this temperature for 40 min. A solution of aldehyde 3-60 (3.42 g, 14.8 mmol) in THF (21 mL) was then added via cannula over 30 min and the resulting mixture was allowed to stir for 3.5 h at room temperature. The solution was diluted with Et₂O and a saturated aqueous solution of NH₄Cl was added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 50 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (5→10% EtOAc/Hexanes) to yield *E,E*-3-3 (3.63 g, 78%) as a colorless oil. See characterization of *E,E*-3-3 above (Path A)

1-Ester-diene *Z,E*-3-3



A solution of pure oxadiazoline **3-29** (170 mg, 0.903 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was rapidly added via cannula to a solution of alcohol *Z,E*-**3-52** (113 mg, 0.613 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL). Camphorsulfonic acid (7 mg, 0.03 mmol) was added and the reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 40 min. A saturated solution of aqueous NaHCO₃ was then added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. In order to remove excess of **3-29** and traces of the corresponding carbonate (same R_f as the desired oxadiazoline), the crude product was allowed to stir 1 min at room temperature with K₂CO₃ (~500 mg) in MeOH (10 mL). The solids were filtered off, H₂O was added and most of the MeOH was evaporated under reduced pressure. The mixture was extracted with Et₂O (3 x 25 mL) and the organic layers were combined, washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (3→8% EtOAc/Hexanes) to give *Z,E*-**3-3** (160 mg, 83%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.58 (dd, 1H, *J* = 15.4, 11.6 Hz), 6.13 (t, 1H, *J* = 11.6 Hz), 5.90-5.75 (m, 1H), 5.87 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 3.76 (dt, 1H, *J* = 9.4, 6.0 Hz), 3.75 (s, 3H), 3.66 (dt, 1H, *J* = 9.4, 6.0 Hz), 3.45 (s, 3H), 2.33 (qd, 2H, *J* = 7.2, 1.1 Hz), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.57-1.44 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.6 (s), 140.9 (d), 139.4 (d), 137.0 (s), 126.8 (d), 120.9 (d), 118.9 (s), 64.3 (t), 51.8 (q), 51.4 (q), 28.9 (t), 27.8 (t), 25.7 (t), 24.1 (q), 23.9 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2997, 2945, 2862, 1717, 1638, 1435, 1267, 1162. LRMS (*m/z*, relative intensity) 330 (MNH₄⁺, 60), 313 (MH⁺, 3), 260 (75), 243 (100), 228 (15). HRMS calcd for C₁₅H₂₅N₂O₅ (MH⁺): 313.1763, found: 313.1758.

Cycloadduct **3-4b**



From thermolysis of oxadiazoline *E,E*-**3-1**

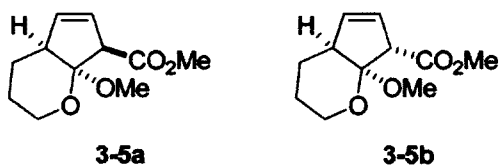
Dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline *E,E*-**3-1** (568 mg, 2.00 mmol) in toluene (10 mL) for 5 min. The mixture was refluxed for 20 h and the solvent was concentrated under reduced pressure. The crude product, which GCMS analysis showed the presence of **3-4a** and **3-4b** in a 5:95 ratio, was purified by flash chromatography on silica gel (5% Et₂O/CH₂Cl₂) to afford a mixture of

(4+1)-cycloadducts (340 mg, 86%, **3-4a**:**3-4b** = 5:95, ¹H NMR ratio) as a colorless oil. **3-4b**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.79 (dt, 1H, *J* = 6.0, 1.6 Hz), 5.62 (dt, 1H, *J* = 6.0, 2.2 Hz), 4.05 (ddd, 1H, *J* = 8.2, 8.2, 4.4 Hz), 3.84 (q, 1H, *J* = 8.2 Hz), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.14 (dq, 1H, *J* = 12.6, 8.2 Hz), 1.83-1.74 (m, 1H). ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ (ppm) 5.42-5.36 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.72 (ddd, 1H, *J* = 8.2, 8.2, 3.8 Hz), 3.55 (q, 1H, *J* = 8.2 Hz), 3.40 (s, 3H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.64 (dq, 1H, *J* = 12.1, 8.2 Hz), 1.25-1.16 (m, 1H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 171.1 (s), 136.3 (d), 127.7 (d), 118.2 (s), 68.2 (t), 58.9 (d), 52.1 (d), 51.9 (q), 50.8 (q), 28.9 (t). ¹³C NMR (75.5 MHz, C₆D₆) δ (ppm) 170.4 (s), 136.1 (d), 128.8 (d) (assigned by HMQC), 118.5 (s), 68.0 (t), 59.4 (d), 52.8 (q), 51.3 (q), 50.6 (d), 28.8 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3057, 2950, 2888, 1738, 1614. LRMS (*m/z*, relative intensity) 198, 183, 139. HRMS calcd for C₁₀H₁₄O₄: 198.0892, found: 198.0897.

From thermolysis of oxadiazoline *Z,E*-3-1

Dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline *Z,E*-3-1 (100 mg, 0.352 mmol) and pyridine (7.1 μL, 0.088 mmol) in toluene (7 mL) for 5 min. The mixture was stirred in a 117 °C oil bath for 21 h and the solution was concentrated under reduced pressure. The crude mixture, which GCMS analysis showed the presence of **3-4a** and **3-4b** in a 2:98 ratio, was purified by flash chromatography on silica gel (1→3% Et₂O/CH₂Cl₂) to give an inseparable mixture of (4+1)-cycloadducts (57 mg, 82%, **3-4a**:**3-4b** = 3:97 and 2:98, ratio determined by ¹H NMR and GCMS respectively) as a colorless oil.

Cycloadducts **3-5a** and **3-5b**



From thermolysis of oxadiazoline *E,E*-3-2

Dry argon was bubbled through a solution of diene *E,E*-3-2 (400 mg, 1.34 mmol) and pyridine (27 μL, 0.34 mmol) in toluene (67 mL) for 5 min. The mixture was refluxed in a 120 °C oil bath for 21 h and the solvent was concentrated under reduced pressure. The crude product, which ¹H NMR analysis showed the presence of **3-5a** and **3-5b** in a 75:25 ratio, was purified by flash chromatography on silica

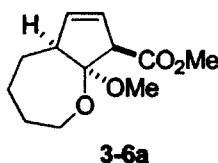
gel (1→6% EtOAc/Hexanes) to give (4+1)-cycloadducts **3-5a** (179 mg, 63%) and **3-5b** (61 mg, 21%) as colorless oils. **3-5a**: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.80-5.76 (m, 1H), 5.74-5.69 (m, 1H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.70-3.53 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.67-2.58 (m, 1H), 1.87-1.63 (m, 2H), 1.62-1.38 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.6 (s), 135.2 (d), 127.1 (d), 108.6 (s), 59.8 (t), 58.8 (d), 51.9 (q), 50.3 (q), 48.8 (d), 22.6 (t), 20.5 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 1740, 1643. **LRMS** (m/z , relative intensity) 212 (M^+ , 35), 197 (45), 180 (100), 165 (10), 152 (35), 121 (65), 93 (50). **HRMS** calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$: 212.1048, found: 212.1054.

3-5b: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.87-5.83 (m, 1H), 5.83-5.77 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.65-3.50 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.11-3.04 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 2H), 1.70-1.53 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.9 (s), 138.1 (d), 128.1 (d), 107.9 (s), 61.2 (t), 59.1 (d), 52.0 (q), 50.7 (q), 45.1 (d), 21.6 (t), 20.8 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 1738, 1645. **LRMS** (m/z , relative intensity) 212 (M^+ , 40), 197 (45), 180 (100), 165 (5), 152 (35), 121 (65), 93 (50). **HRMS** calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$: 212.1048, found: 212.1053.

From thermolysis of oxadiazoline *Z,E*-3-2

Dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline *Z,E*-3-2 (50 mg, 0.17 mmol) and pyridine (3.4 μL , 0.042 mmol) in toluene (8 mL) for 5 min. The mixture was stirred in a 117 °C oil bath for 21 h and the solution was concentrated under reduced pressure. The crude mixture, which $^1\text{H NMR}$ and GCMS analysis showed the presence of **3-5a** and **3-5b** in 19:81 and 18:82 ratios respectively, was purified by flash chromatography on silica gel (0→4% EtOAc/Hexanes) to give a mixture of (4+1)-cycloadducts (24 mg, 67%, **3-5a**:**3-5b** = 20:80, ratio determined by $^1\text{H NMR}$) as a colorless oil.

Cycloadduct 3-6a



From thermolysis of oxadiazoline *E,E*-3-3

Dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline *E,E*-3-3 (200 mg, 0.640 mmol) and pyridine (13 μL , 0.16 mmol) in toluene (32 mL) for 5 min. The reaction mixture was stirred for 20 h in a 117 °C

oil bath. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product, which ^1H NMR and GCMS analysis showed the presence of only one diastereoisomer, was purified by flash chromatography on silica gel (2→5% EtOAc/Hexanes) to give **3-6a** (115 mg, 79%) as a colorless oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.92 (dt, 1H, $J = 6.0, 2.2$ Hz), 5.50 (dt, 1H, $J = 6.0, 2.2$ Hz), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.62-2.55 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 4H), 1.37-1.23 (m, 1H). ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 5.71 (dt, 1H, $J = 6.0, 2.2$ Hz), 5.37 (dt, 1H, $J = 6.0, 2.2$ Hz), 3.71 (t, 1H, $J = 2.2$ Hz), 3.52 (q, 1H, $J = 12.0$ Hz), 3.48-3.39 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.62 (dq, 1H, $J = 11.5, 2.2$ Hz), 1.83 (q, 1H, $J = 12.8$ Hz), 1.65-1.37 (m, 3H), 1.30-1.19 (m, 1H), 1.13-0.97 (m, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.7 (s), 138.7 (d), 124.8 (d), 112.8 (s), 64.4 (t), 59.0 (d), 56.4 (d), 52.1 (q), 48.6 (q), 31.7 (t), 31.0 (t), 29.2 (t). ^{13}C NMR (75.5 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 170.6 (s), 138.0 (d), 124.7 (d), 112.7 (s), 63.7 (t), 59.0 (d), 56.4 (d), 51.1 (q), 47.9 (q), 31.5 (t), 30.8 (t), 29.0 (t). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2943, 2851, 1740, 1438, 1323, 1166, 1130, 1059, 789. LRMS (m/z , relative intensity) 226 (M^+ , 100), 195 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 60), 135 (45), 125 (45), 107 (70), 84 (90). HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$: 226.1205, found: 226.1207. Relative stereochemistry of **3-6a** was confirmed by NOESY analysis.

From thermolysis of oxadiazoline *Z,E*-3-3

Condition A (*PhMe*, 111°C) :

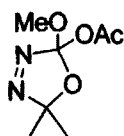
Dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline *Z,E*-3-3 (50 mg, 0.16 mmol) and pyridine (3.2 μL , 0.040 mmol) in toluene (8 mL) for 5 min. The reaction mixture was stirred for 20 h in a 117 °C oil bath and was concentrated under reduced pressure. ^1H NMR analysis of the crude mixture showed the presence of (4+1)-cycloadduct **3-6a**, cyclopropane *syn*-**3-233** and linear products (mostly derived from side reactions of oxadiazoline *Z,E*-3-3) in a 22:26:52 ratio. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel pre-treated with Et_3N (1→5% EtOAc/Hexanes) to give 13 mg of an inseparable mixture (**3-6a**:*syn*-**3-233** = 52:48, ^1H NMR ratio) of cycloadduct **3-6a** (19%) and vinylcyclopropane *syn*-**3-233** (18%).

Condition B (*PhCl*, 132°C) :

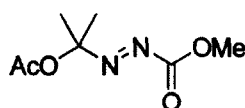
Dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline *Z,E*-3-3 (30 mg, 0.096 mmol) and pyridine (1.9 μL , 0.024 mmol) in *PhCl* (5 mL) for 5 min. The reaction mixture was stirred for 5 h in a 135 °C oil bath and was concentrated under reduced pressure. ^1H NMR analysis of the crude mixture showed the presence of (4+1)-cycloadduct **3-6a** and linear products (mostly derived from side reactions of

oxadiazoline *Z,E*-3-3) in a 42:58 ratio. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (1→5% EtOAc/Hexanes) to give (4+1)-cycloadduct **3-6a** (8 mg, 38%) as a colorless oil.

2-Acetoxy-2-methoxy-5,5-dimethyl- Δ^3 -1,3,4-oxadiazoline (3-29) and diazenecarboxylate (3-30)



3-29



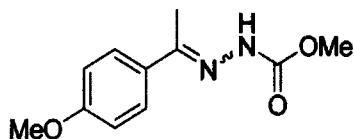
3-30

In a three-necked flask equipped with mechanical stirring, a suspension of $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (77.8 g, 176 mmol) and AcOH (0.96 mL, 16 mmol) in CH_2Cl_2 (76 mL) was cooled to 0°C . A solution of hydrazone **2-57** (20.2 g, 155 mmol) in CH_2Cl_2 (48 mL) was added via cannula over 2 h. The yellow mixture was allowed to warm at room temperature and stirred for an additional 2 h. The mixture was filtered on celite® and a saturated solution of aqueous NaHCO_3 was added to the filtrate until pH 7-8 (~500 mL). The two layers were separated and the brown aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 40 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude mixture (27.8 g, 95%), which ^1H NMR analysis showed the presence of **3-29** and **3-30** in a 75:25 ratio, was used as is in subsequent reactions. For analysis purposes, an aliquot of the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (2→5% EtOAc/Hexanes) to give pure oxadiazoline **3-29** and diazenecarboxylate **3-30** as colorless and yellow oils, respectively.

3-29: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.61 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.54 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 166.7 (s), 134.1 (s), 122.5 (s), 52.8 (q), 24.7 (q), 22.8 (q), 21.6 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2997, 2956, 2855, 1829, 1773, 1459, 1374, 1218, 1053, 920. LRMS (m/z , relative intensity) 189 (MH^+ , 2), 131 (100), 129 (95), 115 (10), 89 (10). HRMS calcd for $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$ (MH^+): 189.0875, found: 189.0879.

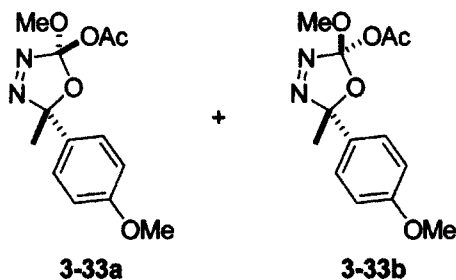
3-30: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.99 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.63 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.4 (s), 162.0 (s), 101.9 (s), 55.1 (q), 24.4 (q) (2C), 21.9 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 3000, 2957, 1770, 1372, 1253, 1164. LRMS (m/z , relative intensity) 206 (MNH_4^+ , 60), 129 (100), 101 (5). HRMS calcd for $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4$ (MNH_4^+): 206.1141, found: 206.1144.

Methoxycarbonylhydrazone of *p*-methoxyacetophenone (3-32)



To a solution of methyl hydrazinocarboxylate **2-56** (25.0 g, 278 mmol) and **3-28** (41.7 g, 278 mmol) in MeOH (175 mL) and H₂O (75 mL) was added AcOH (1.4 mL, 24 mmol). The reaction mixture was refluxed for 11 h and then cooled to 0°C. The mixture was filtered and the solid was recrystallized in MeOH (150 mL) and H₂O (150 mL). Solvent traces were removed under high vacuum at 40°C for 20 h to yield **3-32** (48.1 g, 78%) as a white solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.00 (br. s, 1H), 7.70 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.87 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 3.86 (br. s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

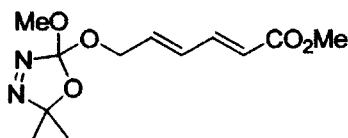
2-acetoxy-2-methoxy-5-(*p*-methoxy)phenyl-5-methyl-Δ³-1,3,4-oxadiazolines **3-33a** and **3-33b**



In a three-necked flask equipped with mechanical stirring, a suspension of Pb(OAc)₄ (40.3 g, 90.9 mmol) in CH₂Cl₂ (280 mL) was cooled to 0°C. Hydrazone **3-32** (20.0 g, 90.0 mmol) was added portionwise and the resulting yellow mixture was allowed to stir 30 min at 0°C and 5 h at room temperature. The mixture was then filtered on celite® and the filtrate was washed with a saturated solution of aqueous NaHCO₃ (2 x 300 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture, which ¹H NMR analysis showed the presence of **3-33a**, **3-33b** and **3-34** in a 21:9:70 ratio, was purified by flash chromatography on silica gel (10→30% Et₂O/Hexanes) to give oxadiazolines **3-33a** (5.05 g, 20%) and **3-33b** (411 mg, 2%) as pale pink and colorless oils, respectively. **3-33a**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.44 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.87 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 3.78 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.88 (s, 3H).

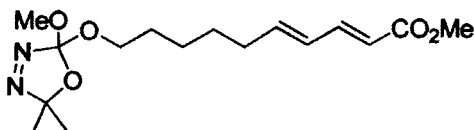
3-33b: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.40 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.87 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 3.77 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.82 (s, 3H).

1-Ester-diene *E,E*-3-35



To a degassed solution of vinyl iodide **3-39** (1.00 g, 3.20 mmol) in DMF (5.3 mL) were added successively anhydrous K_2CO_3 (1.11 g, 8.01 mmol), anhydrous tetrabutylammonium chloride (864 mg, 3.11 mmol), methyl acrylate (1.2 mL, 13 mmol) and $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (43 mg, 0.19 mmol). The mixture was stirred for 16 h at room temperature and H_2O was added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (1→12% EtOAc/Hexanes) to give recovered starting material **3-39** (572 mg, 57%) and the desired product *E,E*-**3-35** (233 mg, 27% (63% BRSM)) as colorless oils. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.21 (dd, 1H, $J = 15.3, 11.1$ Hz), 6.34 (dd, 1H, $J = 15.3, 11.1$ Hz), 6.09 (dt, 1H, $J = 15.3, 5.4$ Hz), 5.83 (d, 1H, $J = 15.3$ Hz), 4.39-4.27 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 167.4 (s), 143.8 (d), 137.1 (d), 137.0 (s), 129.4 (d), 121.6 (d), 119.7 (s), 64.4 (t), 52.2 (q), 51.7 (q), 24.4 (q), 24.1 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2993, 2953, 1718, 1324, 1139, 1001. LRMS (m/z , relative intensity) 271 (MH^+ , 2), 243 (75), 186 (65), 130 (100), 112 (75), 97 (85), 81 (90). HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$ (MH^+): 271.1294, found: 271.1295.

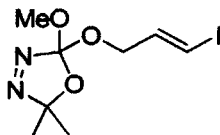
1-Ester-diene *E,E*-3-36



To a solution of phosphonate **3-46** (3.93 g, 16.6 mmol) in THF (83 mL) at -78 °C was added dropwise LiHMDS (1.0 M in THF, 16.6 ml, 16.6 mmol) over 20 min. The reaction mixture was stirred at this

temperature for 40 min. A solution of aldehyde **3-61** (2.90 g, 11.9 mmol) in THF (17 mL) was then added via cannula over 20 min and the resulting mixture was allowed to stir for 5 h at room temperature. The solution was diluted with Et₂O and a saturated aqueous solution of NH₄Cl was added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 100 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (5% EtOAc/Hexanes) to yield **E,E-3-36** (2.28 g, 59%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 (dd, 1H, *J* = 15.4, 9.9 Hz), 6.22-6.05 (m, 2H), 5.78 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (dt, 1H, *J* = 9.4, 6.6 Hz), 3.45 (s, 3H), 2.17 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.51-1.31 (m, 4H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.6 (s), 145.2 (d), 144.4 (d), 137.0 (s), 128.4 (d), 118.7 (d), 118.7 (s), 64.4 (t), 51.8 (q), 51.4 (q), 32.7 (t), 29.2 (t), 28.2 (t), 25.4 (t), 24.1 (q), 23.9 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2993, 2949, 2861, 1717, 1642, 1434, 1266, 1138, 1001, 913. LRMS (*m/z*, relative intensity) 344 (MNH₄⁺, 5), 274 (70), 257 (100), 242 (50), 225 (10), 121 (10). HRMS calcd for C₁₆H₃₀N₃O₅ (MNH₄⁺): 344.2185, found: 344.2191.

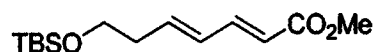
Vinyl iodide **3-39**



A solution of oxadiazoline **3-29** (75% w/w, 2.00 g, 7.96 mmol) in CH₂Cl₂ (80 mL) was rapidly added via cannula to a solution of iodoalcohol **3-38** (1.22 g, 6.63 mmol) and camphorsulfonic acid (77 mg, 0.33 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min and a saturated solution of aqueous NaHCO₃ was added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 75 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (2→5% EtOAc/Hexanes) to give the desired product **3-39** (1.69 g, 82%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.63 (dt, 1H, *J* = 14.3, 5.5 Hz), 6.43 (d, 1H, *J* = 14.3 Hz), 4.28-4.13 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.53 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 141.0 (d), 136.8 (s), 119.7 (s), 79.7 (d), 66.6 (t), 52.2 (q), 24.4 (q), 24.2 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹)

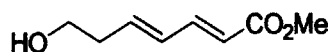
2993, 2944, 1606, 1454, 1375, 1147. LRMS (m/z , relative intensity) 313 (MH^+ , 30), 167 (100), 91 (55). HRMS calcd for $C_8H_{14}IN_2O_3$ (MH^+): 313.0049, found: 313.0050.

Silyl ether *E,E*-3-42



To a -78 °C solution of phosphonate **3-46** (4.96 g, 21.0 mmol) in THF (105 mL) was added dropwise LiHMDS (1.0 M in THF, 21 mL, 21 mmol) over 20 min. The reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min. A solution of aldehyde **3-41**¹ (2.82 g, 15.0 mmol) in THF (23 mL) was then added via cannula over 30 min and the resulting mixture was allowed to stir for 2 h at room temperature. The solution was diluted with saturated aqueous NH_4Cl and the mixture was extracted with Et_2O (3 x 50 mL). Organic layers were combined, dried over anhydrous $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (10→20% Et_2O /Hexanes) to yield *E,E*-**3-42** (2.13 g, 47 %) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.26 (dd, 1H, $J = 13.2, 10.4$ Hz), 6.19 (m, 2H), 5.80 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 3.74 (s, 3H), 3.69 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.38 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H). ¹³C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 167.5 (s), 144.9 (d), 140.9 (d), 126.9 (d), 119.2 (d), 62.0 (t), 51.3 (q), 36.4 (t), 25.8 (q), 18.2 (s), -5.4 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2953, 2855, 1719, 1644, 1617. LRMS (m/z , relative intensity) 255 ($M-CH_3^+$), 239, 213. HRMS calcd for $C_{10}H_{17}O_3Si$ ($M-C_4H_9$)⁺: 213.0947, found: 213.0951.

Alcohol *E,E*-3-43

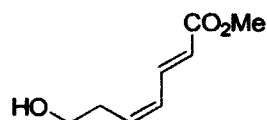


A solution of silyl ether *E,E*-**3-42** (1.57 g, 5.81 mmol) in THF (29 mL), H_2O (29 mL) and acetic acid (87 mL) was stirred vigorously at room temperature for 4 h. The solution was diluted with a saturated solution of aqueous Na_2CO_3 and the mixture was extracted with Et_2O (3 x 75 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$, concentrated under reduced pressure and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (40% Et_2O/CH_2Cl_2) to give alcohol *E,E*-**3-**

¹ Marshall, J. A.; Devender, E. A. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8037-8041.

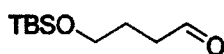
43 (847 mg, 96 %) as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.25 (dd, 1H, $J = 14.9$, 11.0 Hz), 6.13 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.81 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 3.73 (s, 3H), 3.73 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.44 (quintet, 2H, $J = 6.6$ Hz). The OH signal is not observed. $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) δ 167.7 (s), 144.8 (d), 140.3 (d), 130.4 (d), 119.5 (d), 61.3 (t), 51.5 (q), 36.1 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3406, 3022, 2951, 1706, 1641, 1617. **LRMS** (m/z , relative intensity) 156, 126, 111. **HRMS** calcd for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$: 156.0786, found : 156.0790.

Alcohol *Z,E*-3-43



Isomerically pure vinyl iodide **3-125** (260 mg, 1.31 mmol) was added to a solution of the known stannane *E*-**3-124** (640 mg, 1.71 mmol) in anhydrous degassed DMF (6.6 mL). Dry argon was bubbled through the solution for 5 min. $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ (17 mg, 0.066 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 5 h at room temperature. DMF was removed under high vacuum at 40°C and the dark orange oil was dry loaded on $\text{SiO}_2\text{:KF}$ (5:2). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (50→60% Et_2O /Hexanes) to yield an inseparable mixture of isomers (154 mg, 75%, *Z,E*-**3-43**:*E,E*-**3-43** = 91:9, $^1\text{H NMR}$ ratio) as a colorless oil. *Z,E*-**3-43**: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.61 (dd, 1H, $J = 15.4$, 11.6 Hz), 6.26 (t, 1H, $J = 11.6$ Hz), 5.95-5.84 (m, 1H), 5.91 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 3.75 (s, 3H), 3.73 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.58 (qd, 2H, $J = 6.6$, 1.6 Hz), 1.59 (t, 1H, $J = 6.6$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 167.7 (s), 139.4 (d), 137.2 (d), 128.5 (d), 121.4 (d), 61.6 (t), 51.6 (q), 31.6 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3660-3098, 3023, 2952, 2885, 1713, 1638, 1273, 1170, 1044. **LRMS** (m/z , relative intensity) 156 (M^+ , 15), 126 (90), 111 (100), 79 (30). **HRMS** calcd for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$: 156.0786, found: 156.0790.

4-(tert-butyldimethylsilyloxy)butanal (**3-47**)



To a solution of 1,4-butanediol **3-53** (8.9 mL, 100 mmol) in THF (200 mL) was added portionwise NaH (60 % dispersion in mineral oil, 3.6 g, 90 mmol) at 0 °C. The mixture was allowed to stir 1.5 h at room

temperature and a solution of TBSCl (7.8 g, 52 mmol) in THF (15 mL) was added dropwise via cannula. After 2 h at room temperature, a solution of saturated aqueous NH₄Cl was added at 0 °C and the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 100 mL) and the organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (0→50% Et₂O/Hexanes) to yield the 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)butan-1-ol (10.2 g, 96%) as a colorless oil. Spectroscopic data were identical with those reported in the literature.²⁶¹

A solution of 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)butan-1-ol (3.00 g, 14.7 mmol) and IBX (12.3 g, 44.0 mmol) in EtOAc (145 mL) was refluxed for 3.5 h. The mixture was then cooled to 0°C and the white solid was filtered off. The solvent was removed under reduced pressure to give aldehyde **3-47** (2.97 g, 100%) as a colorless oil. Spectroscopic data were identical with those previously reported in the literature.²⁶¹

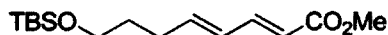
5-(tert-butyldimethylsilyloxy)pentanal (**3-48**)



To a solution of 1,5-pentandiol (7.2 mL, 100 mmol) in THF (200 mL) was added portionwise NaH (60 % dispersion in mineral oil, 3.6 g, 90 mmol) at 0 °C. The mixture was allowed to stir 1.5 h at room temperature and a solution of TBSCl (7.8 g, 52 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise via cannula. After 3.5 h at room temperature, a solution of saturated aqueous NH₄Cl was added at 0 °C and the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 100 mL) and the organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (0→50% Et₂O/Hexanes) to yield the 5-(tert-butyldimethylsilyloxy)pentan-1-ol (9.76 g, 86%) as a colorless oil. Spectroscopic data were identical with those previously reported in the literature.²⁶²

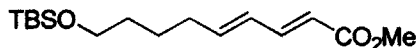
A solution of 5-(tert-butyldimethylsilyloxy)pentan-1-ol (1.86 g, 8.52 mmol) and IBX (7.15 g, 25.5 mmol) in EtOAc (85 mL) was refluxed for 4 h. The mixture was then cooled to 0°C and the white solid was filtered off. The solvent was removed under reduced pressure to give pure **3-48** (1.78 g, 97%) as a colorless oil. Spectroscopic data were identical with those previously reported in the literature.²⁶²

Silyl ether *E,E*-3-49



To a solution of phosphonate **3-46** (3.48 g, 14.0 mmol) in THF (70 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise LiHMDS (1.0 M in THF, 14.0 mL, 14.0 mmol) over 20 min. The reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min. A solution of aldehyde **3-47** (2.00 g, 10.0 mmol) in THF (15 mL) was added via cannula over 30 min and the resulting mixture was allowed to stir for 2 h at room temperature. The solution was then diluted with an aqueous solution of 20% citric acid (30 mL) and the mixture was extracted with Et_2O (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with a saturated solution of aqueous NaHCO_3 , dried over anhydrous MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (20% Et_2O /Hexanes) to yield *E,E*-**3-49** (1.96 g, 69%) as a colorless oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.25 (dd, 1H, $J = 15.4, 9.9$ Hz), 6.22-6.10 (m, 2H), 5.78 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 3.73 (s, 3H), 3.61 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.23 (q, 2H, $J = 7.7$ Hz), 1.64 (quintet, 2H, $J = 7.7$ Hz), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

Silyl ether *E,E*-3-50



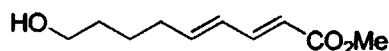
To a solution of phosphonate **3-46** (2.33 g, 9.87 mmol) in THF (50 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise LiHMDS (1.0 M in THF, 9.9 mL, 9.9 mmol) over 20 min. The reaction mixture was stirred at this temperature for 45 min. A solution of aldehyde **3-48** (1.78 g, 8.23 mmol) in THF (14 mL) was added via cannula over 10 min and the resulting mixture was allowed to stir for 1 h at room temperature. The solution was diluted with saturated aqueous NH_4Cl and the mixture was extracted with Et_2O (3 x 50 mL). Organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was used as is in the next step. Analytical pure sample of *E,E*-**3-50** was obtained after flash chromatography on silica gel (20% Et_2O /Hexanes). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.26 (dd, 1H, $J = 15.4, 9.9$ Hz), 6.14 (m, 2H), 5.90 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 3.73 (s, 3H), 3.61 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz), 2.18 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.50 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 167.6 (s), 145.2 (d), 144.5 (d), 128.4 (d), 118.7 (d), 62.8 (t), 51.3 (q), 32.7 (t), 32.2 (t), 25.9 (t), 25.0 (q), 18.3 (s), -5.4 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 1721, 1642, 1615. LRMS (m/z , relative intensity) 267, 241, 209. HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$: 298.1964, found: 298.1969.

Alcohol *E,E*-3-51



Silyl ether *E,E*-3-49 (569 mg, 2.00 mmol) was dissolved in THF (10 mL), water (10 mL) and acetic acid (30 mL). The reaction mixture was allowed to stir vigorously at room temperature for 4 h and then diluted with a saturated solution of aqueous Na₂CO₃. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (10→50% Et₂O/Hexanes) to yield *E,E*-3-51 (340 mg, 100%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.21 (dd, 1H, *J* = 15.4, 9.9 Hz), 6.22-6.03 (m, 2H), 5.75 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 3.70 (s, 3H), 3.65-3.55 (m, 2H), 2.31 (br. s, 1H), 2.23 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.66 (quintet, 2H, *J* = 7.7 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.8 (s), 145.1 (d), 143.8 (d), 128.6 (d), 118.9 (d), 61.8 (t), 51.4 (q), 31.5 (t), 29.2 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3423, 2945, 2867, 1717, 1641, 1636. LRMS (*m/z*, relative intensity) 170 (M⁺), 111, 93. HRMS calcd for C₉H₁₄O₃: 170.0943, found: 170.0948.

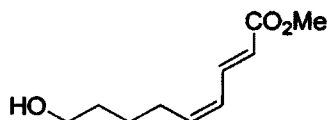
Alcohol *E,E*-3-52



The crude mixture of the previous reaction (to prepare ester *E,E*-3-50) was dissolved in THF (14 mL), water (14 mL) and acetic acid (41 mL). The reaction mixture was allowed to stir vigorously at room temperature for 9 h and then diluted with a saturated solution of aqueous Na₂CO₃. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (20→40% EtOAc/Hexanes) to yield *E,E*-3-52 (931 mg, 61% over 2 steps) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 (dd, 1H, *J* = 15.4, 9.9 Hz), 6.15 (m, 2H), 5.78 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 3.73 (s, 3H), 3.65 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 2.20 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.54 (m, 4H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.7 (s), 145.2 (d), 144.3 (d), 128.5 (d), 118.8 (d), 62.3 (t), 51.4 (q), 32.6 (t), 32.0 (t), 24.6 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3407, 3026, 2934, 2865, 1715,

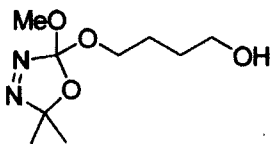
1646, 1619. LRMS (m/z , relative intensity) 184, 152, 113. HRMS calcd for $C_{10}H_{16}O_3$: 184.1099, found: 184.1096.

Alcohol *Z,E*-3-52



Dry argon was bubbled through a solution of the known stannane *E*-3-124 (649 mg, 1.73 mmol) and the known vinyl iodide 3-126 (300 mg, 1.33 mmol) in anhydrous degassed DMF (10 mL) for 15 min. $Pd(PhCN)_2Cl_2$ (17 mg, 0.066 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 4 h at room temperature. DMF was removed under high vacuum at 40°C and the dark orange oil was dry loaded on $SiO_2:KF$ (5:2). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (25→50% $Et_2O/Hexanes$) to yield alcohol *Z,E*-3-52 (113 mg, 46%) as a colorless oil. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.60 (dd, 1H, $J = 14.8, 11.0$ Hz), 6.14 (t, 1H, $J = 11.0$ Hz), 5.90-5.76 (m, 1H), 5.89 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz), 3.75 (s, 3H), 3.65 (q, 2H, $J = 6.0$ Hz), 2.34 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.65-1.44 (m, 4H), 1.41 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 168.0 (s), 141.6 (d), 139.9 (d), 126.8 (d), 121.0 (d), 62.5 (t), 51.8 (q), 32.3 (t), 28.1 (t), 25.7 (t). IR (neat) ν (cm^{-1}) 3625-3119, 2942, 2863, 1715, 1634, 1269. LRMS (m/z , relative intensity) 184 (M^+ , 25), 152 (30), 134 (20), 113 (75), 79 (100). HRMS calcd for $C_{10}H_{16}O_3$: 184.1099, found: 184.1102.

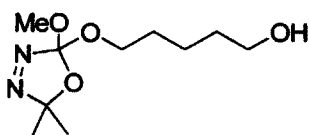
Alcohol 3-56



A solution of oxadiazoline 3-29 (75% w/w, 6.00g, 23.9 mmol) in CH_2Cl_2 (80 mL) was rapidly added via cannula to a solution of 1,4-butanediol (6.4 mL, 6.47g, 72.0 mmol) and camphorsulfonic acid (278 mg, 1.20 mmol) in CH_2Cl_2 (240 mL). The reaction mixture was stirred for 40 min at room temperature and a saturated solution of aqueous $NaHCO_3$ (125 mL) was then added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (20→40% $EtOAc/Hexanes$) to yield 3-56 (4.55 g, 87%) as a

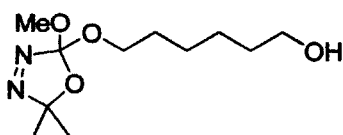
colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.74 (dt, 1H, $J = 9.5, 6.0$ Hz), 3.63 (dt, 1H, $J = 9.5, 6.0$ Hz), 3.59 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.39 (s, 3H), 2.21-2.18 (m, 1H), 1.70-1.53 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.48 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 136.8 (s), 118.8 (s), 64.4 (t), 61.8 (t), 51.6 (q), 28.9 (t), 25.7 (t), 23.9 (q), 23.8 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3700-3081, 2988, 2949, 2896, 2852, 1459, 1383, 1368, 1211, 1164, 1045. **LRMS** (m/z , relative intensity) 236 (MNH_4^+ , 10), 219 [MH^+], 1], 194 (5), 166 (100), 149 (15), 133 (25), 101 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_9\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$ (MNH_4^+): 236.1610, found: 236.1604.

Alcohol 3-57



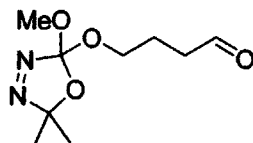
A solution of oxadiazoline **3-29** (75% w/w, 5.30 g, 21.3 mmol) in CH_2Cl_2 (53 mL) was rapidly added via cannula to a solution of 1,5-pentanediol **3-54** (6.7 mL, 64 mmol) and camphorsulfonic acid (247 mg, 1.06 mmol) in CH_2Cl_2 (160 mL). The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature and a saturated solution of aqueous NaHCO_3 was then added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (20 \rightarrow 50% EtOAc/Hexanes) to yield alcohol **3-57** (3.89 g, 79%) as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.77 (dt, 1H, $J = 9.4, 6.6$ Hz), 3.70-3.60 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 1.71-1.55 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.50-1.38 (m, 2H), 1.27 (br. s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 136.8 (s), 118.8 (s), 64.4 (t), 62.1 (t), 51.7 (q), 32.1 (t), 29.1 (t), 23.9 (q), 23.9 (q), 22.0 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3668-3091 (br.), 2990, 2945, 2867, 1458, 1163. **LRMS** (m/z , relative intensity) 250 (MNH_4^+ , 45), 233 (MH^+ , 1), 180 (100), 87 (10). **HRMS** calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ (MH^+): 233.1501, found: 233.1507.

Alcohol 3-58



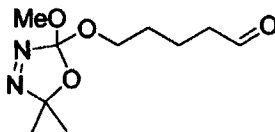
A solution of oxadiazoline **3-29** (75% w/w, 4.00 g, 21.3 mmol) in CH₂Cl₂ (53 mL) was rapidly added via cannula to a solution of 1,6-hexanediol (7.54 g, 63.8 mmol) and camphorsulfonic acid (247 mg, 1.06 mmol) in CH₂Cl₂ (160 mL). The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature and a saturated solution of aqueous NaHCO₃ was then added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (20→50% EtOAc/Hexanes) to yield **3-58** (3.73 g, 71%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.76 (dt, 1H, *J* = 9.4, 6.6 Hz), 3.70-3.60 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 1.70-1.56 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.44-1.35 (m, 4H), 1.25 (t, 1H, *J* = 5.5 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 136.9 (s), 118.9 (s), 64.6 (t), 62.5 (t), 51.8 (q), 32.4 (t), 29.3 (t), 25.6 (t), 25.3 (t), 23.9 (q), 23.9 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3714-3064 (br.), 2990, 2942, 2865, 1576, 1458, 1148, 982, 912. LRMS (*m/z*, relative intensity) 264 (MNH₄⁺, 15), 194 (100), 129 (10), 101 (5). HRMS calcd for C₁₁H₂₆N₃O₄ (MNH₄⁺): 264.1923, found: 264.1927.

Aldehyde **3-59**



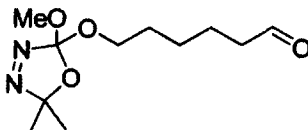
A solution of alcohol **3-56** (4.48 g, 20.5 mmol) and IBX (17.2 g, 61.6 mmol) in EtOAc (140 mL) was refluxed for 3.5 h. The mixture was then cooled to 0°C and the white solid was filtered off. The solvent was removed under reduced pressure to give pure aldehyde **3-59** (4.55 g, 102%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.72 (s, 1H), 3.74 (dt, 1H, *J* = 9.5, 6.0 Hz), 3.64 (dt, 1H, *J* = 9.5, 6.0 Hz), 3.36 (s, 3H), 2.51 (dt, 2H, *J* = 7.0, 1.0 Hz), 1.89 (quintet, 2H, *J* = 7.0 Hz), 1.47 (s, 3H), 1.48 (s, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 201.6 (d), 136.8 (s), 119.0 (s), 63.5 (t), 51.7 (q), 40.3 (t), 23.9 (q), 23.8 (q), 22.0 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2995, 2955, 2902, 2849, 2735, 1728, 1578, 1463, 1450, 1388, 1366, 1264, 1211, 1167, 1141, 919. LRMS (*m/z*, relative intensity) 234 (MNH₄⁺, 2), 217 (MH⁺, 10), 201 (20), 131 (100), 113 (70). HRMS calcd for C₉H₁₇N₂O₄ (MH⁺): 217.1188, found: 217.1184.

Aldehyde **3-60**



A solution of alcohol **3-57** (3.74 g, 16.1 mmol) and IBX (13.5 g, 48.3 mmol) in EtOAc (160 mL) was refluxed for 9 h. The mixture was then cooled to 0°C and the white solid was filtered off. To remove traces of the corresponding carboxylic acid, a saturated solution of aqueous NaHCO₃ was added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 100 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure to give pure aldehyde **3-60** (3.71 g, 100%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.77 (s, 1H), 3.78 (dt, 1H, *J* = 9.9, 6.6 Hz), 3.67 (dt, 1H, *J* = 9.9, 6.6 Hz), 3.44 (s, 3H), 2.48 (dt, 2H, *J* = 6.6, 1.7 Hz), 1.79-1.61 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.54 (s, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 202.2 (d), 136.9 (s), 119.0 (s), 64.1 (t), 51.8 (q), 43.3 (t), 28.7 (t), 24.1 (q), 23.9 (q), 18.6 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2990, 2953, 2893, 2848, 2724, 1724, 1458, 1384, 1369, 1163. LRMS (*m/z*, relative intensity) 248 (MNH₄⁺, 5), 231 (MH⁺, 5), 178 (60), 129 (30), 101 (25), 85 (100). HRMS calcd for C₁₀H₁₉N₂O₄ (MH⁺): 231.1345, found: 231.1339.

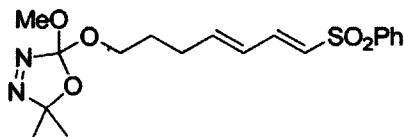
Aldehyde **3-61**



A solution of alcohol **3-58** (3.50 g, 14.2 mmol) and IBX (12.0 g, 42.7 mmol) in EtOAc (142 mL) was refluxed for 4 h. The mixture was then cooled to 0°C and the white solid was filtered off. To remove traces of the corresponding carboxylic acid, a saturated solution of aqueous NaHCO₃ was added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 100 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure to give pure aldehyde **3-61** (3.07 g, 88%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.76 (s, 1H), 3.76 (dt, 1H, *J* = 9.4, 6.6 Hz), 3.65 (dt, 1H, *J* = 9.4, 6.6 Hz), 3.44 (s, 3H), 2.44 (td, 2H, *J* = 7.2, 1.7 Hz), 1.71-1.59 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.47-1.35 (m, 2H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 202.5 (d), 137.0 (s), 118.9 (s), 64.3 (t), 51.8 (q), 43.7 (t), 29.1 (t), 25.4 (t), 24.1 (q), 23.9 (q), 21.6 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2994, 2949, 2868, 2724, 1724, 1454, 1370, 1163, 982, 912. LRMS

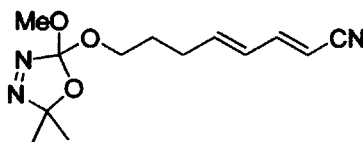
(*m/z*, relative intensity) 262 (MNH₄⁺, 15), 245 (MH⁺, 10), 192 (90), 175 (65), 129 (40), 99 (100), 81 (55). HRMS calcd for C₁₁H₂₁N₂O₄ (MH⁺): 245.1501, found: 245.1497.

1-Sulfone-diene *E,E*-3-62



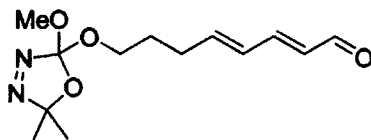
To a solution of dry LiBr (232 mg, 2.67 mmol) and diethyl phenylsulfonylmethylphosphonate **3-80** (650 mg, 2.22 mmol) in CH₃CN (7 mL) was added Et₃N (0.34 mL, 2.5 mmol) at room temperature. The mixture was cooled to 0°C and a solution of aldehyde **3-76** (539 mg, 2.22 mmol) in CH₃CN (1.5 mL) was added via cannula. The resulting mixture was allowed to stir at room temperature for 17 h and was then diluted with Et₂O and saturated aqueous NH₄Cl. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 100 mL). Organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (20→30% EtOAc/Hexanes) to yield *E,E*-**3-62** (673 mg, 80%) as a yellowish oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.91-7.85 (m, 2H), 7.64-7.49 (m, 3H), 7.24 (dd, 1H, *J* = 14.8, 10.4 Hz), 6.32-6.18 (m, 1H), 6.26 (d, 1H, *J* = 14.8 Hz), 6.12 (dd, 1H, *J* = 14.8, 10.4 Hz), 3.77 (dt, 1H, *J* = 9.9, 6.6 Hz), 3.66 (dt, 1H, *J* = 9.9, 6.6 Hz), 3.42 (s, 3H), 2.28 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.75 (quintet, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.54 (s, 3H), 1.51 (s, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 146.2 (d), 142.5 (d), 140.9 (s), 136.9 (s), 133.2 (d), 129.2 (d), 128.0 (d), 127.3 (d), 126.6 (d), 119.0 (s), 63.6 (t), 51.8 (q), 29.4 (t), 28.2 (t), 24.1 (q), 23.9 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3054, 2990, 2949, 2897, 2848, 1646, 1447, 1305, 1148, 1088. LRMS (*m/z*, relative intensity) 398 (MNH₄⁺, 10), 328 (100), 263 (40), 153 (25). HRMS calcd for C₁₈H₂₈N₃O₅S (MNH₄⁺): 398.1750, found: 398.1739.

1-Cyano-diene *E,E*-3-63



DBU (0.34 mL, 2.3 mmol) was added to a solution of amide **3-84** (214 mg, 0.755 mmol) in CH₂Cl₂ (7.6 mL). This solution was allowed to stir at room temperature for 10 min before the dropwise addition of ethyl dichlorophosphate (0.18 mL, 1.5 mmol). The reaction mixture was stirred for 4.5 h and was then diluted with CH₂Cl₂ and saturated aqueous NH₄Cl. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). Organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (5→10% EtOAc/Hexanes) to give *E,E*-**3-63** (139 mg, 70%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.96 (dd, 1H, *J* = 16.5, 9.4 Hz), 6.21-6.05 (m, 2H), 5.25 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz), 3.78 (dt, 1H, *J* = 9.4, 6.6 Hz), 3.67 (dt, 1H, *J* = 9.4, 6.6 Hz), 3.43 (s, 3H), 2.28 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.75 (quintet, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 150.5 (d), 144.3 (d), 136.9 (s), 128.5 (d), 119.1 (s), 118.3 (s), 96.9 (d), 63.7 (t), 51.8 (q), 29.3 (t), 28.3 (t), 24.1 (q), 23.9 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3050, 2994, 2949, 2897, 2848, 2215, 1642, 1211, 1166, 1140, 994. LRMS (*m/z*, relative intensity) 283 (MNH₄⁺, 10), 266 (MH⁺, 90), 213 (100). HRMS calcd for C₁₃H₂₀N₃O₃ (MH⁺): 266.1505, found: 266.1512.

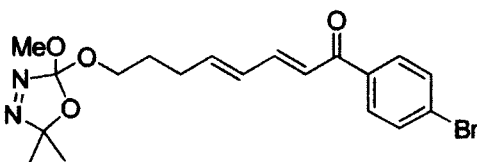
1-Aldehyde-diene *E,E*-**3-64**



Dess-Martin periodinane (1.60 g, 3.76 mmol) was added to a solution of alcohol **3-86** (884 mg, 3.27 mmol) and NaHCO₃ (824 mg, 9.81 mmol) in CH₂Cl₂ (65 mL). The mixture was stirred for 15 min at room temperature and 100 mL of a 1:1 saturated solution of aqueous NaHCO₃ and 10% aqueous Na₂S₂O₃ was added. The mixture was stirred for 30 min and the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) and the organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (10→20% EtOAc/Hexanes) to give the desired product *E,E*-**3-64** (780 mg, 89%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.50 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.05 (dd, 1H, *J* = 15.1, 9.9 Hz), 6.32 (dd, 1H, *J* = 15.4, 9.9 Hz), 6.23 (dt, 1H, *J* = 15.4, 6.6 Hz), 6.04 (dd, 1H, *J* = 15.1, 8.2 Hz), 3.76 (dt, 1H, *J* = 9.9, 6.6 Hz), 3.65 (dt, 1H, *J* = 9.9, 6.6 Hz), 3.40 (s, 3H), 2.29 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.76 (quintet, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.52 (s, 3H), 1.50 (s, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 193.8 (d), 152.4 (d), 145.6 (d), 136.9 (s), 130.3 (d), 129.2 (d), 119.1 (s), 63.7 (t), 51.8 (q), 29.5

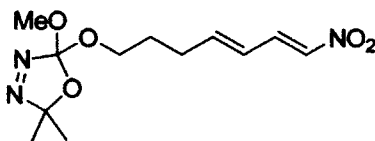
(t), 28.3 (t), 24.1 (q), 23.9 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2991, 2954, 2843, 1682, 1637, 1153, 985. LRMS (m/z , relative intensity) 286 (MNH_4^+ , 40), 269 (MH^+ , 20), 216 (90), 199 (60), 165 (90), 147 (50), 123 (100). HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ (MH^+): 269.1501, found: 269.1505.

Synthesis of 1-keto-diene *E,E*-3-65



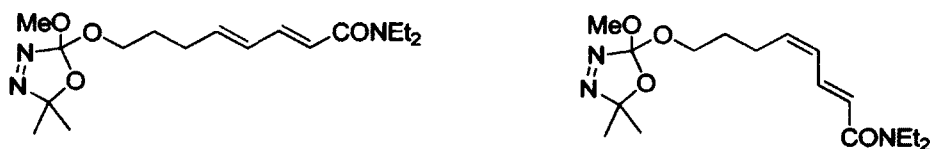
Cs_2CO_3 (1.49 g, 4.57 mmol) was added to *i*-PrOH (9 mL) and stirred 15 min. The white suspension was cooled at 0°C and a solution of phosphonate 3-88 (1.53 g, 4.57 mmol) in THF (11 mL) was added via cannula. This solution was stirred 15 min at room temperature and cooled back to 0°C before the addition of aldehyde 3-76 (923 mg, 3.81 mmol) in THF (8.5 mL) via cannula. The resulting brown solution was allowed to stir at room temperature for 11 h and was diluted with saturated aqueous NH_4Cl . The mixture was extracted with Et_2O (3 x 50 mL) and the organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (5 \rightarrow 12% EtOAc/Hexanes) to give recovered aldehyde 3-76 (142 mg, 15%) and *E,E*-3-65 (935 mg, 58%) as a light yellow solid. m.p. $45\text{-}47^\circ\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.78 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.58 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.37 (dd, 1H, $J = 14.8, 9.9$ Hz), 6.81 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz), 6.29 (dd, 1H, $J = 15.4, 9.9$ Hz), 6.22 (dt, 1H, $J = 15.4, 6.6$ Hz), 3.77 (dt, 1H, $J = 9.9, 6.6$ Hz), 3.66 (dt, 1H, $J = 9.9, 6.6$ Hz), 3.42 (s, 3H), 2.29 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.76 (quintet, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.53 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 189.5 (s), 145.4 (d), 137.0 (s), 136.8 (s), 131.8 (d), 129.9 (d), 129.9 (d), 129.7 (d), 127.6 (s), 123.3 (d), 119.1 (s), 63.8 (t), 51.8 (q), 29.6 (t), 28.5 (t), 24.2 (q), 23.9 (q). IR (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 2993, 2949, 2896, 2847, 1664, 1593, 1160, 1006. LRMS (m/z , relative intensity) 391 ($[\text{M-OMe}]^+$, 10), 278 (35), 235 (50), 183 (100), 155 (85), 129 (75), 77(50). HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_4$ (MH^+): 423.0919, found: 423.0914.

1-Nitro-diene *E,E*-3-66



To a 0°C solution of nitro-alcohol **3-90** (109 mg, 0.359 mmol) in CH₂Cl₂ (1.8 mL) was added MsCl (42 μL, 0.54 mmol) followed by dropwise addition of Et₃N (0.15 mL, 1.1 mmol). The reaction mixture was stirred at 0°C for 10 min and was then diluted with CH₂Cl₂ and saturated aqueous NaHCO₃. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). Organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (10→20% EtOAc/Hexanes) to yield *E,E*-**3-66** (70 mg, 68%) as a yellowish oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.55 (dd, 1H, *J* = 13.2, 11.5 Hz), 7.05 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz), 6.41 (dt, 1H, *J* = 15.4, 7.2 Hz), 6.20 (dd, 1H, *J* = 15.4, 11.5 Hz), 3.79 (dt, 1H, *J* = 9.9, 6.6 Hz), 3.67 (dt, 1H, *J* = 9.9, 6.6 Hz), 3.42 (s, 3H), 2.34 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.78 (quintet, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.54 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 149.7 (d), 139.0 (d), 137.8 (d), 136.9 (s), 123.8 (d), 119.1 (s), 63.6 (t), 51.8 (q), 29.8 (t), 28.2 (t), 24.1 (q), 23.9 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3108, 2990, 2948, 2849, 1641, 1512, 1342, 1159, 1142. LRMS (*m/z*, relative intensity) 303 (MNH₄⁺, 5), 233 (100), 202 (40), 131 (25), 95 (30). HRMS calcd for C₁₂H₂₃N₄O₅ (MNH₄⁺): 303.1668, found: 303.1677.

Synthesis of 1-amide-dienes *E,E*-**3-67** and *Z,E*-**3-67**

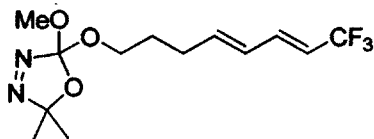


To a 0°C solution of dienoic acid **3-82** (2.00 g, 7.03 mmol) in CH₂Cl₂ (140 mL) was added HOBt (1.05 g, 7.74 mmol) and EDC·HCl (2.70 g, 14.1 mmol). Et₂NH (2.2 mL, 21 mmol) was then added dropwise and the mixture was stirred 14 h at room temperature. The reaction mixture was diluted with saturated aqueous NH₄Cl and the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 25 mL) and the organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (20→35% EtOAc/Hexanes) to give *E,E*-**3-67** (2.15 g, 90%) and *Z,E*-**3-67** (160 mg, 7%) as colorless oils. *Z,E*-**3-67** originates from the corresponding ester which was formed in minor proportion after the reaction between aldehyde **3-60** and phosphonate **3-46**.

***E,E*-3-67:** ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.27 (dd, 1H, $J = 15.4, 9.9$ Hz), 6.28-6.16 (m, 1H), 6.19 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 6.03 (dt, 1H, $J = 15.4, 6.6$ Hz), 3.77 (dt, 1H, $J = 9.4, 6.6$ Hz), 3.66 (dt, 1H, $J = 9.4, 6.6$ Hz), 3.50-3.32 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 2.25 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.75 (quintet, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.20 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.14 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 165.8 (s), 142.3 (d), 140.9 (d), 136.9 (s), 129.5 (d), 119.1 (d), 118.9 (s), 63.7 (t), 51.8 (q), 42.1 (t), 40.8 (t), 29.2 (t), 28.5 (t), 24.1 (q), 23.9 (q), 14.9 (q), 13.1 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2983, 2942, 2848, 1653, 1627, 1605, 1432, 1215, 1140. LRMS (m/z , relative intensity) 340 (MH^+ , 15), 271 (100), 165 (40), 157 (45), 132 (30). HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4$ (MH^+): 340.2236, found: 340.2231.

***Z,E*-3-67:** ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.58 (dd, 1H, $J = 14.3, 11.0$ Hz), 6.26 (d, 1H, $J = 14.3$ Hz), 6.15 (t, 1H, $J = 11.0$ Hz), 5.74 (dt, 1H, $J = 11.0, 7.2$ Hz), 3.75 (dt, 1H, $J = 9.4, 7.2$ Hz), 3.65 (dt, 1H, $J = 9.4, 7.2$ Hz), 3.44 (s, 3H), 3.43 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.37 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.38 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.72 (quintet, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.52 (s, 6H), 1.19 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.14 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 165.9 (s), 138.1 (d), 136.9 (d), 136.9 (s), 127.6 (d), 121.3 (d), 119.0 (s), 64.0 (t), 51.9 (q), 42.1 (t), 40.9 (t), 29.3 (t), 24.6 (t), 24.1 (q), 24.0 (q), 15.0 (q), 13.1 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2975, 2938, 2844, 1649, 1616, 1432, 1166, 1144. LRMS (m/z , relative intensity) 340 (MH^+ , 10), 308 (10), 270 (100), 212 (10). HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4$ (MH^+): 340.2236, found: 340.2242.

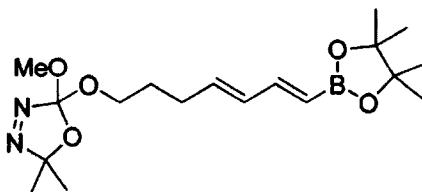
1- CF_3 -diene *E,E*-3-68



A solution of oxadiazoline **3-29** (75% w/w, 1.42 g, 5.65 mmol) in CH_2Cl_2 (11 mL) was rapidly added via cannula to a solution of alcohol **3-96** (815 mg, 4.52 mmol) and camphorsulfonic acid (53 mg, 0.23 mmol) in CH_2Cl_2 (18 mL). The reaction mixture was refluxed for 10 min and was then diluted with a saturated solution of aqueous NaHCO_3 . The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. In order to remove the corresponding carbonate (same R_f as the desired oxadiazoline), the crude mixture was allowed to stir 1 h at room temperature with an excess of K_2CO_3 (~1.5 g) in THF (20 mL) and MeOH (20 mL). The solids were filtered off, H_2O was added and most of the MeOH was evaporated under reduced pressure. The mixture was extracted with Et_2O (3 x 50 mL) and the organic layers were combined, washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and

concentrated under reduced pressure. The mixture was purified by flash chromatography on silica gel (2→8% Et₂O/Hexanes) to give the desired product *E,E*-3-68 (1.18 g, 85%) as a colorless liquid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.70 (ddq, 1H, *J* = 15.4, 9.9, 2.2 Hz), 6.10 (dd, 1H, *J* = 15.4, 9.9 Hz), 6.00 (dt, 1H, *J* = 15.4, 6.6 Hz), 5.59 (dq, 1H, *J* = 15.4, 7.2 Hz), 3.78 (dt, 1H, *J* = 9.9, 6.6 Hz), 3.67 (dt, 1H, *J* = 9.9, 6.6 Hz), 3.44 (s, 3H), 2.25 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.75 (quintet, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.55 (s, 3H), 1.54 (s, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 141.5 (d), 137.4 (d), 137.0 (s), 127.5 (d), 123.5 (s) [*q*, ¹*J*_{C-F} = 268.5 Hz], 119.0 (s), 116.6 (d) [*q*, ²*J*_{C-F} = 34.2 Hz], 63.7 (t), 51.8 (q), 29.1 (t), 28.5 (t), 24.1 (q), 23.9 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2989, 2949, 2856, 1752, 1668, 1452, 997, 909. LRMS (*m/z*, relative intensity) 326 (MNH₄⁺, 10), 309 (MH⁺, 2), 256 (40), 222 (100), 205 (40), 171 (25), 113 (25). HRMS calcd for C₁₃H₂₀F₃N₂O₃ (MH⁺): 309.1426, found: 309.1433.

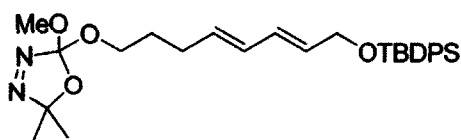
1-Boronic ester-diene *E,E*-3-69



A solution of vinyl iodide *E*-3-100 (380 mg, 1.22 mmol) in dry CH₃CN (7 mL) was added via cannula to a flask containing Ag(OAc) (221 mg, 1.33 mmol), Pd(OAc)₂ (14 mg, 0.061 mmol) and tri(*o*-tolyl)phosphine (37 mmol, 0.12 mmol). The mixture was cooled to -78°C and degassed using the freeze-pump-thaw method (2x). Vinylboronate 3-101 (0.31 mL, 1.8 mmol) was added and the mixture was degassed two more time. The reaction mixture was protected from light and stirred at 50°C for 21h. It was then diluted with Et₂O and filtered through celite®. H₂O was added to the filtrate and the mixture was extracted with Et₂O (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (2→5% EtOAc/Hexanes) to give *E,E*-3-69 (236 mg, 53%) as a colorless liquid. Vinyl boronate *E,E*-3-69 showed to be partially unstable on silica gel. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.97 (dd, 1H, *J* = 17.6, 10.4 Hz), 6.14 (dd, 1H, *J* = 15.4, 10.4 Hz), 5.86 (dt, 1H, *J* = 15.4, 6.6 Hz), 5.43 (d, 1H, *J* = 17.6 Hz), 3.75 (dt, 1H, *J* = 9.9, 6.6 Hz), 3.65 (dt, 1H, *J* = 9.9, 6.6 Hz), 3.44 (s, 3H), 2.20 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.72 (quintet, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.26 (s, 12H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 150.3 (d), 138.3 (d), 137.2 (s), 133.3 (d), 119.2 (s), 119.0 (d) (broad, confirmed by HMQC), 83.3 (s), 64.1 (t), 52.1 (q), 29.2 (t), 29.0 (t), 25.0 (q), 24.4 (q), 24.3 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹)

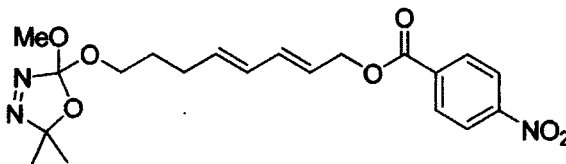
2989, 2944, 2856, 1607, 1365, 1324, 1209, 1145. LRMS (m/z , relative intensity) 367 (MH^+ , 1), 335 (5), 280 (45), 220 (35), 179 (35), 152 (55), 129 (65), 121 (75), 101 (90), 93 (90), 85 (100). HRMS calcd for $C_{18}H_{32}BN_2O_5$ (MH^+): 367.2404, found: 367.2405.

Silyl ether *E,E*-3-70



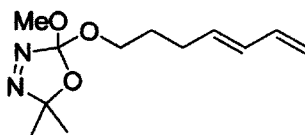
To a solution of **3-86** (600 mg, 2.22 mmol) and imidazole (378 mg, 5.55 mmol) in CH_2Cl_2 (11 mL) was slowly added TBDPSCI (0.68 mL, 2.7 mmol). The solution was stirred at room temperature for 2 h and the mixture was diluted with H_2O . The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (0→3% EtOAc/Hexanes) to give *E,E*-**3-70** (1.07 g, 95%) as a colorless oil. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.70-7.66 (m, 4H), 7.45-7.34 (m, 6H), 6.23 (dd, 1H, $J = 14.8, 10.4$ Hz), 6.06 (dd, 1H, $J = 14.8, 10.4$ Hz), 5.66 (dt, 1H, $J = 14.8, 5.0$ Hz), 5.63 (dt, 1H, $J = 14.8, 6.6$ Hz), 4.22 (d, 2H, $J = 5.0$ Hz), 3.77 (dt, 1H, $J = 9.9, 6.6$ Hz), 3.67 (dt, 1H, $J = 9.9, 6.6$ Hz), 3.46 (s, 3H), 2.17 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.73 (quintet, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.55 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.06 (s, 9H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 137.0 (s), 135.6 (d), 133.7 (s), 132.9 (d), 130.5 (d), 130.2 (d), 129.9 (d), 129.6 (d), 127.7 (d), 119.0 (s), 64.2 (t), 64.1 (t), 51.9 (q), 29.1 (t), 28.9 (t), 26.8 (q), 24.2 (q), 24.1 (q), 19.2 (s). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2949, 2856, 1461, 1152, 1112, 993, 701. LRMS (m/z , relative intensity) 526 (MNH_4^+ , 35), 456 (75), 274 (75), 200 (75), 149 (65), 107 (100). HRMS calcd for $C_{29}H_{44}N_3O_4Si$ (MNH_4^+): 526.3101, found: 526.3087.

Nitro ester *E,E*-3-71



To a solution of **3-86** (200 mg, 0.740 mmol) and DMAP (181 mg, 1.48 mmol) in CH₂Cl₂ (7.4 mL) was added 4-nitrobenzoyl chloride (178 mg, 0.962 mmol) at room temperature. The solution was then refluxed for 2 h and 1 N HCl was added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (10% EtOAc/Hexanes) to give the desired product *E,E*-**3-71** (247 mg, 80%) as a yellowish oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.31-8.27 (m, 2H), 8.27-8.19 (m, 2H), 6.36 (dd, 1H, *J* = 15.1, 10.4 Hz), 6.09 (dd, 1H, *J* = 14.8, 10.4 Hz), 5.83-5.70 (m, 2H), 4.87 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz), 3.77 (dt, 1H, *J* = 9.9, 6.6 Hz), 3.67 (dt, 1H, *J* = 9.9, 6.6 Hz), 3.45 (s, 3H), 2.20 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.73 (quintet, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 164.4 (s), 150.5 (s), 137.0 (s), 135.9 (d), 135.9 (s), 135.6 (d), 130.8 (d), 129.7 (d), 123.5 (d), 123.5 (d), 119.0 (s), 66.3 (t), 63.9 (t), 51.8 (q), 29.0 (t), 28.9 (t), 24.2 (q), 24.0 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3121, 2988, 2949, 2852, 1726, 1531, 1275, 719. LRMS (*m/z*, relative intensity) 437 (MNH₄⁺, 40), 200 (100), 167 (45), 149 (80), 107 (75). HRMS calcd for C₂₀H₂₉N₄O₇ (MNH₄⁺): 437.2036, found: 437.2043.

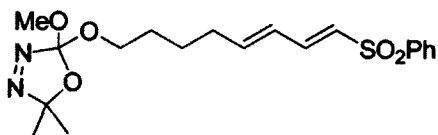
Diene *E*-**3-72**



A solution of **3-29** (65% w/w, 4.72 g, 16.3 mmol) in CH₂Cl₂ (47 mL) was rapidly added via cannula to a solution of the known alcohol **3-104** (914 mg, 8.15 mmol) and camphorsulfonic acid (110 mg, 0.410 mmol) in CH₂Cl₂ (47 mL). The reaction mixture was stirred 1 h at room temperature and a saturated solution of aqueous NaHCO₃ was added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂ (2 x 150 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (5% EtOAc/Hexanes) to give the desired product *E*-**3-72** (1.79 g, 91%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.30 (ddd, 1H, *J* = 17.0, 9.9, 9.9 Hz), 6.05 (dd, 1H, *J* = 15.4, 9.9 Hz), 5.68 (dt, 1H, *J* = 15.4, 6.6 Hz), 5.09 (d, 1H, *J* = 17.0 Hz), 4.97 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 3.80-3.62 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.17 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 1.73 (dt, 2H, *J* = 7.1, 6.6 Hz), 1.55 (s, 3H), 1.56 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 137.0 (d), 137.0 (s), 133.8 (d), 131.6 (d), 118.8 (s), 115.0 (t), 63.9 (t), 51.7 (q), 28.9 (t), 28.7 (t), 24.0 (q), 24.0 (q). IR (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3085,

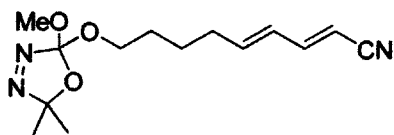
2989, 2948, 2846, 2365, 2343, 1458, 1211, 1139. LRMS (m/z , relative intensity) 240 (M^+ , 65), 198 (55), 184 (50), 129 (55), 91 (75), 81 (100). HRMS calcd for $C_{12}H_{20}N_2O_3$: 240.1474, found: 240.1474.

1-Sulfone-diene *E,E*-3-73



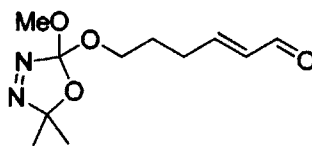
To a solution of dry LiBr (700 mg, 8.04 mmol) and diethyl phenylsulfonylmethylphosphonate **3-80** (1.96 g, 6.70 mmol) in CH_3CN (22 mL) was added Et_3N (1.03 mL, 7.37 mmol) at room temperature. The mixture was cooled to $0^\circ C$ and a solution of aldehyde **3-77** (1.72 g, 6.70 mmol) in CH_3CN (7 mL) was added via cannula. The resulting mixture was allowed to stir at room temperature for 20 h and was then diluted with Et_2O and saturated aqueous NH_4Cl . The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (2 x 100 mL). Organic layers were combined, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (20→30% $EtOAc/Hexanes$) to yield *E,E*-**3-73** (2.52 g, 96%) as a yellowish oil. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.92-7.83 (m, 2H), 7.64-7.49 (m, 3H), 7.23 (dd, 1H, $J = 14.9, 10.5$ Hz), 6.31-6.16 (m, 1H), 6.25 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz), 6.09 (dd, 1H, $J = 15.4, 10.5$ Hz), 3.76 (dt, 1H, $J = 9.9, 6.6$ Hz), 3.64 (dt, 1H, $J = 9.9, 6.6$ Hz), 3.43 (s, 3H), 2.20 (q, 2H, $J = 6.6$), 1.72-1.42 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 146.9 (d), 142.6 (d), 140.9 (s), 136.9 (s), 133.2 (d), 129.2 (d), 127.7 (d), 127.3 (d), 126.4 (d), 118.9 (s), 64.2 (t), 51.8 (q), 32.5 (t), 28.8 (t), 24.8 (t), 24.1 (q), 23.9 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 3058, 2990, 2945, 2852, 1642, 1447, 1312, 1144, 829. LRMS (m/z , relative intensity) 412 (MNH_4^+ , 20), 342 (85), 325 (100), 299 (15), 249 (10), 167 (15), 107 (20). HRMS calcd for $C_{19}H_{30}N_3O_5S$ (MNH_4^+): 412.1906, found: 412.1911.

1-Cyano-diene *E,E*-3-74



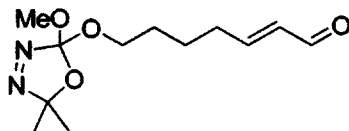
DBU (1.6 ml, 10 mmol) was added to a solution of amide **3-85** (993 mg, 3.34 mmol) in CH₂Cl₂ (33 mL). This solution was allowed to stir at room temperature for 10 min before the dropwise addition of ethyl dichlorophosphate (1.5 ml, 6.7 mmol). The reaction mixture was stirred for 1 h and was diluted with CH₂Cl₂ and saturated aqueous NH₄Cl. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). Organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (10% EtOAc/Hexanes) to give *E,E*-**3-74** (438 mg, 47%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.01-6.90 (m, 1H), 6.20-6.05 (m, 2H), 5.24 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz), 3.77 (dt, 1H, *J* = 9.4, 6.0 Hz), 3.66 (dt, 1H, *J* = 9.4, 6.0 Hz), 3.44 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 2H), 1.69-1.47 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 150.6 (d), 145.1 (d), 137.0 (s), 128.2 (d), 119.0 (s), 118.3 (s), 96.7 (d), 64.2 (t), 51.8 (q), 32.4 (t), 28.9 (t), 24.9 (t), 24.1 (q), 23.9 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2994, 2949, 2867, 2215, 1642, 1597, 1455, 1211, 1163. LRMS (*m/z*, relative intensity) 280 (MH⁺, 55), 227 (70), 210 (35), 195 (35), 134 (100), 92 (80). HRMS calcd for C₁₄H₂₂N₃O₃ (MH⁺): 280.1661, found: 280.1656.

Aldehyde **3-76**



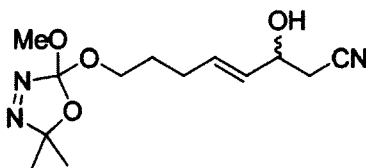
A solution of (triphenylphosphoranylidene)acetaldehyde (8.25 g, 27.1 mmol) and aldehyde **3-59** (2.93 g, 13.6 mmol) in benzene (90 mL) was refluxed for 24 h. Silica gel was then added to the mixture and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (5% Et₂O, 45% CH₂Cl₂, 50% Hexanes) to afford the desired product **3-76** (2.36 g, 72%) as a pale yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.50 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 6.85 (dt, 1H, *J* = 15.7, 6.6 Hz), 6.12 (dd, 1H, *J* = 15.7, 7.7 Hz), 3.82 (dt, 1H, *J* = 9.9, 6.6 Hz), 3.71 (dt, 1H, *J* = 9.9, 6.6 Hz), 3.43 (s, 3H), 2.44 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.83 (quint, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 193.9(d), 157.4(d), 136.9(s), 133.3(d), 119.2(s), 63.6(t), 51.8(q), 29.2(t), 27.7(t), 24.2(q), 23.9(q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2989, 2949, 2847, 1689, 1143, 505. LRMS (*m/z*, relative intensity) 260 (MNH₄⁺, 5), 243 (MH⁺, 2), 211 (M⁺-OMe, 10), 190 (80), 173 (25), 157 (60), 97 (100). HRMS calcd for C₁₁H₁₉N₂O₄ (MH⁺): 243.1345, found: 243.1343.

Aldehyde 3-77



A solution of (triphenylphosphoranylidene)acetaldehyde (9.54 g, 31.4 mmol) and aldehyde **3-60** (3.61 g, 15.7 mmol) in benzene (105 mL) was refluxed for 22 h. Silica gel was then added to the mixture and the solvent was evaporated under reduced pressure (dry loading). The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (5%→15% EtOAc/Hexanes) to afford the desired product **3-77** (1.99 g, 49%) as a pale yellow oil. For analysis purpose, an aliquot was repurified by preparative thin layer chromatography (50% AcOEt/Hexanes) to obtain pure **3-77**. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.50 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 6.83 (dt, 1H, $J = 15.9, 6.6$ Hz), 6.11 (dd, 1H, $J = 15.9, 7.7$ Hz), 3.79 (dt, 1H, $J = 9.9, 6.6$ Hz), 3.67 (dt, 1H, $J = 9.9, 6.6$ Hz), 3.44 (s, 3H), 2.36 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.76-1.56 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 194.0 (d), 158.1 (d), 137.0 (s), 133.2 (d), 119.1 (s), 64.1 (t), 51.8 (q), 32.2 (t), 28.9 (t), 24.3 (t), 24.3 (q), 23.9 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2990, 2949, 1691, 1208, 1136, 1099. LRMS (m/z , relative intensity) 274 (MNH_4^+ , 10), 204 (100), 187 (50), 111 (50). HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$ (MNH_4^+): 274.1767, found: 274.1773.

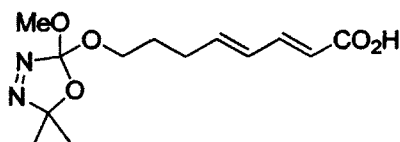
Cyano-alcohol 3-81



To a 0°C solution of *i*-Pr₂NH (230 μL , 1.65 mmol) in THF (3.3 mL) was added *n*-BuLi (2.4 M, 690 μL , 1.65 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 40 min then cooled to -78°C . Acetonitrile (90 μL , 1.7 mmol) in THF (3.3 mL) was added via cannula to the LDA solution and it was stirred at -78°C for 40 min. A solution of oxadiazoline **3-76** (200 mg, 0.826 mmol) in THF (4.1 mL) was added via cannula. The mixture was allowed to stir 1 h at -78°C then H_2O and a saturated aqueous solution of NH_4Cl were added. The mixture was extracted with Et_2O (3 x 50 mL) and the organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (30→40% EtOAc/Hexanes) to yield **3-81** (218 mg,

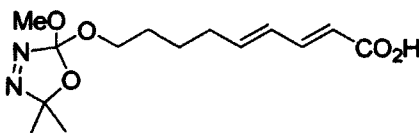
93%) as a yellowish oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.80 (dt, 1H, $J = 15.4, 7.2$ Hz), 5.56 (ddd, 1H, $J = 15.4, 6.0, 5.0$ Hz), 4.40 (quintet, 1H, $J = 6.0$ Hz), 3.71-3.81 (m, 1H), 3.57-3.68 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.51-2.65 (m, 2H), 2.32 (t, 1H, $J = 5.0$ Hz), 2.17 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.72 (quintet, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.53 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 137.0 (s), 133.7 (d), 130.1 (d), 119.0 (s), 117.2 (s), 68.6 (d), 63.7 (t), 51.9 (q), 28.5 (t), 26.1 (t), 24.1 (q), 24.1 (q), 24.0 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3624-3258, 2987, 2951, 2845, 2255, 1458, 1163, 1039, 974. **LRMS** (m/z , relative intensity) 268 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 1), 255 ($[\text{M}-\text{N}_2]^+$, 1), 180 (10), 157 (100), 129 (95), 120 (40), 97 (90), 79 (85). **HRMS** calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_4$ (MNH_4^+): 301.1876, found: 301.1883

Dienoic acid 3-82



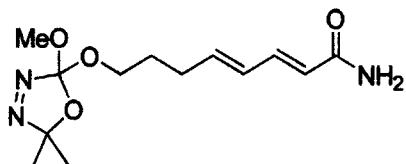
To a solution of oxadiazoline *E,E*-3-2 (500 mg, 1.68 mmol) in THF (11 mL) was added a solution of KOH (282 mg, 5.03 mmol) in H_2O (4 mL) and MeOH (4 mL) at room temperature. The mixture was allowed to stir for 20 h and the solution was diluted with Et_2O and 1N HCl (until pH \sim 1). The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 100 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to yield pure 3-82 (475 mg, 100%) as a yellowish oil. This product slowly decomposed upon standing and was therefore used immediately in subsequent reactions. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 11.79 (bs, 1H), 7.26 (dd, 1H, $J = 15.4, 9.9$ Hz), 6.21-6.04 (m, 2H), 5.72 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 3.78-3.52 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.21 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.69 (quintet, 2H; $J = 6.6$ Hz), 1.47 (s, 3H), 1.45 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 172.6 (s), 147.1 (d), 144.5 (d), 136.9 (s), 128.8 (d), 118.9 (s), 118.7 (d), 63.7 (t), 51.8 (q), 29.3 (t), 28.3 (t), 24.1 (q), 23.9 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3375-2700, 2664, 2575, 1691, 1638, 1616, 1417, 1136. **LRMS** (m/z , relative intensity) 302 (MNH_4^+ , 15), 233 (100), 215 (40), 198 (35), 132 (30). **HRMS** calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5$ (MNH_4^+): 302.1716, found: 302.1721.

Dienoic acid 3-83



To a solution of oxadiazoline *E,E*-3-3 (3.62 g, 11.6 mmol) in THF (77 mL) was added a solution of KOH (1.95 g, 34.8 mmol) in H₂O (26 mL) and MeOH (26 mL) at room temperature. The mixture was allowed to stir for 20 h and the solution was diluted with Et₂O and 1N HCl (until pH ~ 1). The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to yield pure 3-83 (2.87 g, 83%) as a yellowish oil. This product slowly decomposed upon standing and was therefore used immediately in subsequent reactions. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.33 (dd, 1H, *J* = 15.4, 9.9 Hz), 6.27-6.09 (m, 2H), 5.79 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 3.77 (dt, 1H, *J* = 9.9, 6.6 Hz), 3.66 (dt, 1H, *J* = 9.9, 6.6 Hz), 3.45 (s, 3H), 2.21 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.70-1.46 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.54 (s, 3H) (RCO₂H signal is missing). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.8 (s), 147.2 (d), 145.3 (d), 137.0 (s), 128.5 (d), 118.9 (s), 118.5 (d), 64.3 (t), 51.8 (q), 32.5 (t), 28.9 (t), 24.9 (t), 24.1 (q), 23.9 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3717-2331, 2993, 2949, 1690, 1637, 1615, 1417, 1266, 1156, 1001, 913. LRMS (*m/z*, relative intensity) 316 (MNH₄⁺, 15), 281 (40), 246 (40), 228 (100), 211 (80), 135 (35), 107 (35). HRMS calcd for C₁₄H₂₆N₃O₅ (MNH₄⁺): 316.1872, found: 316.1878.

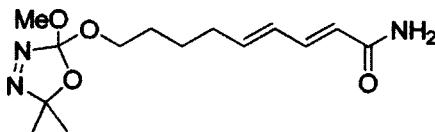
Amide 3-84



To a solution of carboxylic acid 3-82 (218 mg, 0.767 mmol) in THF (3 mL) was added a solution of KOH (46 mg, 0.82 mmol) in MeOH (0.5 mL) and H₂O (0.5 mL) at room temperature. The mixture was allowed to stir 10 min and the solvent was evaporated under reduced pressure. Residual MeOH and H₂O were removed by azeotropeing with toluene (2 x 10 mL) to yield the potassium salt of the carboxylic acid 3-82 as a white solid. To a solution of this potassium salt in CH₂Cl₂ (3 mL) was added oxalyl chloride (0.13 mL, 1.5 mmol) at 0°C and the reaction mixture was allowed to stir for 2 h at 0°C and 3 h at room temperature. The volatils were evaporated and the residu was dissolved in CDCl₃. A 28% aqueous NH₄OH solution was added and the mixture was stirred vigorously for 2 h at room temperature. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (90→100%

EtOAc/Hexanes) to give **3-84** (154 mg, 71%) as a white solid. **m.p.** 80-82°C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.11 (dd, 1H, $J = 15.4, 10.4$ Hz), 6.31 (bs, 1H), 6.11 (dd, 1H, $J = 14.8, 10.4$ Hz), 6.00 (dt, 1H, $J = 14.8, 6.6$ Hz), 5.97 (bs, 1H), 5.81 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 3.71 (dt, 1H, $J = 9.4, 6.6$ Hz), 3.60 (dt, 1H, $J = 9.4, 6.6$ Hz), 3.38 (s, 3H), 2.19 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.69 (quintet, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.49 (s, 3H), 1.47 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.7 (s), 142.1 (d), 142.1 (d), 136.9 (s), 128.8 (d), 121.4 (d), 119.0 (s), 63.7 (t), 51.8 (q), 29.2 (t), 28.5 (t), 24.1 (q), 23.9 (q). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3342, 3178, 2990, 2953, 2919, 2852, 1668, 1605, 1406, 1166, 1002. **LRMS** (m/z , relative intensity) 284 (MH^+ , 1), 252 (35), 214 (60), 197 (40), 137 (90), 121 (70), 93 (100), 77 (75). **HRMS** calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$ (MH^+): 284.1610, found: 284.1615.

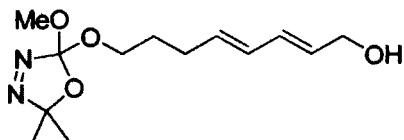
Amide 3-85



To a solution of dienoic acid **3-83** (2.67 g, 8.95 mmol) in THF (36 mL) was added a solution of KOH (500 mg, 8.95 mmol) in a minimum amount of MeOH at room temperature. The mixture was allowed to stir 10 min and the solvent was evaporated under reduced pressure. Residual MeOH and H_2O were removed by azeotropeing with toluene (2 x 10 mL) to yield the potassium salt of the carboxylic acid **3-83** as a white solid. To a solution of this potassium salt in CH_2Cl_2 (36 mL) was added oxalyl chloride (3.30 mL, 17.9 mmol) at 0°C and the reaction mixture was allowed to stir for 30 min at 0°C and 5 h at room temperature. The volatils were evaporated and the residue was dissolved in CHCl_3 . A 28% aqueous NH_4OH solution was added (excess) and the mixture was stirred for 64 h at room temperature. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (80% EtOAc/Hexanes) to give **3-85** (1.08 g, 40%) as a white solid. **m.p.** 89-91. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.20 (dd, 1H, $J = 15.4, 9.9$ Hz), 6.22-6.02 (m, 2H), 5.81 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 5.36 (br. s, 2H), 3.76 (dt, 1H, $J = 9.9, 6.6$ Hz), 3.66 (dt, 1H, $J = 9.9, 6.6$ Hz), 3.45 (s, 3H), 2.19 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.58-1.45 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.7 (s), 142.9 (d), 142.2 (d), 136.9 (s), 128.5 (d), 121.2 (d), 118.8 (s), 64.3 (t), 51.8 (q), 32.4 (t), 28.8 (t), 25.0 (t), 24.1 (q), 23.9 (q). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3331, 3170, 2990, 2949, 2863, 1676, 1605, 1402, 1144, 990, 908. **LRMS** (m/z ,

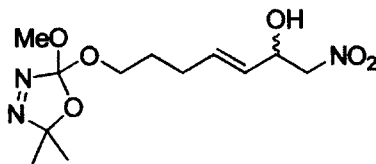
relative intensity) 298 (MH⁺, 1), 228 (100), 211 (20), 152 (20). HRMS calcd for C₁₄H₂₄N₃O₄ (MH⁺): 298.1767, found: 298.1773.

Alcohol 3-86



To a -78°C solution of ester *E,E*-3-2 (1.00 g, 3.35 mmol) in diethyl ether (67 mL) was added dropwise a solution of DIBAL-H (1 M in CH₂Cl₂, 9.7 mL, 9.7 mmol) over 10 min. After 20 min, 1 M NaOH was added and the mixture was allowed to warm at room temperature. The layers were separated and the organic layer was washed with H₂O and a saturated aqueous solution of Rochelle's salt. The combined aqueous layers were back-extracted with diethyl ether (2 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (50% Et₂O/Hexanes) to give 3-86 (884 mg, 98%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.21 (dd, 1H, *J* = 14.8, 10.4 Hz), 6.06 (dd, 1H, *J* = 14.8, 10.4 Hz), 5.73 (dt, 1H, *J* = 14.8, 6.6 Hz), 5.68 (dt, 1H, *J* = 14.8, 6.6 Hz), 4.16 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 3.76 (dt, 1H, *J* = 9.4, 6.6 Hz), 3.66 (dt, 1H, *J* = 9.4, 6.6 Hz), 3.45 (s, 3H), 2.17 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.71 (quintet, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.36 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 136.9 (s), 133.6 (d), 131.3 (d), 130.2 (d), 130.1 (d), 118.9 (s), 63.9 (t), 63.0 (t), 51.8 (q), 28.9 (t), 28.9 (t), 24.1 (q), 23.9 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3717-3081 (br.), 2949, 2856, 1452, 1156, 993. LRMS (*m/z*, relative intensity) 288 (MNH₄⁺, 5), 218 (35), 200 (45), 149 (60), 107 (100). HRMS calcd for C₁₃H₂₆N₃O₄ (MNH₄⁺): 288.1923, found: 288.1930.

Nitro-alcohol 3-90

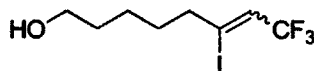


A solution of LiAlH₄ (31 mg, 0.83 mmol) in THF (12 mL) was stirred at 0°C for 30 min and MeNO₂ (1.1 mL, 21 mmol) was then added. The mixture was stirred at 0°C for another 30 min and a solution of

aldehyde **3-76** (1.00 g, 4.13 mmol) in THF (5 mL) was added via cannula. The reaction mixture was allowed to warm at room temperature and stirred for 24 h. The solution was diluted with Et₂O and saturated aqueous NH₄Cl. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 100 mL). Organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (20→30% EtOAc/Hexanes) to yield **3-90** (373 mg, 30%) as a yellowish oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.88 (dt, 1H, *J* = 15.4, 7.2 Hz), 5.54-5.42 (m, 1H), 4.82 (quintet, 1H, *J* = 6.0 Hz), 4.42 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 3.81-3.72 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.50 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz), 2.17 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.72 (quintet, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.54 (s, 3H), 1.54 (s, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 136.8 (s), 134.1 (d), 127.3 (d), 119.0 (s), 80.1 (t), 69.4 (d), 63.7 (t), 51.8 (q), 28.5 (t), 28.3 (t), 24.0 (q), 23.9 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3633-3174, 2993, 2949, 2847, 1558, 1209, 1165. LRMS (*m/z*, relative intensity) 321 (MNH₄⁺, 5), 251 (100), 204 (30), 190 (70), 157 (30), 97 (30). HRMS calcd for C₁₂H₂₅N₄O₆ (MNH₄⁺): 321.1774, found: 321.1776.

Vinyl iodide **3-93**



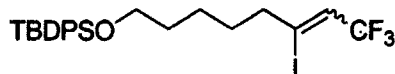
NaHCO₃ (2.84 g, 33.8 mmol) and Na₂S₂O₄ (5.89 g, 33.8 mmol) were added to a solution of alkyne **3-92** (2.53 g, 22.6 mmol) in CH₃CN (34 mL) and H₂O (23 mL). Gaseous CF₃I was then bubbled through the reaction mixture with an intense agitation for 10 min at 0°C and 30 min at 15°C. The resulting mixture was diluted with H₂O and was extracted with Et₂O (3 x 75 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Since both isomers of **3-93** were used in the following step, the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (1→3% Et₂O/CH₂Cl₂) without separation of the two isomers (5.21 g, 75%, **3-93major**: **3-93minor** = 71:29, ratio determined by ¹H NMR). For analysis purpose, **3-93major** and **3-93minor** were separated by flash chromatography on silica gel (10→20% EtOAc/Hexanes) to yield colorless oils.

3-93major: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.40 (q, 1H, *J* = 7.7 Hz), 3.66 (q, 2H, *J* = 6.0 Hz), 2.62 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.66-1.55 (m, 4H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.23 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 129.1 (d) [q, ²*J*_{C-F} = 34.2 Hz], 121.8 (s) [q, ¹*J*_{C-F} = 273.4 Hz], 120.5 (s), 62.6 (t), 40.5 (t), 32.3 (t), 29.3 (t), 24.5 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3567-3024, 2936, 2865, 1637, 1262, 1129. LRMS

(*m/z*, relative intensity) 326 (MNH₄⁺, 60), 229 (10), 161 (100), 143 (55), 121 (45). **HRMS** calcd for C₈H₁₆NF₃IO (MNH₄⁺): 326.0229, found: 326.0220.

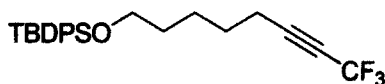
3-93minor: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.30 (q, 1H, *J* = 7.2 Hz), 3.66 (q, 2H, *J* = 6.0 Hz), 2.62 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.66-1.55 (m, 4H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.23 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 124.9 (d) [q, ²*J*_{C-F} = 34.2 Hz], 121.3 (s) [q, ¹*J*_{C-F} = 268.5 Hz], 115.8 (s), 62.6 (t), 46.7 (t), 32.2 (t), 28.7 (t), 24.3 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3567-3024, 2936, 2865, 1637, 1262, 1129. **LRMS** (*m/z*, relative intensity) 326 (MNH₄⁺, 60), 229 (10), 161 (100), 143 (55), 121 (45). **HRMS** calcd for C₈H₁₆NF₃IO (MNH₄⁺): 326.0229, found: 326.0220.

Silyl ether of 3-93



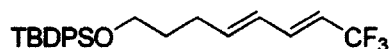
To a solution of **3-93** (6.30 g, 20.4 mmol) and imidazole (3.48 g, 51.1 mmol) in CH₂Cl₂ (68 mL) was slowly added TBDPSCl (6.18 g, 22.5 mmol). The solution was stirred at room temperature for 2 h and the mixture was diluted with H₂O. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (1→3% EtOAc/Hexanes) to give an inseparable mixture of isomers of the silyl ether of **3-93** (11.0 g, 97%, **major**: **minor** = 70:30, ratio determined by ¹H NMR) as a colorless oil. **Major isomer**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.68-7.65 (m, 4H), 7.45-7.34 (m, 6H), 6.39 (q, 1H, *J* = 7.7 Hz), 3.66 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 2.61-2.57 (m, 2H), 1.63-1.49 (m, 4H), 1.46-1.33 (m, 2H), 1.05 (s, 9H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 135.6 (d), 134.0 (s), 129.6 (d), 129.1 (d) [q, ²*J*_{C-F} = 34.2 Hz], 127.7 (d), 121.9 (s) [q, ¹*J*_{C-F} = 273.6 Hz], 120.9 (s), 63.5 (t), 40.7 (t), 32.2 (t), 29.4 (t), 28.7 (s), 26.9 (q), 24.6 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3077, 2940, 2856, 1637, 1425, 1253, 1107, 701. **LRMS** (*m/z*, relative intensity) 489 ([M-C₄H₉]⁺, 2), 271 (55), 229 (95), 201 (95), 144 (100), 77 (50). **HRMS** calcd for C₂₀H₂₁F₃IOSi (M-C₄H₉)⁺: 489.0358, found: 489.0365.

Alkyne 3-94



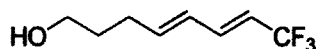
To a suspension of *t*-BuOK (3.56 g, 31.7 mmol) in benzene (79 mL) was added a solution of the silyl ether of **3-93** (9.90 g, 18.1 mmol) in benzene (72 mL) via cannula. The mixture was stirred at room temperature for 5 h and the solvent was evaporated. The mixture was purified by flash chromatography on silica gel (1→3% EtOAc/Hexanes) to give alkyne **3-94** (6.94 g, 92%) as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.71-7.67 (m, 4H), 7.48-7.37 (m, 6H), 3.69 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 2.38-2.25 (m, 2H), 1.75-1.40 (m, 6H), 1.08 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 135.7 (d), 134.1 (s), 129.8 (d), 127.9 (d), 114.4 (s) [q, $^1J_{\text{C-F}} = 258.9$ Hz], 89.3 (s), 68.7 (s) [q, $^2J_{\text{C-F}} = 51.3$ Hz], 63.6 (t), 32.0 (t), 28.7 (s), 27.0 (q), 25.2 (t), 19.4 (t), 18.1 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3059, 2940, 2861, 2264, 1470, 1288, 1143, 701, 608. **LRMS** (m/z , relative intensity) 361 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$, 5), 201 (35), 143 (100), 123 (35), 77 (55). **HRMS** calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{OSi}$ ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9$) $^+$: 361.1235, found: 361.1243.

Diene 3-95



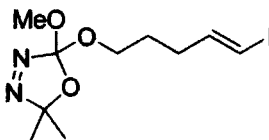
A solution of alkyne **3-94** (800 mg, 1.91 mmol) in toluene (19 mL) was added to $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (88 mg, 0.096 mmol) and PPh_3 (100 mg, 0.382 mmol). AcOH (210 mg, 3.50 mmol) was added and the mixture was bubbled with argon for 5 min. The solution was then stirred at 110°C for 9h and the solvent was evaporated. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (0→2% EtOAc/Hexanes) to give diene **3-95** (575 mg, 72%) as a yellowish oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.74-7.60 (m, 4H), 7.46-7.33 (m, 6H), 6.68 (ddq, 1H, $J = 15.4, 9.3, 1.6$ Hz), 6.05 (dd, 1H, $J = 15.4, 9.3$ Hz), 5.97 (dt, 1H, $J = 15.4, 6.6$ Hz), 5.56 (dq, 1H, $J = 15.4, 7.2$ Hz), 3.67 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.26 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.67 (quintet, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.05 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 142.5 (d), 137.7 (d) [q, $^3J_{\text{C-F}} = 7.3$ Hz], 135.6 (d), 133.9 (s), 129.7 (d), 127.7 (d), 127.2 (d), 123.6 (s) [q, $^1J_{\text{C-F}} = 268.7$ Hz], 116.3 (d) [q, $^2J_{\text{C-F}} = 34.2$ Hz], 62.9 (t), 31.5 (t), 29.1 (t), 26.9 (q), 19.3 (s). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3072, 2936, 2861, 1271, 1103, 701. **LRMS** (m/z , relative intensity) 361 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$, 5), 201 (35), 143 (100), 123 (35), 77 (50). **HRMS** calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{OSi}$ ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9$) $^+$: 361.1235, found: 361.1243.

Alcohol 3-96



To a solution of diene **3-95** (575 mg, 1.37 mmol) in THF (14 mL) at 0 °C was added TBAF (1 M in THF, 2.1 mL, 2.1 mmol). The reaction mixture was allowed to warm at room temperature and was stirred for 10 h. The solution was diluted with Et₂O and H₂O and the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 50 mL) and the organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (20→50% Et₂O/Pentane) to give the desired product **3-96** (147 mg, 60%) as a colorless liquid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.71 (ddq, 1H, *J* = 15.4, 9.9, 2.2 Hz), 6.12 (dd, 1H, *J* = 15.4, 9.9 Hz), 6.02 (dt, 1H, *J* = 15.4, 6.6 Hz), 5.60 (dq, 1H, *J* = 15.4, 7.2 Hz), 3.67 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 2.26 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.70 (quintet, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.31 (bs, 1H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 142.0 (d), 137.5 (d), 127.3 (d), 123.5 (s) [*q*, ¹*J*_{C-F} = 263.8 Hz], 116.4 (d) [*q*, ²*J*_{C-F} = 34.2 Hz], 61.7 (t), 31.4 (t), 28.9 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3611-3059, 2940, 2878, 1664, 1350, 1280, 1107, 993. LRMS (*m/z*, relative intensity) 180 (M⁺, 1), 162 ([M-H₂O]⁺, 25), 147 (25), 127 (40), 115 (25), 93 (100), 77 (50). HRMS calcd for C₈H₁₁F₃O : 180.0762, found: 180.0769.

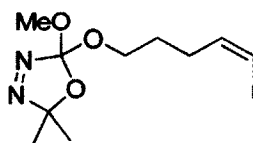
Vinyl iodide *E*-3-100



A solution of **3-29** (75% w/w, 665 mg, 2.65 mmol) in CH₂Cl₂ (1.7 mL) was rapidly added via cannula to a solution of the known alcohol *E*-**3-99** (432 mg, 2.04 mmol) and camphorsulfonic acid (24 mg, 0.10 mmol) in CH₂Cl₂ (6.8 mL). The reaction mixture was refluxed for 10 min and a saturated solution of aqueous NaHCO₃ was added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. In order to remove traces of the carbonate (same R_f as the desired oxadiazoline), the crude mixture was allowed to stir for 1 h at room temperature with an excess of K₂CO₃ (1.5 g) in THF (15 mL) and MeOH (15 mL). The solids were filtered off, H₂O was added and most of the MeOH was evaporated under reduced pressure. The mixture was extracted with Et₂O (3 x 50 mL) and the organic layers were combined, washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash chromatography on silica gel (0→4% EtOAc/Hexanes) to give the desired product *E*-**3-100** (633 mg, 100%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.50 (dt, 1H, *J* = 14.3, 6.6 Hz), 6.03 (d, 1H, *J* = 14.3 Hz), 3.76 (dt,

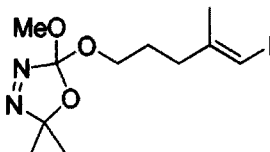
1H, $J = 9.9, 6.6$ Hz), 3.65 (dt, 1H, $J = 9.9, 6.6$ Hz), 3.44 (s, 3H), 2.15 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.71 (quintet, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.55 (s, 3H), 1.54 (s, 3H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 145.3 (d), 136.9 (s), 118.9 (s), 75.4 (d), 63.4 (t), 51.8 (q), 32.4 (t), 28.1 (t), 24.1 (q), 24.0 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 3059, 2989, 2953, 2847, 1447, 1377, 1138, 904. LRMS (m/z , relative intensity) 358 (MNH_4^+ , 10), 309 (30), 288 (100), 195 (60), 127 (55). HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{IN}_3\text{O}_3$ (MNH_4^+): 358.0628, found: 358.0619.

Vinyl iodide Z-3-100



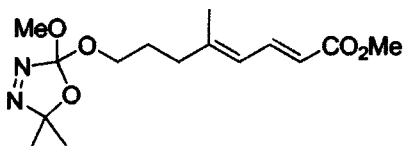
A solution of oxadiazoline **3-29** (75% w/w, 1.35 g, 5.40 mmol) in CH_2Cl_2 (3.6 mL) was rapidly added via cannula to a solution of the known alcohol **Z-3-99** (880 mg, 4.15 mmol) and camphorsulfonic acid (48 mg, 0.21 mmol) in CH_2Cl_2 (14 mL). The reaction mixture was refluxed for 1 h. To allow completion of the reaction, more **3-29** (75% w/w, 337 mg, 1.34 mmol) and camphorsulfonic acid (48 mg, 0.21 mmol) were added and the mixture was refluxed for an additional 15 min. The solution was then diluted with a saturated solution of aqueous NaHCO_3 and the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. In order to remove traces of the corresponding carbonate (same R_f as the desired oxadiazoline), the crude product was allowed to stir 1.5 h at room temperature with an excess of K_2CO_3 (1.5 g) in THF (15 mL) and MeOH (15 mL). The solids were filtered off, H_2O was added and most of the MeOH was evaporated under reduced pressure. The mixture was extracted with Et_2O (3 x 50 mL) and the organic layers were combined, washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash chromatography on silica gel (0→5% EtOAc/Hexanes) to give **Z-3-100** (923 mg, 65%) as a colorless oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.25-6.15 (m, 2H), 3.79 (dt, 1H, $J = 9.9, 6.6$ Hz), 3.67 (dt, 1H, $J = 9.9, 6.6$ Hz), 3.46 (s, 3H), 2.23 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.76 (quintet, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.55 (s, 6H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 140.1 (d), 136.9 (s), 118.8 (s), 83.2 (d), 63.7 (t), 51.8 (q), 31.3 (t), 27.8 (t), 24.1 (q), 23.9 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 3072, 2993, 2953, 2896, 2847, 1452, 1147, 909. LRMS (m/z , relative intensity) 358 (MNH_4^+ , 3), 288 (95), 195 (100), 127 (60). HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{IN}_3\text{O}_3$ (MNH_4^+): 358.0628, found: 358.0619.

Vinyl iodide 3-106



A solution of **3-29** (75% w/w, 1.00 g, 4.00 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL) was rapidly added via cannula to a solution of the known vinyl iodide **3-105** (724 mg, 3.20 mmol) and camphorsulfonic acid (19 mg, 0.080 mmol) in CH_2Cl_2 (13 mL). The reaction mixture was refluxed for 40 min and was then diluted with a saturated solution of aqueous NaHCO_3 . The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (2→5% EtOAc/Hexanes) to give the desired product **3-106** (1.11 g, 98%) as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.91 (s, 1H), 3.73 (dt, 1H, $J = 9.4, 6.6$ Hz), 3.63 (dt, 1H, $J = 9.4, 6.6$ Hz), 3.44 (s, 3H), 2.29 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.83 (s, 3H), 1.76 (quintet, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.54 (s, 3H), 1.54 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 146.9 (s), 137.0 (s), 119.0 (s), 75.3 (d), 63.7 (t), 51.9 (q), 35.8 (t), 27.5 (t), 24.2 (q), 24.0 (q), 23.8 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2987, 2947, 2847, 1452, 1211, 1161, 1142. LRMS (m/z , relative intensity) 372 (MNH_4^+ , 30), 355 (MH^+ , 1), 302 (100), 209 (80), 141 (30). HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{IN}_3\text{O}_3$ (MNH_4^+): 372.0784, found: 372.0773.

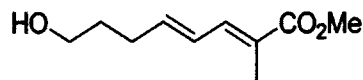
4-Methyl-diene 3-107



To a mixture of vinyl iodide **3-106** (100 mg, 0.282 mmol) and methyl acrylate (0.050 mL, 0.56 mmol) in anhydrous degassed DMF (1 mL) were added successively anhydrous tetrabutylammonium chloride (78 mg, 0.28 mmol), anhydrous K_2CO_3 (98 mg, 0.71 mmol) and $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.5 mg, 0.016 mmol). The mixture was stirred for 5 h at room temperature and more methyl acrylate (0.050 mL, 0.56 mmol) was added in order to get completion. After 2 more hours, H_2O was added and the mixture was extracted with Et_2O (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica

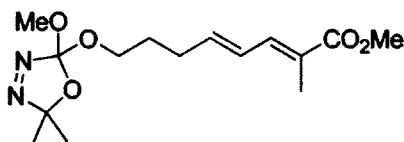
gel (5→10% EtOAc/Hexanes) to give the desired product **3-107** (73 mg, 83%) as a colorless oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.54 (dd, 1H, $J = 15.4, 11.5$ Hz), 5.98 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz), 5.76 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 3.73 (dt, 1H, $J = 9.9, 6.6$ Hz), 3.71 (s, 3H), 3.62 (dt, 1H, $J = 9.9, 6.6$ Hz), 3.42 (s, 3H), 2.20 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.86 (s, 3H), 1.76 (quintet, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.52 (s, 3H), 1.51 (s, 3H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.0 (s), 148.8 (s), 140.9 (d), 137.0 (s), 123.5 (d), 119.0 (s), 118.7 (d), 63.9 (t), 51.8 (q), 51.4 (q), 36.4 (t), 27.4 (t), 24.1 (q), 23.9 (q), 17.2 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2989, 2953, 2847, 1717, 1642, 1271, 1147. LRMS (m/z , relative intensity) 330 (MNH_4^+ , 55), 281 ($[\text{M}-\text{OMe}]^+$, 40), 260 (100), 211 (90). HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5$ (MNH_4^+): 330.2029, found: 330.2035.

Alcohol 3-112



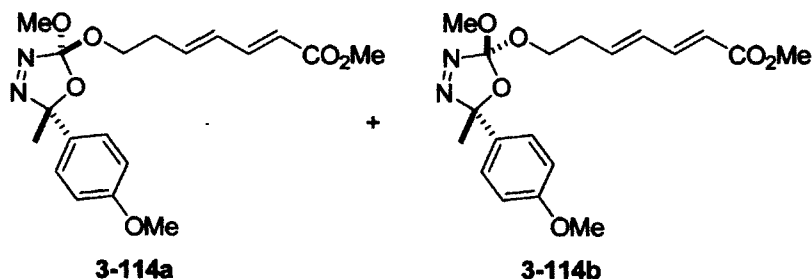
Dry argon was bubbled through a solution of the known stannane **3-108** (675 mg, 1.80 mmol) and the known vinyl bromide **3-111** (419 mg, 2.34 mmol) in anhydrous degassed DMF (9 mL) for 5 min. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (104 mg, 0.0900 mmol) and copper iodide (17 mg, 0.090 mmol) were added and the vial was sealed. The reaction mixture was stirred for 8 h at 70 °C. The brown solution was then diluted in Et_2O and a solution of 28% aqueous NH_4OH and saturated aqueous NH_4Cl (9:1) was added. The mixture was extracted with Et_2O (3 x 25 mL) and the organic layers were combined, washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was filtered through a $\text{SiO}_2:\text{KF}$ (5:2) plug and eluted with 50% $\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexanes}$. The resulting product was purified by flash chromatography on silica gel (30→60% $\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexanes}$) to give **3-112** (230 mg, 69%) as a colorless oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.16 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz), 6.38 (dd, 1H, $J = 14.8, 11.0$ Hz), 6.08 (dt, 1H, $J = 14.8, 7.2$ Hz), 3.75 (s, 3H), 3.73-3.63 (m, 2H), 2.30 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.93 (s, 3H), 1.72 (quintet, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.30 (bs, 1H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.1 (s), 142.3 (d), 138.7 (d), 126.2 (d), 124.9 (s), 61.9 (t), 51.7 (q), 31.7 (t), 29.5 (t), 12.5 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 3647-3112, 2940, 2878, 1699, 1637, 1443, 1244, 1107. LRMS (m/z , relative intensity) 184 (M^+ , 65), 125 (100), 107 (80), 79 (80). HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$: 184.1099, found: 184.1105.

1-Methyl-diene 3-113



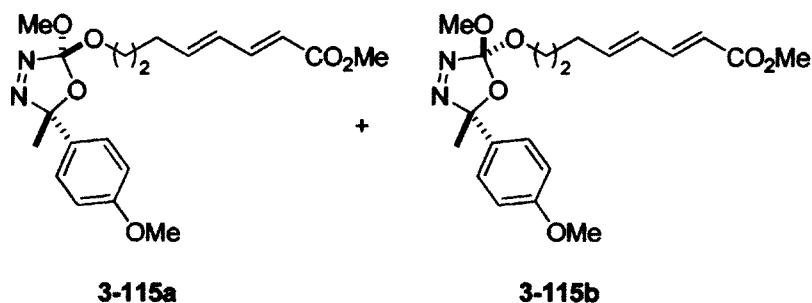
A solution of **3-29** (75% w/w, 398 mg, 1.59 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was rapidly added via cannula to a solution of alcohol **3-112** (225 mg, 1.22 mmol) and camphorsulfonic acid (14 mg, 0.061 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL). The reaction mixture was refluxed for 15 min and was then diluted with a saturated solution of aqueous NaHCO_3 . The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. In order to remove the carbonate (same R_f as the desired oxadiazoline), the crude mixture was allowed to stir 1.5 h at room temperature with an excess of K_2CO_3 (1.5 g) in THF (15 mL) and MeOH (20 mL). The solids were filtered off, H_2O was added and most of the MeOH was evaporated under reduced pressure. The mixture was extracted with Et_2O (3 x 25 mL) and the organic layers were combined, washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The mixture was purified by flash chromatography on silica gel (7→15% EtOAc/Hexanes) to give the desired product **3-113** (240 mg, 63%) as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.14 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz), 6.35 (dd, 1H, $J = 14.8, 11.0$ Hz), 6.04 (dt, 1H, $J = 14.8, 6.6$ Hz), 3.77 (dt, 1H, $J = 9.9, 6.6$ Hz), 3.74 (s, 3H), 3.67 (dt, 1H, $J = 9.9, 6.6$ Hz), 3.44 (s, 3H), 2.28 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.91 (s, 3H), 1.75 (quintet, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.54 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.9 (s), 141.5 (d), 138.4 (d), 137.0 (s), 126.6 (d), 125.1 (s), 118.9 (s), 63.7 (t), 51.8 (q), 51.6 (q), 29.5 (t), 28.6 (t), 24.1 (q), 23.9 (q), 12.5 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2997, 2958, 2852, 1708, 1240, 1156, 1107. LRMS (m/z , relative intensity) 330 (MNH_4^+ , 25), 260 (100), 211 (25), 131 (20). HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5$ (MNH_4^+): 330.2029, found: 330.2016.

Arylmethyl oxadiazolines **3-114a** and **3-114b**



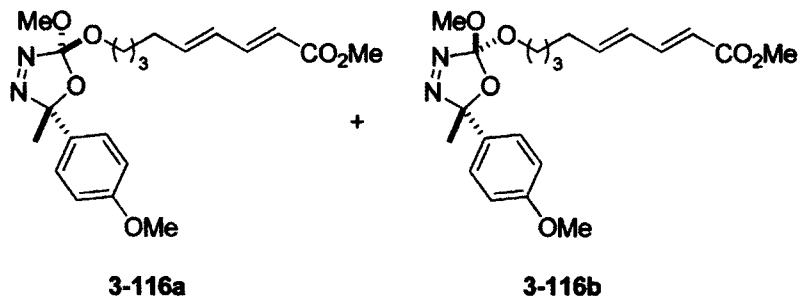
A solution of oxadiazoline **3-33a** (915 mg, 3.26 mmol) in CH₂Cl₂ (3.8 mL) was added via cannula to a solution of alcohol *E,E*-**3-43** (400 mg, 2.56 mmol) in CH₂Cl₂ (8.5 mL). Camphorsulfonic acid (52 mg, 0.22 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. A saturated solution of aqueous NaHCO₃ was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure (at 30°C). The product, which showed to slowly decompose at room temperature, was purified by flash chromatography on silica gel (5→12% EtOAc/Hexanes) to give **3-114a** and **3-114b** as an inseparable mixture of isomers (594 mg, 62%, **3-114a**:**3-114b** = 83:17, ¹H NMR ratio) as a colorless oil. **3-114a**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.51-7.43 (m, 2H), 7.26 (dd, 1H, *J* = 15.4, 10.4 Hz), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.28 (dd, 1H, *J* = 15.4, 10.4 Hz), 6.13 (dt, 1H, *J* = 15.4, 7.2 Hz), 5.83 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 4.01 (dt, 1H, *J* = 9.9, 6.6 Hz), 3.91 (dt, 1H, *J* = 9.9, 6.6 Hz), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.55 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.77 (s, 3H). ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ (ppm) 7.55-7.49 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H, *J* = 15.4, 11.0 Hz), 6.77-6.70 (m, 2H), 5.90-5.74 (m, 1H), 5.82 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 5.63 (dt, 1H, *J* = 15.4, 6.6 Hz), 3.84 (dt, 1H, *J* = 9.4, 6.6 Hz), 3.73 (dt, 1H, *J* = 9.4, 6.6 Hz), 3.42 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.12 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.65 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.6 (s), 159.9 (s), 144.8 (d), 139.8 (d), 138.3 (s), 130.6 (d), 130.6 (s), 126.7 (d), 121.4 (s), 120.0 (d), 114.1 (d), 63.8 (t), 55.4 (q), 52.4 (q), 51.6 (q), 33.3 (t), 26.7 (q). ¹³C NMR (101 MHz, C₆D₆) δ (ppm) 166.9 (s), 160.1 (s), 144.6 (d), 139.4 (d), 138.9 (s), 131.0 (s), 130.5 (d), 126.8 (d), 121.3 (s), 120.2 (d), 114.1 (d), 63.7 (t), 54.7 (q), 51.9 (q), 50.9 (q), 33.2 (t), 26.5 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2994, 2952, 2900, 2840, 1717, 1646, 1613, 1513, 1256, 1141. Relative stereochemistry of major isomer **3-114a** was confirmed by NOESY analysis.

Arylmethyl oxadiazolines **3-115a** and **3-115b**



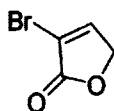
A solution of oxadiazoline **3-33a** (343 mg, 1.22 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was rapidly added via cannula to a solution of alcohol *E,E*-**3-51** (160 mg, 0.940 mmol) and camphorsulfonic acid (11 mg, 0.047 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL). The reaction mixture was refluxed for 30 min and a saturated solution of aqueous NaHCO₃ was added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure (at 30°C). In order to remove excess of **3-33a** and traces of the carbonate (same R_f as the desired oxadiazoline), the crude mixture was allowed to stir 30 min at room temperature with K₂CO₃ (~1 g) in MeOH (15 mL). The solids were filtered off, H₂O was added and most of the MeOH was evaporated under reduced pressure (at 30°C). The mixture was extracted with Et₂O (3 x 50 mL) and the organic layers were combined, washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure (at 30°C). The product, which showed to slowly decompose at room temperature, was purified by flash chromatography on silica gel (5→15% EtOAc/Hexanes) to give **3-115a** and **3-115b** as an inseparable mixture of isomers (201 mg, 55%, **3-115a**:**3-115b** = 89:11, ¹H NMR ratio) as a colorless oil. **3-115a**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.51-7.44 (m, 2H), 7.26 (dd, 1H, *J* = 15.4, 10.4 Hz), 6.93-6.87 (m, 2H), 6.27-6.00 (m, 2H), 5.80 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 3.91 (dt, 1H, *J* = 9.9, 6.6 Hz), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.30 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.81 (quintet, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.78 (s, 3H). ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ (ppm) 7.57-7.52 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H, *J* = 15.4, 11.0 Hz), 6.77-6.71 (m, 2H), 5.89-5.78 (m, 1H), 5.85 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 5.58 (dt, 1H, *J* = 15.4, 7.2 Hz), 3.83 (dt, 1H, *J* = 9.9, 7.2 Hz), 3.72 (dt, 1H, *J* = 9.9, 7.2 Hz), 3.44 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.92 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.68 (s, 3H), 1.45 (quintet, 2H, *J* = 7.2 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.5 (s), 159.7 (s), 144.9 (d), 143.1 (d), 138.2 (s), 130.4 (s), 129.0 (d), 126.4 (d), 121.0 (s), 119.2 (d), 113.8 (d), 64.0 (t), 55.2 (q), 52.1 (q), 51.4 (q), 29.3 (t), 28.5 (t), 26.5 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2993, 2953, 2847, 1717, 1642, 1611, 1514, 1258, 1143.

Arylmethyl oxadiazolines **3-116a** and **3-116b**



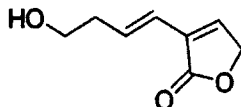
A solution of oxadiazoline **3-33b** (411 mg, 1.47 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) was added via cannula to a solution of alcohol *E,E*-**3-52** (208 mg, 1.13 mmol) in CH₂Cl₂ (3.8 mL). Camphorsulfonic acid (13 mg, 0.056 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature. A saturated solution of aqueous NaHCO₃ was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure (at 30°C). In order to remove excess of **3-33b** and traces of the carbonate (same R_f as the desired oxadiazoline), the crude mixture was allowed to stir 30 min at room temperature with K₂CO₃ (~1 g) in MeOH (15 mL). The solids were filtered off, H₂O was added and most of the MeOH was evaporated under reduced pressure (at 30°C). The mixture was extracted with Et₂O (3 x 50 mL) and the organic layers were combined, washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure (at 30°C). The product, which showed to slowly decompose at room temperature, was purified by flash chromatography on silica gel (5→10% EtOAc/Hexanes) to give **3-116a** and **3-116b** as an inseparable mixture of isomers (255 mg, 56%, **3-116a**:**3-116b** = 77:23, ¹H NMR ratio) as a colorless oil. **3-116a**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.51-7.44 (m, 2H), 7.26 (dd, 1H, *J* = 15.4, 9.9 Hz), 6.93-6.87 (m, 2H), 6.24-6.00 (m, 2H), 5.80 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 3.90 (dt, 1H, *J* = 9.4, 6.6 Hz), 3.81 (s, 3H), 3.80 (dt, 1H, *J* = 9.4, 6.6 Hz), 3.74 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.22 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.78 (s, 3H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H). ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ (ppm) 7.58-7.52 (m, 2H), 7.43 (dd, 1H, *J* = 15.4, 11.0 Hz), 6.77-6.71 (m, 2H), 5.88-5.77 (m, 1H), 5.86 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 5.59 (dt, 1H, *J* = 15.4, 7.2 Hz), 3.89 (dt, 1H, *J* = 9.4, 6.6 Hz), 3.78 (dt, 1H, *J* = 9.4, 6.6 Hz), 3.44 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 1.77 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.70 (s, 3H), 1.48-1.35 (m, 2H), 1.32-1.19 (m, 2H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.6 (s), 159.7 (s), 145.1 (d), 144.0 (d), 138.2 (s), 130.5 (s), 128.7 (d), 126.4 (d), 121.0 (s), 119.0 (d), 113.8 (d), 64.6 (t), 55.2 (q), 52.1 (q), 51.4 (q), 32.5 (t), 28.9 (t), 26.5 (q), 25.0 (t). ¹³C NMR (101 MHz, C₆D₆) δ (ppm) 167.0 (s), 160.1 (s), 145.1 (d), 143.7 (d), 139.0 (s), 131.1 (s), 128.8 (d), 126.8 (d), 121.1 (s), 119.5 (d), 114.1 (d), 64.6 (t), 54.7 (q), 51.9 (q), 50.9 (q), 32.5 (t), 29.1 (t), 26.5 (q), 25.2 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2994, 2949, 2844, 1718, 1643, 1613, 1513, 1251, 1140.

Bromolactone **3-129**



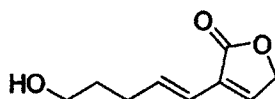
To a solution of 2(5H)-furanone **3-128** (6.37 g, 75.8 mmol) in benzene (76 mL) was added bromine (3.9 mL, 76 mmol) at room temperature. The solution was stirred for 69 h and was then cooled to 0°C. Pyridine (18.0 mL, 223 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred at 0°C for 2 h and at room temperature for another 2 h. The reaction mixture was cooled to 0°C, filtered on a silica gel pad (to remove the pyridine salts) and rinsed with Et₂O. The filtrate, after solvent removal, was purified by flash chromatography on silica gel (20→30% EtOAc/Hexanes) to give **3-129** (10.1 g, 82%) as a white/yellowish solid. Spectroscopic data were identical with those previously reported in the literature.²¹²

Alcohol 3-132



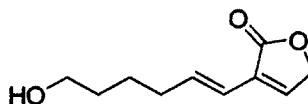
Dry argon was bubbled through a solution of the known stannane **3-130** (2.00 g, 5.54 mmol), bromolactone **3-129** (820 mg, 5.03 mmol), Pd(PPh₃)₄ (582 mg, 0.503 mmol) and copper iodide (1.58 g, 8.31 mmol) in anhydrous degassed DMF (50 mL) for 1 h. The reaction mixture was stirred 6 more hours at room temperature, diluted with Et₂O (300 mL) and filtered on celite®. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and most of the DMF was removed under high vacuum at 45°C. The crude mixture was purified twice by flash chromatography on silica gel (20→70% EtOAc/Hexanes) to give **3-132** (703 mg, 91%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.20 (s, 1H), 6.81 (dt, 1H, *J* = 16.0, 6.6 Hz), 6.24 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 4.82 (s, 2H), 3.75 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 2.44 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.67 (bs, 1H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.9 (s), 143.9 (d), 134.2 (d), 128.8 (s), 120.4 (d), 70.0 (t), 61.2 (t), 36.5 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3701-3125, 3091, 2934, 2877, 1755, 1659, 1445, 1350, 1091, 1050, 974. LRMS (*m/z*, relative intensity) 172 (MNH₄⁺, 10), 155 (MH⁺, 95), 124 (100), 79 (35). HRMS calcd for C₈H₁₁O₃ (MH⁺): 155.0708, found: 155.0713.

Alcohol 3-133



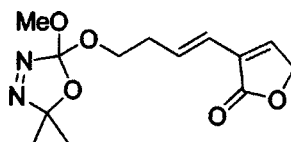
Dry argon was bubbled through a solution of the known stannane **3-108** (2.12 g, 5.65 mmol), bromolactone **3-129** (837 mg, 5.14 mmol), Pd(PPh₃)₄ (594 mg, 0.514 mmol) and copper iodide (1.61 g, 8.48 mmol) in anhydrous degassed DMF (51 mL) for 1 h. The reaction mixture was stirred 6 more hours at room temperature, diluted with Et₂O (400 mL) and filtered on celite[®]. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and most of the DMF was removed under high vacuum at 45 °C. The crude mixture was purified twice by flash chromatography on silica gel (50→80% EtOAc/Hexanes) to give **3-133** (690 mg, 80%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.16 (s, 1H), 6.83 (dt, 1H, *J* = 15.4, 6.6 Hz), 6.17 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 4.81 (s, 2H), 3.68 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 2.28 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.73 (quintet, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.35 (t, 1H, *J* = 5.0 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.7 (s), 142.8 (d), 137.5 (d), 129.3 (s), 118.8 (d), 69.8 (t), 61.9 (t), 31.6 (t), 29.6 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3638-3130, 3086, 2936, 2869, 1743, 1443, 1346, 1090, 1054. LRMS (*m/z*, relative intensity) 168 (M⁺, 60), 150 (10), 123 (70), 104 (65), 93 (100), 77 (80). HRMS calcd for C₉H₁₂O₃: 168.0786, found: 168.0791.

Alcohol **3-134**



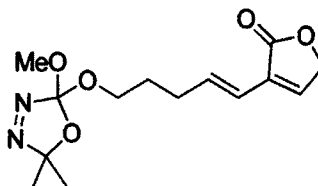
Dry argon was bubbled through a solution of the known stannane **3-131** (3.94 g, 10.1 mmol), bromolactone **3-129** (1.50 g, 9.20 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1.06 g, 0.920 mmol) and copper iodide (2.89 g, 15.2 mmol) in anhydrous degassed DMF (92 mL) for 1 h. The reaction mixture was stirred 10 more hours at room temperature, diluted with Et₂O (400 mL) and filtered on celite[®]. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and most of the DMF was removed under high vacuum at 45°C. The crude mixture was purified twice by flash chromatography on silica gel (20→80% EtOAc/Hexanes) to give **3-134** (1.55 g, 92%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.15 (s, 1H), 6.79 (dt, 1H, *J* = 15.9, 7.2 Hz), 6.13 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz), 4.80 (s, 2H), 3.64 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 2.20 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.64-1.46 (m, 5H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.9 (s), 143.3 (d), 137.6 (d), 128.8 (s), 118.5 (d), 69.9 (t), 61.9 (t), 32.9 (t), 31.9 (t), 24.8 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3705-3117, 3091, 2934, 2862, 1752, 1349, 1083, 1050. LRMS (*m/z*, relative intensity) 182 (M⁺, 15), 164 (25), 136 (30), 123 (60), 91 (75), 79 (100). HRMS calcd for C₁₀H₁₄O₃: 182.0943, found: 182.0945.

Lactone 3-135



A solution of oxadiazoline **3-29** (75% w/w, 984 mg, 3.92 mmol) in CH_2Cl_2 (6.3 mL) was rapidly added via cannula to a solution of **3-132** (403 mg, 2.61 mmol) and camphorsulfonic acid (30 mg, 0.13 mmol) in CH_2Cl_2 (26 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and was then diluted with a saturated solution of aqueous NaHCO_3 . The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (15→30% EtOAc/Hexanes) to give **3-135** (575 mg, 78%) as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.16 (t, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.71 (dt, 1H, $J = 16.0, 7.0$ Hz), 6.16 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 4.76 (t, 2H, $J = 2.0$ Hz), 3.82 (dt, 1H, $J = 9.6, 7.0$ Hz), 3.71 (dt, 1H, $J = 9.6, 7.0$ Hz), 3.37 (s, 3H), 2.44 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 1.49 (s, 3H), 1.47 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 172.6 (s), 143.7 (d), 137.1 (s), 133.7 (d), 129.2 (s), 120.9 (d), 119.4 (s), 70.0 (t), 63.7 (t), 52.1 (q), 33.7 (t), 24.4 (q), 24.2 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 3090, 2989, 2949, 2900, 2856, 1755, 1453, 1211, 1157, 1085. LRMS (m/z , relative intensity) 241 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5]^+$, 5), 196 (10), 137 (95), 119 (50), 91 (100), 77 (85). HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5$ ($\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5$) $^+$: 241.0824, found: 241.0822.

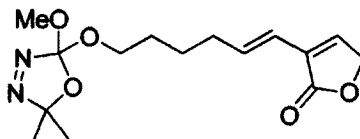
Lactone 3-136



A solution of oxadiazoline **3-29** (75% w/w, 1.14 g, 4.56 mmol) in CH_2Cl_2 (9 mL) was rapidly added via cannula to a solution of alcohol **3-133** (590 mg, 3.51 mmol) and camphorsulfonic acid (41 mg, 0.18 mmol) in CH_2Cl_2 (35 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 50 min and was then diluted with a saturated solution of aqueous NaHCO_3 . The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash

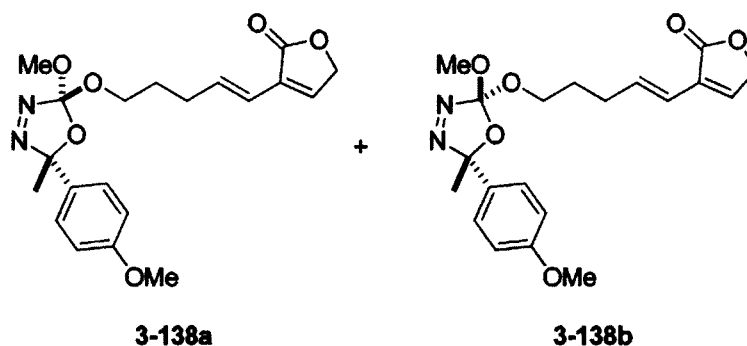
chromatography on silica gel (15→30% EtOAc/Hexanes) to give **3-136** (932 mg, 90%) as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.15 (t, 1H, $J = 2.2$ Hz), 6.79 (dt, 1H, $J = 15.9, 6.6$ Hz), 6.15 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 4.81 (s, 2H), 3.77 (dt, 1H, $J = 9.4, 6.6$ Hz), 3.67 (dt, 1H, $J = 9.4, 6.6$ Hz), 3.45 (s, 3H), 2.26 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.77 (quintet, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.54 (s, 3H), 1.54 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 172.4 (s), 143.0 (d), 136.8 (d), 136.8 (s), 129.1 (s), 119.2 (d), 118.9 (s), 69.7 (t), 63.8 (t), 51.8 (q), 29.6 (t), 28.5 (t), 24.1 (q), 23.9 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2989, 2949, 2852, 1757, 1452, 1213, 1156, 1085. **LRMS** (m/z , relative intensity) 314 (MNH_4^+ , 1), 265 (10), 244 (25), 227 (100), 151 (25), 105 (20). **HRMS** calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5$ (MNH_4^+): 314.1716, found: 314.1722.

Lactone **3-137**



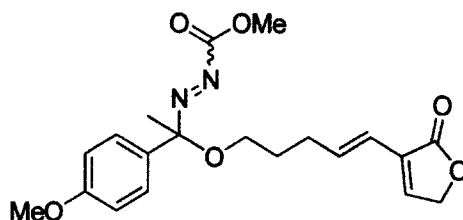
A solution of oxadiazoline **3-29** (75% w/w, 1.42 g, 5.27 mmol) in CH_2Cl_2 (11 mL) was rapidly added via cannula to a solution of alcohol **3-134** (800 mg, 4.39 mmol) and camphorsulfonic acid (51 mg, 0.22 mmol) in CH_2Cl_2 (44 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 45 min and was then diluted with a saturated solution of aqueous NaHCO_3 . The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (15→30% EtOAc/Hexanes) to yield **3-137** (1.13 g, 83%) as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.14 (s, 1H), 6.78 (dt, 1H, $J = 15.9, 7.2$ Hz), 6.12 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 4.80 (s, 2H), 3.76 (dt, 1H, $J = 9.3, 6.6$ Hz), 3.65 (dt, 1H, $J = 9.3, 6.6$ Hz), 3.45 (s, 3H), 2.19 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.70-1.46 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 172.5 (s), 143.0 (d), 137.4 (d), 136.9 (s), 129.0 (s), 118.8 (d), 118.8 (s), 69.7 (t), 64.3 (t), 51.7 (q), 32.7 (t), 28.8 (t), 25.0 (t), 24.0 (q), 23.9 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3087, 2990, 2945, 2855, 1758, 1447, 1211, 1162. **LRMS** (m/z , relative intensity) 282 ($[\text{M}-\text{N}_2]^+$, 2), 240 (15), 193 (45), 165 (100), 147 (70), 119 (90), 93 (65). **HRMS** calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5$ ($\text{M}-\text{N}_2$) $^+$: 282.1467, found: 282.1468.

Arylmethyl oxadiazolines **3-138a** and **3-138b**



A solution of oxadiazoline **3-33a** (107 mg, 0.383 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was rapidly added via cannula to a solution of alcohol **3-133** (46 mg, 0.27 mmol) and camphorsulfonic acid (3.0 mg, 0.014 mmol) in CH_2Cl_2 (2.7 mL). The reaction mixture was refluxed for 40 min and was then diluted with a saturated solution of aqueous NaHCO_3 . The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The product, which showed to slowly decompose at room temperature, was purified by flash chromatography on silica gel (50% Et_2O /Hexanes) to give **3-138a** and **3-138b** as an inseparable mixture of isomers (44 mg, 42%, **3-138a**:**3-138b** = 88:12, ratio determined by ^1H NMR, colorless oil) and the corresponding diazene **3-129** (26 mg, 25%, yellow oil). **3-138a**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.51-7.44 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.93-6.87 (m, 2H), 6.82 (dt, 1H, $J = 15.9, 7.2$ Hz), 6.17 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 4.80 (s, 2H), 3.91 (dt, 1H, $J = 9.9, 6.6$ Hz), 3.81 (dt, 1H, $J = 9.9, 6.6$ Hz), 3.80 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.30 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.82 (quintet, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.78 (s, 3H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 172.4 (s), 159.7 (s), 142.6 (d), 138.2 (s), 137.0 (d), 130.5 (s), 129.3 (s), 126.5 (d), 121.1 (s), 119.2 (d), 113.9 (d), 69.6 (t), 64.2 (t), 55.3 (q), 52.2 (q), 29.7 (t), 28.6 (t), 26.5 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 3090, 2944, 2843, 1757, 1514, 1249, 1147.

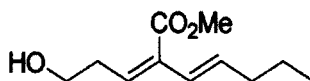
Diazene **3-139**



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.41-7.36 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.92-6.87 (m, 2H), 6.78 (dt, 1H, $J = 16.0, 6.6$ Hz), 6.12 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 4.79 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (dt, 1H, $J =$

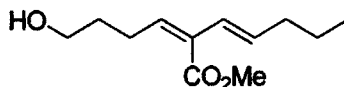
8.8, 6.6 Hz), 3.40 (dt, 1H, $J = 8.8, 6.6$ Hz), 2.28 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.77 (quintet, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.70 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 172.6 (s), 162.9 (s), 159.6 (s), 142.4 (d), 137.8 (d), 131.6 (s), 129.6 (s), 128.0 (d), 118.9 (d), 113.9 (d), 101.0 (s), 69.8 (t), 63.3 (t), 55.4 (q), 54.9 (q), 30.0 (t), 29.2 (t), 23.6 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2997, 2949, 2843, 1761, 1514, 1249. LRMS (m/z , relative intensity) 406 (MNH_4^+ , 1), 389 (MH^+ , 5), 301 (45), 223 (100), 186 (55), 169 (90). HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6$ (MH^+): 389.1712, found: 389.1708.

Alcohol 3-148



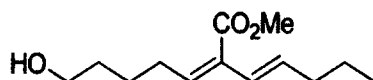
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (143 mg, 0.124 mmol) was added to a solution of the known alkyne **3-142** (1.50 g, 6.19 mmol) in benzene (25 mL). Tributyltin hydride (1.7 mL, 6.5 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in DMF (41 mL). Vinyl iodide **3-141** (1.58 g, 8.04 mmol) and CuI (884 mg, 4.64 mmol) were added. The solution was degassed by bubbling dry argon for 5 min and was then allowed to stir at room temperature for 18 h. DMF was removed under high vacuum at 45 °C and the mixture was diluted with Et_2O , filtered over celite[®] and concentrated under reduced pressure. The mixture was then dissolved in THF (31 mL), water (10 mL) and acetic acid (10 mL) and was allowed to stir vigorously at room temperature for 13 h. The mixture was diluted with a saturated solution of aqueous NaHCO_3 , the two layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , concentrated under reduced pressure and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (15→30% EtOAc/Hexanes) to give the desired alcohol **3-148** (366 mg, 30% over 3 steps) as a colorless oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.04 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 5.89 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 5.73 (dt, 1H, $J = 16.0, 7.2$ Hz), 3.82 (s, 3H), 3.73 (q, 2H, $J = 6.0$ Hz), 2.51 (q, 2H, $J = 6.0$ Hz), 2.07 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.89 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 1.42 (sext, 2H, $J = 7.2$ Hz), 0.90 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.6 (s), 135.0 (s), 132.9 (d), 132.6 (d), 127.4 (d), 61.5 (t), 51.7 (q), 34.9 (t), 32.9 (t), 22.2 (t), 13.7 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 3690-3106 (br.), 2957, 2930, 2874, 1725, 1437, 1208, 1152, 1046, 965. LRMS (m/z , relative intensity) 198 (M^+ , 10), 168 (20), 137 (40), 107 (40), 93 (70), 79 (100). HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$: 198.1256, found: 198.1266.

Alcohol 3-149



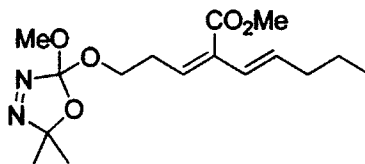
Pd(PPh₃)₄ (92 mg, 0.080 mmol) was added to a solution of the known alkyne **3-143** (1.03 g, 4.00 mmol) in benzene (16 mL). Tributyltin hydride (1.1 mL, 4.2 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in DMF (31 mL). Vinyl iodide **3-141** (915 mg, 4.67 mmol) and CuI (571 mg, 3.00 mmol) were added. The solution was degassed by bubbling dry argon for 5 min and was then allowed to stir at room temperature for 38 h. The mixture was diluted with Et₂O, filtered and concentrated under reduced pressure. 20% aqueous KF was added and the mixture was allowed to stir for 1 h to remove stannane derivatives. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 50 mL) and the organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was filtered through a silica gel pad (0→5% EtOAc/Hexanes) and the filtrate, after solvent removal, was used as is for the next step. The obtained mixture was dissolved in THF (18 mL), water (6 mL) and acetic acid (6 mL). The reaction mixture was allowed to stir vigorously at room temperature for 9 h and then diluted with a saturated solution of aqueous NaHCO₃. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, concentrated under reduced pressure and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (15→30% EtOAc/Hexanes) to give the desired alcohol **3-149** (274 mg, 32% over 3 steps) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.01 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz), 5.79 (t, 1H, *J* = 8.2 Hz), 5.67 (dt, 1H, *J* = 15.9, 7.2 Hz), 3.81 (s, 3H), 3.64-3.60 (m, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.34 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 2.06 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.69 (quintet, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.41 (sext, 2H, *J* = 7.2 Hz), 0.90 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.9 (s), 136.1 (d), 133.8 (s), 132.1 (d), 127.5 (d), 61.2 (t), 51.7 (q), 34.9 (t), 31.6 (t), 25.8 (t), 22.2 (t), 13.6 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3694-3113 (br.), 2956, 2874, 1721, 1443, 1211, 967. LRMS (*m/z*, relative intensity) 212 (M⁺, 15), 180 ([M-CH₃OH]⁺, 60), 151 (60), 93 (70), 79 (100). HRMS calcd for C₁₂H₂₀O₃: 212.1412, found: 212.1414.

Alcohol 3-150



Pd(PPh₃)₄ (256 mg, 0.222 mmol) was added to a solution of the known alkyne **3-144** (3.00 g, 11.1 mmol) in benzene (44 mL). Tributyltin hydride (3.1 mL, 11.6 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in DMF (104 mL). Vinyl iodide **3-141** (3.07 g, 15.7 mmol) and CuI (1.58 g, 8.32 mmol) were then added. The solution was degassed by bubbling dry argon for 5 min at 0 °C and was then allowed to stir at room temperature for 22 h. DMF was removed under high vacuum at 45 °C and the mixture was diluted with Et₂O, filtered over celite[®] and concentrated under reduced pressure. The resulting mixture was dissolved in THF (25 mL) and was stirred vigorously with 20% aqueous KF (100 mL) for 30 min to remove stannane derivatives. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 50 mL) and the organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was filtered through a silica gel pad (0→5% EtOAc/Hexanes) and the filtrate, after solvent removal, was used as is for the next step. The obtained mixture was dissolved in THF (37 mL), water (12 mL) and acetic acid (12 mL) and was allowed to stir vigorously at room temperature for 15 h. The mixture was diluted with a saturated solution of aqueous NaHCO₃ and the mixture was extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, concentrated under reduced pressure and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (15→30% EtOAc/Hexanes) to give the desired alcohol **3-150** (751 mg, 30% over 3 steps) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.01 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 5.79 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 5.67 (dt, 1H, *J* = 16.0, 7.2 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.69-3.60 (m, 2H), 2.27 (q, 2H, *J* = 7.7 Hz), 2.06 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.64-1.32 (m, 5H), 1.41 (sext, 2H, *J* = 7.2 Hz), 0.90 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.6 (s), 136.4 (d), 133.3 (s), 131.8 (d), 127.6 (d), 62.2 (t), 51.5 (q), 34.8 (t), 32.0 (t), 29.2 (t), 25.3 (t), 22.2 (t), 13.6 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3649-3080 (br.), 2964, 2934, 2870, 1726, 1435, 1207, 964. LRMS (*m/z*, relative intensity) 226 (M⁺, 15), 194 (100), 165 (95), 149 (50), 93 (70), 79 (75). HRMS calcd for C₁₃H₂₂O₃: 226.1569, found: 226.1576.

3-Carboxymethyl-diene **3-151** (Path A)



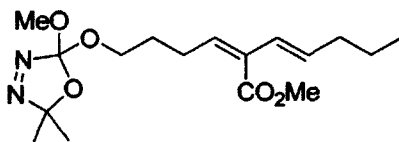
A solution of oxadiazoline **3-29** (75% w/w, 547 mg, 2.18 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) was rapidly added via cannula to a solution of alcohol **3-148** (309 mg, 1.56 mmol) in CH_2Cl_2 (16 mL). Camphorsulfonic acid (18 mg, 0.078 mmol) was added and the reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 20 min. A saturated solution of aqueous NaHCO_3 was then added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. In order to remove excess of **3-29**, diazene **3-30** and traces of the carbonate (same R_f as the desired oxadiazoline), the crude mixture was allowed to stir 2 min at room temperature with K_2CO_3 (~500 mg) in MeOH (10 mL). The solids were filtered off, H_2O was added and most of the MeOH was evaporated under reduced pressure. The mixture was extracted with Et_2O (3 x 50 mL) and the organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash chromatography on silica gel (2→5% EtOAc/Hexanes) to give the desired product **3-151** (145 mg, 28%) as a colorless oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.02 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 5.86 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 5.72 (dt, 1H, $J = 15.4, 7.2$ Hz), 3.83 (dt, 1H, $J = 9.3, 7.2$ Hz), 3.79 (s, 3H), 3.72 (dt, 1H, $J = 9.3, 7.2$ Hz), 3.44 (s, 3H), 2.59 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.06 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.41 (sext, 2H, $J = 7.2$ Hz), 0.89 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.0 (s), 136.9 (s), 134.6 (s), 132.6 (d), 132.3 (d), 127.5 (d), 119.1 (s), 63.7 (t), 51.8 (q), 51.6 (q), 34.9 (t), 30.0 (t), 24.1 (q), 23.9 (q), 22.2 (t), 13.7 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2987, 2957, 2871, 1727, 1439, 1215, 1156. LRMS (m/z , relative intensity) 327 (MH^+ , 2), 241 (15), 223 (20), 181 (100), 129 (50), 121 (95), 93 (80), 79 (85). HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$ (MH^+): 327.1920, found: 327.1923.

3-Carboxymethyl-diene **3-151** (Path B)

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (47 mg, 0.041 mmol) was added to a solution of alkyne **3-156** (520 mg, 2.03 mmol) in benzene (8 mL). Tributyltin hydride (0.57 mL, 2.1 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in DMF (16 mL). Vinyl iodide **3-141** (477 mg, 2.43 mmol) and CuI (290 mg,

1.52 mmol) were added. The solution was degassed by bubbling dry argon at 0°C for 5 min and was then allowed to stir at room temperature for 18 h. The mixture was diluted with Et₂O, filtered and treated with 20% aqueous KF for 30 min. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (2→5% EtOAc/Hexanes) to afford **3-151** (276 mg, 42%) as a colorless oil. For characterization, see 3-carboxymethyl-diene **3-151** above (Path A).

3-Carboxymethyl-diene **3-152** (Path A)



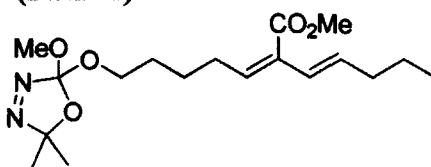
A solution of oxadiazoline **3-29** (75% w/w, 102 mg, 0.407 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) was rapidly added via cannula to a solution of alcohol **3-149** (72 mg, 0.34 mmol) and camphorsulfonic acid (4 mg, 0.02 mmol) in CH₂Cl₂ (1.1 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 40 min and a saturated solution of aqueous NaHCO₃ was added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. In order to remove excess of **3-29**, diazene **3-30** and traces of the carbonate (same R_f as the desired oxadiazoline), the crude mixture was allowed to stir 2 min at room temperature with K₂CO₃ (~250 mg) in MeOH (5 mL). The solids were filtered off, H₂O was added and most of the MeOH was evaporated under reduced pressure. The mixture was extracted with Et₂O (3 x 50 mL) and the organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash chromatography on silica gel (5→10% EtOAc/Hexanes) to give the desired product **3-152** (36 mg, 31%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.00 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz), 5.79 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz), 5.67 (dt, 1H, *J* = 15.9, 7.2 Hz), 3.78 (s, 3H), 3.76 (dt, 1H, *J* = 9.9, 6.6 Hz), 3.65 (dt, 1H, *J* = 9.9, 6.6 Hz), 3.44 (s, 3H), 2.31 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 2.06 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.75 (quintet, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.41 (sext, 2H, *J* = 7.2 Hz), 0.89 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.5 (s), 137.2 (s), 135.6 (d), 134.0 (s), 132.3 (d), 127.8 (d), 119.2 (s), 64.2 (t), 52.0 (q), 51.7 (q), 35.1 (t), 29.4 (t), 26.4 (t), 24.3 (q), 24.2 (q), 22.5 (t), 13.9 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2958, 2873, 1729, 1440, 1210, 1159. LRMS

(*m/z*, relative intensity) 341 (MH⁺, 2), 240 (15), 196 (100), 136 (40), 108 (35), 93 (40). HRMS calcd for C₁₇H₂₉N₂O₅ (MH⁺): 341.2076, found: 341.2079.

3-Carboxymethyl-diene 3-152 (Path B)

Pd(PPh₃)₄ (80 mg, 0.069 mmol) was added to a solution of alkyne 3-157 (930 mg, 3.44 mmol) in benzene (14 mL). Tributyltin hydride (0.97 mL, 3.6 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3.5 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in DMF (27 mL). Vinyl iodide 3-141 (809 mg, 4.13 mmol) and CuI (492 mg, 2.58 mmol) were added. The solution was degassed by bubbling dry argon for 15 min and was then allowed to stir at 45 °C for 19 h. The mixture was diluted with Et₂O, filtered and concentrated under reduced pressure. 20% aqueous KF was then added and the mixture was allowed to stir for 30 min. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 50 mL) and the organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (2→10% EtOAc/Hexanes) to afford 3-152 (478 mg, 41%) as a colorless oil. For characterization, see 1-Carboxymethyl-diene 3-152 above (Path A).

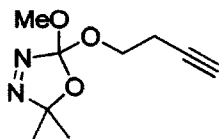
3-Carboxymethyl-diene 3-153 (Path A)



A solution of oxadiazoline 3-29 (75% w/w, 777 mg, 3.10 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was rapidly added via cannula to a solution of alcohol 3-150 (400 mg, 1.77 mmol) and camphorsulfonic acid (21 mg, 0.088 mmol) in CH₂Cl₂ (18 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 40 min and was then diluted with a saturated solution of aqueous NaHCO₃. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. In order to remove excess of 3-29, diazene 3-30 and traces of the carbonate (same R_f as the desired oxadiazoline), the crude mixture was allowed to stir 30 min at room temperature with K₂CO₃ (~1 g) in MeOH (15 mL). The solids were filtered off,

H₂O was added and most of the MeOH was evaporated under reduced pressure. The mixture was extracted with Et₂O (3 x 50 mL) and the organic layers were combined, washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash chromatography on silica gel (5→10% EtOAc/Hexanes) to give **3-153** (546 mg, 87%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.00 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 5.76 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 5.67 (dt, 1H, *J* = 15.4, 7.2 Hz), 3.79 (s, 3H), 3.75 (dt, 1H, *J* = 9.4, 6.0 Hz), 3.64 (dt, 1H, *J* = 9.4, 6.0 Hz), 3.45 (s, 3H), 2.25 (q, 2H, *J* = 7.7 Hz), 2.06 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.69-1.48 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.41 (sext, 2H, *J* = 7.2 Hz), 0.90 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.4 (s), 137.0 (s), 136.1 (d), 133.5 (s), 131.9 (d), 127.7 (d), 118.9 (s), 64.3 (t), 51.8 (q), 51.4 (q), 34.9 (t), 29.1 (t), 28.9 (t), 25.6 (t), 24.1 (q), 23.9 (q), 22.2 (t), 13.7 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2956, 2874, 1727, 1443, 1207, 1143. LRMS (*m/z*, relative intensity) 372 (MNH₄⁺, 5), 302 (15), 285 (100), 209 (35). HRMS calcd for C₁₈H₃₄N₃O₅ (MNH₄⁺): 372.2498, found: 372.2492.

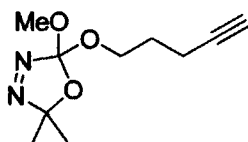
Alkyne 3-154



A solution of **3-29** (75% w/w, 10.74 g, 42.80 mmol) in CH₂Cl₂ (43 mL) was rapidly added via cannula to a solution of 3-butyne-1-ol (**3-121**) (2.7 mL, 36 mmol) and camphorsulfonic acid (413 mg, 1.78 mmol) in CH₂Cl₂ (71 mL). The reaction mixture was refluxed for 30 min and a saturated solution of aqueous NaHCO₃ was added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 75 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. In order to remove excess of **3-29**, diazene **3-30** and traces of the carbonate (same R_f as the desired oxadiazoline), the crude mixture was allowed to stir 30 min at room temperature with K₂CO₃ (~2g) in MeOH (20 mL). H₂O was then added and most of the MeOH was evaporated under reduced pressure. The mixture was extracted with Et₂O (3 x 50 mL) and the organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash chromatography on silica gel (3→5% EtOAc/Hexanes) to give the desired product **3-154** (5.56 g, 79%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.91 (dt, 1H, *J* = 9.9, 7.2 Hz), 3.82 (dt, 1H, *J* = 9.9, 7.2 Hz), 3.45 (s, 3H), 2.53 (td, 2H, *J* = 7.2, 2.8 Hz), 1.97 (t, 1H, *J* = 2.8 Hz), 1.56 (s, 3H), 1.55 (s, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 136.7 (s), 119.2 (s), 80.2 (s), 69.8 (d), 62.6 (t), 51.8 (q), 24.1 (q), 23.8 (q), 19.7 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3292, 2989, 2953, 1459, 1213, 1161,

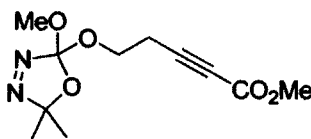
1145. LRMS (m/z , relative intensity) 199 (MH^+ , 5), 185 (15), 149 (20), 129 (100), 111 (30), 77 (30). HRMS calcd for $C_9H_{15}N_2O_3$ (MH^+): 199.1083, found: 199.1085.

Alkyne 3-155



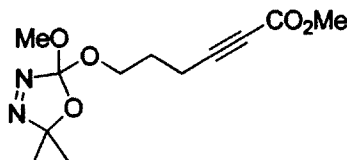
A solution of **3-29** (75% w/w, 13.0 g, 51.6 mmol) in CH_2Cl_2 (52 mL) was rapidly added via cannula to a solution of 4-pentyn-1-ol (**3-98**) (4.0 mL, 43 mmol) and camphorsulfonic acid (499 mg, 2.15 mmol) in CH_2Cl_2 (86 mL). The reaction mixture was refluxed for 30 min and a saturated solution of aqueous $NaHCO_3$ was added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 75 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. In order to remove traces of the carbonate (same R_f as the desired oxadiazoline), the crude mixture was allowed to stir 45 min at room temperature with an excess of K_2CO_3 (~ 2 g) in MeOH (20 mL). The solids were filtered off, H_2O was added and most of the MeOH was evaporated under reduced pressure. The mixture was extracted with Et_2O (3 x 50 mL) and the organic layers were combined, washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash chromatography on silica gel (3% EtOAc/Hexanes) to give the desired product **3-155** (7.61 g, 83%) as a colorless oil. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 3.86 (dt, 1H, $J = 9.9, 6.6$ Hz), 3.77 (dt, 1H, $J = 9.9, 6.6$ Hz), 3.46 (s, 3H), 2.30 (td, 2H, $J = 6.6, 2.8$ Hz), 1.94 (t, 1H, $J = 2.8$ Hz), 1.84 (quintet, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.55 (s, 3H), 1.54 (s, 3H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 136.8 (s), 119.1 (s), 83.3 (s), 68.7 (d), 63.0 (t), 51.8 (q), 28.3 (t), 24.1 (q), 23.9 (q), 15.0 (t). IR (neat) ν (cm^{-1}) 3293, 2993, 2953, 2852, 1461, 1218, 904, 644. LRMS (m/z , relative intensity) 230 (MNH_4^+ , 10), 213 (MH^+ , 2), 160 (90), 143 (45), 125 (55), 101 (100). HRMS calcd for $C_{10}H_{17}N_2O_3$ (MH^+): 213.1239, found: 213.1234.

Alkyne 3-156



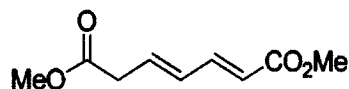
To a -78 °C solution of alkyne **3-154** (2.00 g, 10.1 mmol) in THF (20 mL) was slowly added *n*-BuLi (2.5 M, 4.4 mL, 11 mmol). The solution was stirred 30 min at -78 °C and methyl chloroformate (0.93 mL, 12 mmol) was added dropwise. The mixture was allowed to stir at room temperature for 5 h and then diluted with a saturated solution of aqueous NaHCO₃. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 50 mL) and the organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (10→20% Et₂O/Hexanes) to give **3-156** (520 mg, 20%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.96 (dt, 1H, *J* = 9.9, 7.2 Hz), 3.89 (dt, 1H, *J* = 9.9, 7.2 Hz), 3.75 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.68 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.56 (s, 3H), 1.54 (s, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 153.7 (s), 136.5 (s), 119.6 (s), 85.3 (s), 73.8 (s), 61.6 (t), 52.5 (q), 51.8 (q), 24.1 (q), 23.8 (q), 20.1 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2990, 2954, 2243, 1717, 1261, 1157, 1079. LRMS (*m/z*, relative intensity) 257 (MH⁺, 5), 240 (30), 148 (35), 128 (60), 110 (100), 78 (90). HRMS calcd for C₁₁H₁₇N₂O₅ (MH⁺): 257.1137, found: 257.1140.

Alkyne **3-157**



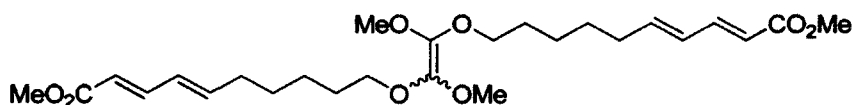
To a -78 °C solution of alkyne **3-155** (2.00 g, 9.42 mmol) in THF (19 mL) was slowly added *n*-BuLi (2.1 M, 4.9 mL, 10 mmol). The solution was stirred 30 min at -78 °C and methyl chloroformate (0.87 mL, 11 mmol) was added dropwise. The mixture was allowed to stir at room temperature for 4.5 h and then diluted with H₂O. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 50 mL) and the organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (10→20% Et₂O/Hexanes) to give recovered starting material **3-155** (408 mg, 20%) and the desired product **3-157** (1.24 g, 49% (61% BRSM)) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.85 (dt, 1H, *J* = 9.9, 6.6 Hz), 3.76 (dt, 1H, *J* = 9.9, 6.6 Hz), 3.75 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.46 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.89 (quintet, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.55 (s, 3H), 1.54 (s, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 153.8 (s), 136.7 (s), 119.1 (s), 88.3 (s), 73.1 (s), 62.6 (t), 52.3 (q), 51.7 (q), 27.4 (t), 24.0 (q), 23.8 (q), 15.2 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2993, 2953, 2905, 2852, 2238, 1721, 1439, 1262. LRMS (*m/z*, relative intensity) 288 (MNH₄⁺, 1), 239 (30), 201 (85), 125 (100), 93 (60). HRMS calcd for C₁₂H₂₂N₃O₅ (MNH₄⁺): 288.1559, found: 288.1562.

Diester 3-164



Dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline *E,E*-**3-35** (130 mg, 0.481 mmol) and pyridine (9.7 μ L, 0.12 mmol) in PhCl (24 mL) for 5 min. The reaction mixture was stirred for 5 h in a 135 $^{\circ}$ C oil bath and was concentrated under reduced pressure. The crude product, which ^1H NMR analysis did not show any trace of cycloadduct **3-160**, was purified by flash chromatography on silica gel (5 \rightarrow 15% Et₂O/Hexanes) to yield 39 mg (colorless oil) of an inseparable 82:18 mixture (^1H NMR ratio) of diester **3-164** (35%) and the carbonate originating from **3-35** (8%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 (dd, 1H, *J* = 15.3, 10.5 Hz), 6.29-6.11 (m, 2H), 5.84 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.20 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 171.2 (s), 167.5 (s), 144.1 (d), 134.3 (d), 131.7 (d), 121.1 (d), 52.3 (q), 51.8 (q), 38.2 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3002, 2958, 1743, 1721, 1647, 1437, 1267, 1136, 1002. LRMS (*m/z*, relative intensity) 184 (*M*⁺, 10), 169 ([*M*-CH₃]⁺, 1), 153 ([*M*-OCH₃]⁺, 10), 111 (100), 59 (65). HRMS calcd for C₉H₁₂O₄: 184.0736, found: 184.0736.

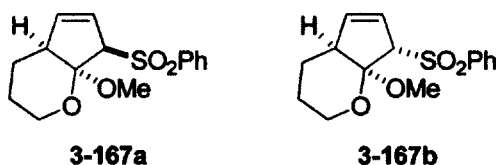
Dimer 3-165



Dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline *E,E*-**3-36** (46 mg, 0.14 mmol) and pyridine (2.8 μ L, 0.035 mmol) in PhCl (7 mL) for 5 min. The reaction mixture was stirred for 1.5 h in a 135 $^{\circ}$ C oil bath. The solvent was evaporated under reduced pressure. Carefull ^1H NMR analysis of the crude product did not show the presence of any (4+1)-cycloadducts and showed the presence of **3-165** and linear products (mostly derived from side reactions of the oxadiazoline *E,E*-**3-36**) in a 70:30 ratio. The isomeric mixture of tetra(alkoxy)alkene **3-165** showed to be unstable on silica gel and was thus characterized as is. ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 (dd, 2H, *J* = 15.4, 9.9 Hz), 6.21-6.05 (m, 4H), 5.78 (d, 2H, *J* = 15.4 Hz), 3.79-3.64 (m, 4H), 3.72 (s, 6H), 3.72 (s, 6H, isomer A), 3.56 (s, 6H, isomer B), 2.23-2.12 (m, 4H), 1.71-1.54 (m, 4H), 1.51-1.28 (m, 8H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ

(ppm) 167.7 (s, 2C), 145.3 (d, 2C), 144.5 (d, 2C), 140.0 (s, 2C), 128.5 (d, 2C), 118.8 (d, 2C), 70.4 (t, 2C), 57.9 (q, 2C, isomer B), 51.5 (q, 2C), 51.5 (q, 2C, isomer A), 32.9 (t, 2C), 29.2 (t, 2C), 28.5 (t, 2C), 25.5 (t, 2C). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2937, 2860, 1719, 1643, 1435, 1266, 1138, 1001. **LRMS** (m/z , relative intensity) 480 (M^+ , 3), 253 (10), 181 (60), 121 (100), 93 (45), 81 (50). **HRMS** calcd for $C_{26}H_{40}O_8$ (M^+): 480.2723, found: 480.2713.

Cycloadducts 3-167a and 3-167b



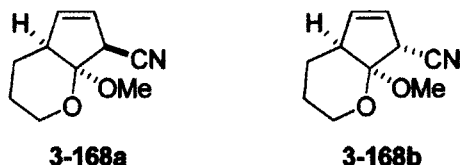
Dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline *E,E*-3-62 (102 mg, 0.268 mmol) and pyridine (5.4 μL , 0.067 mmol) in toluene (27 mL) for 5 min. The reaction mixture was stirred for 21 h in a 110 $^{\circ}\text{C}$ oil bath and was then concentrated under reduced pressure. The crude product, which ^1H NMR analysis showed the presence of 3-167a and 3-167b in a 91:9 ratio, was purified by flash chromatography on silica gel (10 \rightarrow 30% EtOAc/Hexanes) to yield (4+1)-cycloadducts 3-167a (56 mg, 71%, white solid) and 3-167b (6 mg, 8%, colorless oil).

3-167a: **m.p.** 117-120 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.90-7.87 (m, 2H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 5.93 (ddd, 1H, $J = 6.6, 2.2, 2.2$ Hz), 5.76 (ddd, 1H, $J = 6.6, 2.2, 2.2$ Hz), 4.45 (dd, 1H, $J = 2.2, 2.2$ Hz), 3.66-3.50 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.46-2.34 (m, 1H), 1.59-1.28 (m, 3H), 0.71-0.57 (m, 1H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 140.0 (d), 138.9 (s), 133.2 (d), 129.9 (d), 128.0 (d), 123.1 (d), 106.8 (s), 78.0 (d), 58.2 (t), 50.6 (d), 49.8 (q), 22.1 (t), 19.9 (t). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3065, 2945, 2889, 2870, 1451, 1309, 1148, 1084, 1054, 691. **LRMS** (m/z , relative intensity) 262 (2), 203 (95), 184 (50), 175 (100), 152 (25). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{18}O_4S$: 294.0926, found: 294.0922. Relative stereochemistry of 3-167a was confirmed by X-RAY analysis.

3-167b: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.93-7.89 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 5.86 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 5.69 (ddd, 1H, $J = 6.6, 2.8, 2.8$ Hz), 4.17 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.41-2.34 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 2H), 1.60-1.43 (m, 1H), 1.40-1.27 (m, 1H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 142.0 (d), 138.1 (s), 133.6 (d), 129.8 (d), 128.4 (d), 125.4 (d), 106.0 (s), 76.5 (d), 61.5 (t), 52.2 (q), 45.0 (d), 21.4 (t), 20.4 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3065, 2923, 2852, 1447,

1309, 1211, 1151, 1050, 691. LRMS (m/z , relative intensity) 294 (M^+ , 10), 263 (5), 153 (100), 121 (30), 93 (45). HRMS calcd for $C_{15}H_{18}O_4S$: 294.0926, found: 294.0931.

Cycloadducts 3-168a and 3-168b

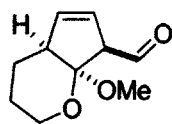


Dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline *E,E*-3-63 (139 mg, 0.524 mmol) and pyridine (10 μ L, 0.13 mmol) in toluene (52 mL) for 5 min. The reaction mixture was stirred for 20 h in a 117 °C oil bath and was then concentrated under reduced pressure. The crude product, which 1H NMR analysis showed the presence of 3-168a and 3-168b in a 82:18 ratio, was purified by flash chromatography on silica gel (5 \rightarrow 10% EtOAc/Hexanes) to yield (4+1)-cycloadducts 3-168a (60 mg, 64%, white solid) and 3-168b (13 mg, 13%, white solid).

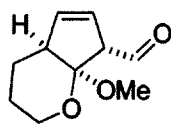
3-168a: m.p. 66-67°C. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.76 (ddd, 1H, $J = 6.0, 2.2, 2.2$ Hz), 5.68 (ddd, 1H, $J = 6.0, 2.2, 2.2$ Hz), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.76-2.69 (m, 1H), 1.90-1.57 (m, 3H), 1.50-1.39 (m, 1H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 136.8 (d), 124.9 (d), 117.9 (s), 106.6 (s), 60.9 (t), 51.1 (q), 46.3 (d), 44.3 (d), 21.9 (t), 20.5 (t). IR ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) 2942, 2874, 2837, 2245, 1226, 1046, 990, 796. LRMS (m/z , relative intensity) 179 (M^+ , 85), 148 ($[M-OMe]^+$, 35), 120 (55), 106 (100). HRMS calcd for $C_{10}H_{13}NO_2$: 179.0946, found: 179.0944. Relative stereochemistry of 3-168a was confirmed by X-RAY analysis.

3-168b: m.p. 66-68°C. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.85 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 5.78 (ddd, 1H, $J = 6.0, 2.8, 2.8$ Hz), 3.64-3.57 (m, 2H), 3.49 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 3.42 (s, 3H), 3.04-2.98 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.67-1.51 (m, 1H), 1.48-1.38 (m, 1H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 138.9 (d), 124.6 (d), 116.6 (s), 107.0 (s), 61.4 (t), 50.9 (q), 45.1 (d), 43.5 (d), 21.5 (t), 20.5 (t). IR ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) 2942, 2878, 2241, 1211, 1129, 1046. LRMS (m/z , relative intensity) 179 (M^+ , 75), 148 ($[M-OMe]^+$, 40), 120 (60), 106 (100). HRMS calcd for $C_{10}H_{13}NO_2$: 179.0946, found: 179.0944.

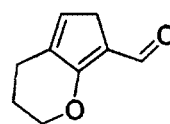
Cycloadducts 3-169a and 3-169b and elimination product 3-175



3-169a



3-169b



3-175

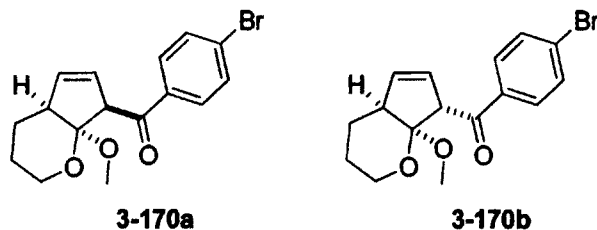
In a sealed tube, dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline *E,E*-**3-64** (115 mg, 0.429 mmol) and pyridine (8.7 μ L, 0.11 mmol) in toluene (21 mL) for 5 min. The tube was sealed and the reaction mixture was stirred for 2 h in a 160 $^{\circ}$ C oil bath. The solvent was evaporated under reduced pressure. ^1H NMR of the crude product showed the presence of cycloadducts **3-169a** and **3-169b** in a 60:40 ratio and a trace amount of elimination product **3-175**. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (2 \rightarrow 60% Et₂O/Hexanes) to yield cycloadduct **3-169a** (19 mg, 24%, colorless oil), cycloadduct **3-169b** (19 mg, 25%, colorless oil) and elimination product **3-175** (8 mg, 12%, colorless oil). All these products showed to be partially unstable on SiO₂ (with and without Et₃N).

3-169a: ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.69 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 5.85 (ddd, 1H, J = 6.6, 2.2, 2.2 Hz), 5.74 (ddd, 1H, J = 6.6, 2.2, 2.2 Hz), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.75-2.67 (m, 1H), 1.90-1.55 (m, 3H), 1.52-1.43 (m, 1H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 201.7 (d), 137.3 (d), 125.6 (d), 109.6 (s), 65.1 (d), 59.8 (t), 50.5 (q), 48.4 (d), 22.5 (t), 20.6 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2944, 2874, 1721, 1050, 790. LRMS (m/z , relative intensity) 182 (M^+ , 5), 167 ([$M-\text{CH}_3$]⁺, 154 (45), 125 (35), 114 (100), 109 (75), 93 (50), 79 (45). HRMS calcd for C₁₀H₁₄O₃: 182.0943, found: 182.0939.

3-169b: ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.43 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 5.95 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 5.69 (ddd, 1H, J = 6.0, 3.3, 3.3 Hz), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.03-2.97 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.74-1.56 (m, 1H), 1.49-1.38 (m, 1H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 197.9 (d), 139.4 (d), 126.0 (d), 108.1 (s), 65.9 (d), 60.6 (t), 50.5 (q), 46.0 (d), 21.7 (t), 20.8 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2944, 2869, 1726, 1125, 1046. LRMS (m/z , relative intensity) 182 (M^+ , 15), 122 (100), 114 (90), 95 (65), 79 (100). HRMS calcd for C₁₀H₁₄O₃: 182.0943, found: 182.0949.

3-175: ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.76 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.28 (dd, 2H, J = 5.0, 5.0 Hz), 3.16 (q, 2H, J = 2.2 Hz), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 182.2 (d), 169.9 (s), 136.9 (d), 135.3 (s), 116.8 (s), 68.7 (t), 33.3 (t), 22.1 (t), 22.0 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3059, 2931, 2852, 1633, 1549, 1266, 737. LRMS (m/z , relative intensity) 150 (M^+ , 100), 122 (60), 94 (50), 84 (45). HRMS calcd for C₉H₁₀O₂: 150.0681, found: 150.0677.

Cycloadducts **3-170a** and **3-170b**

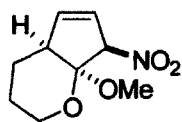


Dry argon was bubbled through a solution of diene *E,E*-**3-65** (107 mg, 0.253 mmol) and pyridine (5 μ L, 0.06 mmol) in toluene (25 mL) for 5 min. The mixture was refluxed in a 117 $^{\circ}$ C oil bath for 5 h and the solvent was concentrated under reduced pressure. The crude product, which ^1H NMR analysis showed the presence of **3-170a** and **3-170b** in a 67:33 ratio, was purified by flash chromatography on silica gel (3 \rightarrow 10% EtOAc/Hexanes) to afford (4+1)-cycloadducts **3-170a** (42 mg, 49%, white solid) and **3-170b** (22 mg, 25%, white solid).

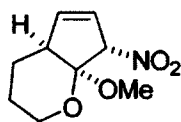
3-170a: m.p. 49-51 $^{\circ}$ C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.89-7.85 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 2H), 5.92 (ddd, 1H, $J = 6.6, 2.2, 2.2$ Hz), 5.73 (ddd, 1H, $J = 6.6, 2.2, 2.2$ Hz), 4.49 (q, 1H, $J = 2.2$ Hz), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.71-2.63 (m, 1H), 1.87-1.65 (m, 2H), 1.61-1.40 (m, 2H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 198.6 (s), 137.3 (s), 135.6 (d), 131.4 (d), 130.5 (d), 128.5 (d), 127.4 (s), 110.1 (s), 61.5 (d), 59.9 (t), 50.3 (q), 48.5 (d), 22.9 (t), 20.5 (t). IR (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3068, 2940, 2878, 1673, 1584, 1063, 507. LRMS (m/z , relative intensity) 336 (M^+ , 30), 183 (100), 153 (35), 136 (85), 122 (35), 93 (40). HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrO}_3$: 336.0361, found: 336.0366. Relative stereochemistry of **3-170a** was confirmed by X-RAY analysis.

3-170b: m.p. 60-61 $^{\circ}$ C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.88 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.61 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 5.89 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 5.82 (ddd, 1H, $J = 6.6, 2.8, 2.8$ Hz), 4.44 (s, 1H), 3.72-3.58 (m, 2H), 3.25 (bs, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.95-1.59 (m, 3H), 1.50-1.40 (m, 1H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 196.5 (s), 138.3 (d), 136.1 (s), 132.1 (d), 129.8 (d), 129.0 (d), 128.4 (s), 109.0 (s), 61.1 (t), 59.5 (d), 51.2 (q), 45.8 (d), 21.8 (t), 21.0 (t). IR (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3064, 2940, 2869, 2830, 1681, 1584, 1200, 1001. LRMS (m/z , relative intensity) 336 (M^+ , 15), 304 ($[\text{M}-\text{OMe}]^+$, 25), 185 (100), 155 (25), 122 (95), 93 (25). HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrO}_3$: 336.0361, found: 336.0366.

Cycloadducts **3-172a** and **3-172b**



3-172a



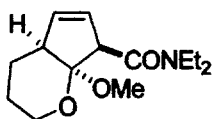
3-172b

Dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline *E,E*-3-66 (74 mg, 0.26 mmol) and pyridine (5.2 μ L, 0.065 mmol) in toluene (2.6 mL) for 5 min. The reaction mixture was stirred for 22 h in a 110 $^{\circ}$ C oil bath and was then concentrated under reduced pressure. The crude product, which 1 H NMR analysis showed the presence of 3-172a and 3-172b in a 63:37 ratio, was purified by flash chromatography on silica gel (2 \rightarrow 10% EtOAc/Hexanes) to yield (4+1)-cycloadducts 3-172a (7 mg, 13%, colorless oil) and 3-172b (5 mg, 10%, white solid). An inseparable 71:29 mixture (1 H NMR ratio) of the corresponding carbonate and formate was also isolated (13 mg, 23%).

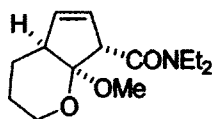
3-172a: 1 H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.09 (ddd, 1H, $J = 6.6, 1.6, 1.6$ Hz), 5.79 (ddd, 1H, $J = 6.6, 2.2, 2.2$ Hz), 5.53 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 3.78-3.69 (m, 1H), 3.68-3.56 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.69-2.61 (m, 1H), 1.91-1.67 (m, 2H), 1.62-1.45 (m, 2H). 13 C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 140.6 (d), 123.6 (d), 106.4 (s), 94.9 (d), 60.1 (t), 50.4 (q), 48.5 (d), 22.5 (t), 20.2 (t). IR (neat) ν (cm^{-1}) 3065, 2953, 2897, 2844, 1556, 1376, 1136, 1061, 807. LRMS (m/z , relative intensity) 199 (M^+ , 1), 153 ($[\text{M}-\text{NO}_2]^+$, 85), 121 (65), 109 (30), 93 (100), 77 (50). HRMS calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_4$: 199.0844, found: 199.0853.

3-172b: m.p. 85-90 $^{\circ}$ C. 1 H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.25 (dd, 1H, $J = 6.6, 1.6$ Hz), 5.91 (ddd, 1H, $J = 6.6, 2.8, 2.8$ Hz), 5.32 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 3.74-3.57 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 1H), 1.88 (quintet, 2H, $J = 4.4$ Hz), 1.68-1.50 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H). 13 C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 146.2 (d), 125.0 (d), 105.7 (s), 94.4 (d), 62.1 (t), 51.1 (q), 44.7 (d), 21.4 (t), 20.6 (t). IR (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3009, 2968, 2949, 2919, 2882, 2848, 1552, 1376, 1050, 822. LRMS (m/z , relative intensity) 199 (M^+ , 1), 153 ($[\text{M}-\text{NO}_2]^+$, 95), 121 (65), 109 (35), 93 (100), 77 (45). HRMS calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_4$: 199.0844, found: 199.0853. Relative stereochemistry of 3-172b was confirmed by X-RAY analysis.

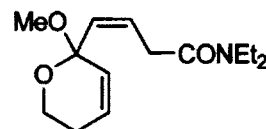
Cycloadducts 3-173a and 3-173b and diene 3-176



3-173a



3-173b



3-176

Dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline E,E-3-67 (200 mg, 0.589 mmol) and pyridine (10 μ L, 0.15 mmol) in PhCl (59 mL) for 5 min. The reaction mixture was stirred for 4.5 h in a 135 $^{\circ}$ C oil bath and was then concentrated under reduced pressure. ^1H NMR of the crude product showed the presence of (4+1)-cycloadducts (3-173a:3-173b = 58:42, GCMS ratio), cyclopropane 3-182 and 3-176 in a 74:9:17 ratio along with degradation products. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel pre-treated with Et_3N (10 \rightarrow 35% EtOAc/Hexanes) to give (4+1)-cycloadducts 3-173a (38 mg, 26%, colorless oil) and 3-173b (27 mg, 18%, colorless oil). A complex mixture of products, including trace of 3-176, was also isolated.

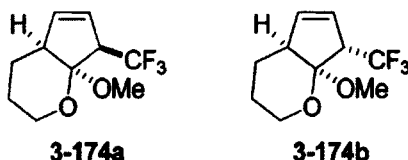
3-173a: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.86 (ddd, 1H, J = 6.0, 2.2, 2.2 Hz), 5.69 (ddd, 1H, J = 6.0, 2.2, 2.2 Hz), 3.87 (bs, 1H), 3.74-3.61 (m, 3H), 3.54 (dq, 1H, J = 13.7, 7.2 Hz), 3.32 (dq, 1H, J = 13.7, 7.2 Hz), 3.23 (dq, 1H, J = 13.7, 7.2 Hz), 2.58-2.50 (m, 1H), 1.83-1.58 (m, 3H), 1.52-1.37 (m, 1H), 1.18 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.11 (t, 3H, J = 7.2 Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.5 (s), 134.7 (d), 129.0 (d), 109.0 (s), 60.8 (t), 56.4 (d), 49.5 (q), 47.4 (d), 41.8 (t), 40.4 (t), 23.4 (t), 20.9 (t), 14.4 (q), 12.8 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 3058, 2968, 2934, 2878, 1642, 1432, 1144, 1058. LRMS (m/z , relative intensity) 253 (M^+ , 20), 238 (20), 221 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 20), 139 (45), 100 (100), 84 (80). HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: 253.1678, found: 253.1682. Relative stereochemistry of 3-173a was confirmed by NOESY analysis.

3-173b: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.84 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 5.74 (ddd, 1H, J = 6.0, 2.8, 2.8 Hz), 3.72-3.48 (m, 5H), 3.39-3.24 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.13 (dq, 1H, J = 14.3, 7.2 Hz), 1.92-1.54 (m, 3H), 1.46-1.34 (m, 1H), 1.21 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.12 (t, 3H, J = 7.2 Hz). ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 5.71 (ddd, 1H, J = 6.0, 2.8, 2.8 Hz), 5.66 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.68 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 3.62-3.40 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.97 (dq, 1H, J = 14.8, 7.2 Hz), 2.86 (dq, 1H, J = 13.7, 7.2 Hz), 2.66 (dq, 1H, J = 14.8, 7.2 Hz), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.63-1.42 (m, 2H), 1.09-0.99 (m, 1H), 0.92 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 0.71 (t, 3H, J = 7.2 Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.6 (s), 138.0 (d), 129.0 (d), 108.5 (s), 60.8 (t), 55.5 (d), 50.5 (q), 45.9 (d), 42.7 (t), 40.7 (t), 21.7 (t), 21.1 (t), 15.2 (q), 12.8 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 3054, 2972, 2938, 2870, 2833, 1642, 1429, 1121, 1039. LRMS (m/z , relative intensity) 253 (M^+ , 5), 238 (10), 221 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 50), 100 (100). HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: 253.1678, found: 253.1682. Relative stereochemistry of 3-173b was confirmed by NOESY analysis.

3-176: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.00-5.92 (m, 1H), 5.96 (dt, 1H, J = 11.5, 7.2 Hz), 5.70 (dt, 1H, J = 9.9, 2.2 Hz), 5.48 (dt, 1H, J = 11.5, 2.2 Hz), 3.93 (ddd, 1H, J = 11.5, 11.5, 3.8 Hz), 3.80 (dd, 1H, J = 11.5, 6.6 Hz), 3.44-3.27 (m, 6H), 3.22 (s, 3H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.17

(t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.11 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 6.27 (dt, 1H, $J = 11.5$, 7.2 Hz), 5.77 (dt, 1H, $J = 9.3$, 2.2 Hz), 5.63-5.57 (m, 1H), 5.58 (dt, 1H, $J = 11.5$, 2.2 Hz), 3.84 (ddd, 1H, $J = 11.0$, 11.0, 3.8 Hz), 3.50 (dd, 1H, $J = 11.0$, 6.6 Hz), 3.37 (dd, 2H, $J = 7.2$, 2.2 Hz), 3.25-3.15 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.78 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.43-1.30 (m, 1H), 0.96 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.72 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.3 (s), 130.4 (d), 128.7 (d), 128.7 (d), 126.9 (d), 96.6 (s), 58.0 (t), 48.9 (q), 41.9 (t), 40.2 (t), 32.3 (t), 24.2 (t), 14.3 (q), 13.1 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3039, 2975, 2938, 2829, 1642, 1462, 1429. **LRMS** (m/z , relative intensity) 253 (M^+ , 10), 221 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 45), 149 (90), 122 (25), 100 (100), 84 (30). **HRMS** calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: 253.1678, found: 253.1682. The structure of **3-176** was also confirmed by HMQC and COSY analysis.

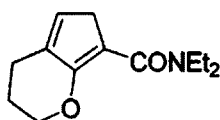
Cycloadducts **3-174a** and **3-174b**



In a sealed tube, dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline *E,E*-**3-68** (100 mg, 0.324 mmol) and pyridine (6.6 μL , 0.081 mmol) in toluene (16 mL) for 5 min. The tube was sealed, the reaction mixture was stirred for 15 h in a 160 $^\circ\text{C}$ oil bath and the solvent was evaporated under reduced pressure. $^1\text{H NMR}$ of the crude product showed the presence of (4+1)-cycloadducts (**3-174a**:**3-174b** = 92:8) with a conversion of 70%. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (1 \rightarrow 3% Et_2O /Pentane) to give (4+1)-cycloadducts (33 mg, 46%, **3-174a**:**3-174b** = 92:8, $^1\text{H NMR}$ ratio, colorless oil). Cycloadducts **3-174a** and **3-174b** showed to be volatile. For analysis purpose, the cycloadducts mixture was repurified by flash chromatography on silica gel pre-treated with Et_3N (0 \rightarrow 2% Et_2O /Pentane) to obtain pure **3-174a**. **3-174a**: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.91 (ddd, 1H, $J = 6.6$, 2.2, 2.2 Hz), 5.62 (ddd, 1H, $J = 6.6$, 2.2, 2.2 Hz), 3.76 (ddd, 1H, $J = 11.6$, 7.7, 3.8 Hz), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.46 (q, 1H, $^3J_{\text{H-F}} = 9.9$ Hz), 3.32 (s, 3H), 2.59-2.50 (m, 1H), 1.86-1.72 (m, 2H), 1.59-1.32 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 137.9 (d), 125.2 (s) [q , $^1J_{\text{C-F}} = 273.4$ Hz], 123.4 (d), 107.0 (s), 58.7 (t), 56.3 (d) [q , $^2J_{\text{C-F}} = 26.9$ Hz], 50.1 (d), 49.5 (q), 22.4 (t), 20.2 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2953, 2887, 1341, 1271, 1138, 1046. **LRMS** (m/z , relative intensity) 222 (M^+ , 25), 191 (15),

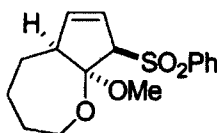
163 (15), 149 (15), 115 (20), 84 (100). HRMS calcd for C₁₀H₁₃F₃O₂: 222.0868, found: 222.0873. Relative stereochemistry of **3-174a** was confirmed by NOESY analysis.

Elimination product **3-179b**



To a suspension of BH₃·NH₃ (23 mg, 0.73 mmol)(added in a glove box) in THF (7.3 mL) was added *n*BuLi (2.35M, 0.30 mL, 0.71 mmol) dropwise. The mixture was stirred 10 min at 0°C, 10 min at room temperature and was cooled back to 0°C. A solution of cycloadduct **3-173a** (45 mg, 0.18 mmol) in THF (1 mL) was then added via cannula and the pink solution was allowed to stir at 0°C for 1h. A saturated solution of aqueous NaHCO₃ was added at the same temperature and the mixture was extracted with Et₂O (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (20% EtOAc/Hexanes) to yield **3-179b** as a colorless oil which rapidly decomposed upon standing at room temperature. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.11 (t, 1H, *J* = 1.6 Hz), 4.12 (t, 2H, *J* = 4.9 Hz), 3.42 (q, 4H, *J* = 7.2 Hz), 3.18 (q, 2H, *J* = 1.6 Hz), 2.61-2.54 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.15 (t, 6H, *J* = 7.2 Hz). LRMS (*m/z*, relative intensity) 221 (M⁺, 35), 149 (100), 122 (40), 72 (25). HRMS calcd for C₁₃H₁₉NO₂: 221.1416, found: 221.1411.

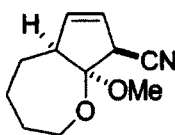
Cycloadduct **3-180a**



Dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline *E,E*-**3-73** (110 mg, 0.279 mmol) and pyridine (6.0 μl, 0.070 mmol) in toluene (28 mL) for 5 min. The reaction mixture was stirred for 5 h in a 135 °C oil bath. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product, which ¹H NMR analysis showed the presence of **3-180a** and a minor isomer in a 93:7 ratio, was purified by flash

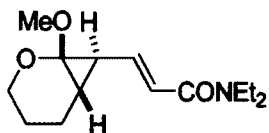
chromatography on silica gel (20→30% EtOAc/Hexanes) to give (4+1)-cycloadducts (46 mg, 54%, **3-180a**:minor isomer = 94:6, ¹H NMR ratio) as a white solid. **3-180a**: m.p. 110-112°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.98-7.92 (m, 2H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 6.04 (ddd, 1H, *J* = 6.6, 2.2, 2.2 Hz), 5.67 (ddd, 1H, *J* = 6.6, 2.2, 2.2 Hz), 4.32 (dd, 1H, *J* = 2.2, 2.2 Hz), 3.70-3.57 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.63-2.55 (m, 1H), 1.80-1.50 (m, 3H), 1.43 (dd, 1H, *J* = 14.3, 6.0 Hz), 1.31-1.13 (m, 1H), 0.97 (q, 1H, *J* = 12.6 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 142.5 (d), 139.4 (s), 133.2 (d), 129.9 (d), 128.2 (d), 120.9 (d), 110.8 (s), 75.3 (d), 64.1 (t), 59.1 (d), 48.3 (q), 30.8 (t), 30.3 (t), 28.7 (t). IR (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 2945, 2855, 1447, 1305, 1140, 1058. LRMS (*m/z*, relative intensity) 308 (M⁺, 1), 277 ([M-CH₂OH]⁺, 5), 168 (40), 135 (85), 107 (100), 93 (40), 77 (85). HRMS calcd for C₁₆H₂₀O₄S (M⁺): 308.1082, found: 308.1085. Relative stereochemistry of **3-180a** was confirmed by X-RAY analysis.

Cycloadduct 3-181a



Dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline *E,E*-**3-74** (150 mg, 0.537 mmol) and pyridine (10 μl, 0.13 mmol) in toluene (54 mL) for 5 min. The reaction mixture was stirred for 20 h in a 117 °C oil bath. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product, which ¹H NMR analysis showed the presence of only one diastereoisomer, was purified by flash chromatography on silica gel (5%→15% EtOAc/Hexanes) to give **3-181a** (80 mg, 77%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.96 (ddd, 1H, *J* = 6.0, 2.2, 2.2 Hz), 5.56 (dd, 1H, *J* = 6.0, 1.4 Hz), 3.86-3.77 (m, 2H), 3.63 (dd, 1H, *J* = 2.2, 2.2 Hz), 3.24 (s, 3H), 2.70-2.62 (m, 1H), 1.98-1.75 (m, 2H), 1.74-1.50 (m, 3H), 1.44-1.28 (m, 1H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 140.0 (d), 122.0 (d), 118.1 (s), 111.3 (s), 64.5 (t), 57.8 (d), 48.7 (q), 40.3 (d), 30.8 (t), 30.4 (t), 28.7 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2934, 2855, 2241, 1144, 1065, 919, 781. LRMS (*m/z*, relative intensity) 193 (M⁺, 10), 162 (15), 138 (20), 106 (100), 92 (40), 79 (40), 66 (100). HRMS calcd for C₁₁H₁₅NO₂ (M⁺): 193.1103, found: 193.1106.

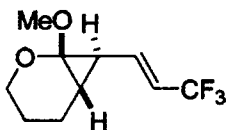
Cyclopropane 3-182



Dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline *E,E*-3-67 (150 mg, 0.442 mmol) and pyridine (9 μ L, 0.1 mmol) in toluene (22 mL) for 5 min. The reaction mixture was stirred for 21 h in a 120 °C oil bath and was then concentrated under reduced pressure. ^1H NMR of the crude product (109 mg, 97%) showed the presence of cyclopropane 3-182, 3-176, (4+1)-cycloadducts 3-173a and 3-173b and the corresponding carbonate in a 56:25:8:4:7 ratio. Any attempts of purification (silica gel or Al_2O_3) resulted in complete degradation of cyclopropane 3-182 and partial degradation of 3-176.

3-182: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.60 (dd, 1H, $J = 14.8, 10.4$ Hz), 6.26 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz), 3.79 (dt, 1H, $J = 11.0, 2.8$ Hz), 3.53 (ddd, 1H, $J = 11.0, 11.0, 1.6$ Hz), 3.46-3.28 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.85 (dd, 1H, $J = 10.4, 6.0$ Hz), 1.66 (ddd, 1H, $J = 6.0, 6.0, 1.6$ Hz), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.47-1.33 (m, 1H), 1.23-1.10 (m, 6H). ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 7.14 (dd, 1H, $J = 14.8, 10.2$ Hz), 6.19 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.39-3.19 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.17 (ddd, 1H, $J = 11.5, 11.5, 2.2$ Hz), 2.92-2.72 (m, 2H), 1.79 (dd, 1H, $J = 10.2, 5.5$ Hz), 1.45-1.28 (m, 3H), 1.10-0.68 (m, 8H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 165.6 (s), 144.1 (d), 118.9 (d), 91.9 (s), 65.5 (t), 54.2 (q), 42.1 (t), 40.8 (t), 34.6 (d), 28.6 (d), 21.6 (t), 19.5 (t), 14.9 (q), 13.2 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2975, 2942, 2872, 1739, 1650, 1624, 1602, 1458. LRMS (m/z , relative intensity) 253 (M^+ , 15), 238 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 15), 221 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 30), 139 (30), 100 (100), 93 (30). HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: 253.1678, found: 253.1672.

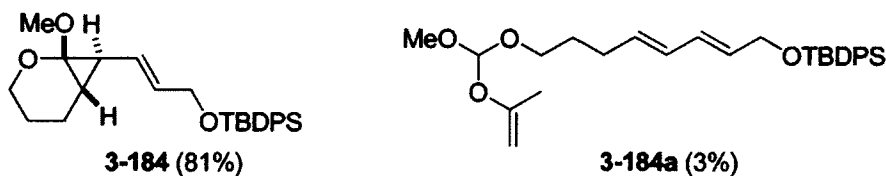
Cyclopropane 3-183



Dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline *E,E*-3-68 (200 mg, 0.649 mmol) and pyridine (13 μ L, 0.16 mmol) in toluene (32 mL) for 5 min. The reaction mixture was stirred for 22 h in a 117 °C oil bath and was then concentrated under reduced pressure. The crude product, which ^1H NMR analysis showed the presence of cyclopropane 3-183, (4+1)-cycloadducts 3-174 and the corresponding carbonate in a 91:4:5 ratio, was purified by flash chromatography on silica gel pre-treated with Et_3N

(0→3% Et₂O/Pentane) to give **3-183** (90 mg, 63%, colorless oil) and (4+1)-cycloadducts (5 mg, 3%, **3-174a:3-174b** = 95:5, ratio determined by ¹H NMR, colorless oil). Cyclopropane **3-183** showed to be volatile. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.03 (ddq, 1H, *J* = 15.4, 9.9, 2.2 Hz), 5.65 (dq, 1H, *J* = 15.4, 6.6 Hz), 3.81 (ddd, 1H, *J* = 11.3, 3.3, 3.3 Hz), 3.52 (ddd, 1H, *J* = 11.3, 11.3, 2.2 Hz), 3.39 (s, 3H), 1.99-1.82 (m, 2H), 1.75 (dd, 1H, *J* = 9.9, 6.0 Hz), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.46-1.30 (m, 1H). ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ (ppm) 6.07 (ddq, 1H, *J* = 15.9, 9.9, 2.2 Hz), 5.34 (dq, 1H, *J* = 15.9, 6.6 Hz), 3.42 (ddd, 1H, *J* = 11.0, 3.3, 3.3 Hz), 3.16 (s, 3H), 3.15-3.05 (m, 1H), 1.38 (dd, 1H, *J* = 9.9, 6.0 Hz), 1.34-1.22 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 1H), 1.00-0.82 (m, 2H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 138.7 (d), 123.2 (s) [*q*, ¹*J*_{C-F} = 268.7 Hz], 116.4 (d) [*q*, ²*J*_{C-F} = 34.2 Hz], 91.2 (s), 65.5 (t), 53.8 (q), 32.9 (d), 28.0 (d), 21.4 (t), 19.3 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2944, 2861, 1671, 1279, 1109, 1037. LRMS (*m/z*, relative intensity) 222 (M⁺, 50), 181 (35), 163 (35), 149 (100), 127 (35), 111 (70), 93 (55). HRMS calcd for C₁₀H₁₃F₃O₂ : 222.0868, found: 222.0871. Relative stereochemistry of **3-183** was confirmed by NOESY analysis.

Cyclopropane 3-184 and orthoester 3-184a



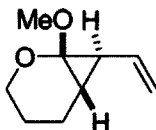
Dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline *E,E*-3-70 (600 mg, 1.18 mmol) and pyridine (24 μ L, 0.29 mmol) in PhCl (29 mL) for 10 min. The reaction mixture was stirred for 5 h in a 135 $^{\circ}$ C oil bath and was then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel pre-treated with Et₃N (0 \rightarrow 2% EtOAc/Hexanes) to yield cyclopropane 3-184 (402 mg, 81%) and the corresponding orthoester 3-184a (15 mg, 3%) as colorless oils.

3-184: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.70-7.65 (m, 4H), 7.46-7.32 (m, 6H), 5.66 (dt, 1H, *J* = 15.4, 5.5 Hz), 5.36 (dd, 1H, *J* = 15.4, 9.4 Hz), 4.22-4.10 (m, 2H), 3.77 (ddd, 1H, *J* = 11.0, 3.3, 3.3 Hz), 3.50 (ddd, 1H, *J* = 11.0, 11.0, 1.6 Hz), 3.39 (s, 3H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.68 (dd, 1H, *J* = 9.4, 6.0 Hz), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.48-1.28 (m, 2H), 1.05 (s, 9H). ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ (ppm) 7.84-7.78 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 6H), 5.69 (dt, 1H, *J* = 15.4, 5.0 Hz), 5.57 (dd, 1H, *J* = 15.4, 9.4 Hz), 4.21 (d, 2H, *J* = 5.0 Hz), 3.50 (ddd, 1H, *J* = 11.0, 2.8, 2.8 Hz), 3.41 (s, 3H), 3.24 (ddd, 1H, *J* = 11.0, 11.0, 2.2 Hz), 1.68 (dd, 1H, *J* = 9.4, 6.0 Hz), 1.48-1.33 (m, 2H), 1.29-1.22 (m, 1H), 1.18 (s, 9H), 1.13-0.87 (m, 2H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 135.6 (d), 133.8 (s), 129.5 (d), 129.0 (d), 128.3 (d), 127.6 (d), 90.8 (s), 65.2 (t), 64.6 (t), 53.8 (q), 33.4 (d), 26.8 (q), 26.5 (d), 21.7 (t), 19.4 (t), 19.4 (s). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3068, 3015, 2940, 2865, 1461, 1430, 1244, 1116, 1050, 706. LRMS (*m/z*, relative intensity) 422 (M⁺, 1), 365 ([M-C₄H₉]⁺, 10), 308 (15), 213 (95), 199 (75), 166 (100), 135 (80), 114 (100). HRMS calcd for C₂₂H₂₅O₃Si (M-C₄H₉)⁺: 365.1573, found: 365.1579. Relative stereochemistry of **xx** was confirmed by NOESY analysis.

Orthoester 3-184a: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.71-7.65 (m, 4H), 7.46-7.34 (m, 6H), 6.24 (dd, 1H, *J* = 15.1, 10.4 Hz), 6.07 (dd, 1H, *J* = 14.8, 10.4 Hz), 5.73-5.59 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.22 (d, 2H, *J* = 5.5 Hz), 4.14 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz), 4.06 (s, 1H), 3.60 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 3.37 (s, 3H), 2.19 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.85 (s, 3H), 1.72 (quintet, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.06 (s, 9H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.5 (s), 135.6 (d), 133.7 (s), 133.2 (d), 130.4 (d), 130.1 (d), 129.9 (d), 129.6 (d), 127.6 (d), 110.9 (d), 86.9 (t), 64.2 (t), 63.2 (t), 50.7 (q), 29.1 (t), 29.0 (t), 26.8 (q), 20.7 (q), 19.2 (s). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3072, 3015, 2936, 2861, 1439, 1107, 1059, 984, 701. LRMS (*m/z*, relative intensity) 448

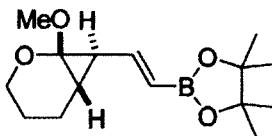
([M-CH₃OH]⁺, 1), 423 ([M-C₄H₉]⁺, 5), 239 (50), 199 (100), 135 (30), 79 (25). **HRMS** calcd for C₂₅H₃₁O₄Si (M-C₄H₉)⁺: 423.1991, found: 423.1998.

Cyclopropane 3-185



A solution of oxadiazoline 3-72 (647 mg, 2.69 mmol) and pyridine (53 μ L, 0.67 mmol) in toluene (269 mL) was refluxed for 20 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (4 \rightarrow 8% Et₂O/Hexanes) to yield cyclopropane 3-185 (158 mg, 38%) as a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.49 (ddd, 1H, J = 17.2, 10.1, 9.7 Hz), 5.10 (dd, 1H, J = 17.2, 1.6 Hz), 4.96 (dd, 1H, J = 10.1, 1.6 Hz), 3.78 (dt, 1H, J = 10.4, 3.3 Hz), 3.51 (t, 1H, J = 10.4 Hz), 3.41 (s, 3H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.71 (dd, 1H, J = 9.7, 6.6 Hz), 1.55-1.50 (m, 1H), 1.42-1.38 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 136.2 (d), 113.6 (t), 90.8 (s), 65.3 (t), 53.8 (q), 34.8 (d), 26.5 (d), 21.6 (t), 19.3 (t). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 2949, 1736, 1440, 1253, 1054. **LRMS** (m/z , relative intensity) 154 (M⁺, 25), 142 (40), 114 (85), 97 (75), 83 (100). **HRMS** calcd for C₉H₁₄O₂: 154.0994, found: 154.0993.

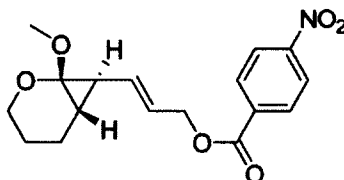
Cyclopropane 3-186



Dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline *E,E*-3-69 (30 mg, 0.082 mmol) in toluene (33 mL) for 5 min. The reaction mixture was stirred for 20 h in a 117 $^{\circ}$ C oil bath and was then concentrated under reduced pressure. ¹H NMR analysis of the crude product showed the presence of cyclopropane 3-186 and linear products (derived from side reactions of oxadiazoline *E,E*-3-69) in a 78:22 ratio. Any attempts of purification resulted in degradation of cyclopropane 3-186. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.25 (dd, 1H, J = 18.0, 9.6 Hz), 5.49 (dd, 1H, J = 18.0, 0.5 Hz), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.49 (ddd, 1H, J = 12.2, 10.7, 1.8 Hz), 3.38 (s, 3H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.80 (dd, 1H, J = 9.6, 6.2

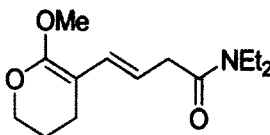
Hz), 1.58-1.54 (m, 1H), 1.54-1.46 (m, 1H), 1.44-1.32 (m, 1H), 1.24 (s, 6H), 1.24 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 151.9 (d), 117.9 (d) (broad, confirmed by HMQC), 92.0 (s), 83.2 (s), 65.7 (t), 54.2 (q), 37.5 (d), 28.3 (d), 25.0 (q), 24.9 (q), 21.8 (t), 19.7 (t). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2981, 2937, 2863, 1629, 1361, 1268, 1142, 1041. LRMS (m/z , relative intensity) 280 (M^+ , 60), 179 (25), 152 (50), 108 (50), 94 (100), 83 (75). HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{BO}_4$: 280.1846, found: 280.1845.

Cyclopropane 3-187



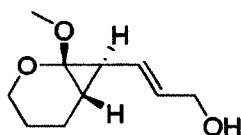
To a solution of **3-191** (17 mg, 0.092 mmol) and DMAP (23 mg, 0.18 mmol) in CH_2Cl_2 (0.9 mL) was added 4-nitrobenzoyl chloride (21 mg, 0.11 mmol). The solution was stirred for 1.5 h at room temperature and a saturated solution of aqueous NaHCO_3 was then added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel pre-treated with Et_3N (5 \rightarrow 20% Et_2O /Hexanes) to give the desired product **3-187** (31 mg, 100%) as a colorless oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.29-8.24 (m, 2H), 8.22-8.17 (m, 2H), 5.77 (dt, 1H, $J = 15.4, 6.6$ Hz), 5.57 (dd, 1H, $J = 15.4, 9.4$ Hz), 4.79 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.79 (ddd, 1H, $J = 11.0, 3.3, 3.3$ Hz), 3.50 (ddd, 1H, $J = 11.0, 11.0, 1.6$ Hz), 3.40 (s, 3H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.73 (dd, 1H, $J = 9.4, 6.6$ Hz), 1.58-1.28 (m, 3H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 164.5 (s), 150.4 (s), 135.7 (s), 135.4 (d), 130.7 (d), 123.5 (d), 122.4 (d), 90.9 (s), 66.6 (t), 65.5 (t), 54.0 (q), 33.5 (d), 26.9 (d), 21.6 (t), 19.4 (t). IR (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 2944, 2861, 1730, 1527, 1271. LRMS (m/z , relative intensity) 333 (M^+ , 2), 167 (100), 150 (40), 107 (45), 79 (70). HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_6$: 333.1212, found: 333.1227.

Amide 3-189



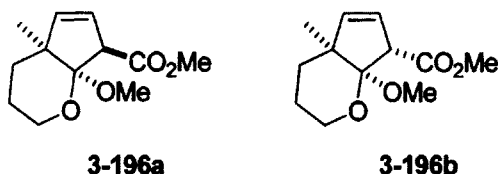
Dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline *E,E*-**3-67** (280 mg, 0.825 mmol) and pyridine (0.02 mL, 0.2 mmol) in toluene (41 mL) for 5 min. The reaction mixture was stirred for 21 h in a 120 °C oil bath and was then concentrated under reduced pressure. ¹H NMR of the crude product showed **3-189** as the major product. Any attempts of purification (silica gel or Al₂O₃) resulted in complete degradation of **3-189**. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.51 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 5.31(dt, 1H, *J* = 15.4, 6.6 Hz), 4.07 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 3.63 (s, 3H), 3.36 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 3.32 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 3.15 (dd, 2H, *J* = 6.6, 1.1 Hz), 2.16 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 1.85 (quintet, 2H, *J* = 6.0 Hz), 1.17 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.11 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 171.1 (s), 155.5 (s), 128.4 (d), 114.1 (d), 88.1 (s), 67.5 (t), 55.8 (q), 42.0 (t), 40.0 (t), 38.2 (t), 22.3 (t), 20.3 (t), 14.3 (q), 12.9 (q).

Cyclopropane **3-191**



To a solution of **3-184** (402 mg, 0.951 mmol) in THF (10 mL) was added TBAF (1 M in THF, 1.5 mL, 1.5 mmol). The reaction mixture was allowed to stir for 1.5 h at room temperature and the solution was diluted with Et₂O and H₂O. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel pre-treated with Et₃N (10→70% Et₂O/Pentane) to give the desired product **3-191** (171 mg, 98%) as a colorless liquid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.73 (dt, 1H, *J* = 15.4, 6.0 Hz), 5.37 (dd, 1H, *J* = 15.4, 9.4 Hz), 4.08 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 3.78 (ddd, 1H, *J* = 11.0, 3.3, 3.3 Hz), 3.49 (ddd, 1H, *J* = 11.0, 11.0, 1.6 Hz), 3.39 (s, 3H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.69 (dd, 1H, *J* = 9.4, 6.6 Hz), 1.56-1.44 (m, 2H), 1.43-1.27 (m, 2H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 130.8 (d), 128.5 (d), 90.8 (s), 65.5 (t), 63.7 (t), 54.0 (q), 33.3 (d), 26.6 (d), 21.6 (t), 19.4 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3673-3117 (br), 2936, 2861, 1456, 1249, 1046. LRMS (*m/z*, relative intensity) 184 (M⁺, 5), 153 ([M-OCH₃]⁺, 100), 114 (75), 79 (65). HRMS calcd for C₁₀H₁₆O₃: 184.1099, found: 184.1105.

Cycloadducts **3-196a** and **3-196b**

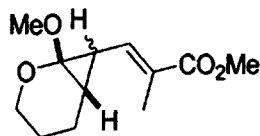


Dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline **3-107** (100 mg, 0.320 mmol) and pyridine (6.5 μ L, 0.080 mmol) in toluene (32 mL) for 5 min. The reaction mixture was stirred for 20 h in a 117 $^{\circ}$ C oil bath and was then concentrated under reduced pressure. ^1H NMR analysis of the crude product showed the presence of cycloadducts **3-196a** and **3-196b** in a 81:19 ratio. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (2 \rightarrow 10% EtOAc/Hexanes) to yield a mixture of (4+1)-adducts (48 mg, 67%, **3-196a**:**3-196b** = 81:19, ratio determined by ^1H NMR, colorless oil). For analysis purpose, the cycloadducts mixture was repurified by flash chromatography on silica gel (2 \rightarrow 5% EtOAc/Hexanes) to obtain pure **3-196a** and pure **3-196b**.

3-196a: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.70-5.64 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.63-3.54 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.51-1.38 (m, 2H), 0.97 (s, 3H). ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 5.72 (dd, 1H, J = 6.6, 1.9 Hz), 5.39 (dd, 1H, J = 6.6, 1.9 Hz), 3.68 (t, 1H, J = 1.9 Hz), 3.58 (s, 3H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.29 (ddd, 1H, J = 11.0, 11.0, 3.3 Hz), 1.57-1.40 (m, 2H), 1.37-1.24 (m, 1H), 1.09-1.00 (m, 1H), 1.03 (s, 3H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 172.2 (s), 140.8 (d), 126.5 (d), 108.4 (s), 60.2 (t), 57.9 (d), 51.8 (q), 50.9 (q), 49.1 (s), 30.7 (t), 24.7 (q), 21.7 (t). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2953, 2869, 1739, 1240, 1116, 1024. LRMS (m/z , relative intensity) 226 (M^+ , 80), 211 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 100), 195 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 50), 125 (80), 107 (80), 79 (75). HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$: 226.1205, found: 226.1208. Relative stereochemistry of **3-196a** was confirmed by NOESY analysis.

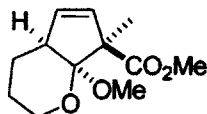
3-196b: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.74 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.53-3.43 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.63-1.49 (m, 2H), 1.47-1.39 (m, 1H), 1.09 (s, 3H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.5 (s), 142.5 (d), 126.2 (d), 107.8 (s), 61.1 (t), 58.9 (d), 51.8 (q), 51.0 (q), 48.5 (s), 31.7 (t), 25.2 (q), 22.2 (t). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2940, 2869, 1743, 1549. LRMS (m/z , relative intensity) 226 (M^+ , 75), 211 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 100), 195 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 35), 125 (90), 107 (90), 79 (95). HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$: 226.1205, found: 226.1210. Relative stereochemistry of **3-196b** was confirmed by NOESY analysis.

Cyclopropane **3-197**



Dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline **3-113** (50 mg, 0.16 mmol) and pyridine (3.2 μL , 0.040 mmol) in PhCl (8 mL) for 5 min. The reaction mixture was stirred for 5 h in a 135 $^{\circ}\text{C}$ oil bath and was then concentrated under reduced pressure. ^1H NMR of the crude product showed the presence of isomeric cyclopropanes **3-197** (major:minor = 77:23), (4+1)-cycloadducts (**3-198a** and **3-198b**) and linear products (mostly derived from side reactions of the oxadiazoline **3-113**) in a 84:4:12 ratio. Any attempts of purification (silica gel with or without Et_3N) resulted in complete degradation of cyclopropanes **3-197**. Major isomer of **3-197**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.42 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 3.82 (dt, 1H, $J = 11.0, 3.3$ Hz), 3.71 (s, 3H), 3.55 (t, 1H, $J = 11.0$ Hz), 3.39 (s, 3H), 2.03-1.77 (m, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.66-1.34 (m, 3H). ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 6.81 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 3.53-3.48 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.17 (t, 1H, $J = 11.0$ Hz), 1.96 (s, 3H), 1.83 (dd, 1H, $J = 10.4, 5.5$ Hz), 1.42-1.19 (m, 3H), 1.06-0.85 (m, 2H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.3 (s), 140.7 (d), 125.7 (s), 92.2 (s), 65.5 (t), 53.8 (q), 51.5 (q), 31.6 (d), 29.0 (d), 21.5 (t), 19.6 (t), 12.7 (q). ^{13}C NMR (75.5 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 167.6 (s), 140.9 (d), 125.7 (s), 92.3 (s), 64.8 (t), 53.3 (q), 50.9 (q), 31.7 (d), 28.9 (d), 21.5 (t), 19.5 (t), 12.6 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2949, 2869, 1708, 1642, 1447, 1253, 1121, 1028. LRMS (m/z , relative intensity) 226 (M^+ , 15), 211 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 50), 195 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 10), 167 (50), 125 (80), 107 (100), 91 (80), 79 (100). HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$: 226.1205, found: 226.1208. Structure of the major isomer of **3-197** was also confirmed by H-C correlation and COSY analysis.

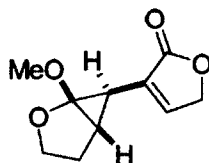
Cycloadduct **3-198a**



In a sealed tube, dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline **3-113** (100 mg, 0.320 mmol) and pyridine (6.5 μL , 0.080 mmol) in PhCl (16 mL) for 5 min. The tube was sealed and the reaction mixture was stirred for 100 h in a 160 $^{\circ}\text{C}$ oil bath. The solvent was evaporated under reduced pressure. ^1H NMR of the crude product showed the presence of (4+1)-cycloadducts (**3-198a**:**3-198b** = 94:6),

isomeric cyclopropanes **3-197** (major:minor = 70:30) and linear products (mostly derived from side reactions of the oxadiazoline **3-113**) in a 60:12:28 ratio. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (0→6% Et₂O/Hexanes) to yield (4+1)-cycloadducts (31 mg, 44%, **3-198a**:**3-198b** = 97:3, ratio determined by ¹H NMR) as a white volatile solid. For analysis purpose, the cycloadducts mixture was purified by preparative thin layer chromatography (30% Et₂O/Hexanes) to obtain pure **3-198a**. **3-198a**: m.p. 51-53°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.90 (dd, 1H, *J* = 6.6, 2.8 Hz), 5.53 (dd, 1H, *J* = 6.6, 1.6 Hz), 3.71 (s, 3H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.53-3.42 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.79-2.72 (m, 1H), 1.84-1.55 (m, 3H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.24 (s, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 175.0 (s), 135.7 (d), 131.0 (d), 107.9 (s), 62.1 (s), 61.4 (t), 51.9 (q), 50.2 (q), 44.8 (d), 22.0 (t), 20.5 (t), 18.4 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2944, 2874, 1730, 1447, 1262, 1121, 1054. LRMS (*m/z*, relative intensity) 226 (M⁺, 30), 211 ([M-CH₃]⁺, 55), 195 ([M-OCH₃]⁺, 20), 167 (45), 135 (50), 125 (100), 107 (80), 91 (80), 79 (95). HRMS calcd for C₁₂H₁₈O₄: 226.1205, found: 226.1206. Relative stereochemistry of **3-198a** was confirmed by X-RAY analysis.

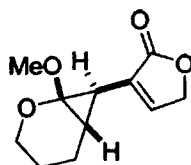
Cyclopropane **3-199**



Dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline **3-135** (150 mg, 0.531 mmol) and pyridine (11 μL, 0.13 mmol) in PhCl (27 mL) for 5 min. The reaction mixture was stirred for 5 h in a 135 °C oil bath and the solvent was evaporated under reduced pressure. ¹H NMR analysis of the crude product (105 mg, 101%) showed the presence of cyclopropane **3-199** and linear products (mostly derived from side reactions of oxadiazoline **3-135**) in a 91:9 ratio. Any attempts of purification (silica gel with or without Et₃N) resulted in complete degradation of **3-199**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.98 (ddd, 1H, *J* = 1.9, 1.9, 0.7 Hz), 4.76 (ddd, 2H, *J* = 1.9, 1.9, 0.7 Hz), 4.23 (ddd, 1H, *J* = 9.2, 9.2, 3.3 Hz), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.28 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz), 2.00 (dddd, 1H, *J* = 11.3, 8.0, 3.3, 0.5 Hz), 1.84 (t, 1H, *J* = 4.7 Hz). ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ (ppm) 6.06 (ddd, 1H, *J* = 1.9, 1.9, 0.7 Hz), 3.85-3.83 (m, 2H), 3.77 (ddd, 1H, *J* = 9.1, 9.1, 3.4 Hz), 3.21 (s, 3H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.23 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.45 (t, 1H, *J* = 4.4 Hz), 1.32 (dddd, 1H, *J* = 12.4, 8.0, 3.4, 0.5 Hz). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174.0 (s), 142.2 (d), 130.5 (s), 101.6 (s), 70.7 (t), 67.4

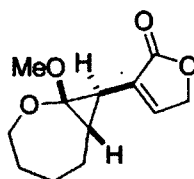
(t), 56.6 (q), 29.7 (d), 28.7 (t), 25.5 (d). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2953, 2887, 1753, 1461, 1349, 1143, 1090, 1046. **LRMS** (m/z , relative intensity) 196 (M^+ , 15), 181 ($[M-\text{CH}_3]^+$, 10), 168 (15), 139 (50), 119 (65), 91 (100), 79 (75). **HRMS** calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$: 196.0736, found: 196.0738. Relative stereochemistry of **3-199** was confirmed by NOESY analysis.

Cyclopropane 3-200

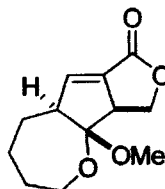


Dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline **3-136** (144 mg, 0.486 mmol) and pyridine (9.8 μL , 0.12 mmol) in toluene (24 mL) for 5 min. The reaction mixture was stirred for 20 h in a 117 $^\circ\text{C}$ oil bath. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (20 \rightarrow 30% EtOAc/Hexanes) to give **3-200** (92 mg, 90%) as a colorless oil. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.96 (t, 1H, $J = 1.6$ Hz), 4.76 (d, 2H, $J = 1.6$ Hz), 3.84 (dt, 1H, $J = 11.0, 3.3$ Hz), 3.53 (ddd, 1H, $J = 11.0, 11.0, 2.2$ Hz), 3.35 (s, 3H), 1.99 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.65-1.37 (m, 3H). **^{13}C NMR** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 174.0 (s), 141.1 (d), 131.2 (s), 91.2 (s), 70.3 (t), 65.7 (t), 54.2 (q), 28.5 (d), 25.6 (d), 21.0 (t), 19.7 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3095, 2940, 2865, 1761, 1651, 1456, 1346, 1262, 1041. **LRMS** (m/z , relative intensity) 210 (M^+ , 5), 195 ($[M-\text{CH}_3]^+$, 15), 179 ($[M-\text{OCH}_3]^+$, 40), 122 (50), 105 (75), 91 (65), 79 (100), 55 (95), 41 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$: 210.0892, found: 210.0887.

Cyclopropane 3-201 and cycloadduct 3-202



3-201



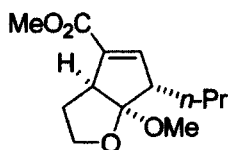
3-202

Dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline **3-137** (200 mg, 0.644 mmol) and pyridine (13 μ L, 0.16 mmol) in PhCl (32 mL) for 5 min. The reaction mixture was stirred for 5 h in a 135 °C oil bath. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product, which ^1H NMR analysis showed the presence of cyclopropane **3-201** and (4+1)-cycloadduct **3-202** in a 6:1 ratio, was purified by flash chromatography on silica gel (10 \rightarrow 15% EtOAc/Hexanes) to give **3-201** (79 mg, 55%) and **3-202** (9 mg, 6%) as white solids.

3-201: m.p. 72-73°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.91 (t, 1H, $J = 2.2$ Hz), 4.77 (d, 2H, $J = 2.2$ Hz), 3.96 (ddd, 1H, $J = 12.1, 12.1, 2.2$ Hz), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.03 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz), 1.85-1.57 (m, 3H), 1.52-1.37 (m, 2H), 1.26-1.13 (m, 1H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 173.9 (s), 140.9 (d), 131.0 (s), 96.2 (s), 70.4 (t), 67.6 (t), 53.3 (q), 35.0 (d), 32.0 (t), 30.7 (t), 30.5 (d), 27.6 (t). IR (neat) ν (cm^{-1}) 3012, 2926, 2859, 1745, 1450, 1267, 1091, 1042. LRMS (m/z , relative intensity) 224 (M^+ , 10), 193 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 60), 147 (100), 137 (95), 109 (85). HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$: 224.1048, found: 224.1051. Relative stereochemistry of **3-201** was confirmed by X-RAY analysis.

3-202: m.p. 69-72°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.44 (t, 1H, $J = 2.8$ Hz), 4.54 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz), 4.20 (dd, 1H, $J = 8.2, 8.2$ Hz), 3.96 (ddd, 1H, $J = 12.6, 5.5, 2.8$ Hz), 3.90-3.74 (m, 2H), 3.46 (dq, 1H, $J = 12.6, 2.8$ Hz), 3.16 (s, 3H), 2.04-1.83 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 3H), 1.54-1.37 (m, 1H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 165.5 (s), 139.8 (d), 133.3 (s), 115.0 (s), 70.3 (t), 67.7 (t), 59.2 (d), 57.2 (d), 50.6 (q), 28.4 (t), 28.0 (t), 24.0 (t). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2952, 2859, 1769, 1162, 1061. LRMS (m/z , relative intensity) 224 (M^+ , 2), 209 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 5), 193 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 35), 147 (45), 137 (100), 123 (90), 91 (60), 79 (100). HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$: 224.1048, found: 224.1055. Relative stereochemistry of **3-202** was confirmed by X-RAY analysis.

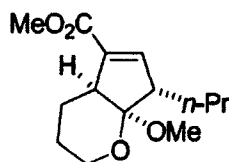
Cycloadduct **3-203**



In a sealed tube, dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline **3-151** (100 mg, 0.306 mmol) and pyridine (6.2 μ L, 0.077 mmol) in toluene (15 mL) for 5 min. The tube was sealed and the reaction mixture was stirred for 20 h in a 160 °C oil bath. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product, which ^1H NMR analysis showed the presence of only one diastereoisomer, was

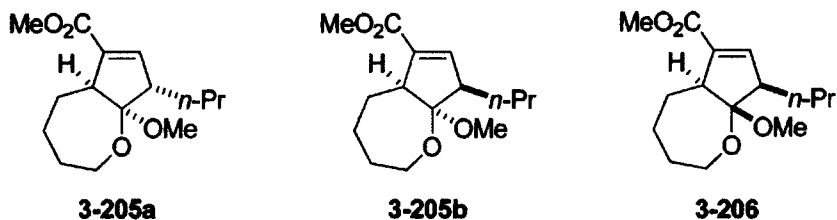
purified by flash chromatography on silica gel (0→3% EtOAc/Hexanes) to afford (4+1)-cycloadduct **3-203** (53 mg, 72%) as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.78 (dd, 1H, $J = 2.2, 2.2$ Hz), 3.98 (ddd, 1H, $J = 8.2, 8.2, 5.5$ Hz), 3.82 (q, 1H, $J = 8.2$ Hz), 3.74 (s, 3H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.26 (dq, 1H, $J = 13.2, 8.2$ Hz), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.50-1.17 (m, 3H), 0.92 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 165.0 (s), 146.4 (d), 134.6 (s), 117.5 (s), 67.7 (t), 51.4 (q), 51.4 (d), 51.4 (d), 50.5 (q), 32.3 (t), 28.9 (t), 20.3 (t), 14.2 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2952, 2882, 1719, 1443, 1266, 1103, 1041. LRMS (m/z , relative intensity) 240 (M^+ , 20), 211 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$, 25), 169 (15), 91 (100), 79 (60). HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$: 240.1361, found: 240.1364. Relative stereochemistry of **3-203** was confirmed by NOESY analysis.

Cycloadduct **3-204**



Dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline **3-152** (166 mg, 0.488 mmol) and pyridine (9.9 μL , 0.12 mmol) in toluene (24 mL) for 5 min. The reaction mixture was stirred for 20 h in a 117 $^\circ\text{C}$ oil bath. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product, which $^1\text{H NMR}$ analysis showed the presence of only one diastereoisomer, was purified by flash chromatography on silica gel (1→8% EtOAc/Hexanes) to give **3-204** (102 mg, 82%) as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.96 (t, 1H, $J = 3.3$ Hz), 3.72 (s, 3H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.57 (dt, 1H, $J = 10.4, 3.3$ Hz), 2.40 (dq, 1H, $J = 13.8, 3.3$ Hz), 1.76 (dddd, 1H, $J = 13.8, 13.8, 5.0, 5.0$ Hz), 1.57-1.13 (m, 6H), 0.90 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 6.99 (t, 1H, $J = 3.4$ Hz), 3.44-3.34 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.59 (dt, 1H, $J = 10.7, 3.4$ Hz), 1.82 (dddd, 1H, $J = 13.5, 13.5, 4.6, 4.6$ Hz), 1.55-1.34 (m, 2H), 1.19-0.94 (m, 4H), 0.72 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 165.6 (s), 148.1 (d), 134.5 (s), 107.3 (s), 61.7 (t), 51.5 (q), 50.6 (d), 50.4 (q), 43.9 (d), 30.5 (t), 21.5 (t), 20.8 (t), 20.0 (t), 14.5 (q). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 165.0 (s), 147.8 (d), 134.8 (s), 107.2 (s), 61.4 (t), 50.7 (d), 50.7 (q), 49.7 (q), 44.2 (d), 30.6 (t), 21.6 (t), 20.7 (t), 20.3 (t), 14.3 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2952, 2869, 1718, 1440, 1247, 1137, 1099, 1030. LRMS (m/z , relative intensity) 254 (M^+ , 100), 225 (85), 195 (30), 165 (20), 114 (20), 93 (25), 79 (20). HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4$: 254.1518, found: 254.1520.

Cycloadducts 3-205a, 3-205b and 3-206



In a sealed tube, dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline **3-153** (200 mg, 0.564 mmol) and pyridine (11 μ L, 0.14 mmol) in toluene (28 mL) for 5 min. The tube was sealed and the reaction mixture was stirred for 15 h in a 160 °C oil bath. The solvent was evaporated under reduced pressure and ^1H NMR analysis of the crude product showed the presence of cycloadducts **3-205a**, **3-205b** and **3-206** in a 28:48:24 ratio. The mixture was purified by flash chromatography on silica gel pre-treated with Et_3N (0 \rightarrow 1% EtOAc/Hexanes) to afford a mixture of (4+1)-cycloadducts (107 mg, 71%, **3-205a**:**3-205b**:**3-206** = 28:48:24, ^1H NMR ratio) as a colorless oil. Analytical pure sample of **3-205a**, **3-205b** and **3-206** were obtained after flash chromatography on untreated silica gel (0 \rightarrow 3% EtOAc/Hexanes) and cycloadducts **3-205a** and **3-206** showed to be partially unstable to these purification conditions.

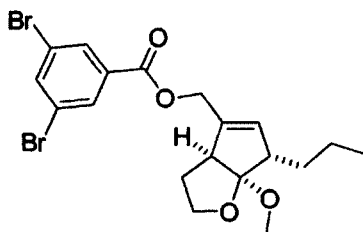
3-205a: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.63 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 3.80-3.63 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.96-2.88 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.79-1.60 (m, 4H), 1.56-1.30 (m, 5H), 0.96 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). ^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{C}_6\text{D}_6 \approx 1:2$) δ (ppm) 6.63 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 3.61-3.45 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.09 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz), 2.97-2.90 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.79-1.18 (m, 9H), 0.87 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 164.8 (s), 142.8 (d), 136.9 (s), 113.3 (s), 64.9 (t), 56.4 (d), 53.7 (d), 51.4 (q), 51.2 (q), 30.9 (t), 29.1 (t), 28.7 (t), 28.4 (t), 21.8 (t), 14.3 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2936, 2874, 1718, 1266, 1213, 1147. LRMS (m/z , relative intensity) 268 (M^+ , 100), 237 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 35), 181 (55), 149 (40), 107 (55), 93 (85). HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$: 268.1674, found: 268.1682. Relative stereochemistry of **3-205a** was confirmed by NOESY analysis.

3-205b: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.70 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 3.81-3.60 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.81 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz), 2.73 (ddd, 1H, $J = 9.4, 5.5, 3.3$ Hz), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.77-1.60 (m, 3H), 1.48-1.11 (m, 5H), 0.91 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 165.1 (s), 144.2 (d), 137.2 (s), 111.7 (s), 63.7 (t), 57.3 (d), 51.3 (q), 49.5 (d), 47.6 (q), 33.7 (t), 31.3 (t), 30.9 (t), 29.3 (t), 21.4 (t), 14.3 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2937, 2874, 1719, 1439, 1268, 1213, 1140, 1053. LRMS (m/z , relative intensity) 268 (M^+ , 25), 236 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 25), 207 (60), 147 (25), 121 (25), 86

(100), 84 (100). HRMS calcd for C₁₅H₂₄O₄ : 268.1674, found: 268.1666. Relative stereochemistry of **3-205b** was confirmed by NOESY analysis.

3-206: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.67 (t, 1H, *J* = 2.8 Hz), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.11 (dq, 1H, *J* = 12.1, 2.8 Hz), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.43-2.32 (m, 1H), 1.92-1.64 (m, 5H), 1.62-1.25 (m, 4H), 0.95 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 165.4 (s), 143.8 (d), 135.0 (s), 112.0 (s), 69.6 (t), 56.0 (d), 52.4 (d), 51.2 (q), 51.0 (q), 29.3 (t), 28.5 (t), 28.1 (t), 22.3 (t), 21.9 (t), 14.3 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2952, 2874, 1717, 1267, 1170, 1098. LRMS (*m/z*, relative intensity) 268 (M⁺, 25), 237 ([M-OCH₃]⁺, 15), 181 (30), 107 (45), 93 (75), 84 (100). HRMS calcd for C₁₅H₂₄O₄ : 268.1674, found: 268.1684. Relative stereochemistry of **3-206** was confirmed by NOESY analysis.

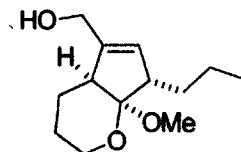
Derivatization product **3-207**



To a -78 °C solution of ester **3-203** (50 mg, 0.21 mmol) in diethyl ether (2 mL) was added dropwise a solution of DIBAL (1 M in CH₂Cl₂, 0.62 mL, 0.62 mmol). After 1 h at -78 °C, the solution was warmed to 0 °C and diluted with Et₂O. H₂O (25 μL), 15% aqueous NaOH (25 μL) and H₂O (63 μL) were successively added and the mixture was allowed to stir at room temperature for 15 min. Anhydrous MgSO₄ was then added and the suspension was stirred 15 min. The salts were filtered off, the solvent was concentrated under reduced pressure and the crude product was used as is for the next reaction. To a solution of the crude product and DMAP (51 mg, 0.42 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added 3,5-dibromobenzoyl chloride (75 mg, 0.25 mmol) at room temperature. The solution was stirred for 45 min and a saturated solution of aqueous NaHCO₃ was then added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (1→3% EtOAc/Hexanes) to give the desired product **3-207** (83 mg, 84%) as a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.08-8.06 (m, 2H), 7.85-7.83 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.88-4.77 (ABq, 2H), 4.01 (ddd, 1H, *J* = 8.0, 8.0, 5.3 Hz), 3.87 (q, 1H, *J* = 8.0 Hz), 3.30 (s, 3H),

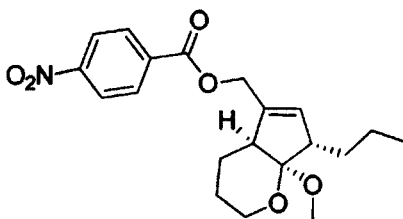
3.18 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.14 (dq, 1H, $J = 12.7, 8.0$ Hz), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.47-1.19 (m, 3H), 0.92 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 163.9 (s), 138.6 (d), 136.6 (s), 133.5 (d), 133.4 (s), 131.6 (d), 123.3 (s), 118.5 (s), 68.0 (t), 63.4 (t), 52.6 (d), 50.8 (q), 50.7 (d), 33.1 (t), 27.7 (t), 20.6 (t), 14.6 (q). IR (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3076, 2955, 2873, 1727, 1559, 1260, 1126, 1042. LRMS (m/z , relative intensity) 476 (M^+ (^{81}Br - ^{81}Br), 0.5), 474 (M^+ (^{79}Br - ^{81}Br), 1), 472 (M^+ (^{79}Br - ^{79}Br), 0.5), 445 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$ (^{81}Br - ^{81}Br), 1), 443 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$ (^{79}Br - ^{81}Br), 2), 441 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$ (^{79}Br - ^{79}Br), 1), 303 (30), 263 (25), 194 ($[\text{M}-\text{Br}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}_2\text{H}]^+$, 100), 74 (35). HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}^{79}\text{Br}_2\text{O}_4$: 471.9885, found: 471.9891.

Alcohol 3-210



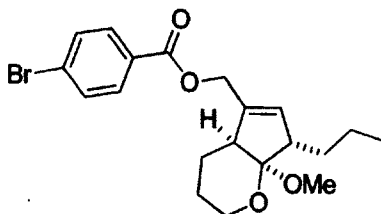
To a -78 °C solution of ester **3-204** (84 mg, 0.33 mmol) in diethyl ether (6.6 mL) was added dropwise a solution of DIBAL-H (1 M in CH_2Cl_2 , 0.83 mL, 0.83 mmol). After 20 min, the solution was warmed to 0 °C and diluted with Et_2O . H_2O (0.03 mL), 15% aqueous NaOH (0.03 mL) and H_2O (0.08 mL) were successively added and the mixture was allowed to stir at room temperature for 15 min. Anhydrous MgSO_4 was then added and the suspension was stirred 15 min. The salts were filtered off and the solvent was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (20 \rightarrow 30% EtOAc/Hexanes) to give **3-210** (72 mg, 96%) as a colorless oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.94-5.89 (m, 1H), 4.22-4.07 (m, 2H), 3.58 (dd, 2H, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 3.27 (s, 3H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 1.90-1.71 (m, 2H), 1.64 (bs, 1H), 1.60-1.08 (m, 6H), 0.90 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 142.4 (s), 130.0 (d), 107.9 (s), 61.3 (t), 61.2 (t), 50.4 (q), 49.9 (d), 44.0 (d), 31.3 (t), 21.8 (t), 20.7 (t), 19.7 (t), 14.5 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 3589-3117 (br.), 2943, 2868, 1456, 1137, 1024. LRMS (m/z , relative intensity) 226 (M^+ , 100), 195 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 60), 183 (45), 165 (60), 135 (40), 107 (45), 79 (55). HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3$: 226.1569, found: 226.1567.

Derivatization product 3-211



To a solution of alcohol **3-210** (22 mg, 0.097 mmol) and DMAP (24 mg, 0.19 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added 4-nitrobenzoyl chloride (22 mg, 0.12 mmol) at room temperature. The solution was stirred for 45 min and a saturated solution of aqueous NaHCO_3 was added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (10% EtOAc/Hexanes) to give the desired product **3-211** (36 mg, 100%) as a white solid. **m.p.** 85-88 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.31-8.27 (m, 2H), 8.22-8.18 (m, 2H), 6.12-6.09 (m, 1H), 4.90-4.88 (m, 2H), 3.61 (dd, 2H, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 3.29 (s, 3H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.53-2.47 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.51-1.34 (m, 3H), 1.33-1.17 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 164.6 (s), 150.8 (s), 136.6 (s), 135.7 (s), 134.5 (d), 130.9 (d), 123.8 (d), 107.7 (s), 63.8 (t), 61.2 (t), 50.5 (q), 50.3 (d), 44.4 (d), 31.2 (t), 21.8 (t), 20.7 (t), 19.9 (t), 14.5 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2945, 2869, 1726, 1529, 1349, 1271, 1103. **LRMS** (m/z , relative intensity) 375 (M^+ , 15), 344 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 20), 332 (10), 208 (100), 176 (50), 150 (50), 133 (50), 104 (50). **HRMS** calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_6$: 375.1682, found: 375.1686.

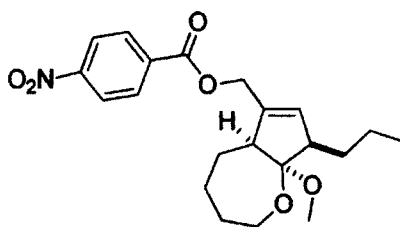
Derivatization product 3-212



To a solution of alcohol **3-210** (72 mg, 0.32 mmol) and DMAP (78 mg, 0.64 mmol) in CH_2Cl_2 (3.2 mL) was added 4-bromobenzoyl chloride (84 mg, 0.38 mmol) at room temperature. The solution was stirred for 45 min and a saturated solution of aqueous NaHCO_3 was added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried over

anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (3→5% EtOAc/Hexanes) to give bromo ester **3-212** (115 mg, 88%) as a white solid. **m.p.** 70-71°C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.89 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.58 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 6.08 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.61 (dd, 2H, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 3.29 (s, 3H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.68-1.15 (m, 6H), 0.92 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 165.4 (s), 136.8 (s), 133.7 (d), 131.7 (d), 131.1 (d), 129.0 (s), 128.1 (s), 107.4 (s), 62.8 (t), 61.0 (t), 50.1 (q), 50.0 (d), 44.1 (d), 31.0 (t), 21.5 (t), 20.5 (t), 19.7 (t), 14.2 (q). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 2945, 2870, 1722, 1593, 1271, 1095, 1020. **LRMS** (m/z , relative intensity) 410 (M^+ (^{81}Br), 1), 408 (M^+ (^{79}Br), 1), 379 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$ (^{81}Br), 5), 377 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$ (^{79}Br), 5), 208 (100), 193 (30), 177 (30), 107 (30). **HRMS** calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}^{79}\text{BrO}_4$: 408.0936, found: 408.0936. Relative stereochemistry of **3-212** was confirmed by X-RAY analysis (recrystallization in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes}$).

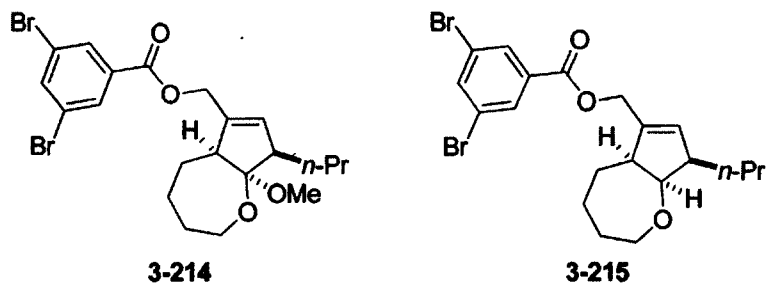
Derivatization product 3-213



To a -78 °C solution of ester **3-205b** (45 mg, 0.17 mmol) in diethyl ether (1.7 mL) was added dropwise a solution of DIBAL (1 M in CH_2Cl_2 , 0.50 mL, 0.50 mmol). After 1 h at -78 °C, the solution was cooled to 0 °C and diluted with Et_2O . H_2O (20 μL), 15% aqueous NaOH (20 μL) and H_2O (50 μL) were successively added and the mixture was allowed to stir at room temperature for 15 min. Anhydrous MgSO_4 was then added and the suspension was stirred 15 min. The salts were filtered off, the solvent was concentrated under reduced pressure and the crude product (40 mg, 100%) was used as is for the next reaction. To a solution of the crude product and pyridine (40 μL , 0.50 mmol) in CH_2Cl_2 (1.7 mL) was added 4-nitrobenzoyl chloride (37 mg, 0.20 mmol) at room temperature. The solution was stirred for 40 min and a saturated solution of aqueous NaHCO_3 was then added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (3→5% EtOAc/Hexanes) to give the desired product **3-213** (25 mg,

38%) as a yellowish oil. The product rapidly decomposed upon standing at room temperature. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.31-8.27 (m, 2H), 8.25-8.19 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 4.95-4.84 (ABq, 2H), 3.82-3.65 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.58 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.76-1.63 (m, 3H), 1.46-1.27 (m, 4H), 1.21-1.10 (m, 1H), 0.92 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 164.7 (s), 150.8 (s), 139.3 (s), 135.8 (s), 131.1 (d), 131.0 (d), 123.8 (d), 112.5 (s), 63.9 (t), 63.8 (t), 58.9 (d), 49.0 (d), 48.1 (q), 34.5 (t), 31.2 (t), 30.9 (t), 29.6 (t), 21.6 (t), 14.6 (q). IR (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 2932, 1727, 1528, 1347, 1272, 1108, 1053, 718. LRMS (m/z , relative intensity) 389 (M^+ , 3), 358 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 2), 357 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 2), 190 (100), 167 (70), 161 (60), 147 (90), 121 (50), 91 (50). HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_6$: 389.1838, found: 389.1849.

Derivatization products 3-214 and 3-215



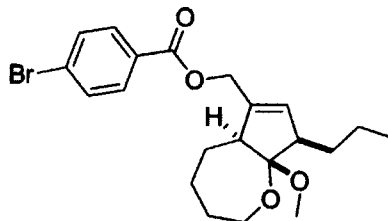
To a -78 °C solution of ester **3-205b** (40 mg, 0.15 mmol) in diethyl ether (1.5 mL) was added dropwise a solution of DIBAL-H (1 M in CH_2Cl_2 , 0.45 mL, 0.45 mmol). After 20 min at -78 °C and 40 min at room temperature, the solution was cooled to 0 °C and diluted with Et_2O . H_2O (20 μL), 15% aqueous NaOH (20 μL) and H_2O (45 μL) were successively added and the mixture was allowed to stir at room temperature for 15 min. Anhydrous MgSO_4 was then added and the suspension was stirred 15 min. The salts were filtered off, the solvent was concentrated under reduced pressure and the crude product was used as is for the next reaction. To a solution of the crude product and DMAP (30 mg, 0.25 mmol) in CH_2Cl_2 (1.2 mL) was added 3,5-dibromobenzoyl chloride (45 mg, 0.15 mmol) at room temperature. The solution was stirred for 45 min and a saturated solution of aqueous NaHCO_3 was then added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (0→4% EtOAc/Hexanes) to give the desired

product **3-214** (35 mg, 56%) and the over-reduced product **3-215** (18 mg, 31%) as a colorless oil and a yellow solid respectively.

3-214: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.10 (d, 2H, $J = 1.6$ Hz), 7.84 (t, 1H, $J = 1.6$ Hz), 5.76 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 4.94-4.78 (ABq, 2H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 1H), 1.99-1.76 (m, 2H), 1.75-1.61 (m, 3H), 1.46-1.27 (m, 4H), 1.26-1.09 (m, 1H), 0.92 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 163.8 (s), 139.1 (s), 138.3 (d), 133.3 (s), 131.3 (d), 130.7 (d), 123.0 (s), 112.3 (s), 63.5 (t), 63.5 (t), 58.6 (d), 48.7 (d), 47.8 (q), 34.3 (t), 30.9 (t), 30.7 (t), 29.3 (t), 21.4 (t), 14.4 (q). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3076, 2930, 1728, 1558, 1259, 1132, 742. **LRMS** (m/z , relative intensity) 504 (M^+ (^{81}Br - ^{81}Br), 5), 502 (M^+ (^{79}Br - ^{81}Br), 10), 500 (M^+ (^{79}Br - ^{79}Br), 5), 473 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$ (^{81}Br - ^{81}Br), 2), 471 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$ (^{79}Br - ^{81}Br), 4), 469 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$ (^{79}Br - ^{79}Br), 2), 265 (^{81}Br - ^{81}Br , 10), 263 (^{79}Br - ^{81}Br , 20), 261 (^{79}Br - ^{79}Br , 10), 222 ($[\text{M}-\text{Br}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}_2\text{H}]^+$, 100), 179 (15), 121 (15), 107 (15). **HRMS** calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}^{79}\text{Br}_2\text{O}_4$: 500.0198, found: 500.0206.

3-215: m.p. 68-70°C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.09 (d, 2H, $J = 1.6$ Hz), 7.85 (t, 1H, $J = 1.6$ Hz), 5.76 (s, 1H), 4.90-4.79 (ABq, 2H), 4.28 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 4.11 (dt, 1H, $J = 12.1, 3.3$ Hz), 3.36-3.26 (m, 1H), 2.86-2.68 (m, 2H), 1.99-1.86 (m, 2H), 1.78-1.57 (m, 3H), 1.53-1.23 (m, 5H), 0.93 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 163.8 (s), 138.2 (d), 138.2 (s), 133.4 (s), 132.7 (d), 131.3 (d), 123.0 (s), 85.3 (d), 73.1 (t), 63.3 (t), 52.1 (d), 48.1 (d), 32.6 (t), 31.8 (t), 29.2 (t), 27.2 (t), 21.5 (t), 14.4 (q). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3083, 2930, 2855, 1727, 1558, 1264, 1128, 742. **LRMS** (m/z , relative intensity) 474 (M^+ (^{81}Br - ^{81}Br), 1), 472 (M^+ (^{79}Br - ^{81}Br), 2), 470 (M^+ (^{79}Br - ^{79}Br), 1), 373 (^{81}Br - ^{81}Br , 2), 371 (^{79}Br - ^{81}Br , 4), 369 (^{79}Br - ^{79}Br , 2), 265 (^{81}Br - ^{81}Br , 25), 263 (^{79}Br - ^{81}Br , 50), 261 (^{79}Br - ^{79}Br , 25), 192 ($[\text{M}-\text{Br}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}_2\text{H}]^+$, 75), 163 (35), 149 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}^{79}\text{Br}_2\text{O}_3$: 470.0092, found: 470.0078. Relative stereochemistry of **3-215** was confirmed by NOESY analysis.

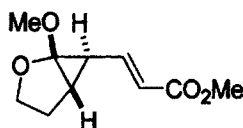
Derivatization product 3-216



To a -78 °C solution of ester **3-206** (33 mg, 0.12 mmol) in diethyl ether (1.2 mL) was added dropwise a solution of DIBAL (1 M in CH_2Cl_2 , 0.37 mL, 0.37 mmol). After 1h, the solution was warmed to 0 °C

and diluted with Et₂O. H₂O (15 μL), 15% aqueous NaOH (15 μL) and H₂O (40 μL) were successively added and the mixture was allowed to stir at room temperature for 15 min. Anhydrous MgSO₄ was then added and the suspension was stirred 15 min. The salts were filtered off, the solvent was concentrated under reduced pressure and the crude product was used as is for the next reaction. To a solution of the crude product and DMAP (26 mg, 0.22 mmol) in CH₂Cl₂ (1.1 mL) was added 4-bromobenzoyl chloride (28 mg, 0.13 mmol) at room temperature. The solution was stirred for 45 min and a saturated solution of aqueous NaHCO₃ was added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (0→2% EtOAc/Hexanes) to give the desired product **3-216** (20 mg, 43%) as a colorless oil. Bromo ester **3-216** showed to be partially unstable on silica gel. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.92-7.87 (m, 2H), 7.61-7.56 (m, 2H), 5.76 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz), 4.86-4.76 (m, 2H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.81-2.72 (m, 1H), 1.96-1.64 (m, 6H), 1.58-1.28 (m, 4H), 0.94 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 165.5 (s), 137.6 (s), 131.7 (d), 131.1 (d), 130.1 (d), 129.1 (s), 128.1 (s), 112.7 (s), 69.8 (t), 62.8 (t), 55.6 (d), 53.1 (d), 50.8 (q), 29.9 (t), 28.5 (t), 28.4 (t), 22.6 (t), 22.0 (t), 14.4 (q). IR (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 2952, 2864, 1721, 1589, 1267, 1114, 755. LRMS (*m/z*, relative intensity) 424 (M⁺ (⁸¹Br), 2), 422 (M⁺ (⁷⁹Br), 2), 393 ([M-OCH₃]⁺ (⁸¹Br), 2), 391 ([M-OCH₃]⁺ (⁷⁹Br), 2), 222 ([M-BrC₆H₄CO₂H]⁺, 100), 185 (⁸¹Br, 75), 183 (⁷⁹Br, 75), 84 (55). HRMS calcd for C₂₁H₂₇⁷⁹BrO₄ : 422.1093, found: 422.1086.

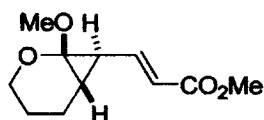
Vinylcyclopropane *anti*-**3-231**



Dry argon was bubbled through a solution of freshly purified oxadiazoline **3-114** (60 mg, 0.16 mmol) and pyridine (3.2 μL, 0.040 mmol) in toluene (8 mL) for 5 min. The mixture was stirred in a 50 °C oil bath and the reaction was interrupted after 2.5 h. The solution was concentrated under reduced pressure (at 40°C). ¹H NMR analysis of the crude mixture showed the presence of cyclopropane *anti*-**3-231**, (4+1)-cycloadduct **3-4b**, oxadiazoline **3-114** and 4-acetylanisole (**3-28**) in a 9:25:29:37 ratio. The crude mixture was characterized as is since *anti*-**3-231** showed to convert rapidly to (4+1)-cycloadduct at room temperature. Any attempts of purification resulted in complete degradation of cyclopropane *anti*-

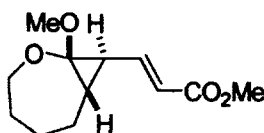
3-231. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 6.90 (dd, 1H, $J = 15.9, 9.9$ Hz), 5.90 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 3.78-3.64 (m, 1H), 3.44-3.30 (one methoxy group can not be exactly assigned, s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.12 (q, 1H, $J = 8.8$ Hz), 1.76 (dd, 1H, $J = 9.9, 3.8$ Hz), 1.72-1.54 (m, 2H), 1.35 (dd, 1H, $J = 3.8, 3.8$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 166.4 (s), 145.9 (d), 119.1 (d), 112.0 (s), 67.1 (t), 55.8 (q), 50.8 (q), 34.1 (d), 29.5 (d), 28.1 (t). Structure of cyclopropane *anti*-3-231 was also confirmed by COSY, HMQC and HMBC analysis.

Vinylcyclopropane *anti*-3-232



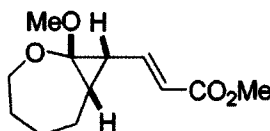
Dry argon was bubbled through a solution of freshly purified oxadiazoline **3-115** (50 mg, 0.13 mmol) and pyridine (2.6 μL , 0.032 mmol) in benzene (13 mL) for 5 min. The reaction mixture was stirred for 6.5 h in a 50 $^\circ\text{C}$ oil bath and was then concentrated under reduced pressure (at 30 $^\circ\text{C}$). $^1\text{H NMR}$ analysis of the crude mixture showed the presence of cyclopropane *anti*-3-232, linear products (mostly derived from side reactions of oxadiazoline **3-115**) and 4-acetylanisole (**3-28**) in a 44:5:51 ratio. The crude mixture was characterized as is in C_6D_6 since cyclopropane *anti*-3-232 showed to slowly convert to a mixture of (4+1)-cycloadducts (**3-5a**:**3-5b** = 52:48) in CDCl_3 at room temperature. Any attempts of purification resulted in complete degradation of cyclopropane *anti*-3-232. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 6.93 (dd, 1H, $J = 15.4, 10.4$ Hz), 5.95 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.12 (ddd, 1H, $J = 10.7, 10.7, 2.8$ Hz), 1.60 (dd, 1H, $J = 10.4, 6.2$ Hz), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.29 (dd, 1H, $J = 6.2, 3.8$ Hz), 1.00-0.80 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 166.3 (s), 147.9 (d), 119.0 (d), 92.1 (s), 64.8 (t), 53.4 (q), 50.6 (q), 34.3 (d), 28.9 (d), 21.3 (t), 19.2 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2947, 2864, 1717, 1643, 1439, 1141, 1039. **LRMS** (m/z , relative intensity) 212 (M^+ , 100), 197 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 70), 181 (50), 152 (45), 93 (70). **HRMS** calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$: 212.1048, found: 212.1050. Structure of cyclopropane *anti*-3-232 was also confirmed by COSY and HMQC analysis.

Vinylcyclopropane *anti*-3-233



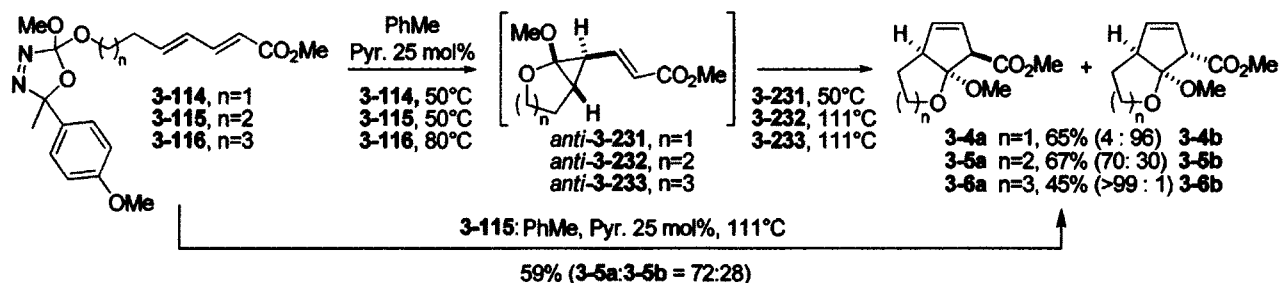
Dry argon was bubbled through a solution of freshly purified oxadiazoline **3-116** (20 mg, 0.049 mmol) and pyridine (1 μ L, 0.01 mmol) in toluene (4.9 mL) for 5 min. The reaction mixture was stirred for 4 h in a 80 °C oil bath and was then concentrated under reduced pressure (at 40°C). ^1H NMR analysis of the crude mixture showed the presence of cyclopropane *anti*-**3-233**, (4+1)-cycloadduct **3-6a**, linear products (mostly derived from side reactions of oxadiazoline **3-116**) and 4-acetylanisole (**3-28**) in a 14:7:32:47 ratio. The crude mixture was characterized as is in C_6D_6 since any attempts of purification resulted in complete degradation of cyclopropane *anti*-**3-233**. ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 6.93 (dd, 1H, $J = 15.4, 10.4$ Hz), 5.95 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 1.92-1.00 (m, 7H), 1.72 (dd, 1H, $J = 10.4, 5.0$ Hz). ^{13}C NMR (101 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 166.5 (s), 147.3 (d), 119.6 (d), 96.8 (s), 67.0 (t), 52.9 (q), 50.8 (q), 39.3 (d), 35.5 (d), 32.2 (t), 30.4 (t), 27.6 (t). Structure of cyclopropane *anti*-**3-233** was also confirmed by COSY, HMQC and HMBC analysis.

Vinylcyclopropane *syn*-**3-233**



See formation of cycloadduct **3-6a** from oxadiazoline *Z,E*-**3-3** (condition A). Characterization of *syn*-**3-233** was effected from one of the fraction obtained after flash chromatography (10 mg, **3-6a:syn-3-233** = 37:63, ^1H NMR ratio). Vinylcyclopropane *syn*-**3-233** showed to be partially unstable on silica gel. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.92 (dd, 1H, $J = 15.9, 10.2$ Hz), 5.96 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 4.01 (ddd, 1H, $J = 12.0, 12.0, 2.7$ Hz), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.01 (t, 1H, $J = 10.2$ Hz), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.91-1.29 (m, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 166.9 (s), 145.3 (d), 121.4 (d), 96.0 (s), 67.7 (t), 53.1 (q), 51.6 (q), 34.5 (d), 33.6 (d), 32.5 (t), 27.9 (t), 25.1 (t). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2949, 2855, 1721, 1645, 1439, 1136. Structure of *syn*-**3-233** was confirmed by COSY, HMQC and HMBC analysis while relative stereochemistry was confirmed by NOESY analysis.

Thermal rearrangement of vinylcyclopropanes *anti*-3-231 to *anti*-3-233



Thermolysis of 3-114/*anti*-3-231

Dry argon was bubbled through a solution of freshly purified oxadiazoline **3-114** (100 mg, 0.266 mmol) and pyridine (5.4 μ L, 0.066 mmol) in toluene (13 mL) for 5 min. The mixture was stirred in a 50 °C oil bath for 7 h and the solution was concentrated under reduced pressure. The crude mixture, which ^1H NMR analysis showed the presence of (4+1)-cycloadducts (**3-4a:3-4b** = 4:96, ratio determined by GCMS), the corresponding carbonate and 4-acetylanisole (**3-28**) in a 45:9:46 ratio, was purified by flash chromatography on silica gel (3 \rightarrow 10% Et₂O/Hexanes) to give an inseparable mixture of (4+1) cycloadducts (34 mg, 65%, **3-4a:3-4b** = 3:97, ratio determined by GCMS) as a colorless oil.

Thermolysis of 3-115/*anti*-3-232

Dry argon was bubbled through a solution of freshly purified oxadiazoline **3-115** (100 mg, 0.256 mmol) and pyridine (5.2 μ L, 0.064 mmol) in toluene (26 mL) for 5 min. The mixture was stirred in an oil bath for 6.5 h at 50 °C and 2.5 h at 117 °C. The solvent was evaporated under reduced pressure. ^1H NMR analysis of the crude mixture showed the presence of (4+1)-cycloadducts (**3-5a:3-5b** = 72:28 and 70:30, ratio determined by ^1H NMR and GCMS respectively), linear products (mostly derived from side reactions of oxadiazoline **3-115**) and 4-acetylanisole (**3-28**) in a 40:13:47 ratio. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel pre-treated with Et₃N (0 \rightarrow 2% EtOAc/Hexanes) to give a mixture of (4+1)-cycloadducts (36 mg, 67%, **3-5a:3-5b** = 73:27, ratio determined by ^1H NMR) as a colorless oil. Control experiments showed that Et₃N does not isomerize **3-5a** or **3-5b**.

Control experiment: thermolysis of oxadiazoline 3-115 at 111°C

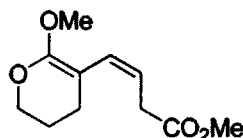
Dry argon was bubbled through a solution of freshly purified oxadiazoline **3-115** (51 mg, 0.13 mmol) and pyridine (2.6 μ L, 0.033 mmol) in toluene (13 mL) for 5 min. The mixture was refluxed in a 117 °C oil bath for 2 h and the solvent was concentrated under reduced pressure. ^1H NMR analysis of the crude

mixture showed the presence of (4+1)-cycloadducts (**3-5a:3-5b** = 72:28, ratio determined by ^1H NMR and GCMS), linear products (mostly derived from side reactions of oxadiazoline **3-115**) and 4-acetylanisole (**3-28**) in a 36:8:56 ratio. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel pre-treated with Et_3N (1 \rightarrow 3% EtOAc/Hexanes) to give a mixture of (4+1)-cycloadducts (16 mg, 59%, **3-5a:3-5b** = 73:27, ratio determined by ^1H NMR) as a colorless oil.

Thermolysis of **3-116/anti-3-233**

Dry argon was bubbled through a solution of freshly purified oxadiazoline **3-116** (80 mg, 0.20 mmol) and pyridine (4.0 μL , 0.049 mmol) in toluene (20 mL) for 5 min. The mixture was stirred in an oil bath for 4 h at 80 $^\circ\text{C}$ and 4 h at 117 $^\circ\text{C}$. The solvent was evaporated under reduced pressure. ^1H NMR analysis of the crude mixture showed the presence of (4+1)-cycloadduct **3-6a** (only one isomer detected by GCMS), linear products (mostly derived from side reactions of oxadiazoline **3-116**) and 4-acetylanisole (**3-28**) in a 22:31:47 ratio. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (2 \rightarrow 5% EtOAc/Hexanes) to give (4+1)-cycloadduct **3-6a** (20 mg, 45%) as a colorless oil.

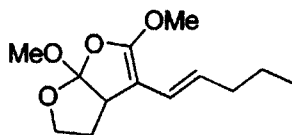
Diene **3-240**



Dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline *E,Z*-**3-2** (27 mg, 0.091 mmol) and pyridine (1.8 μL , 0.023 mmol) in PhCl (9 mL) for 5 min. The reaction mixture was stirred for 3 h in a 135 $^\circ\text{C}$ oil bath and was then concentrated under reduced pressure. ^1H NMR analysis of the crude mixture showed the presence of diene **3-240** and linear products (mostly derived from side reactions of oxadiazoline *E,Z*-**3-2**) in a 84:16 ratio. Any purification attempts on SiO_2 (with or without Et_3N) of the crude mixture resulted in the degradation of **3-240**. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.18 (d, 1H, J = 11.5 Hz), 5.29 (dt, 1H, J = 11.5, 7.5 Hz), 4.09 (dd, 2H, J = 5.5, 5.5 Hz), 3.68 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.23 (dd, 2H, J = 7.5, 2.2 Hz), 2.31 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.88-1.78 (m, 2H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 173.0 (s), 155.7 (s), 127.7 (d), 115.7 (d), 86.2 (s), 67.4 (t), 55.4 (q), 51.7 (q), 34.6 (t), 24.1 (t), 22.6 (t). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2956, 2852, 1739, 1643, 1267, 1170. LRMS (m/z , relative intensity) 212 (M^+ , 25),

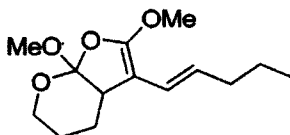
181 ($[M-OCH_3]^+$, 5), 153 (100), 111 (60), 93 (100), 77 (90). HRMS calcd for $C_{11}H_{16}O_4$: 212.1048, found: 212.1054. Structure of **3-240** was confirmed by COSY analysis.

Orthoester **3-247**



Dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline **3-151** (75 mg, 0.23 mmol) and pyridine (4.6 μ L, 0.057 mmol) in toluene (12 mL) for 5 min. The reaction mixture was stirred for 21 h in a 117 °C oil bath and was then concentrated under reduced pressure. 1H NMR analysis of the crude mixture (53 mg, 96%) showed the presence of orthoester **3-247**, cycloadduct **3-203** and linear products (mostly derived from side reactions of oxadiazoline **3-151**) in a 70:8:22 ratio. Any attempts of purification (silica gel with or without Et_3N) resulted in complete degradation of **3-247**. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.05 (dq, 1H, $J = 15.8, 1.0$ Hz), 5.08 (dt, 1H, $J = 15.8, 7.2$ Hz), 4.06 (ddd, 1H, $J = 8.8, 7.4, 3.3$ Hz), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.34-3.29 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.03 (qd, 2H, $J = 7.2, 1.0$ Hz), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.37 (sext, 2H, $J = 7.2$ Hz), 0.87 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 153.4 (s), 129.7 (s), 123.6 (d), 120.4 (d), 87.9 (s), 68.4 (t), 57.2 (q), 51.6 (q), 47.5 (d), 35.4 (t), 30.3 (t), 23.3 (t), 13.9 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2956, 2874, 1730, 1679, 1445, 1278, 1103. LRMS (m/z , relative intensity) 240 (M^+ , 75), 225 ($[M-CH_3]^+$, 20), 211 ($[M-C_2H_5]^+$, 55), 181 (70), 100 (100). HRMS calcd for $C_{13}H_{20}O_4$: 240.1361, found: 240.1361. Structure of **3-247** was confirmed by COSY, HMQC and HMBC analysis.

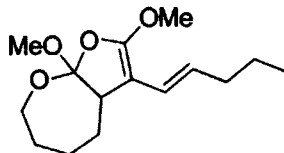
Orthoester **3-248**



Dry argon was bubbled through a solution of freshly purified aromatic oxadiazoline **3-158** (40 mg, 0.092 mmol) and pyridine (1.9 μ L, 0.023 mmol) in benzene (4.6 mL) for 5 min. The reaction mixture was stirred for 6 h in a 50 °C oil bath and was then concentrated under reduced pressure (at 30°C). 1H NMR analysis of the crude mixture showed the presence of orthoester **3-248** and linear products (mostly derived from side reactions of oxadiazoline **3-158**) in a 74:26 ratio. (4+1)-cycloadduct **3-204**

was not detected. Any attempts of purification resulted in complete degradation of **3-248** and the crude mixture was characterized as is in C₆D₆. ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ (ppm) 6.41 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 5.17 (dt, 1H, *J* = 15.4, 7.2 Hz), 3.62 (ddd, 2H, *J* = 6.6, 6.6, 2.2 Hz), 3.44 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.06 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz), 2.06 (qd, 2H, *J* = 7.2, 1.1 Hz), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.46-1.13 (m, 2H), 1.37 (sext, 2H, *J* = 7.2 Hz), 0.87 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, C₆D₆) δ (ppm) 154.3 (s), 122.7 (d), 121.0 (d), 90.5 (s), 62.2 (t), 56.4 (q), 48.9 (q), 43.9 (d), 35.5 (t), 23.2 (t), 23.0 (t), 19.0 (t), 13.6 (q) (one signal is missing due to the overlap with benzene signals). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2956, 2874, 1675, 1443, 1170. Structure of **3-248** was confirmed by COSY analysis.

Orthoester **3-249**



Dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline **3-153** (68 mg, 0.19 mmol) and pyridine (3.9 μL, 0.048 mmol) in PhCl (10 mL) for 5 min. The reaction mixture was stirred for 2 h in a 135 °C oil bath and was then concentrated under reduced pressure. ¹H NMR analysis of the crude mixture (50 mg, 97%) showed the presence of orthoester **3-249**, (4+1) cycloadducts (**3-205a**:**3-205b**:**3-206** = 20:31:49) and linear products (mostly derived from side reactions of oxadiazoline **3-153**) in a 65:22:13 ratio. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.99 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz), 5.13 (dt, 1H, *J* = 15.9, 7.2 Hz), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.80-3.64 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.84 (dd, 1H, *J* = 10.4, 2.2 Hz), 2.08-1.27 (m, 6H), 2.01 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.36 (sext, 2H, *J* = 7.2 Hz), 0.86 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 152.0 (s), 123.6 (d), 123.3 (s), 119.8 (d), 91.0 (s), 65.9 (t), 57.0 (q), 52.5 (d), 48.3 (q), 35.3 (t), 30.7 (t), 28.3 (t), 27.8 (t), 23.0 (t), 13.7 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2956, 2870, 1686, 1439, 1263. LRMS (*m/z*, relative intensity) 268 (M⁺, 40), 237 ([M-OCH₃]⁺, 20), 181 (30), 93 (40), 78 (100). HRMS calcd for C₁₅H₂₄O₄ : 268.1674, found: 268.1669. Structure of **3-249** was confirmed by COSY analysis.

Thermolysis of **3-151/3-247**

In a seal tube, dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline **3-151** (42 mg, 0.13 mmol) and pyridine (2.6 μL , 0.032 mmol) in toluene (6.4 mL) for 5 min. The tube was sealed and the mixture was stirred in an oil bath for 20 h at 117 °C and 20 h at 160 °C. The solvent was evaporated under reduced pressure and ^1H NMR analysis of the crude mixture showed the presence of only one diastereoisomer. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (2 \rightarrow 5% EtOAc/Hexanes) to give (4+1)-cycloadduct **3-203** (19 mg, 62%) as a colorless oil.

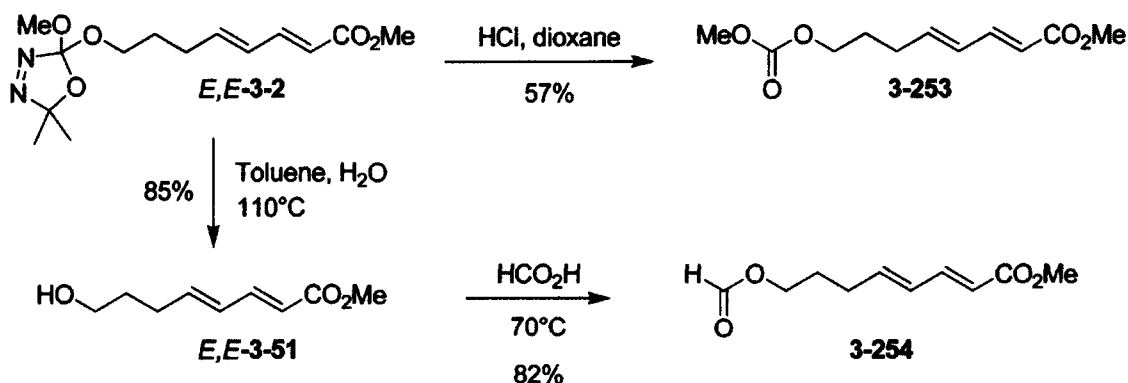
Thermolysis of 3-158/3-248

Dry argon was bubbled through a solution of freshly purified oxadiazoline **3-158** (30 mg, 0.069 mmol) and pyridine (1.4 μL , 0.017 mmol) in toluene (3.5 mL) for 5 min. The mixture was stirred in an oil bath for 7 h at 50 °C and 1.5 h at 117 °C. The solvent was evaporated under reduced pressure and ^1H NMR analysis of the crude mixture showed reproducible degradation and the total absence of (4+1)-cycloadduct **3-204**.

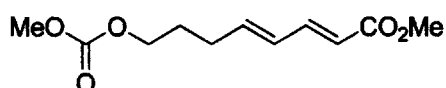
Thermolysis of 3-153/3-249

In a sealed tube, dry argon was bubbled through a solution of oxadiazoline **3-153** (50 mg, 0.14 mmol) and pyridine (2.9 μL , 0.035 mmol) in toluene (7 mL) for 5 min. The tube was sealed and the reaction mixture was stirred for 1.5 h in a 160 °C oil bath. The solvent was evaporated under reduced pressure and ^1H NMR analysis of the crude mixture showed the presence of orthoester **3-249**, (4+1)-cycloadducts (**3-205a:3-205b:3-206** = 24:39:37, ^1H NMR ratios) and linear products (mostly derived from side reactions of oxadiazoline **3-153**) in a 49:40:11 ratio. The mixture was purified by flash chromatography on silica gel pre-treated with Et_3N (0 \rightarrow 2% EtOAc/Hexanes) to afford a mixture of **3-249**, **3-205a**, **3-205b** and **3-206** (33 mg, 87%, **3-249:3-205a:3-205b:3-206** = 40:15:25:20, ^1H NMR ratios) as a colorless oil. **3-249**, **3-205a** and **3-206** showed to be partially unstable to these purification conditions.

Independent synthesis of carbonate 3-253 and formate 3-254

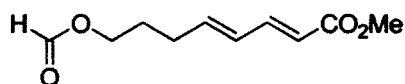


Carbonate 3-253



To a solution of oxadiazoline *E,E*-3-2 (100 mg, 0.335 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added 4N HCl in dioxane (0.5 mL, 2.0 mmol) at room temperature. The mixture was stirred for 22 h and then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (5→10% EtOAc/Hexanes) to give 3-253 (44 mg, 57%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.23 (dd, 1H, *J* = 15.4, 9.9 Hz), 6.19 (dd, 1H, *J* = 15.4, 9.9 Hz), 6.08 (dt, 1H, *J* = 15.4, 6.6 Hz), 5.79 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 4.13 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.25 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.79 (quintet, 2H, *J* = 6.6 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.5 (s), 155.7 (s), 144.7 (d), 142.4 (d), 129.1 (d), 119.4 (d), 67.1 (t), 54.7 (q), 51.4 (q), 29.1 (t), 27.7 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2957, 2848, 1751, 1717, 1646, 1440, 1267, 1140, 1002. LRMS (*m/z*, relative intensity) 228 (M⁺, 2), 196 (20), 152 (75), 137 (50), 120 (85), 93 (100), 77 (90). HRMS calcd for C₁₁H₁₆O₅: 228.0998, found: 228.1003.

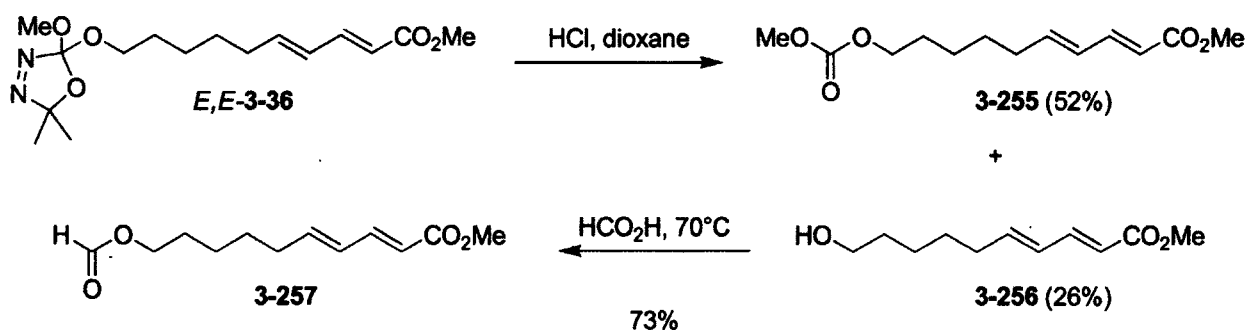
Formate 3-254



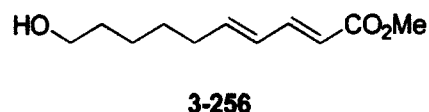
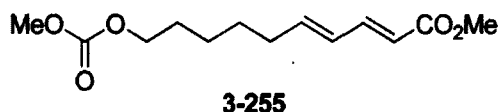
In a sealed vial, a solution of oxadiazoline *E,E*-3-2 (60 mg, 0.20 mmol) in toluene (1 mL) and H₂O (1 mL) was heated in a 110 °C oil bath for 20h. The mixture was diluted with EtOAc and H₂O and the two

layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (20→40% EtOAc/Hexanes) to give alcohol *E,E*-3-51 (29 mg, 85%) as a colorless oil. This material was then stirred for 2 h at 70°C in 98% formic acid (1.7 mL). The mixture was diluted with Et₂O and a saturated solution of aqueous NaHCO₃ was added (until a pH of 7-8 was reached). The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 25 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (5→8% EtOAc/Hexanes) to yield formate 3-254 (28 mg, 82%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.05 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H, *J* = 15.4, 10.4 Hz), 6.20 (dd, 1H, *J* = 15.4, 10.4 Hz), 6.08 (dt, 1H, *J* = 15.4, 6.6 Hz), 5.80 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 4.17 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 3.73 (s, 3H), 2.26 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.80 (quintet, 2H, *J* = 6.6 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.5 (s), 161.0 (d), 144.7 (d), 142.3 (d), 129.2 (d), 119.5 (d), 63.0 (t), 51.4 (q), 29.2 (t), 27.5 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2956, 2849, 1725, 1647, 1434, 1268. LRMS (*m/z*, relative intensity) 216 (MNH₄⁺, 3), 199 (MH⁺, 80), 167 ([M-OCH₃]⁺, 100), 152 (70), 93 (75). HRMS calcd for C₁₀H₁₅O₄ (MH⁺): 199.0970, found: 199.0967.

Independent synthesis of carbonate 3-255 and formate 3-257



Carbonate 3-255 and alcohol 3-256

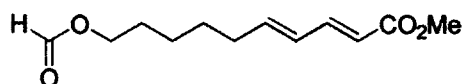


To a solution of oxadiazoline *E,E*-3-36 (400 mg, 1.23 mmol) in CH_2Cl_2 (7.2 mL) was added 2.4N HCl in dioxane (3.1 mL, 7.4 mmol) at room temperature. The mixture was stirred for 4 h and then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (5→40% EtOAc/Hexanes) to give carbonate 3-255 (165 mg, 52%) and alcohol 3-256 (82 mg, 26%) as colorless oils.

3-255: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.26 (dd, 1H, $J = 15.4, 9.9$ Hz), 6.23-6.04 (m, 2H), 5.79 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 4.13 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.18 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.55-1.33 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 167.6 (s), 155.8 (s), 145.1 (d), 144.2 (d), 128.5 (d), 118.9 (d), 67.9 (t), 54.6 (q), 51.4 (q), 32.7 (t), 28.4 (t), 28.2 (t), 25.2 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2957, 2863, 1751, 1717, 1646, 1616, 1440, 1267, 1140, 1002. **LRMS** (m/z , relative intensity) 256 (M^+ , 1), 224 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 90), 148 (65), 120 (85), 107 (85), 93 (45), 79 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (M^+): 256.1311, found: 256.1315.

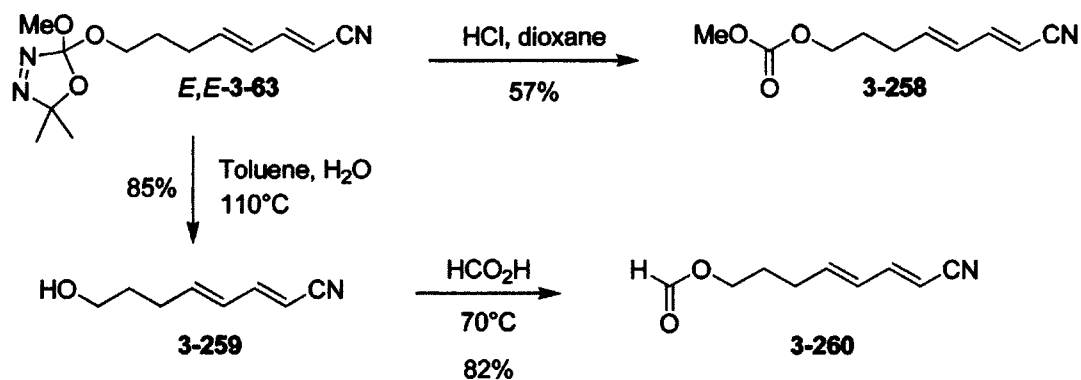
3-256: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.26 (dd, 1H, $J = 15.4, 9.9$ Hz), 6.23-6.06 (m, 2H), 5.79 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 3.73 (s, 3H), 3.64 (q, 2H, $J = 5.5$ Hz), 2.19 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.63-1.32 (m, 6H), 1.26 (t, 1H, $J = 5.5$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 167.8 (s), 145.3 (d), 144.6 (d), 128.4 (d), 118.7 (d), 62.6 (t), 51.4 (q), 32.9 (t), 32.4 (t), 28.4 (t), 25.3 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3677-3099 (br.), 3028, 2997, 2936, 2861, 1717, 1637, 1615, 1434, 1266, 1001. **LRMS** (m/z , relative intensity) 198 (M^+ , 45), 166 (25), 148 (15), 138 (20), 111 (80), 107 (65), 81 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (M^+): 198.1256, found: 198.1260.

Formate 3-257

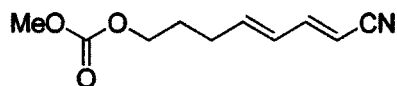


A solution of alcohol **3-256** (65 mg, 0.33 mmol) in 98% formic acid (3.3 mL) was stirred for 2 h at 70°C. The mixture was then diluted with Et₂O and a saturated solution of aqueous NaHCO₃ was added (until a pH of 7-8 was reached). The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 25 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (15% EtOAc/Hexanes) to yield **3-257** (55 mg, 73%) as a white solid. **m.p.** 42-44°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.03 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H, *J* = 15.4, 9.9 Hz), 6.22-6.01 (m, 2H), 5.77 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 4.14 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 3.71 (s, 3H), 2.16 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.52-1.30 (m, 4H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.6 (s), 161.1 (d), 145.1 (d), 144.1 (d), 128.6 (d), 118.9 (d), 63.7 (t), 51.4 (q), 32.7 (t), 28.2 (t), 25.3 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3024, 2964, 2942, 2870, 1713, 1646, 1436, 1174, 1002, 915, 878. LRMS (*m/z*, relative intensity) 226 (M⁺, 20), 194 (50), 148 (30), 133 (20), 111 (100), 107 (60), 79 (75). HRMS calcd for C₁₂H₁₈O₄ (M⁺): 226.1205, found: 226.1208.

Independent synthesis of carbonate **3-258** and formate **3-260**



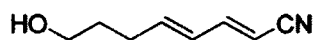
Carbonate **3-258**



Same procedure as for carbonate **3-253**. Carbonate **3-258** (33 mg, 57 %) was obtained as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.96 (dd, 1H, *J* = 16.0, 9.4 Hz), 6.21-6.04 (m, 2H), 5.26 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 4.14 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 3.77 (s, 3H), 2.28 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.81 (quintet, 2H, *J* = 6.6 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.7 (s), 150.3 (d), 143.6 (d), 128.8 (d), 118.2 (s), 97.3

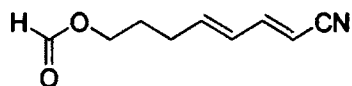
(d), 67.0 (t), 54.8 (q), 29.1 (t), 27.5 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2961, 2859, 2219, 1753, 1640, 1447, 1276. **LRMS** (m/z , relative intensity) 196 (MH^+ , 2), 118 (100), 104 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ (MH^+): 196.0974, found: 196.0977.

Alcohol 3-259



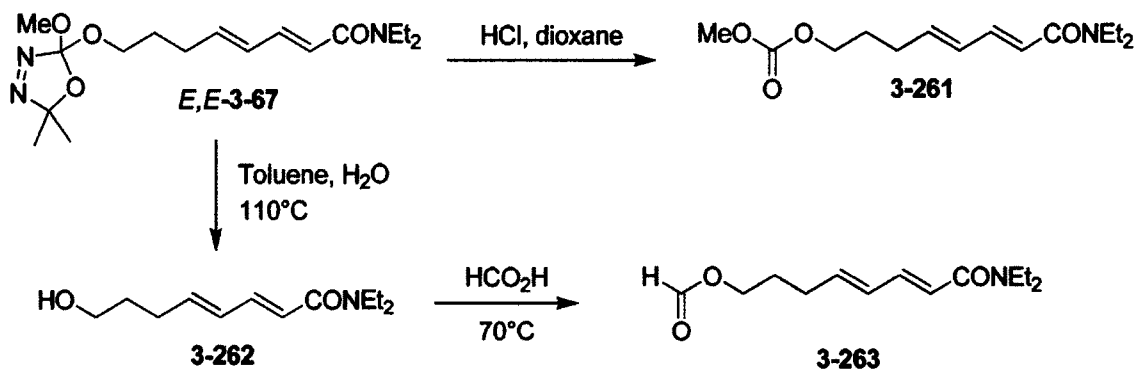
Same procedure as for the synthesis of alcohol *E,E*-3-51 from diene *E,E*-3-2. Alcohol 3-259 (18 mg, 51 %) was obtained as a colorless oil. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.01-6.92 (m, 1H), 6.22-6.08 (m, 2H), 5.24 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 3.65 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.28 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.69 (quintet, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.50 (bs, 1H). **^{13}C NMR** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 150.6 (d), 144.9 (d), 128.3 (d), 118.3 (s), 96.9 (d), 61.9 (t), 31.3 (t), 29.2 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3633-3125, 2940, 2878, 2216, 1637, 1054, 993. **LRMS** (m/z , relative intensity) 137 (M^+ , 3), 118 (100), 104 (80), 79 (50). **HRMS** calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}$: 137.0841, found: 137.0837.

Formate 3-260

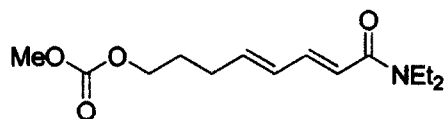


Same procedure as for formate 3-254 from *E,E*-3-51. Formate 3-260 (13 mg, 60 %) was obtained as a colorless oil. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.05 (s, 1H), 6.96 (dd, 1H, $J = 16.0, 9.9$ Hz), 6.18 (dd, 1H, $J = 15.4, 9.9$ Hz), 6.10 (dt, 1H, $J = 15.4, 6.6$ Hz), 5.27 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 4.18 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.28 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.81 (quintet, 2H, $J = 6.6$ Hz). **^{13}C NMR** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 160.9 (d), 150.2 (d), 143.4 (d), 128.8 (d), 118.1 (s), 97.4 (d), 62.9 (t), 29.1 (t), 27.4 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3046, 2949, 2216, 1721, 1646, 1174, 997. **LRMS** (m/z , relative intensity) 166 (MH^+ , 2), 165 (M^+ , 2), 119 (95), 104 (95), 92 (100), 79 (90). **HRMS** calcd for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2$ (MH^+): 166.0868, found: 166.0860.

Independent synthesis of carbonate 3-261 and formate 3-263

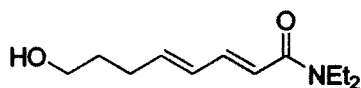


Carbonate 3-261



Same procedure as for carbonate 3-253. **3-261**: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.26 (dd, 1H, $J = 15.1, 10.4$ Hz), 6.26-6.17 (m, 1H), 6.20 (d, 1H, $J = 15.1$ Hz), 6.02 (dt, 1H, $J = 15.4, 7.2$ Hz), 4.14 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.77 (s, 3H), 3.43 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.36 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.25 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.80 (quintet, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.16 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.14 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 165.9 (s), 155.7 (s), 142.2 (d), 140.2 (d), 129.7 (d), 119.4 (d), 67.2 (t), 54.7 (q), 42.1 (t), 40.8 (t), 29.0 (t), 27.8 (t), 14.9 (q), 13.1 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2975, 2919, 2852, 1751, 1653, 1443, 1267. **LRMS** (m/z , relative intensity) 269 (M^+ , 60), 152 (50), 121 (100), 93 (60), 77 (60). **HRMS** calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: 269.1627, found: 269.1629.

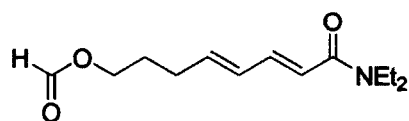
Alcohol 3-262



Same procedure as for the synthesis of alcohol *E,E*-3-51 from diene *E,E*-3-2. **3-262**: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.25 (dd, 1H, $J = 14.8, 11.0$ Hz), 6.21 (dd, 1H, $J = 14.8, 11.0$ Hz), 6.17 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz), 6.05 (dt, 1H, $J = 14.8, 7.2$ Hz), 3.63 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.42 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.35 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.24 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.04 (bs, 1H), 1.68 (quintet, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.18 (t, 3H, $J =$

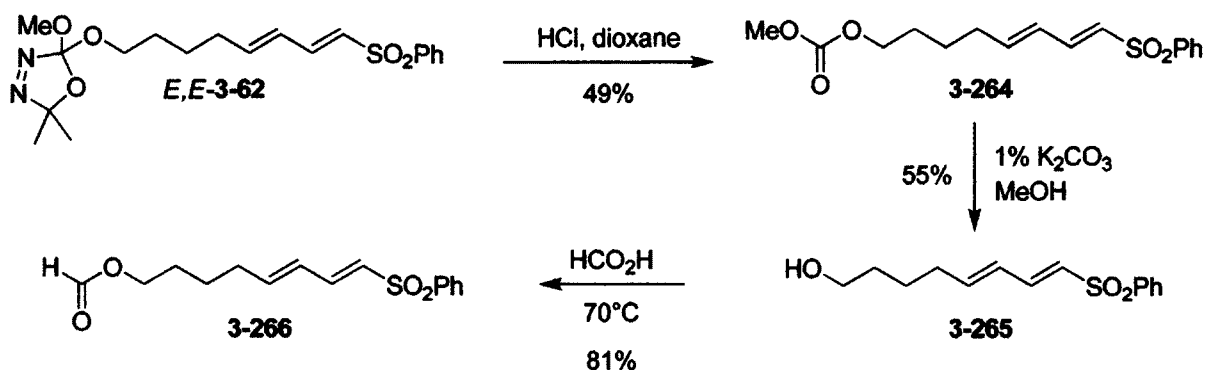
7.2 Hz), 1.12 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 166.0 (s), 142.6 (d), 141.7 (d), 129.2 (d), 118.9 (d), 62.0 (t), 42.1 (t), 40.9 (t), 31.7 (t), 29.2 (t), 14.9 (q), 13.1 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 3653-3095, 2979, 2938, 2874, 1653, 1623, 1593, 1466, 1436, 1271, 1129, 1002. LRMS (m/z , relative intensity) 211 (M^+ , 30), 180 (50), 152 (100), 139 (35), 121 (40), 93 (40), 77 (60). HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: 211.1572, found: 211.1578.

Formate 3-263

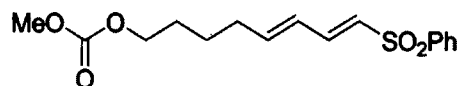


Same procedure as for formate 3-254 from *E,E*-3-51. 3-263: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.05 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H, $J = 14.8, 11.0$ Hz), 6.22 (dd, 1H, $J = 14.8, 11.0$ Hz), 6.20 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz), 6.02 (dt, 1H, $J = 14.8, 7.2$ Hz), 4.17 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.43 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.37 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.25 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.80 (quintet, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.19 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.14 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 165.8 (s), 161.0 (d), 142.2 (d), 140.1 (d), 129.8 (d), 119.5 (d), 63.2 (t), 42.1 (t), 40.9 (t), 29.1 (t), 27.6 (t), 14.9 (q), 13.2 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2979, 2934, 1724, 1653, 1627, 1601, 1436, 1264, 1178. LRMS (m/z , relative intensity) 239 (M^+ , 80), 180 (80), 152 (95), 121 (100), 93 (90), 77 (90). HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: 239.1521, found: 239.1526.

Independent synthesis of carbonate 3-264 and formate 3-266

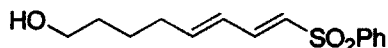


Carbonate 3-264



To a solution of oxadiazoline *E,E*-3-62 (400 mg, 1.01 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) was added 4N HCl in dioxane (1.5 mL, 6.1 mmol) at room temperature. The mixture was stirred for 4 h and then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (5→20% EtOAc/Hexanes) to give **3-264** (161 mg, 49%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.91-7.85 (m, 2H), 7.66-7.48 (m, 3H), 7.23 (dd, 1H, *J* = 14.9, 10.5 Hz), 6.30-6.16 (m, 1H), 6.26 (d, 1H, *J* = 14.9 Hz), 6.10 (dd, 1H, *J* = 15.4, 10.5 Hz), 4.13 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 3.76 (s, 3H), 2.21 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 2H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.7 (s), 146.5 (d), 142.5 (d), 140.9 (s), 133.2 (d), 129.2 (d), 127.9 (d), 127.4 (d), 126.5 (d), 67.6 (t), 54.7 (q), 32.4 (t), 28.0 (t), 24.6 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3050, 3005, 2957, 2863, 1751, 1642, 1443, 1267, 1144, 1084, 1002. LRMS (*m/z*, relative intensity) 342 (MNH₄⁺, 25), 325 (MH⁺, 55), 249 (20), 107 (100), 106 (45). HRMS calcd for C₁₆H₂₁O₅S (MH⁺): 325.1110, found: 325.1113.

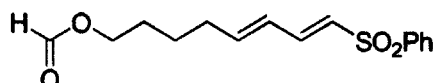
Alcohol 3-265



K₂CO₃ (39 mg, 0.28 mmol) was added to a solution of carbonate **3-264** (161 mg, 0.495 mmol) in MeOH (5 mL) and the mixture was allowed to stir at room temperature for 16 h. The reaction mixture was then diluted with Et₂O and a solution of saturated aqueous NH₄Cl. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 50 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (40% EtOAc/Hexanes) to yield **3-265** (72 mg, 55%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.93-7.84 (m, 2H), 7.67-7.49 (m, 3H), 7.25 (dd, 1H, *J* = 14.9, 10.5 Hz), 6.30-6.19 (m, 1H), 6.25 (d, 1H, *J* = 14.9 Hz), 6.11 (dd, 1H, *J* = 15.4, 10.5 Hz), 3.65 (br. s, 2H), 2.22 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.69-1.45 (m, 4H), 1.27 (br. s, 1H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 147.1 (d), 142.7 (d), 141.0 (s), 133.2 (d), 129.2 (d), 127.7 (d), 127.5 (d), 126.3 (d), 62.5 (t), 32.7

(t), 32.0 (t), 24.7 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3691-3130 (br.), 3050, 2936, 2865, 1642, 1593, 1447, 1306, 1143, 1081, 997, 834, 595. **LRMS** (m/z , relative intensity) 266 (M^+ , 15), 248 ($[M-H_2O]^+$, 5), 195 (35), 143 (30), 125 (70), 91 (55), 79 (100). **HRMS** calcd for $C_{14}H_{18}O_3S$ (M^+): 266.0977, found: 266.0979.

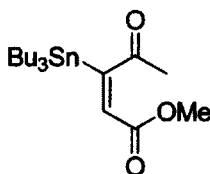
Formate 3-266



A solution of alcohol **3-265** (72 mg, 0.27 mmol) in 98% formic acid (2.7 mL) was stirred for 2 h at 70°C. The mixture was then diluted with Et_2O and a saturated solution of aqueous NaHCO_3 was added (until a pH of 7-8 was reached). The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (2 x 50 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (20% EtOAc / Hexanes) to yield **3-266** (65 mg, 81%) as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.05 (s, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.69-7.50 (m, 3H), 7.24 (dd, 1H, $J = 14.6, 10.5$ Hz), 6.30-6.17 (m, 1H), 6.27 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz), 6.11 (dd, 1H, $J = 15.1, 10.5$ Hz), 4.16 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.23 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.58-1.46 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.0 (d), 146.5 (d), 142.5 (d), 140.9 (s), 133.2 (d), 129.2 (d), 128.0 (d), 127.5 (d), 126.6 (d), 63.5 (t), 32.4 (t), 27.9 (t), 24.7 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3050, 2942, 2867, 1721, 1642, 1447, 1305, 1144, 1084, 998, 829. **LRMS** (m/z , relative intensity) 294 (M^+ , 15), 195 (5), 143 (5), 125 (45), 107 (30), 91 (45), 79 (100). **HRMS** calcd for $C_{15}H_{18}O_4S$ (M^+): 294.0926, found: 294.0919.

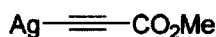
Modes opératoires – CHAPITRE 4 (en français)

(E)-3-(tributylstannyl)-4-oxopent-2-énoate de méthyle 4-2



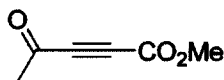
L'alcyne **4-10** (96 mg, 0.76 mmol) et du Pd(PPh₃)₄ (18 mg, 0.015 mmol) ont été dissous dans le THF (7.6 mL). Le milieu réactionnel a été purgé avec de l'argon et refroidi à 0°C. Du Bu₃SnH (0.21 mL, 0.76 mmol) a été ajouté goutte à goutte et le mélange a été agité à 0°C pendant 1 h. Le solvant a été évaporé sous pression réduite et le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur alumine neutre (3%→5% AcOEt/Hexanes). Une huile légèrement jaune (76 mg, 24%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) (δ) (ppm) 6.31 (s, 1H) (d, ³J_{H-¹¹⁷Sn/¹¹⁹Sn} = 48.9 Hz), 3.78 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.58-1.46 (m, 6H), 1.32 (sext, 6H, J = 7.2 Hz), 1.10-1.03 (m, 6H), 0.90 (t, 9H, J = 7.2 Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) (δ) (ppm) 195.0 (s)(d, ²J_{¹³C-¹¹⁷Sn/¹¹⁹Sn} = 39.1 Hz), 173.4 (s), 155.7 (s) (d, ¹J_{¹³C-¹¹⁷Sn/¹¹⁹Sn} = 190.4 Hz), 137.1 (d), 51.6 (q), 29.5 (q), 28.6 (t)(d, ³J_{¹³C-¹¹⁷Sn/¹¹⁹Sn} = 22.0 Hz), 27.1 (t)(d, ²J_{¹³C-¹¹⁷Sn/¹¹⁹Sn} = 58.6 Hz), 13.6 (q), 10.6 (t)(d, ¹J_{¹³C-¹¹⁷Sn/¹¹⁹Sn} = 339.4 Hz). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2960, 2927, 2855, 1713, 1354, 1204, 1174. **SMBR** (m/z, intensité relative) 361 ([M-C₄H₉]⁺, 100), 327 (15), 177 (20), 151 (30). **SMHR** calculée pour C₁₄H₂₅O₃Sn (M-C₄H₉)⁺: 361.0826, trouvée : 361.0828.

Acétylure d'argent 4-9



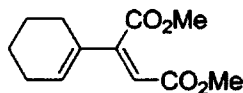
Une solution concentrée de NH₄OH (~7.2 mL) a été ajoutée à température ambiante à une solution de AgNO₃ (7.62 g, 44.8 mmol) dans l'eau (15 mL) et le MeOH (8.6 mL) jusqu'à l'obtention d'une solution incolore. La solution a été refroidie à température ambiante et une solution de propiolate de méthyle (1.9 mL, 21 mmol) dans le MeOH (2.2 mL) a été ajoutée. Le mélange réactionnel a été agité pendant 30 min et de l'eau a été ajoutée. Le solide a été filtré, lavé avec de l'eau et du MeOH et mis sous vide pendant deux jours en prenant soin de le protéger de la lumière. Un solide gris (3.94 g, 97%) a été obtenu. **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆) (δ) (ppm) 3.60 (s, 3H).

4-oxopent-2-ynoate de méthyle 4-10



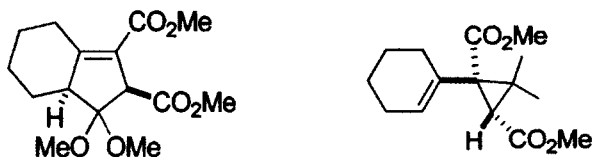
Une suspension d'acétylure d'argent **4-9** (1.75 g, 9.15 mmol) et de chlorure d'acétyle (1.3 mL, 18 mmol) dans le dichloroéthane a été portée à reflux pendant 2 h. Du chlorure d'acétyle (1.3 mL, 18 mmol) a ensuite été rajouté et le mélange réactionnel a été agité pendant 2 h supplémentaires. Les solides ont été filtrés et le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice (20% Et₂O/Hexanes). Une huile incolore (743 mg, 65%) a été obtenue. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) (δ) (ppm) 3.85 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

2-cyclohexenylmaléate de diméthyle 4-11



Une solution de stannane *E*-**2-59** (592 mg, 1.37 mmol) et de triflate **4-6** (472 mg, 2.05 mmol) dans le DMF (6.8 mL) a été dégazée à 0°C en purgeant avec de l'argon pendant 5 min. Du Pd(PPh₃)₄ (158 mg, 0.137 mmol) a été ajouté à la solution dans une boîte à gants et le vial a été scellé. Le mélange réactionnel a été agité à 50°C pendant 21 h et la solution brune a été diluée avec de l'éther diéthylique et de l'eau. Le mélange a été extrait avec de l'éther diéthylique (3x). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut a été filtré sur une courte colonne de SiO₂:KF (5:2) et élué avec un mélange de 50% AcOEt/Hexanes. Le filtrat a été concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice (5%→10% AcOEt/Hexanes). Une huile légèrement jaune (171 mg, 56%) a été obtenue. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) (δ) (ppm) 6.08 (t, 1H, *J* = 4.1 Hz), 5.78 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.26-2.11 (m, 4H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 2H). **RMN** ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) (δ) (ppm) 169.0 (s), 166.0 (s), 150.9 (s), 137.2 (d), 132.2 (s), 112.5 (d), 52.5 (q), 51.8 (q), 26.4 (t), 24.7 (t), 22.0 (t), 21.4 (t). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2953, 2863, 1743, 1723, 1608, 1436, 1339, 1282, 1200, 1166. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 224 (M⁺, 35), 192 (60), 164 (65), 132 (55), 105 (100), 77 (55). **SMHR** calculée pour C₁₂H₁₆O₄ : 224.1048, trouvée : 224.1051.

Adduit de cycloaddition 4-12 et diméthylcyclopropane 4-13



Une solution du diène 4-11 (100 mg, 0.446 mmol) et de l'oxadiazoline 2-15 (714 mg, 4.46 mmol) dans le chlorobenzène (2.2 mL, 0.20 M) a été dégazée en purgeant avec de l'argon pendant 5 min avant d'être chauffée dans un bain thermostaté à 135 °C pendant 3.5 h. Une quantité supplémentaire d'oxadiazoline 2-15 (1.07 g, 6.68 mmol) dans le chlorobenzène (1.0 mL) a été additionnée sur une période de 15 h avec un pousse-seringue et le milieu réactionnel a été chauffé pendant 3 h additionnelles. Le solvant a été évaporé sous pression réduite. L'analyse par RMN ¹H et GCMS du produit brut a montré la présence de l'adduit de cycloaddition 4-12 (minoritaire) et du diméthylcyclopropane 4-13 (majoritaire) ainsi que d'autres sous-produits minoritaires non identifiés. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice (0→20% AcOEt/Hexanes). L'adduit de cycloaddition 4-12 (20 mg, 15%) et le diméthylcyclopropane 4-13 (93 mg, <78%) ont été obtenus respectivement sous la forme d'un solide incolore et d'une huile incolore, respectivement.

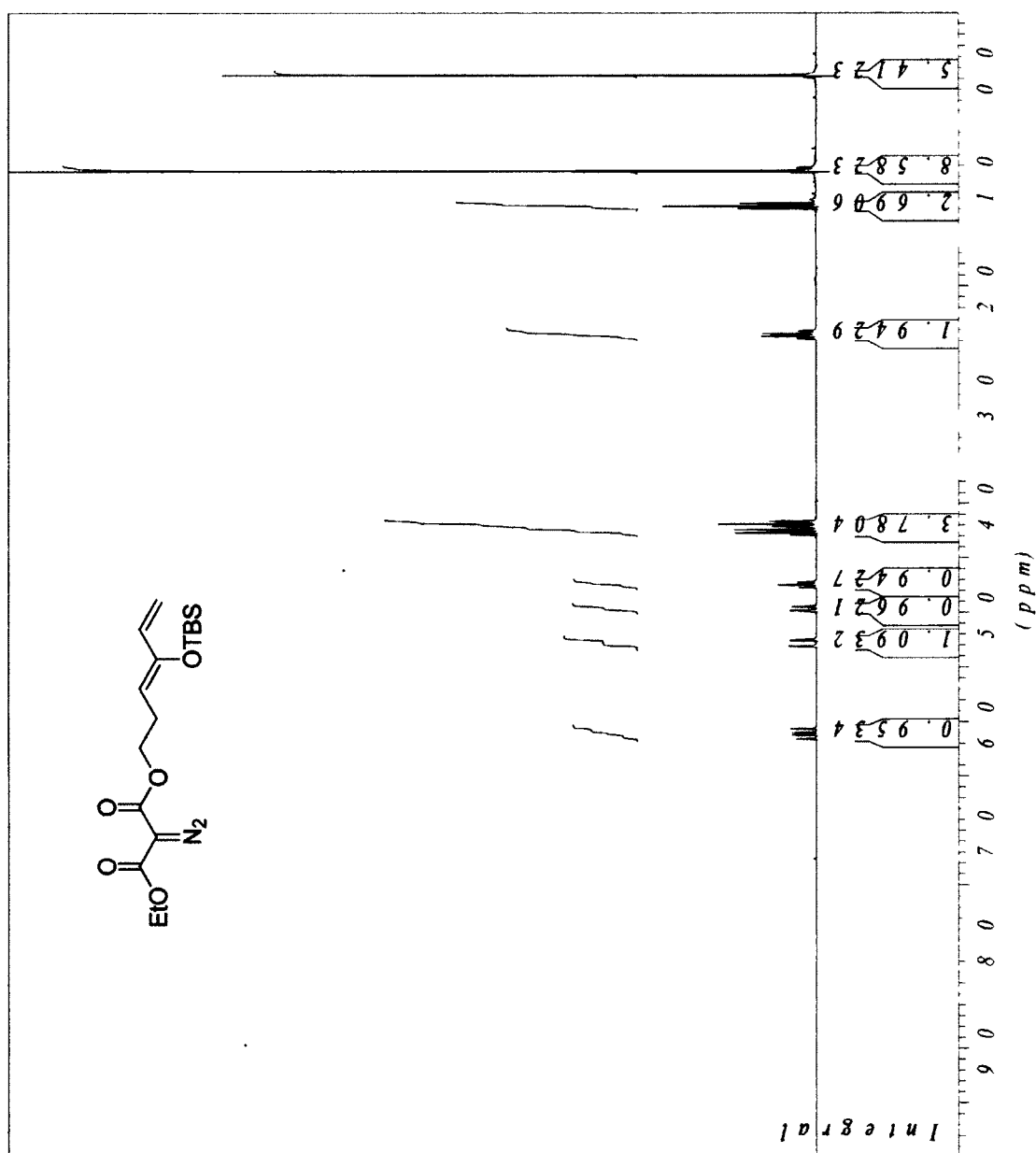
Adduit de cycloaddition 4-12 : T_{fus} (°C, C₆D₆) 63-68. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (δ) (ppm) 3.99 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 3.71 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.61 (dd, 1H, J = 12.1 et 5.0 Hz), 2.07-1.77 (m, 4H), 1.73-1.33 (m, 4H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) (δ) (ppm) 171.5 (s), 165.2 (s), 164.5 (s), 119.7 (s), 109.0 (s), 57.7 (d), 57.6 (d), 52.0 (q), 51.5 (q), 51.2 (q), 49.2 (q), 30.0 (t), 28.9 (t), 28.1 (t), 25.6 (t). IR (film) ν (cm⁻¹) 2953, 2859, 1743, 1717, 1657, 1440, 1241, 1196, 1099. SMBR (m/z, intensité relative) 298 (M⁺, 1), 283 ([M-CH₃]⁺, 1), 266 ([M-CH₃OH]⁺, 100), 234 (15), 207 (30), 179 (15), 147 (15), 105 (35), 74 (20). SMHR calculée pour C₁₅H₂₂O₆: 298.1416, trouvée : 298.1418.

Diméthylcyclopropane 4-13: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (δ) (ppm) 5.77-5.74 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.14-1.84 (m, 4H), 1.89 (s, 1H), 1.69-1.47 (m, 4H), 1.41 (s, 3H), 1.10 (s, 3H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) (δ) (ppm) 170.7 (s), 169.5 (s), 133.5 (s), 127.8 (d), 51.9 (q), 51.5 (q), 48.5 (s), 34.1 (d), 30.1 (s), 27.7 (t), 25.3 (t), 23.0 (q), 22.7 (t), 22.0 (t), 17.7 (q). IR (film) ν (cm⁻¹) 2994, 2953, 2934, 2859, 2840, 1739, 1436, 1230, 1114. SMBR (m/z, intensité relative) 266 (M⁺, 35), 207 (25), 175 (30), 147 (100), 105 (45). SMHR calculée pour C₁₅H₂₂O₄: 266.1518, trouvée : 266.1522.

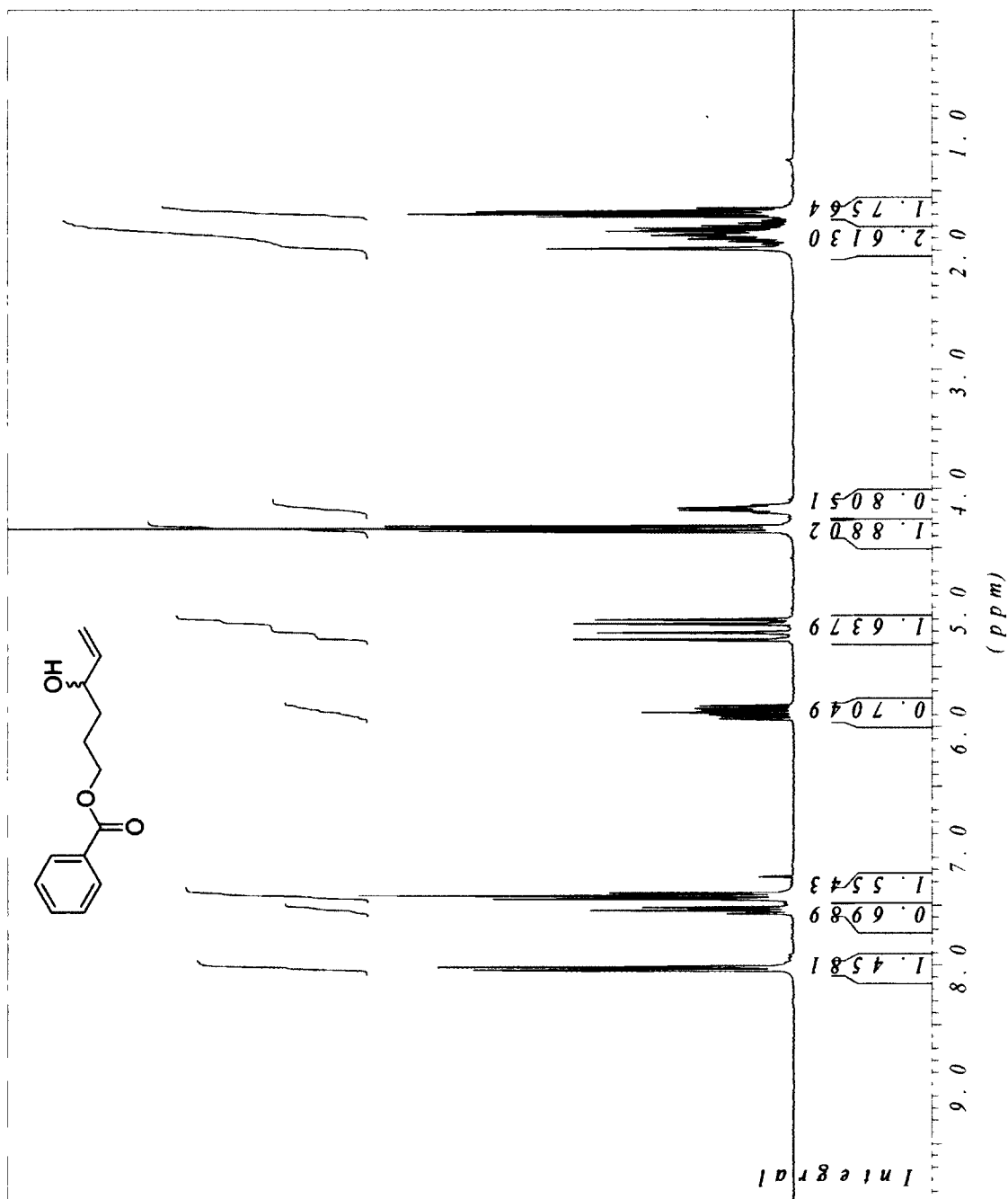
ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE

CHAPITRE 1 (en anglais)

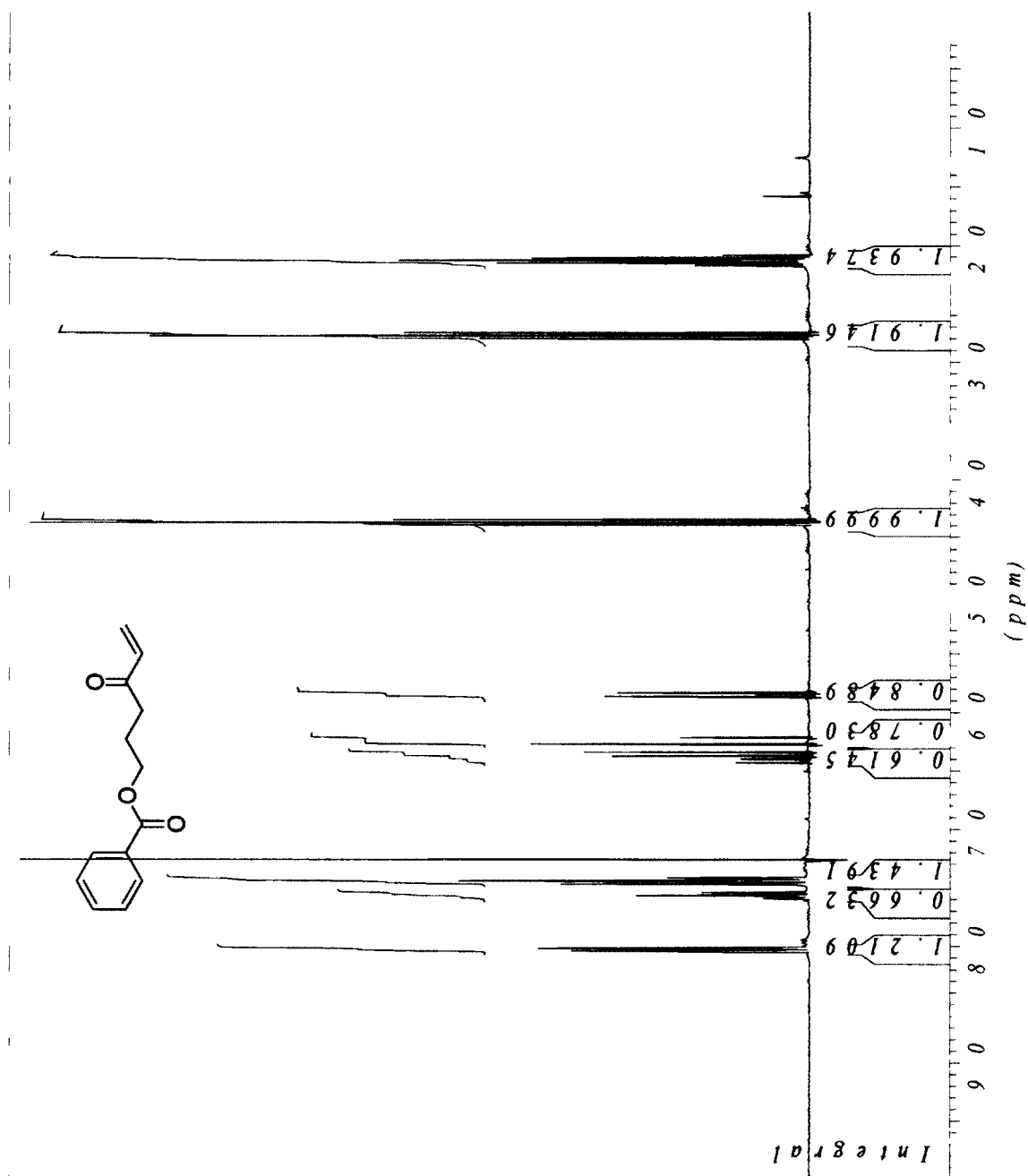
¹H NMR of diazo 1-8



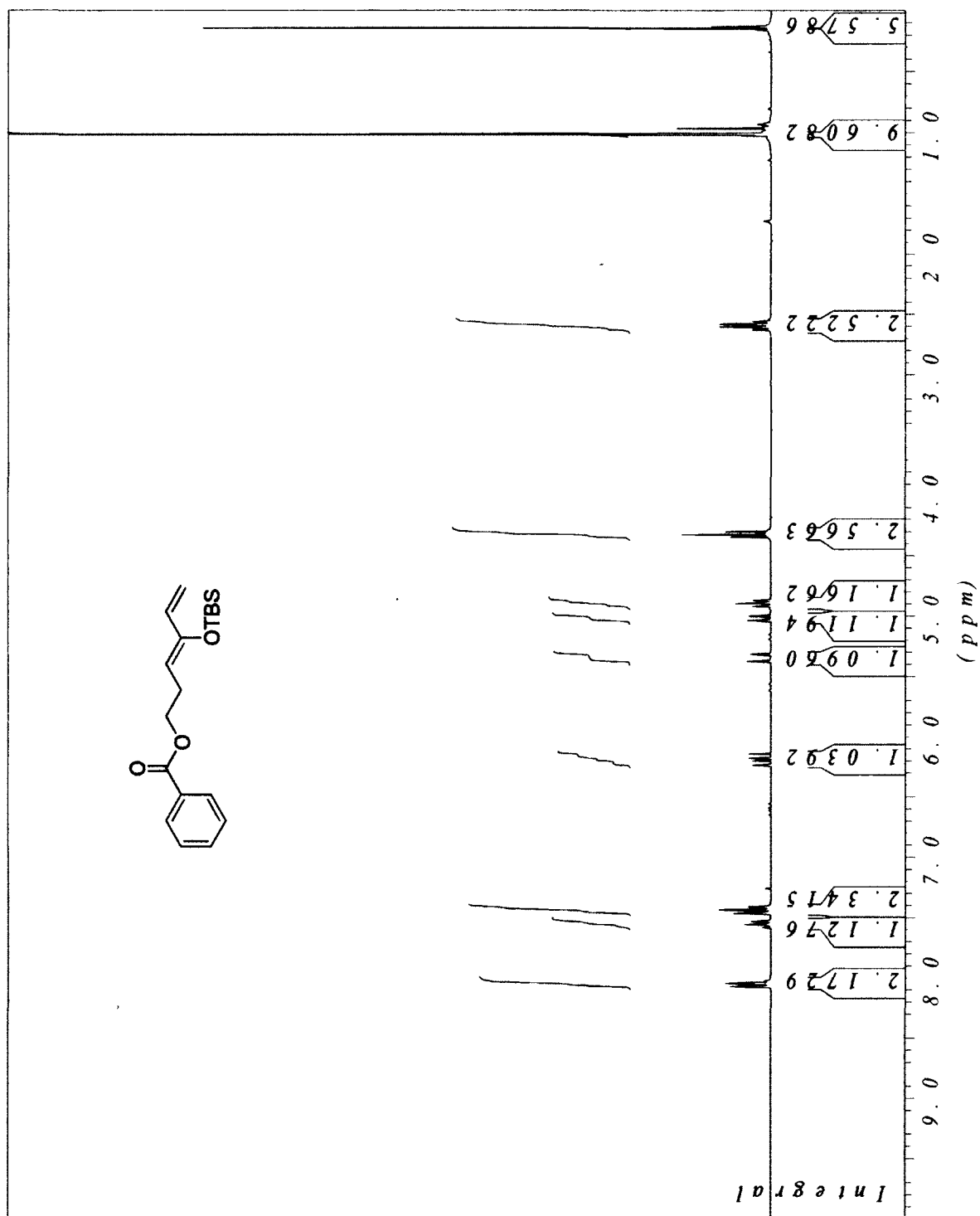
¹H NMR of 4-hydroxyhex-5-enyl benzoate 1-18



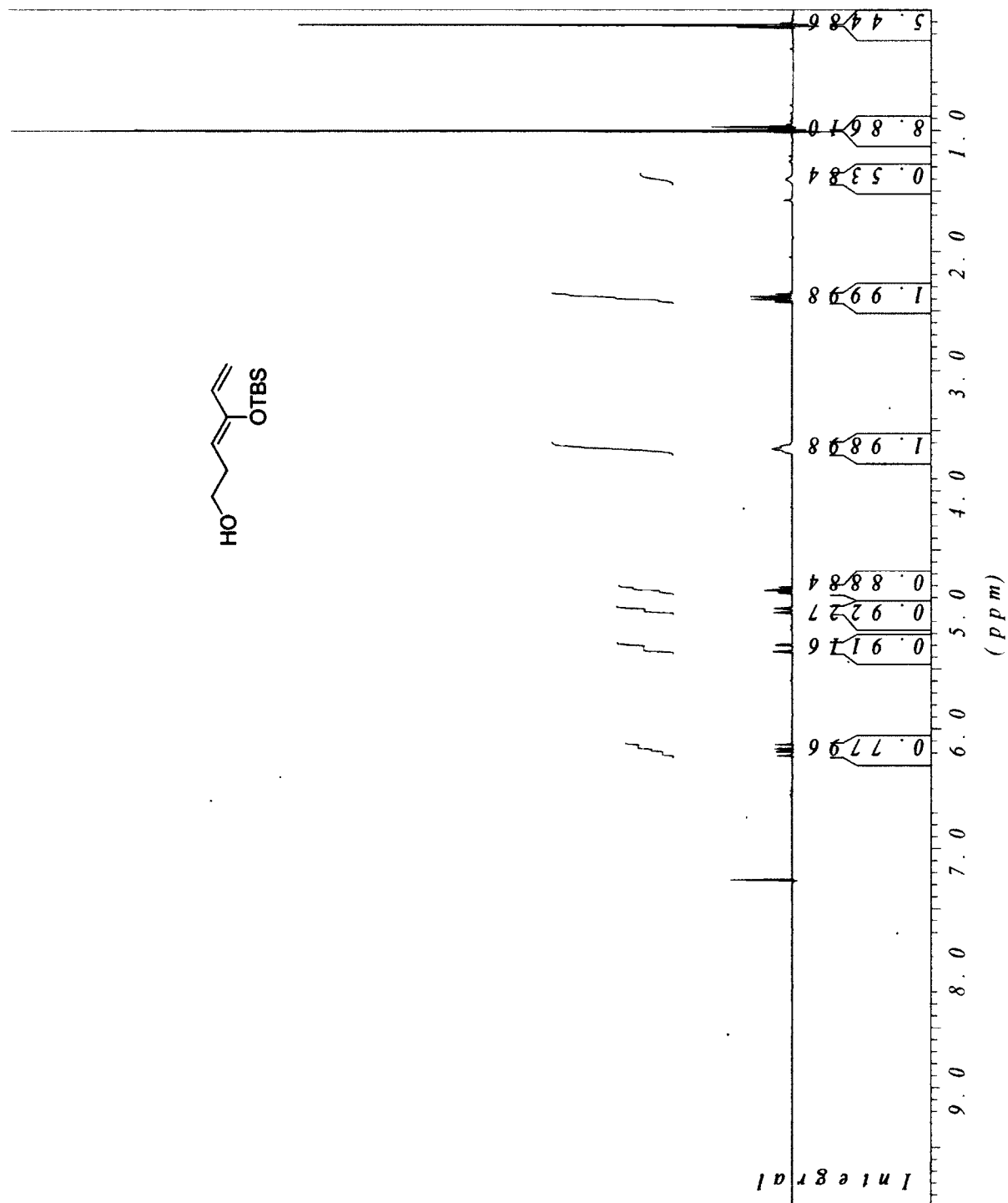
¹H NMR of 4-oxohex-5-enyl benzoate 1-19



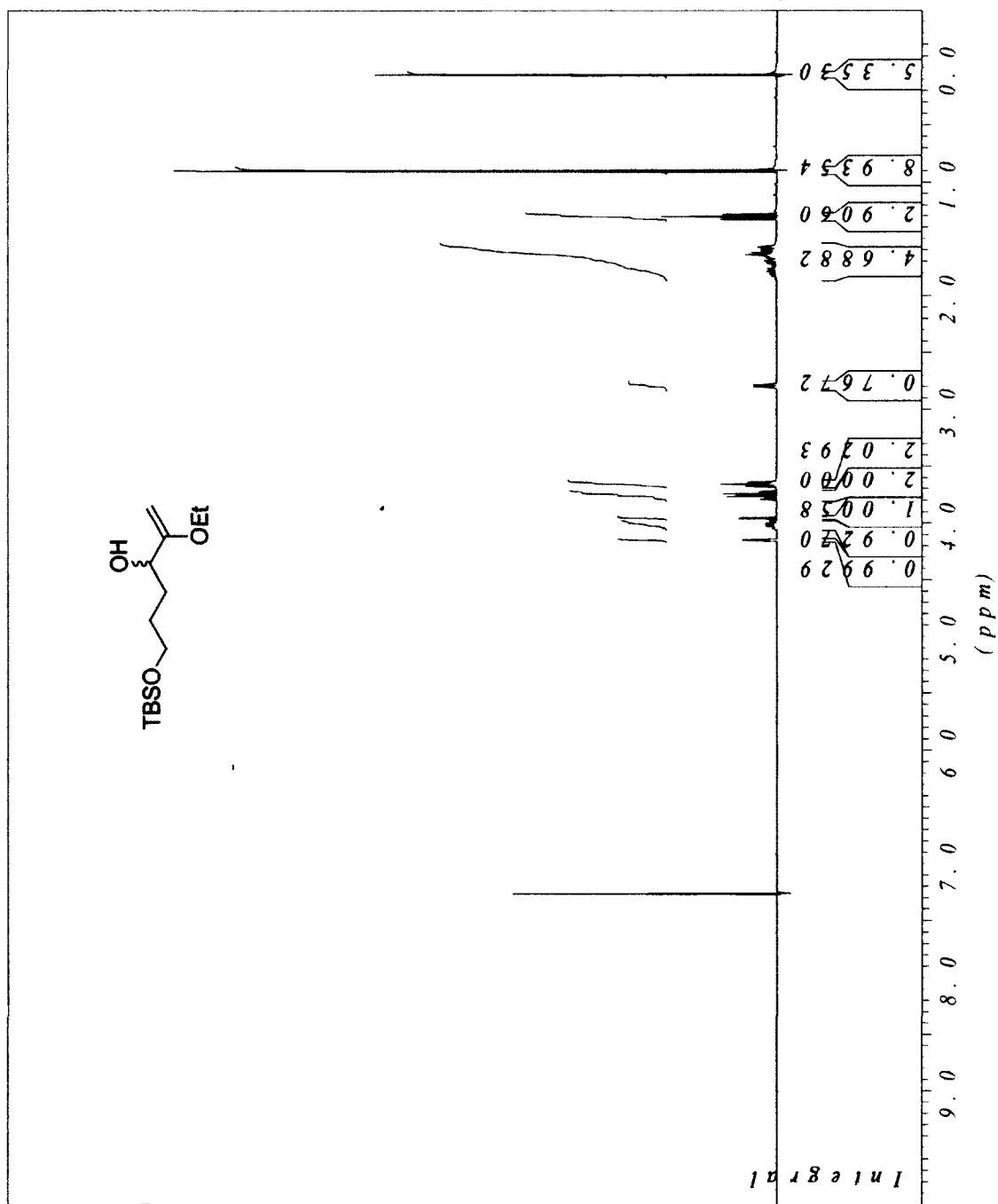
¹H NMR of silyl enol ether 1-20



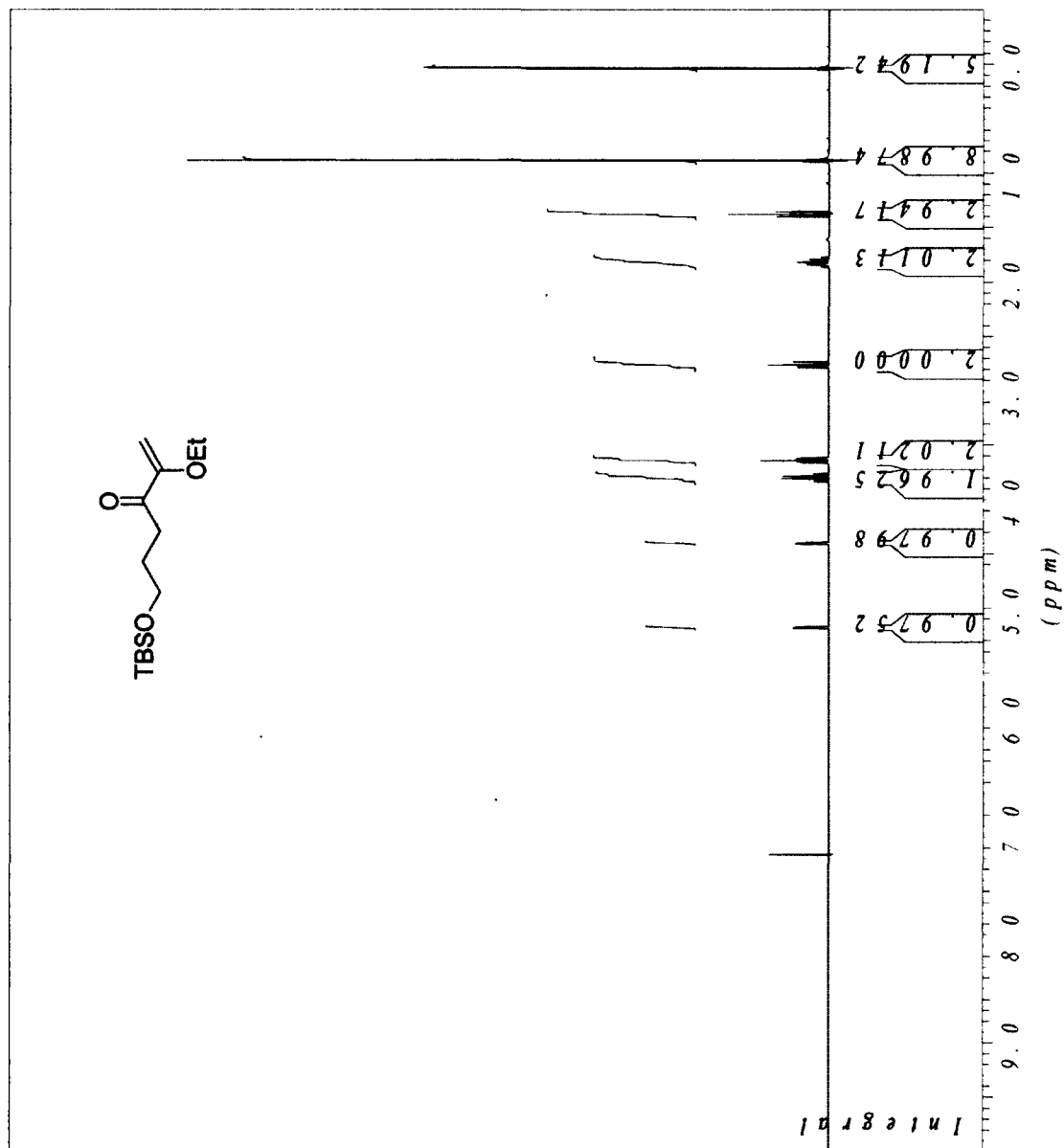
¹H NMR of alcohol 1-21



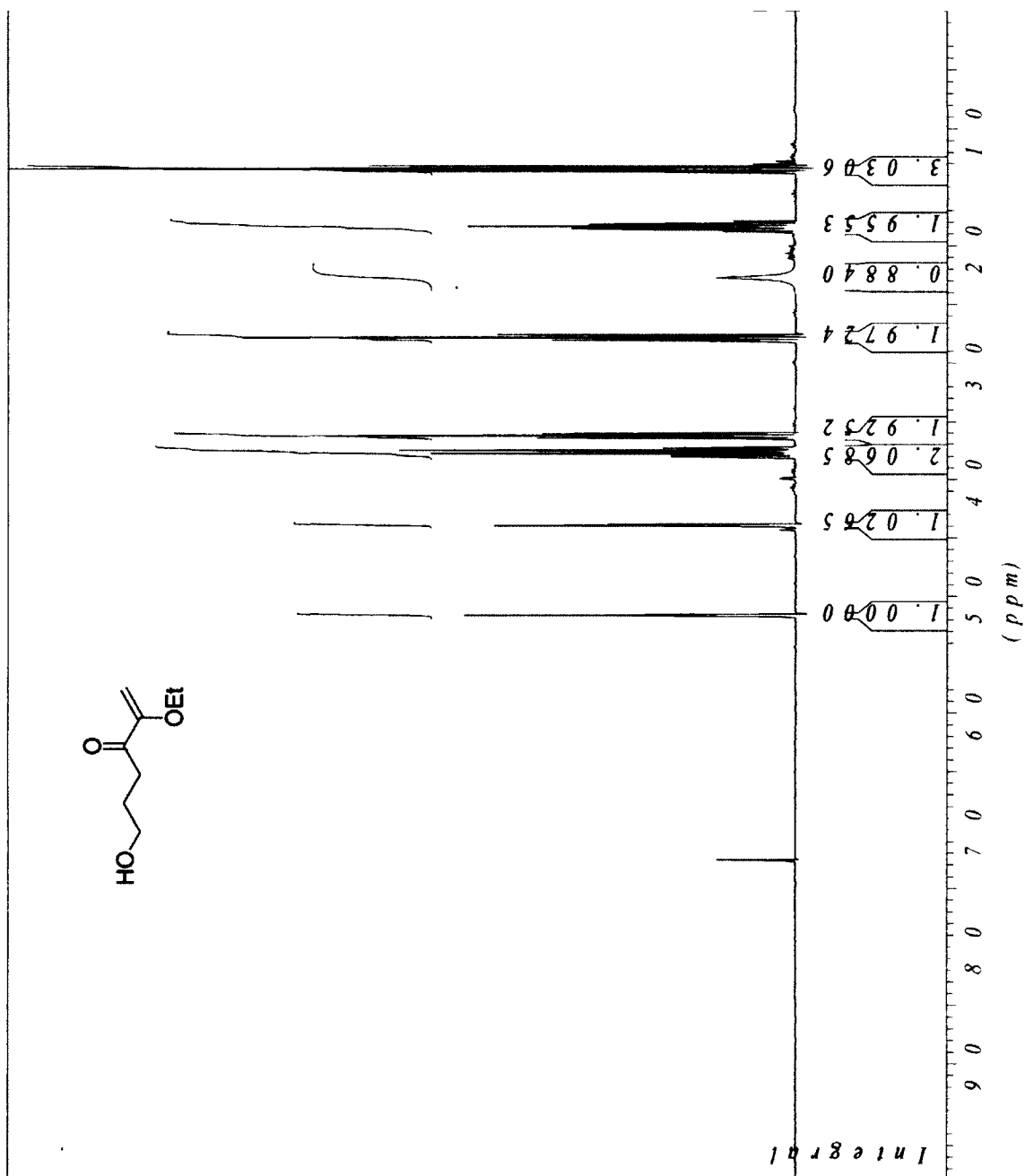
¹H NMR of alcohol 1-26



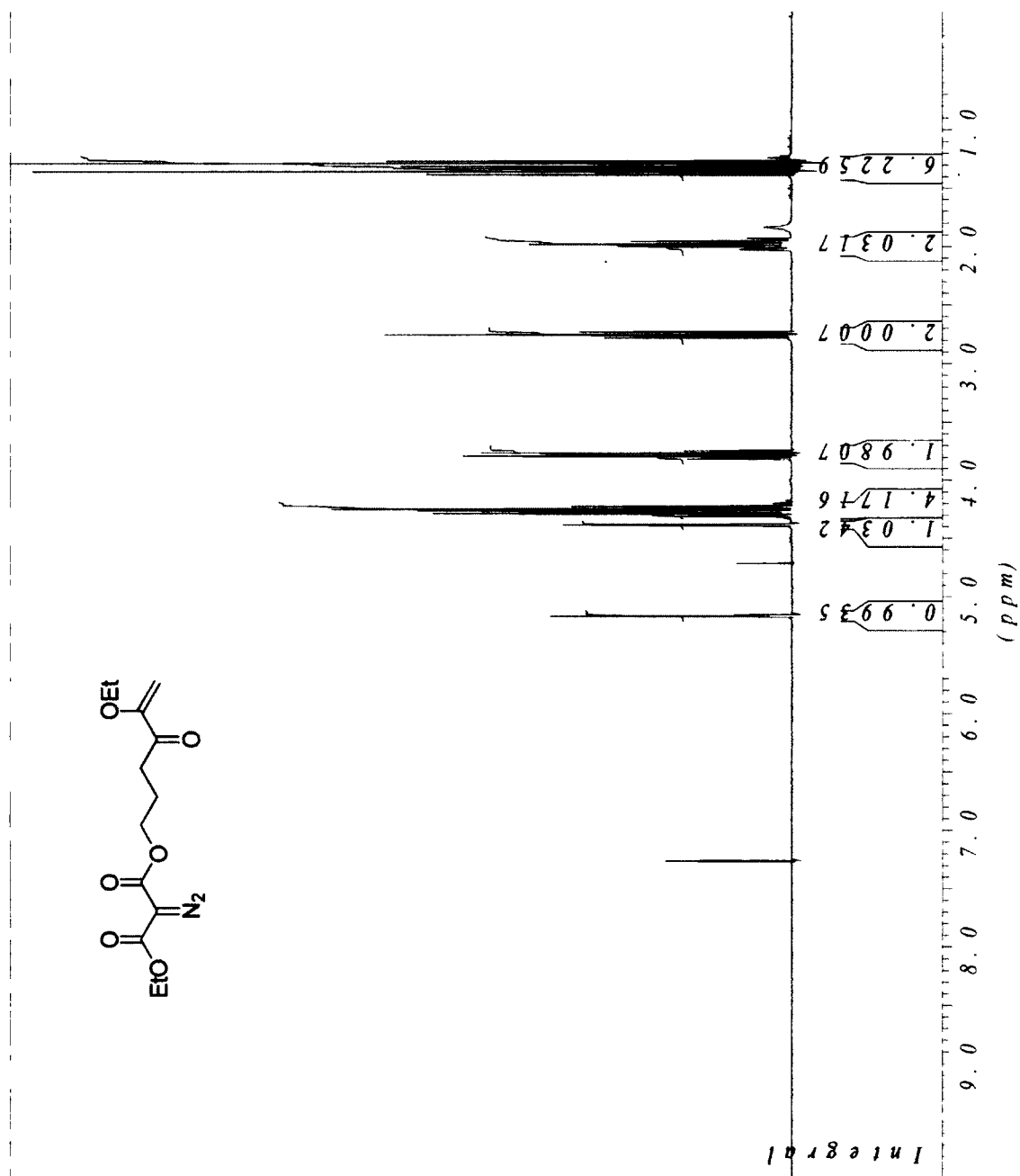
¹H NMR of ketone 1-27



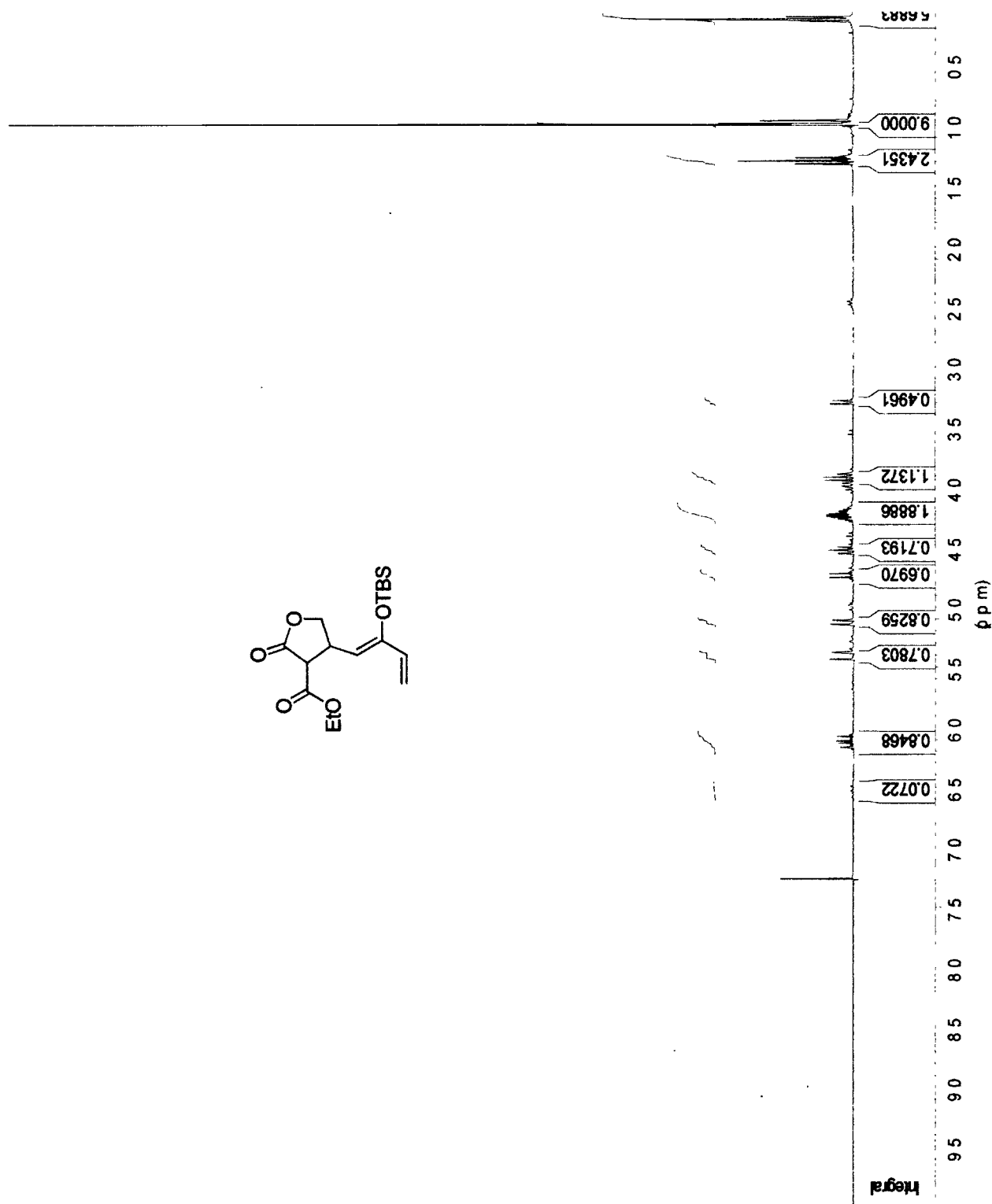
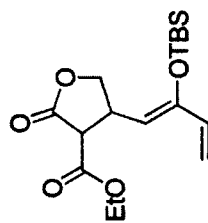
¹H NMR of alcohol 1-28



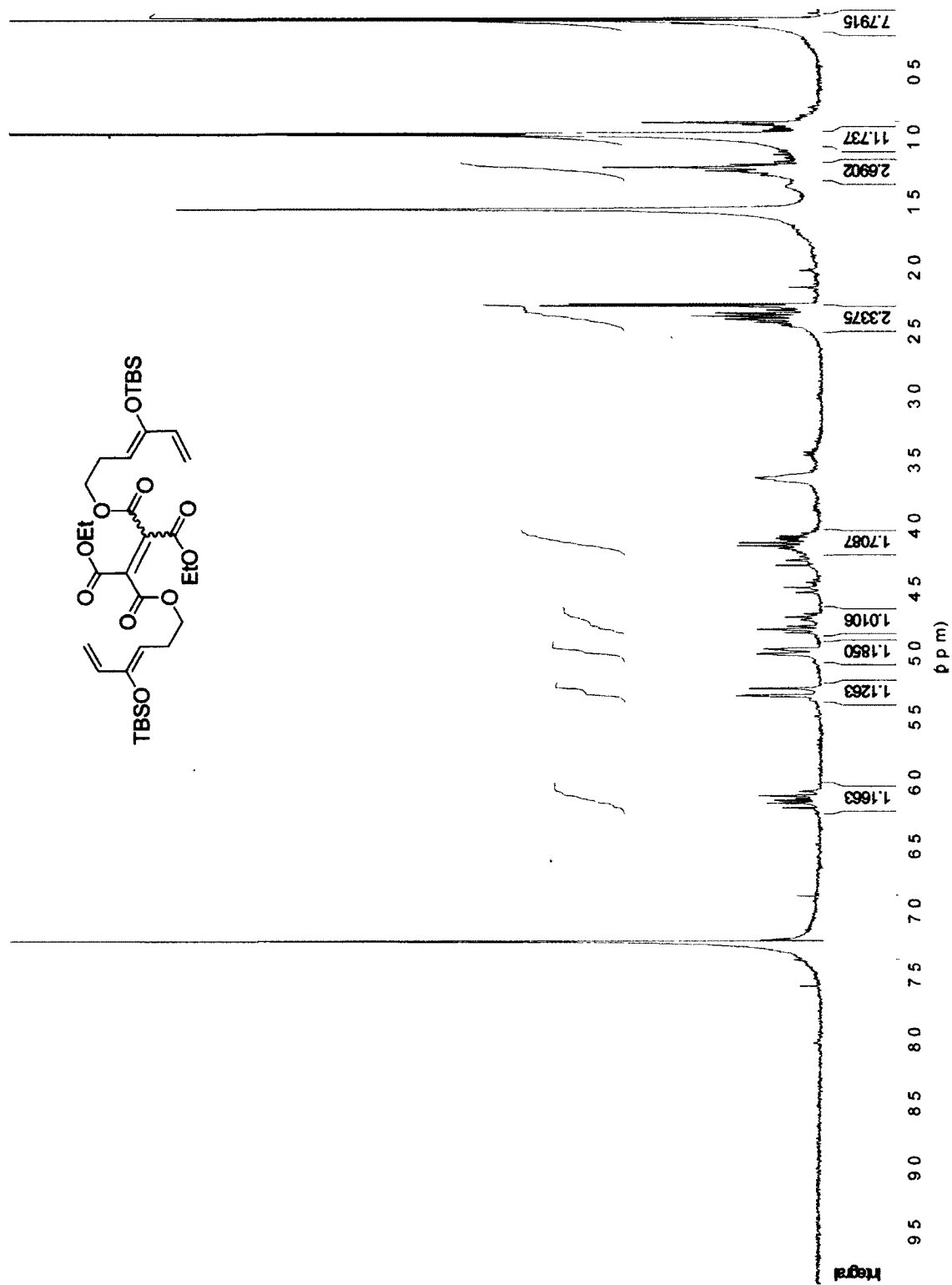
¹H NMR of diazo ketone 1-29



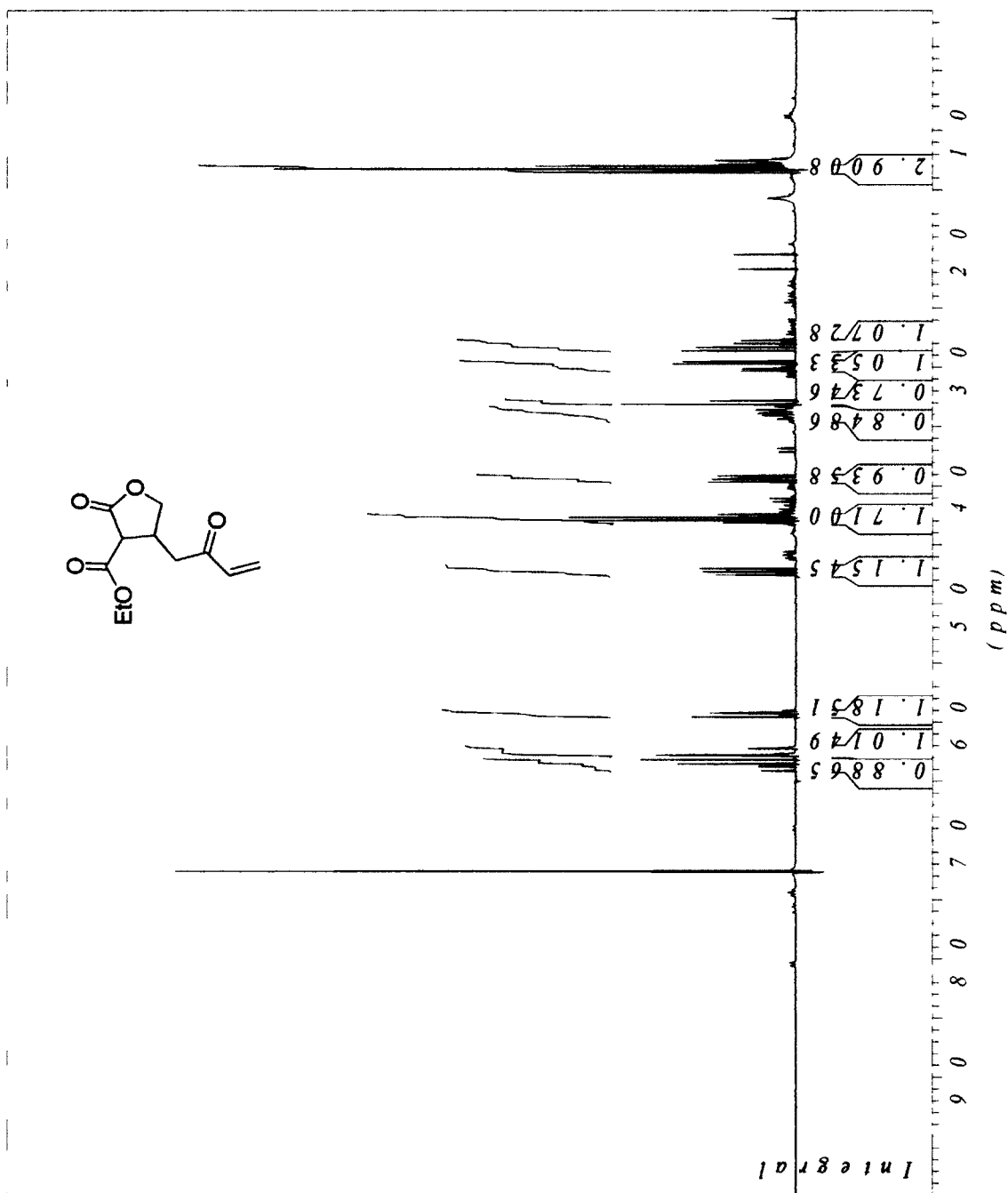
¹H NMR of lactone 1-30



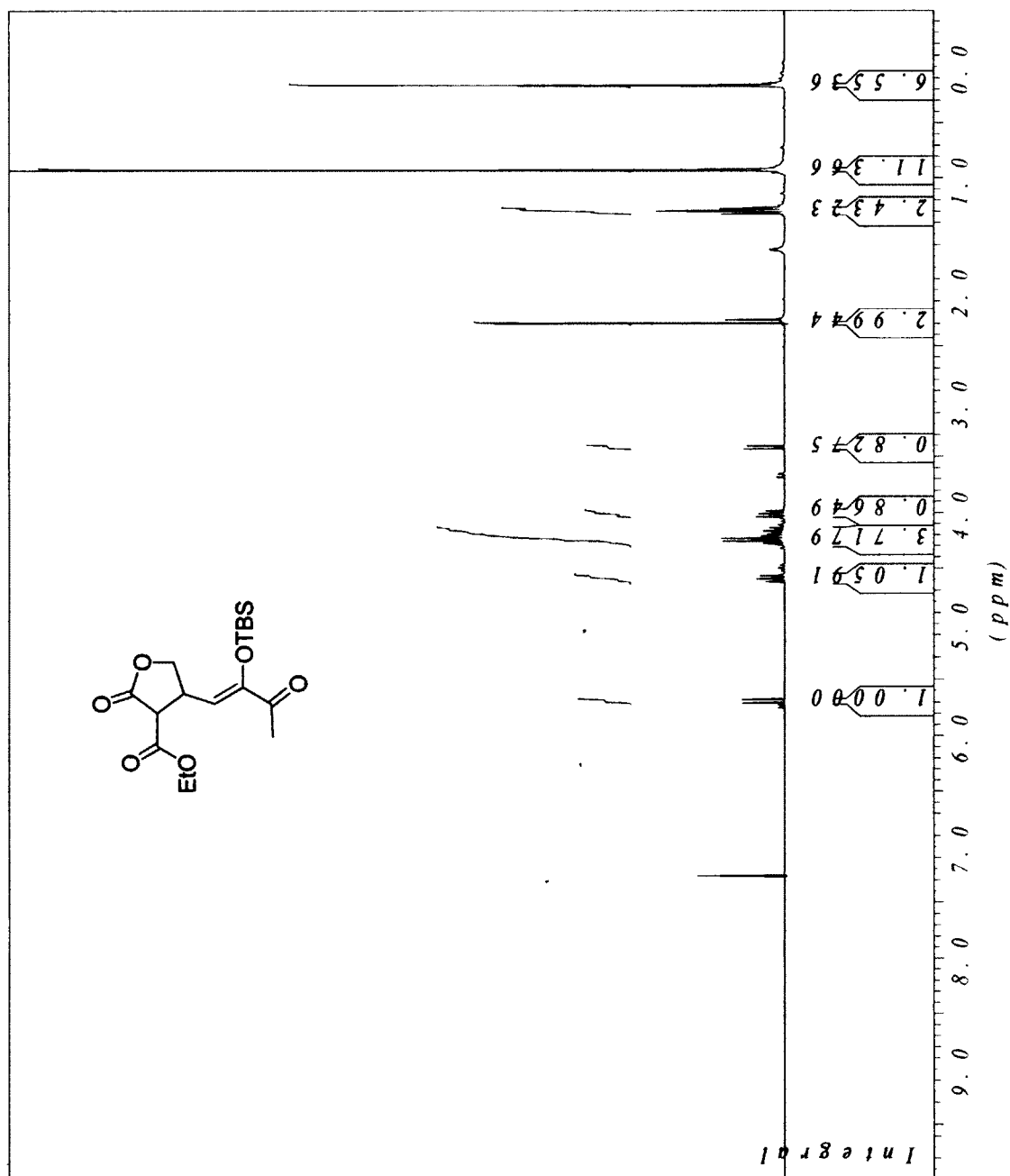
¹H NMR of dimer 1-33



¹H NMR of lactone 1-34

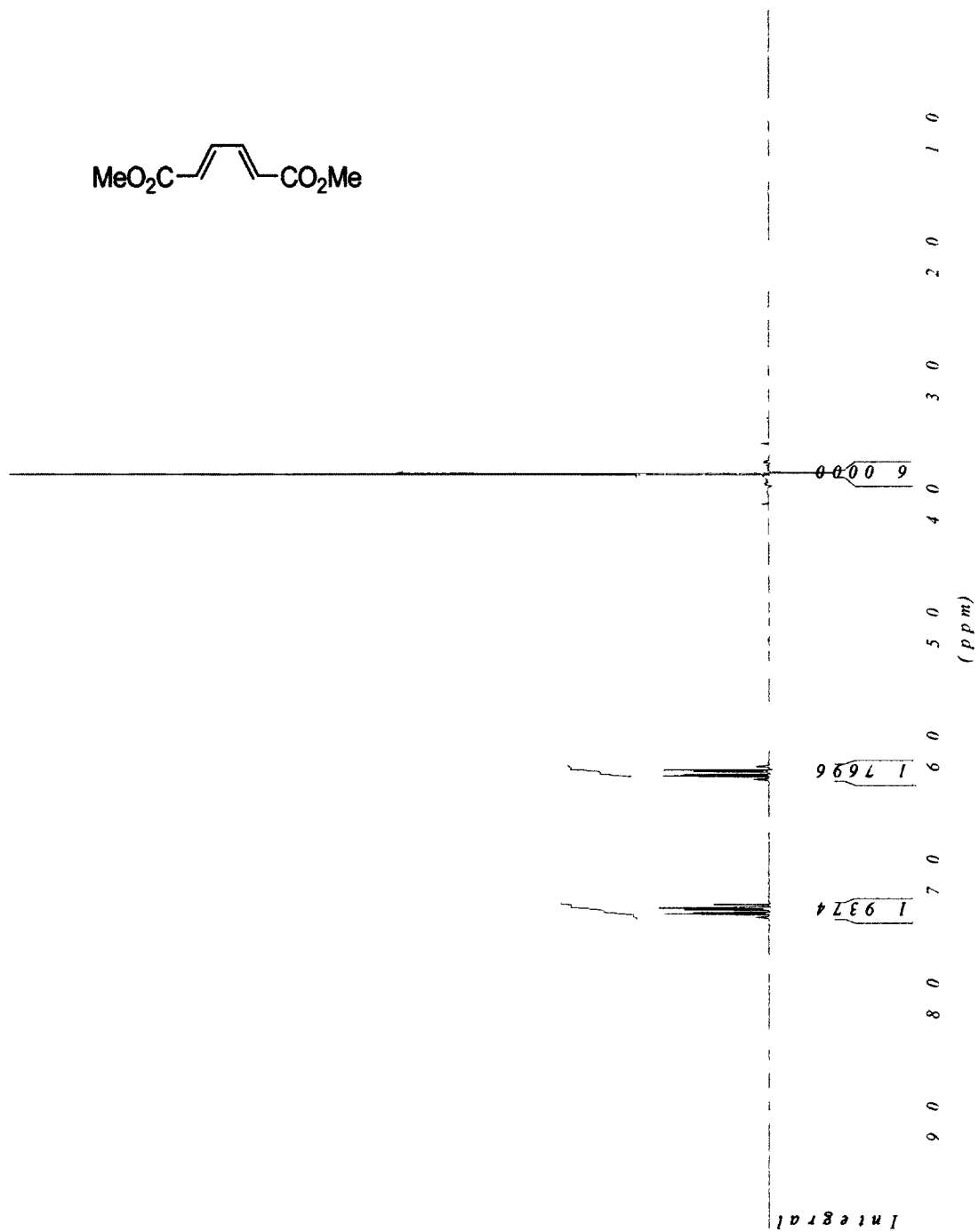


¹H NMR of lactone 1-36

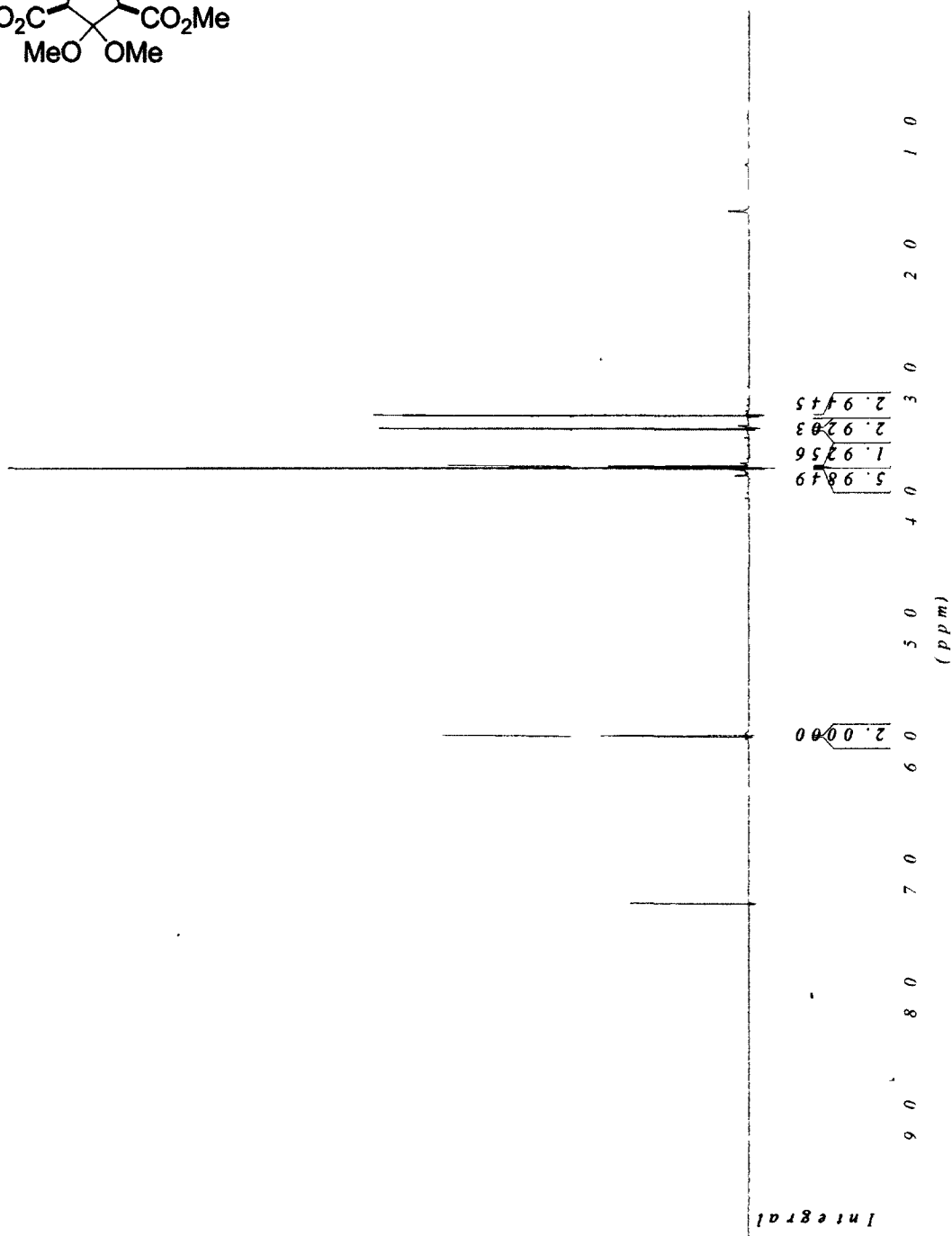
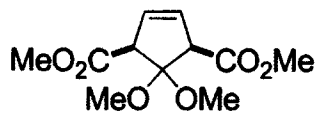


SPECTRES RMN – CHAPITRE 2 (en anglais)

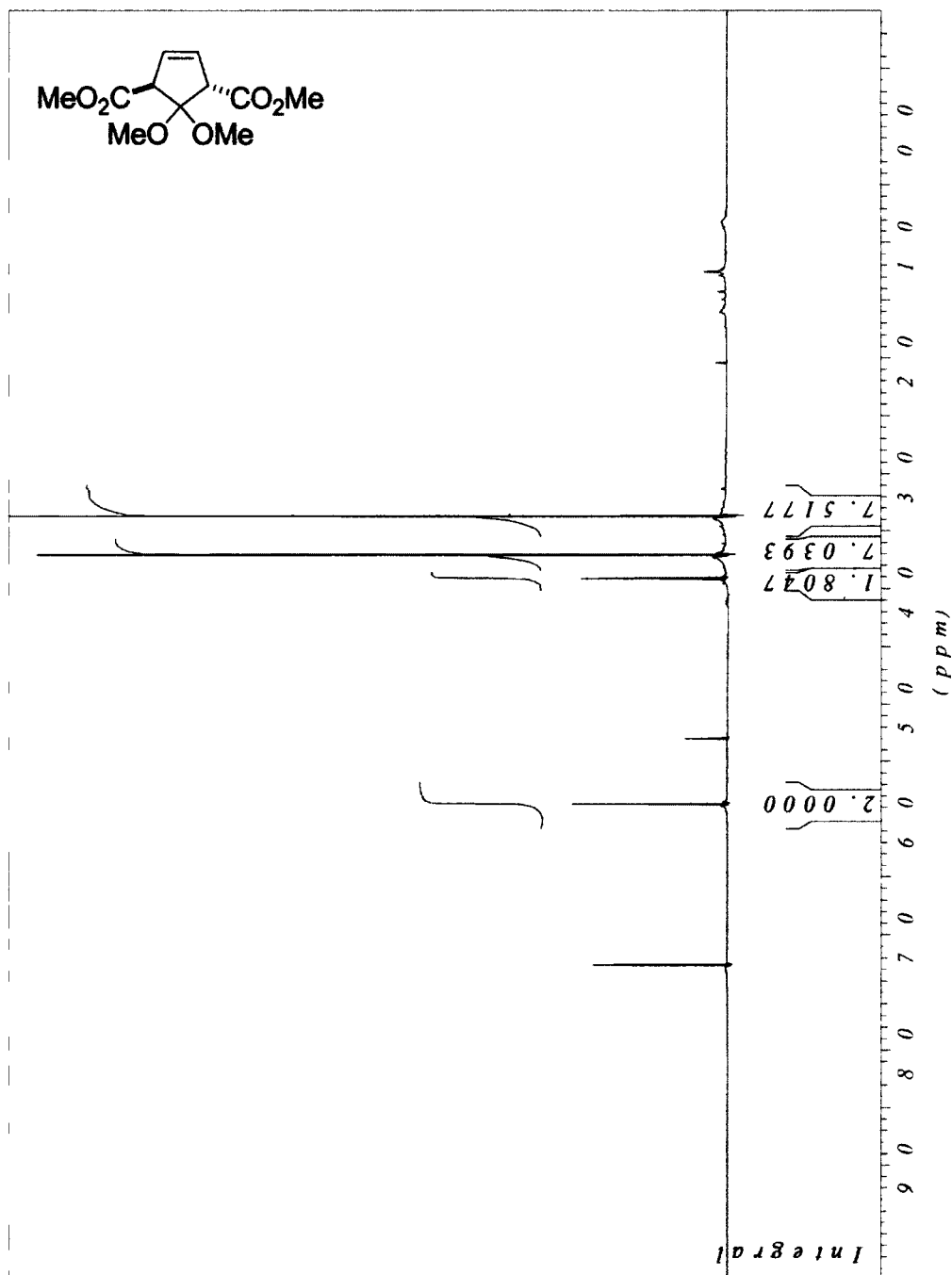
¹H NMR of (2*E*,4*E*)-dimethyl 2,4-hexadienedioate 2-24



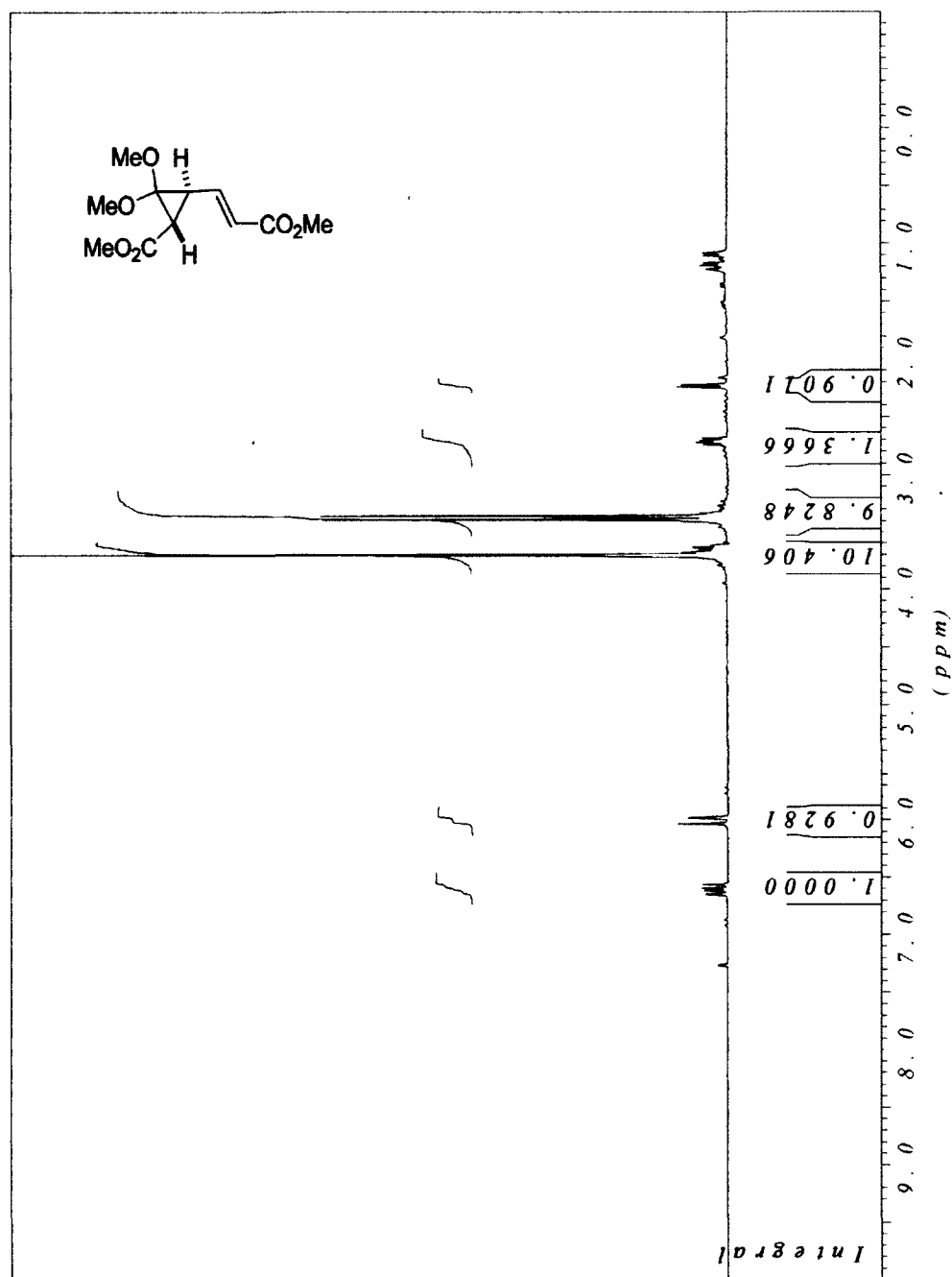
¹H NMR of cycloadduct *syn*-2-26

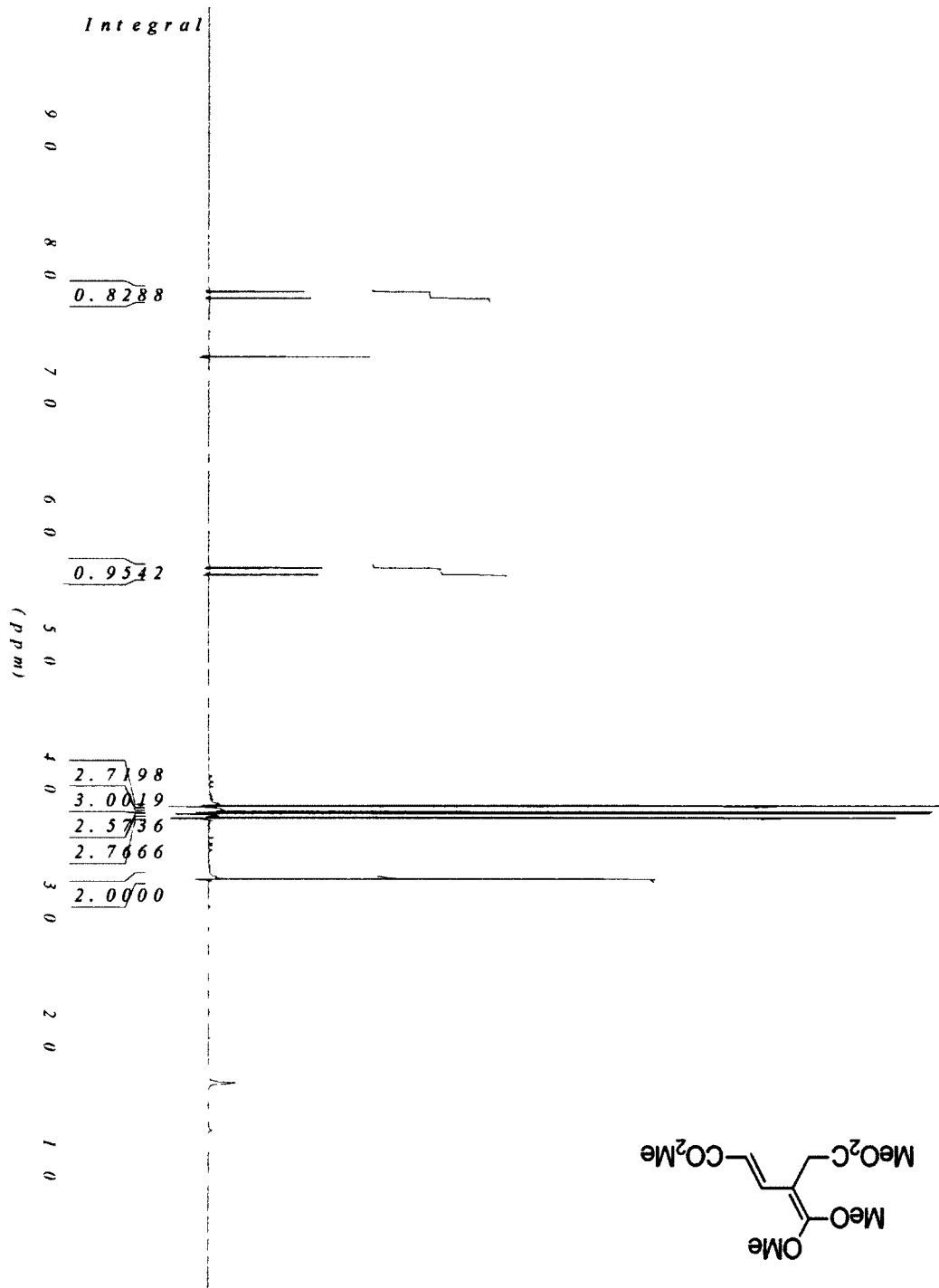


¹H NMR of cycloadduct *anti*-2-26

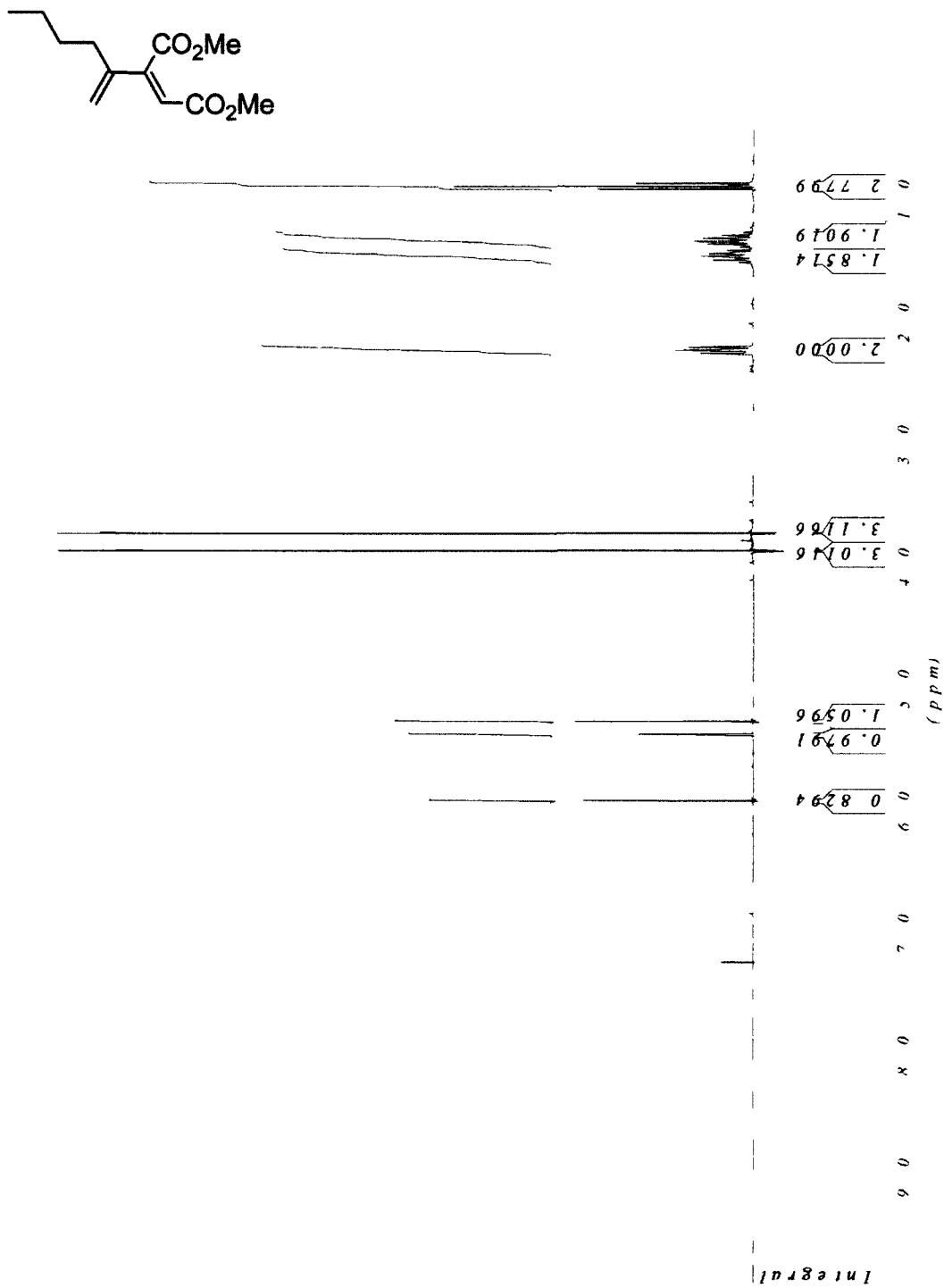


¹H NMR of (*anti*)-dimethoxycyclopropane 2-47

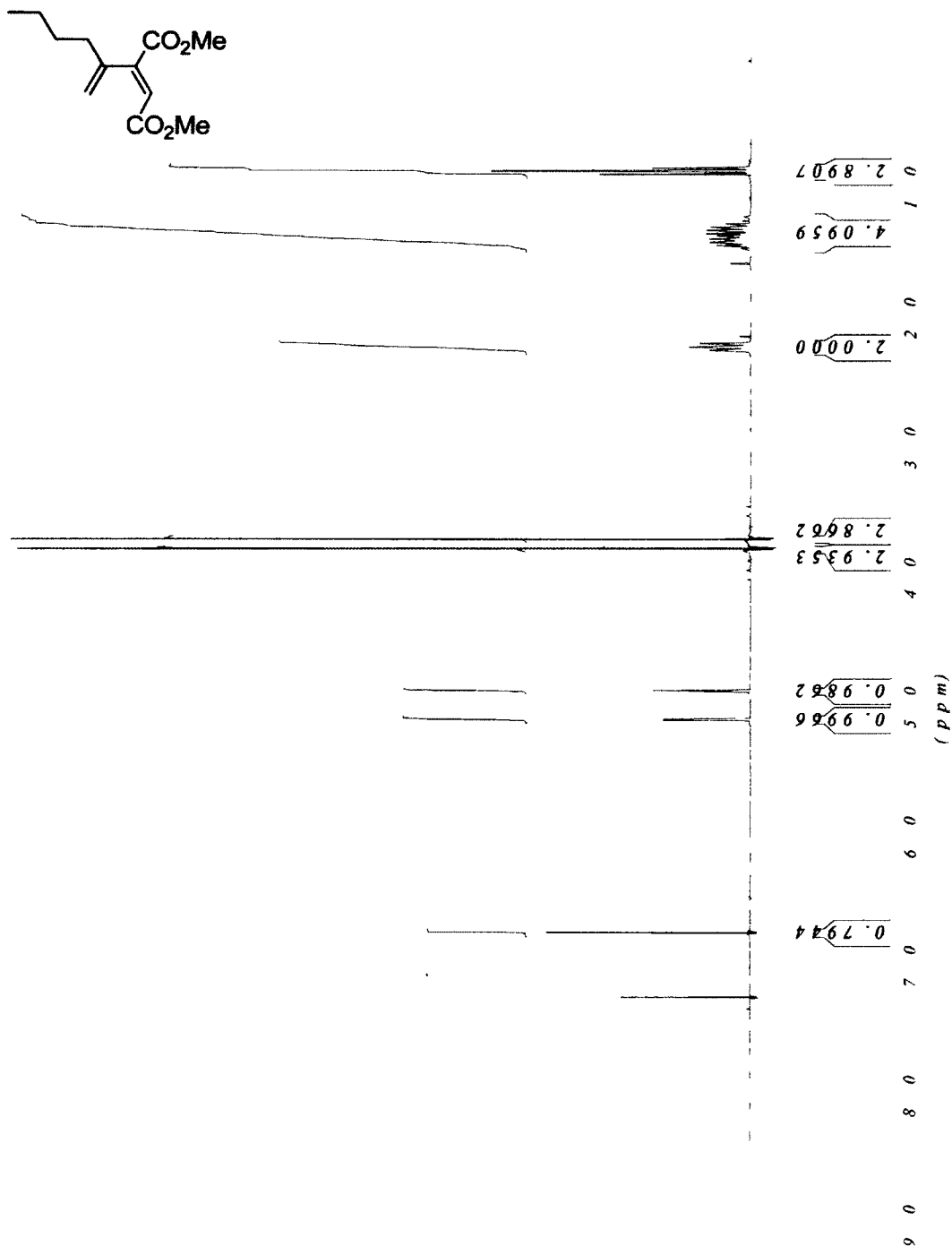




¹H NMR of non deuterated dimethyl (hex-1-en-2-yl)maleate Z-2-53

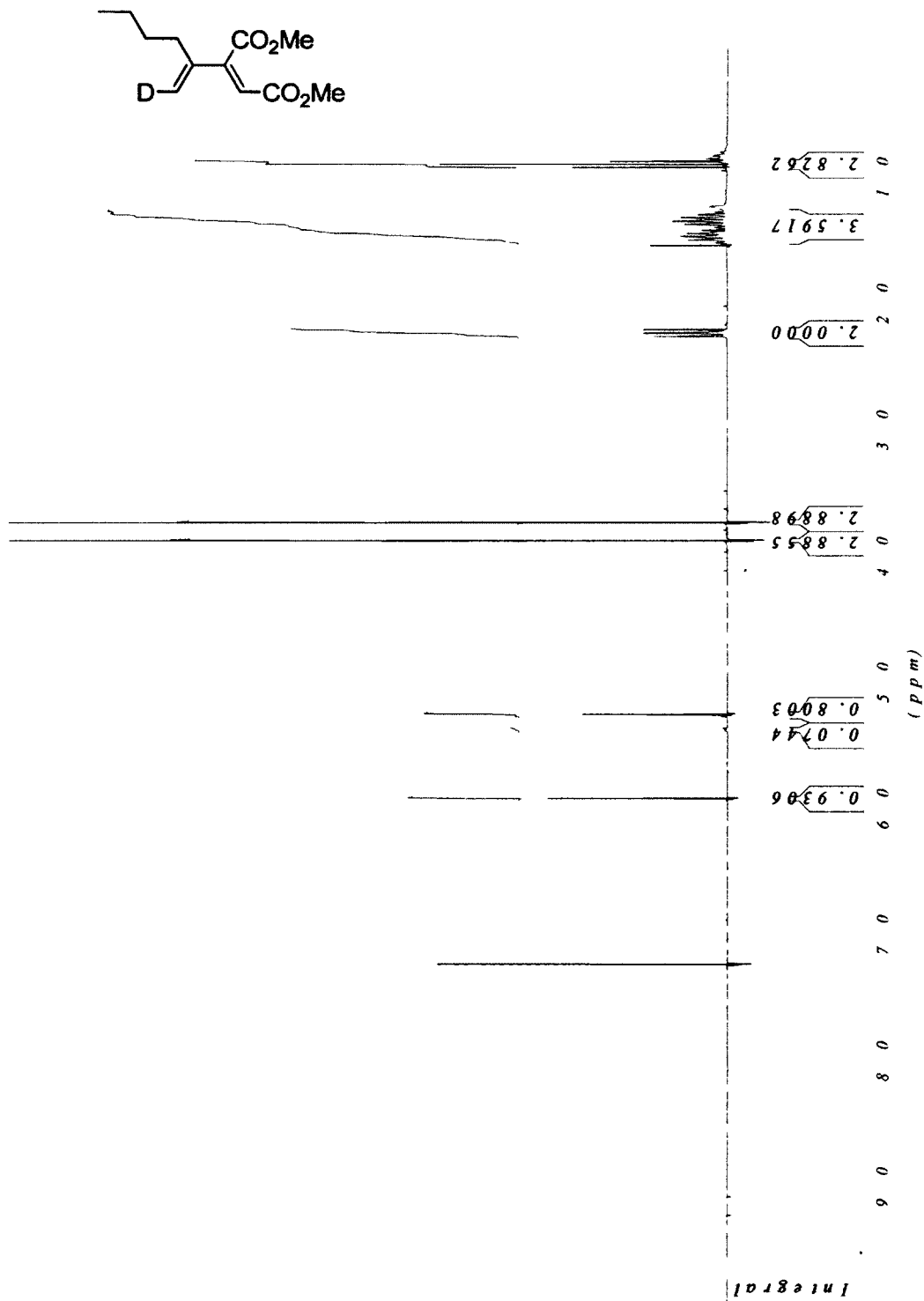


¹H NMR of non deuterated Dimethyl (hex-1-en-2-yl)fumarate E-2-53

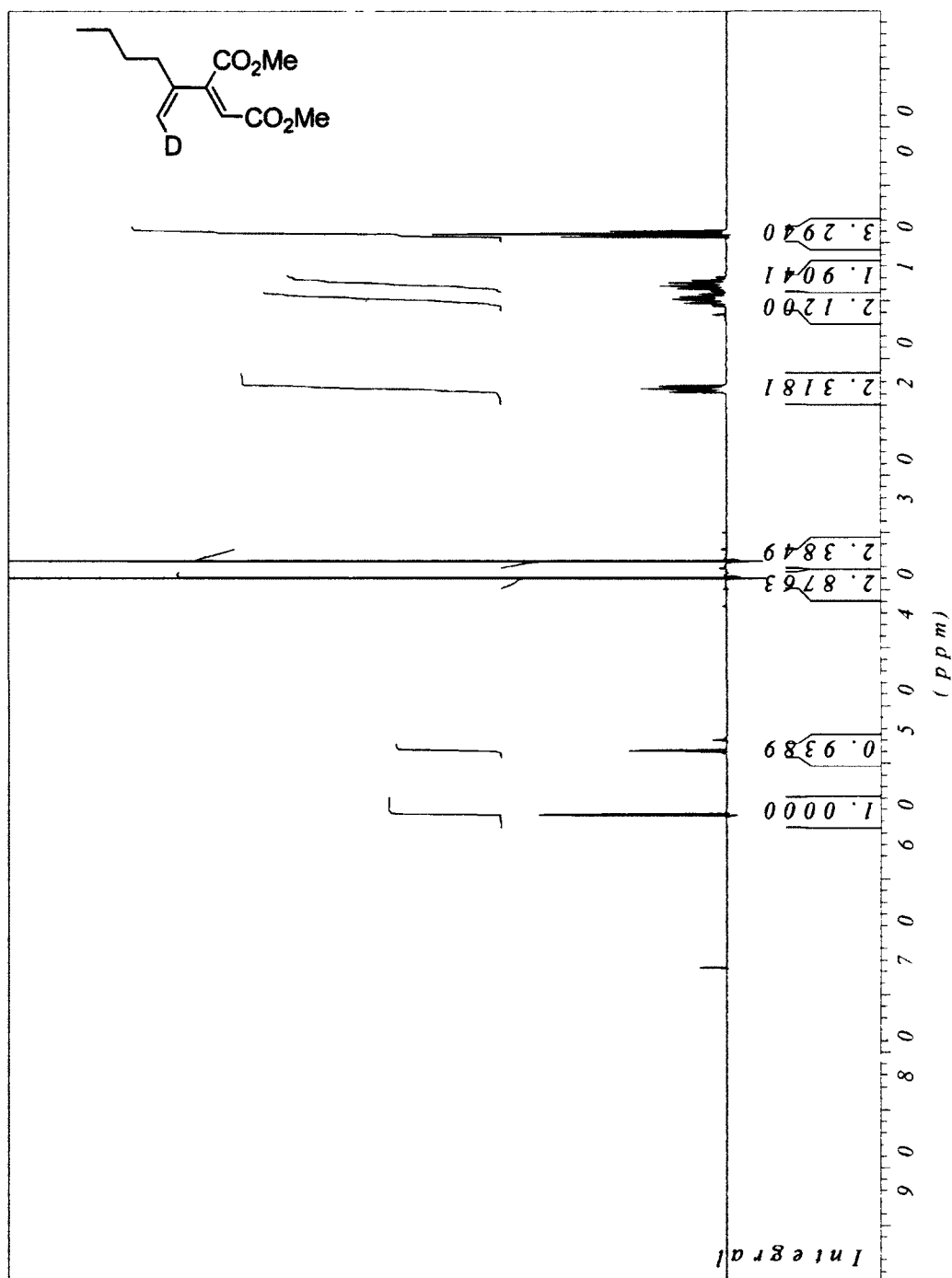


Integral

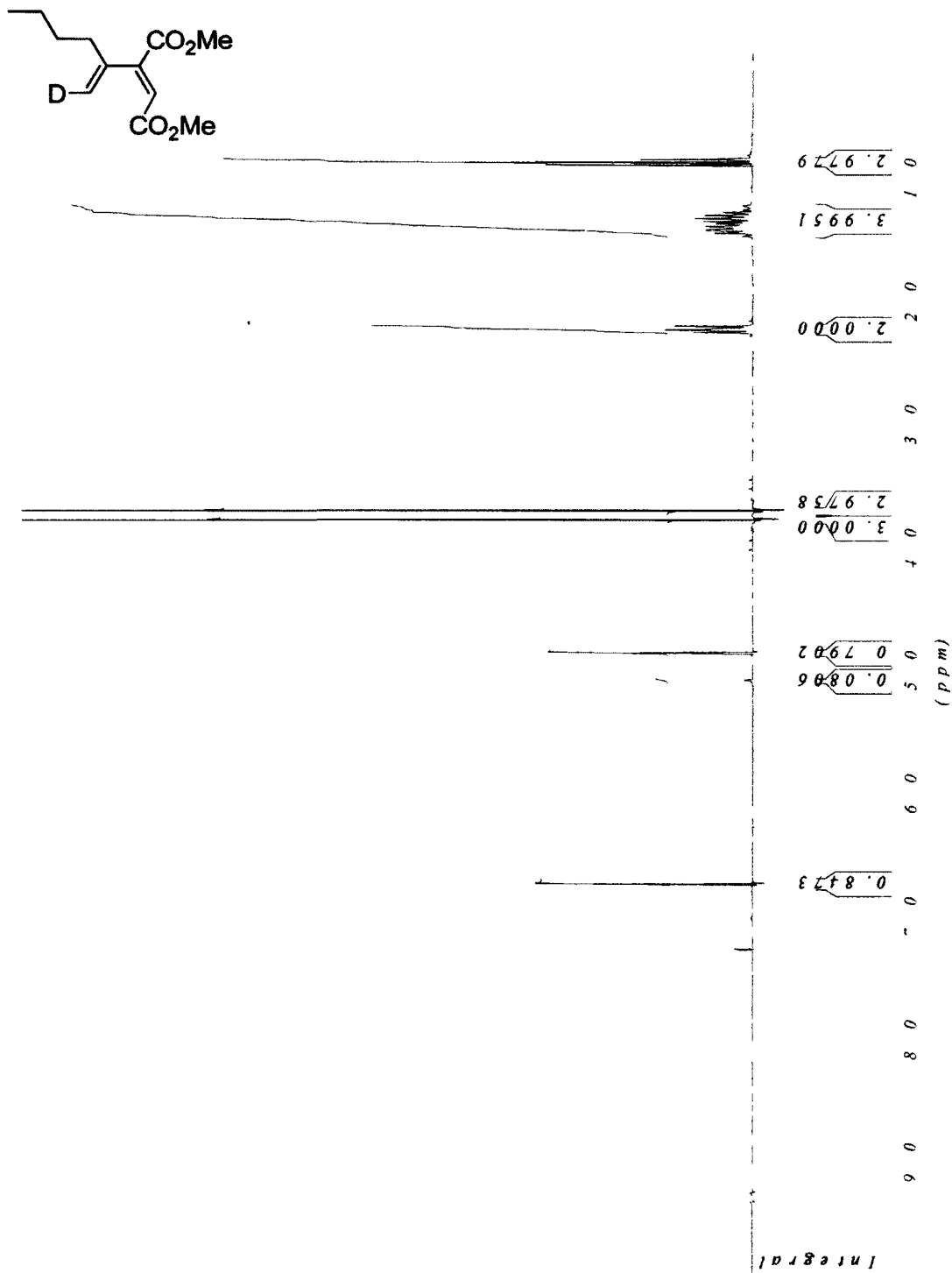
¹H NMR of dimethyl {(1*E*)-1*d*-hex-1-en-2-yl}maleate *E,Z*-2-54



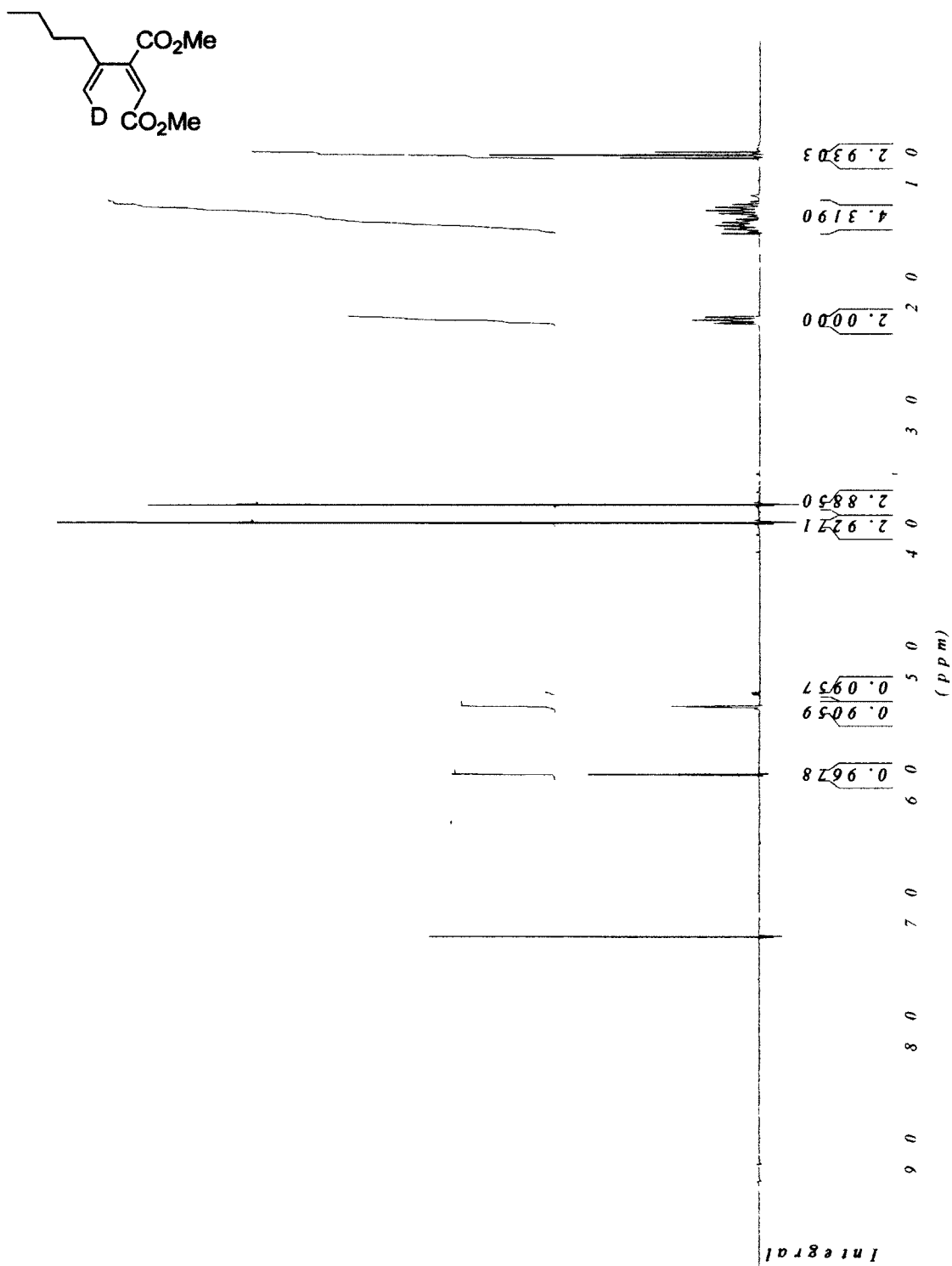
¹H NMR of dimethyl {(1Z)-1d-hex-1-en-2-yl}maleate Z,Z-2-54



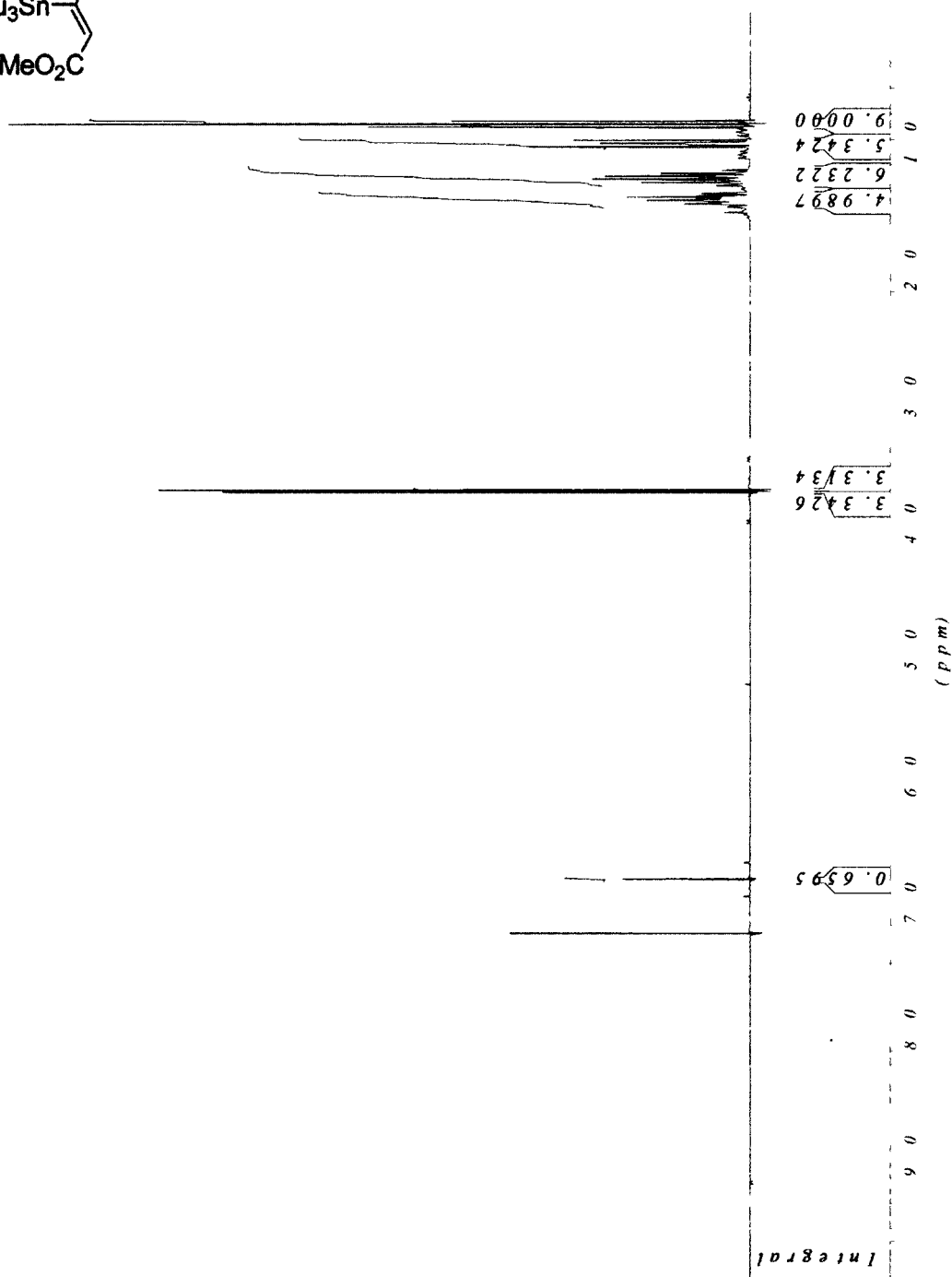
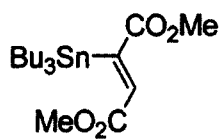
¹H NMR of dimethyl {(1*E*)-1*d*-hex-1-en-2-yl}fumarate *E,E*-2-54



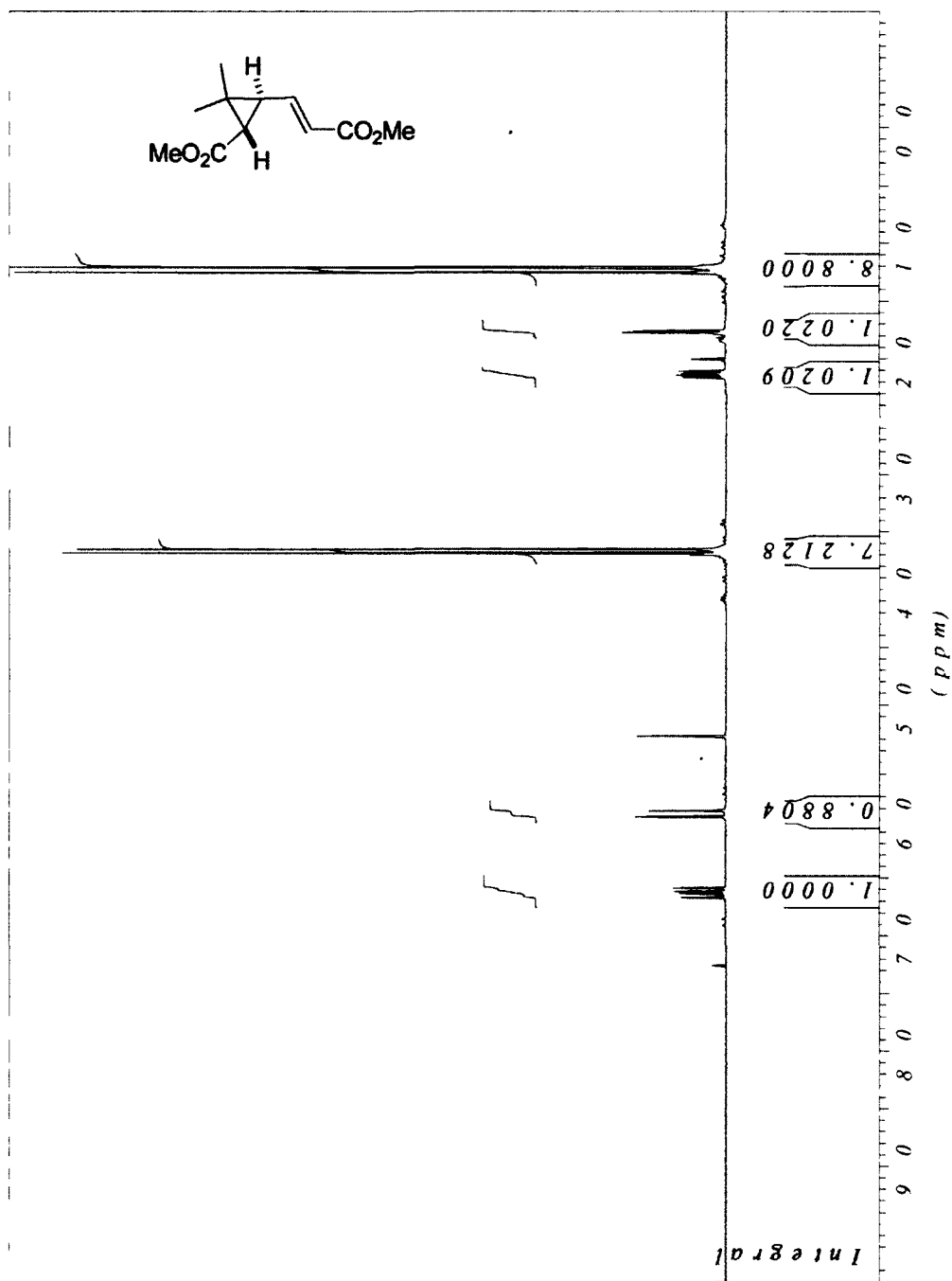
¹H NMR of dimethyl {(1Z)-1d-hex-1-en-2-yl}fumarate Z,E-2-54



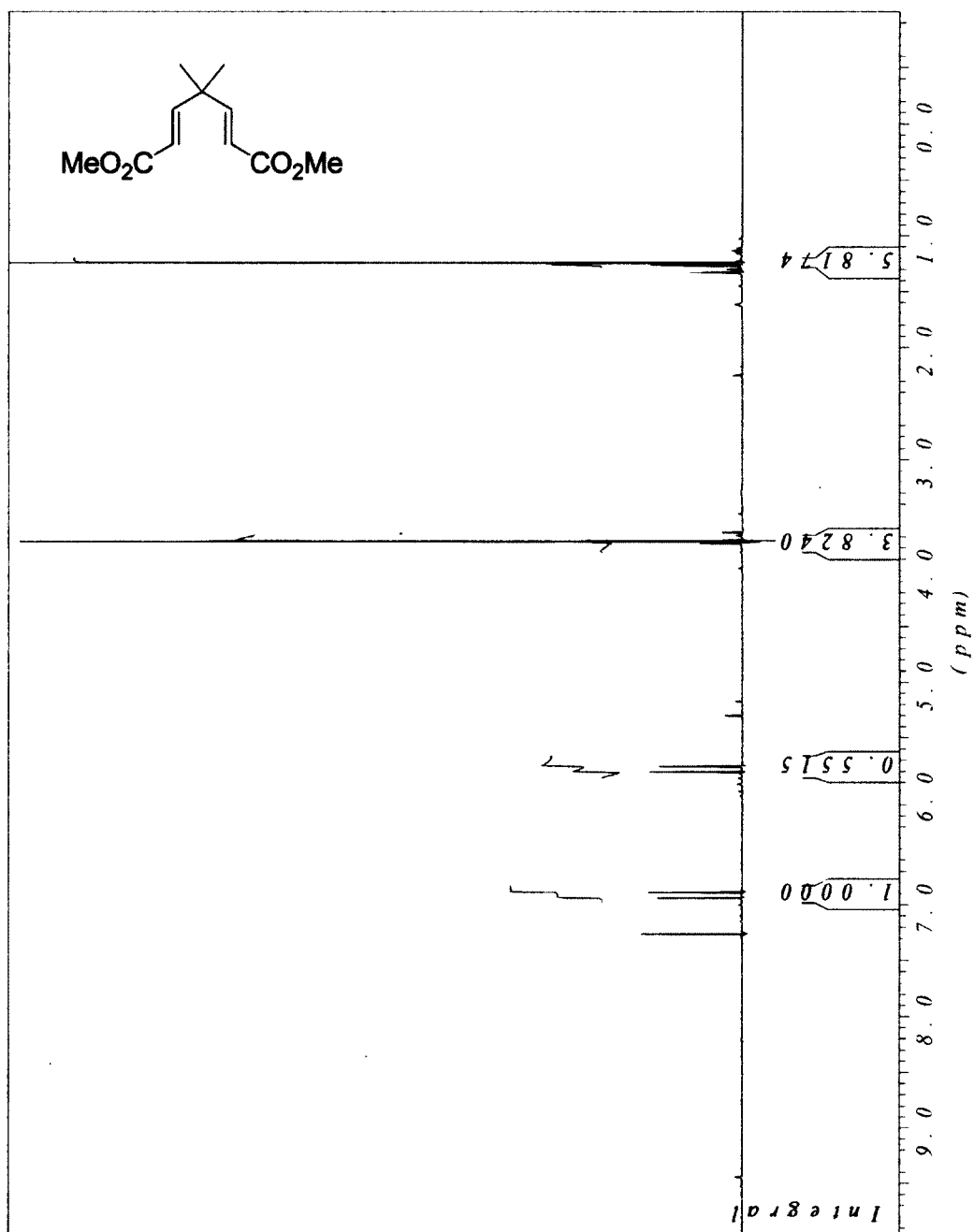
¹H NMR of dimethyl 2-(tributylstannyl)fumarate Z-2-59



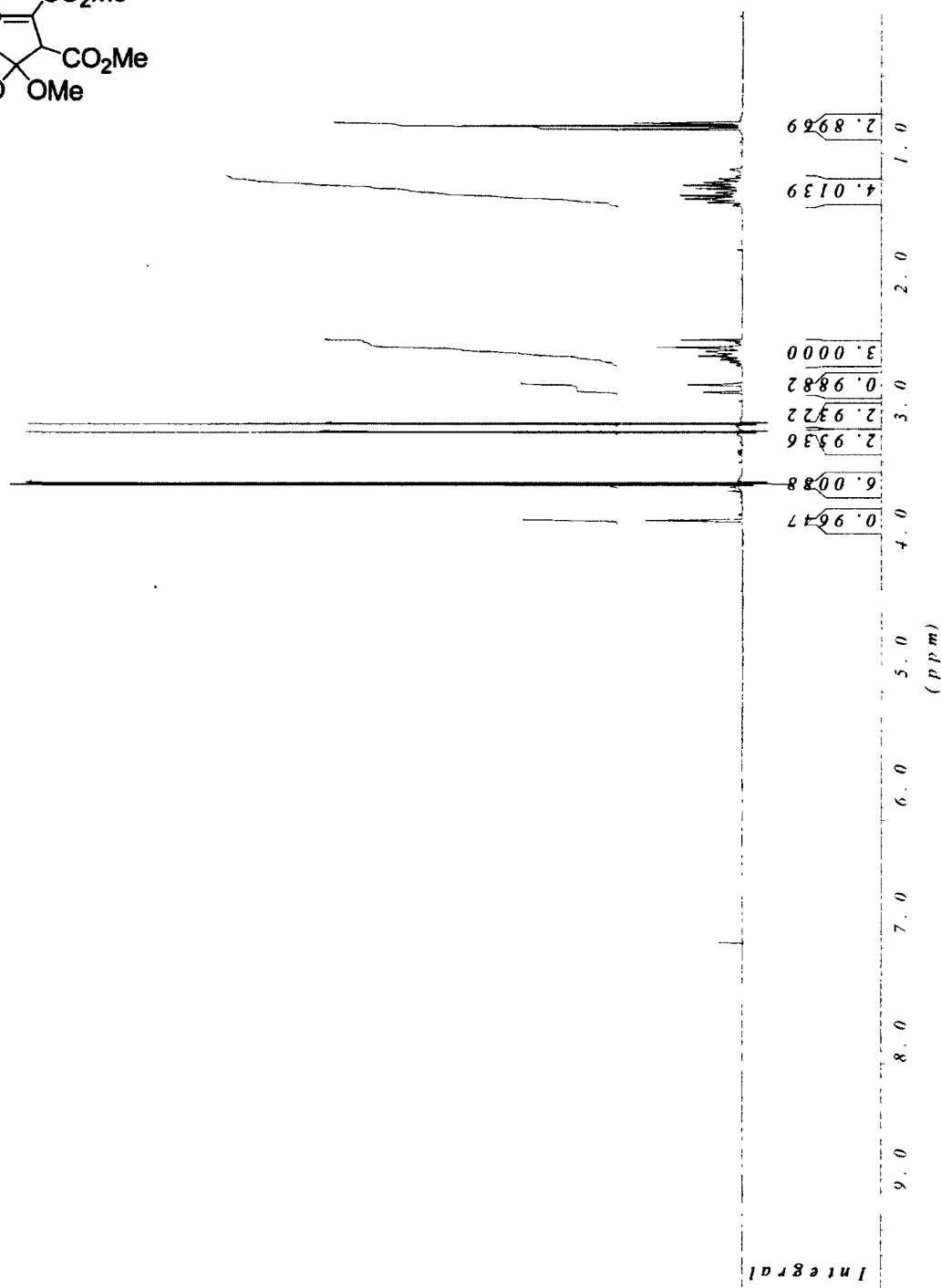
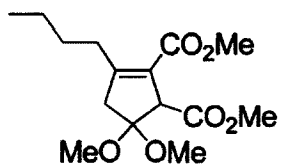
¹H NMR of (*E*)-dimethylcyclopropane 2-68



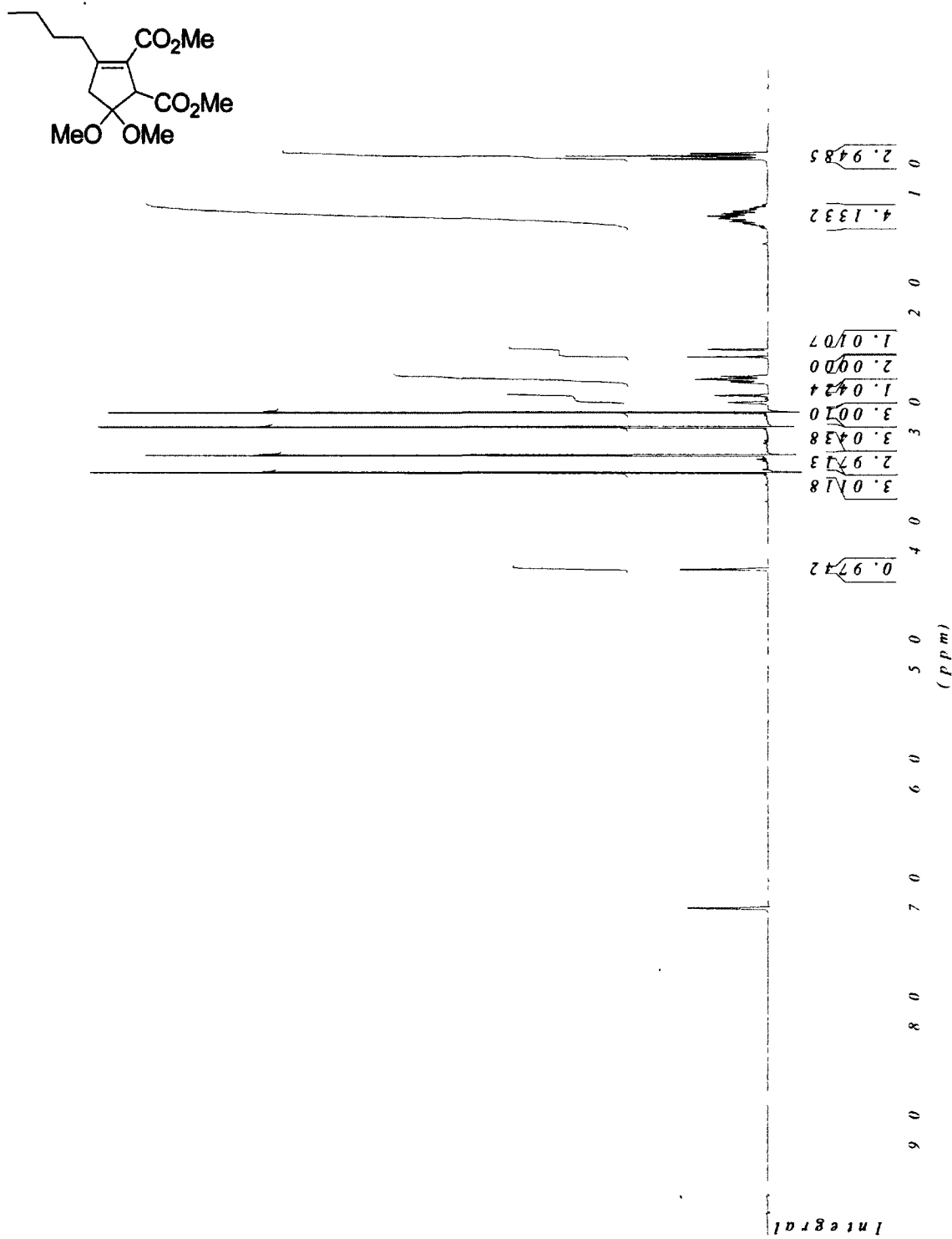
¹H NMR of diene 2-69



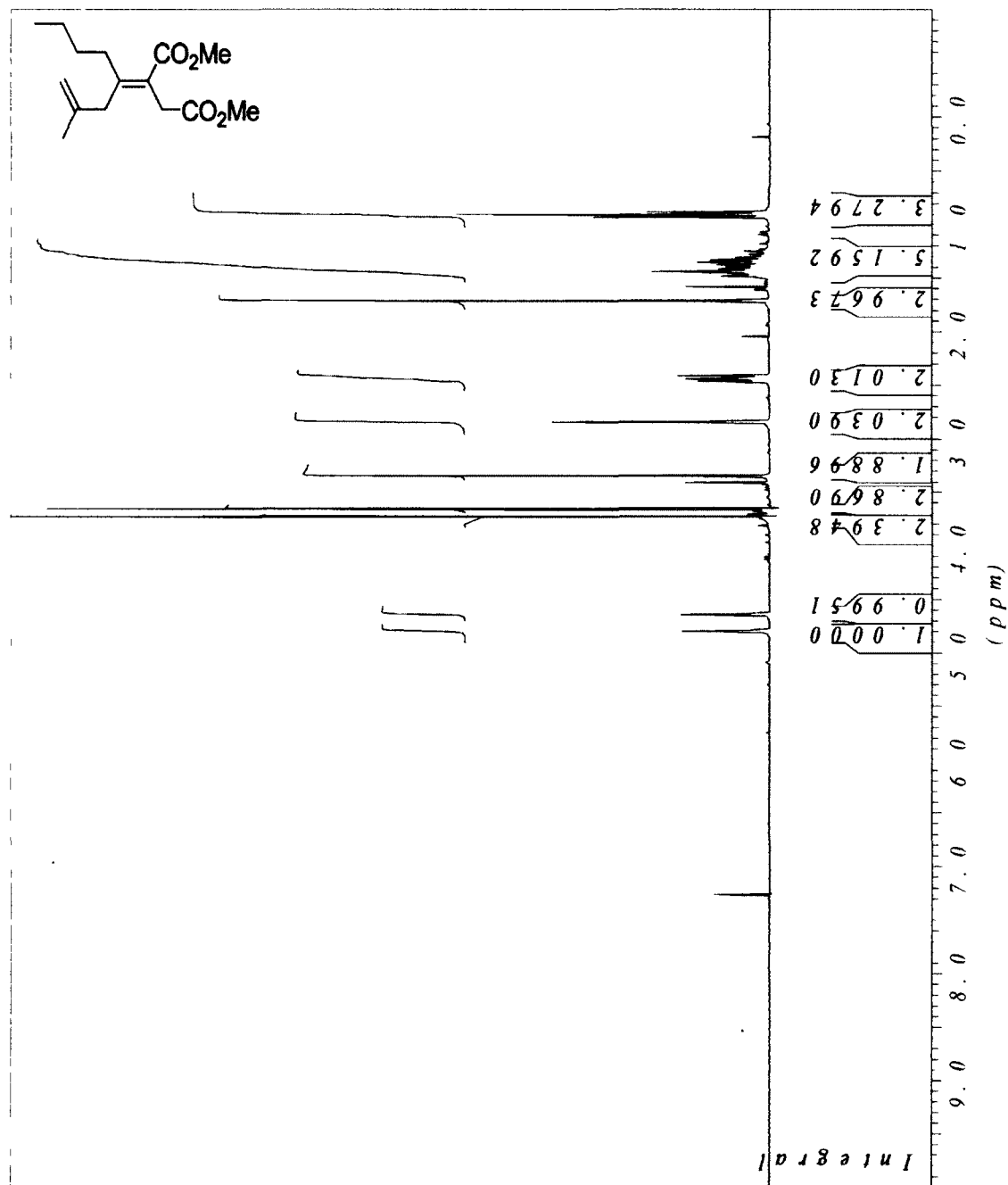
¹H NMR of non-deuterated cycloadduct 2-79 (in CDCl₃)

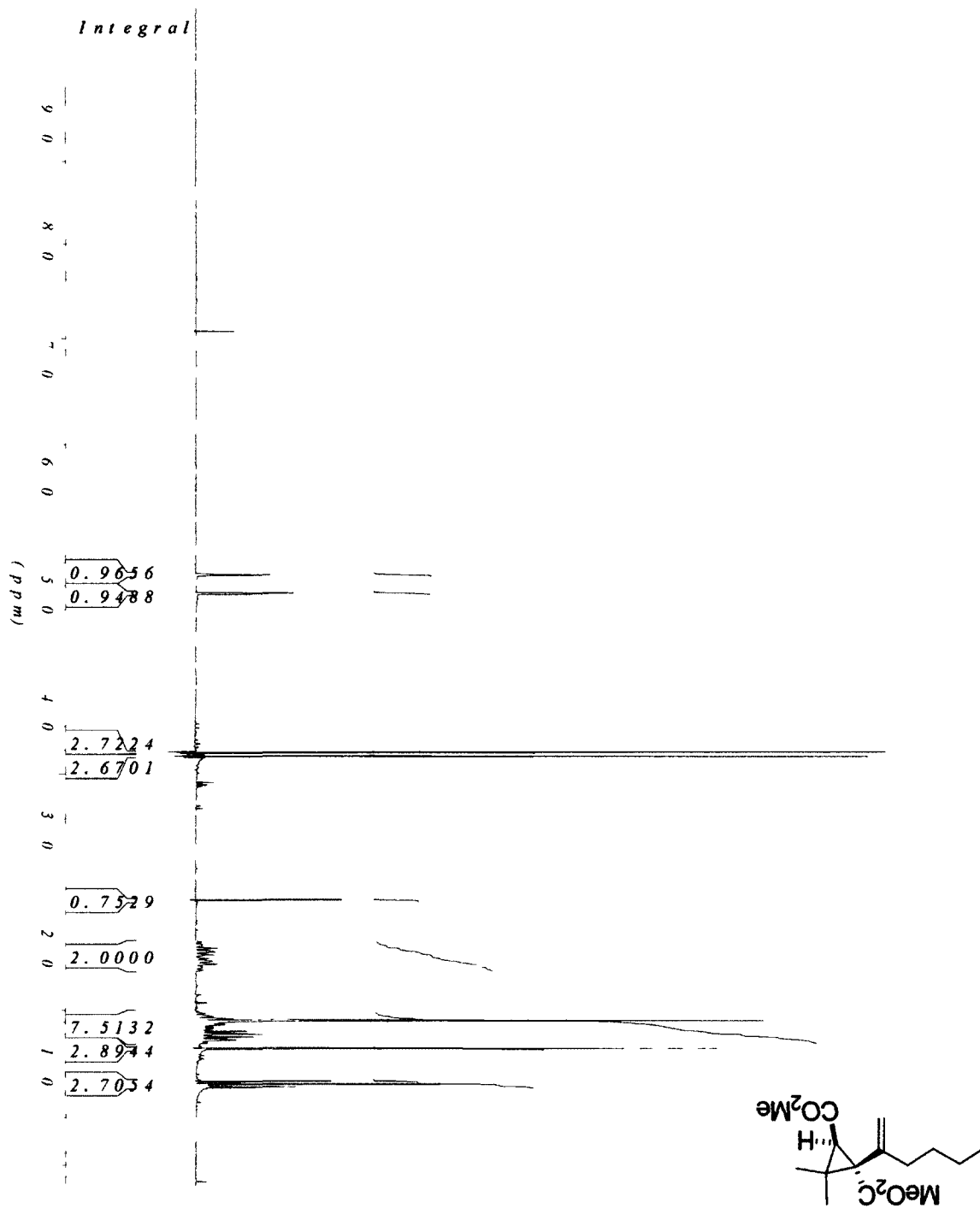


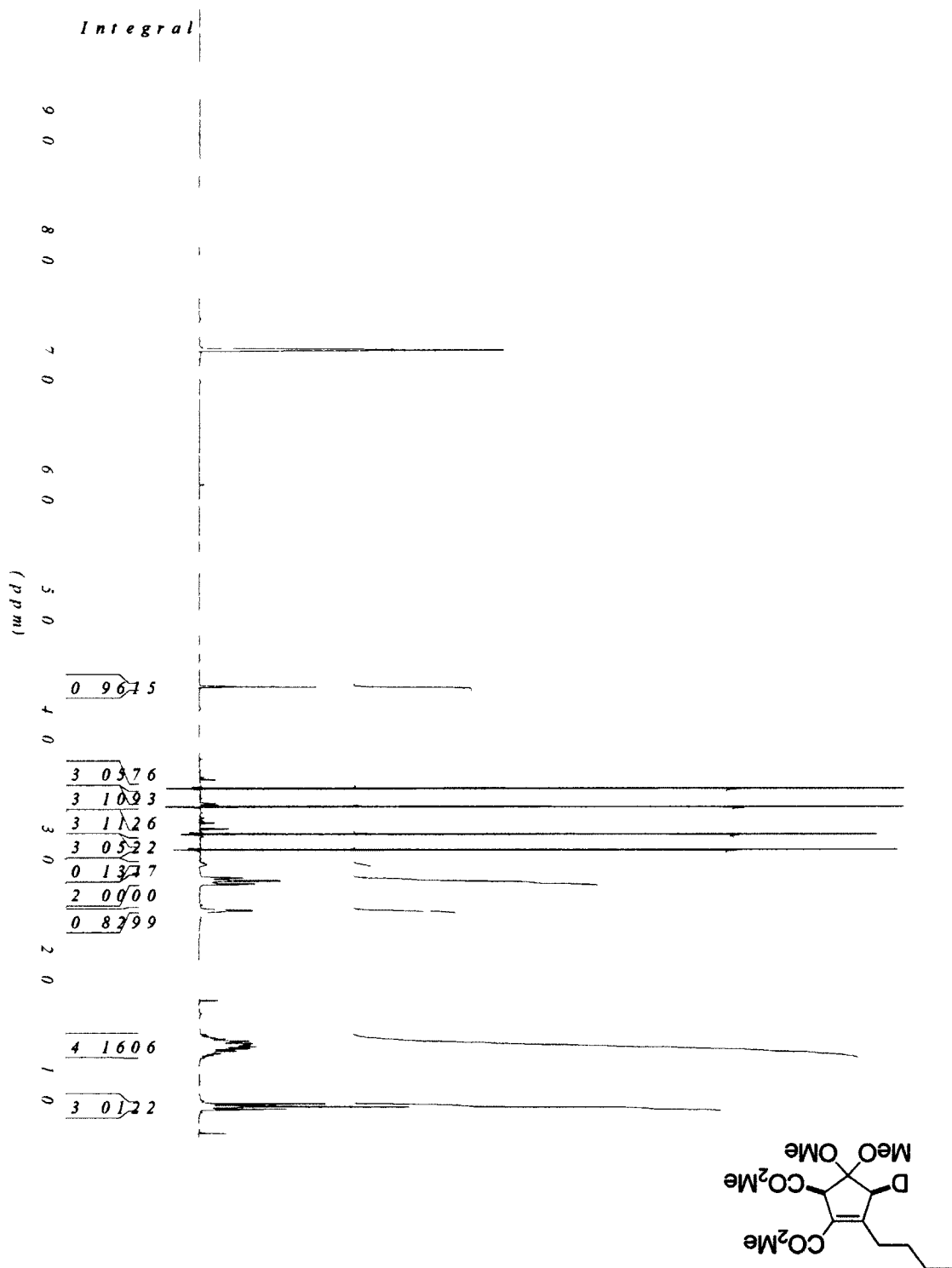
¹H NMR of non-deuterated cycloadduct 2-79 (in C₆D₆)



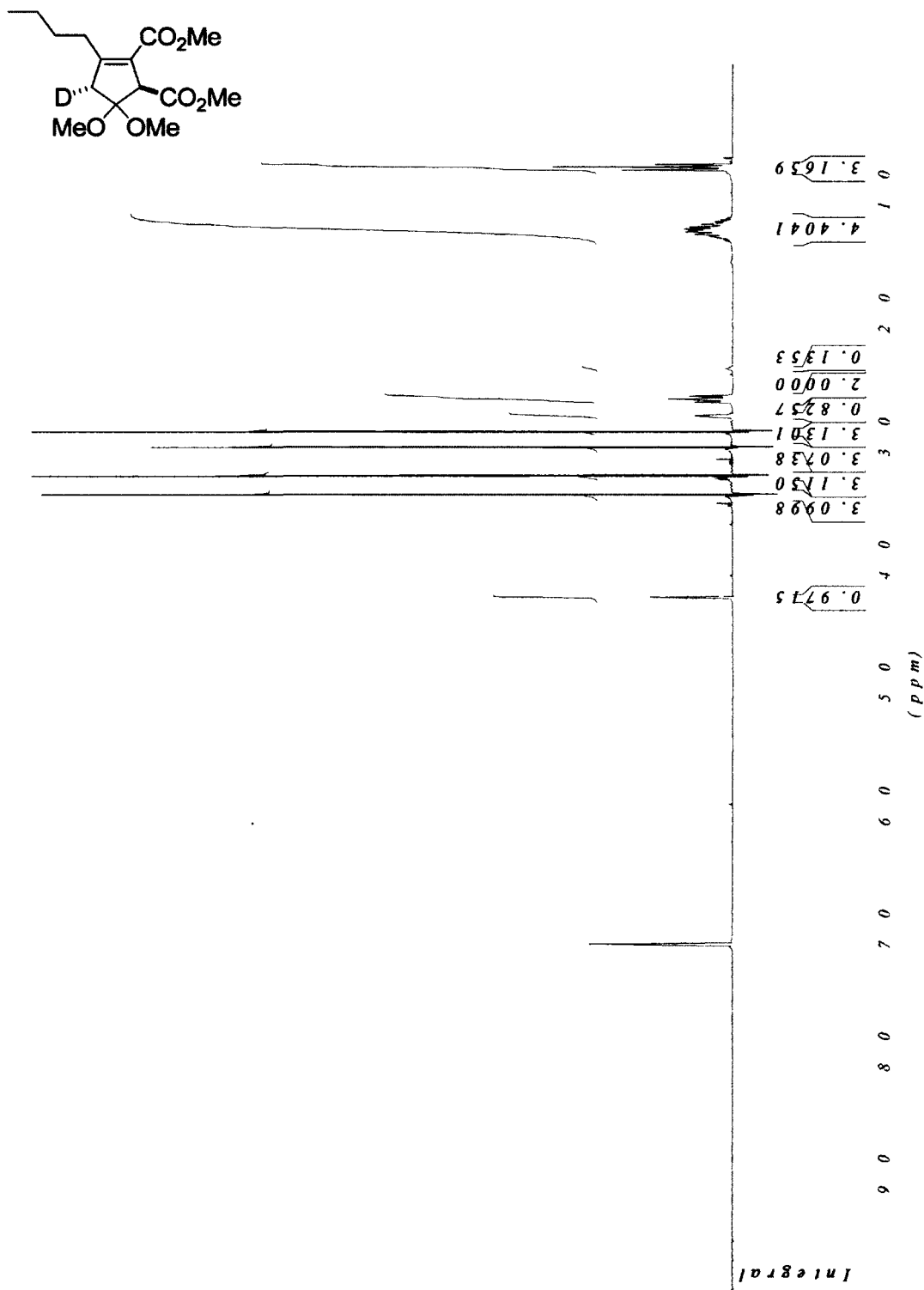
¹H NMR of 1,4-diene 2-80



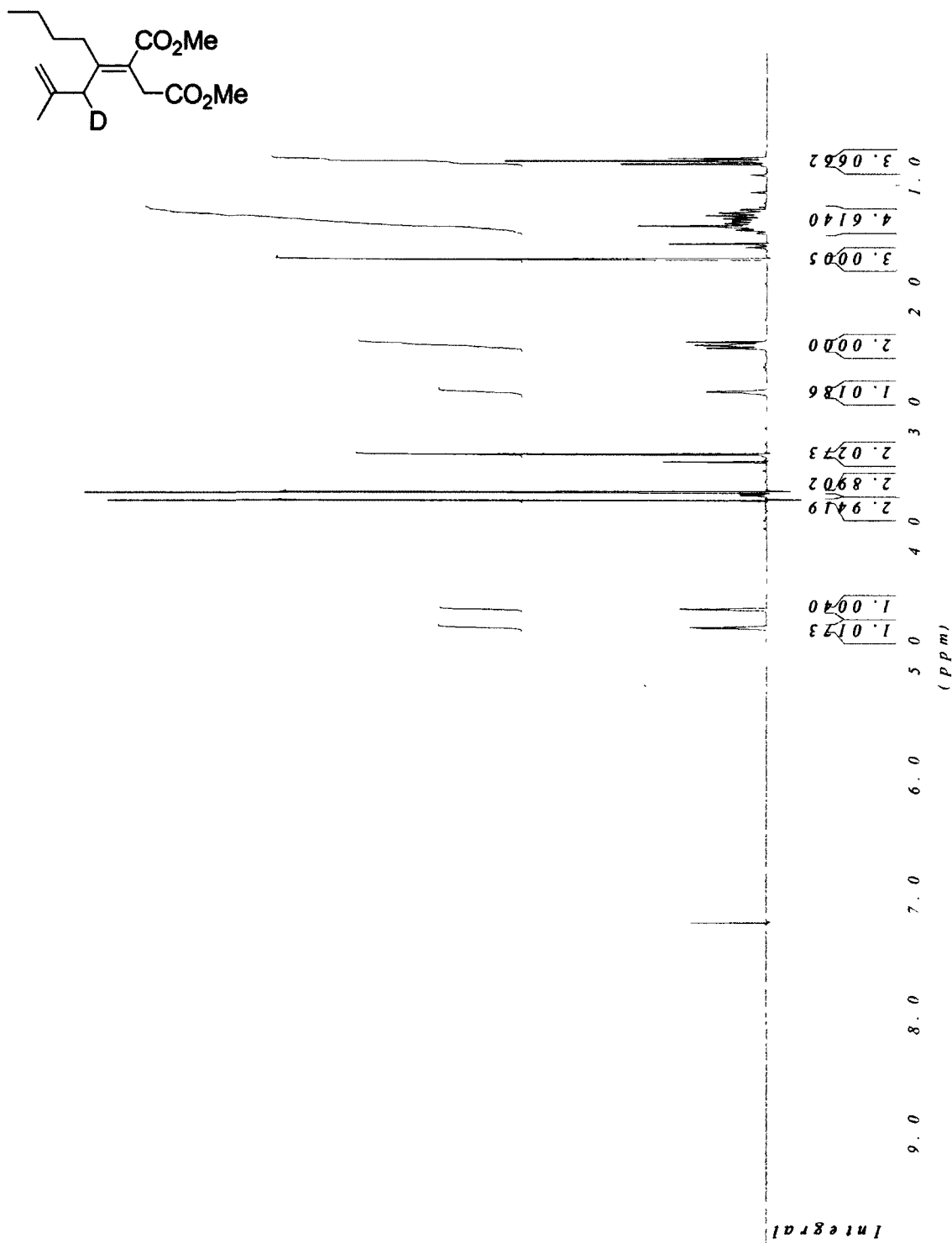
¹H NMR of dimethylcyclopropane 2-81



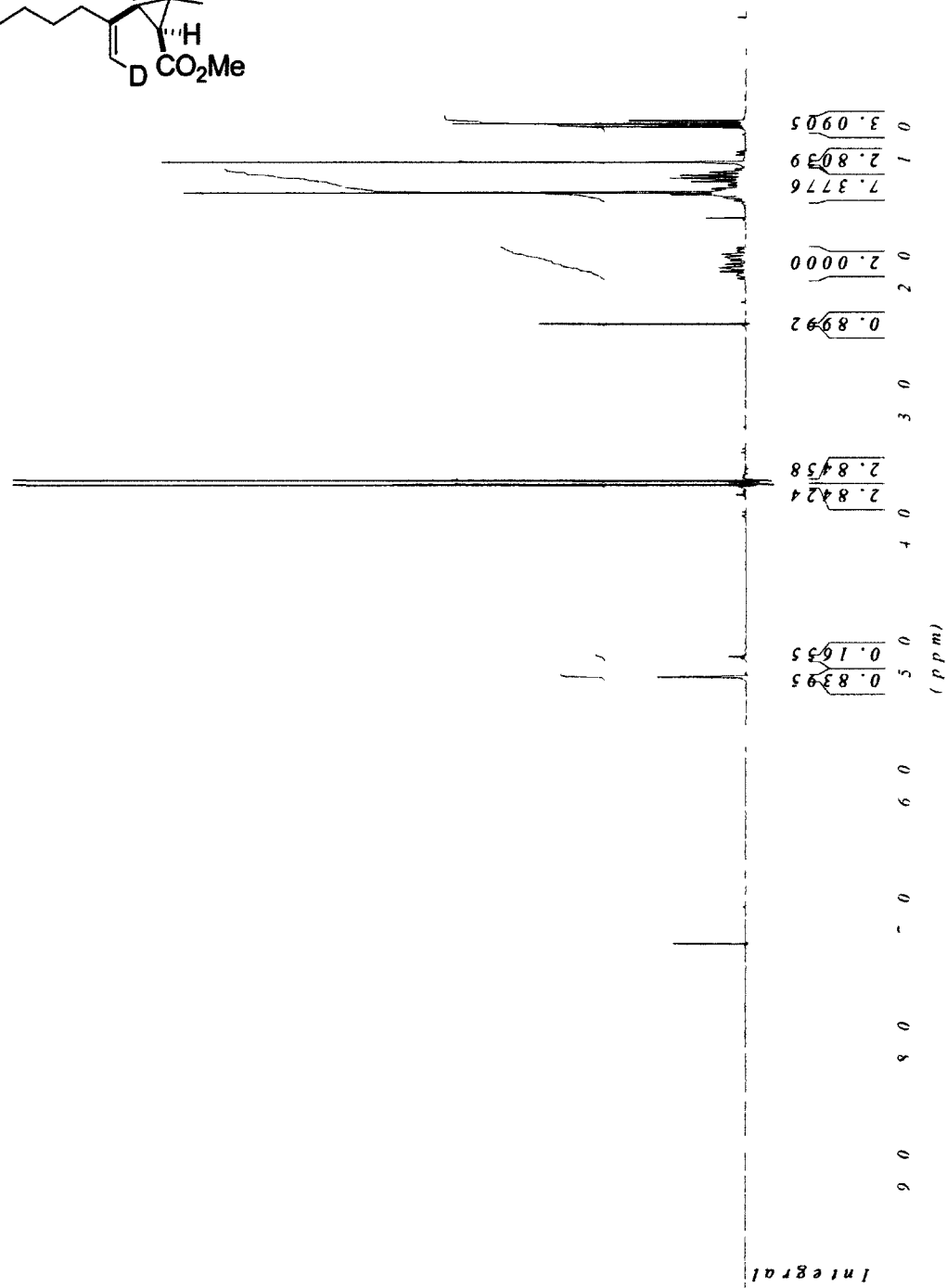
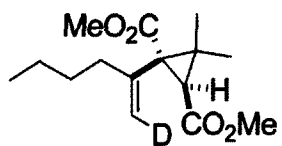
¹H NMR of deuterated cycloadduct 2-87b (in C₆D₆)



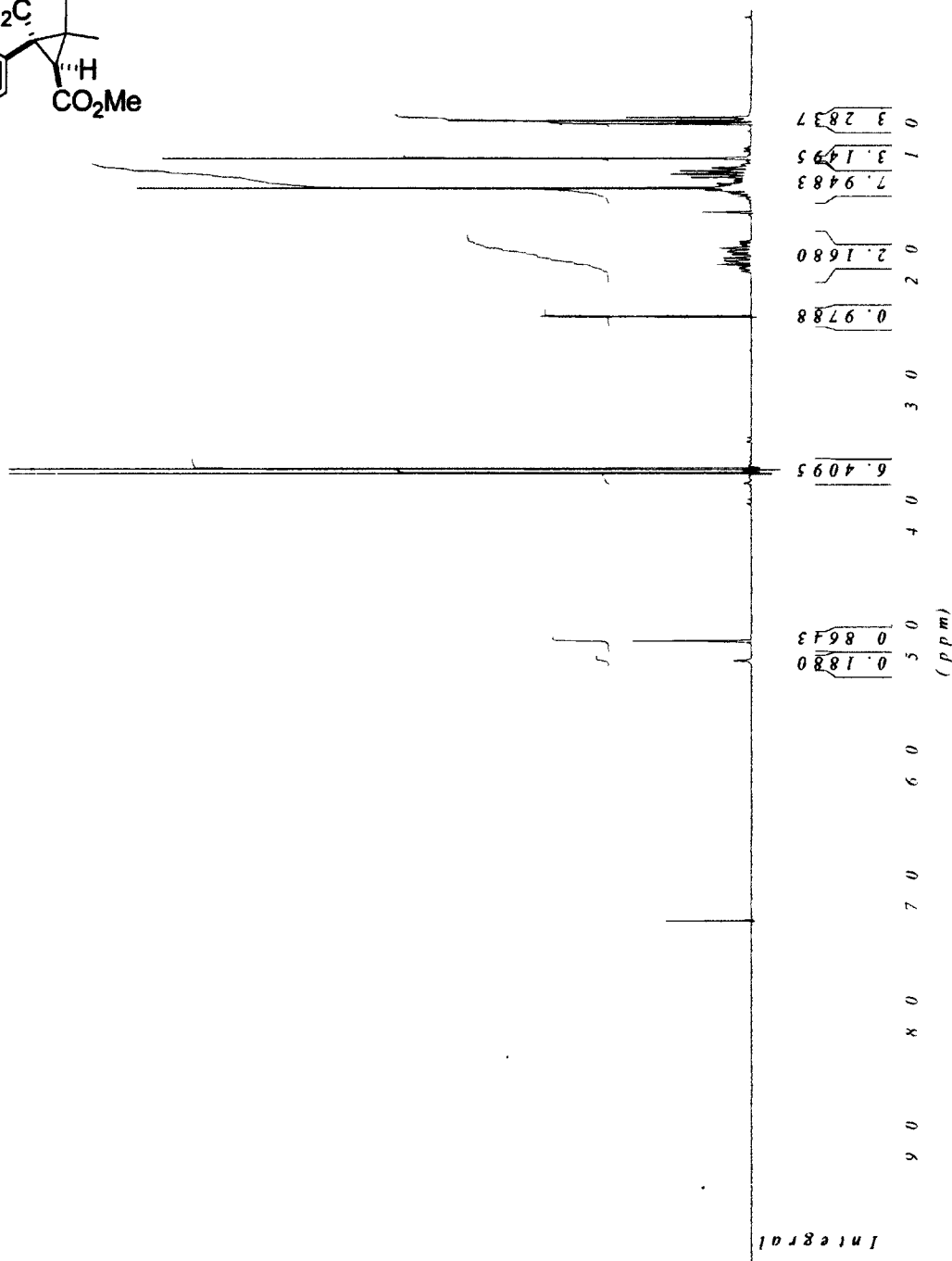
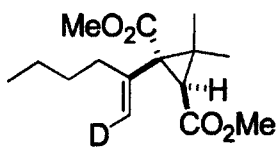
¹H NMR of 1,4-diene 2-88



¹H NMR of dimethylcyclopropane Z-2-89

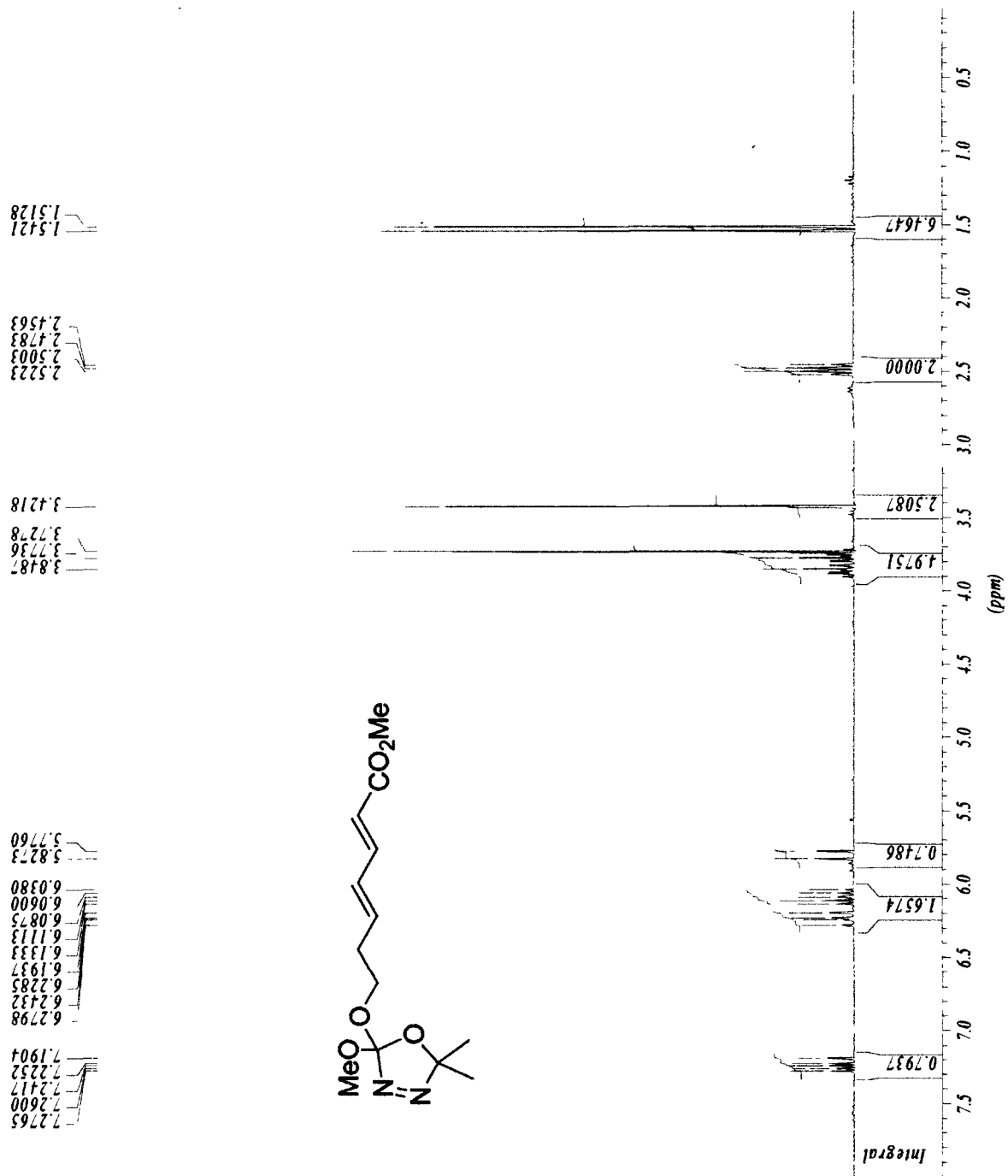


¹H NMR of dimethylcyclopropane E-2-89

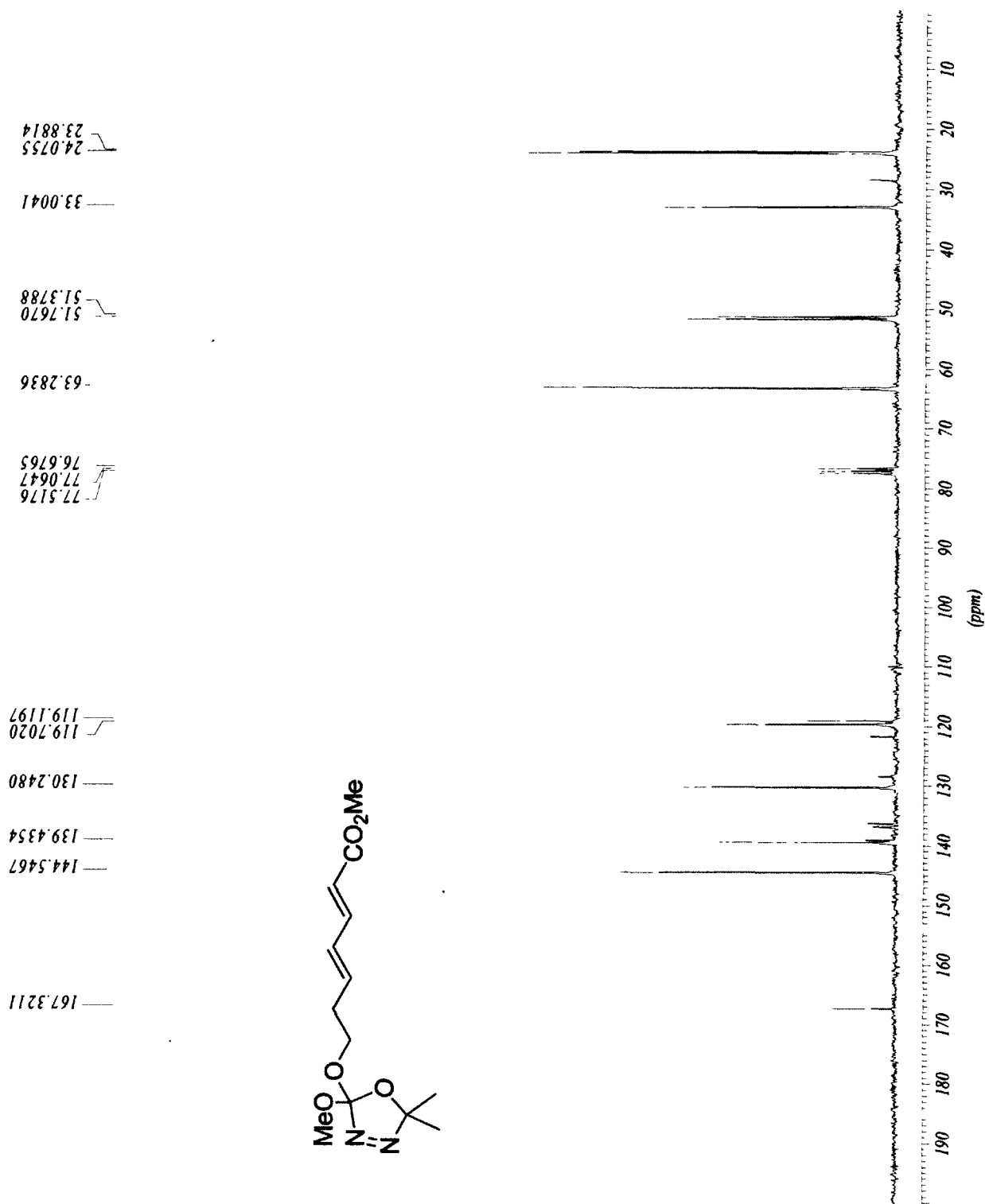


SPECTRES RMN – CHAPITRE 3 (en anglais)

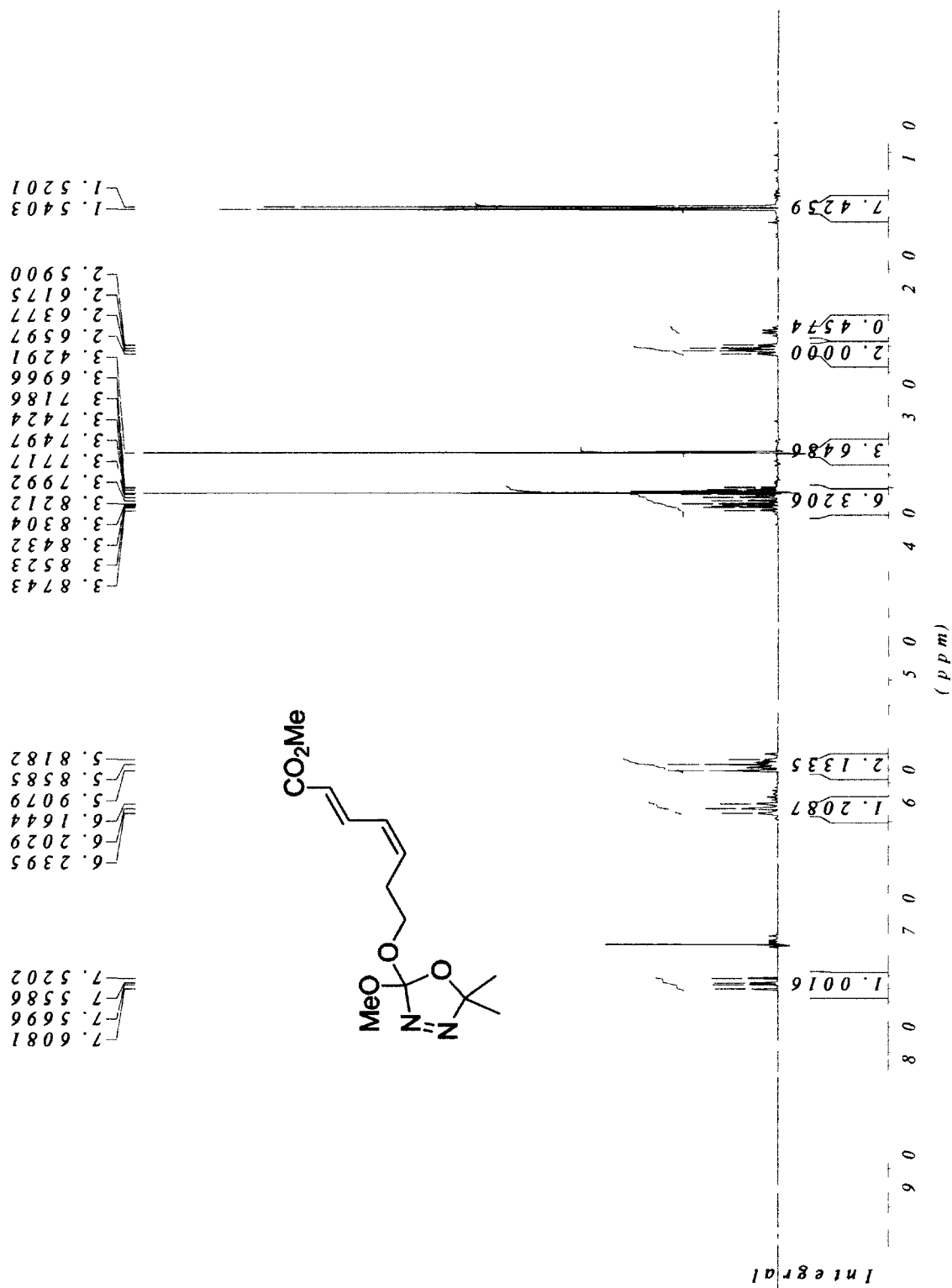
¹H NMR of 1-ester-diene *E,E*-3-1



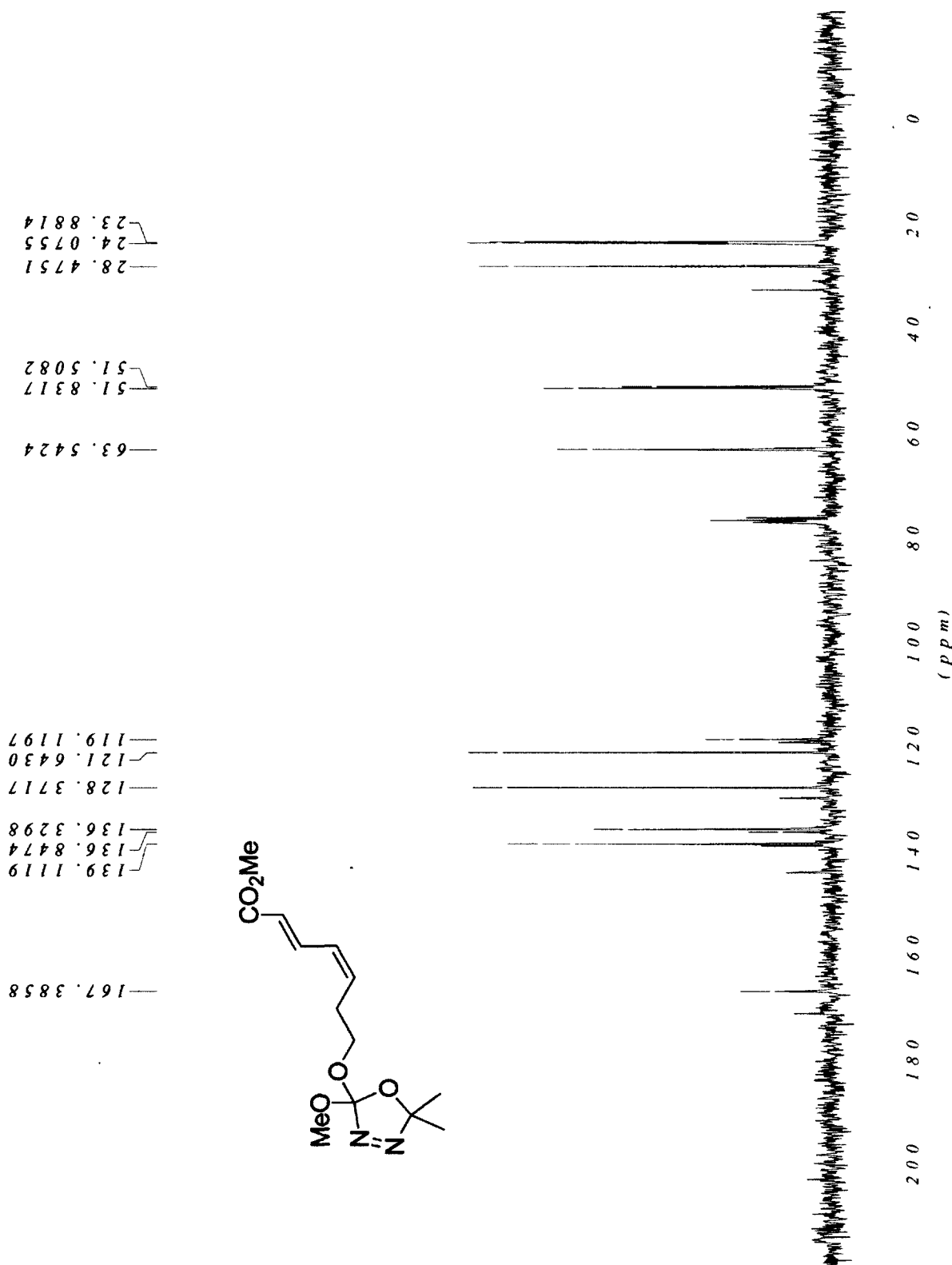
¹³C NMR of 1-ester-diene *E,E*-3-1



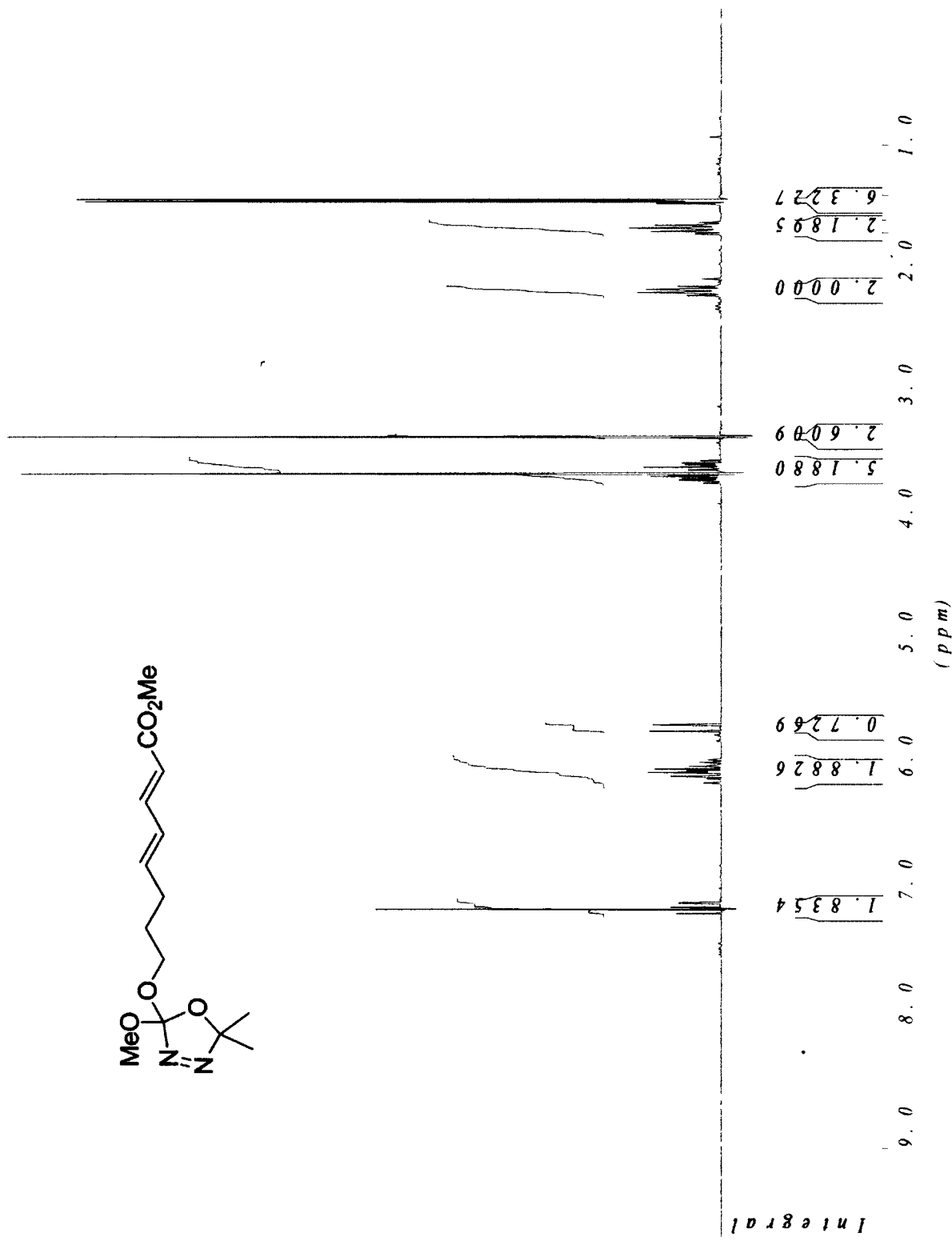
¹H NMR of 1-ester-diene Z,E-3-1



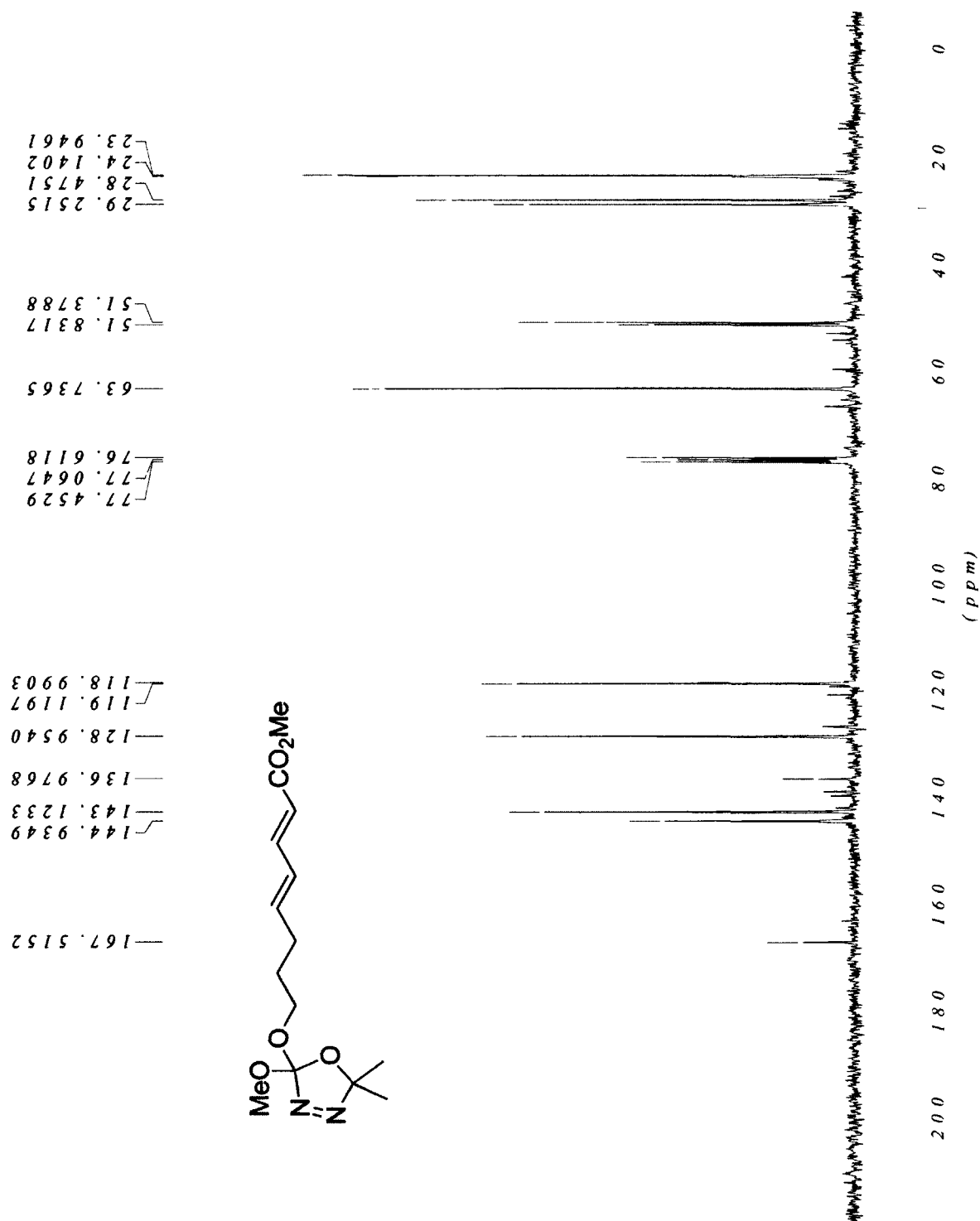
¹³C NMR of 1-ester-diene Z,E-3-1



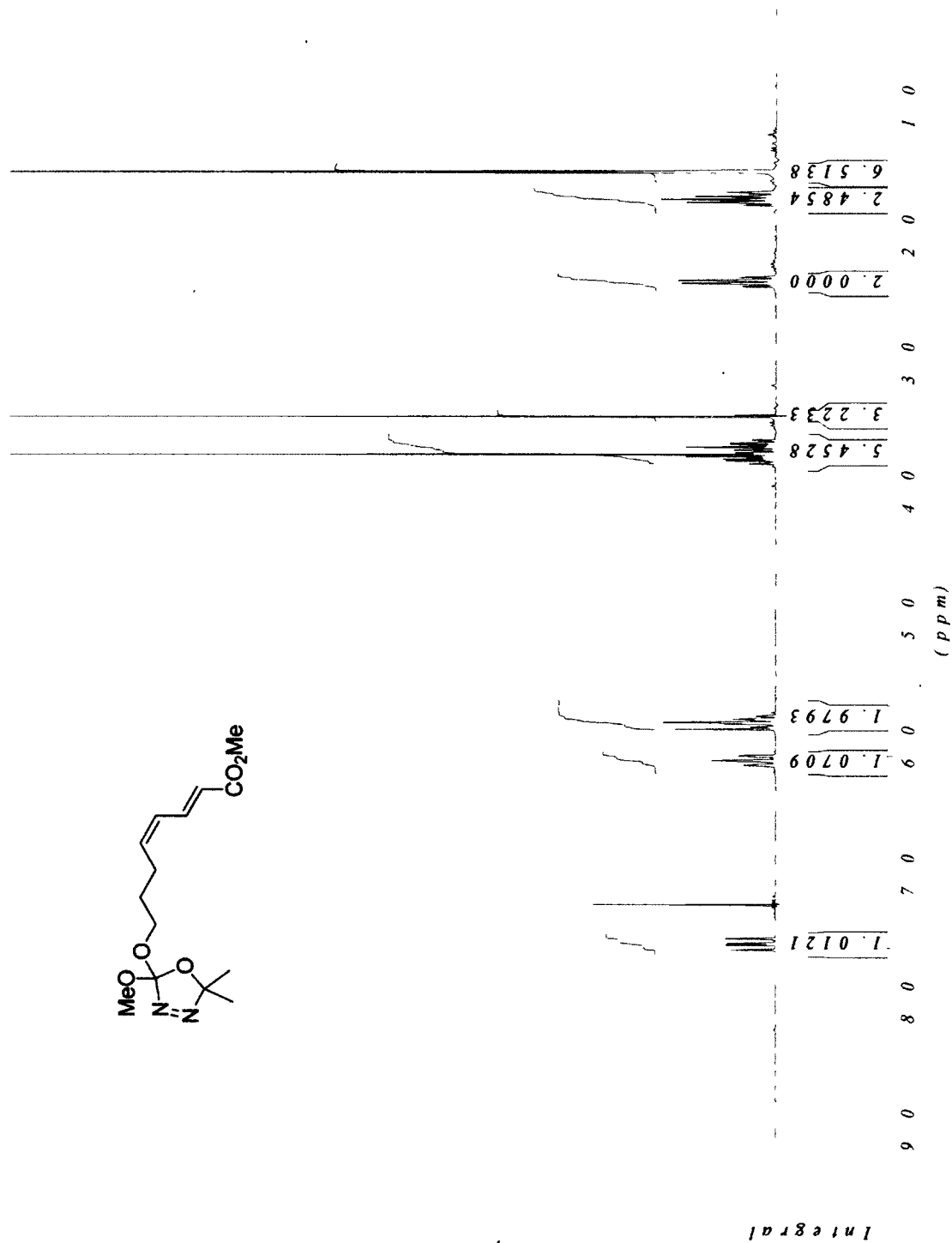
¹H NMR of 1-ester-diene *E,E*-3-2



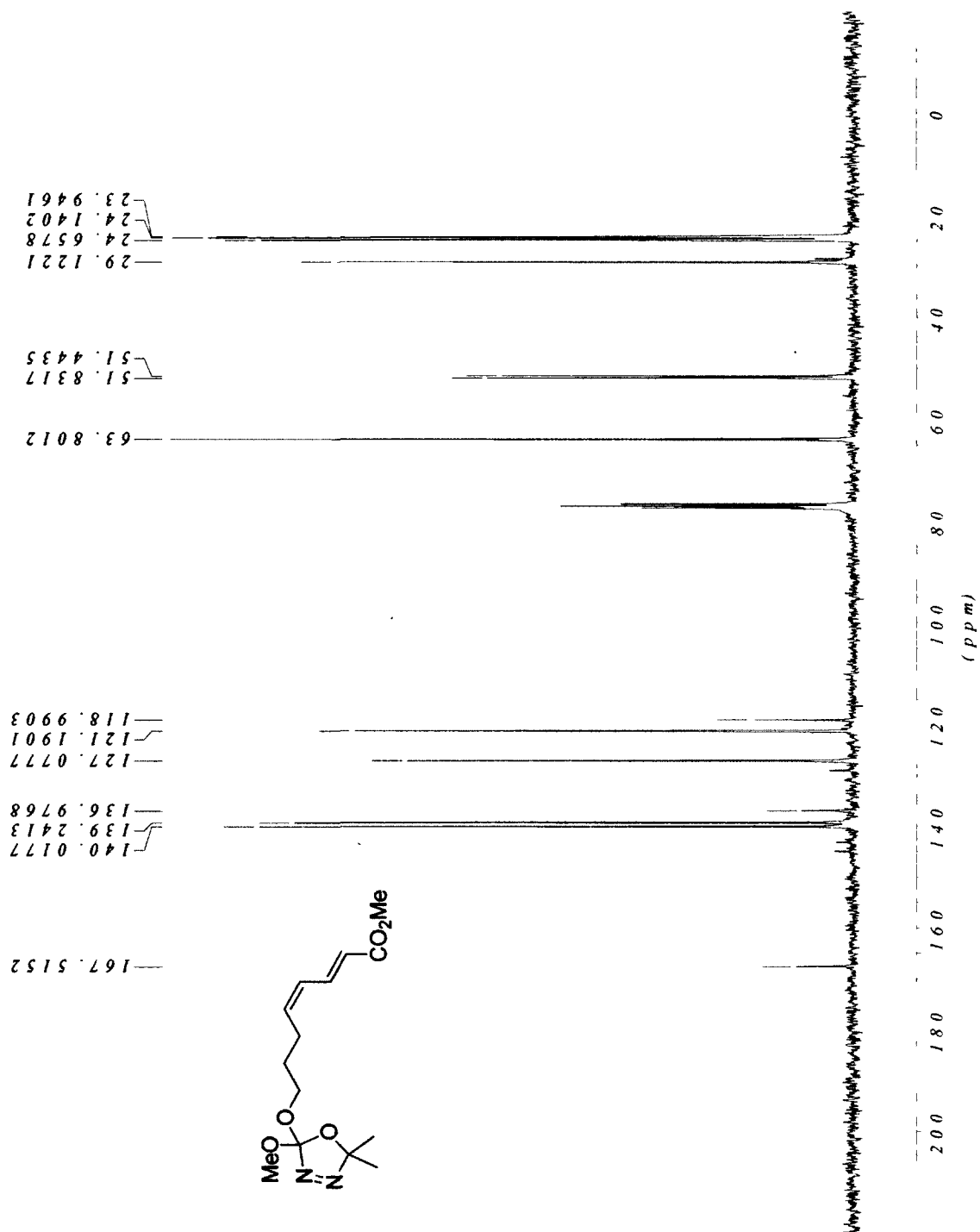
¹³C NMR of 1-ester-diene *E,E*-3-2



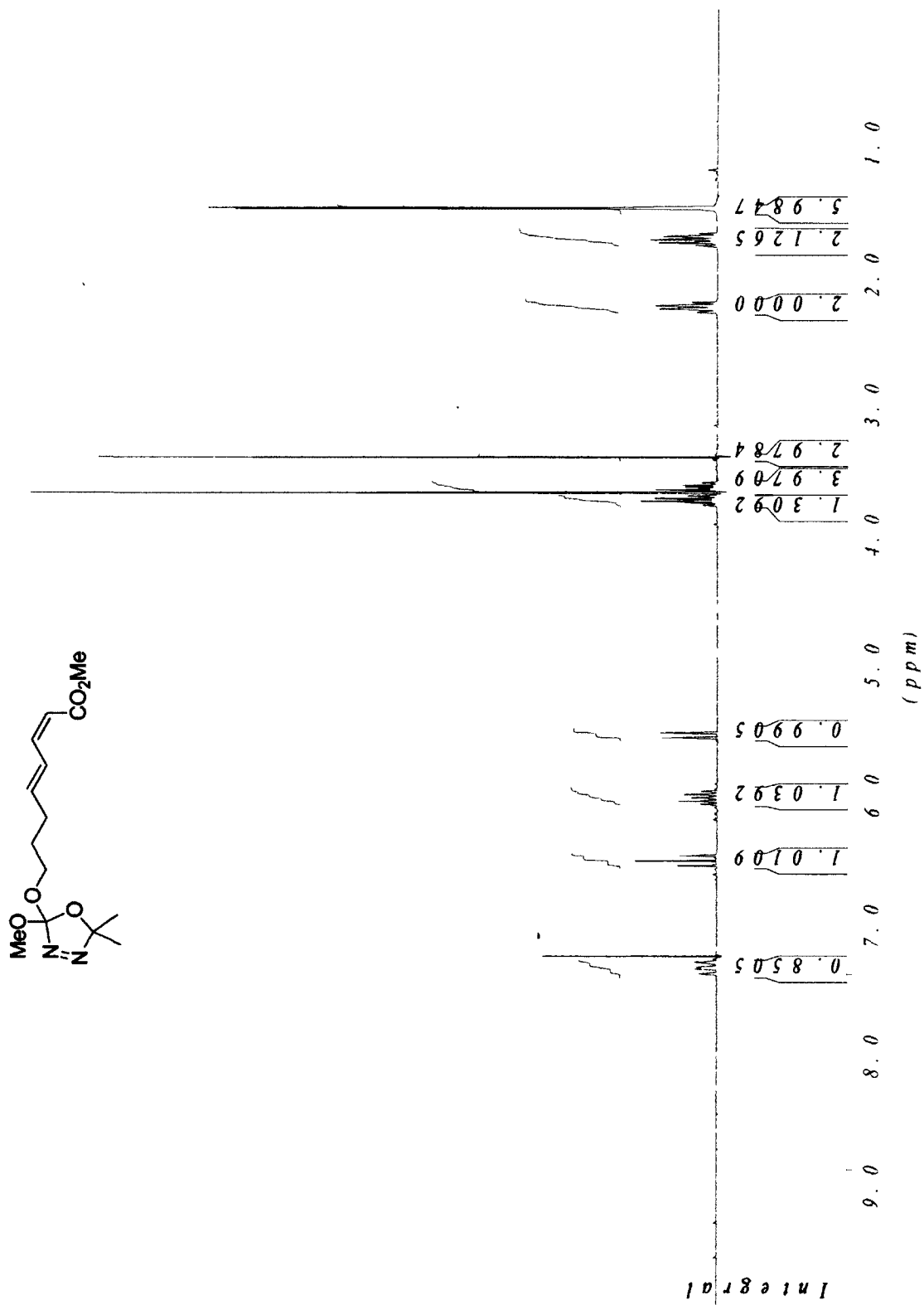
¹H NMR of 1-ester-diene Z,E-3-2



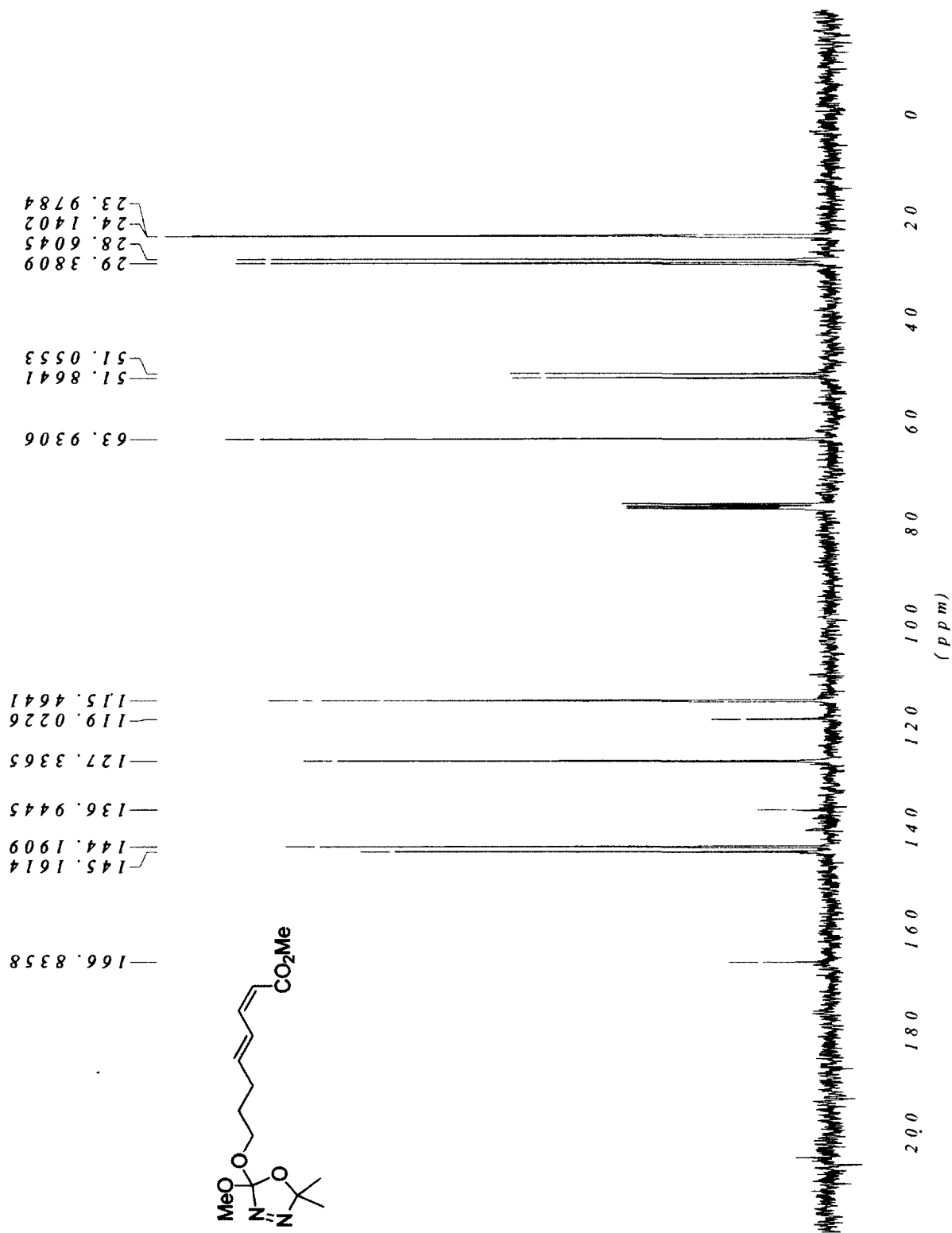
¹³C NMR of 1-ester-diene Z,E-3-2



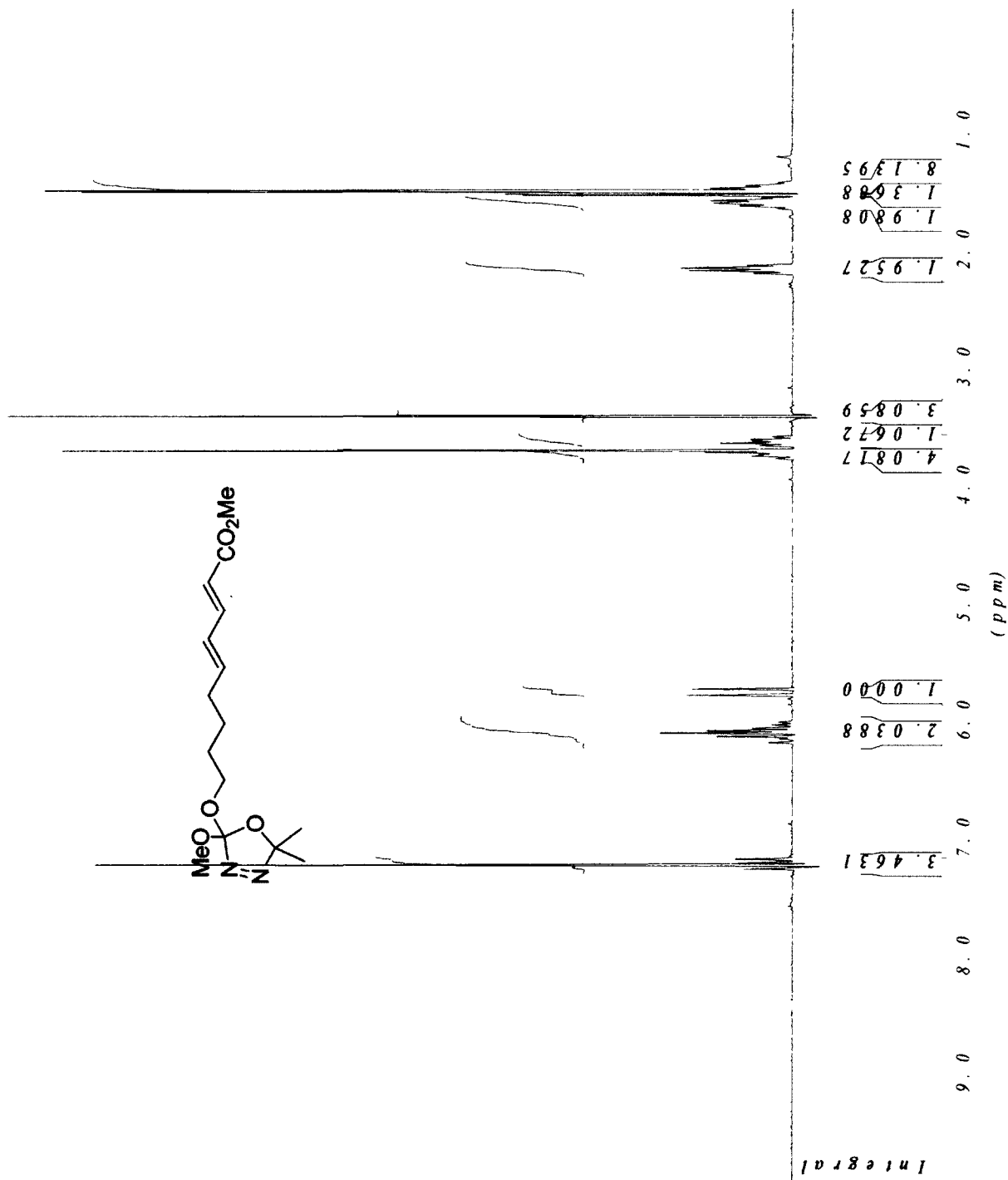
¹H NMR of 1-ester-diene *E,Z*-3-2



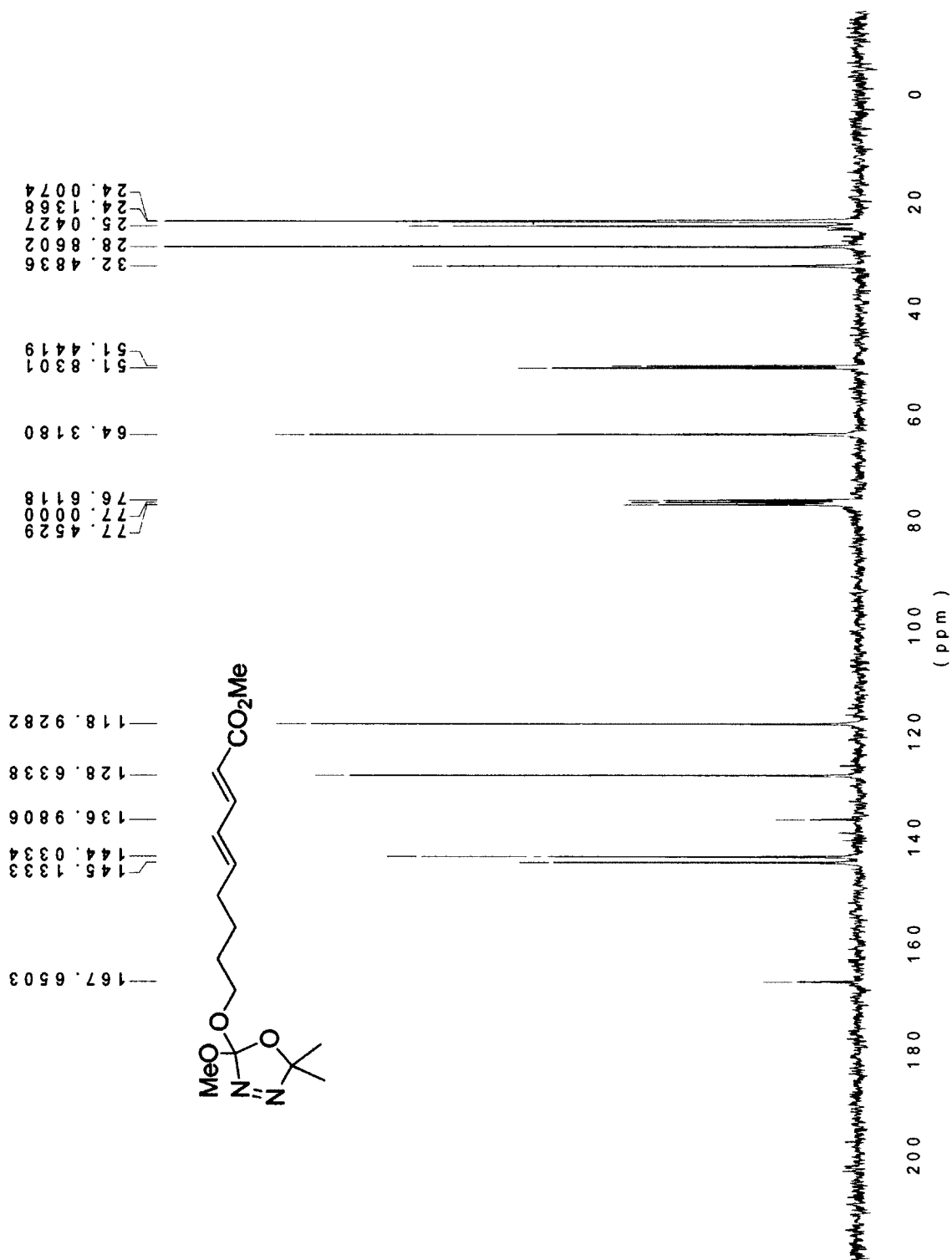
¹³C NMR of 1-ester-diene *E,Z*-3-2



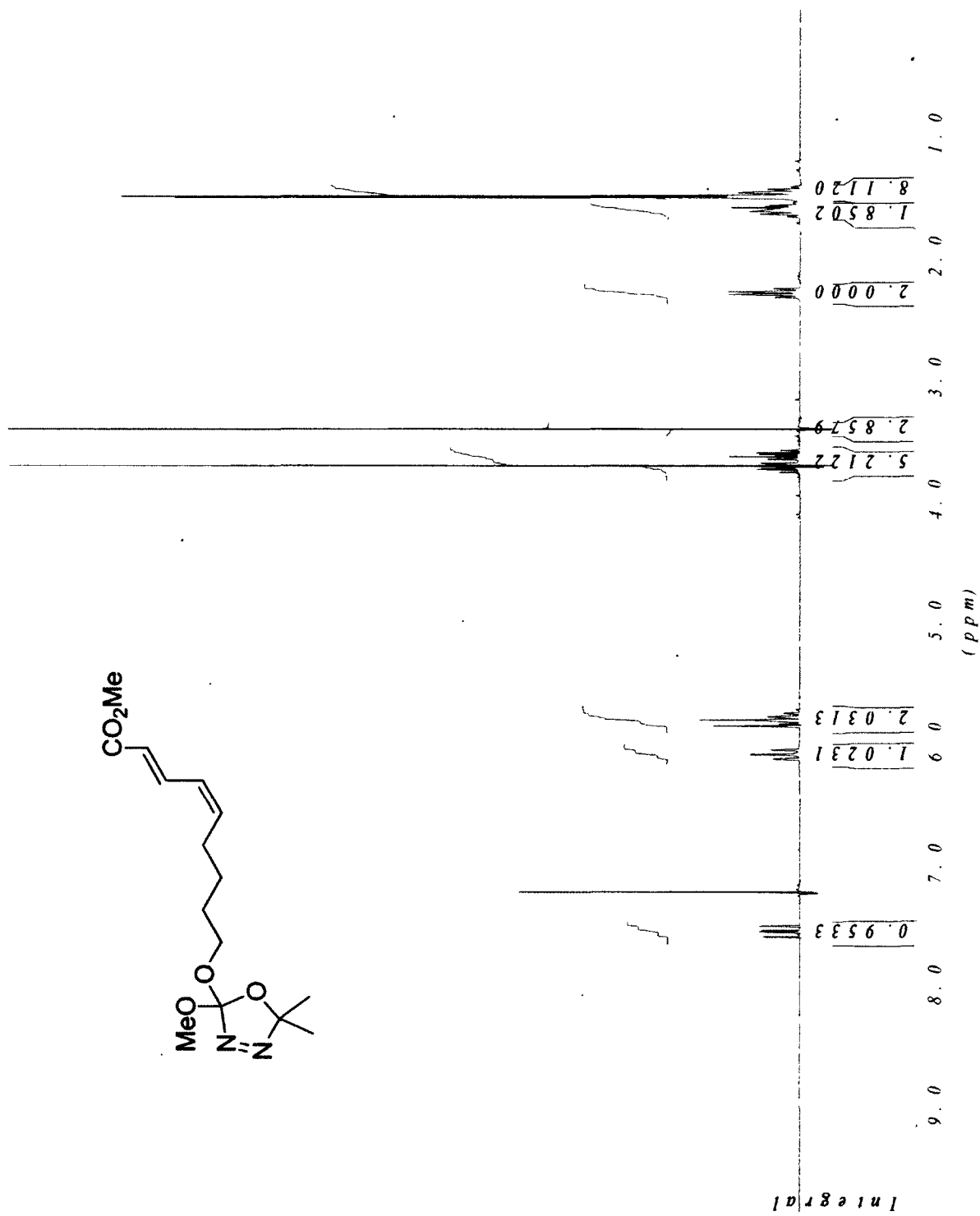
¹H NMR of 1-ester-diene *E,E*-3-3



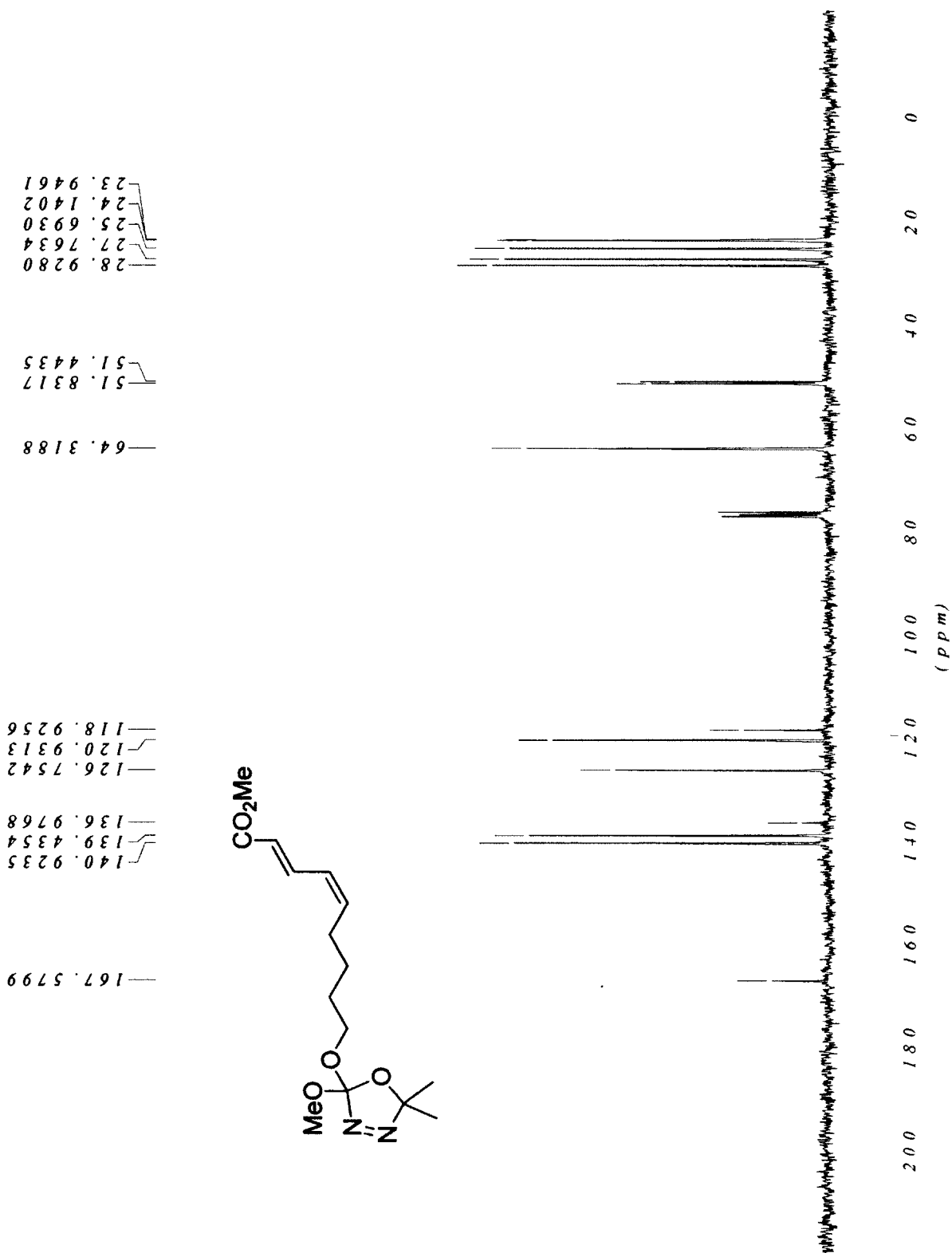
¹³C NMR of 1-ester-diene *E,E*-3-3



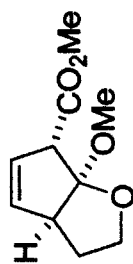
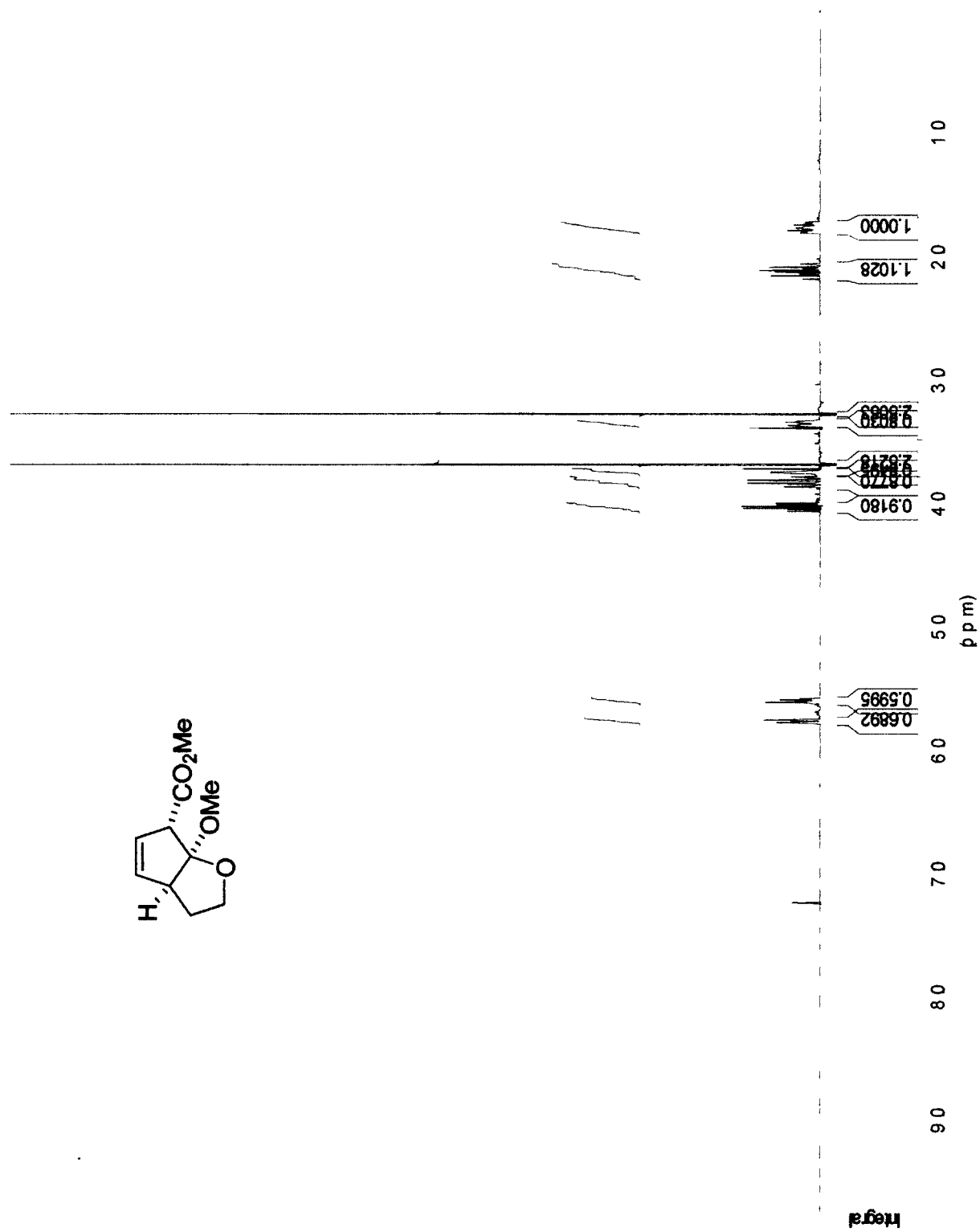
¹H NMR of 1-ester-diene Z,E-3-3

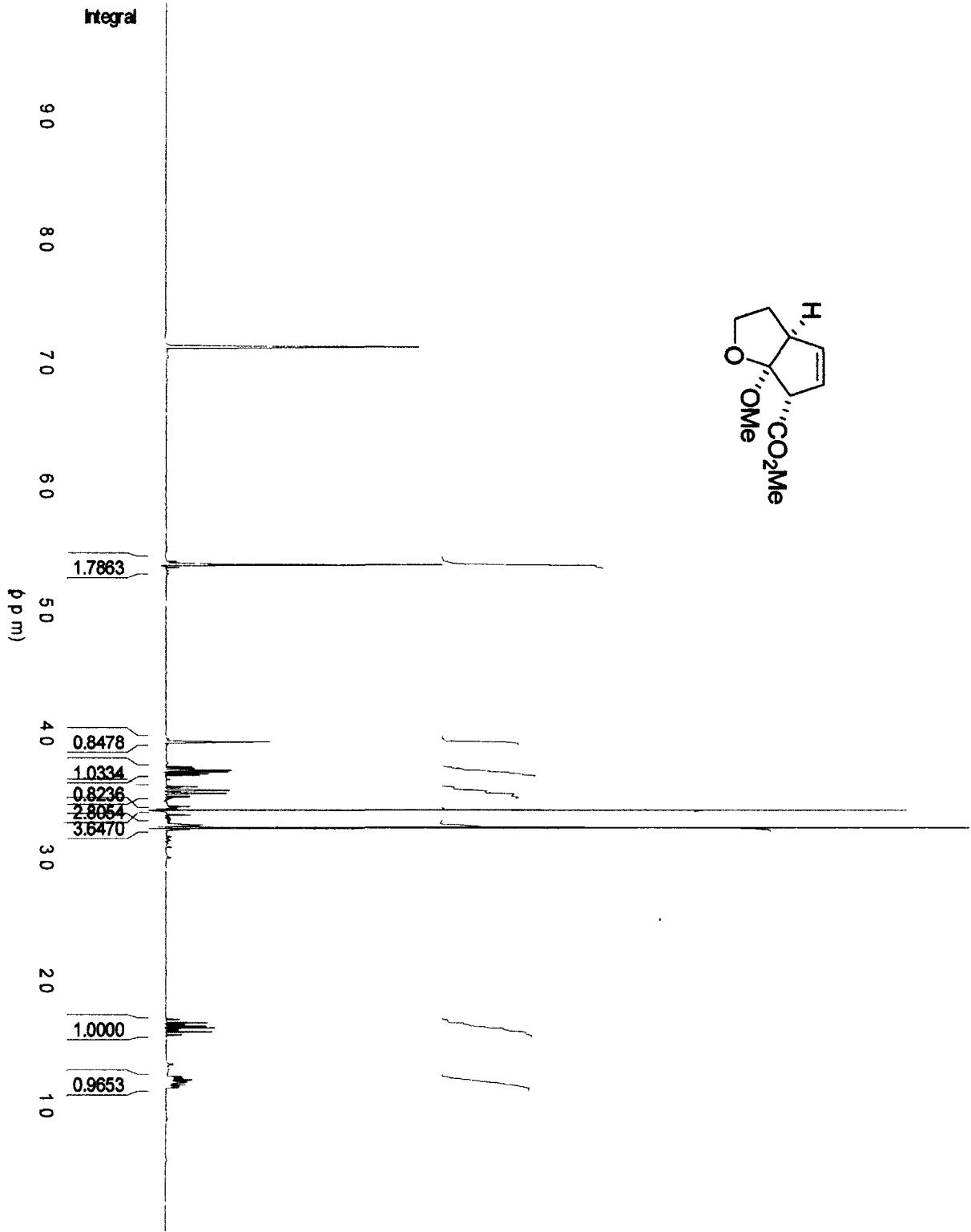


¹³C NMR of 1-ester-diene Z,E-3-3



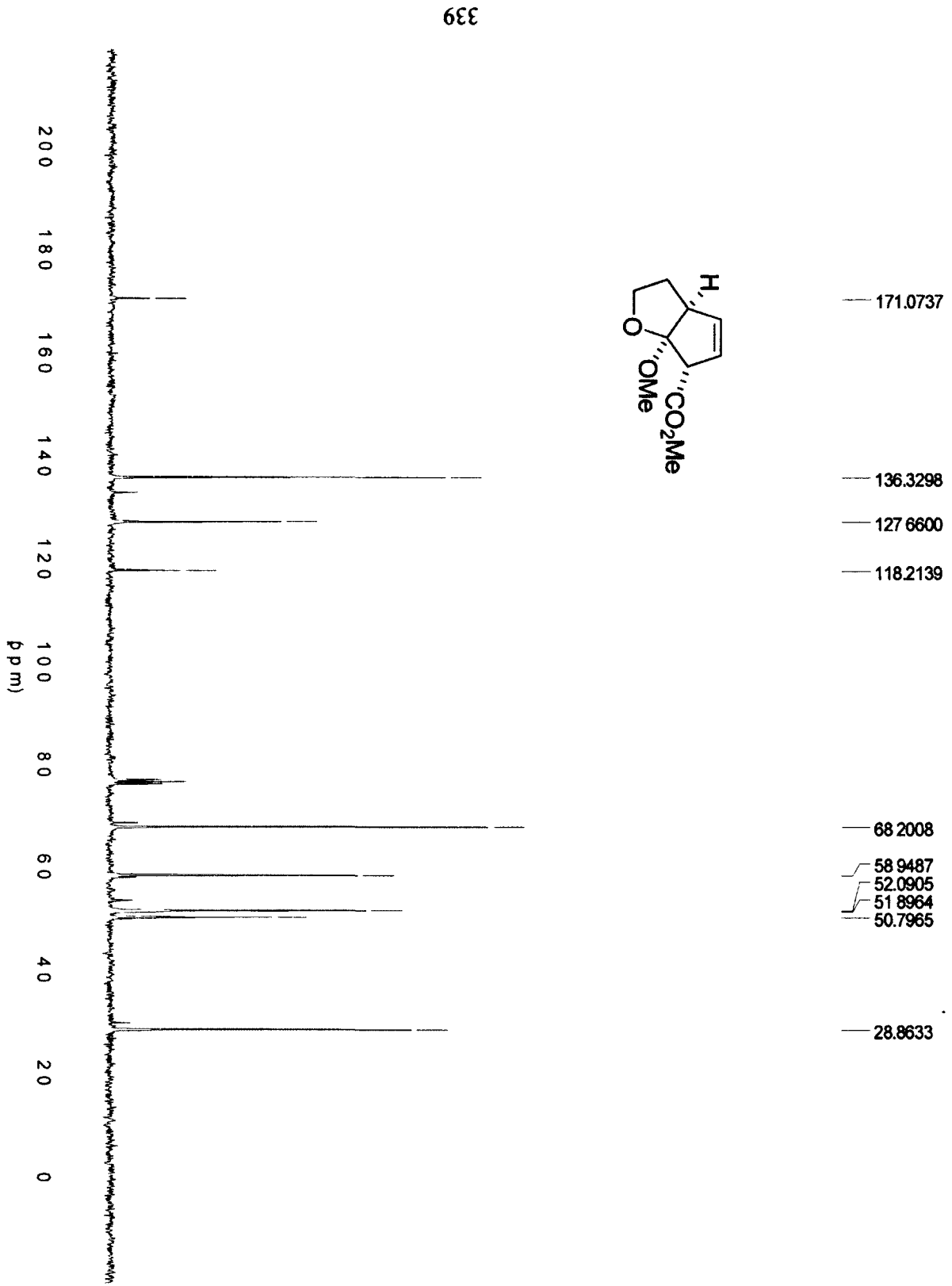
¹H NMR of 3-4b (CDCl₃)



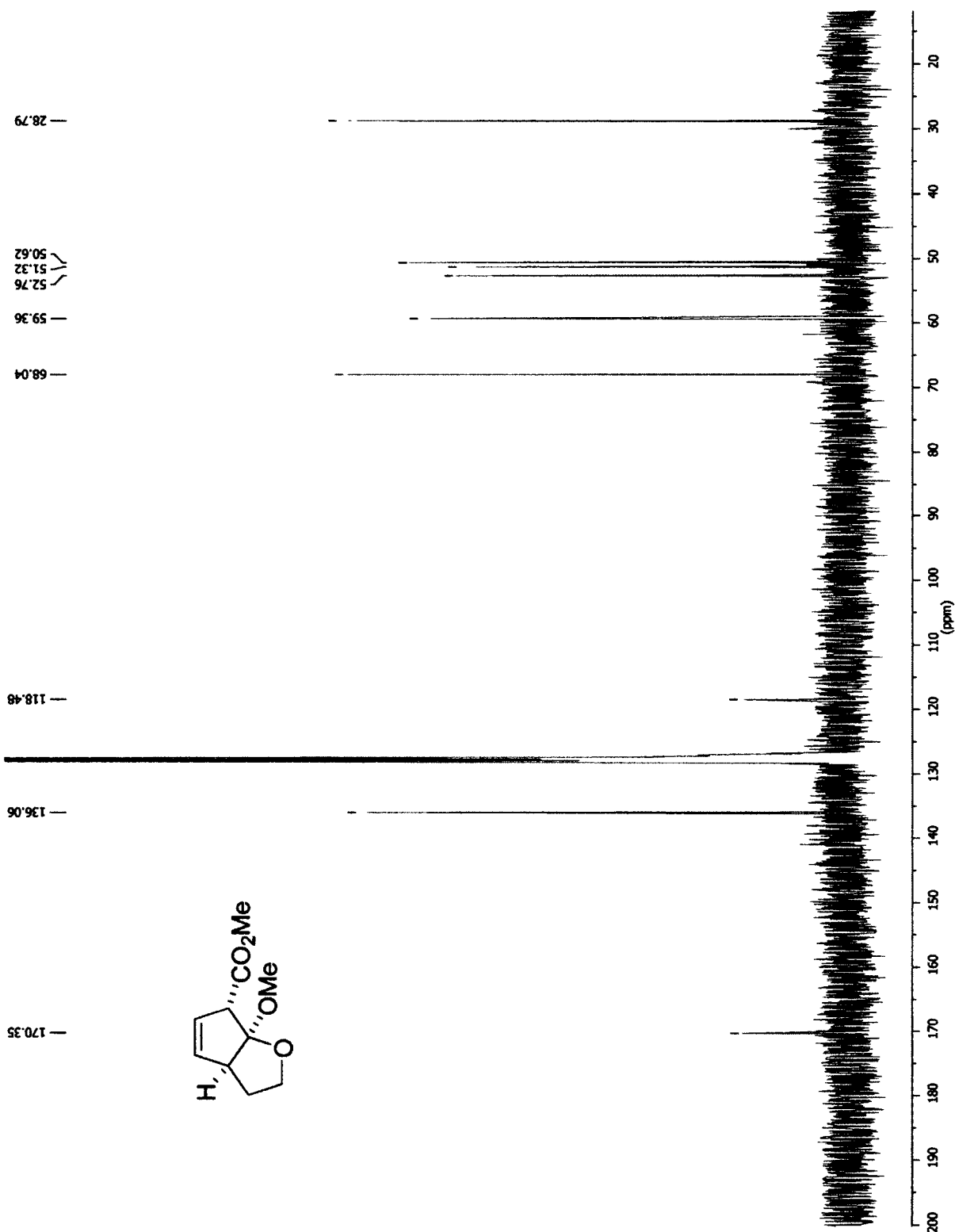


¹H NMR of 3-4b (CDCl₃)

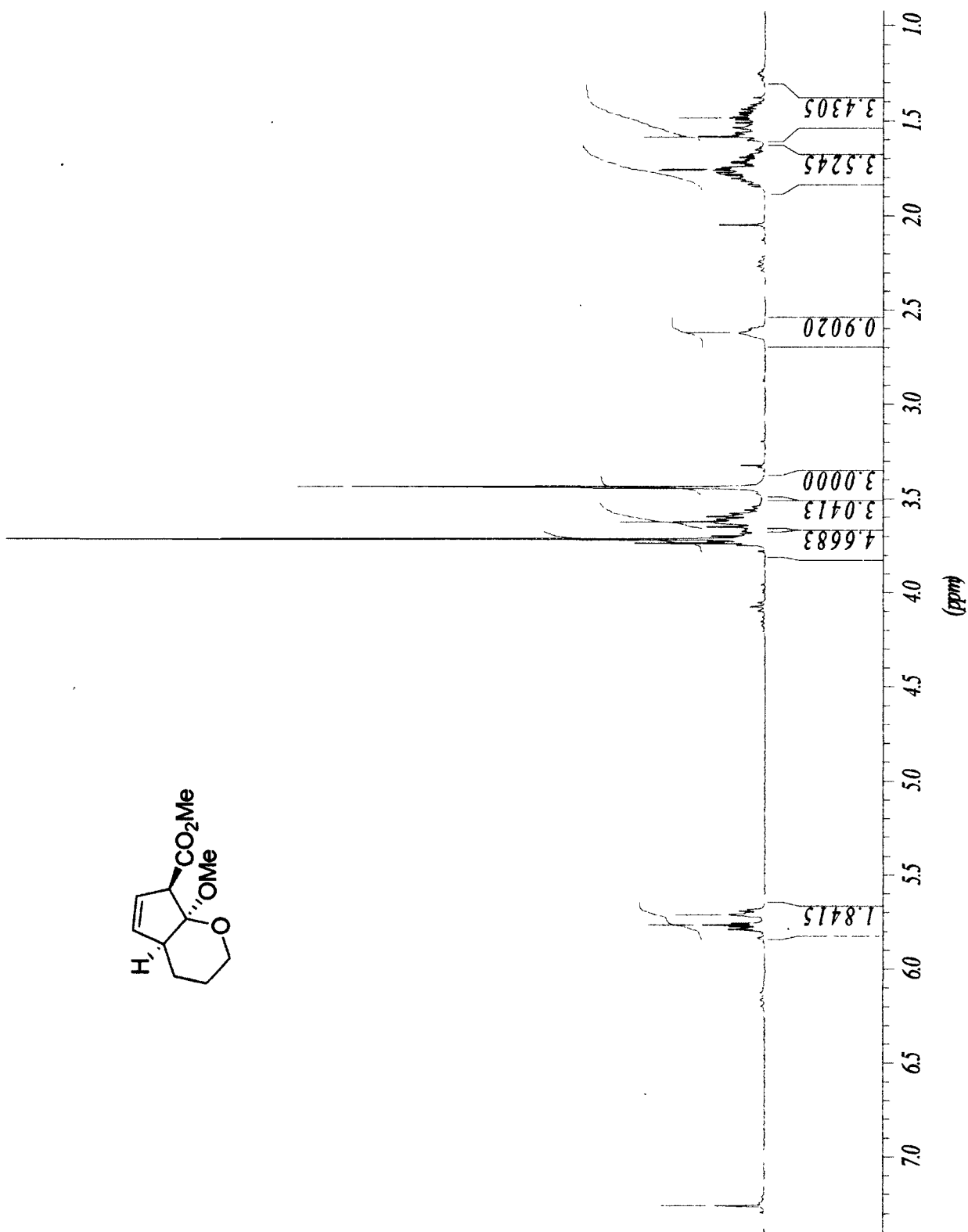
¹³C NMR of 3-4b (CDCl₃)



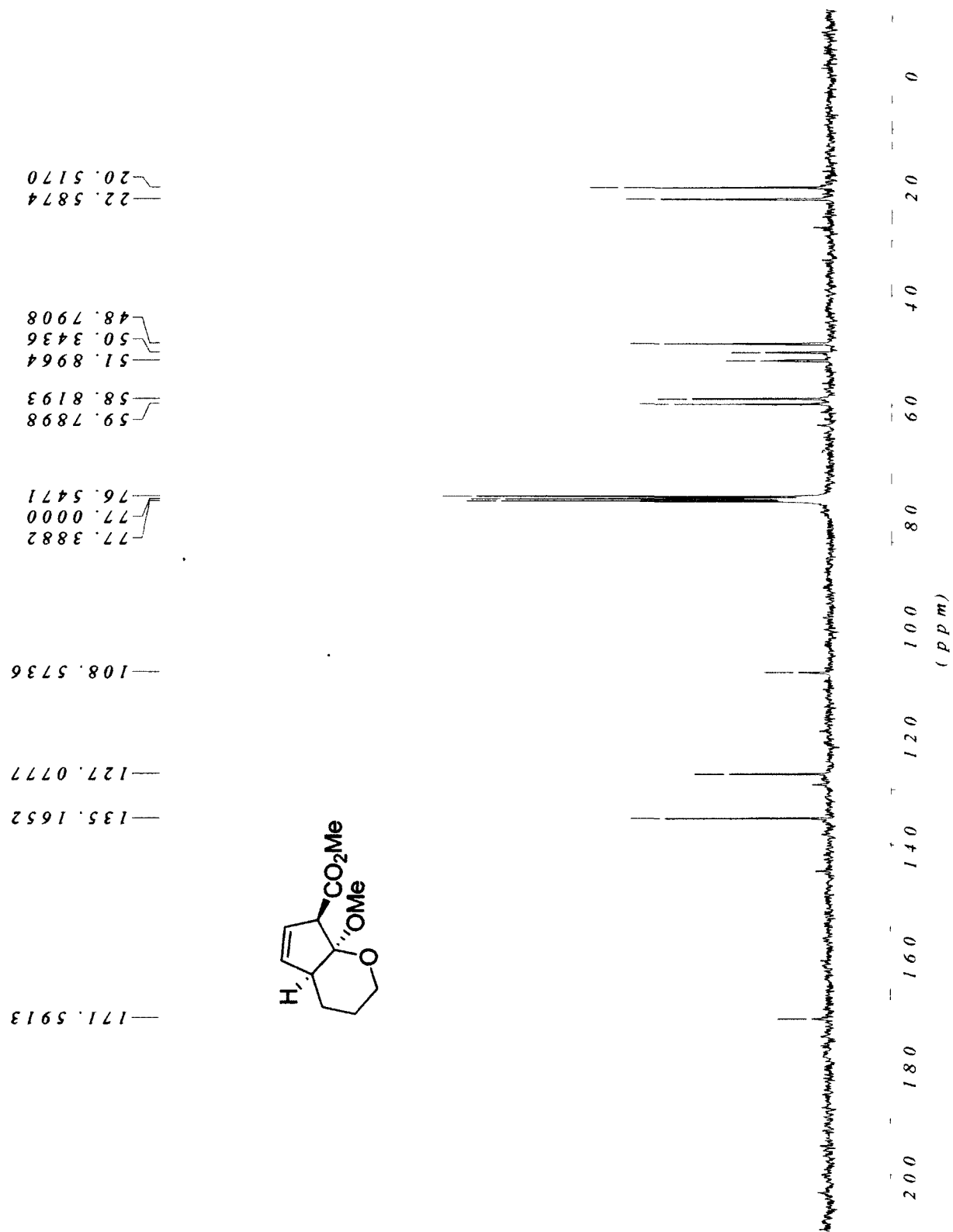
¹³C NMR of of 3-4b (C₆D₆)



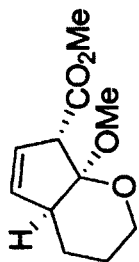
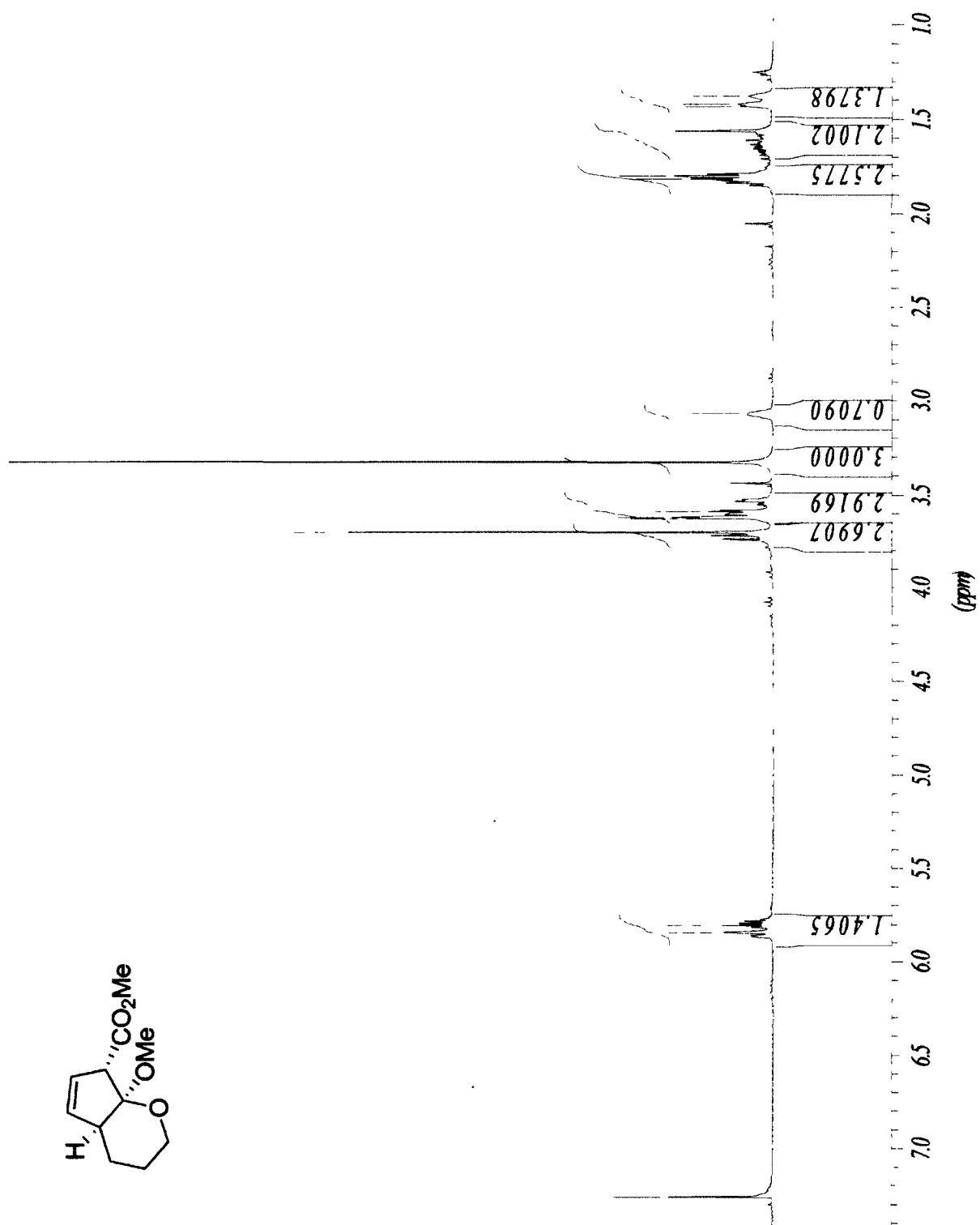
¹H NMR of 3-5a



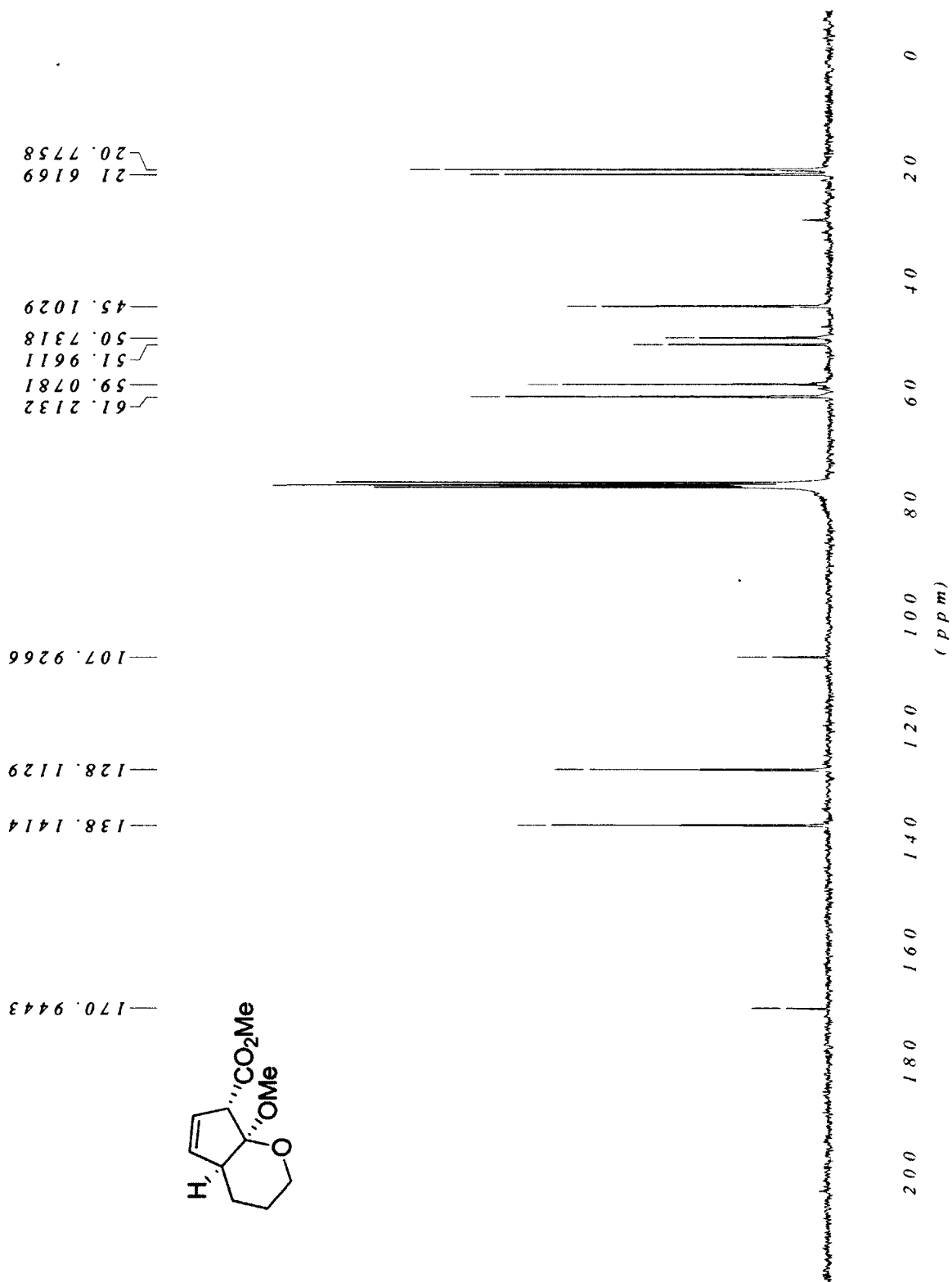
¹³C NMR of 3-5a



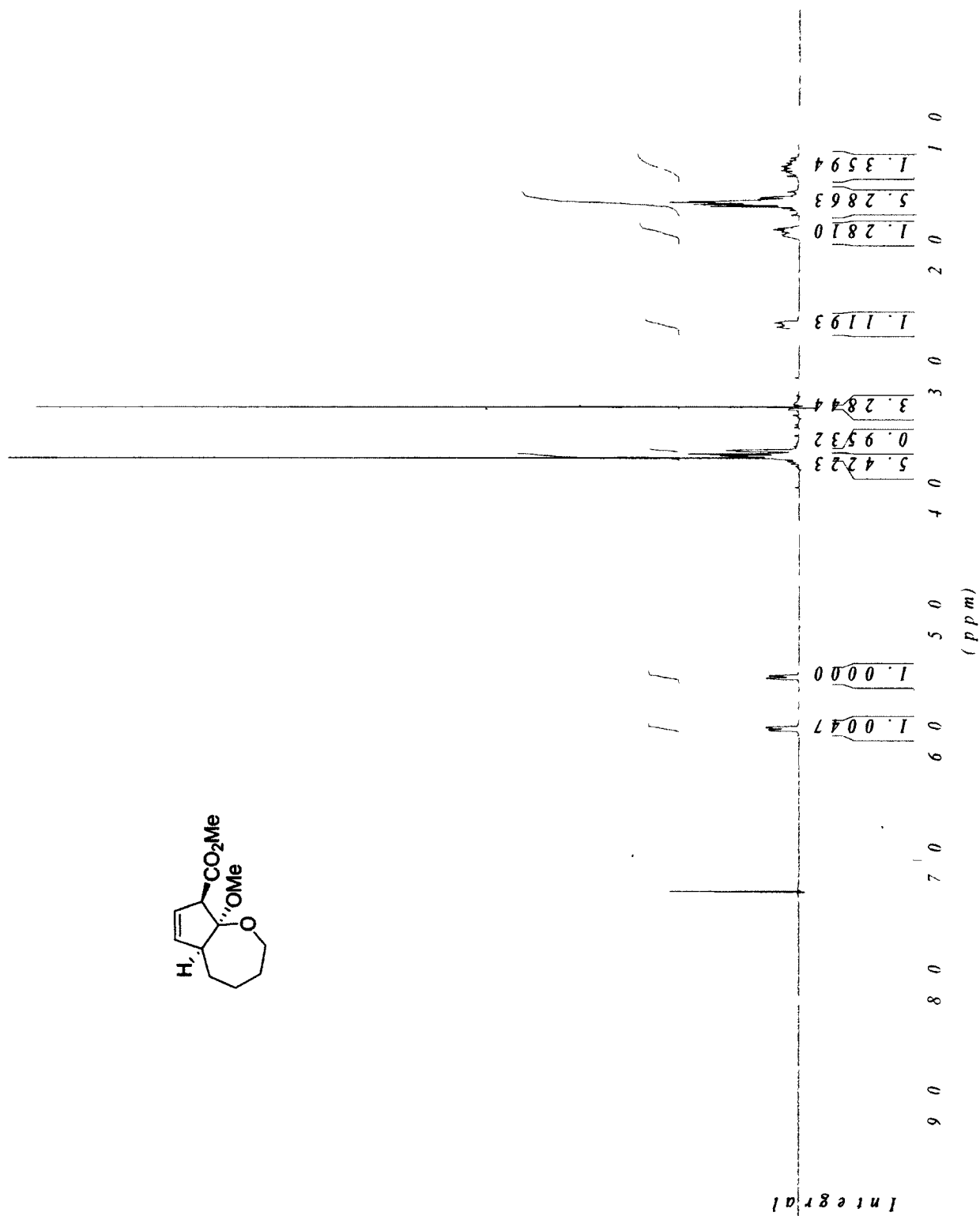
¹H NMR of 3-5b



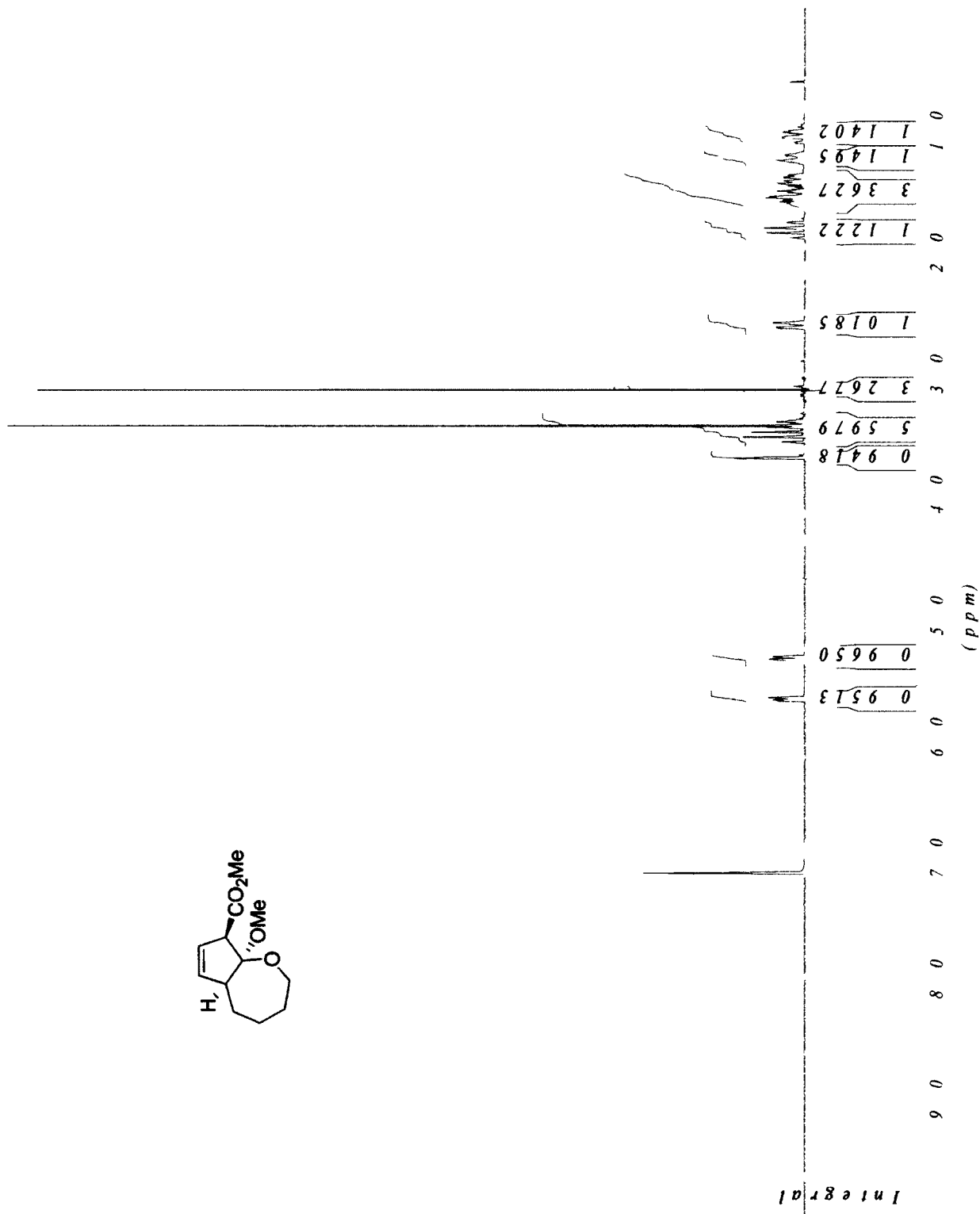
¹³C NMR of 3-5b



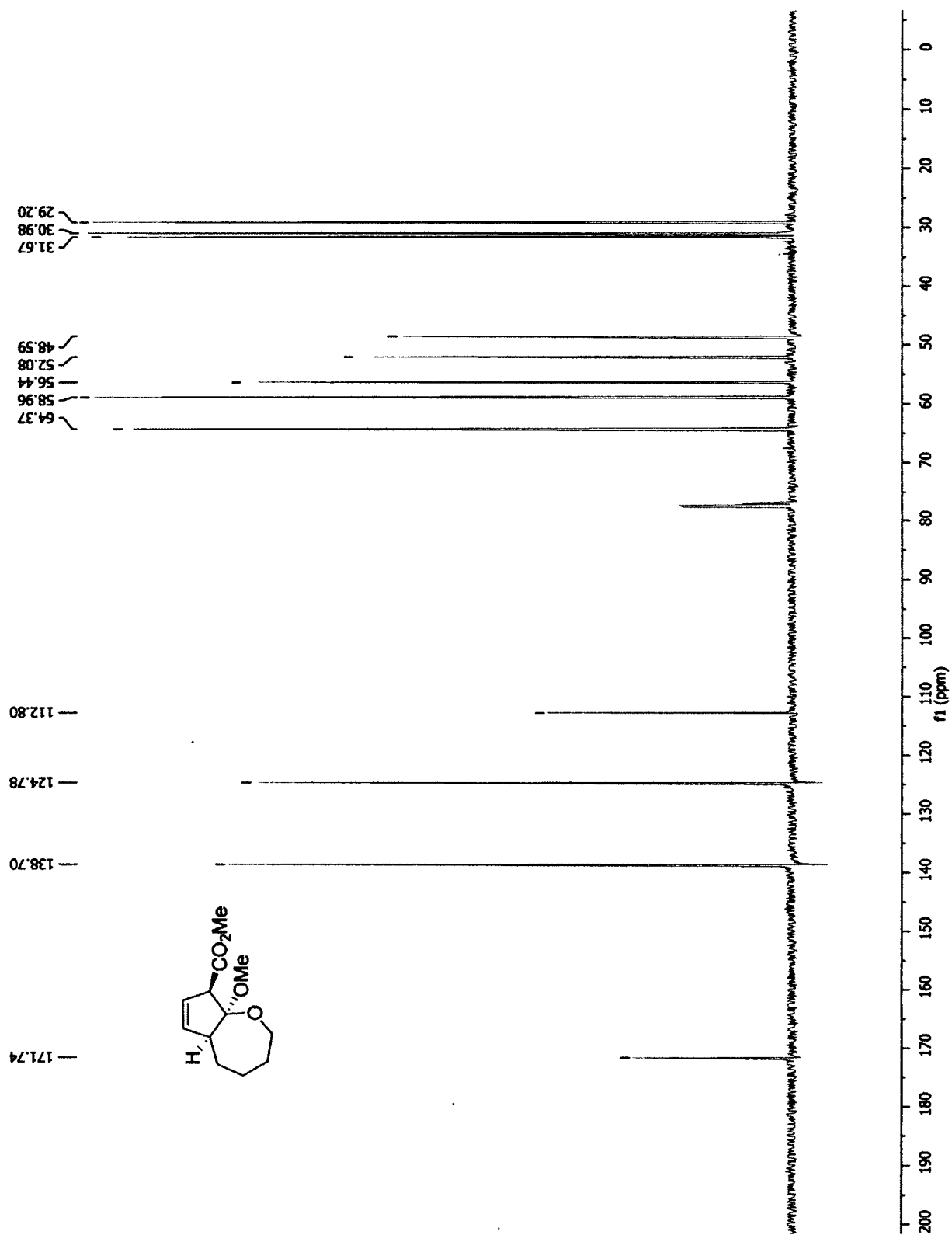
¹H NMR of 3-6a (CDCl₃)

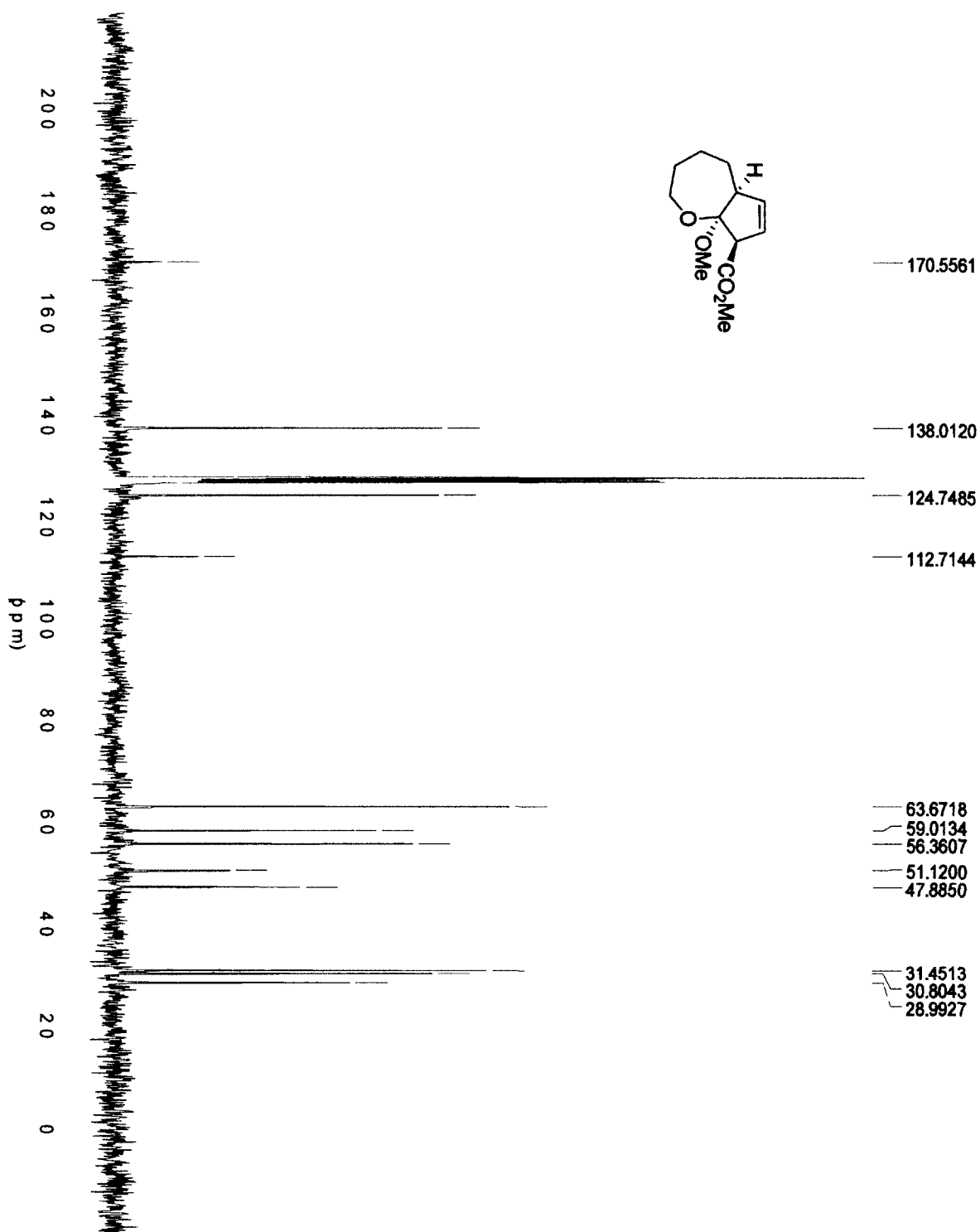


¹H NMR of 3-6a (C₆D₆)

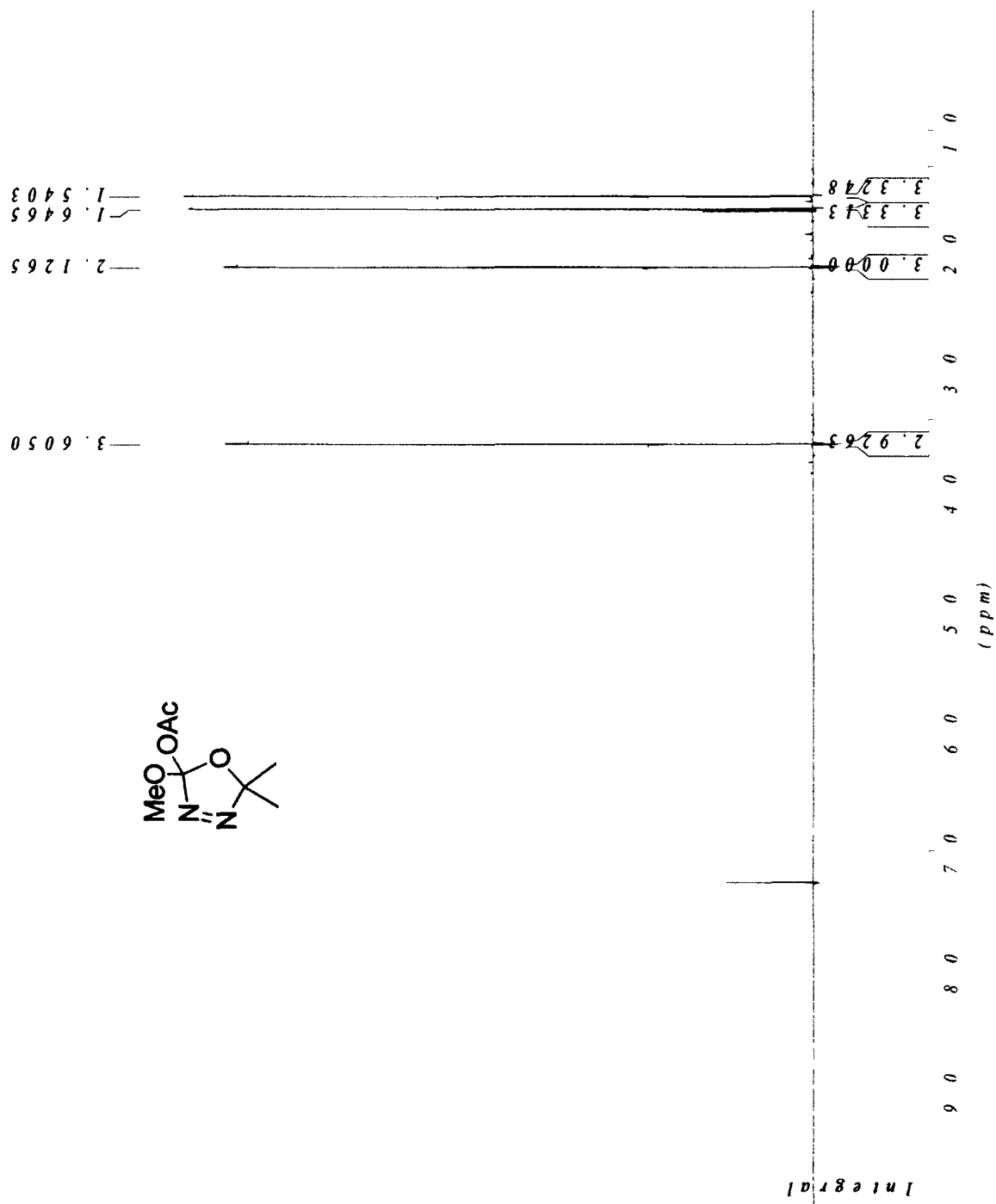


¹³C NMR of 3-6a (CDCl₃)

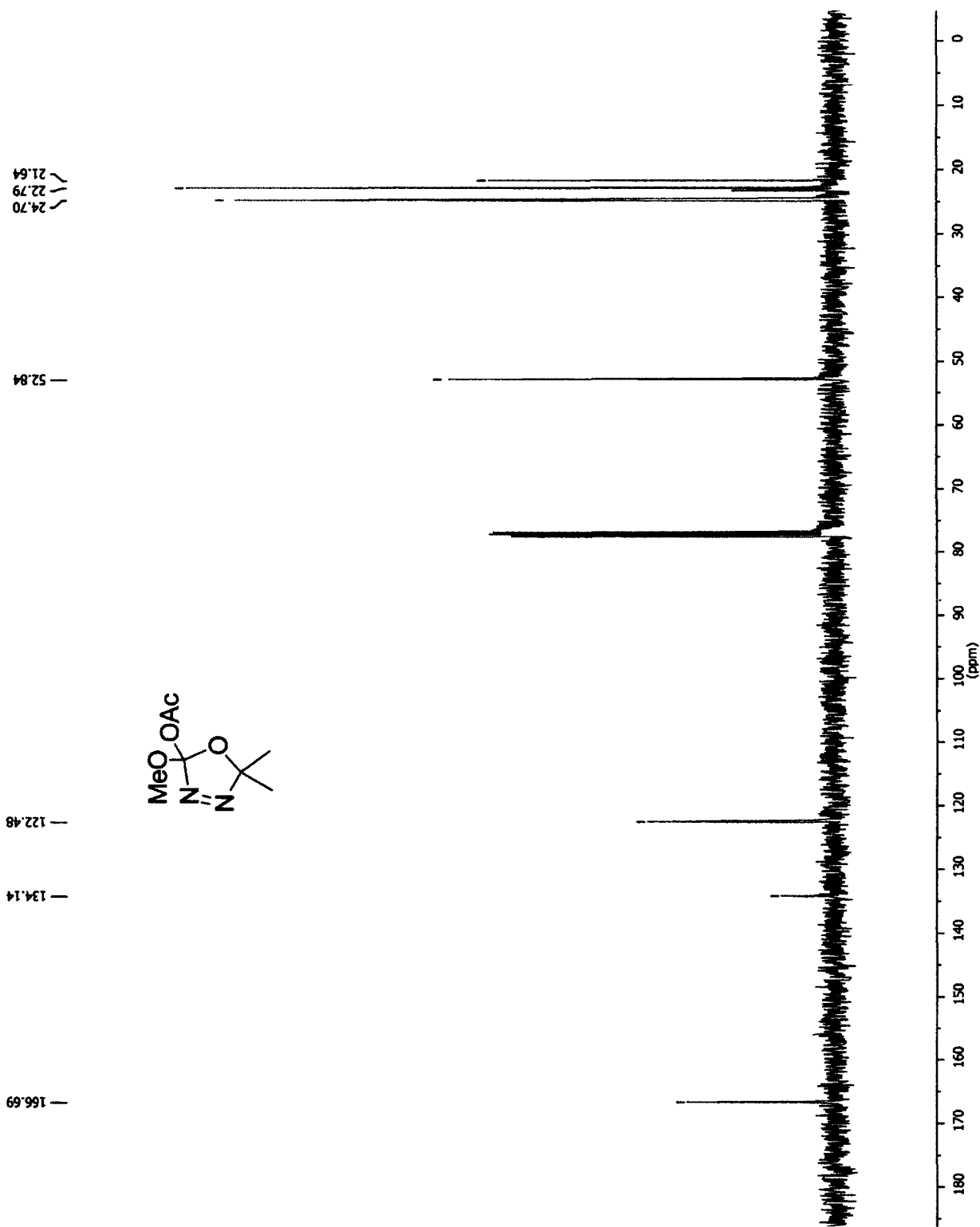




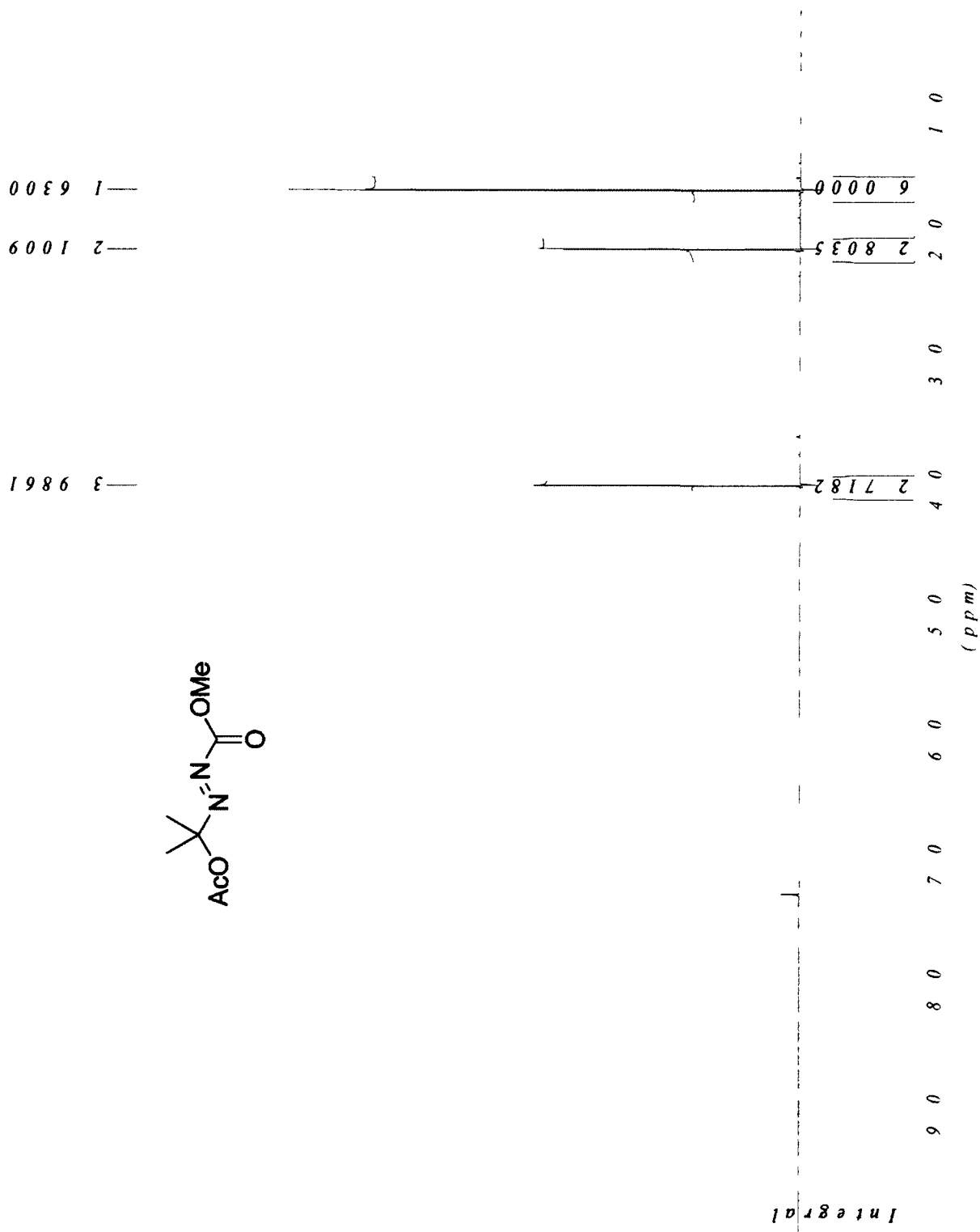
¹H NMR of 2-acetoxy-2-methoxy-5,5-dimethyl-Δ³-1,3,4-oxadiazoline (3-29)



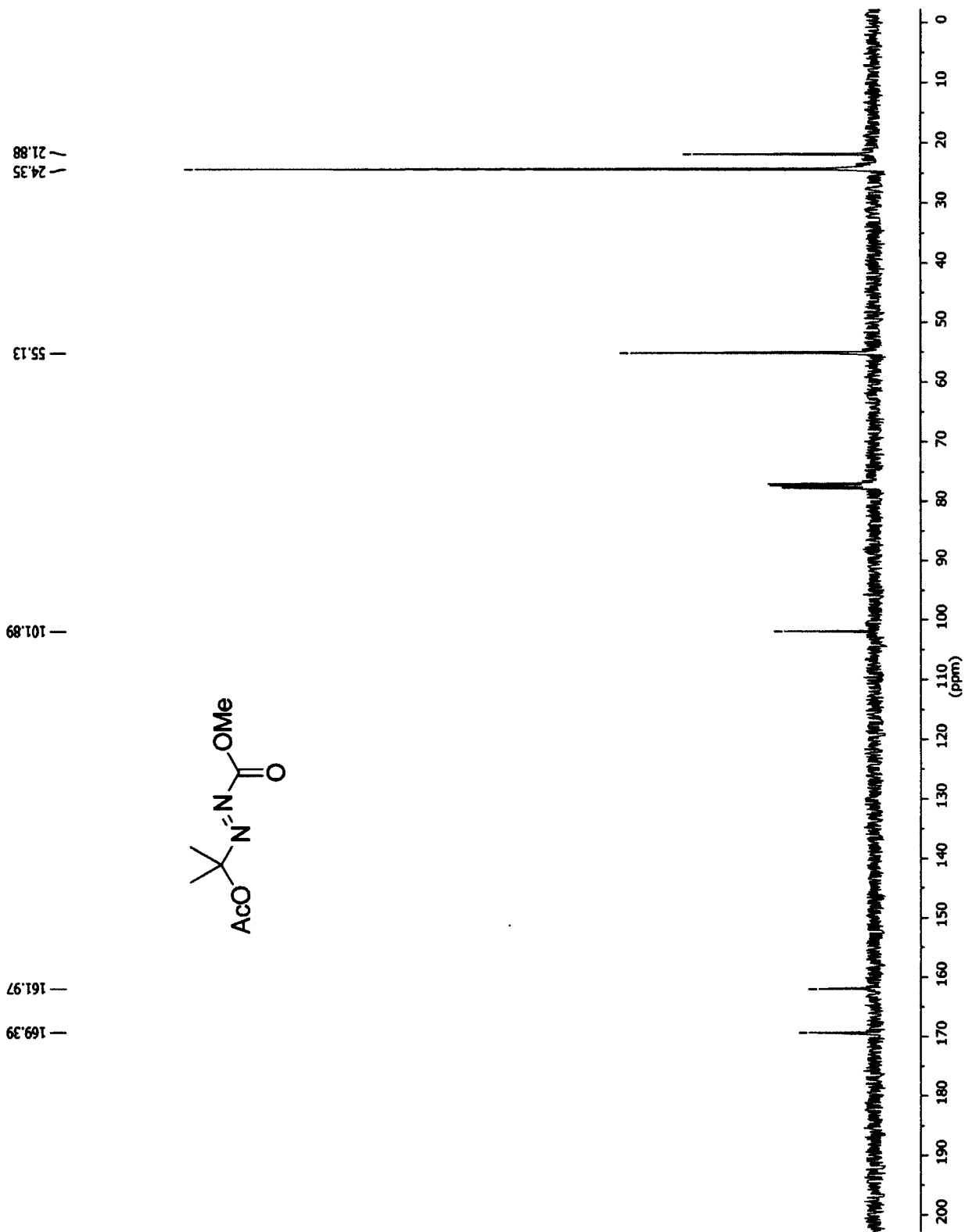
¹³C NMR of 2-acetoxy-2-methoxy-5,5-dimethyl-Δ³-1,3,4-oxadiazoline (3-29)



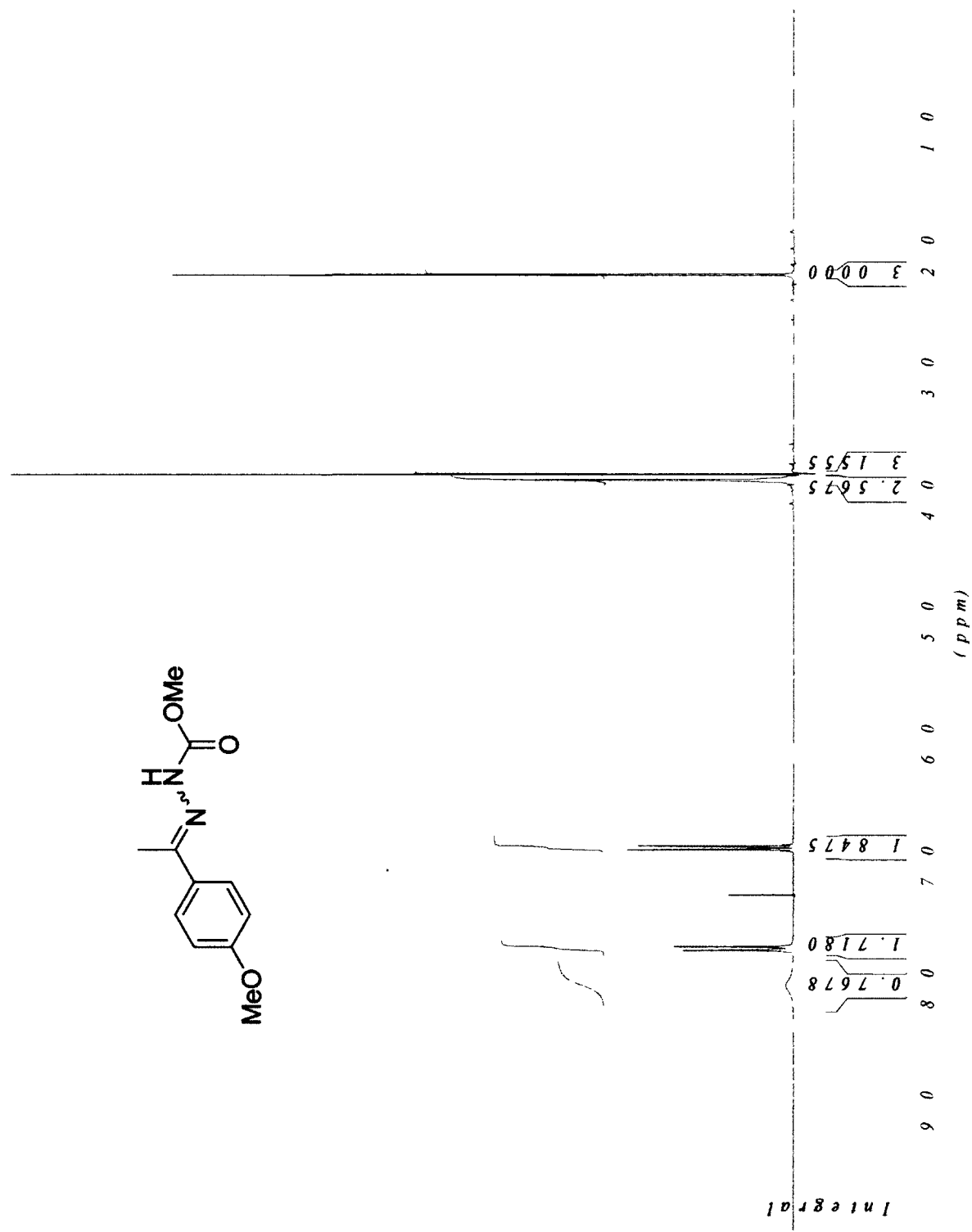
¹H NMR of diazenecarboxylate 3-30



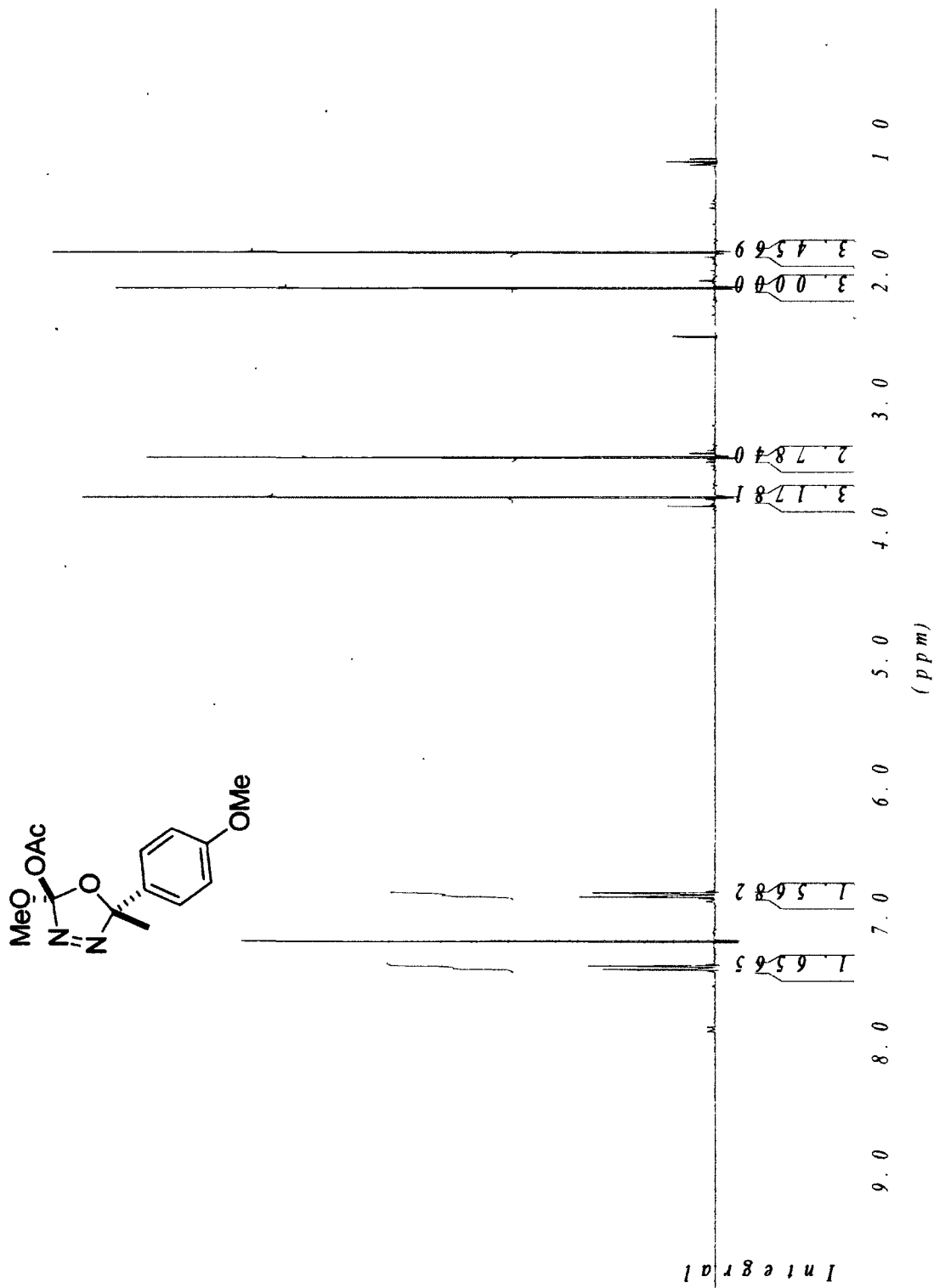
¹³C NMR of diazenecarboxylate 3-30



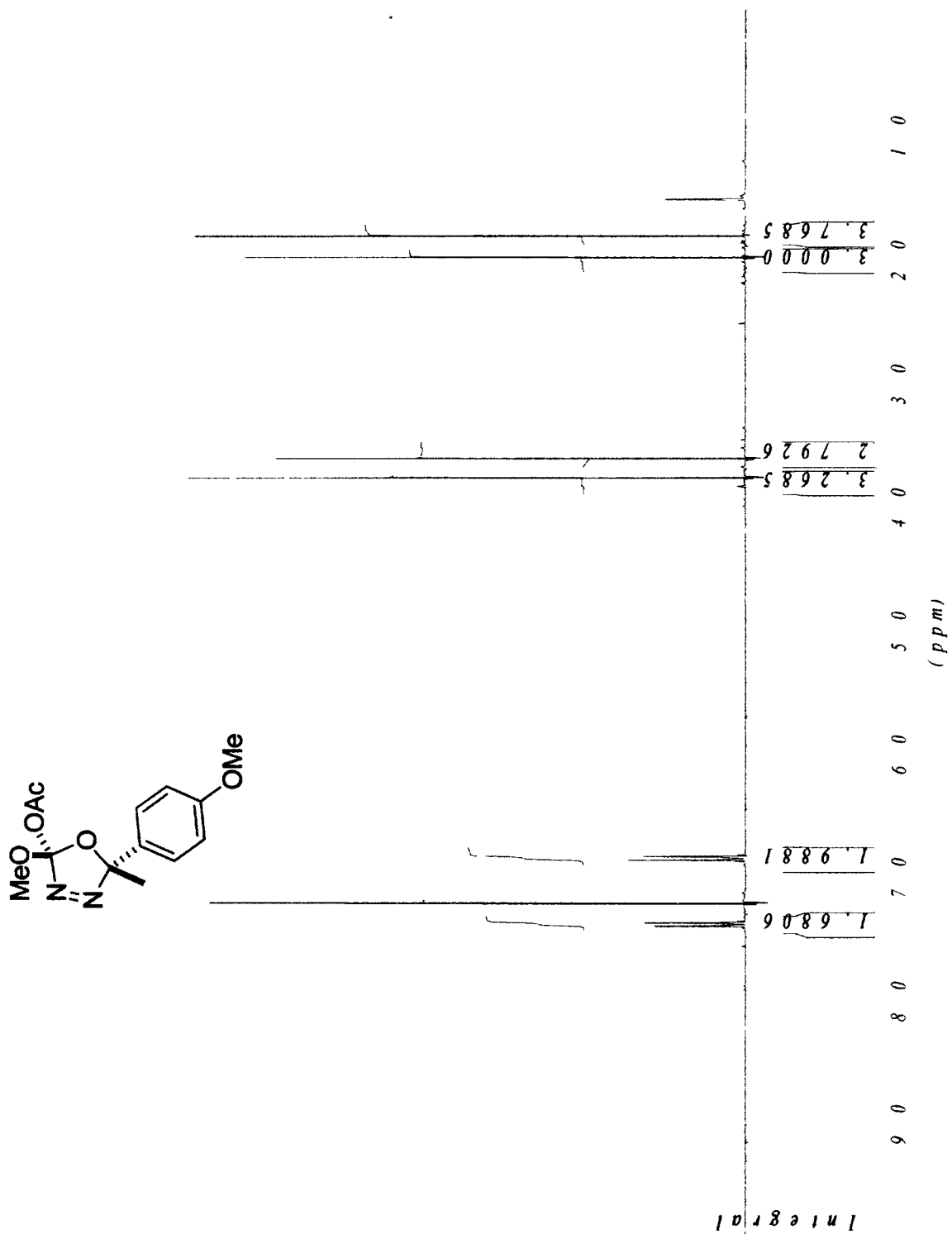
¹H NMR of methoxycarbonylhydrazone of *p*-methoxyacetophenone (3-32)



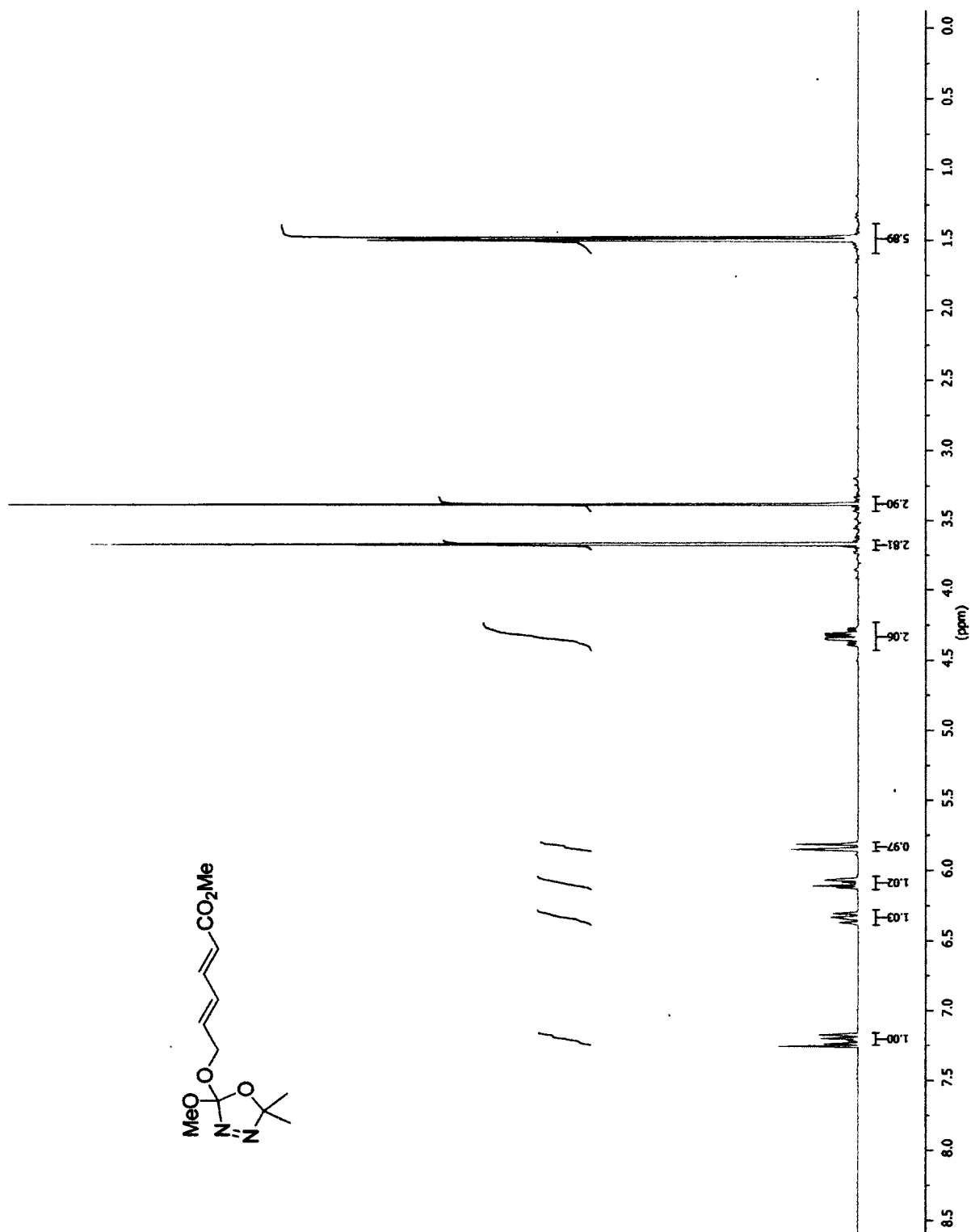
¹H NMR of 2-acetoxy-2-methoxy-5-(*p*-methoxy)phenyl-5-methyl- Δ^3 -1,3,4-oxadiazoline (3-33a)



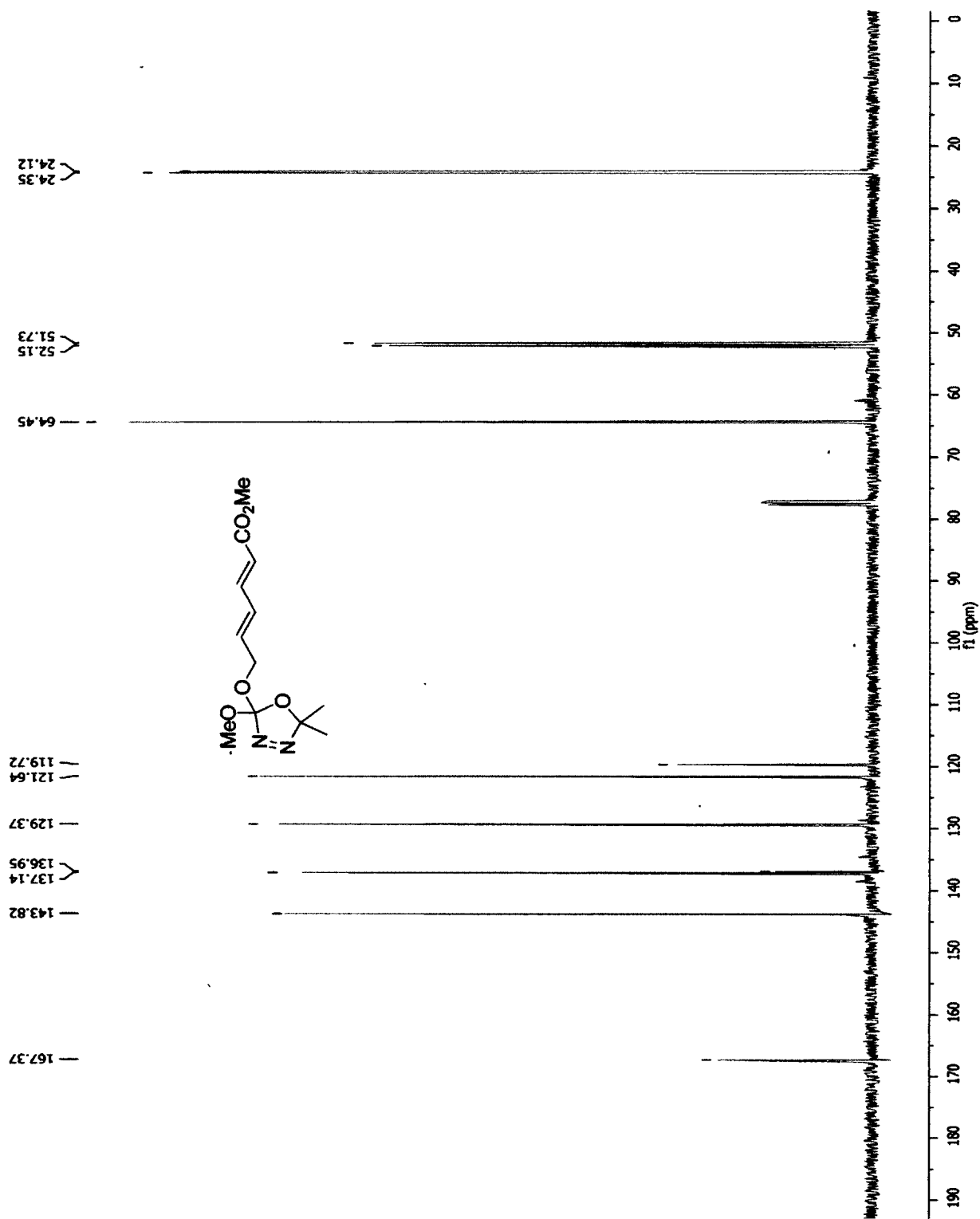
¹H NMR of 2-acetoxy-2-methoxy-5-(*p*-methoxy)phenyl-5-methyl- Δ^3 -1,3,4-oxadiazoline (3-33b)



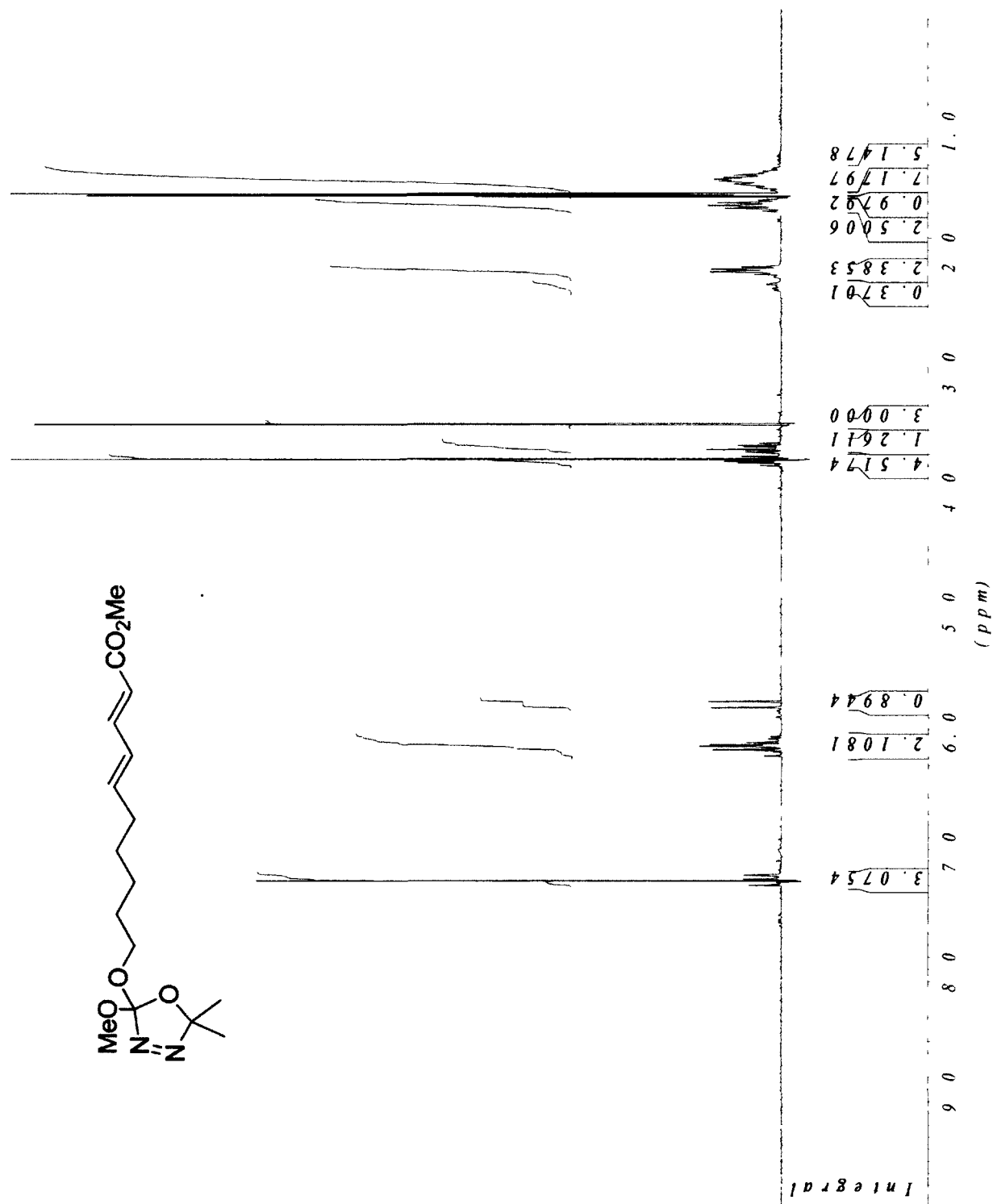
¹H NMR of 1-ester-diene *E,E*-3-35

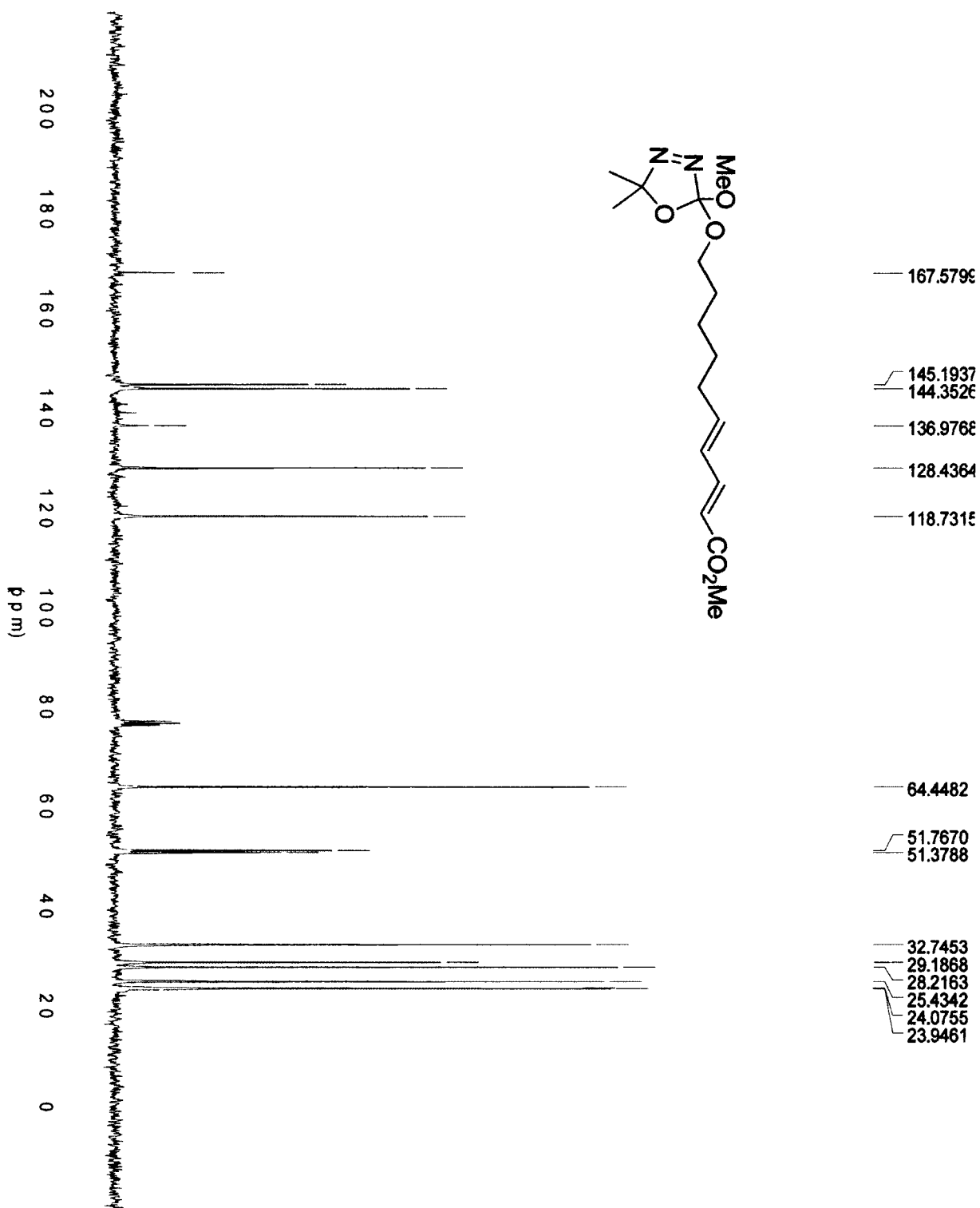


¹³C NMR of 1-ester-diene *E,E*-3-35

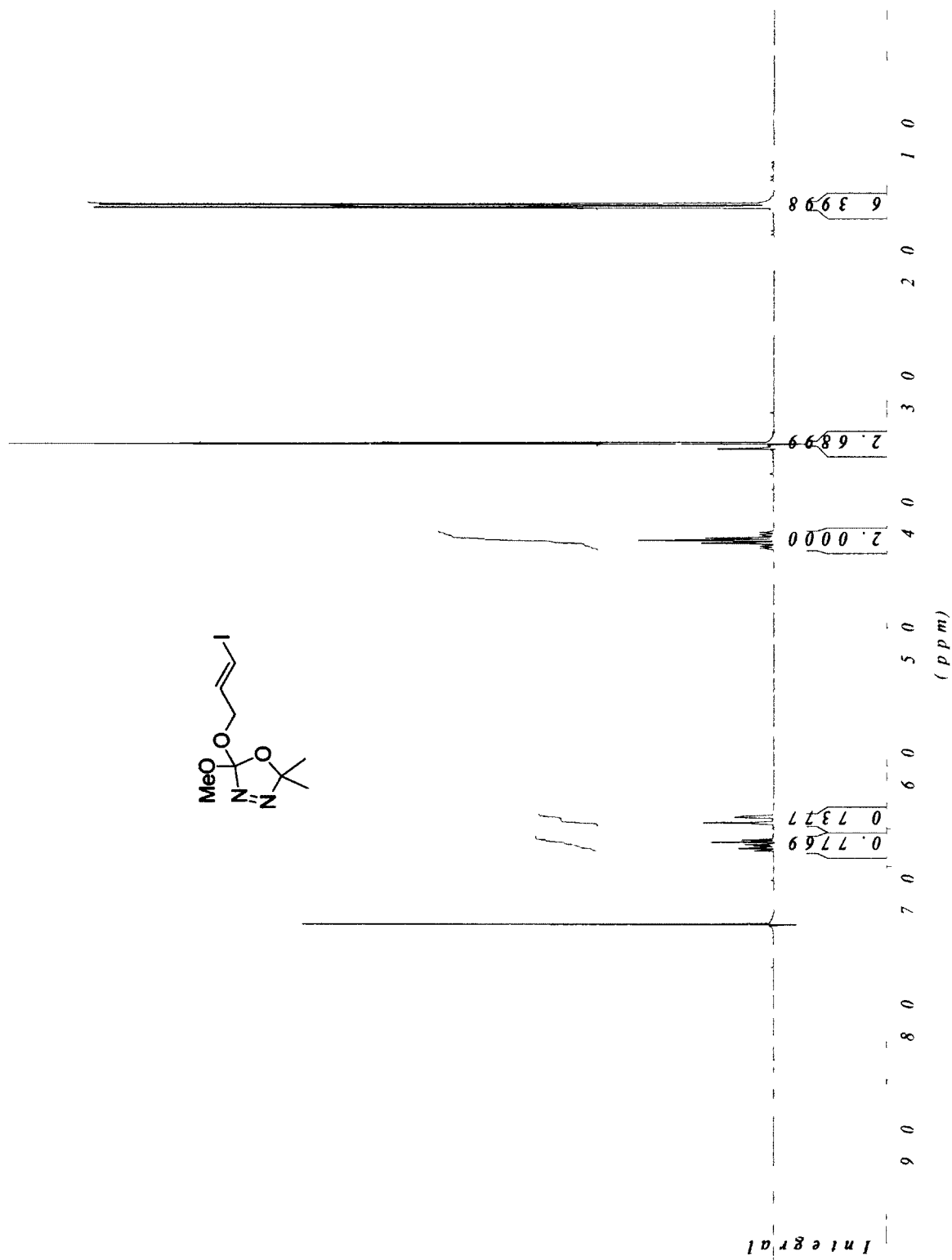


¹H NMR of 1-ester-diene *E,E*-3-36

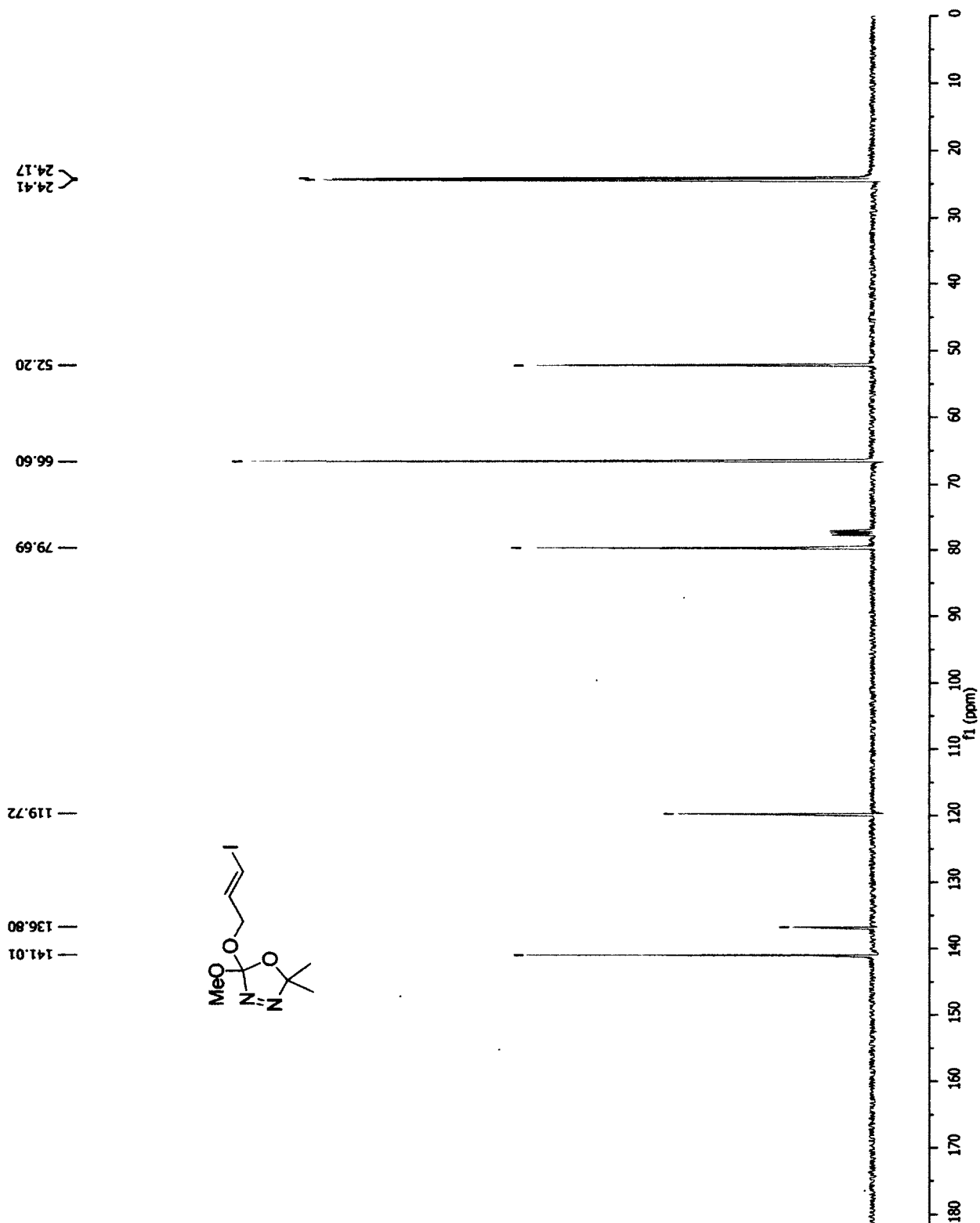




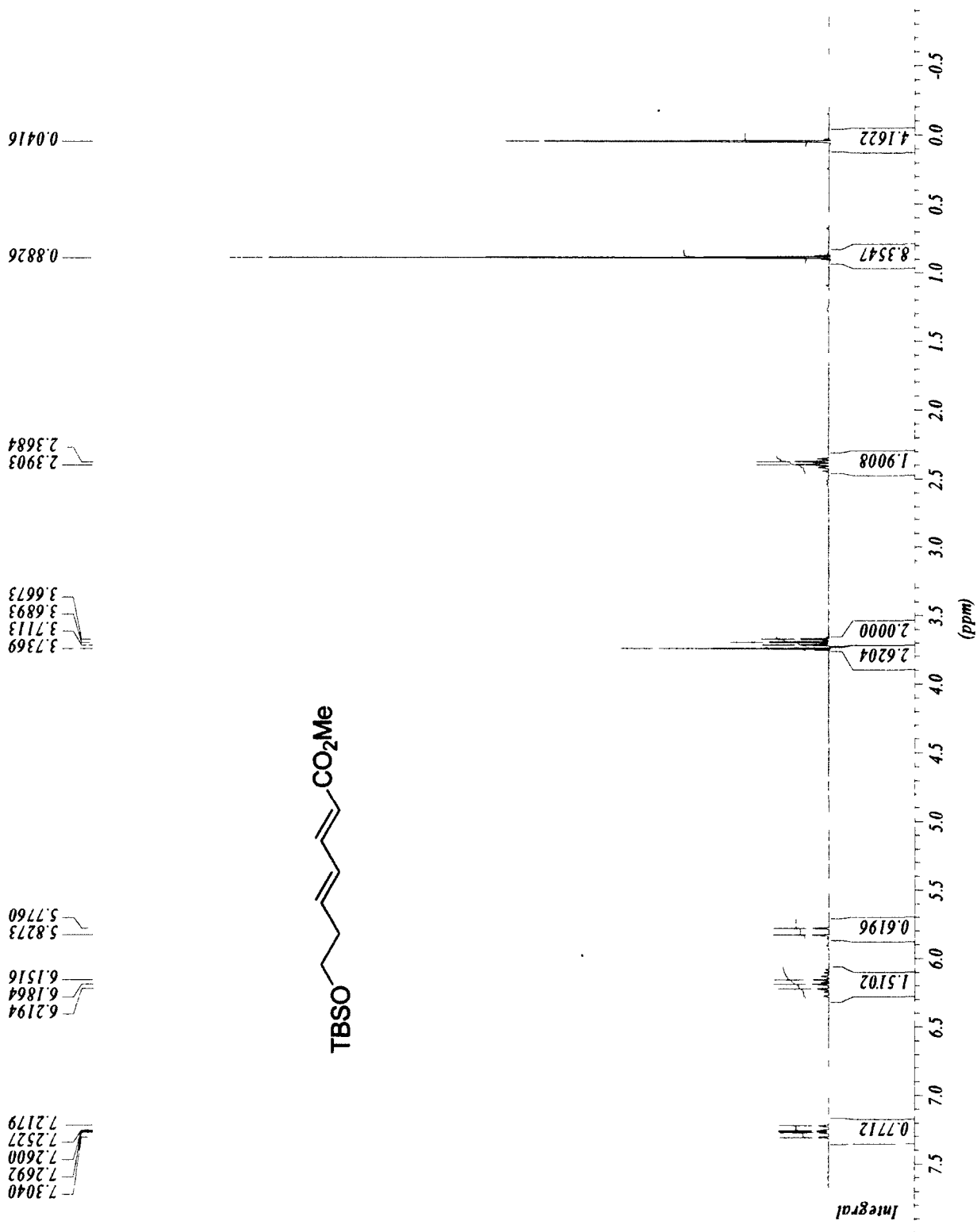
¹H NMR of vinyl iodide 3-39



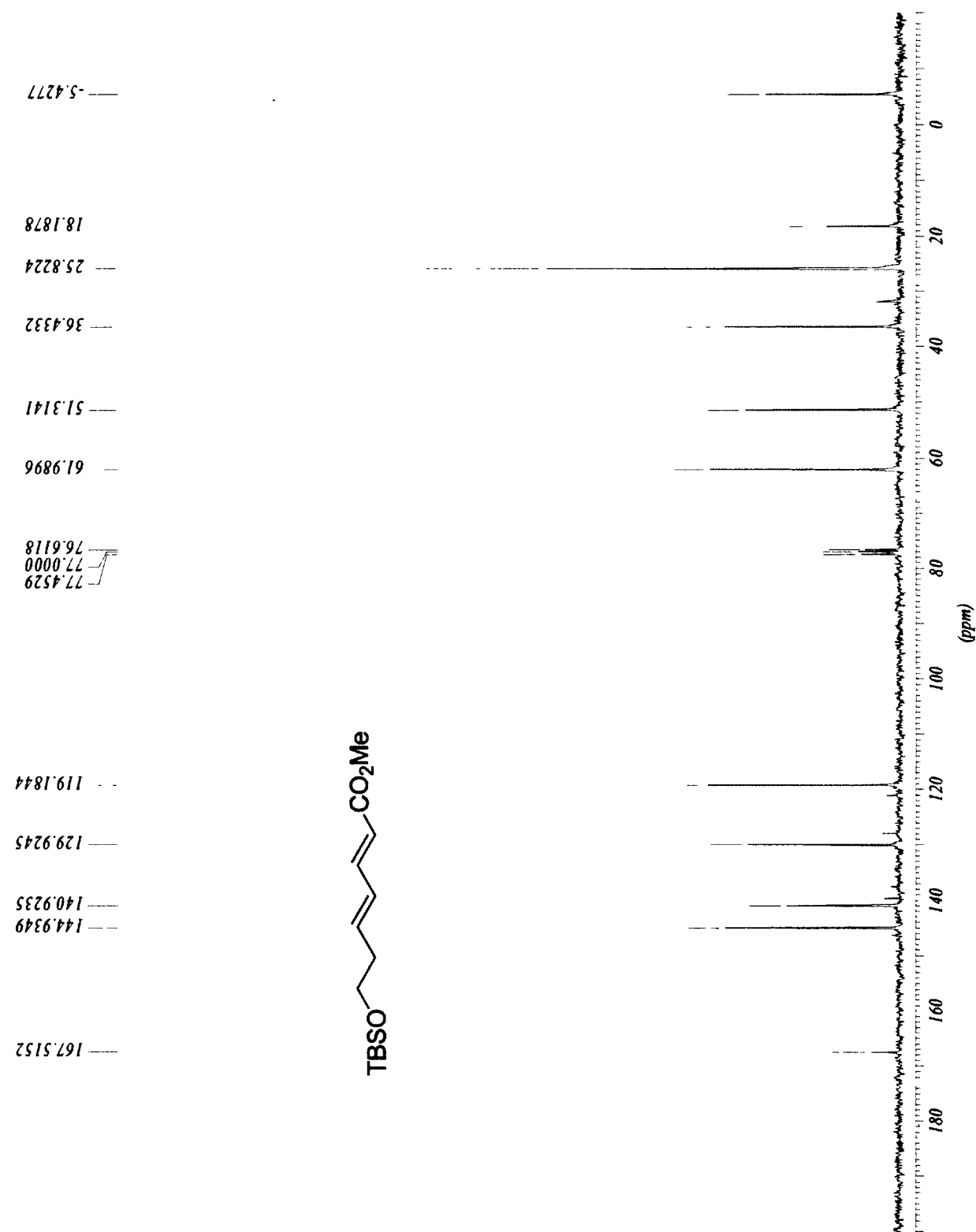
¹³C NMR of vinyl iodide 3-39

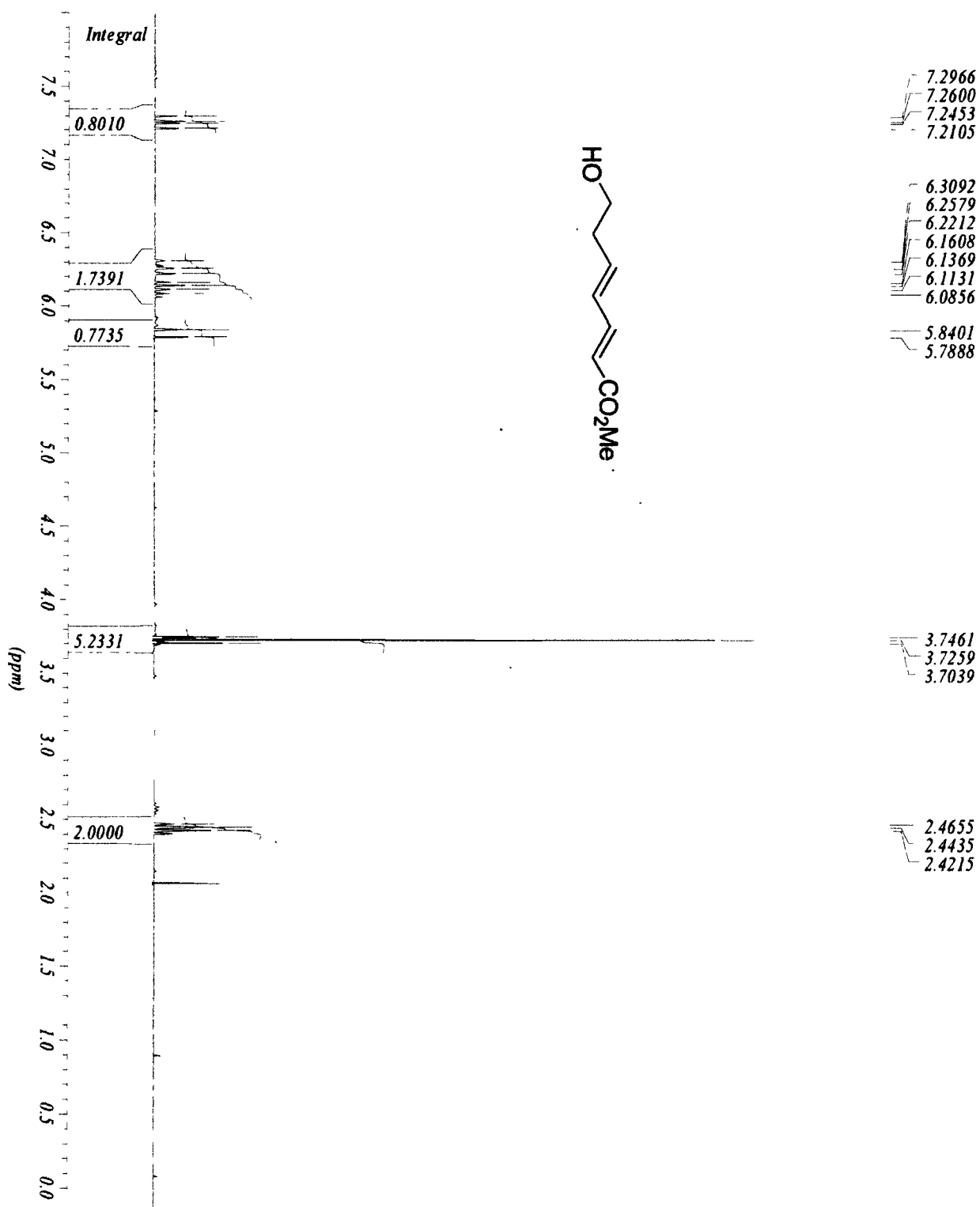


¹H NMR of silyl ether *E,E*-3-42

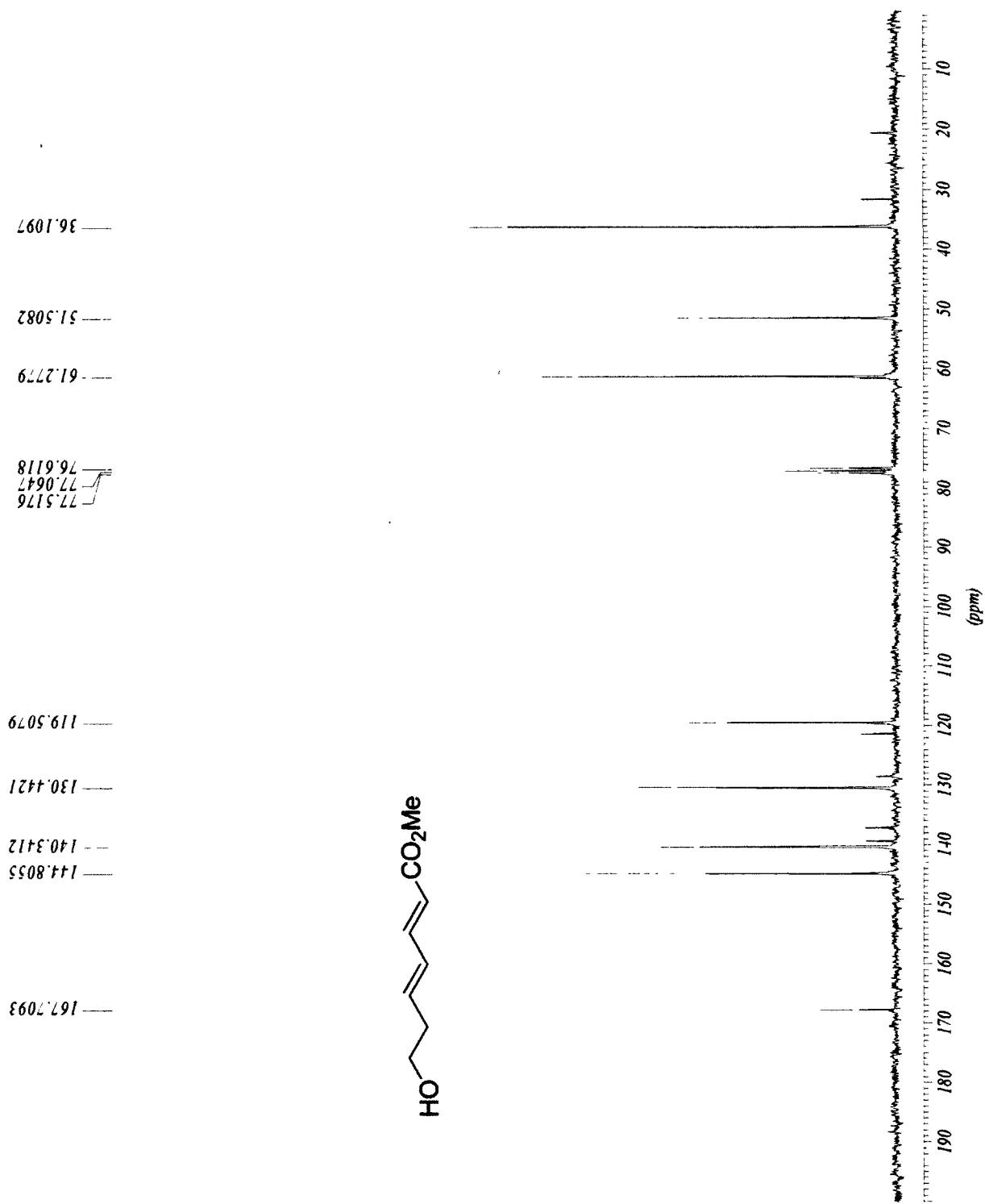


¹³C NMR of silyl ether *E,E*-3-42

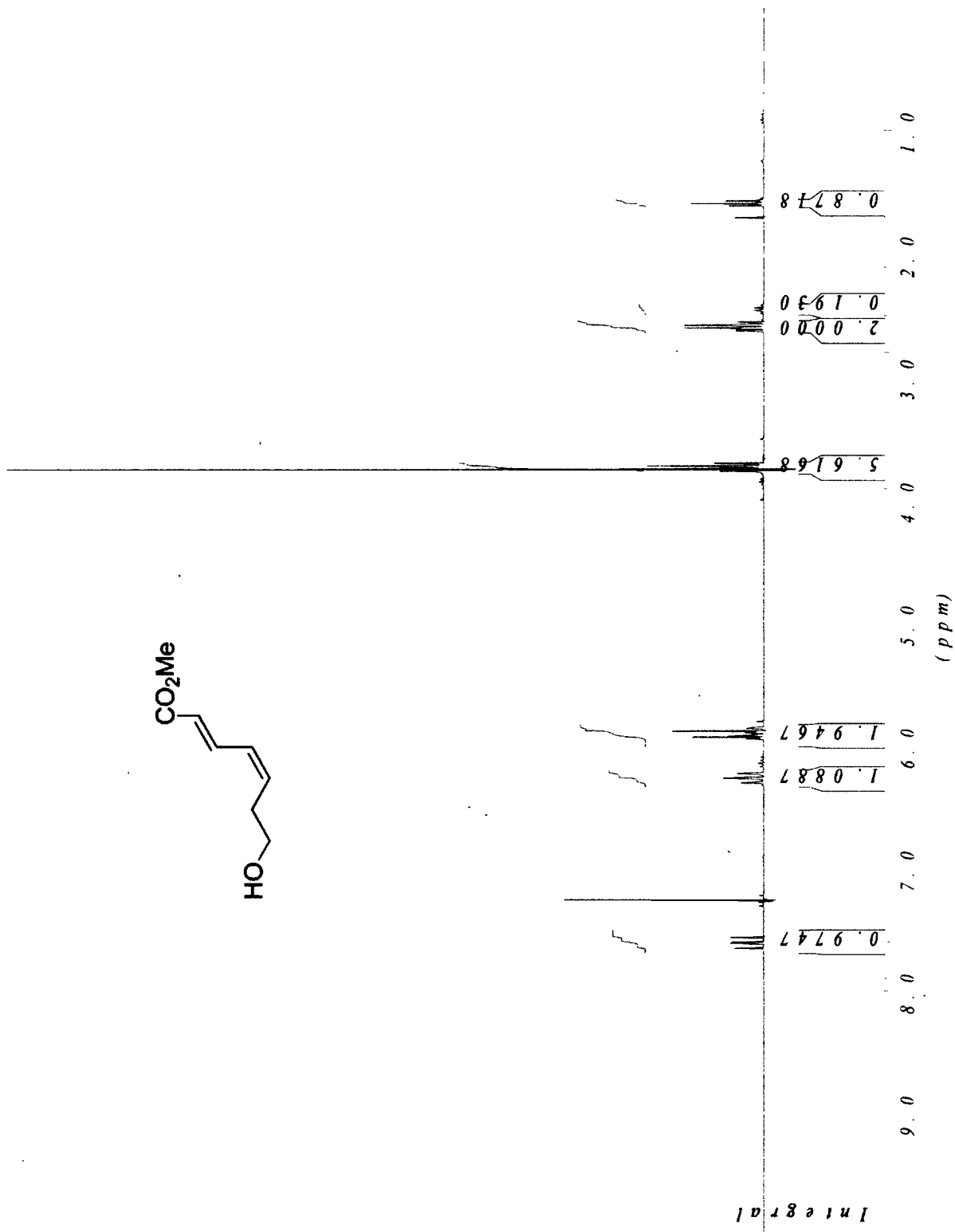


¹H NMR of alcohol *E,E*-3-43

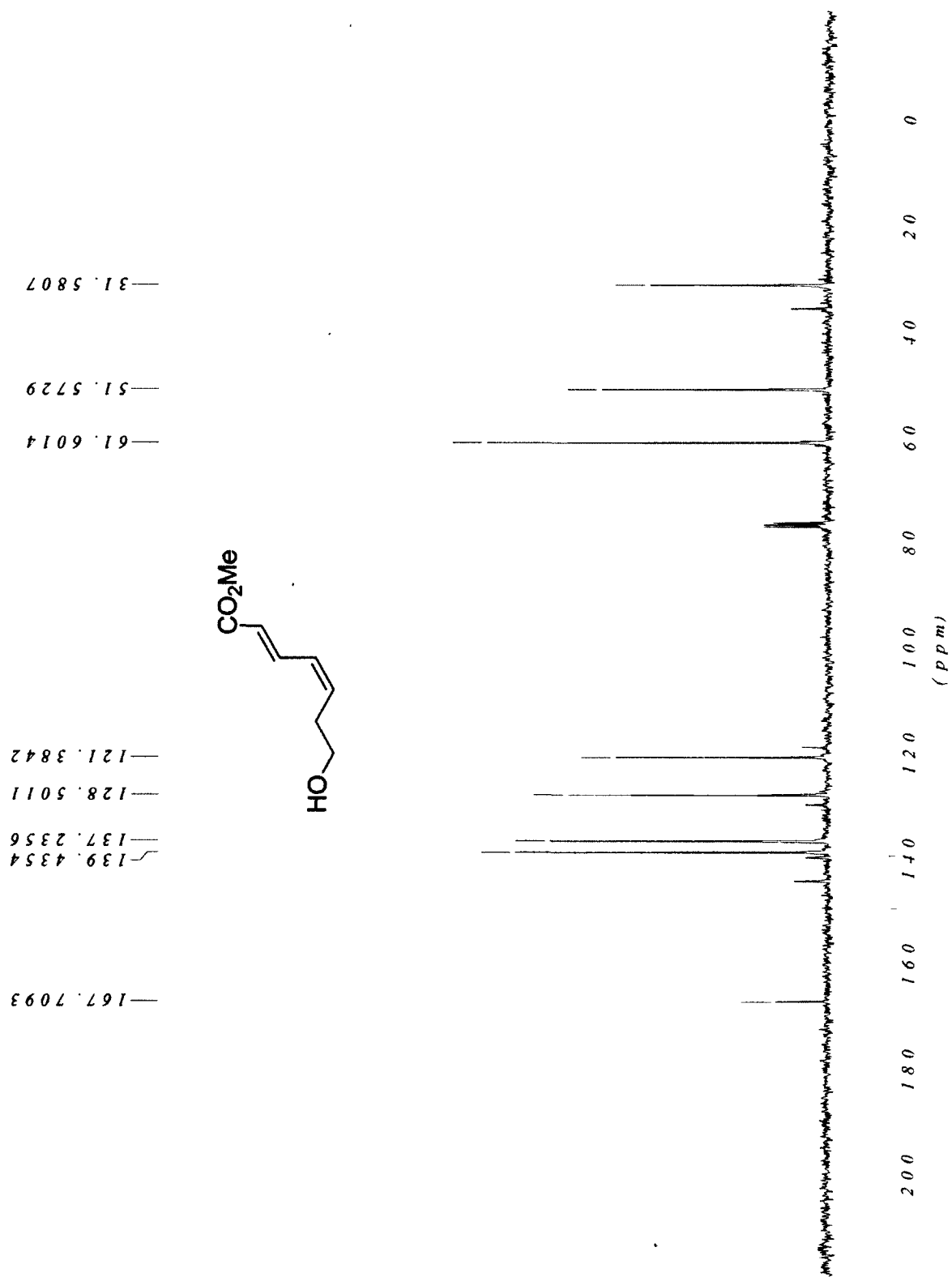
¹³C NMR of alcohol *E,E*-3-43



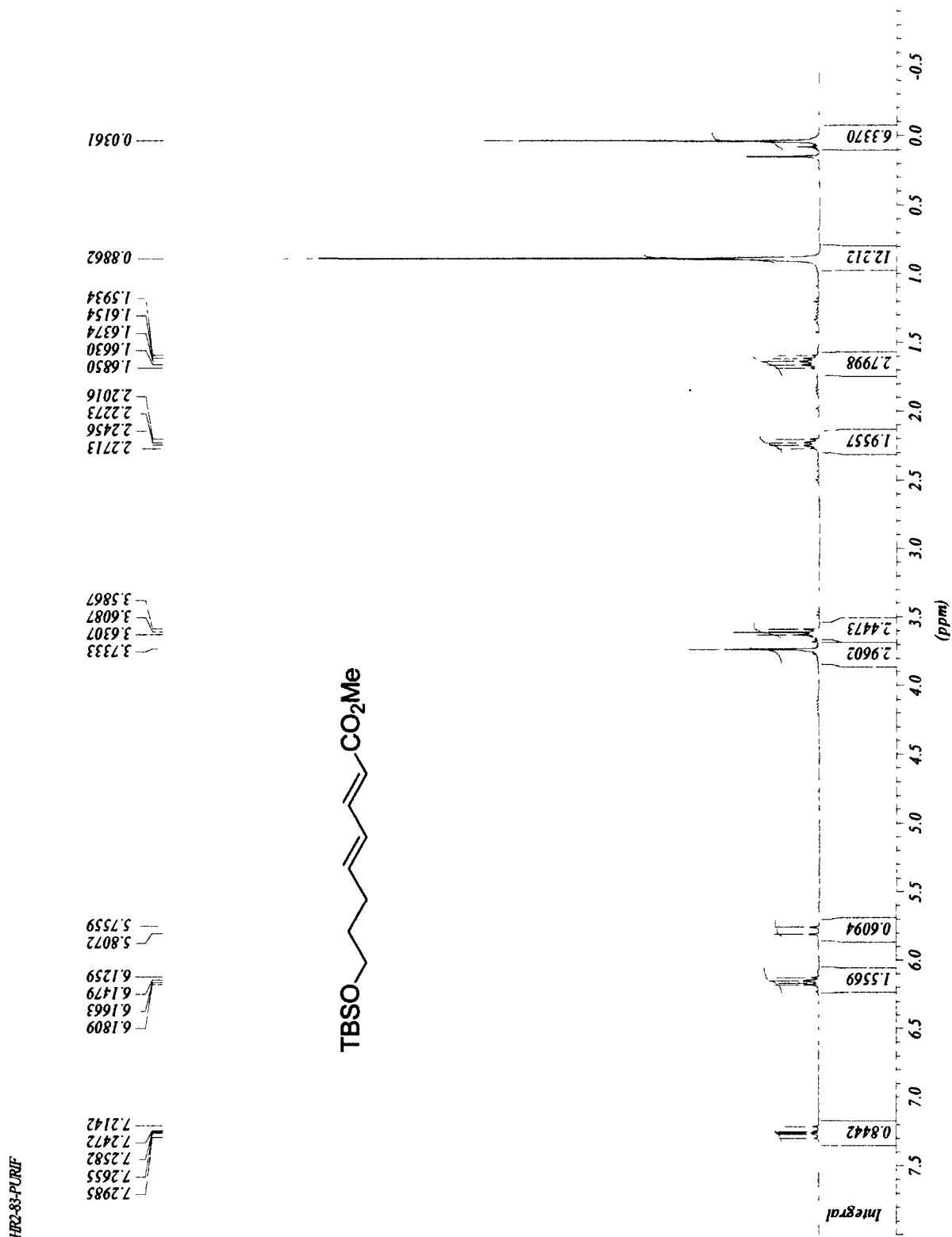
¹H NMR of alcohol Z,E-3-43

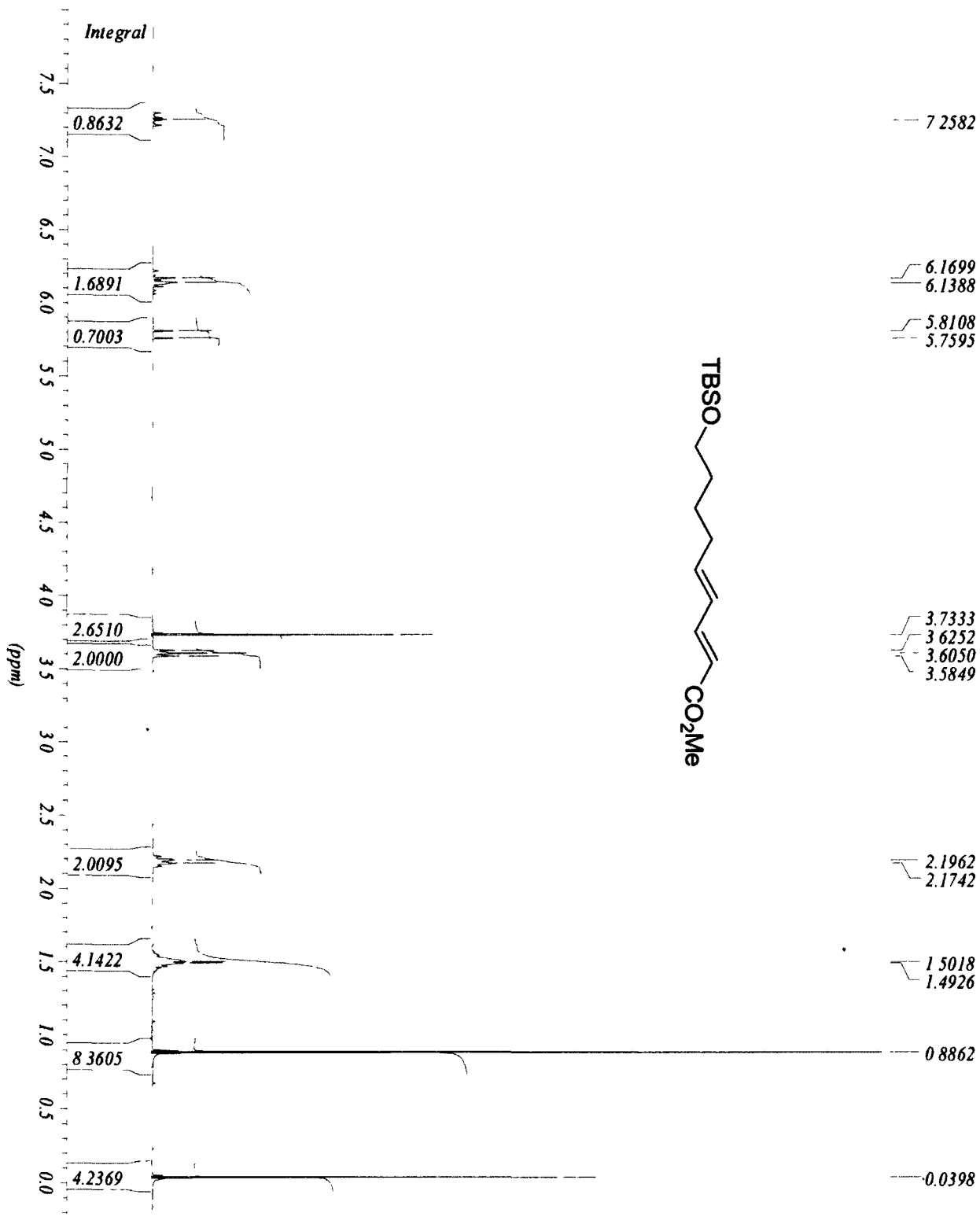


¹³C NMR of alcohol *Z,E*-3-43



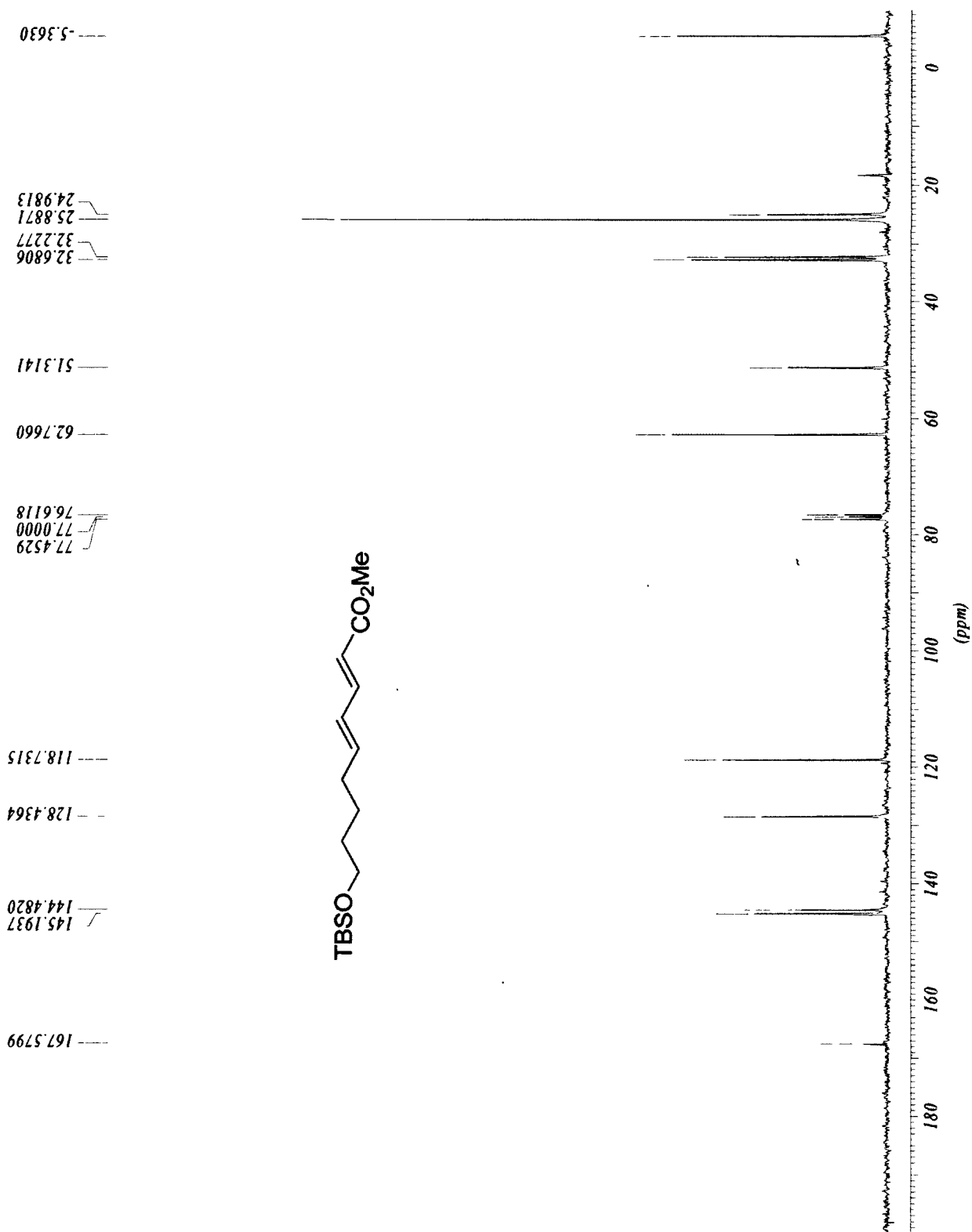
¹H NMR of silyl ether *E,E*-3-49



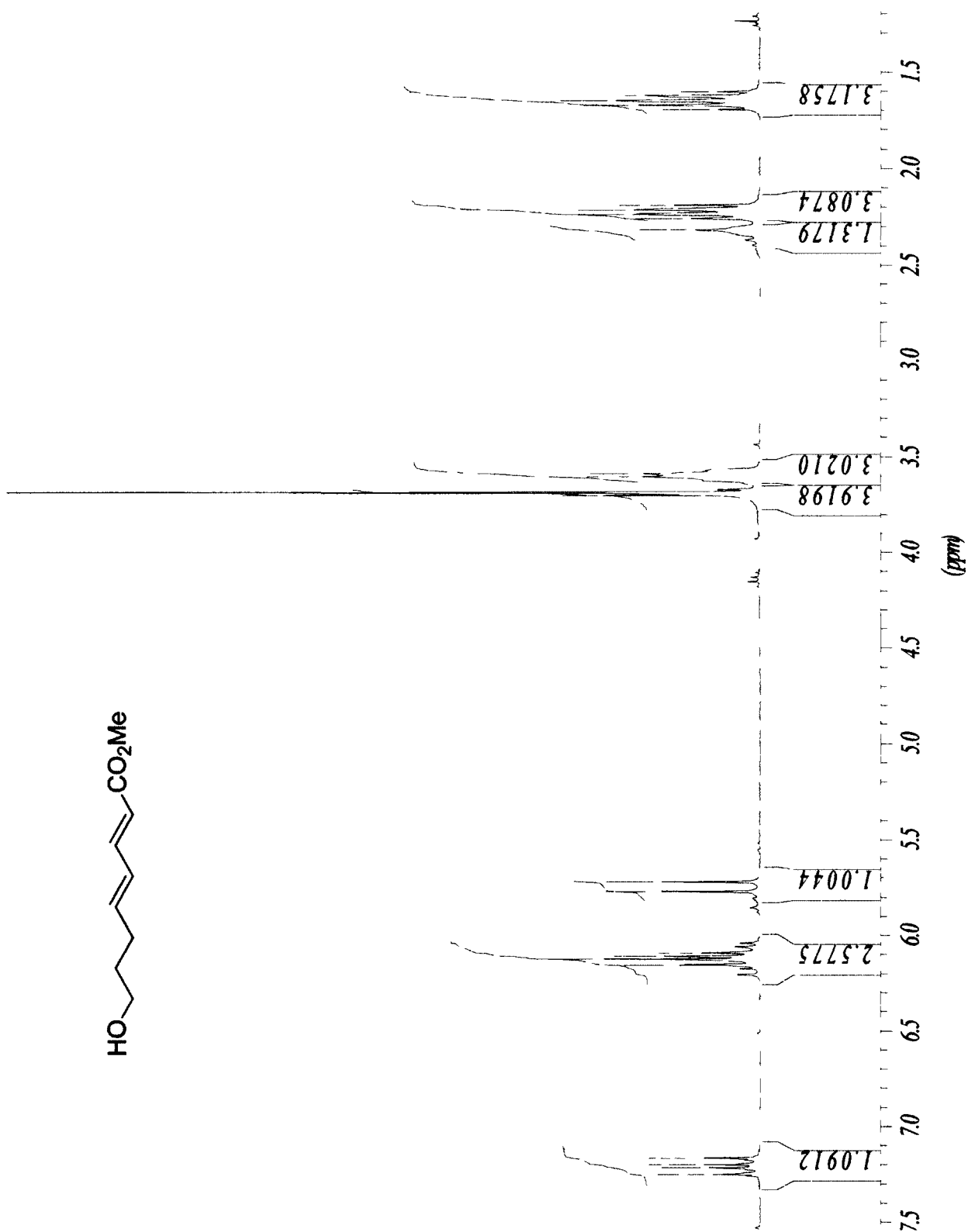


¹H NMR of silyl ether *E,E*-3-50

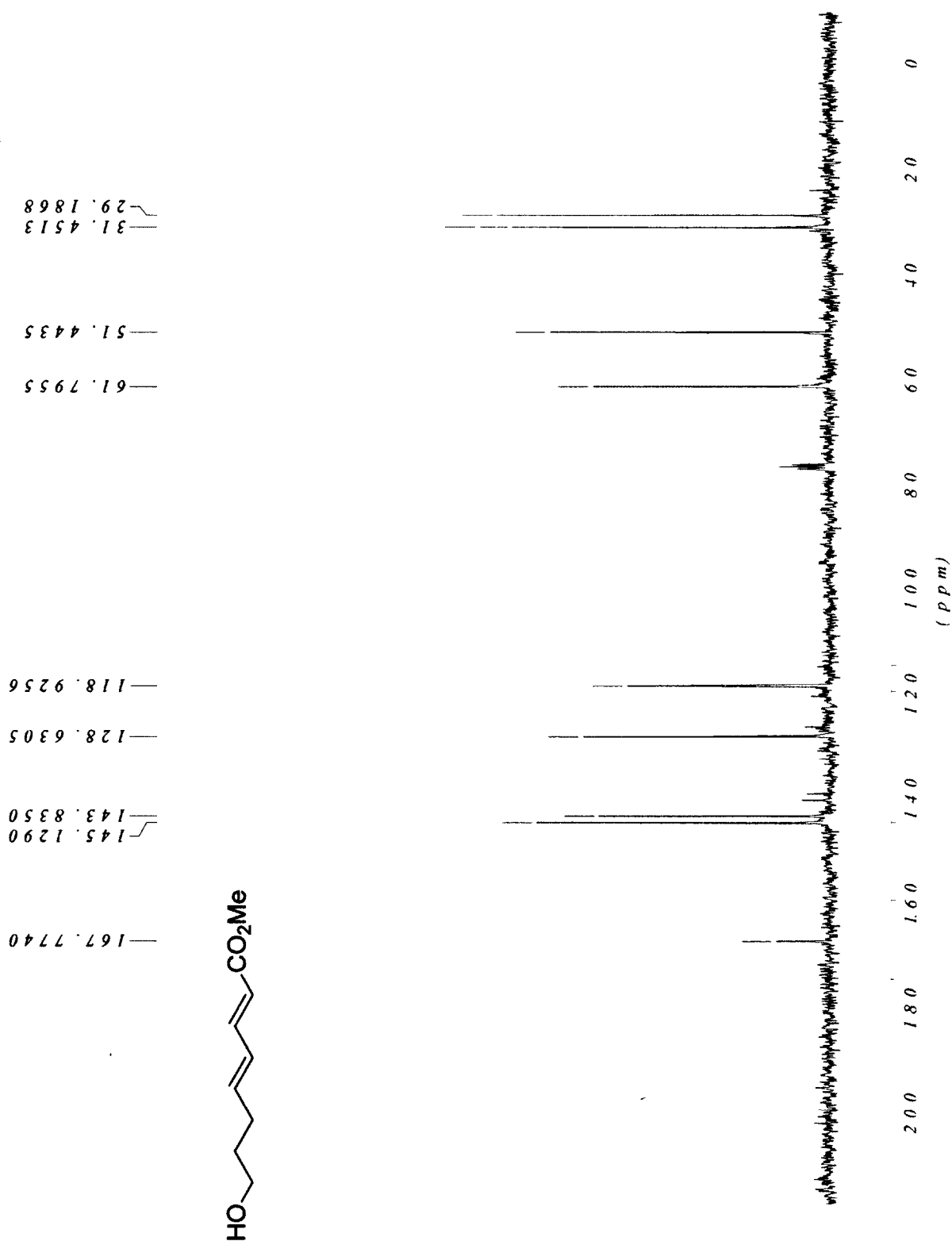
¹³C NMR of silyl ether *E,E*-3-50



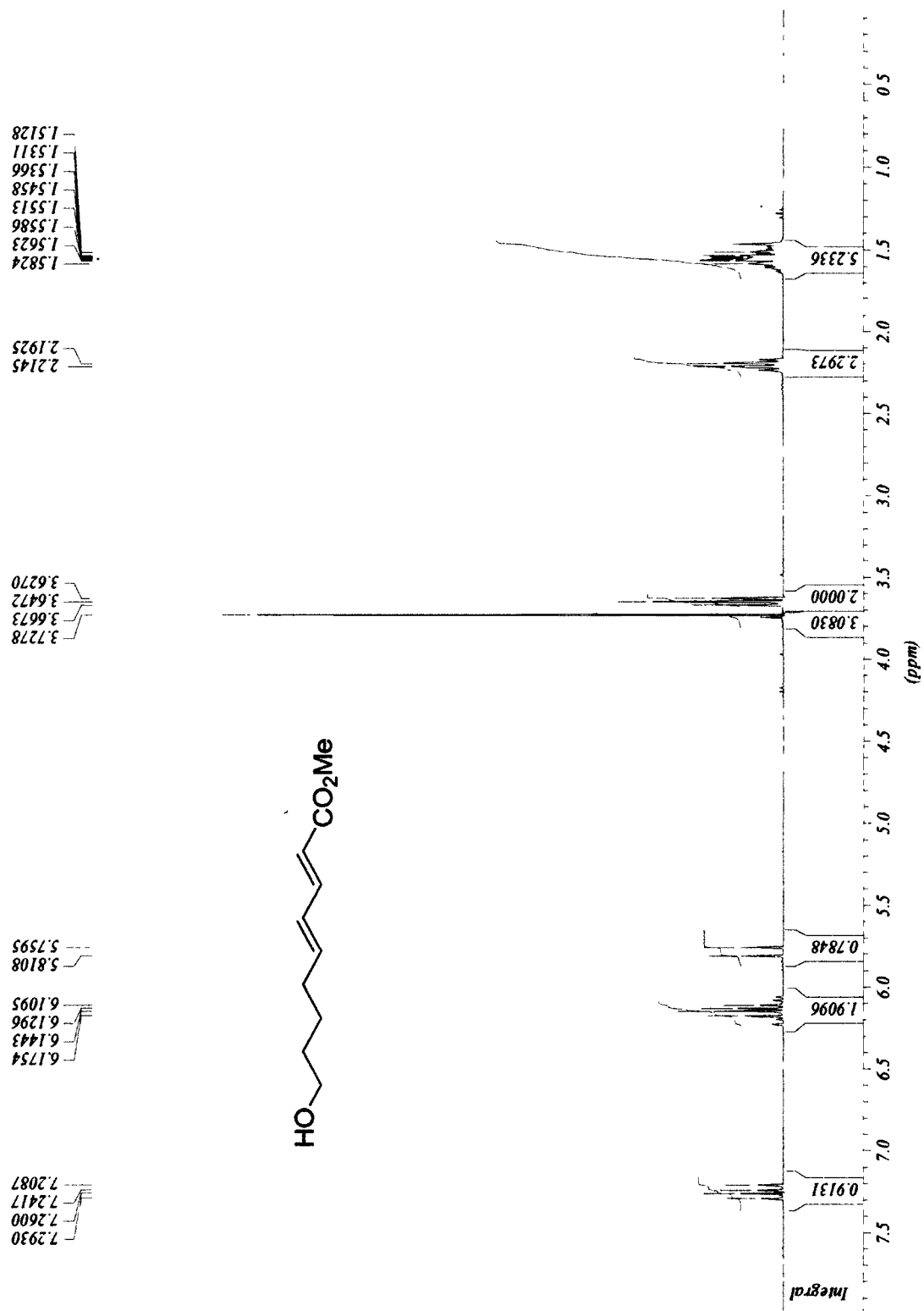
¹H NMR of alcohol *E,E*-3-51



¹³C NMR of alcohol *E,E*-3-51

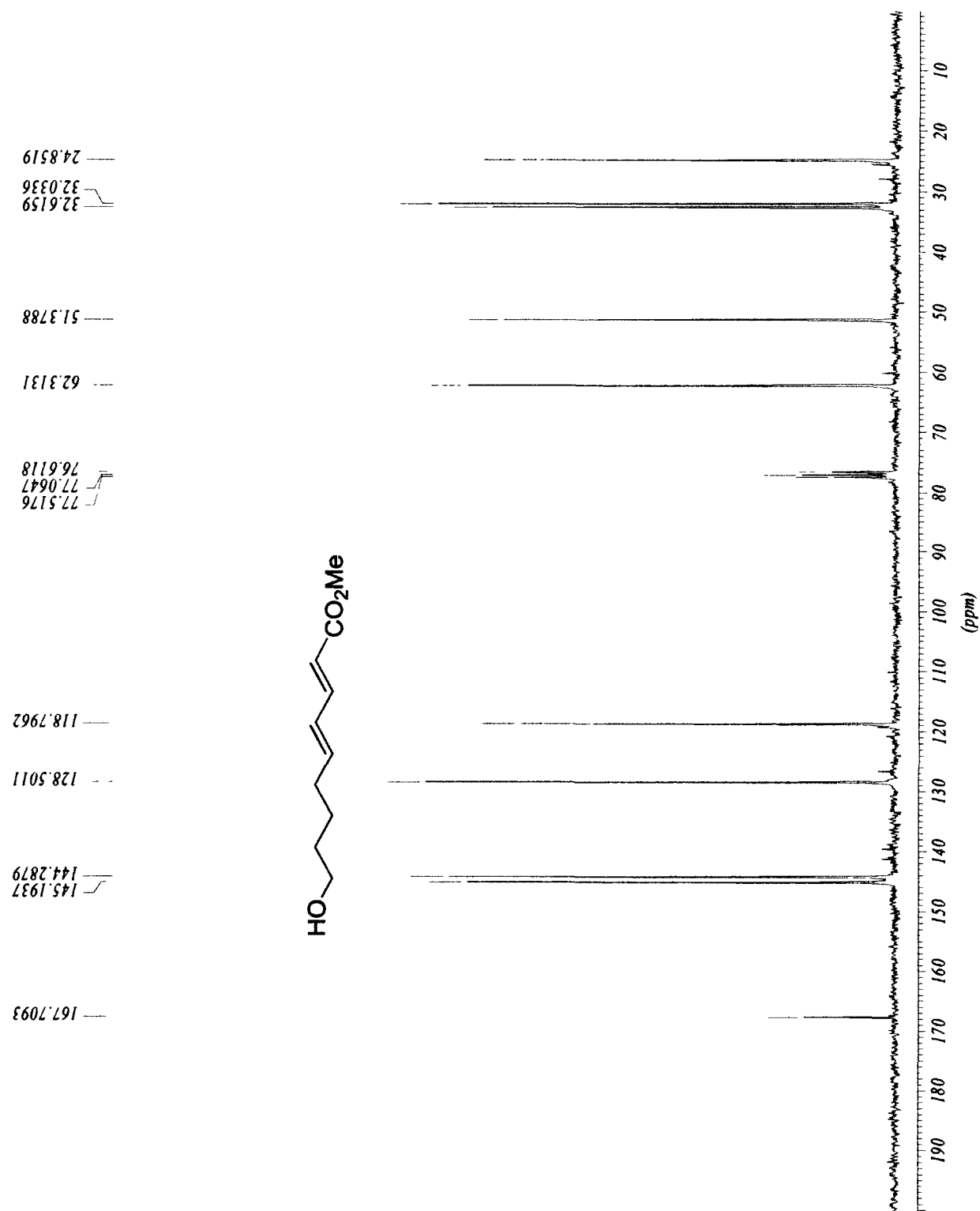


¹H NMR of alcohol *E,E*-3-52

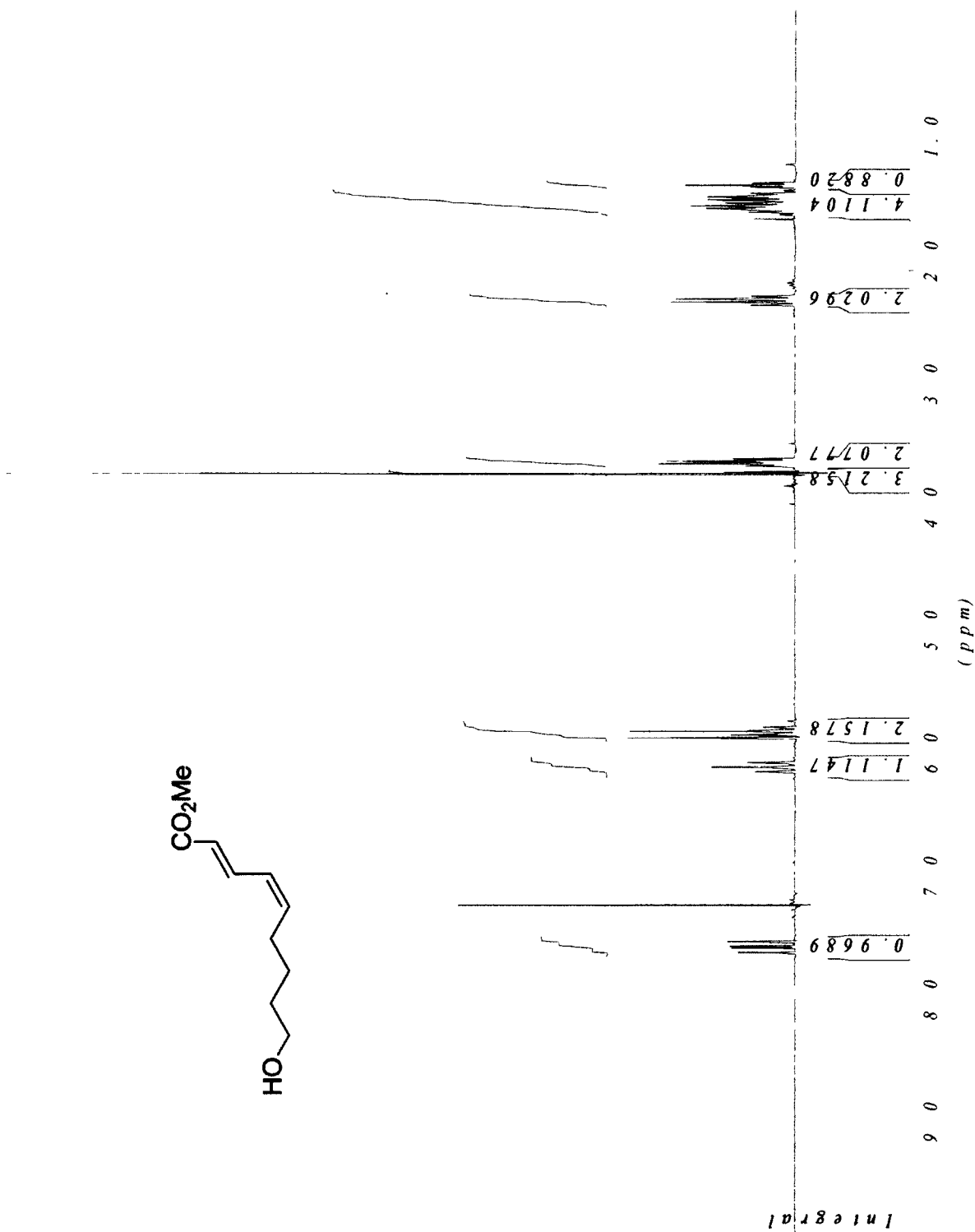
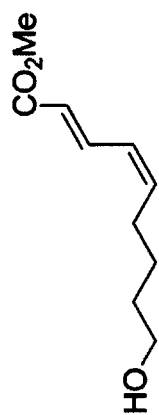


HR3-32

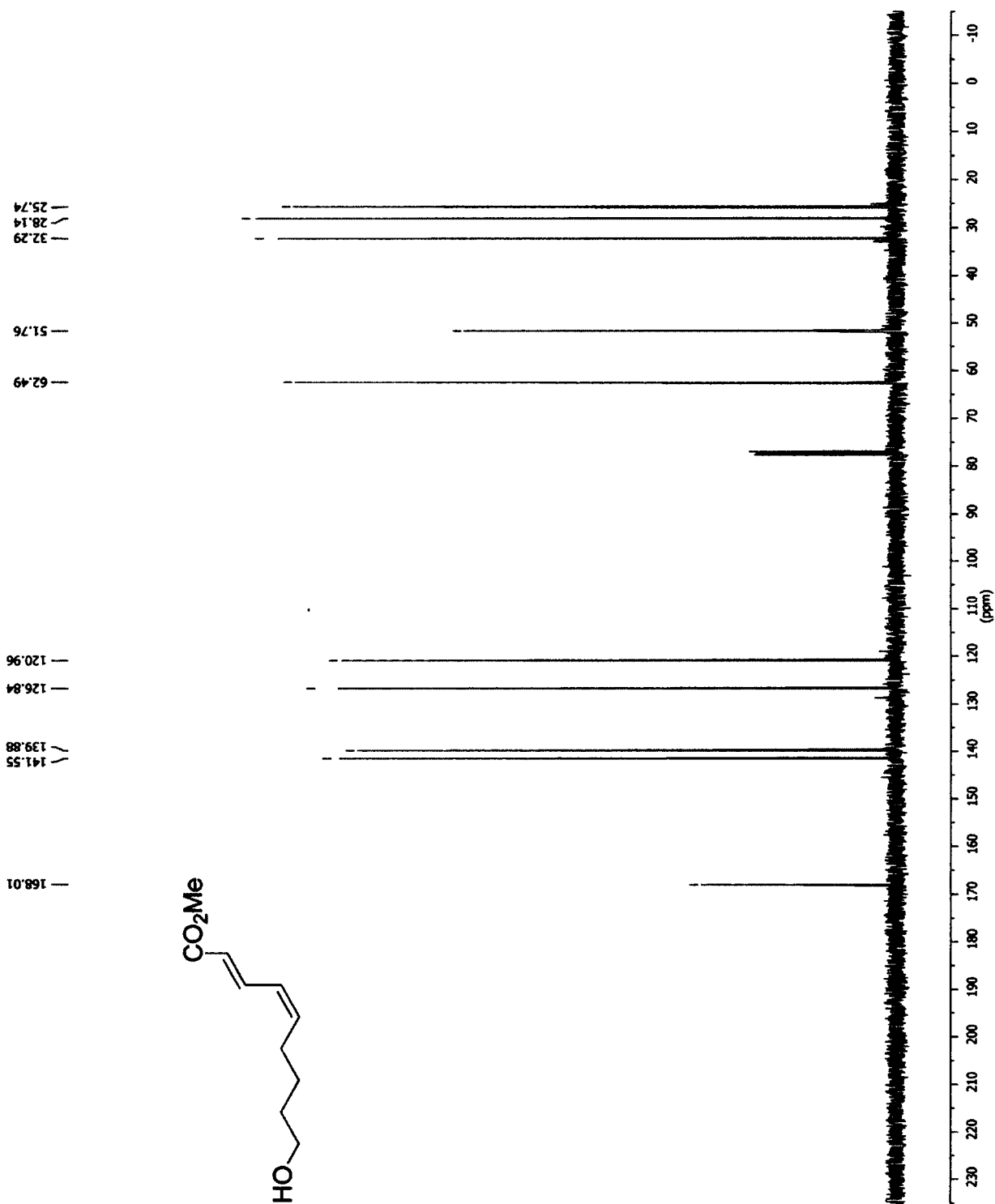
¹³C NMR of alcohol *E,E*-3-52



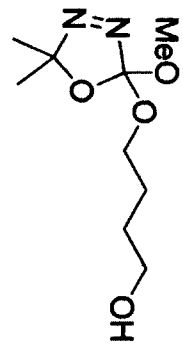
¹H NMR of alcohol Z,E-3-52



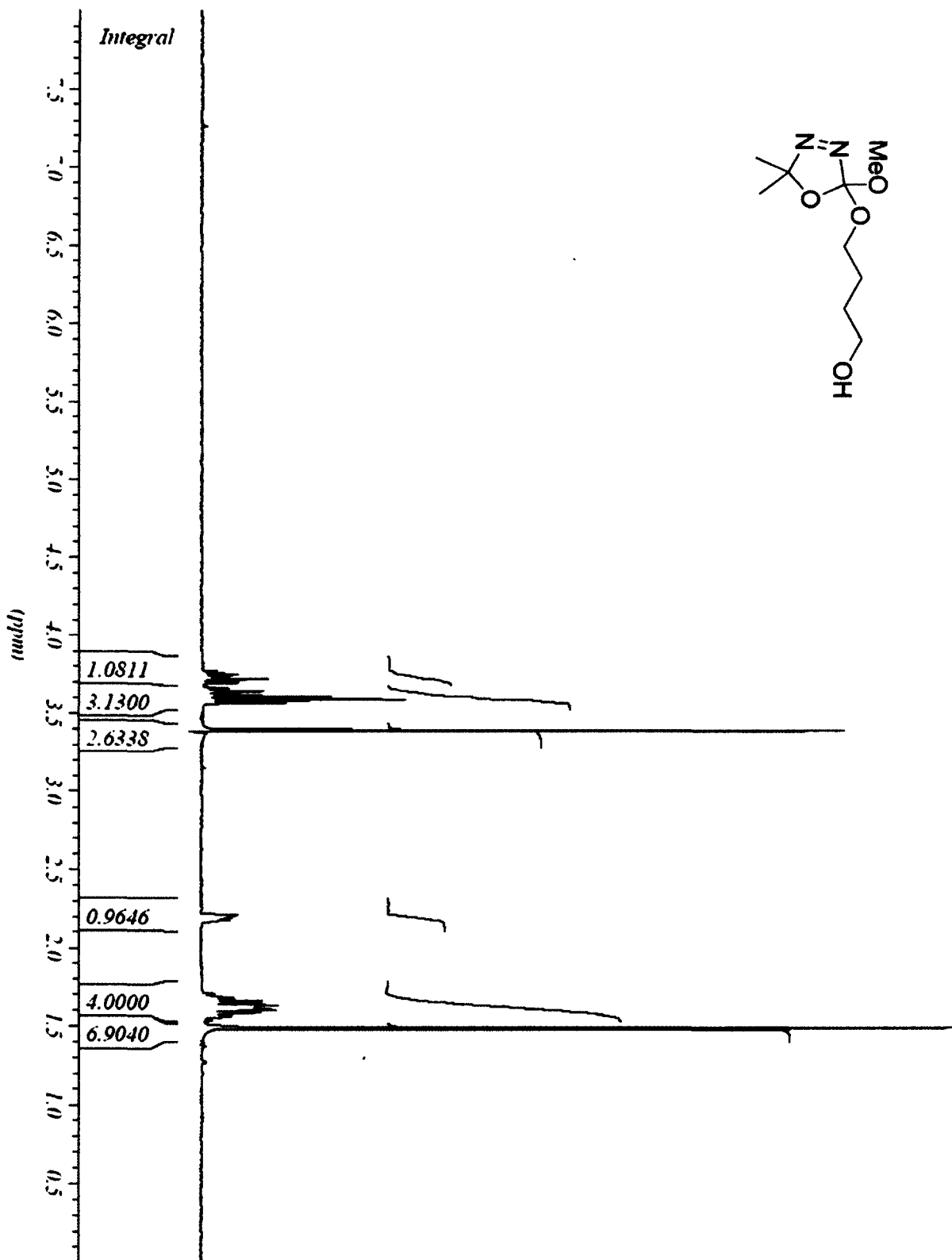
¹³C NMR of alcohol Z,E-3-52



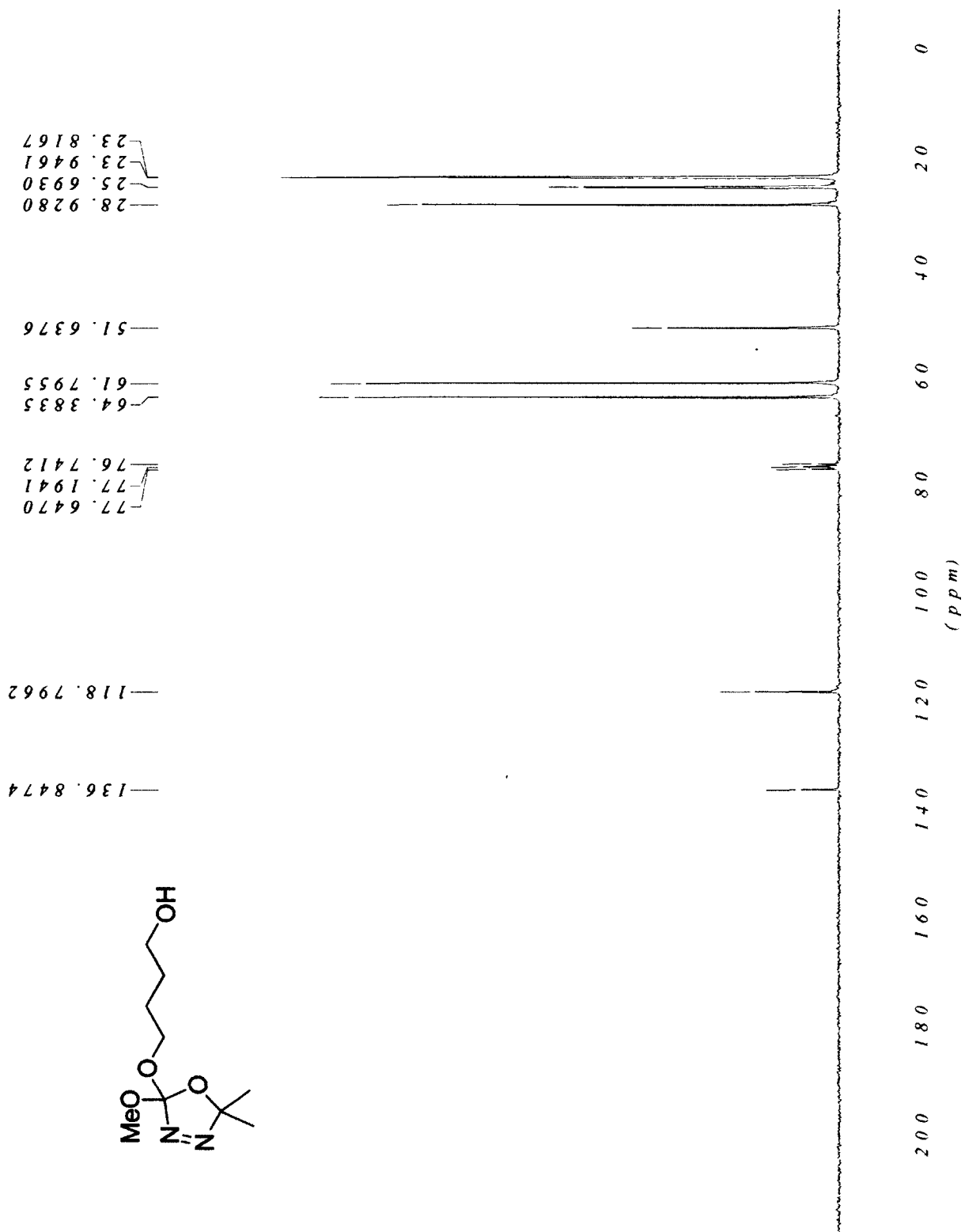
¹H NMR of alcohol 3-56



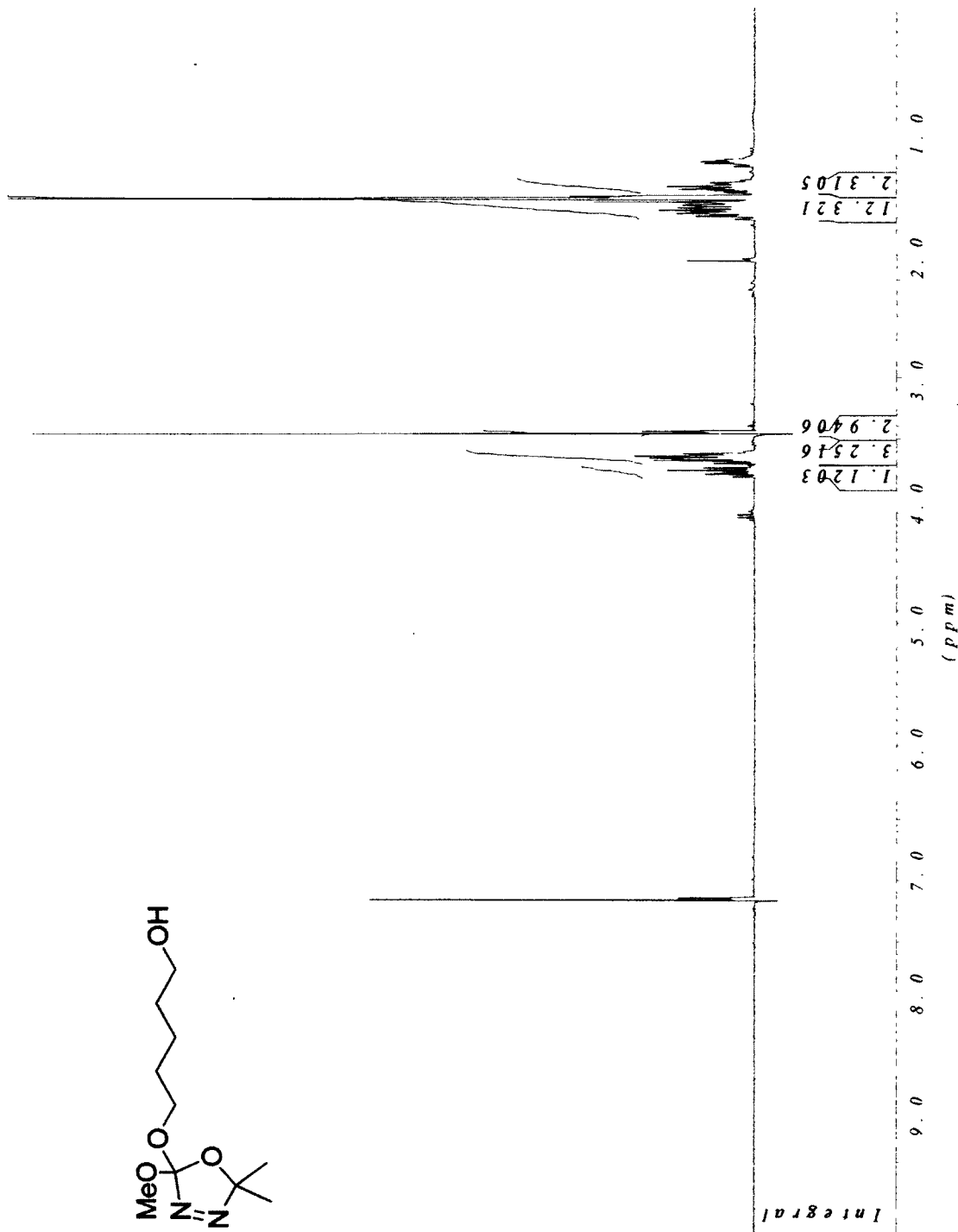
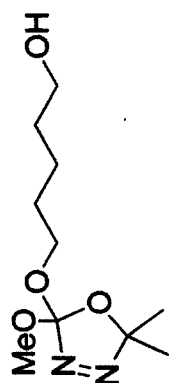
377



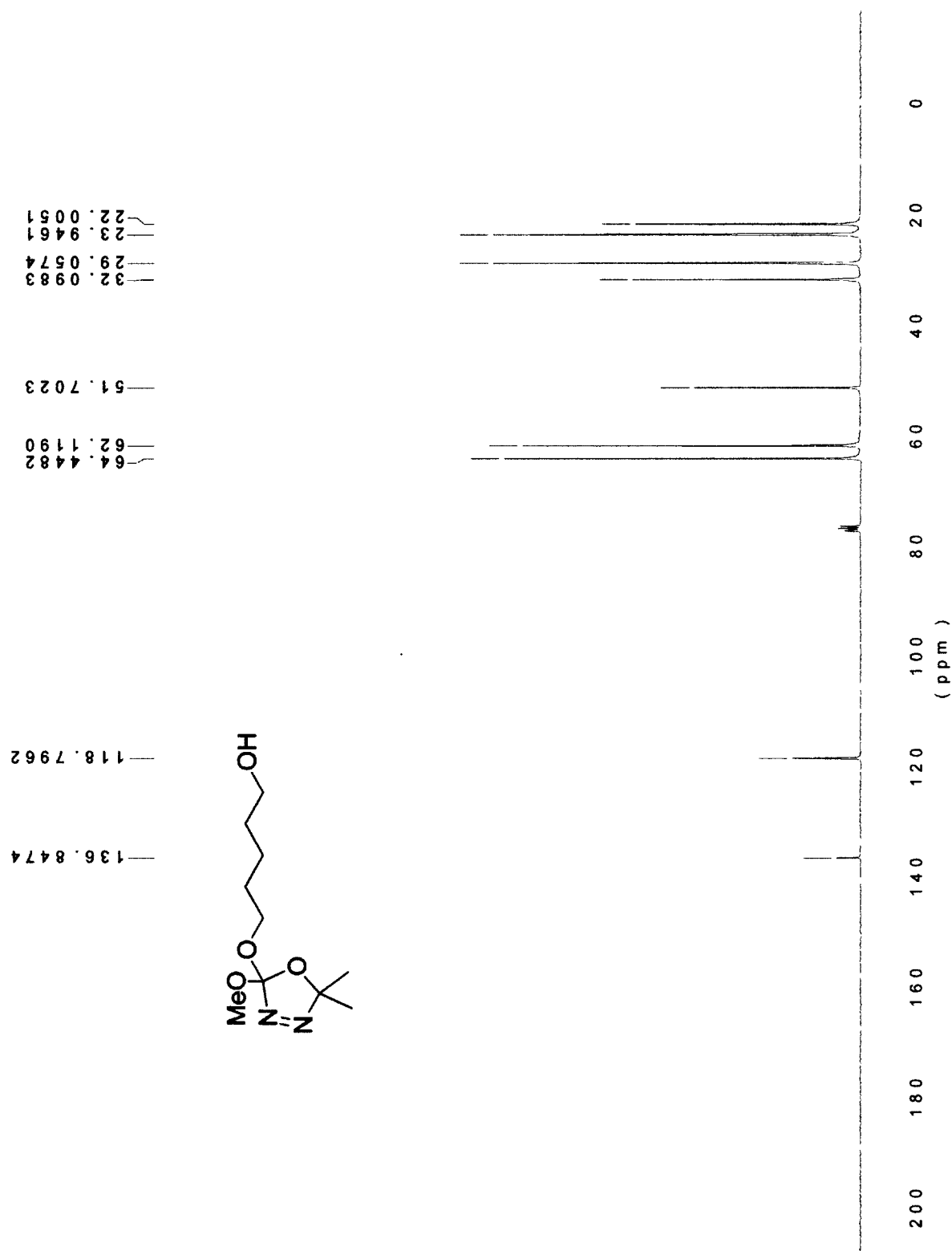
¹³C NMR of alcohol 3-56



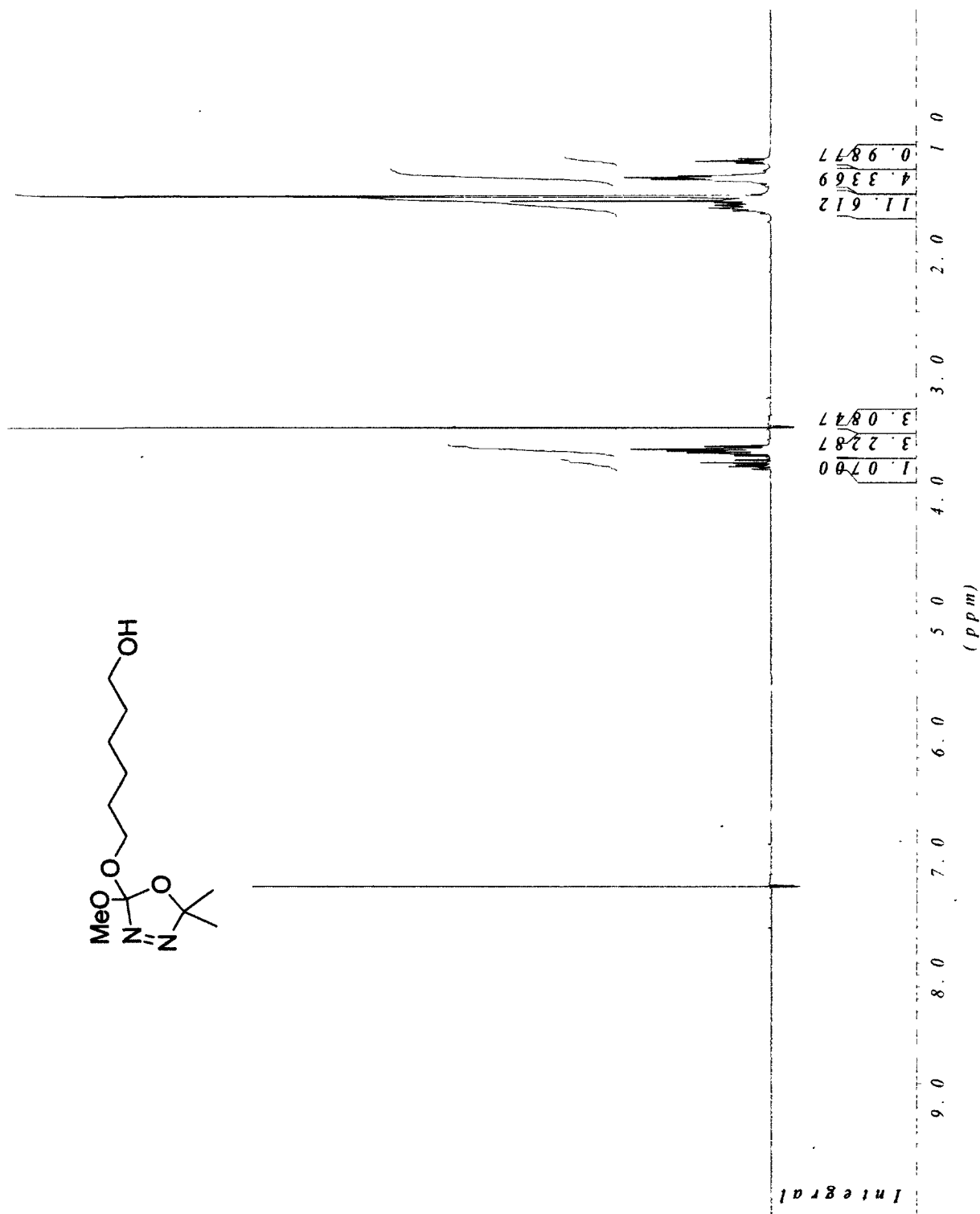
¹H NMR of alcohol 3-57

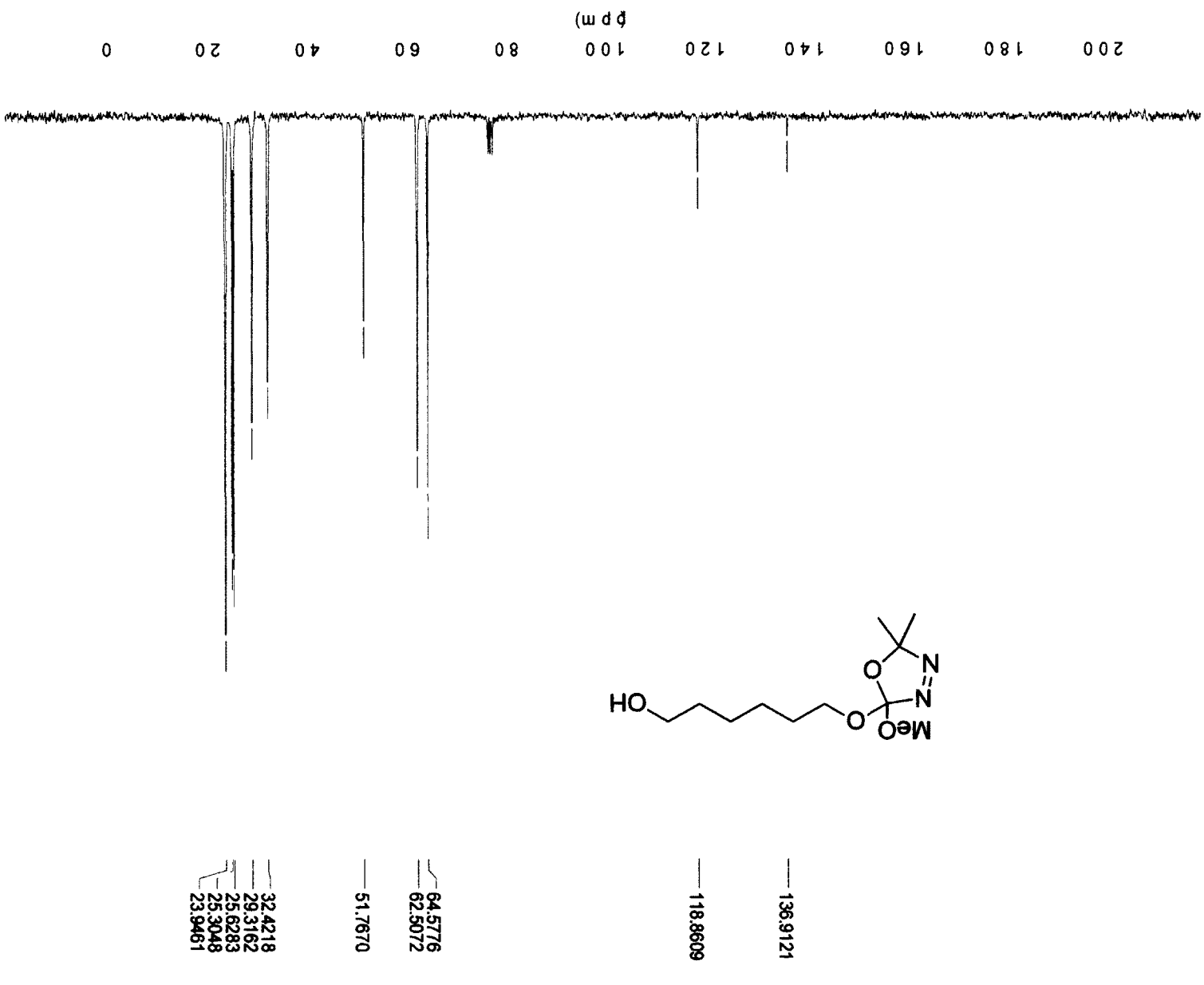
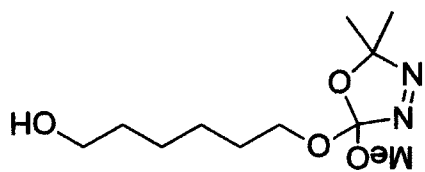


¹³C NMR of alcohol 3-57

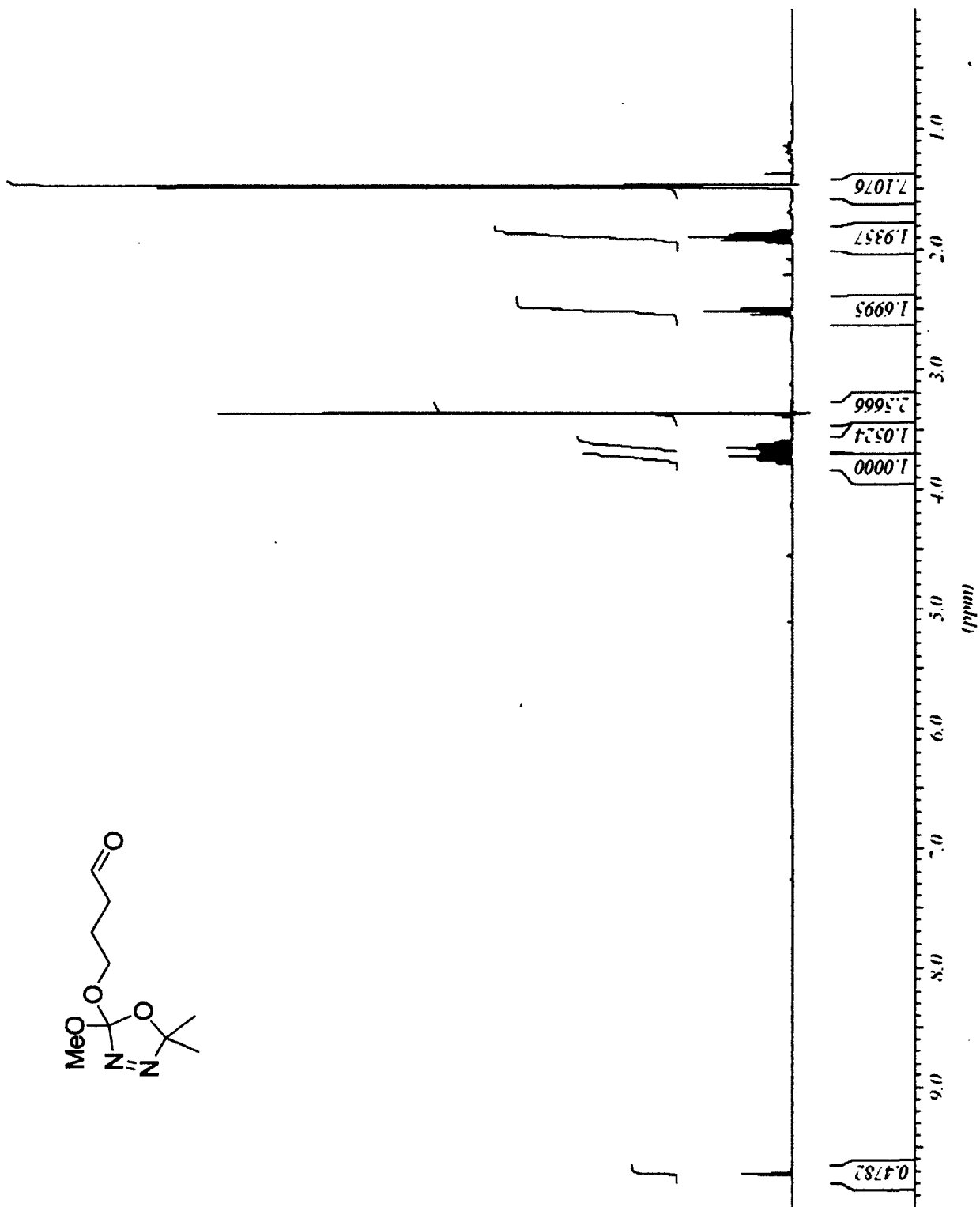


¹H NMR of alcohol 3-58

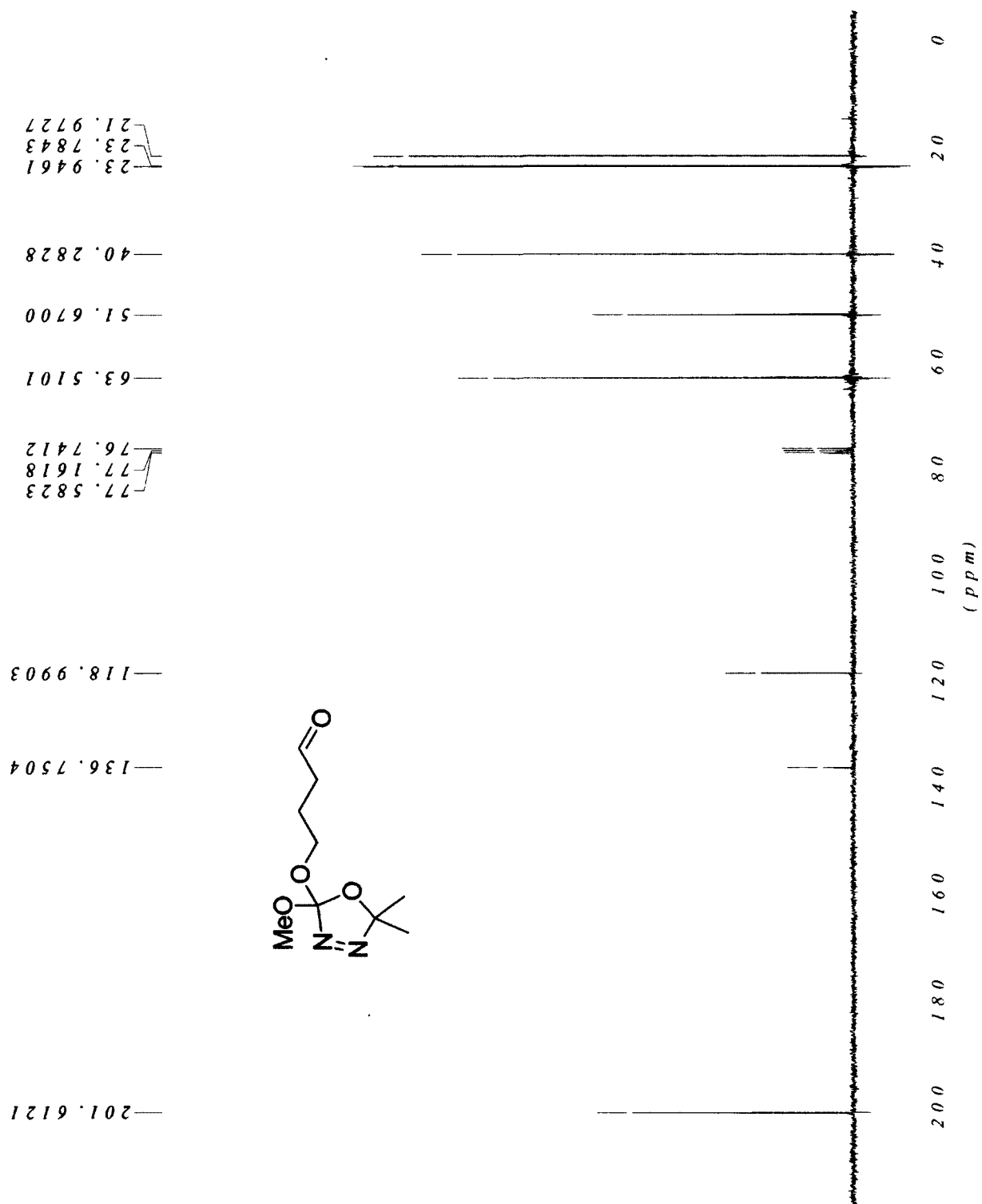




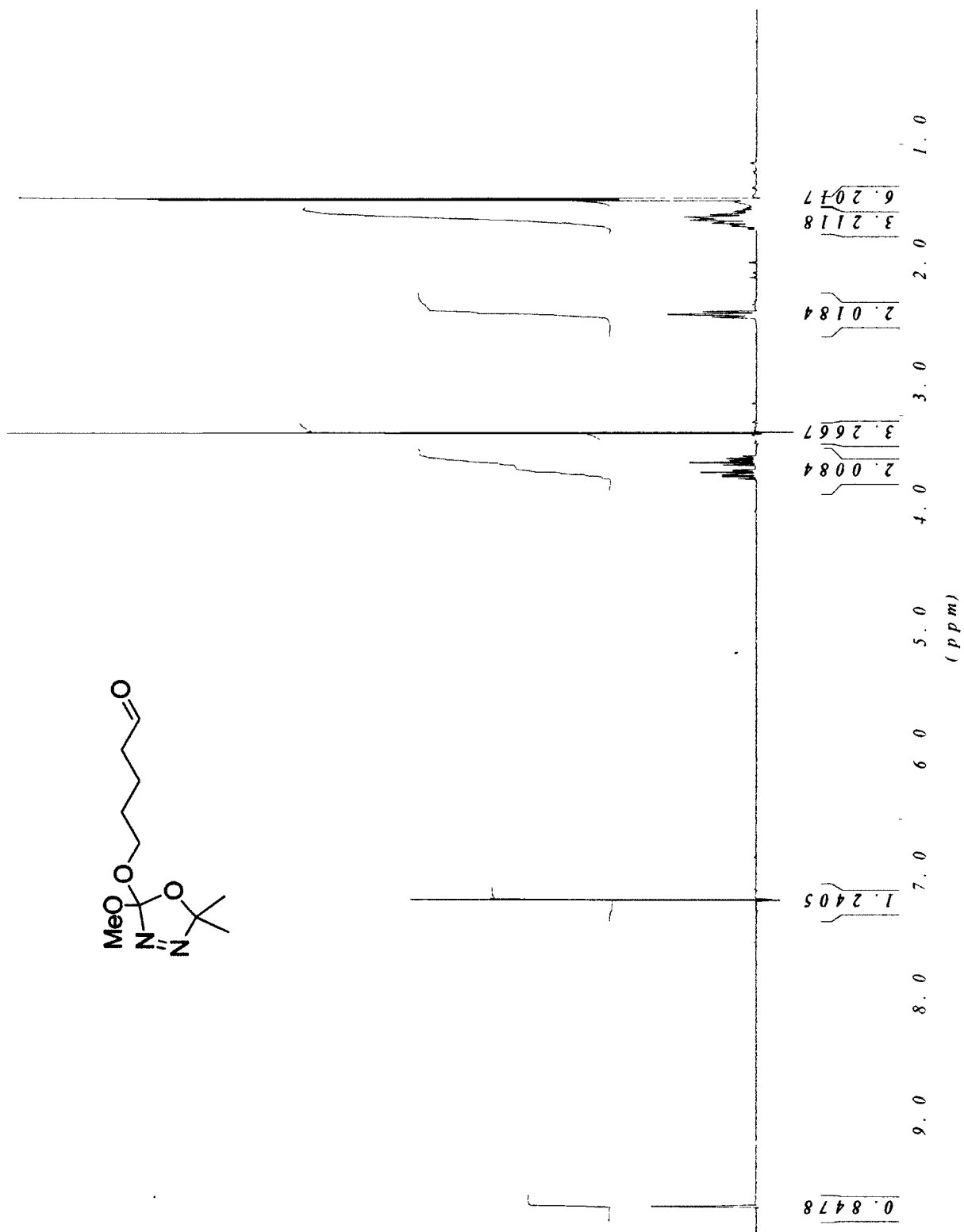
¹H NMR of aldehyde 3-59



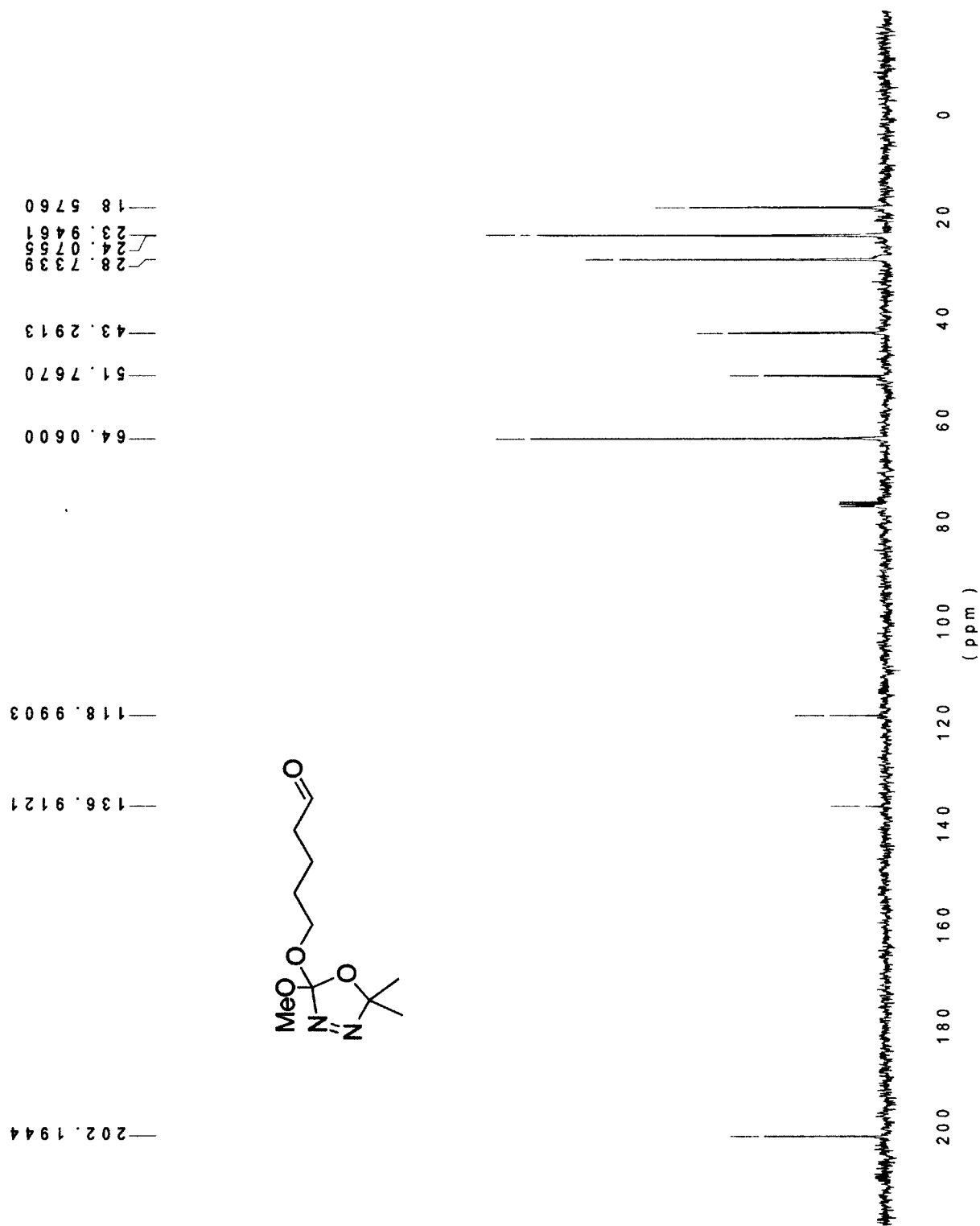
¹³C NMR of aldehyde 3-59



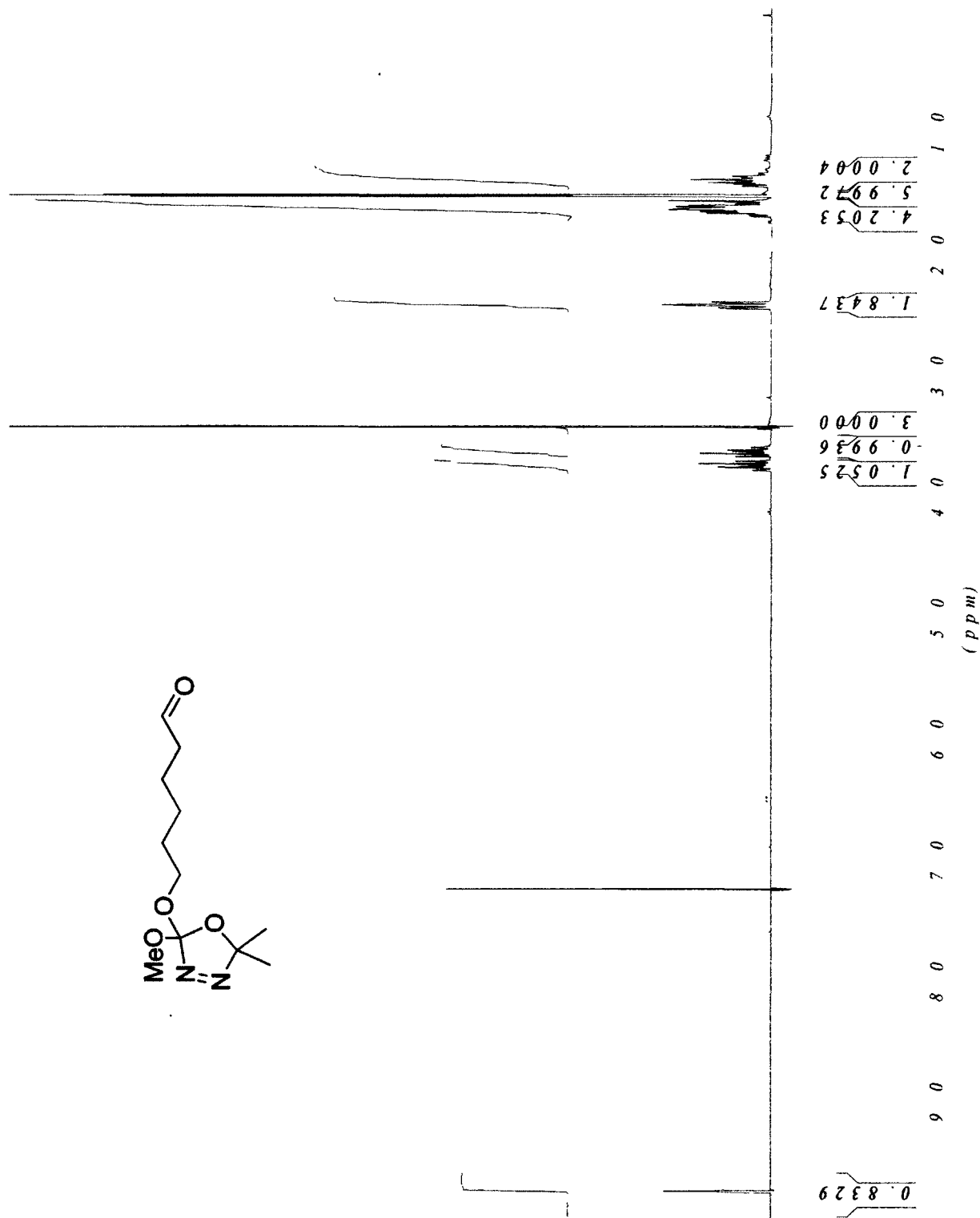
¹H NMR of aldehyde 3-60

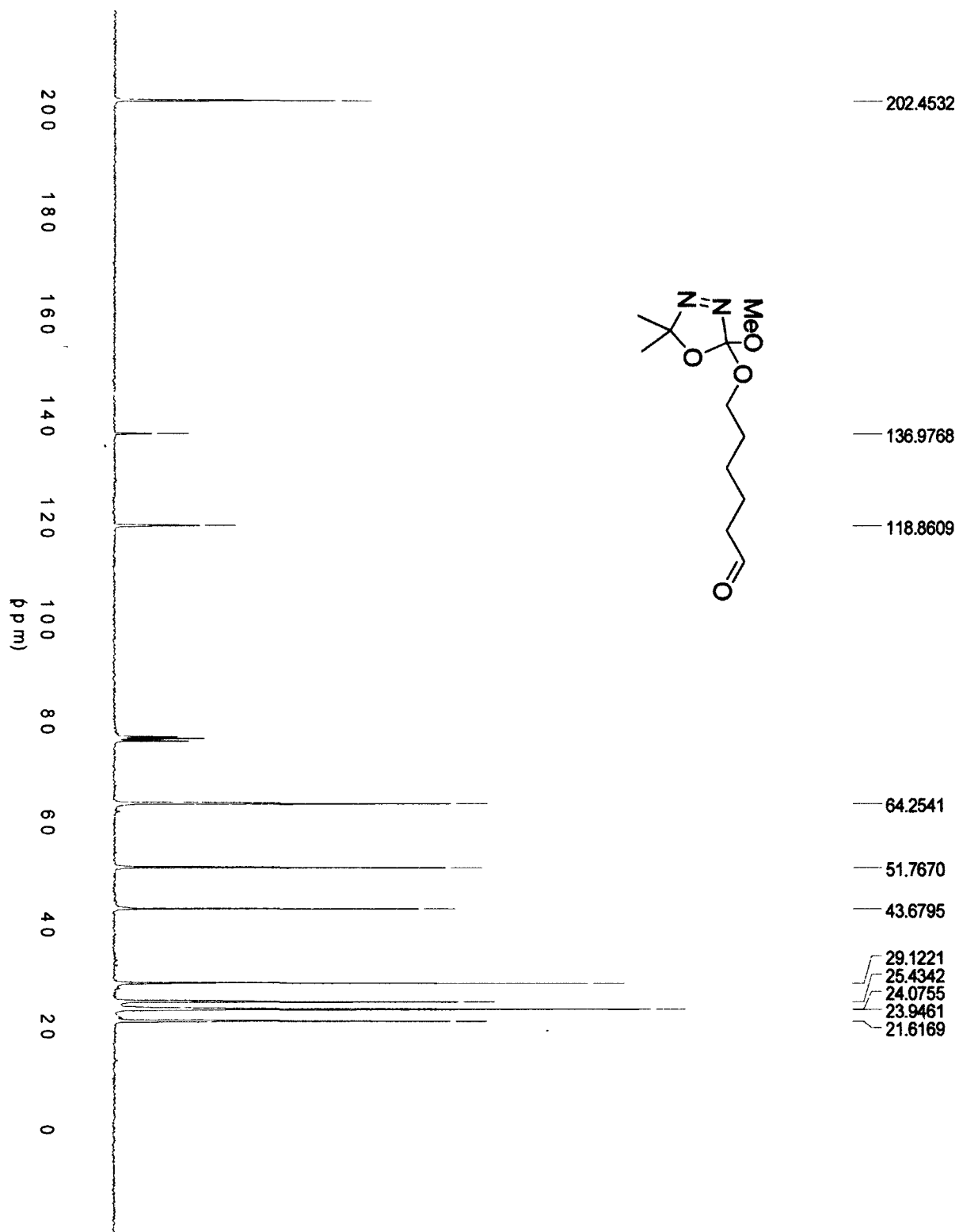


¹³C NMR of aldehyde 3-60

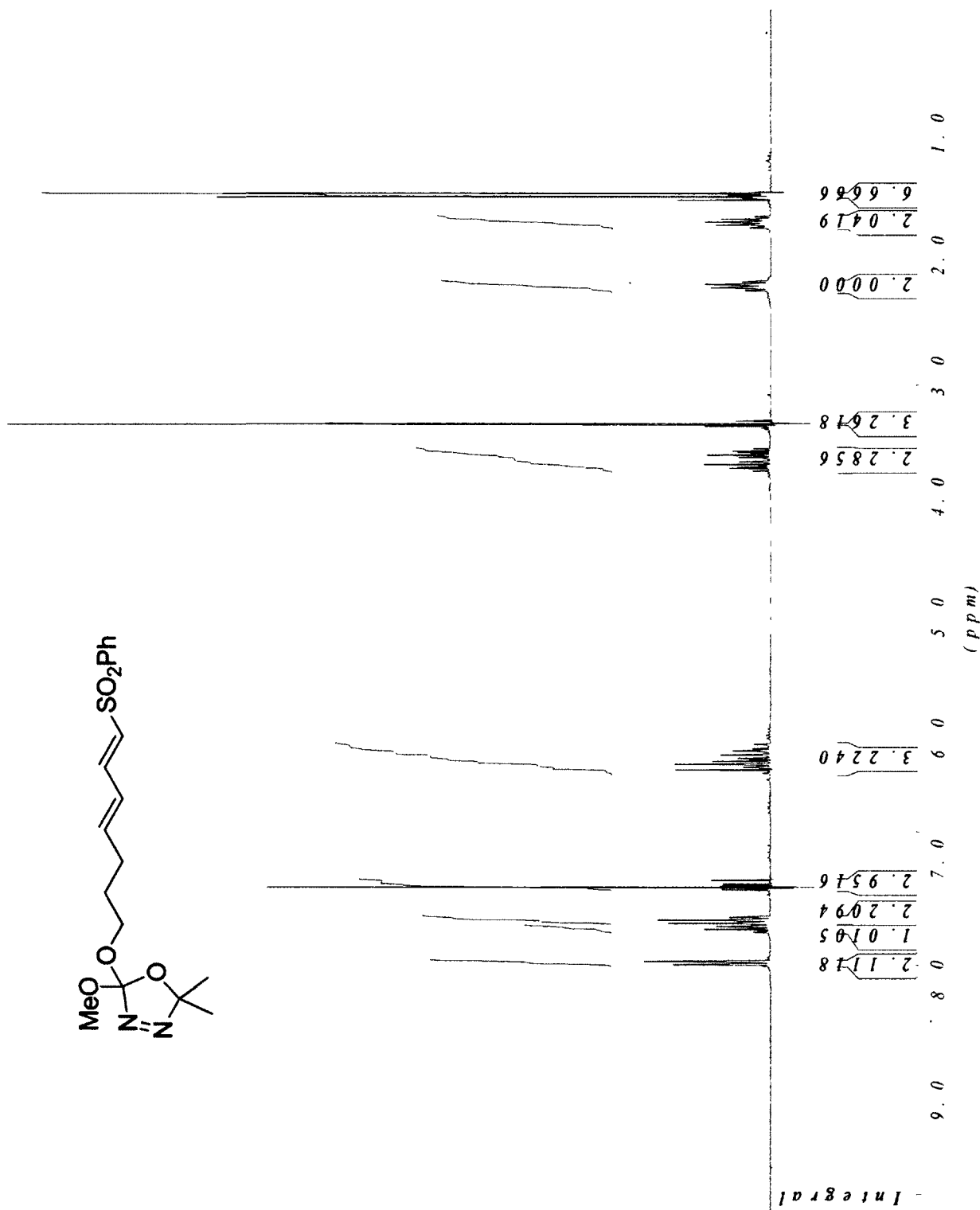


¹H NMR of aldehyde 3-61

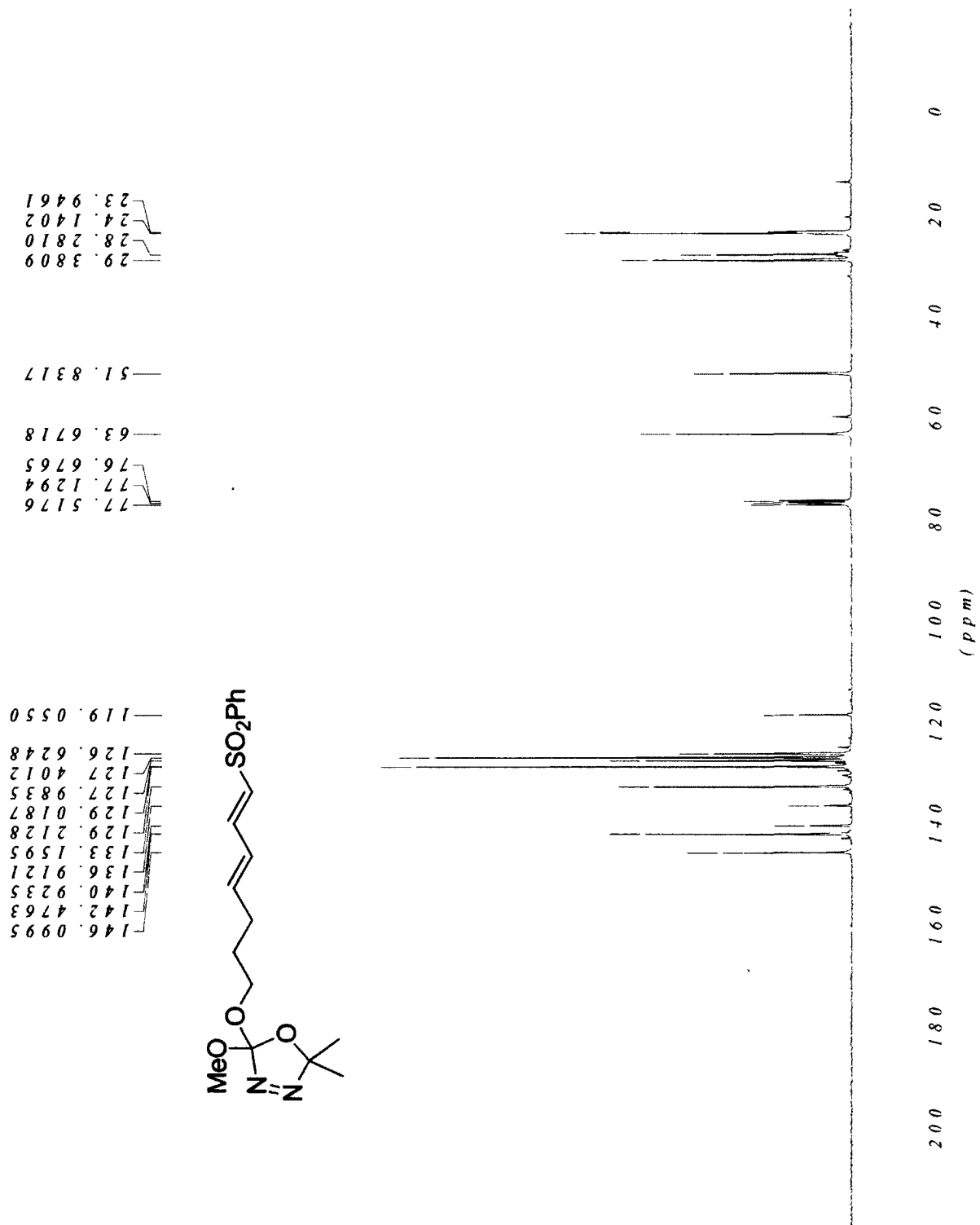




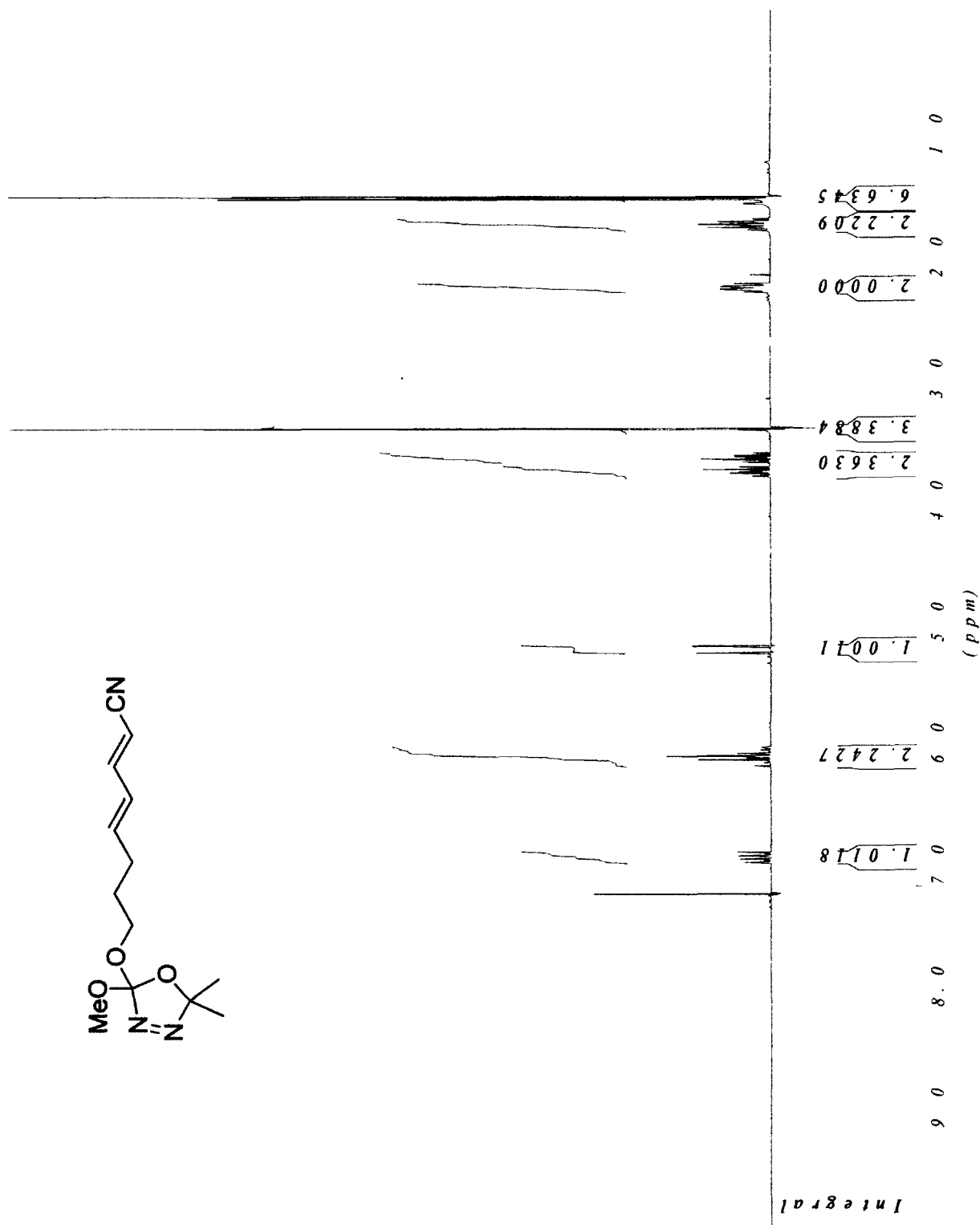
¹H NMR of 1-sulfone-diene *E,E*-3-62



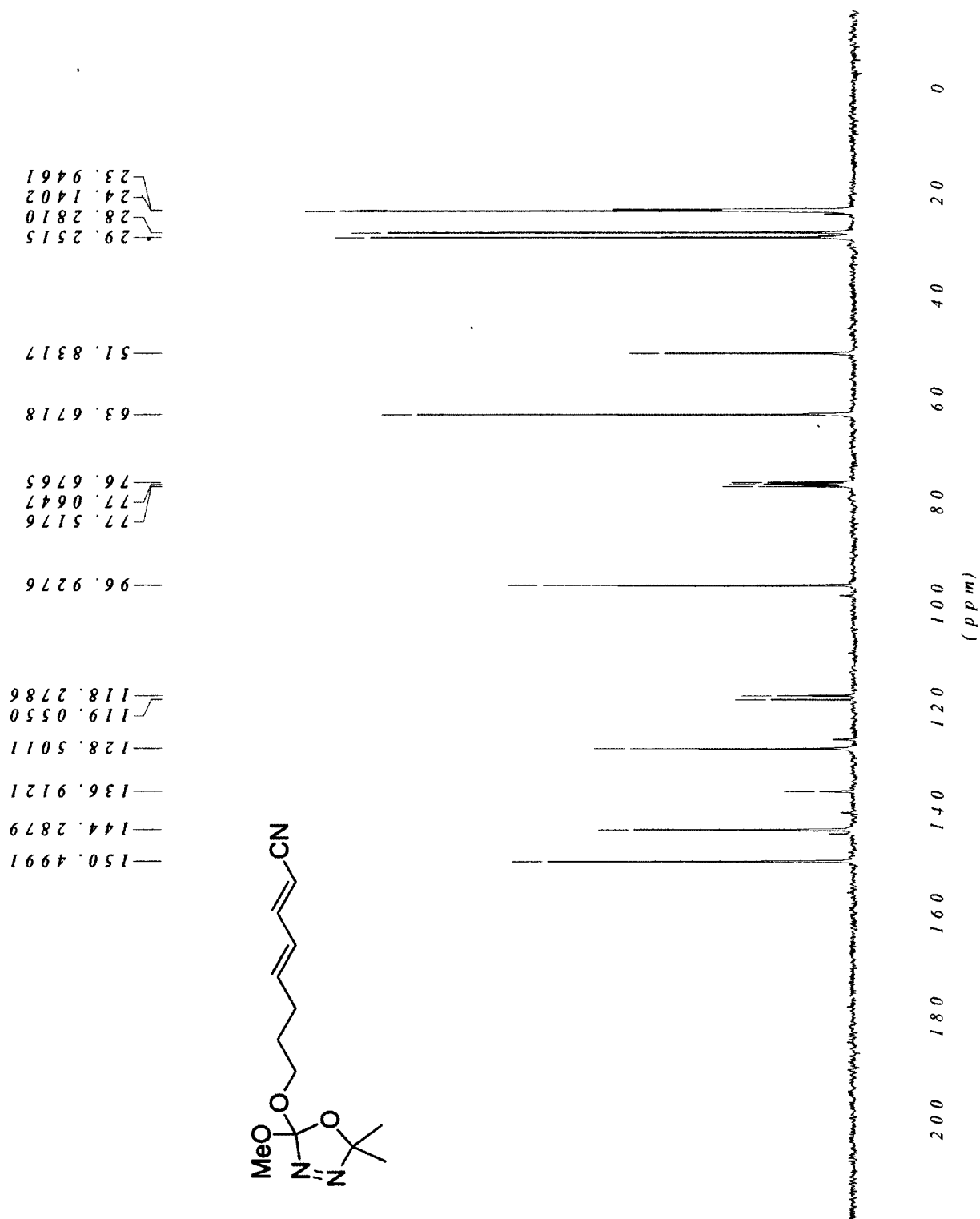
¹³C NMR of 1-sulfone-diene *E,E*-3-62



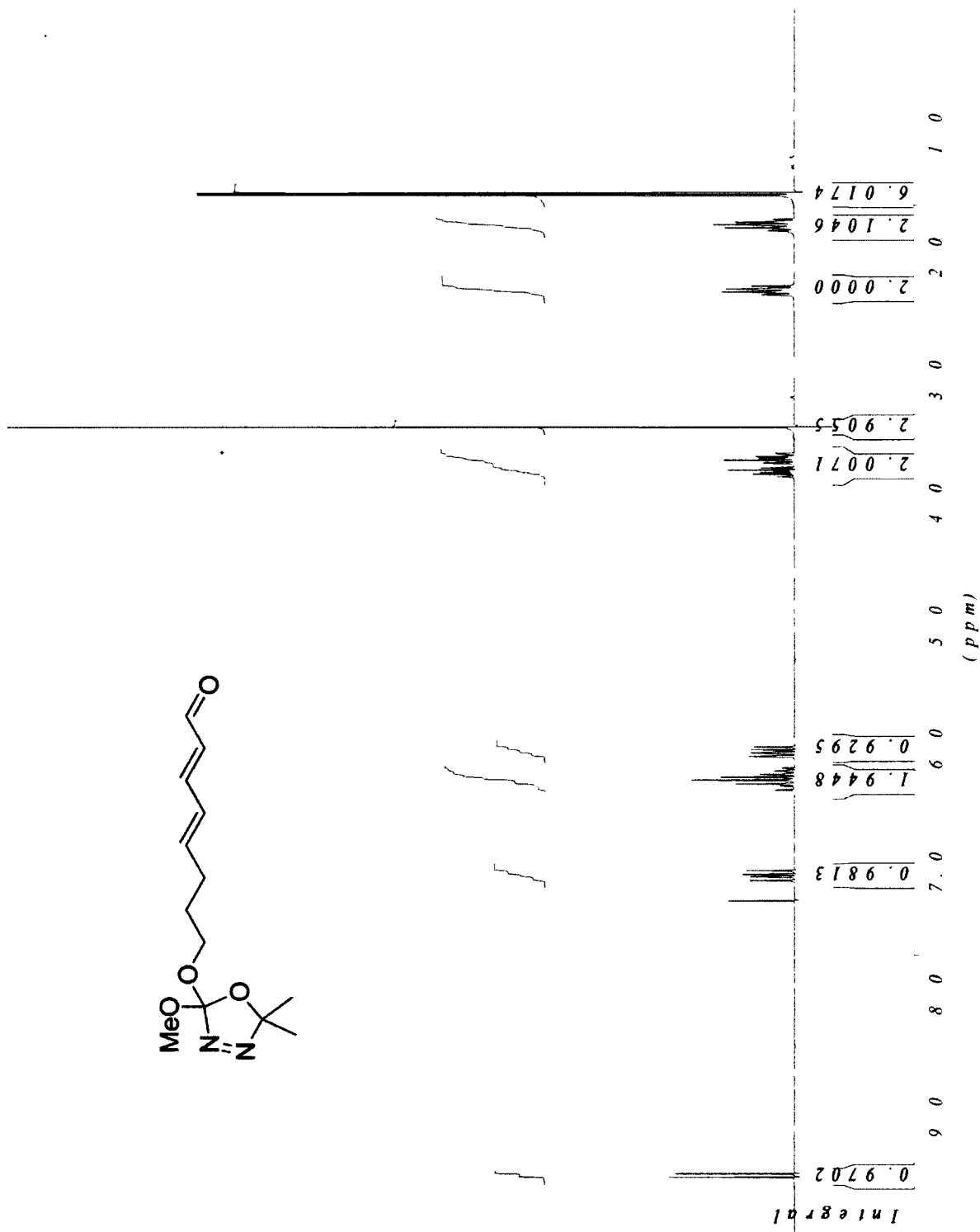
¹H NMR of 1-cyano-diene *E,E*-3-63



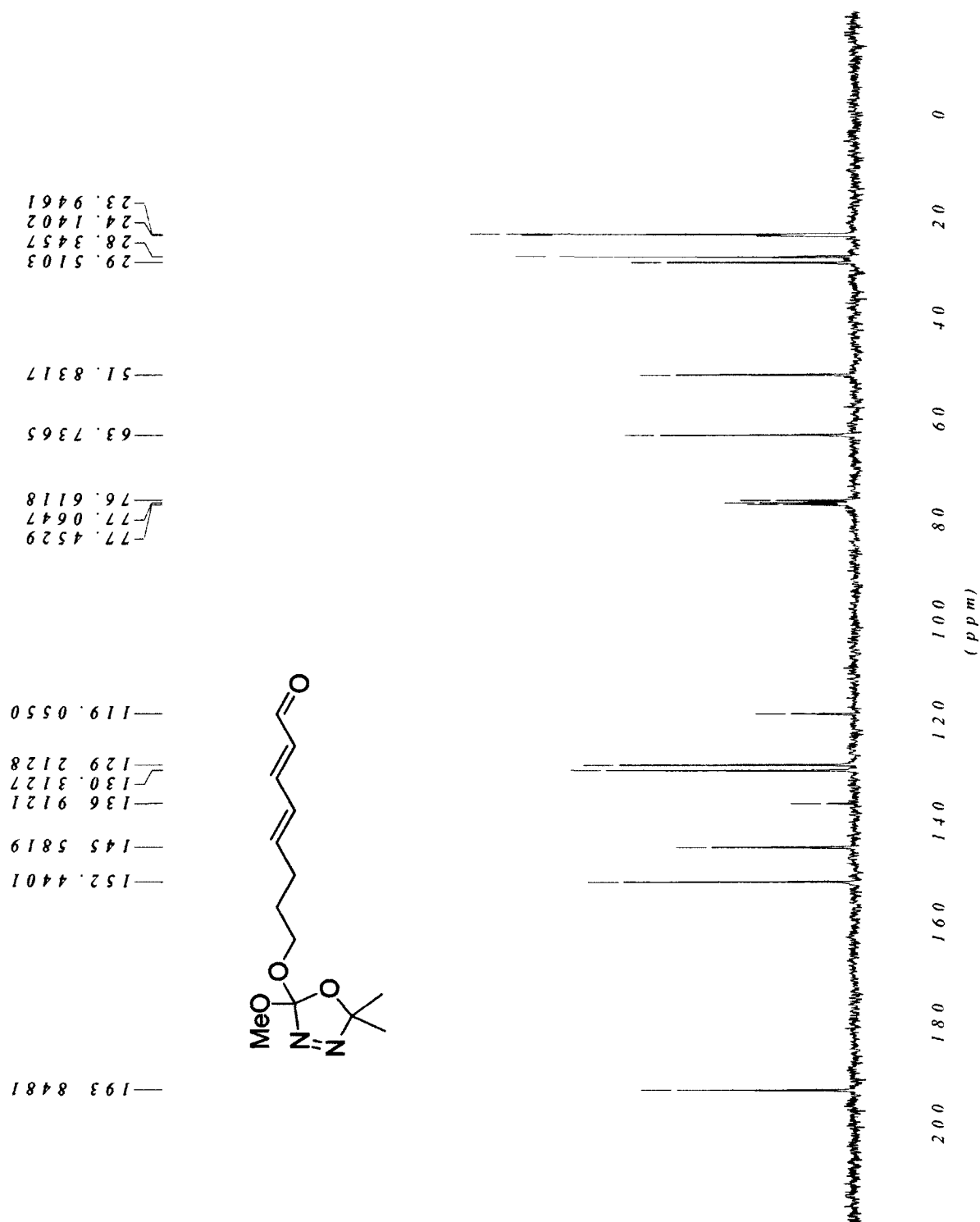
¹³C NMR of 1-cyano-diene *E,E*-3-63



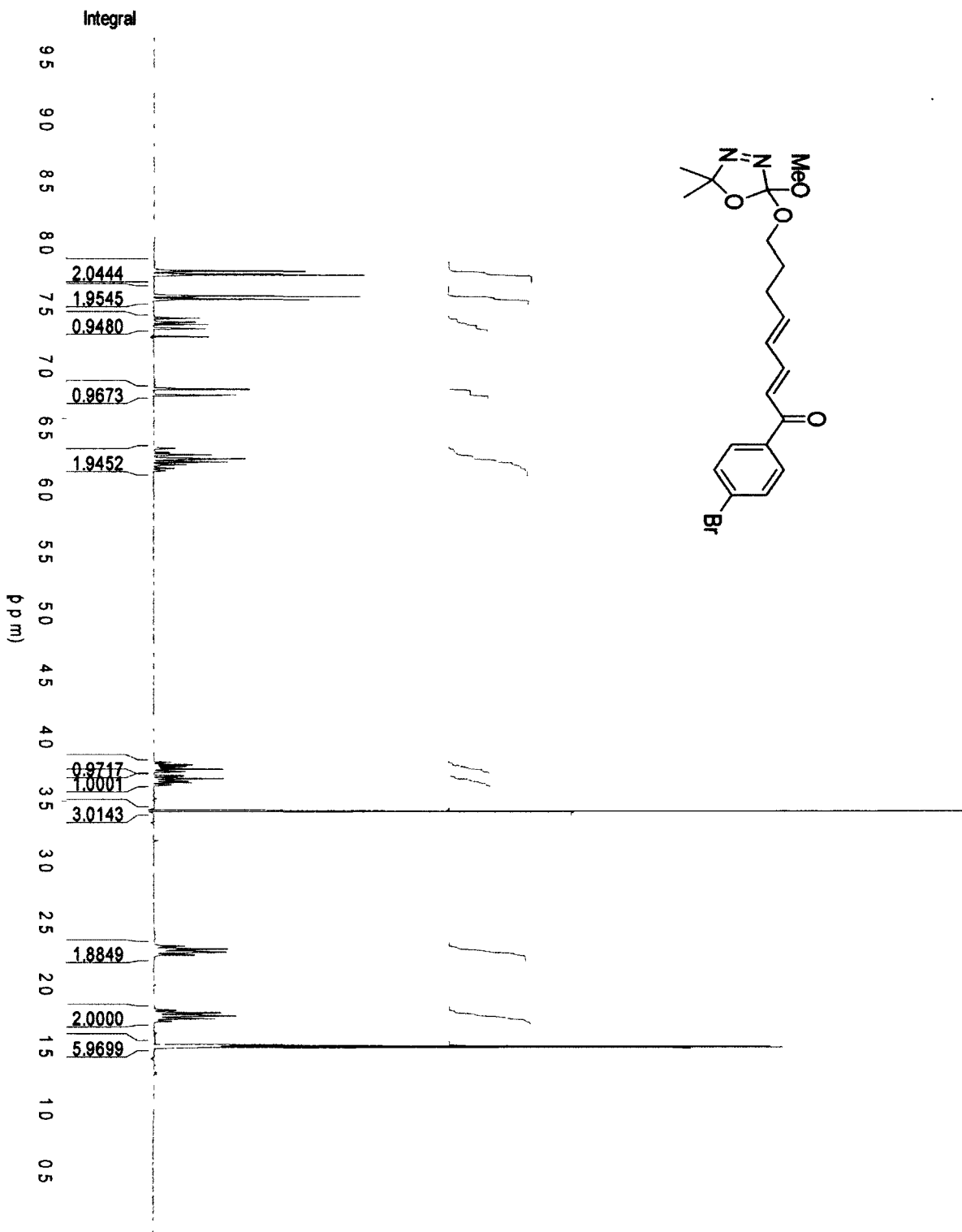
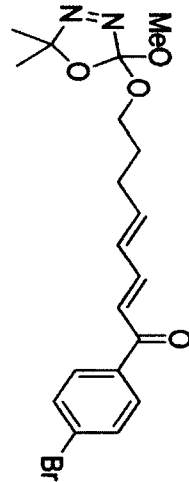
¹H NMR of aldehyde diene *E,E*-3-64



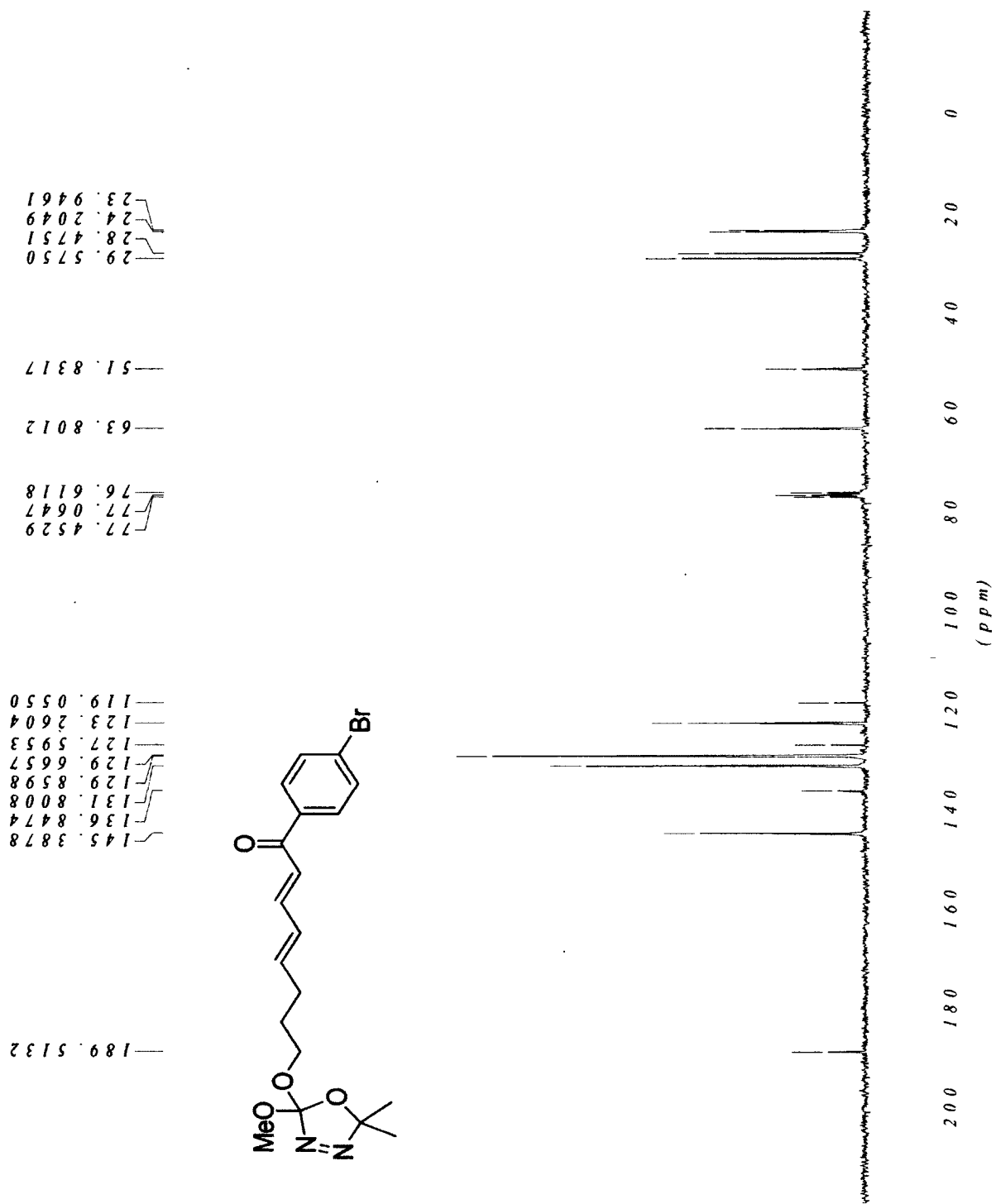
¹³C NMR of aldehyde diene *E,E*-3-64



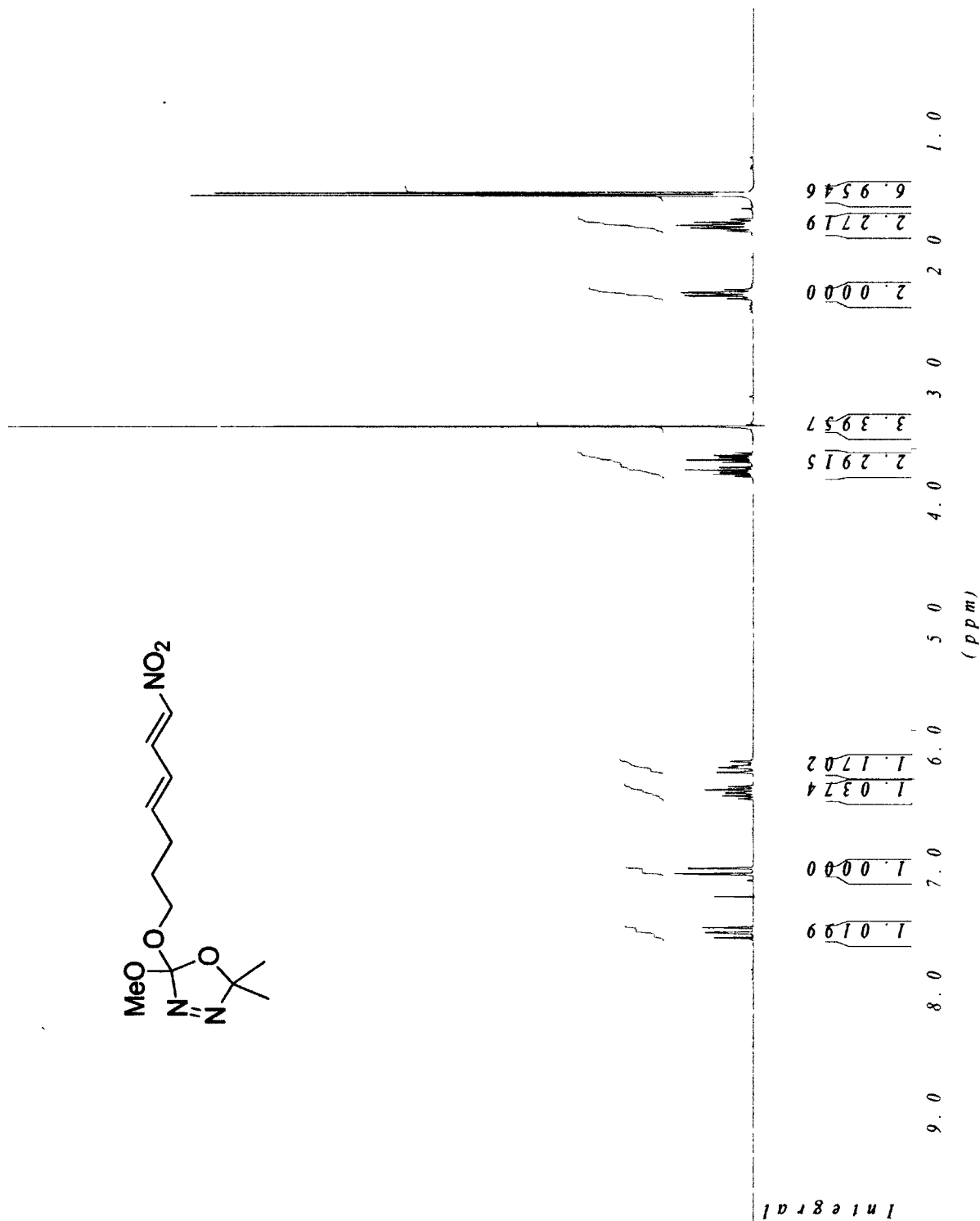
¹H NMR of 1-keto-diene *E,E*-3-65



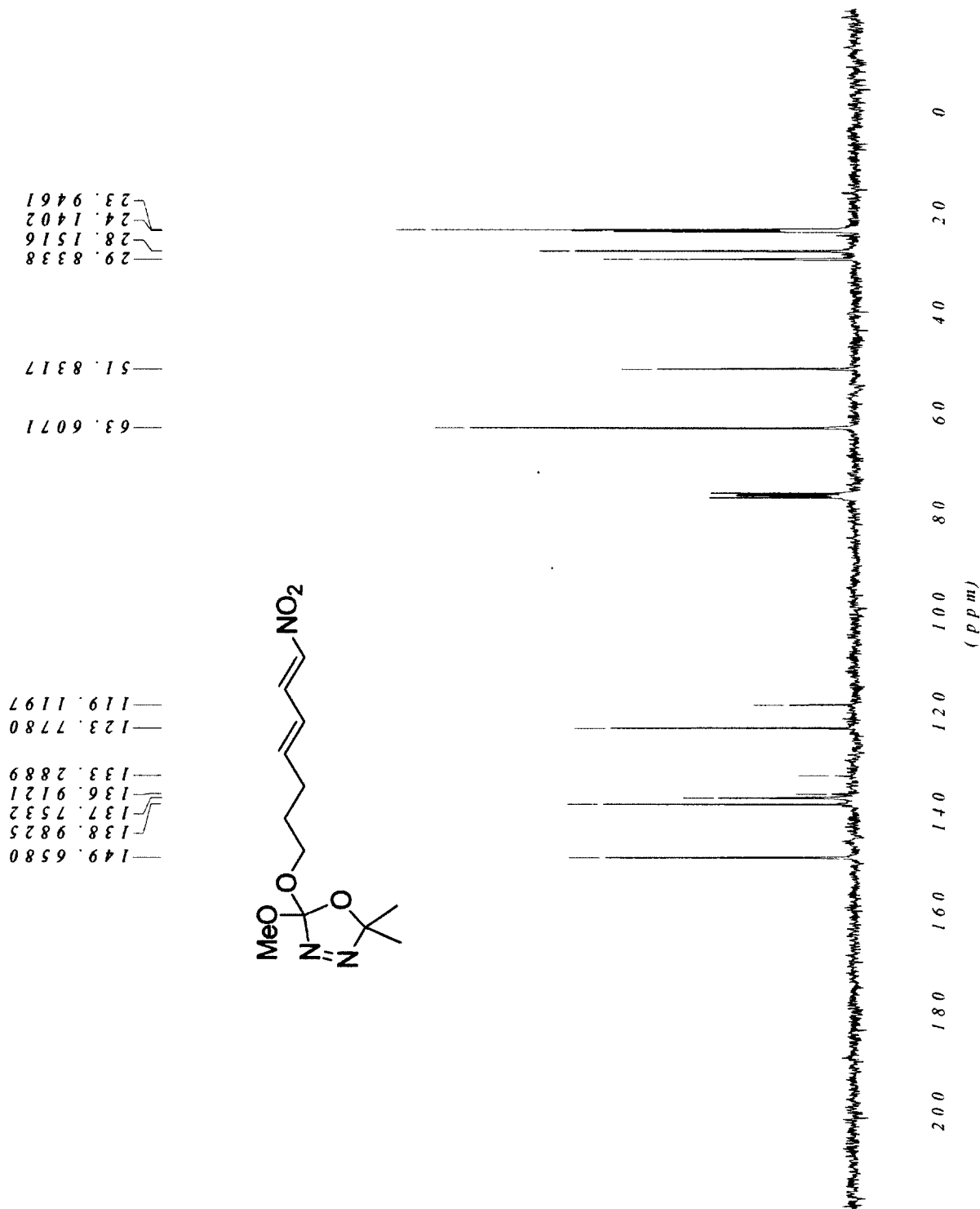
¹³C NMR of 1-keto-diene *E,E*-3-65



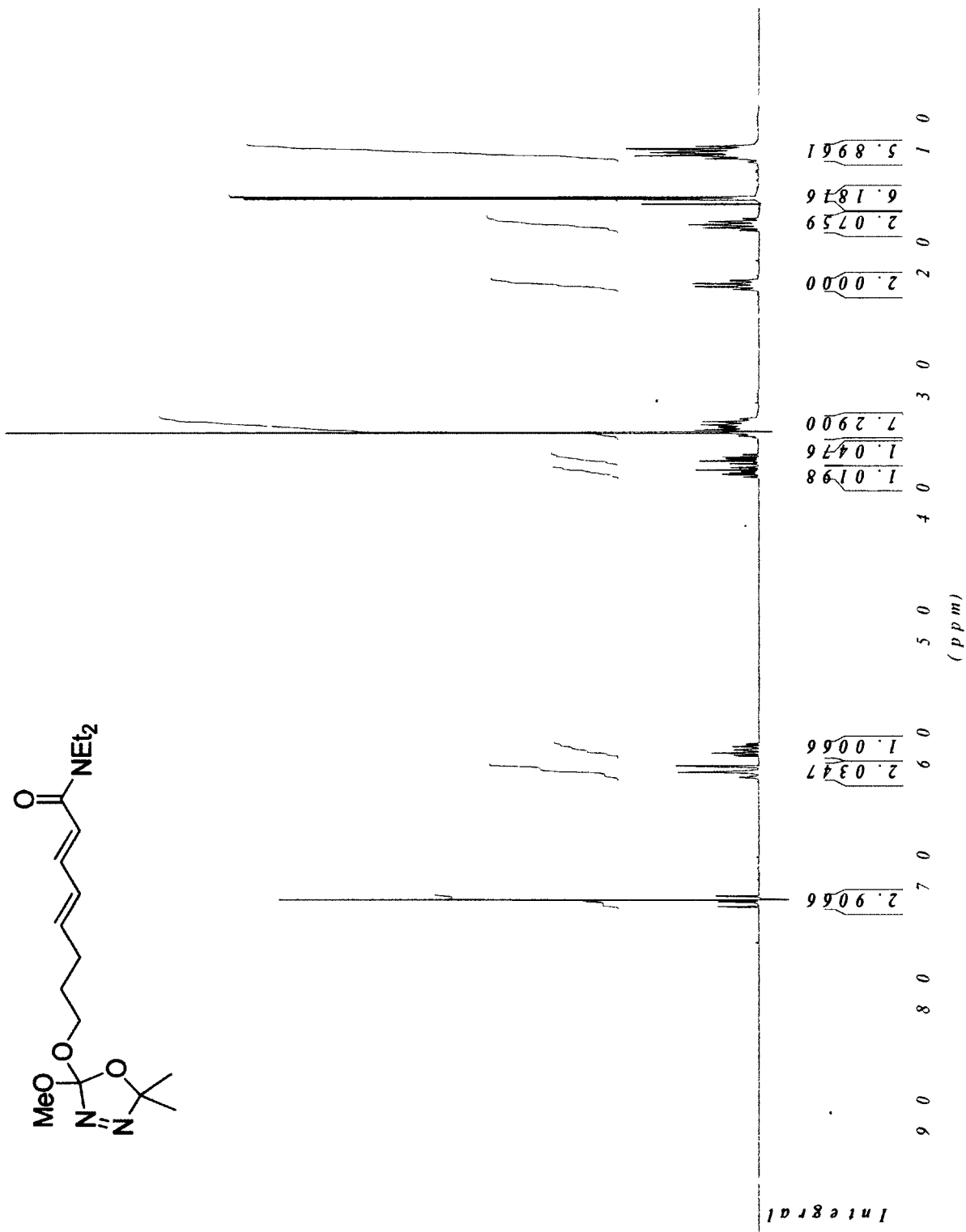
¹H NMR of 1-nitro-diene *E,E*-3-66



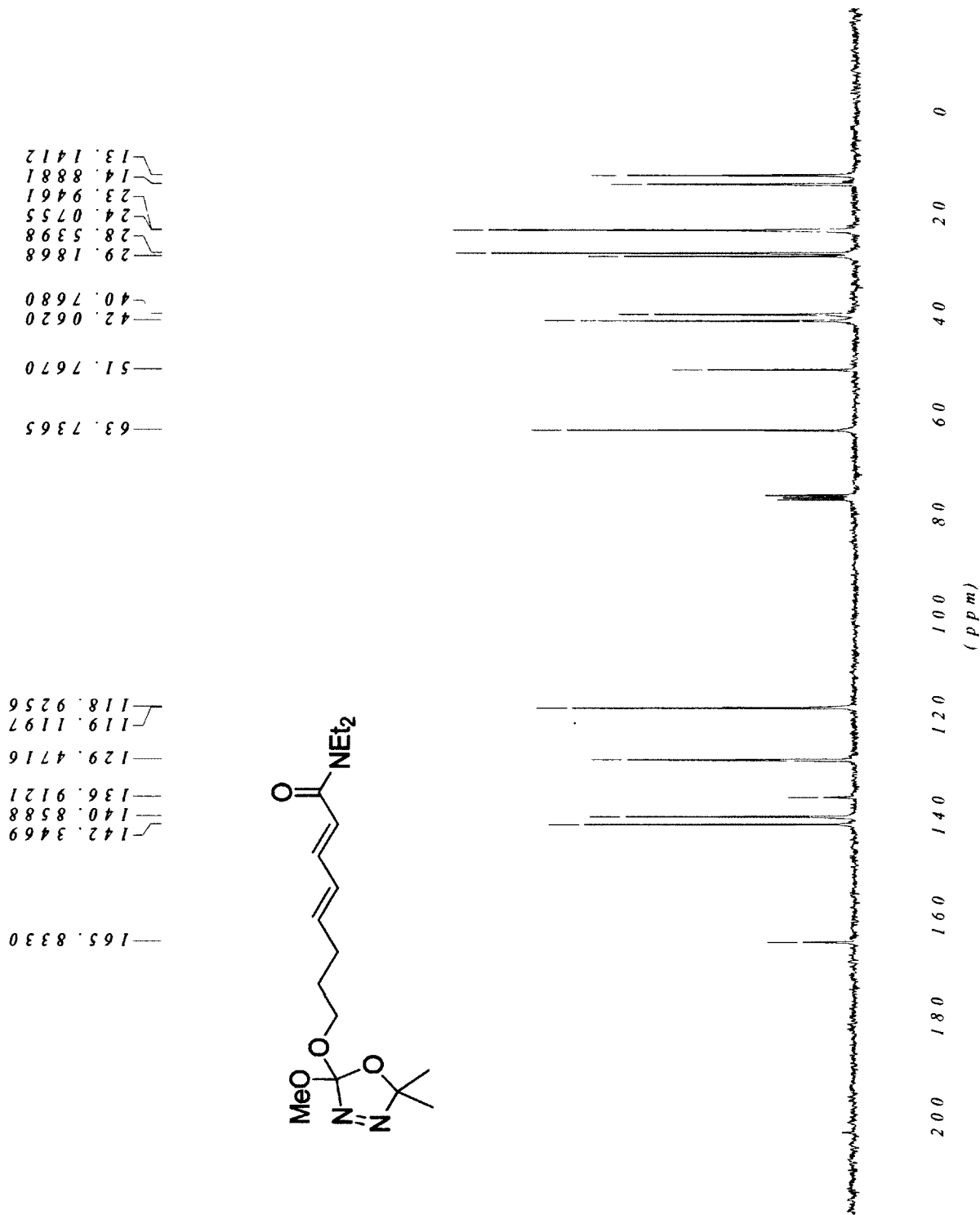
¹³C NMR of 1-nitro-diene *E,E*-3-66



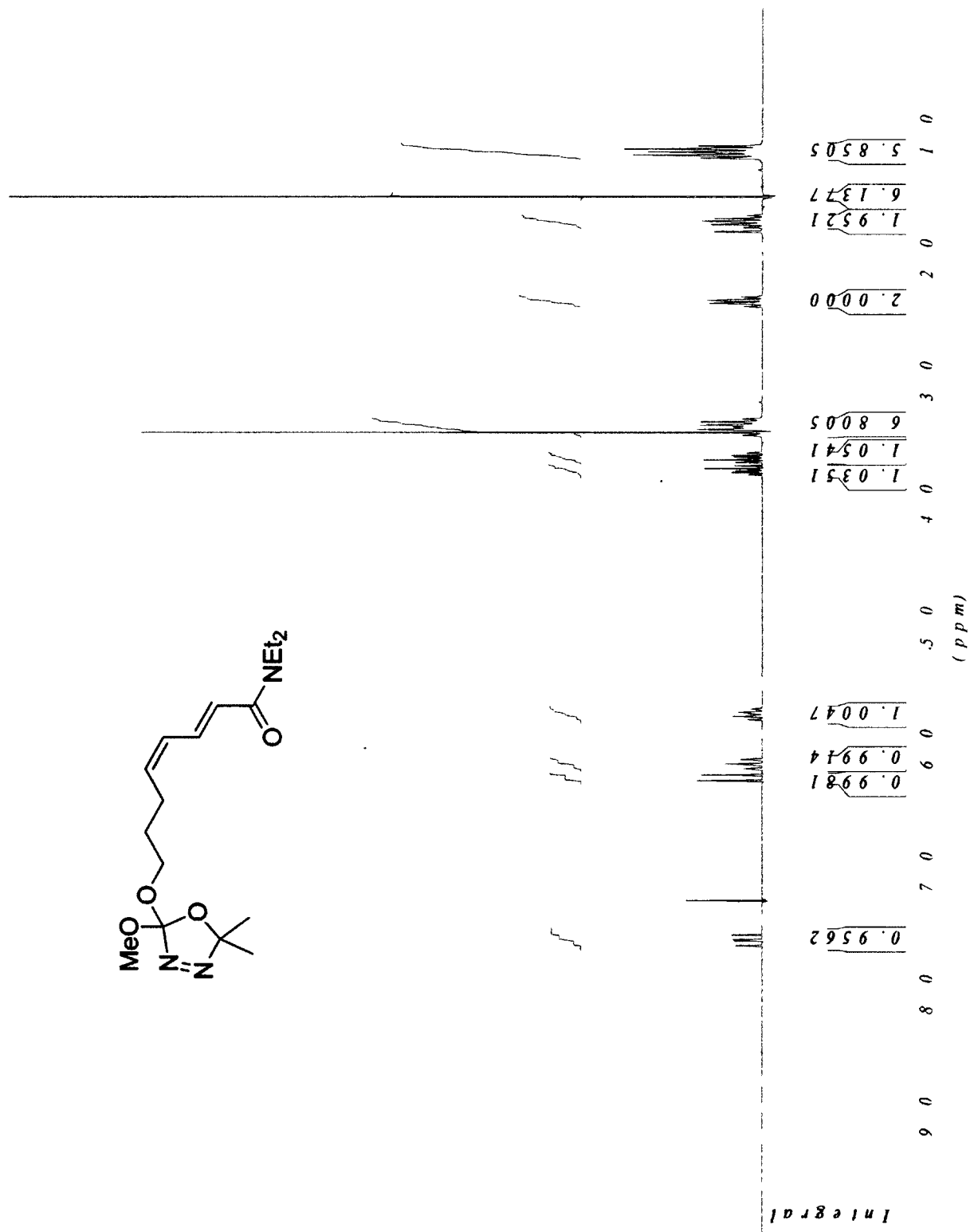
¹H NMR of 1-amide-diene *E,E*-3-67



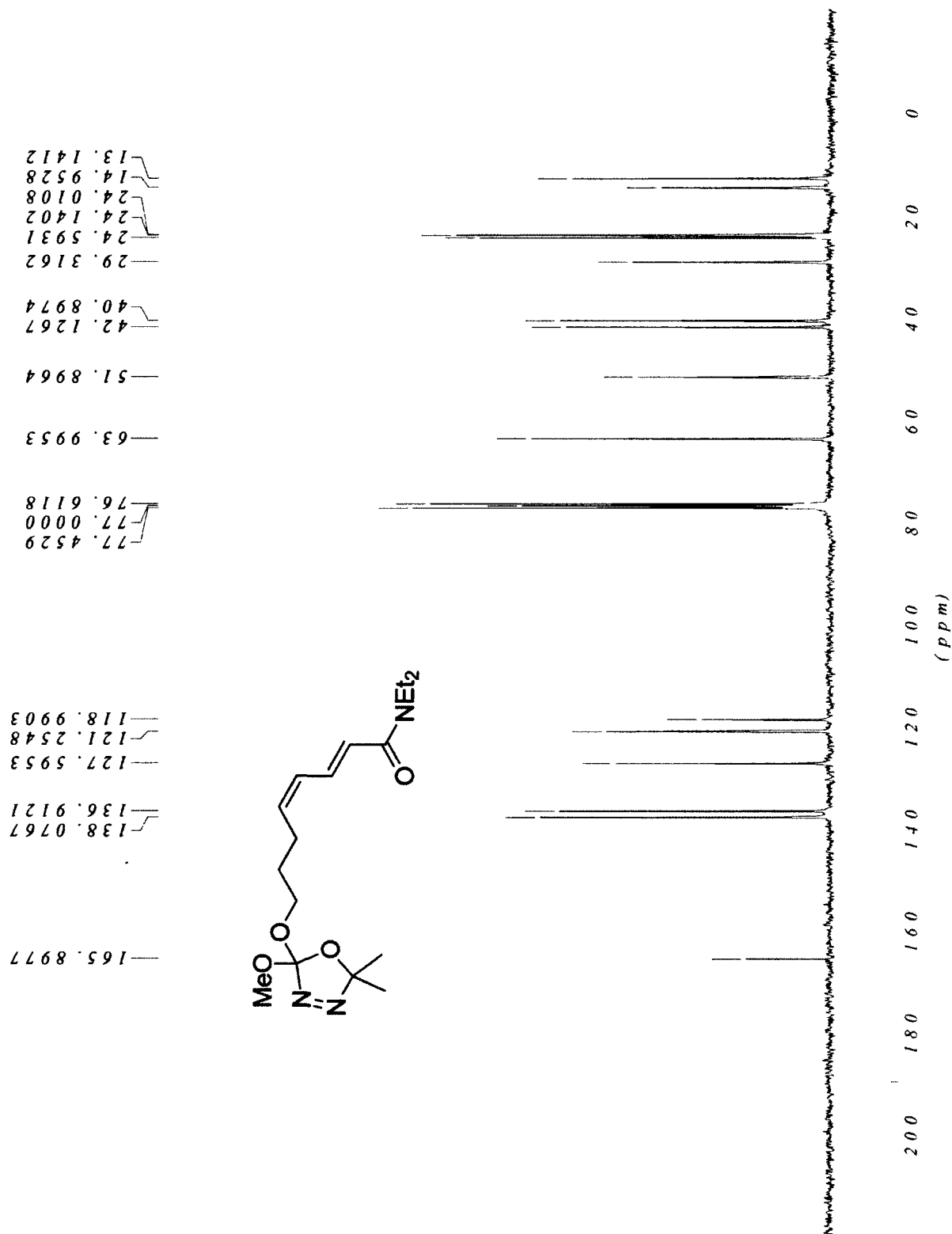
¹³C NMR of 1-amide-diene *E,E*-3-67



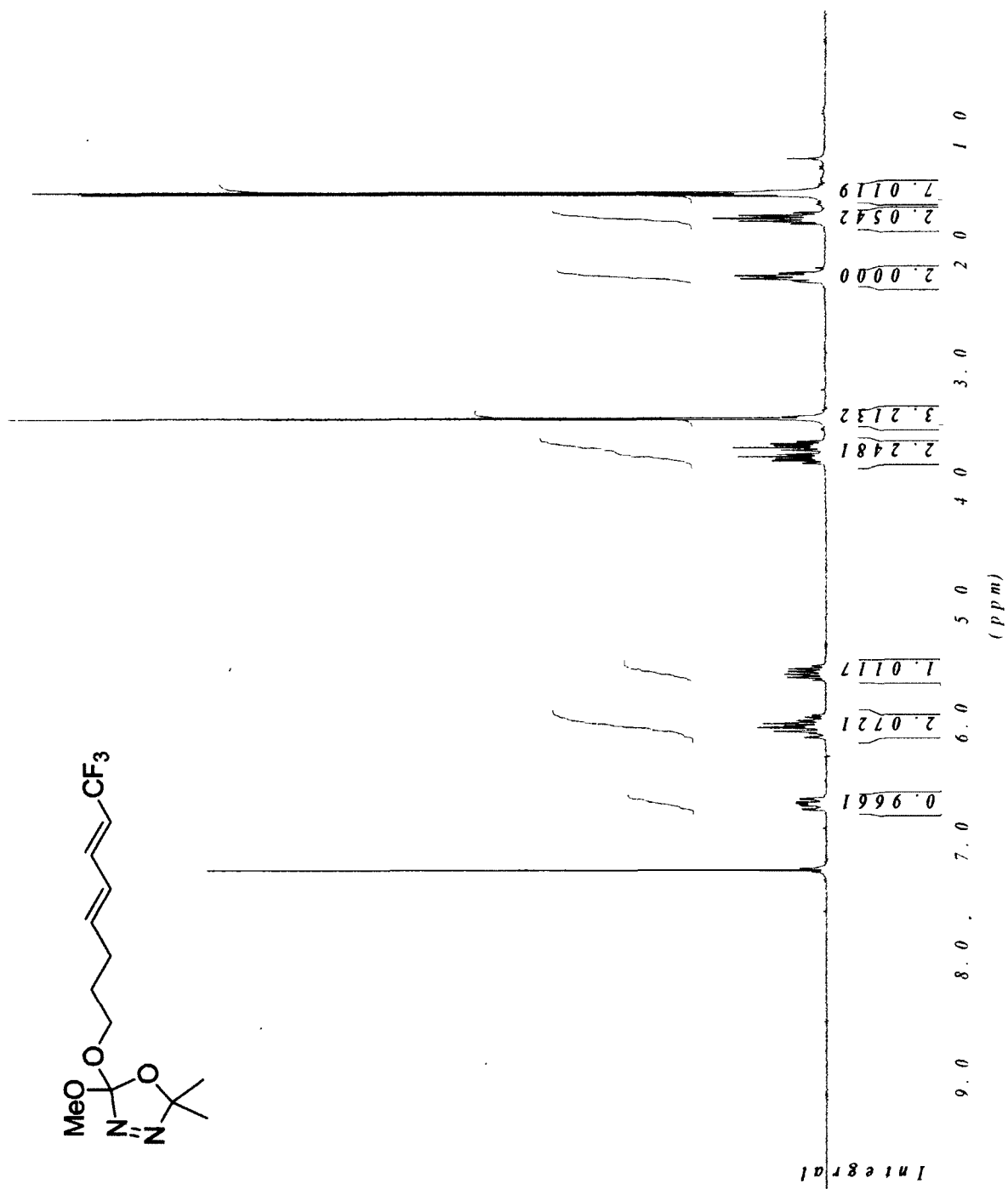
¹H NMR of 1-amide-diene Z,E-3-67



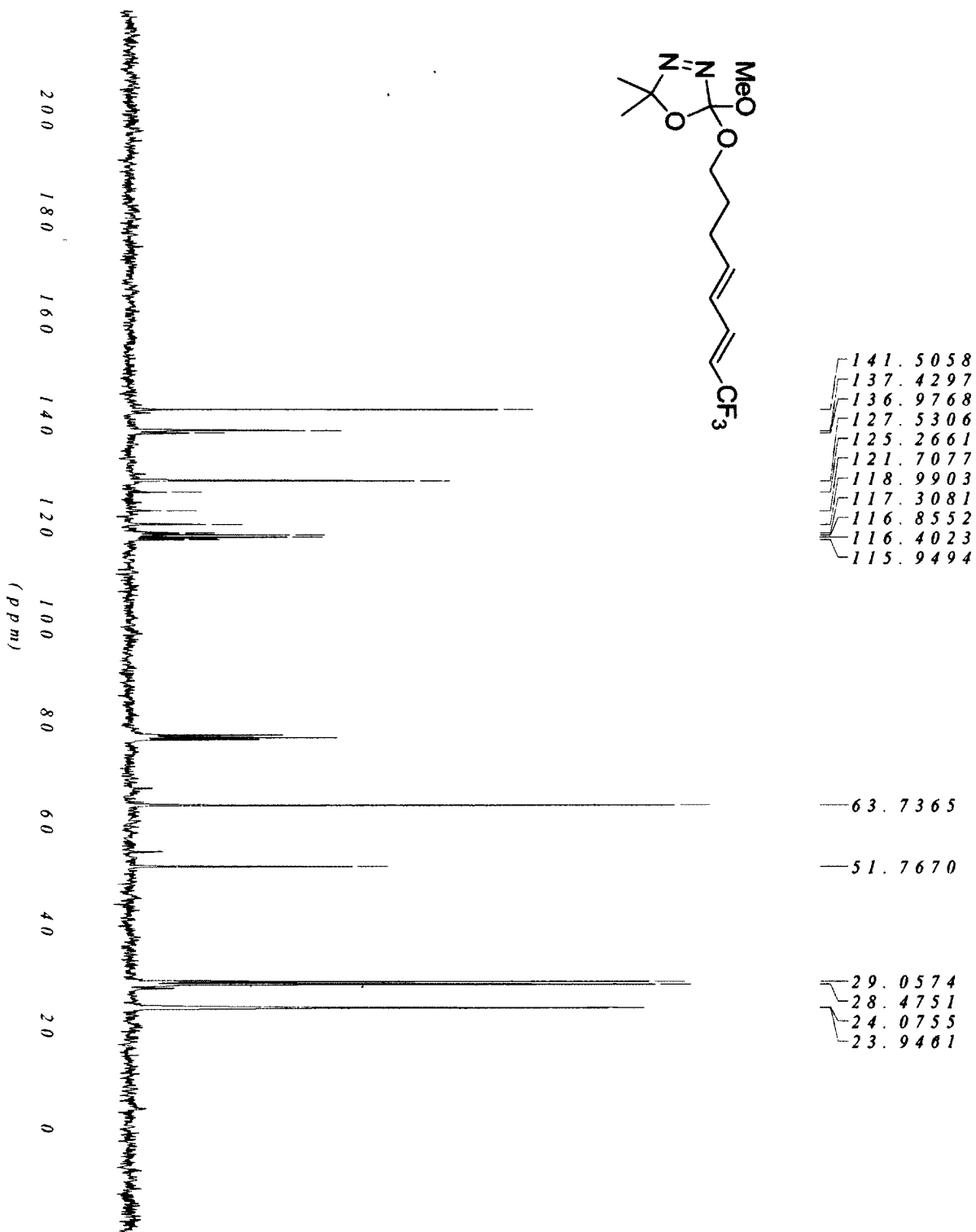
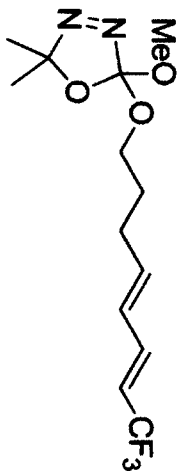
¹³C NMR of 1-amide-diene Z,E-3-67



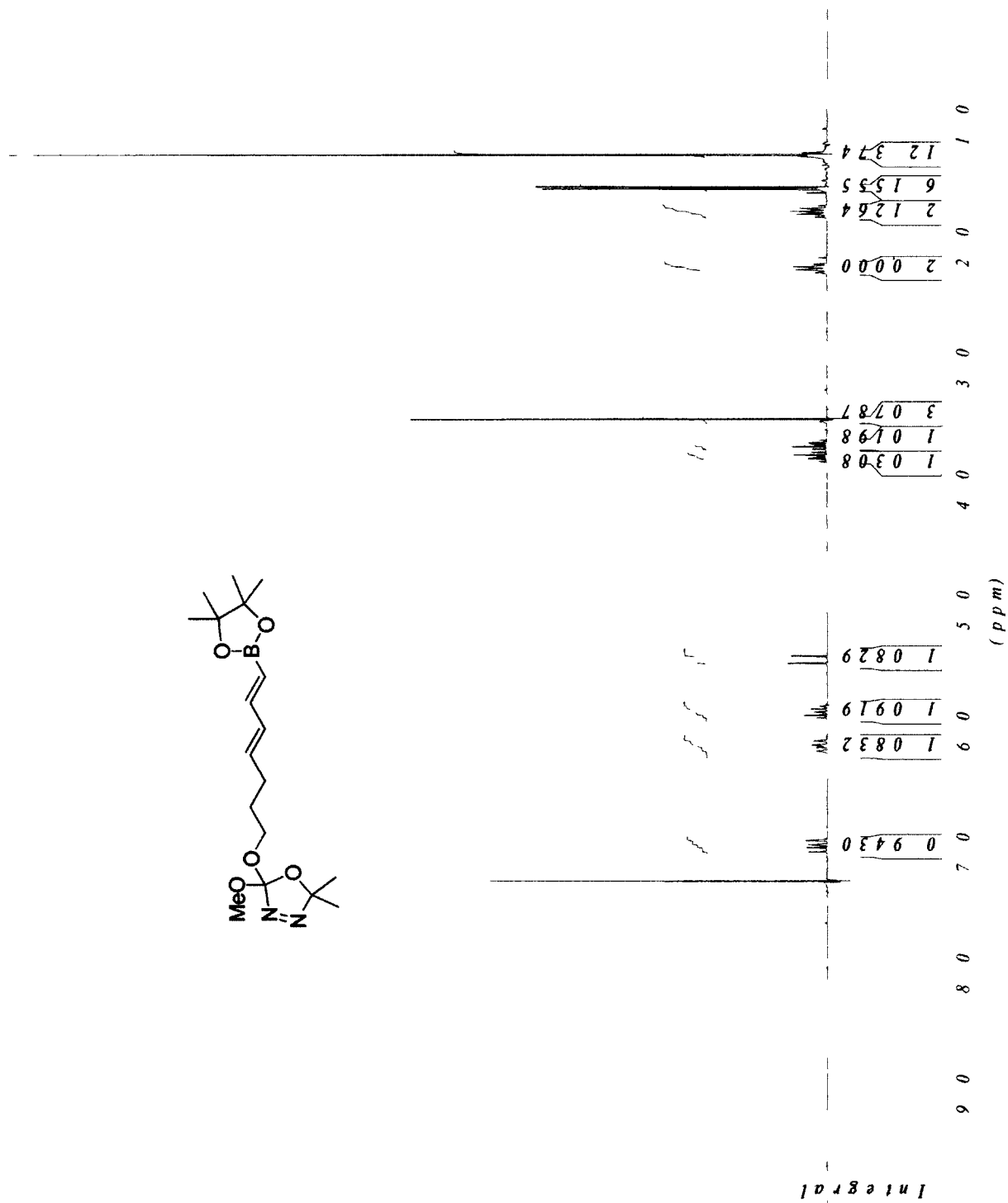
¹H NMR of 1-CF₃-diene *E,E*-3-68



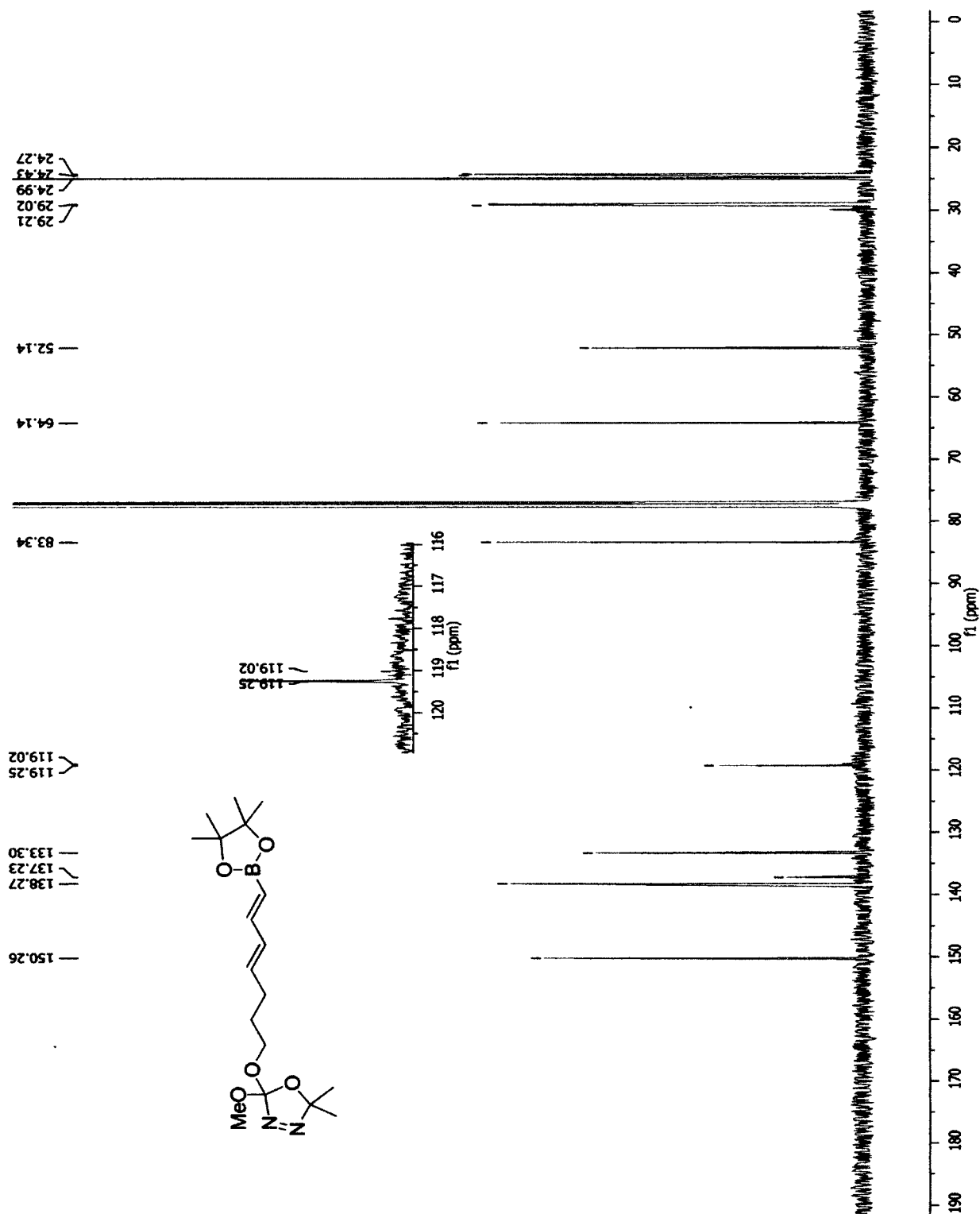
¹³C NMR of 1-CF₃-diene *E,E*-3-68



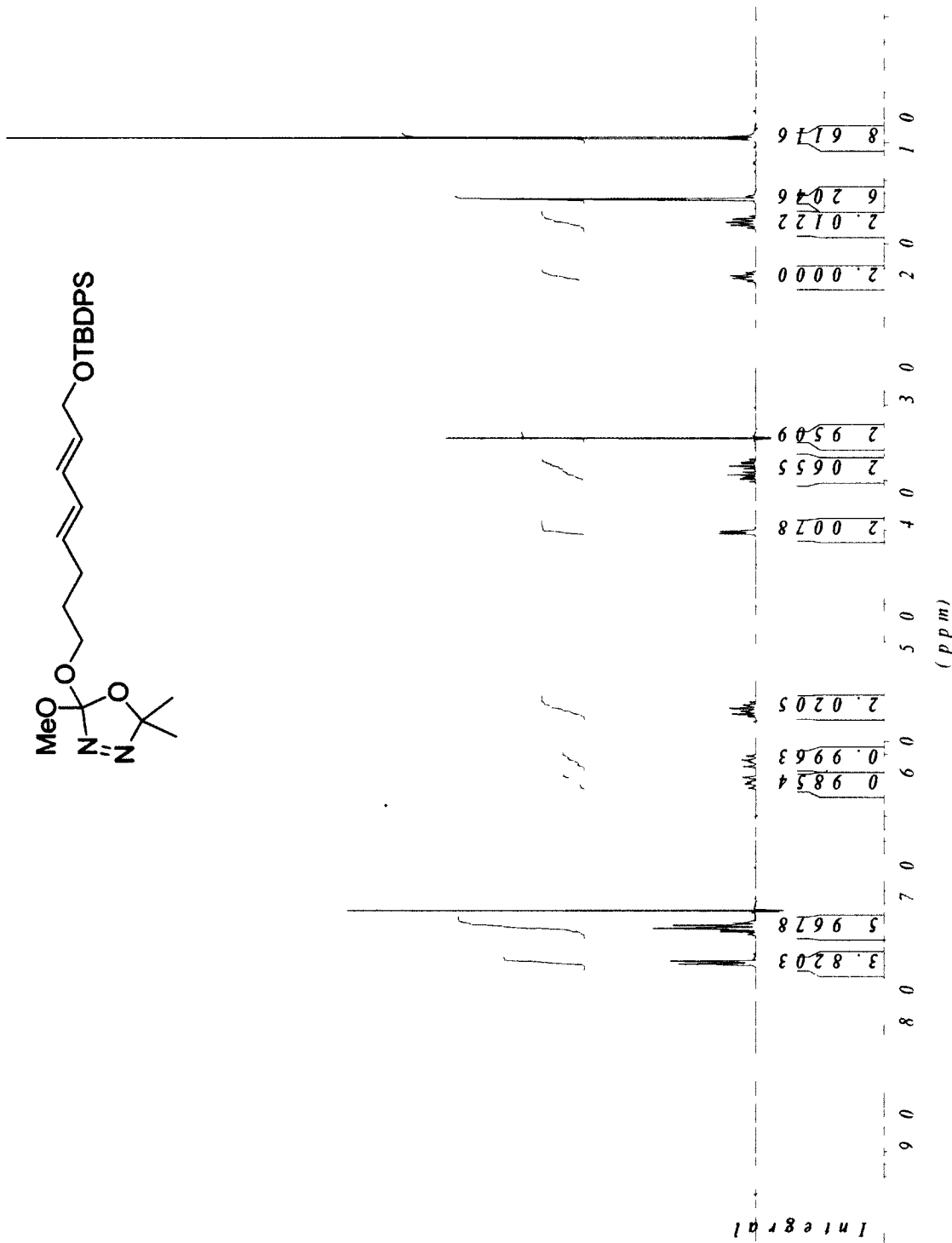
¹H NMR of 1-boronic ester-diene *E,E*-3-69



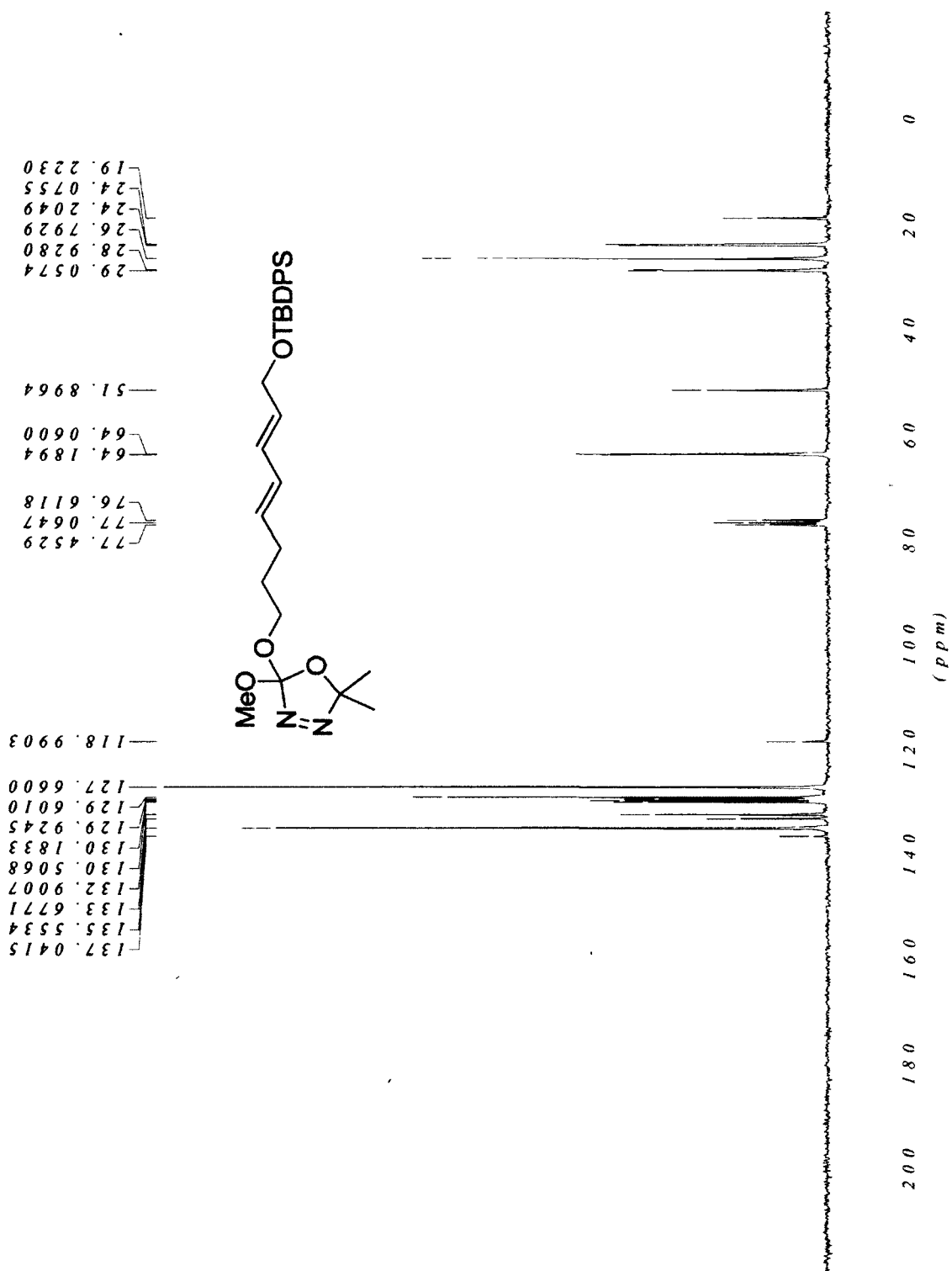
¹³C NMR of 1-boronic ester-diene *E,E*-3-69



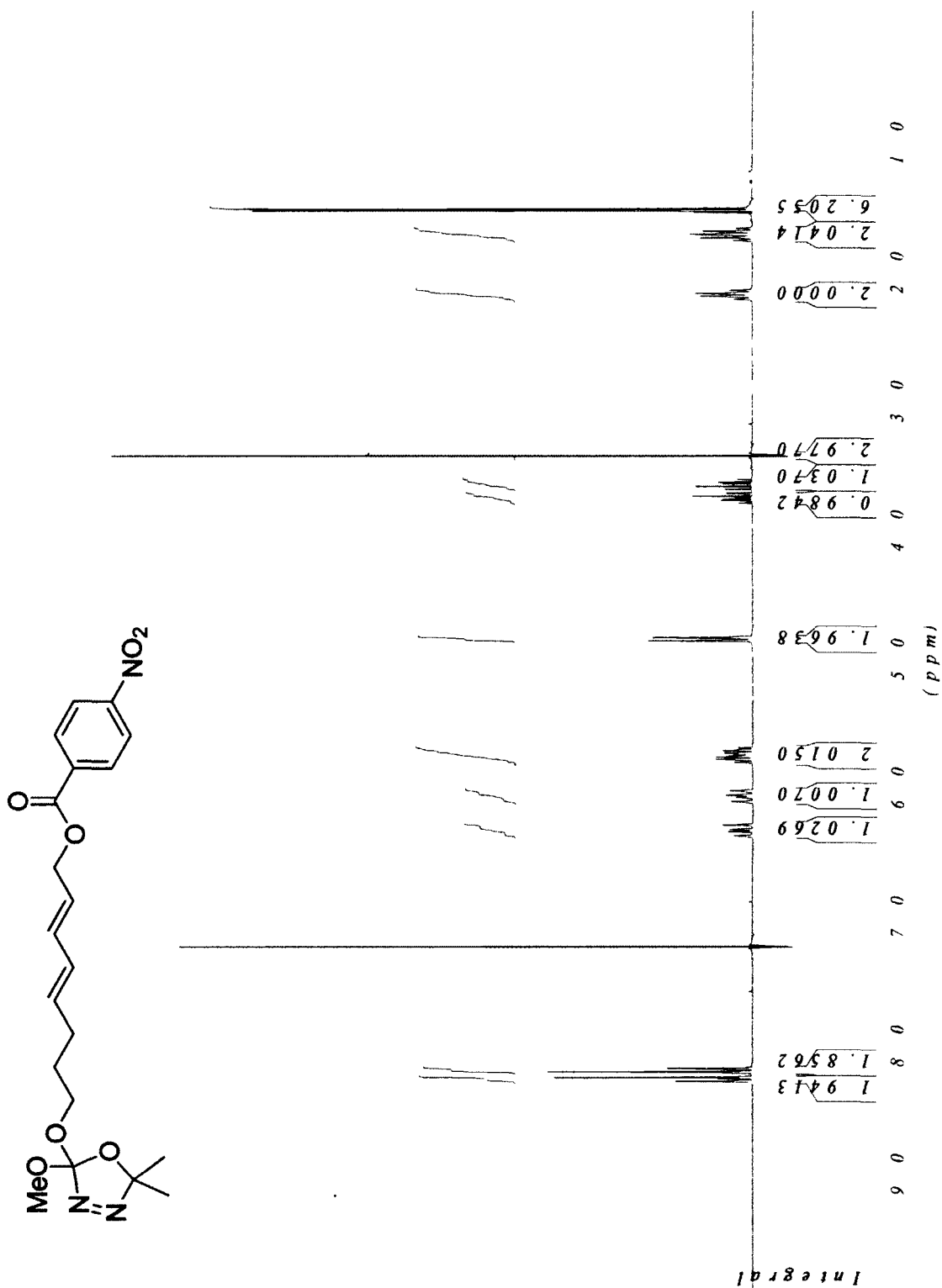
¹H NMR of silyl ether *E,E*-3-70



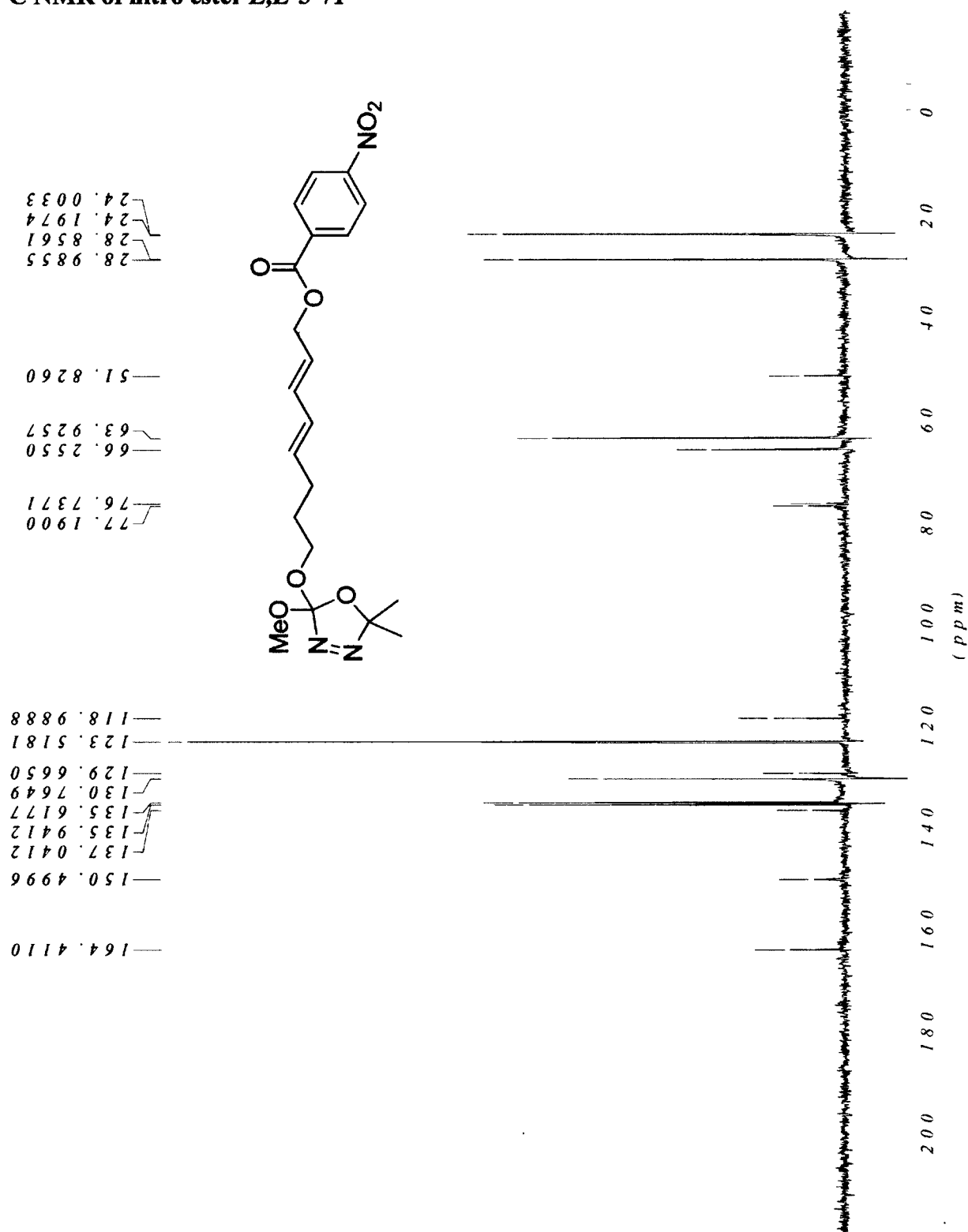
¹³C NMR of silyl ether *E,E*-3-70



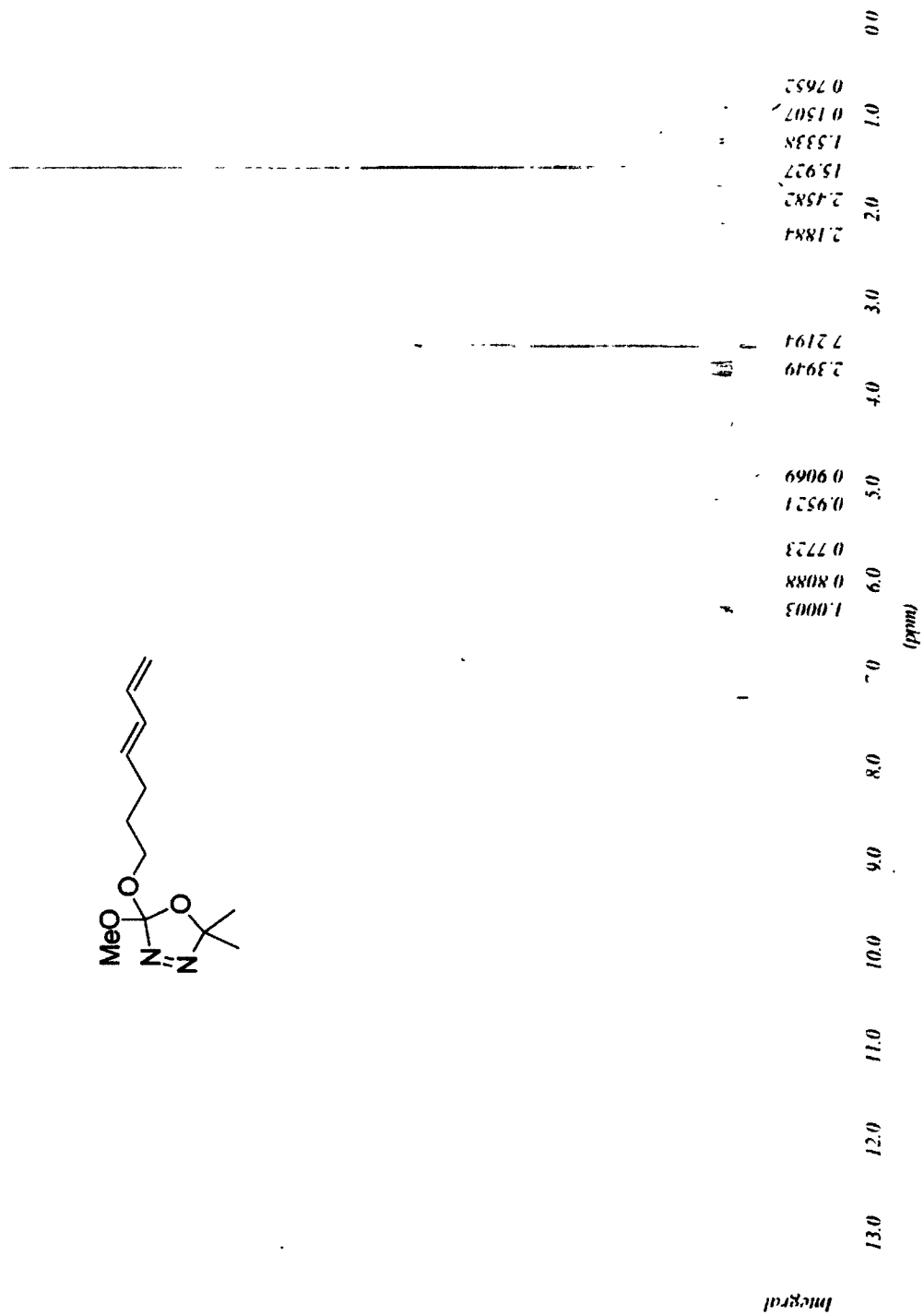
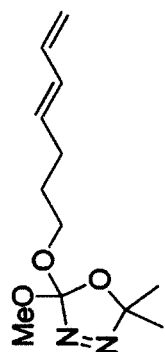
¹H NMR of nitro ester *E,E*-3-71



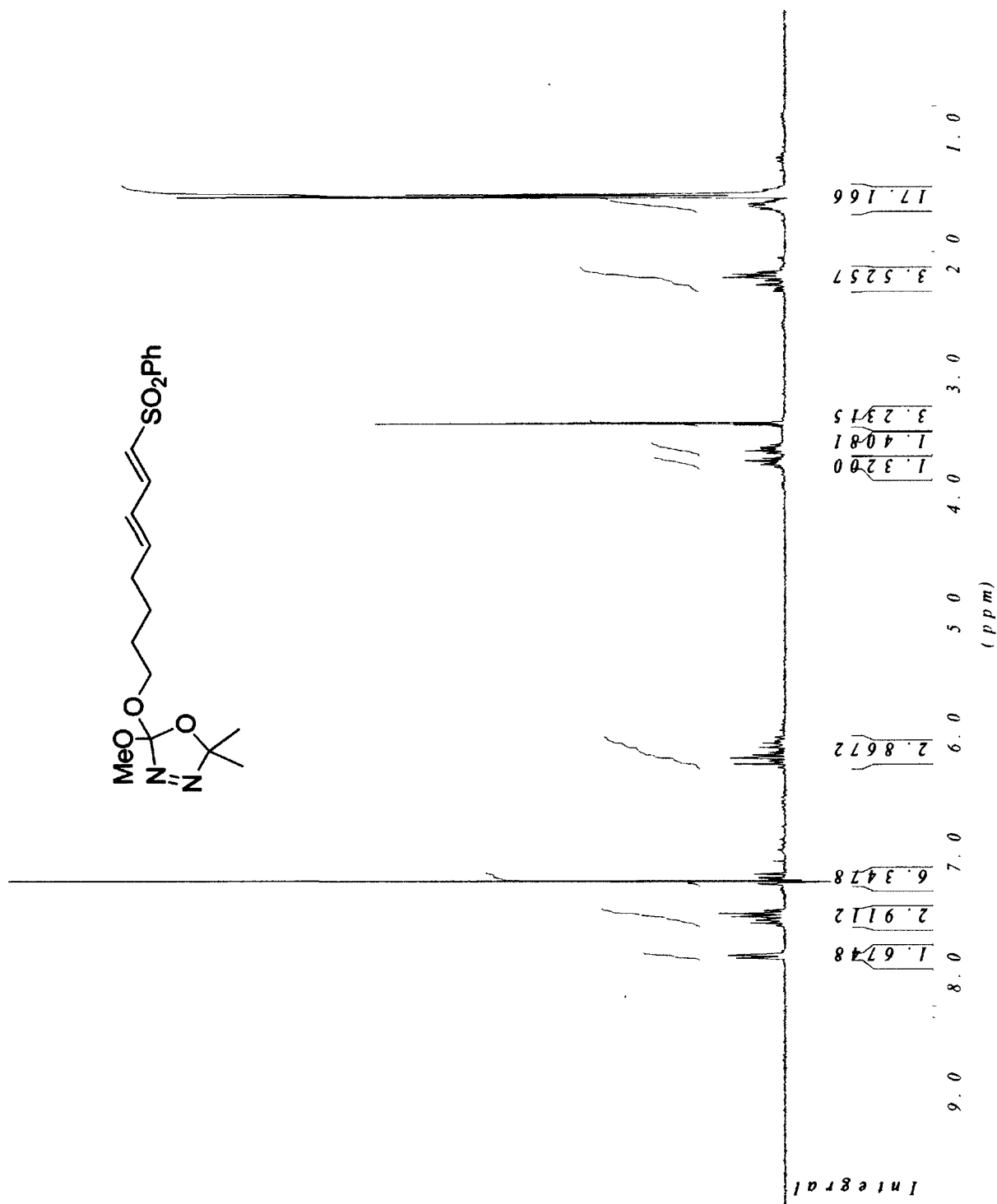
¹³C NMR of nitro ester *E,E*-3-71



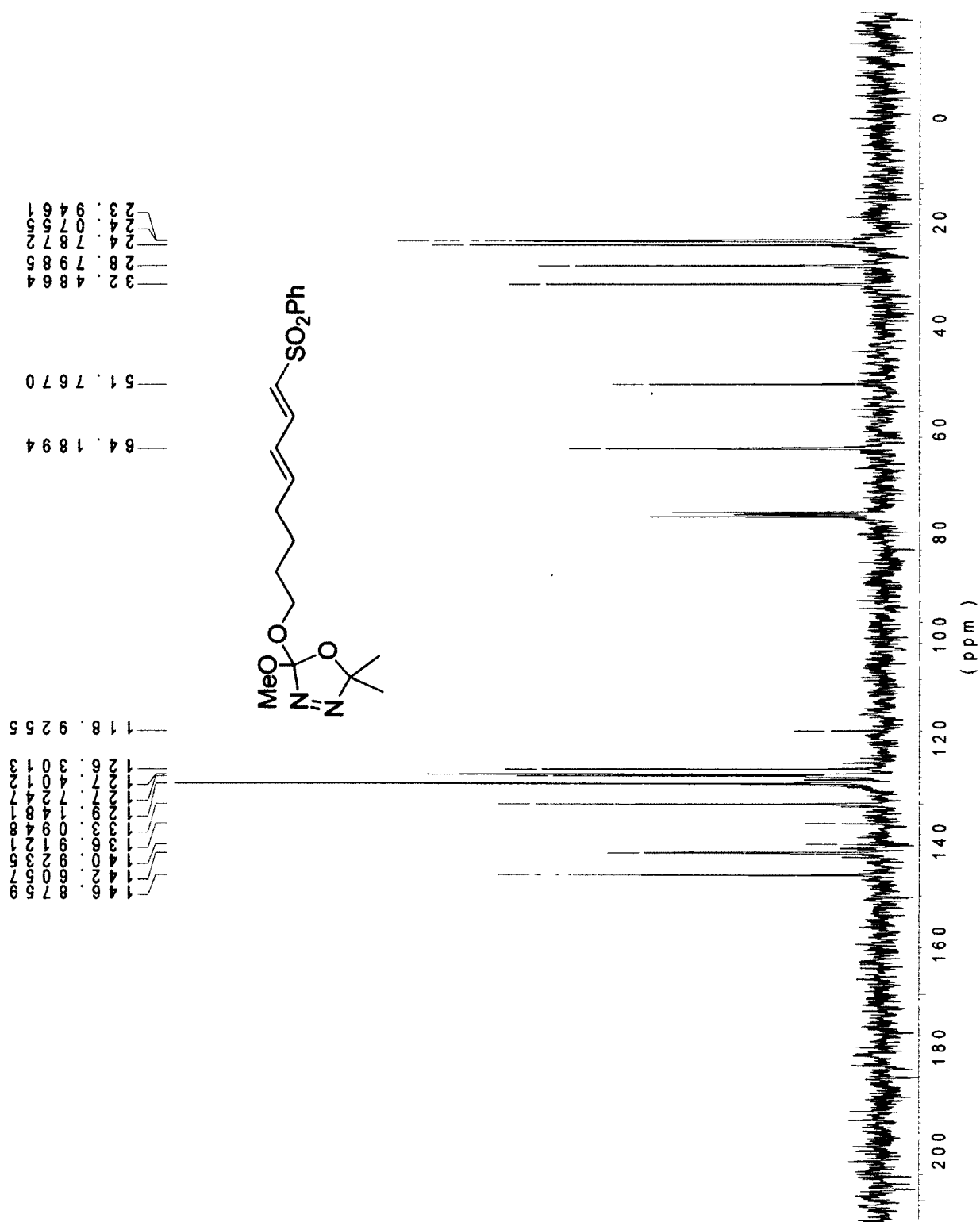
¹H NMR of E-3-72



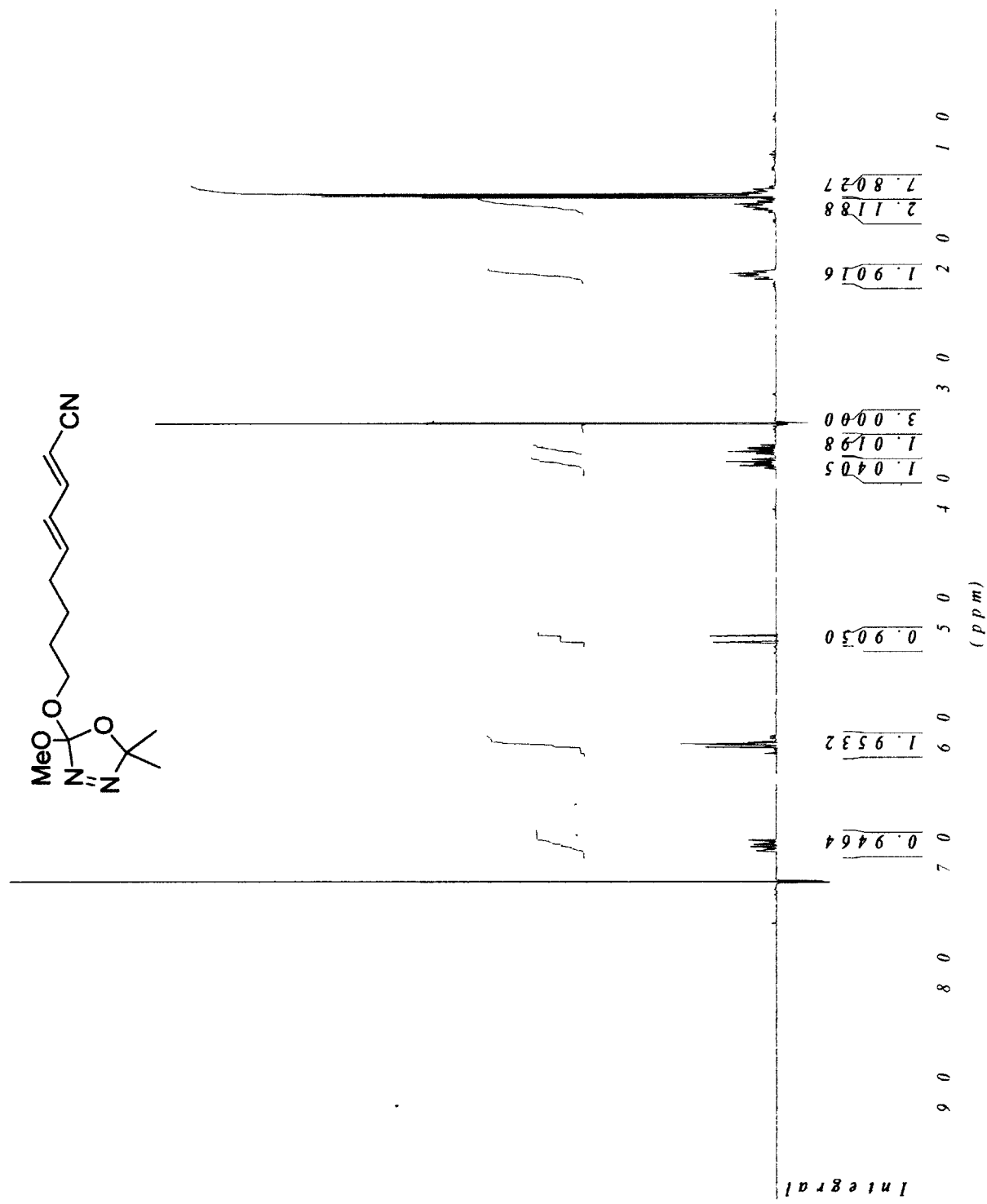
¹H NMR of 1-sulfone-diene *E,E*-3-73



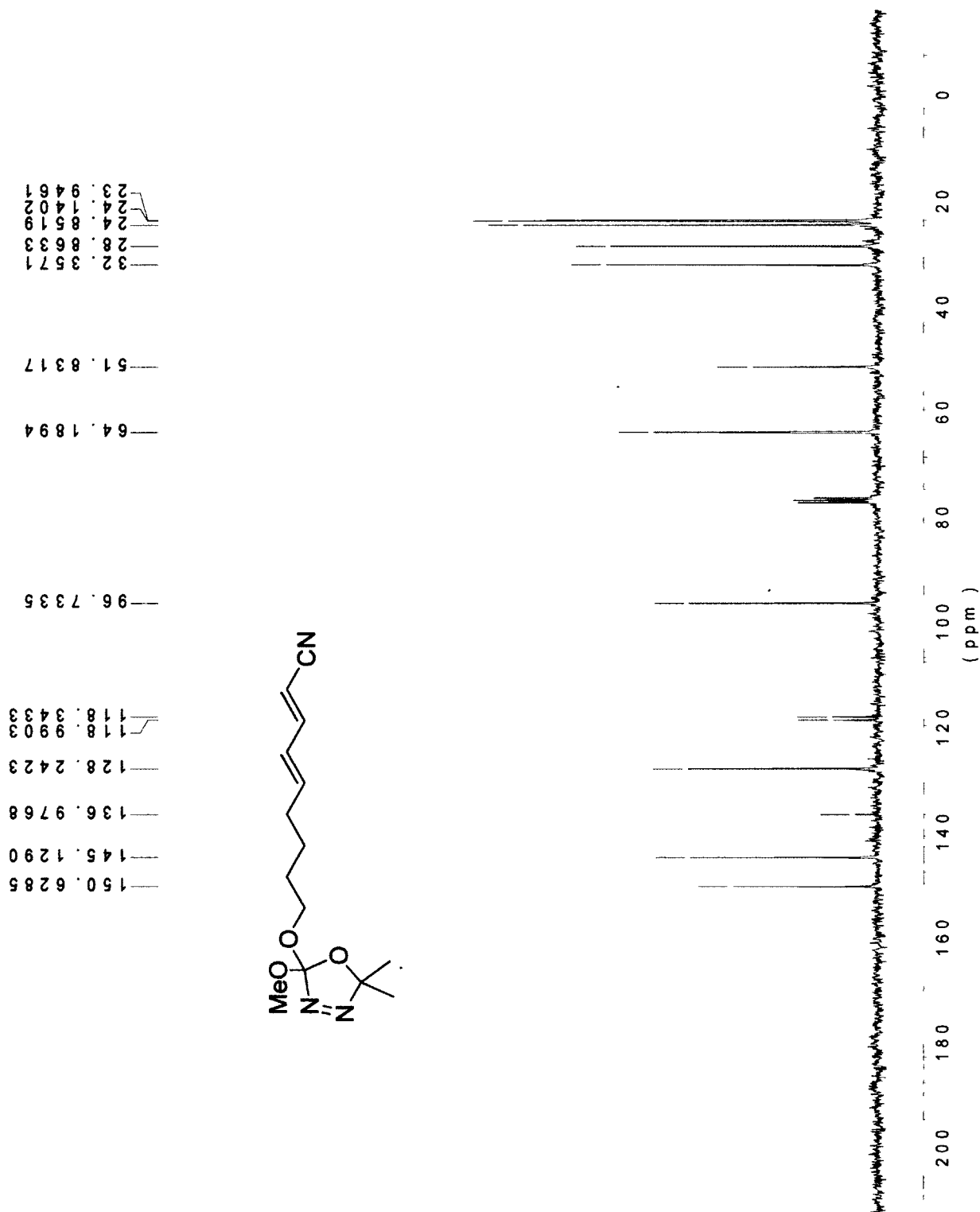
¹³C NMR of 1-sulfone-diene *E,E*-3-73



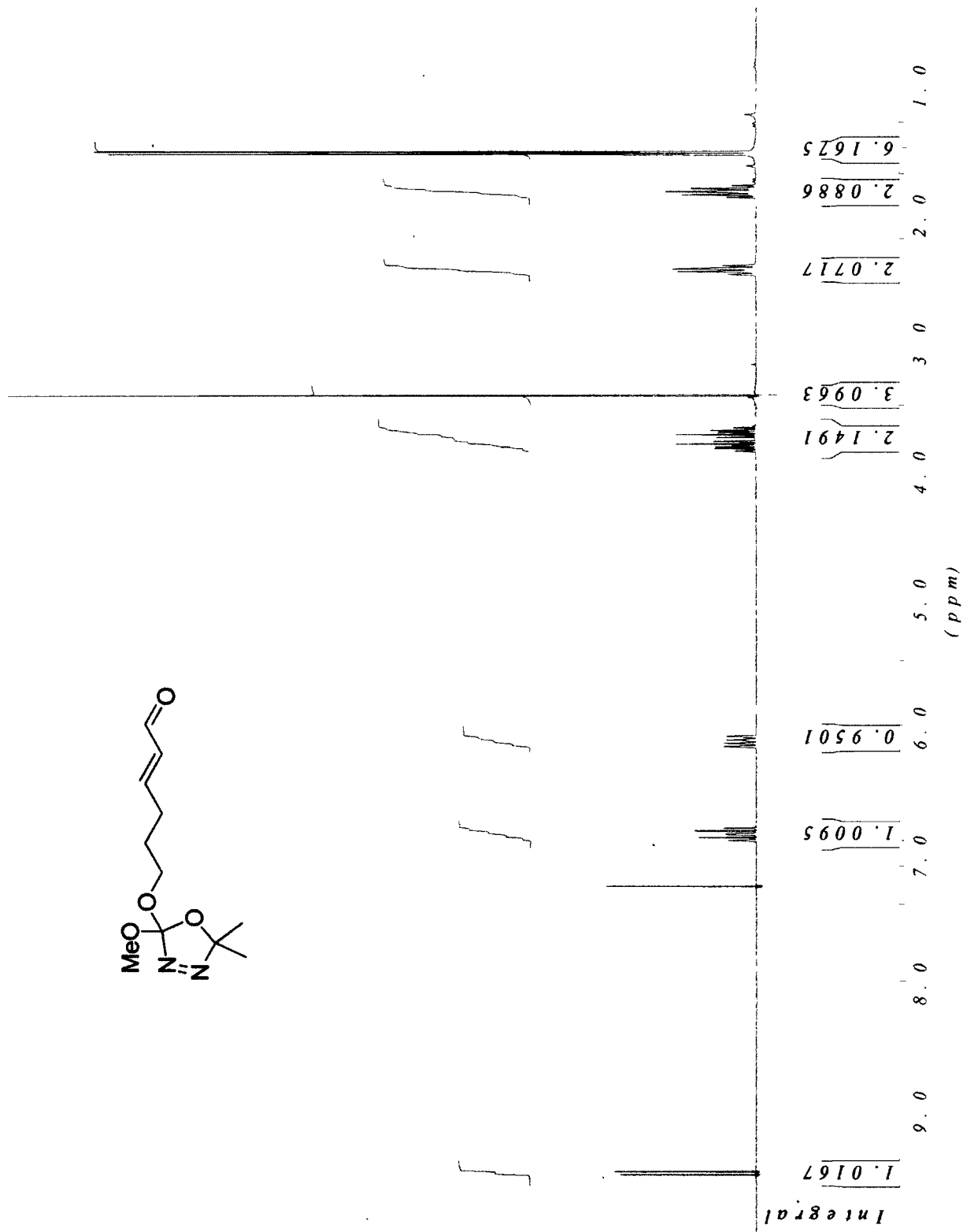
¹H NMR of 1-cyano-diene *E,E*-3-74



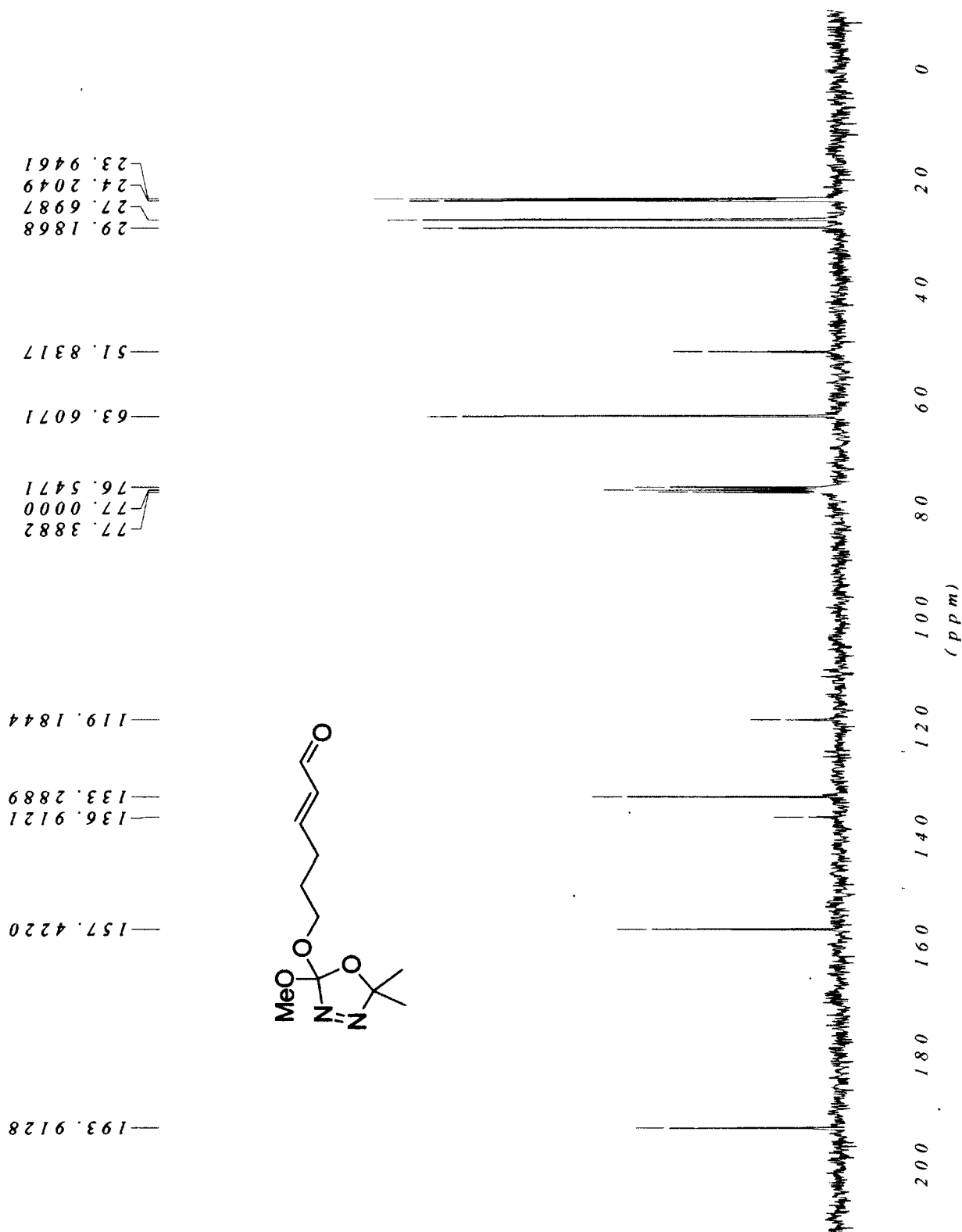
¹³C NMR of 1-cyano-diene *E,E*-3-74



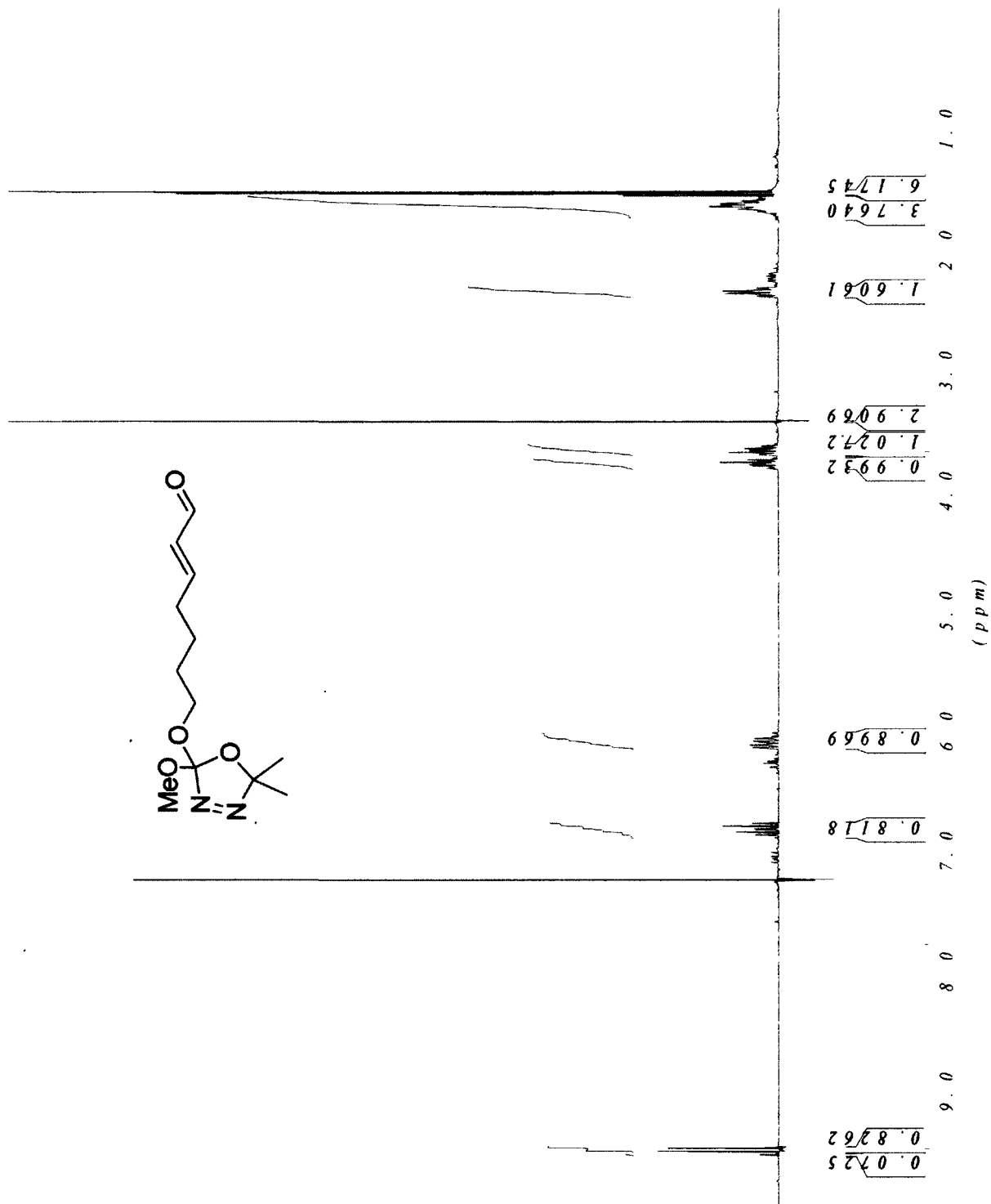
¹H NMR of aldehyde 3-76



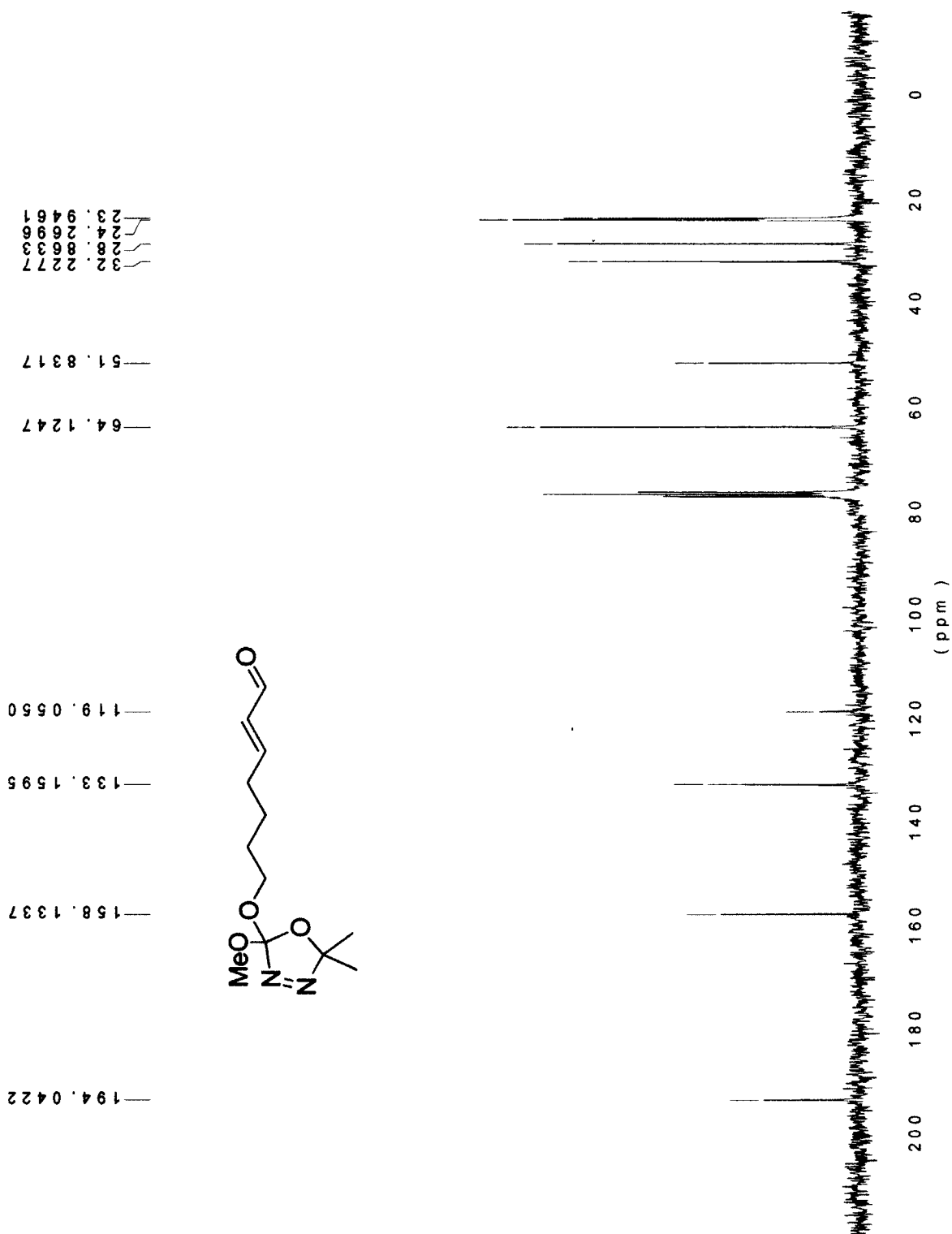
¹³C NMR of aldehyde 3-76



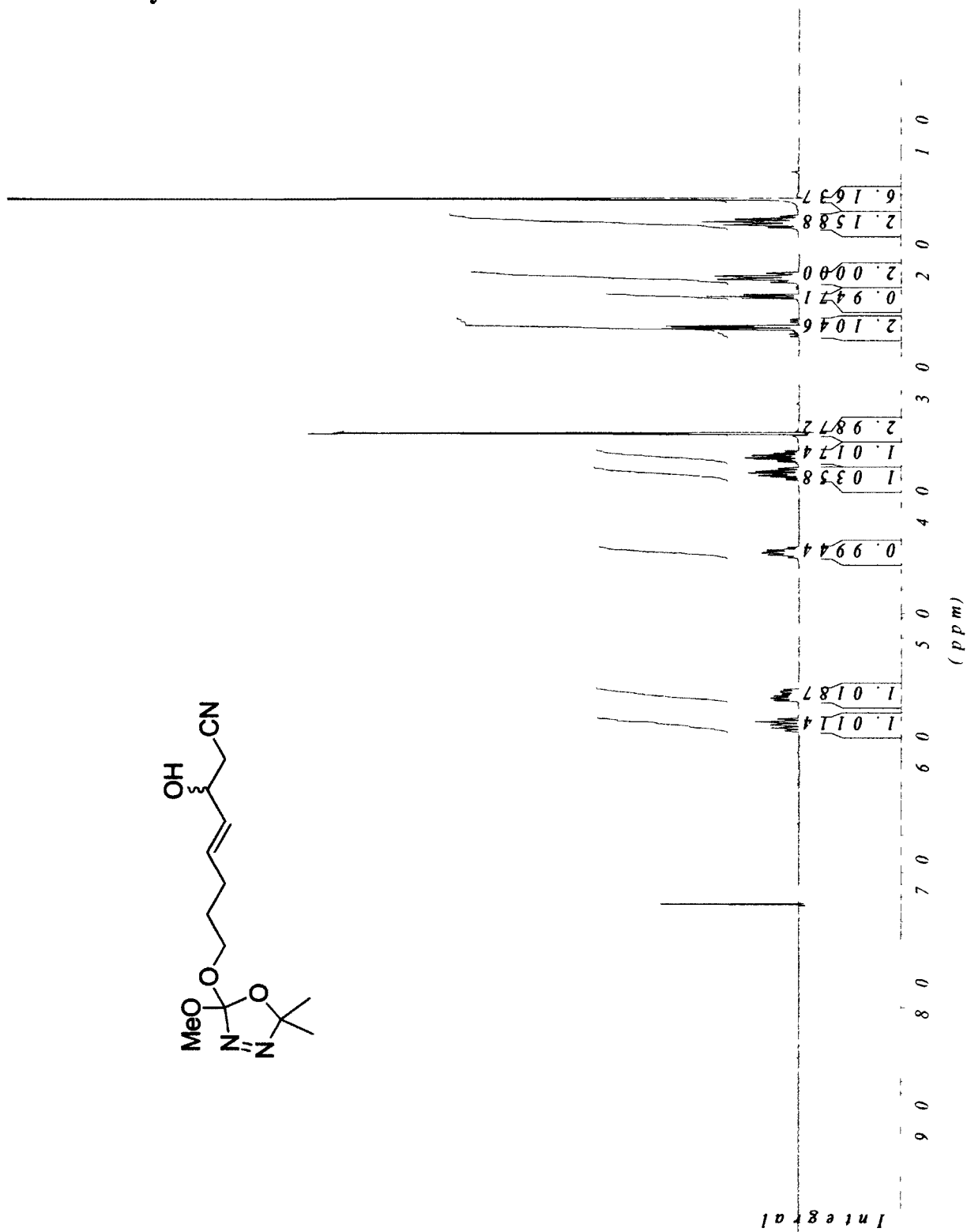
¹H NMR of aldehyde 3-77



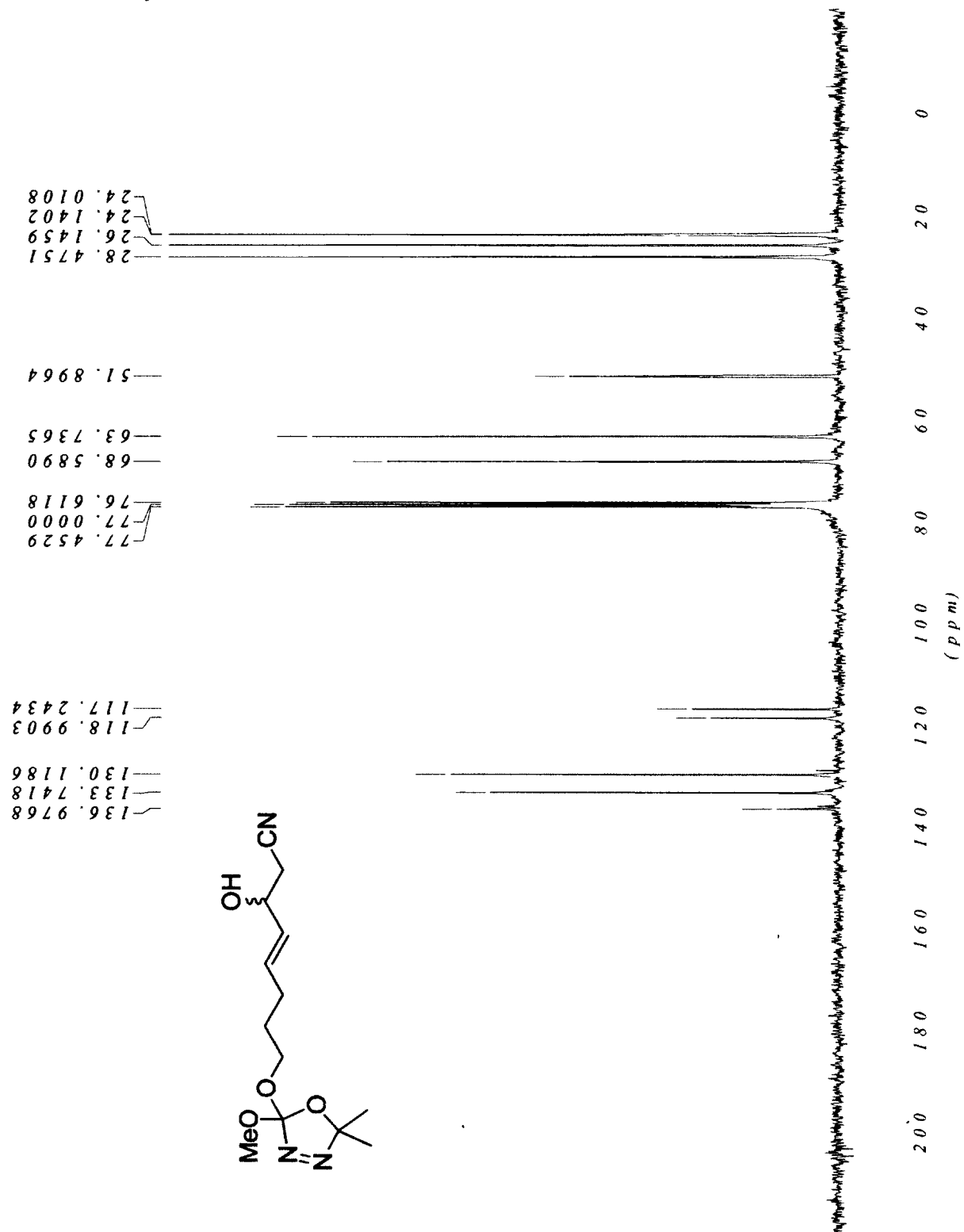
¹³C NMR of aldehyde 3-77



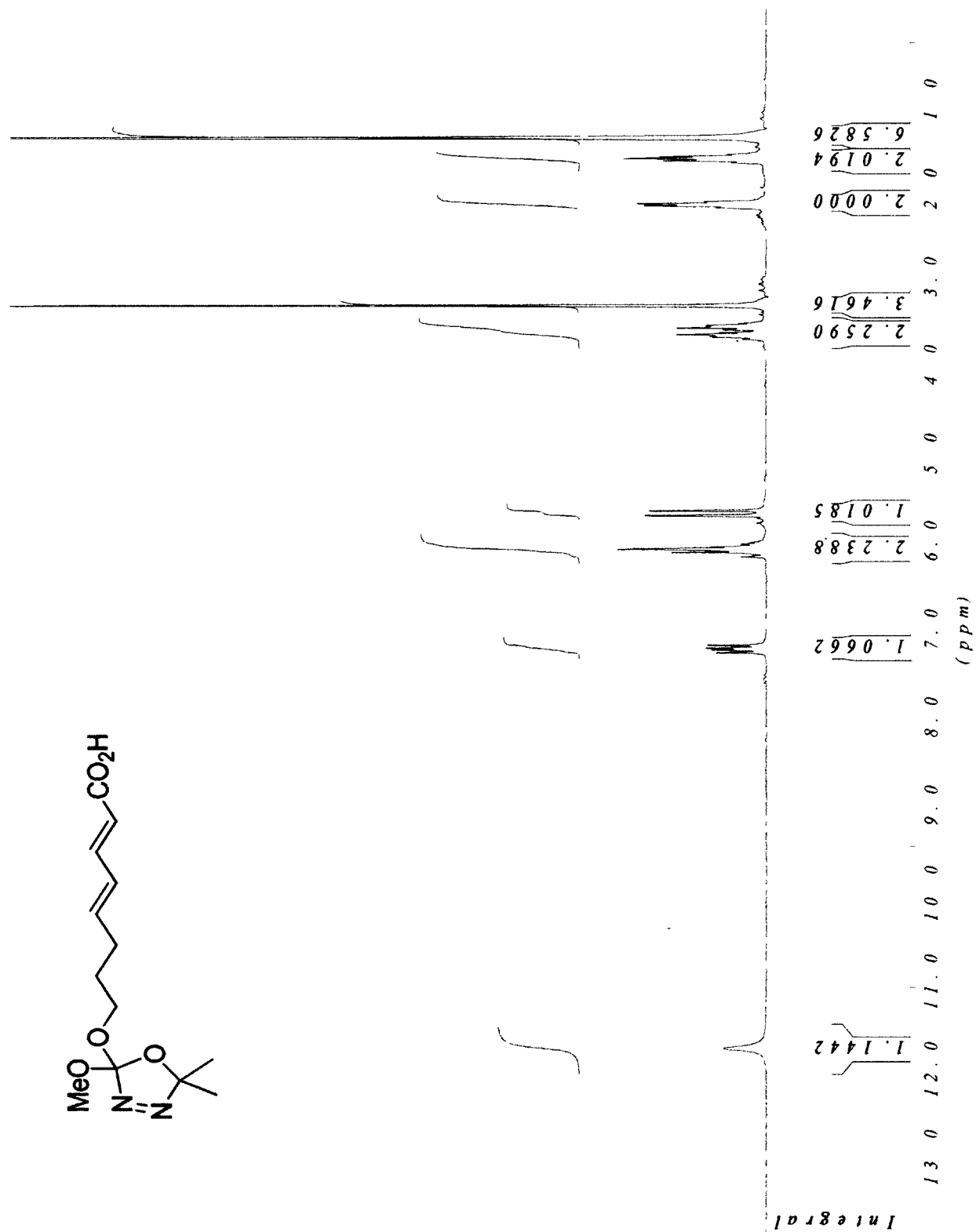
¹H NMR of cyano-alcohol 3-81



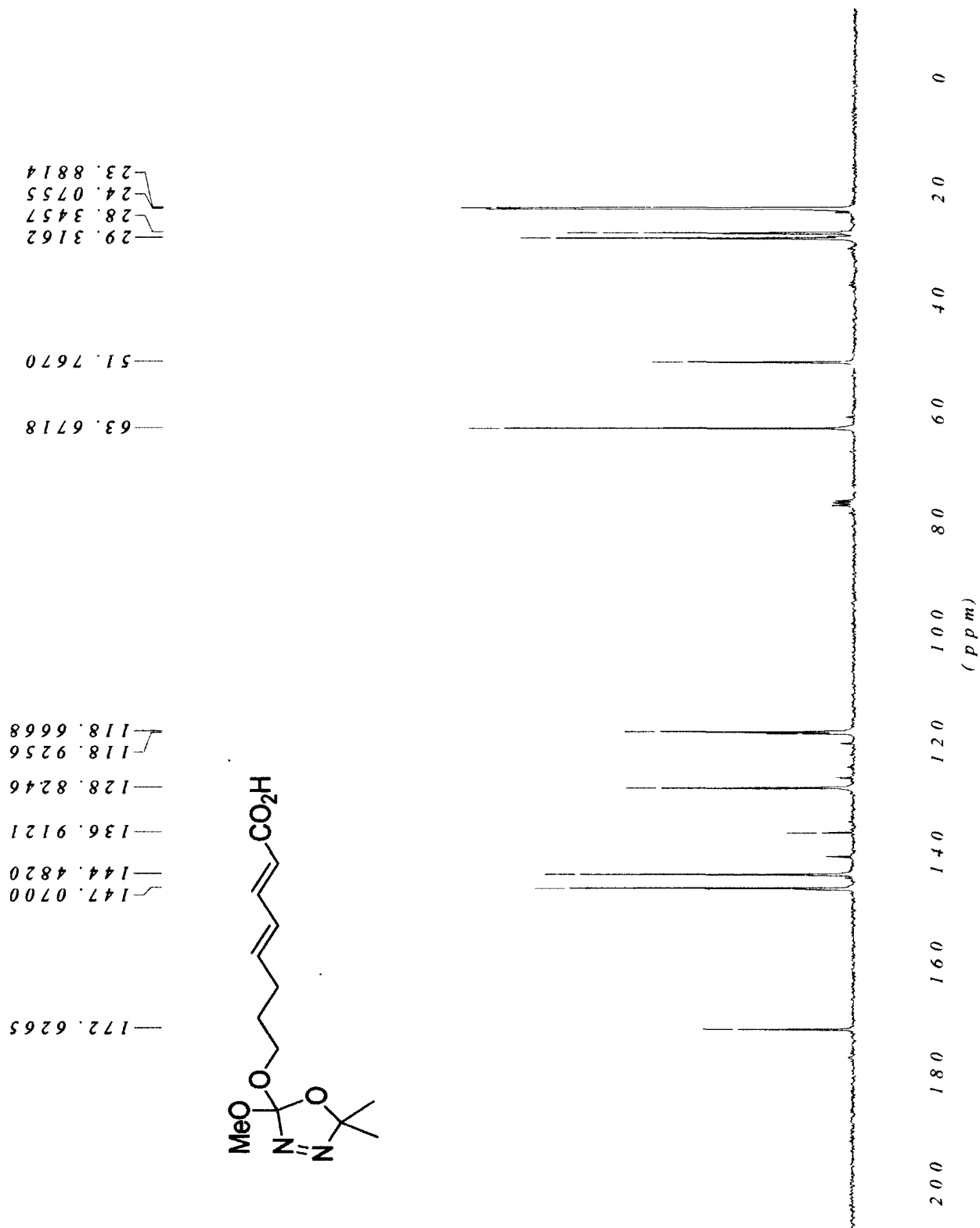
¹³C NMR of cyano-alcohol 3-81



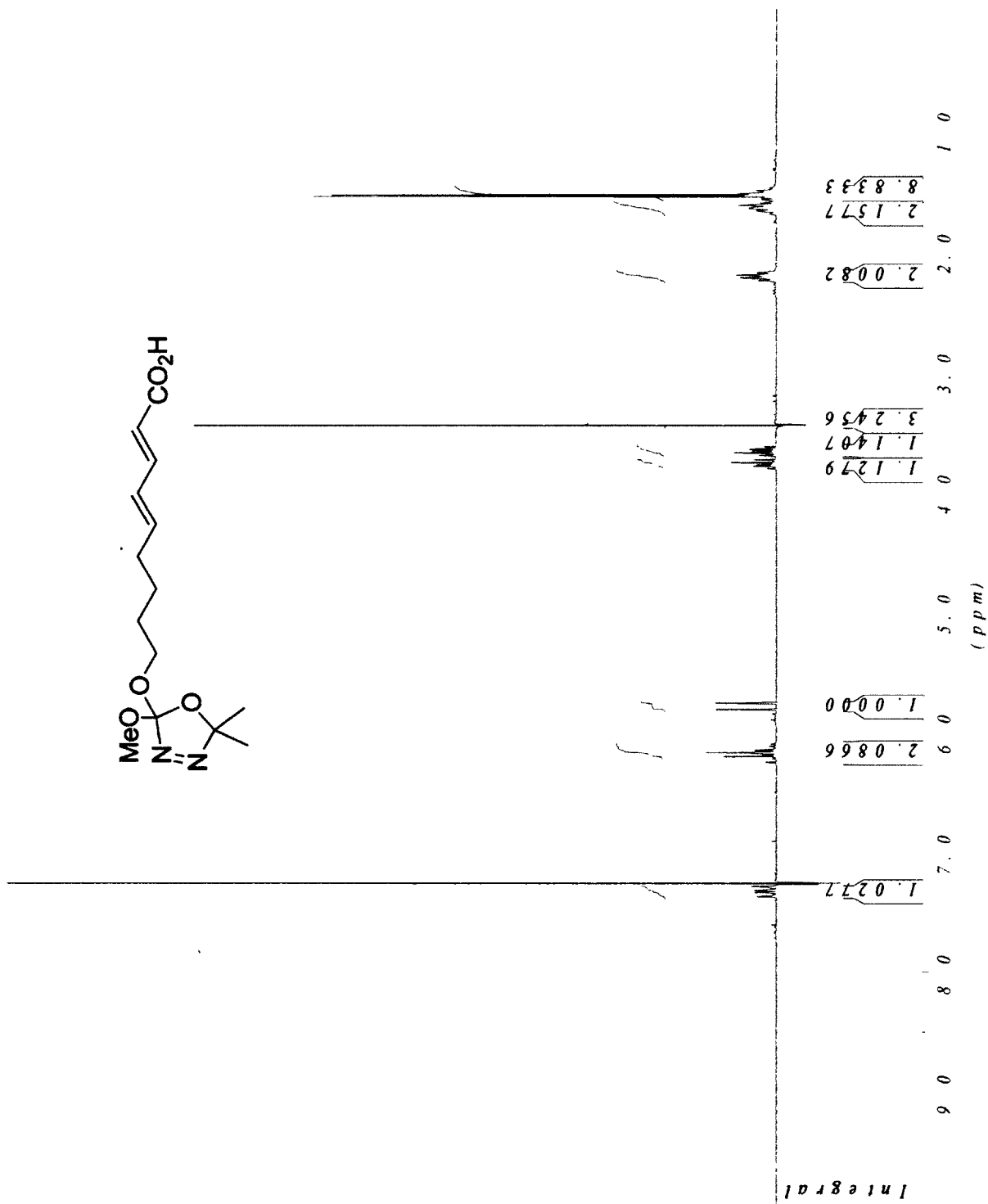
¹H NMR of dienoic acid 3-82



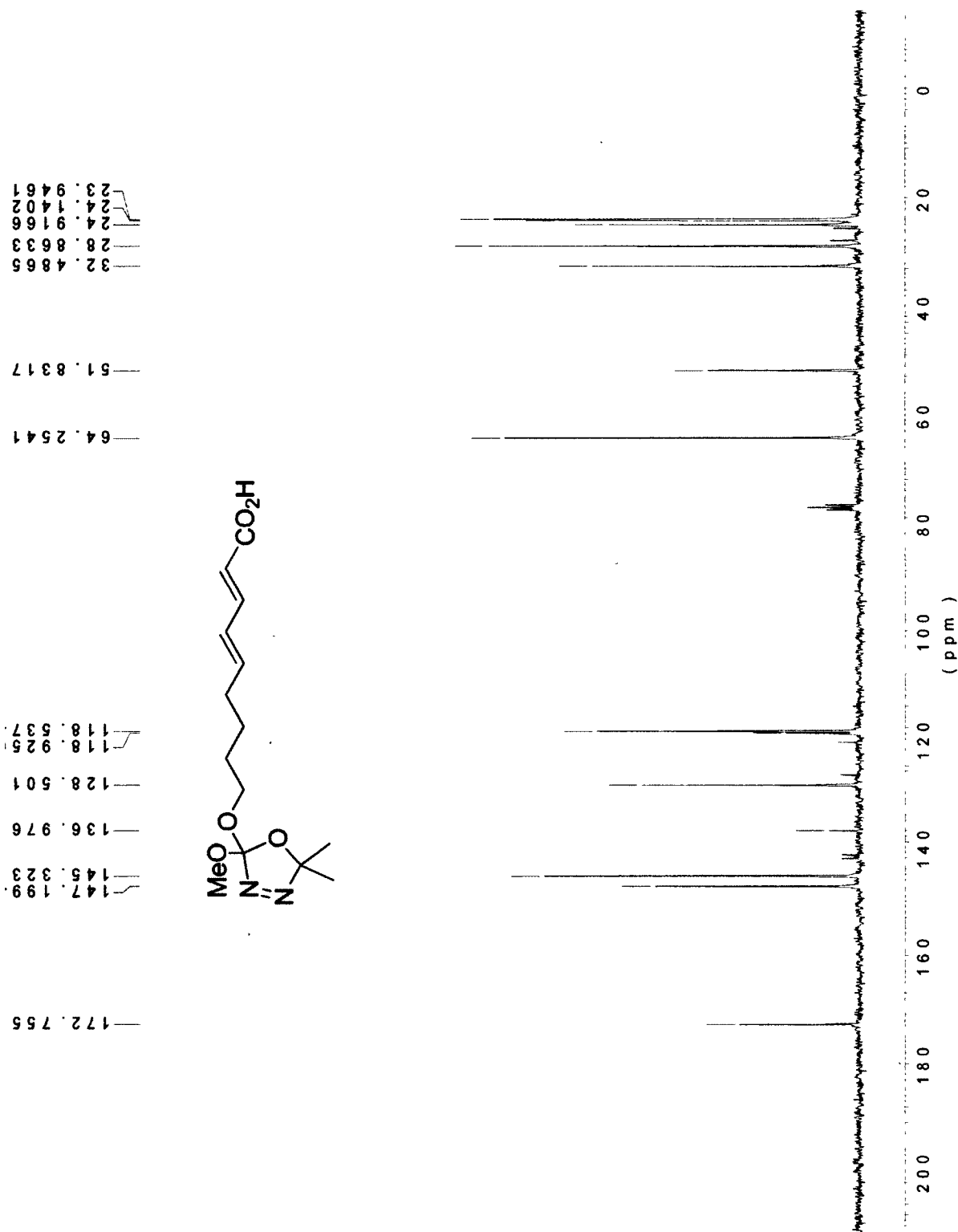
¹³C NMR of dienoic acid 3-82



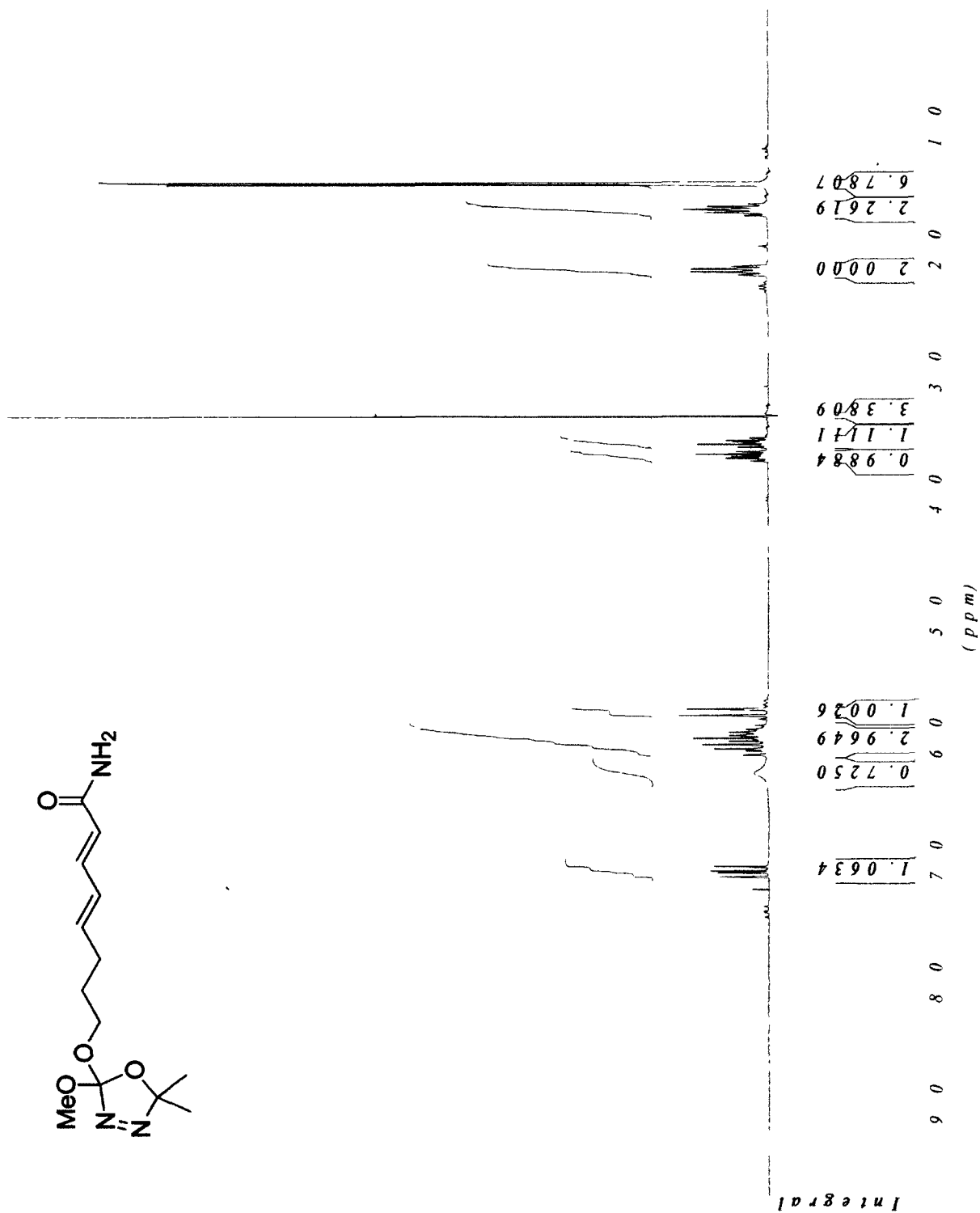
¹H NMR of dienoic acid 3-83



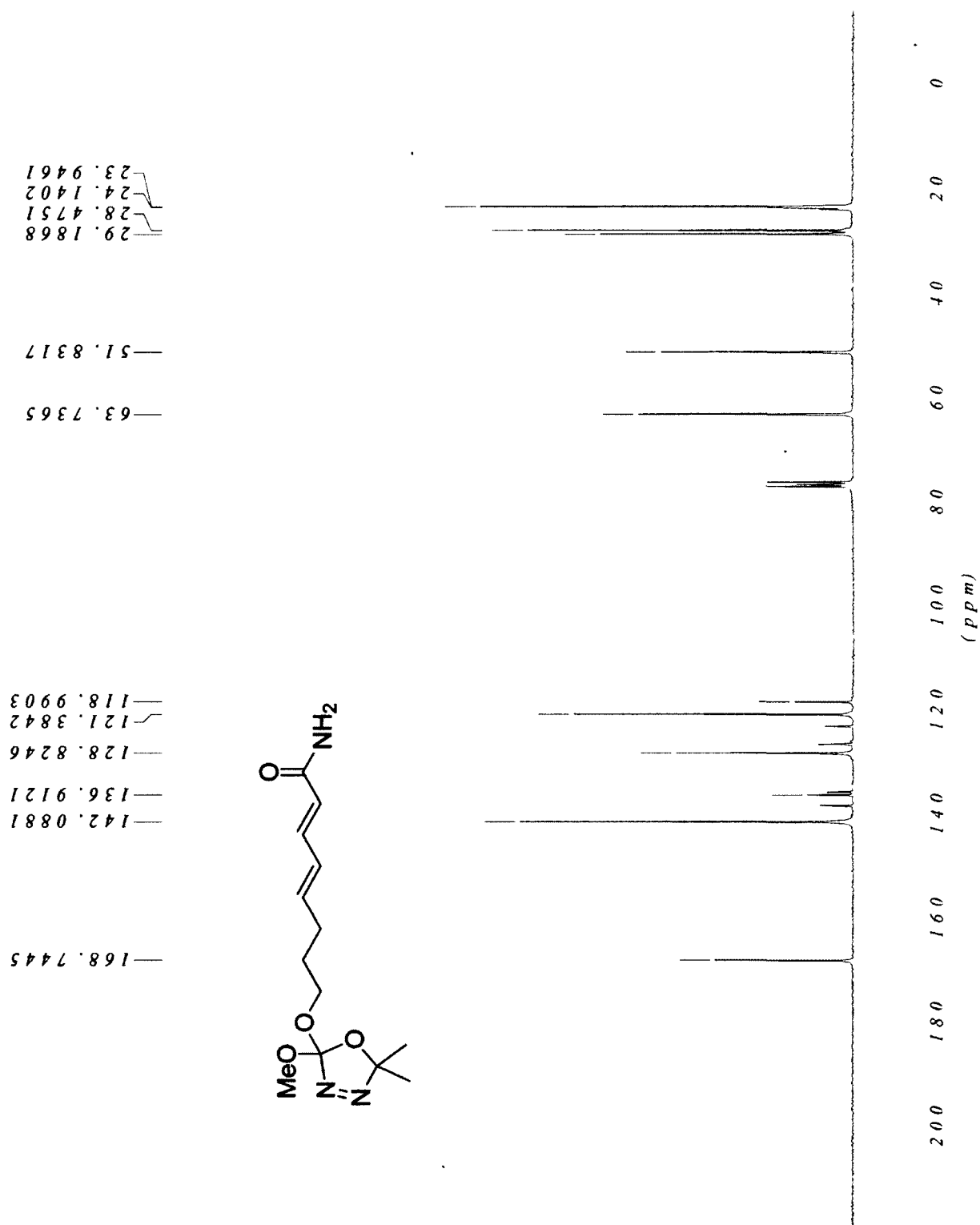
¹³C NMR of Dienoic acid 3-83



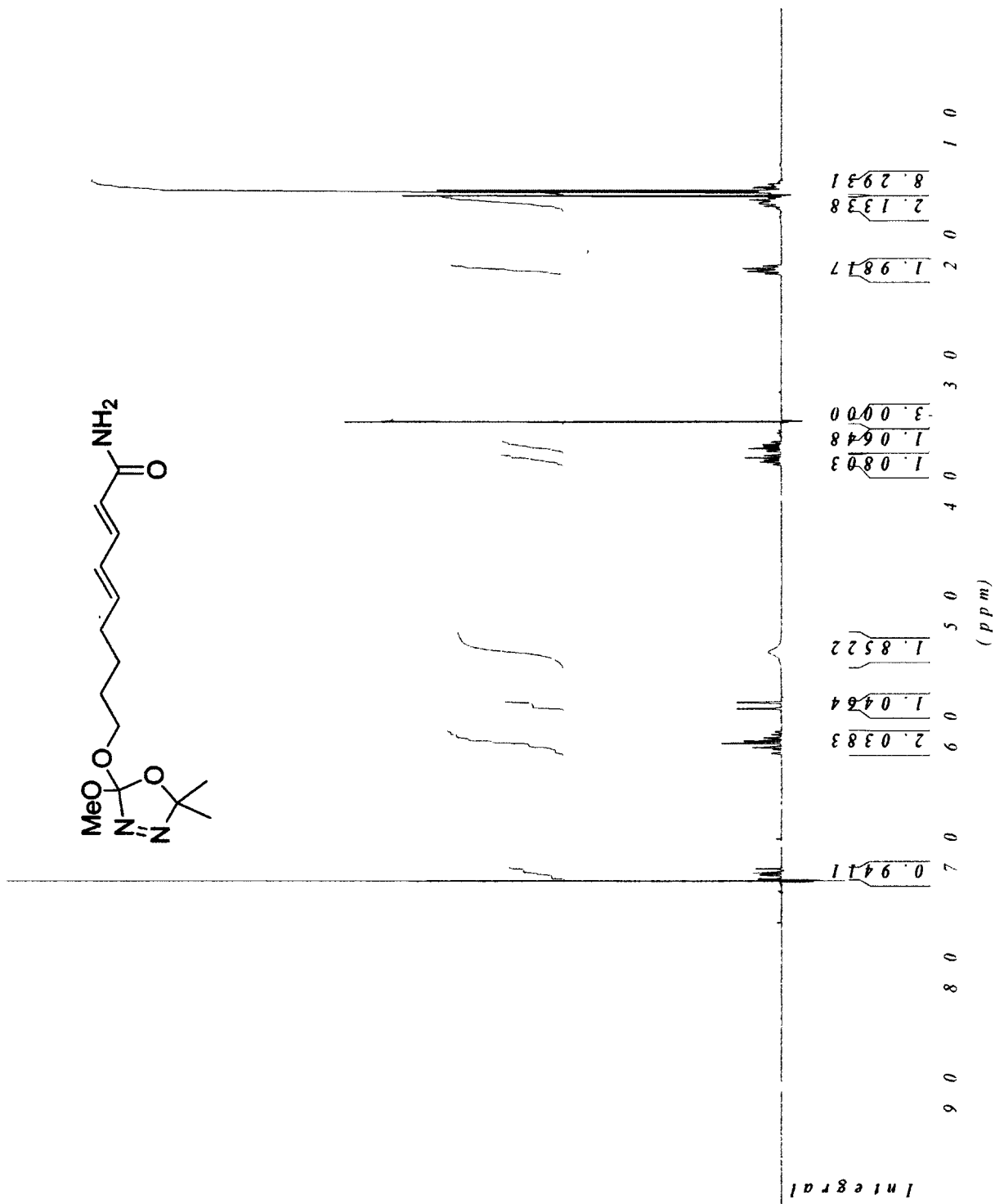
¹H NMR of amide 3-84



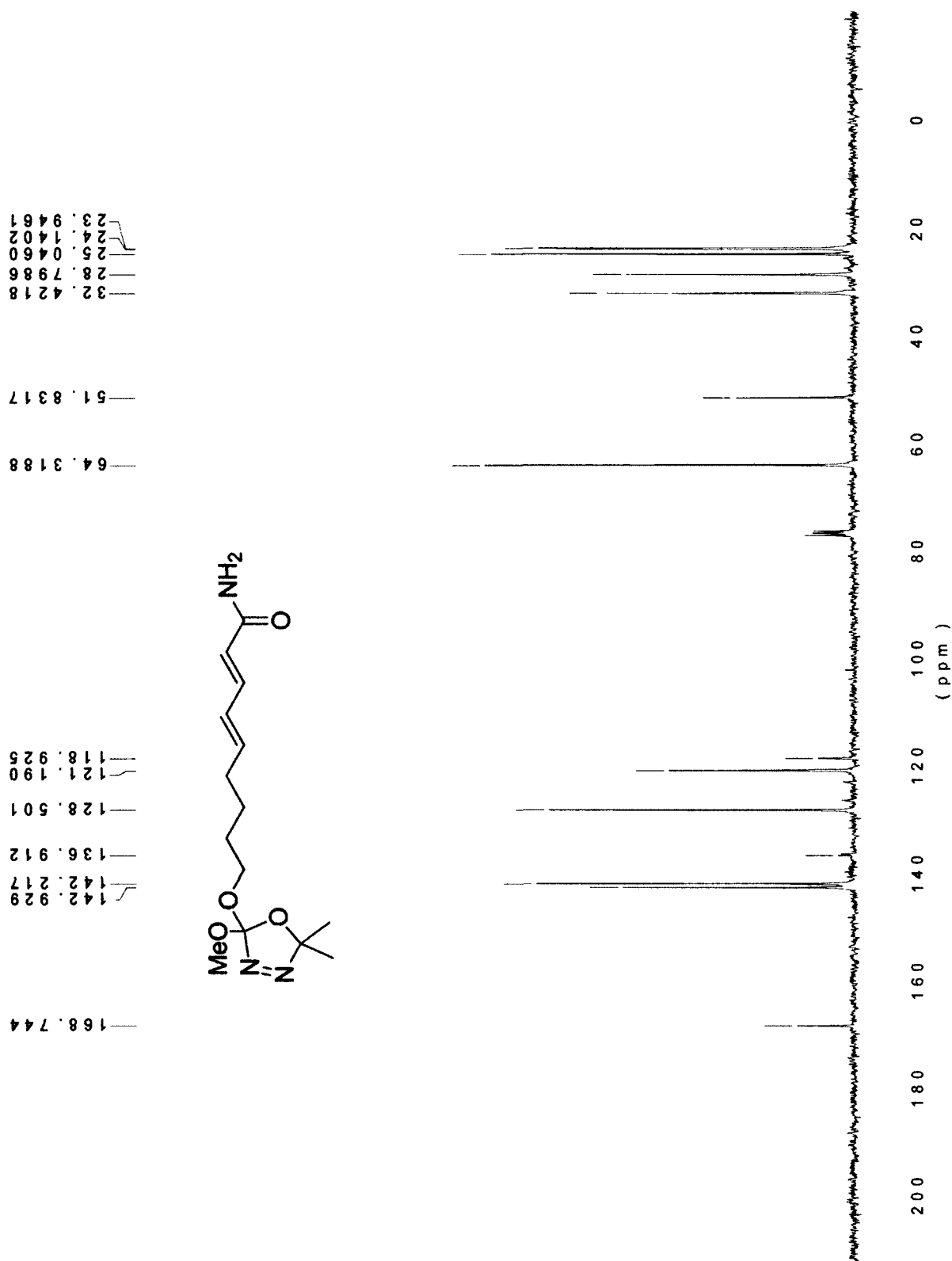
¹³C NMR of amide 3-84



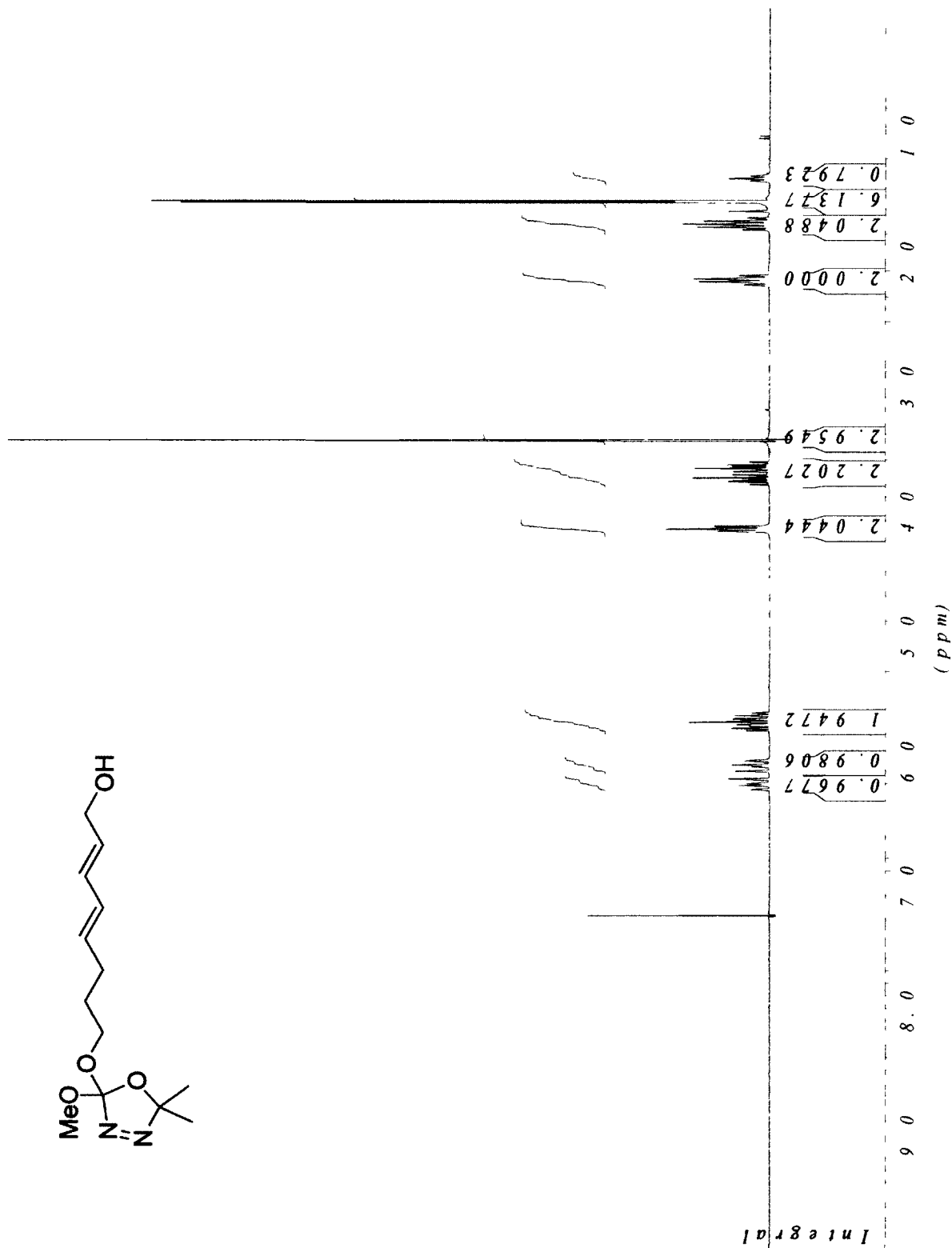
¹H NMR of amide 3-85



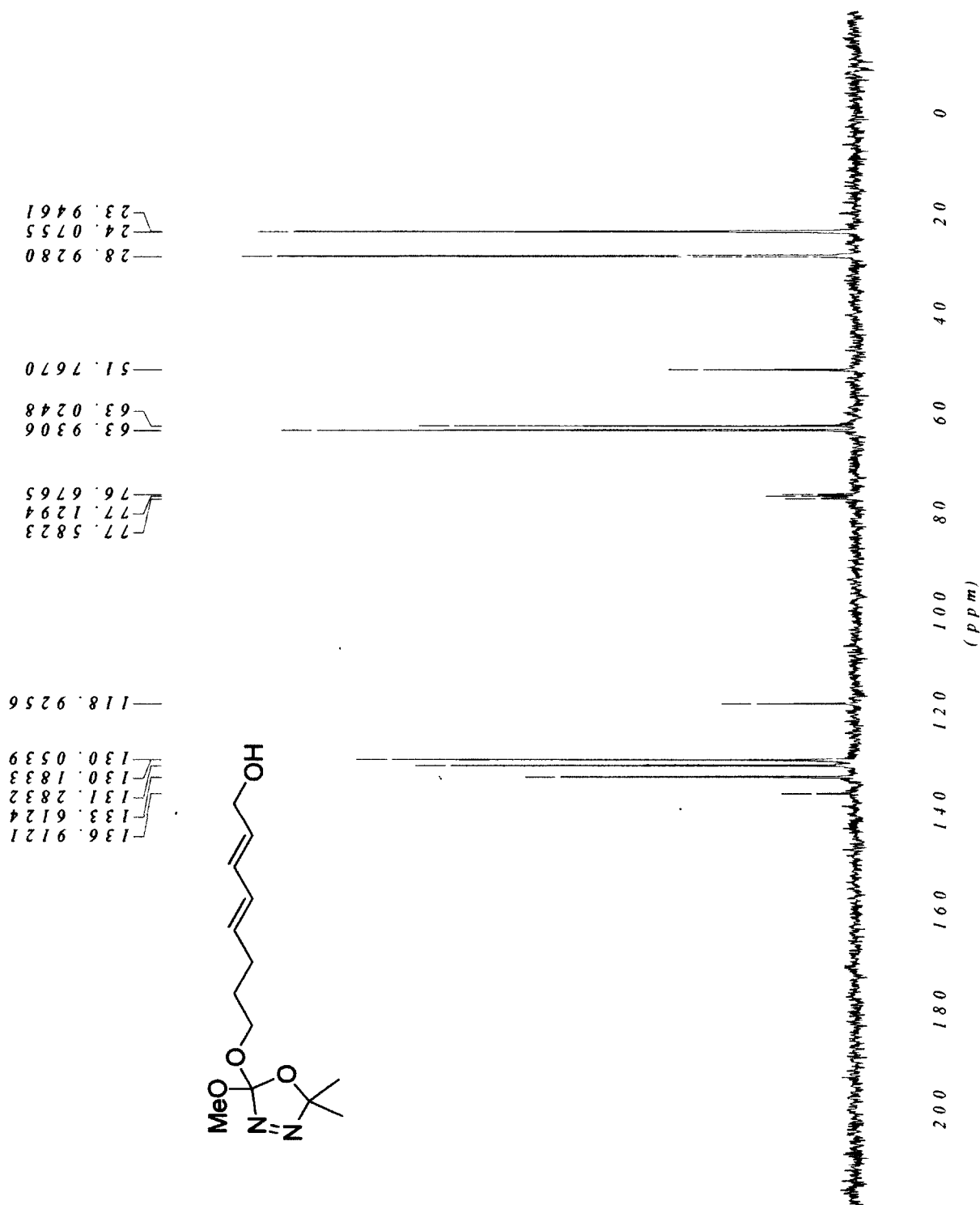
¹³C NMR of amide 3-85



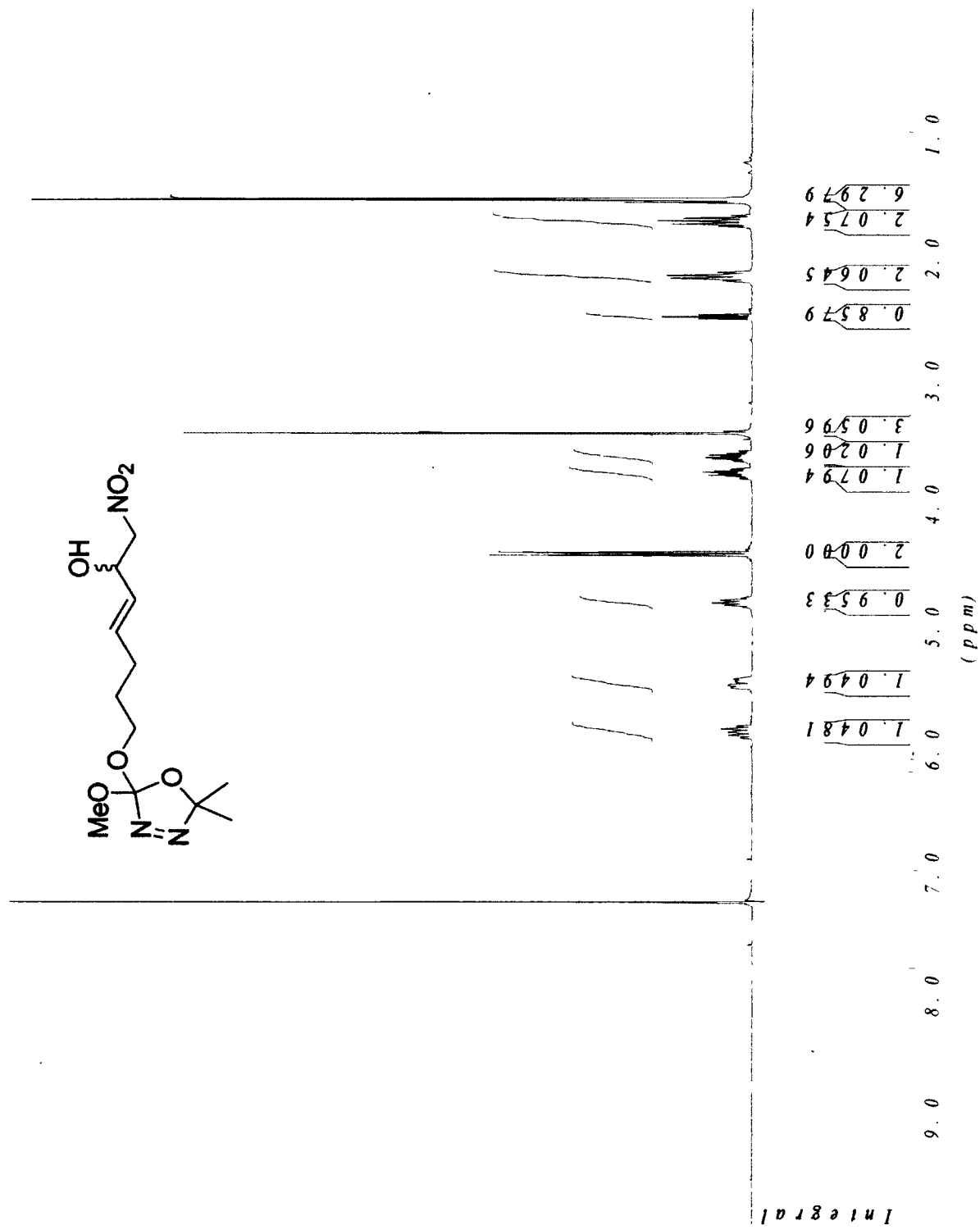
¹H NMR of alcohol 3-86



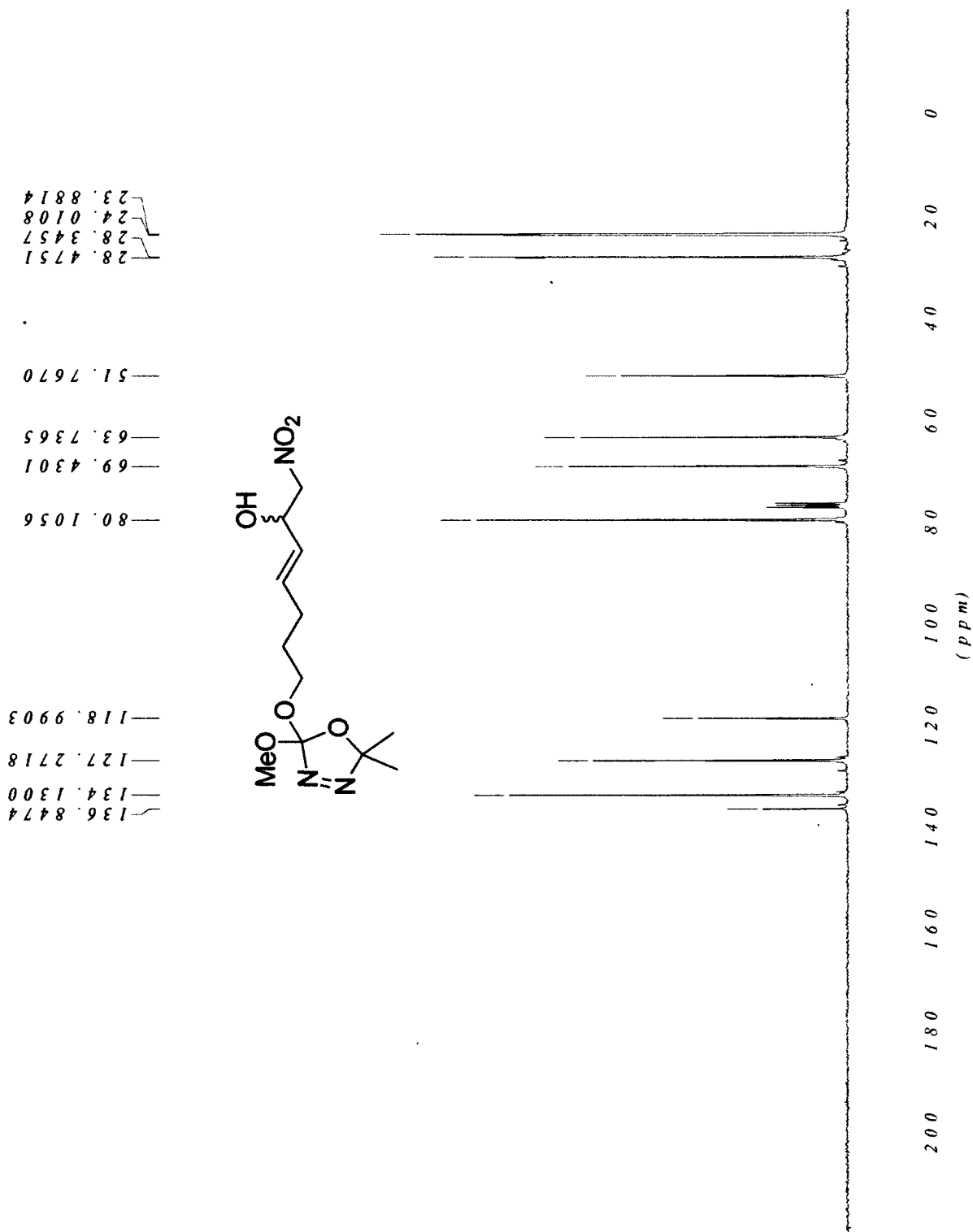
¹³C NMR of alcohol 3-86



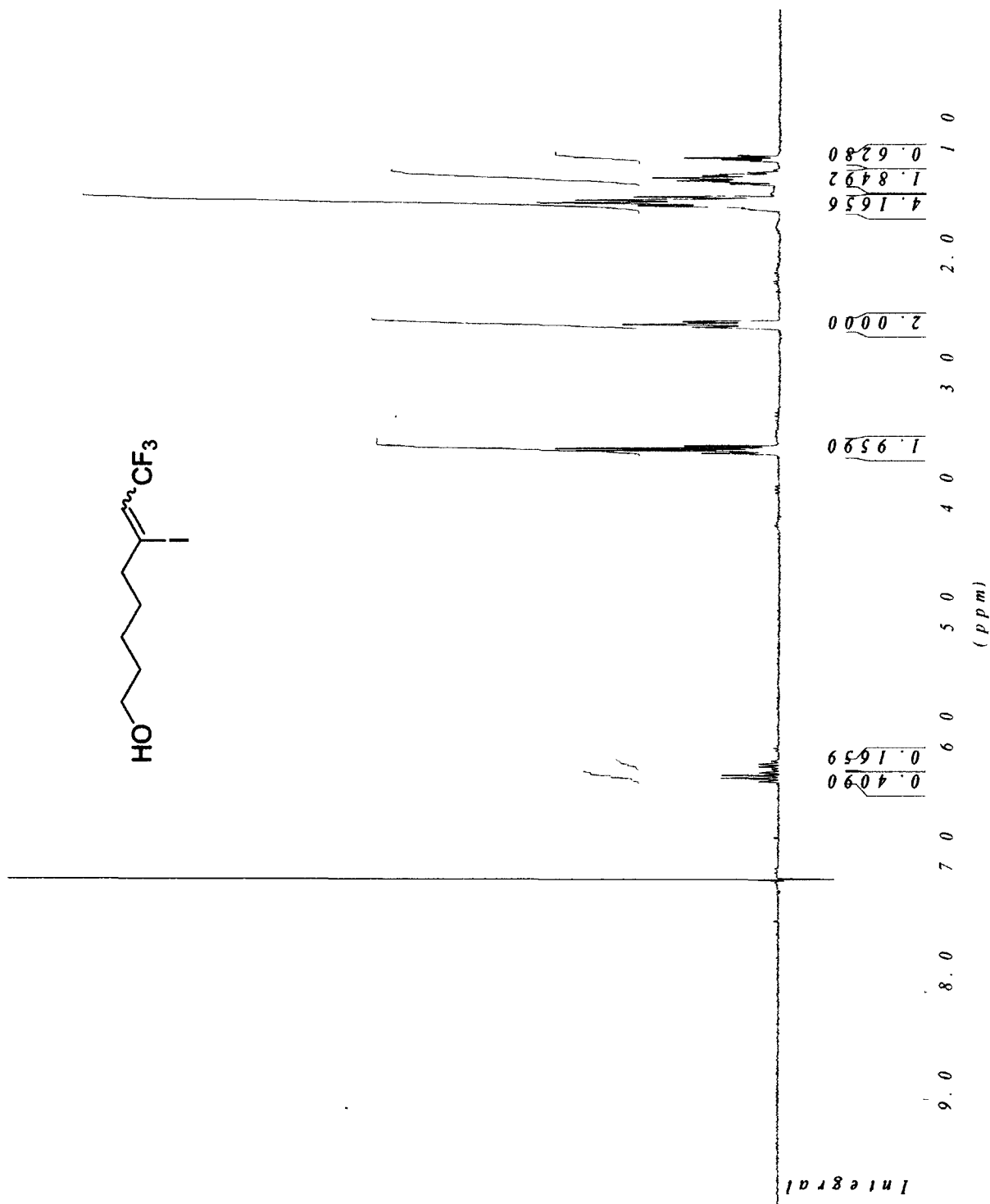
¹H NMR of nitro-alcohol 3-90



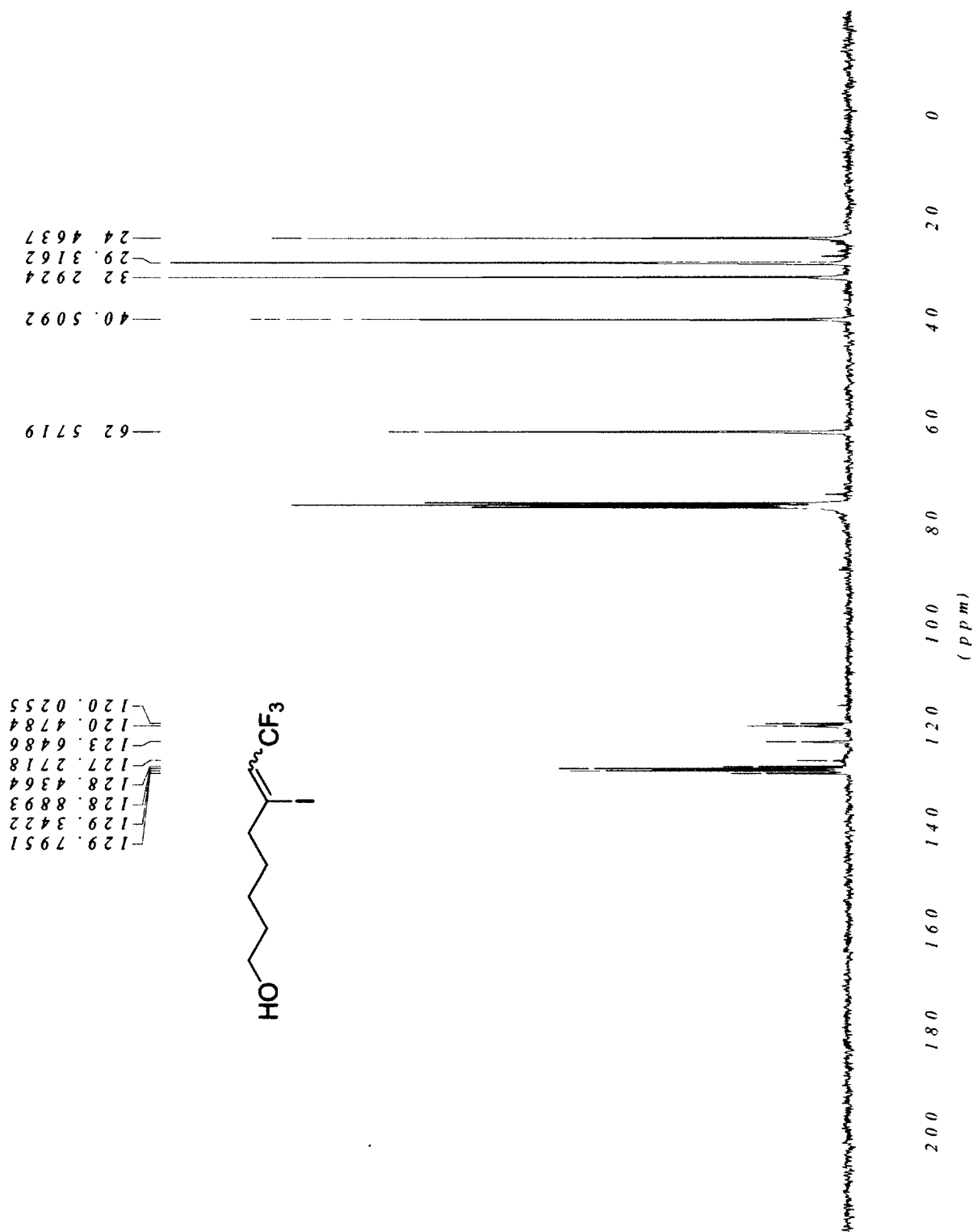
¹³C NMR of nitro-alcohol 3-90



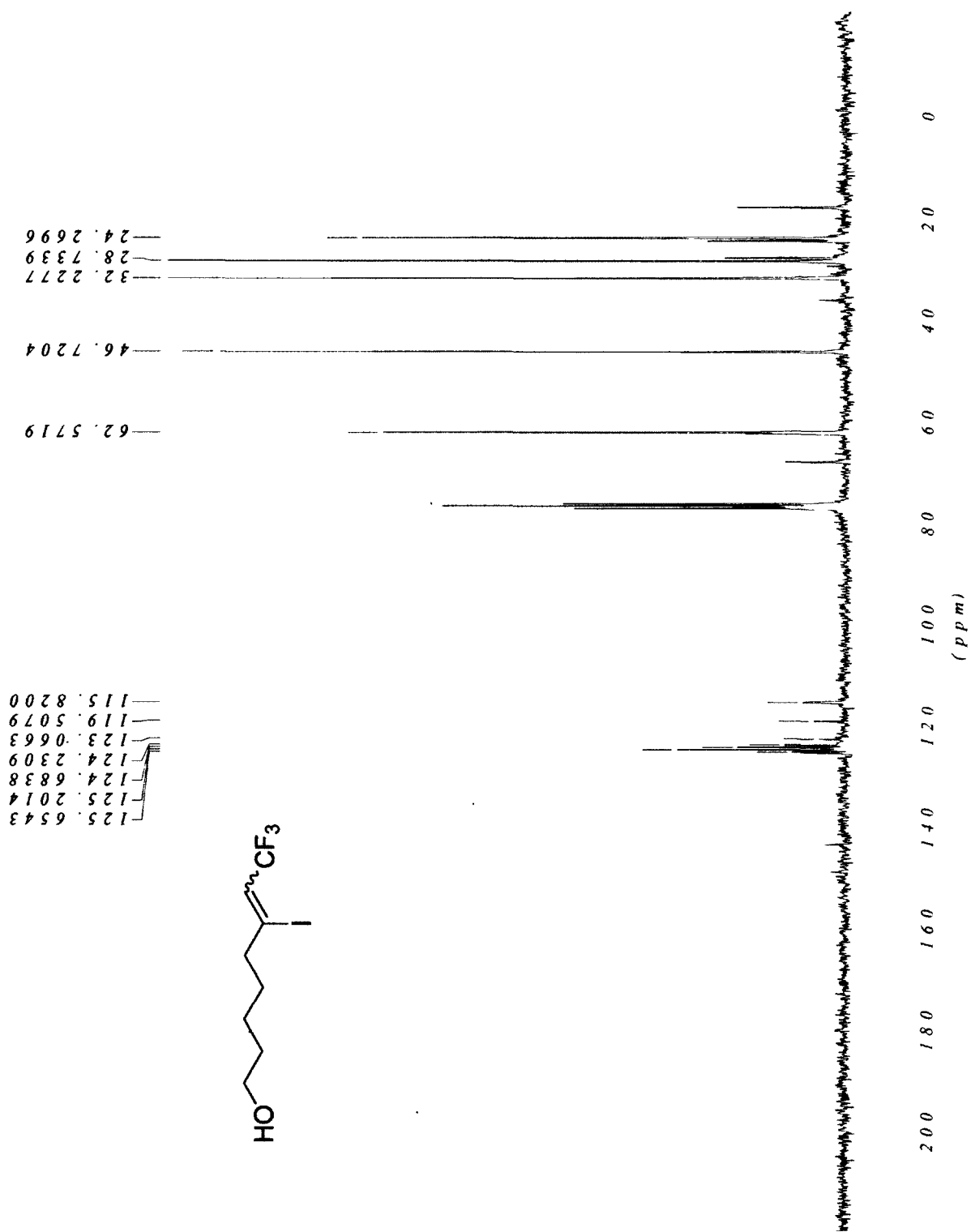
¹H NMR of vinyl iodide 3-93



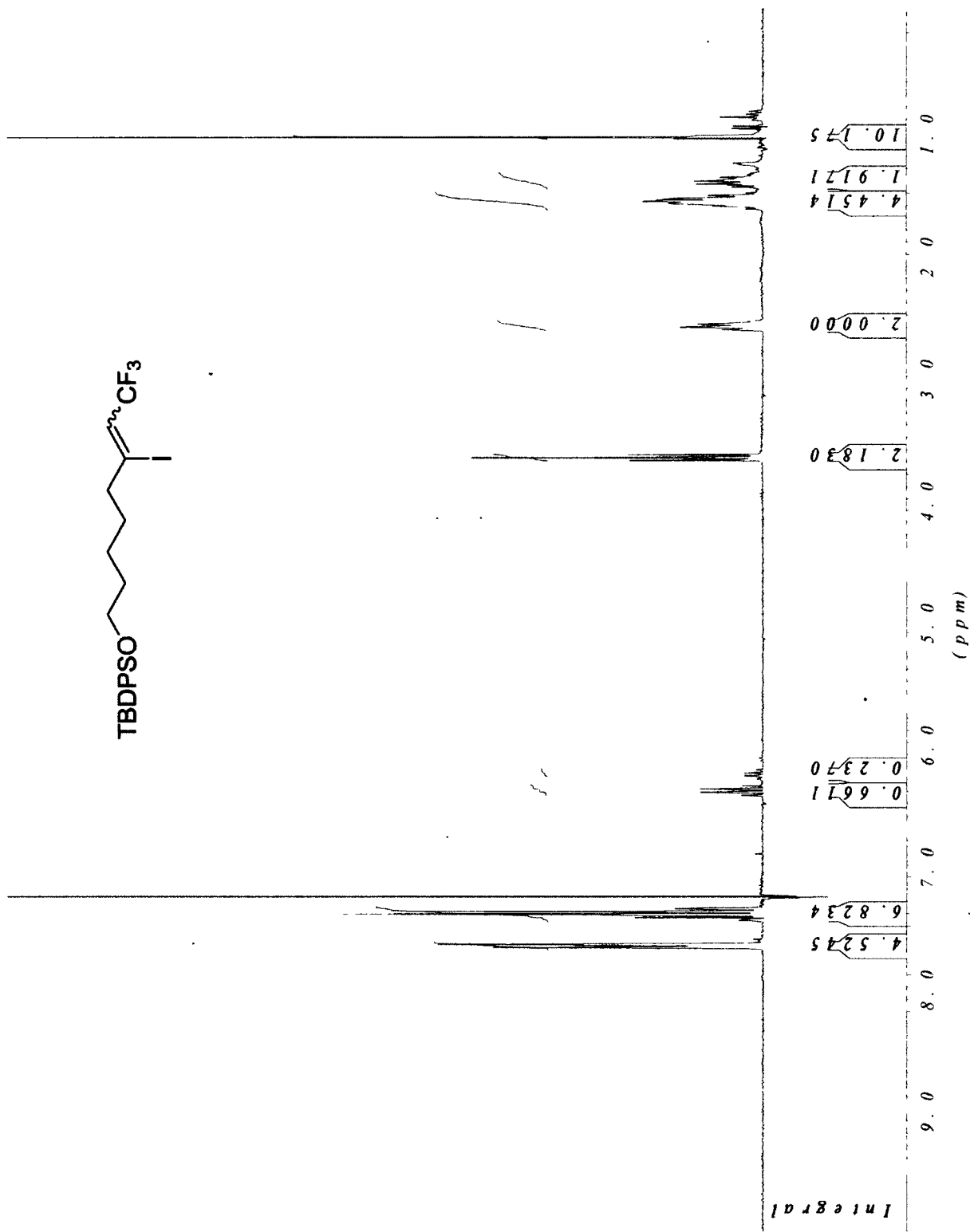
¹³C NMR of vinyl iodide 3-93major



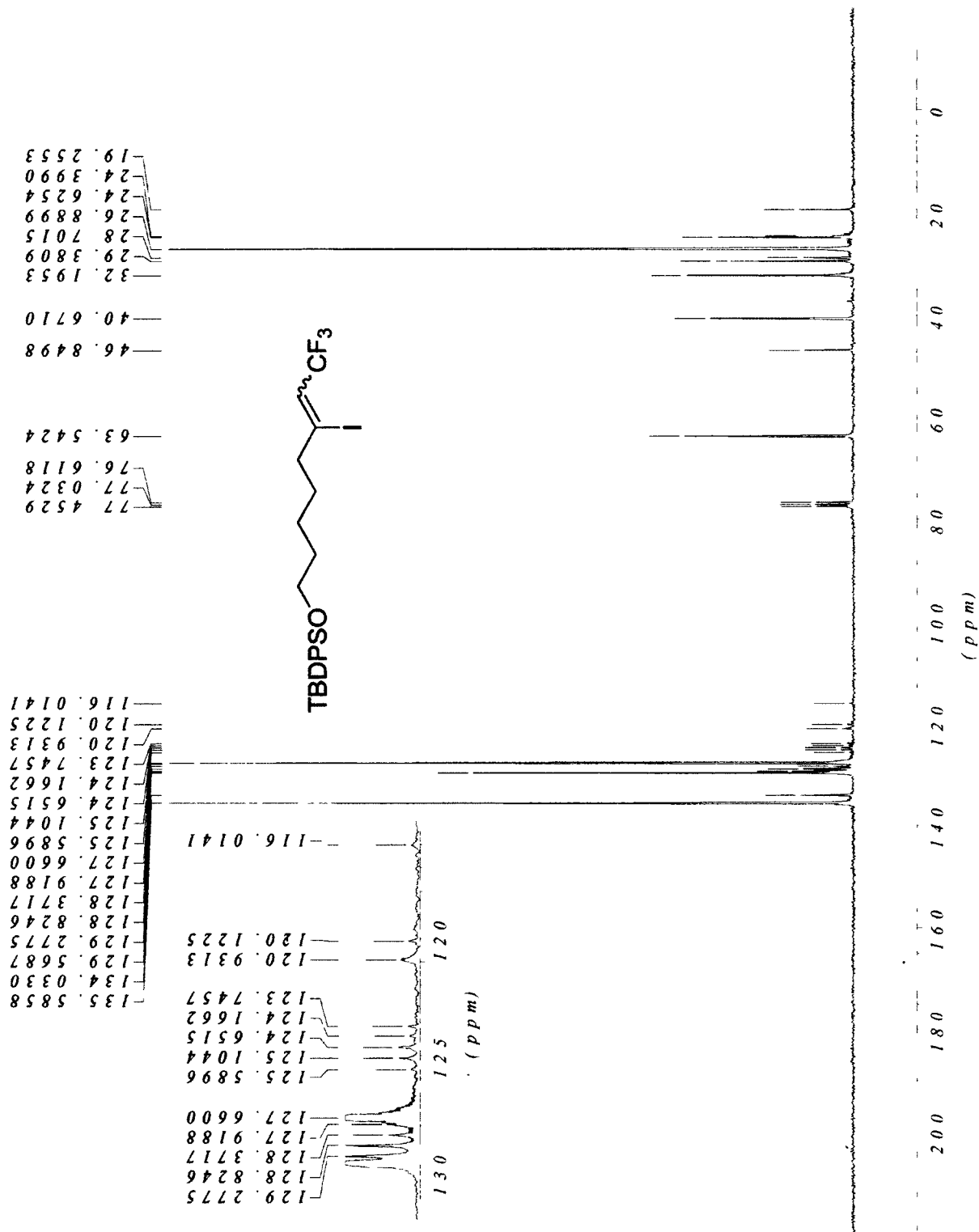
¹³C NMR of vinyl iodide 3-93minor



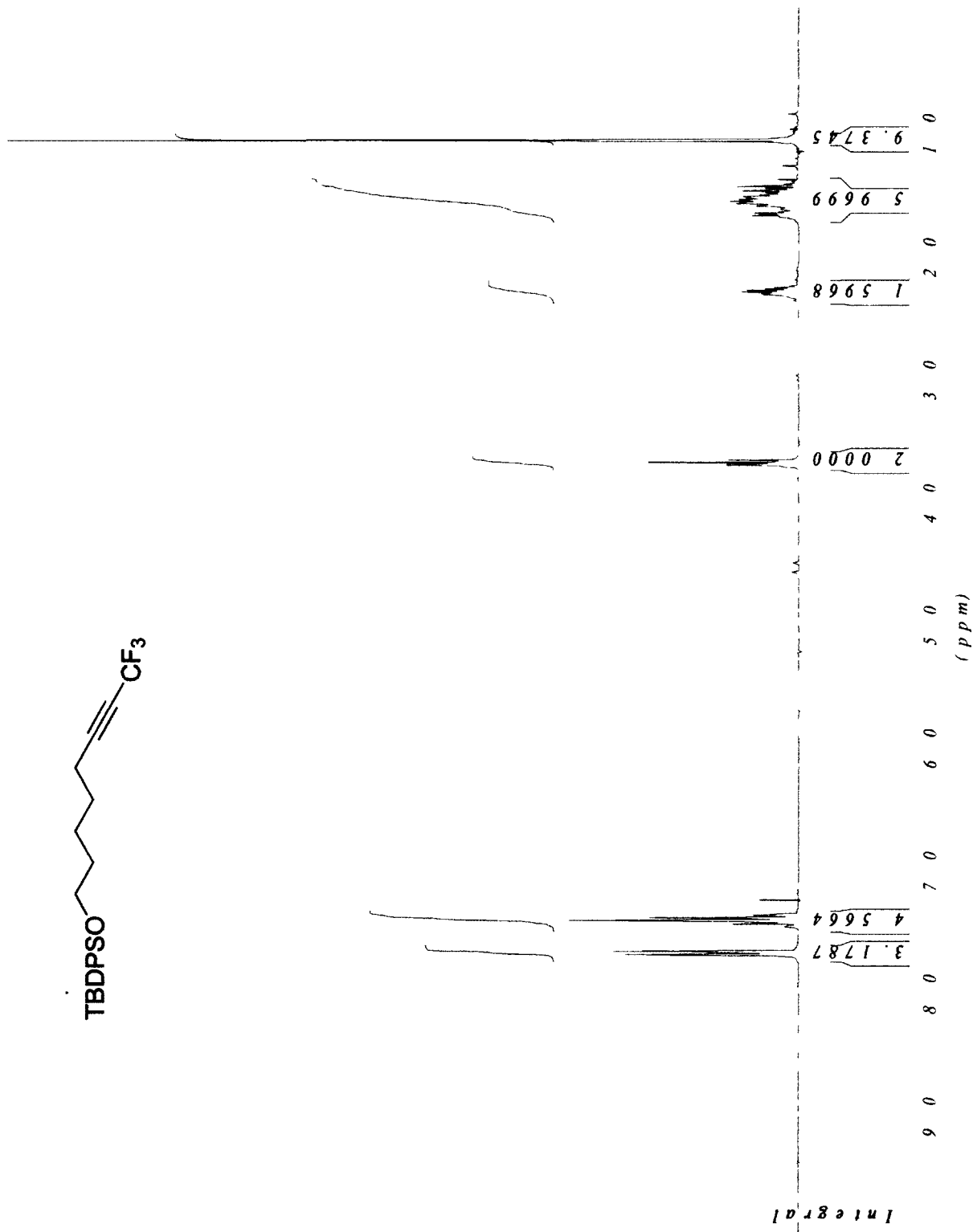
¹H NMR of silyl ether of 3-93



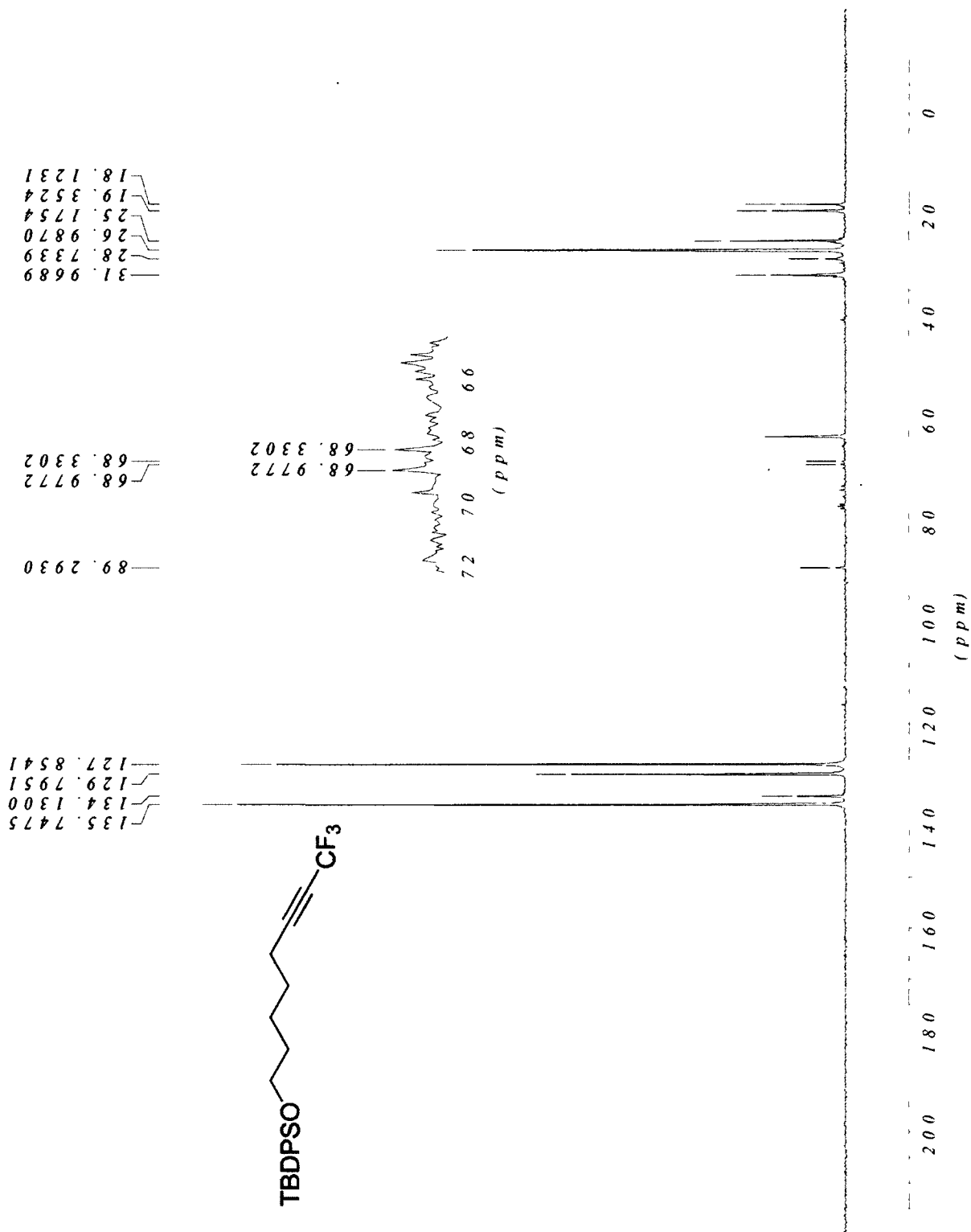
¹³C NMR of silyl ether of 3-93



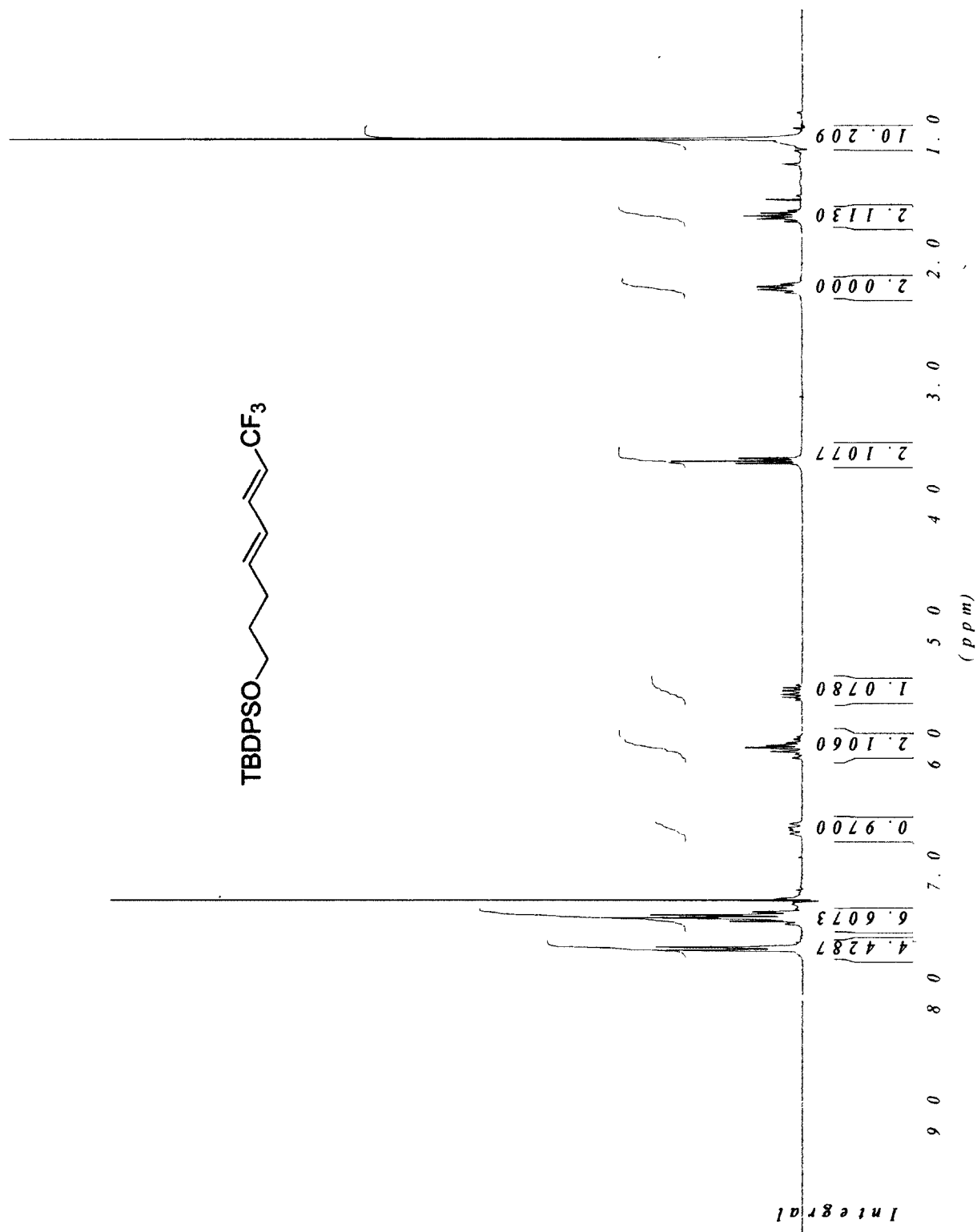
¹H NMR of alkyne 3-94



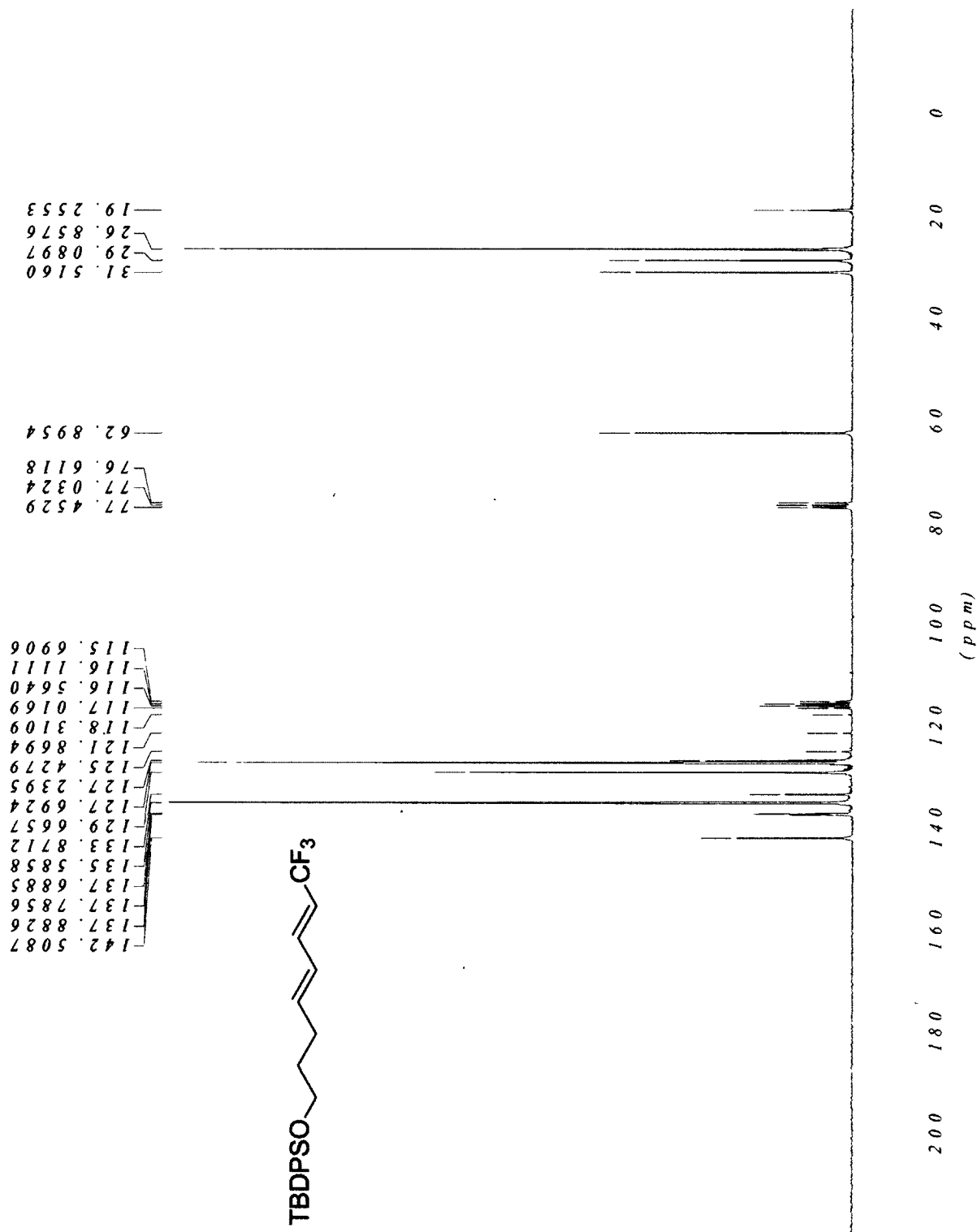
¹³C NMR of alkyne 3-94



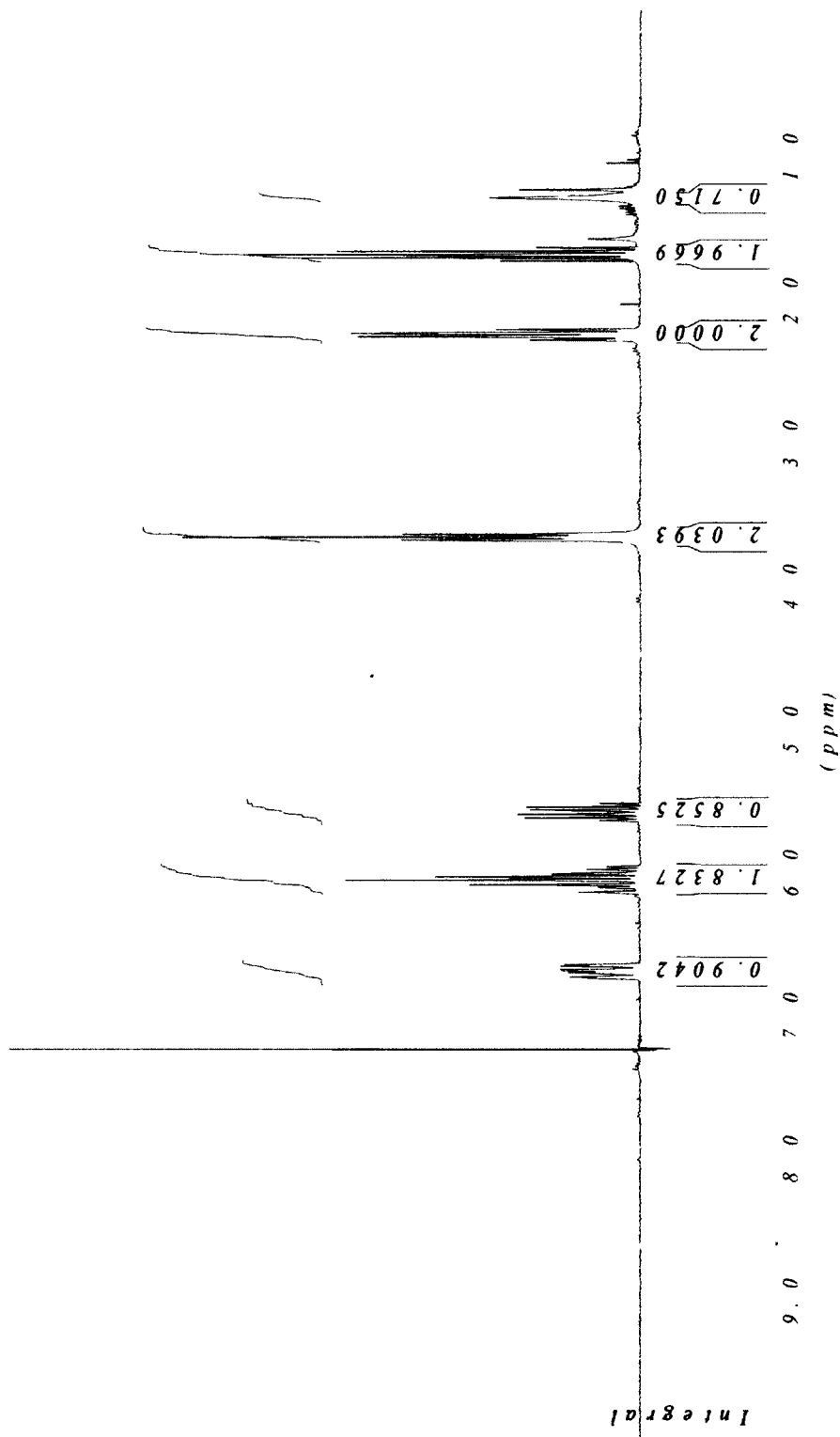
¹H NMR of diene 3-95



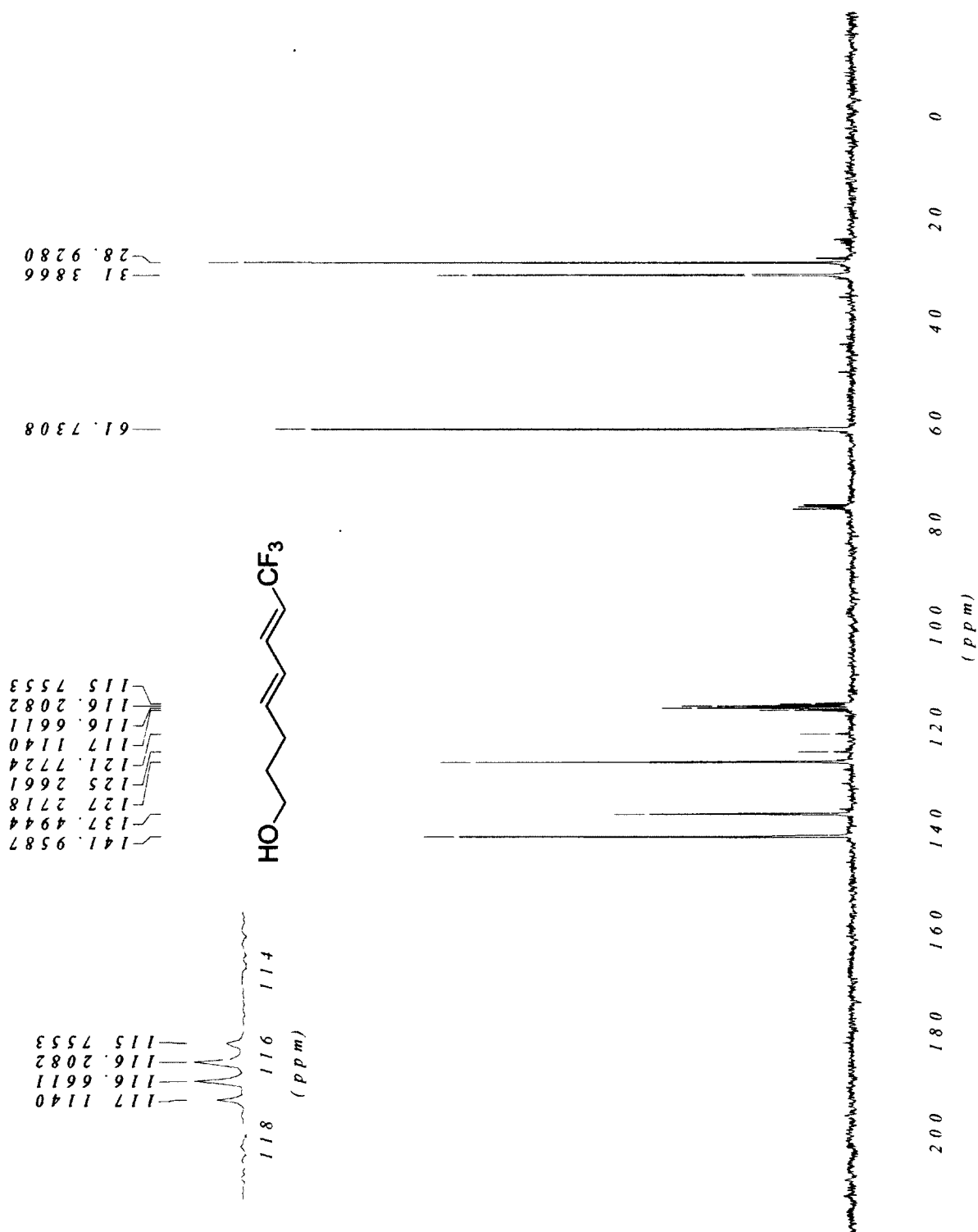
¹³C NMR of diene 3-95



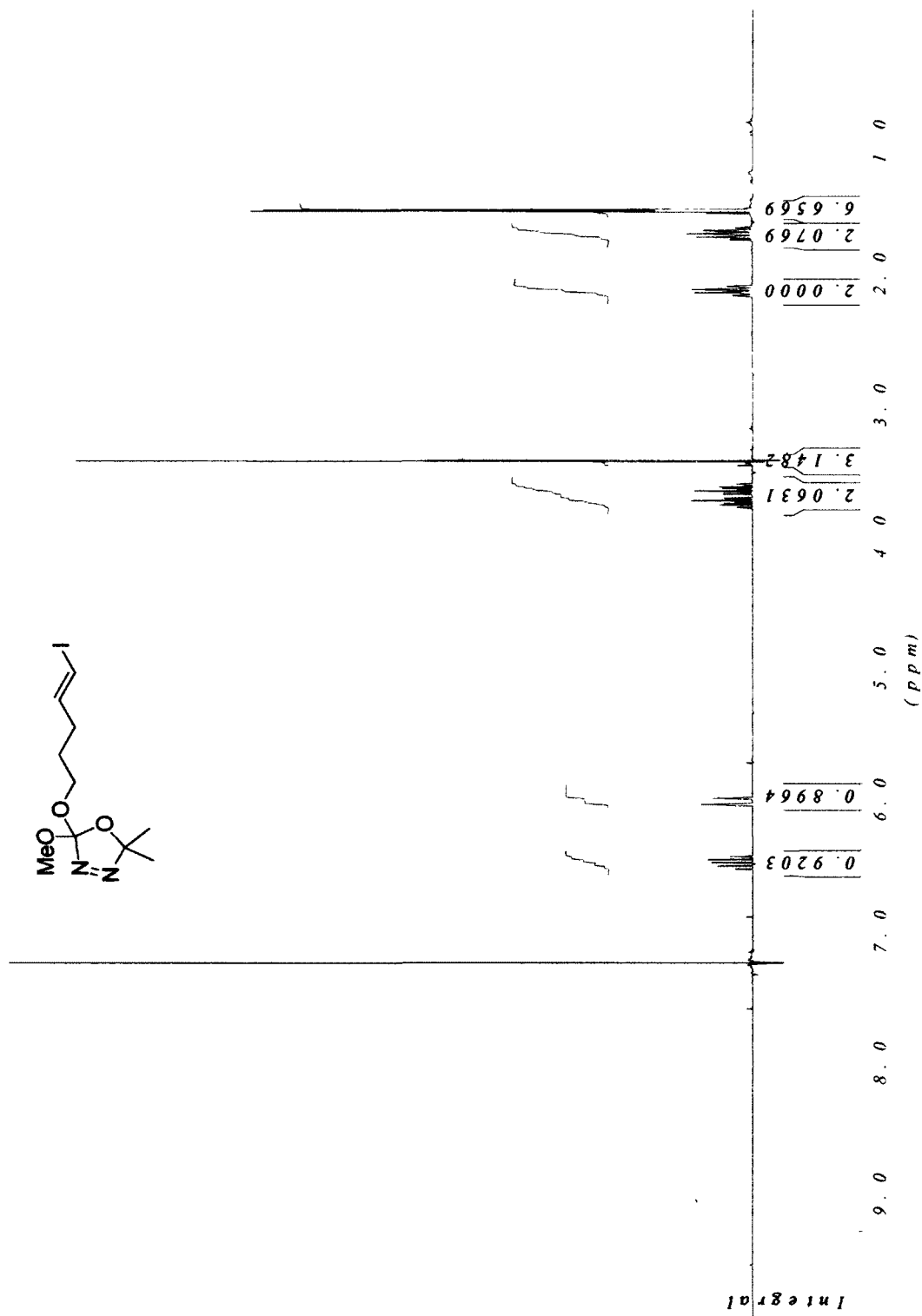
¹H NMR of alcohol 3-96



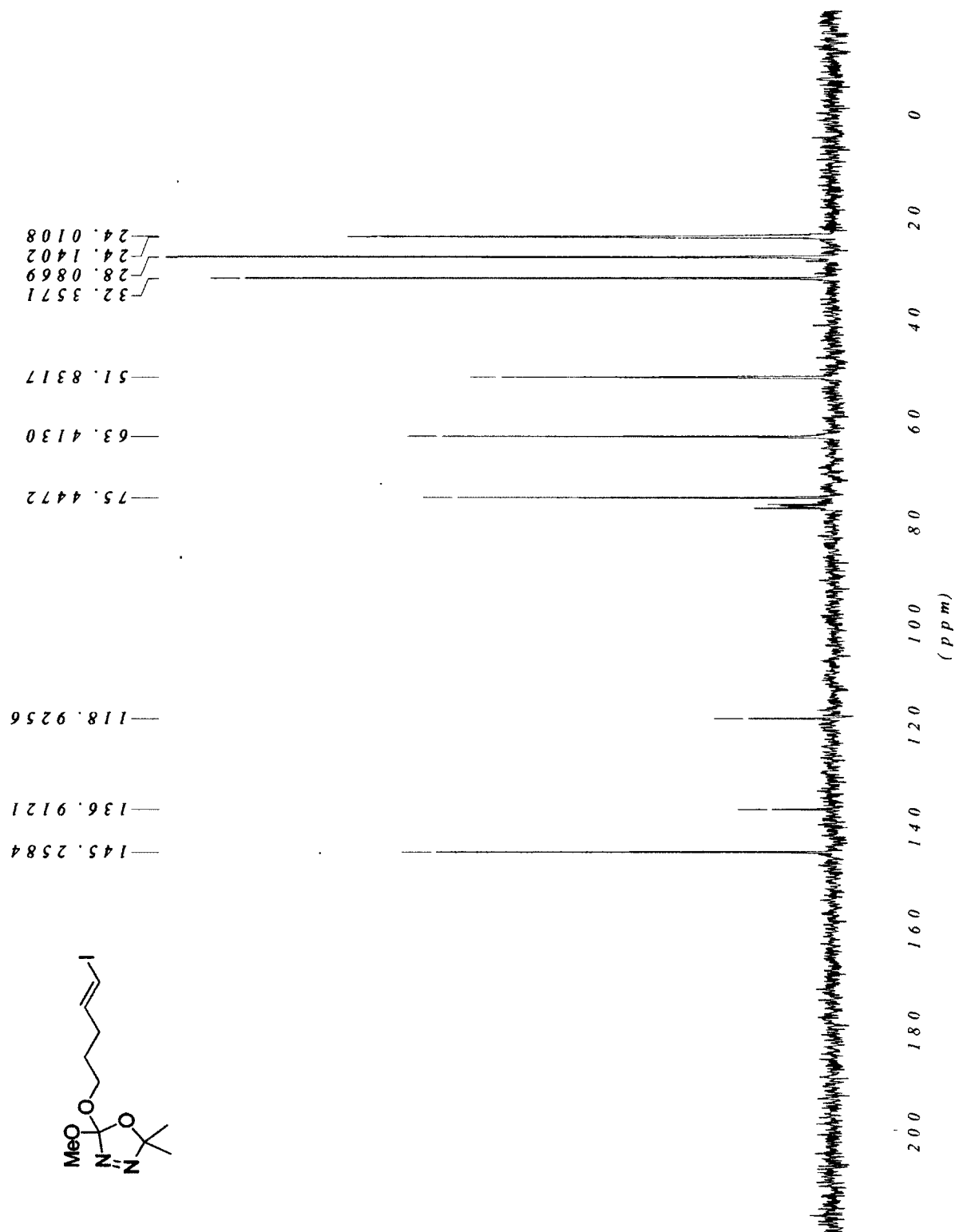
¹³C NMR of alcohol 3-96



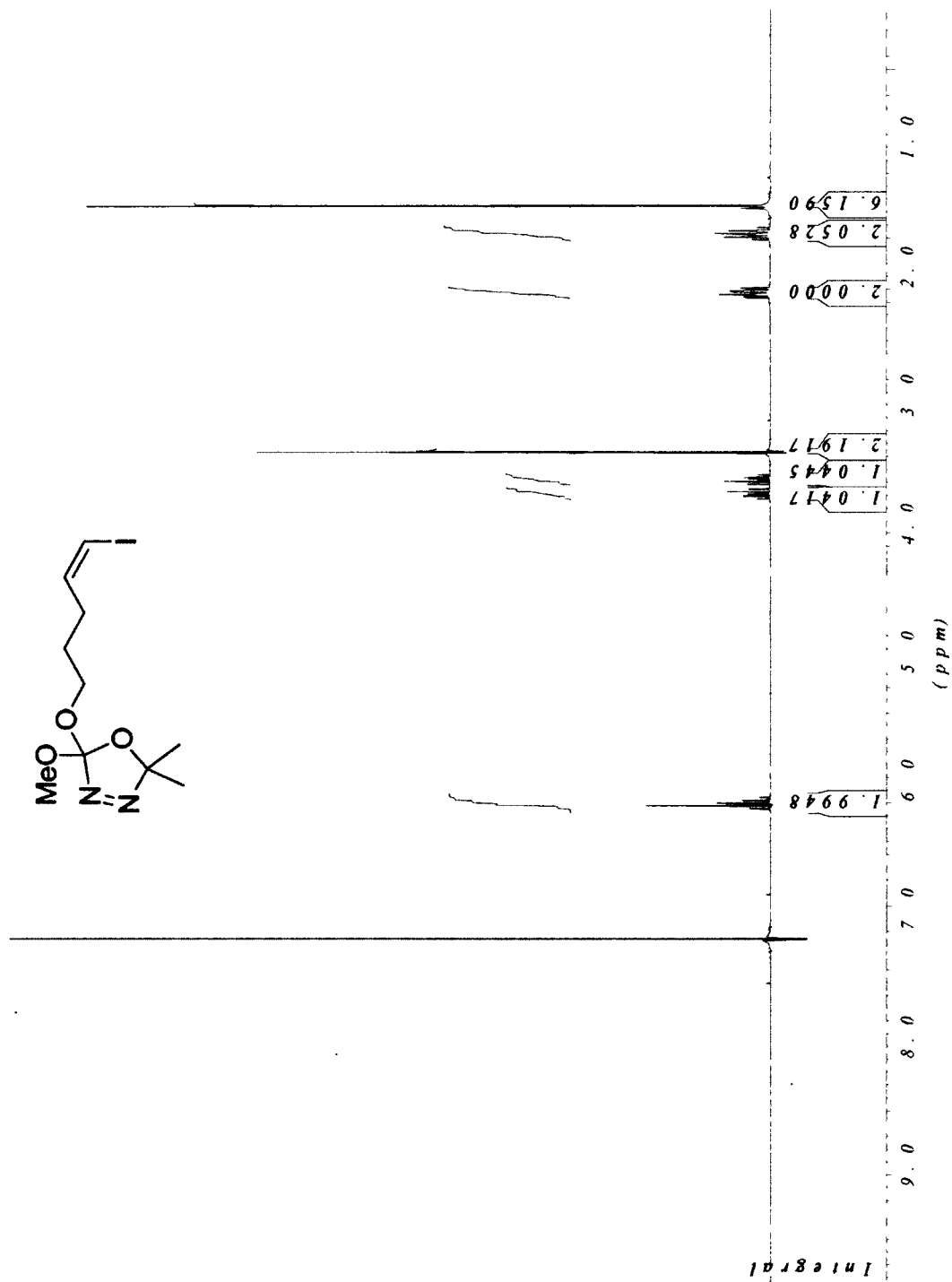
¹H NMR of vinyl iodide E-3-100



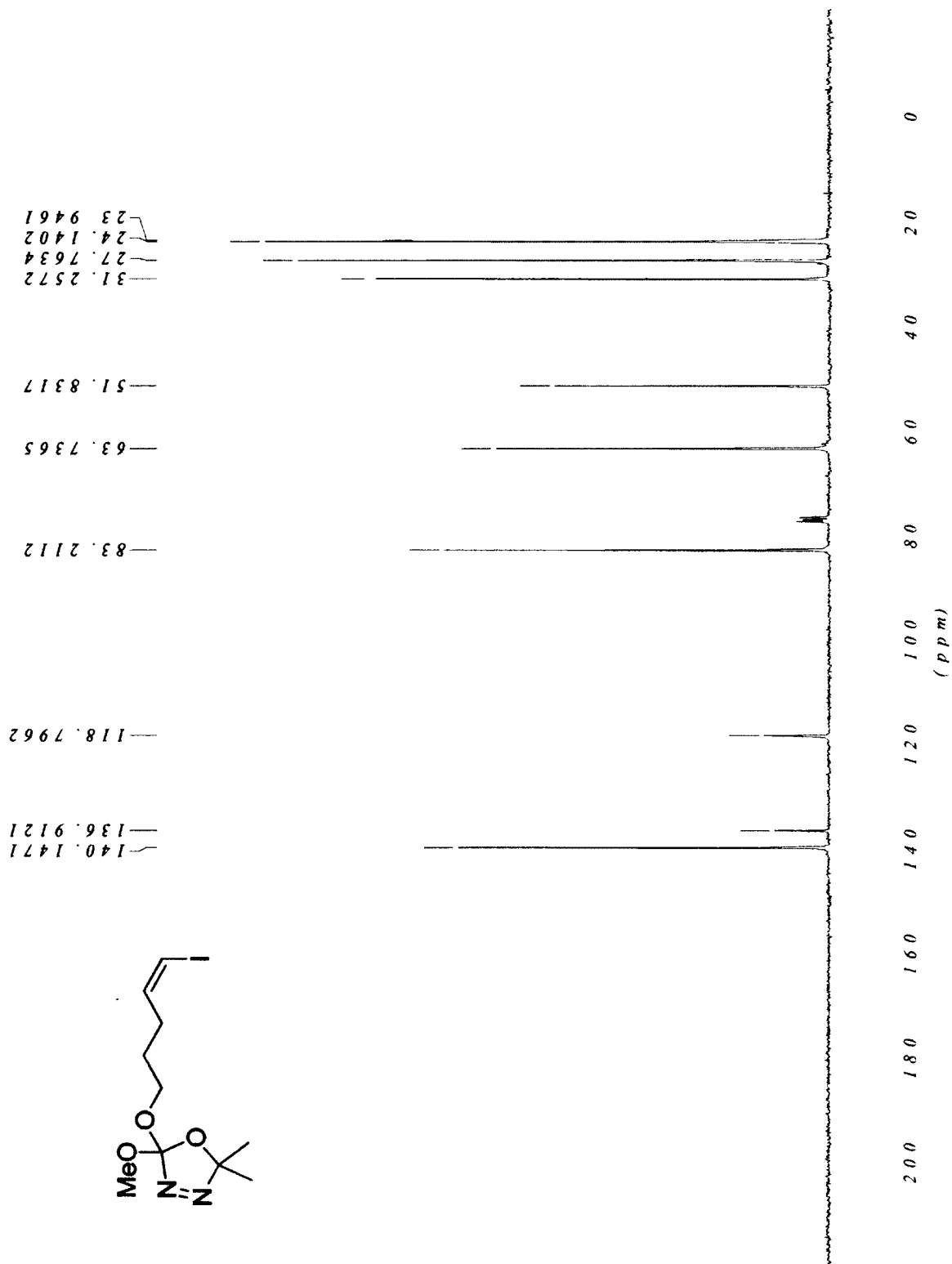
¹³C NMR of vinyl iodide E-3-100



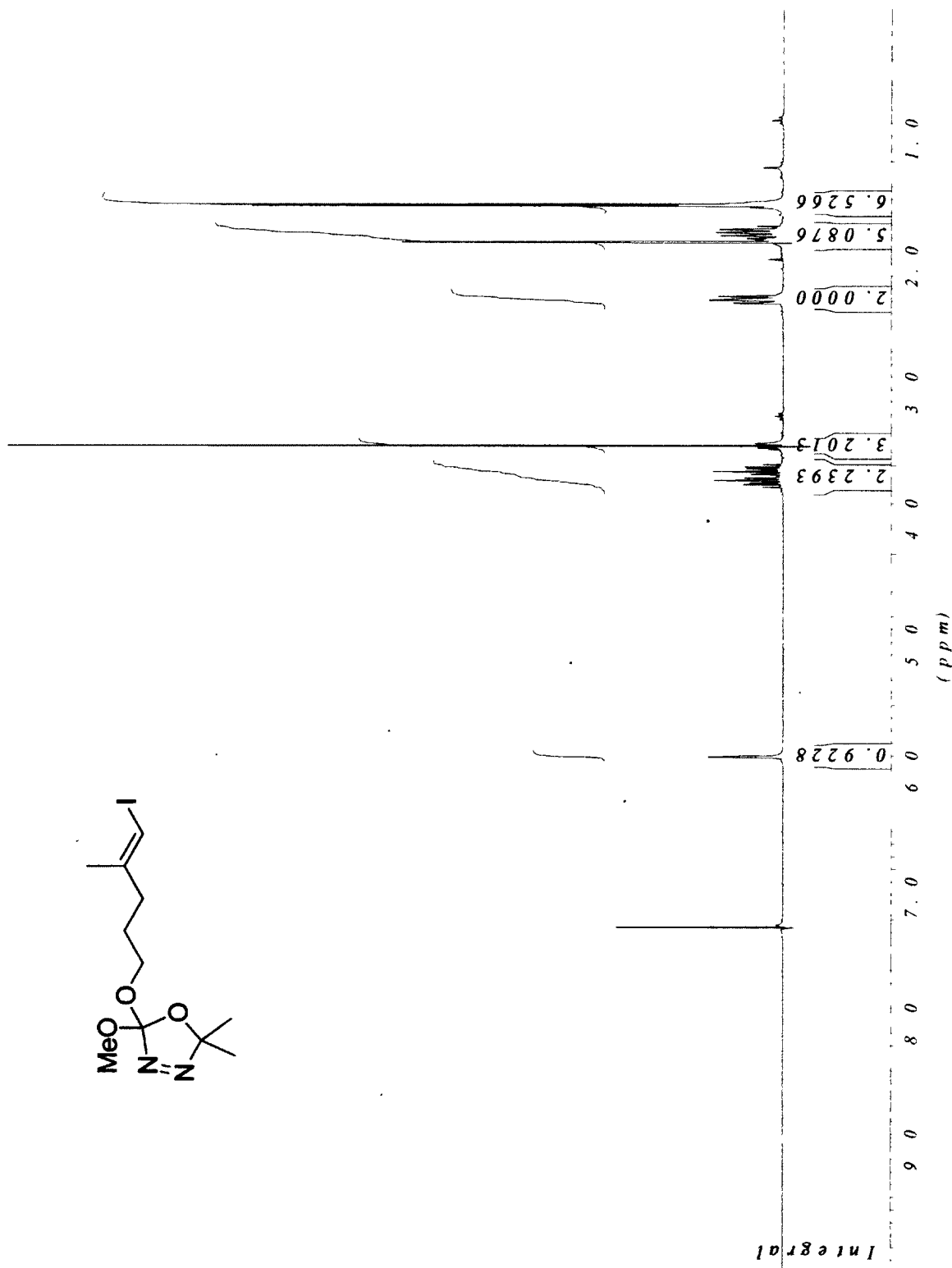
¹H NMR of vinyl iodide Z-3-100



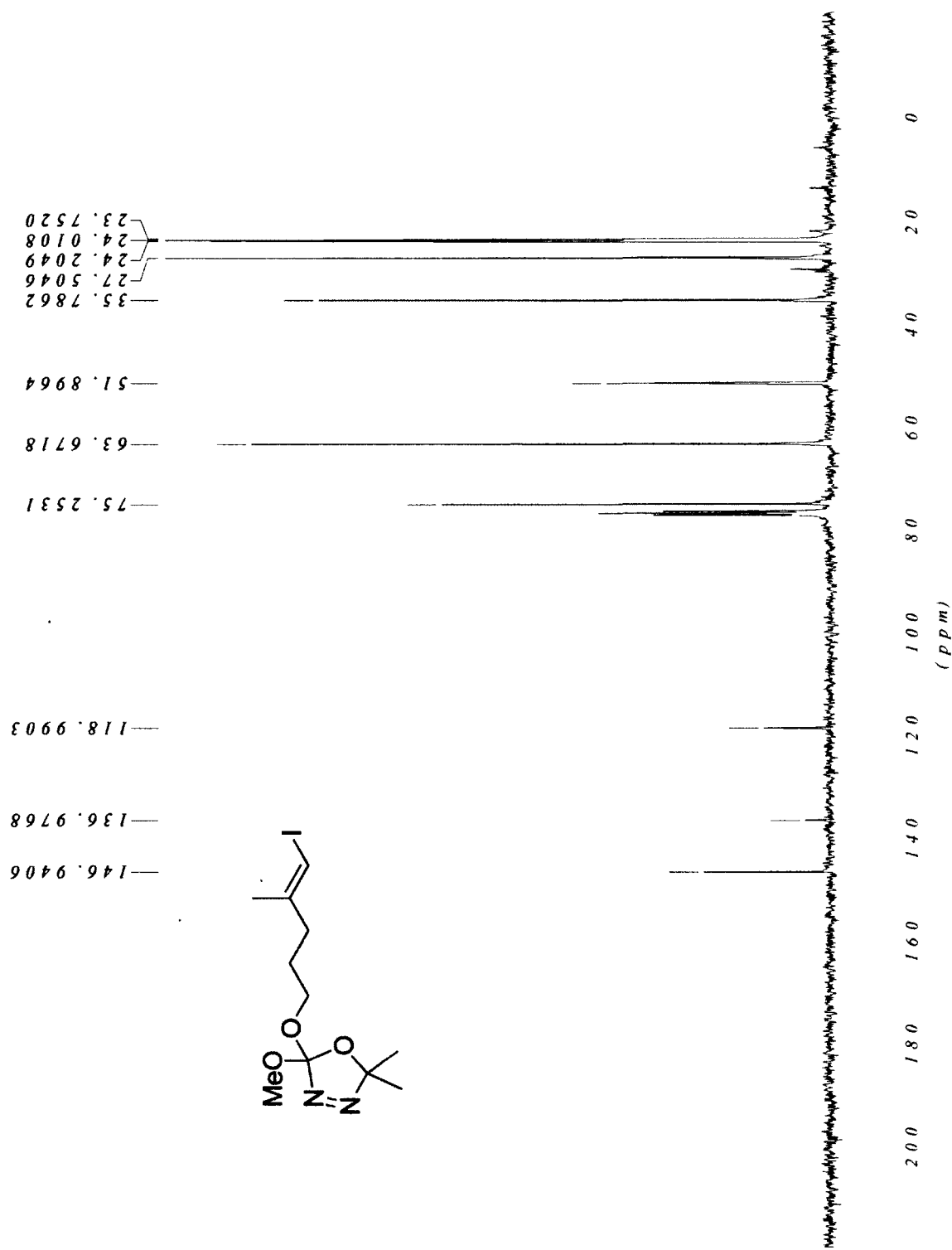
¹³C NMR of vinyl iodide Z-3-100



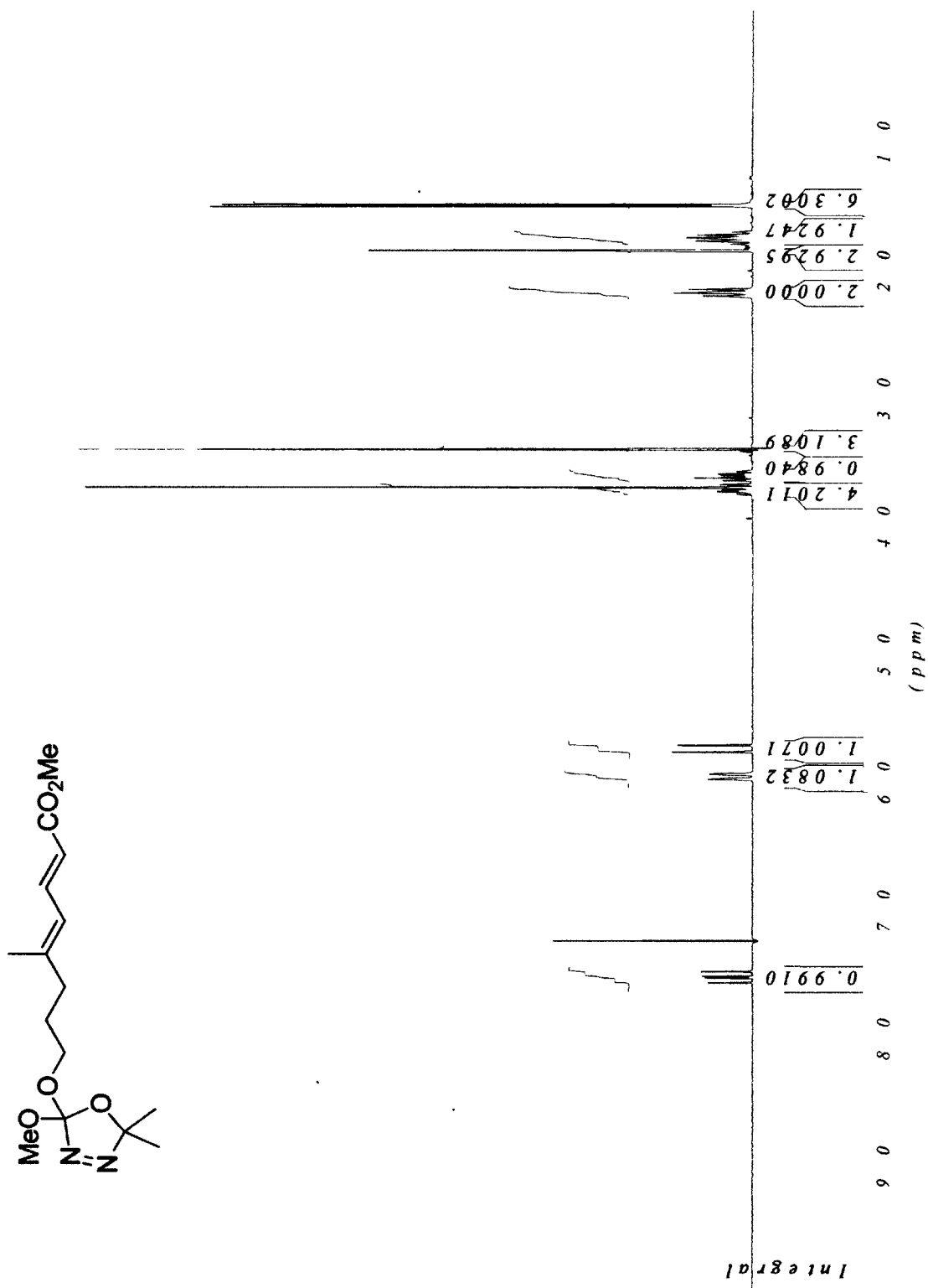
¹H NMR of vinyl iodide 3-106



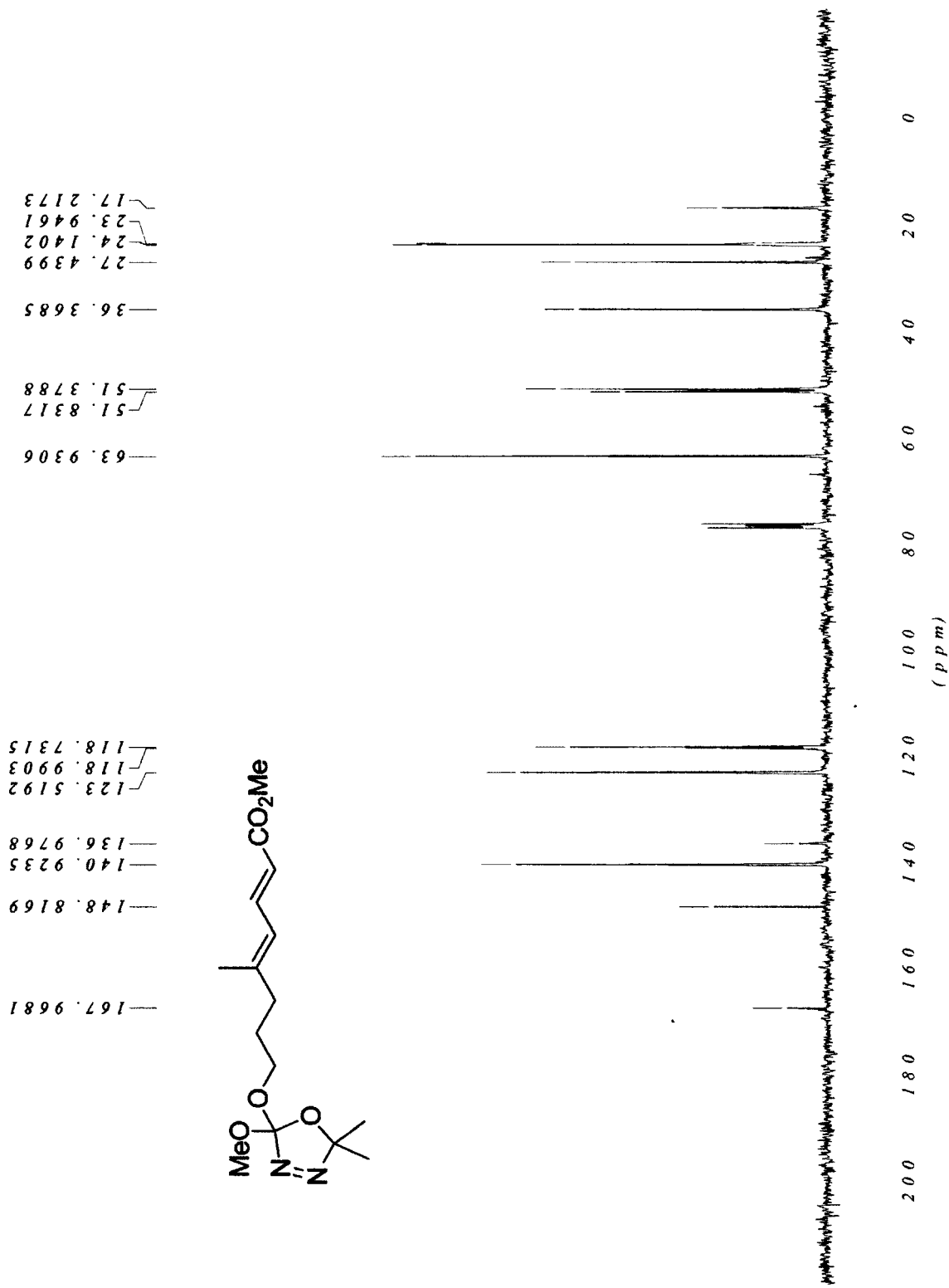
¹³C NMR of vinyl iodide 3-106



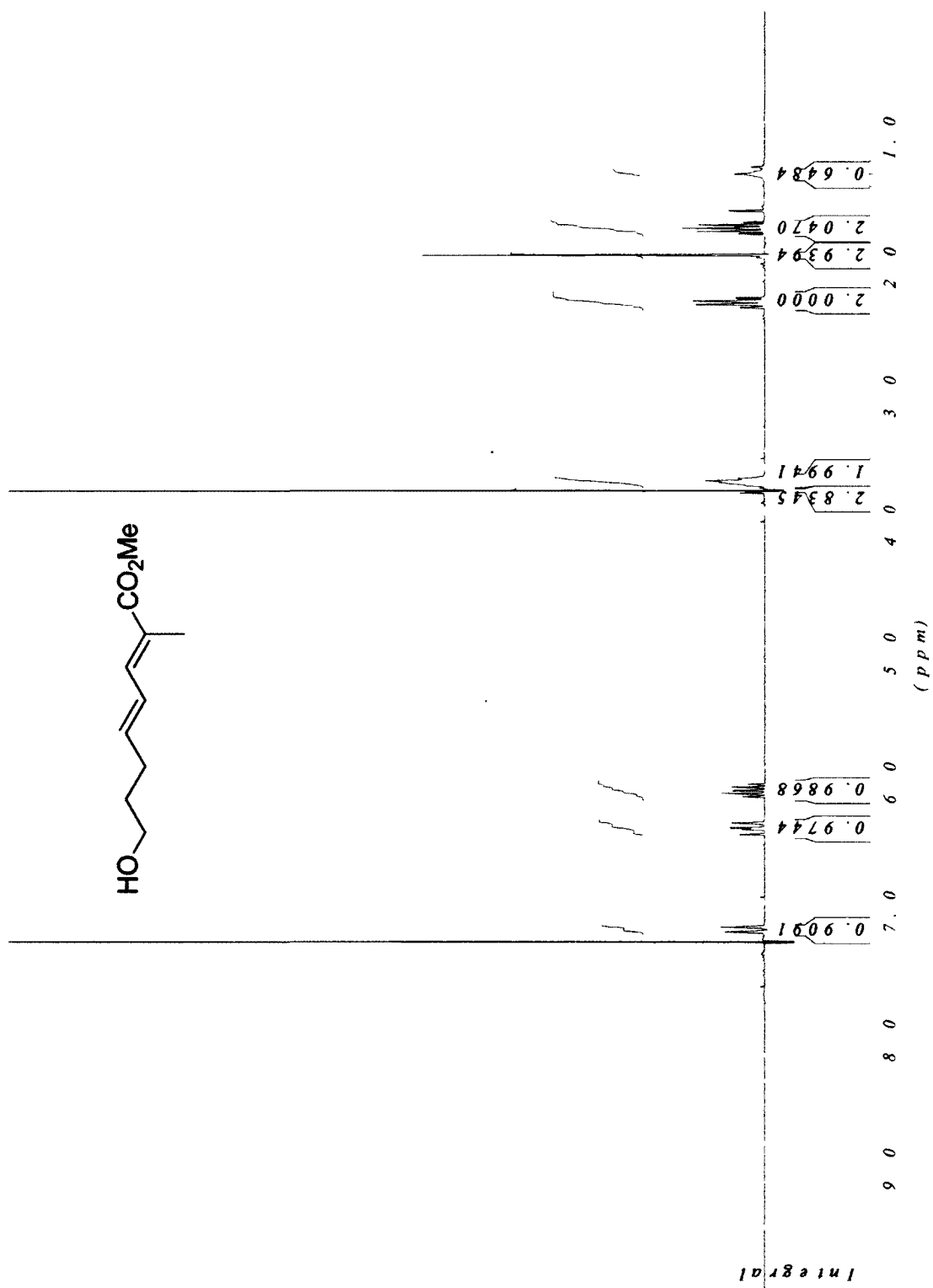
¹H NMR of 4-methyl-diene 3-107



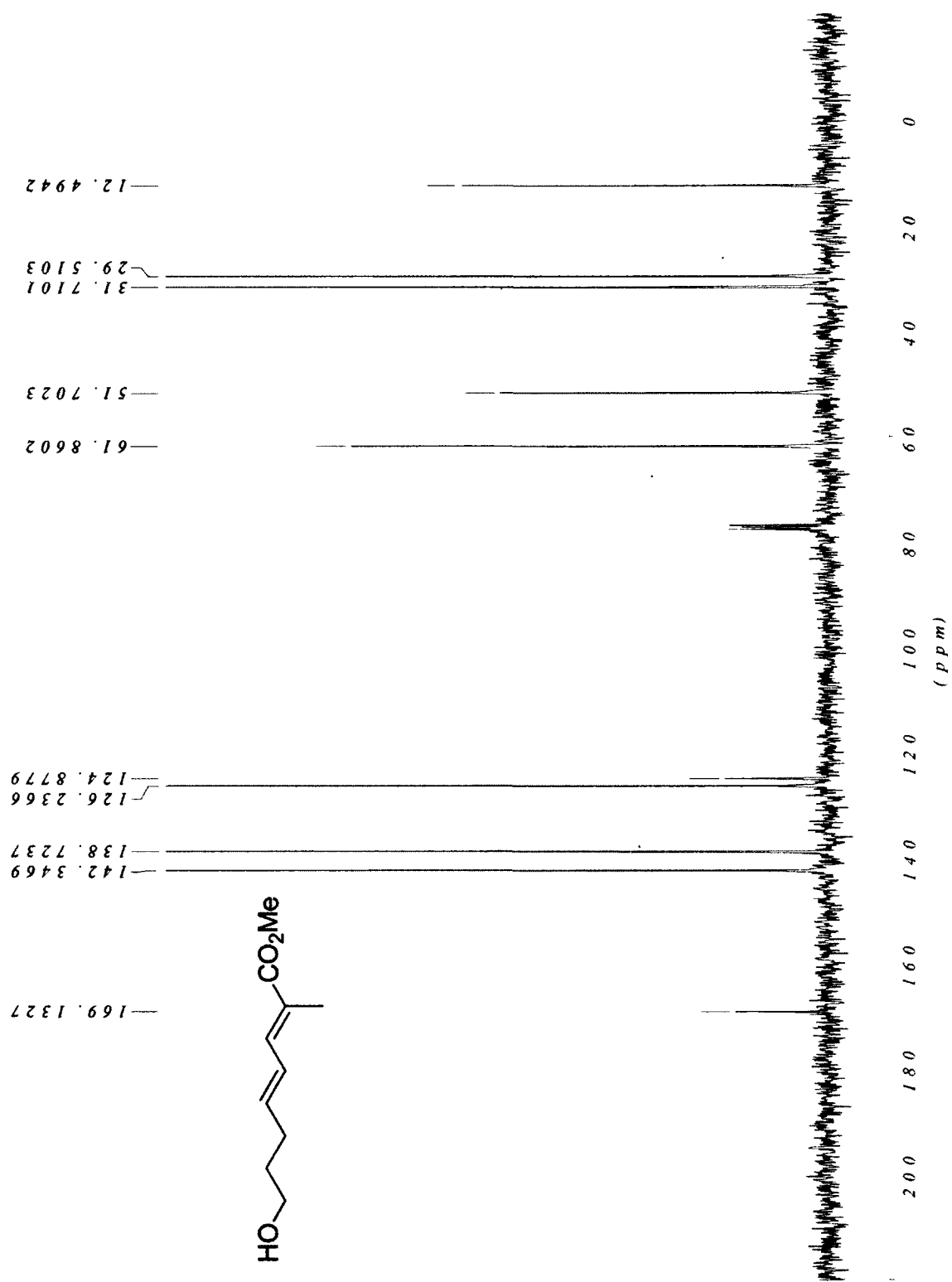
¹³C NMR of 4-methyl-diene 3-107



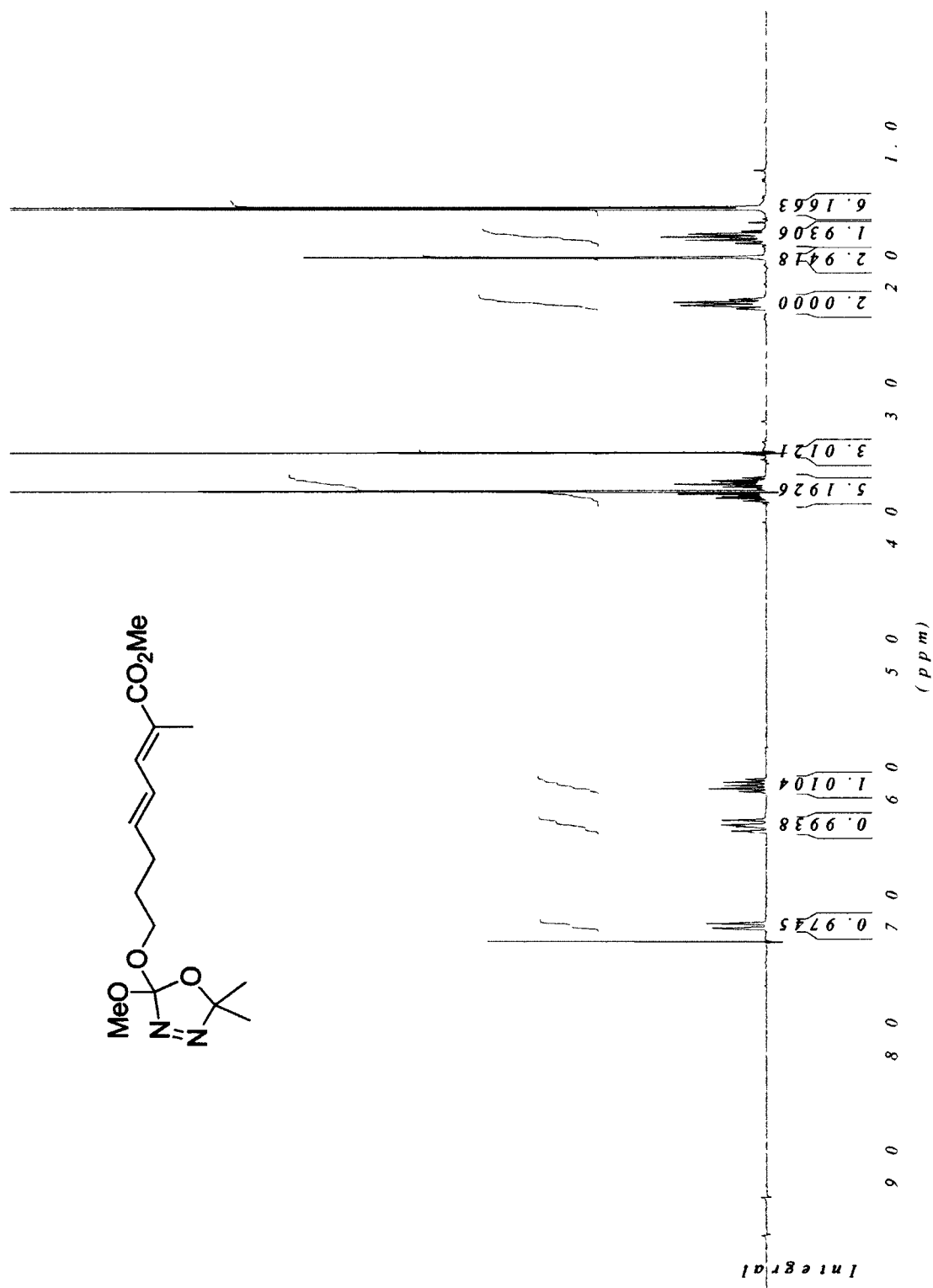
¹H NMR of alcohol 3-112



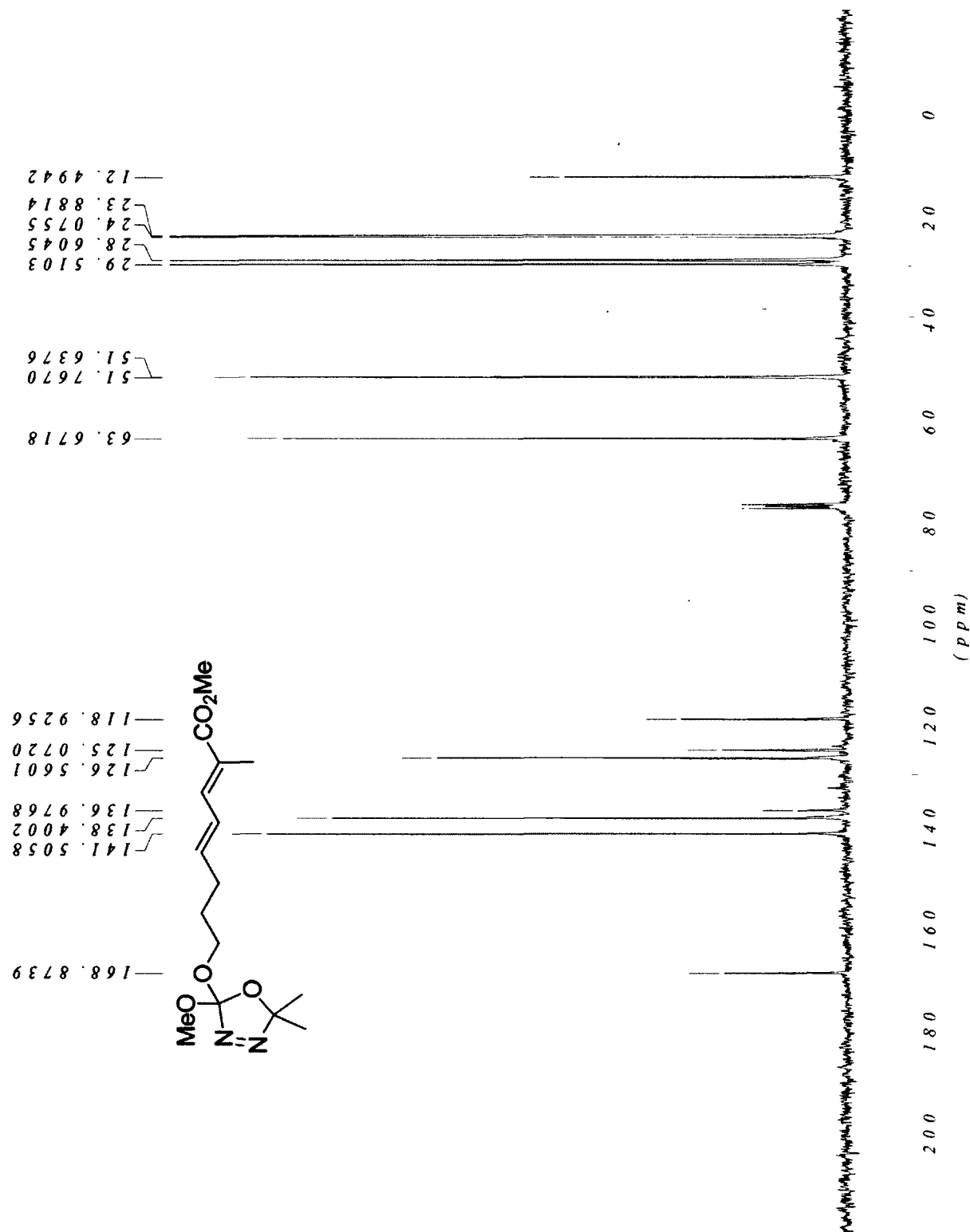
¹³C NMR of alcohol 3-112



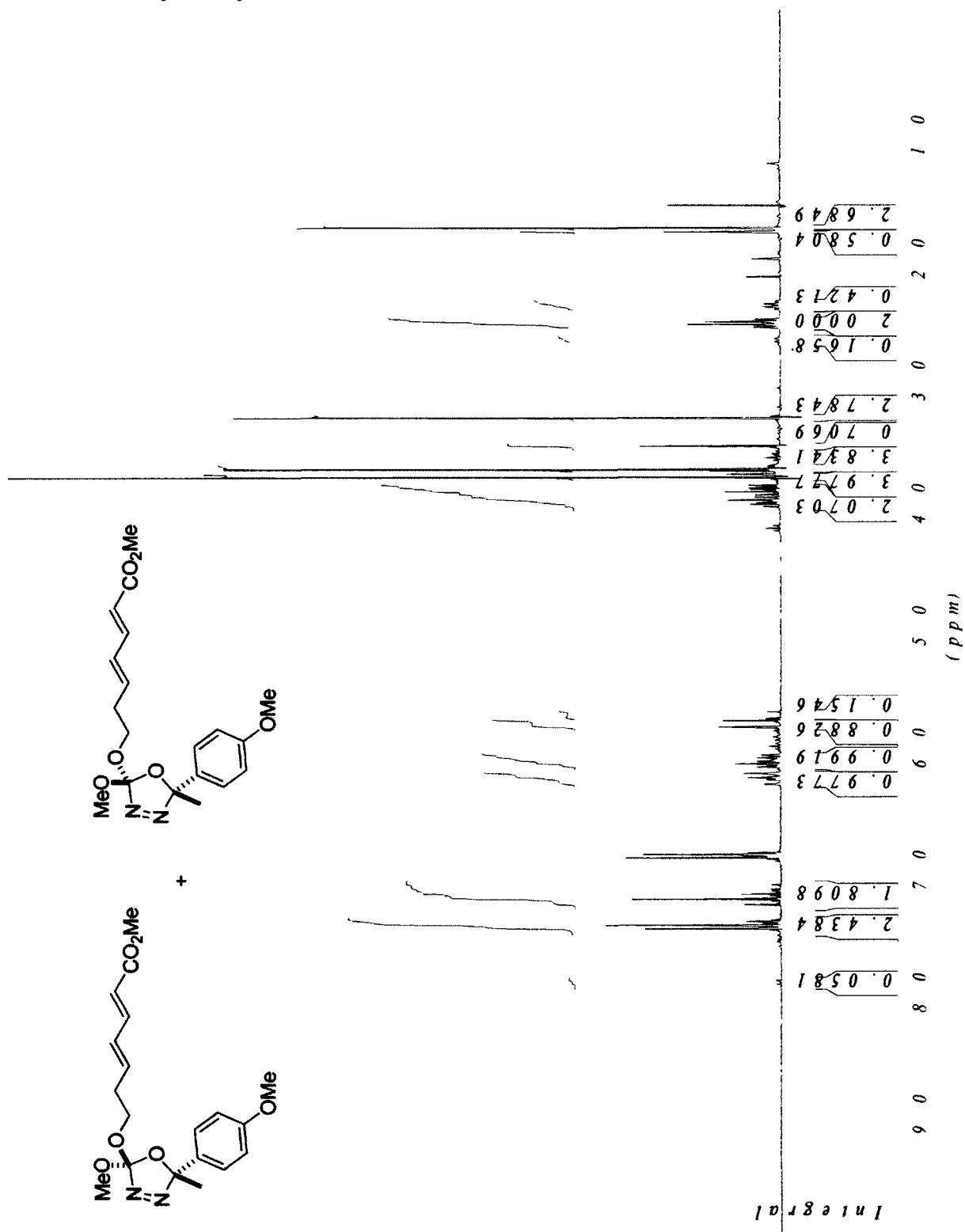
¹H NMR of 1-methyl-diene 3-113



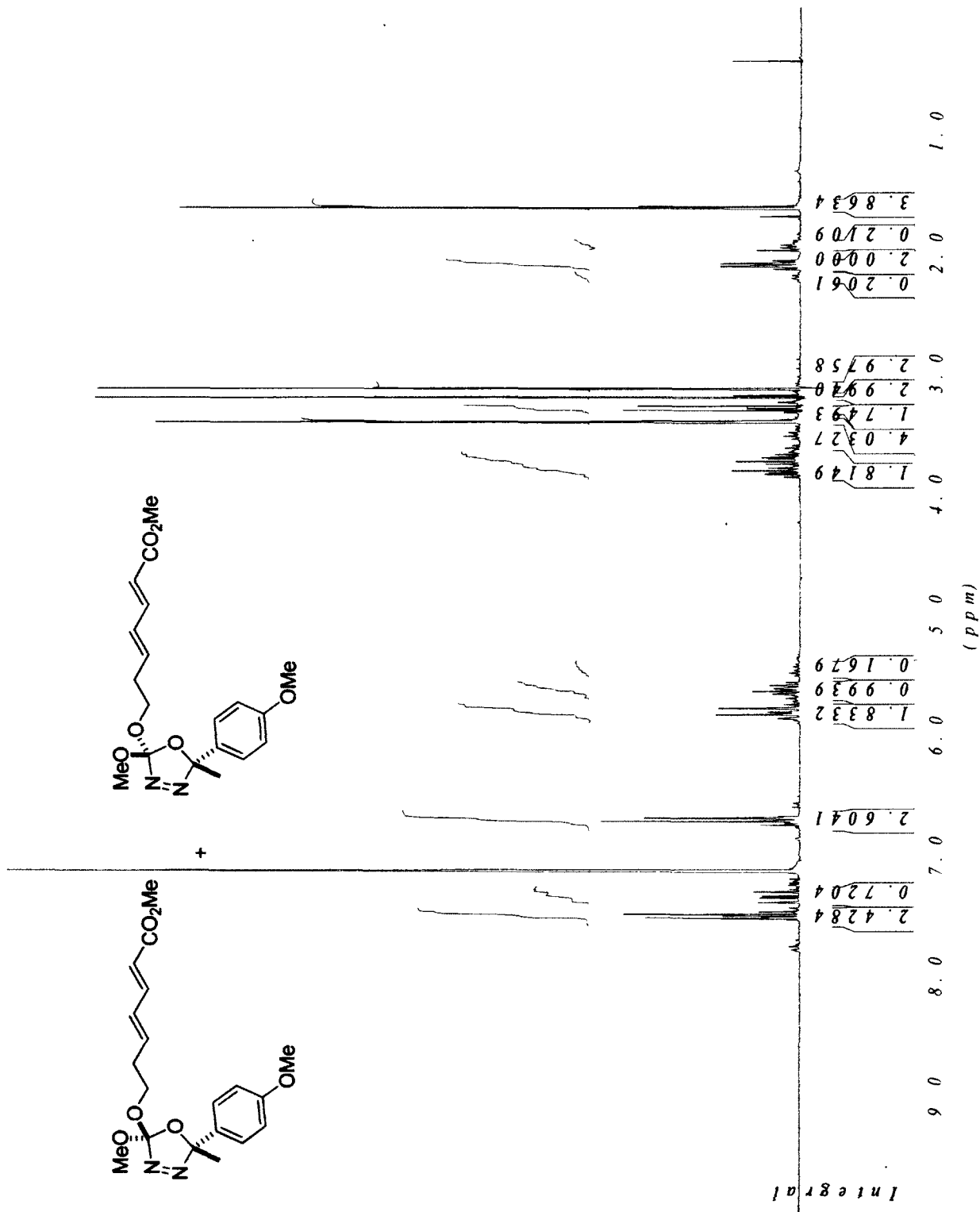
¹³C NMR of 1-methyl-diene 3-113



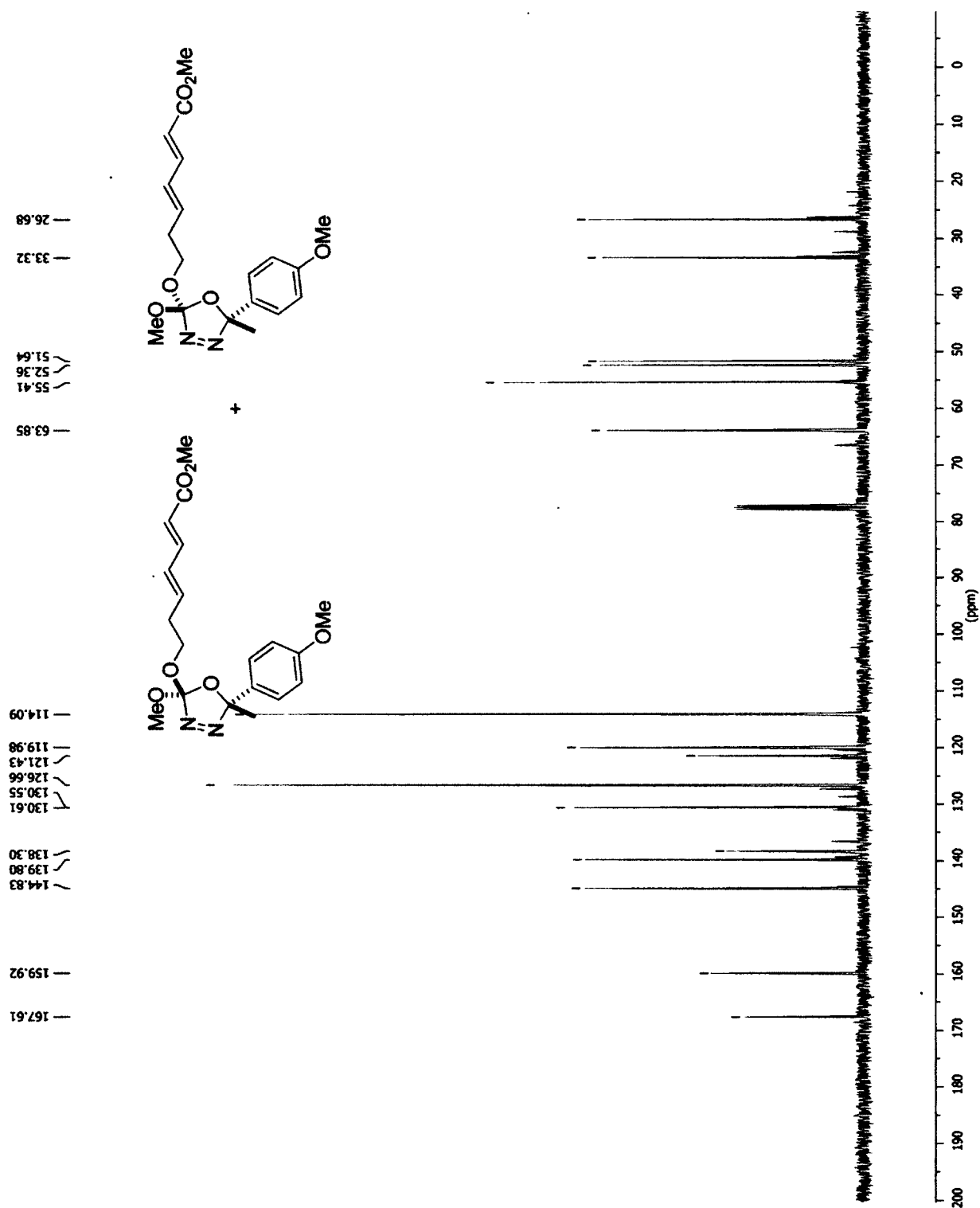
¹H NMR of arylmethyl oxadiazolines 3-114a and 3-114b (CDCl₃)



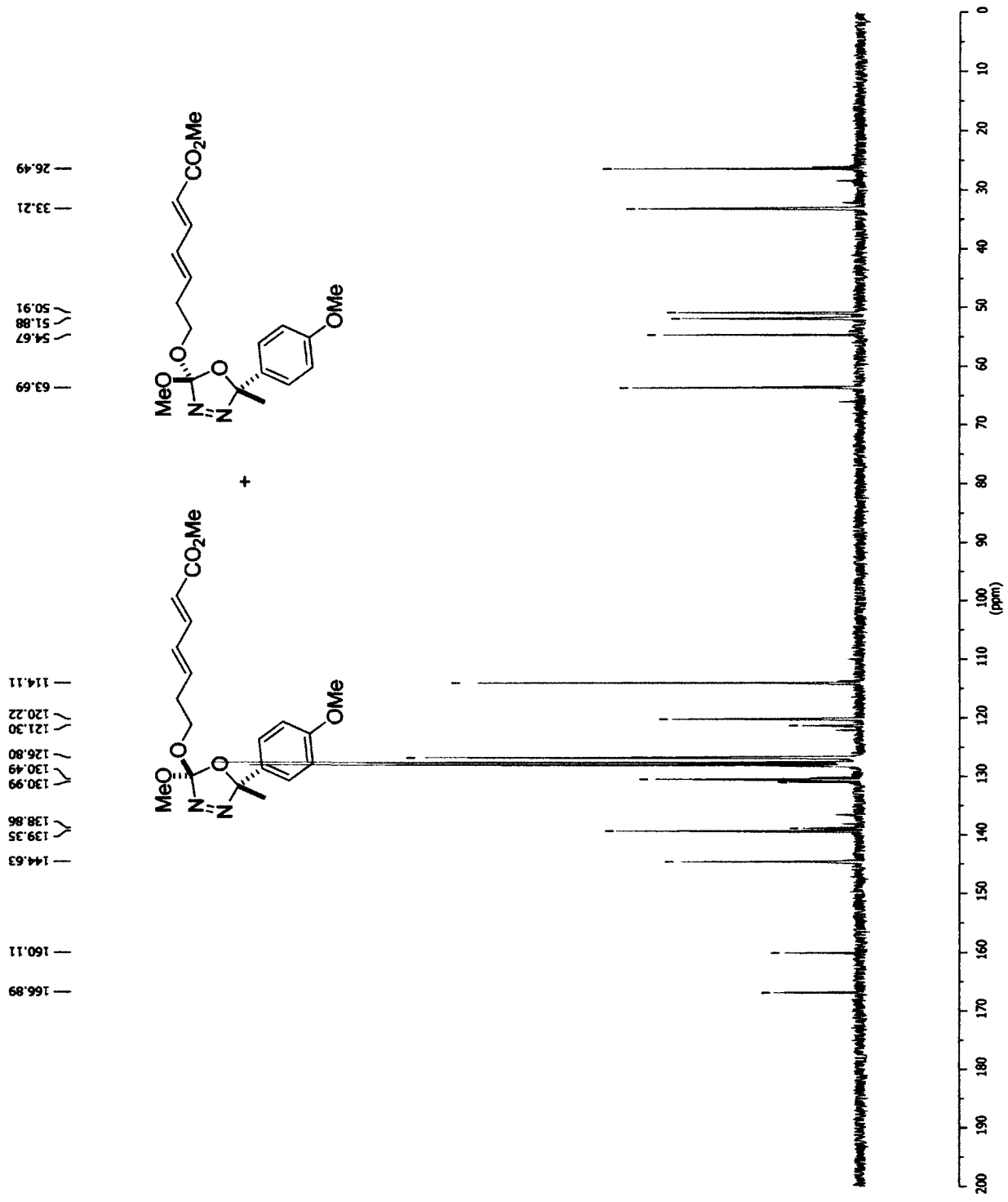
¹H NMR of arylmethyl oxadiazolines 3-114a and 3-114b (C₆D₆)



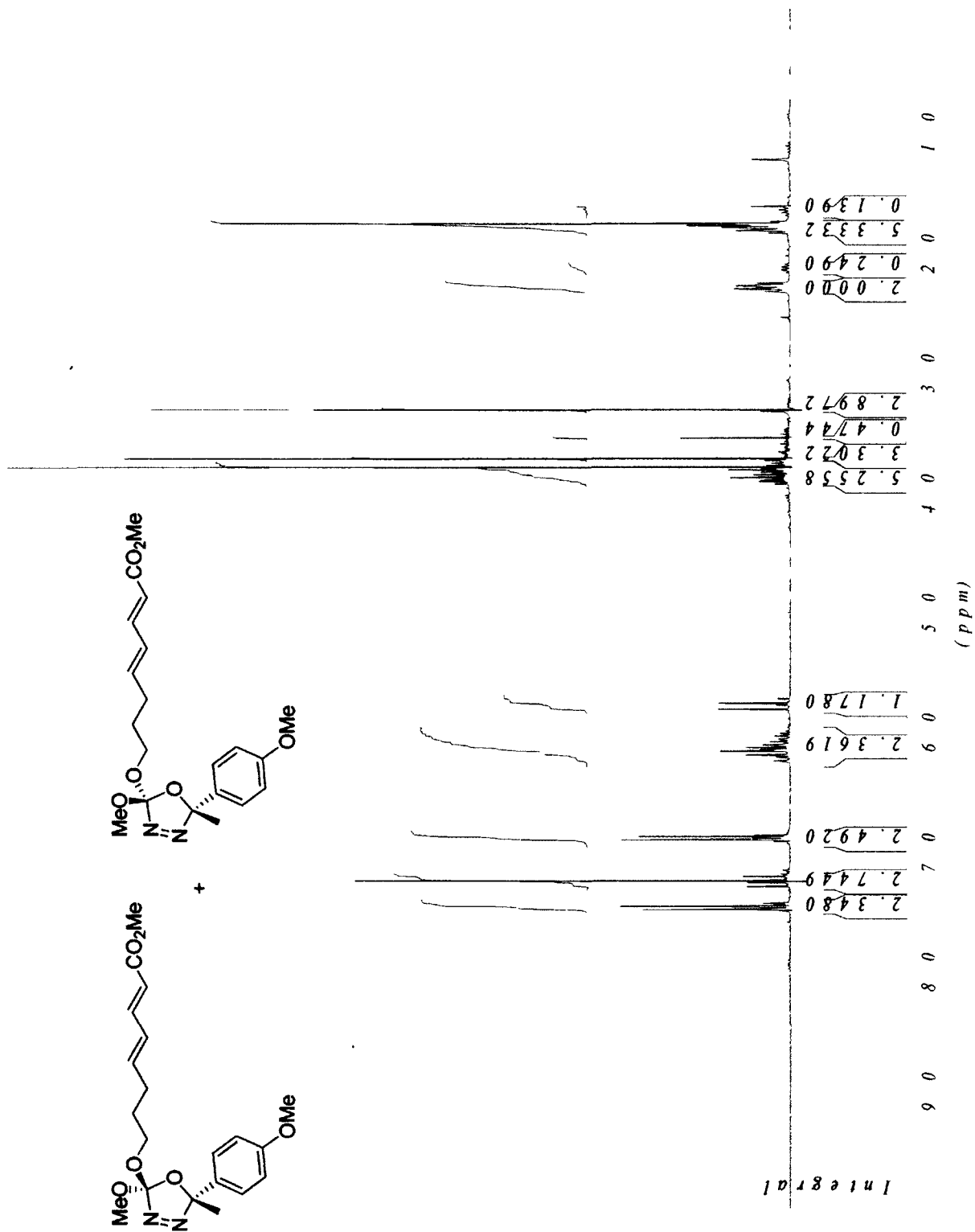
¹³C NMR of arylmethyl oxadiazolines 3-114a and 3-114b (CDCl₃)



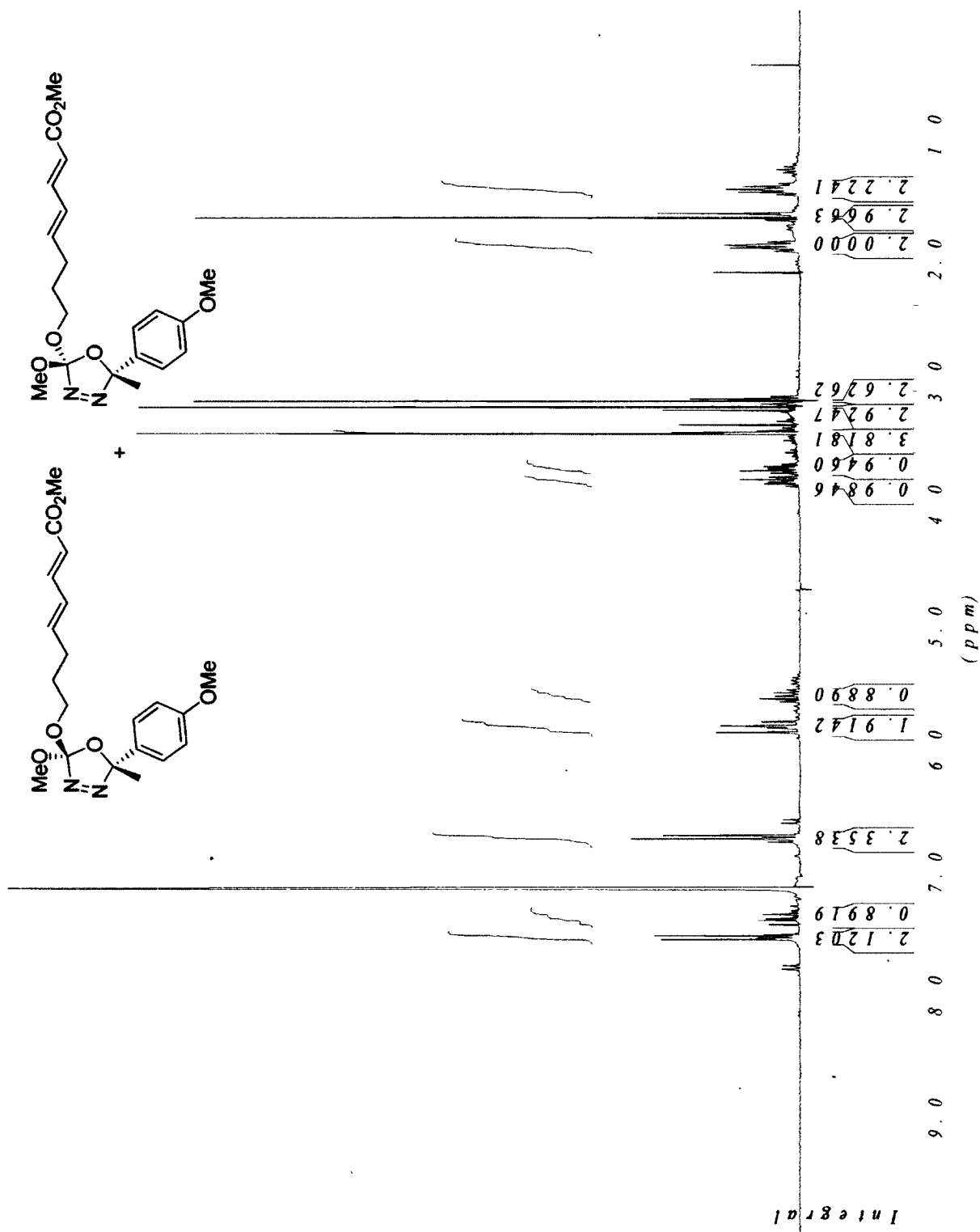
¹³C NMR of arylmethyl oxadiazolines 3-114a and 3-114b (C₆D₆)



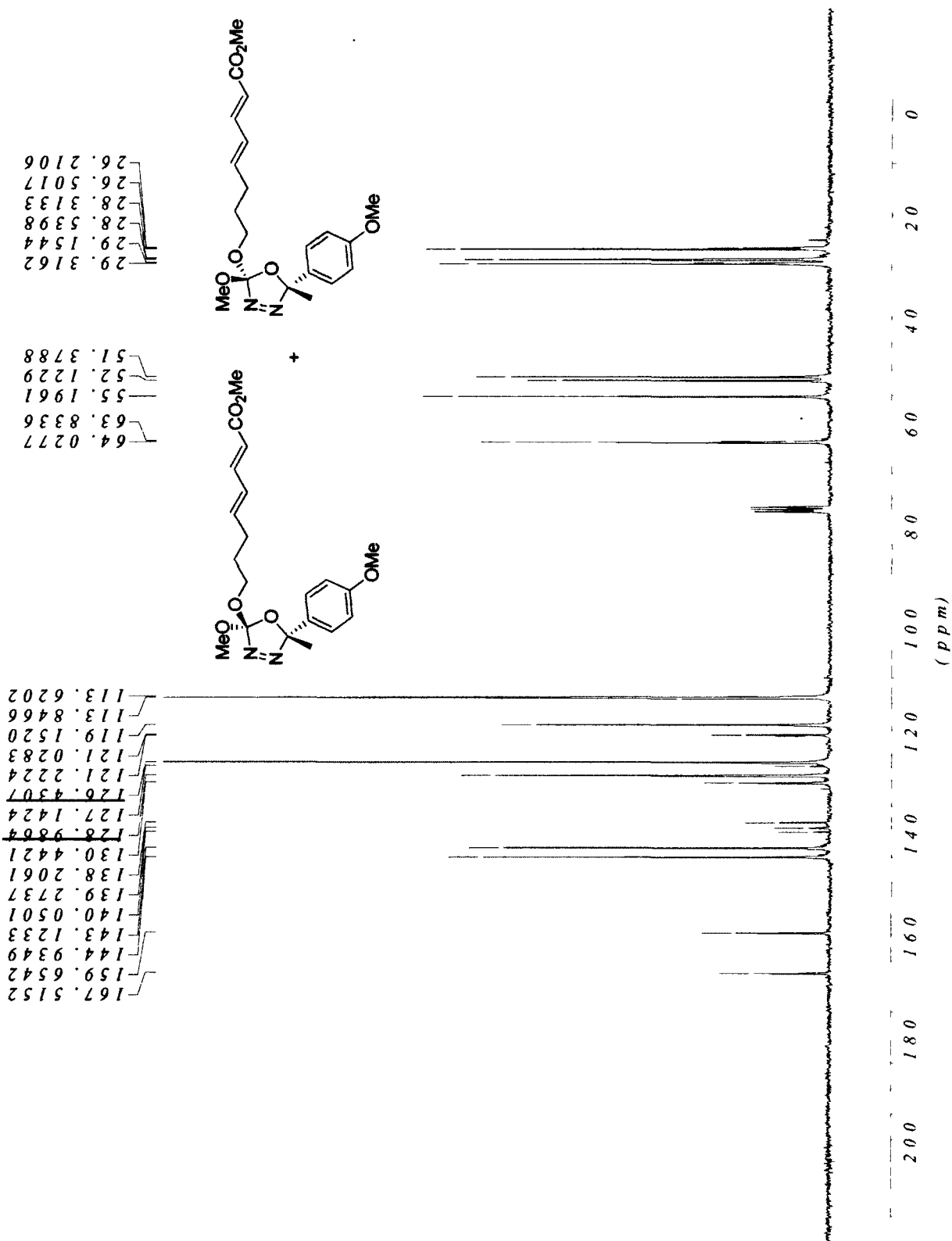
¹H NMR of arylmethyl oxadiazolines 3-115a and 3-115b (CDCl₃)



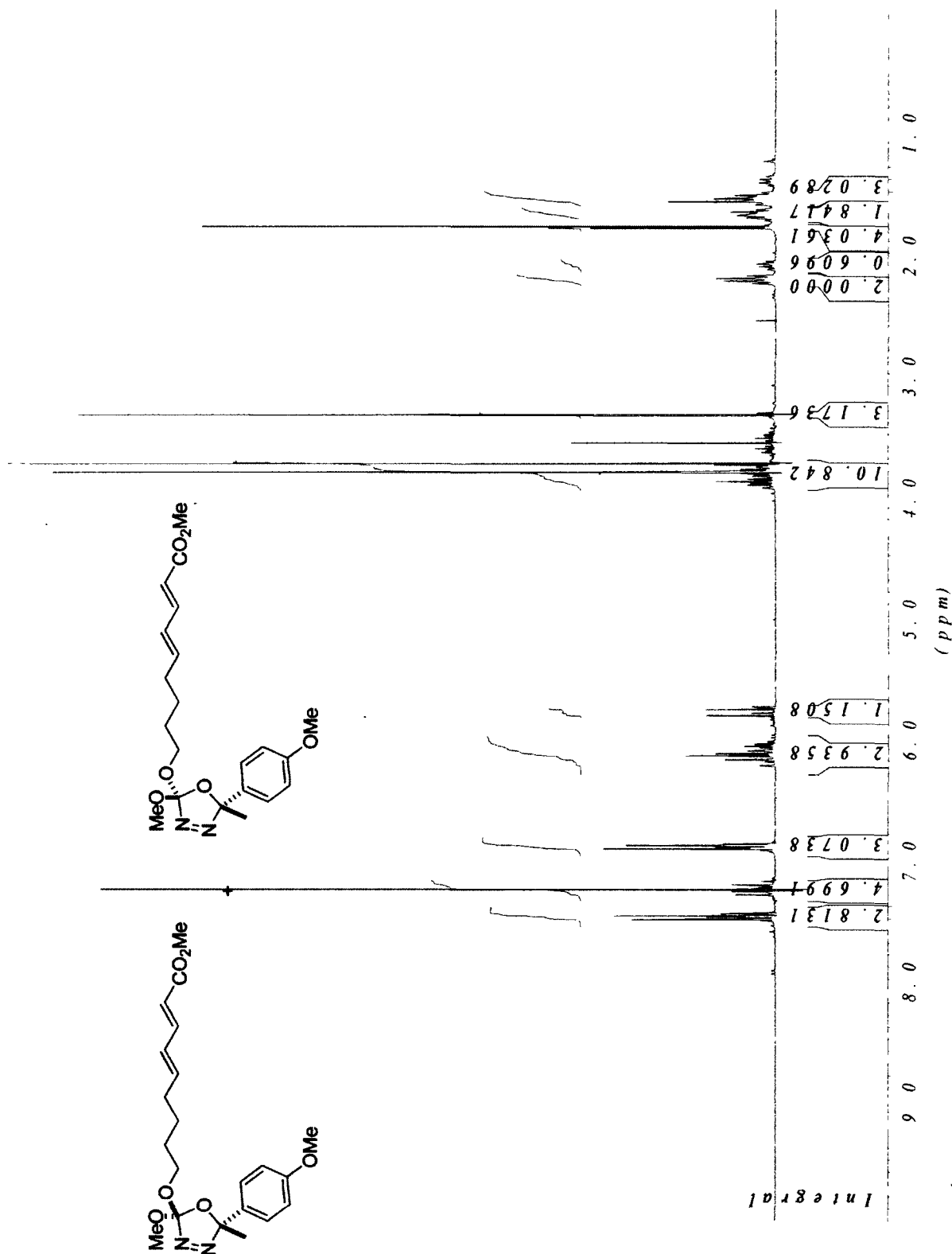
¹H NMR of arylmethyl oxadiazolines 3-115a and 3-115b (C₆D₆)



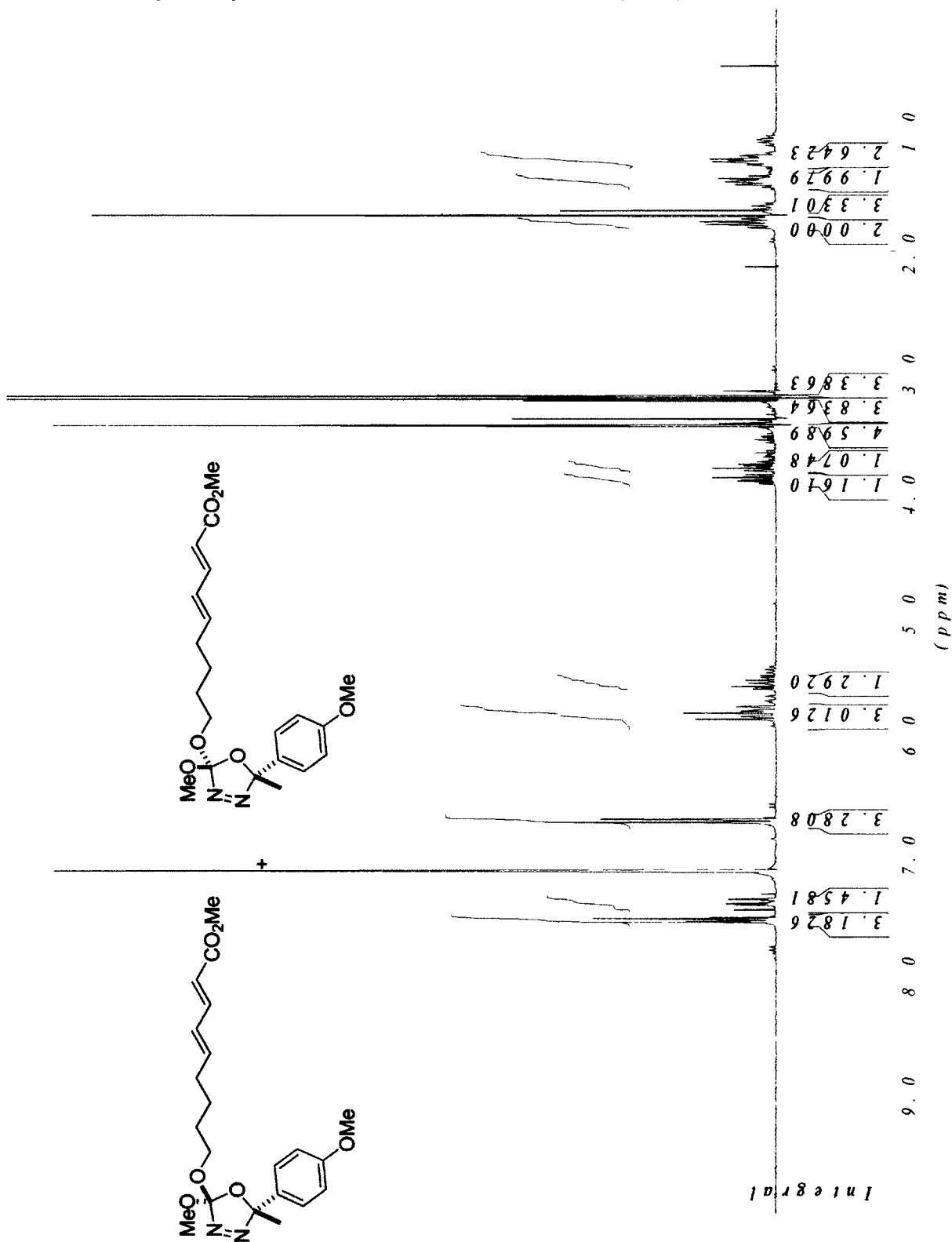
¹³C NMR of arylmethyl oxadiazolines 3-115a and 3-115b (CDCl₃)



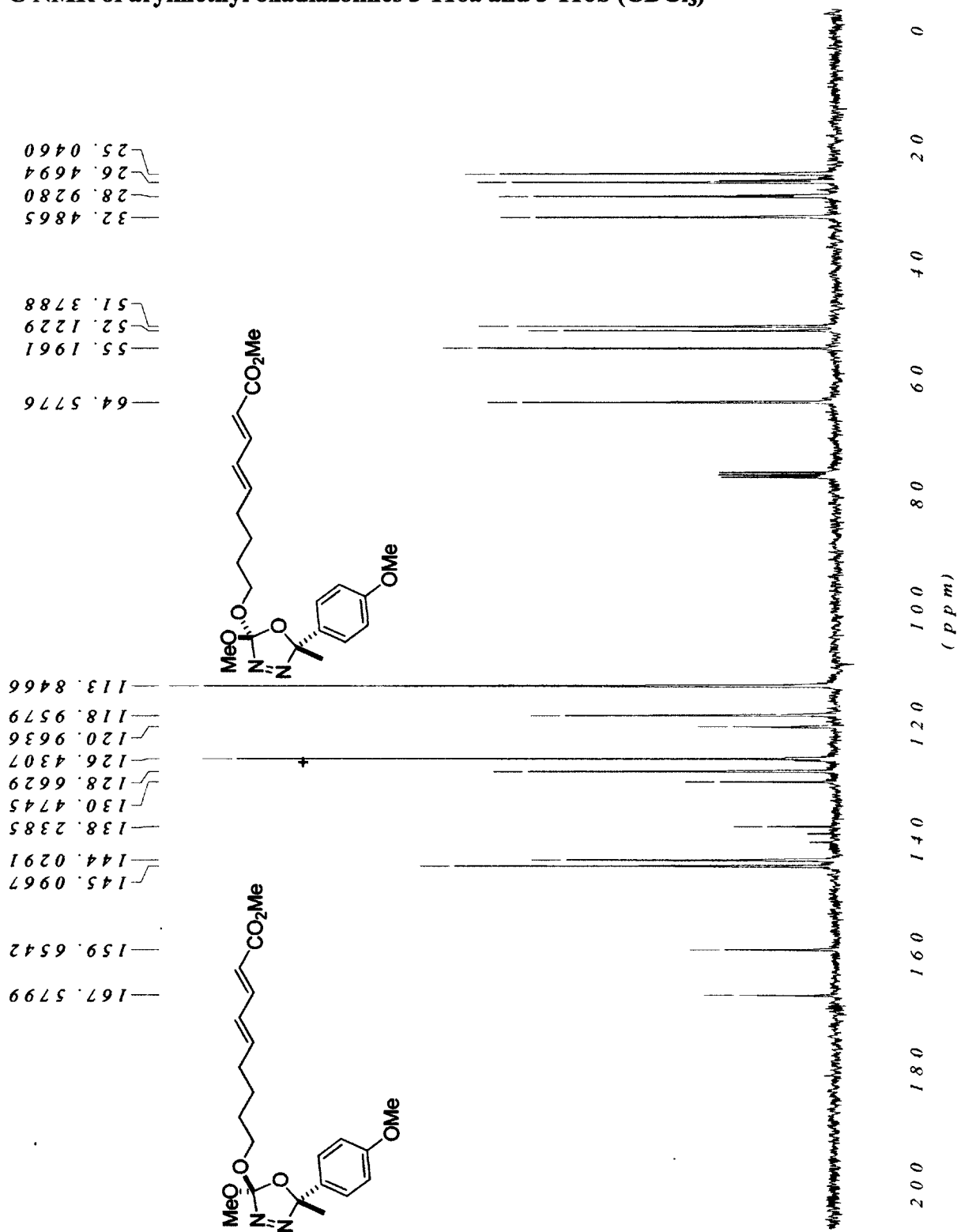
¹H NMR of arylmethyl oxadiazolines 3-116a and 3-116b (CDCl₃)



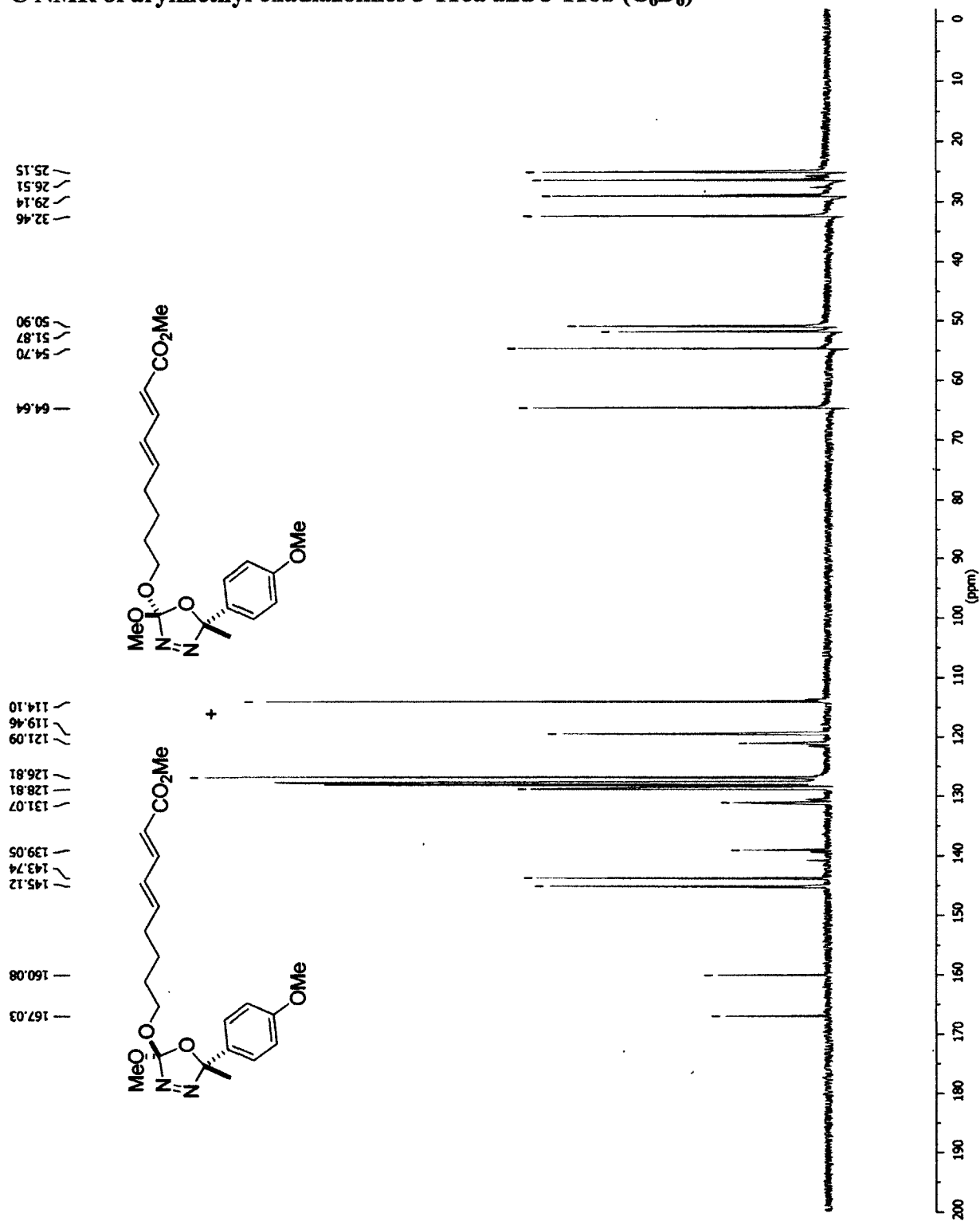
¹H NMR of arylmethyl oxadiazolines 3-116a and 3-116b (C₆D₆)



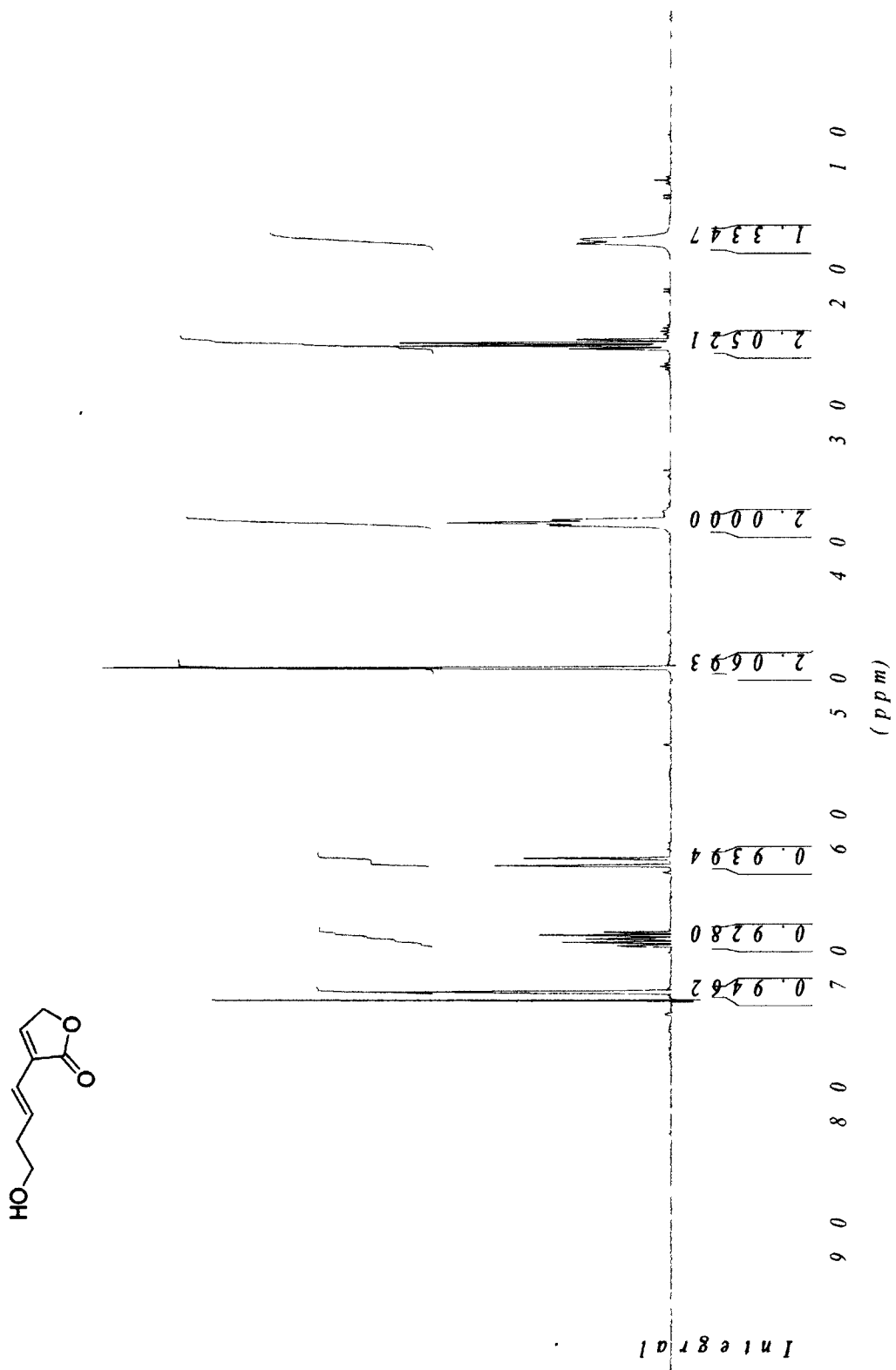
¹³C NMR of arylmethyl oxadiazolines 3-116a and 3-116b (CDCl₃)



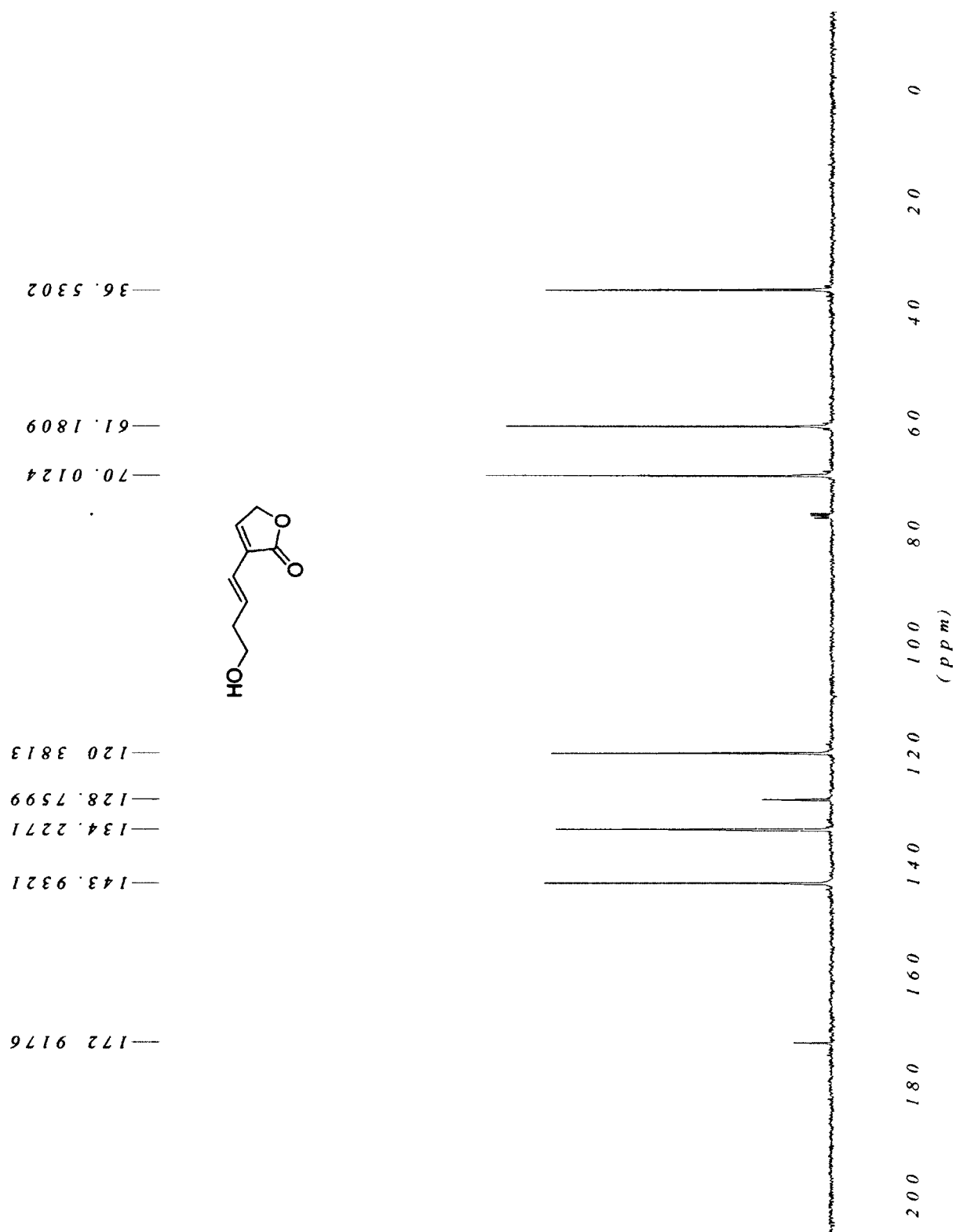
¹³C NMR of arylmethyl oxadiazolines 3-116a and 3-116b (C₆D₆)



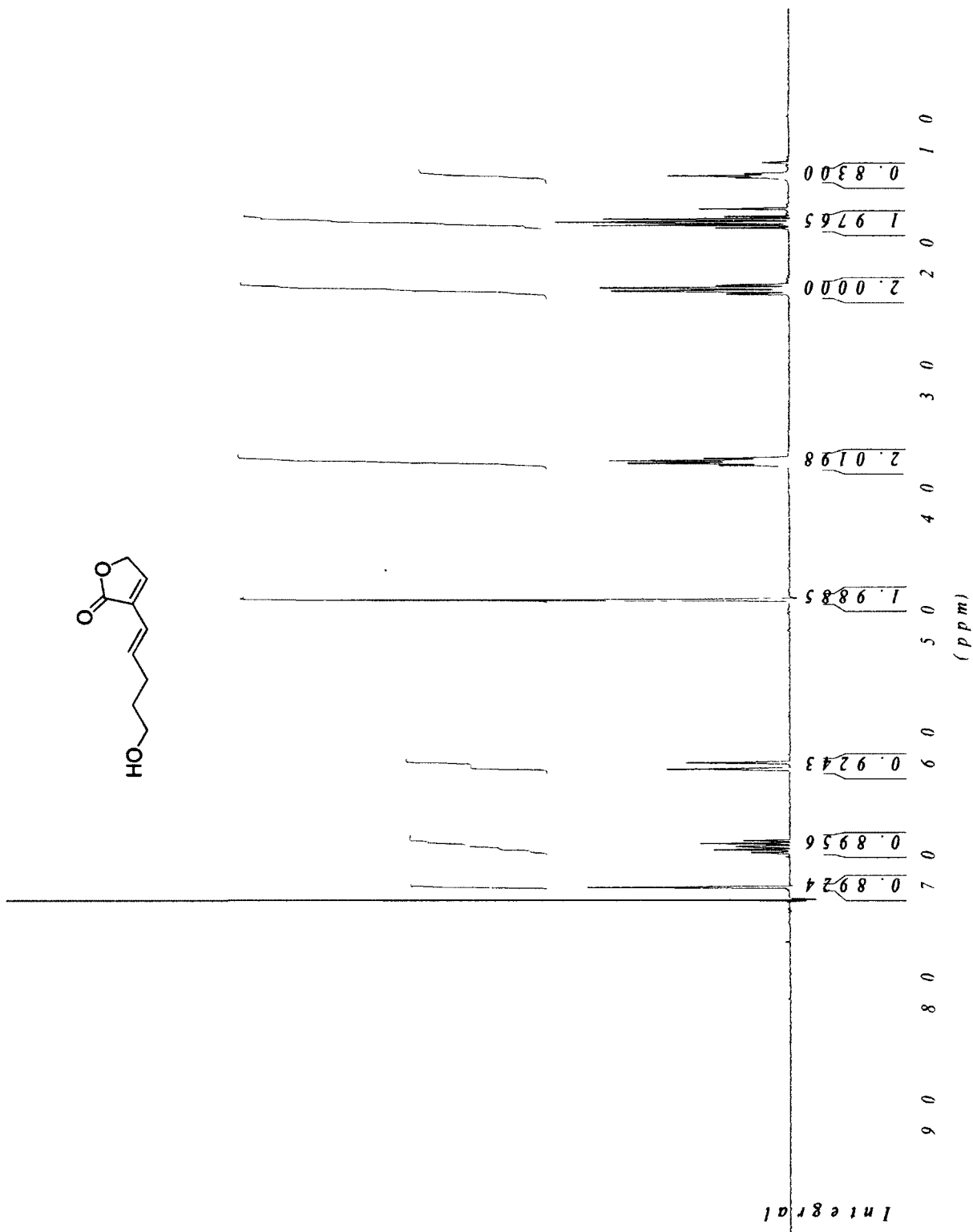
¹H NMR of alcohol 3-132



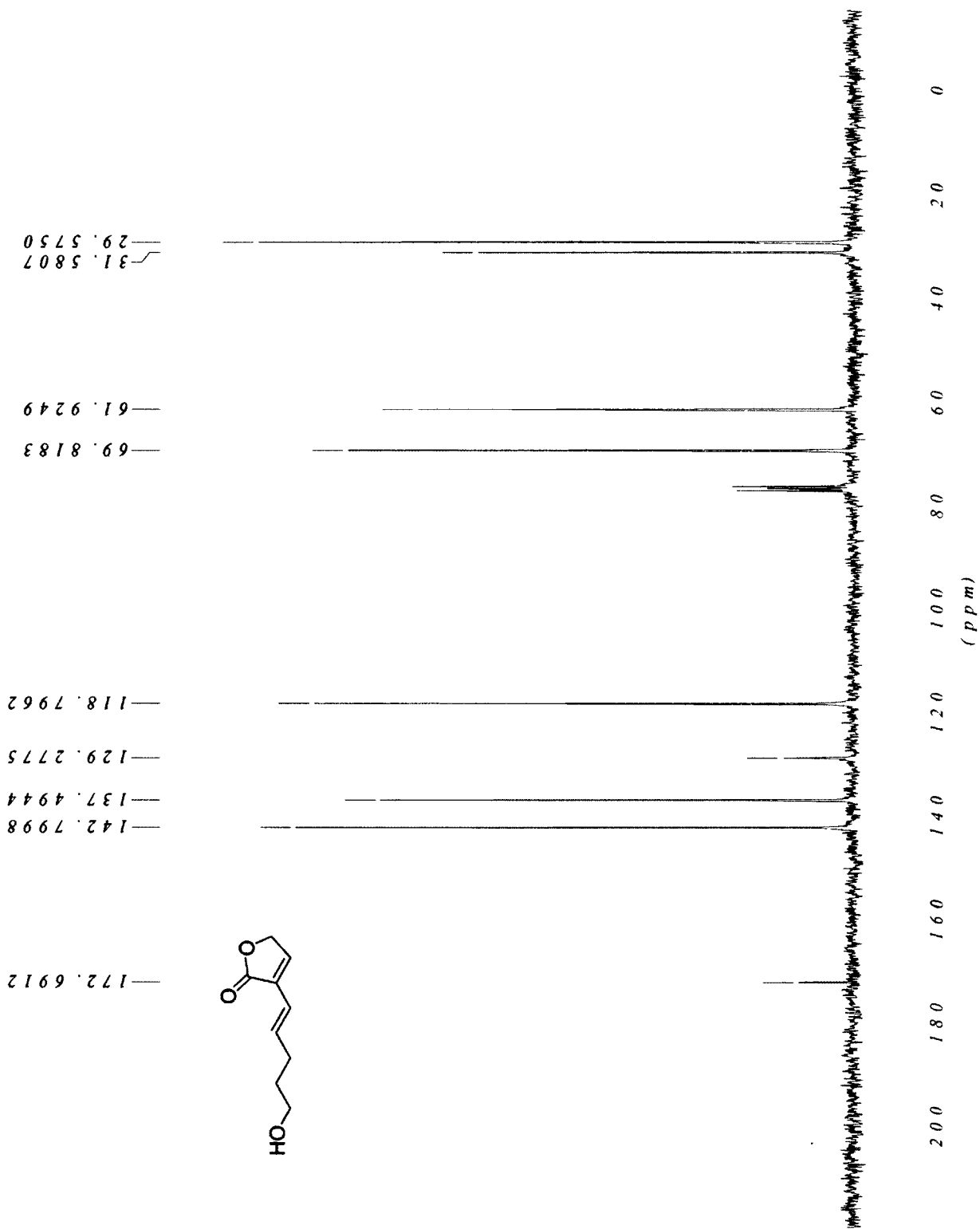
¹³C NMR of alcohol 3-132



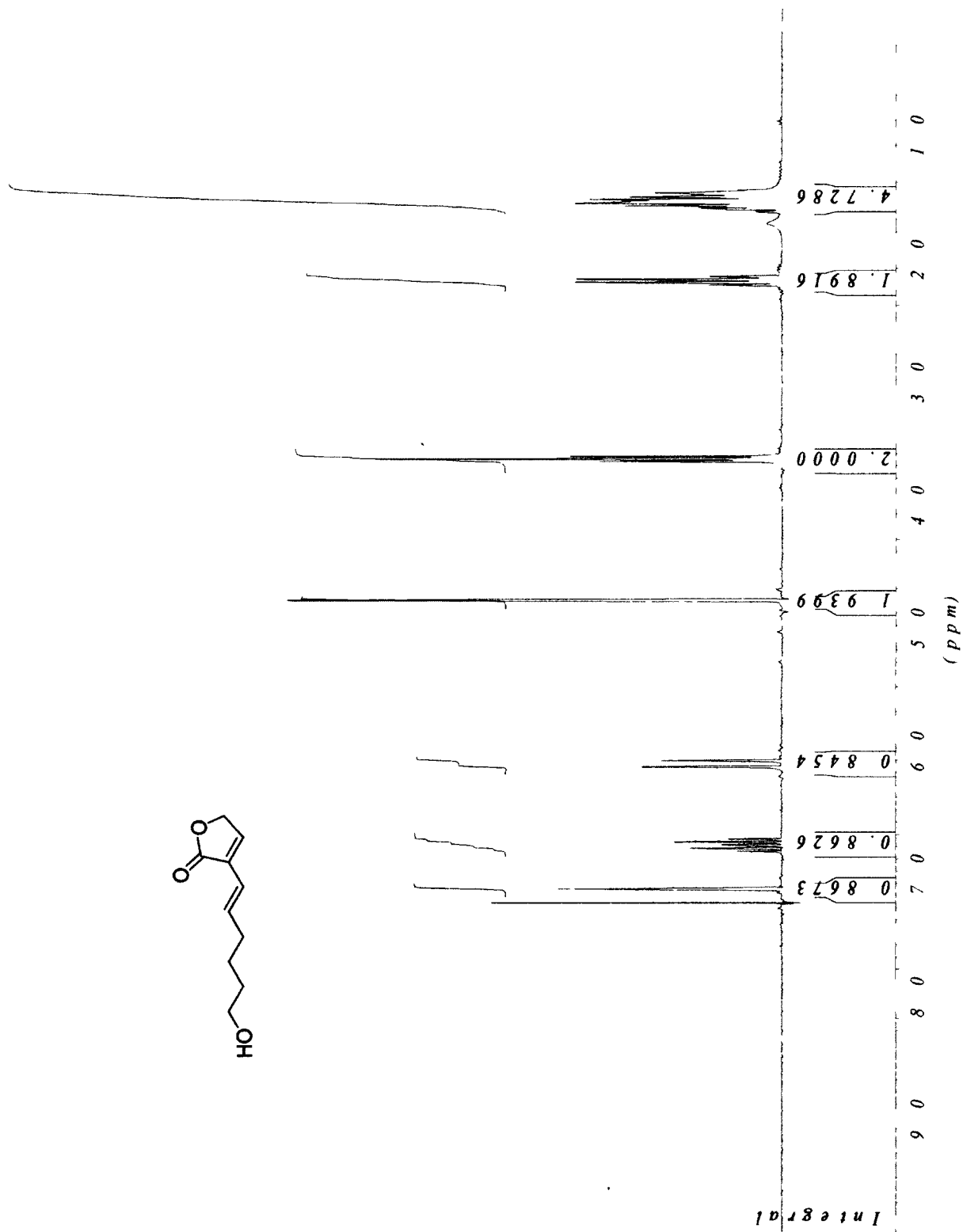
¹H NMR of alcohol 3-133



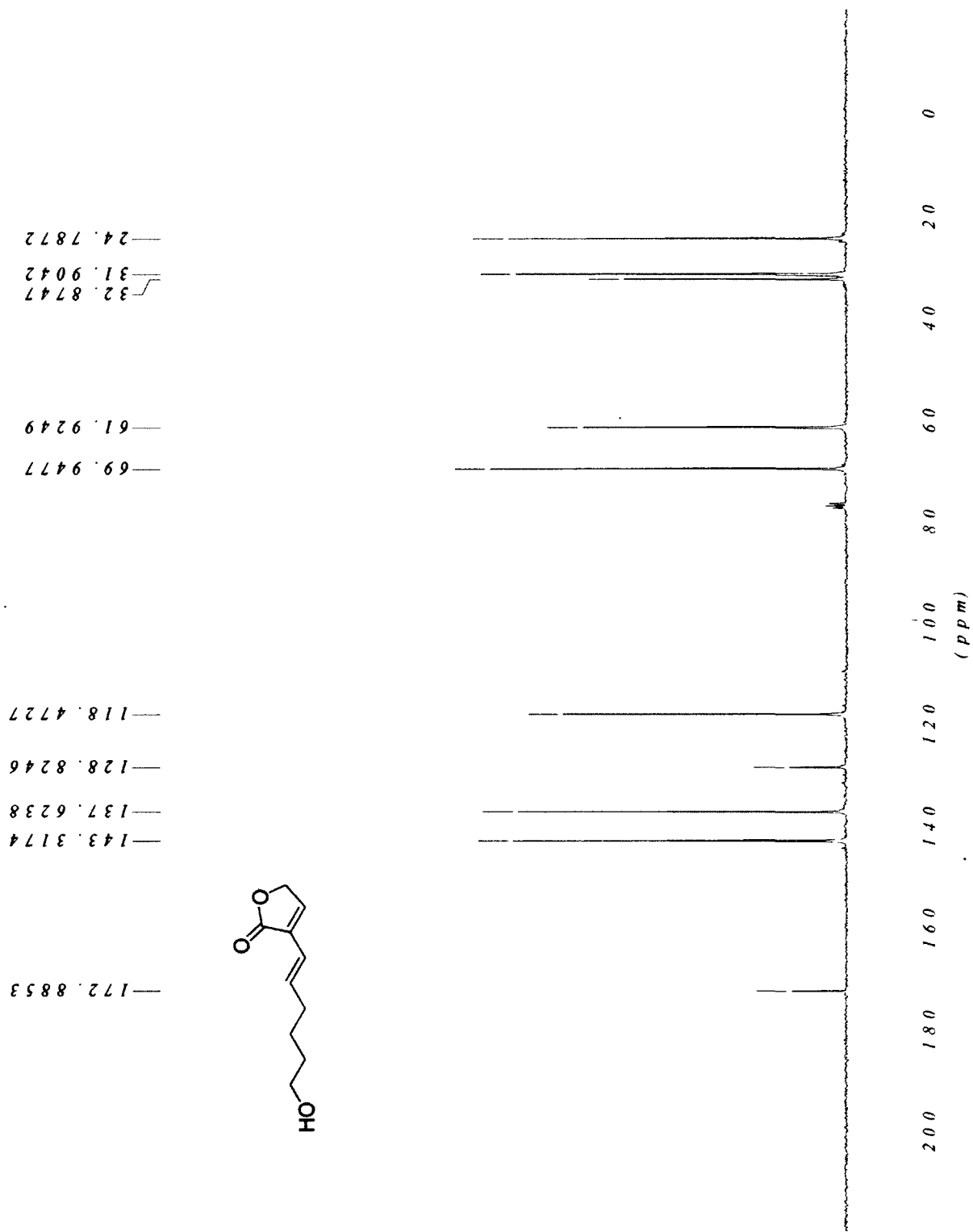
¹³C NMR of alcohol 3-133



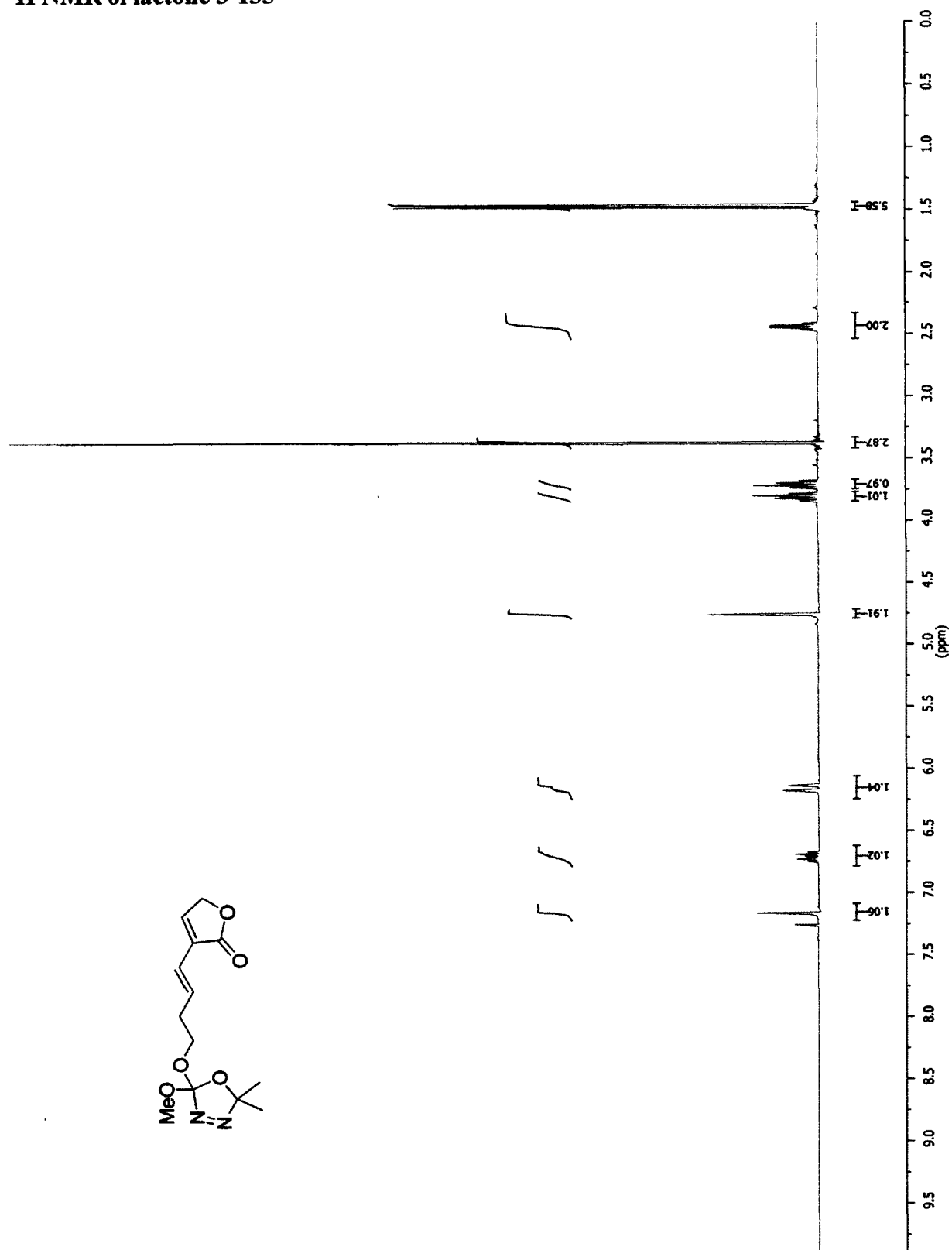
¹H NMR of alcohol 3-134



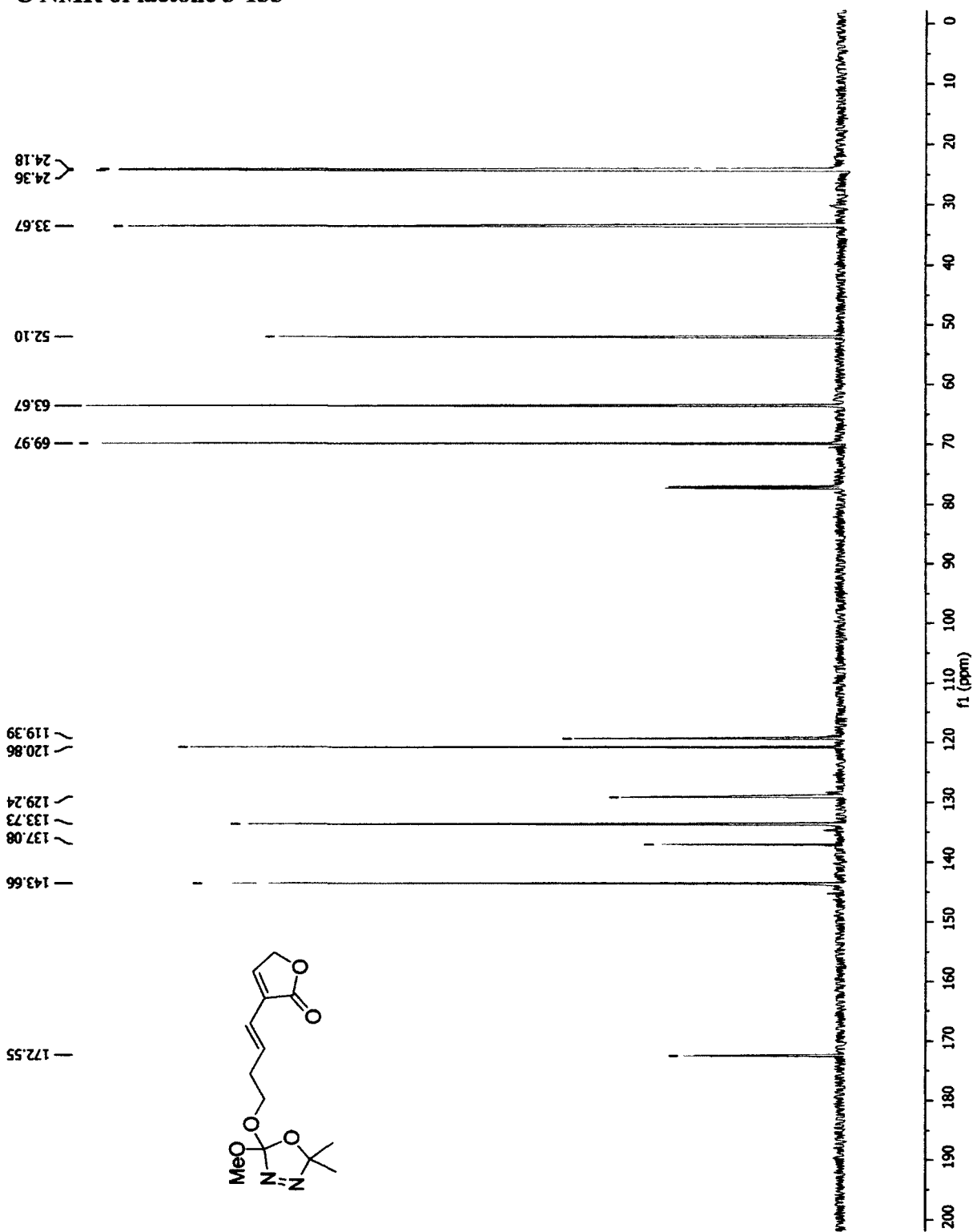
¹³C NMR of alcohol 3-134



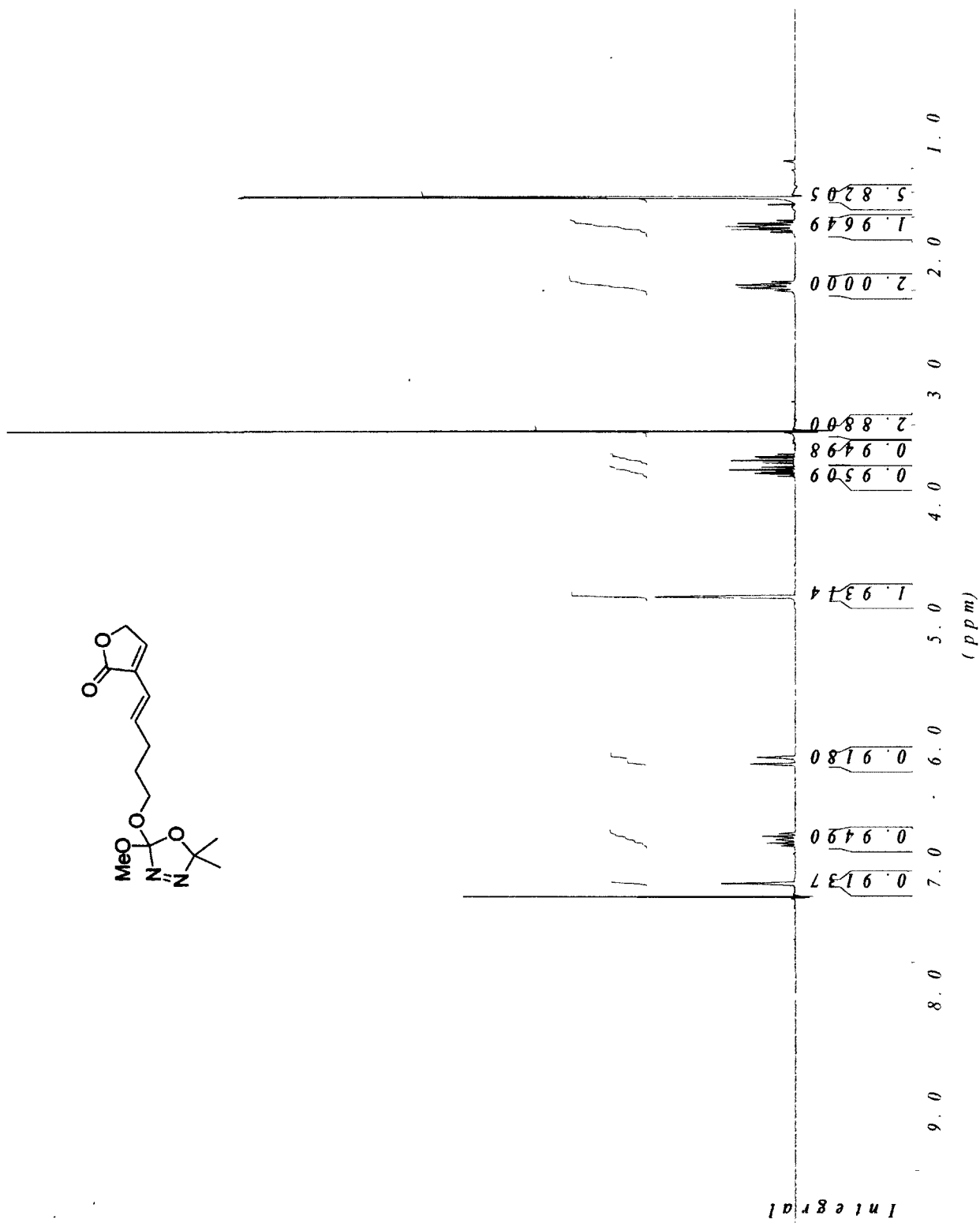
¹H NMR of lactone 3-135



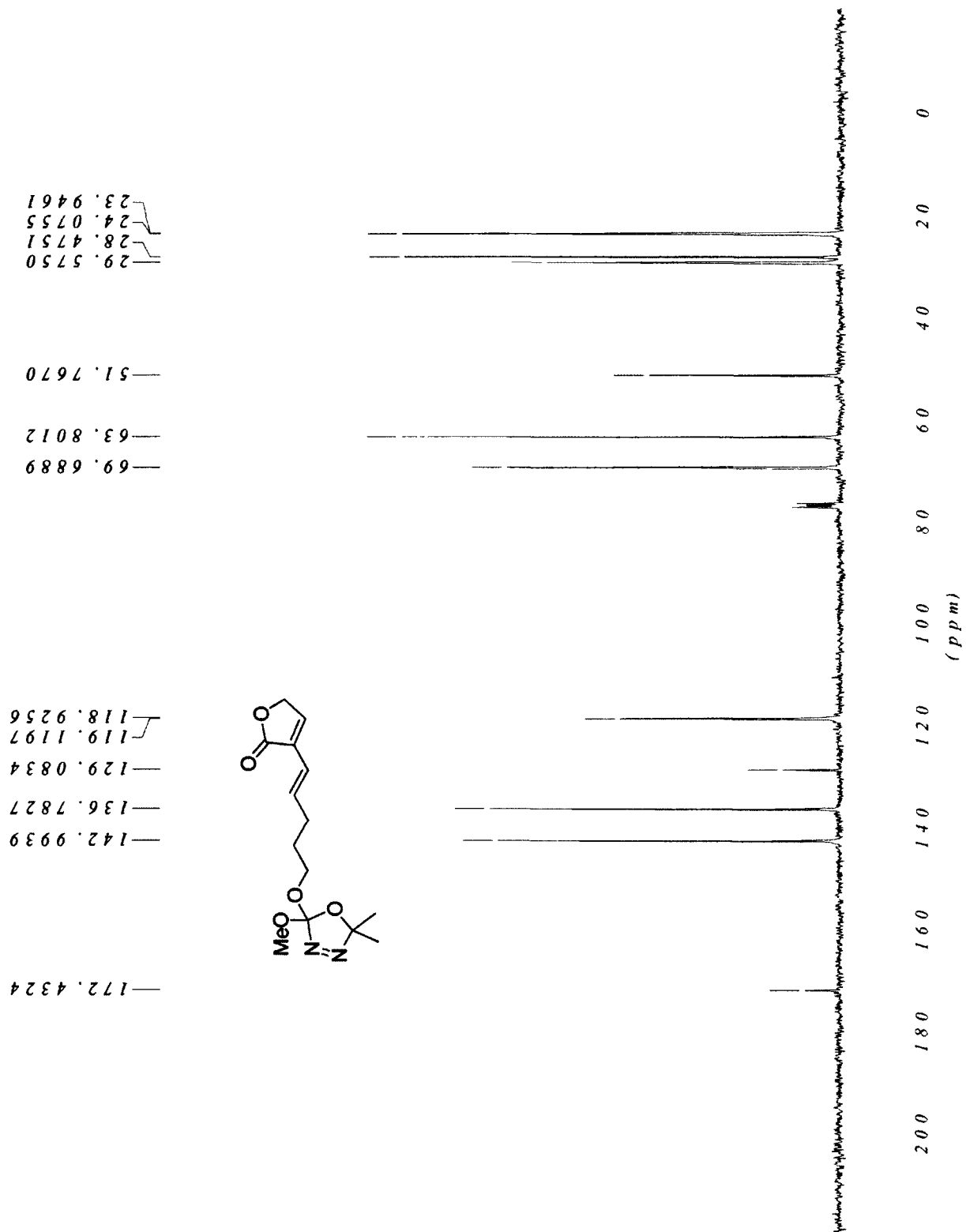
¹³C NMR of lactone 3-135



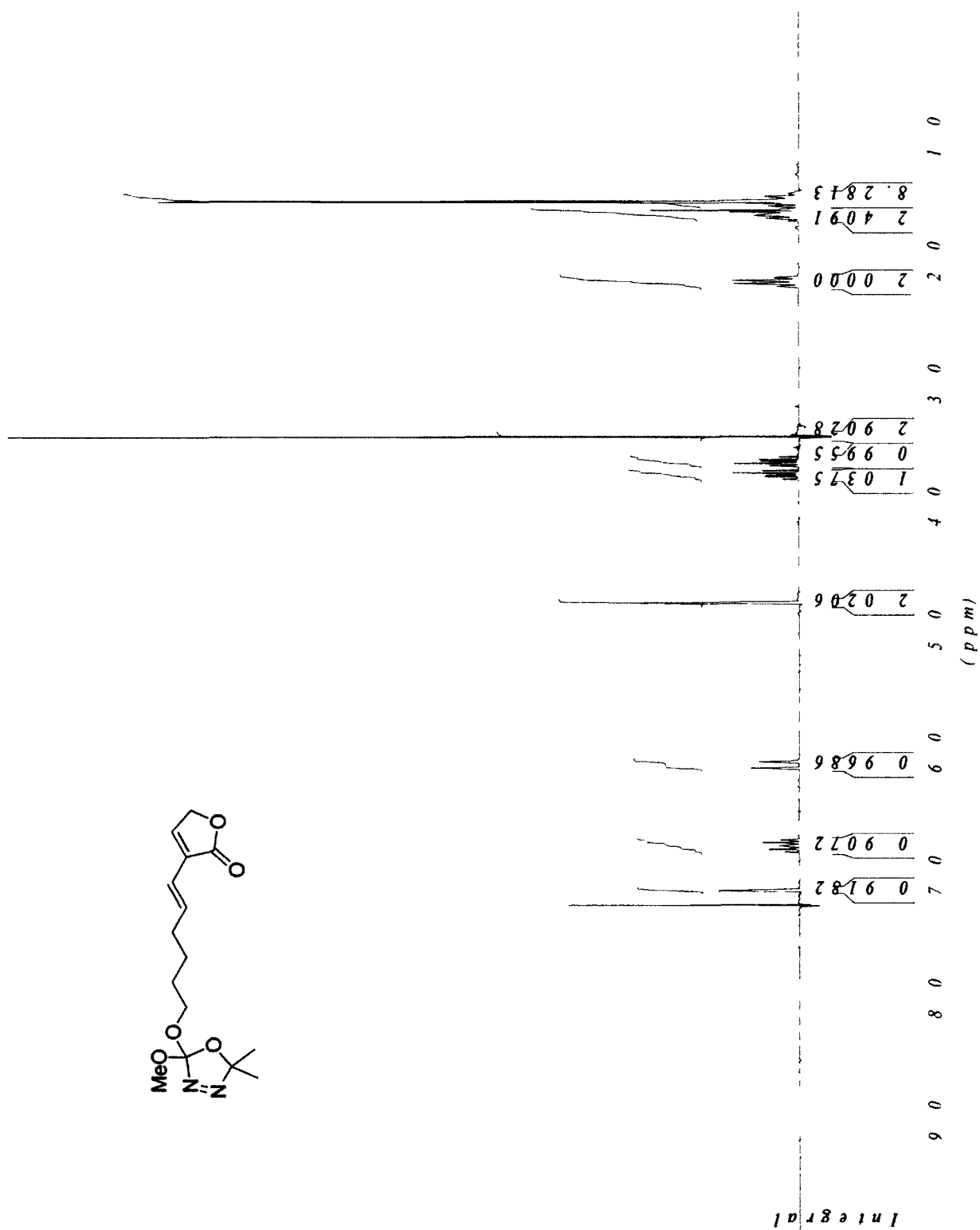
¹H NMR of lactone 3-136



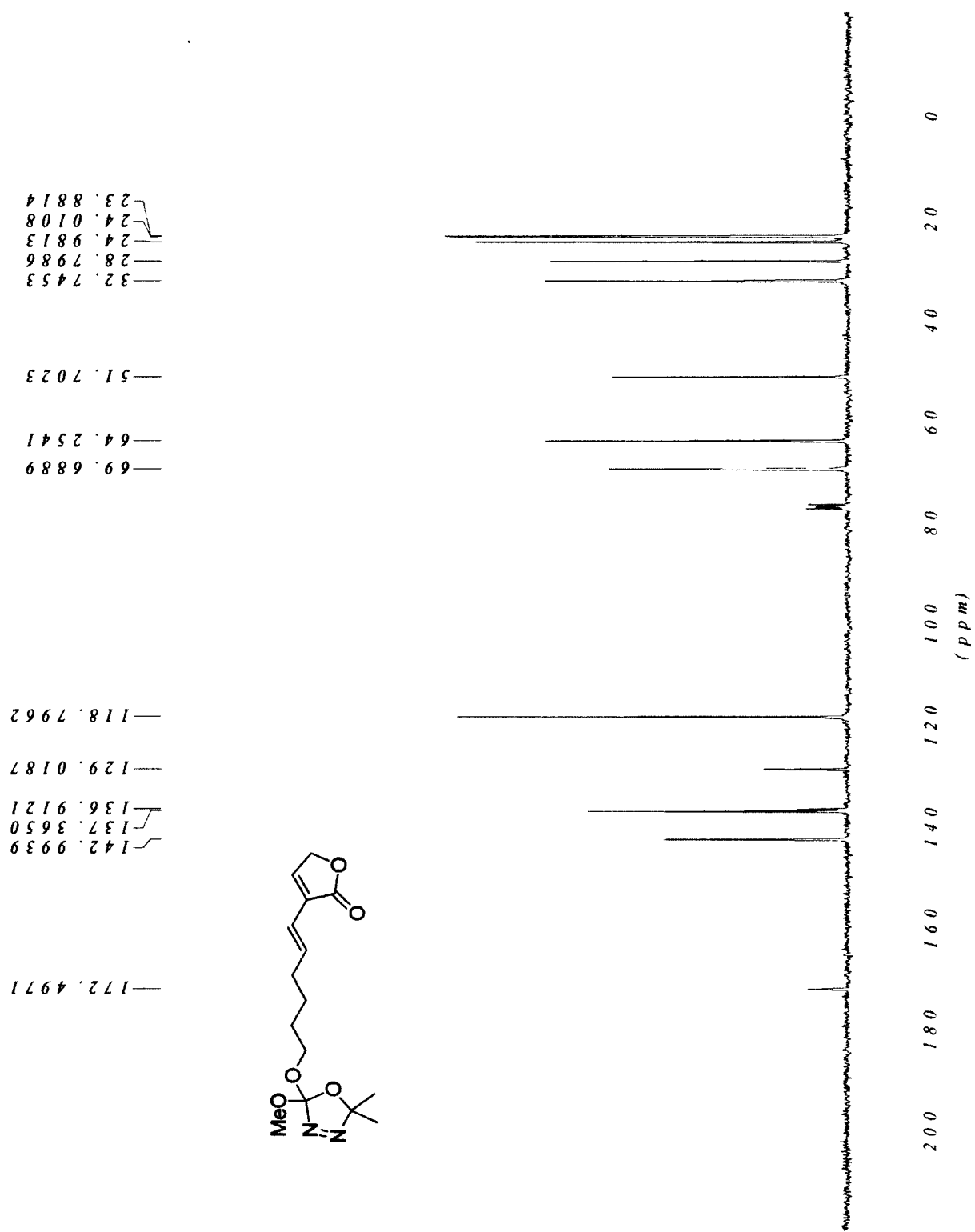
¹³C NMR of lactone 3-136



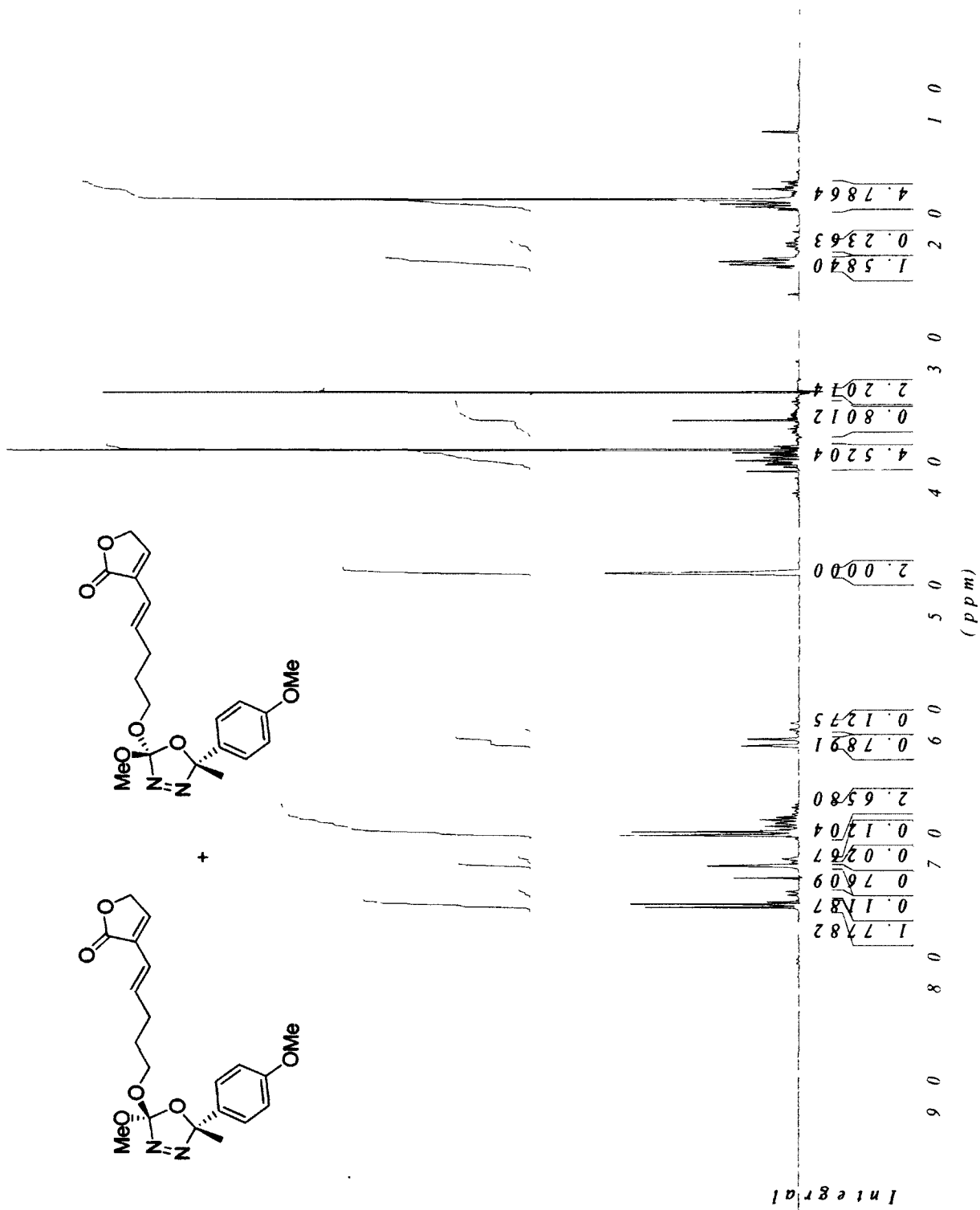
¹H NMR of lactone 3-137



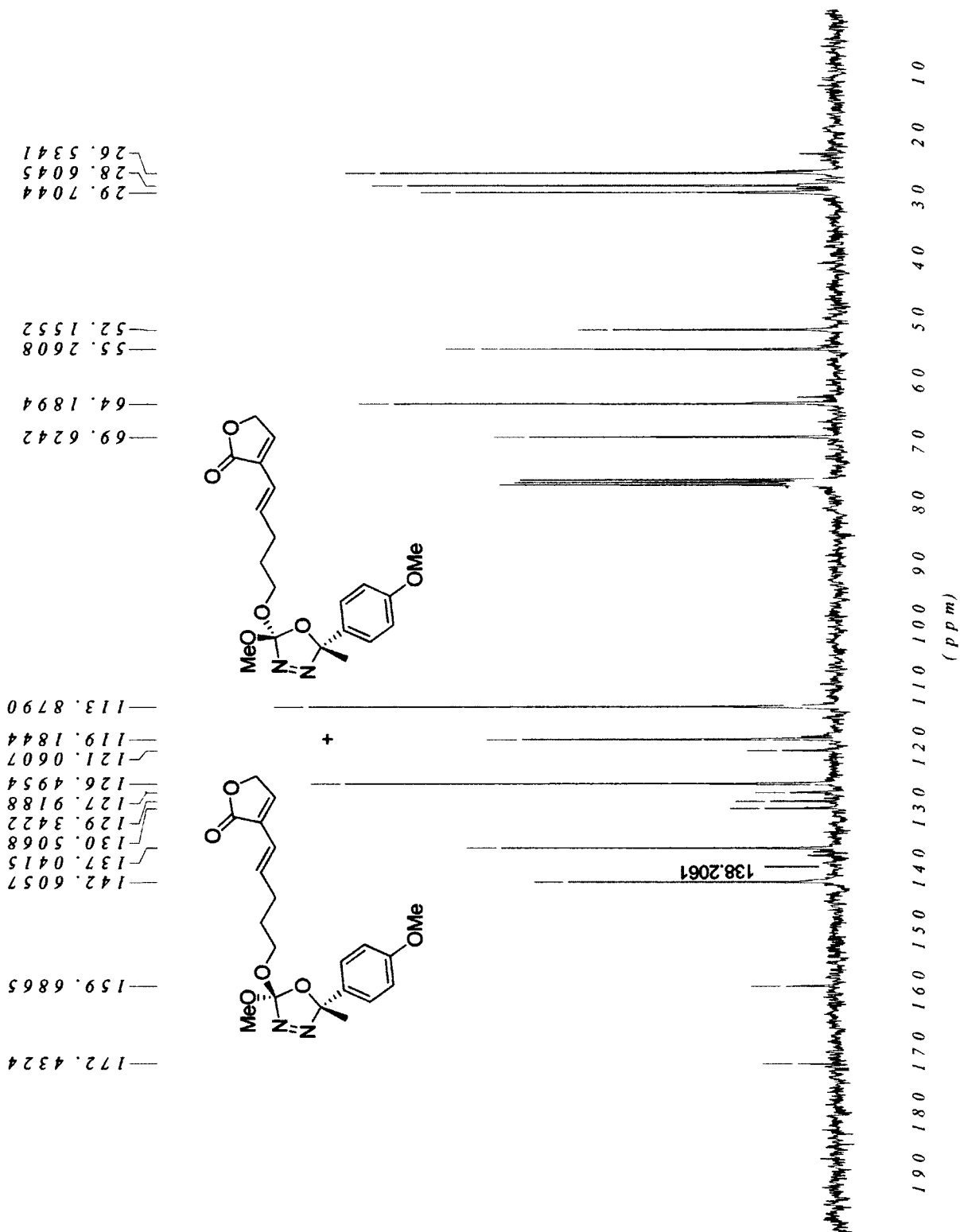
¹³C NMR of lactone 3-137



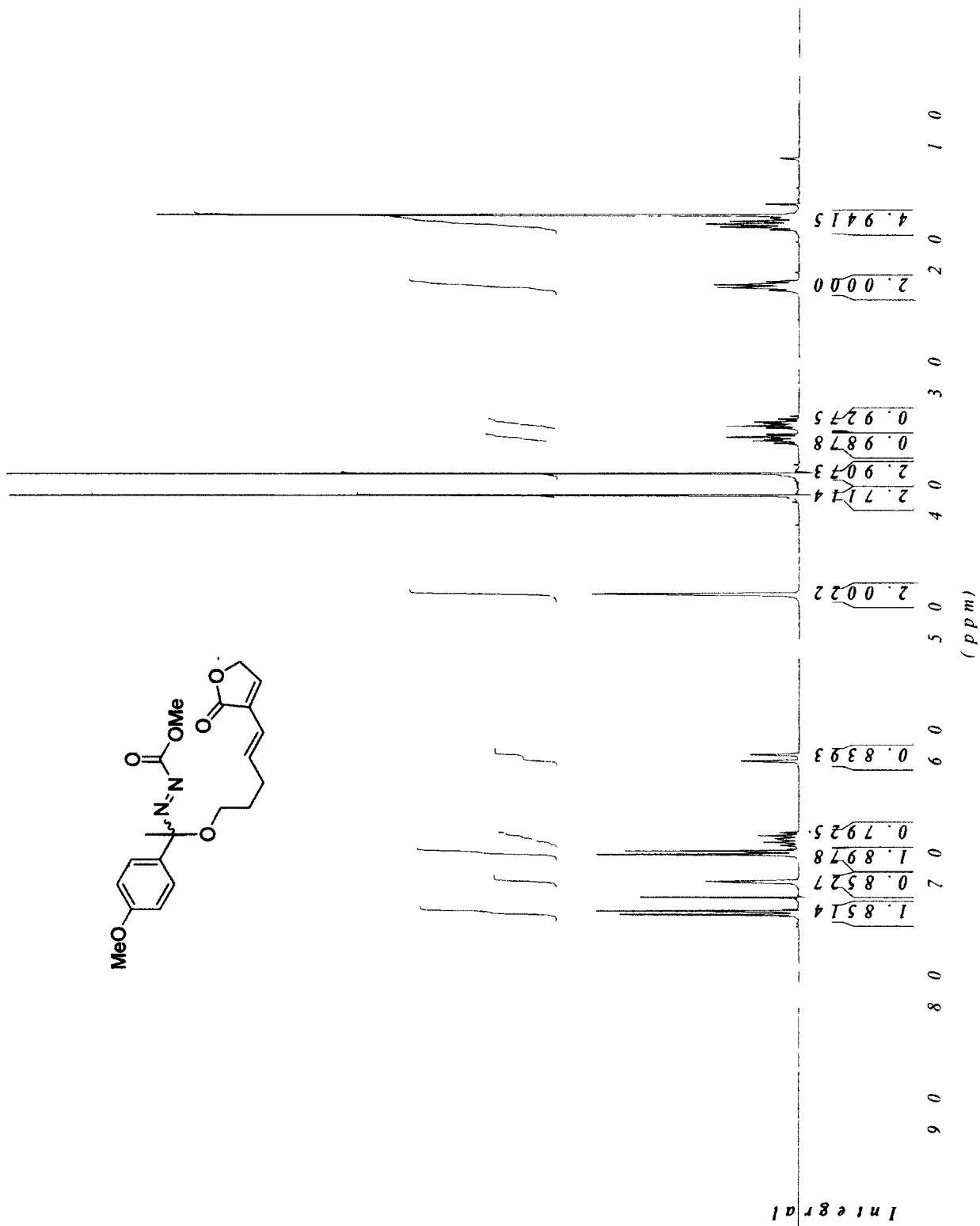
¹H NMR of arylmethyl oxadiazolines 3-138a and 3-138b



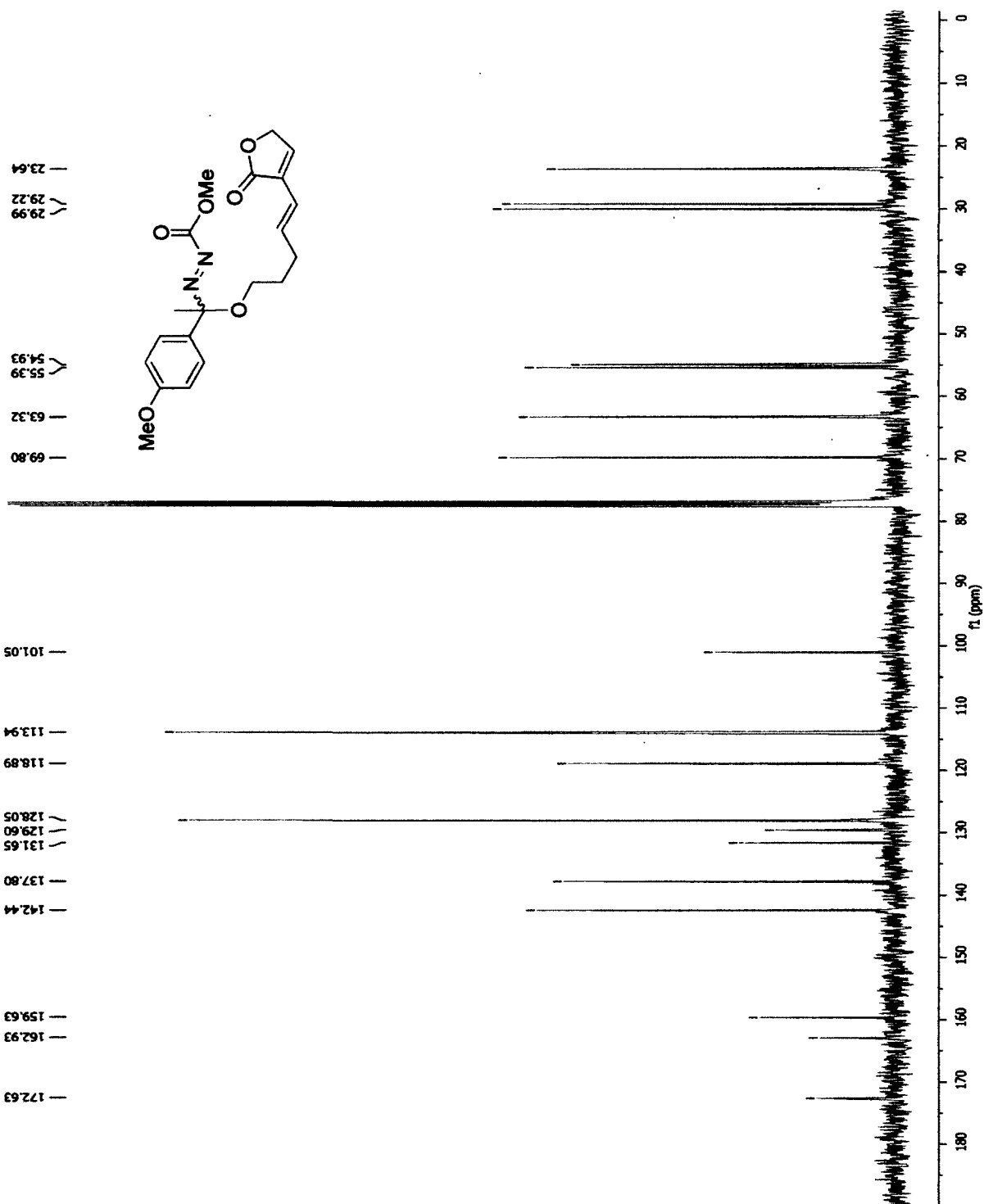
¹³C NMR of arylmethyl oxadiazolines 3-138a and 3-138b



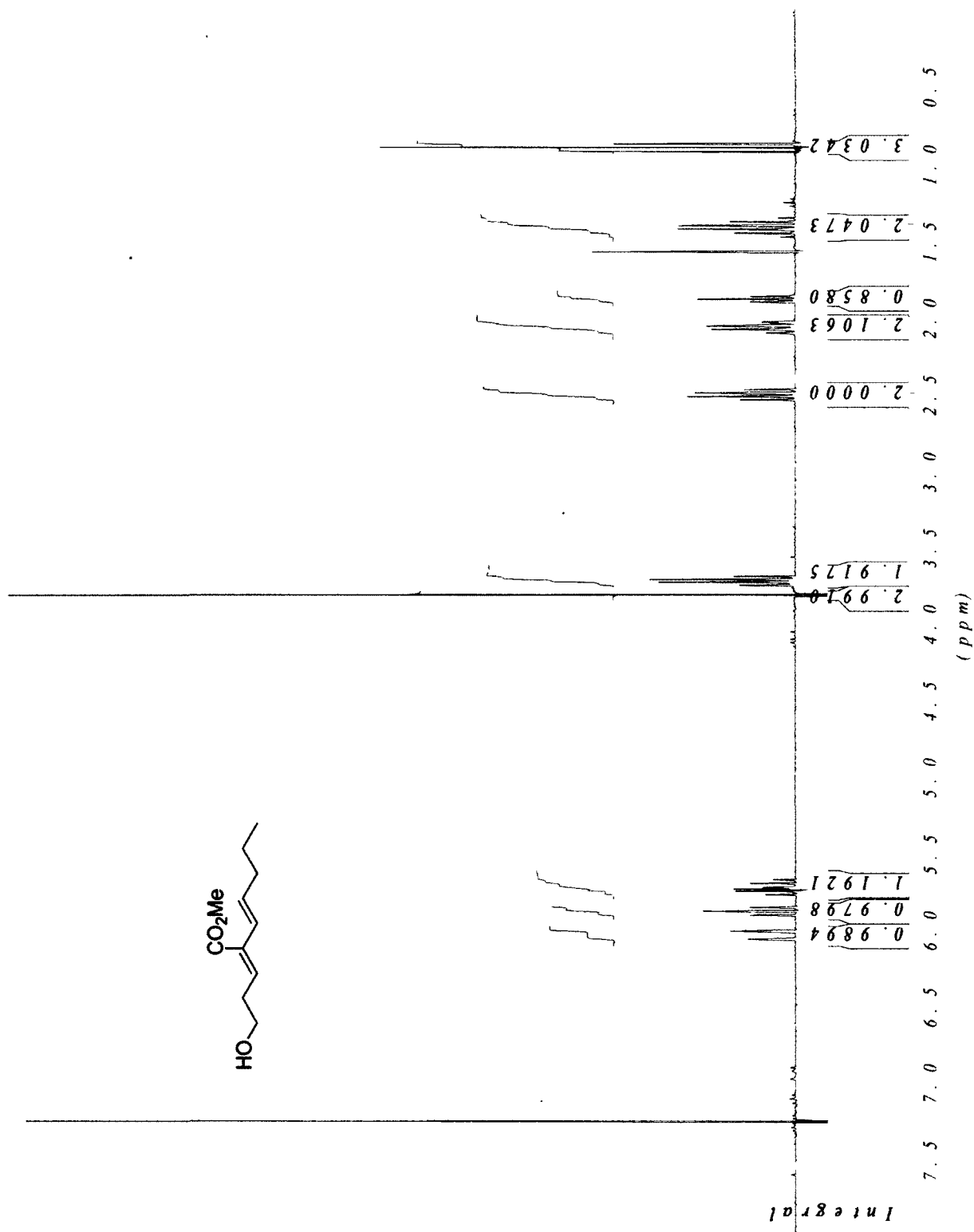
¹H NMR of diazene 3-139



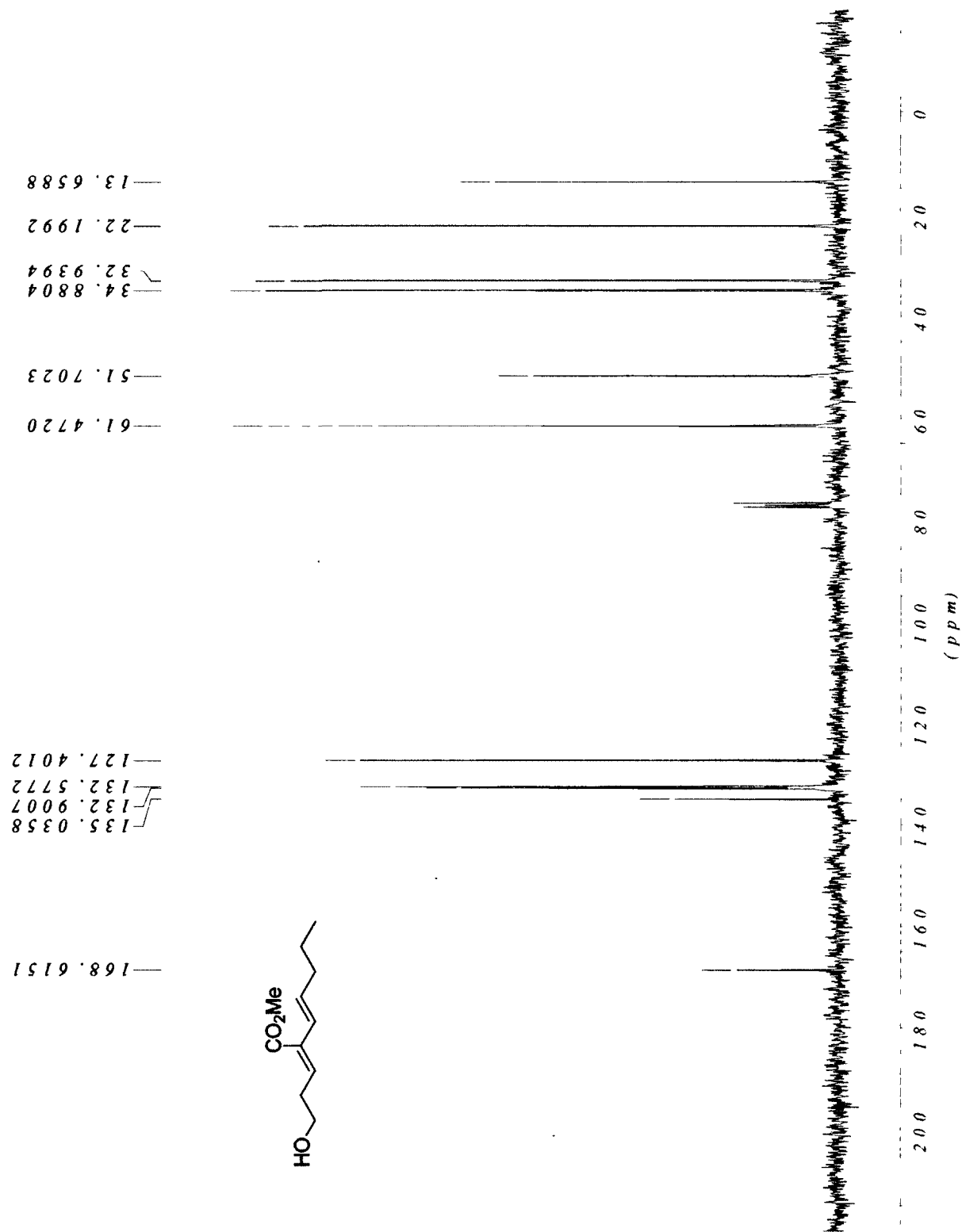
¹³C NMR of diazene 3-139



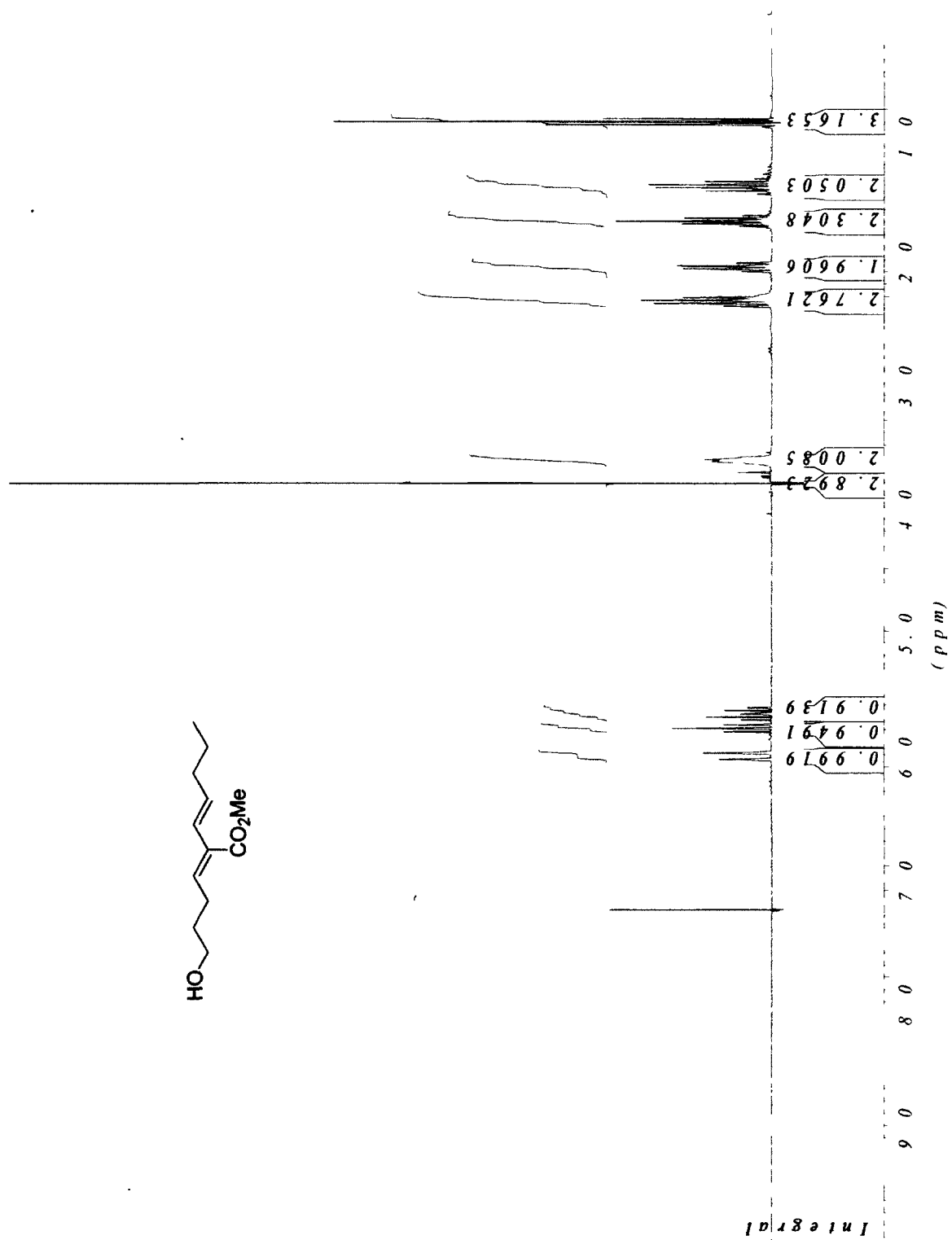
¹H NMR of alcohol 3-148



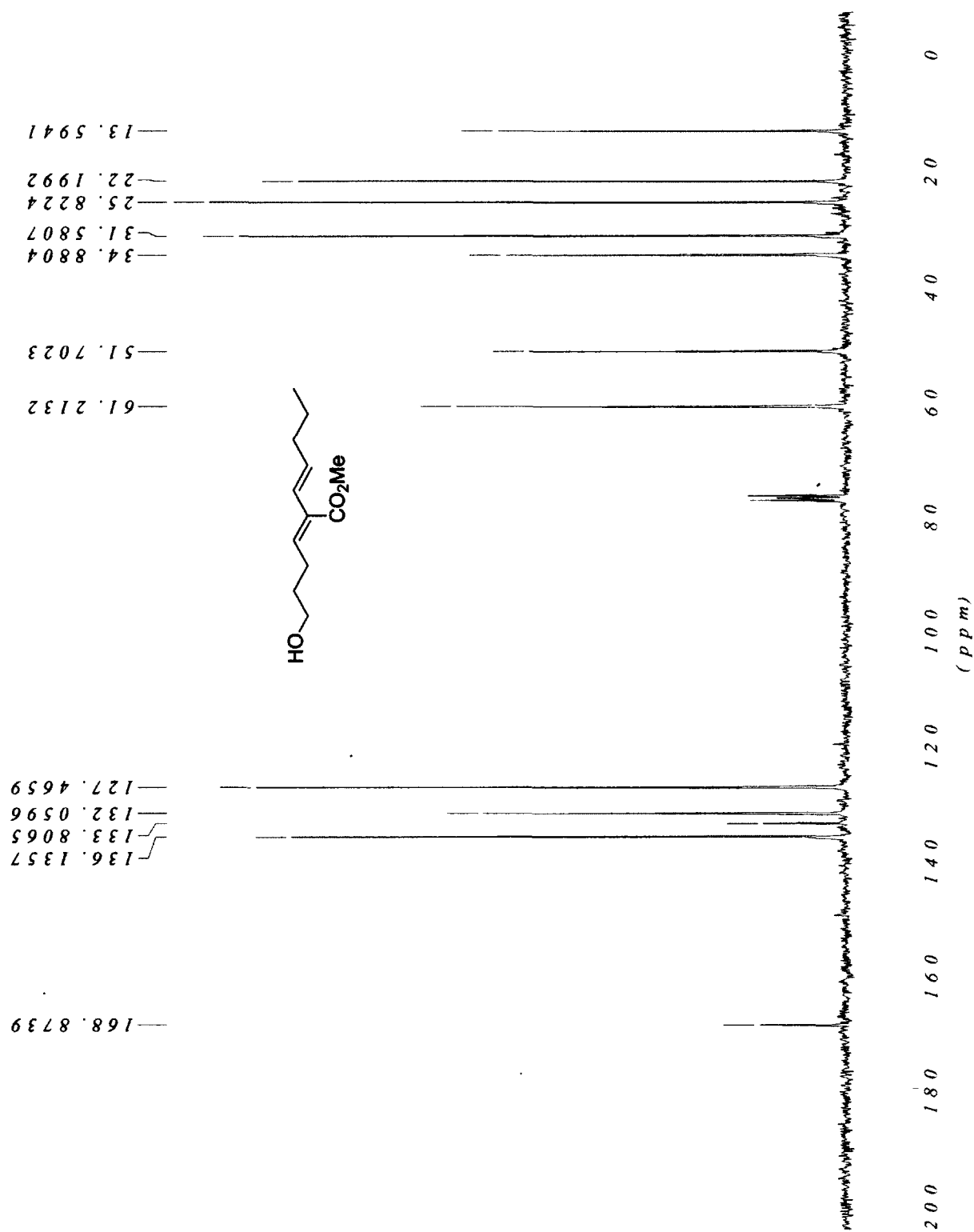
¹³C NMR of alcohol 3-148



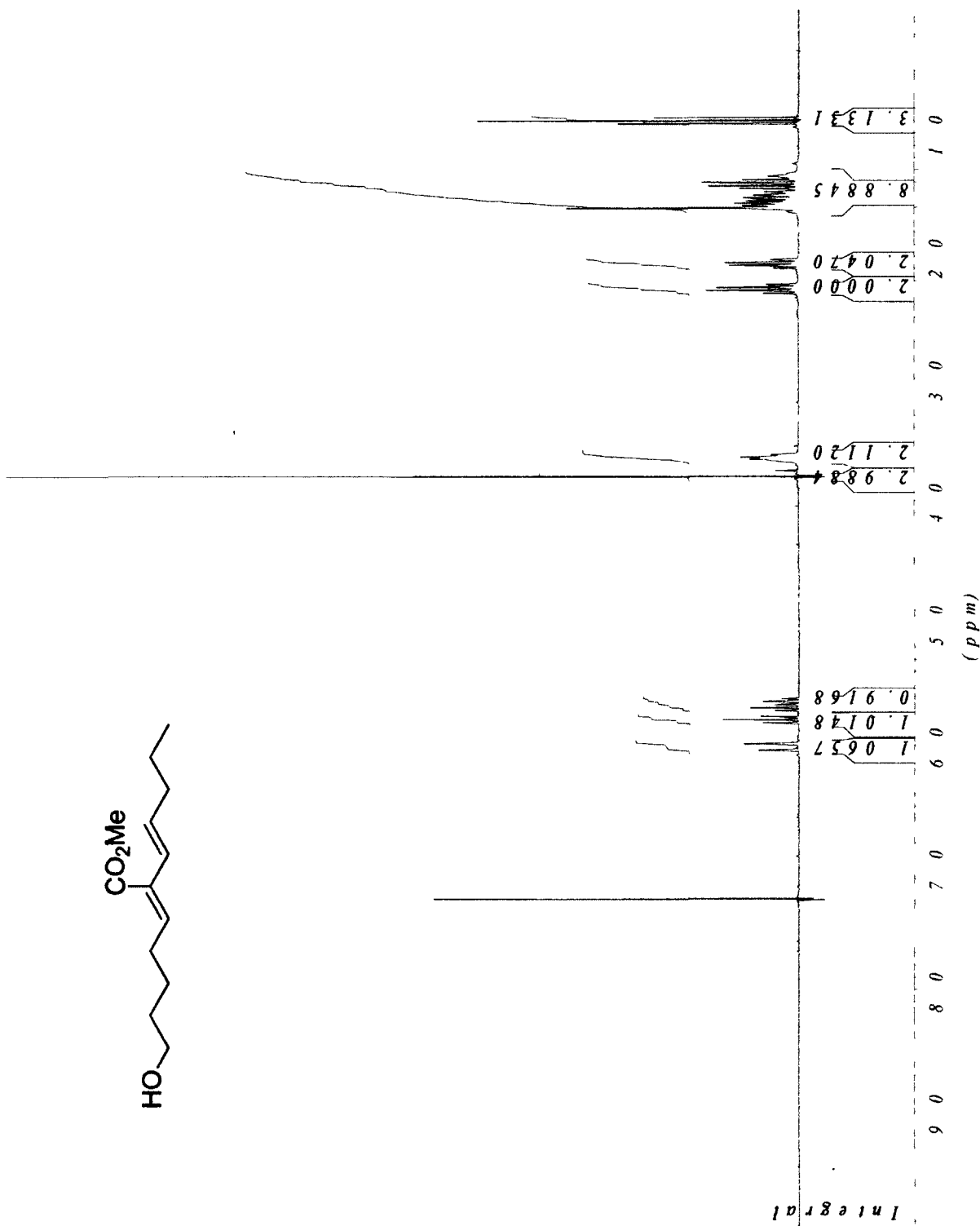
¹H NMR of alcohol 3-149



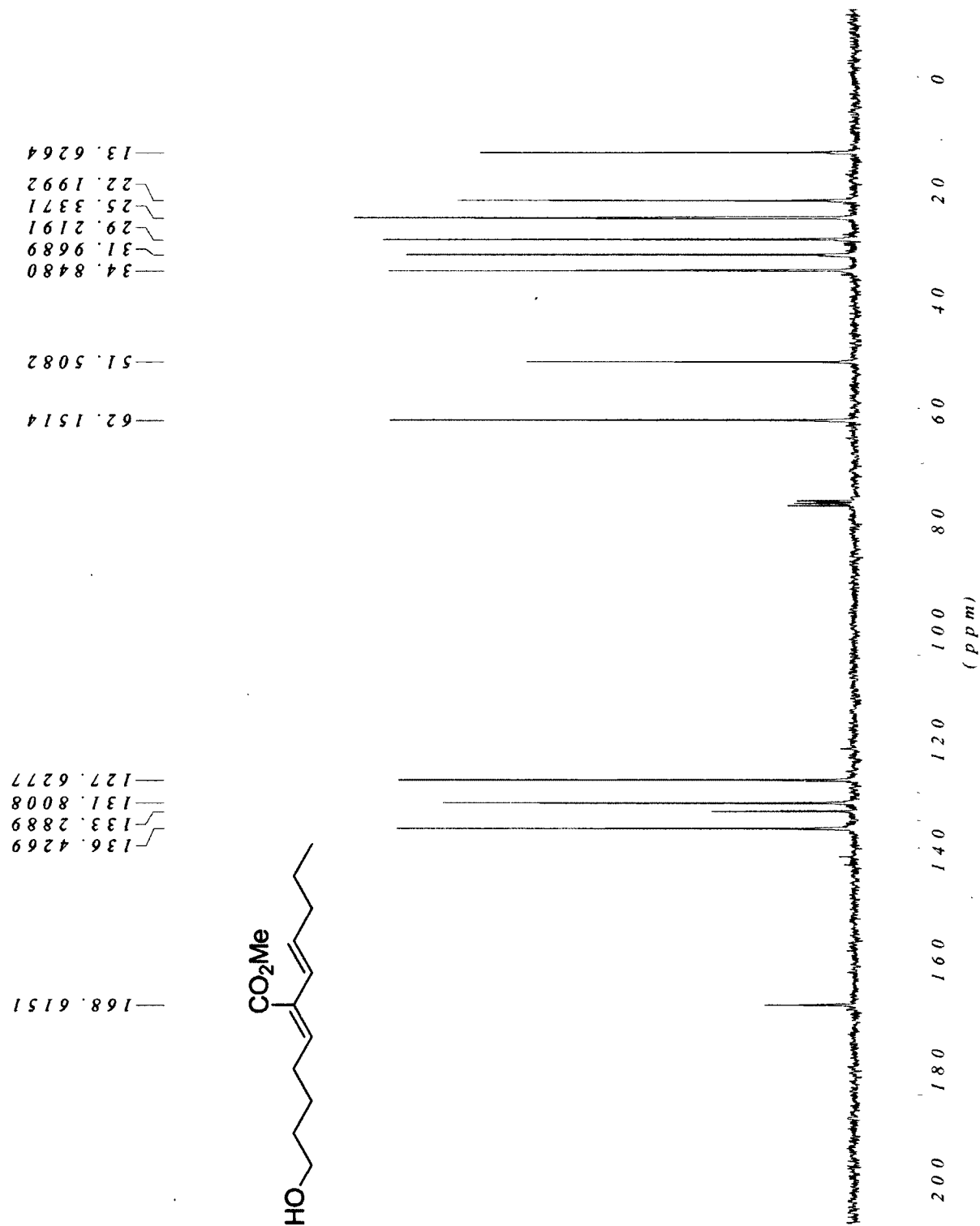
¹³C NMR of alcohol 3-149



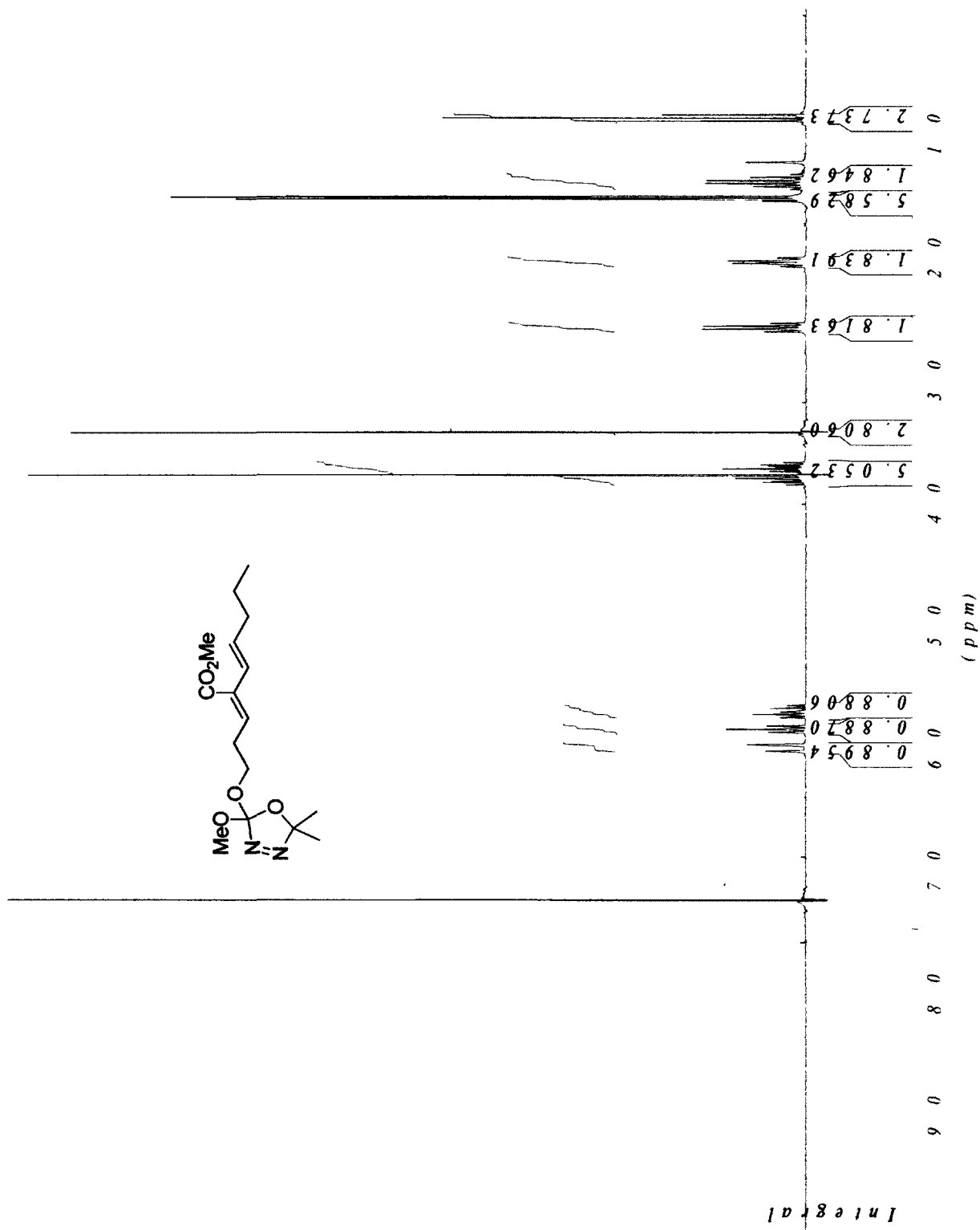
¹H NMR of alcohol 3-150



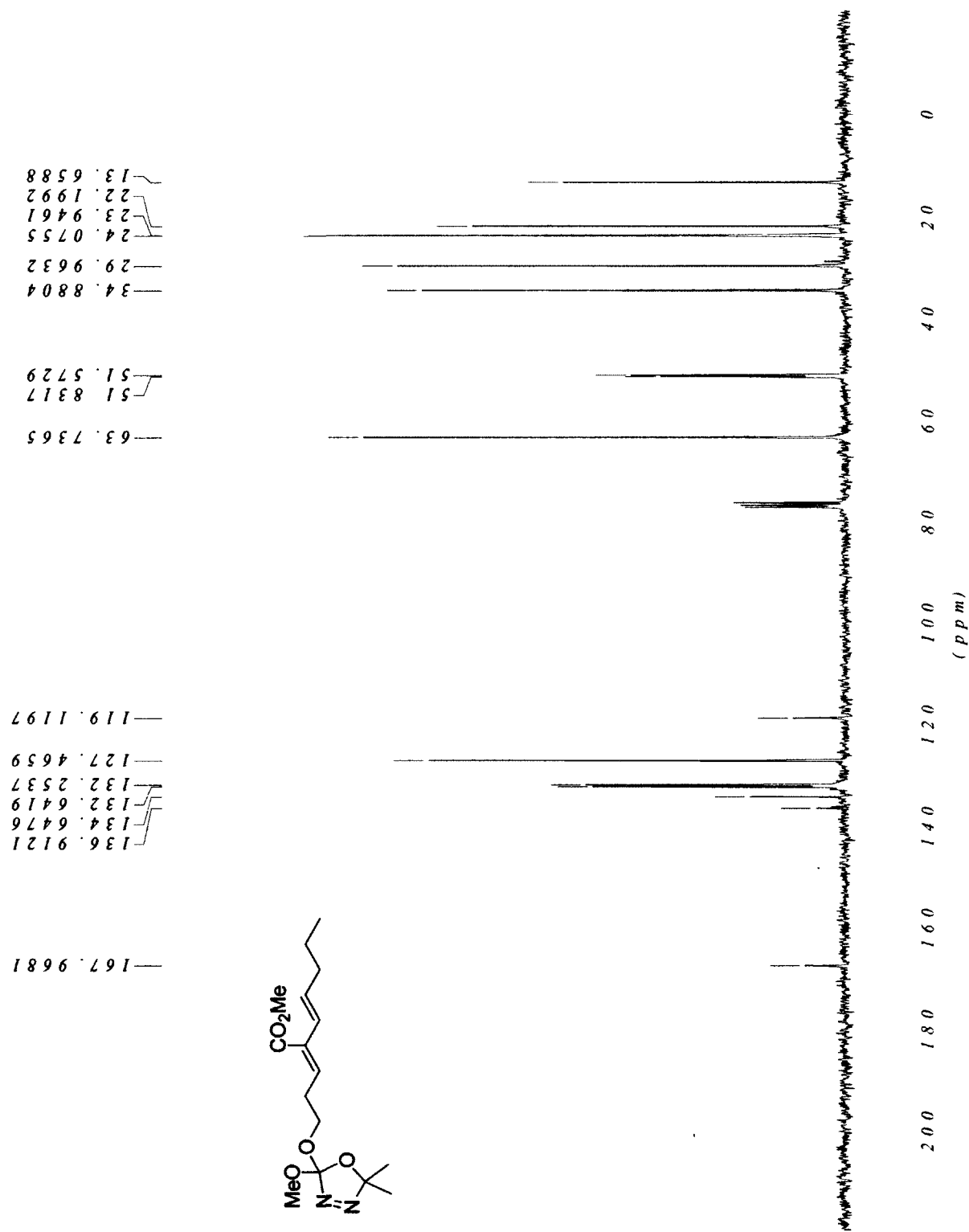
¹³C NMR of alcohol 3-150



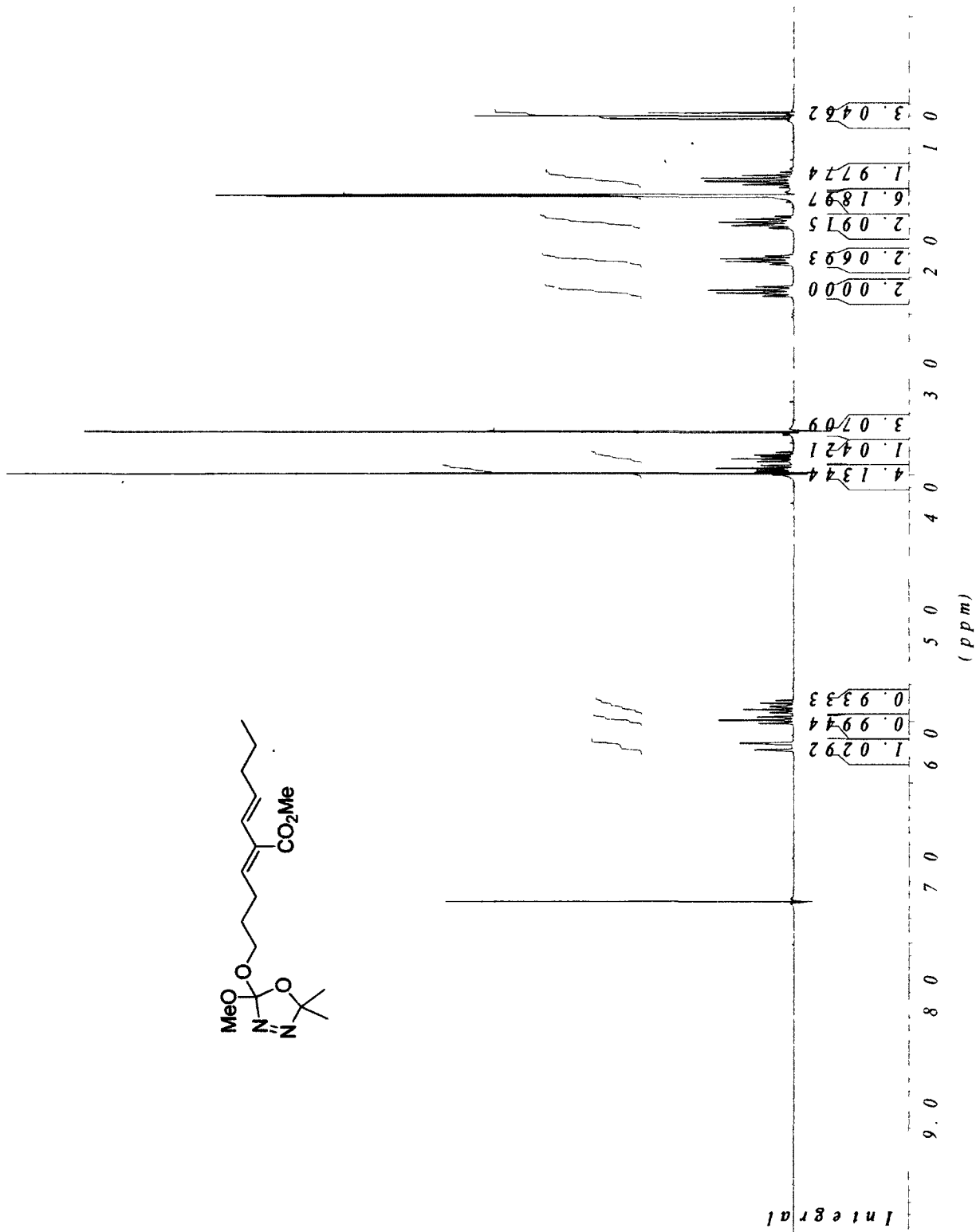
¹H NMR of 3-carboxymethyl-diene 3-151



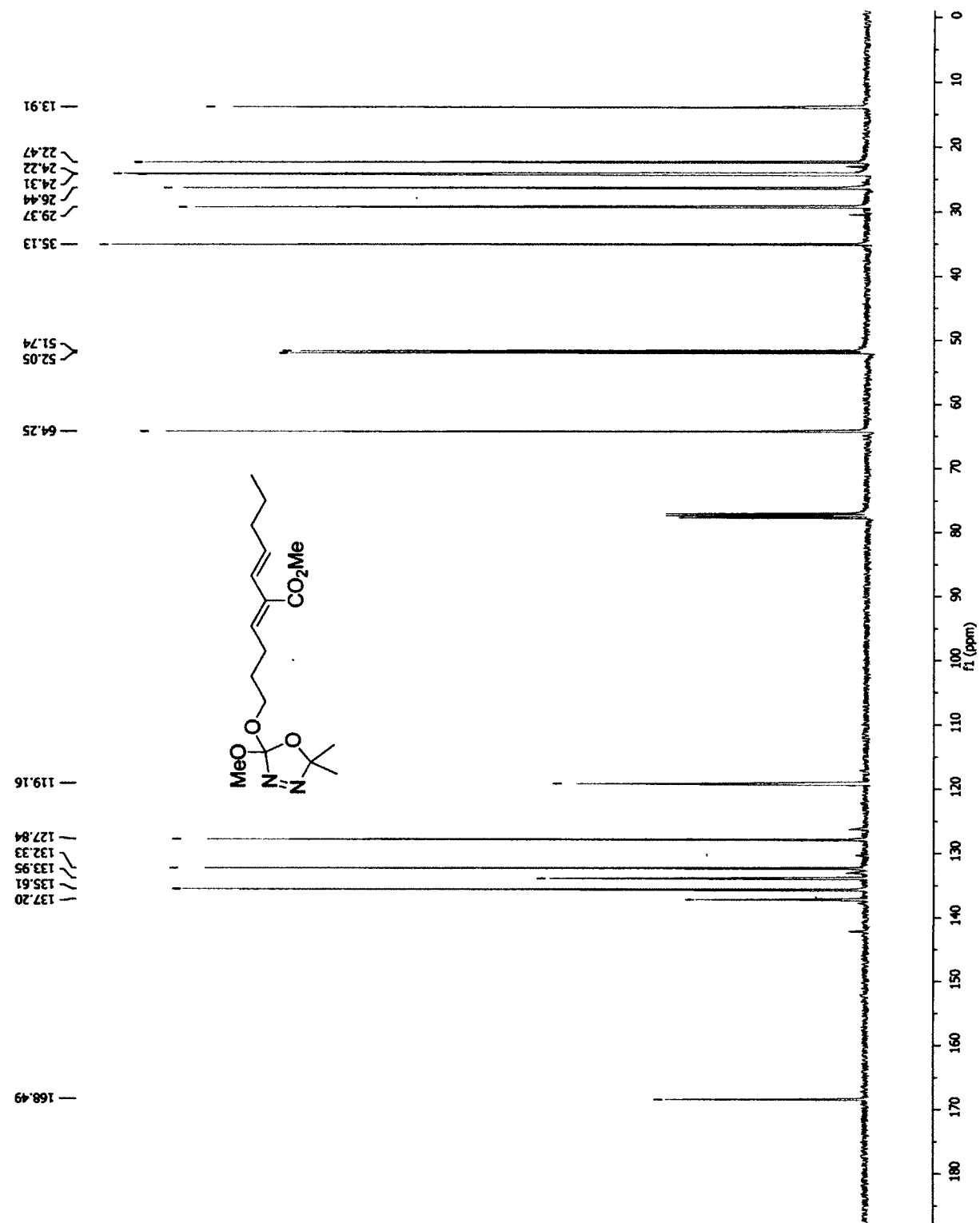
¹³C NMR of 3-carboxymethyl-diene 3-151



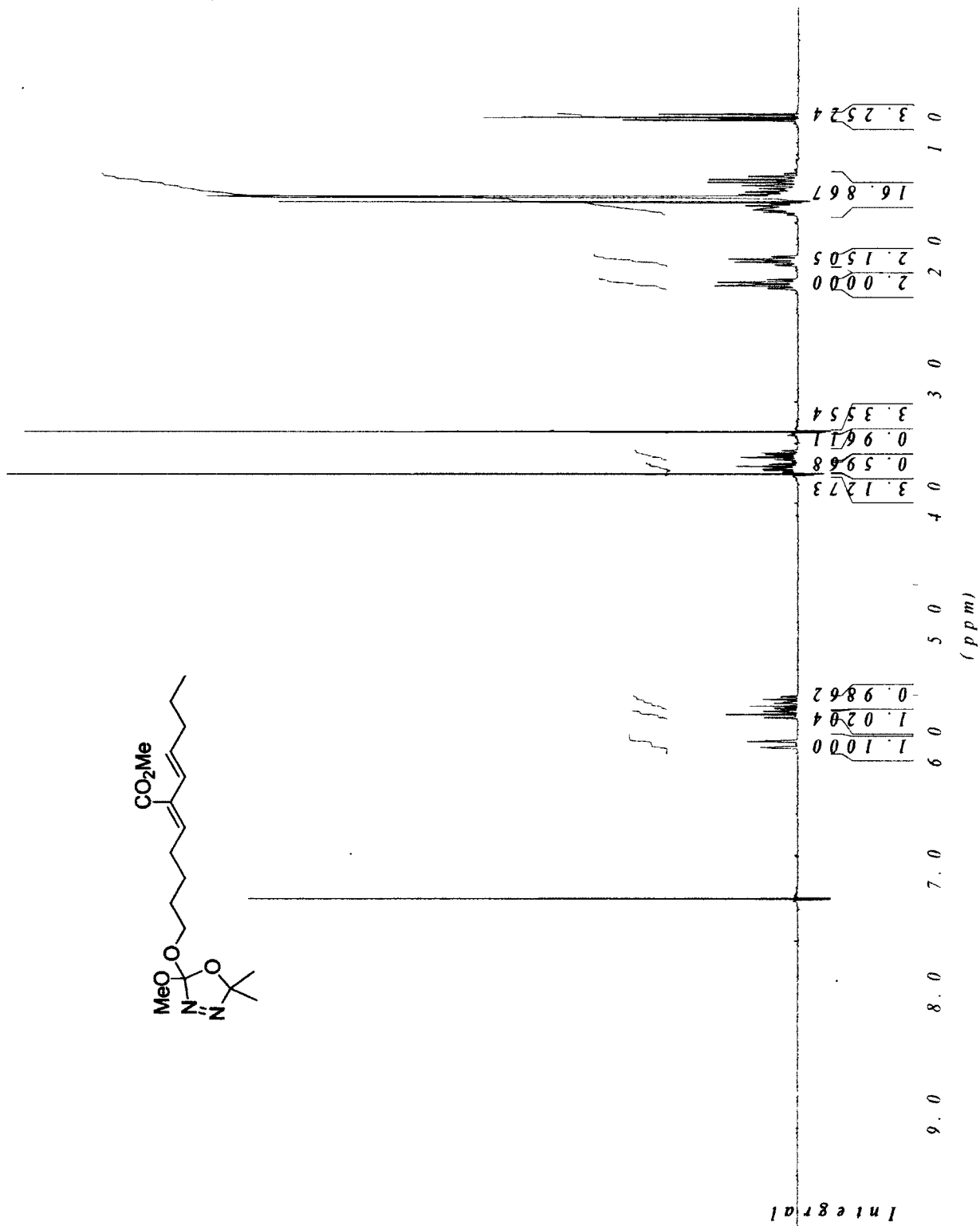
¹H NMR of 3-carboxymethyl-diene 3-152



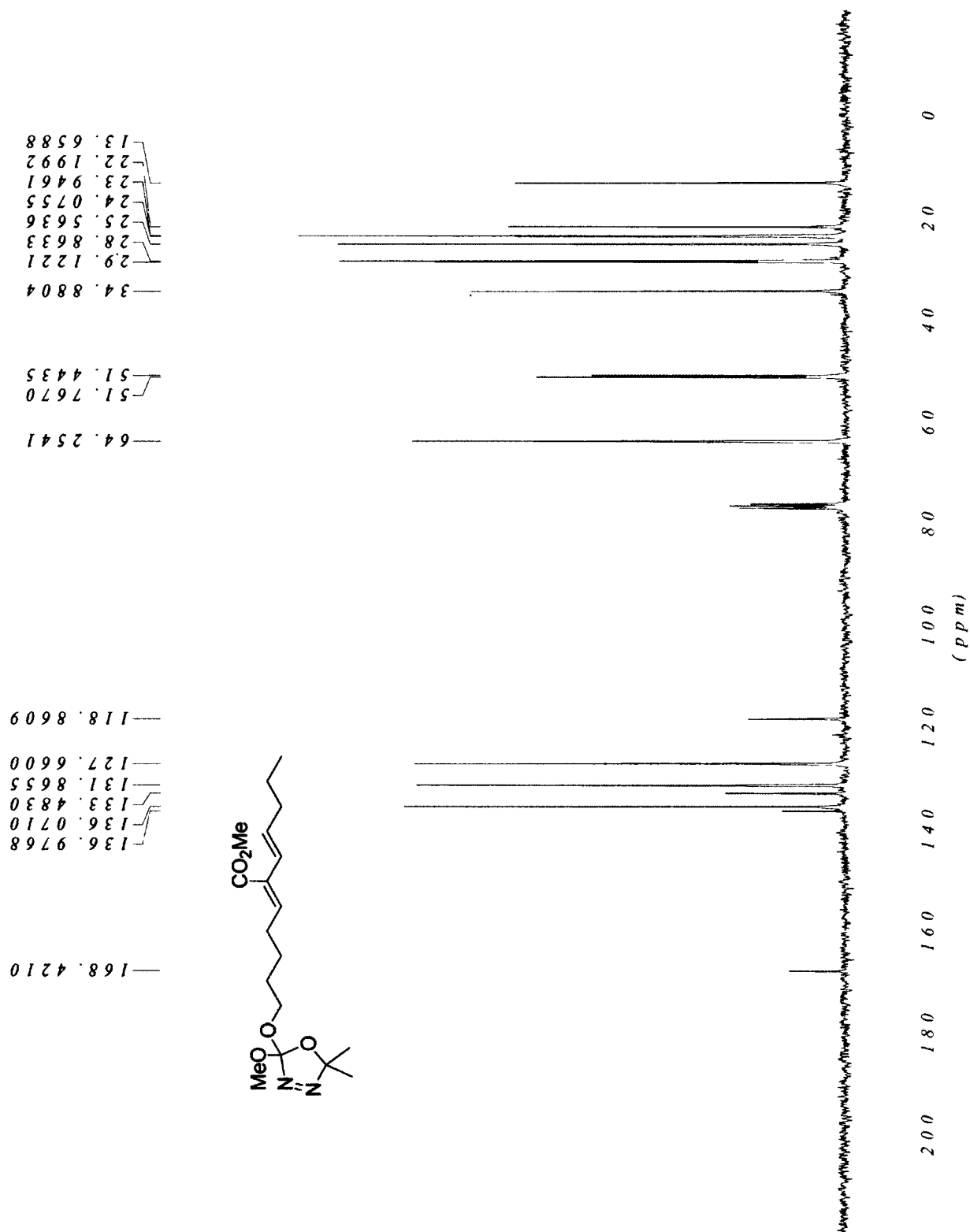
¹³C NMR of 3-carboxymethyl-diene 3-152



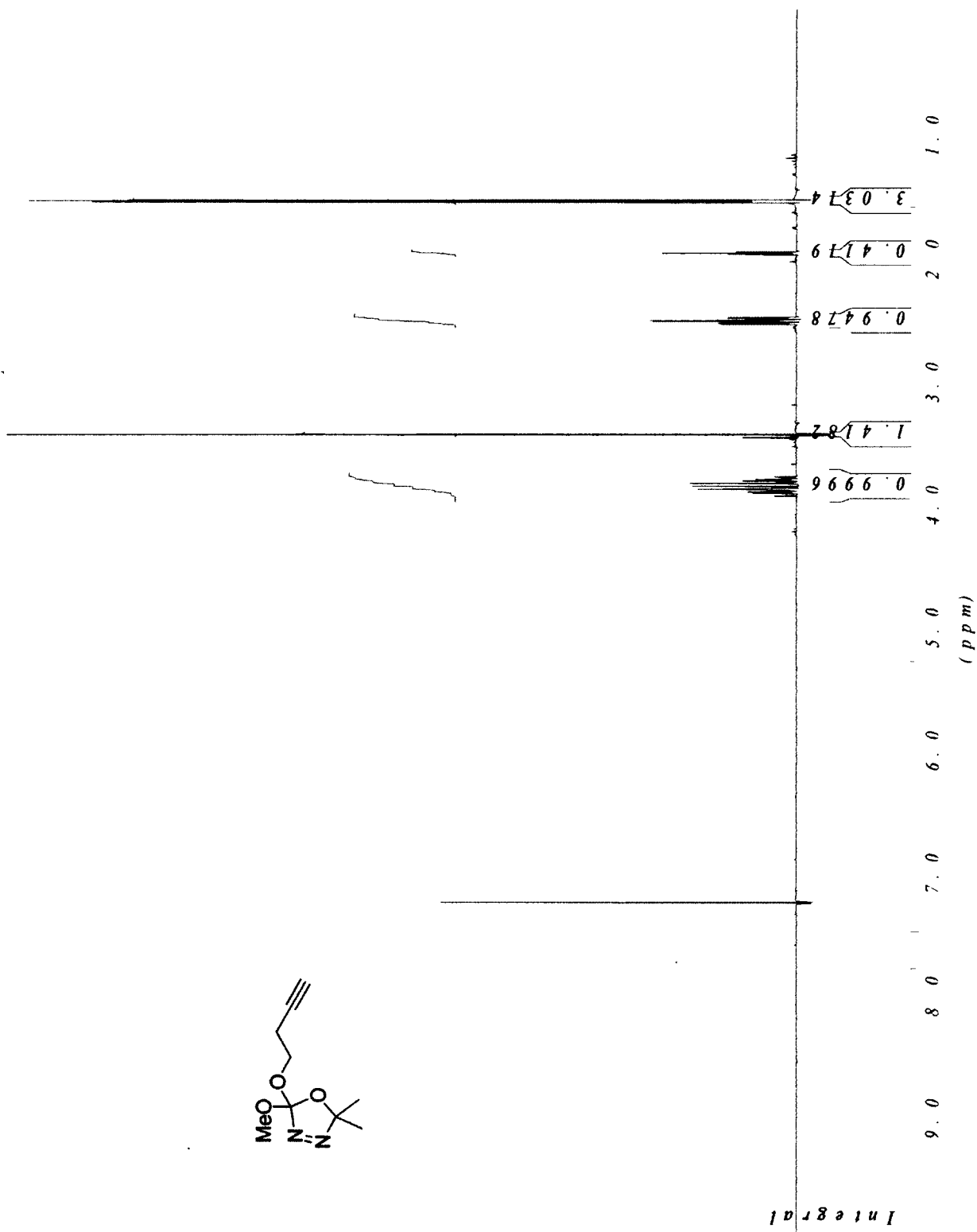
¹H NMR of 3-carboxymethyl-diene 3-153



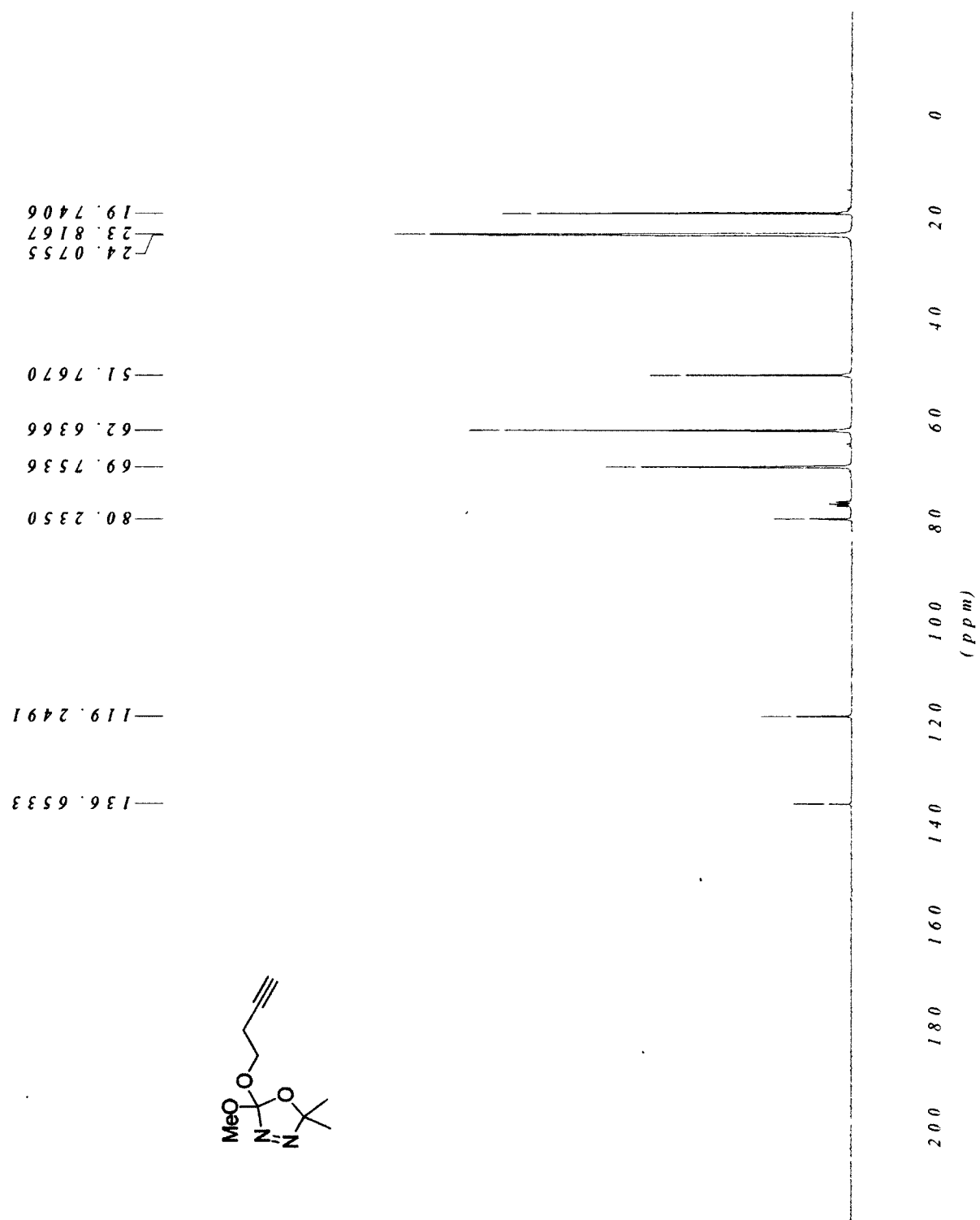
¹³C NMR of 3-carboxymethyl-diene 3-153



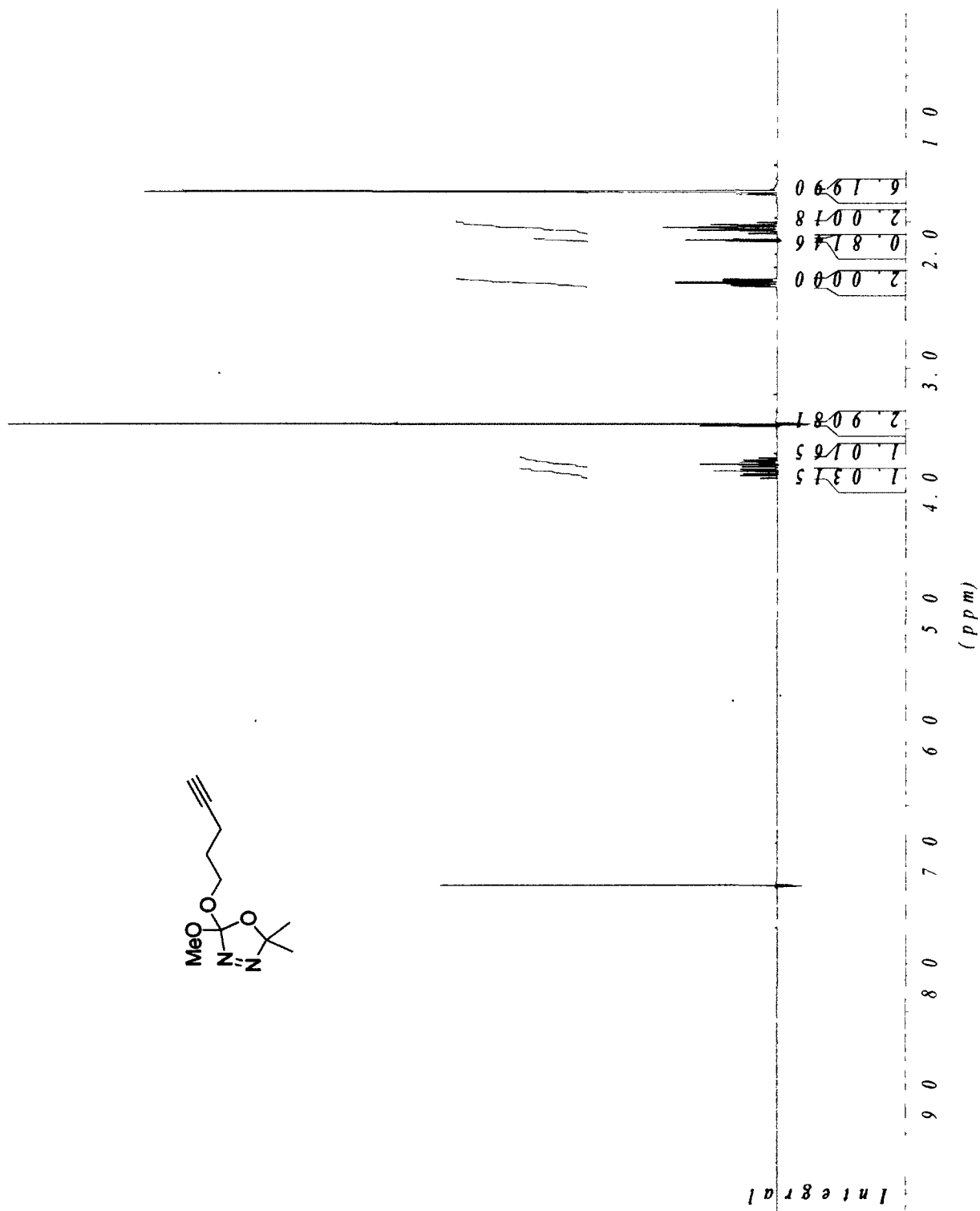
¹H NMR of alkyne 3-154



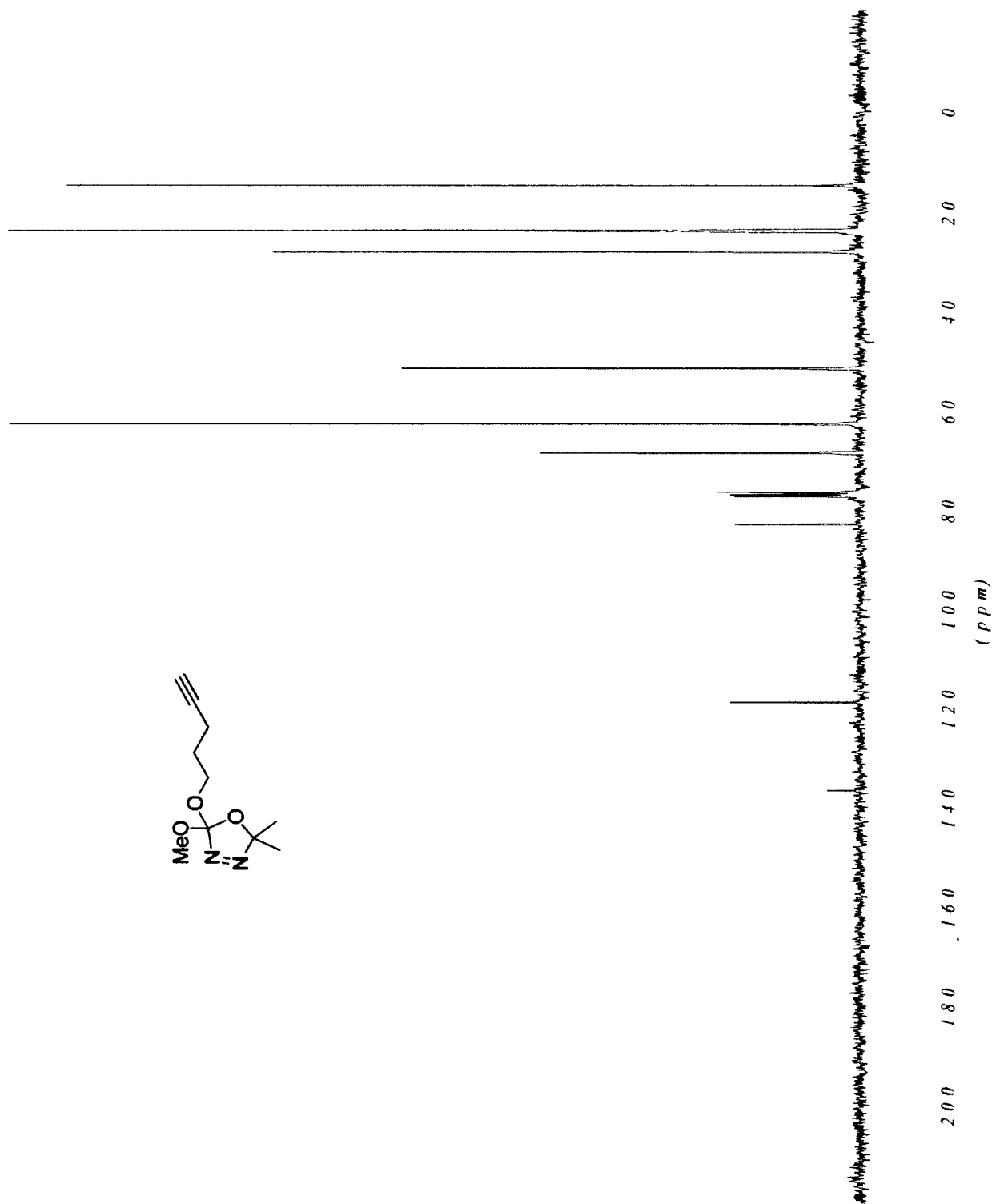
¹³C NMR of alkyne 3-154



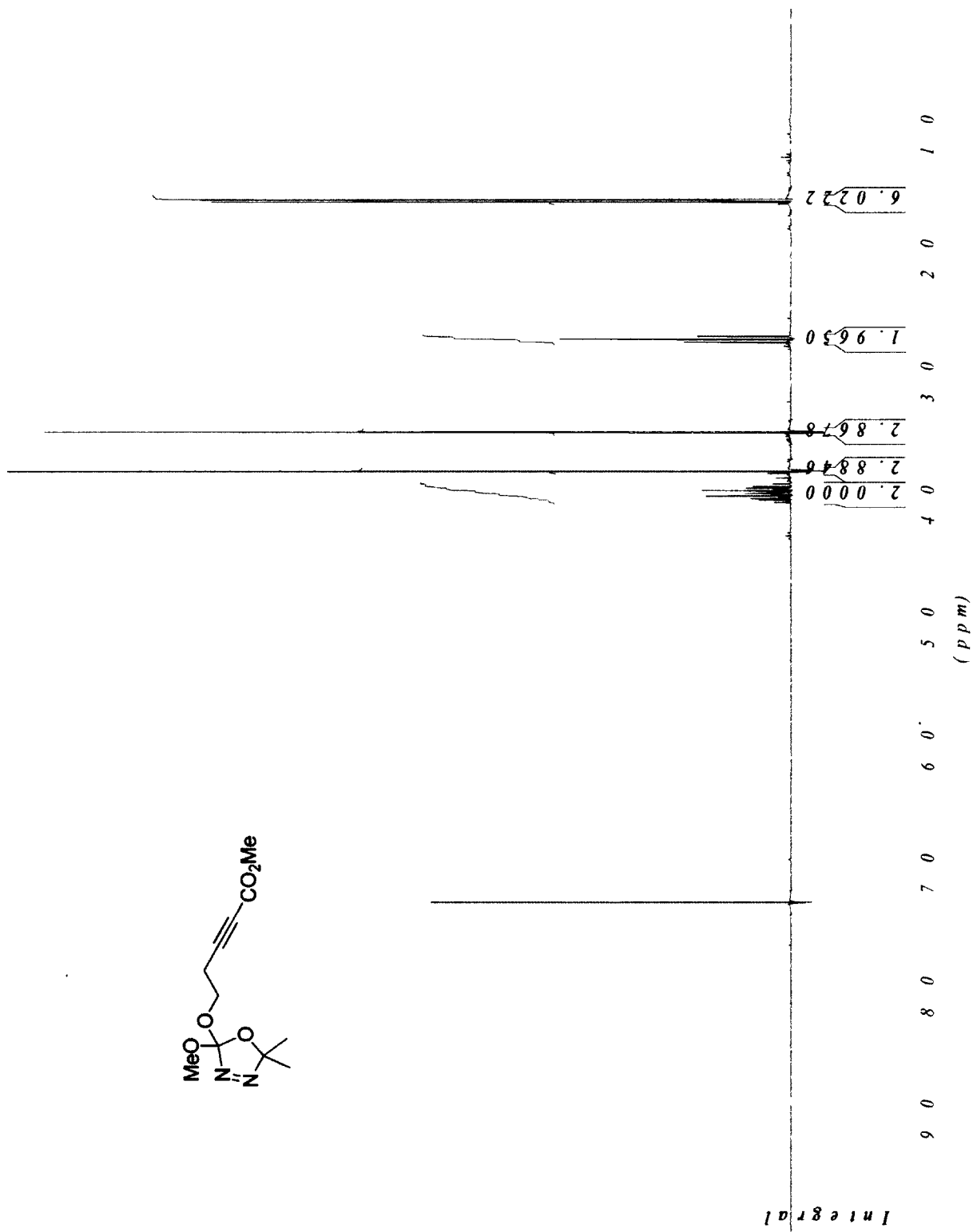
¹H NMR of alkyne 3-155



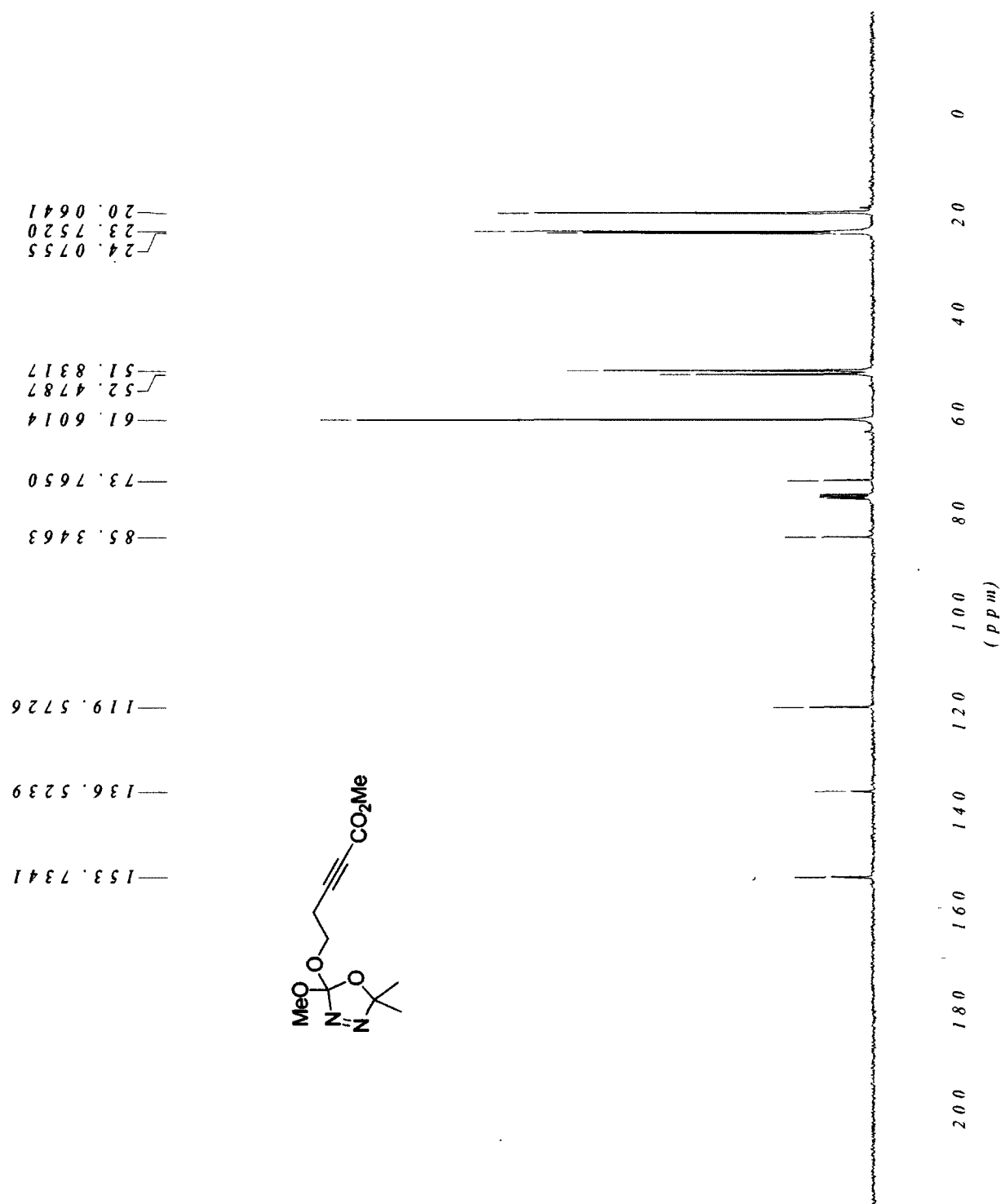
¹³C NMR of alkyne 3-155



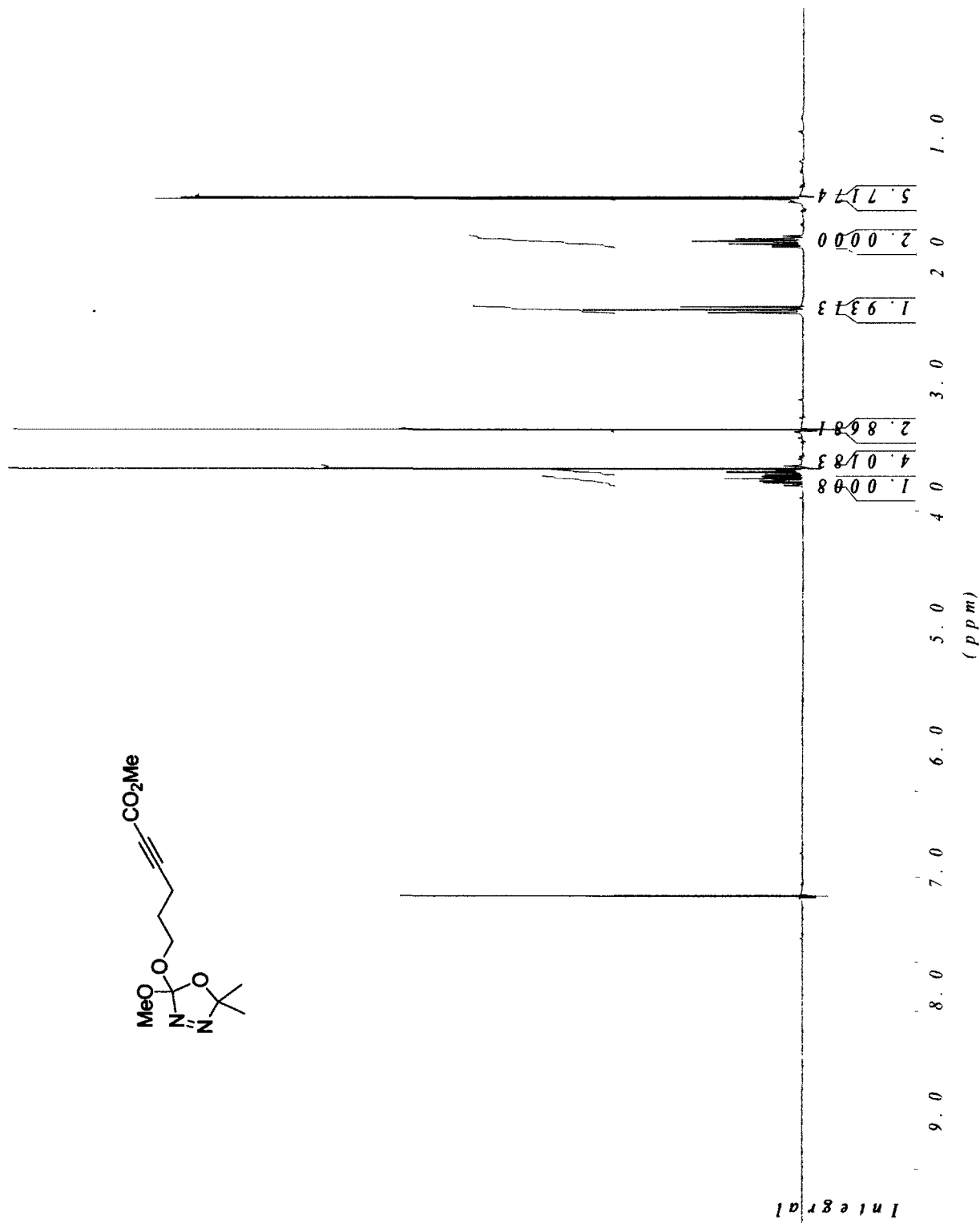
¹H NMR of alkyne 3-156



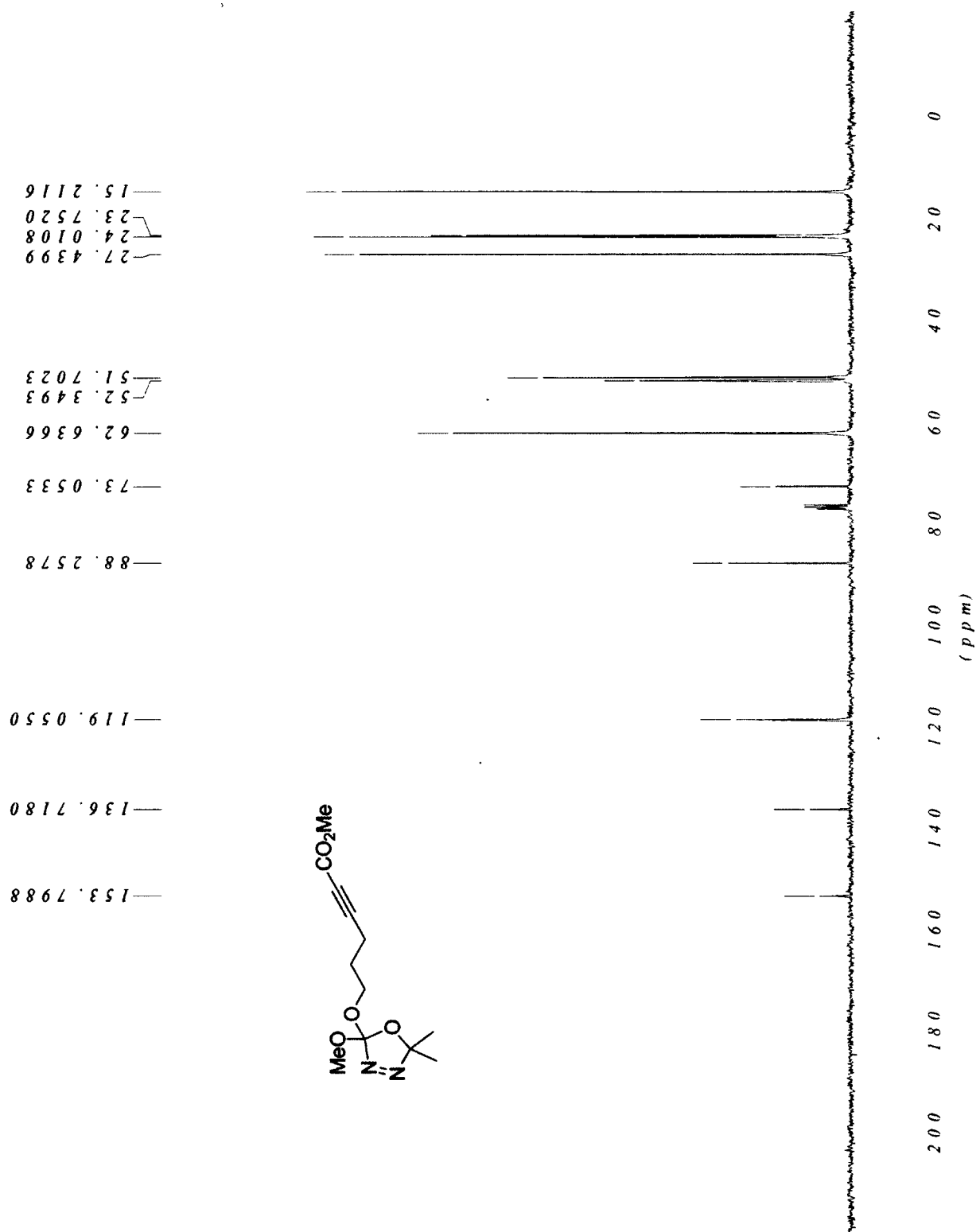
¹³C NMR of alkyne 3-156



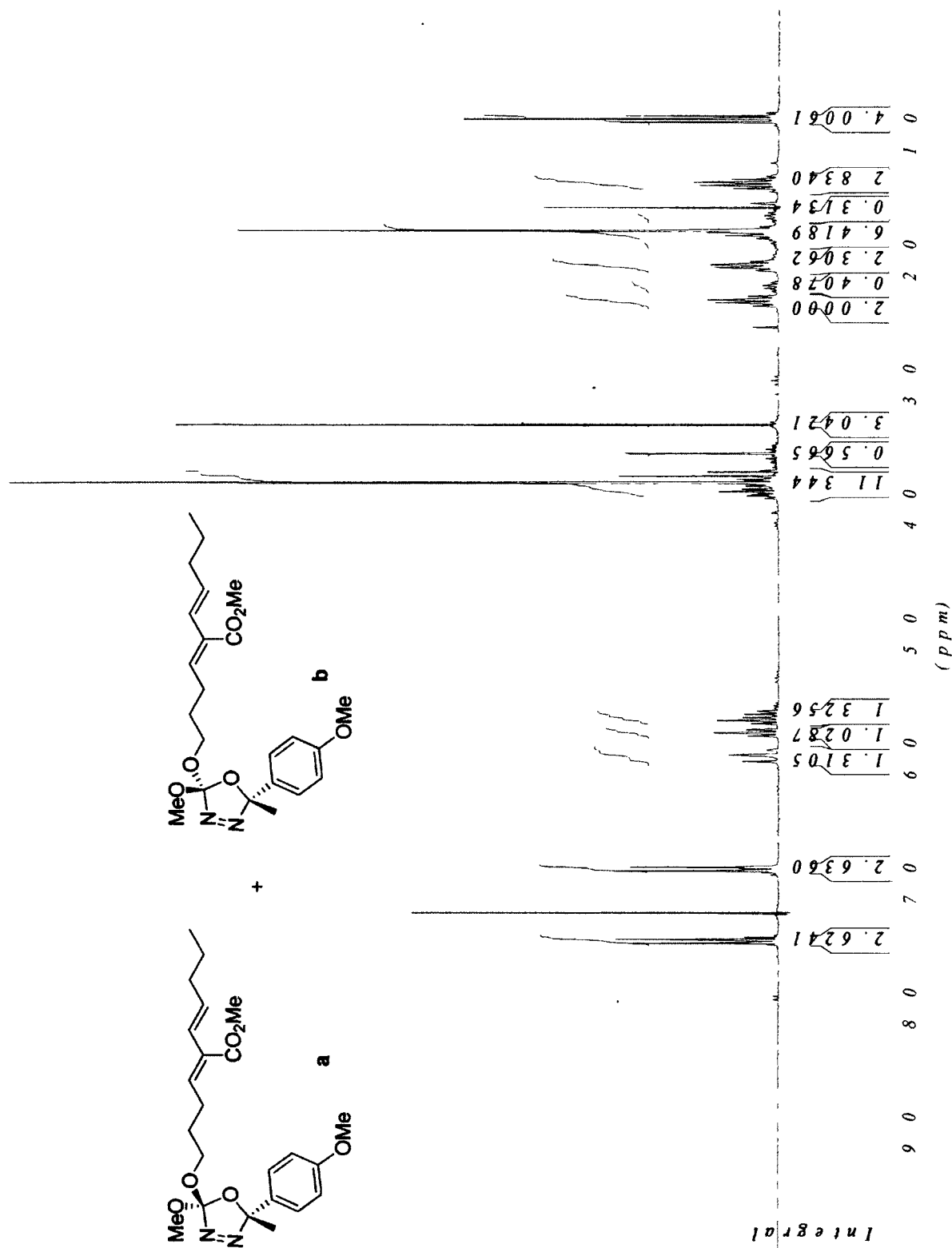
¹H NMR of alkyne 3-157



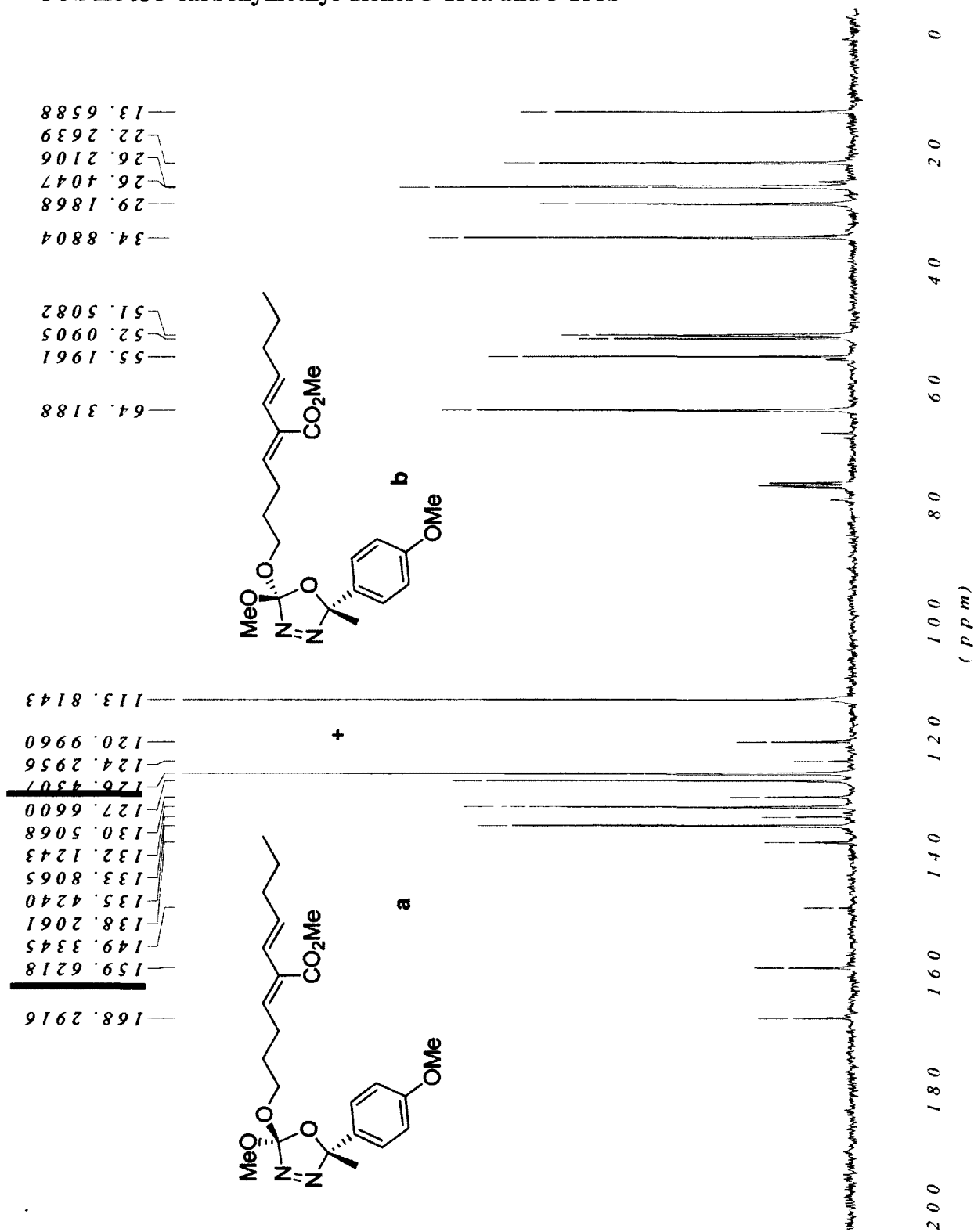
¹³C NMR of alkyne 3-157



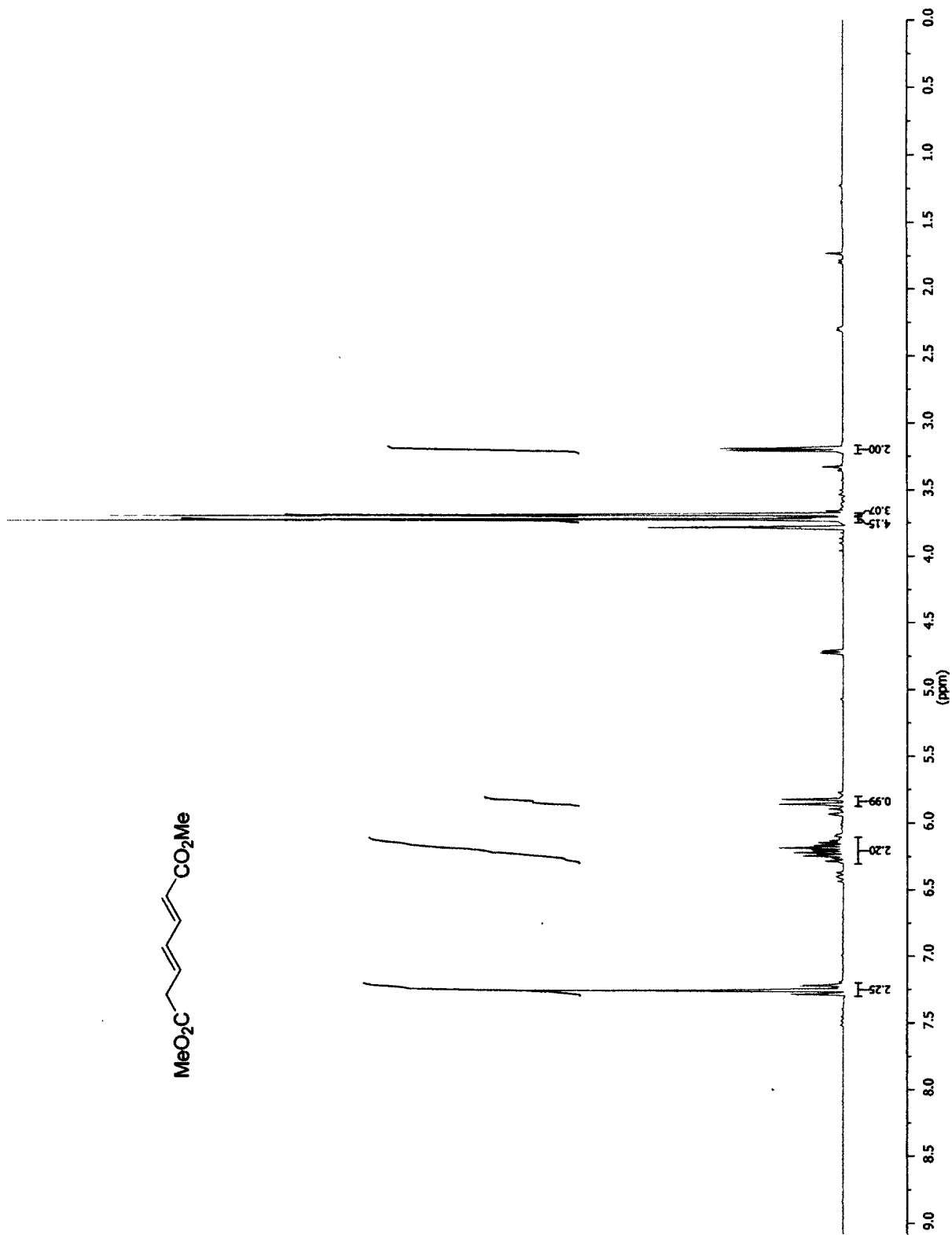
¹H NMR of 3-carboxymethyl-dienes 3-158a and 3-158b



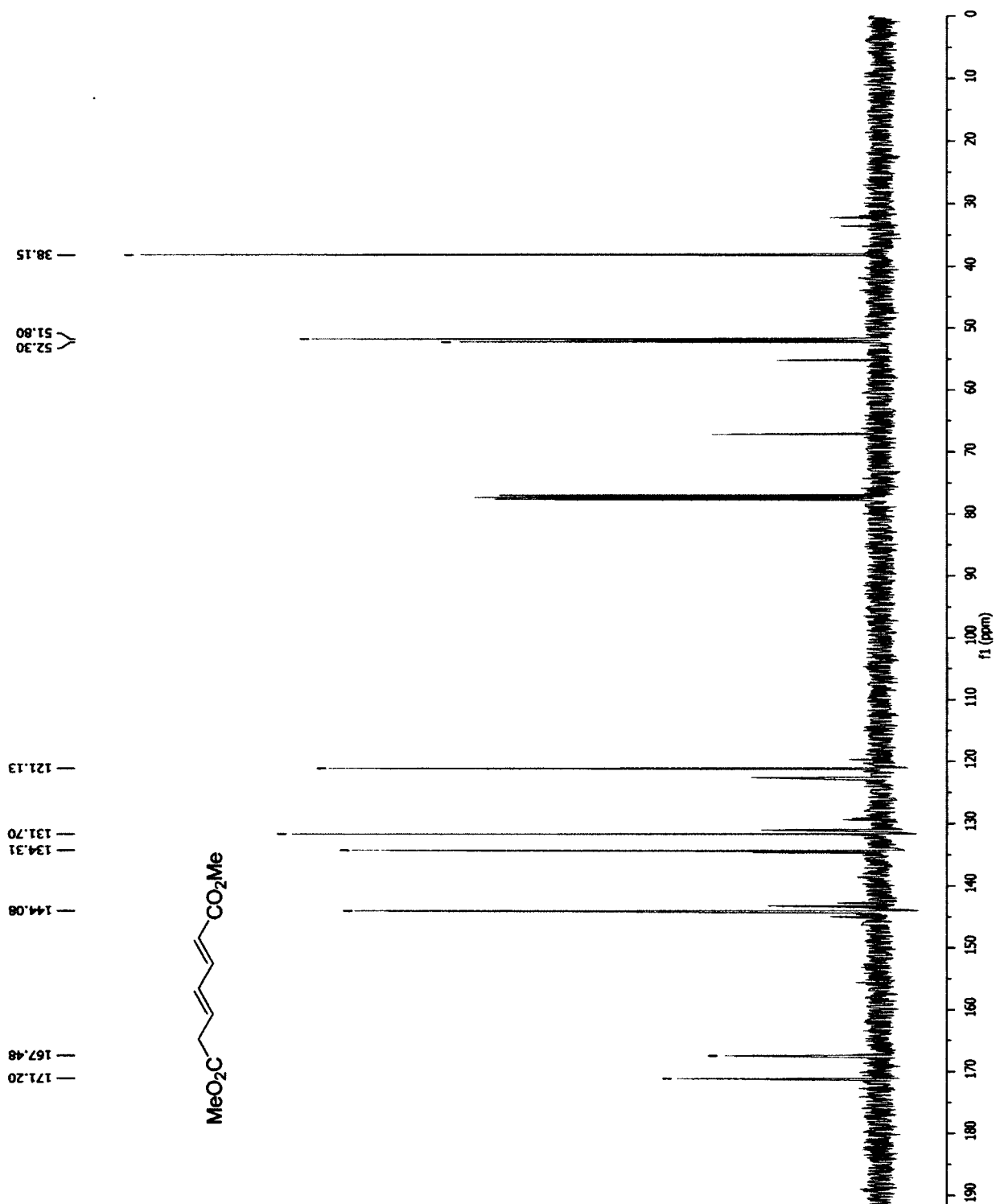
¹³C NMR of 3-carboxymethyl-dienes 3-158a and 3-158b



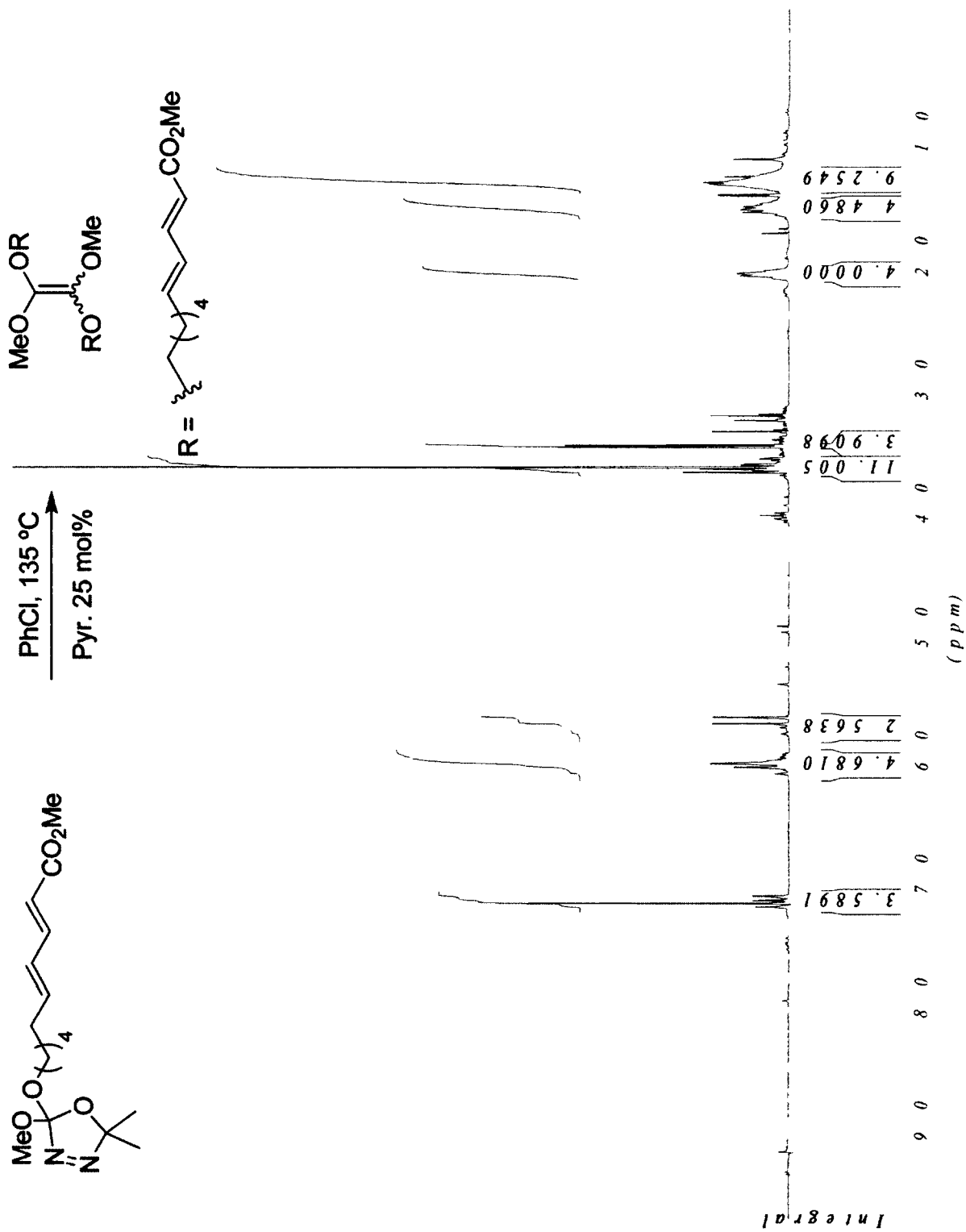
¹H NMR of 3-164



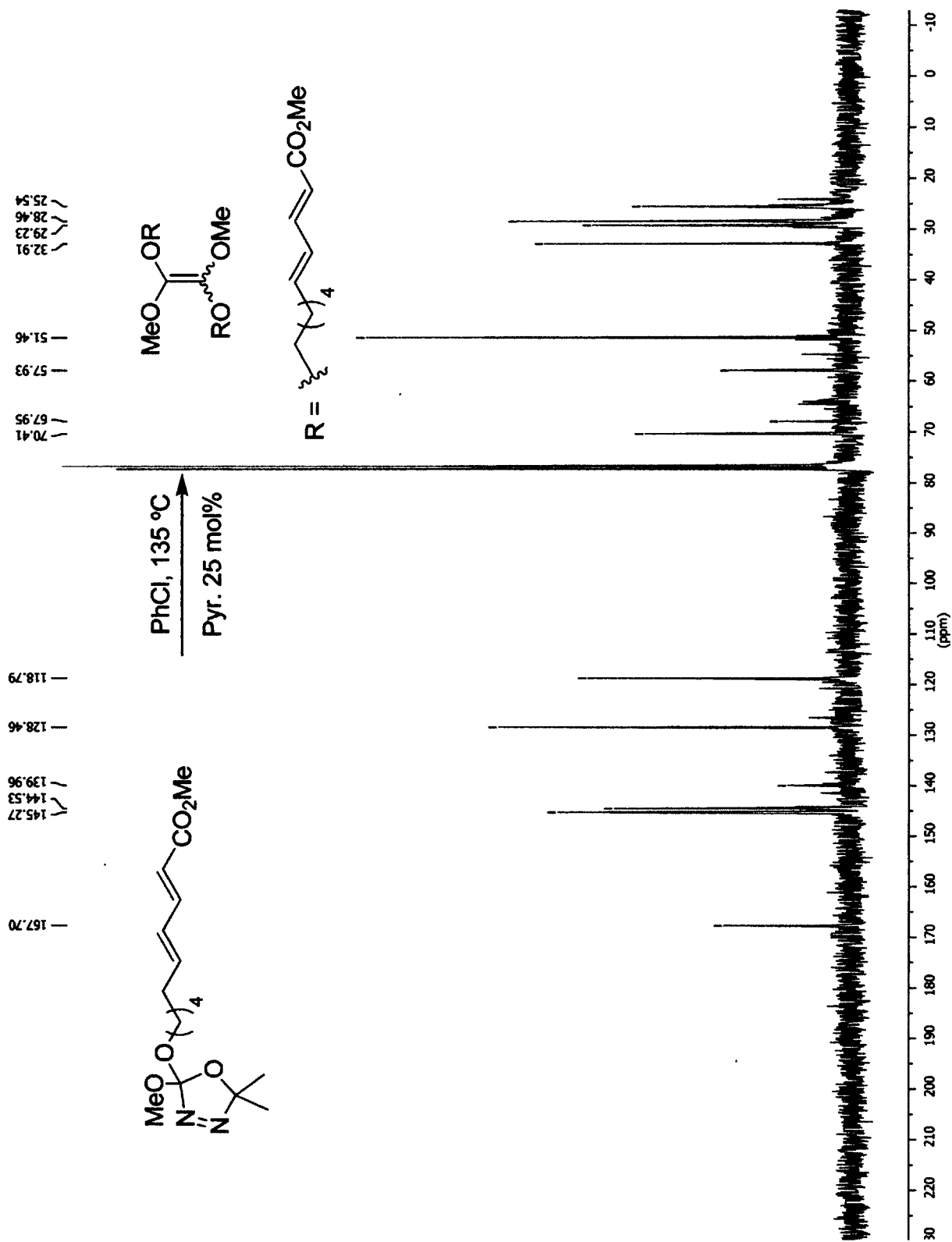
¹³C NMR of 3-164



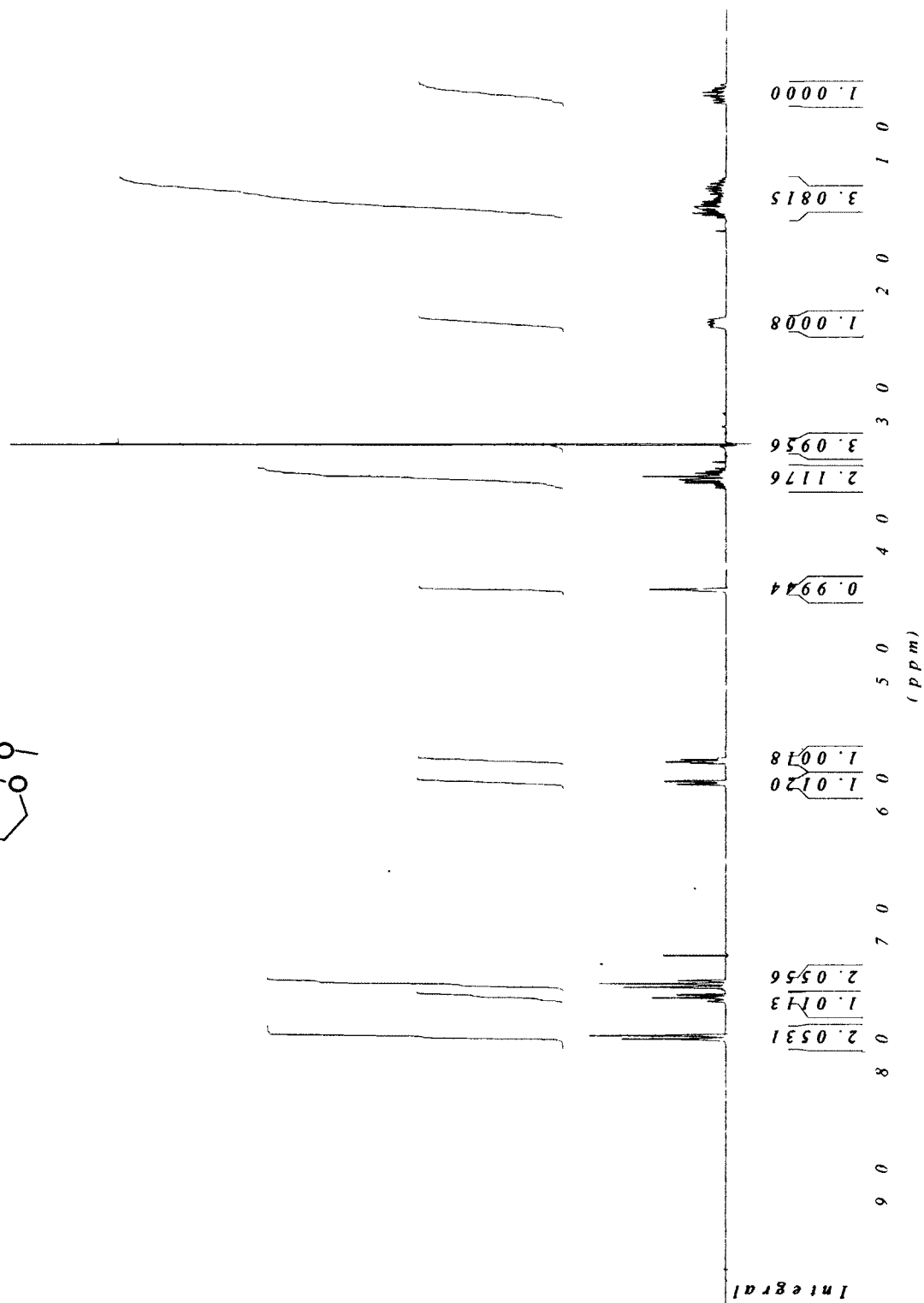
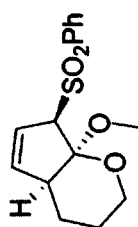
¹H NMR of dimer 3-165



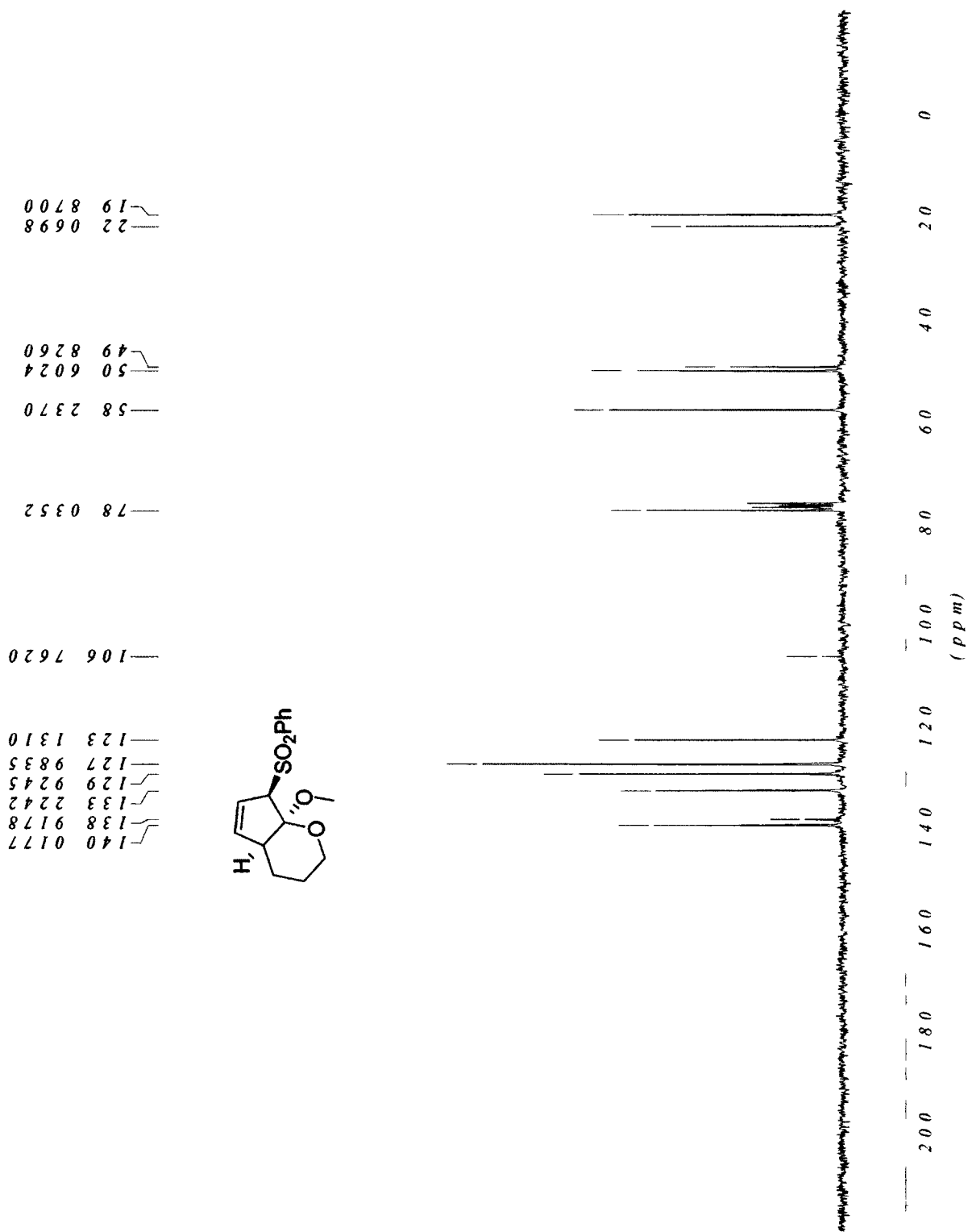
¹³C NMR of dimer 3-165



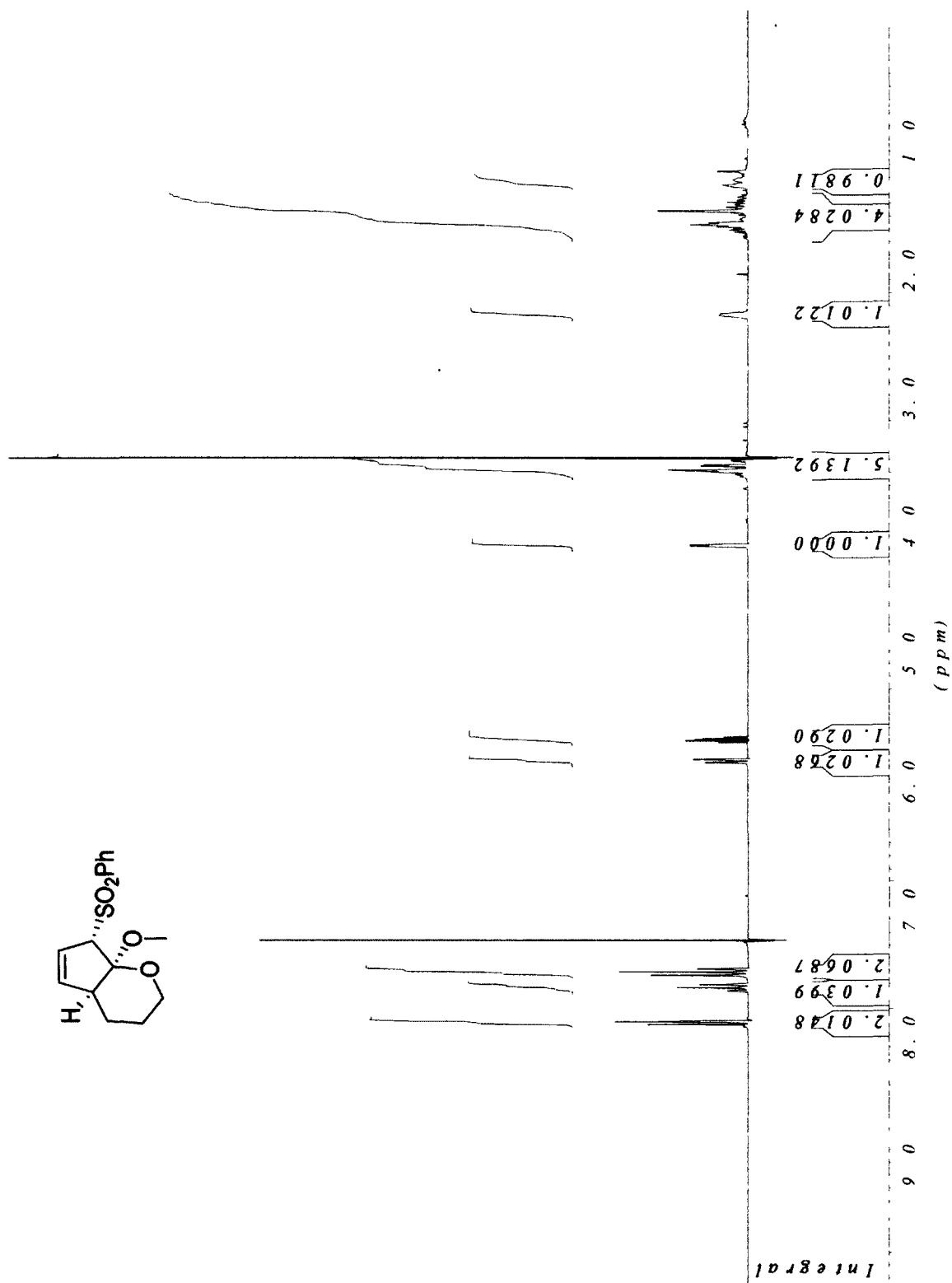
¹H NMR of cycloadduct 3-167a



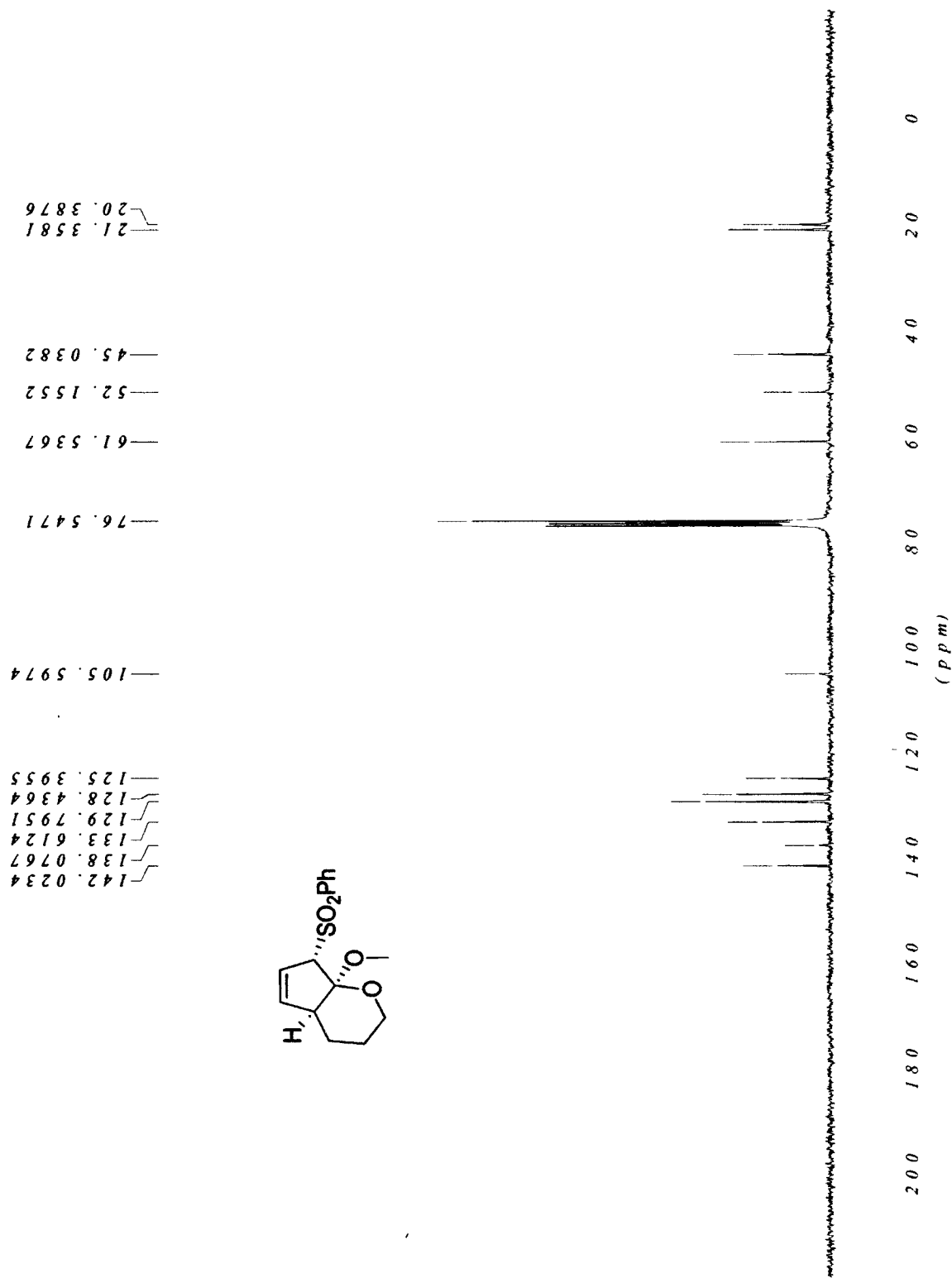
¹³C NMR of cycloadduct 3-167a



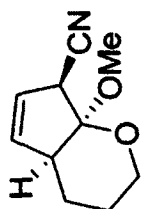
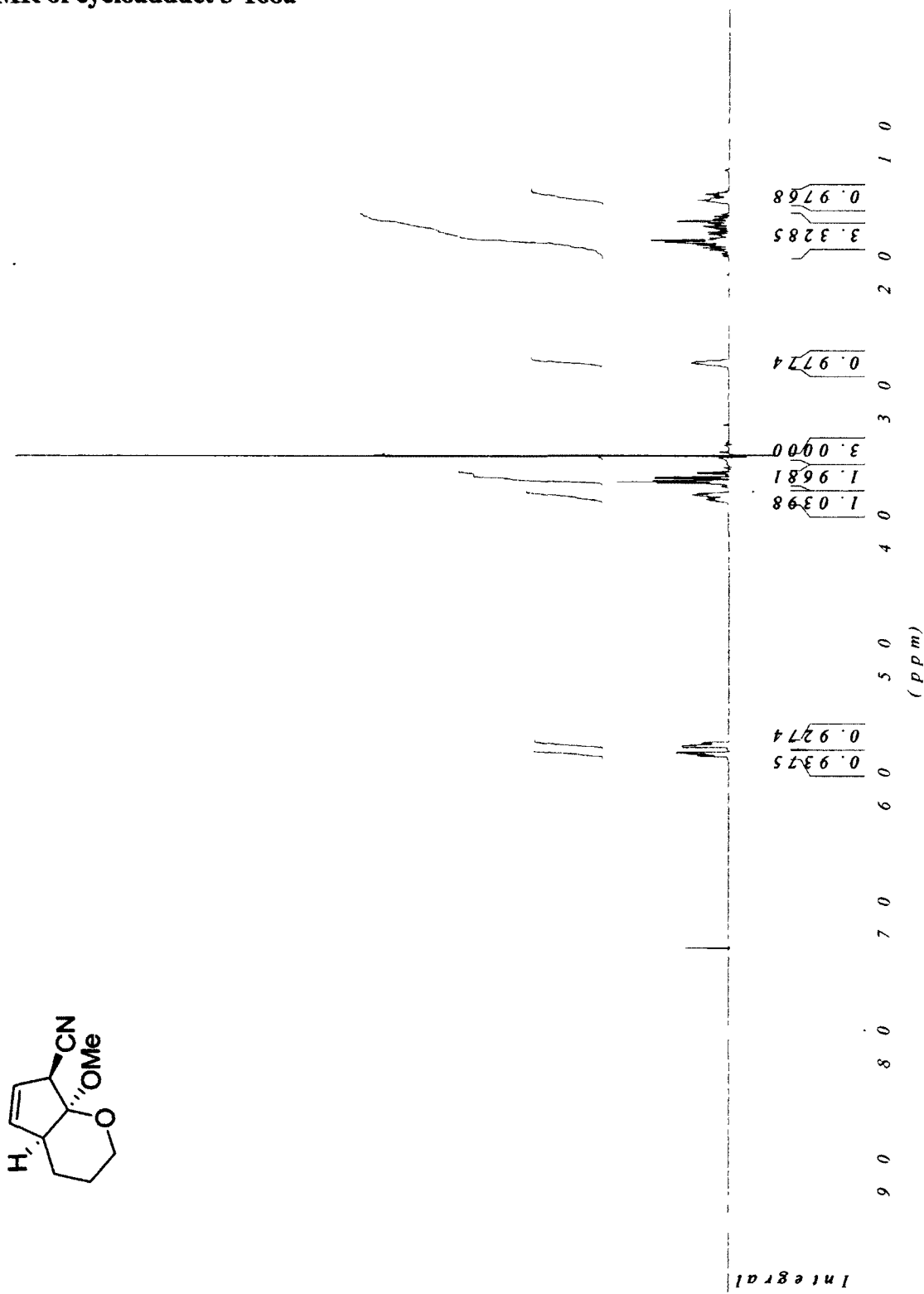
¹H NMR of cycloadduct 3-167b



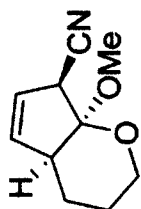
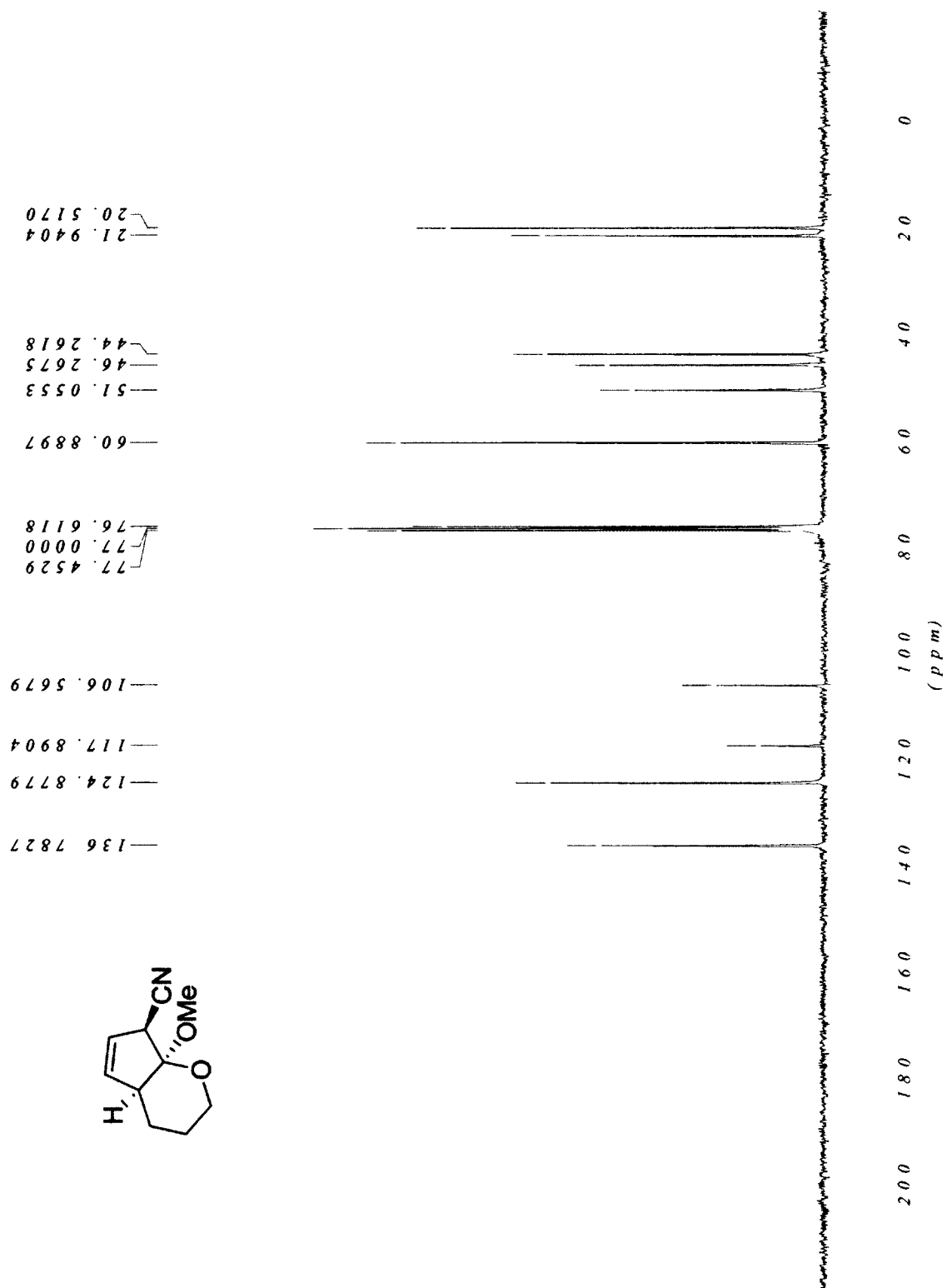
¹³C NMR of cycloadduct 3-167b



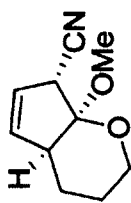
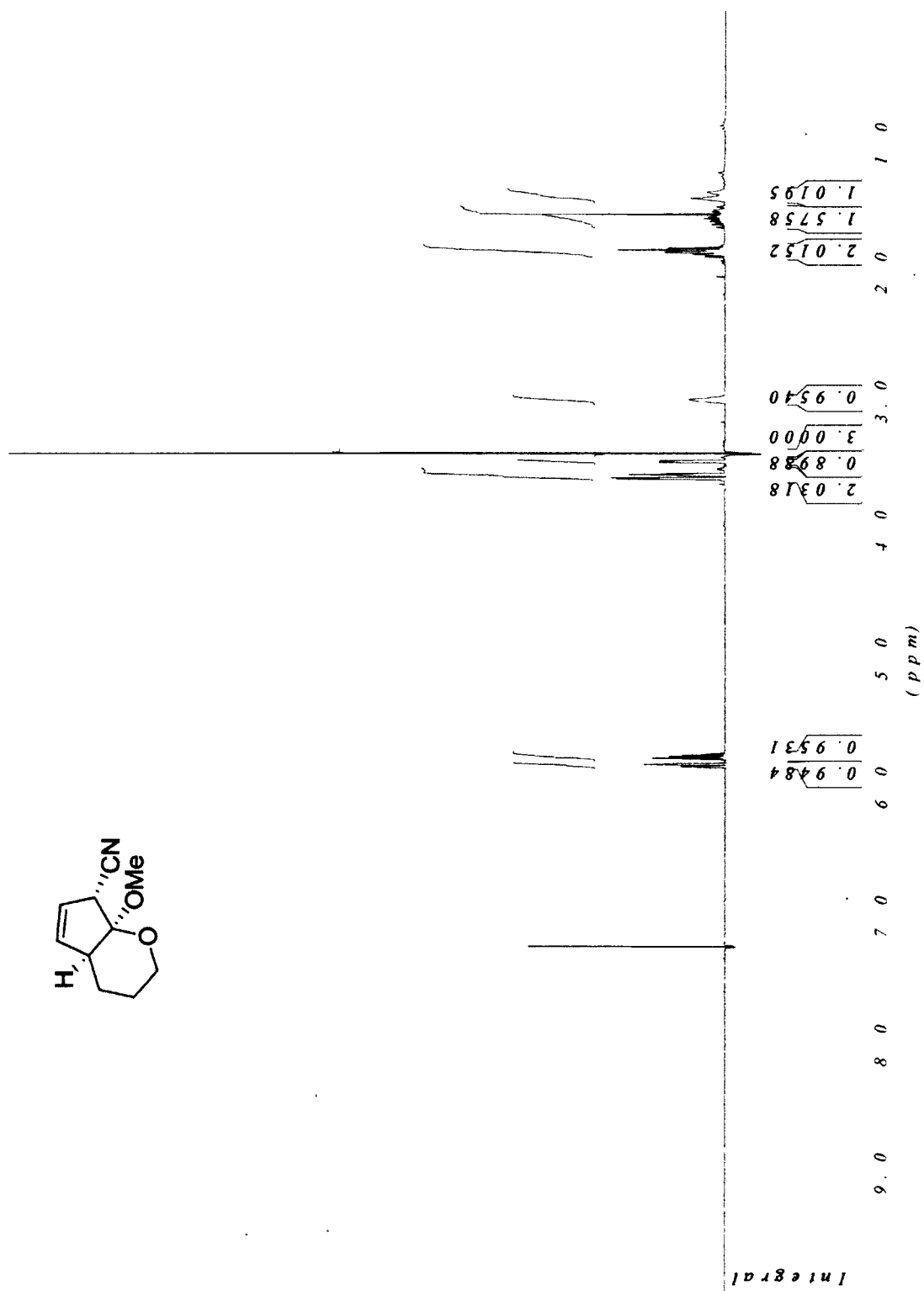
¹H NMR of cycloadduct 3-168a



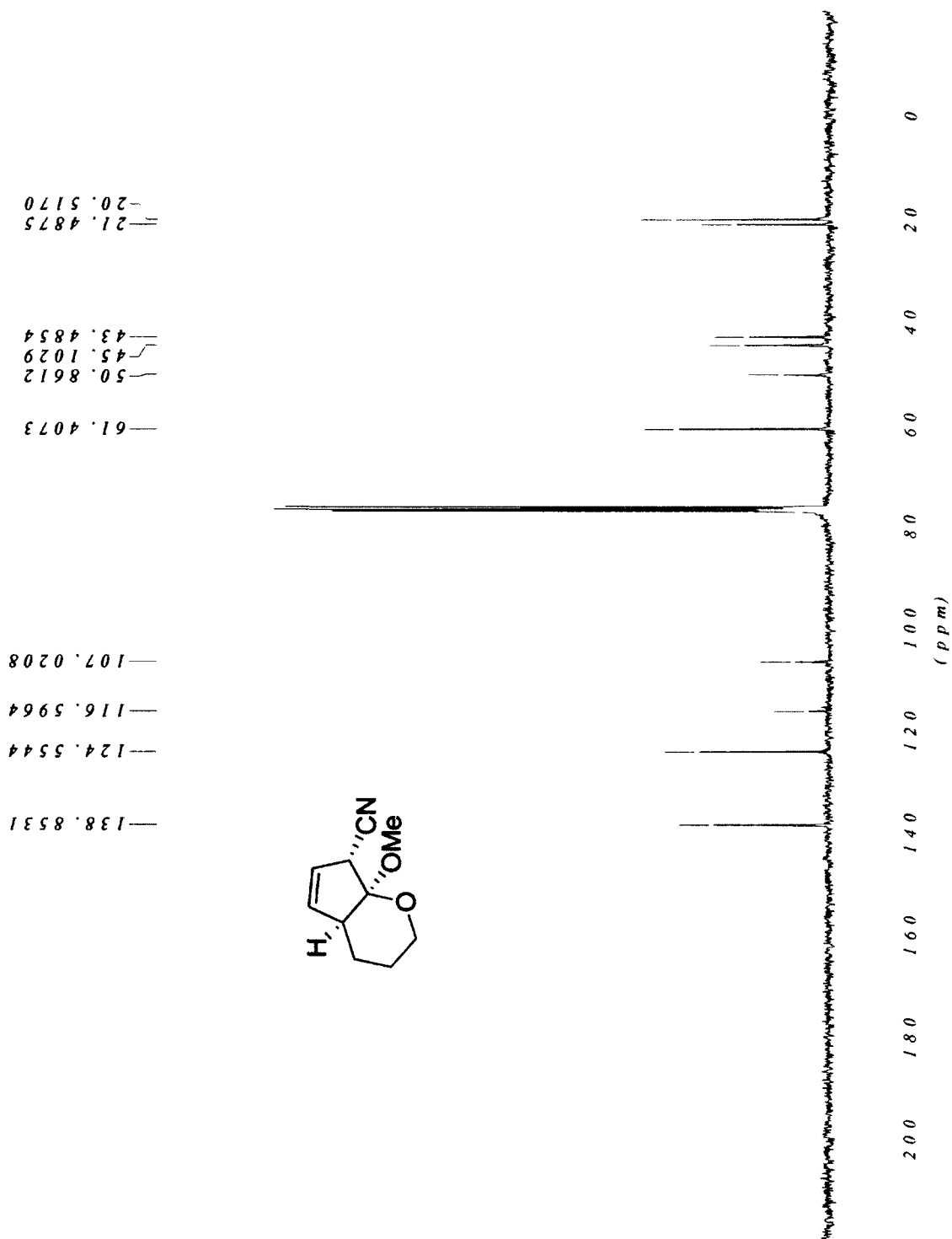
¹³C NMR of cycloadduct 3-168a



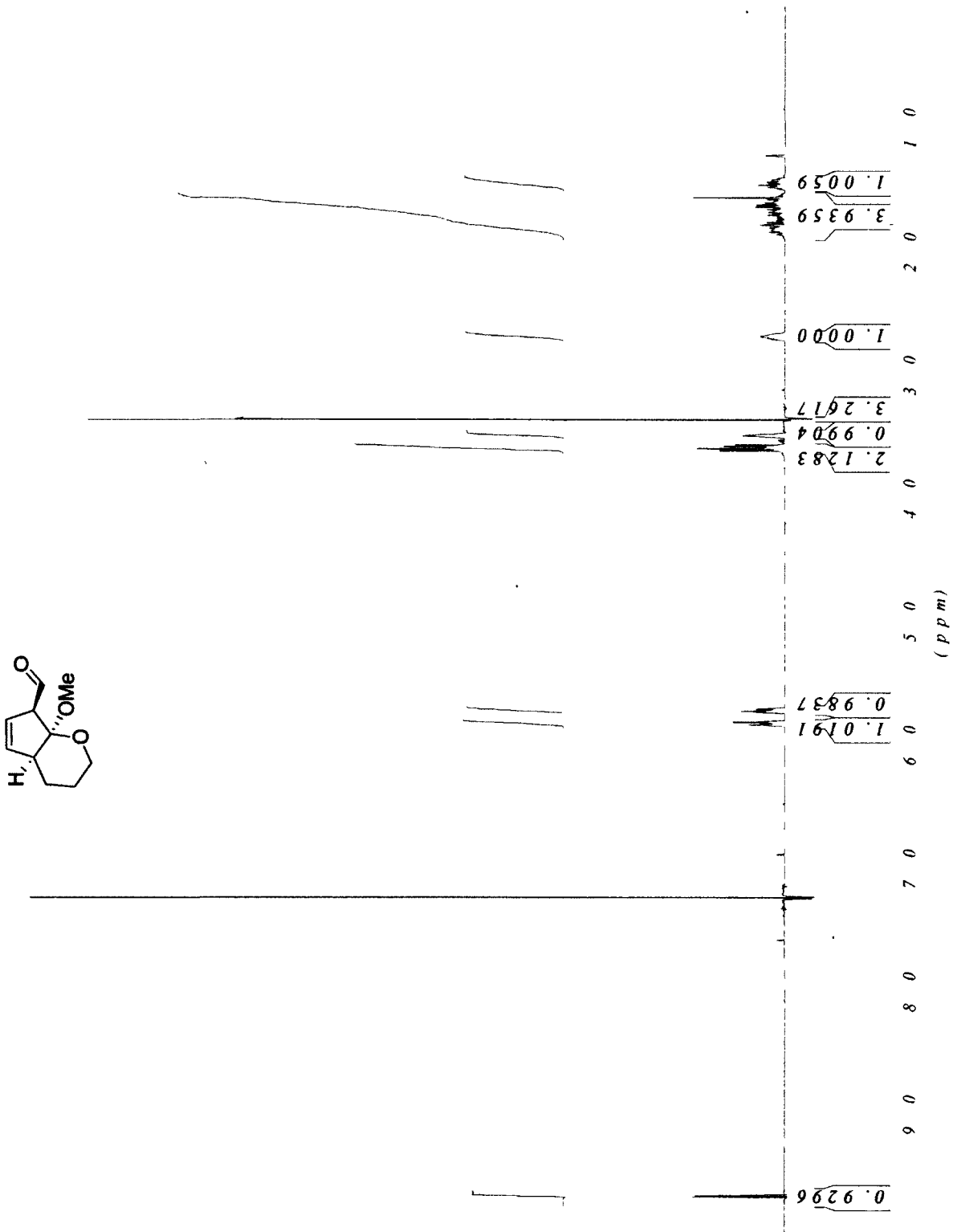
¹H NMR of cycloadduct 3-168b



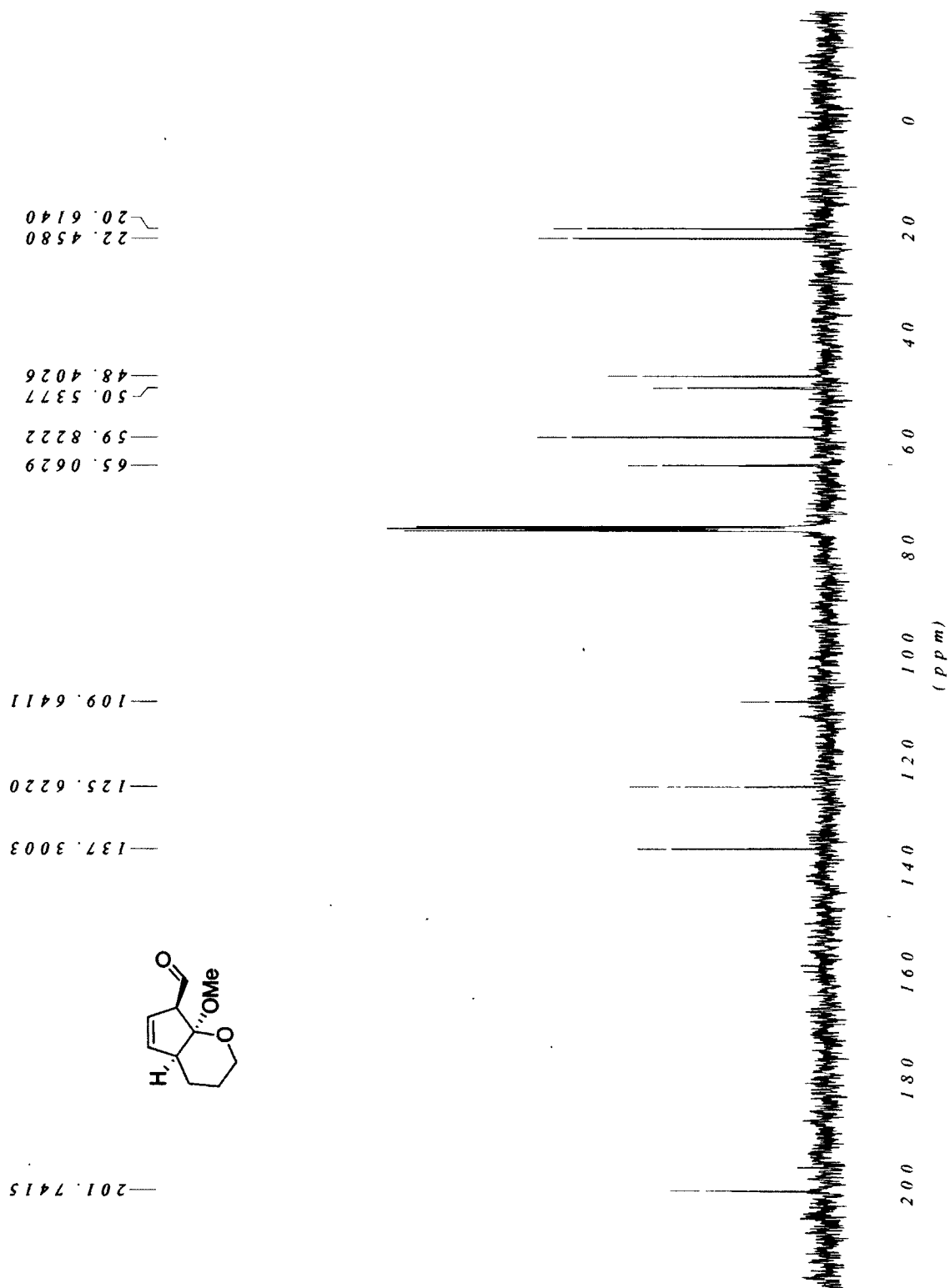
¹³C NMR of cycloadduct 3-168b



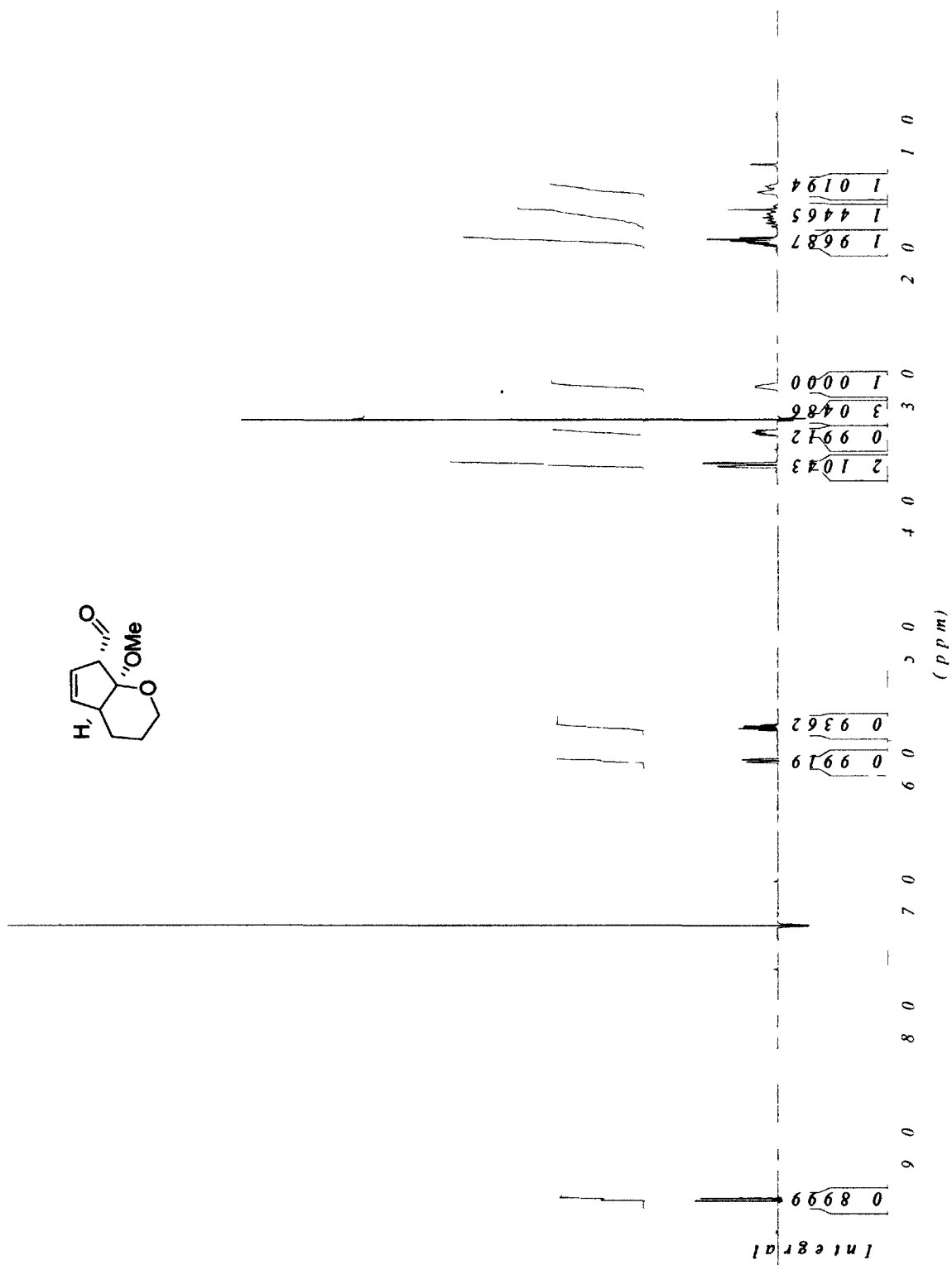
¹H NMR of cycloadduct 3-169a



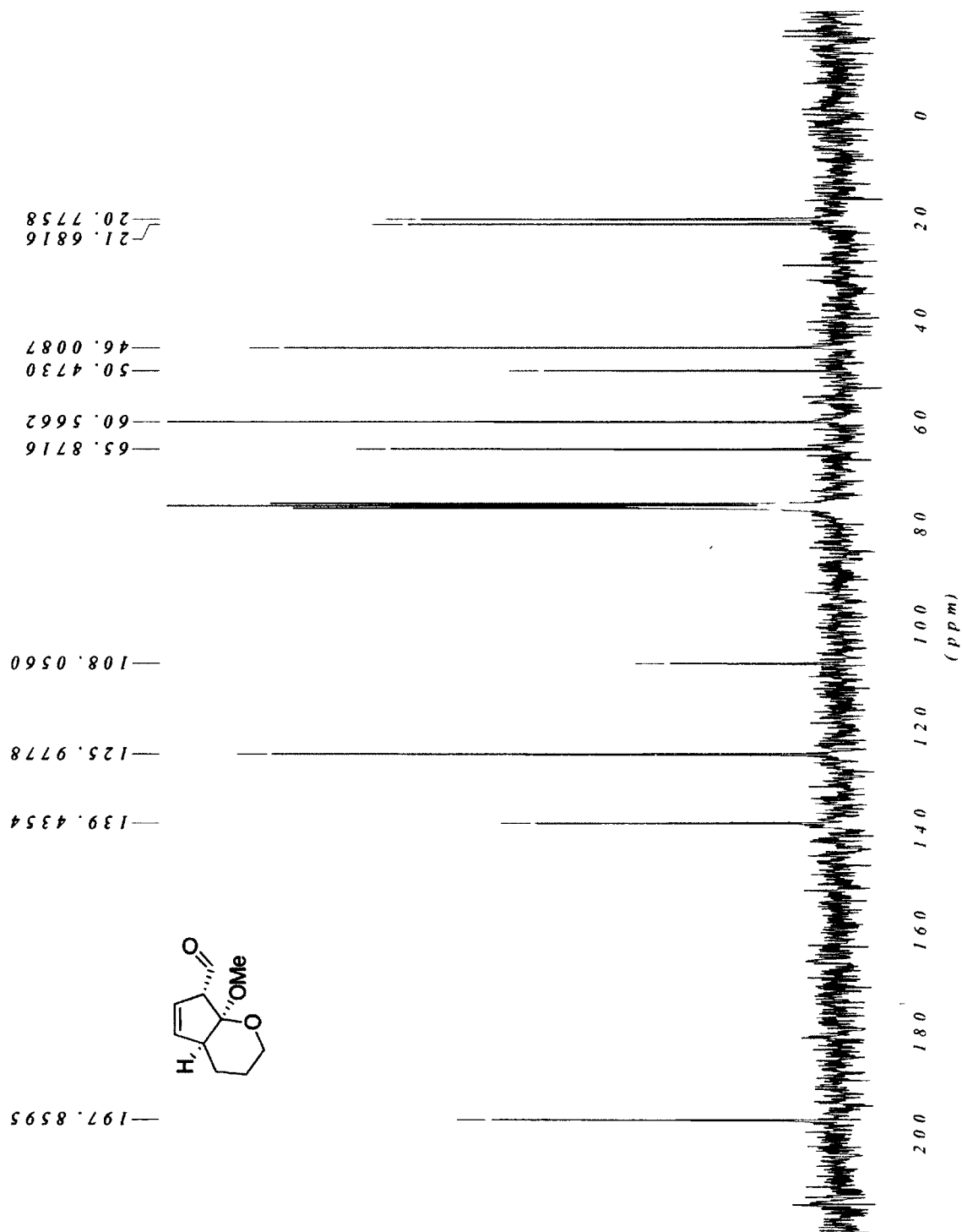
¹³C NMR of cycloadduct 3-169a



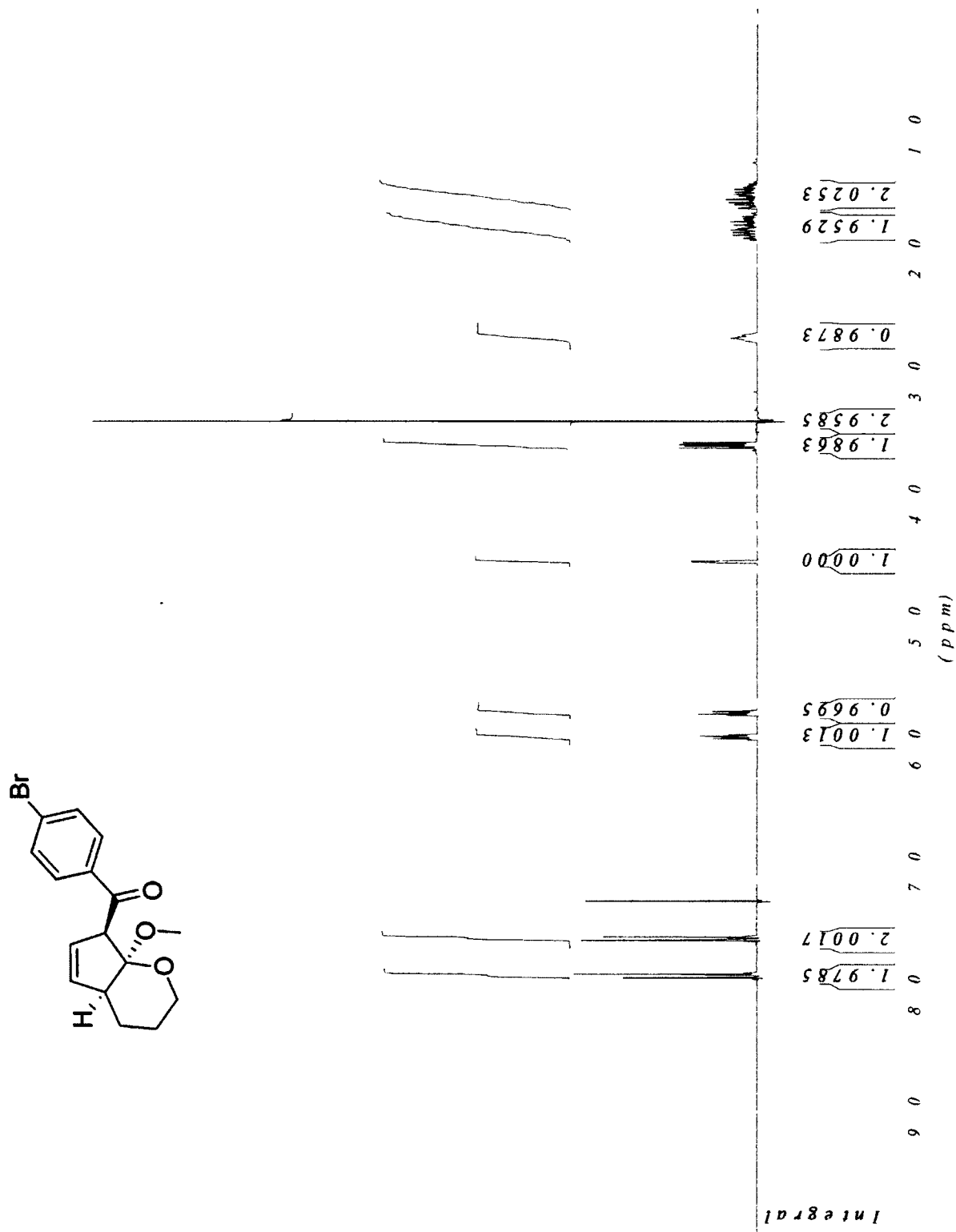
¹H NMR of cycloadduct 3-169b



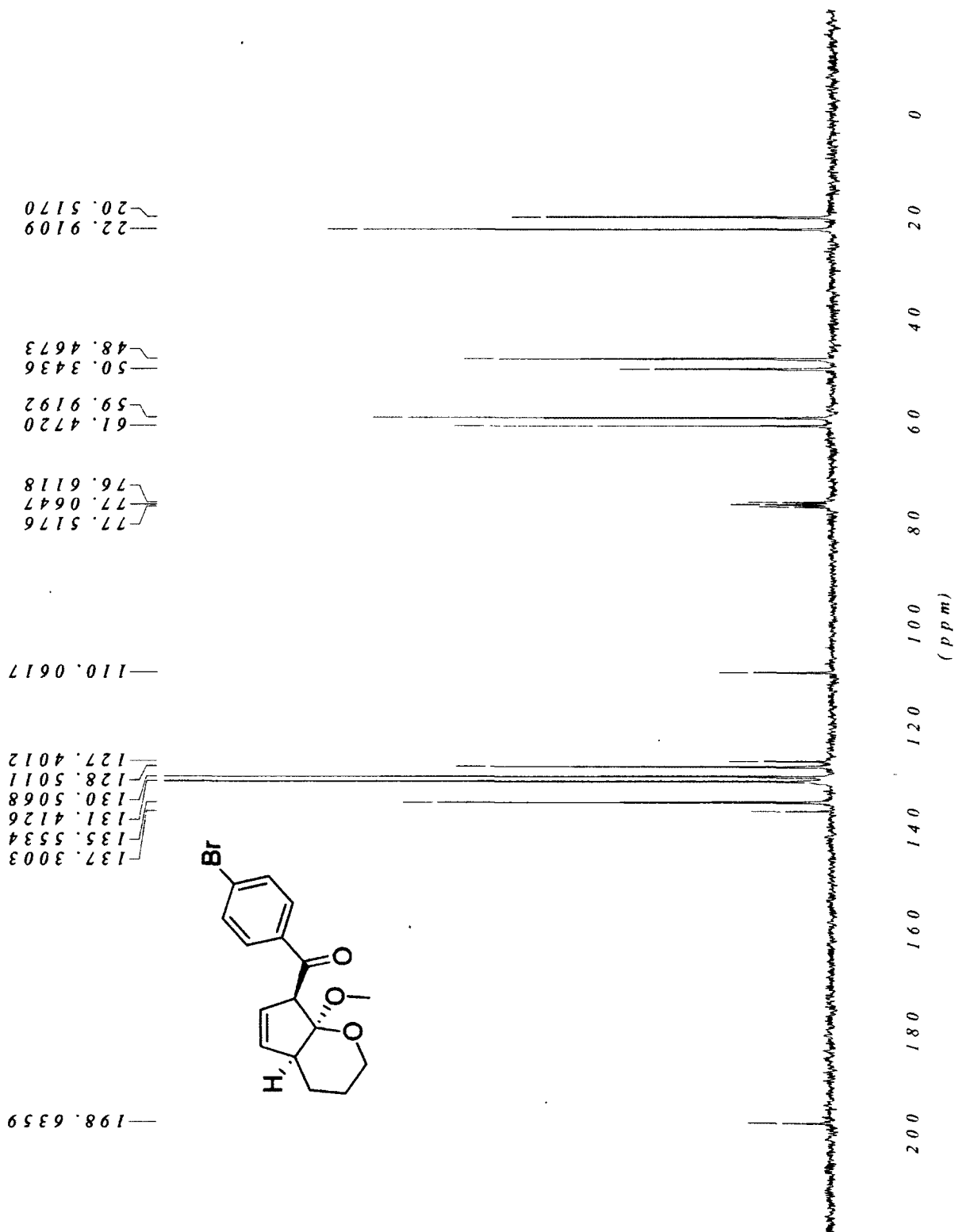
¹³C NMR of cycloadduct 3-169b



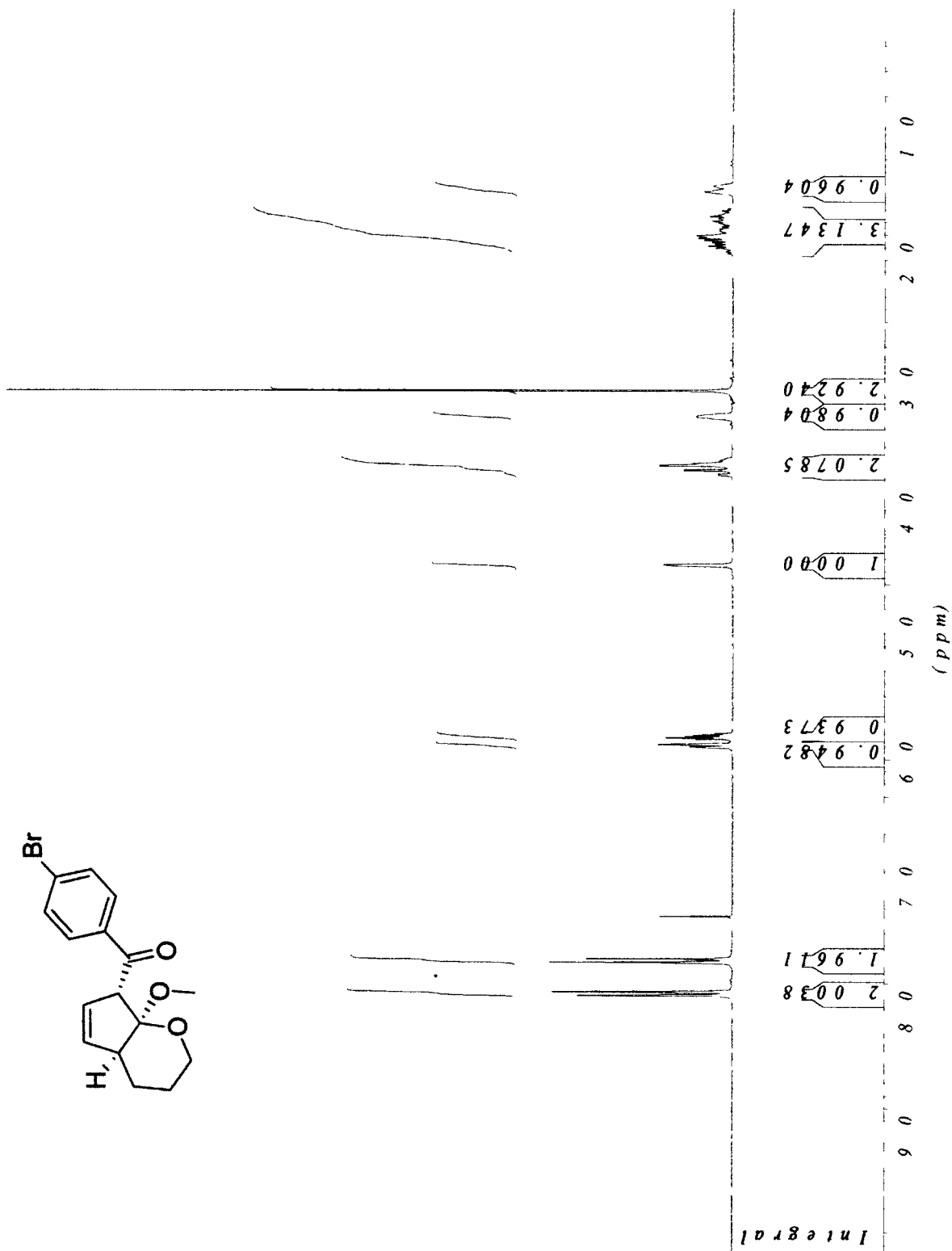
¹H NMR of cycloadduct 3-170a



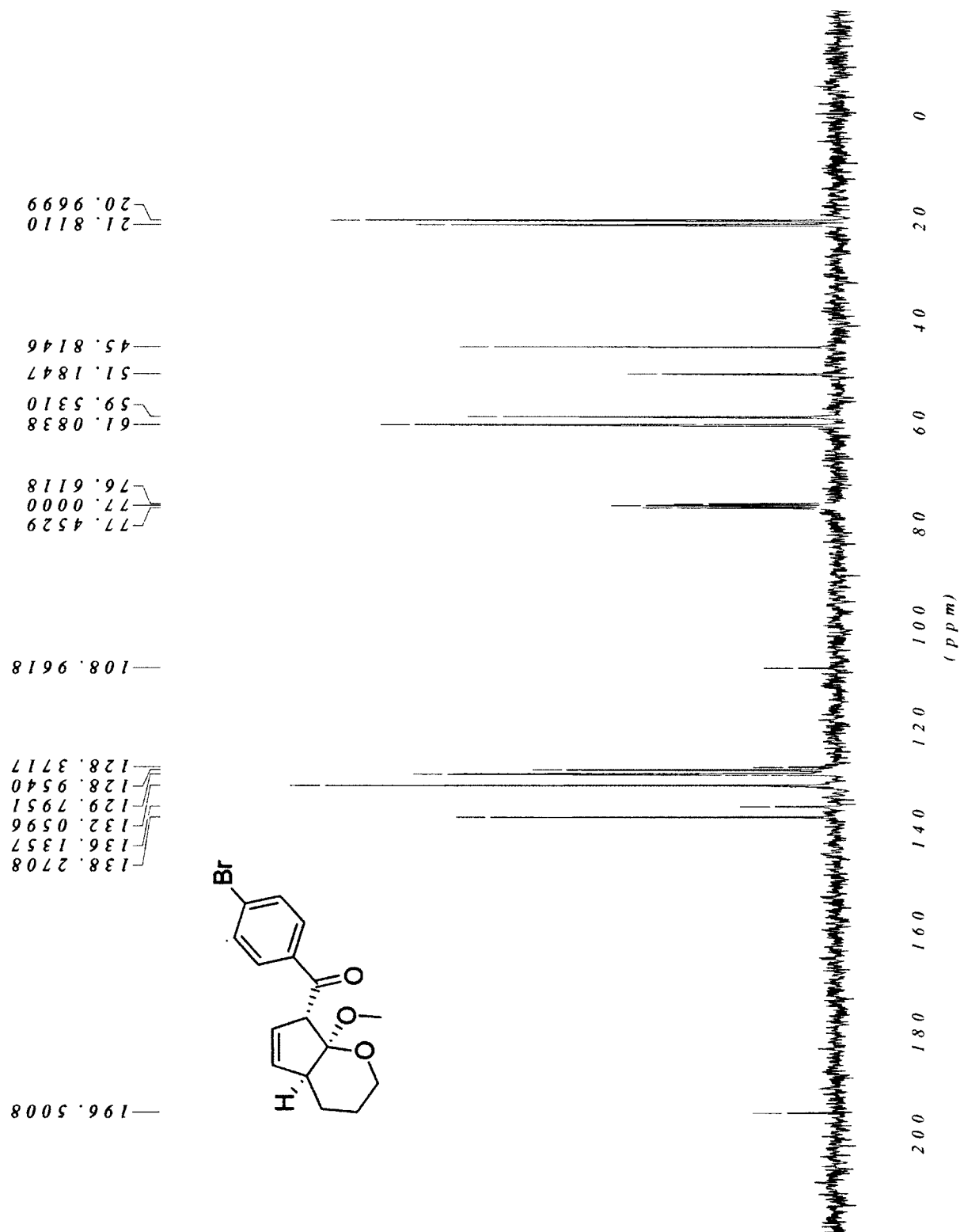
¹³C NMR of cycloadduct 3-170a



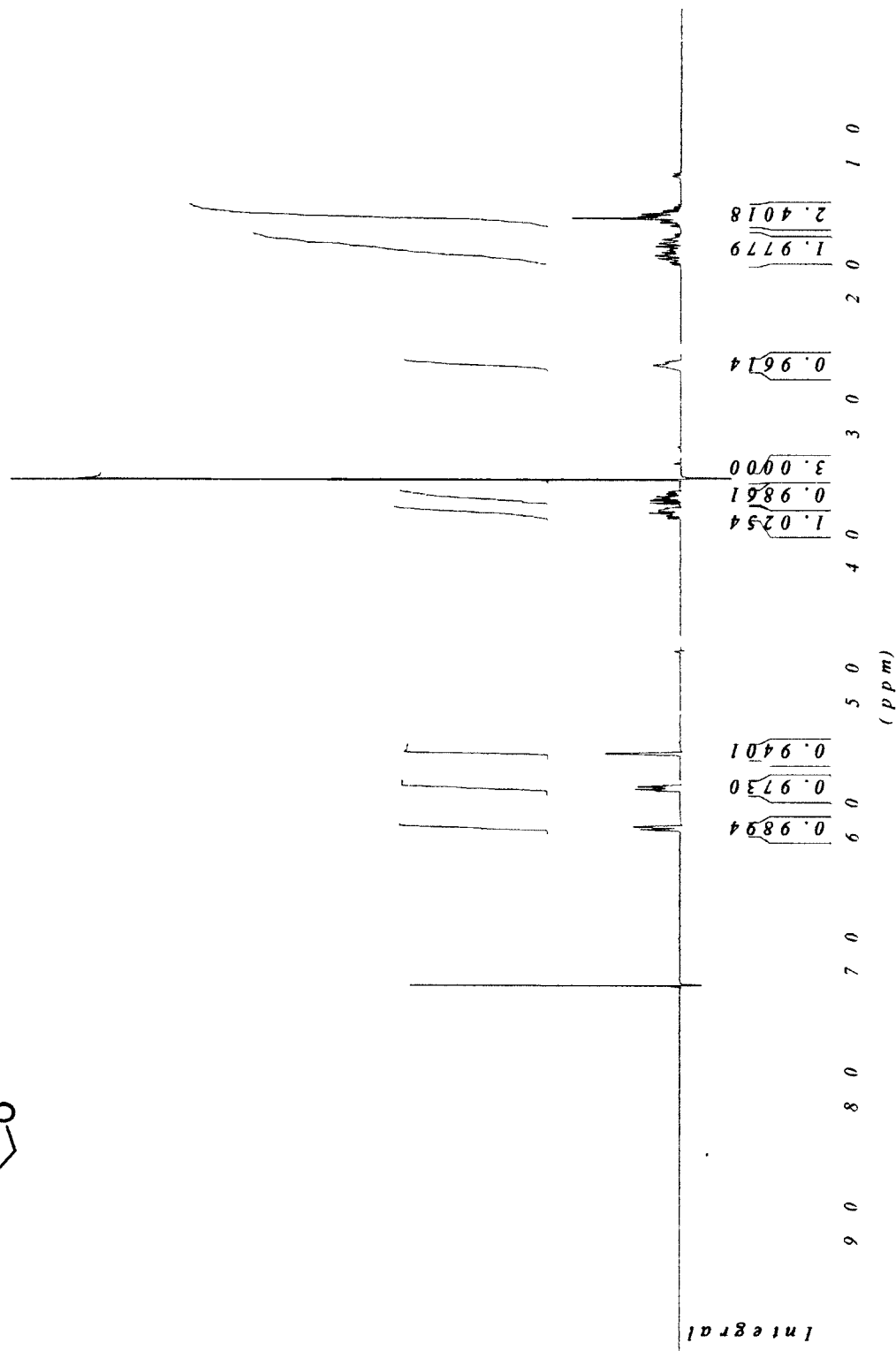
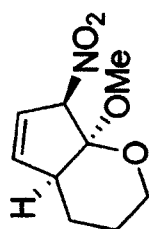
¹H NMR of cycloadduct 3-170b



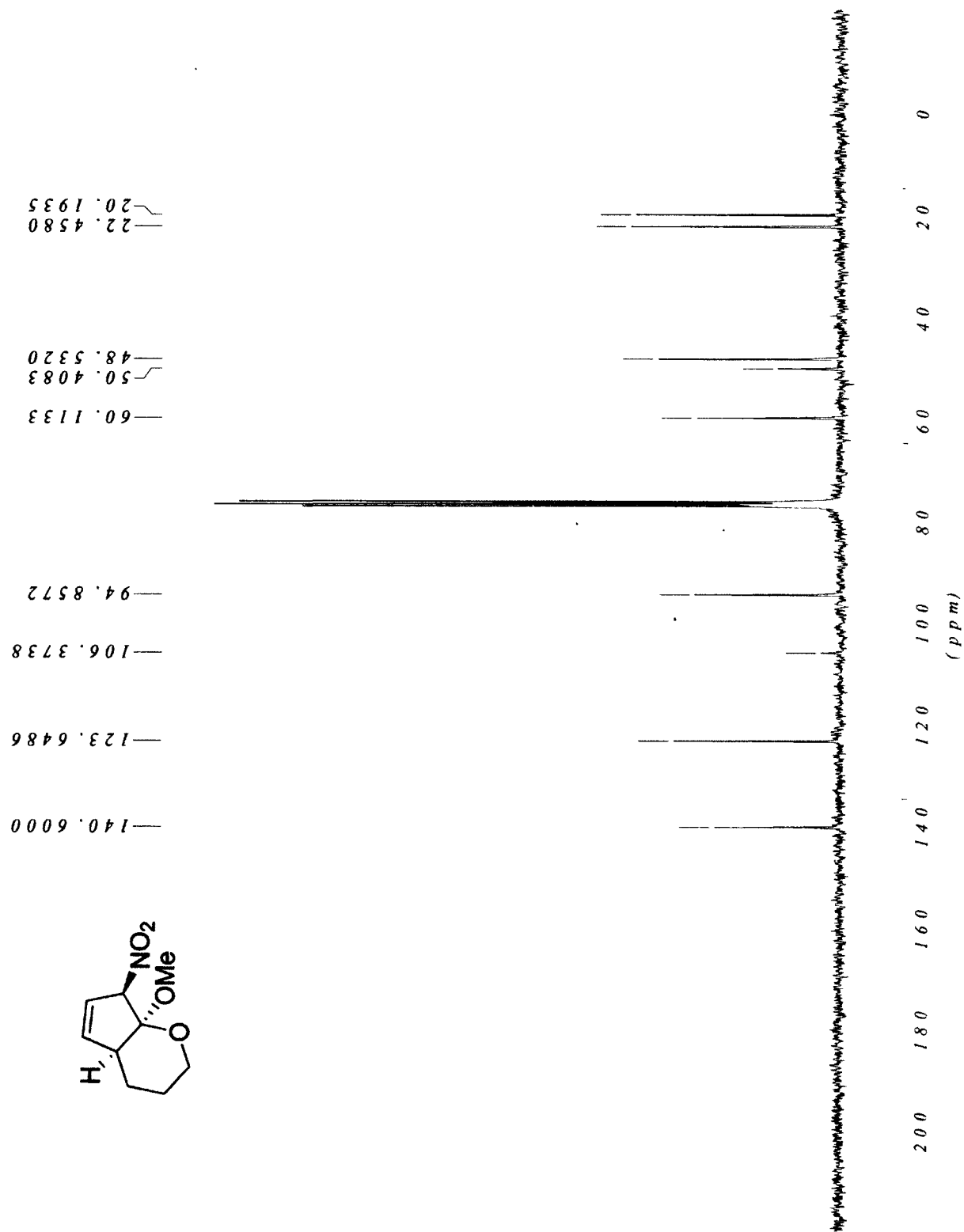
¹³C NMR of cycloadduct 3-170b



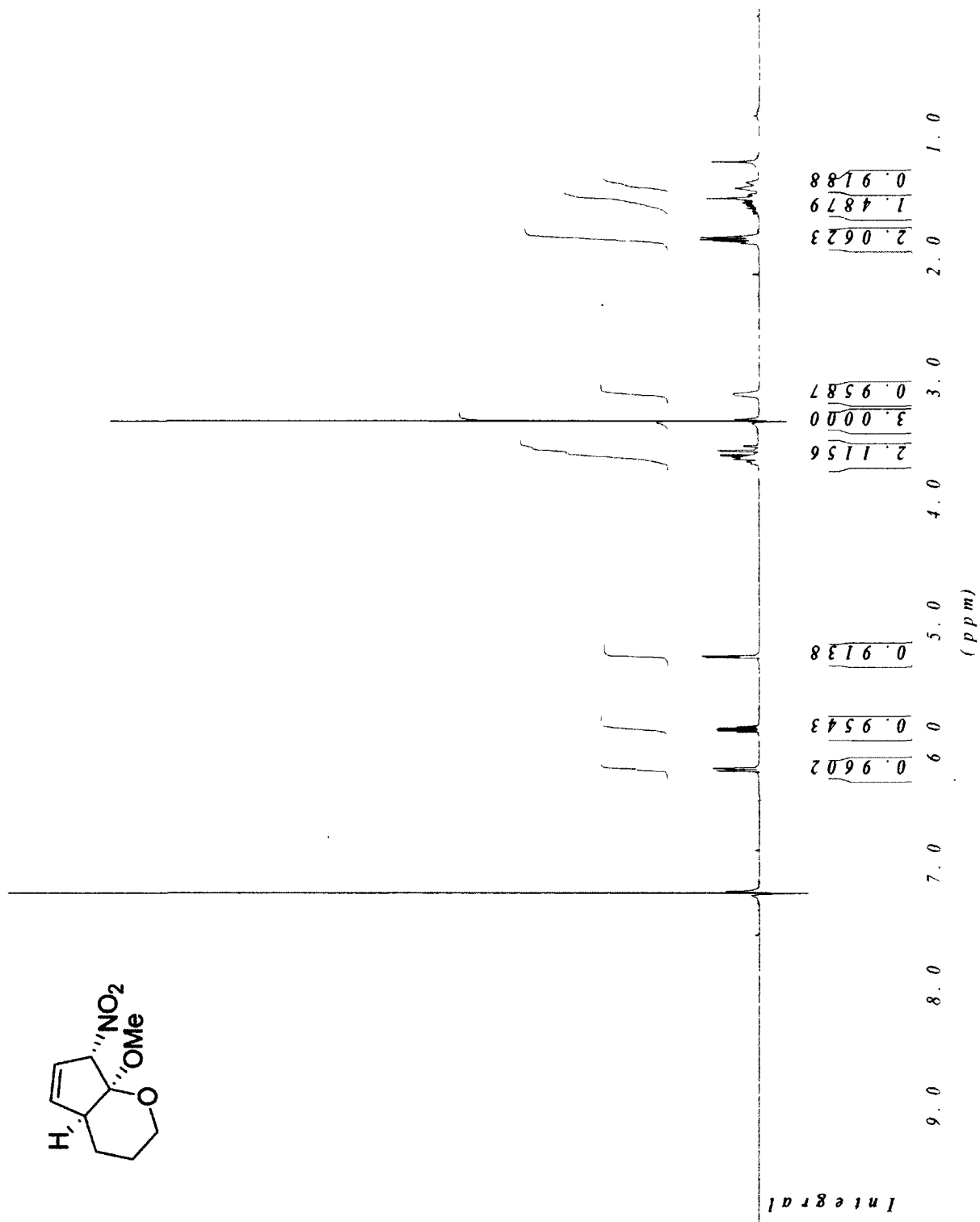
¹H NMR of cycloadduct 3-172a



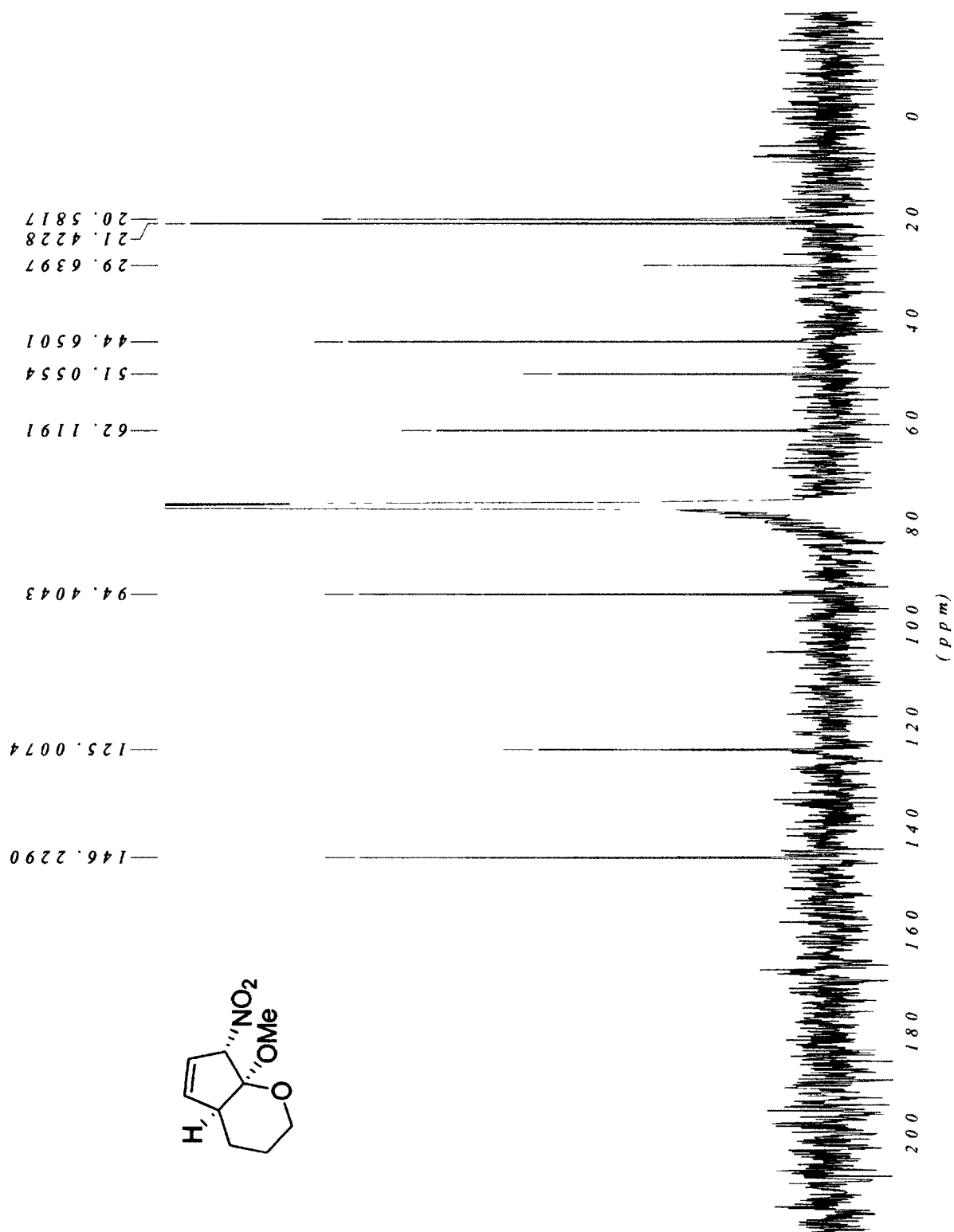
¹³C NMR of cycloadduct 3-172a



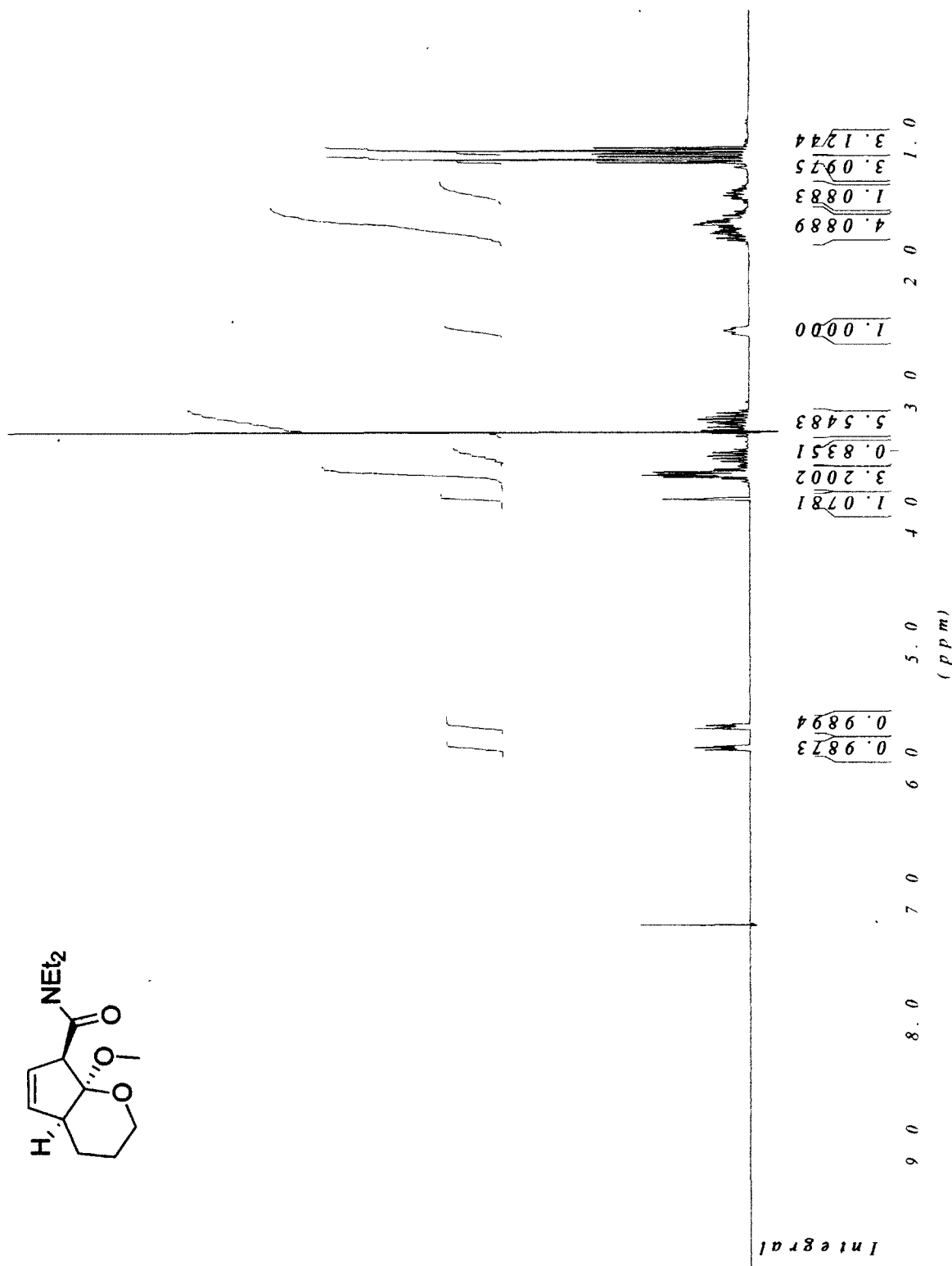
¹H NMR of cycloadduct 3-172b



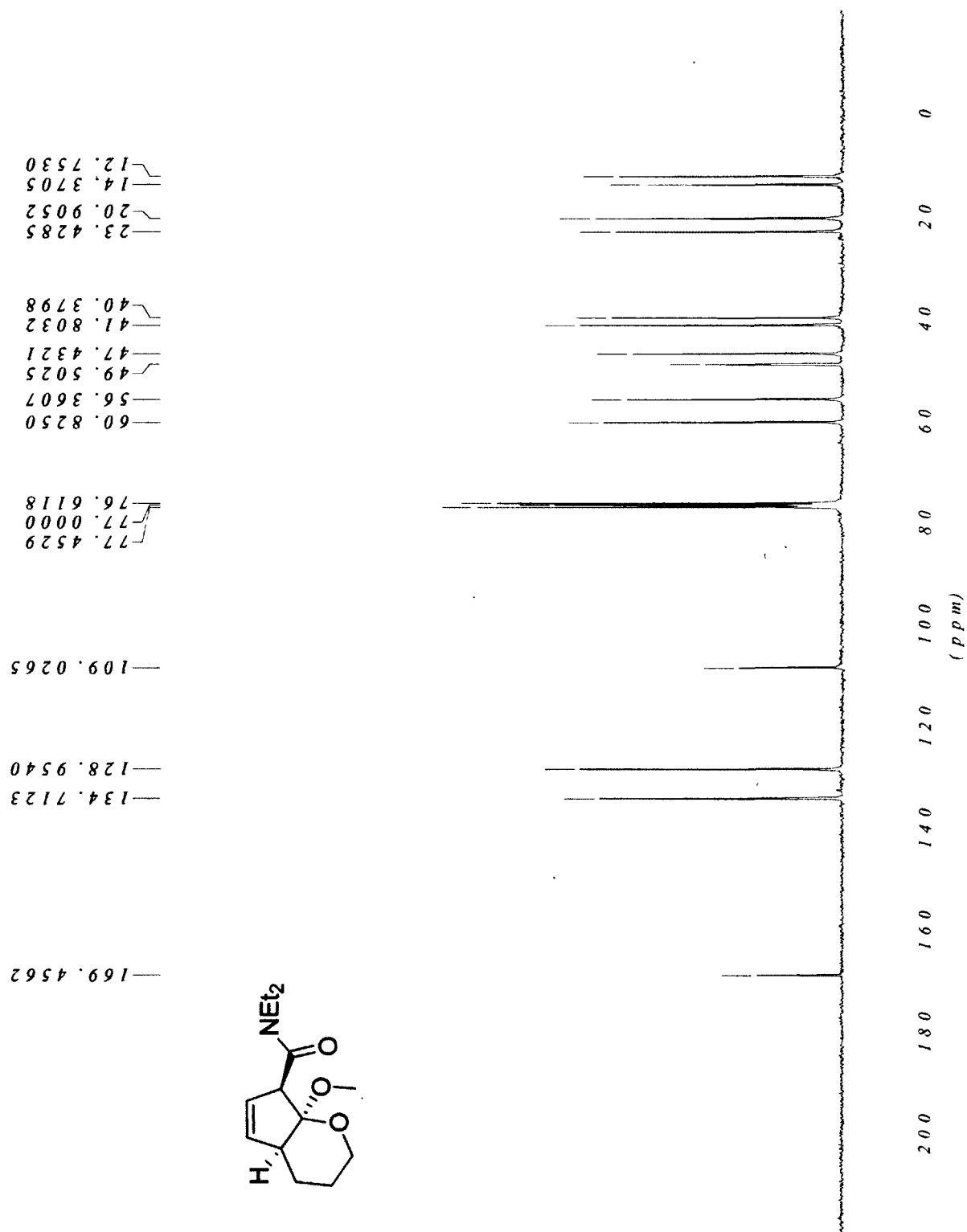
¹³C NMR of cycloadduct 3-172b



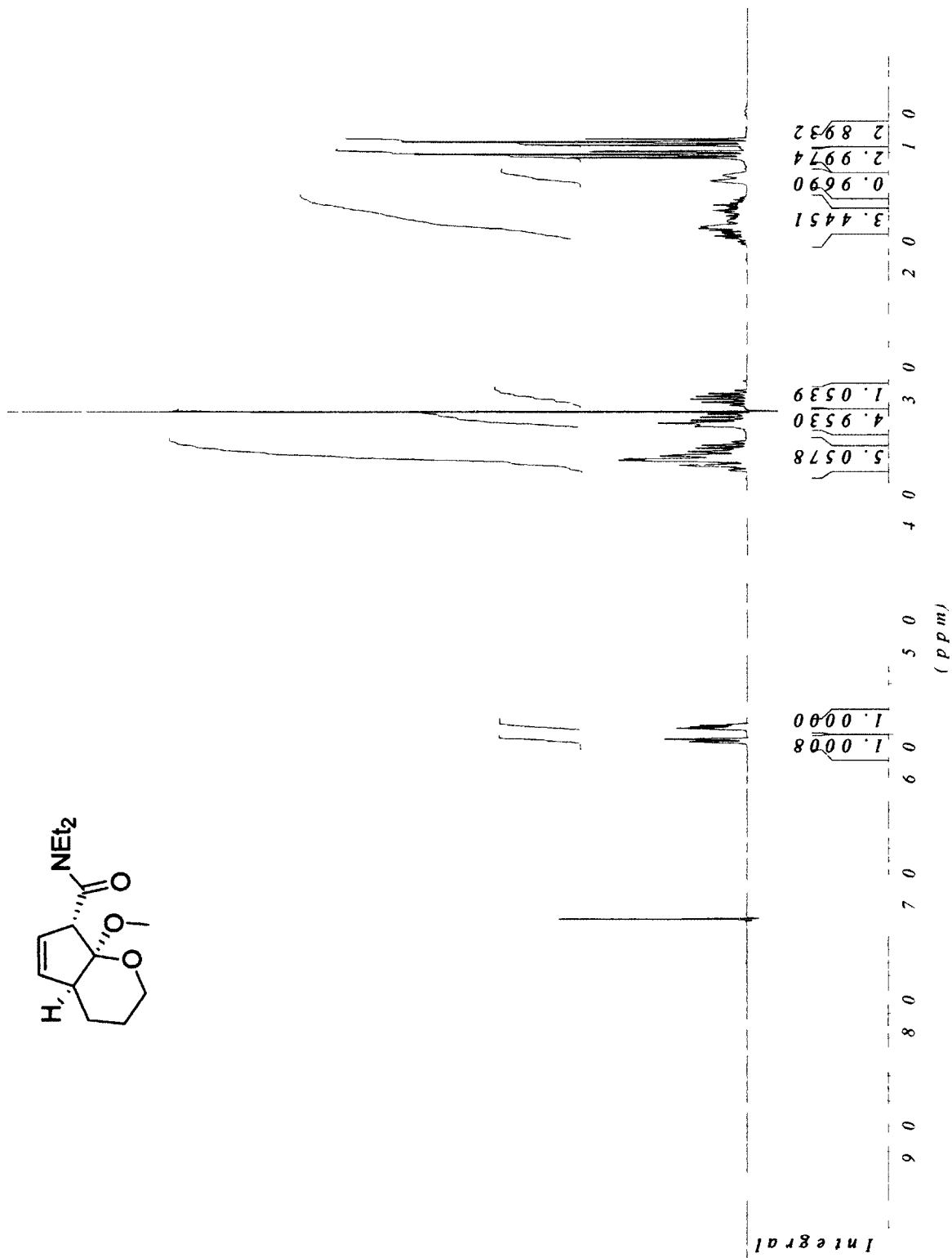
¹H NMR of cycloadduct 3-173a



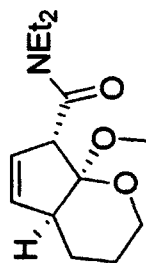
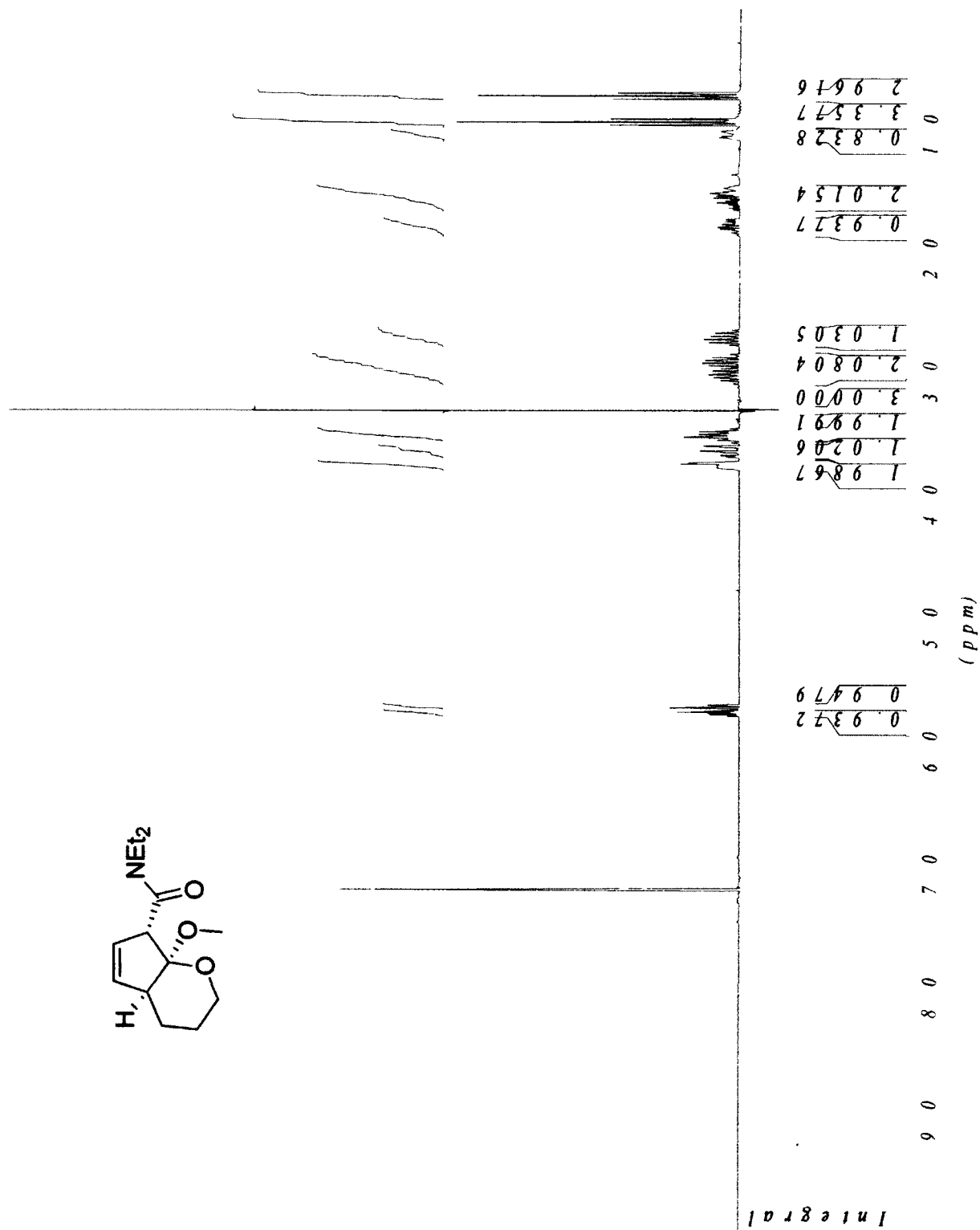
¹³C NMR of cycloadduct 3-173a



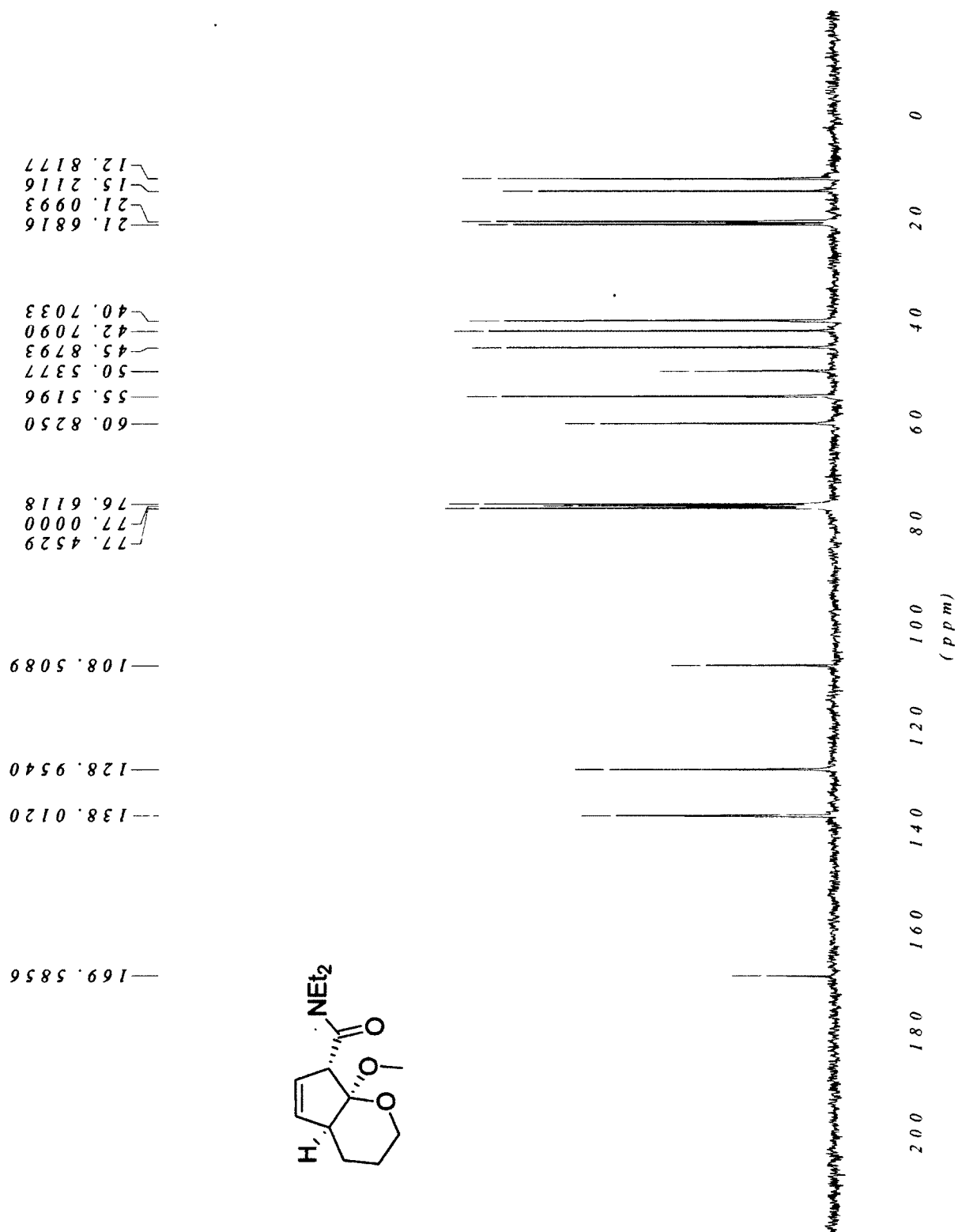
¹H NMR of cycloadduct 3-173b (CDCl₃)



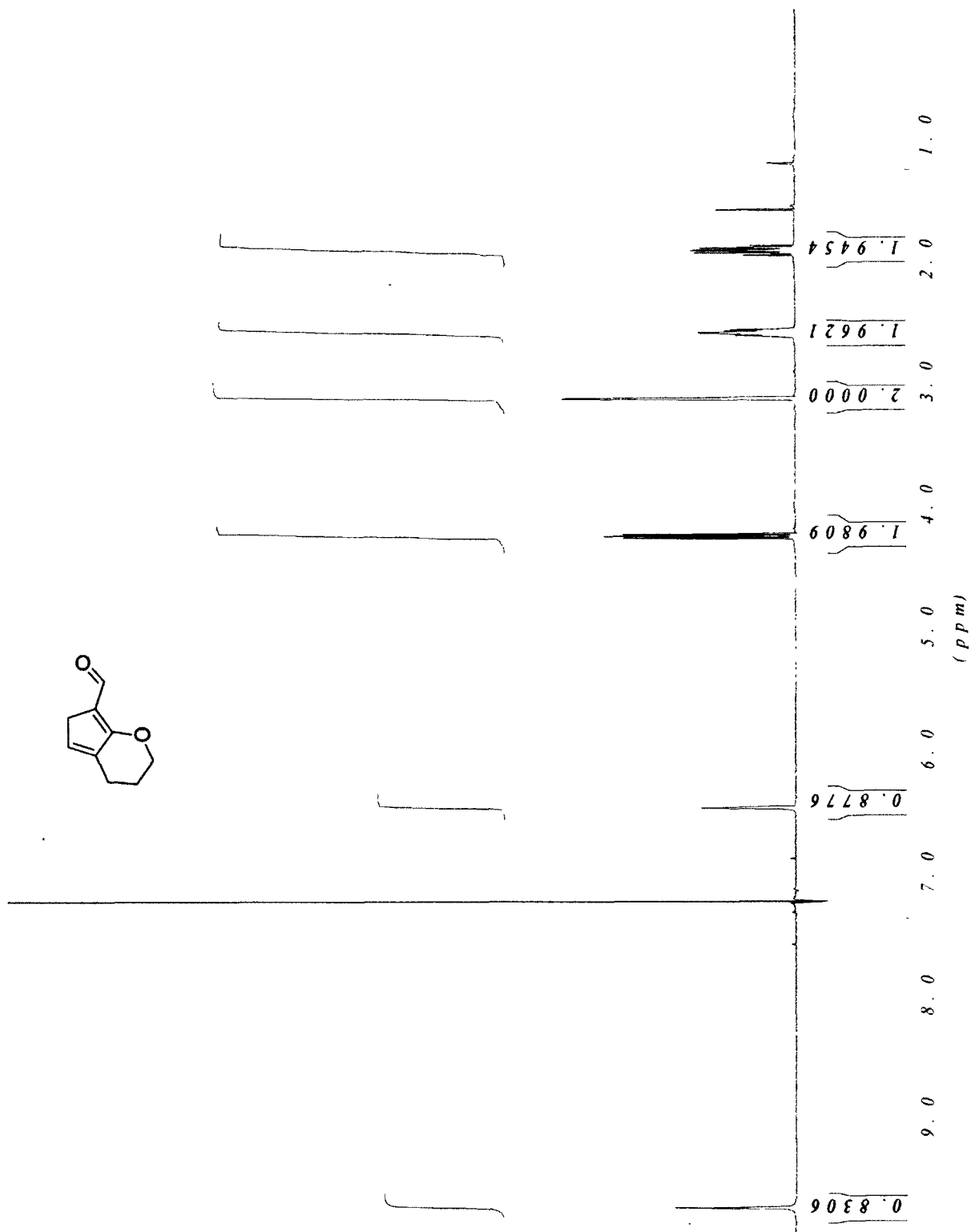
¹H NMR of cycloadduct 3-173b (C₆D₆)



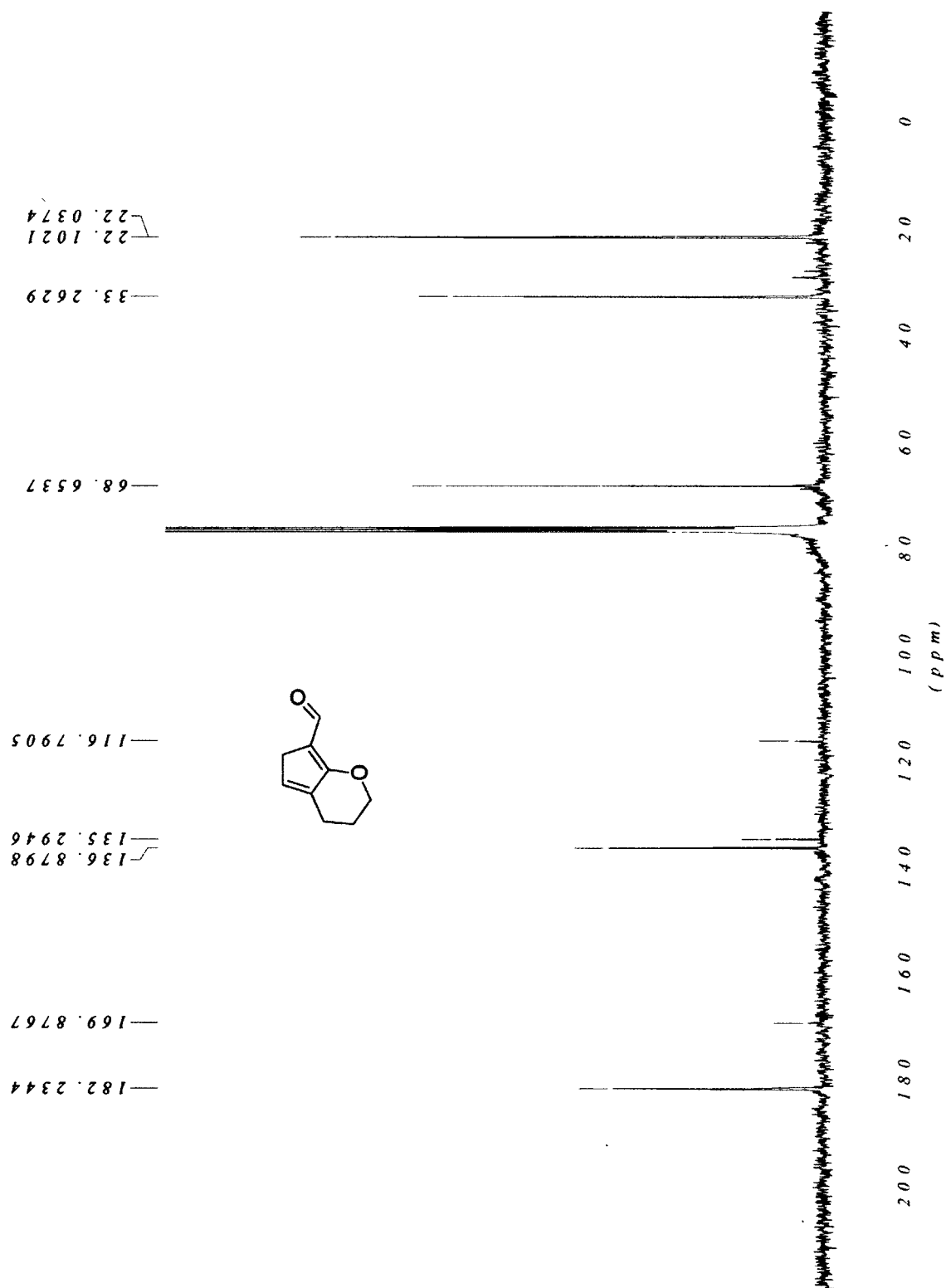
¹³C NMR of cycloadduct 3-173b (CDCl₃)



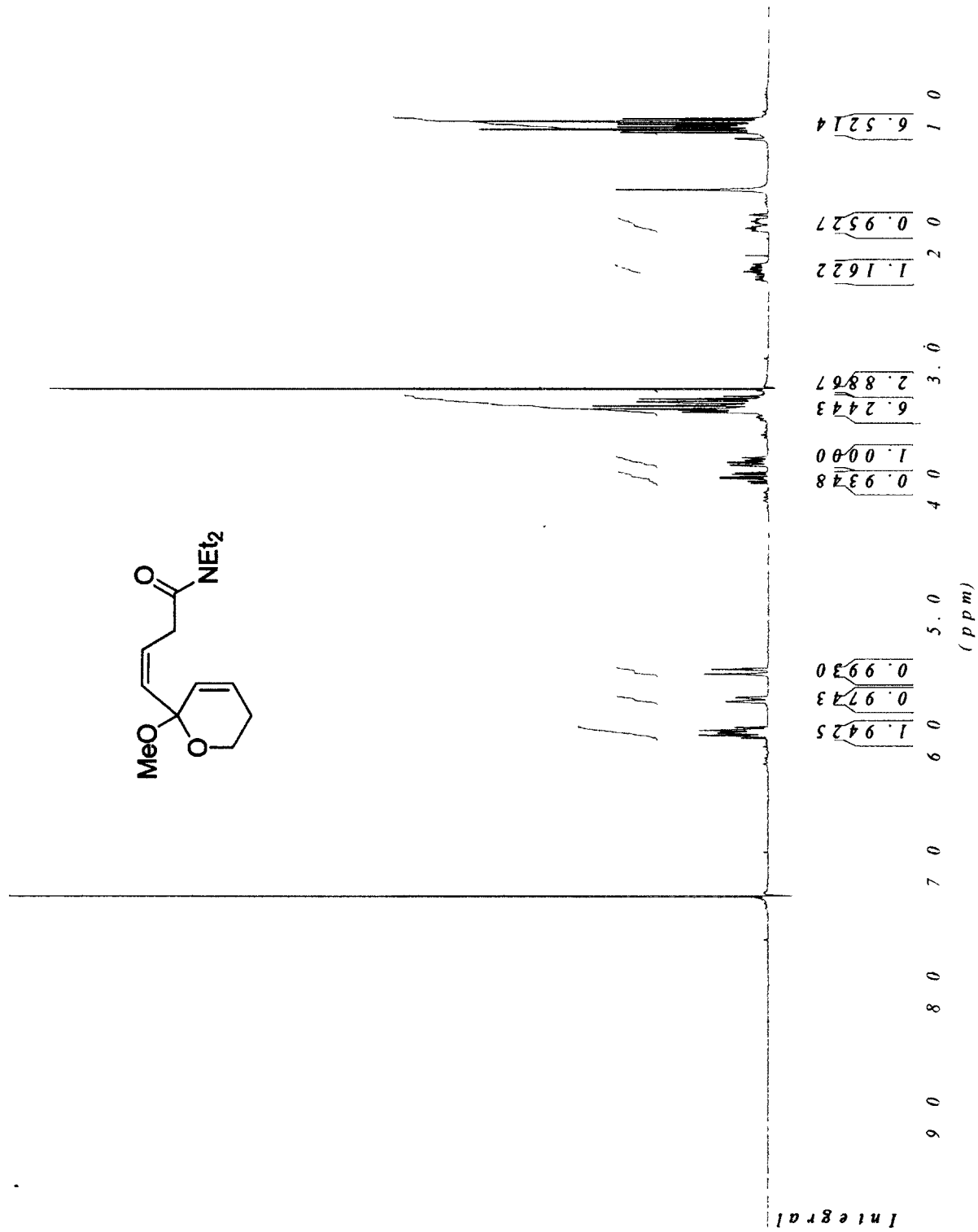
¹H NMR of 3-175



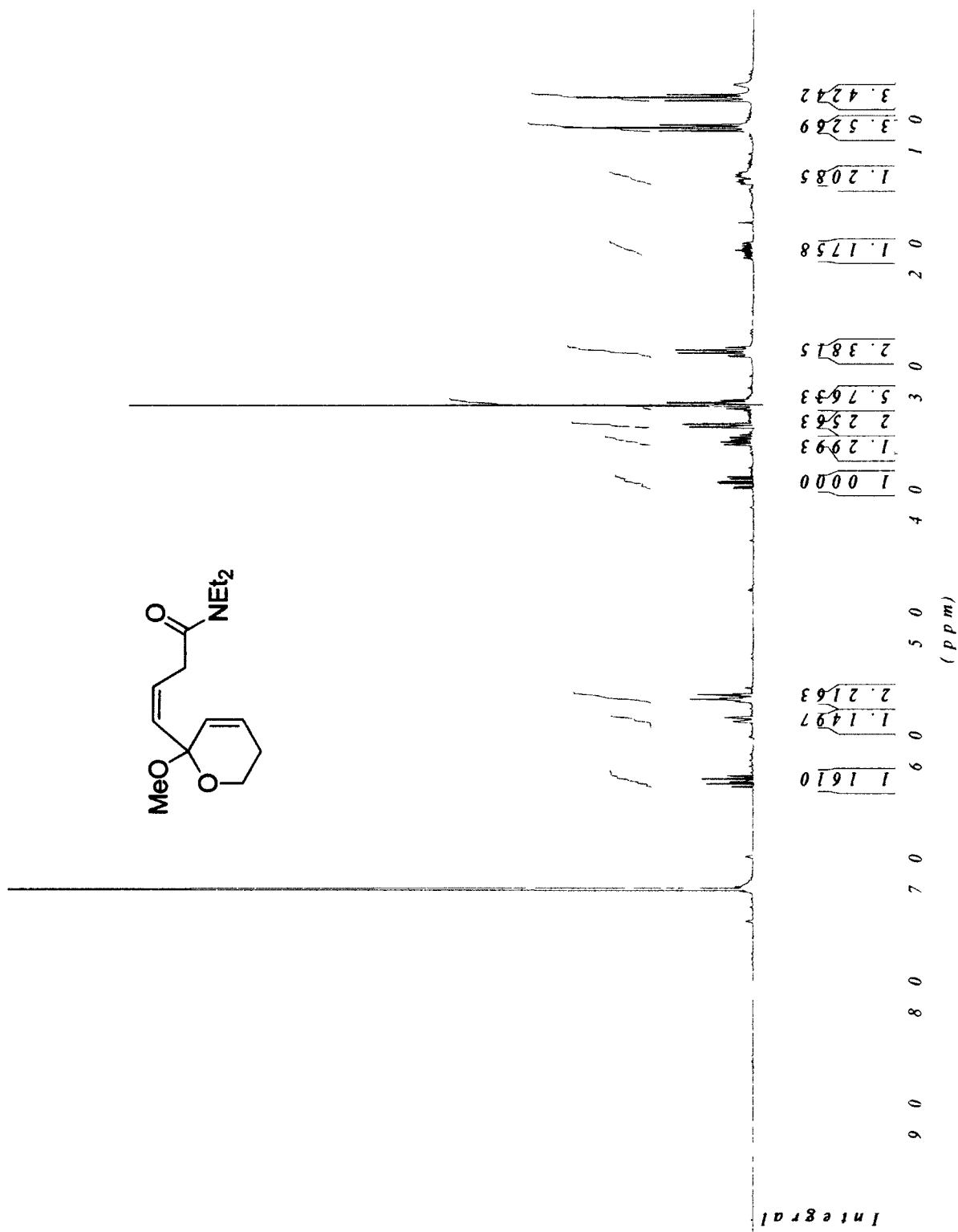
¹³C NMR of 3-175



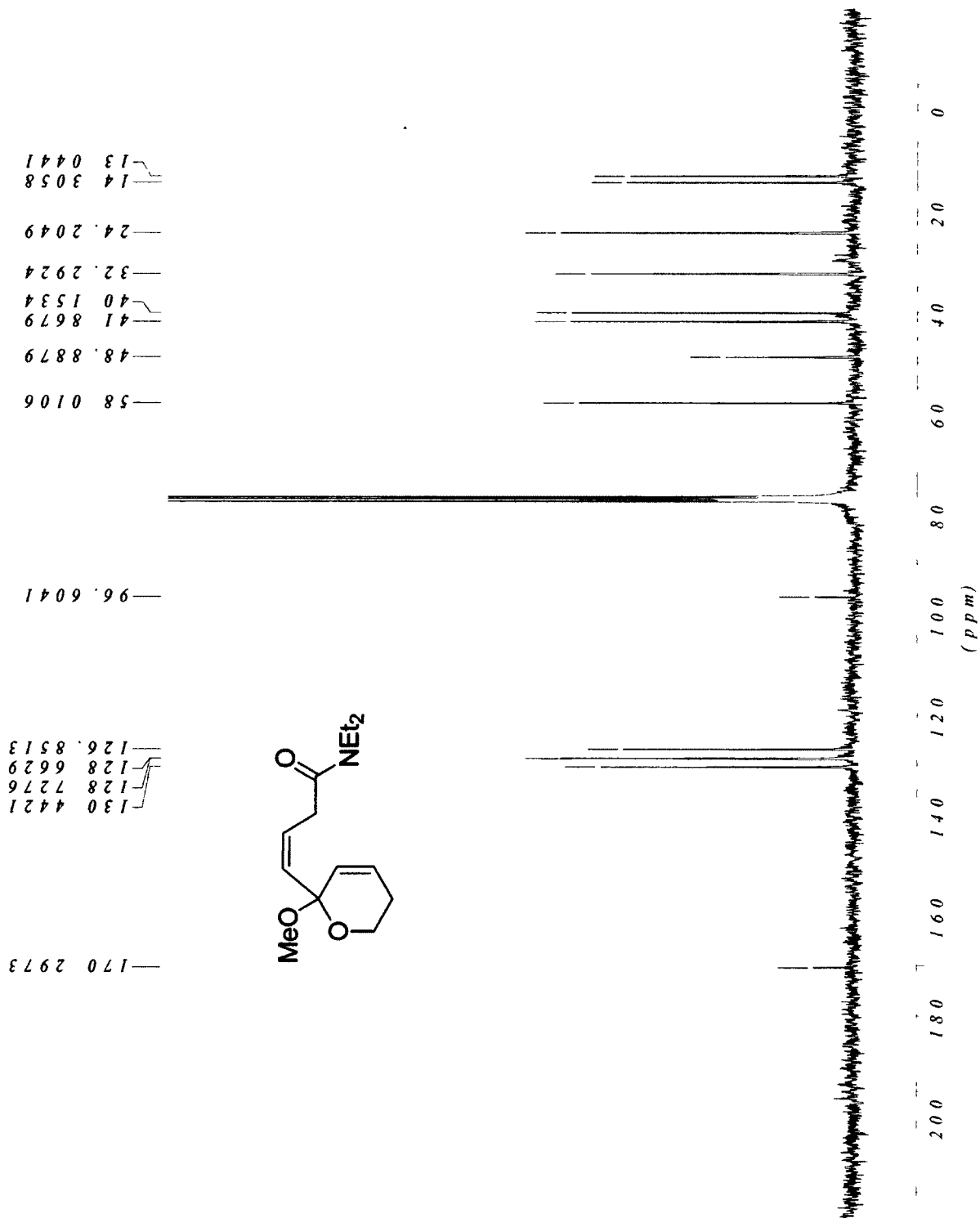
¹H NMR of diene 3-176 (CDCl₃)



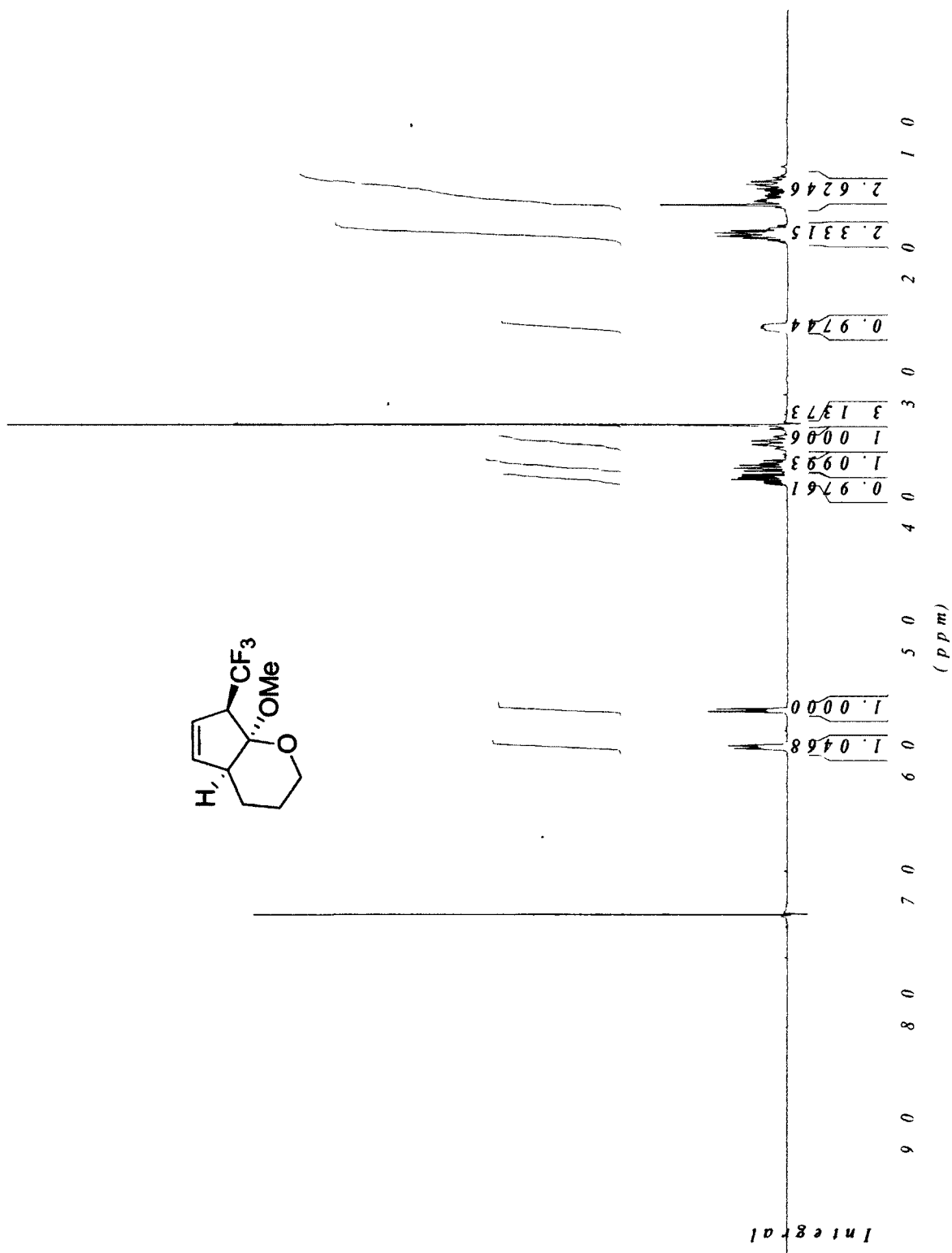
¹H NMR of diene 3-176 (C₆D₆)



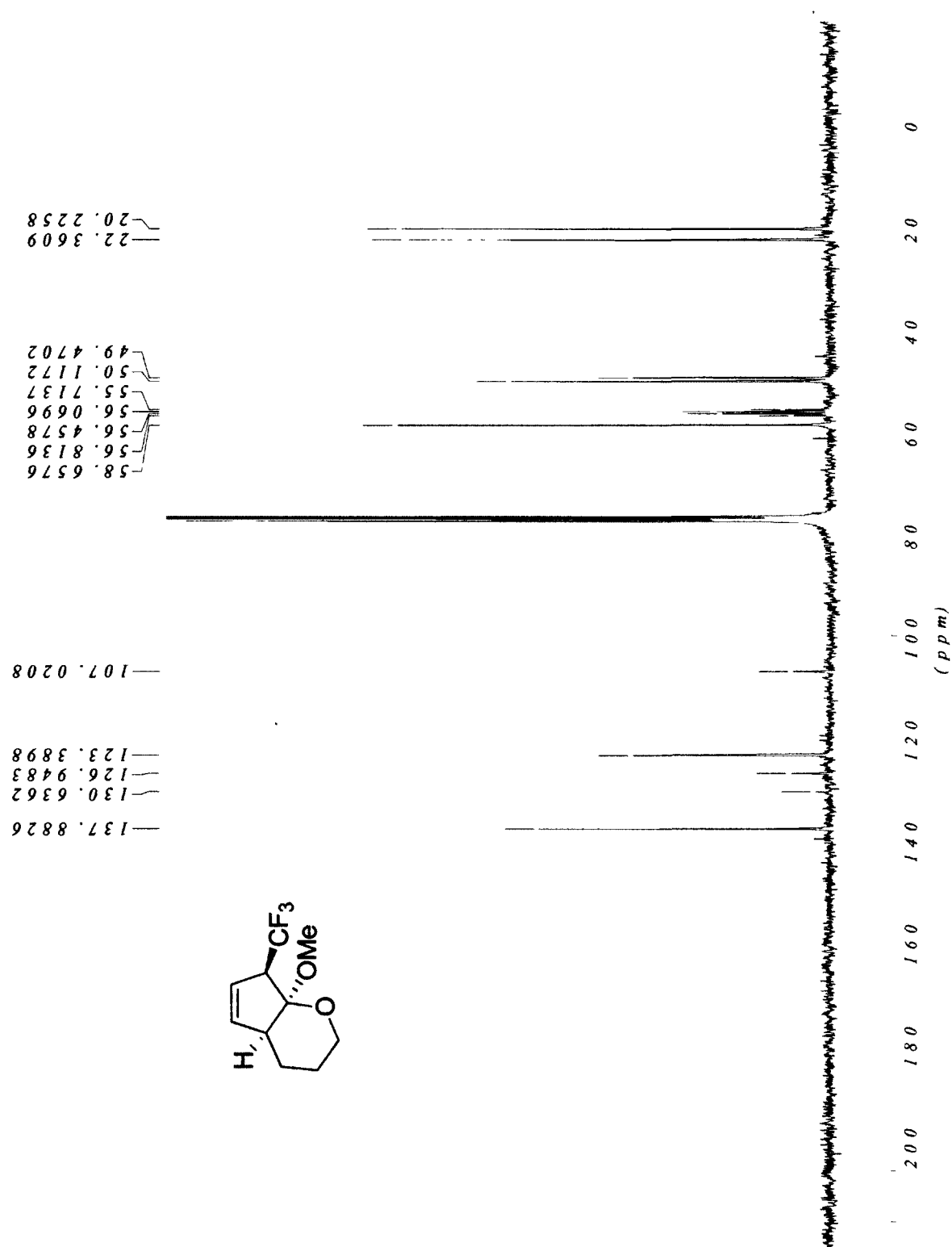
¹³C NMR of diene 3-176 (CDCl₃)



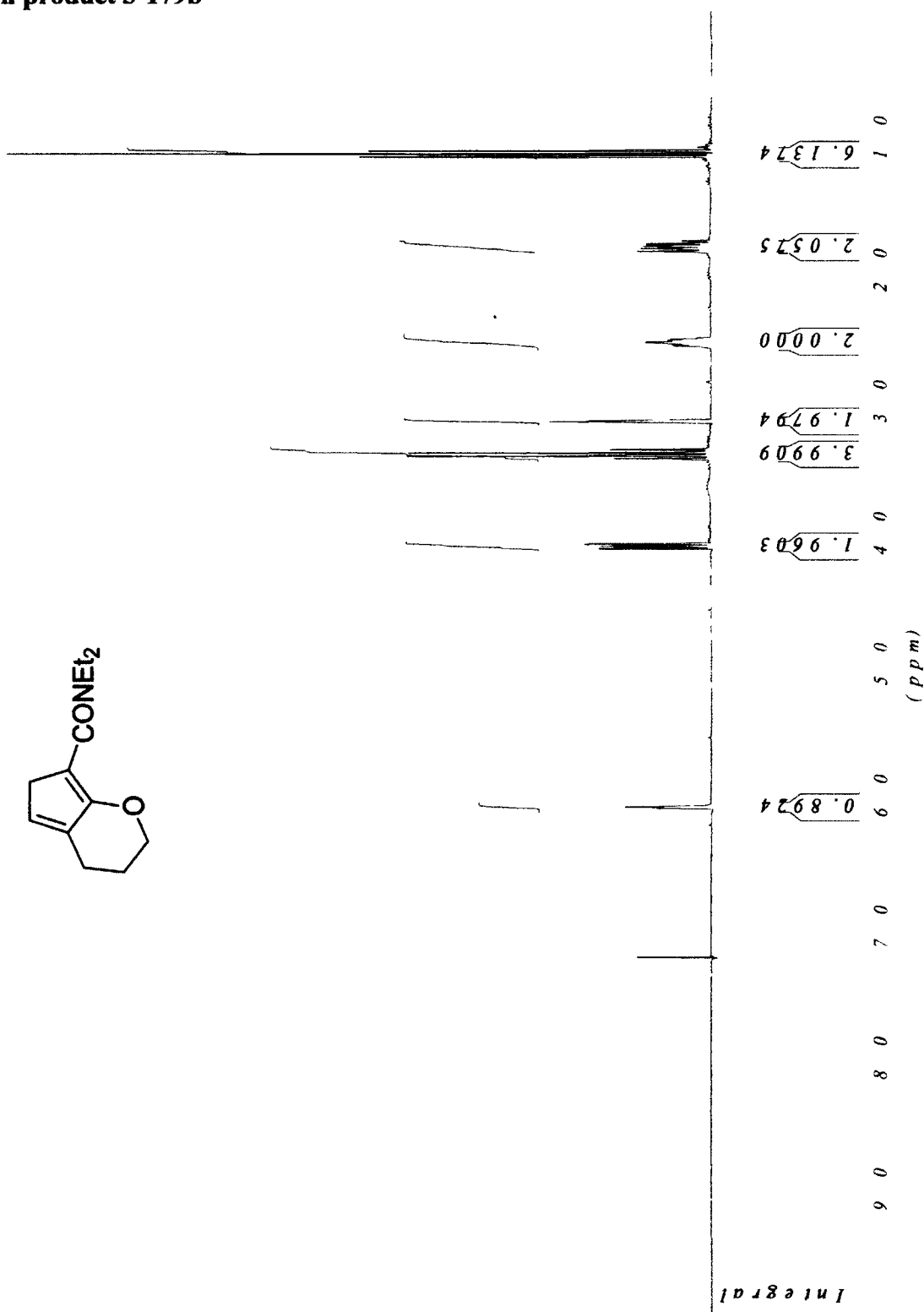
¹H NMR of cycloadduct 3-174a



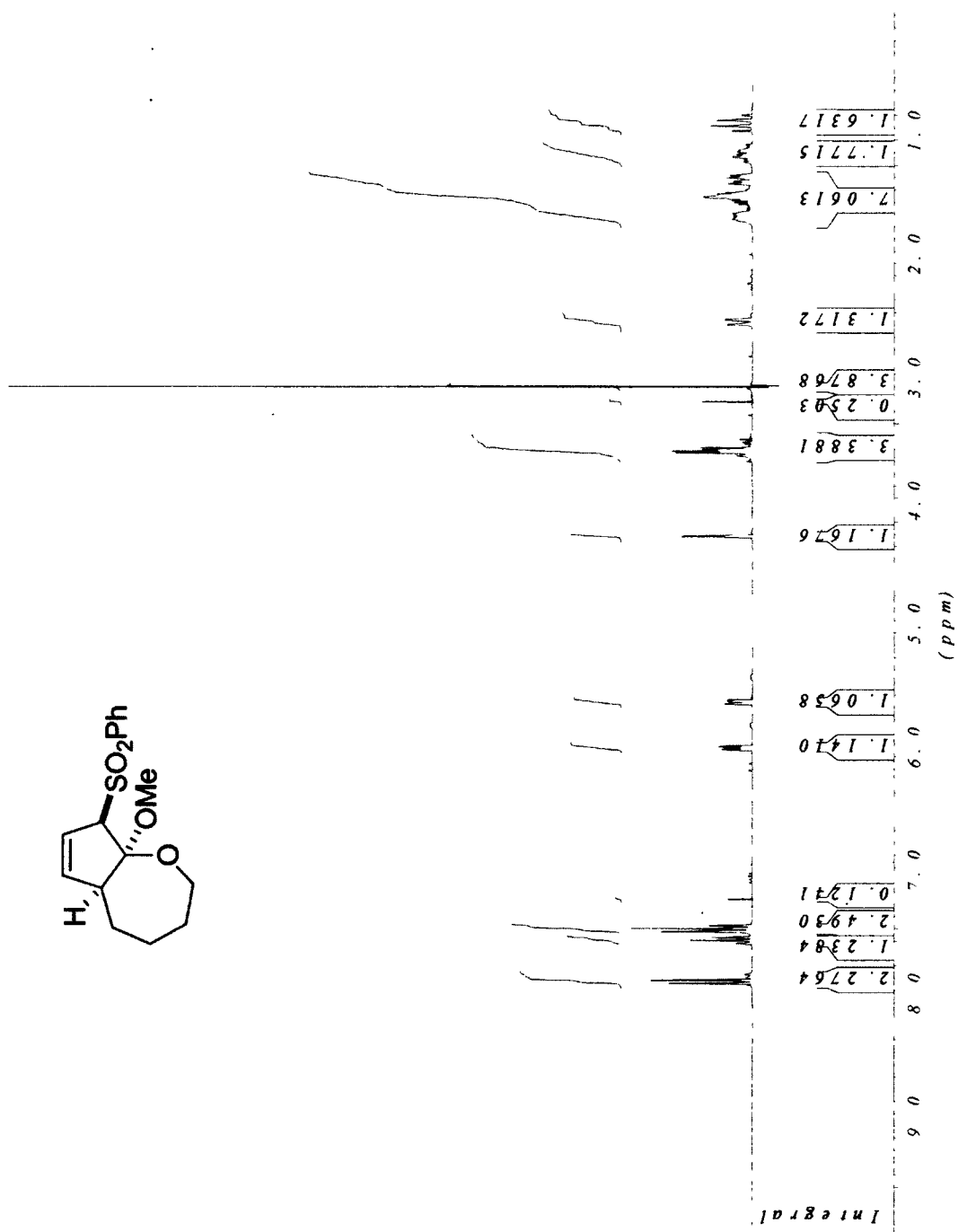
¹³C NMR of cycloadduct 3-174a



Elimination product 3-179b



¹H NMR of cycloadduct 3-180a



¹³C NMR of cycloadduct 3-180a

151.200
147.011
139.011

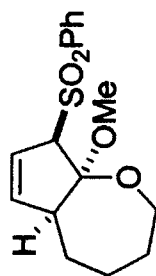
131.200

122.011
120.011

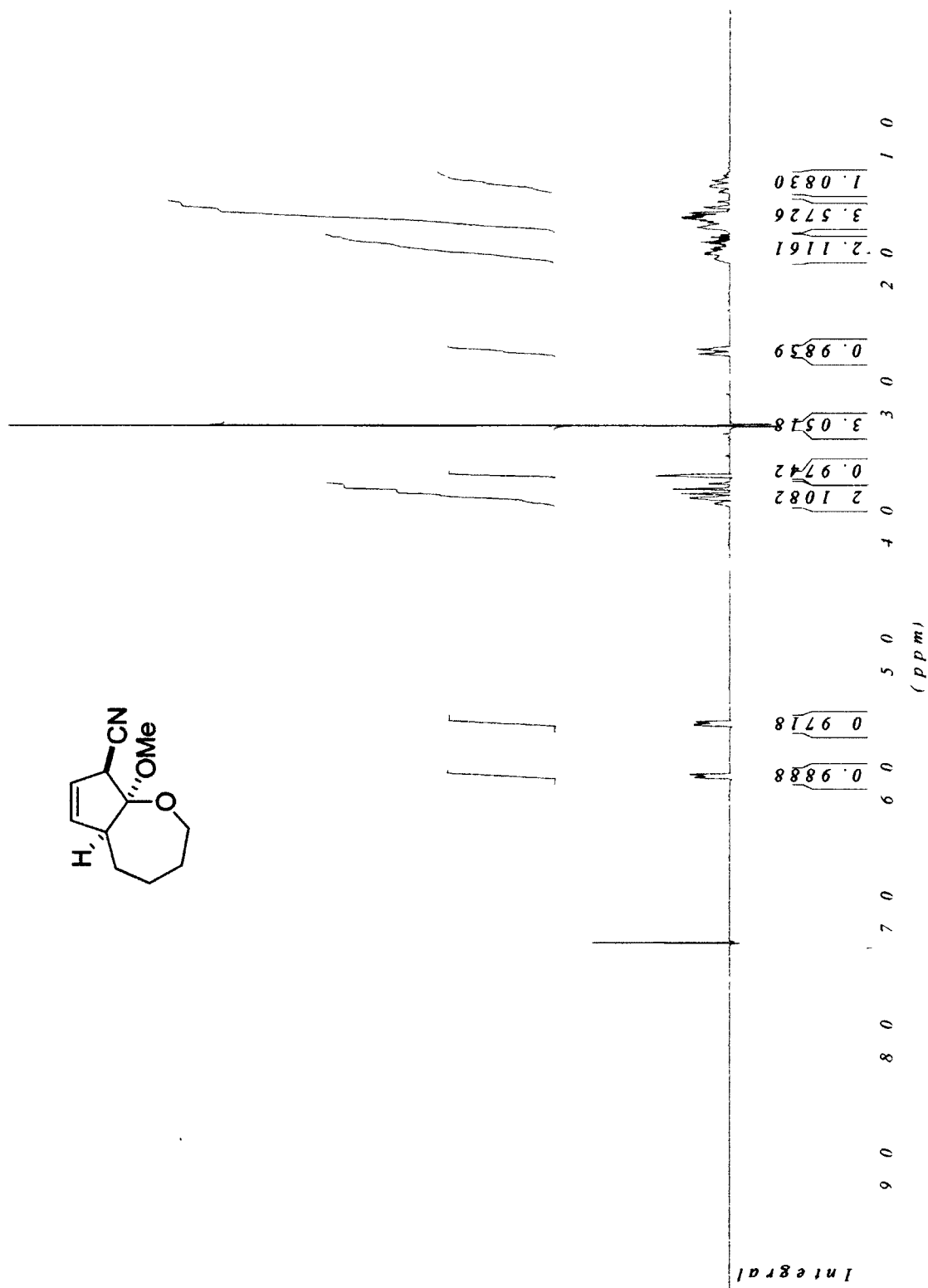
111.200

102.011

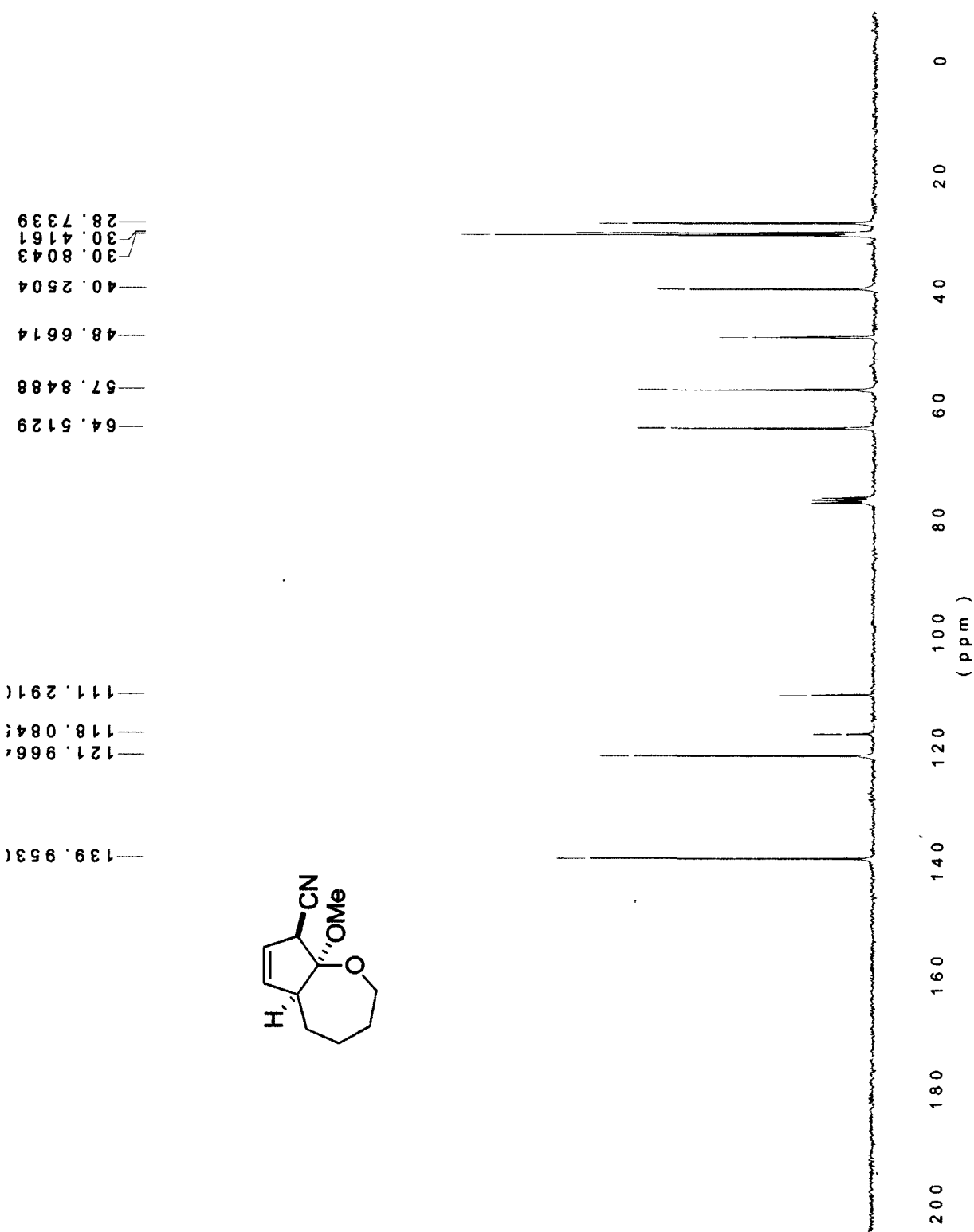
100.011
98.011
96.011
94.011
92.011



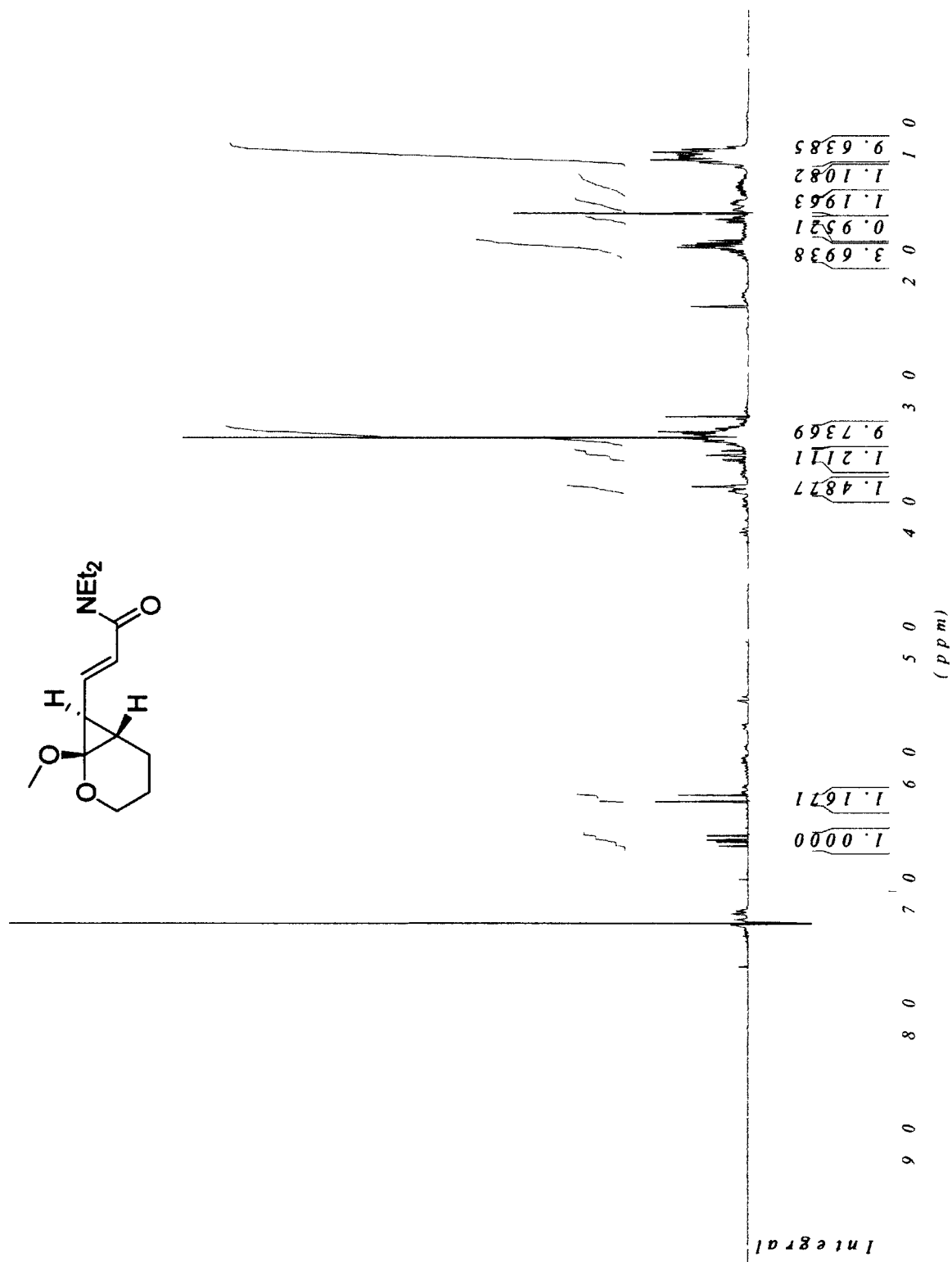
¹H NMR of cycloadduct 3-181a



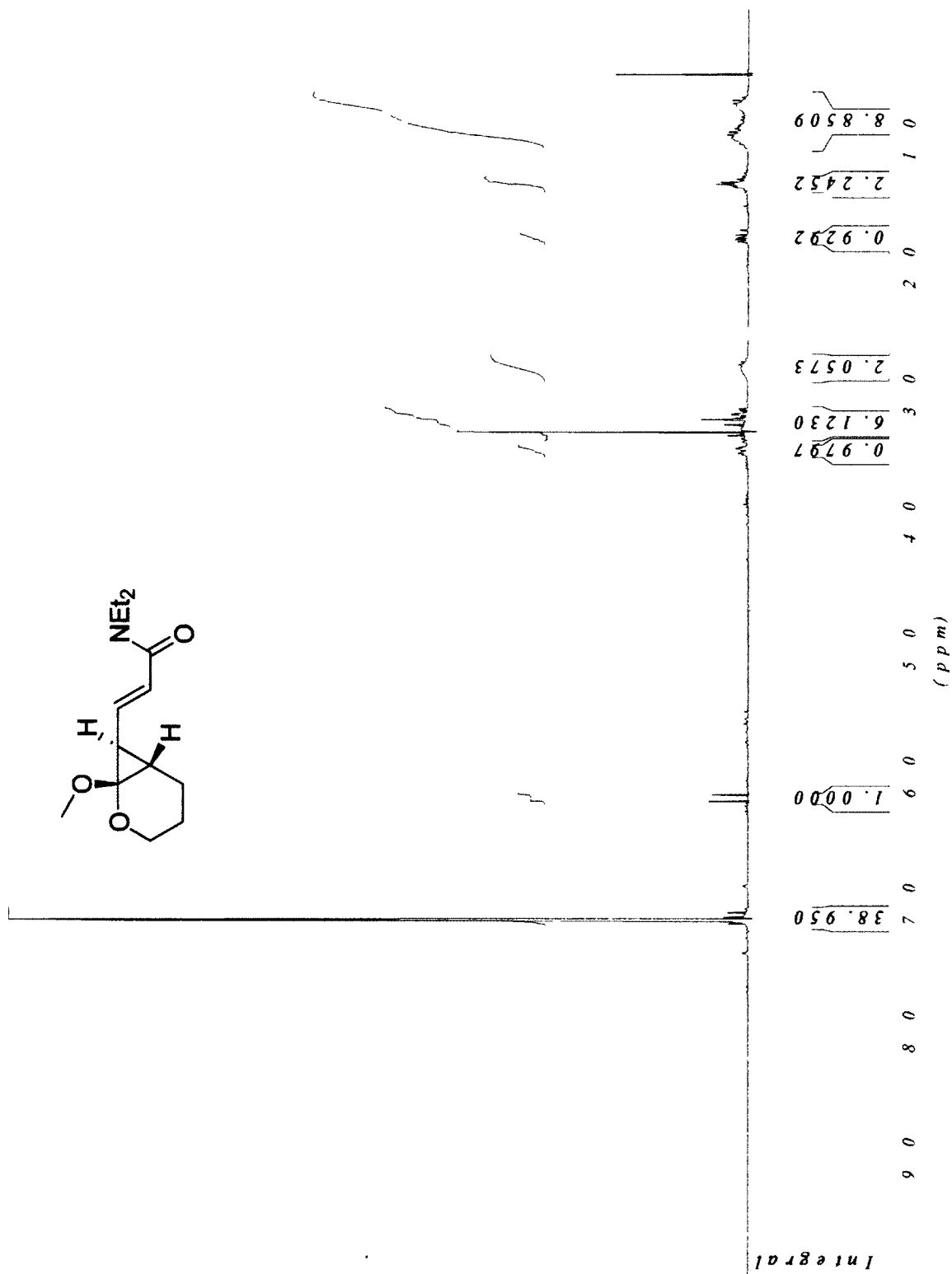
¹³C NMR of cycloadduct 3-181a



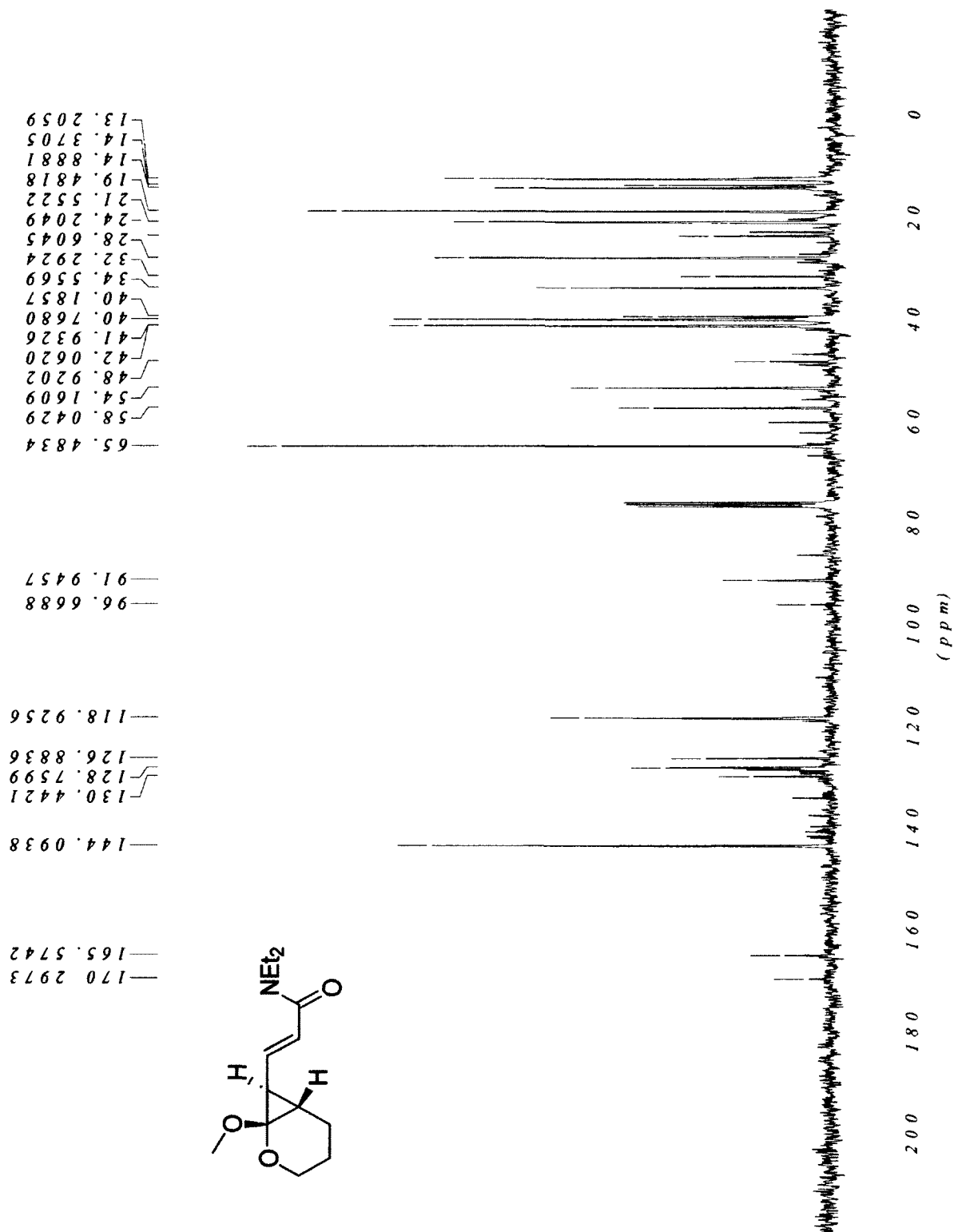
¹H NMR of cyclopropane 3-182 (CDCl₃)



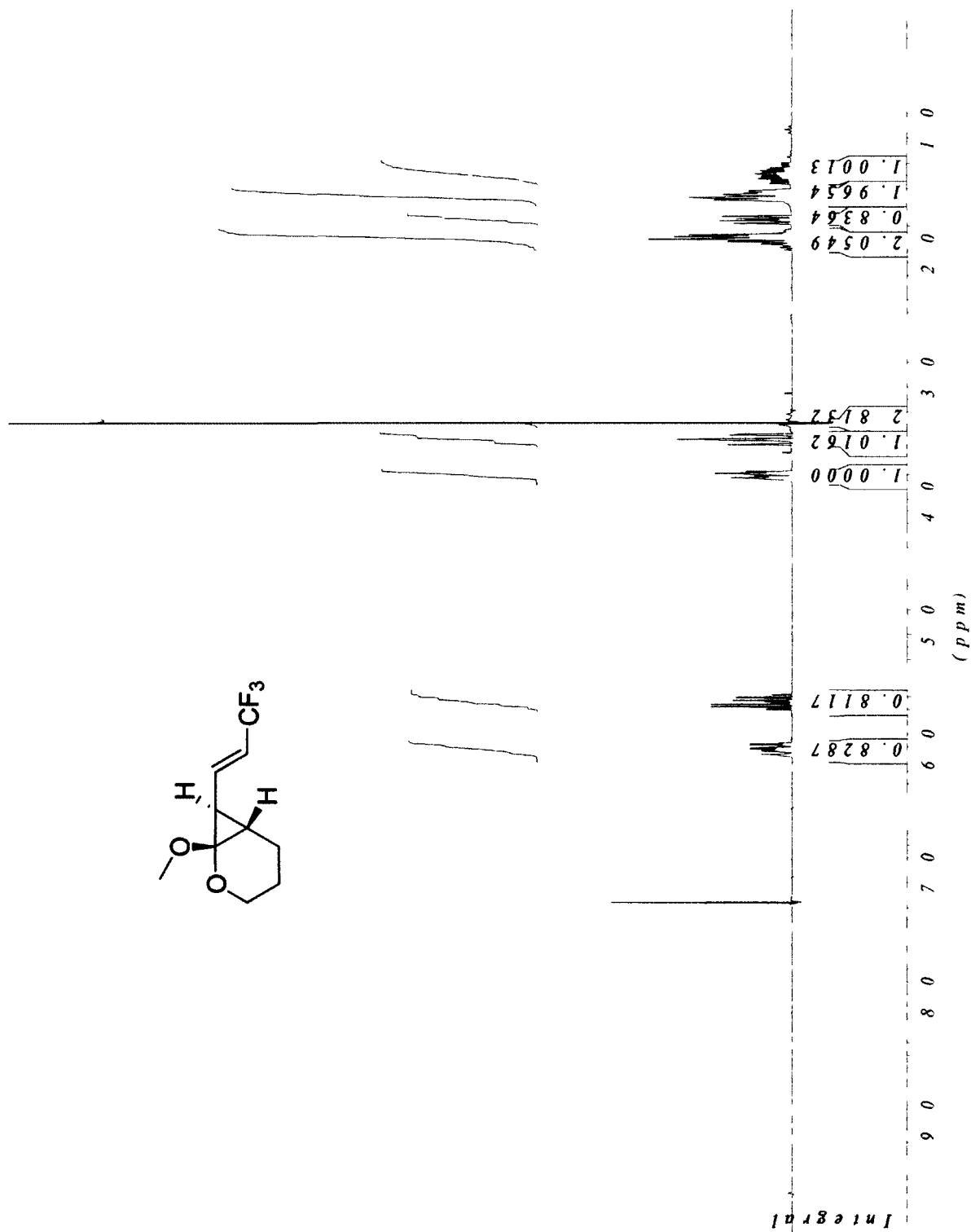
¹H NMR of cyclopropane 3-182 (C₆D₆)



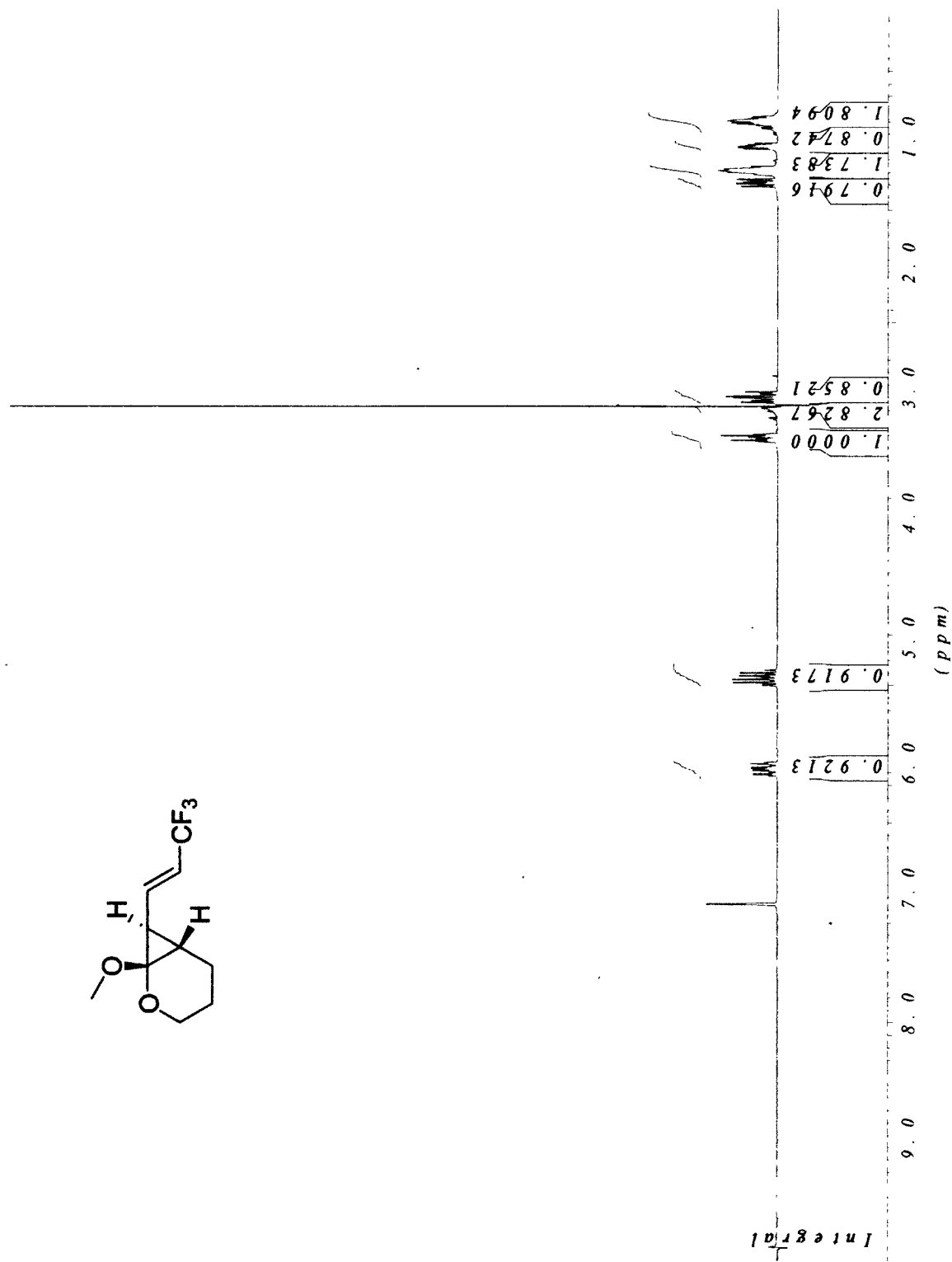
¹³C NMR of cyclopropane 3-182 (CDCl₃)



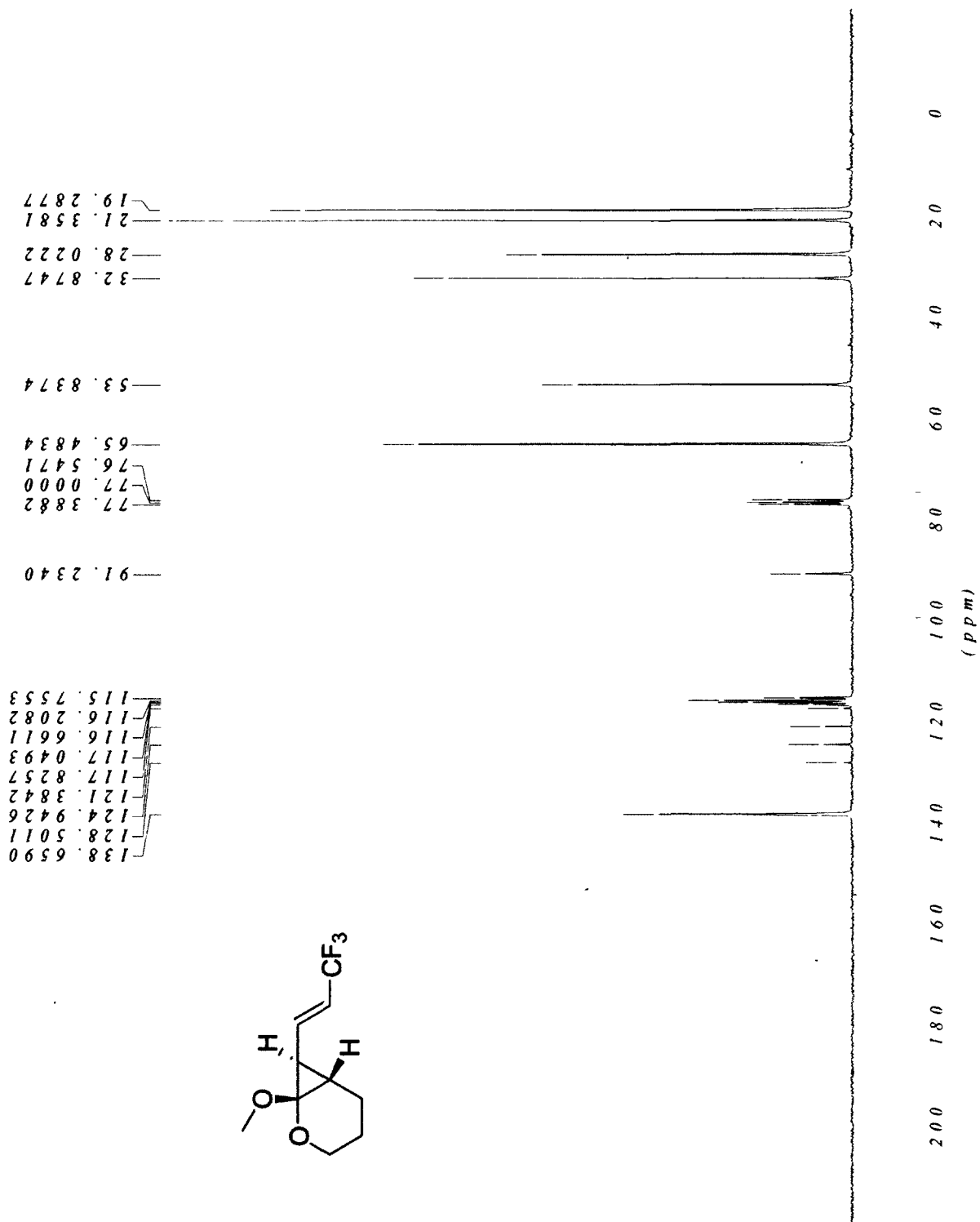
¹H NMR of cyclopropane 3-183 (CDCl₃)



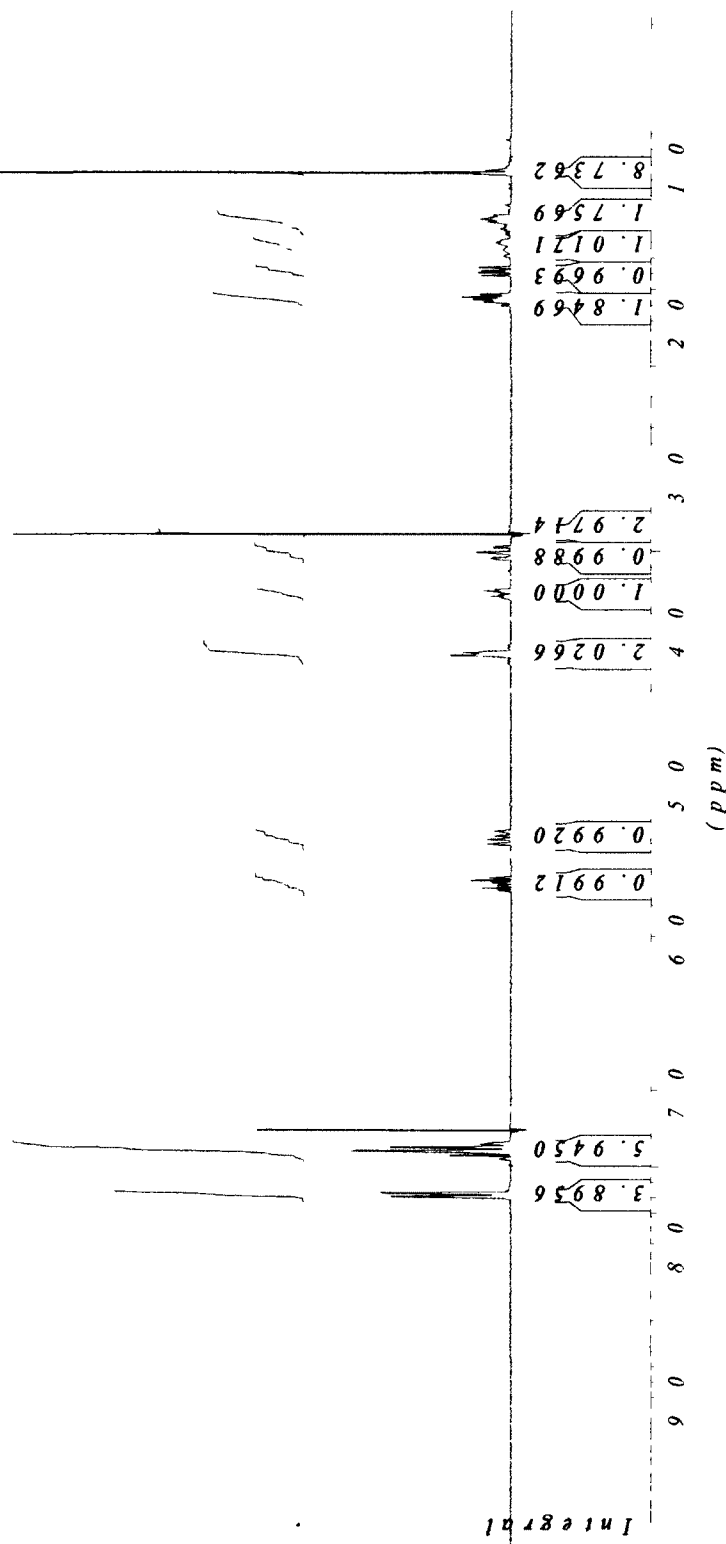
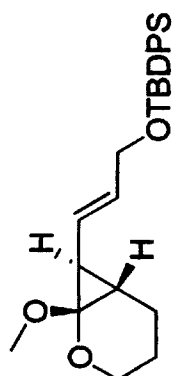
¹H NMR of cyclopropane 3-183 (C₆D₆)



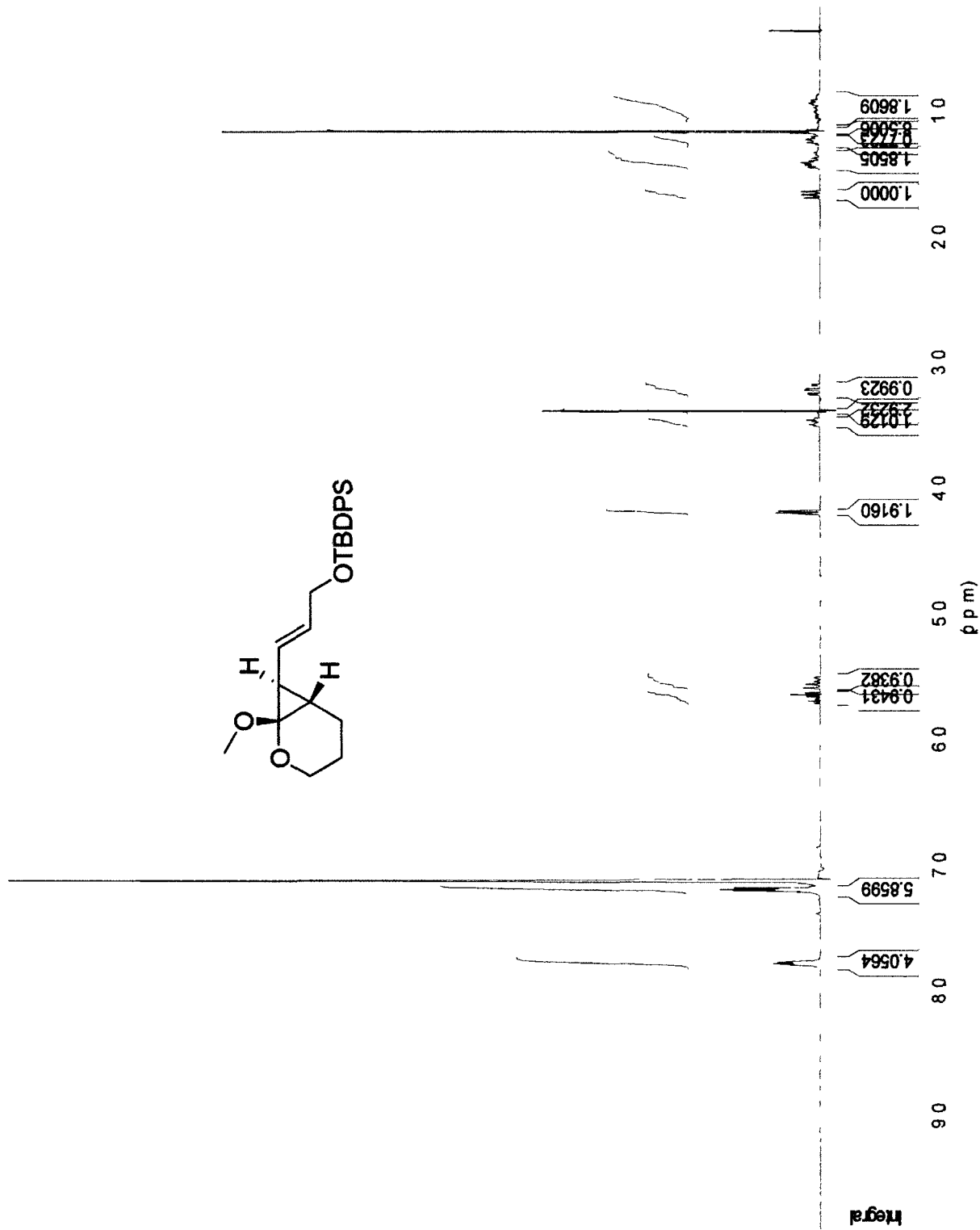
¹³C NMR of cyclopropane 3-183 (CDCl₃)



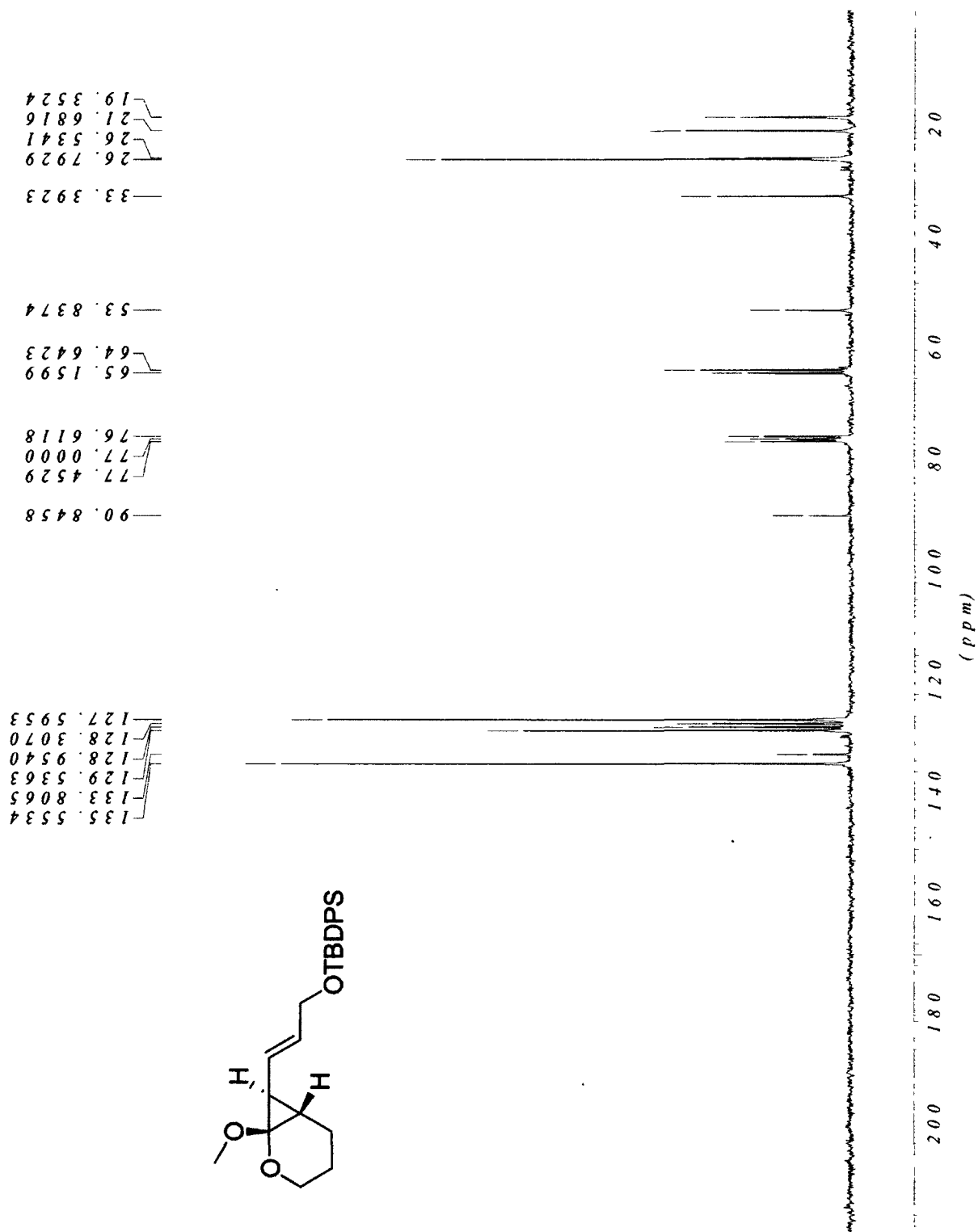
¹H NMR of cyclopropane 3-184 (CDCl₃)



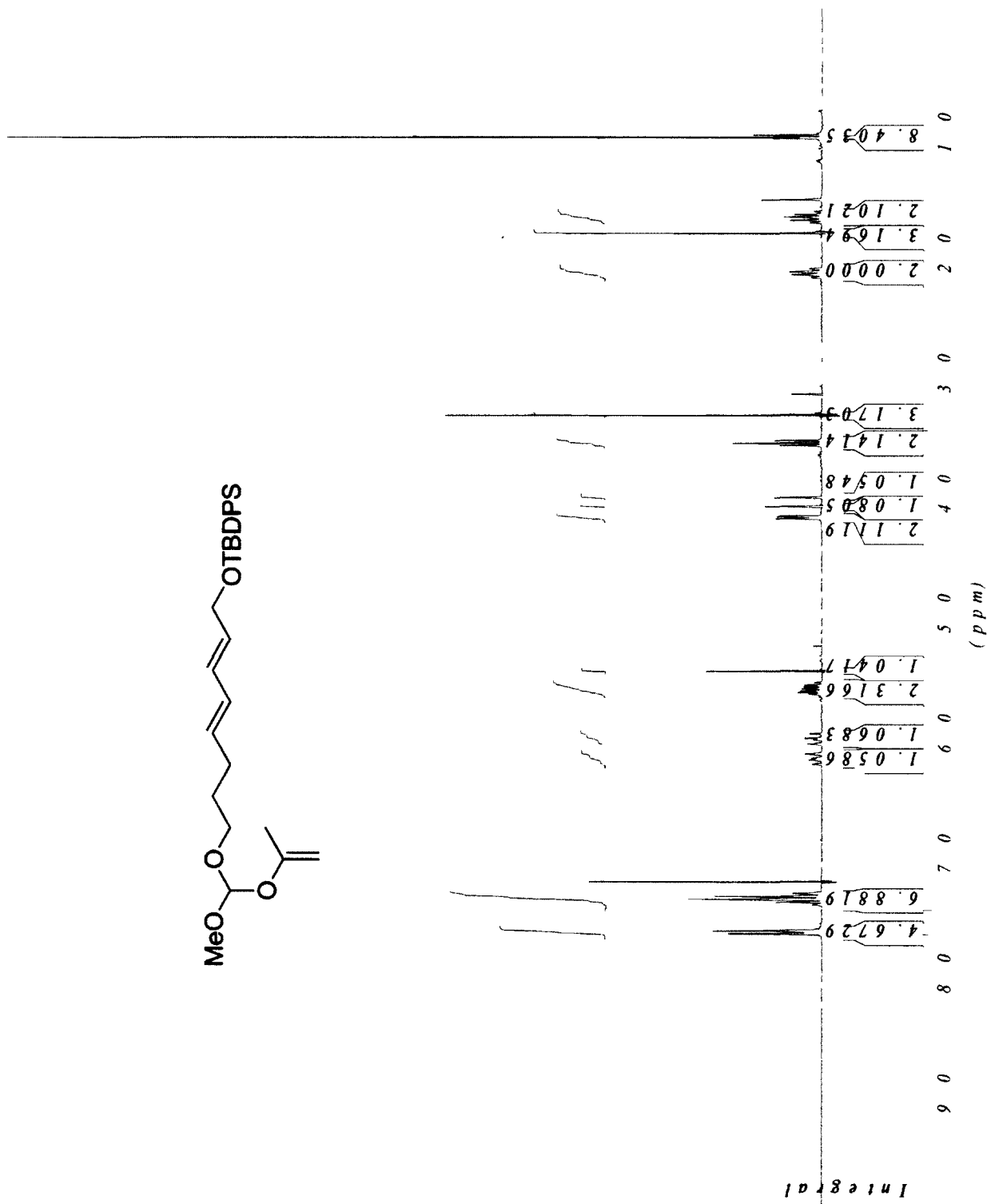
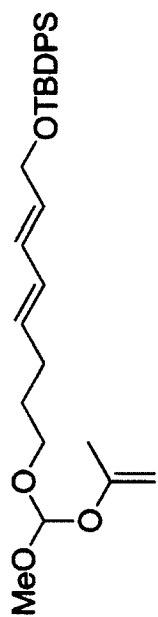
¹H NMR of cyclopropane 3-184 (C₆D₆)



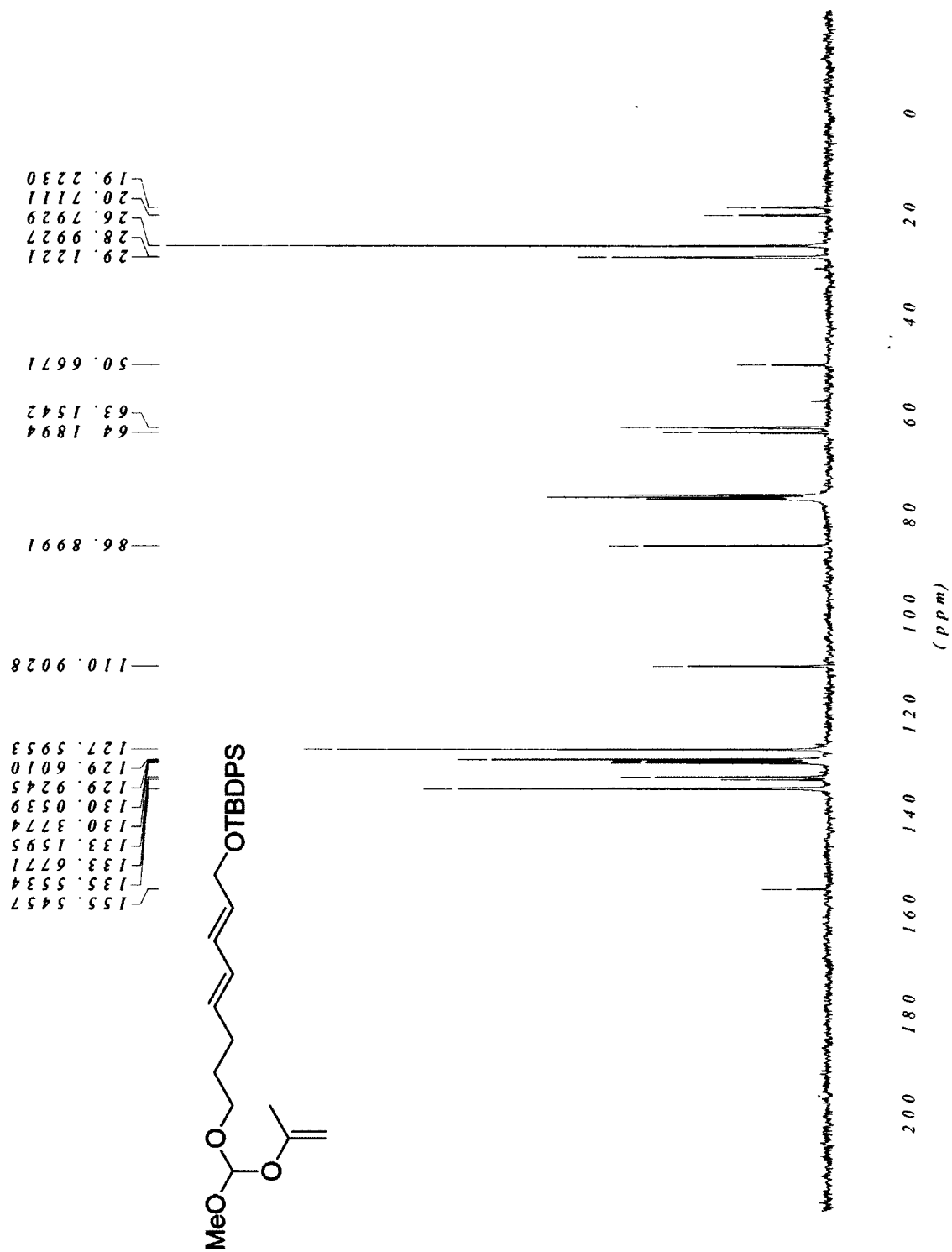
¹³C NMR of cyclopropane 3-184 (CDCl₃)



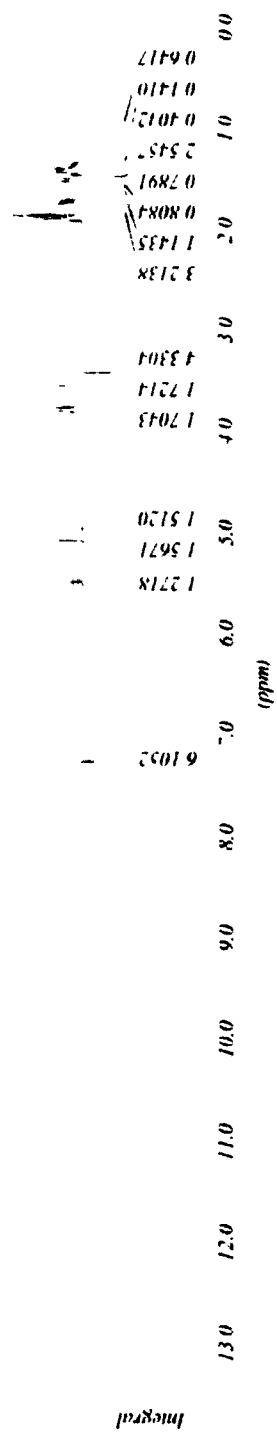
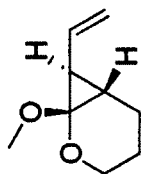
¹H NMR of orthoester 3-184a



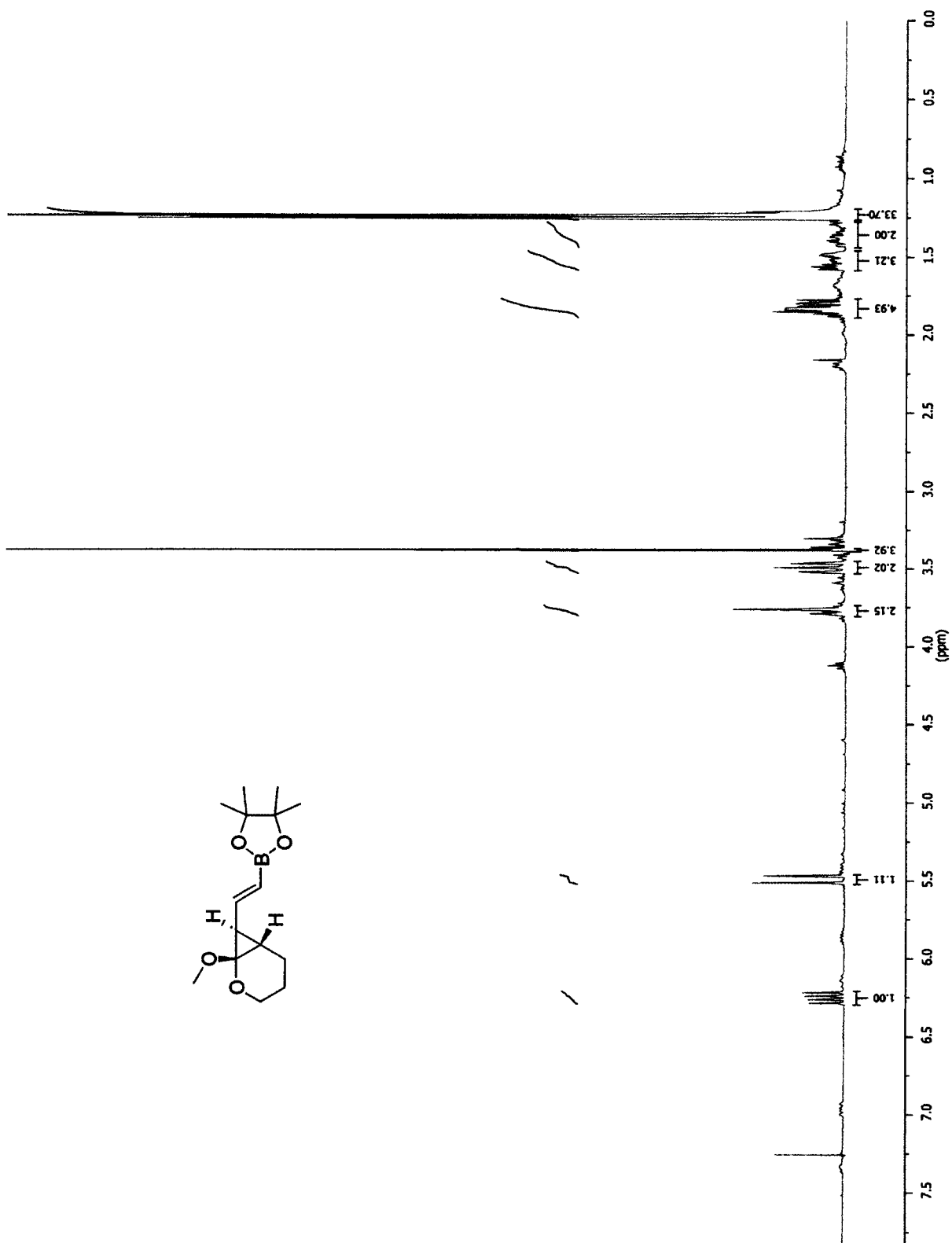
¹³C NMR of orthoester 3-184a



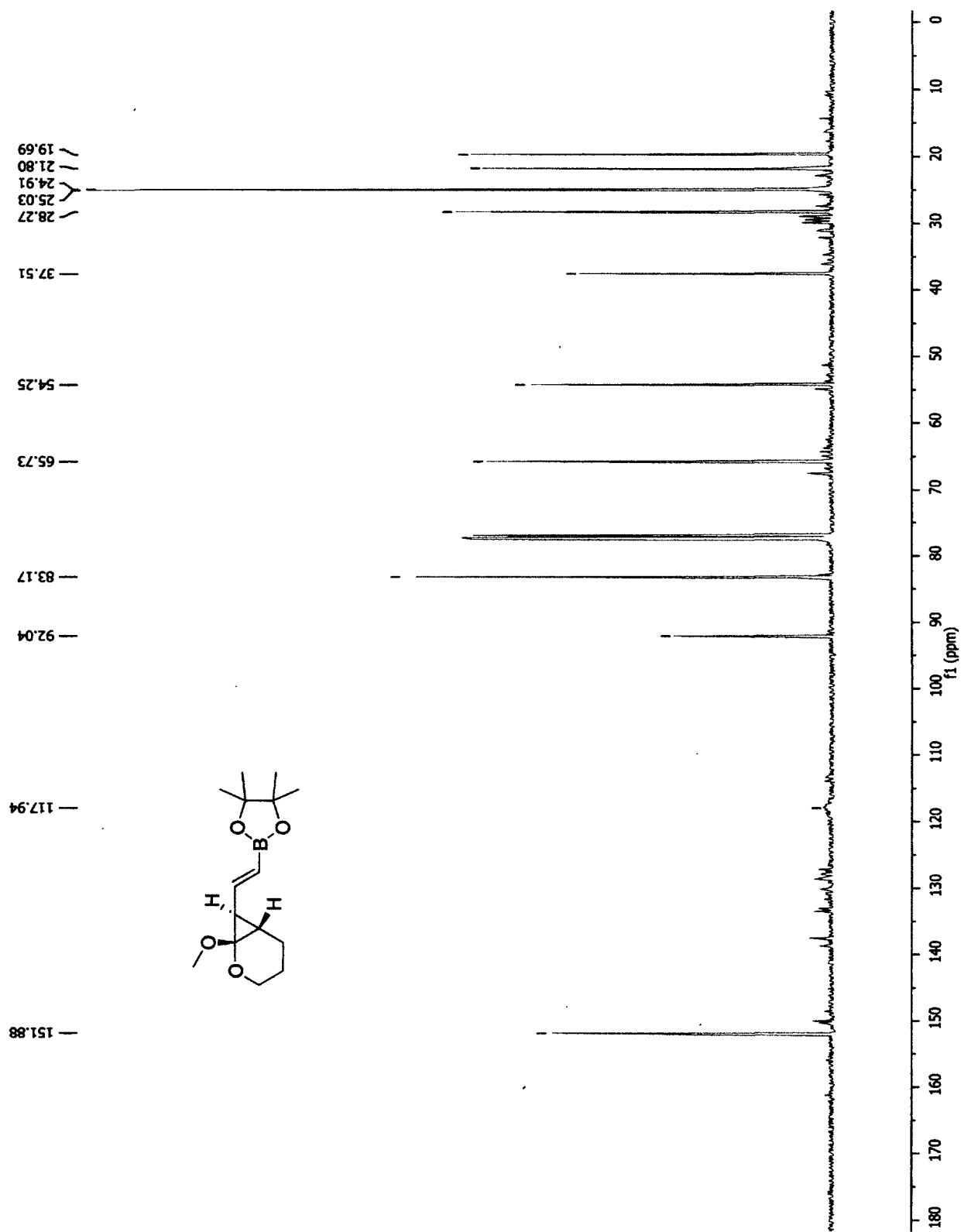
¹H NMR of cyclopropane 3-185



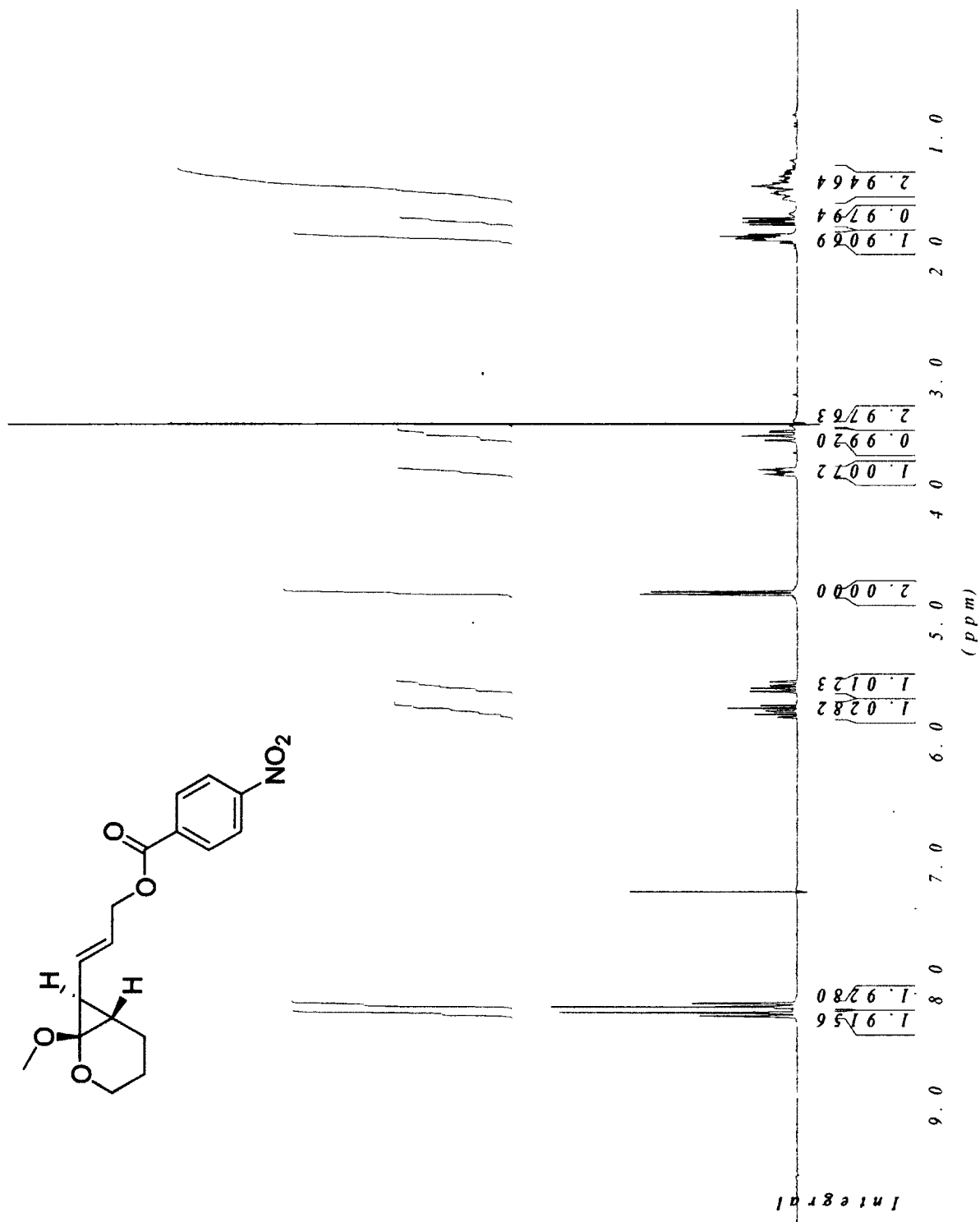
¹H NMR of cyclopropane 3-186



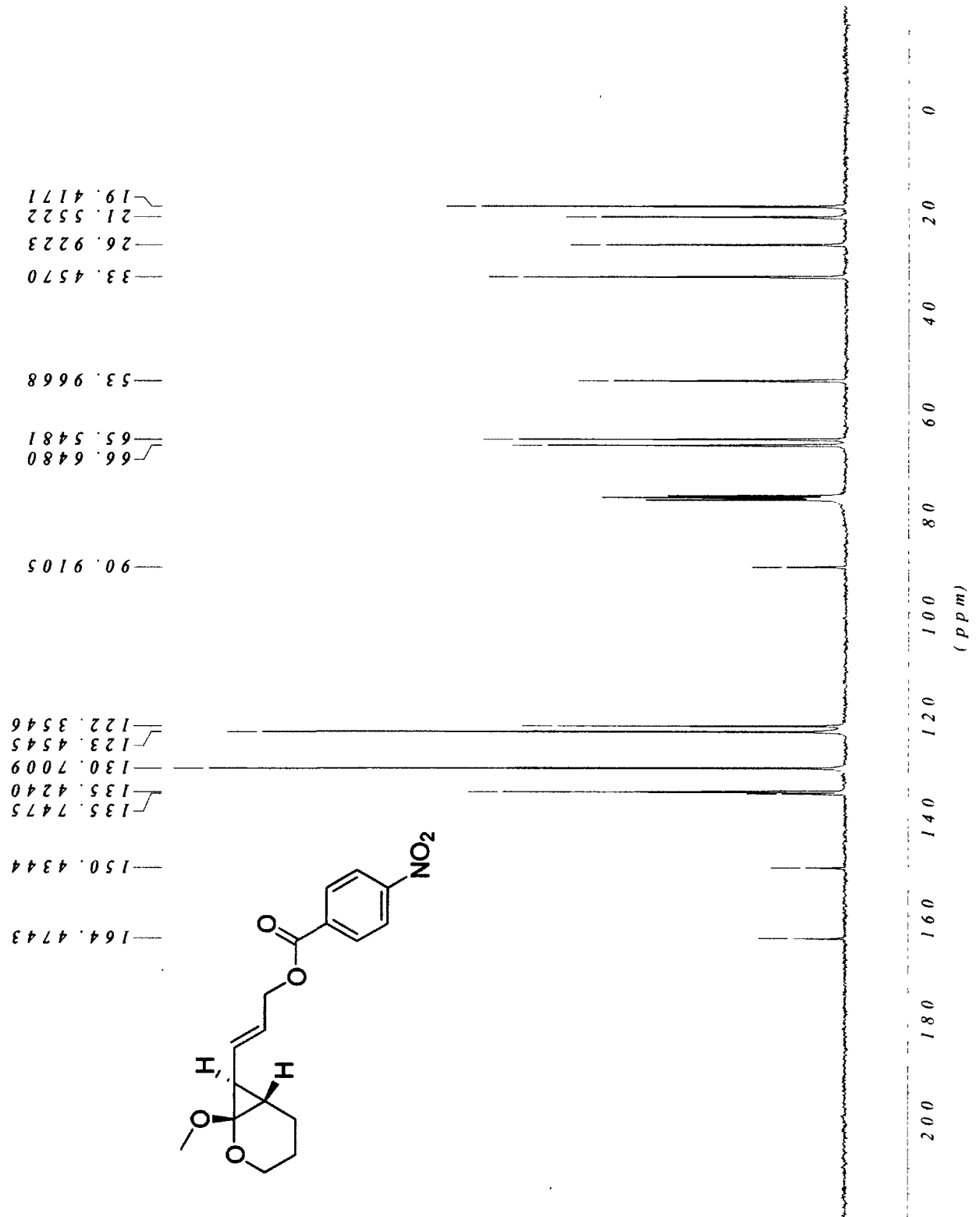
¹³C NMR of cyclopropane 3-186



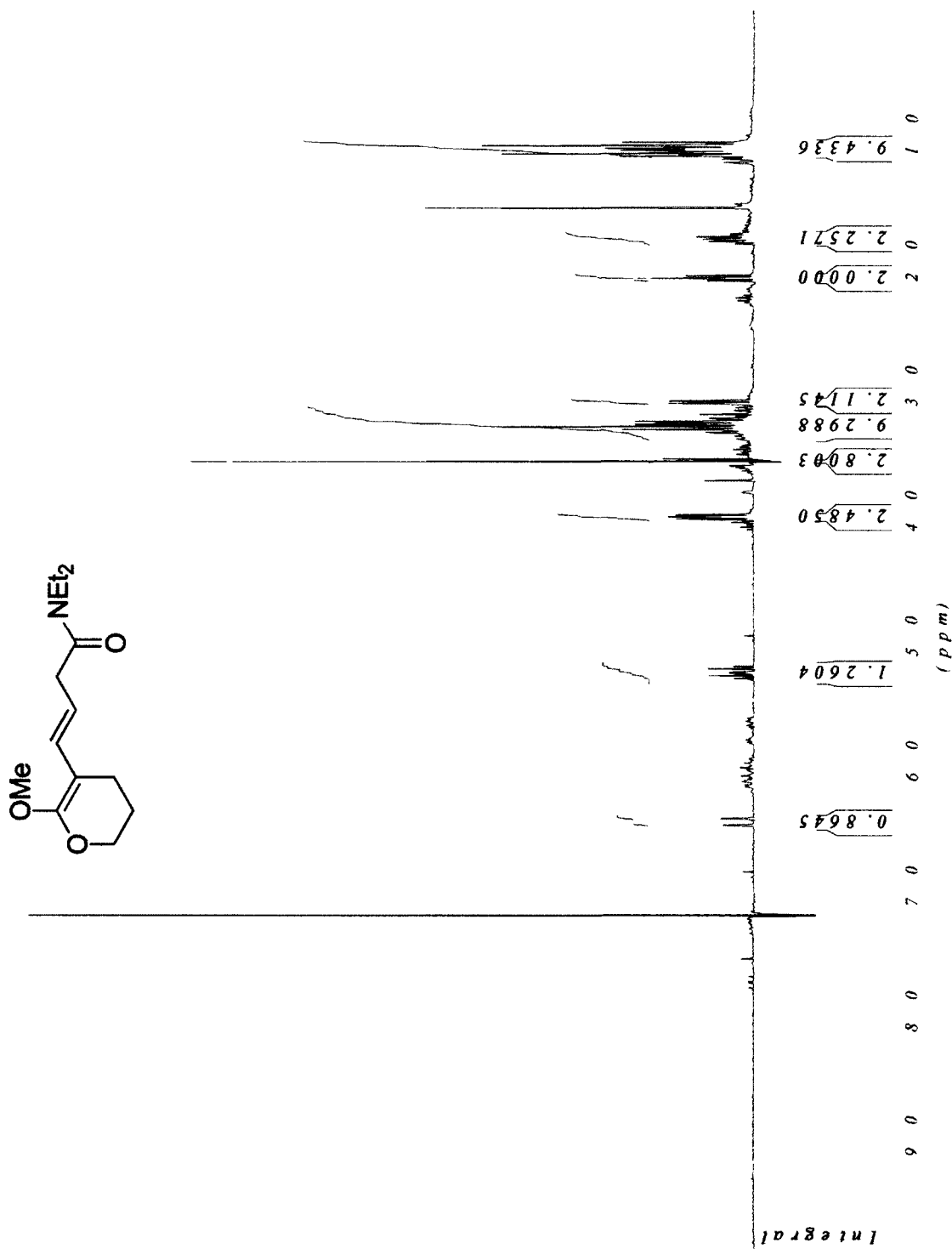
¹H NMR of cyclopropane 3-187



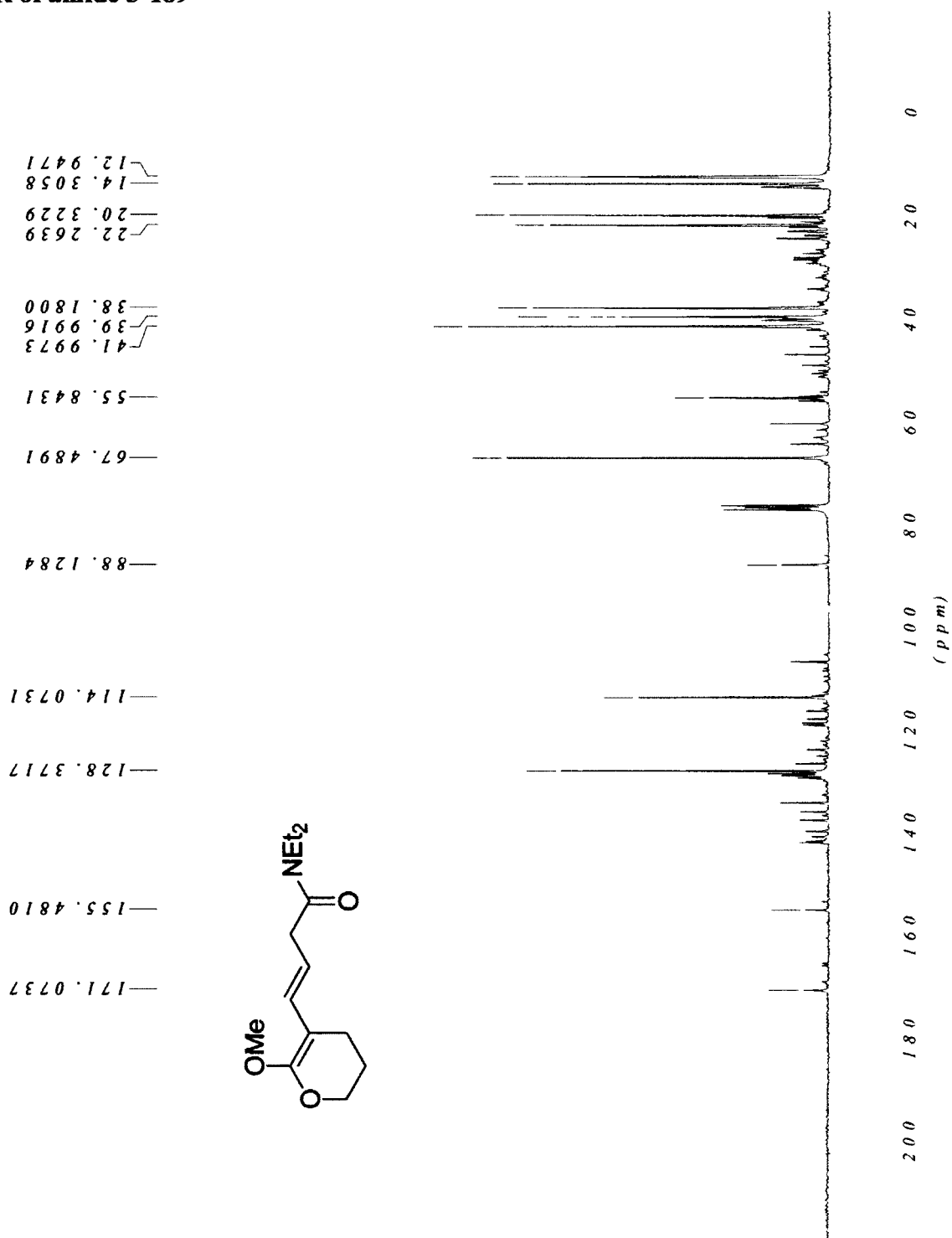
¹³C NMR of cyclopropane 3-187



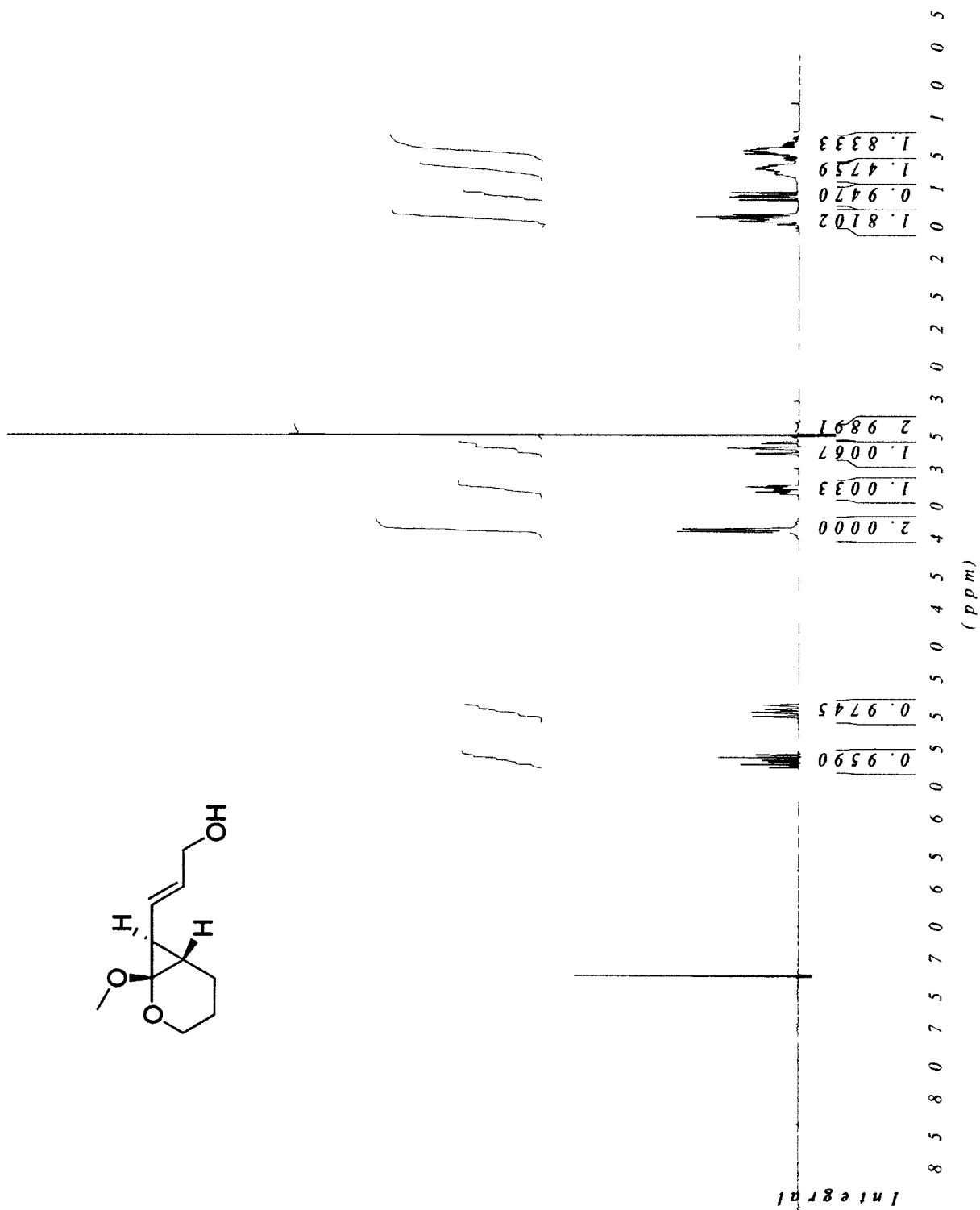
¹H NMR of amide 3-189



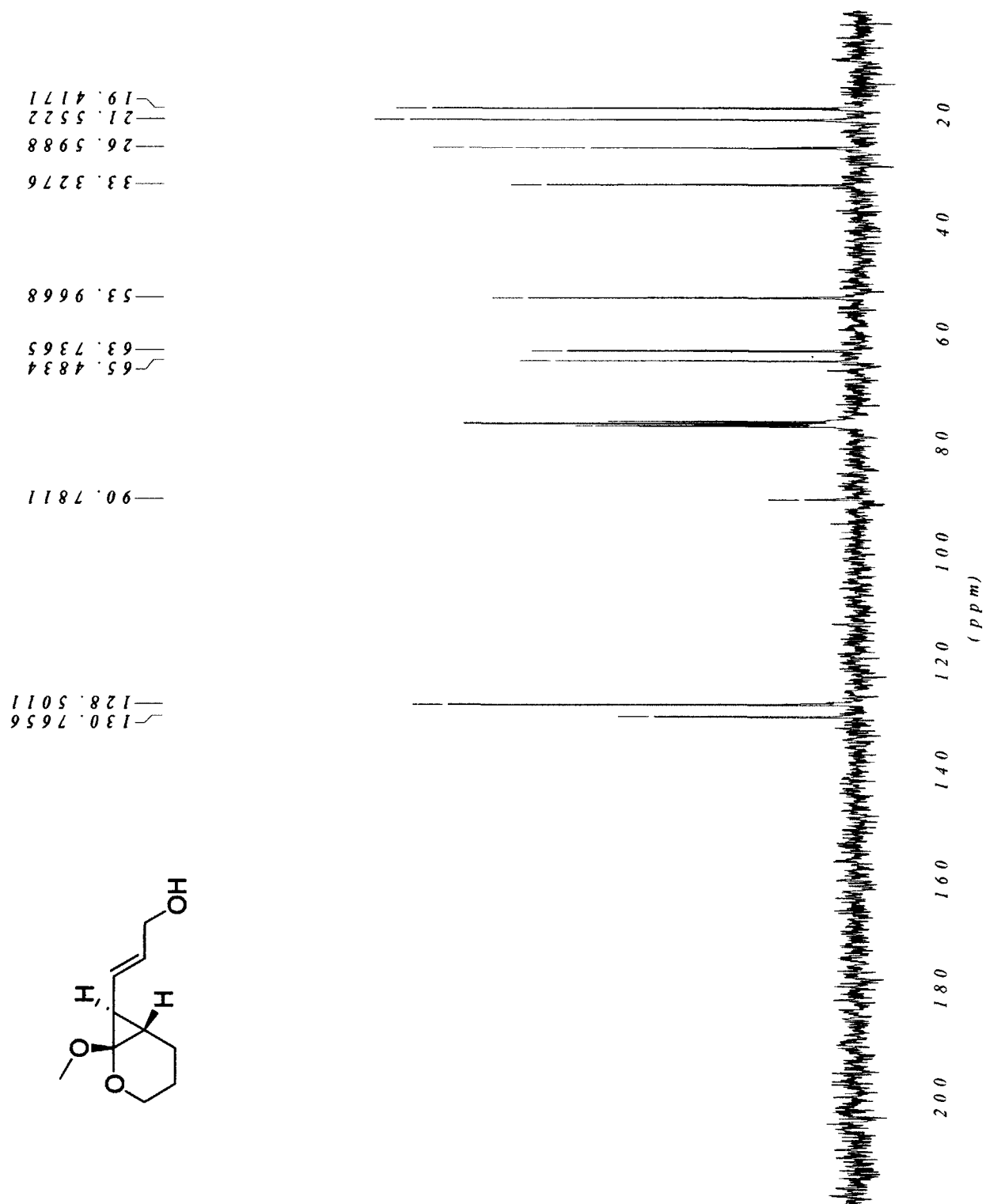
¹³C NMR of amide 3-189



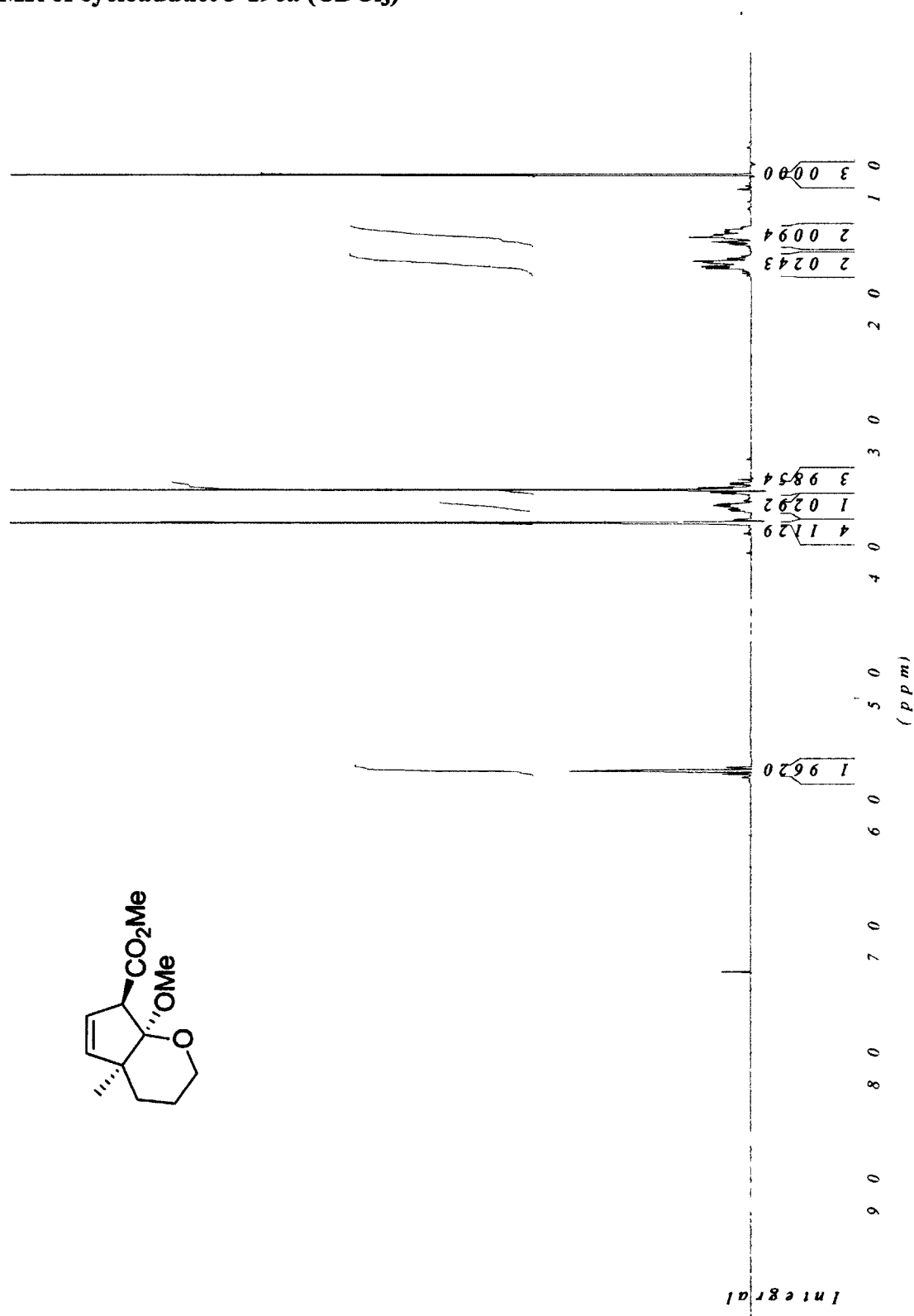
¹H NMR of cyclopropane 3-191



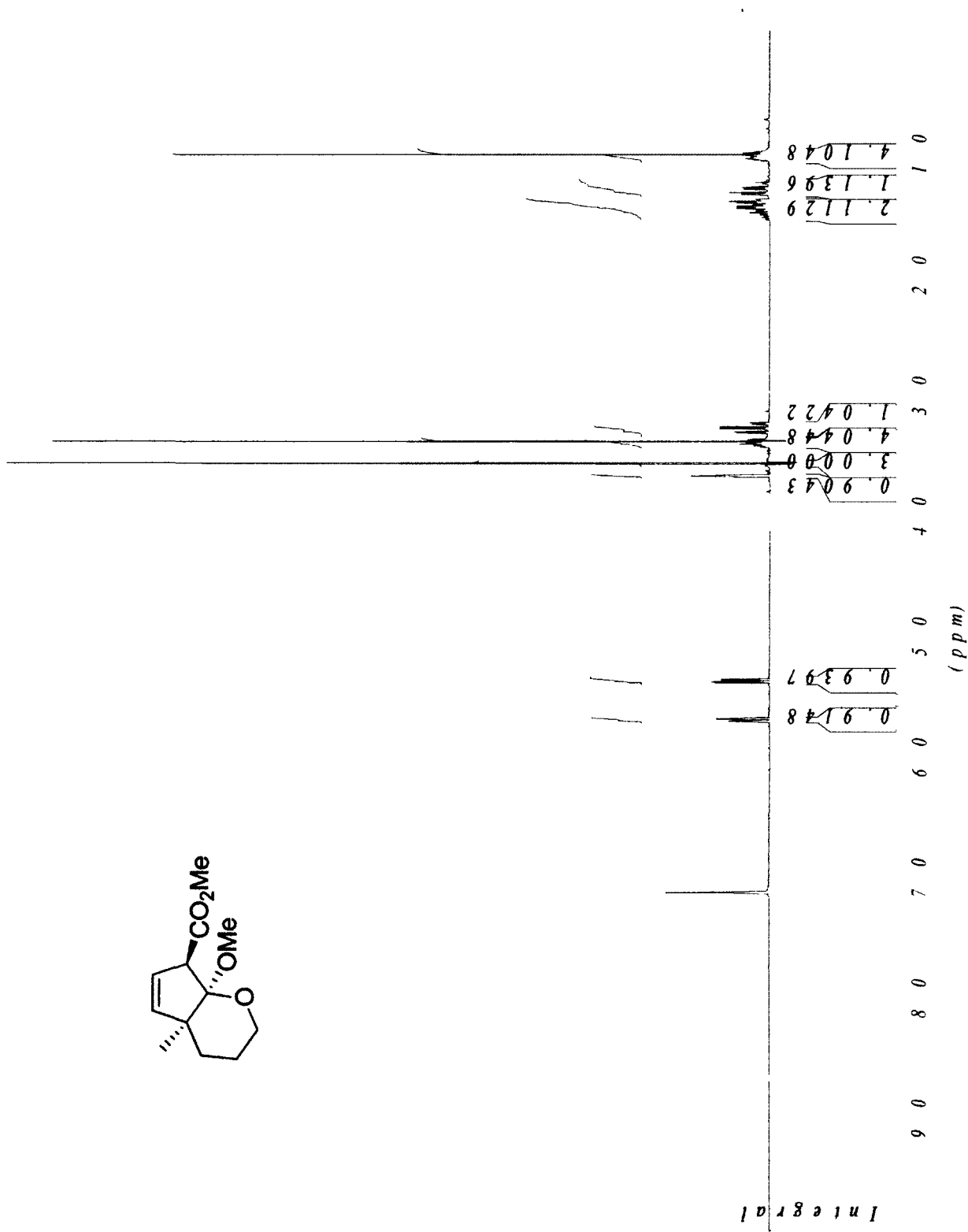
¹³C NMR of cyclopropane 3-191



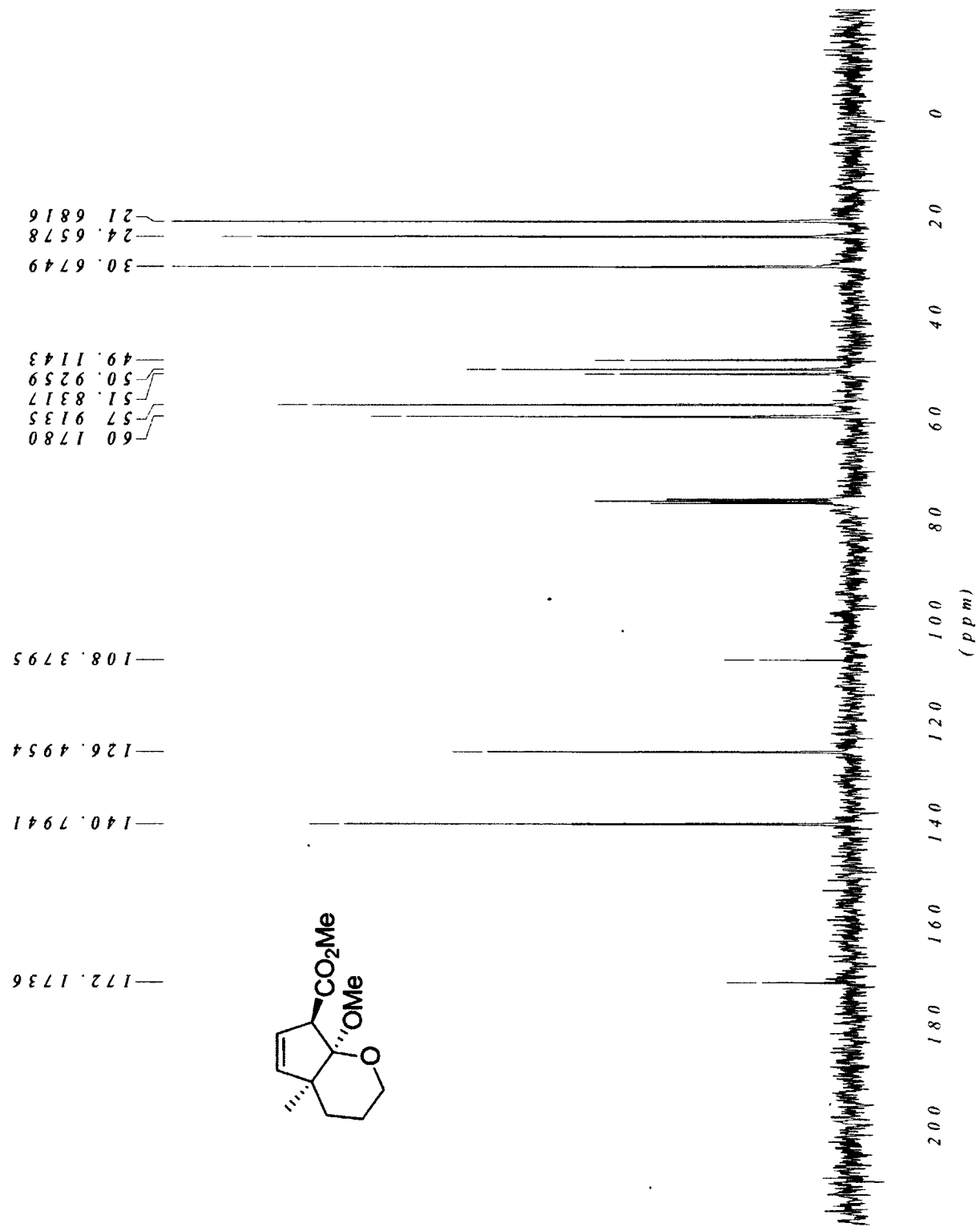
¹H NMR of cycloadduct 3-196a (CDCl₃)



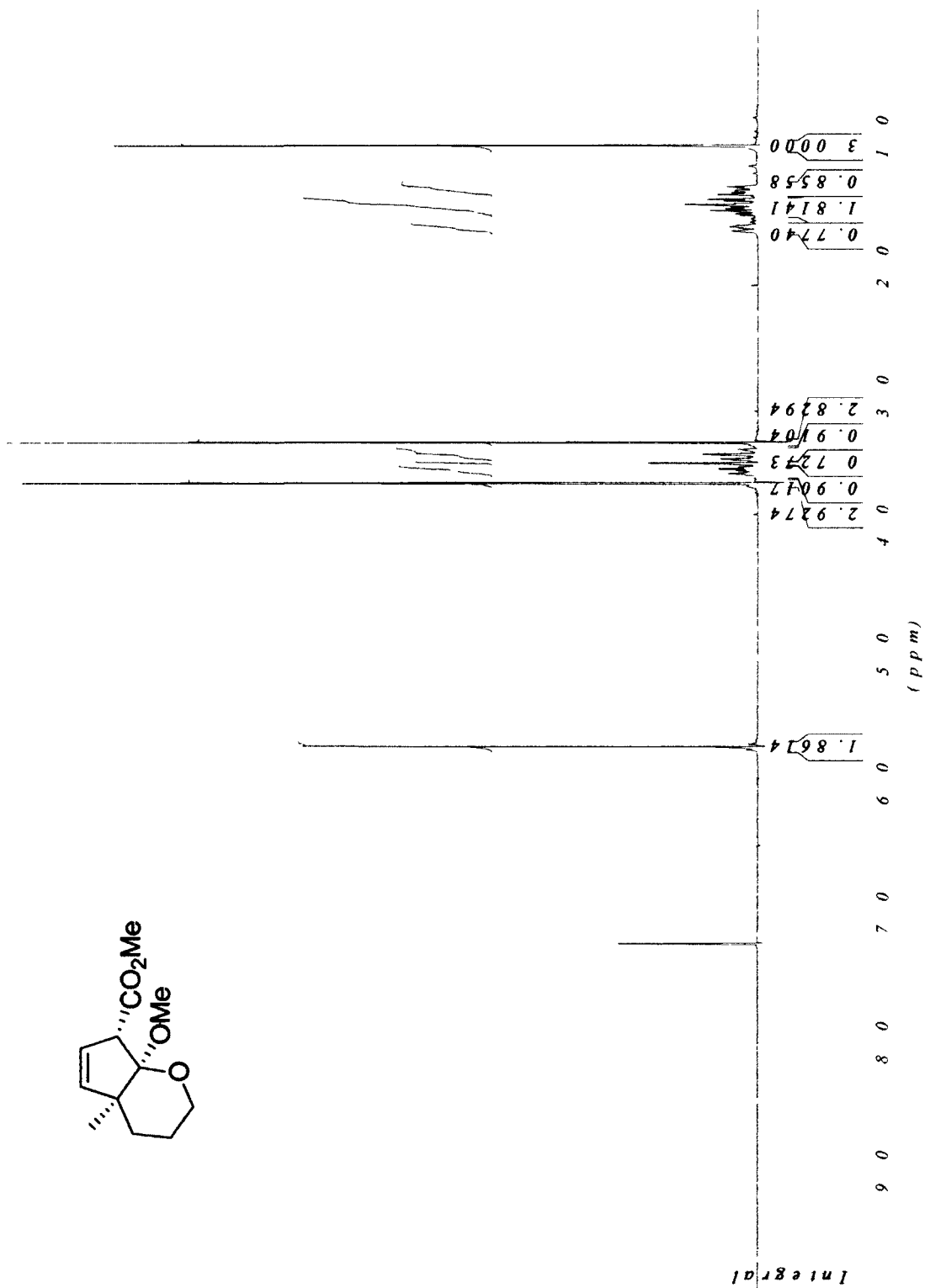
¹H NMR of cycloadduct 3-196a (C₆D₆)



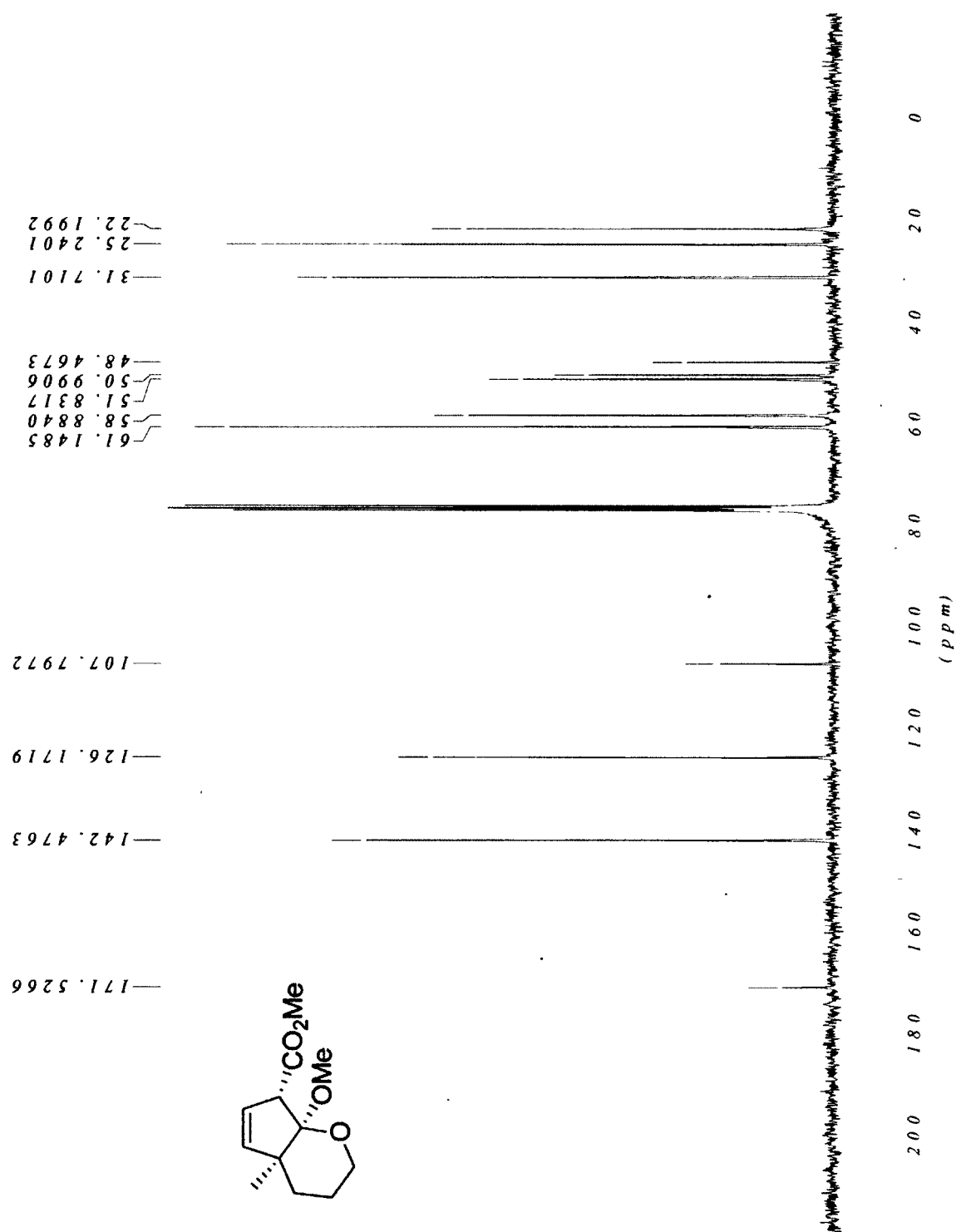
¹³C NMR of cycloadduct 3-196a (CDCl₃)



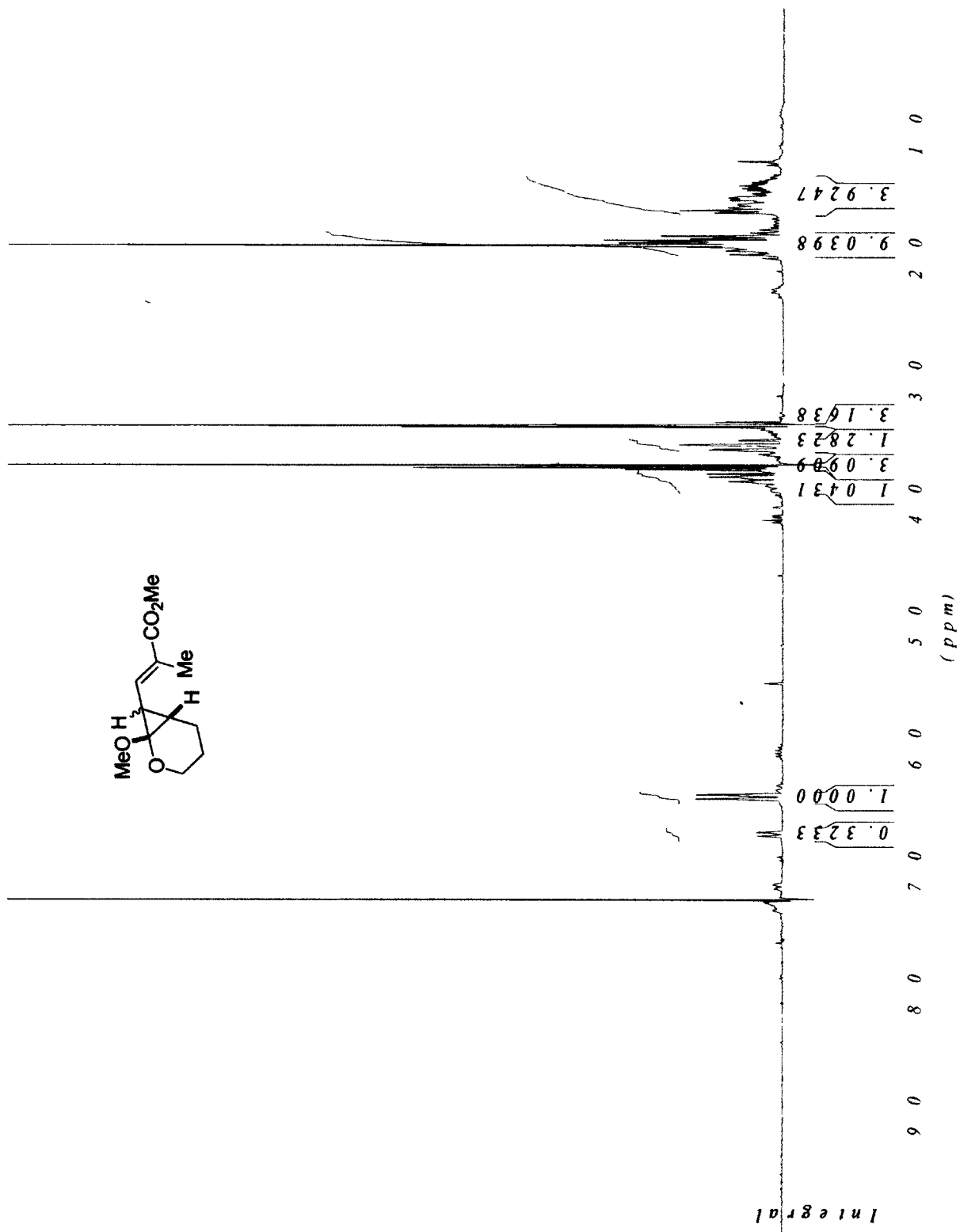
¹H NMR of cycloadduct 3-196b



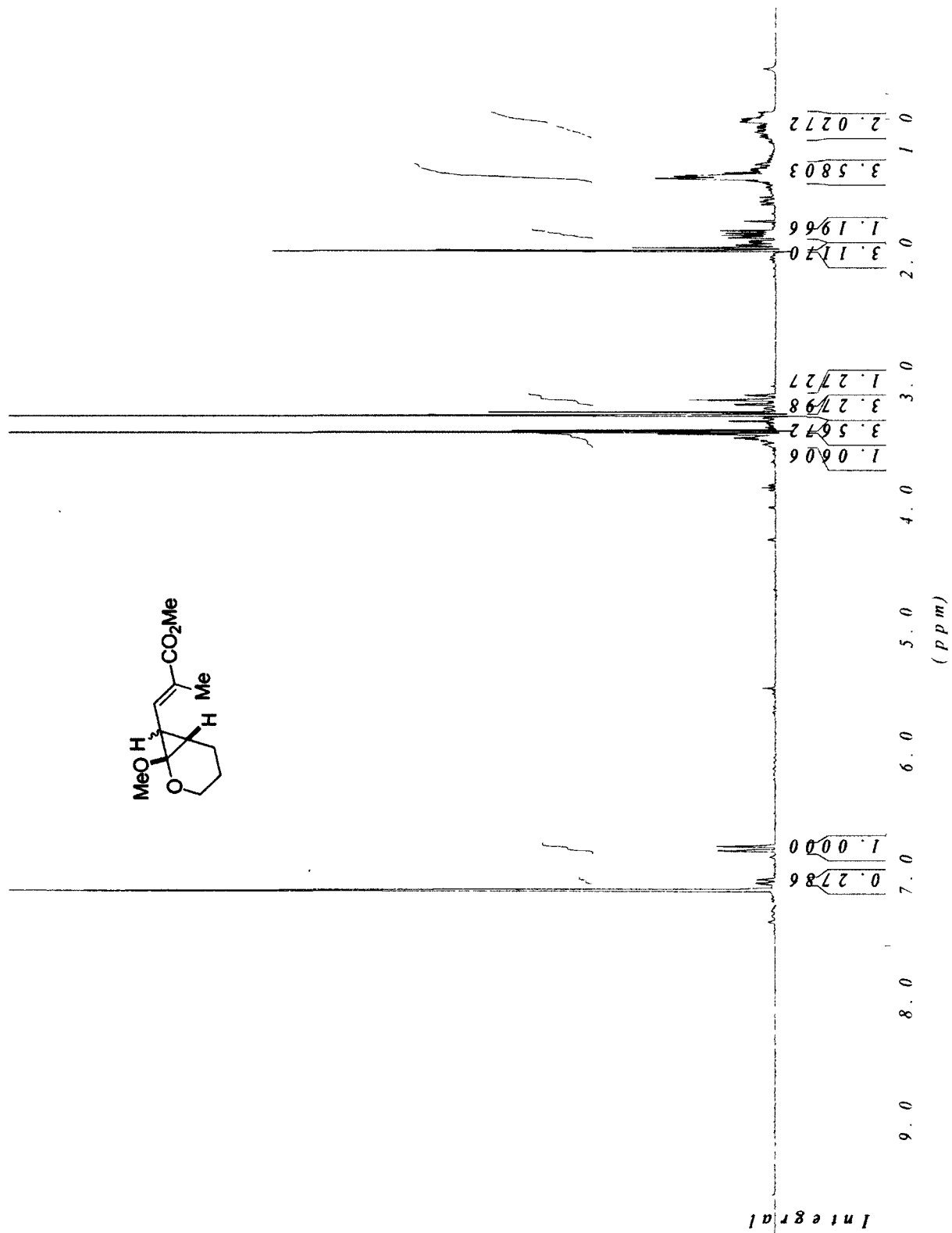
¹³C NMR of cycloadduct 3-196b



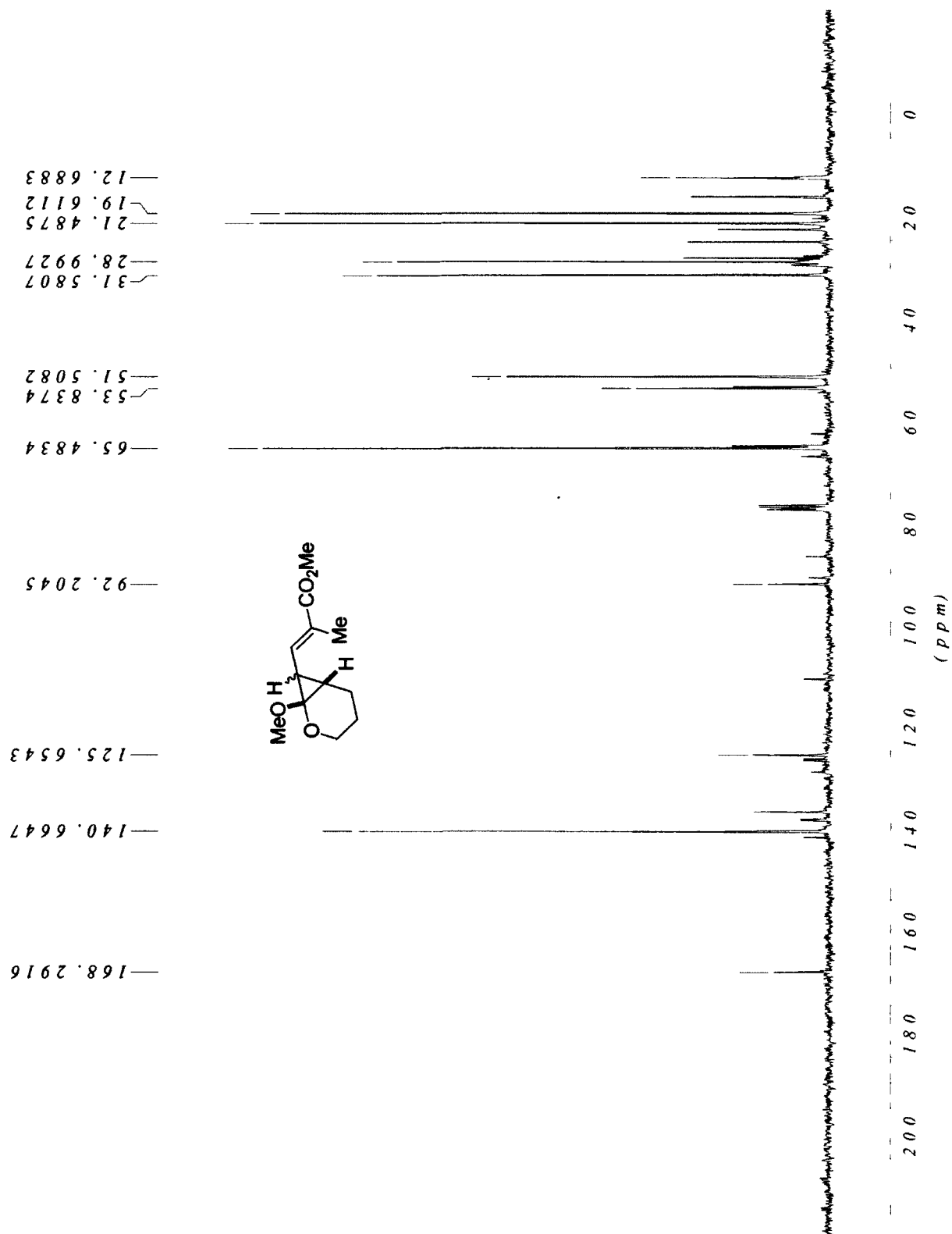
Crude ¹H NMR of cyclopropane 3-197 (CDCl₃)



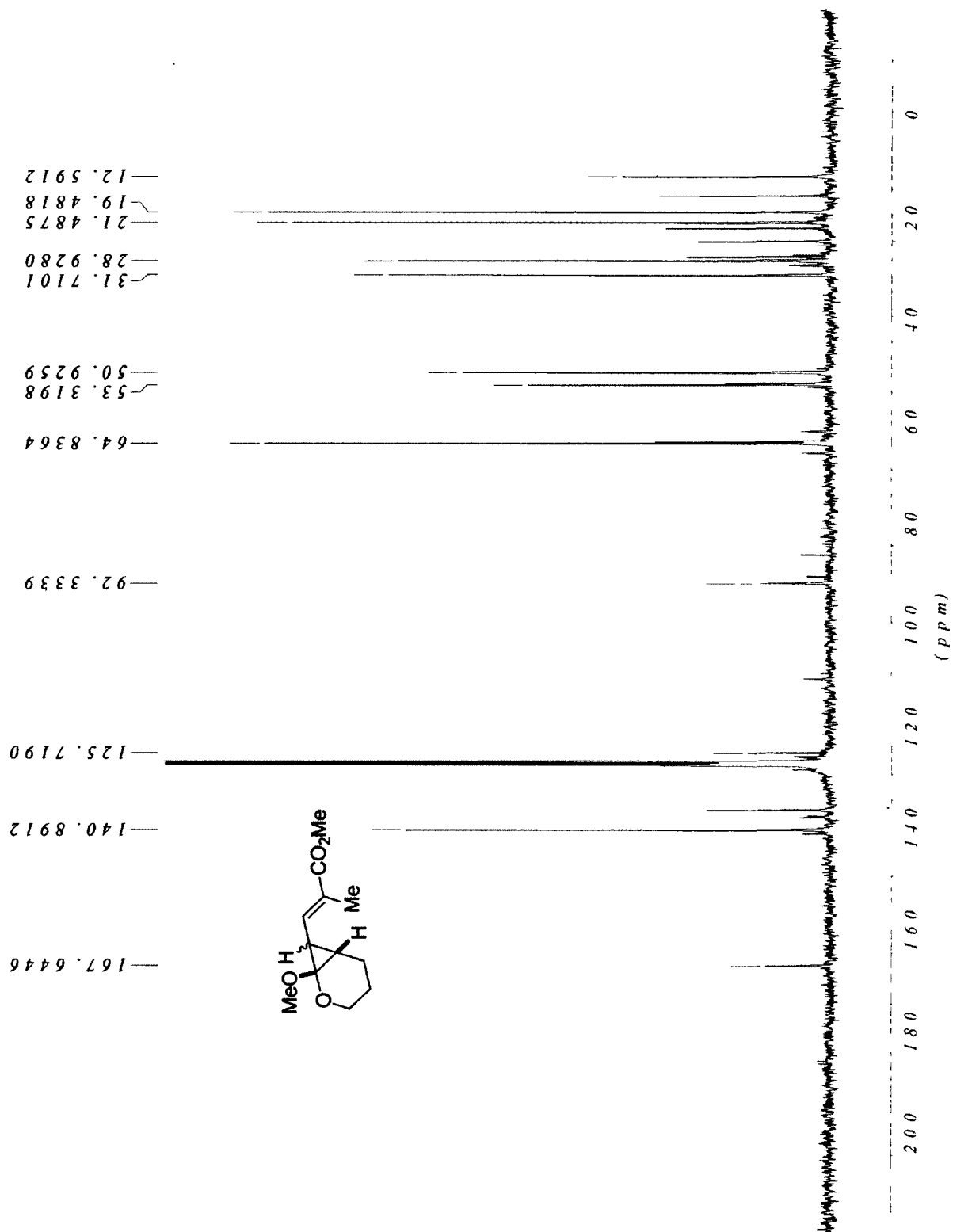
Crude ^1H NMR of cyclopropane 3-197 (C_6D_6)



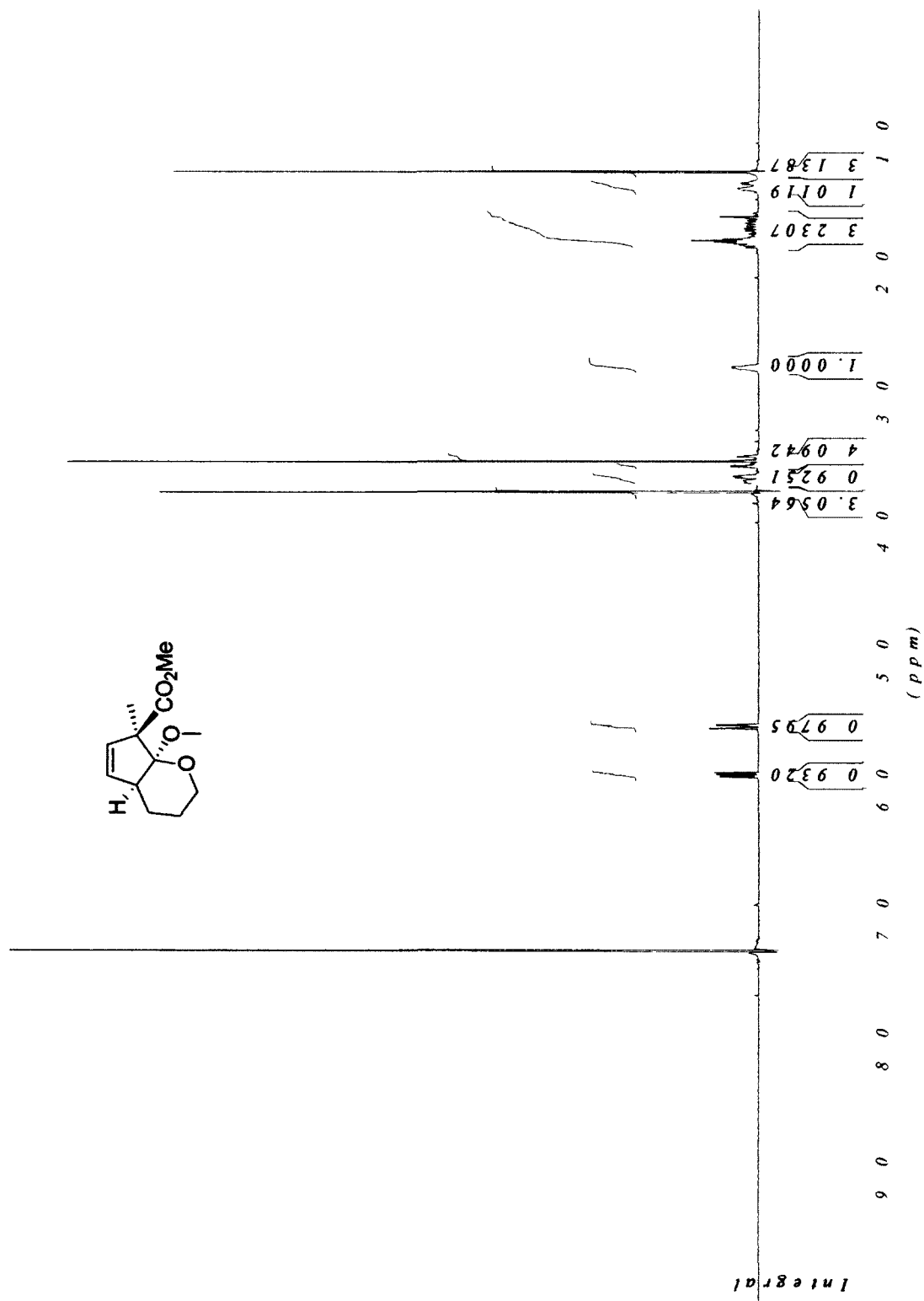
Crude ^{13}C NMR of cyclopropane 3-197 (CDCl_3)



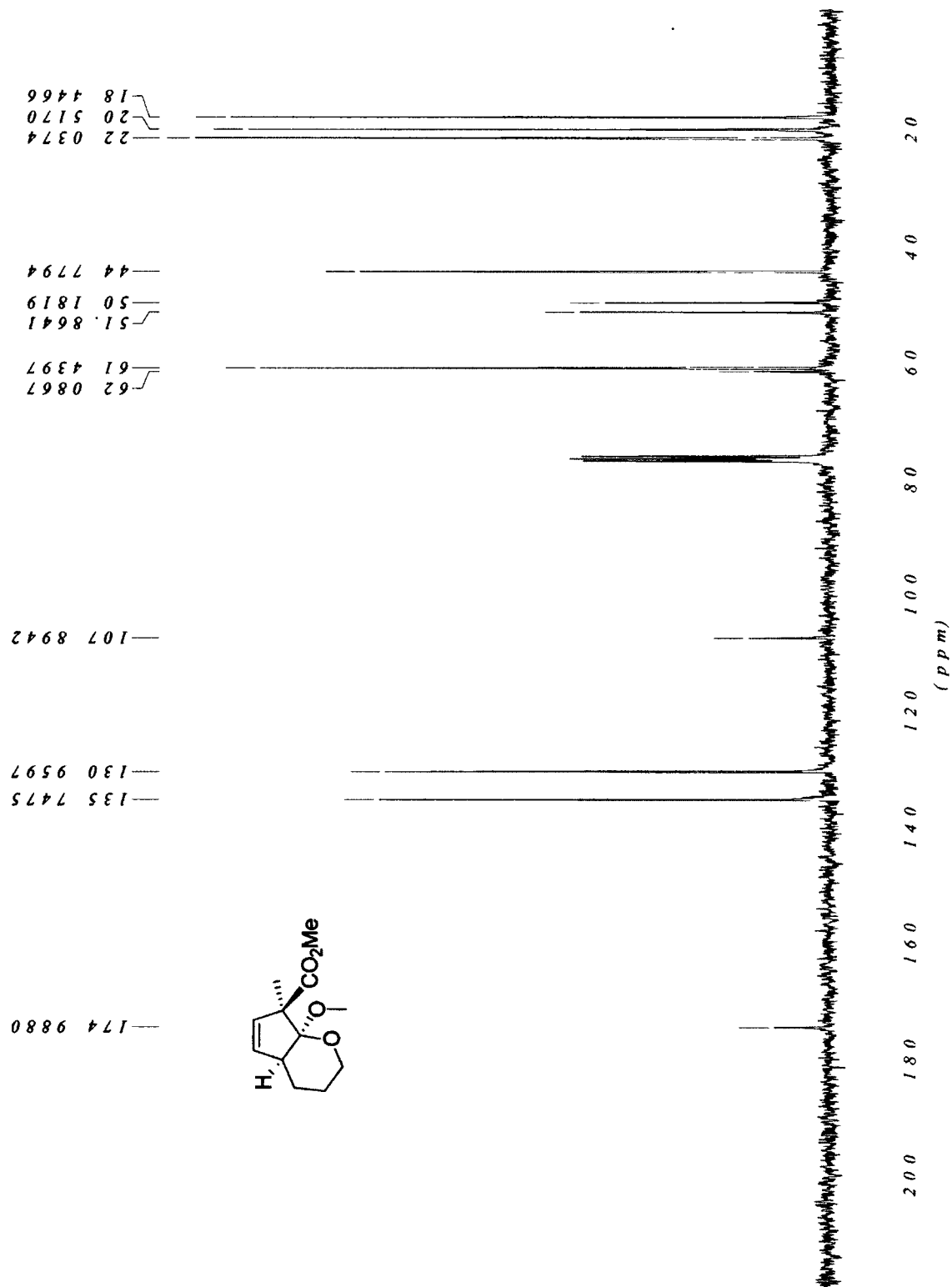
Crude ^{13}C NMR of cyclopropane 3-197 (C_6D_6)



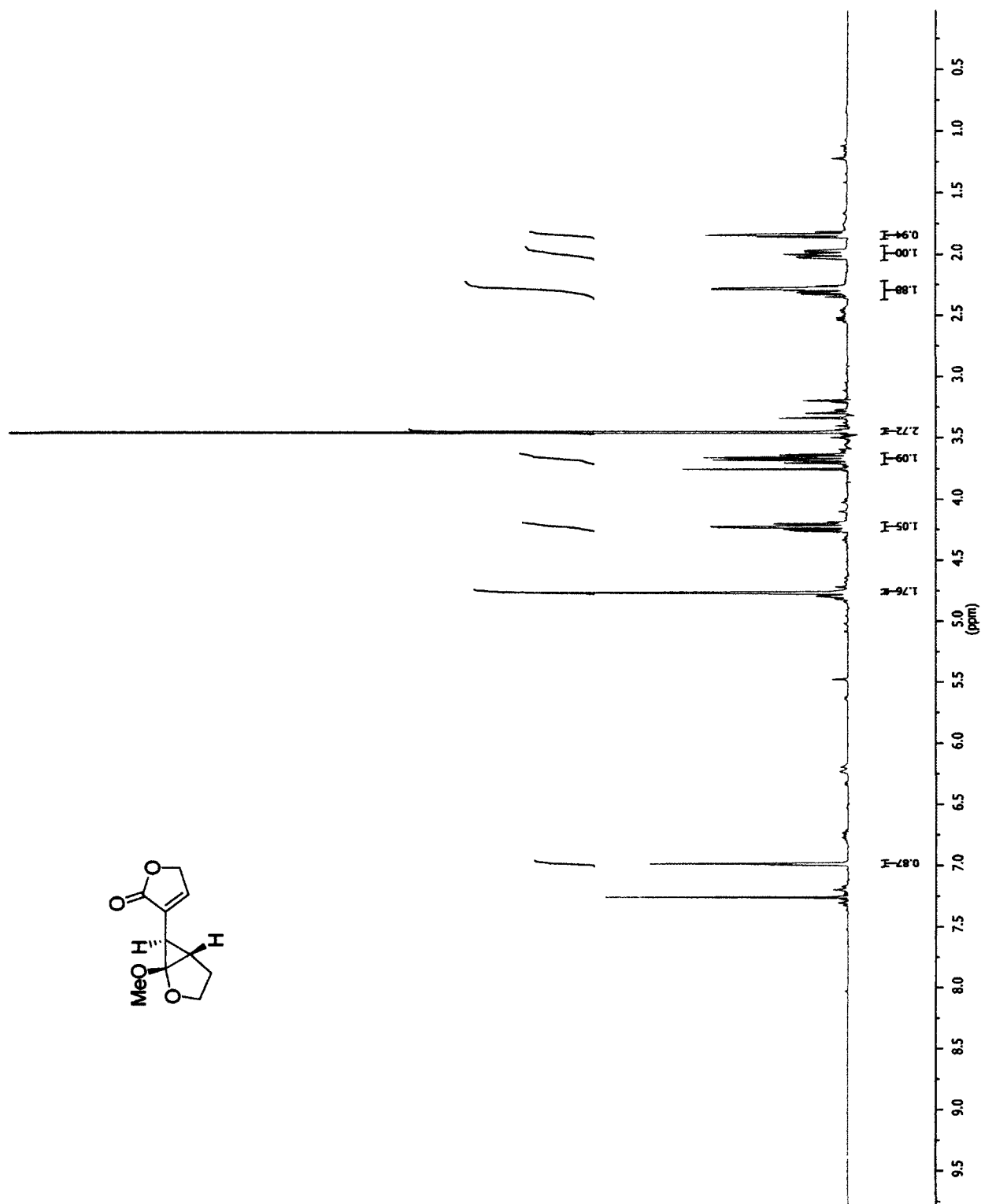
¹H NMR of cycloadduct 3-198a



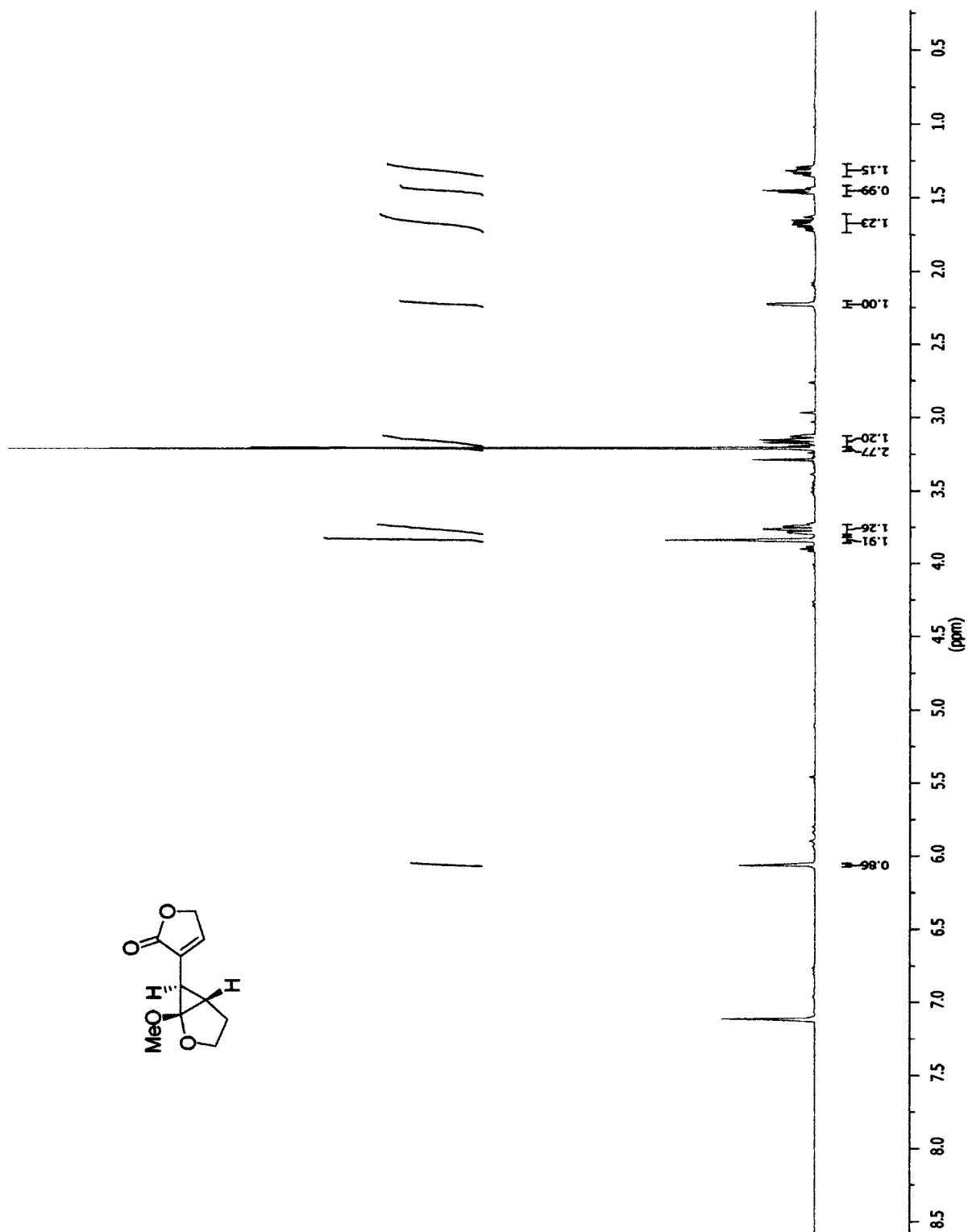
¹³C NMR of cycloadduct 3-198a



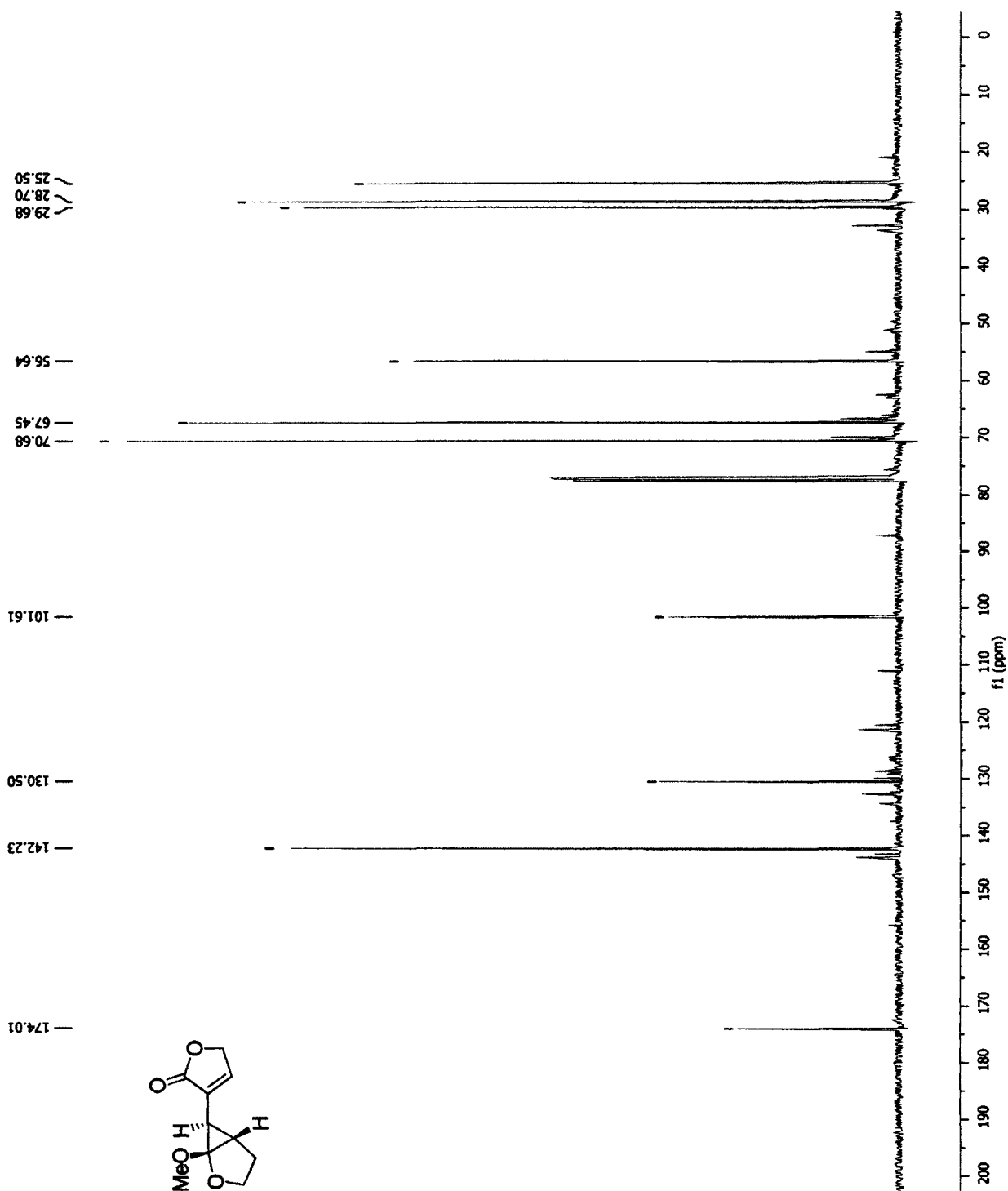
¹H NMR of cyclopropane 3-199 (CDCl₃)



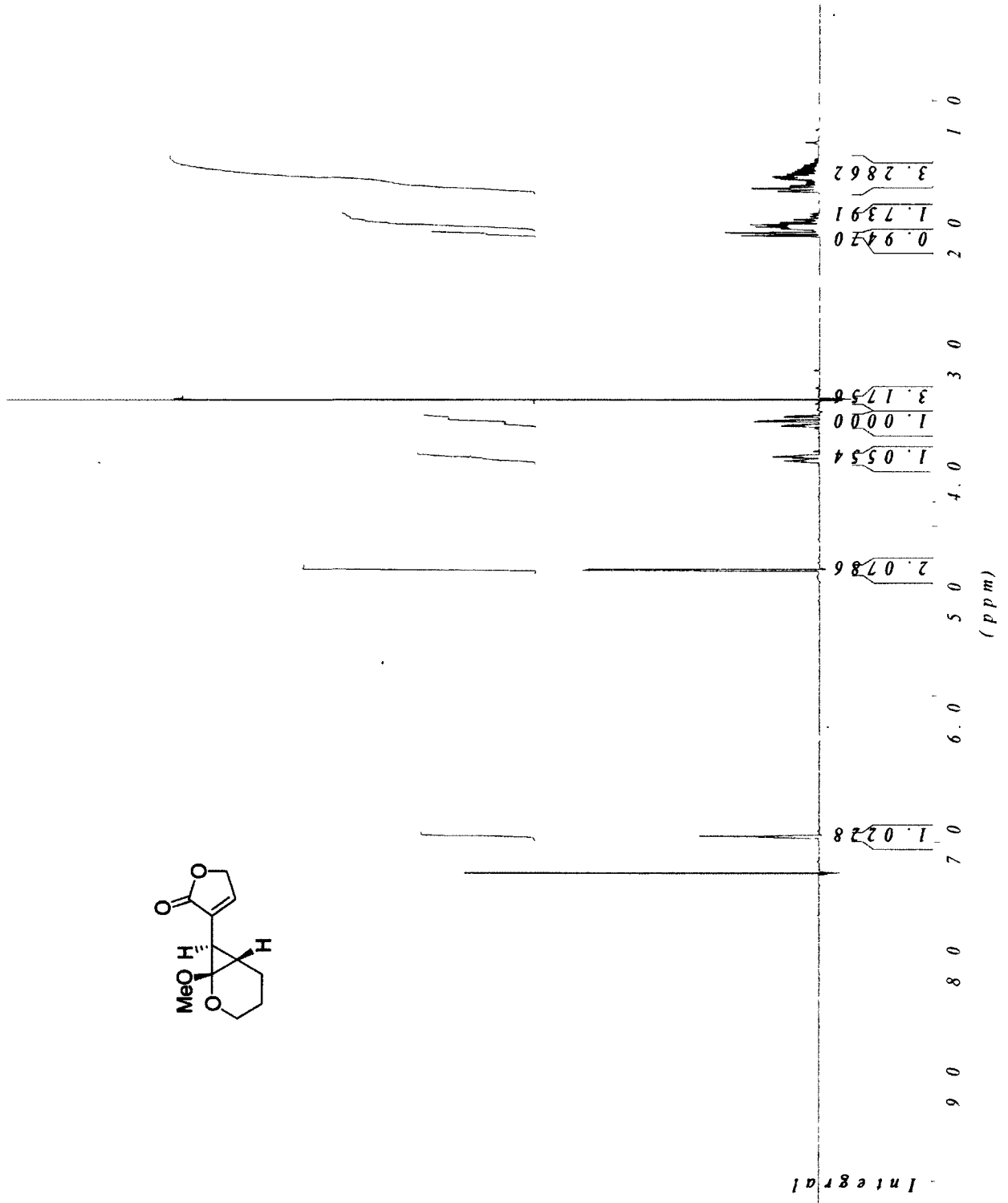
¹H NMR of cyclopropane 3-199 (C₆D₆)



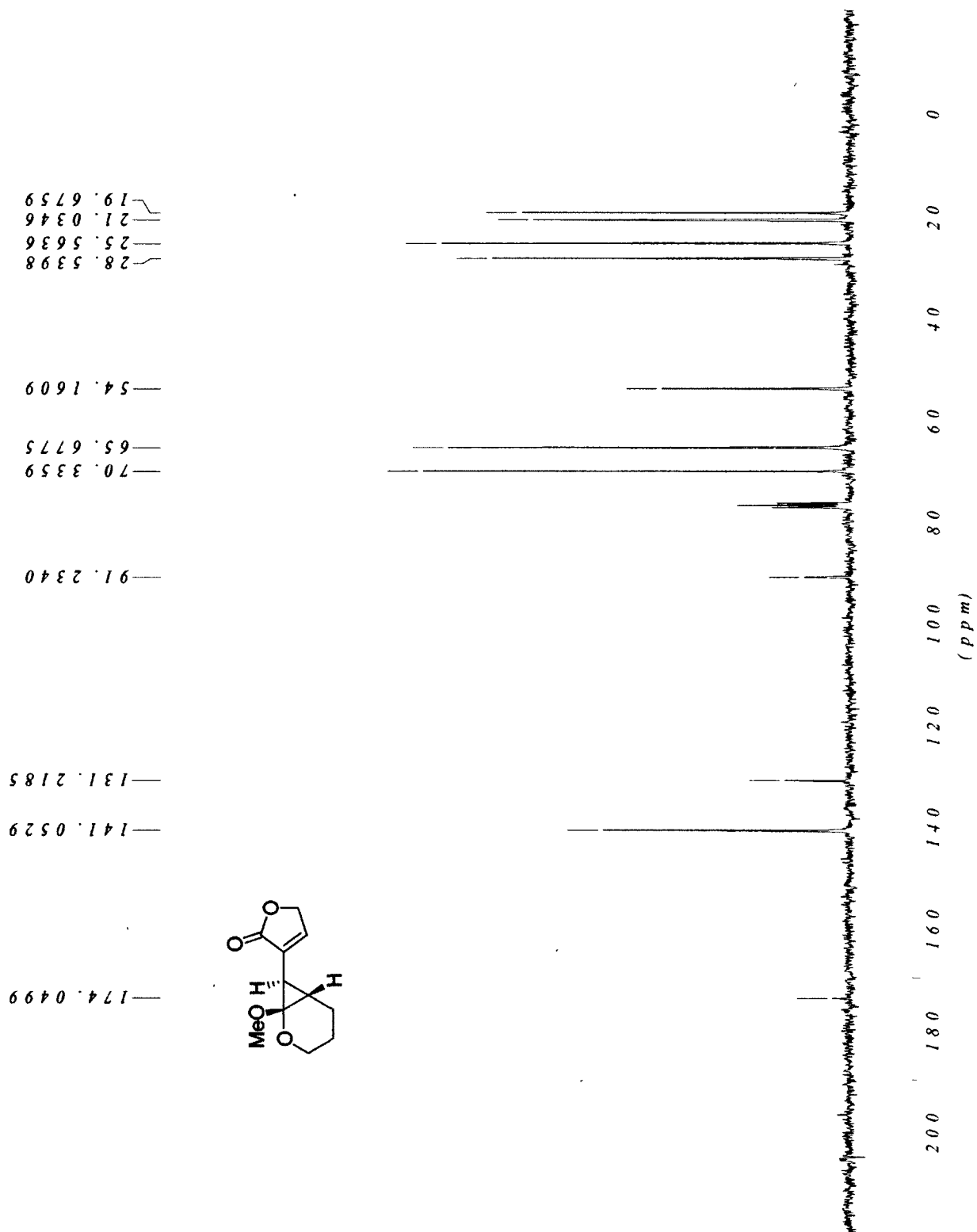
¹³C NMR of cyclopropane 3-199 (CDCl₃)



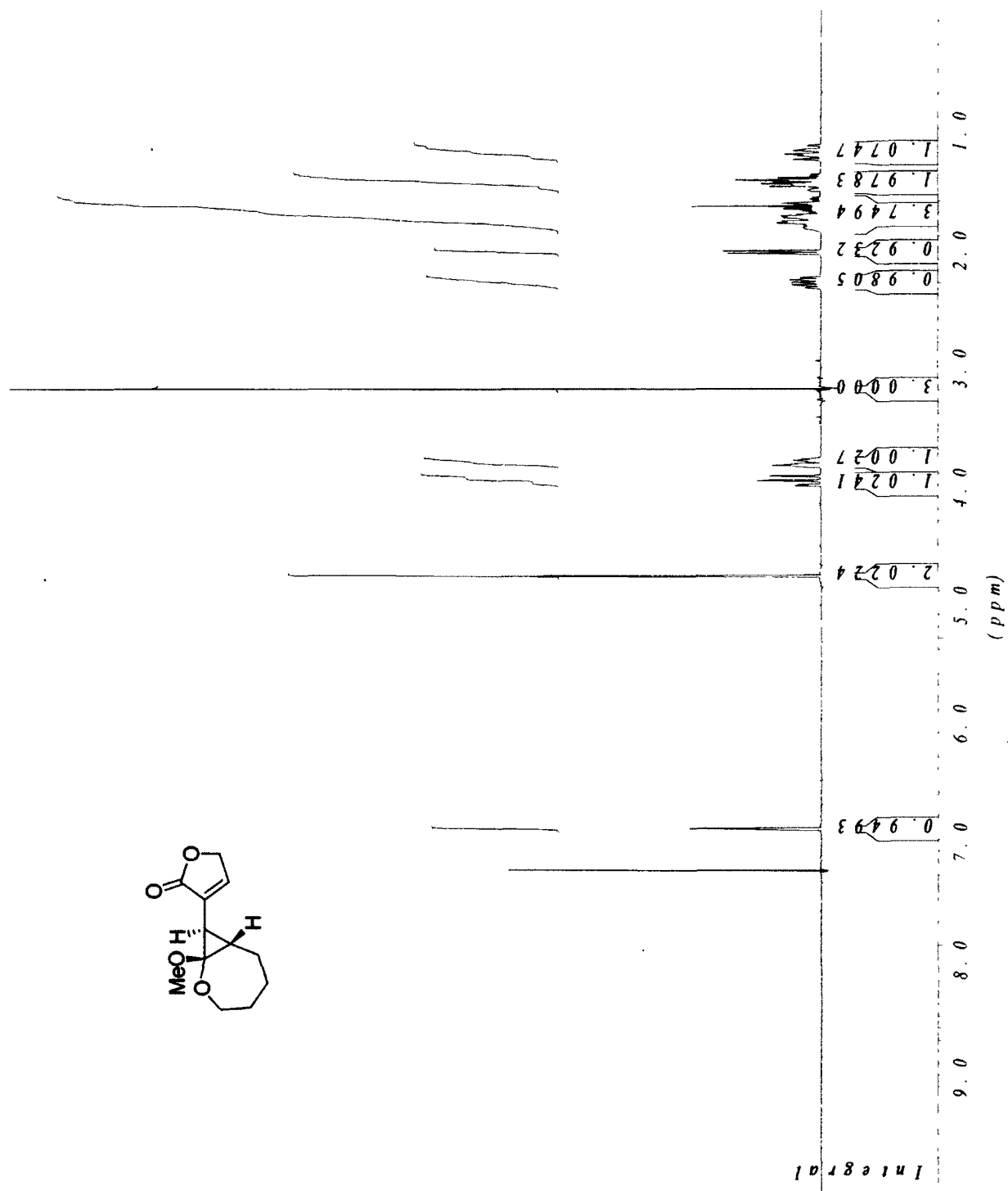
¹H NMR of cyclopropane 3-200



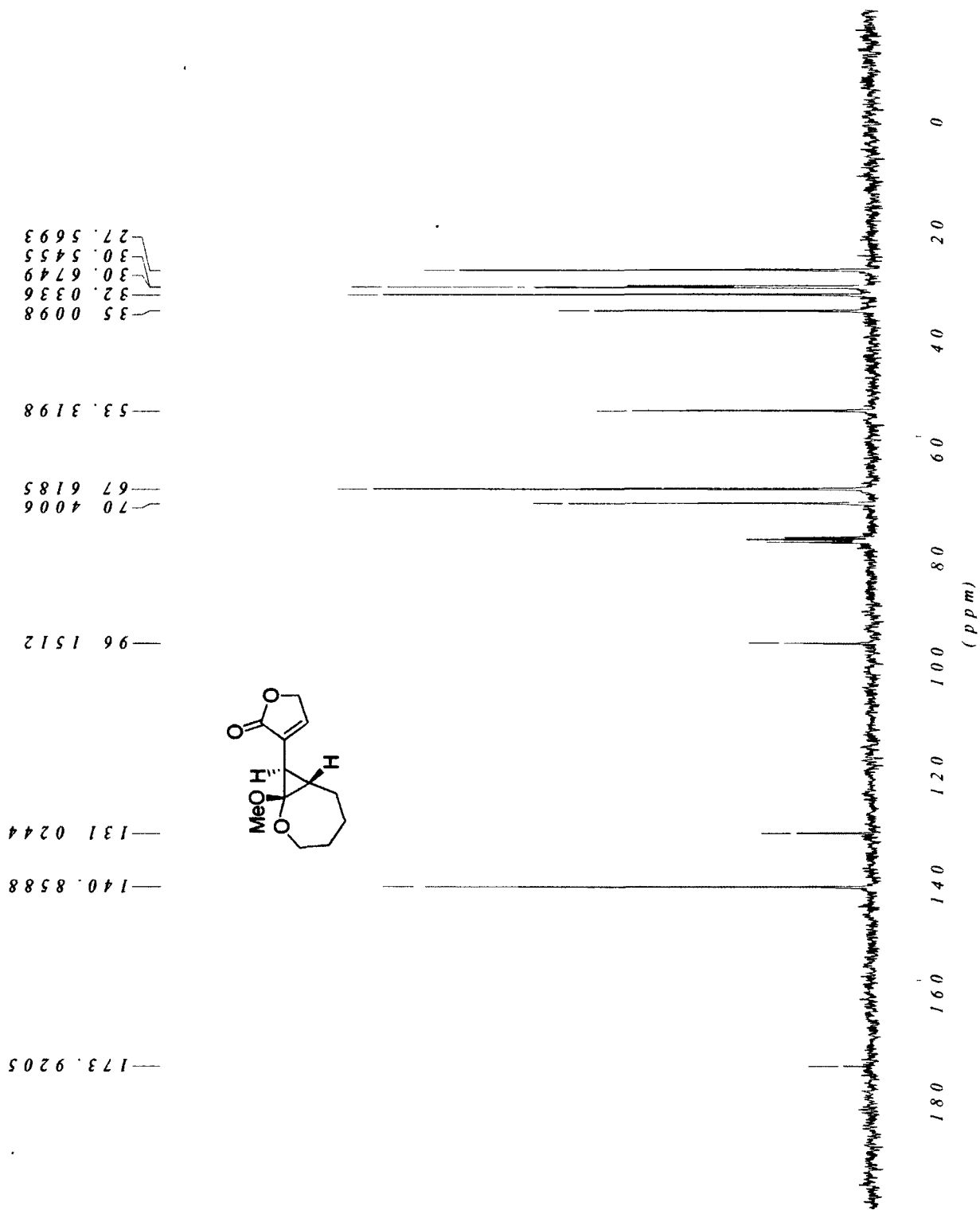
¹³C NMR of cyclopropane 3-200



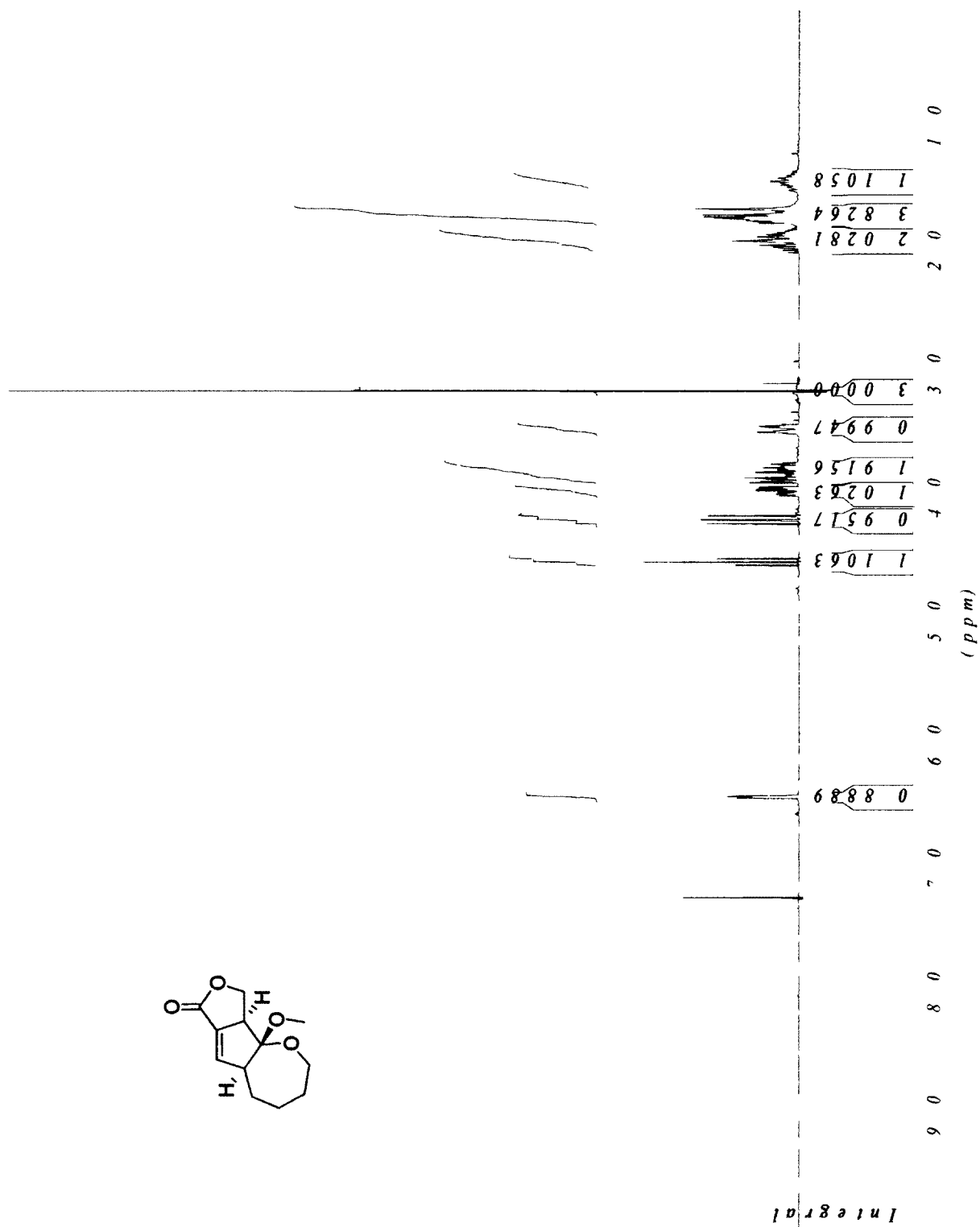
¹H NMR of cyclopropane 3-201



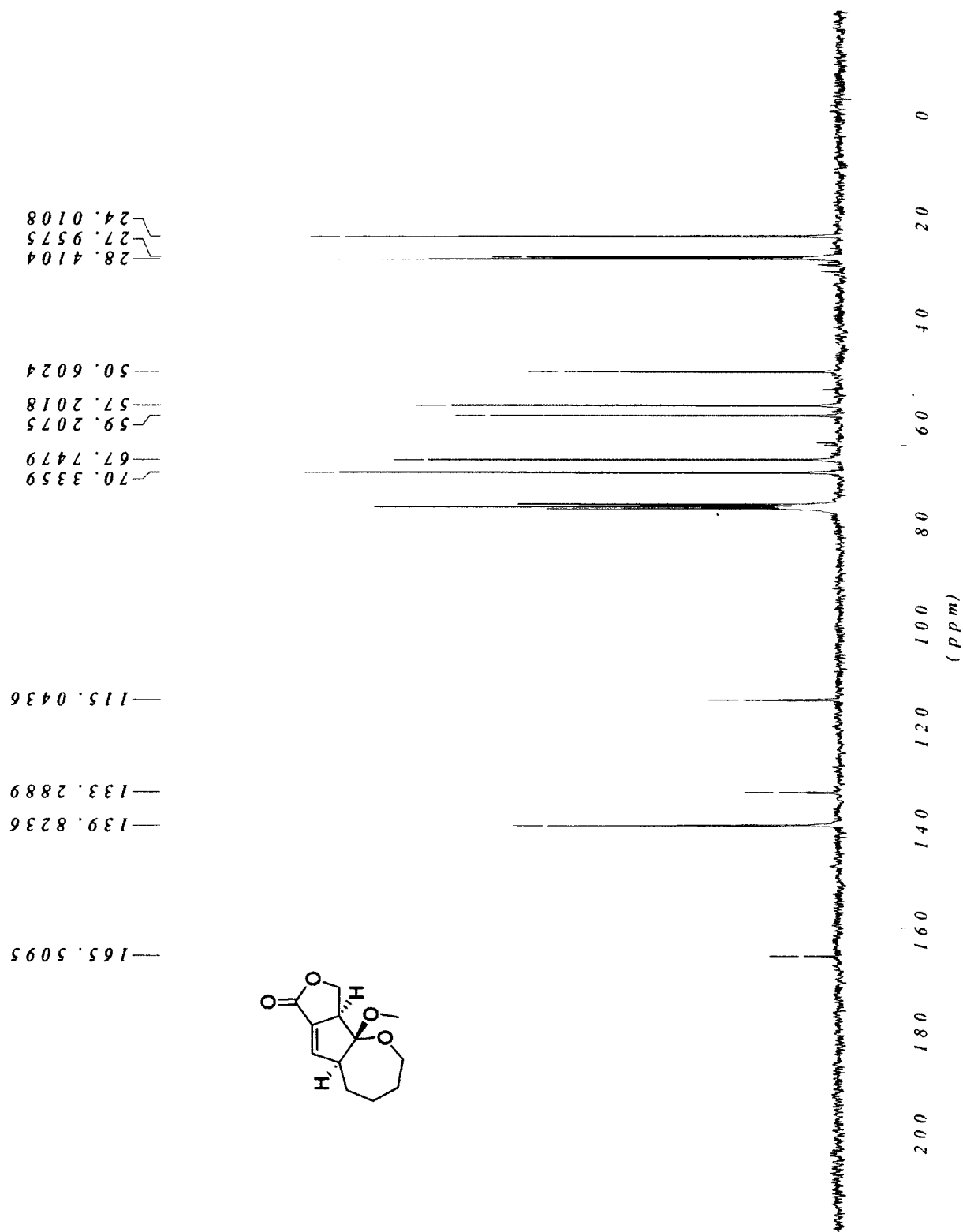
¹³C NMR of cyclopropane 3-201



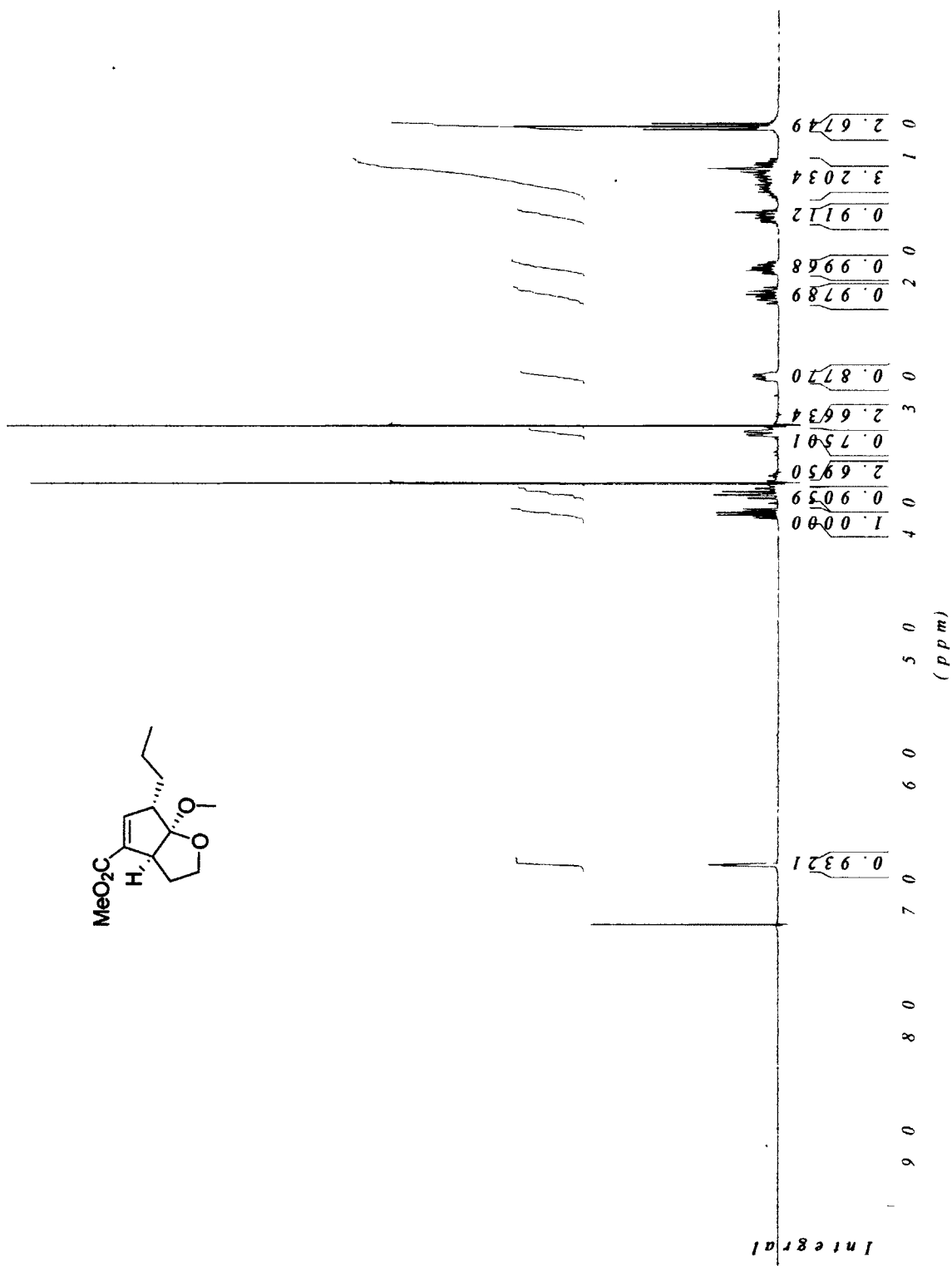
¹H NMR of cycloadduct 3-202



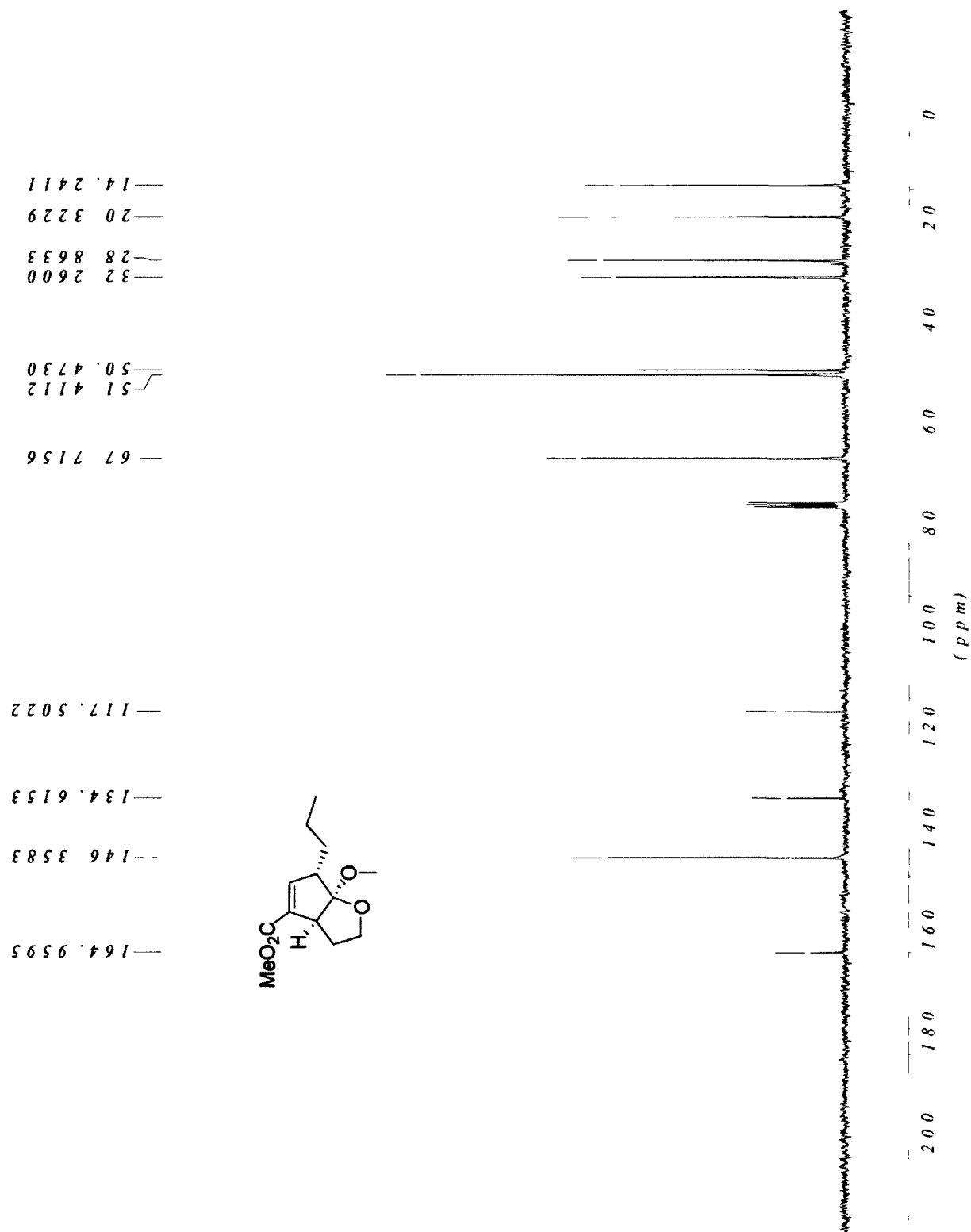
¹³C NMR of cycloadduct 3-202

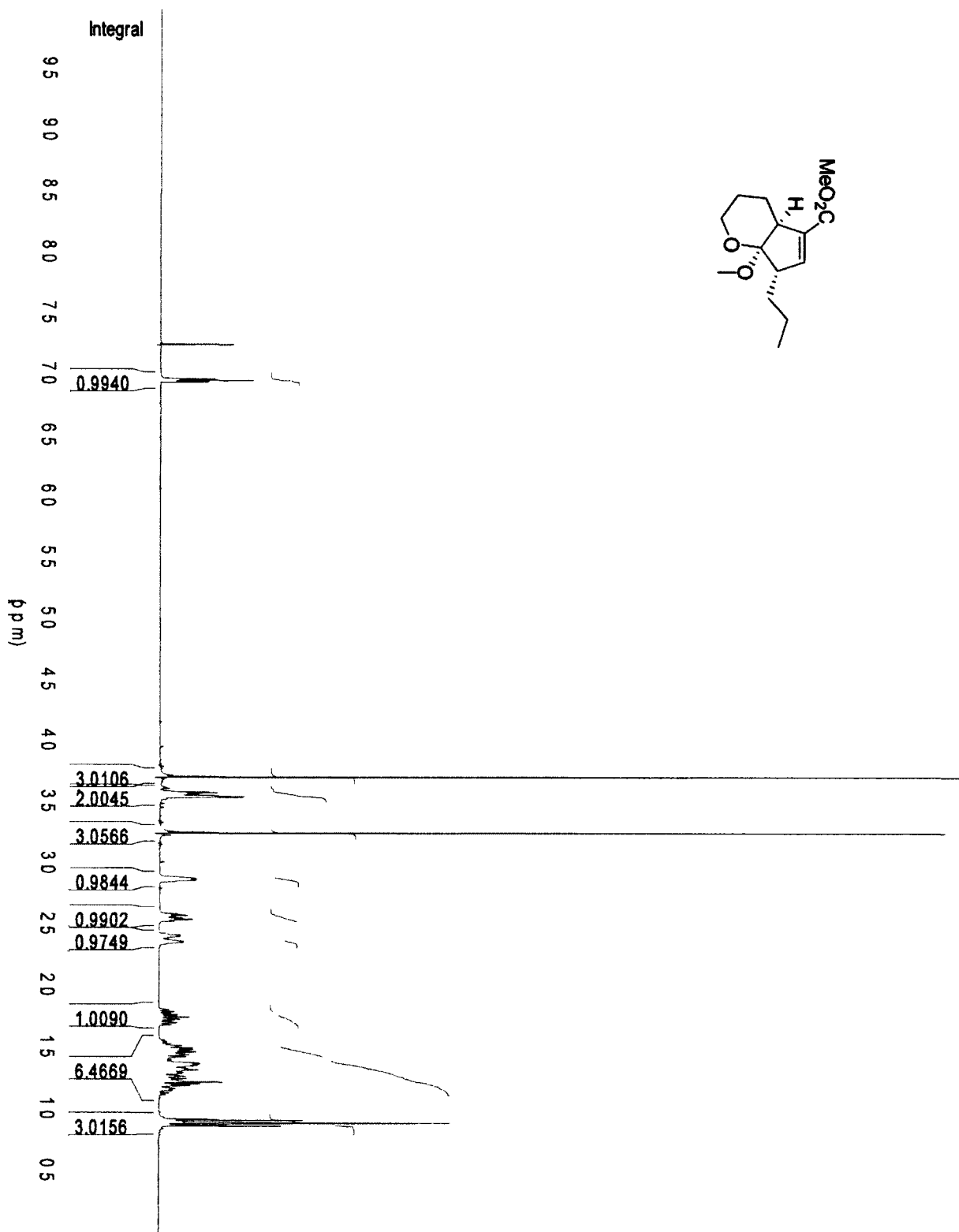


¹H NMR of cycloadduct 3-203



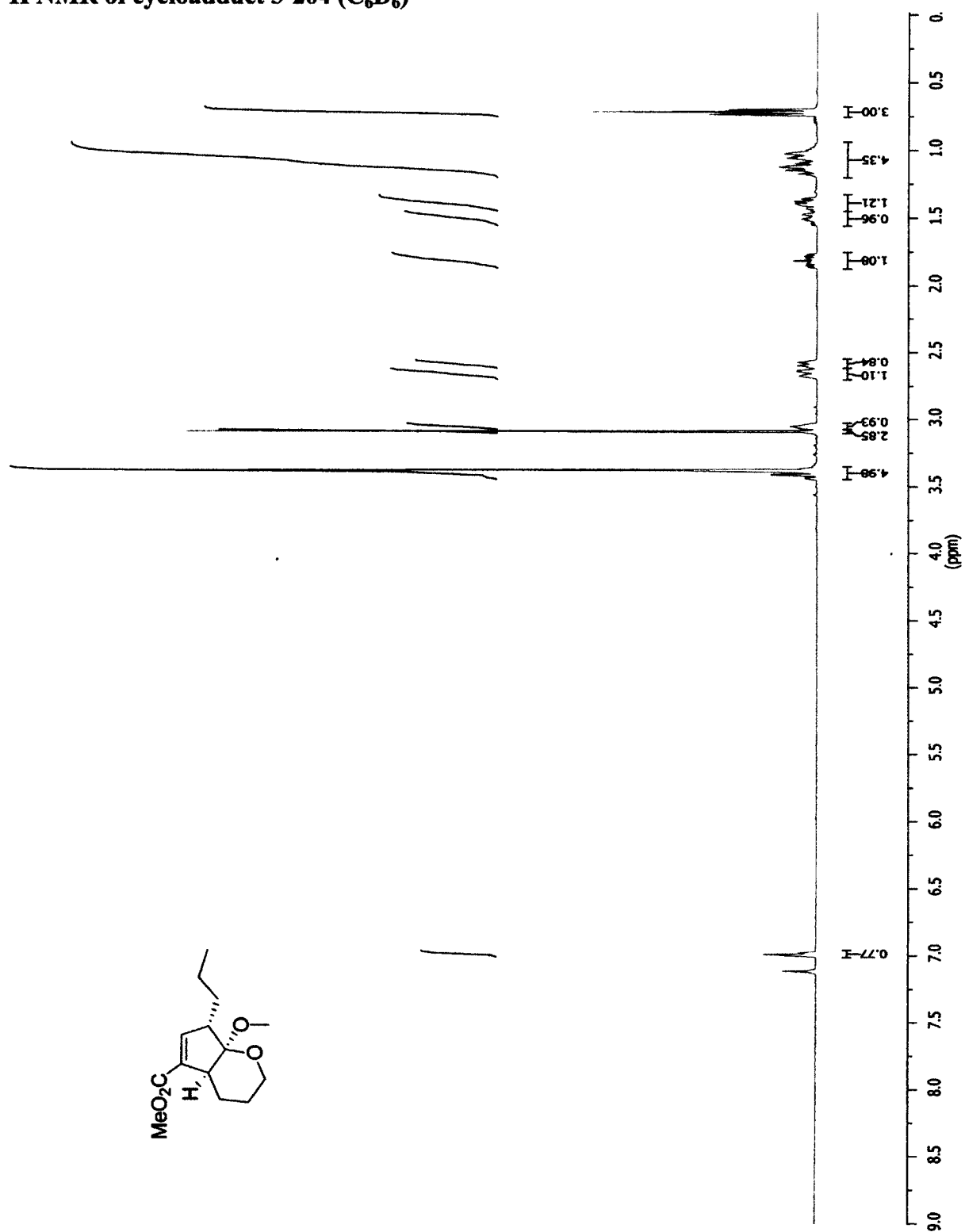
¹³C NMR of cycloadduct 3-203



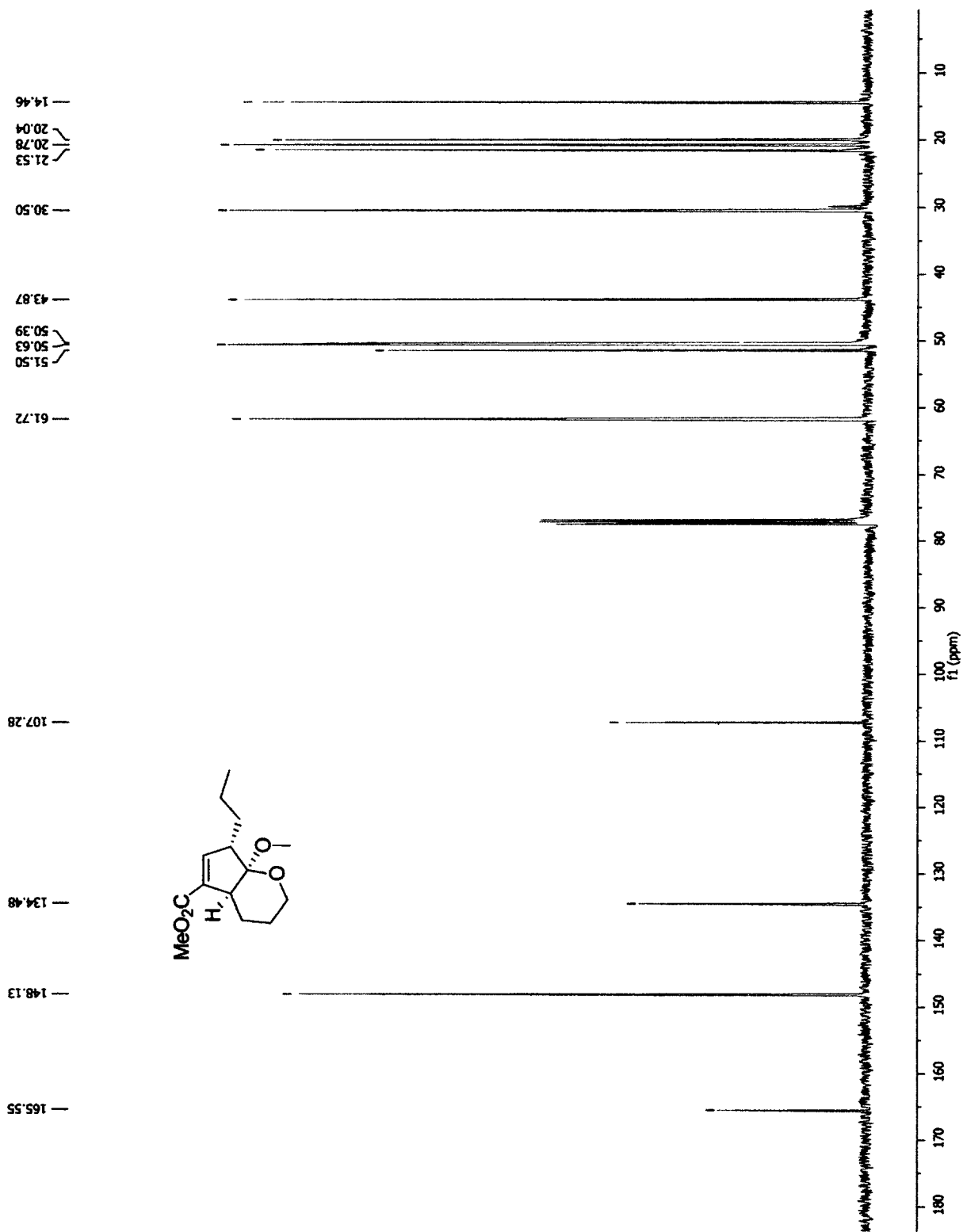


¹H NMR of cycloadduct 3-204 (CDCl₃)

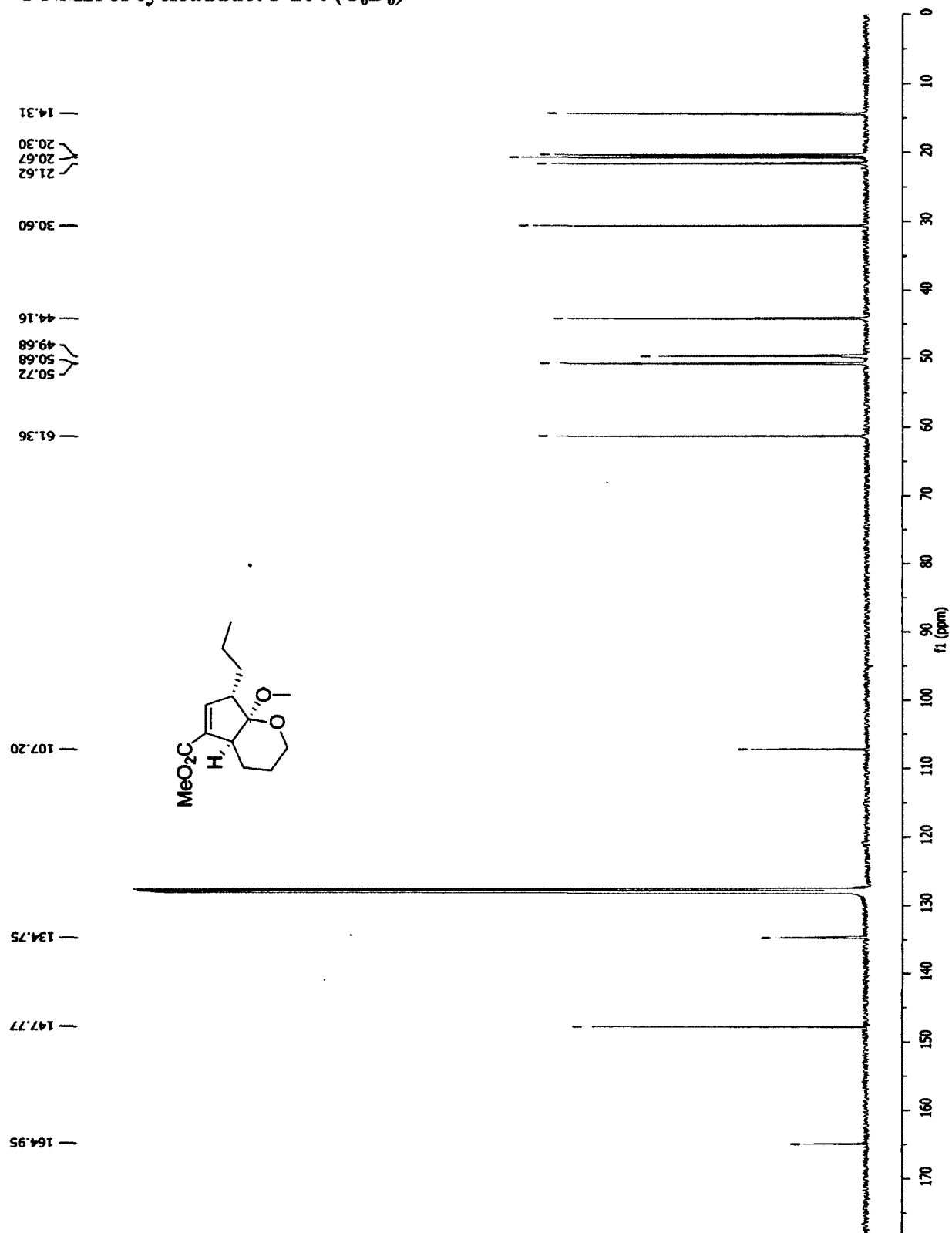
¹H NMR of cycloadduct 3-204 (C₆D₆)



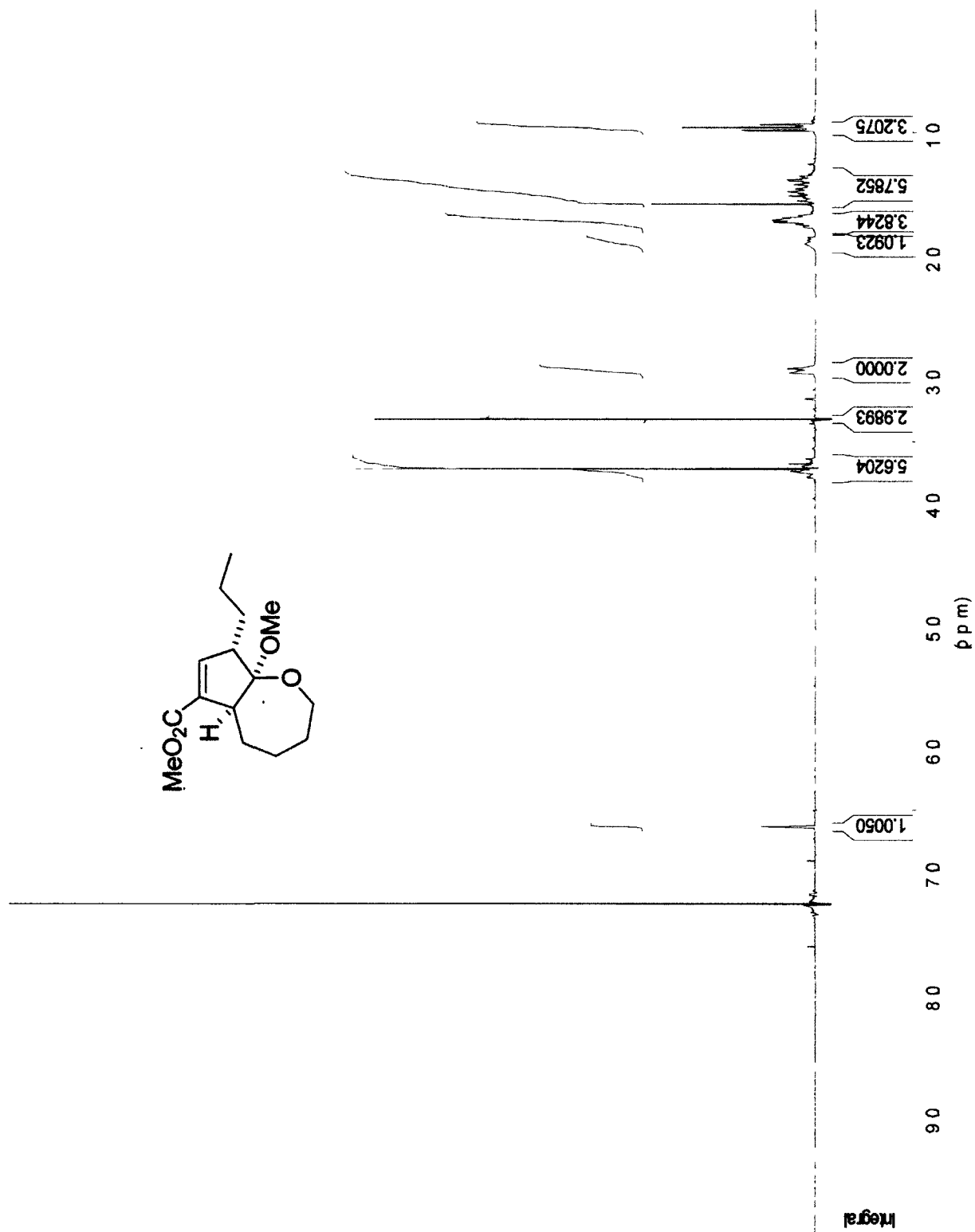
¹³C NMR of cycloadduct 3-204 (CDCl₃)



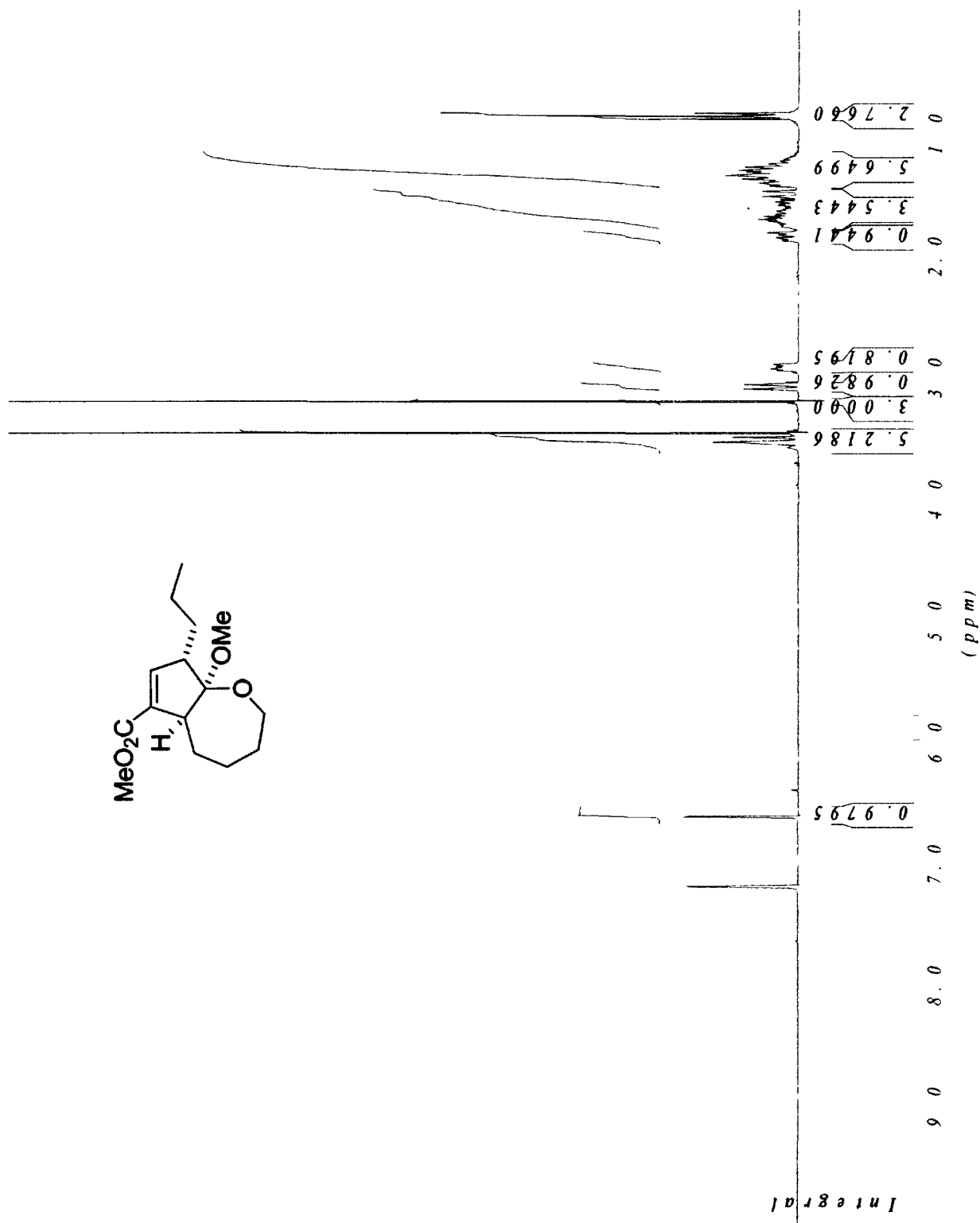
¹³C NMR of cycloadduct 3-204 (C₆D₆)

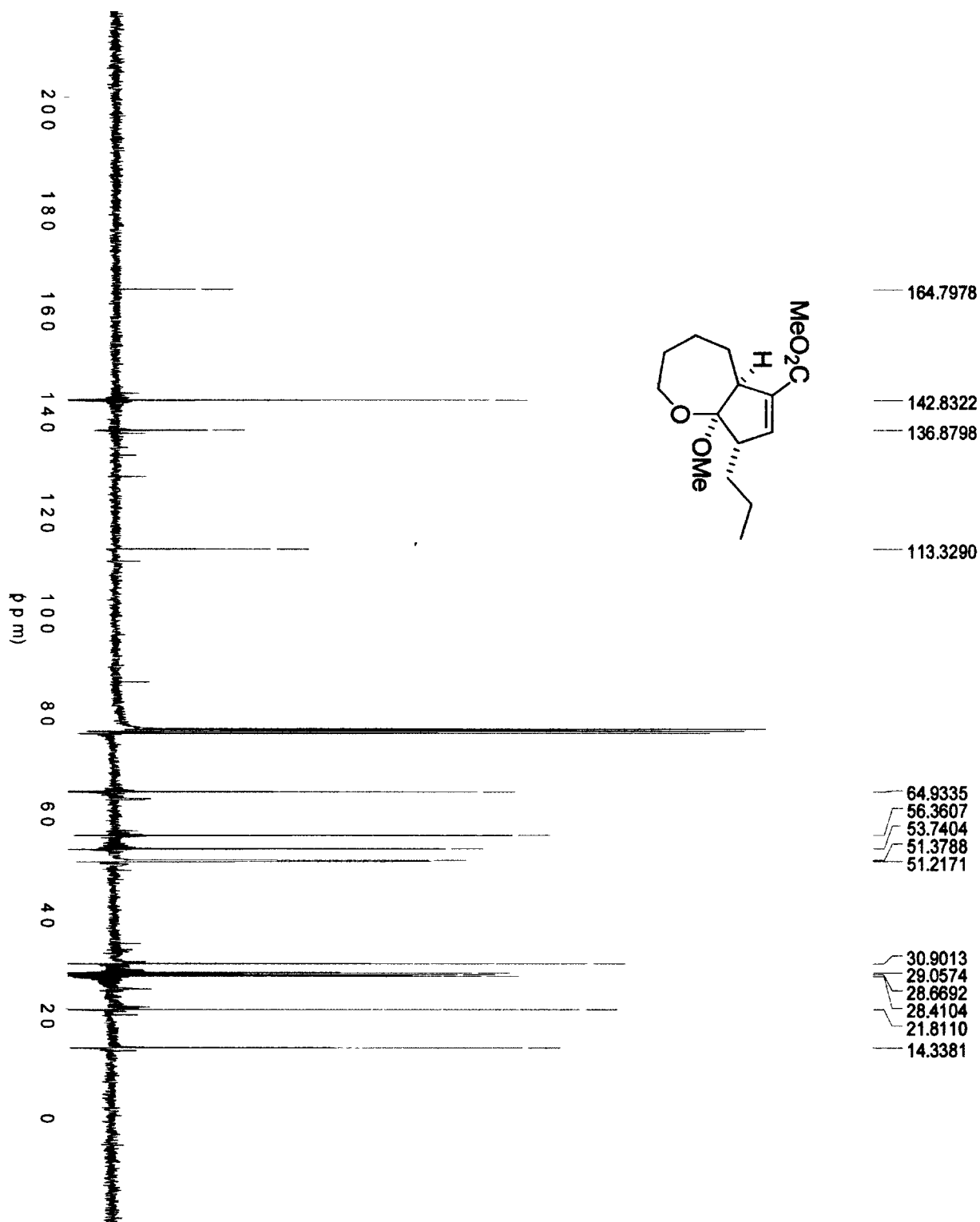


¹H NMR of cycloadduct 3-205a (CDCl₃)

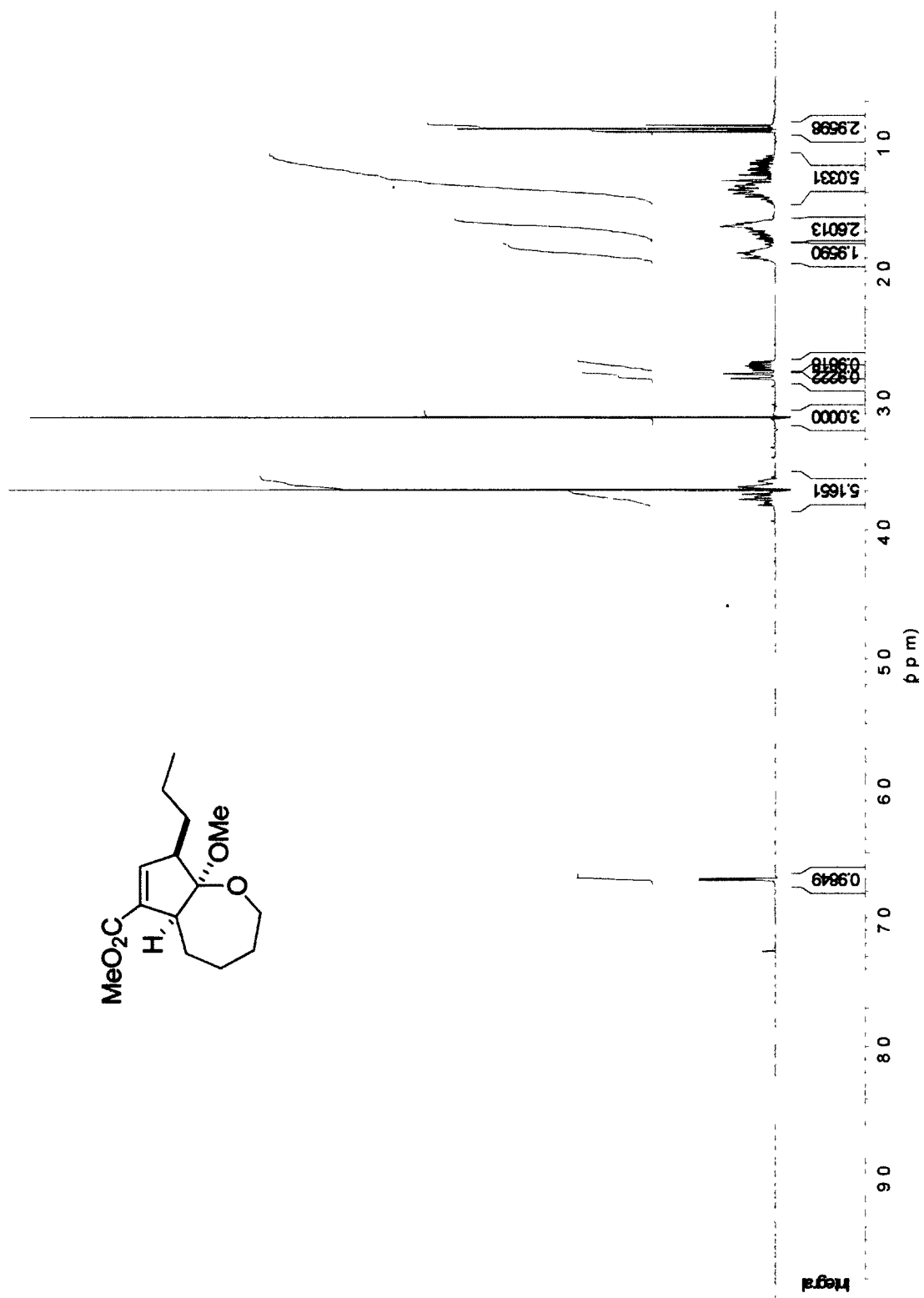


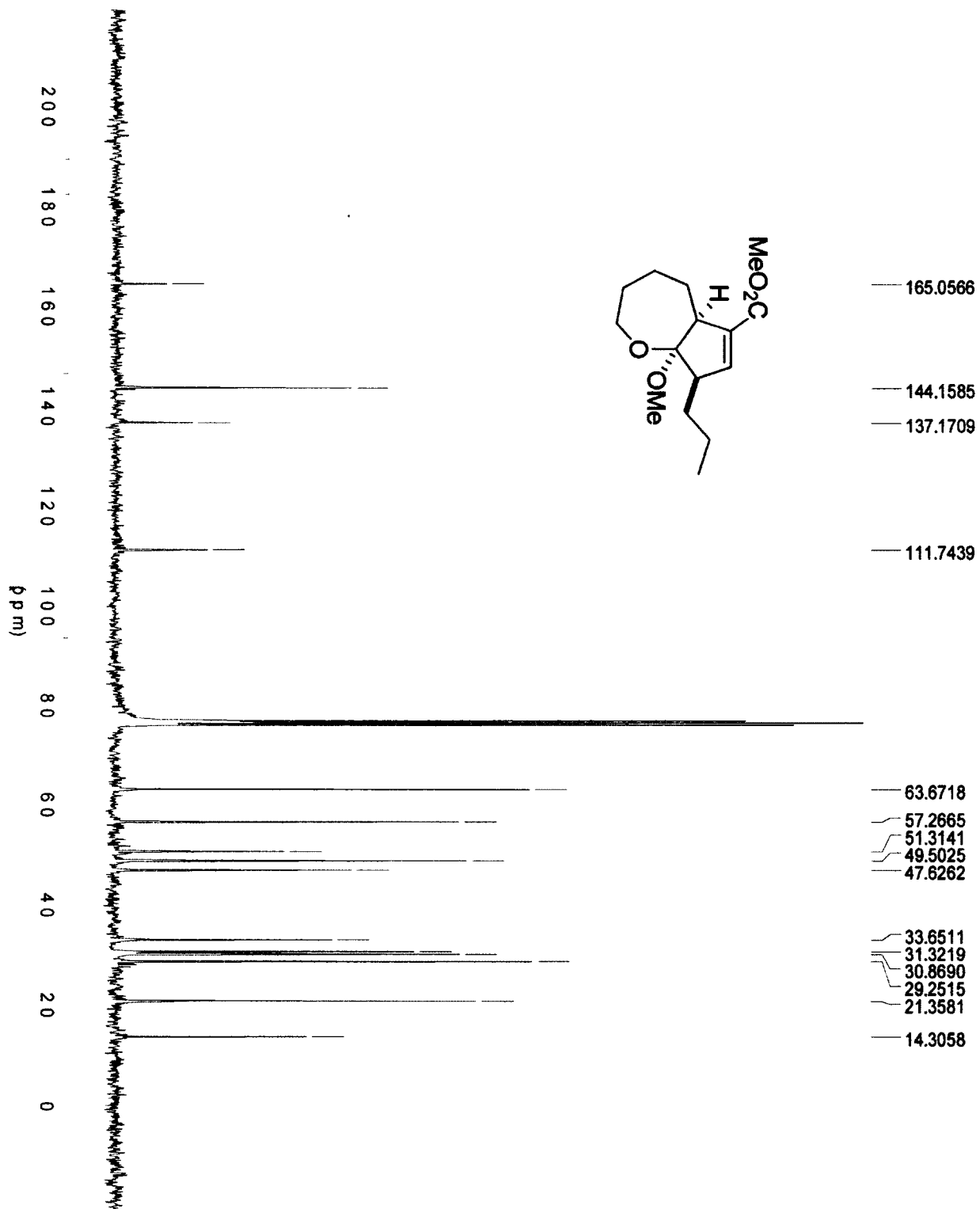
¹H NMR of cycloadduct 3-205a (CDCl₃+C₆D₆ ≈ 1:2)





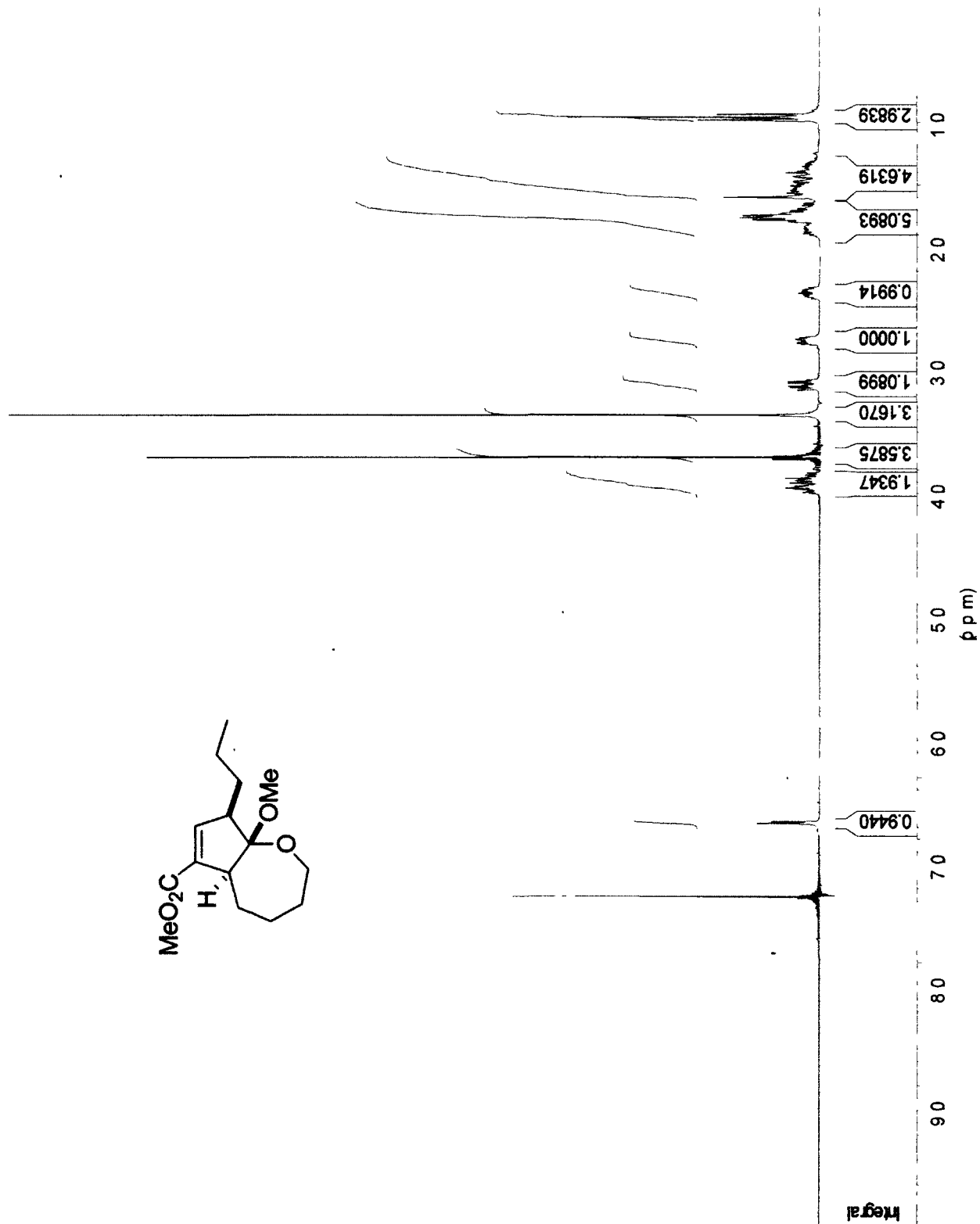
¹H NMR of cycloadduct 3-205b

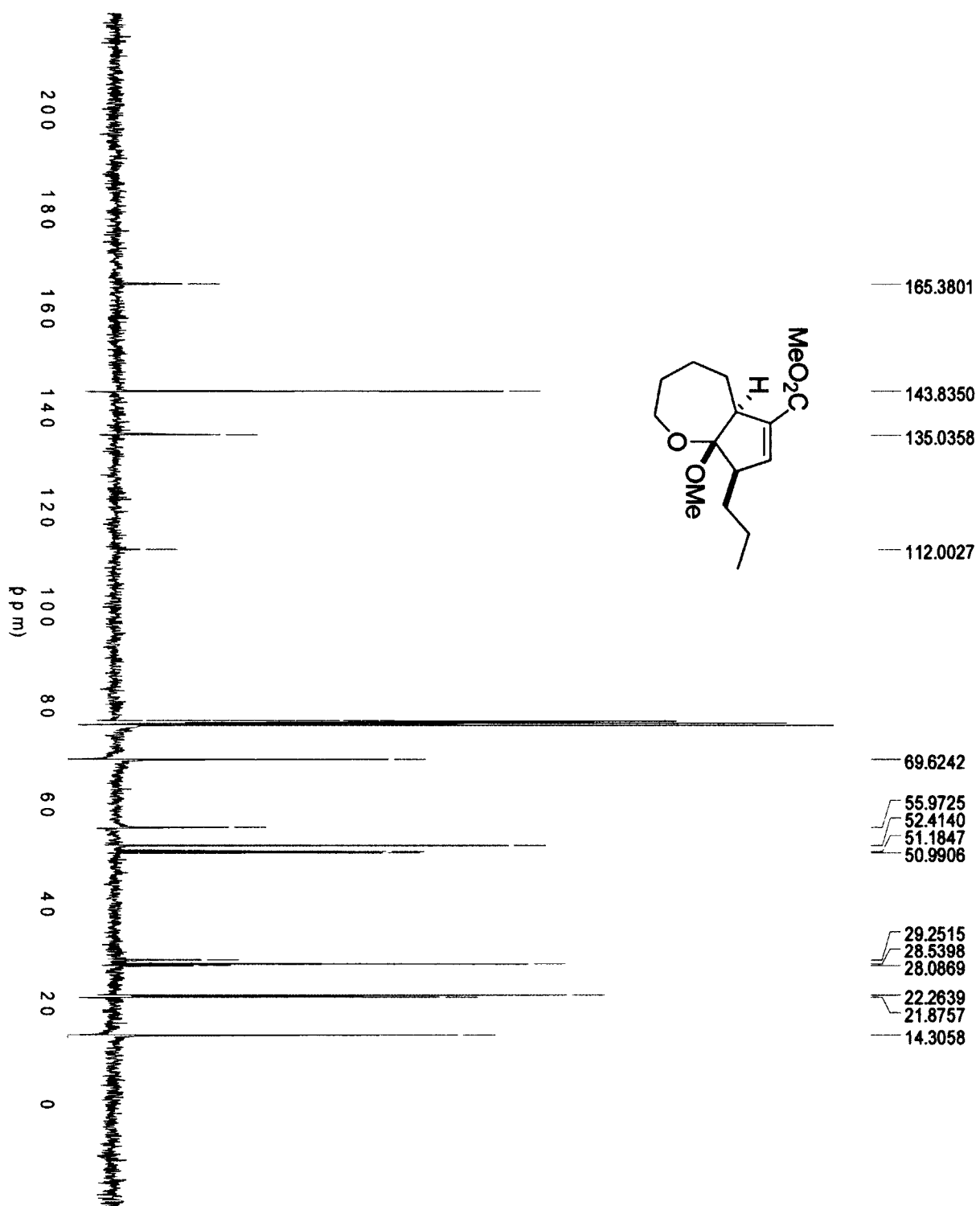




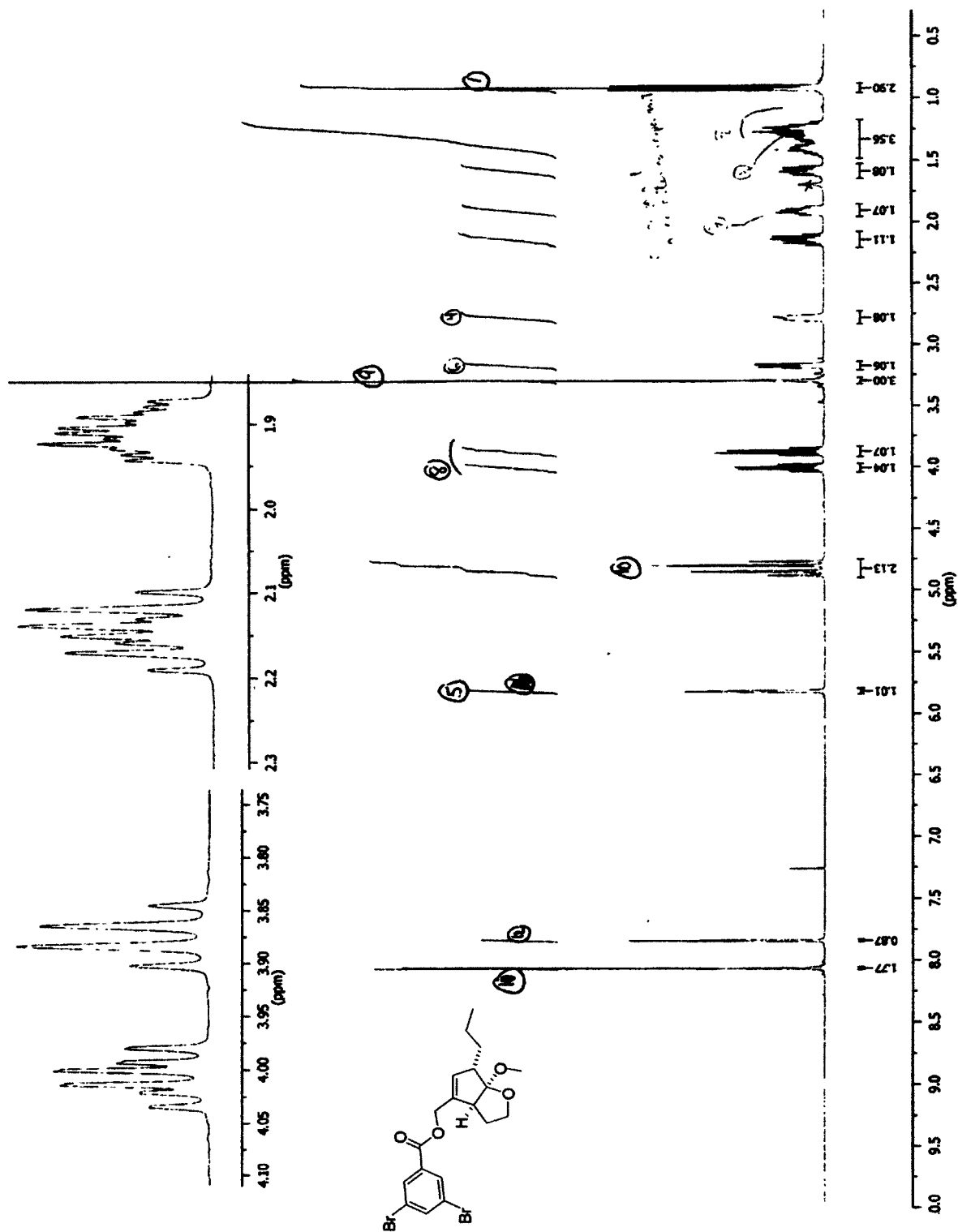
¹³C NMR of cycloadduct 3-205b

¹H NMR of cycloadduct 3-206

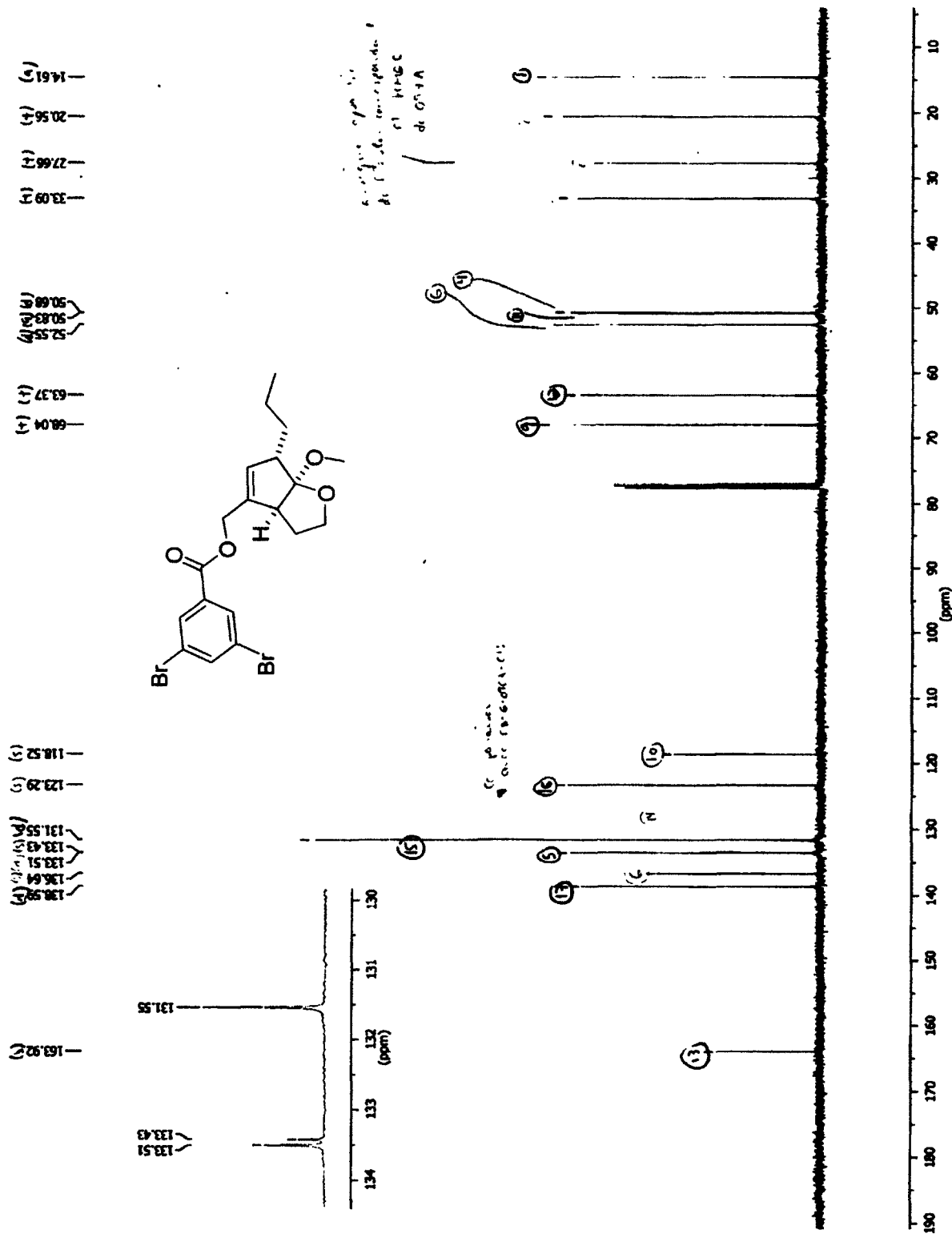




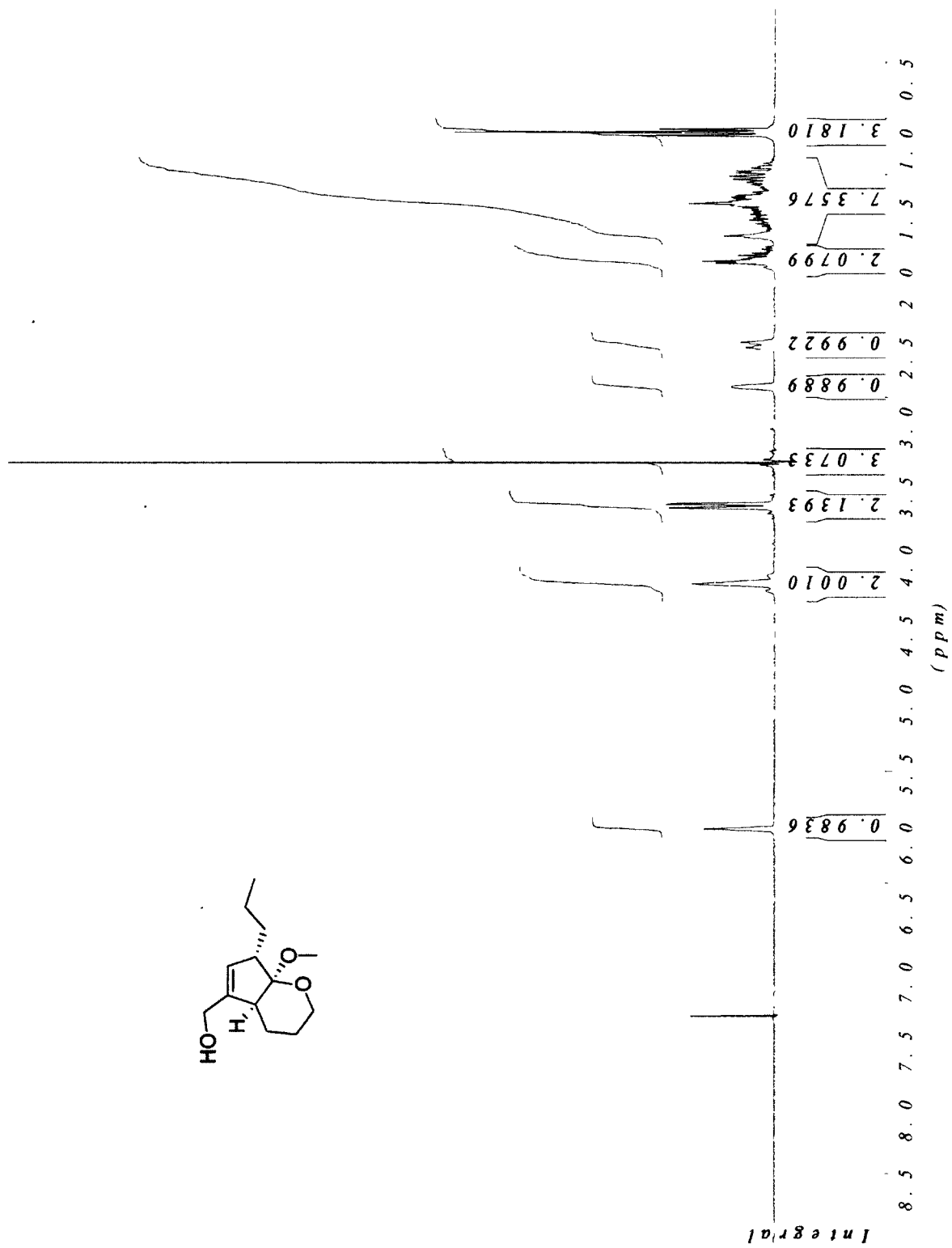
¹H NMR of derivatization product 3-207



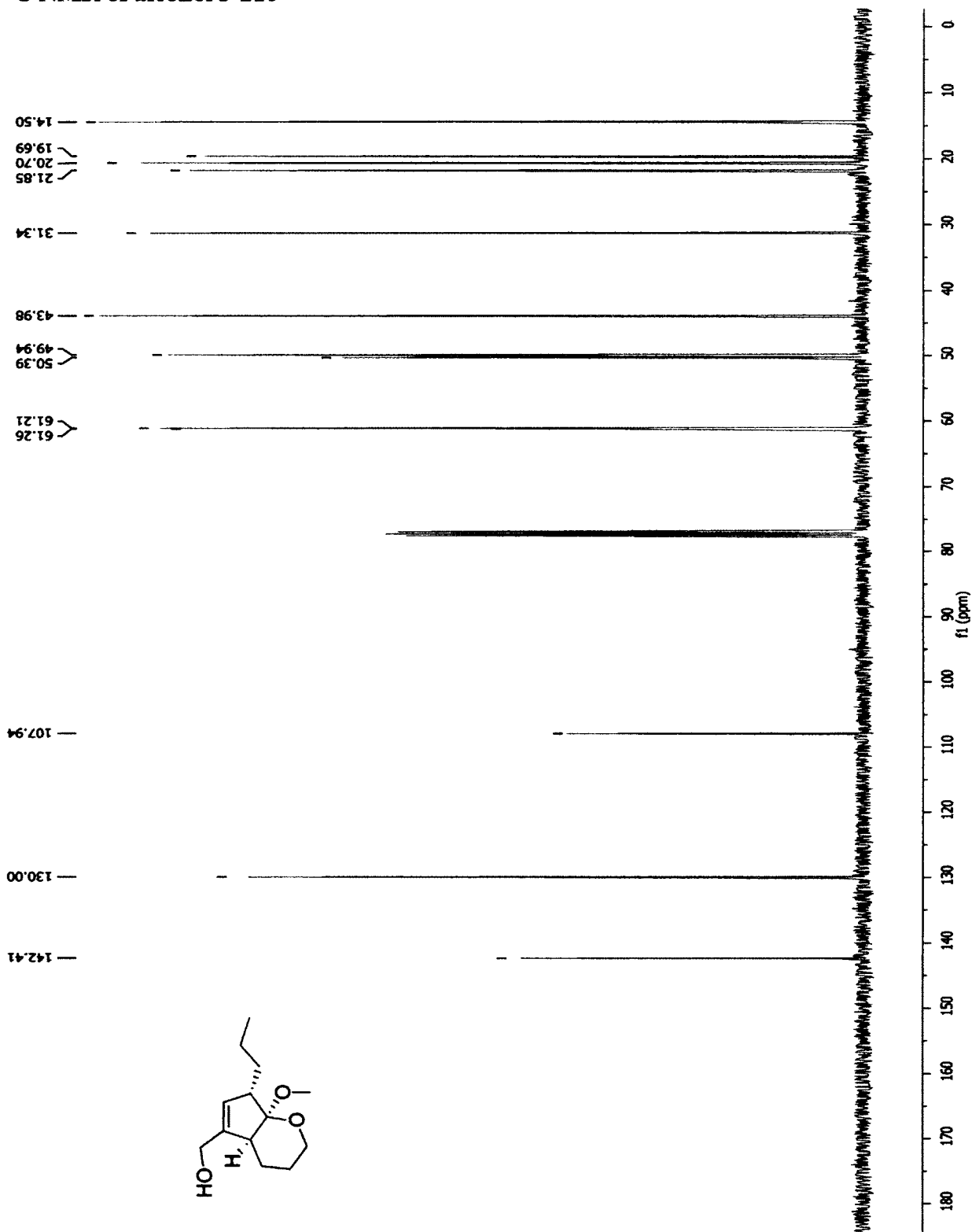
¹³C NMR of derivatization product 3-207



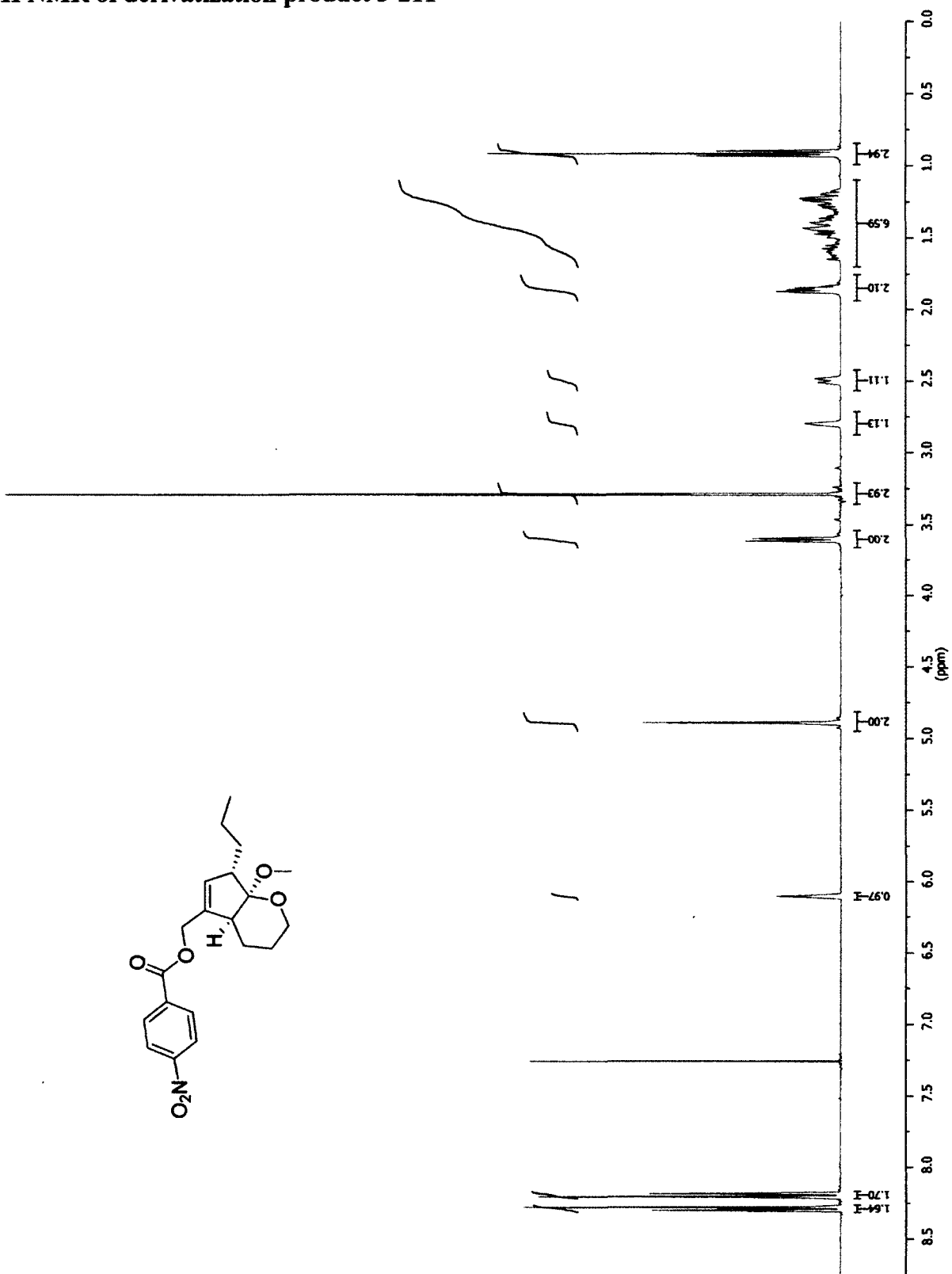
¹H NMR of alcohol 3-210



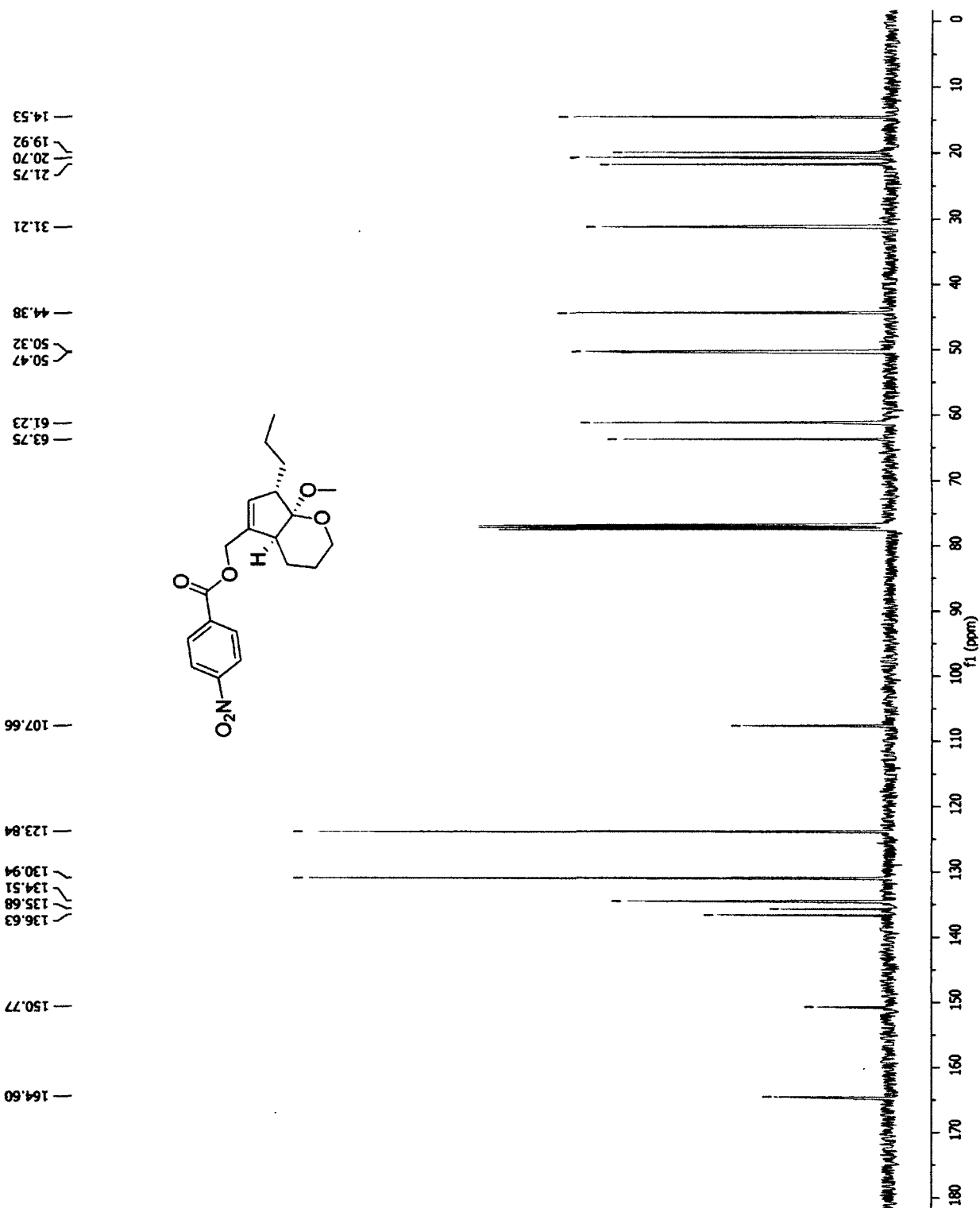
¹³C NMR of alcohol 3-210



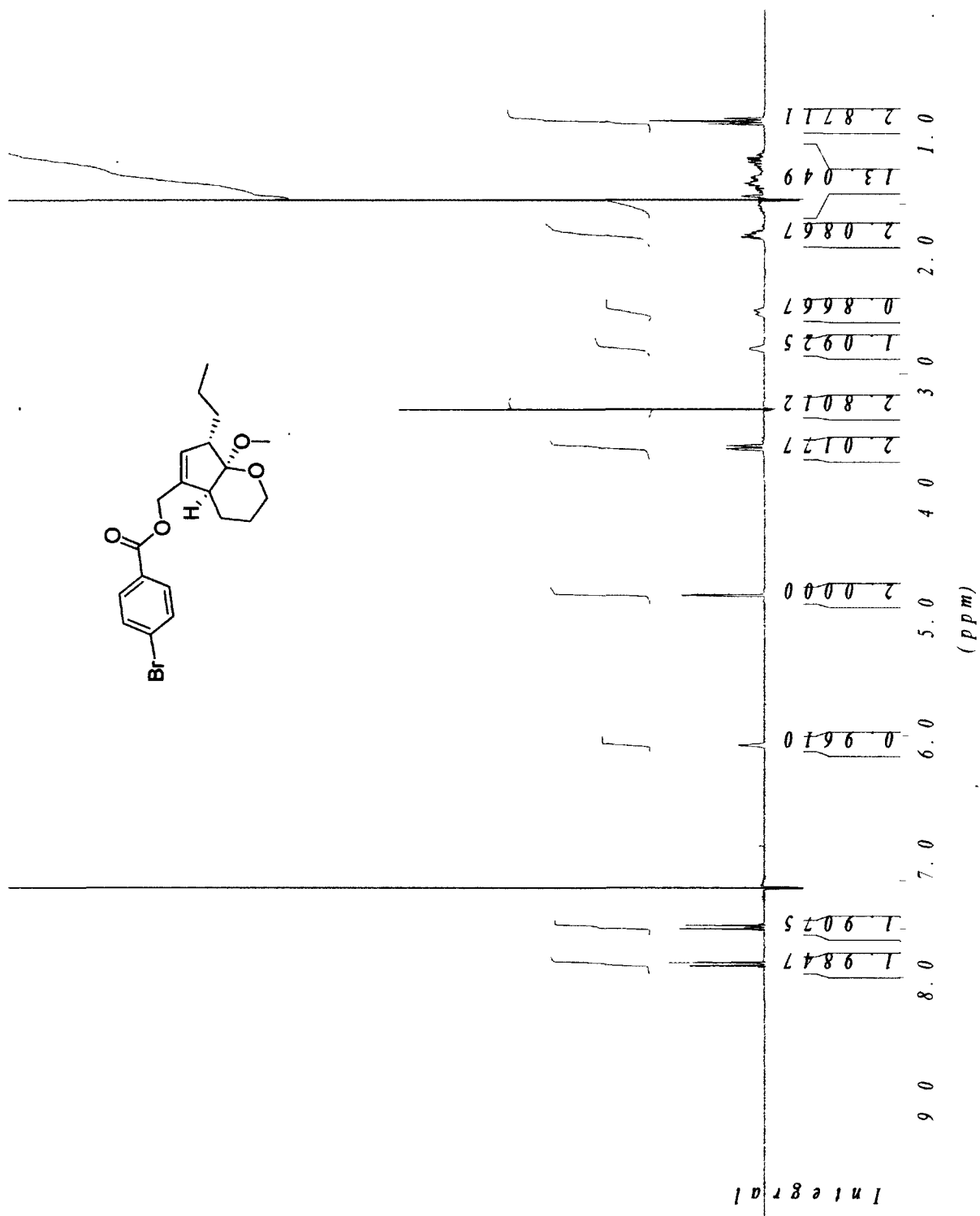
¹H NMR of derivatization product 3-211



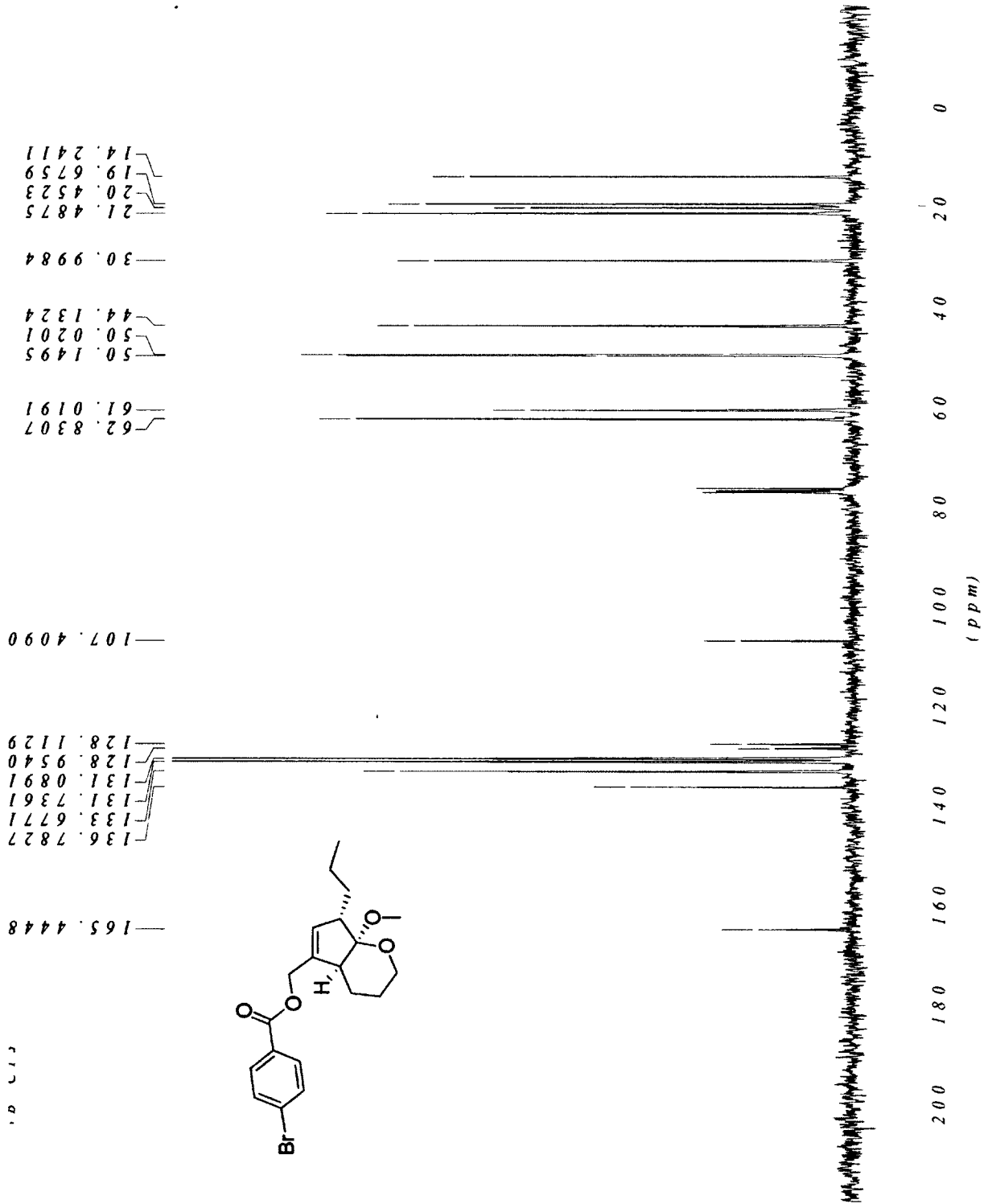
¹³C NMR of derivatization product 3-211



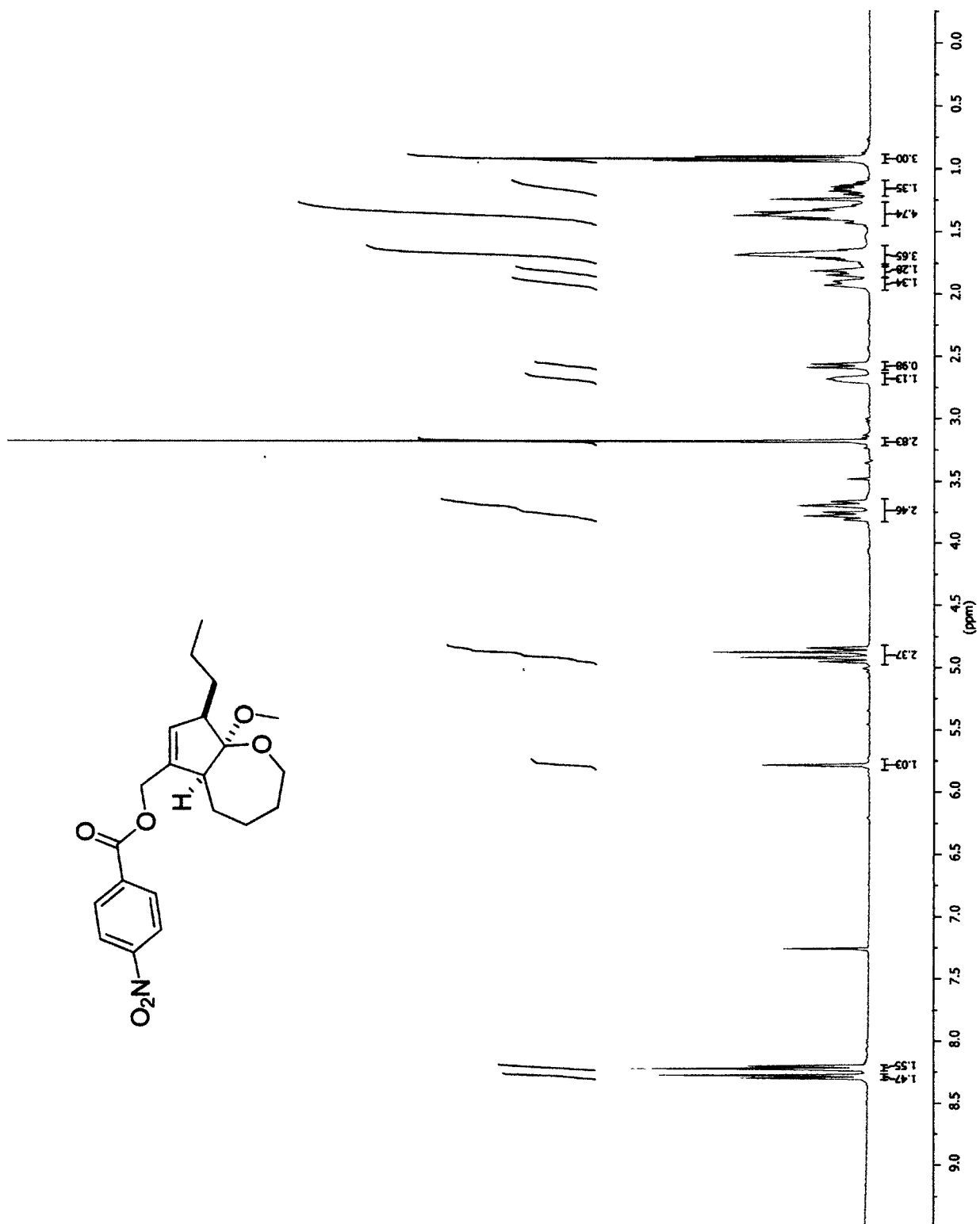
¹H NMR of derivatization product 3-212



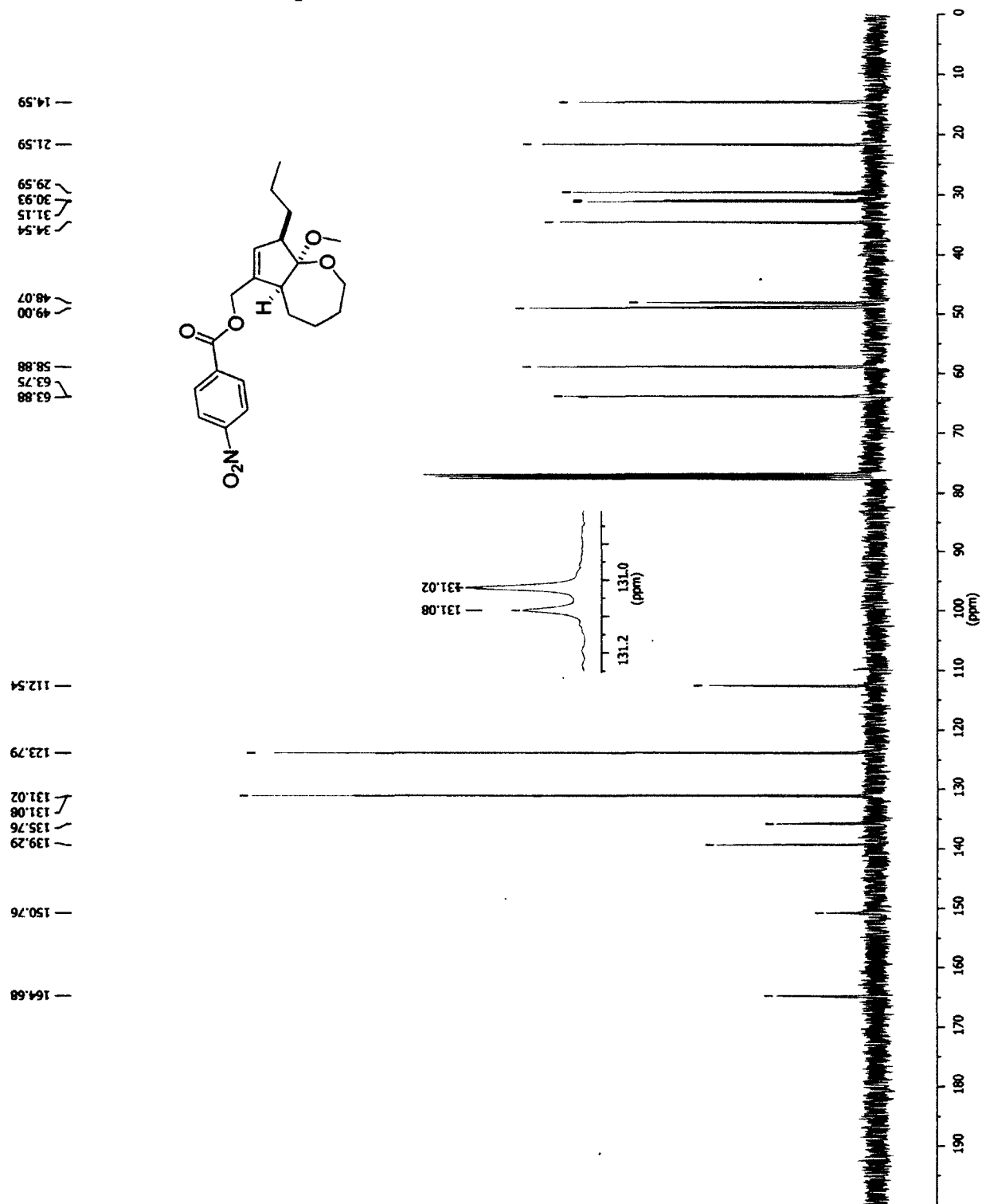
¹³C NMR of derivatization product 3-212



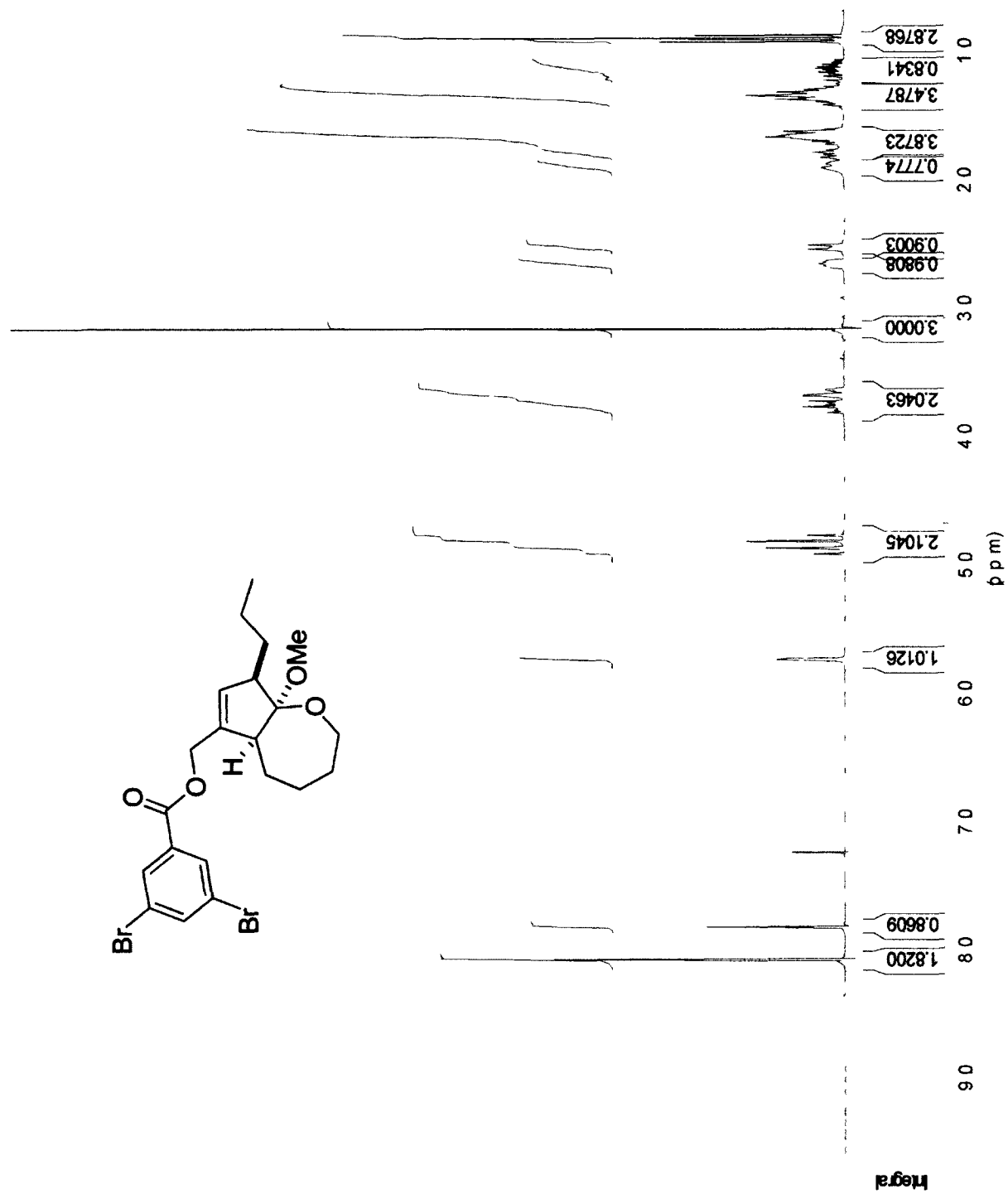
¹H NMR of derivatization product 3-213

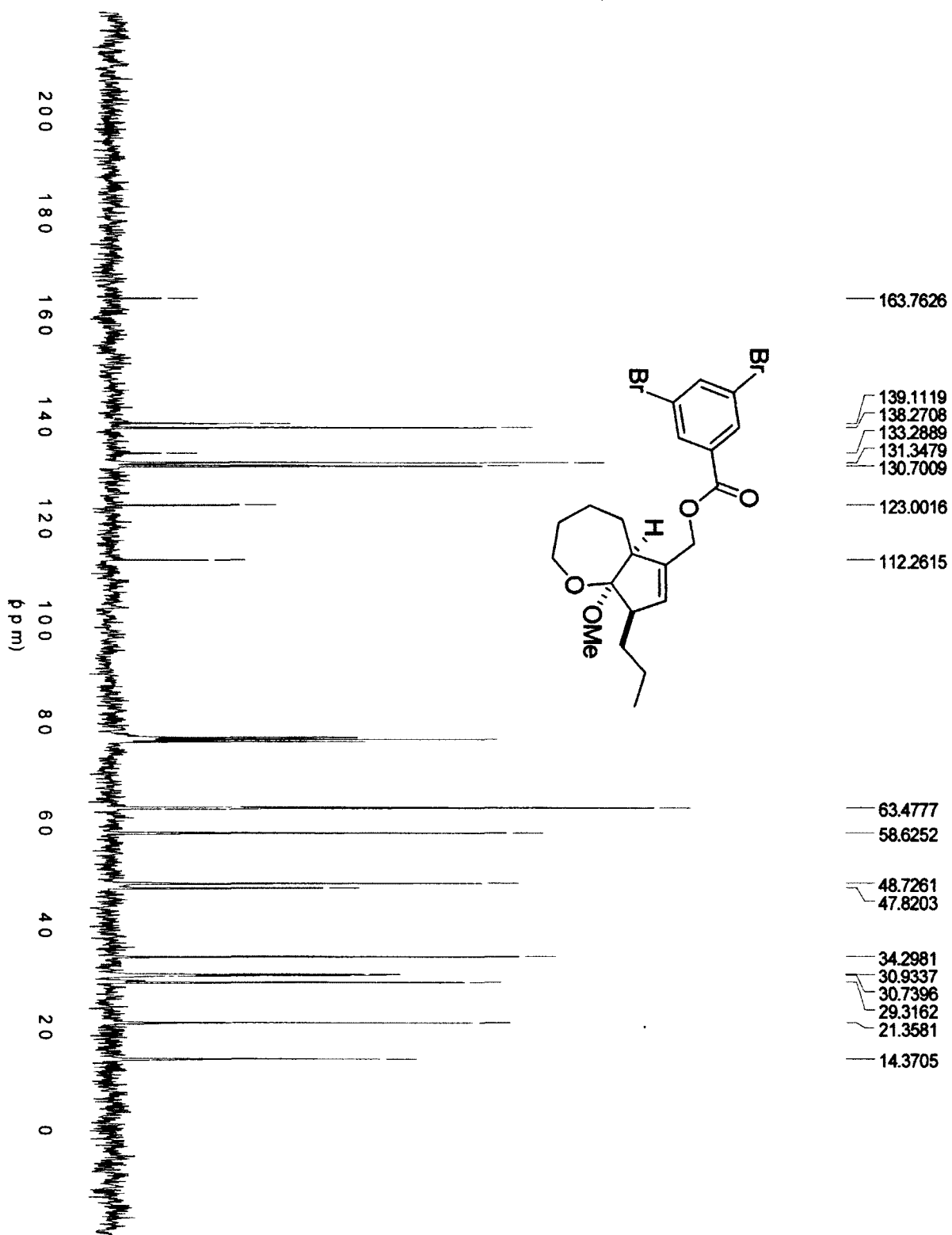


¹³C NMR of derivatization product 3-213

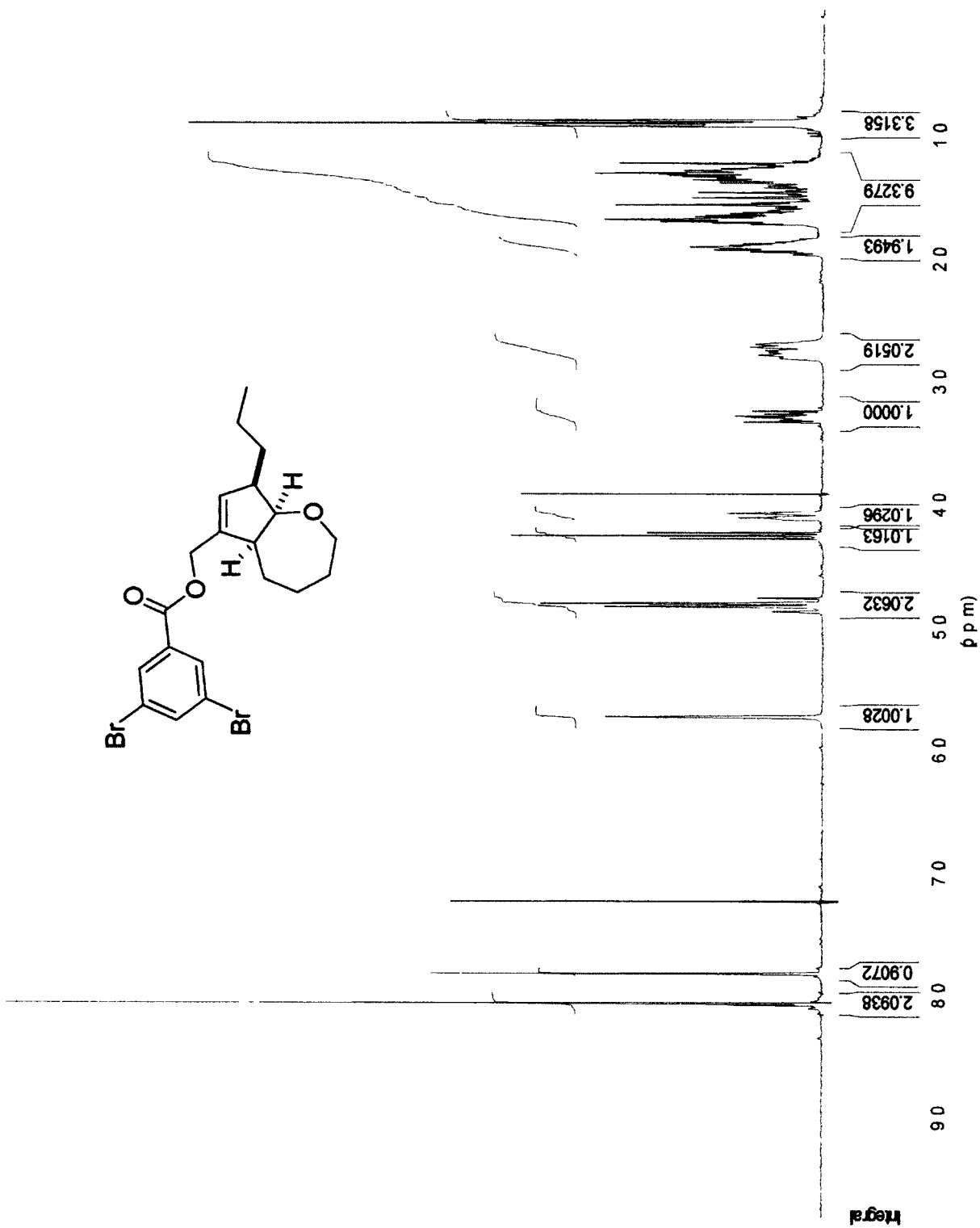


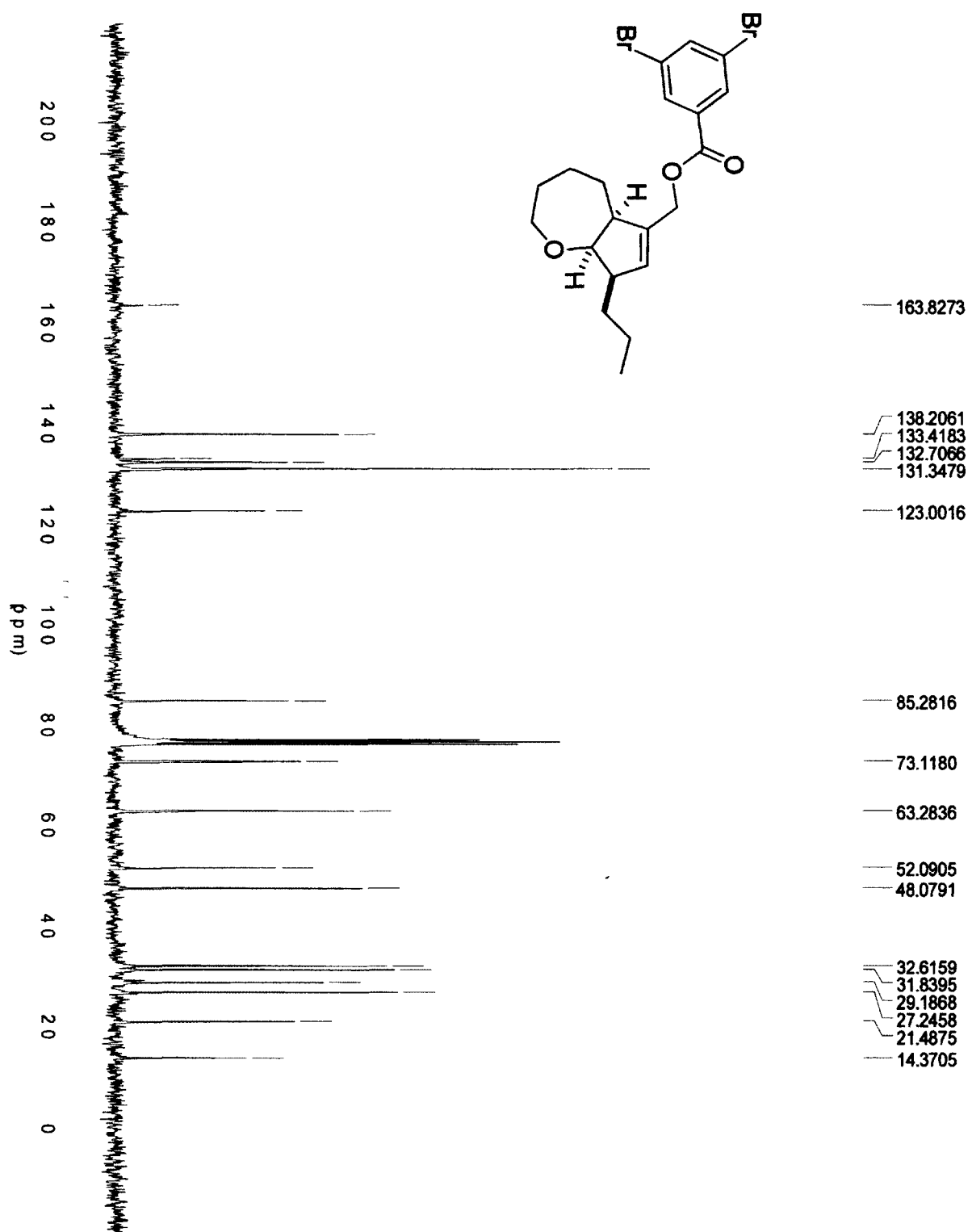
¹H NMR of derivatization product 3-214



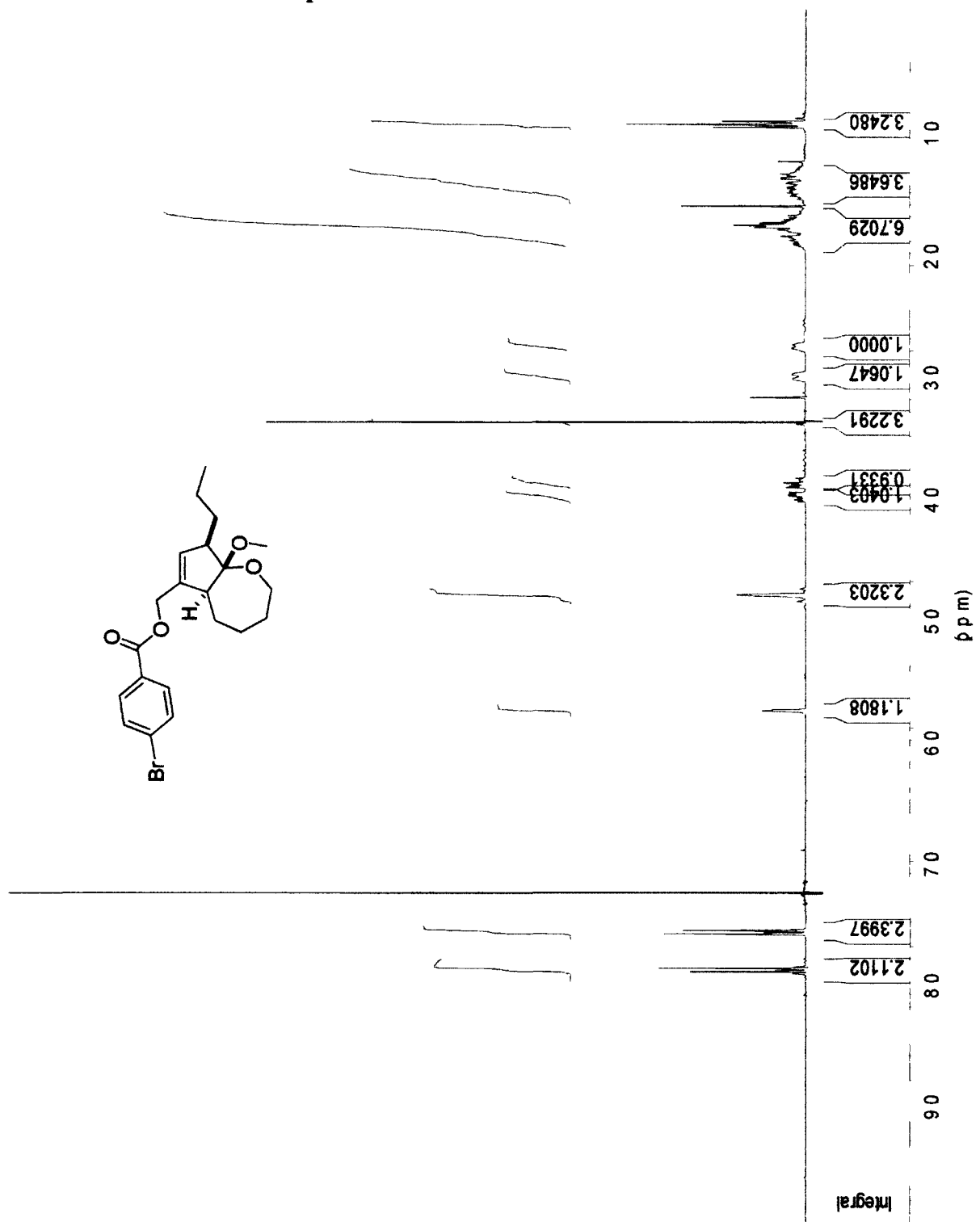


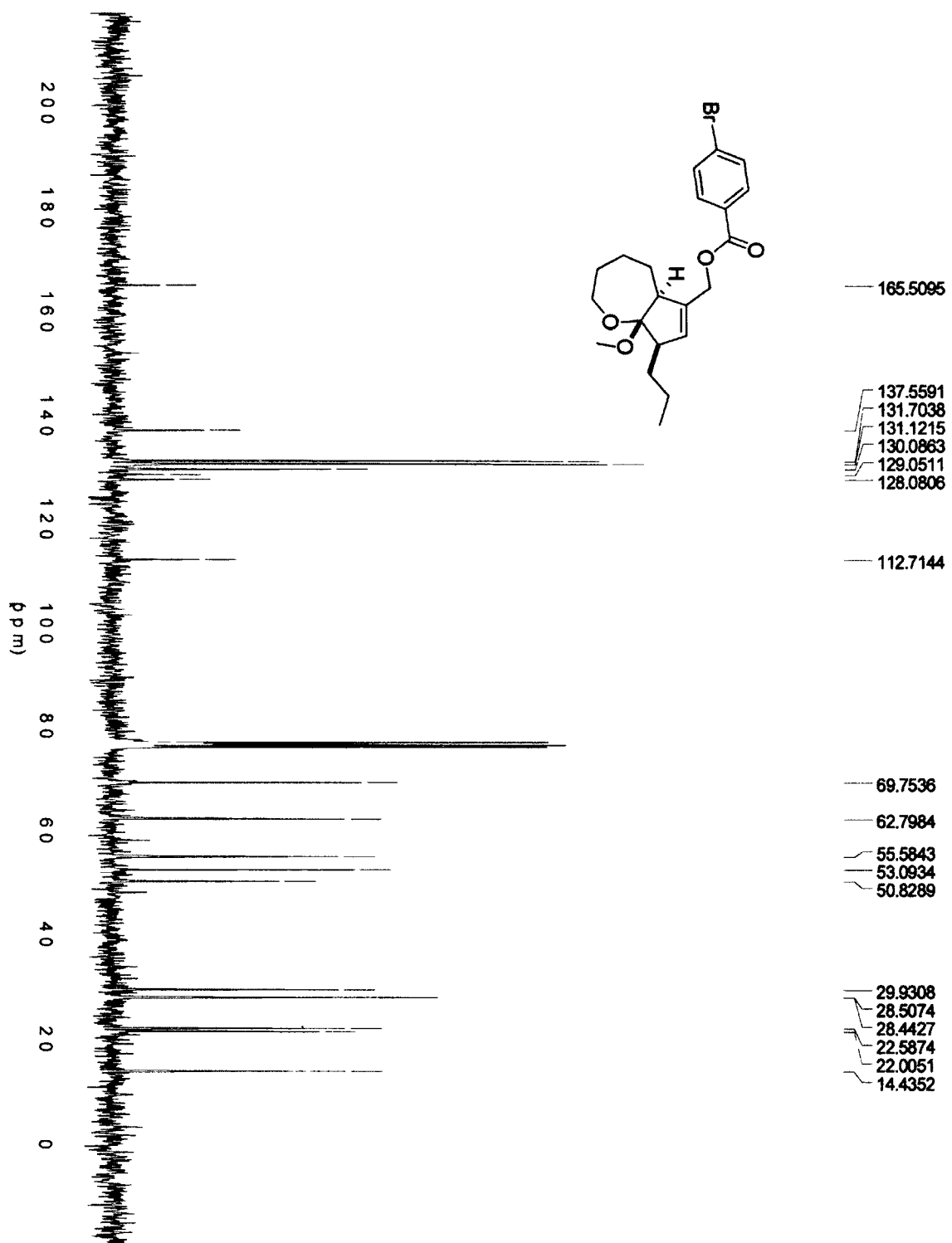
¹H NMR of derivatization product 3-215



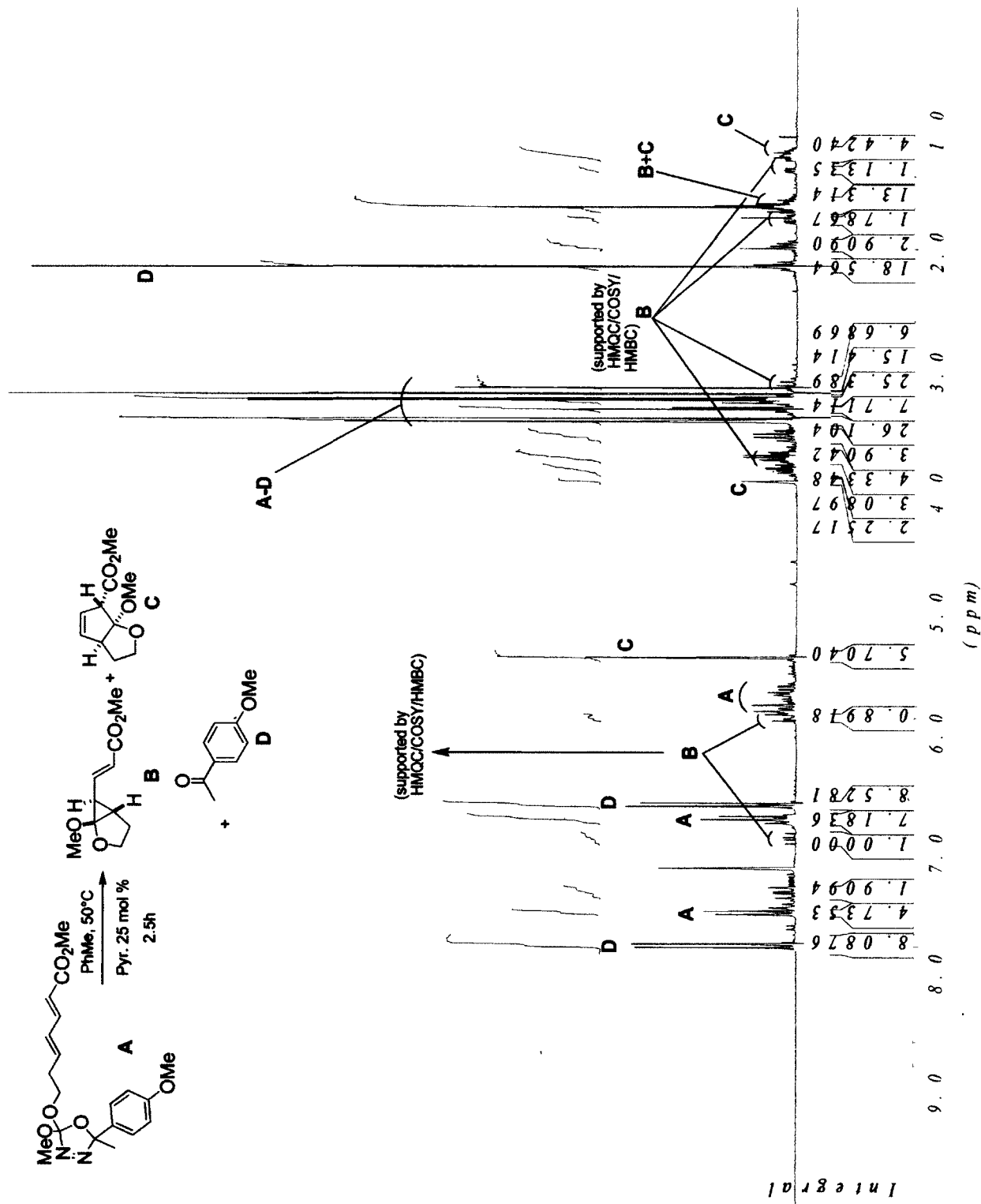


¹H NMR of derivatization product 3-216

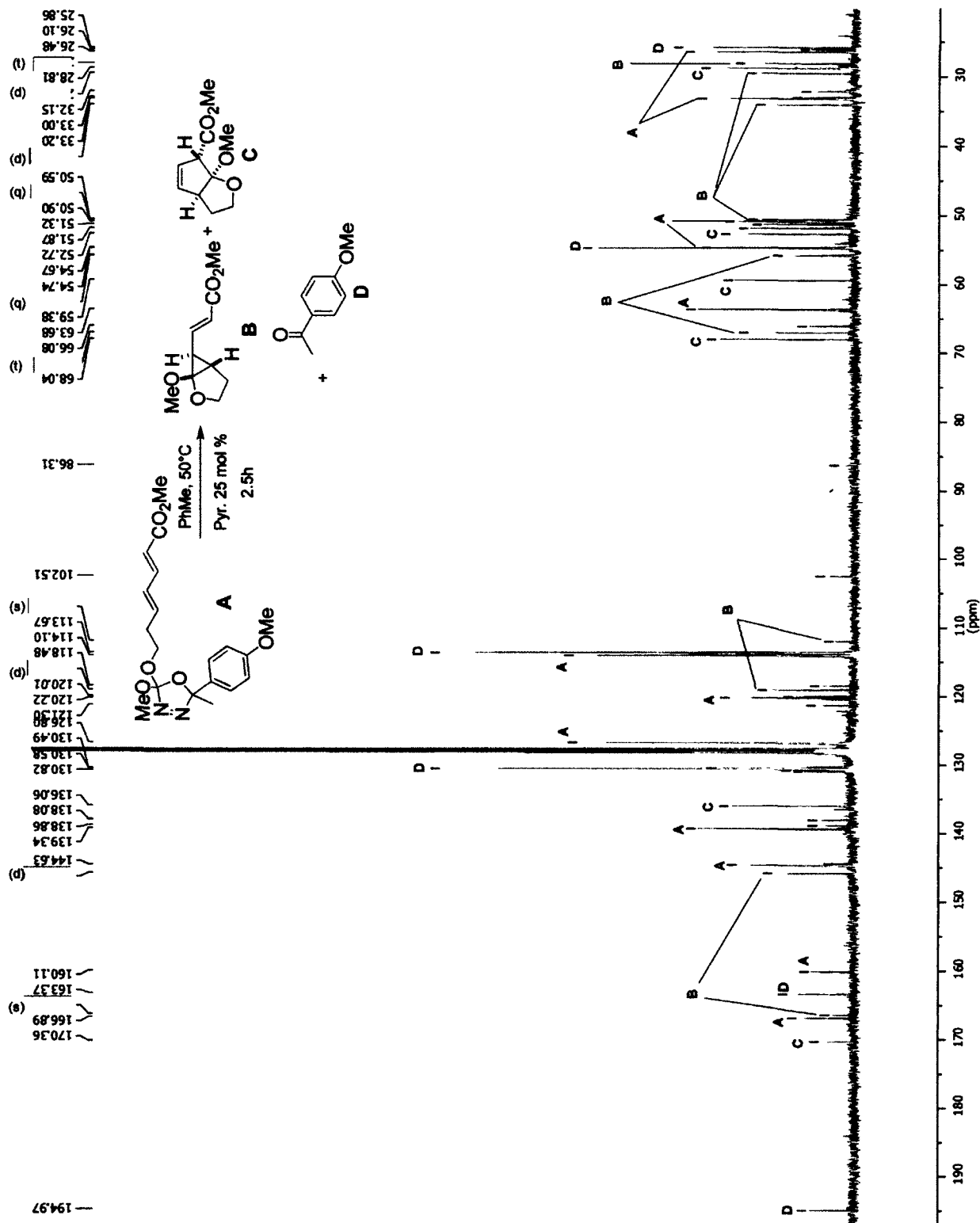




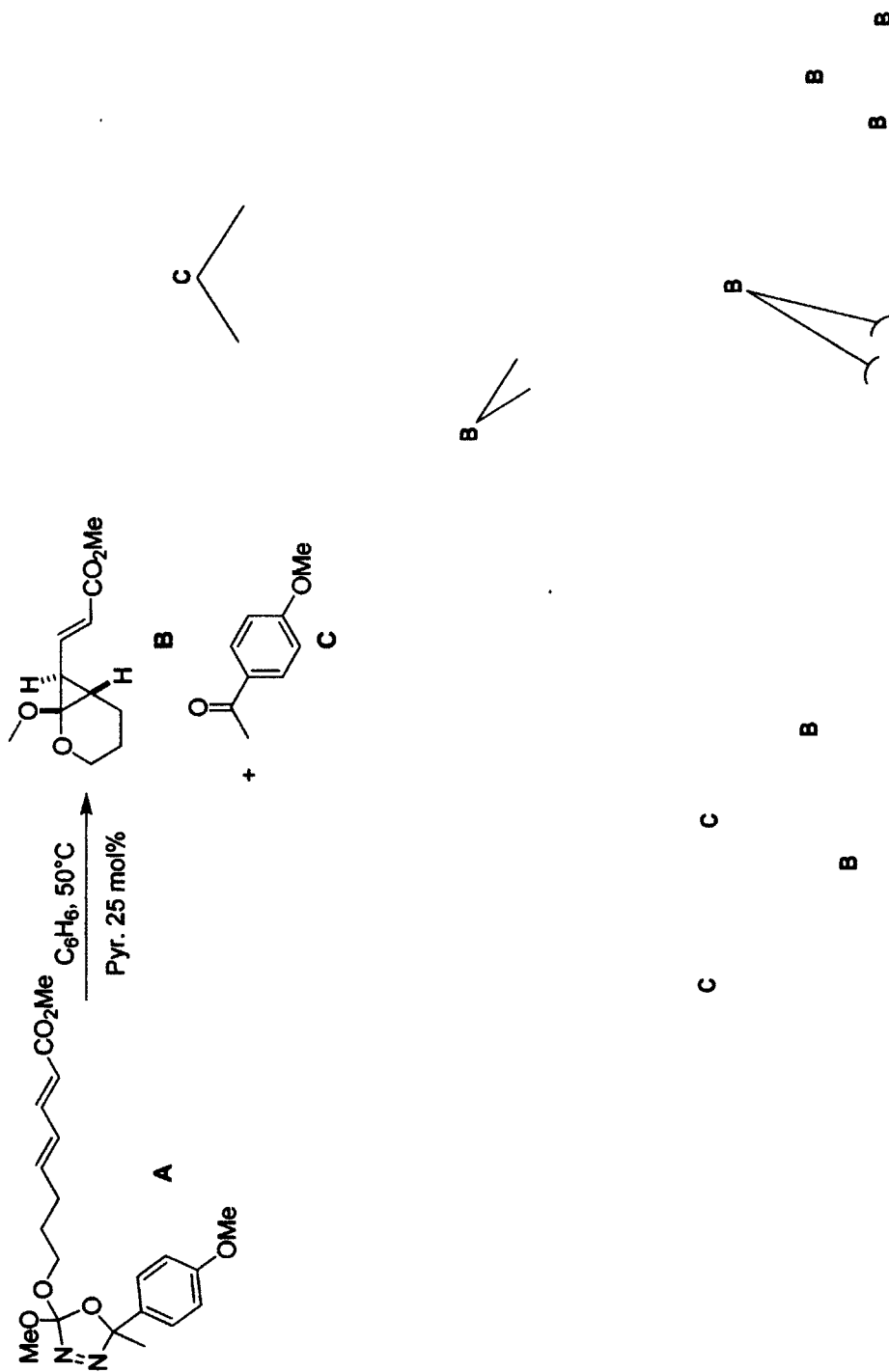
Crude ^1H NMR showing unambiguously the presence of cyclopropane *anti*-3-231 (C_6D_6)



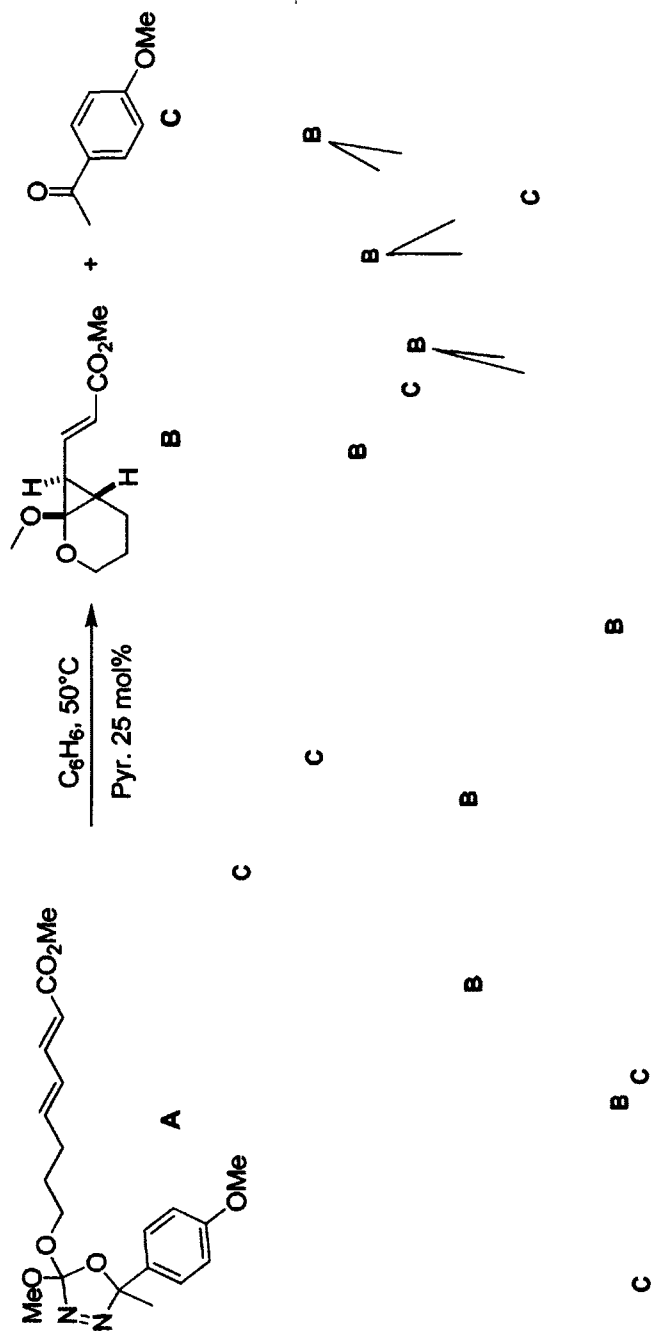
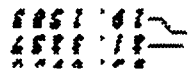
Crude ^1H NMR showing unambiguously the presence of cyclopropane *anti*-3-231 (C_6D_6)



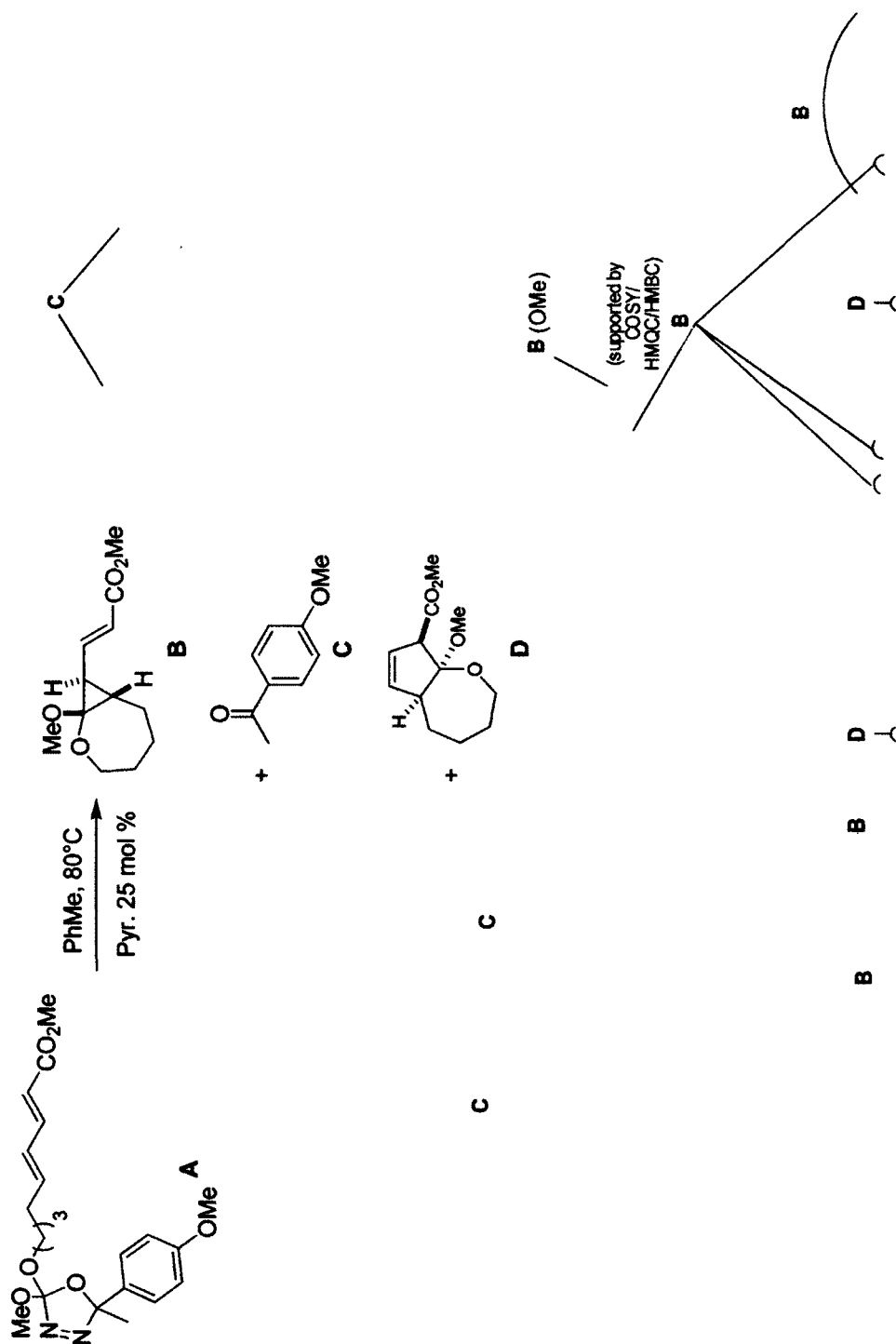
Crude ^1H NMR showing unambiguously the presence of cyclopropane *anti*-3-232 (C_6D_6)



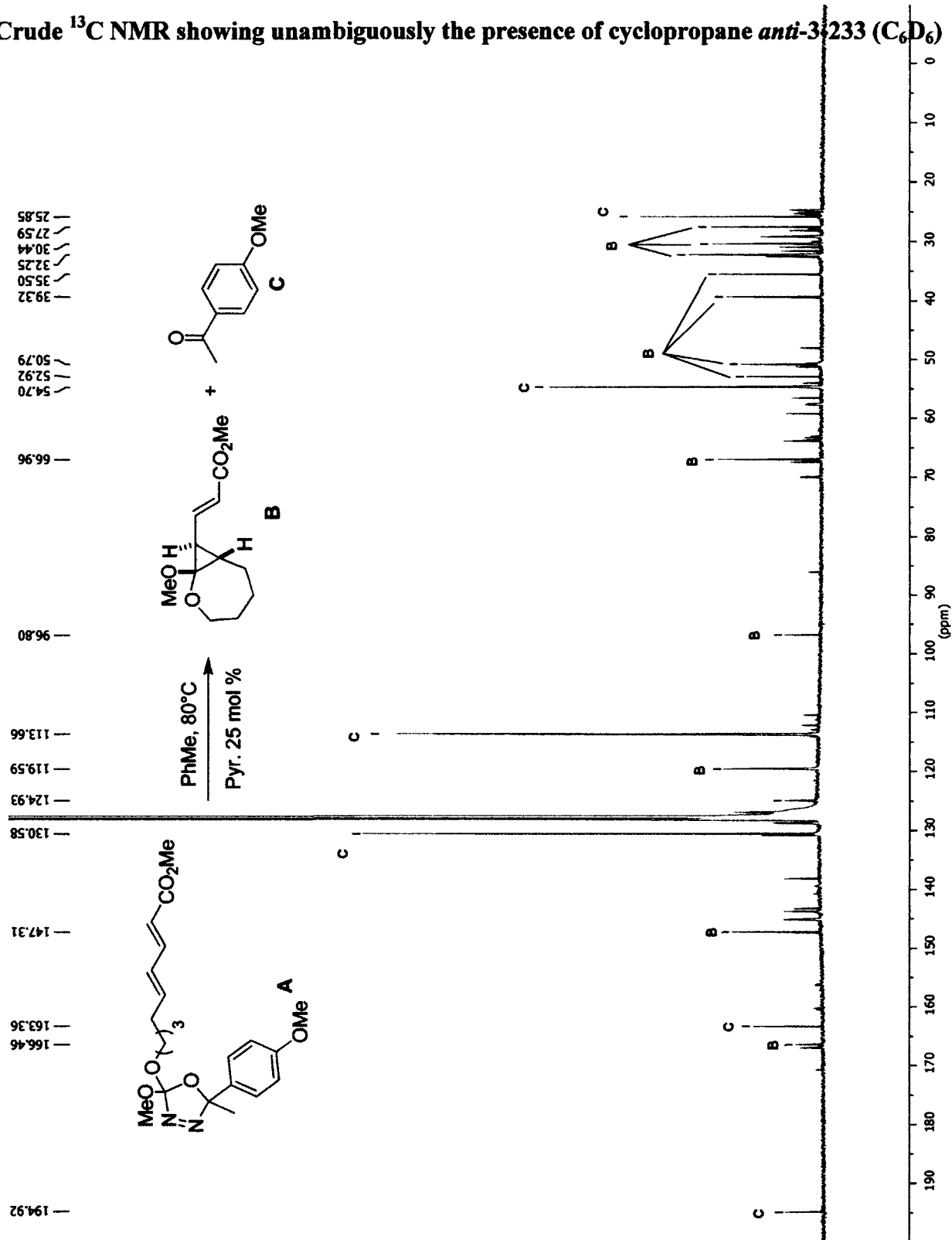
Crude ^{13}C NMR showing unambiguously the presence of cyclopropane *anti*-3-232 (C_6D_6)



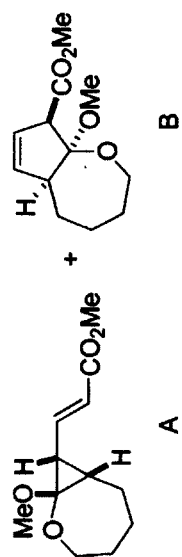
Crude ^1H NMR showing unambiguously the presence of cyclopropane *anti*-3-233 (C_6D_6)



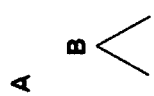
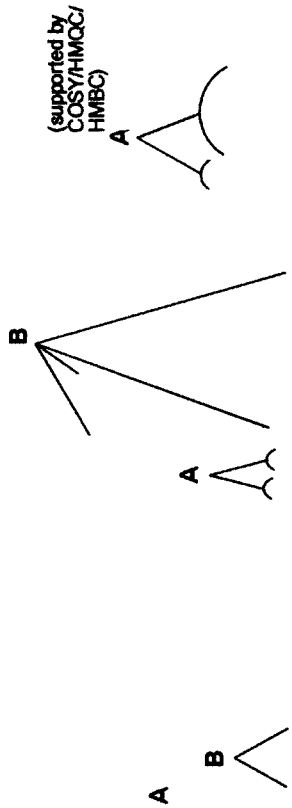
Crude ^{13}C NMR showing unambiguously the presence of cyclopropane *anti*-3-233 (C_6D_6)



¹H NMR of vinylcyclopropane *syn*-3-233

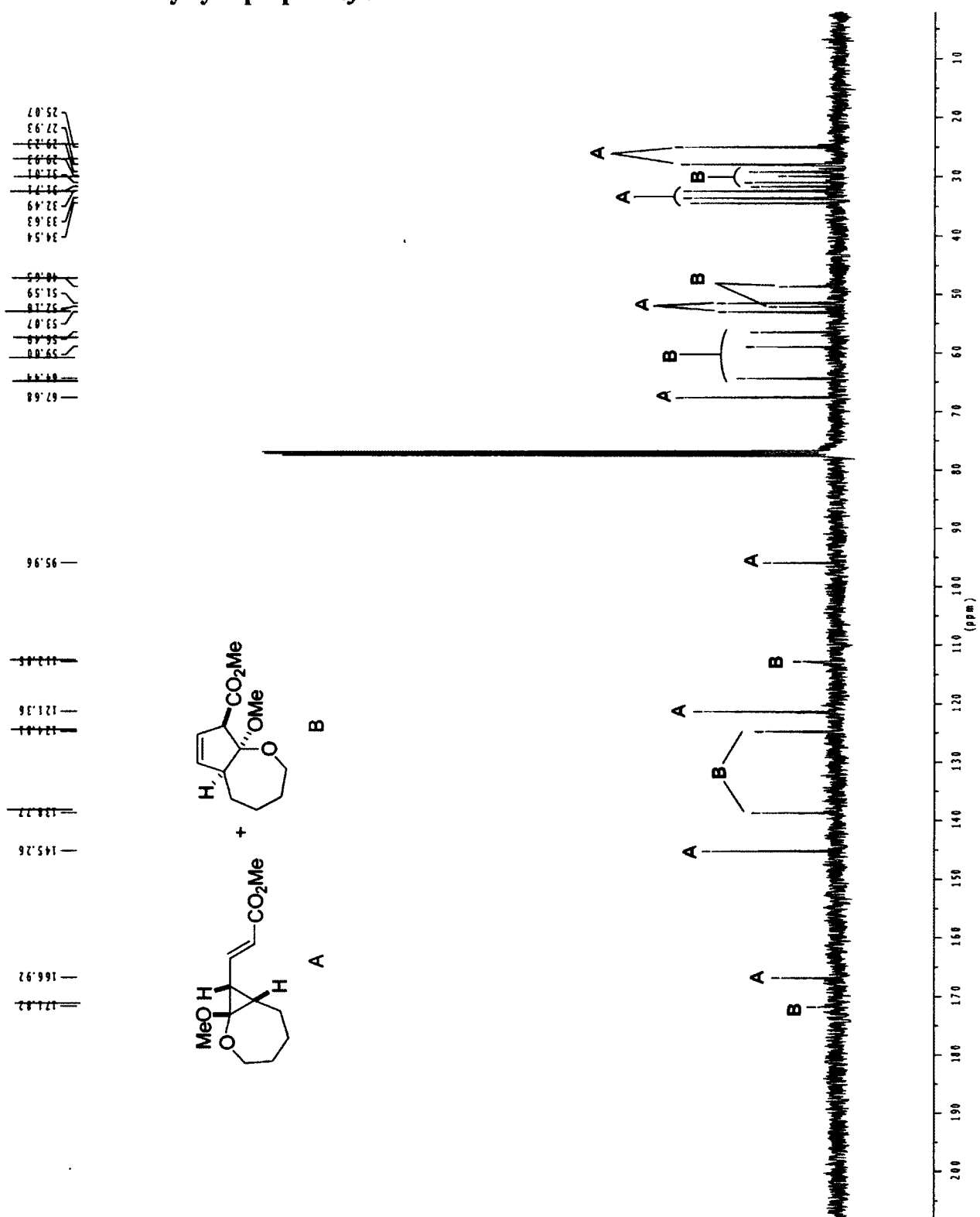


B

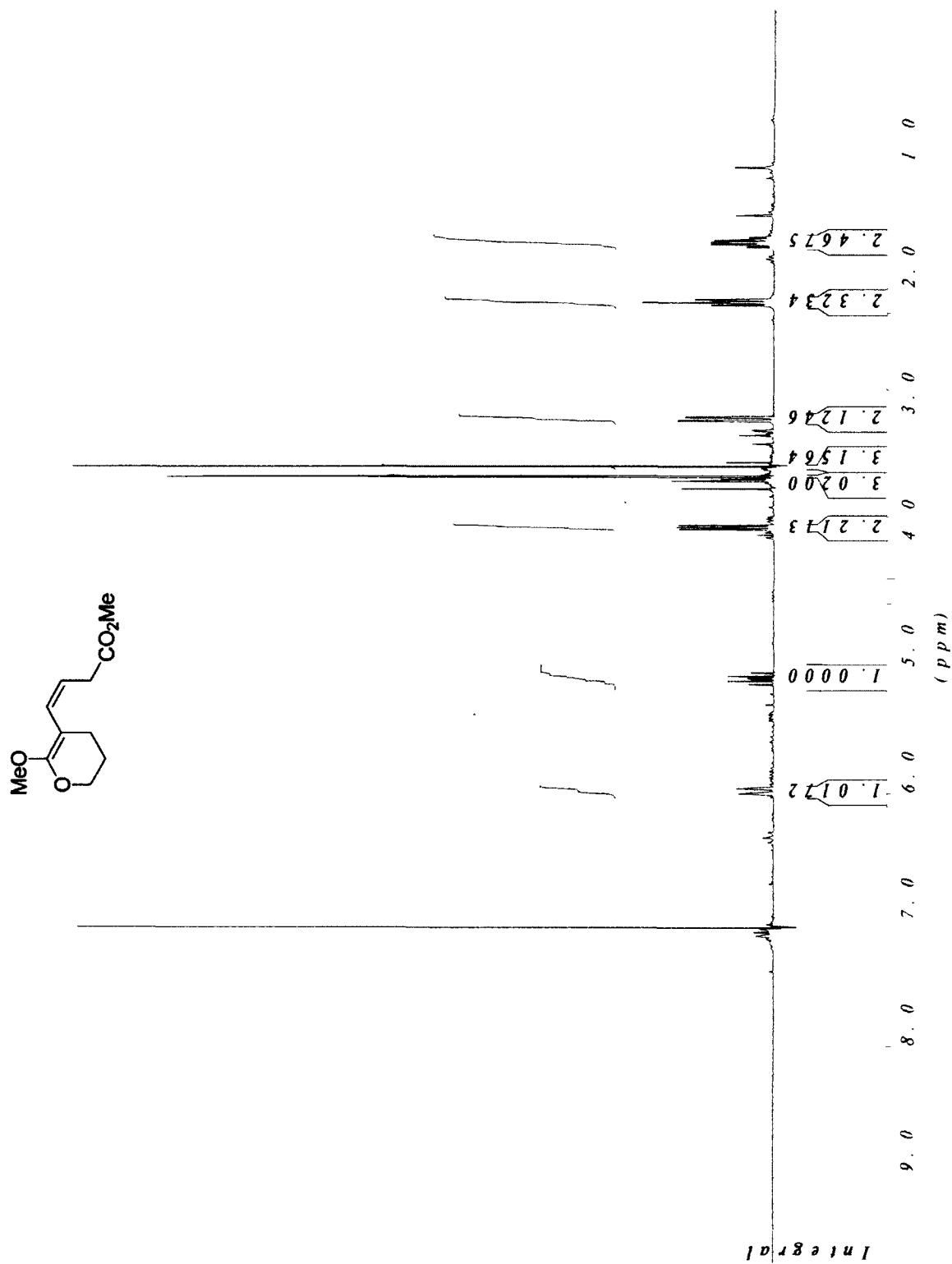


A

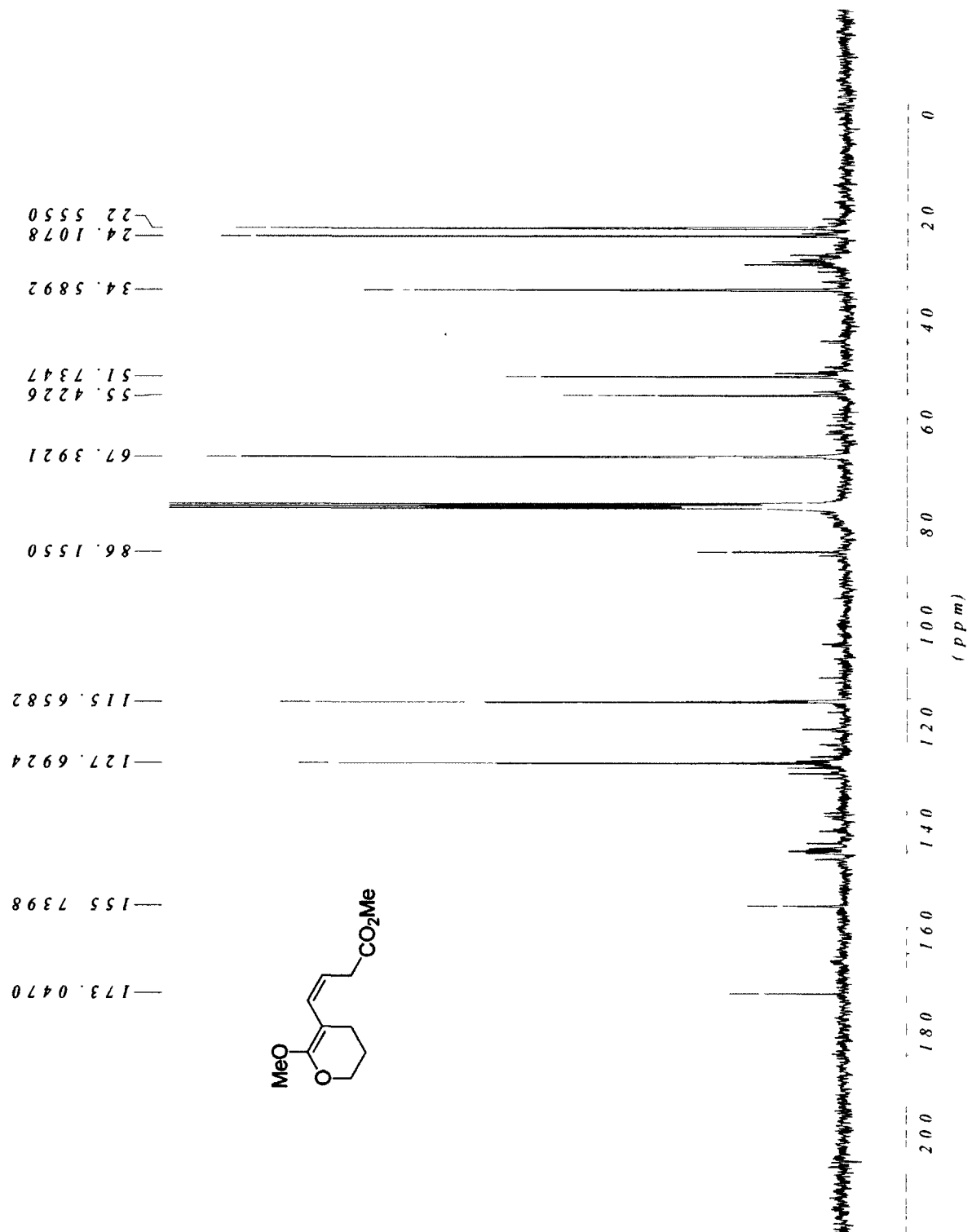
¹³C NMR of vinylcyclopropane *syn*-3-233



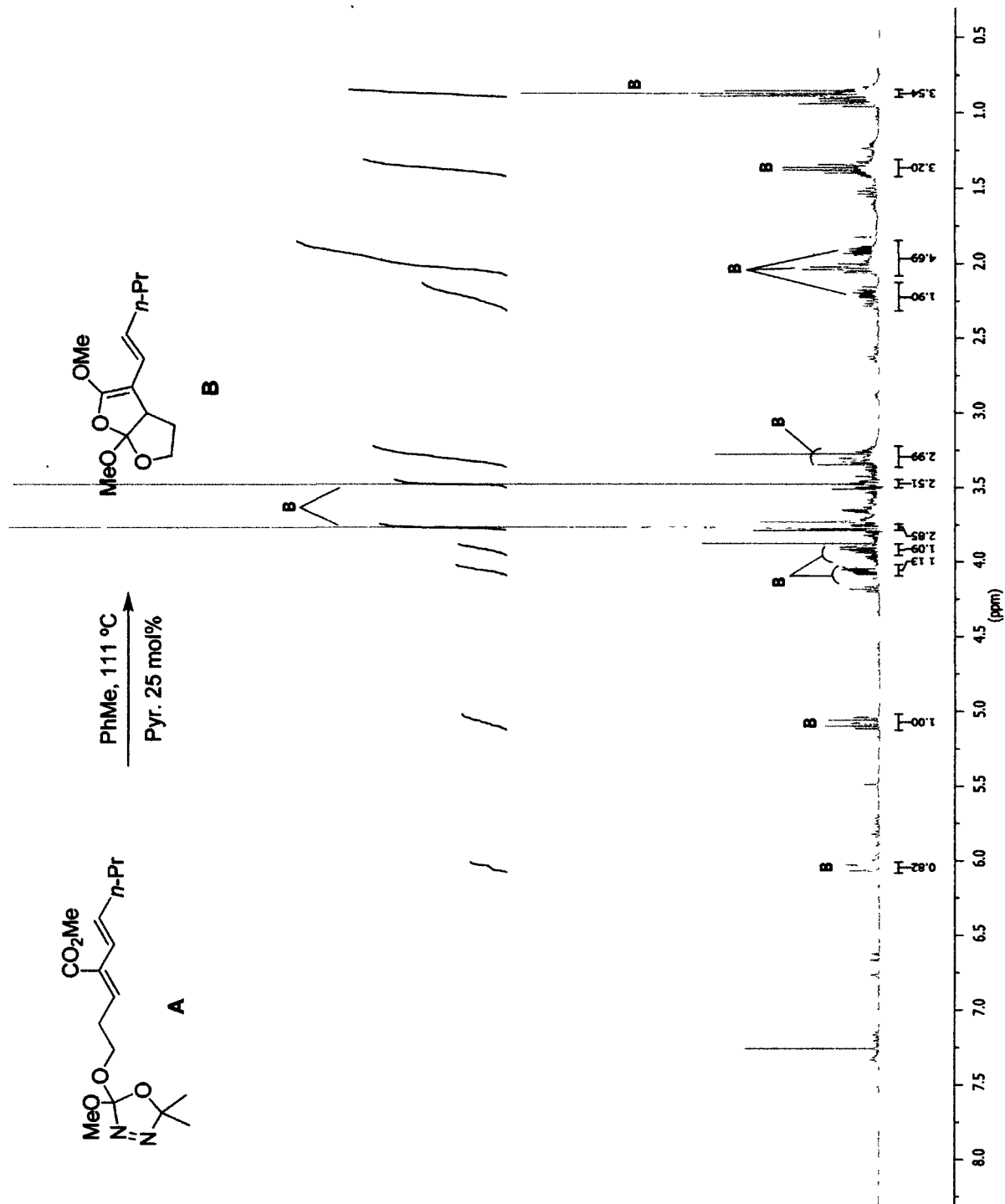
Crude ¹H NMR of diene 3-240



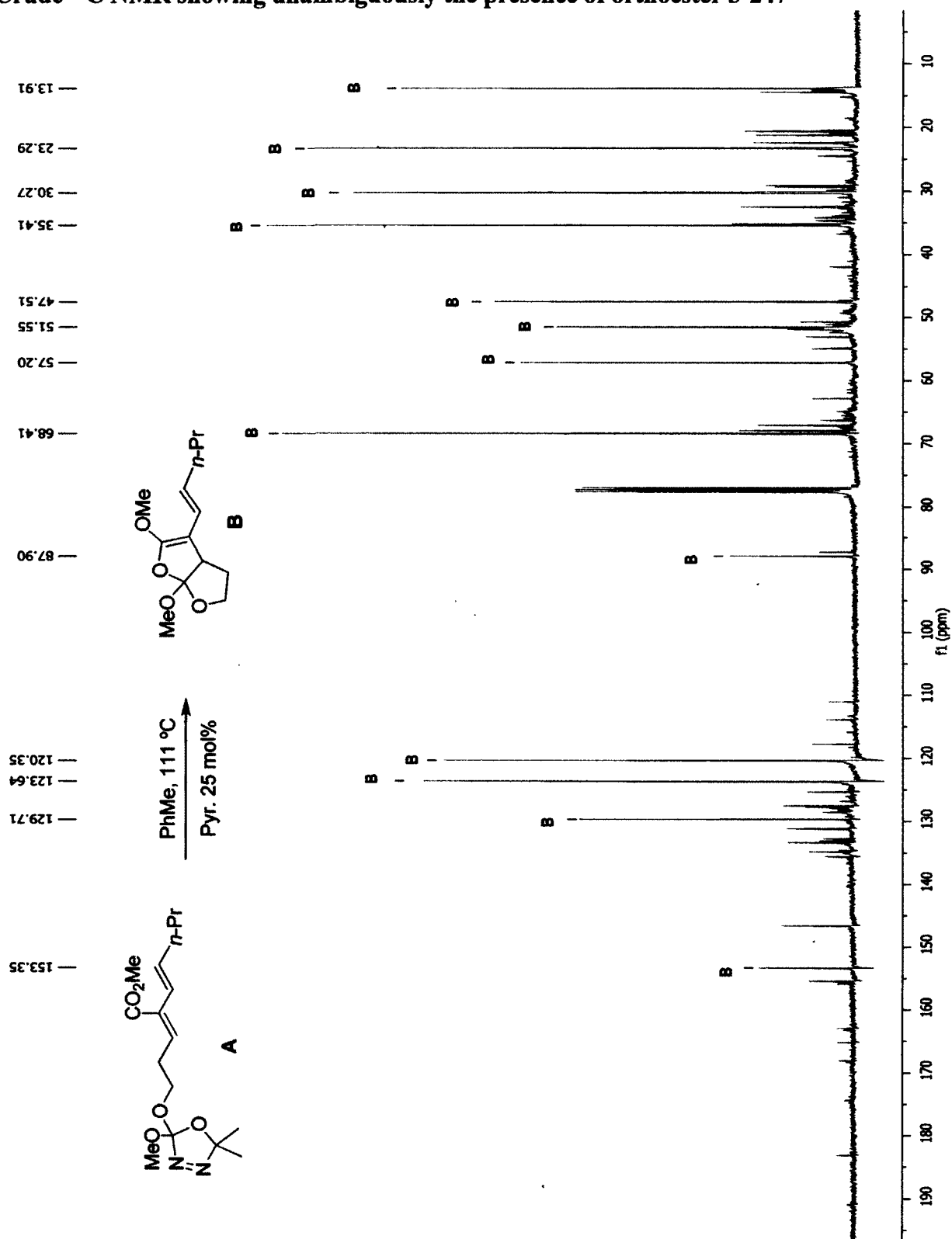
Crude ^{13}C NMR of diene 3-240



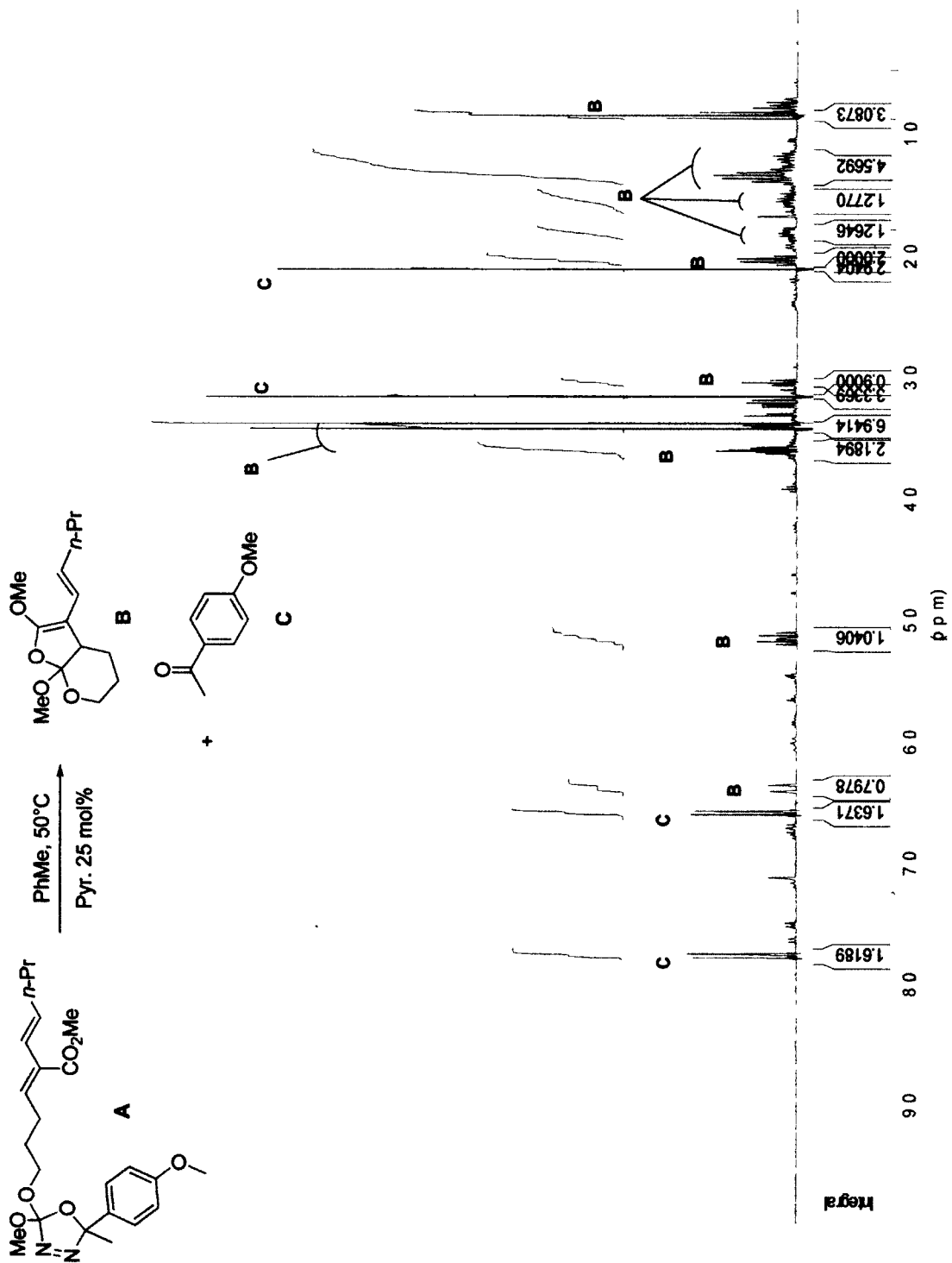
Crude ¹H NMR showing unambiguously the presence of orthoester 3-247

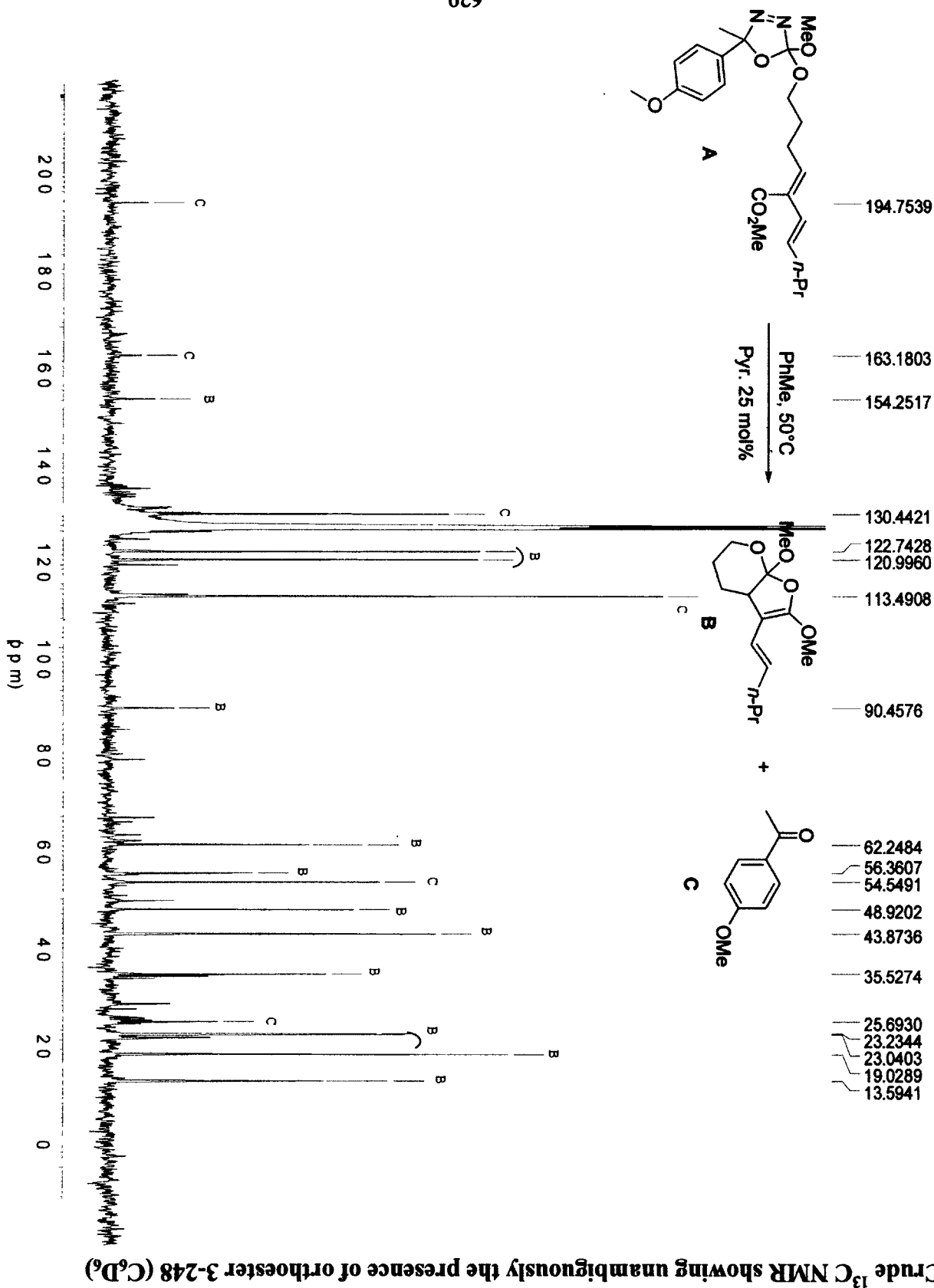


Crude ^{13}C NMR showing unambiguously the presence of orthoester 3-247

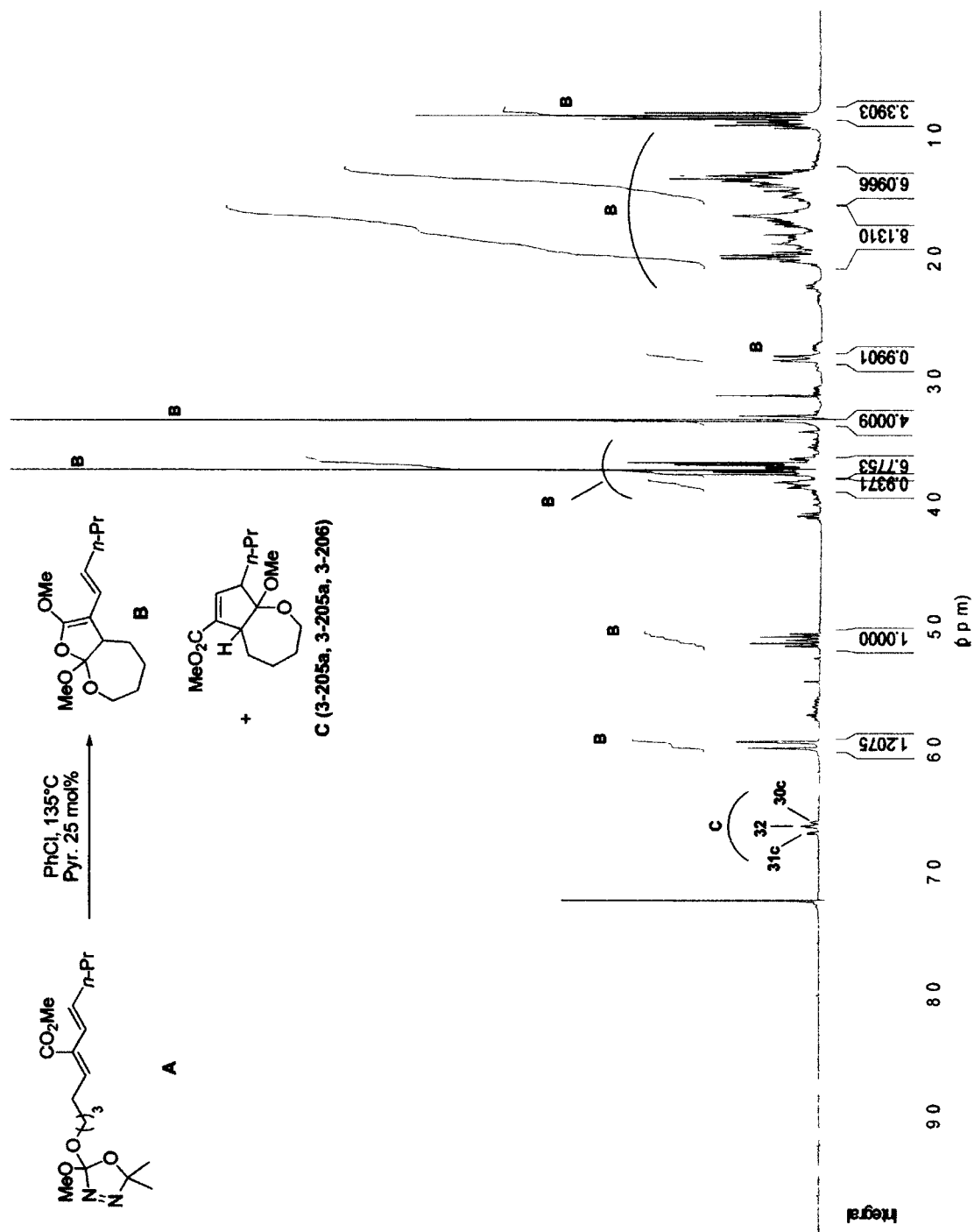


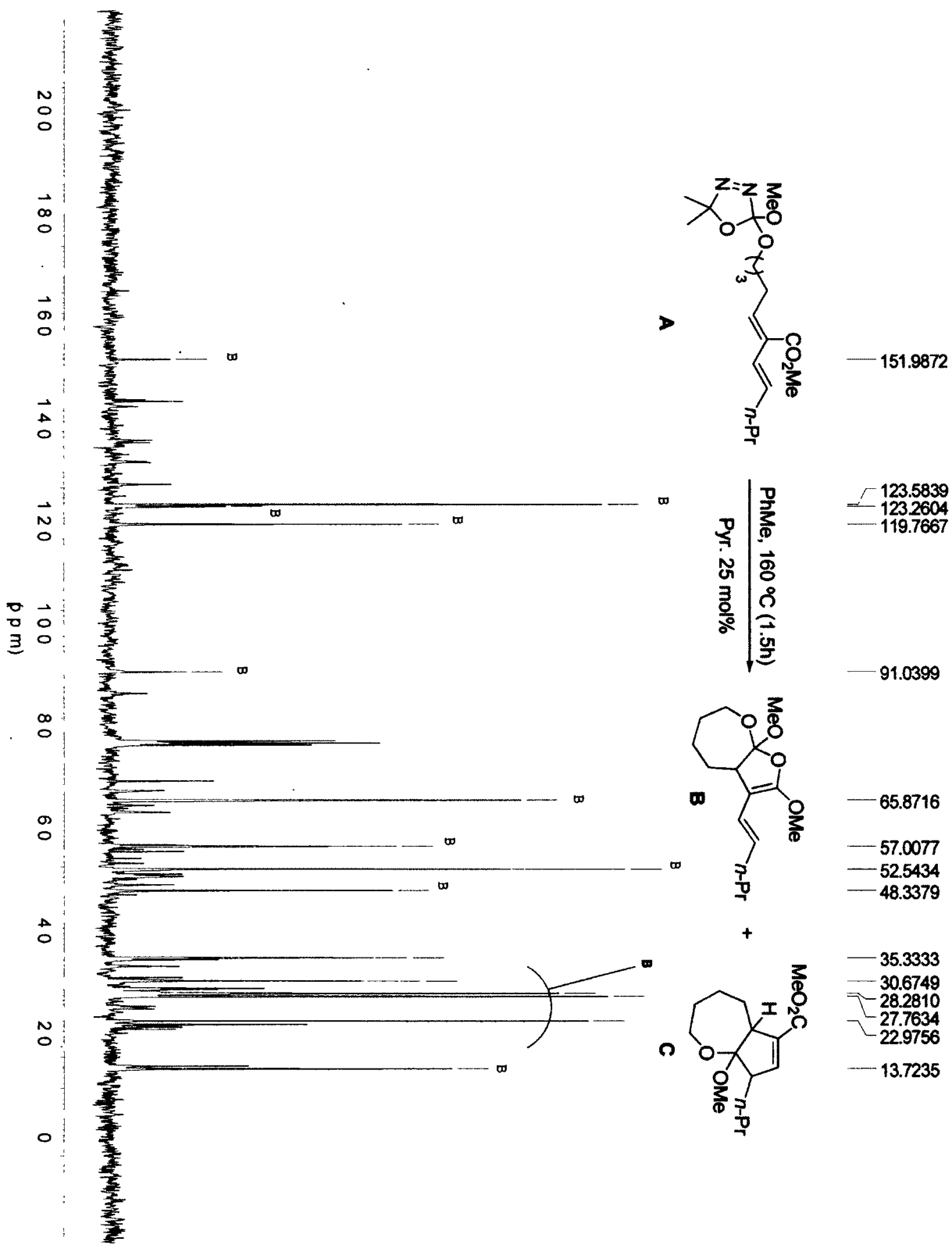
Crude ^1H NMR showing unambiguously the presence of orthoester 3-248 (C_6D_6)



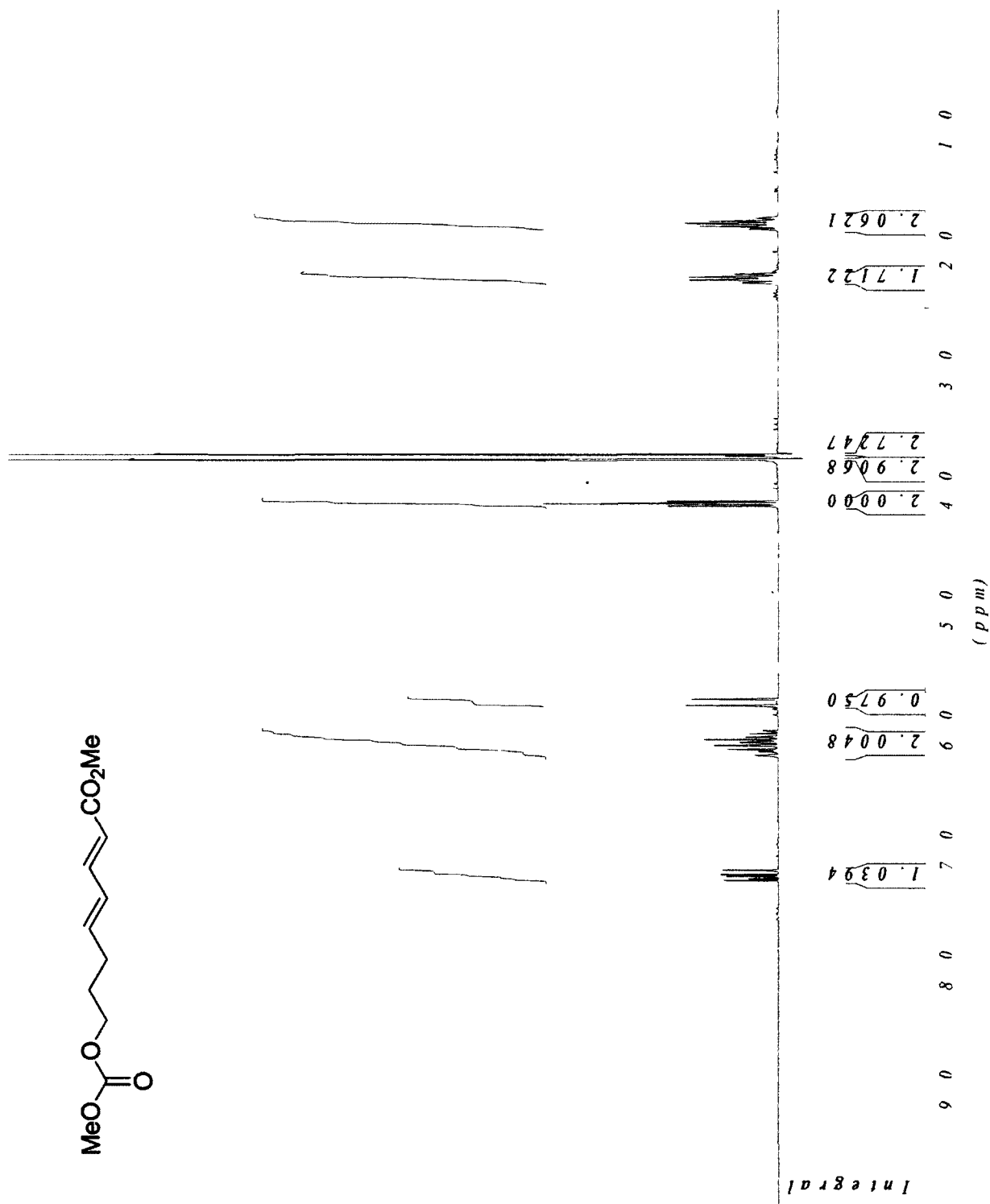


Crude ¹H NMR showing unambiguously the presence of orthoester 3-249

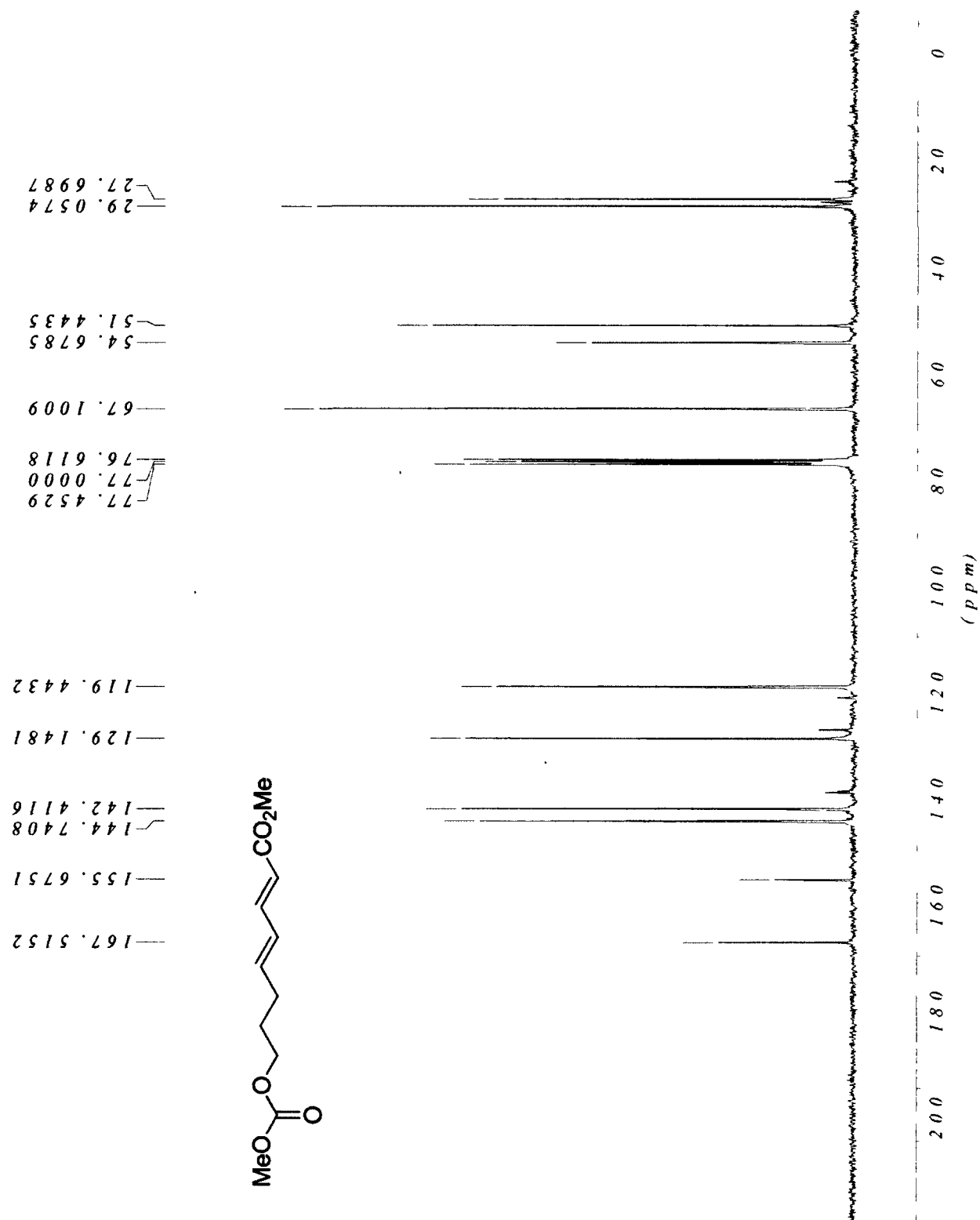




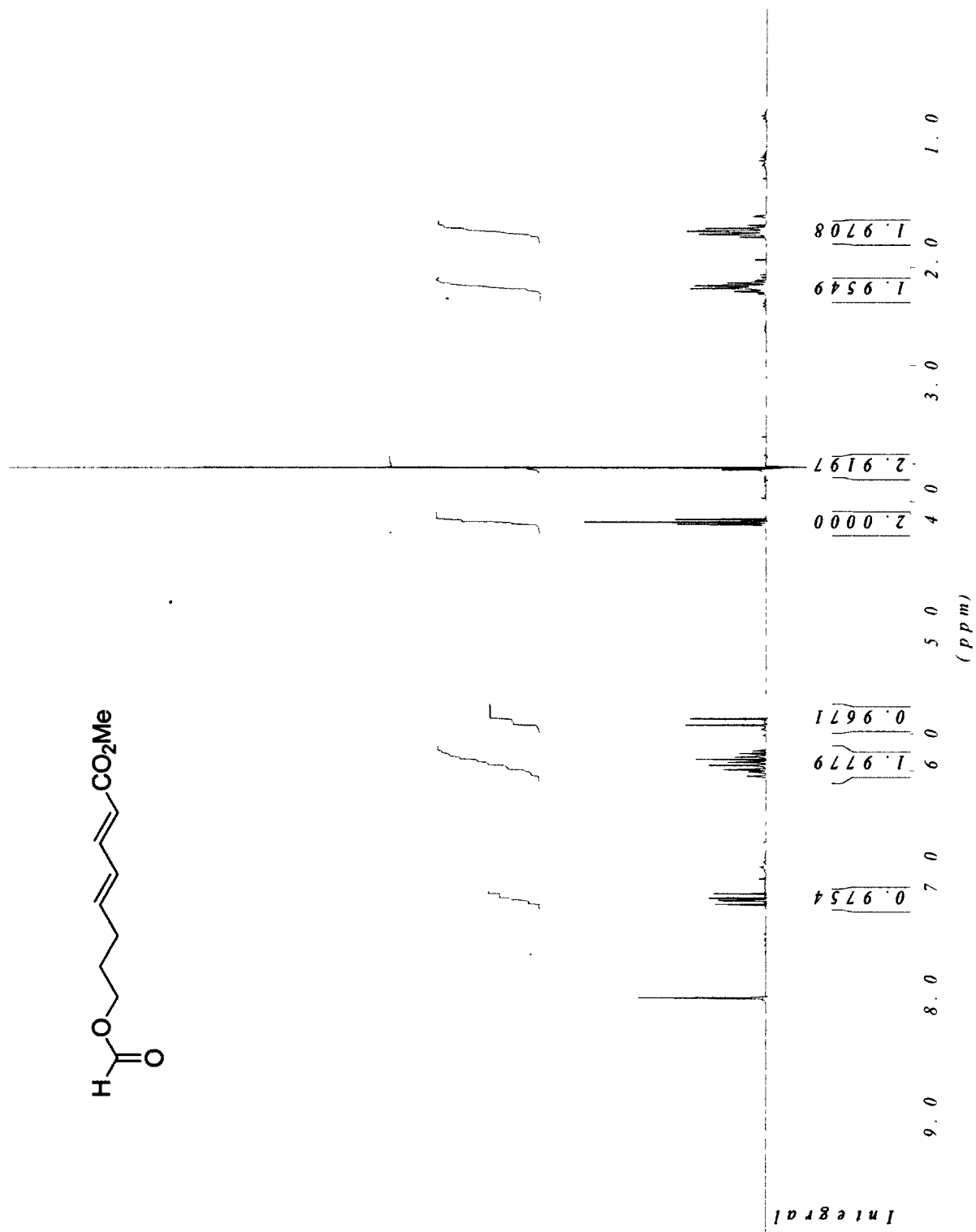
¹H NMR of carbonate 3-253



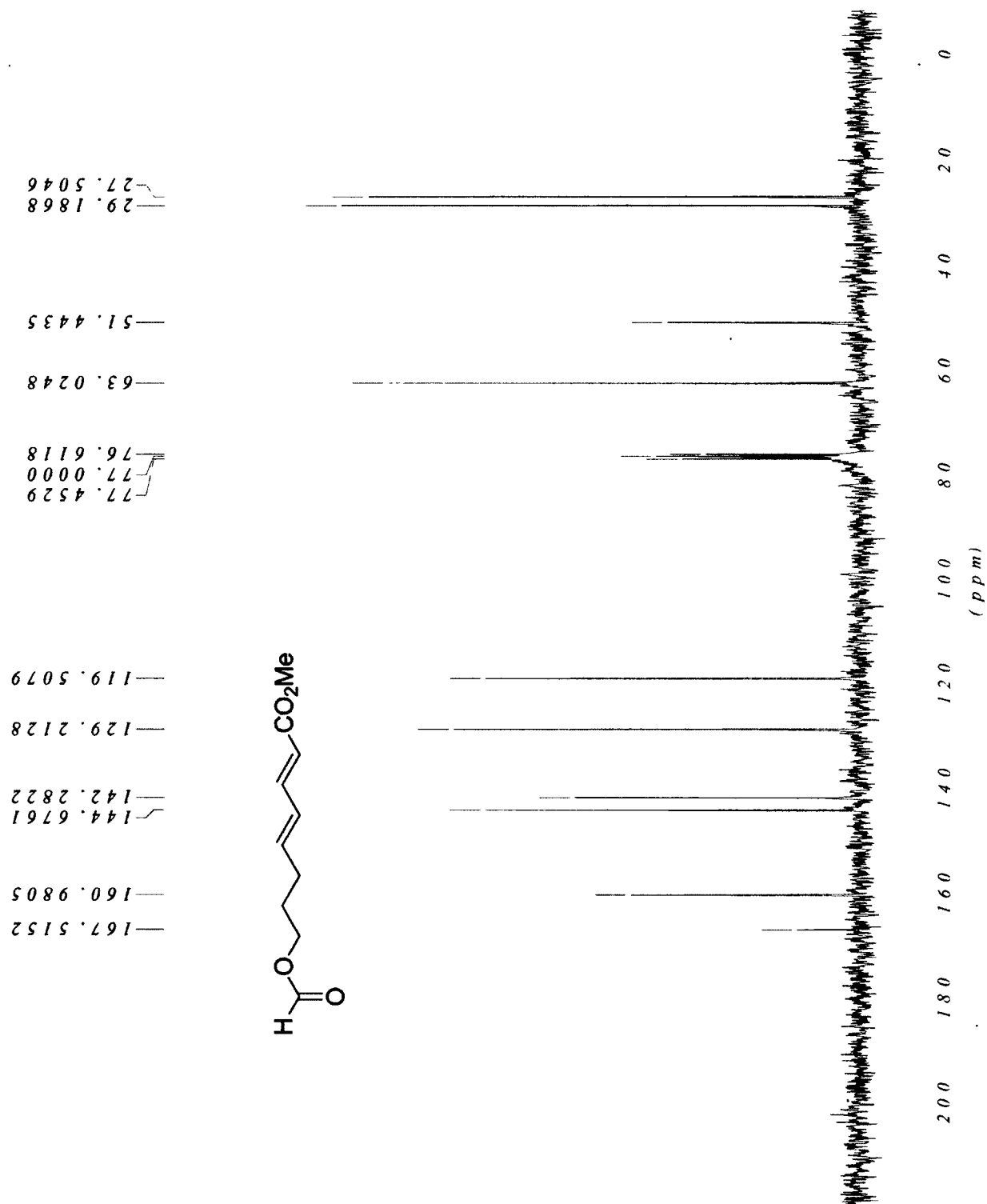
¹³C NMR of carbonate 3-253



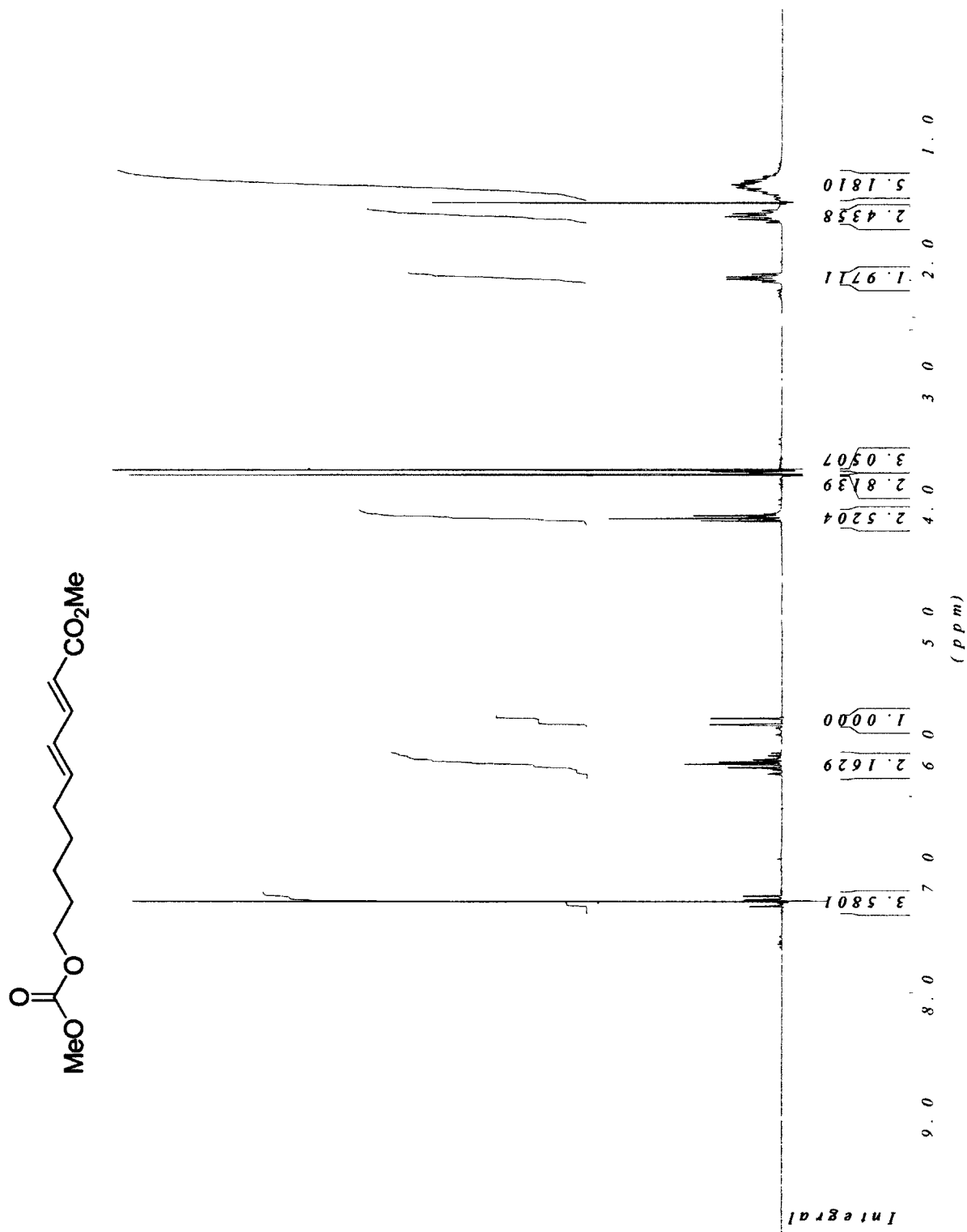
¹H NMR of formate 3-254



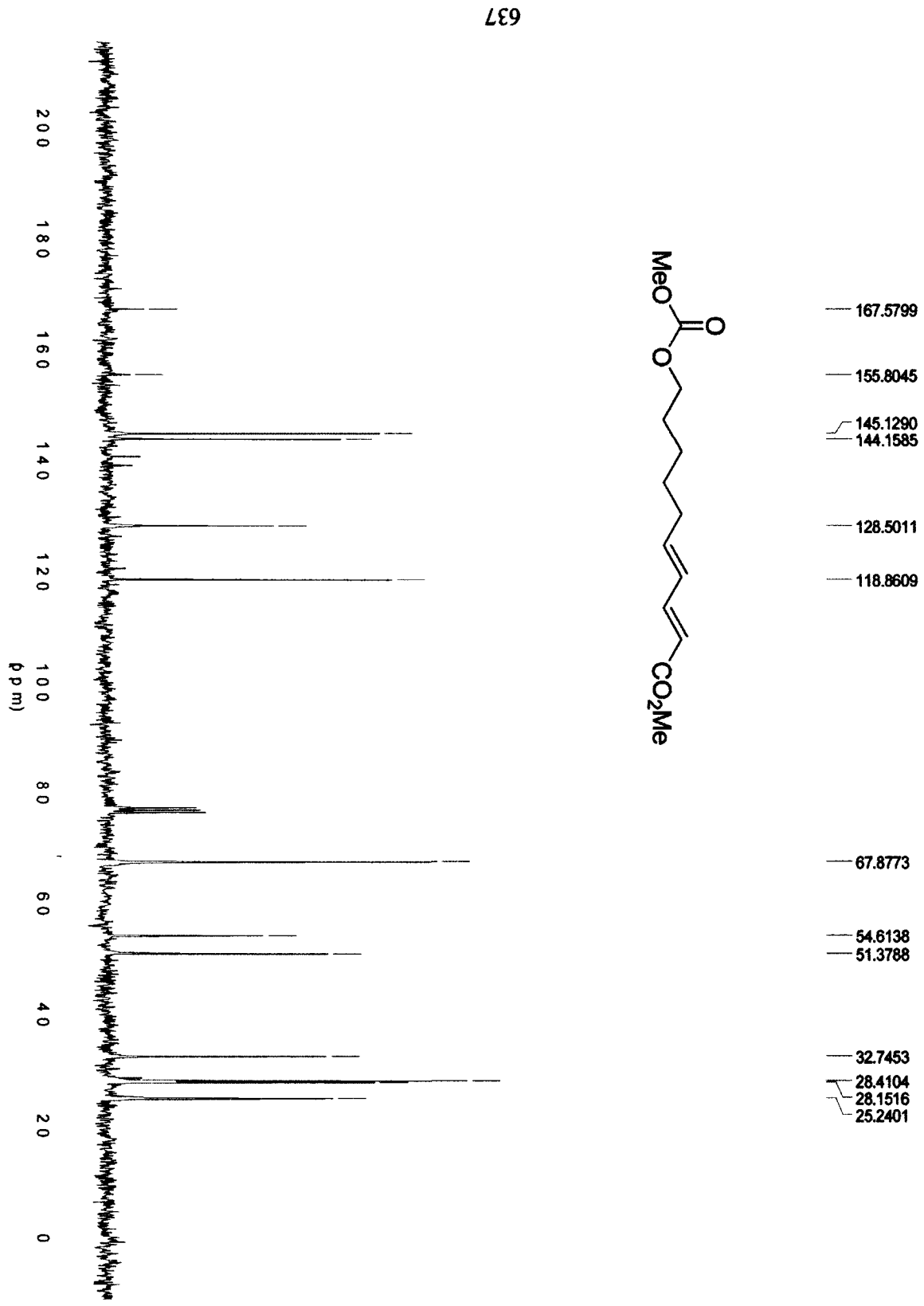
¹³C NMR of formate 3-254



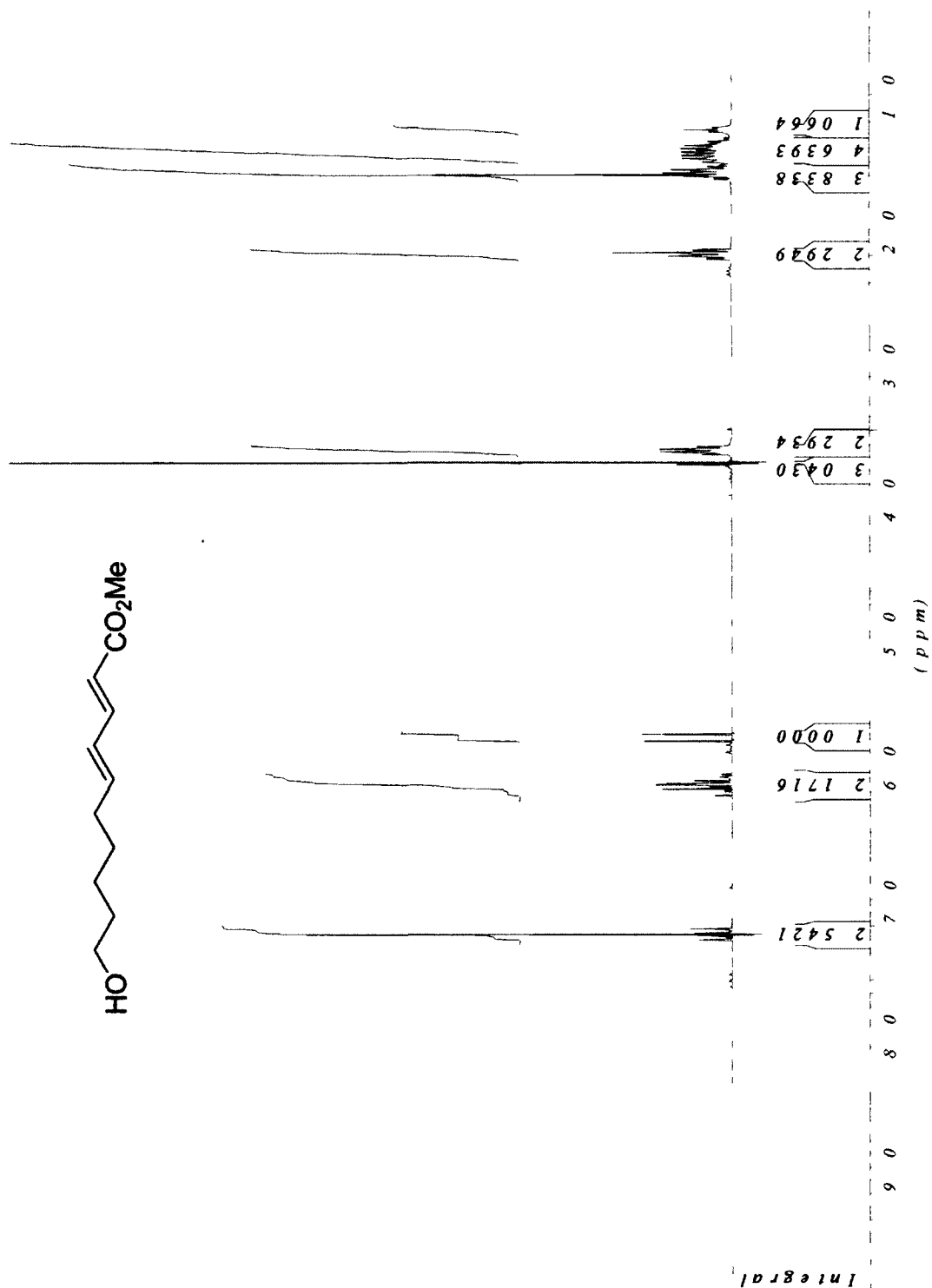
¹H NMR of carbonate 3-255



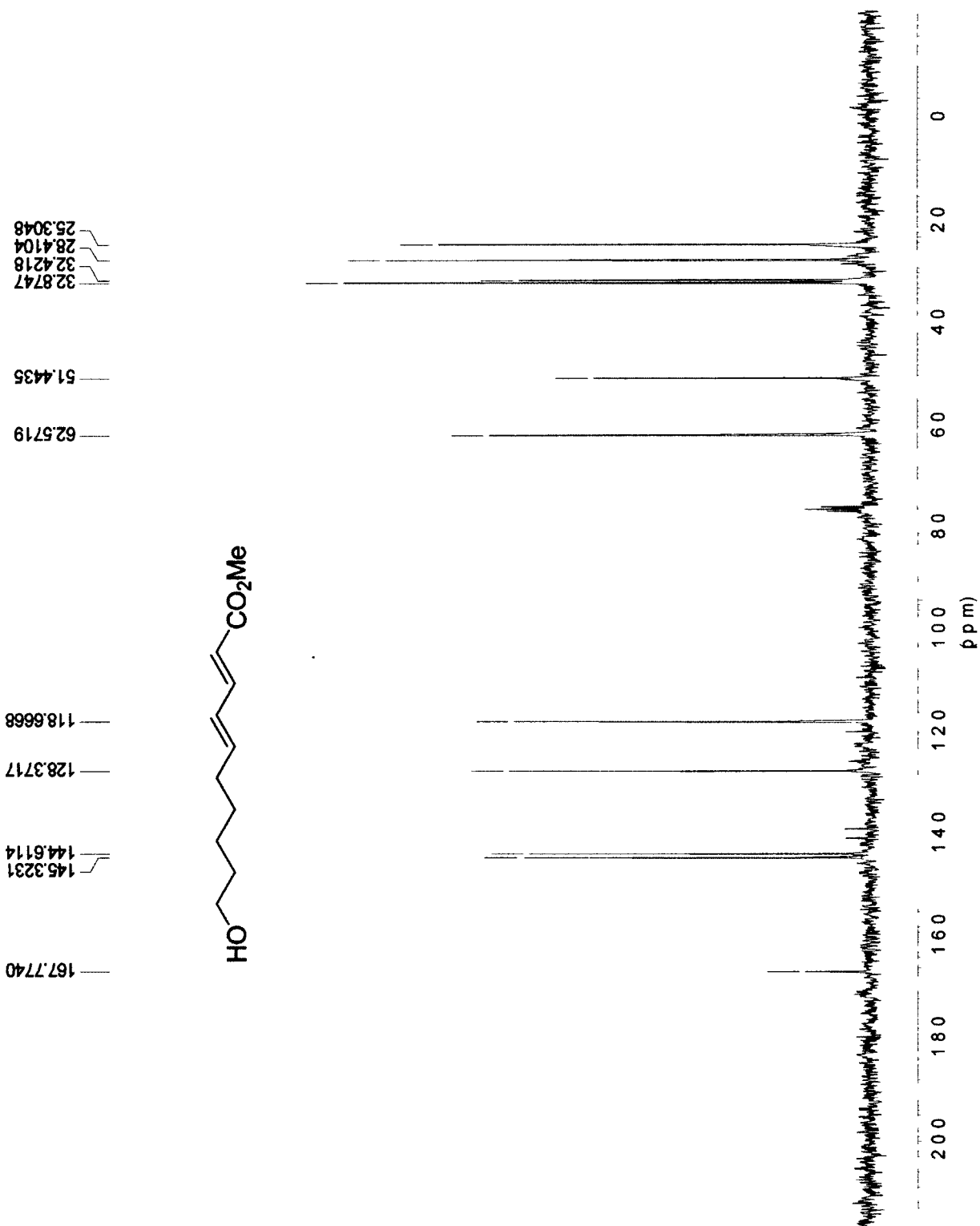
¹³C NMR of carbonate 3-255



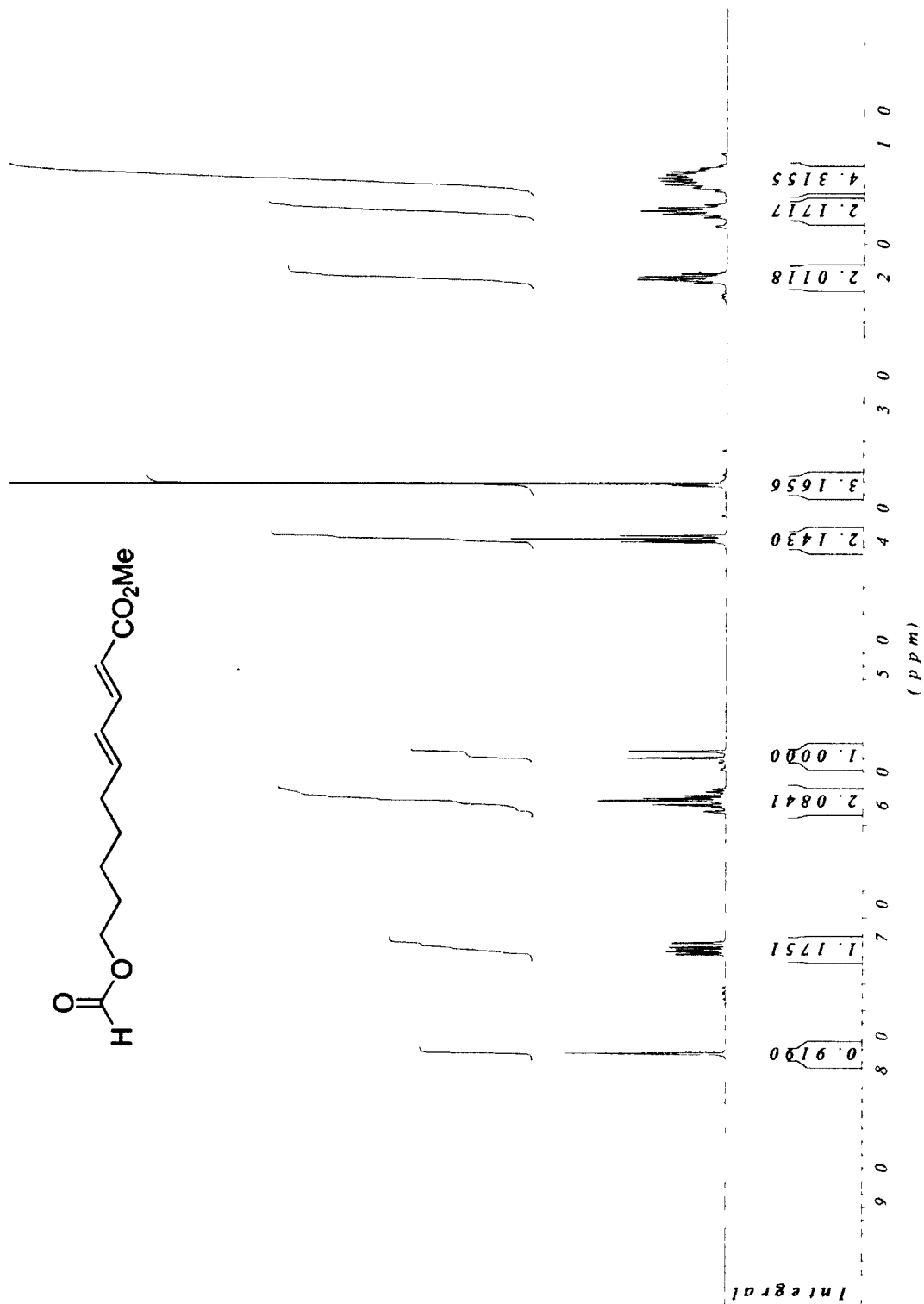
¹H NMR of alcohol 3-256



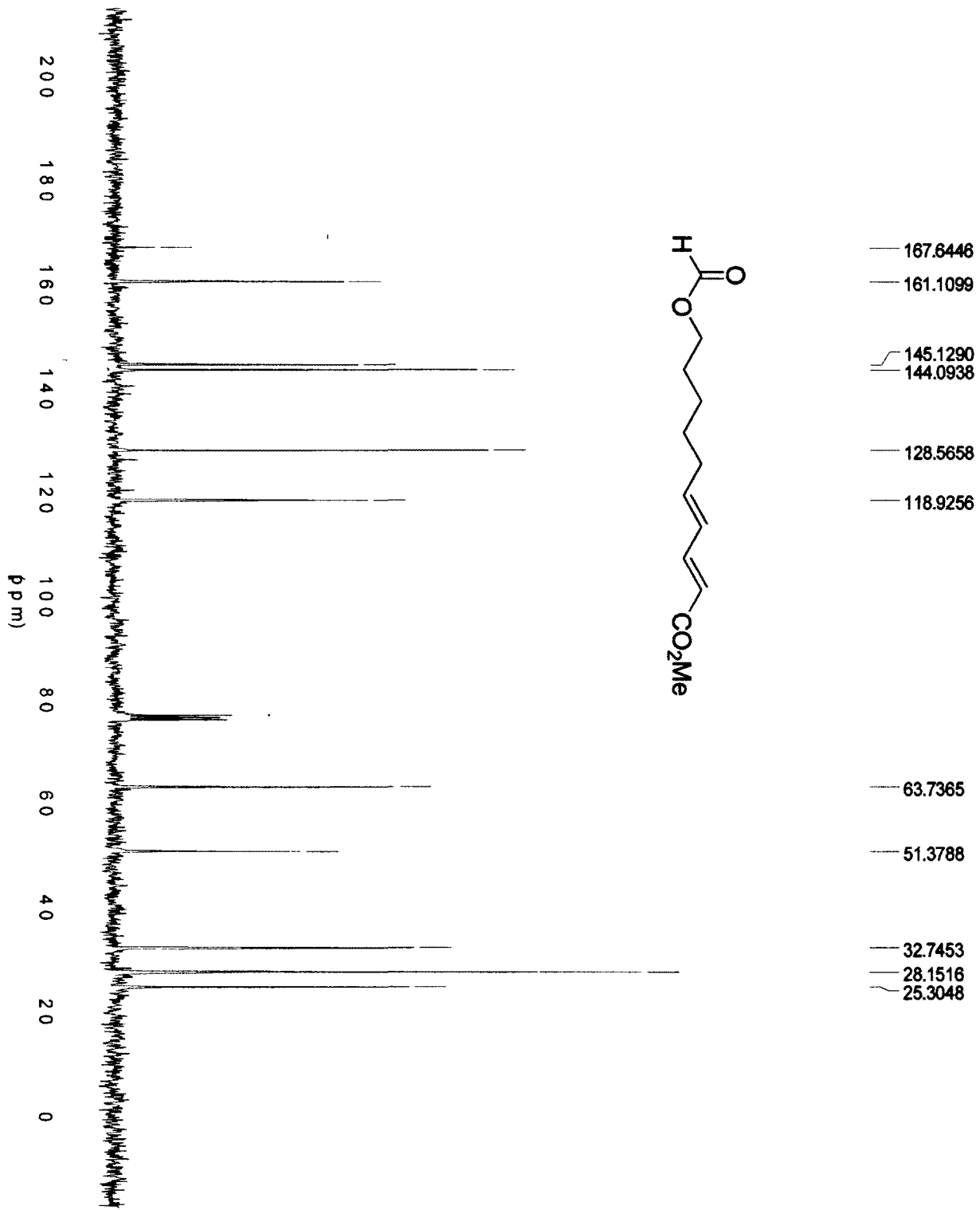
¹³C NMR of alcohol 3-256



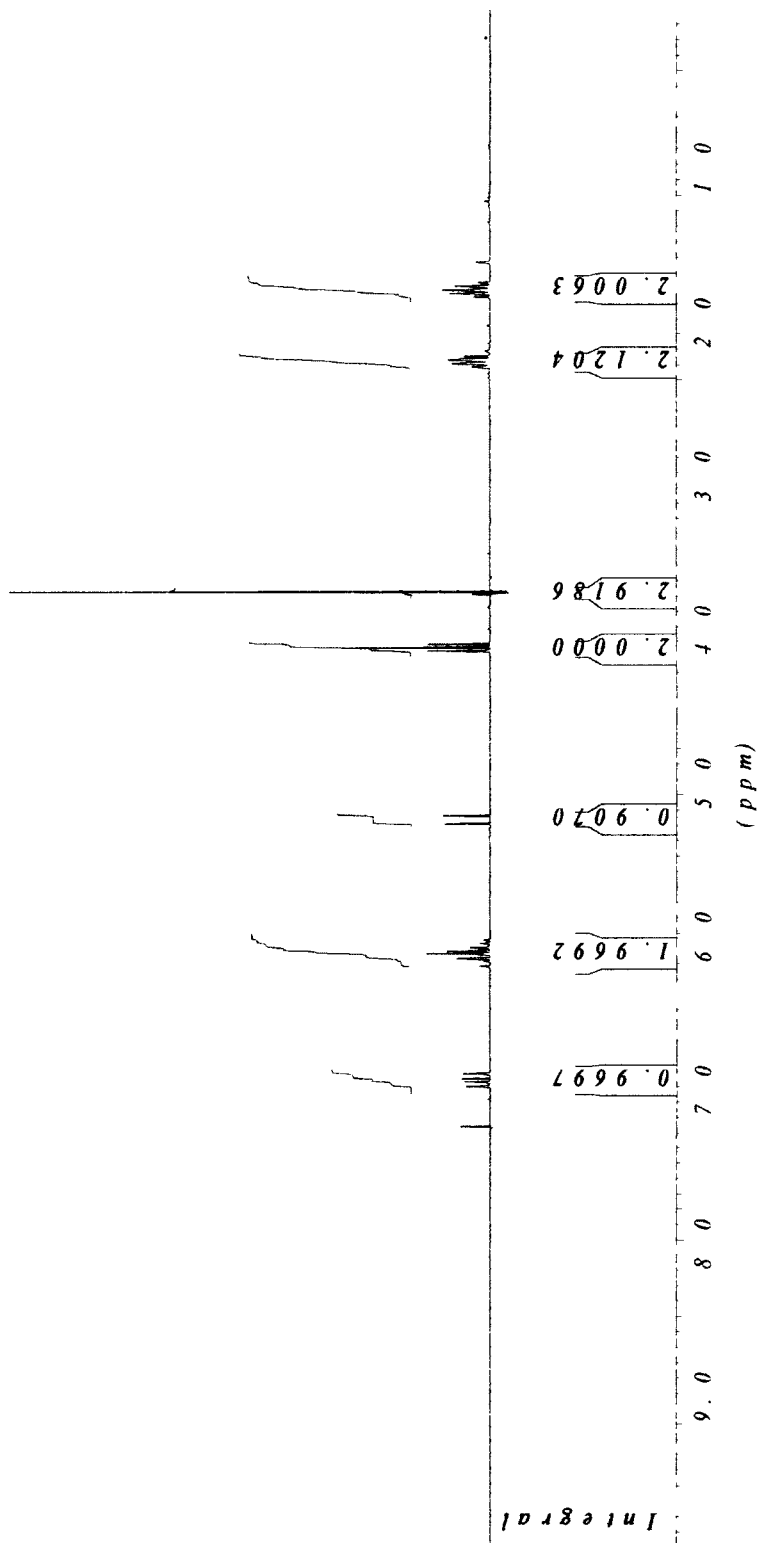
¹H NMR of formate 3-257



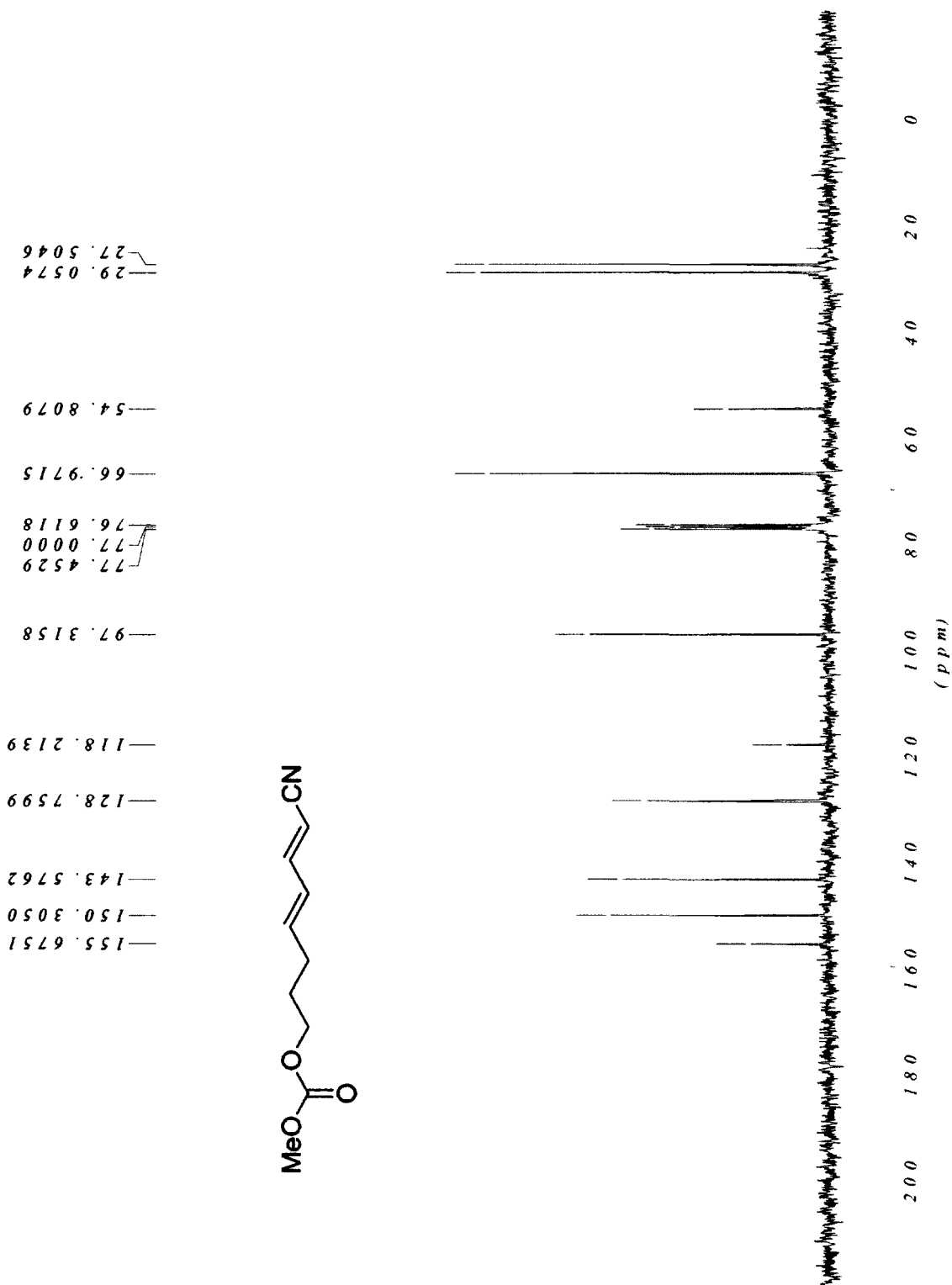
¹³C NMR of formate 3-257



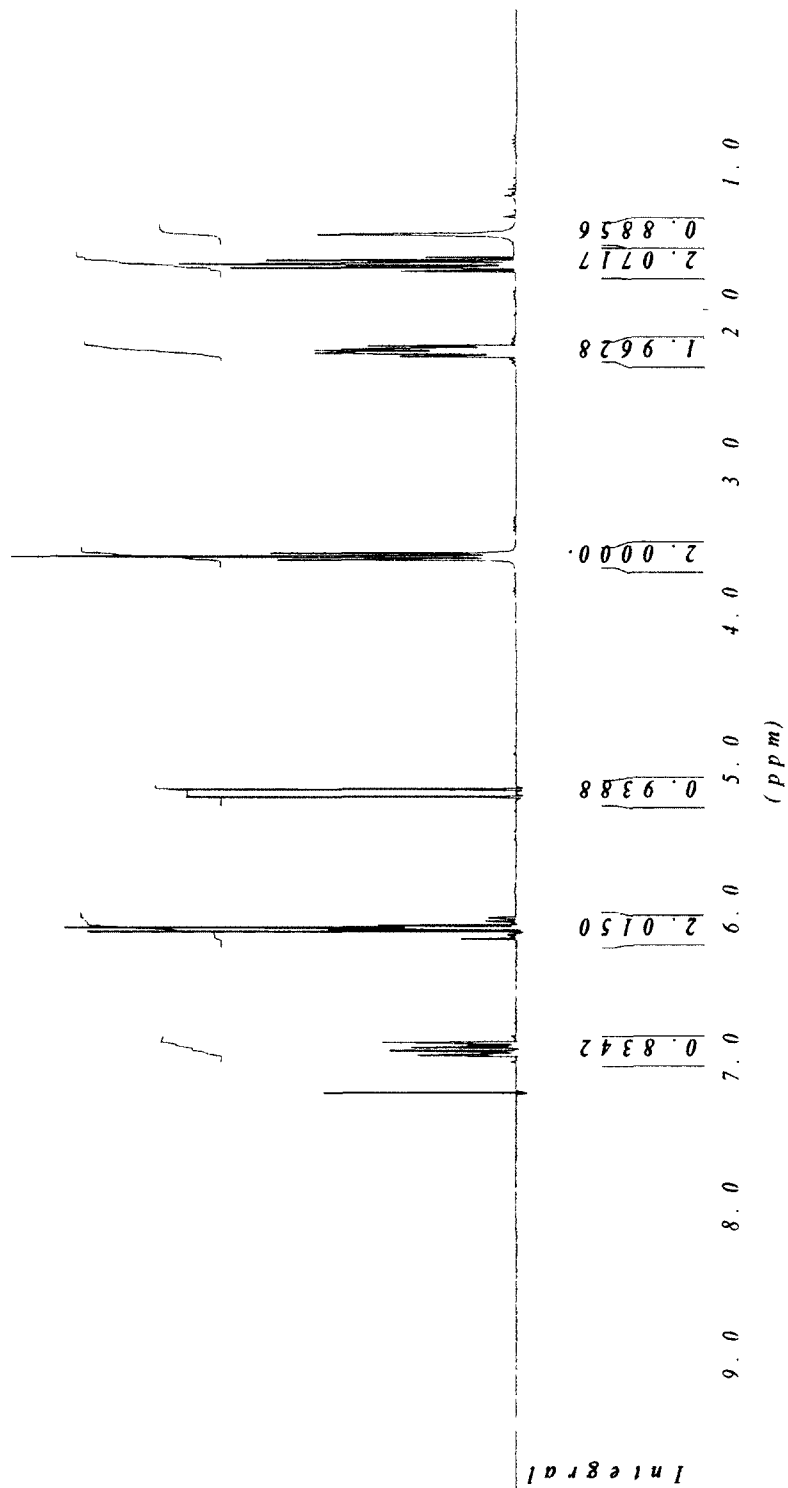
¹H NMR of carbonate 3-258



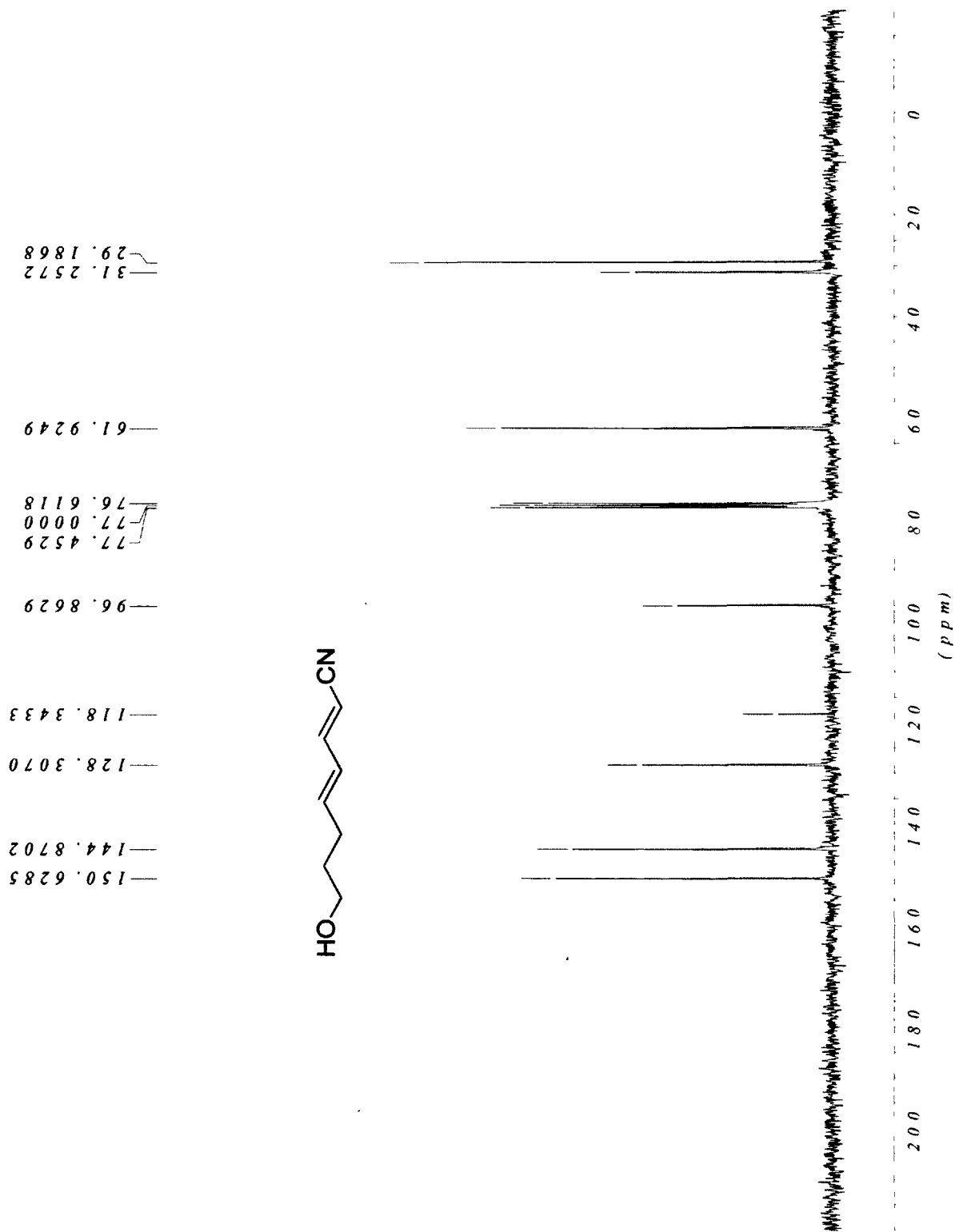
¹³C NMR of carbonate 3-258



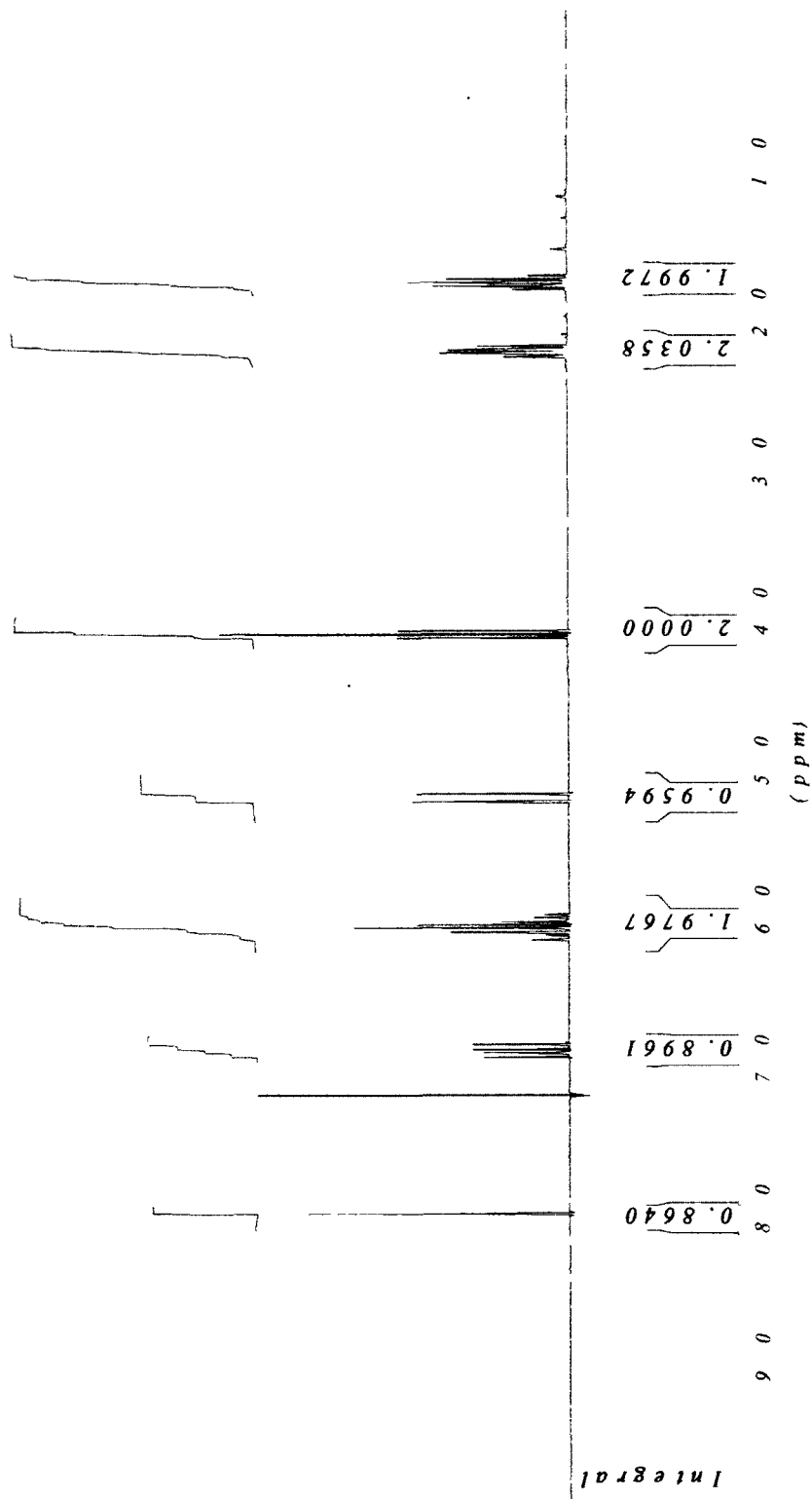
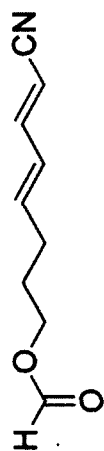
¹H NMR of alcohol 3-259



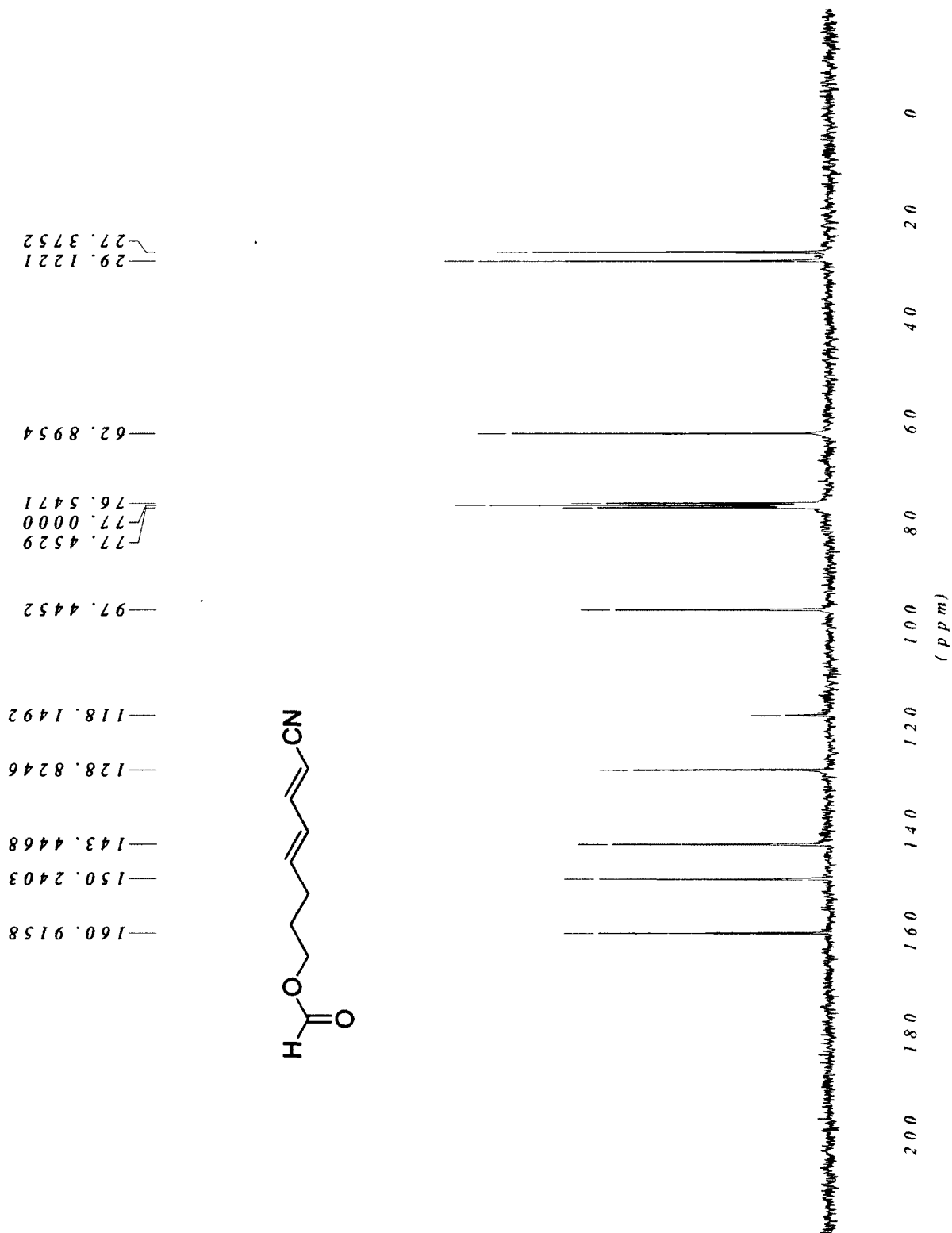
¹³C NMR of alcohol 3-259

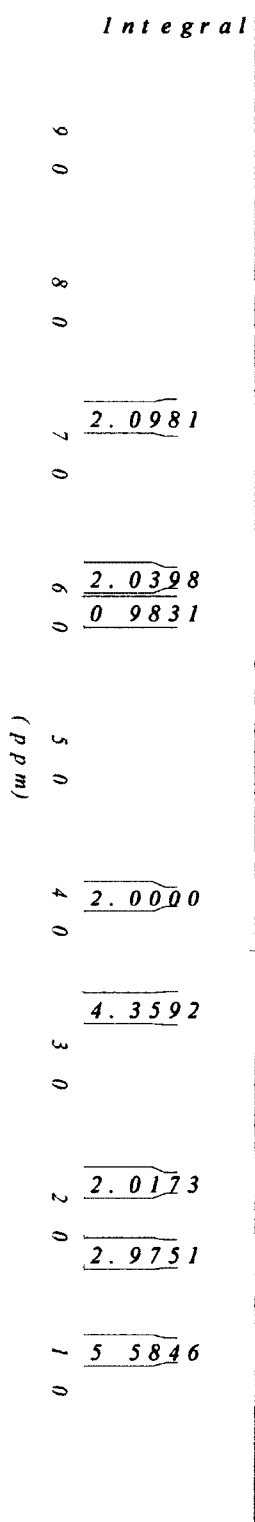
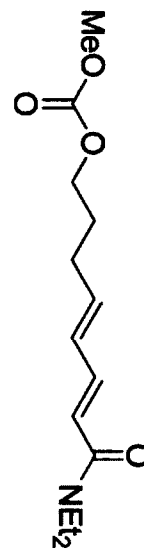


¹H NMR of formate 3-260

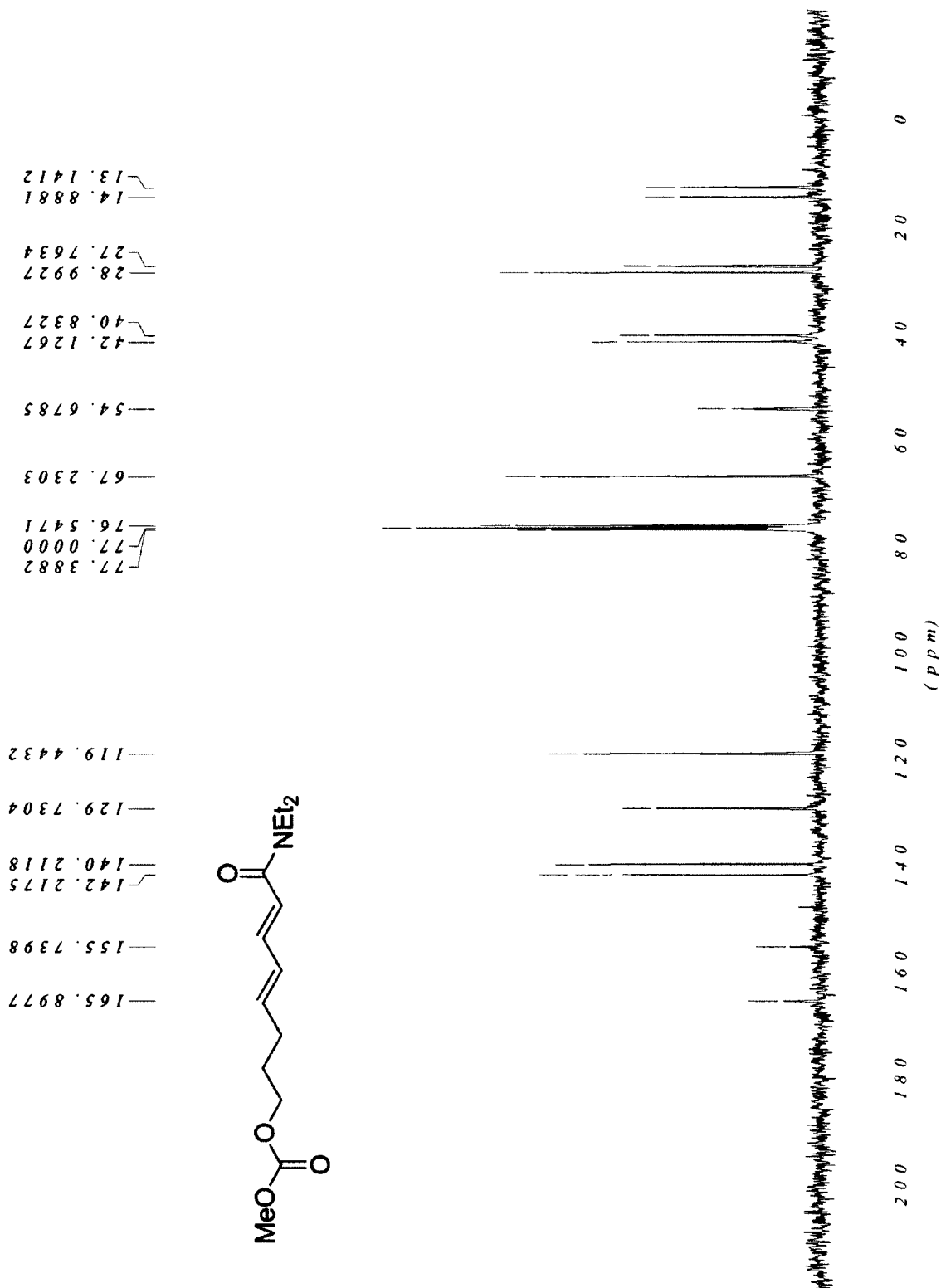


¹³C NMR of formate 3-260

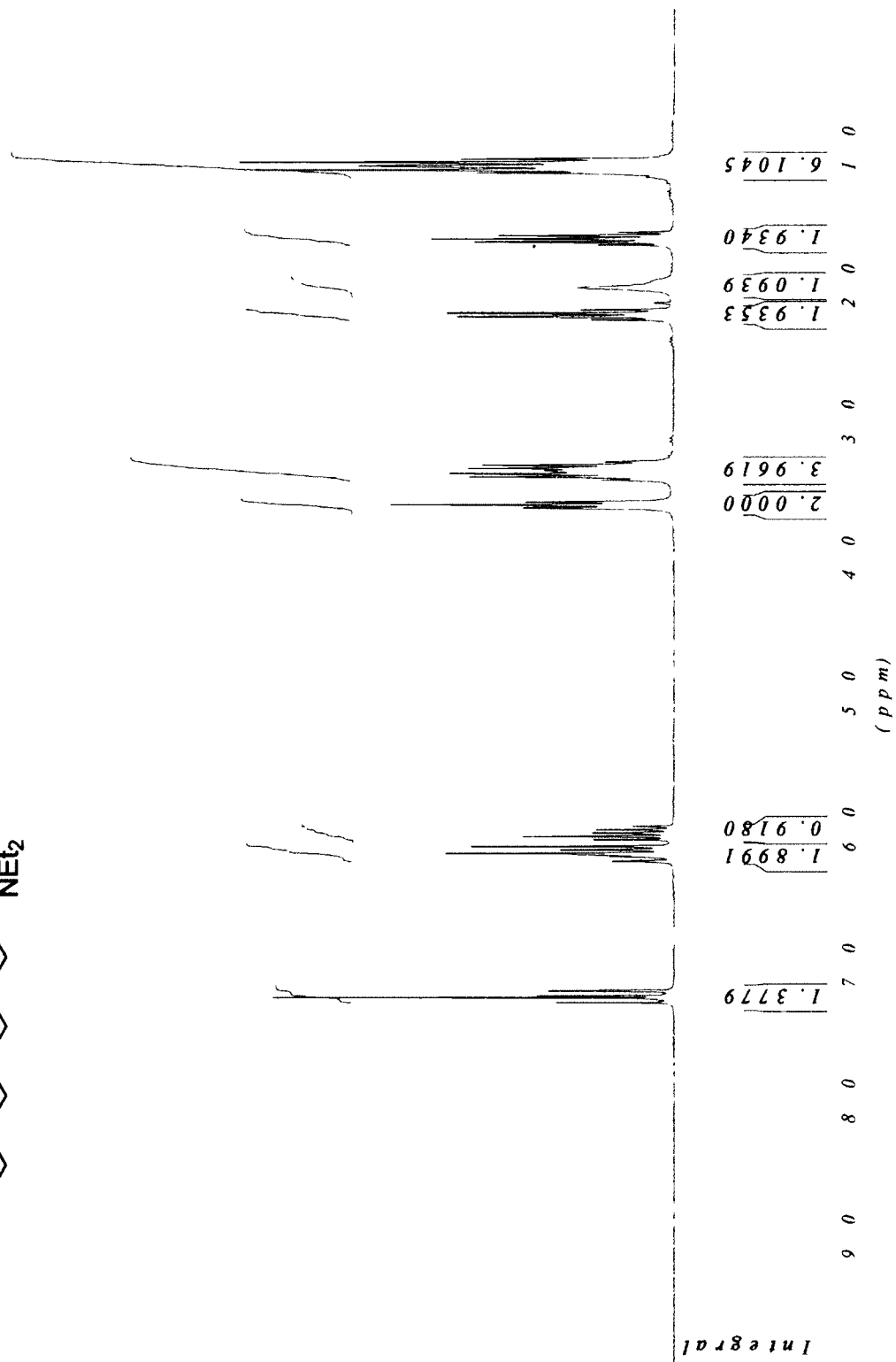
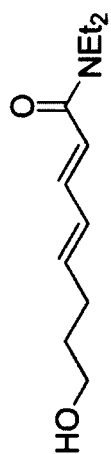


**¹H NMR of carbonate 3-261**

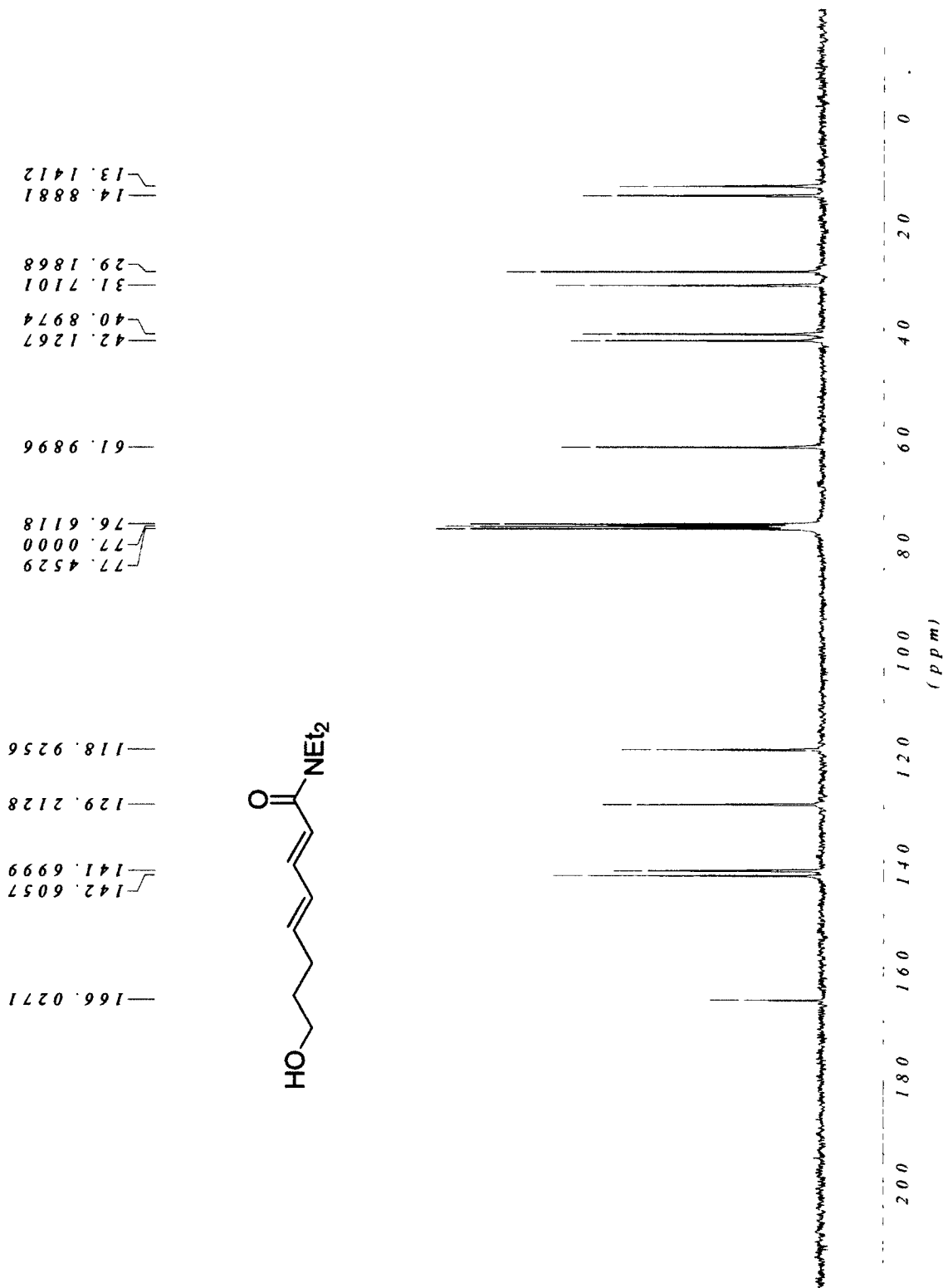
¹³C NMR of carbonate 3-261



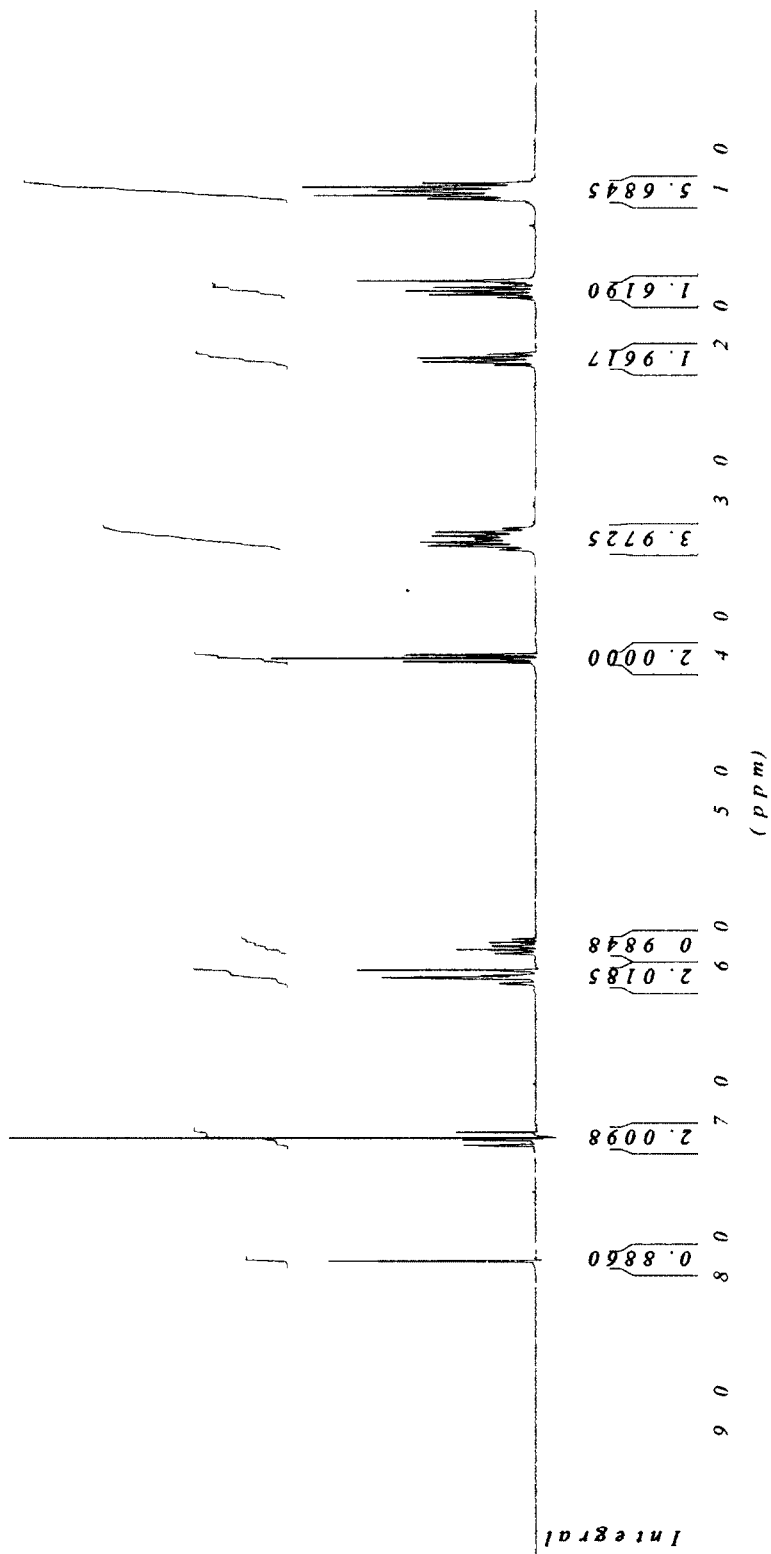
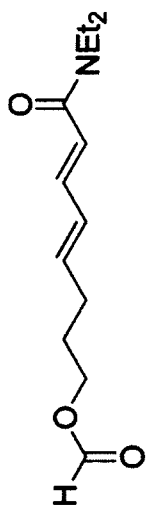
¹H NMR of alcohol 3-262



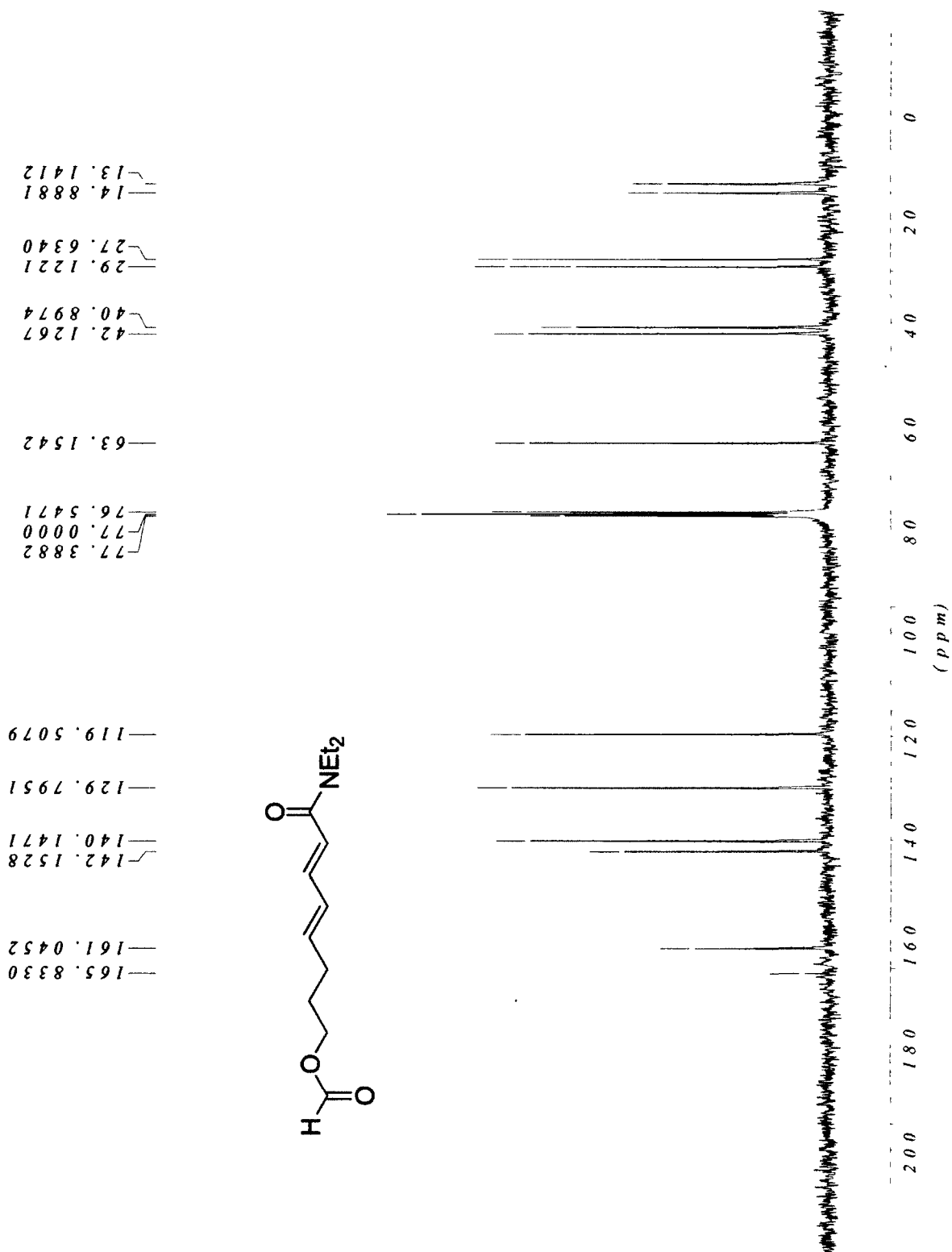
¹³C NMR of alcohol 3-262



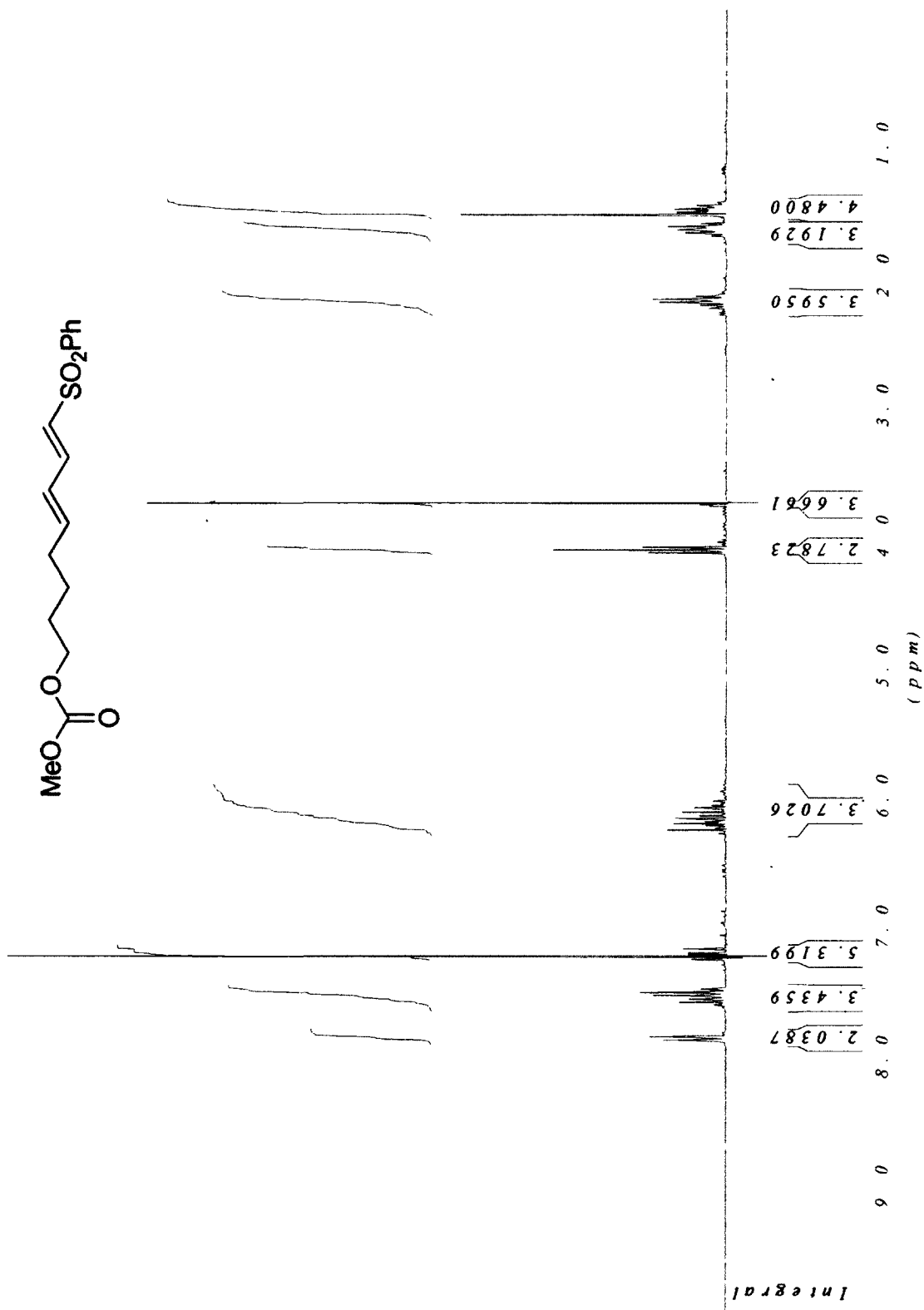
¹H NMR of formate 3-263

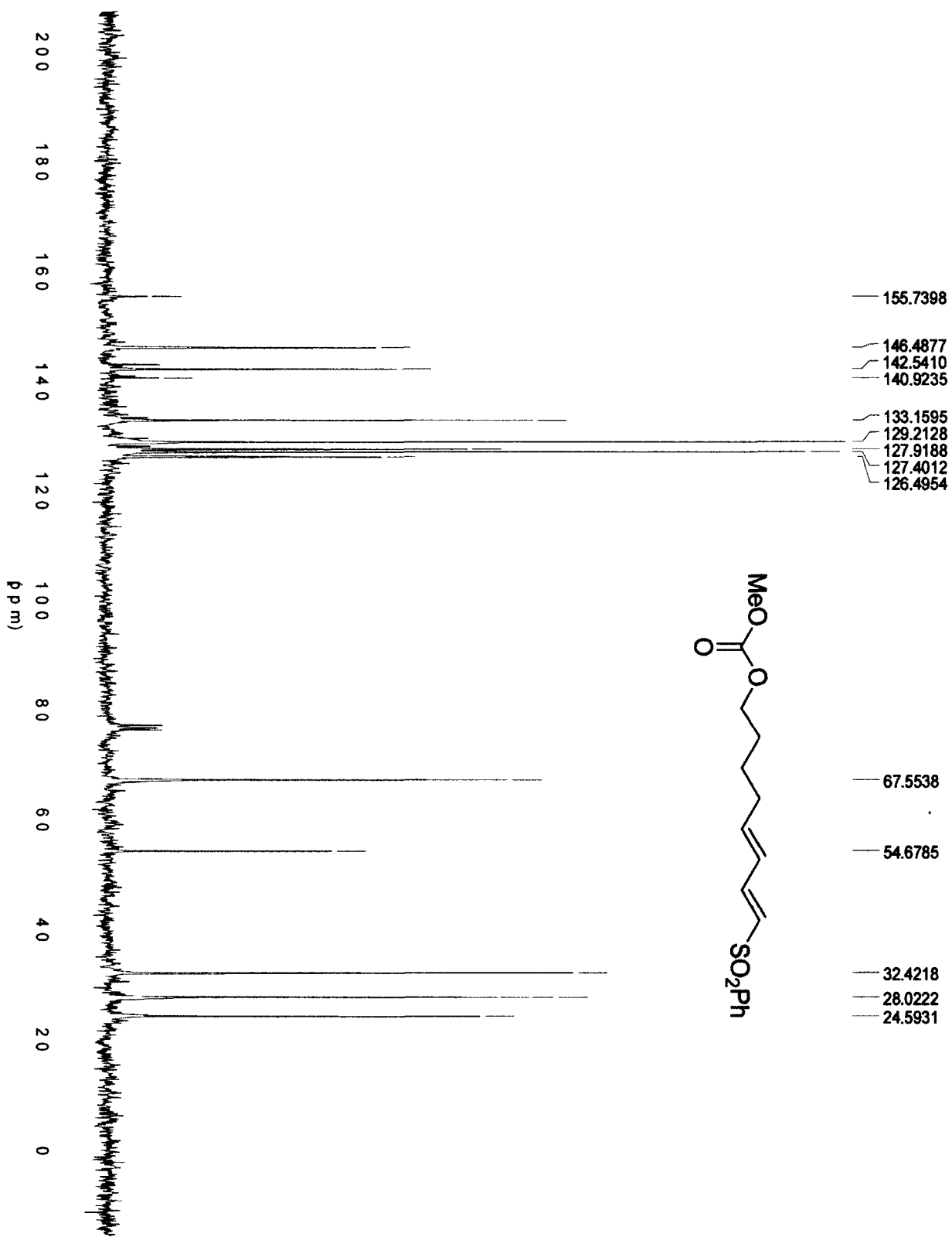


¹³C NMR of formate 3-263

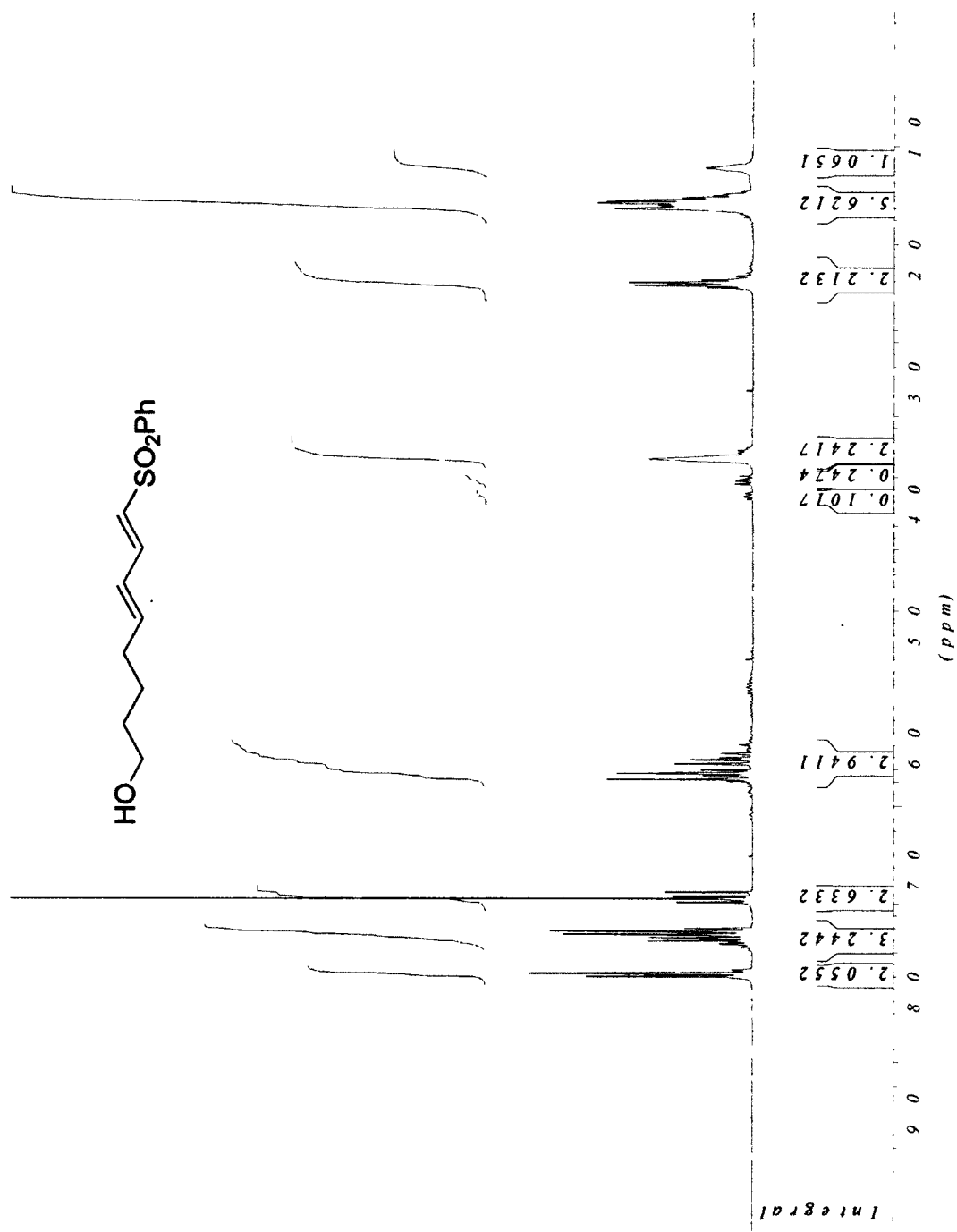


¹H NMR of carbonate 3-264

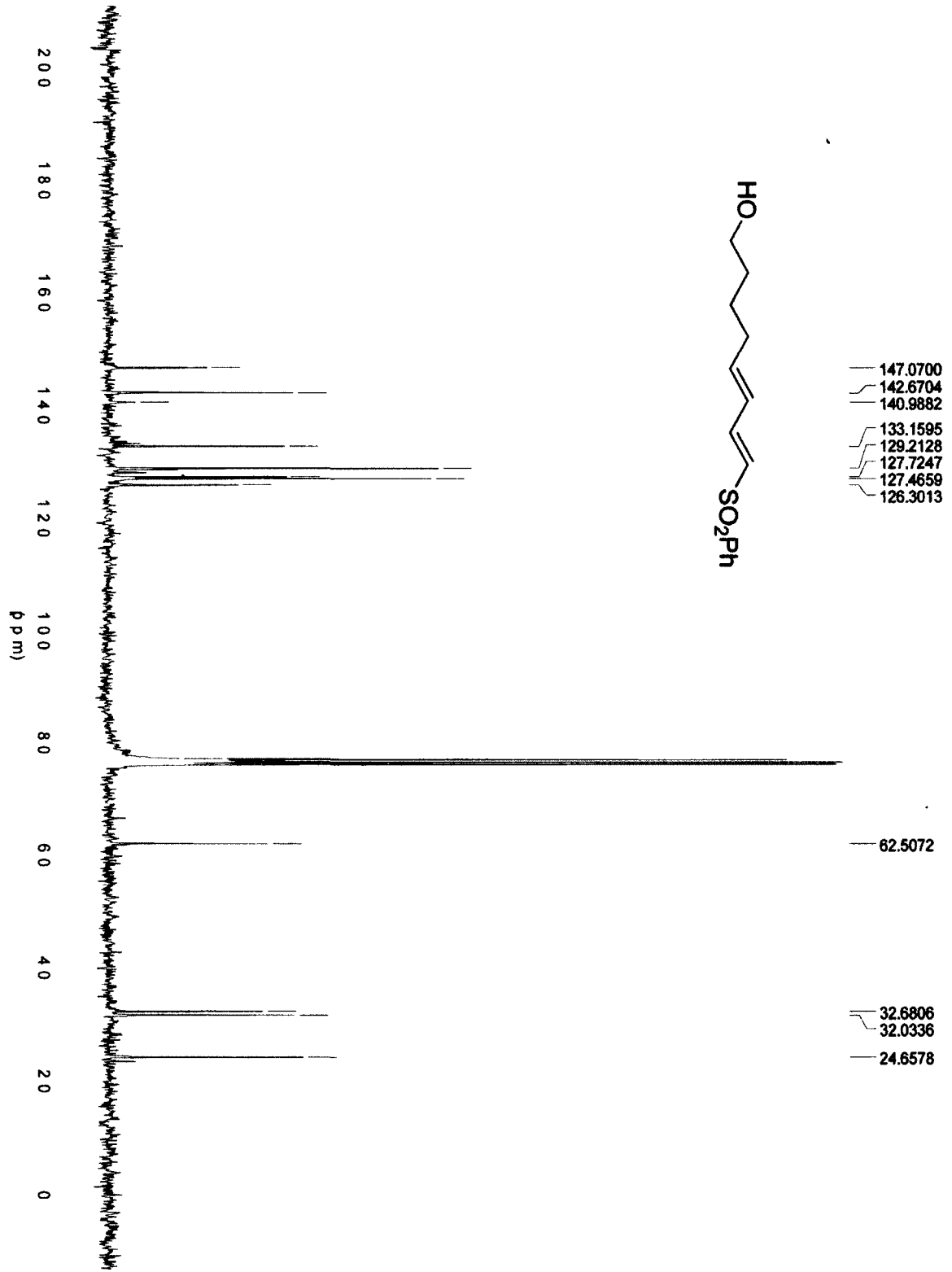




¹H NMR of alcohol 3-265

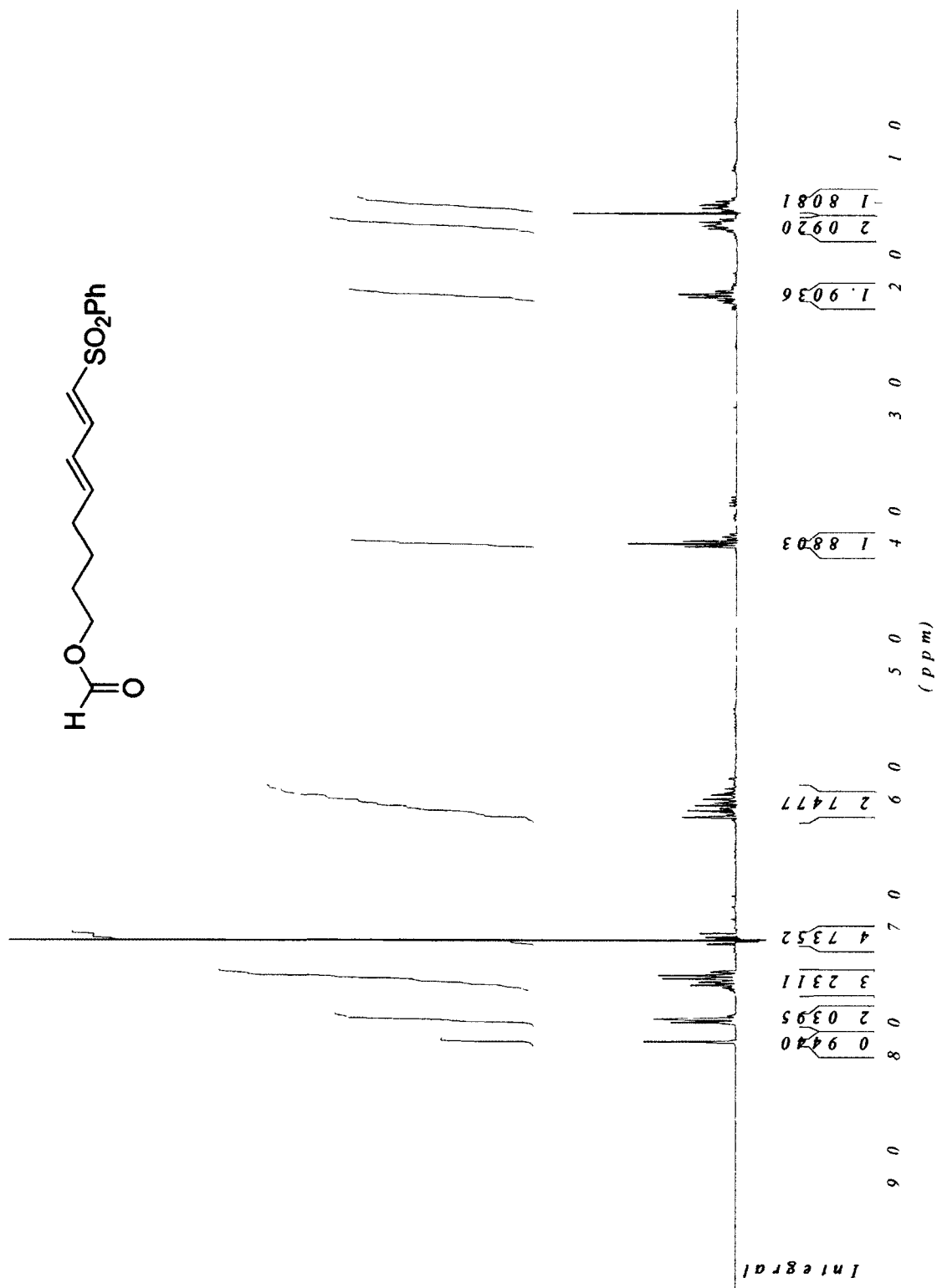


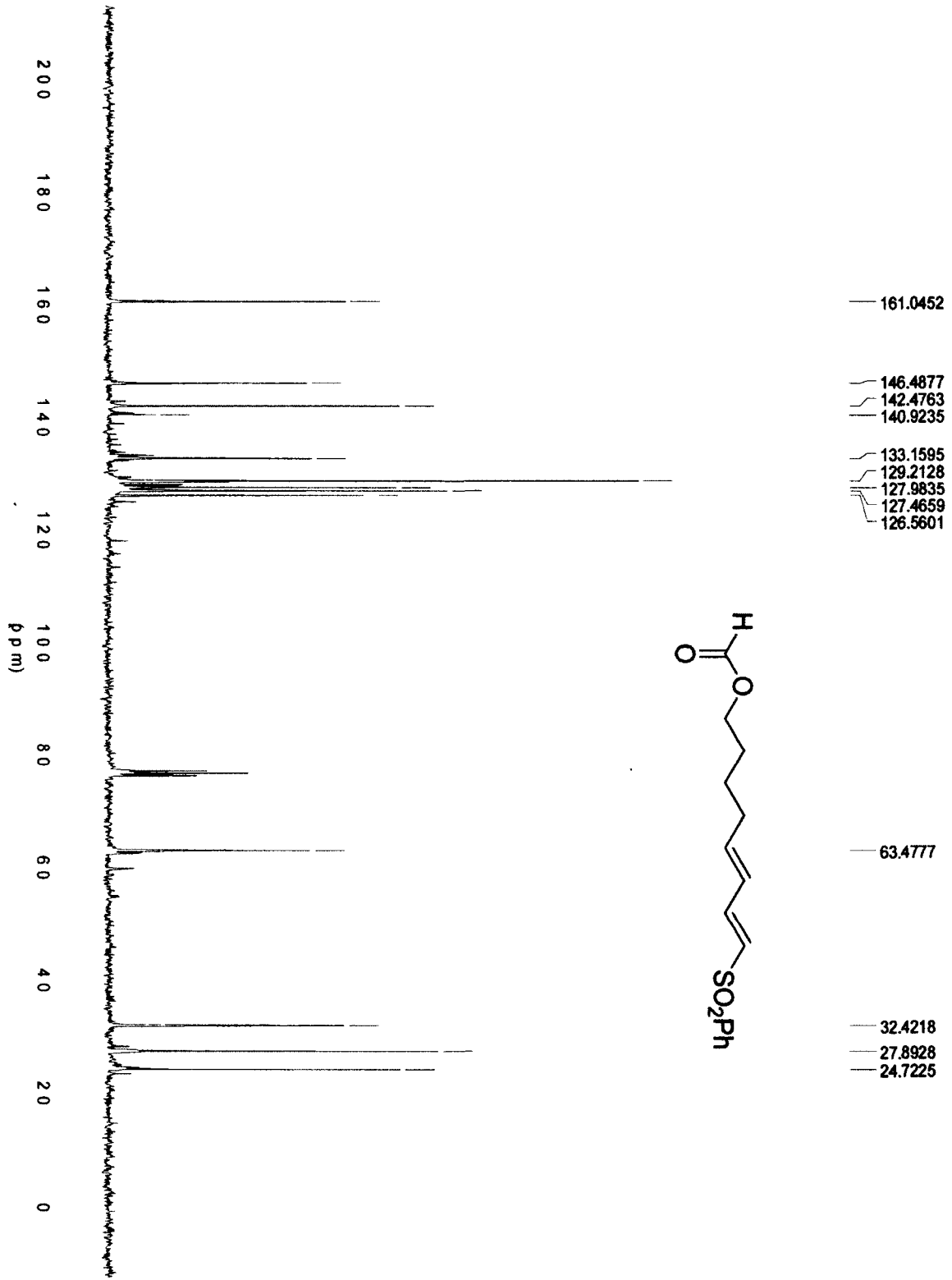
LS9



¹³C NMR of alcohol 3-265

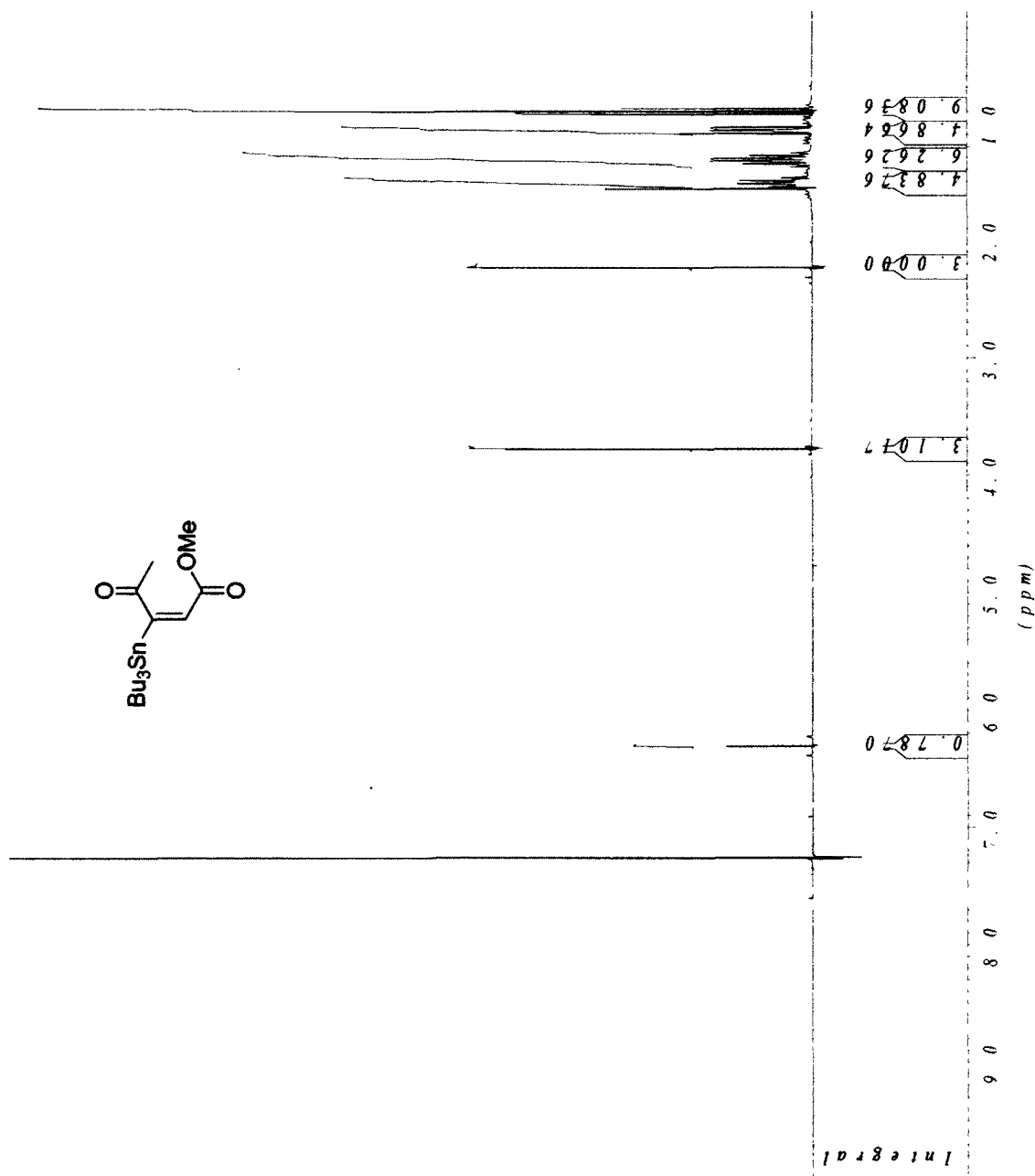
¹H NMR of formate 3-266



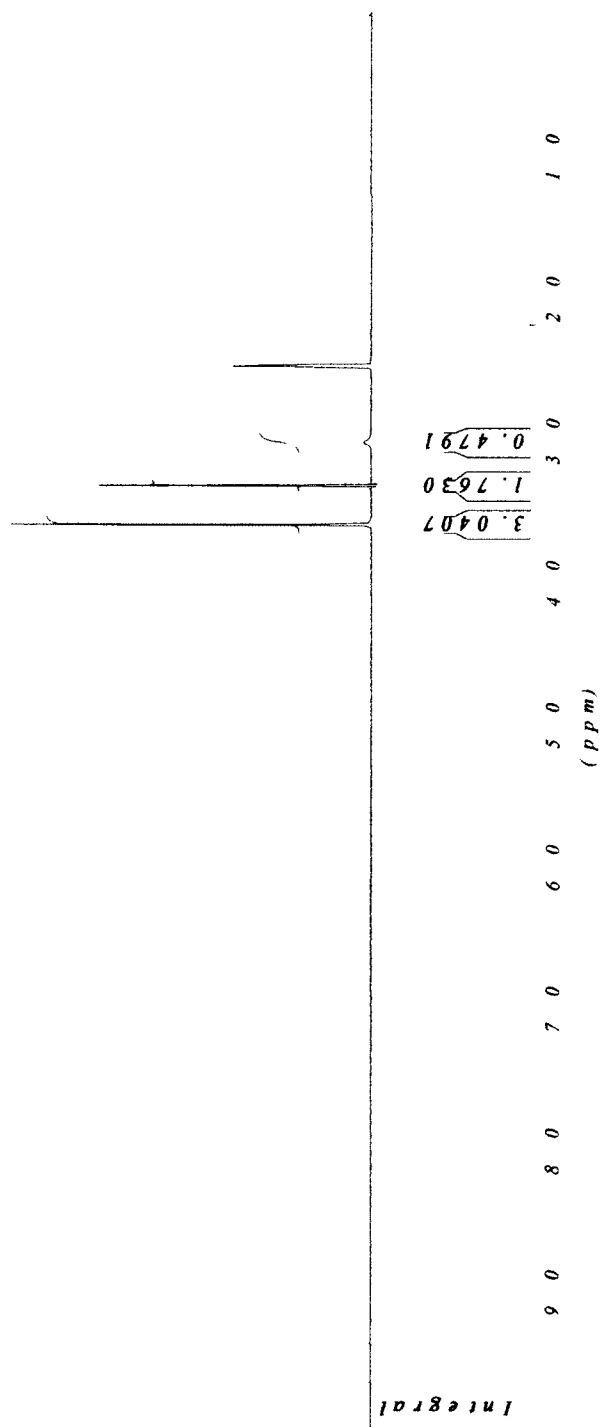


SPECTRES RMN – CHAPITRE 4 (en français)

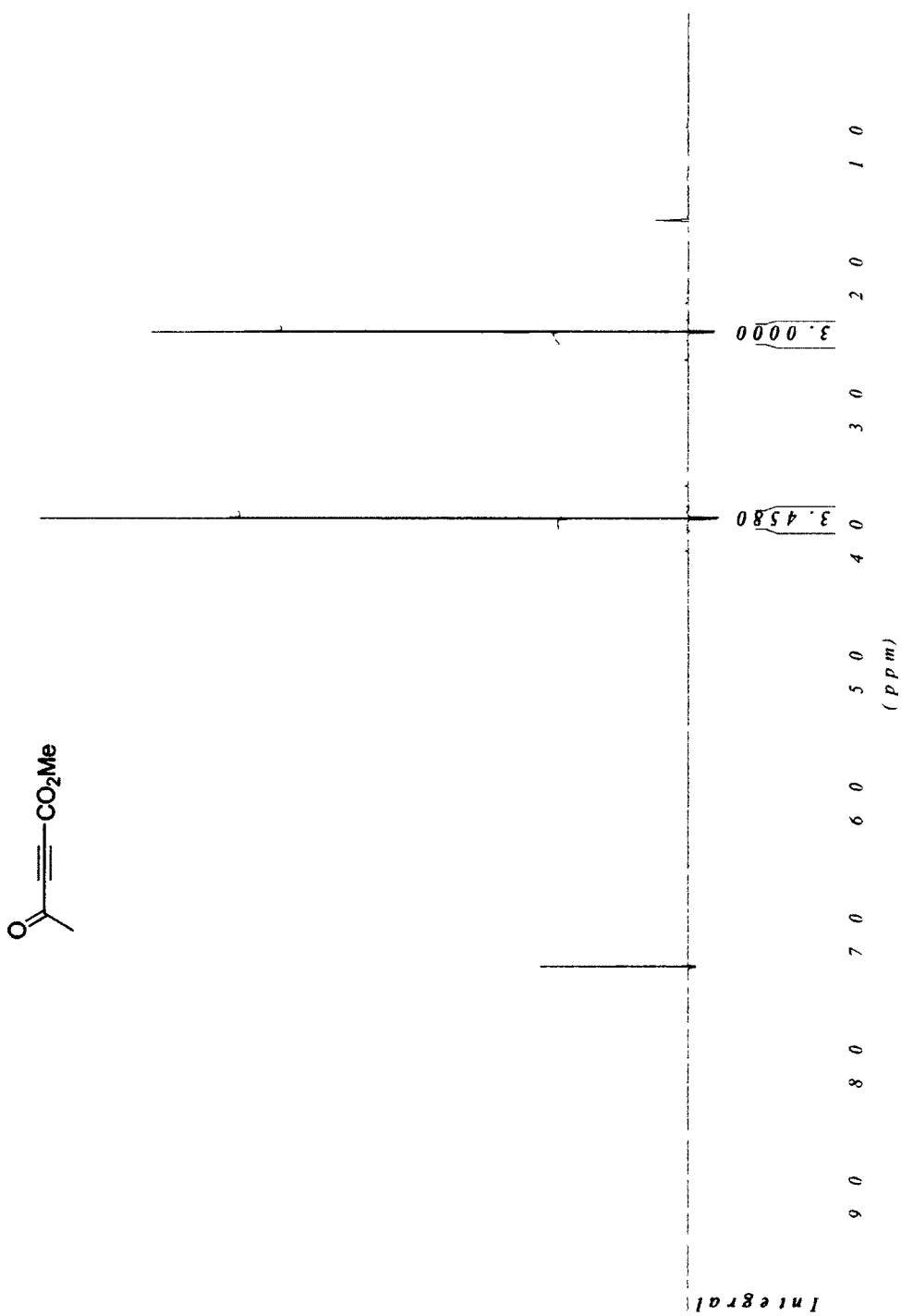
RMN ¹H du (*E*)-3-(tributylstannyl)-4-oxopent-2-énoate de méthyle 4-2



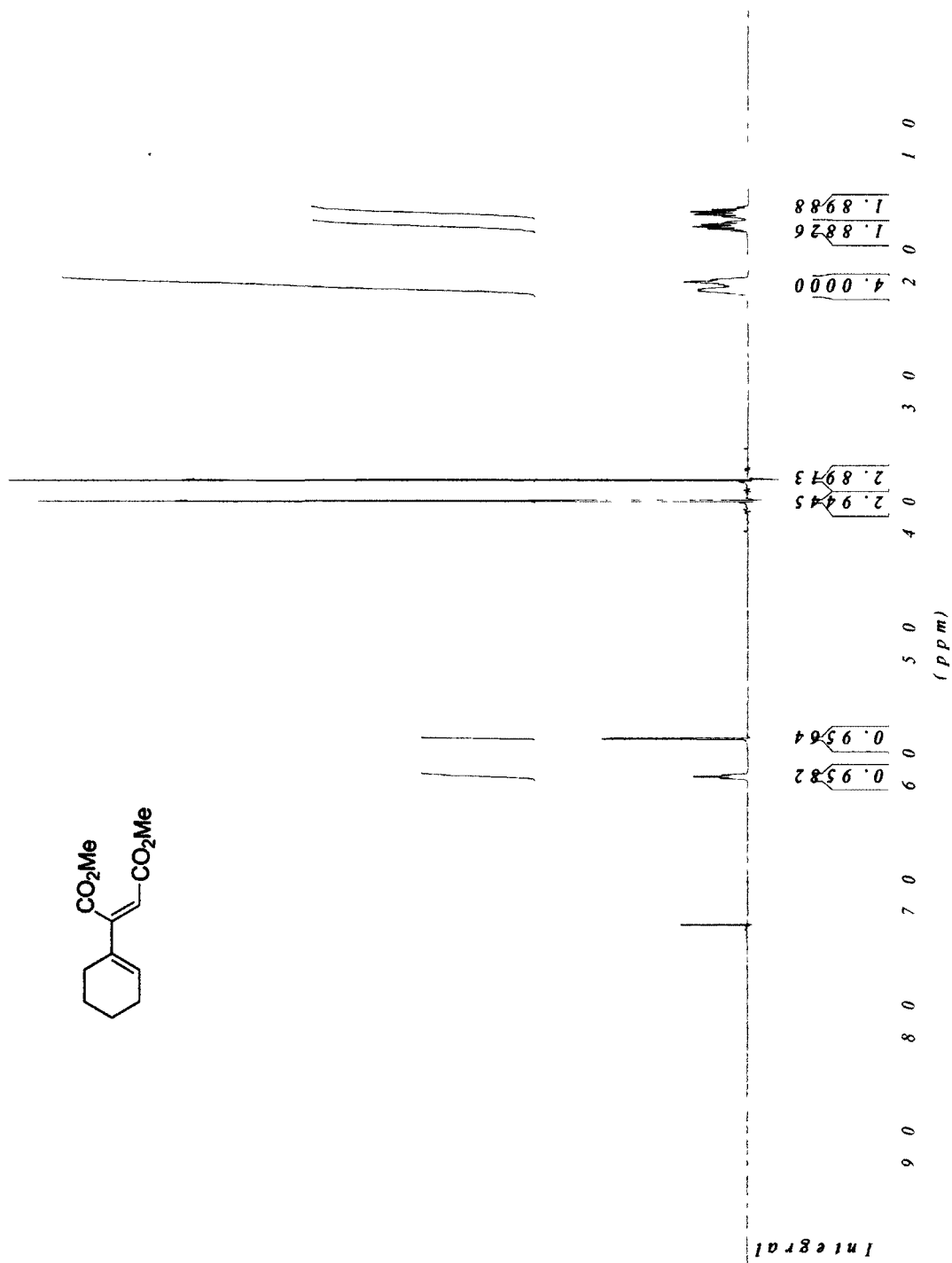
RMN ¹H de l'acétylure d'argent 4-9



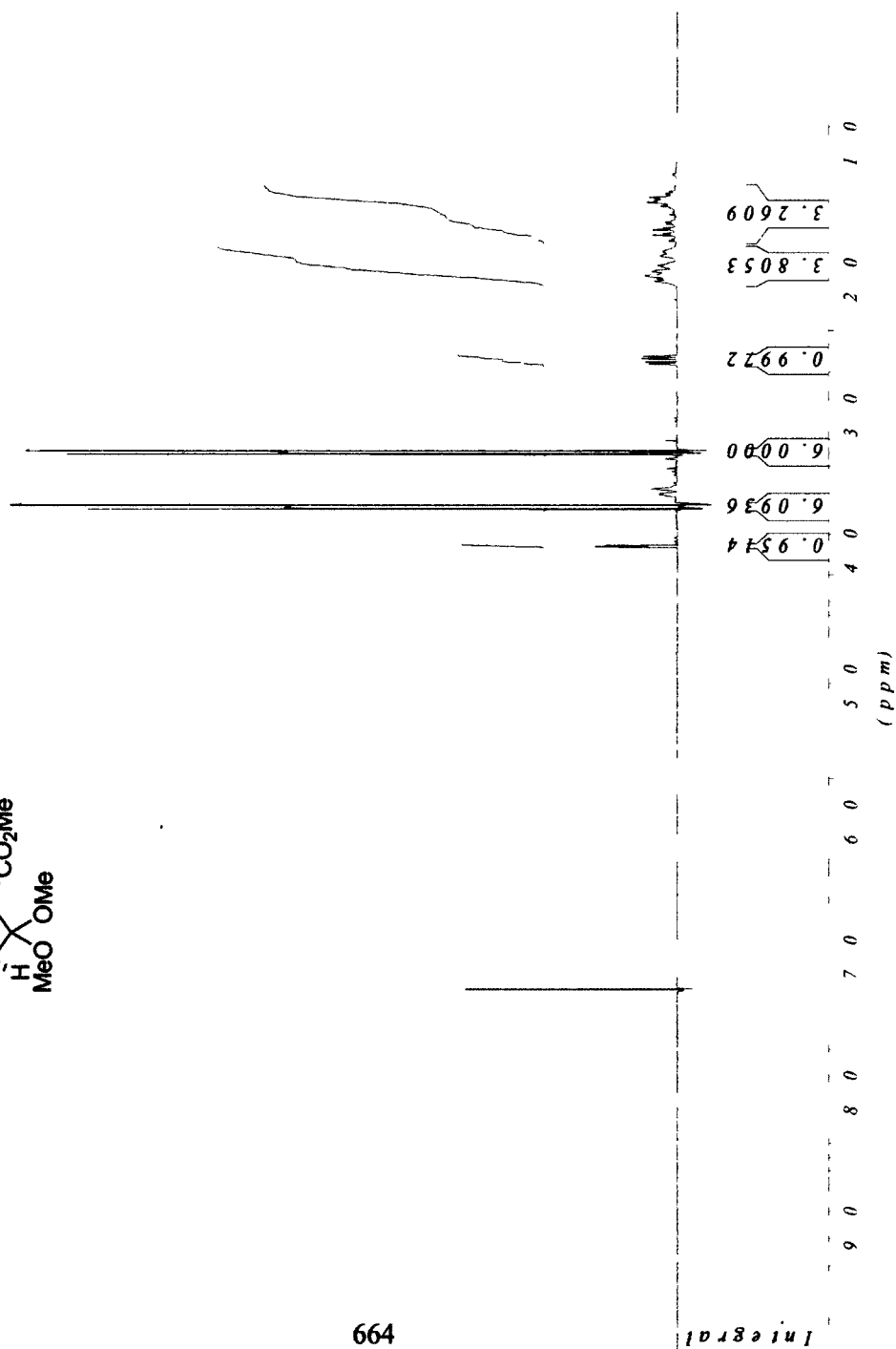
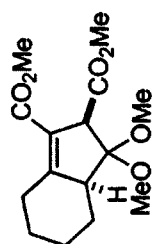
RMN ¹H du 4-oxopent-2-ynoate de méthyle 4-10



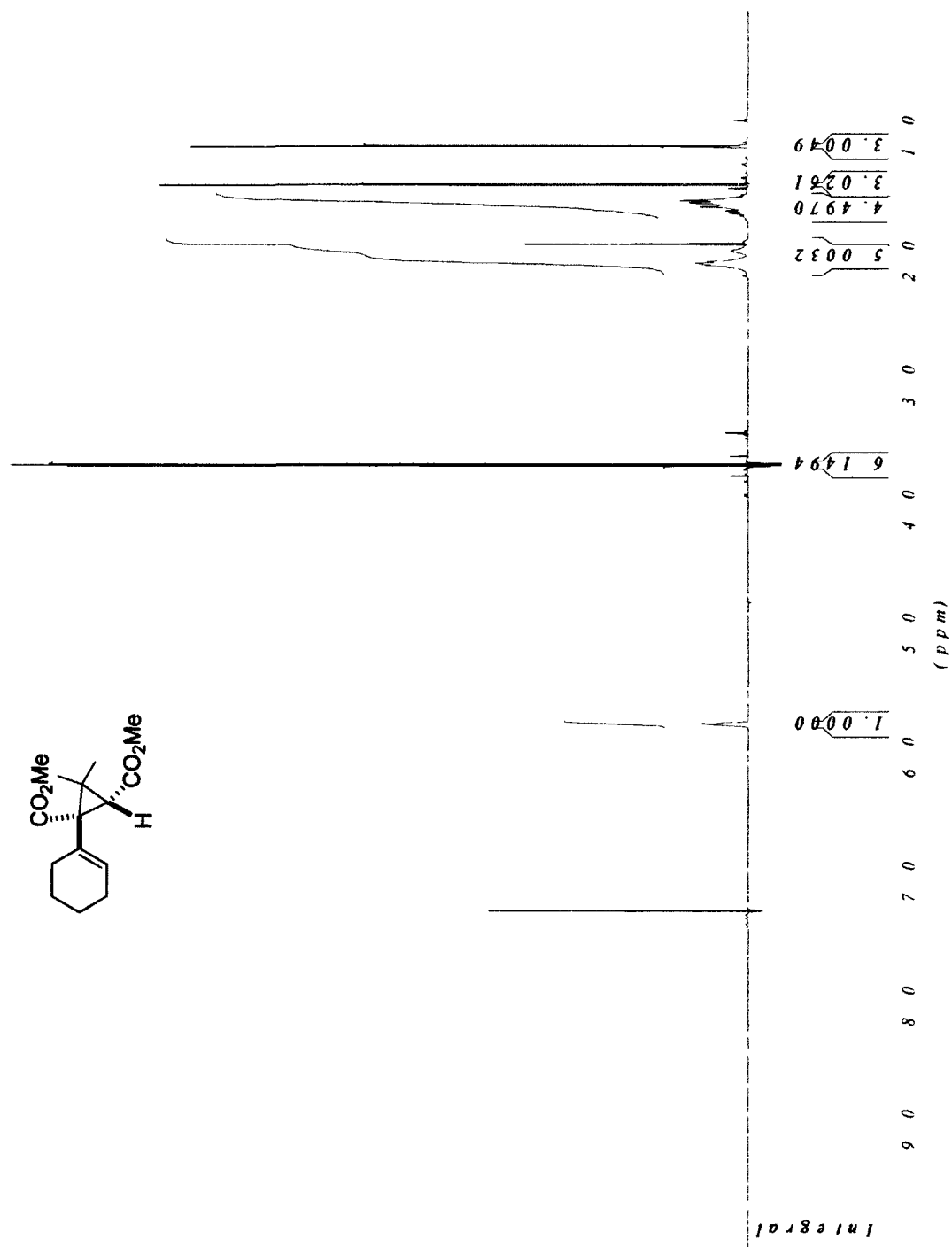
RMN ¹H du 2-cyclohexenylmaléate de diméthyle 4-11



RMN ¹H du cycloadduit 4-12

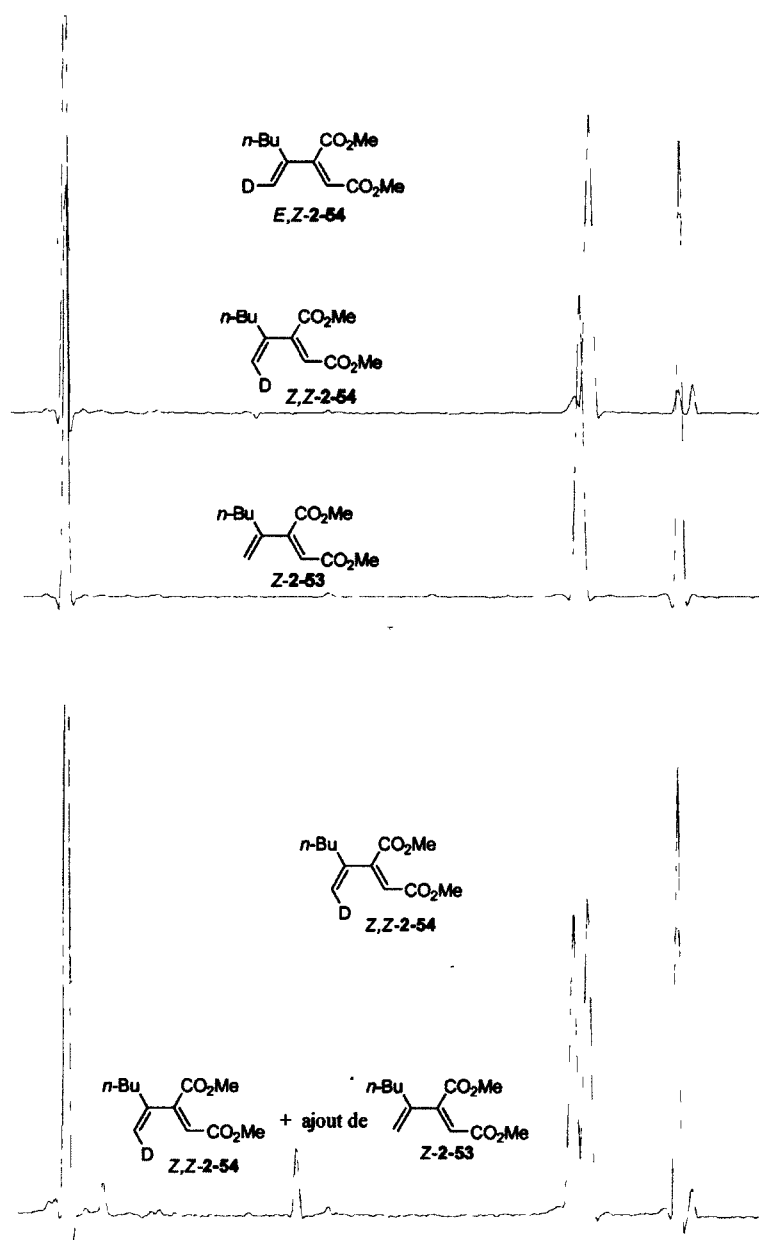


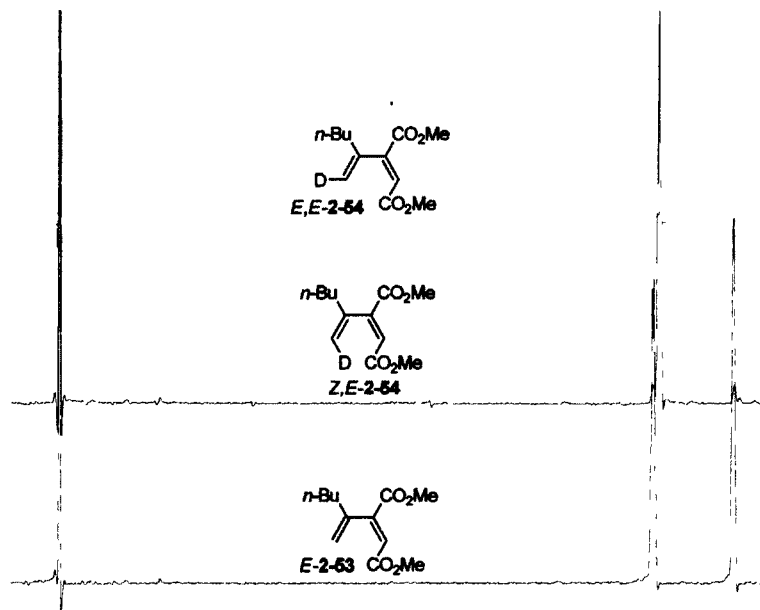
RMN ^1H du diméthylcyclopropane 4-13



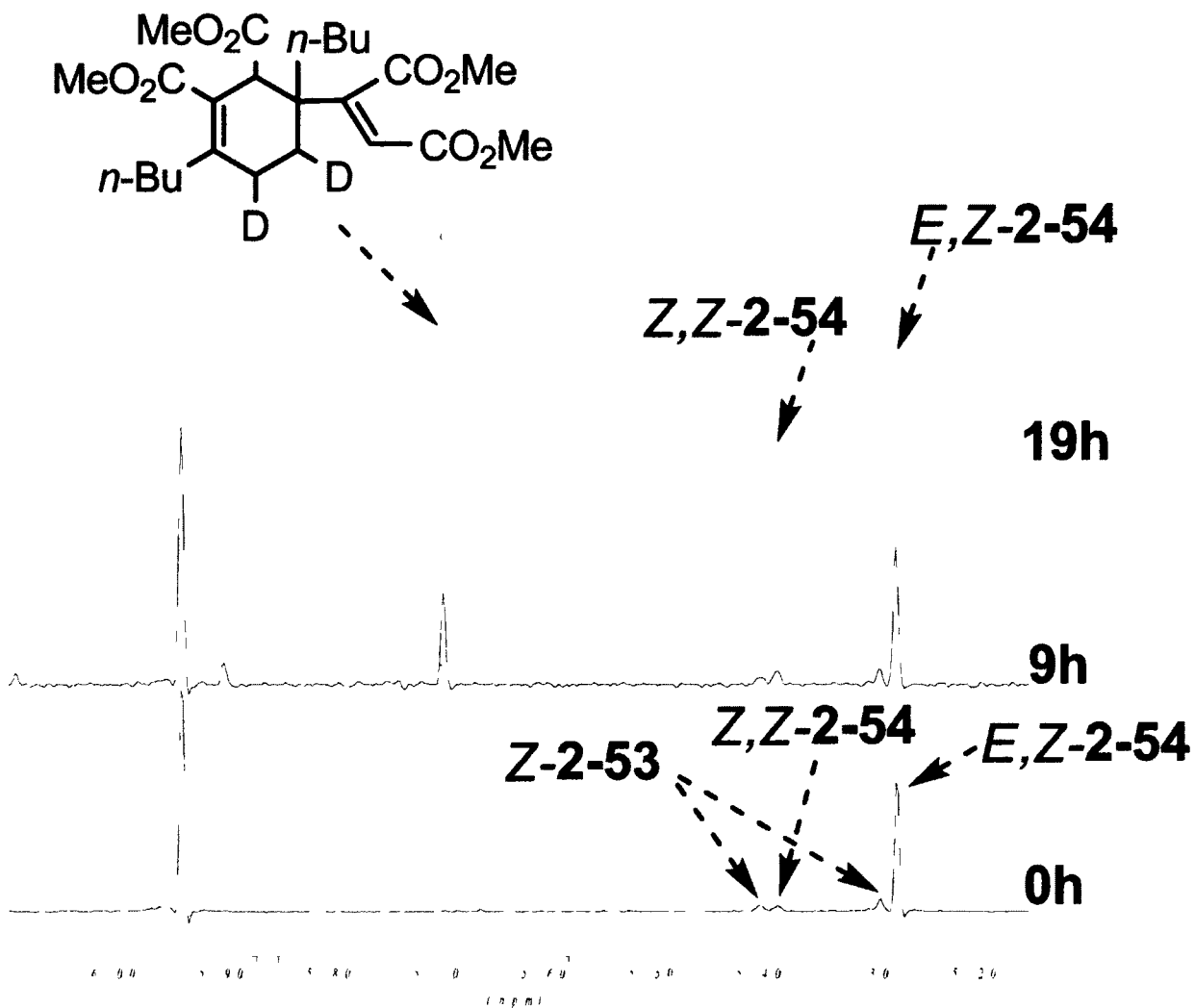
ANNEXE 3 : DÉTERMINATION DES RATIOS ISOMÉRIQUES ET ÉTUDE SUR
L'ISOMÉRIISATION DES DIÈNES *E,Z*-2-54, *Z,Z*-2-54, *E,E*-2-54 ET *Z,E*-2-54 (CHAPITRE 2)

Les ratios isomériques des diènes *E,Z*-2-54, *Z,Z*-2-54, *E,E*-2-54 et *Z,E*-2-54 ont été calculés en comparant les différents signaux des protons vinyliques par RMN ¹H. Dans le cas des diènes deutérés, l'assignation des signaux minoritaires a pu être effectuée en superposant les spectres RMN ¹H :

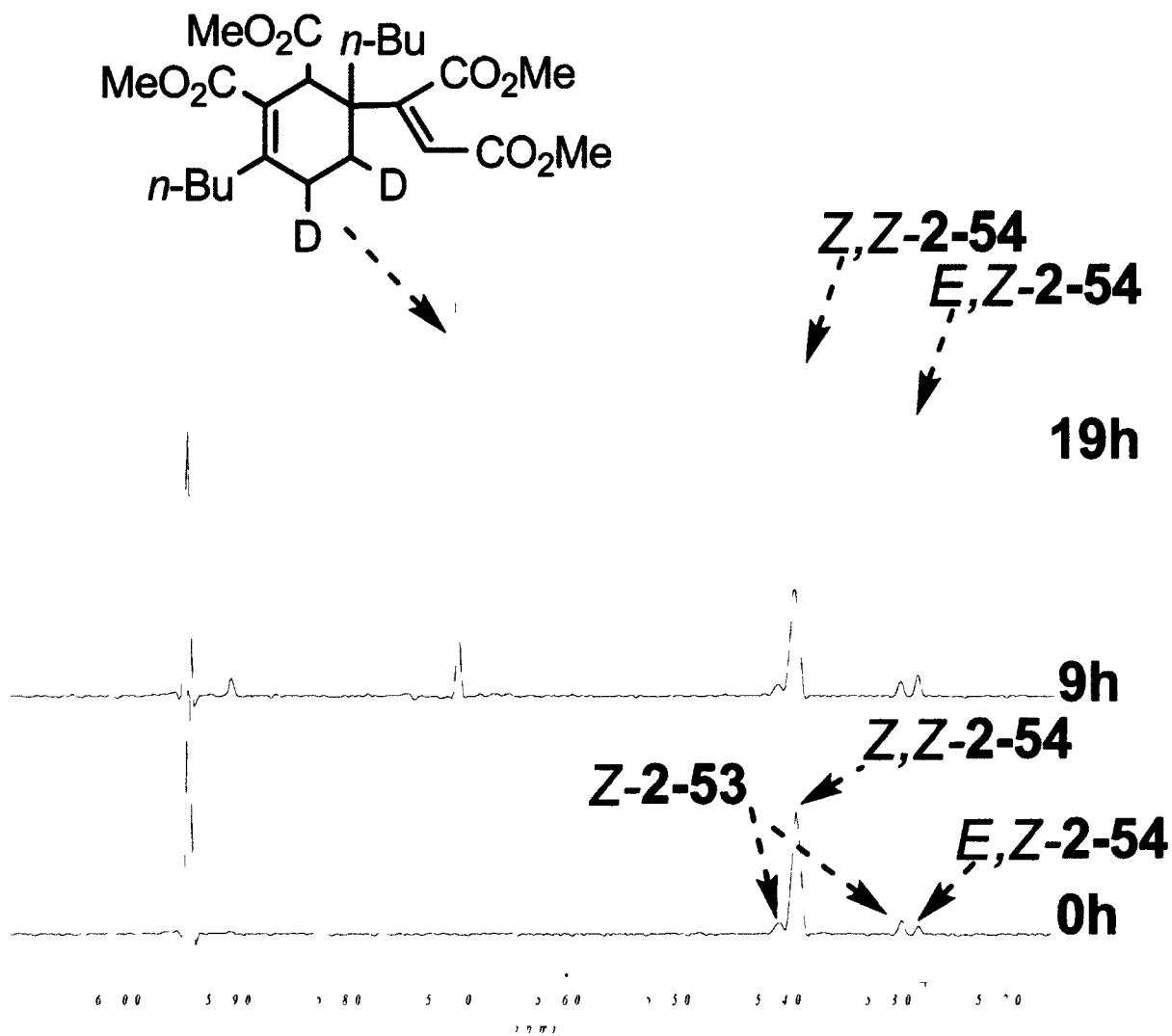




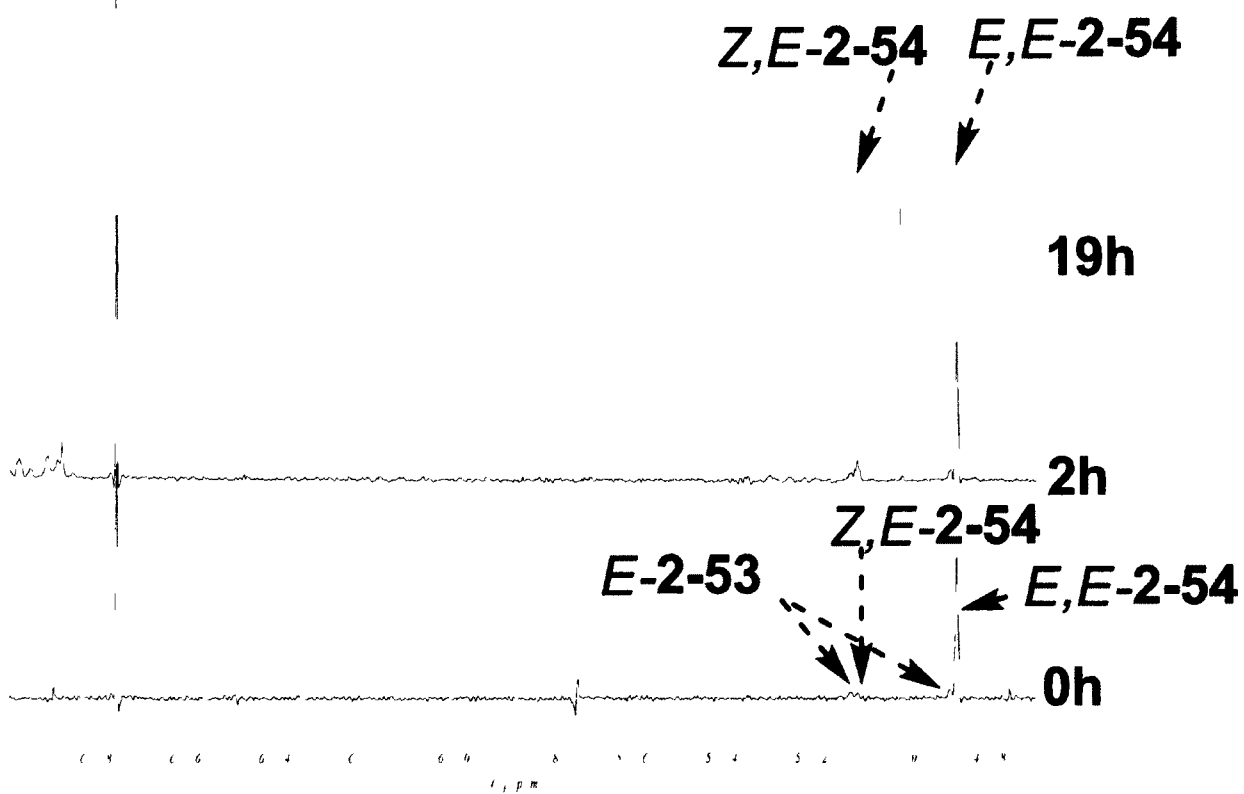
Isomérisation du diène *E,Z*-2-54 en *Z,Z*-2-54 dans le toluène à 111°C



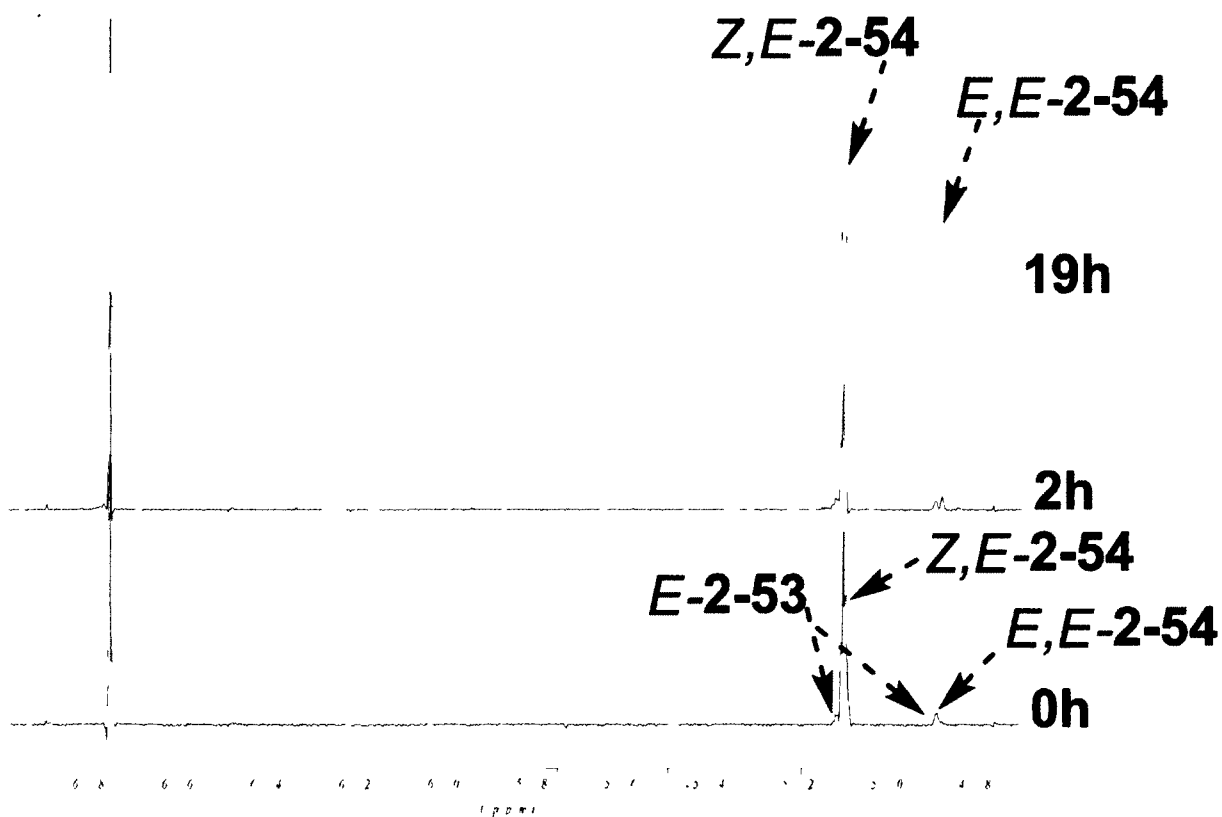
Isomérisation du diène *Z,Z*-2-54 en *E,Z*-2-54 dans le toluène à 111°C



Isomérisation du diène *E,E*-2-54 en *Z,E*-2-54 dans le toluène à 111°C

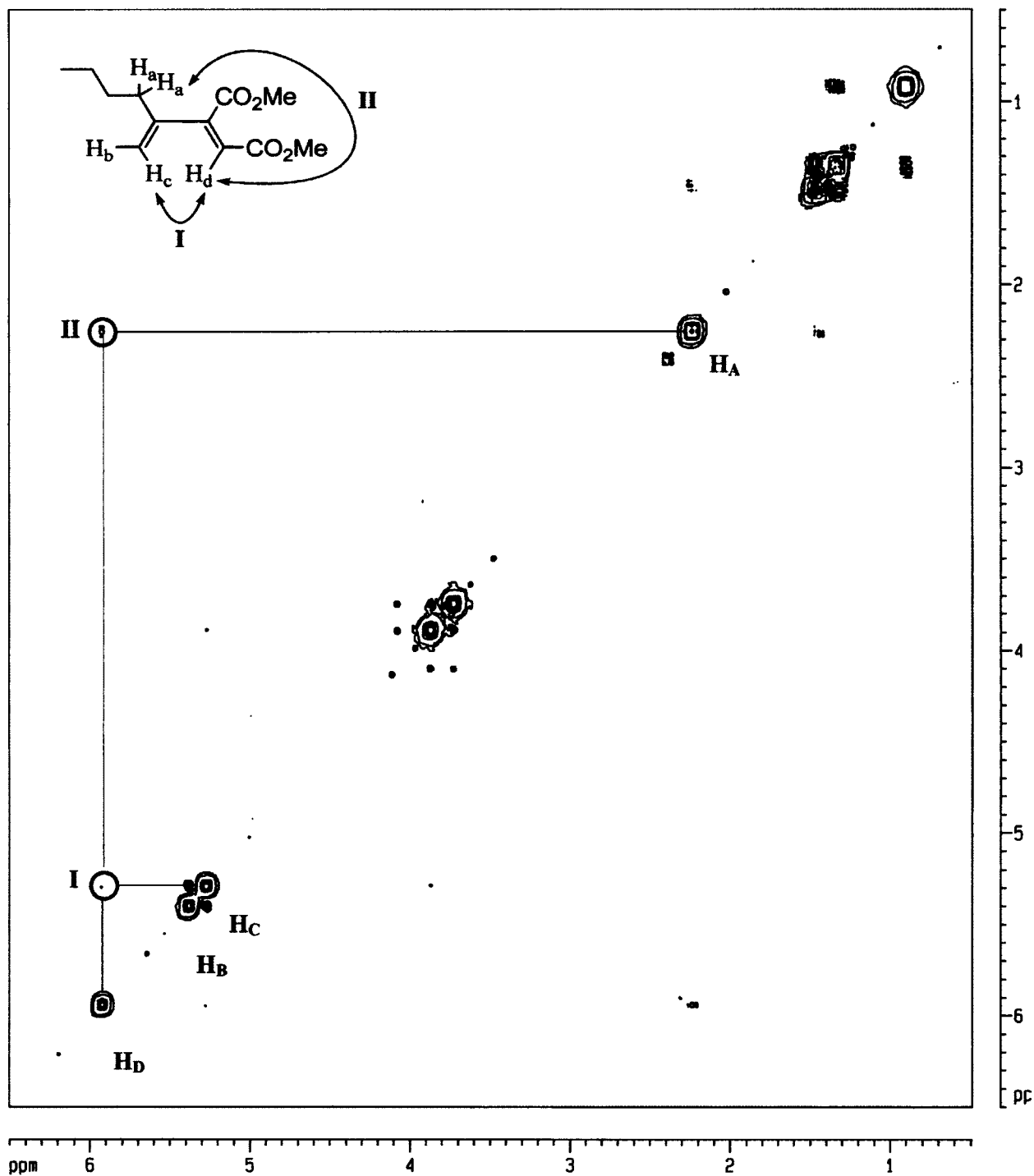


Isomérisation du diène *Z,E*-2-54 en *E,E*-2-54 dans le toluène à 111°C

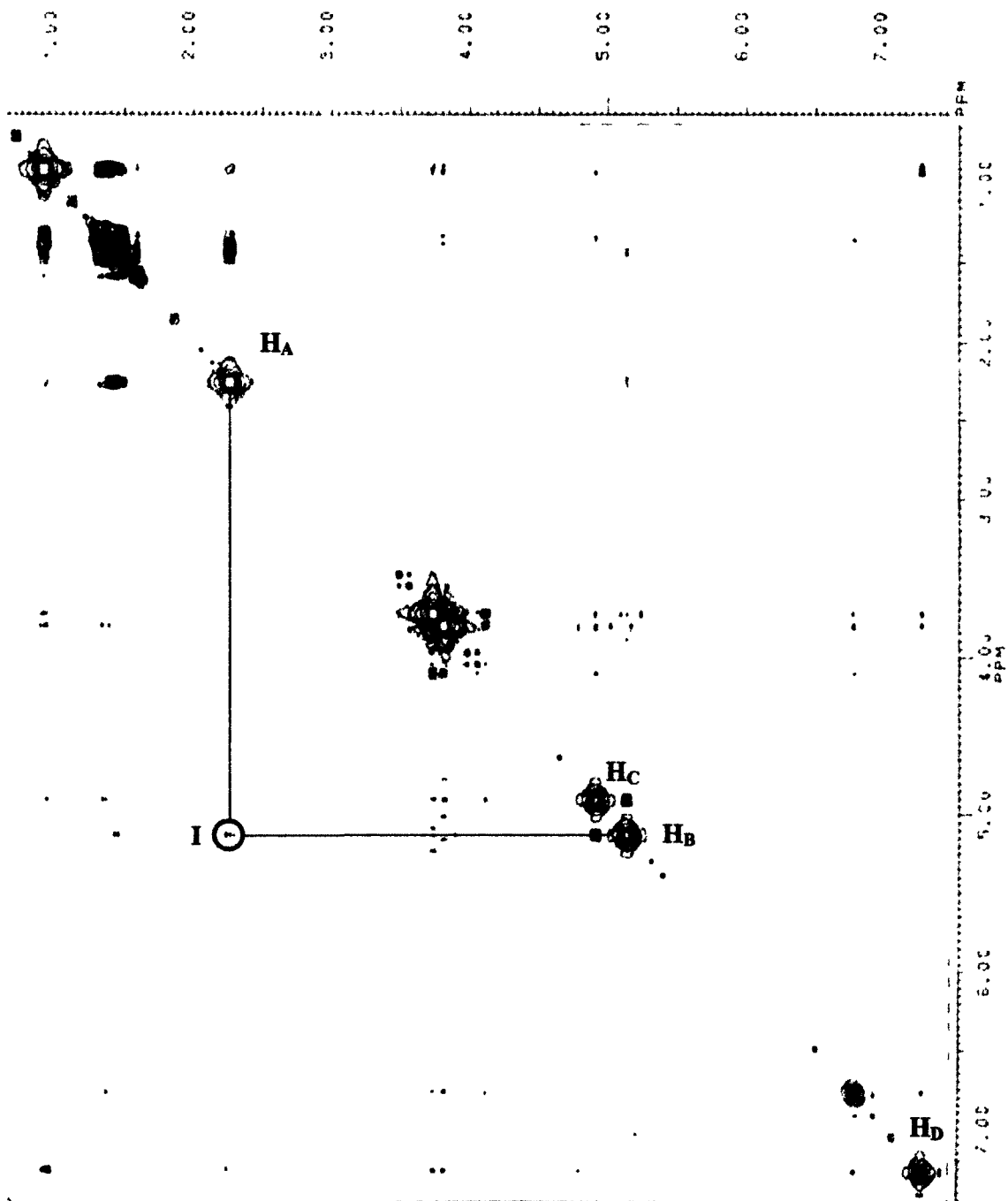
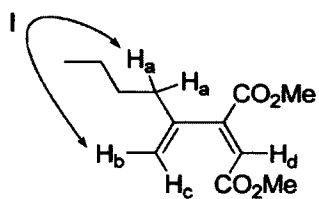


ANNEXE 4 : SPECTRES NOESY

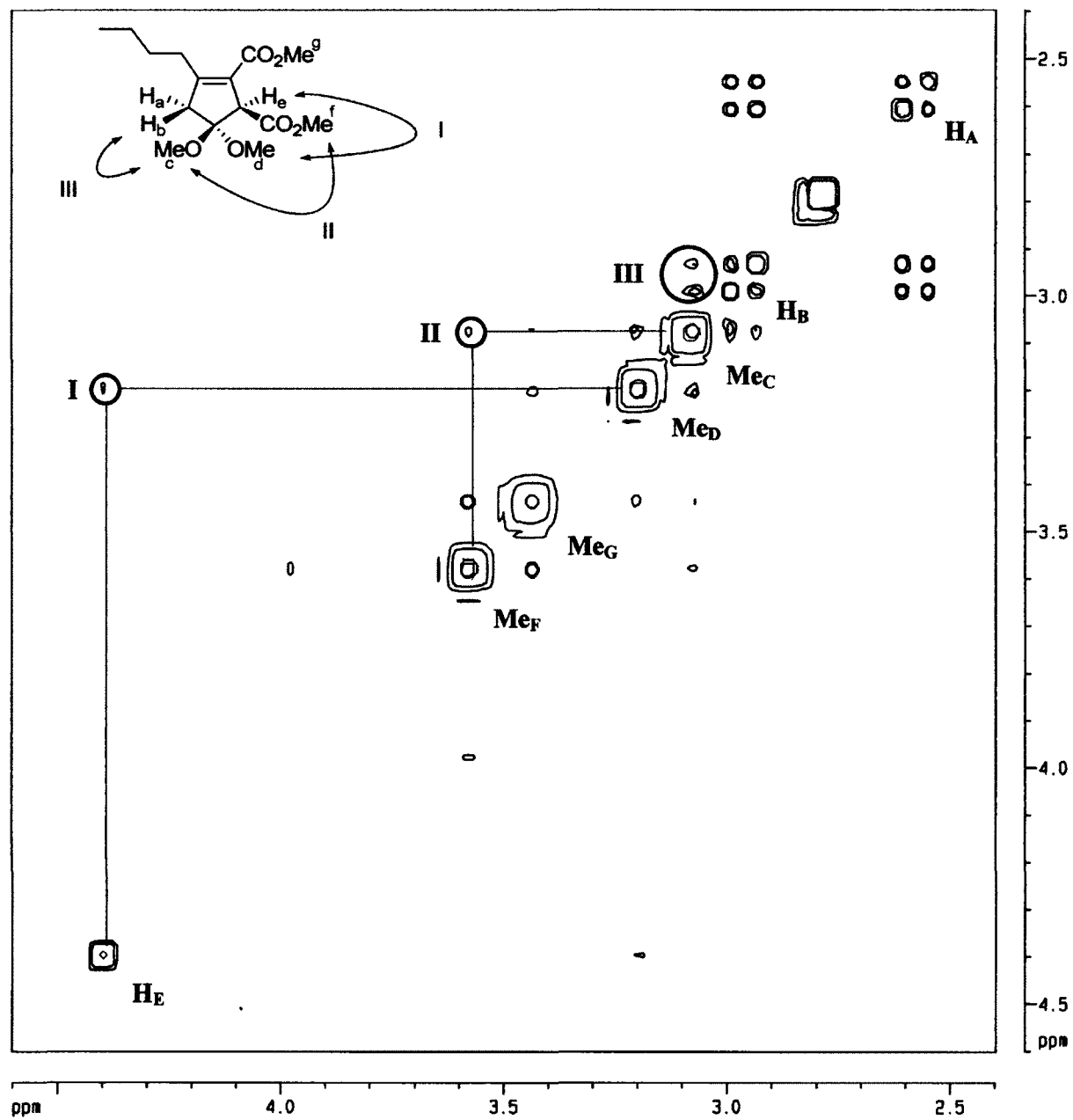
Non deuterated dimethyl (hex-1-en-2-yl)maleate Z-2-53



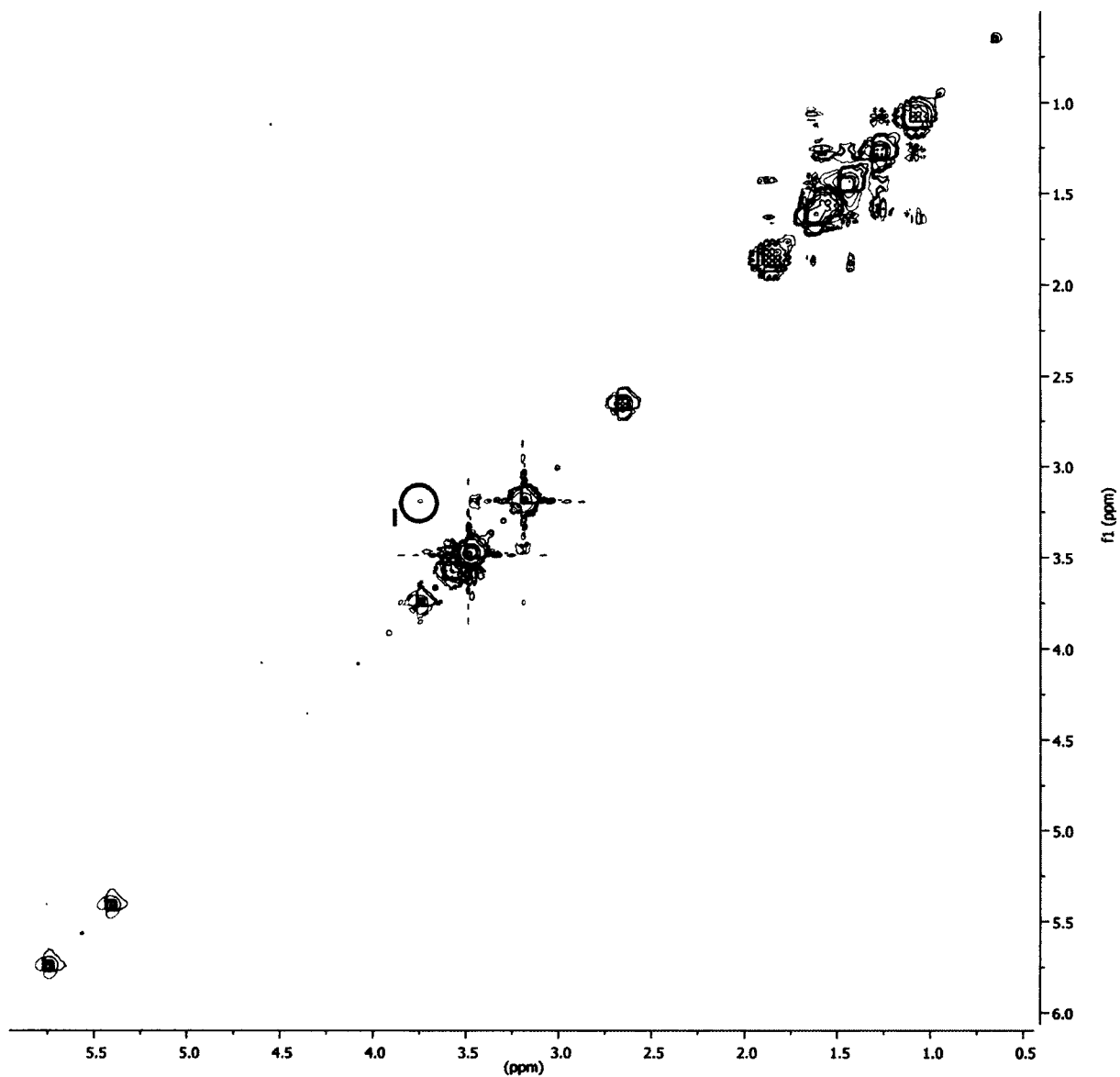
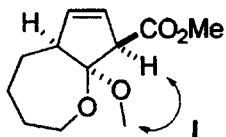
Non deuterated dimethyl (hex-1-en-2-yl)fumarate E-2-53



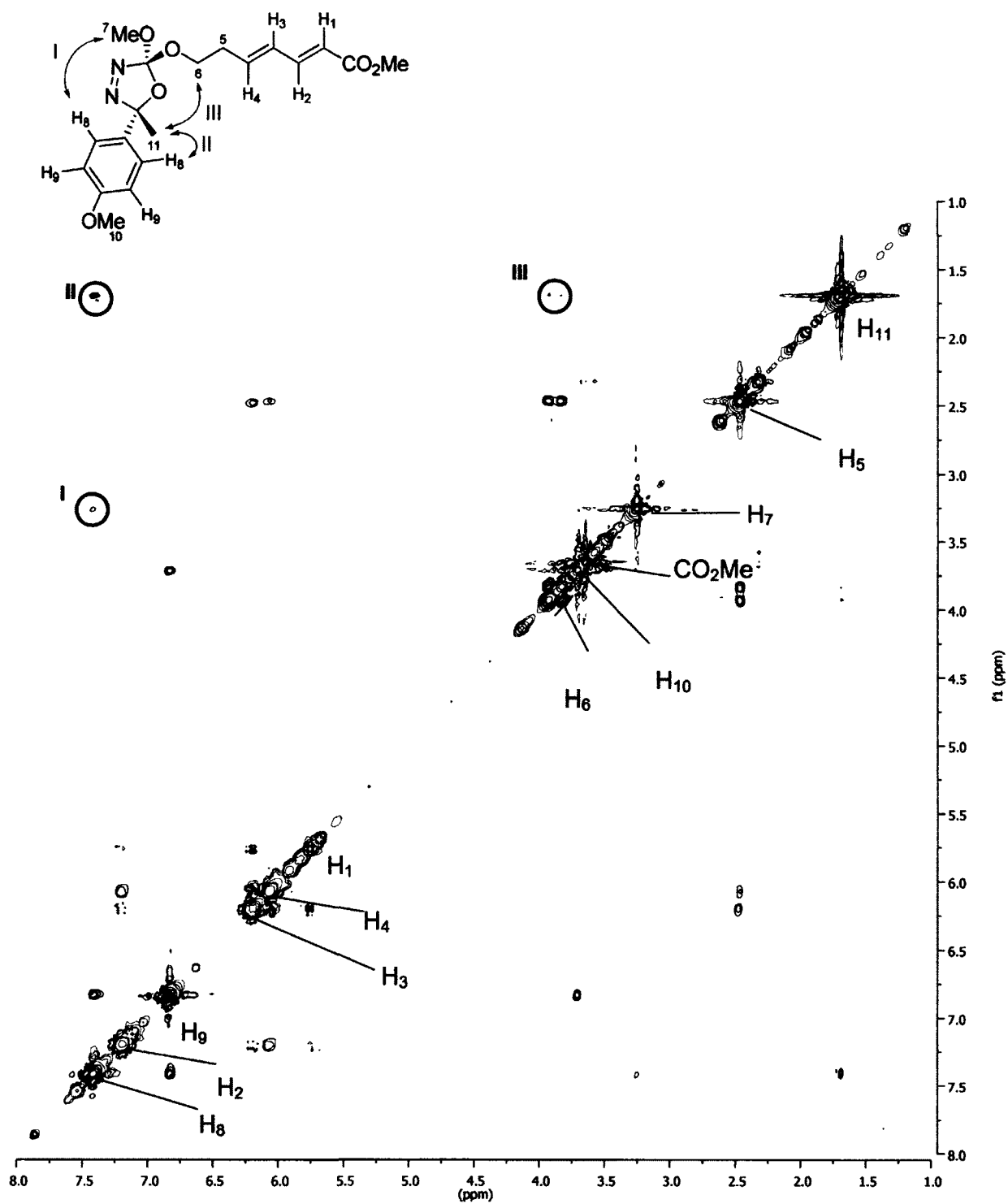
Non-deuterated cycloadduct 2-79 (in C₆D₆)



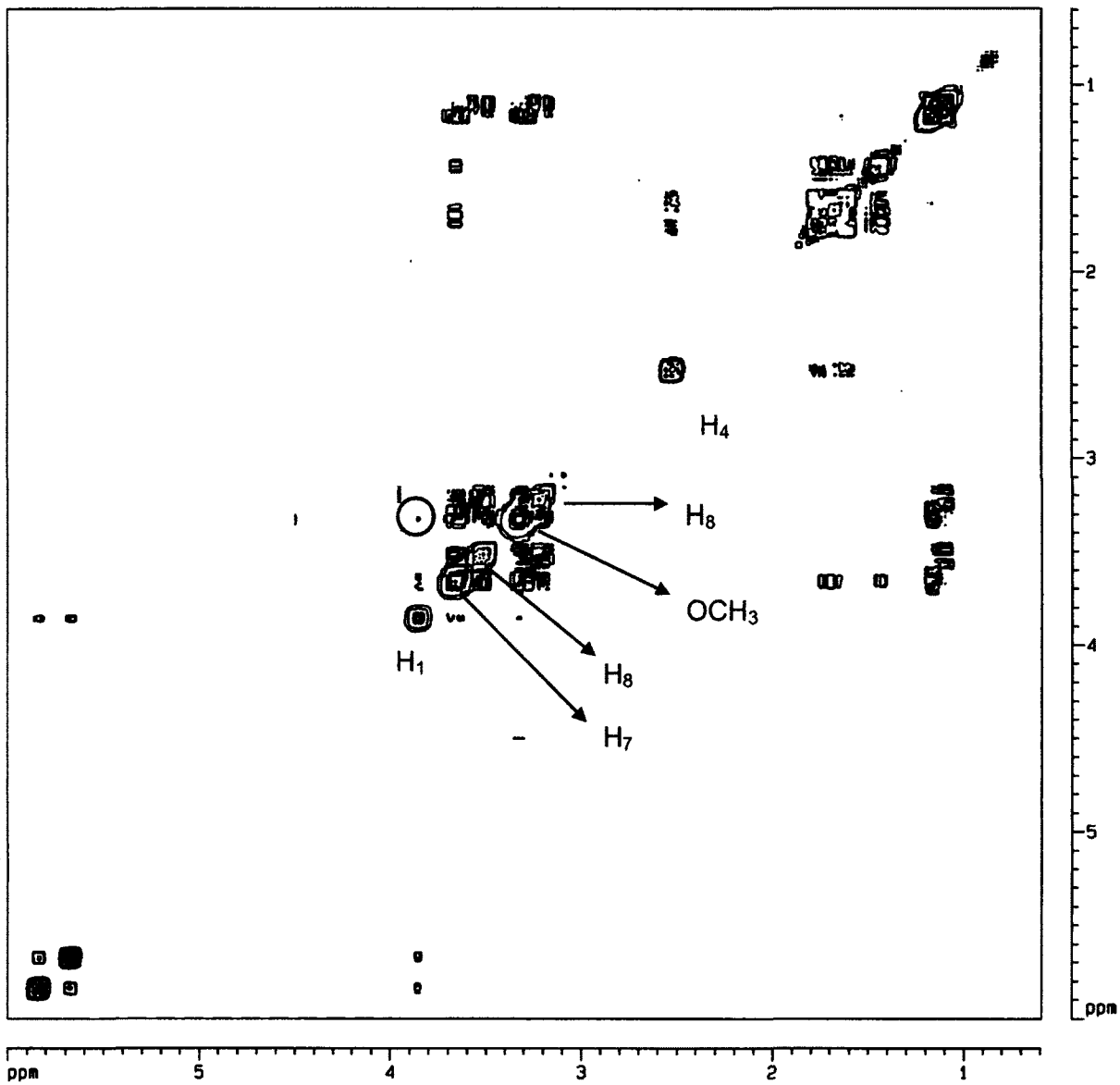
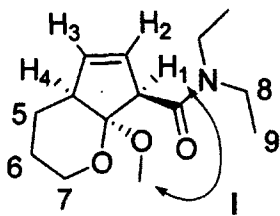
NOESY of cycloadduct 3-6a (C₆D₆)



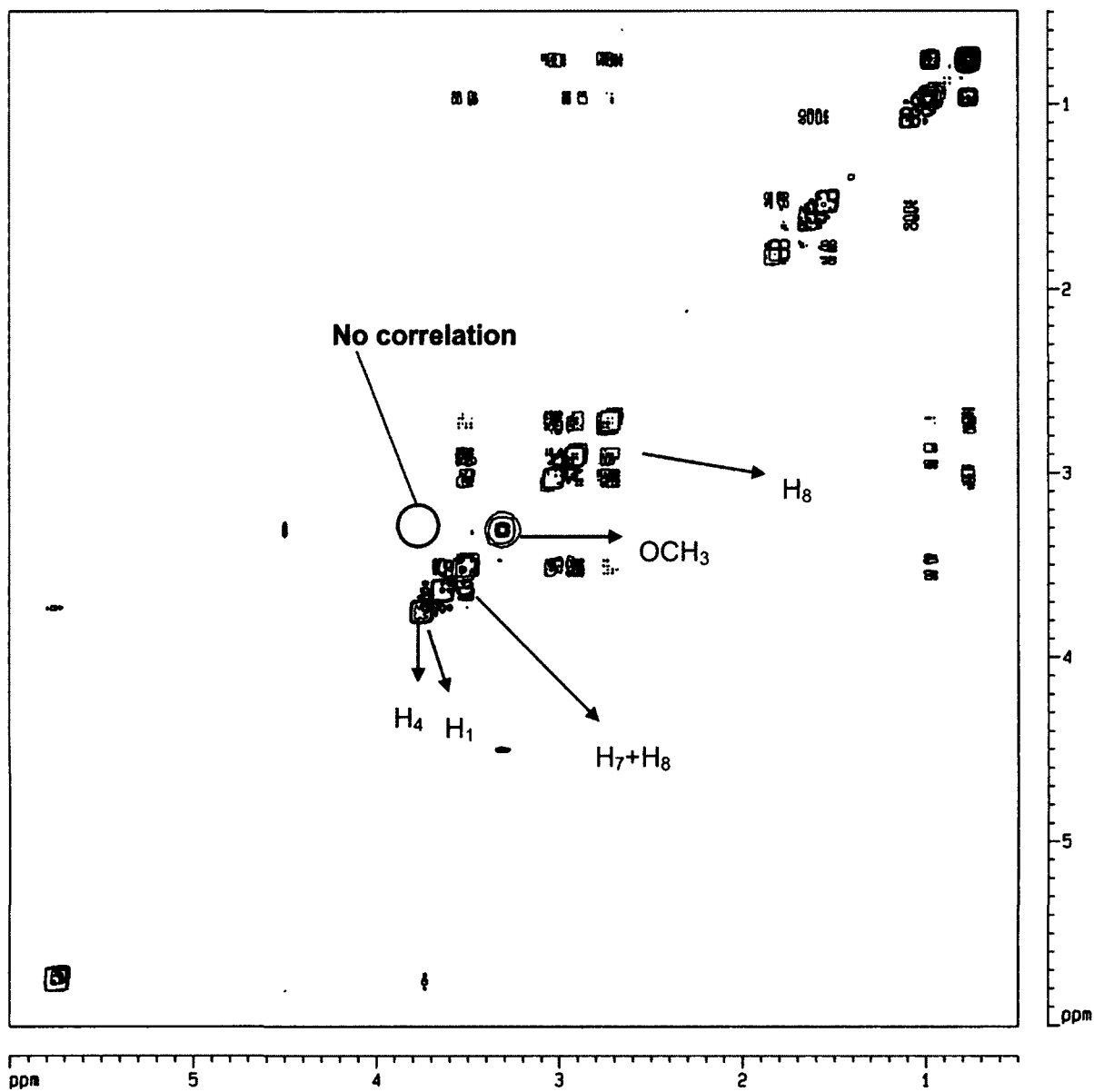
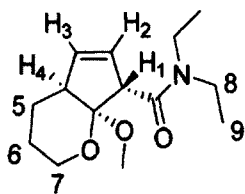
NOESY of arylmethyl oxadiazoline 3-114a



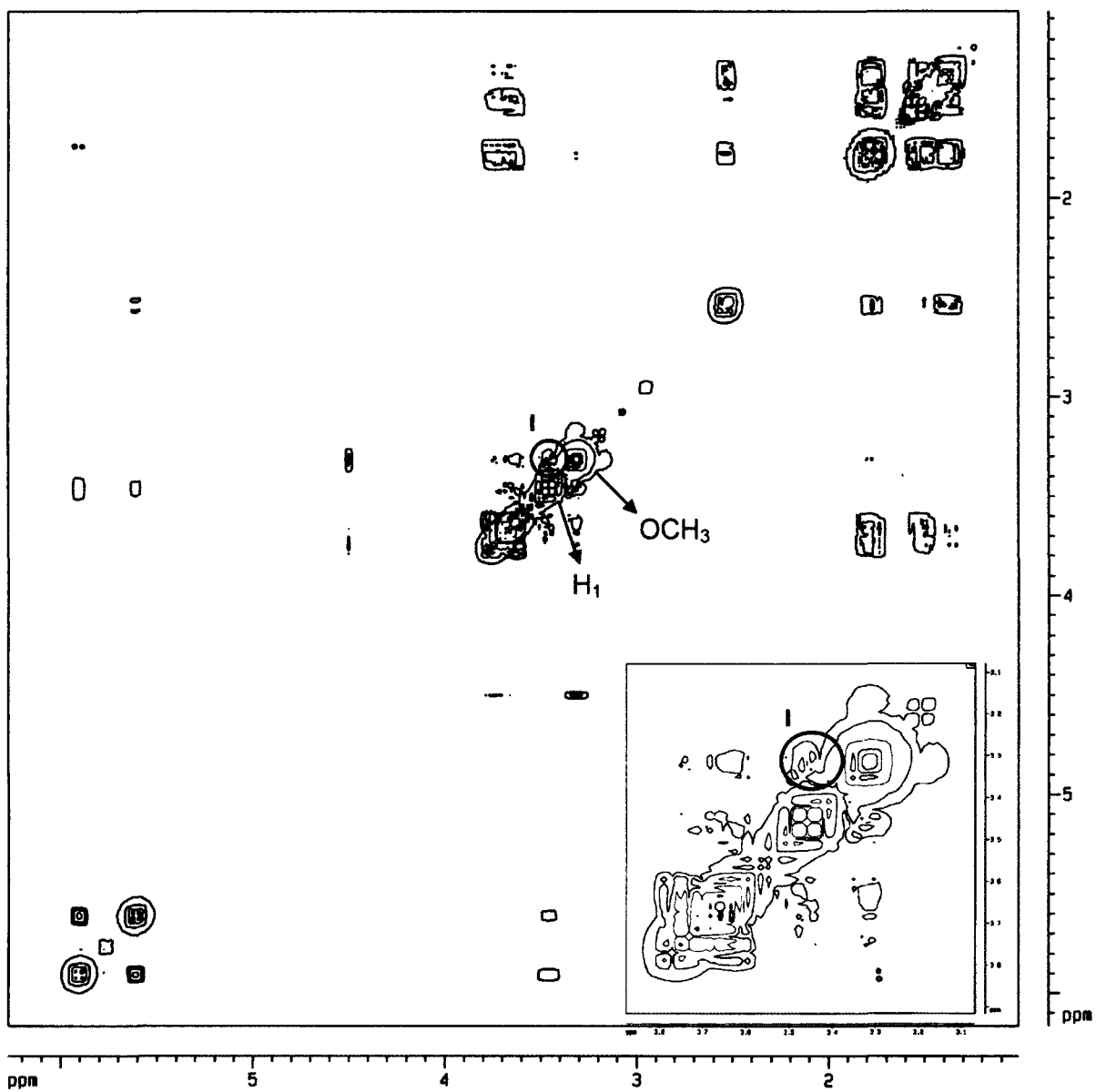
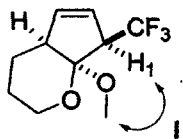
NOESY of cycloadducts 3-173a



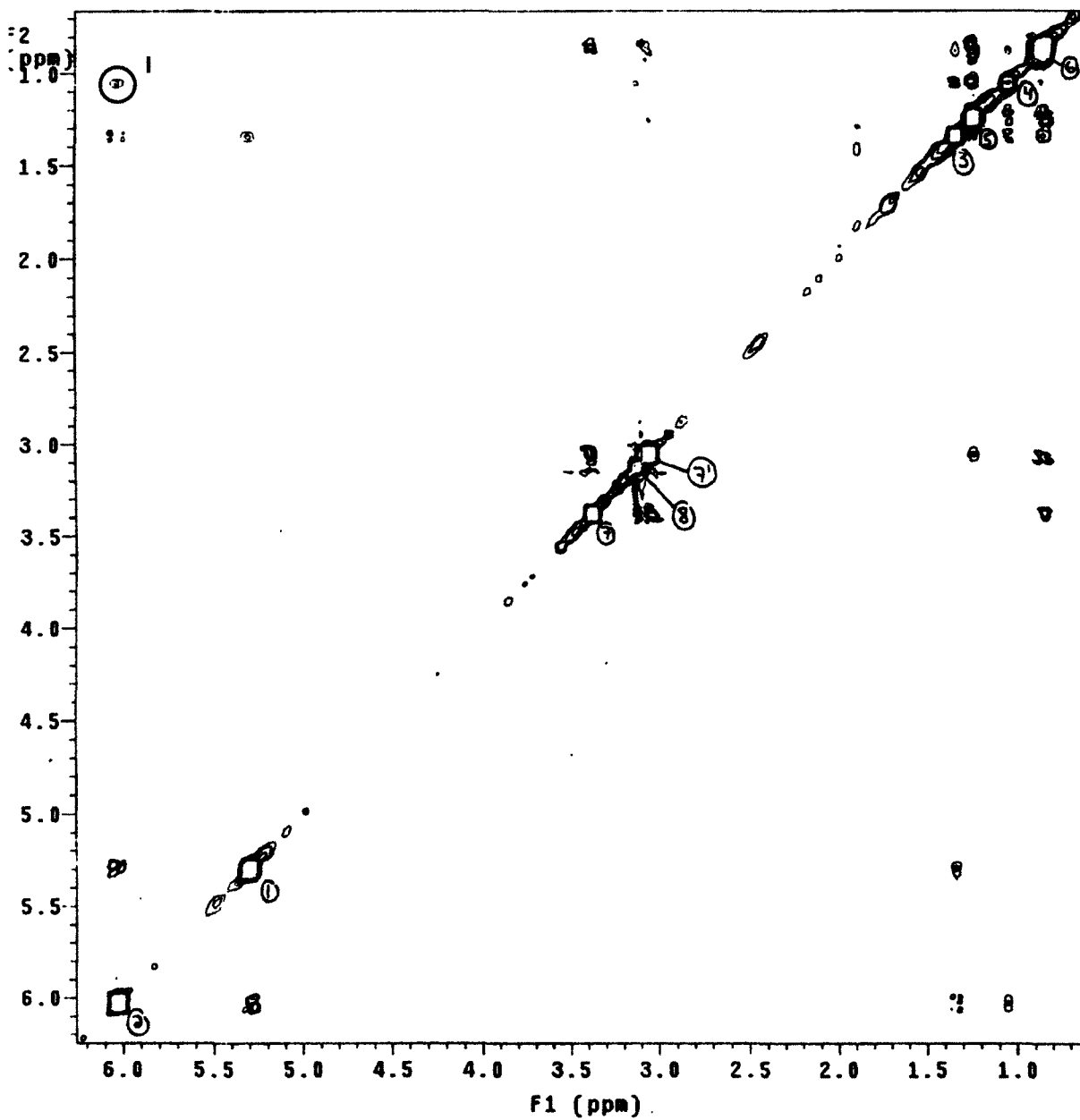
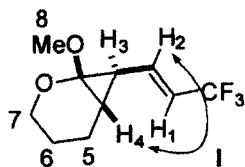
NOESY of cycloadducts 3-173b (C₆D₆)



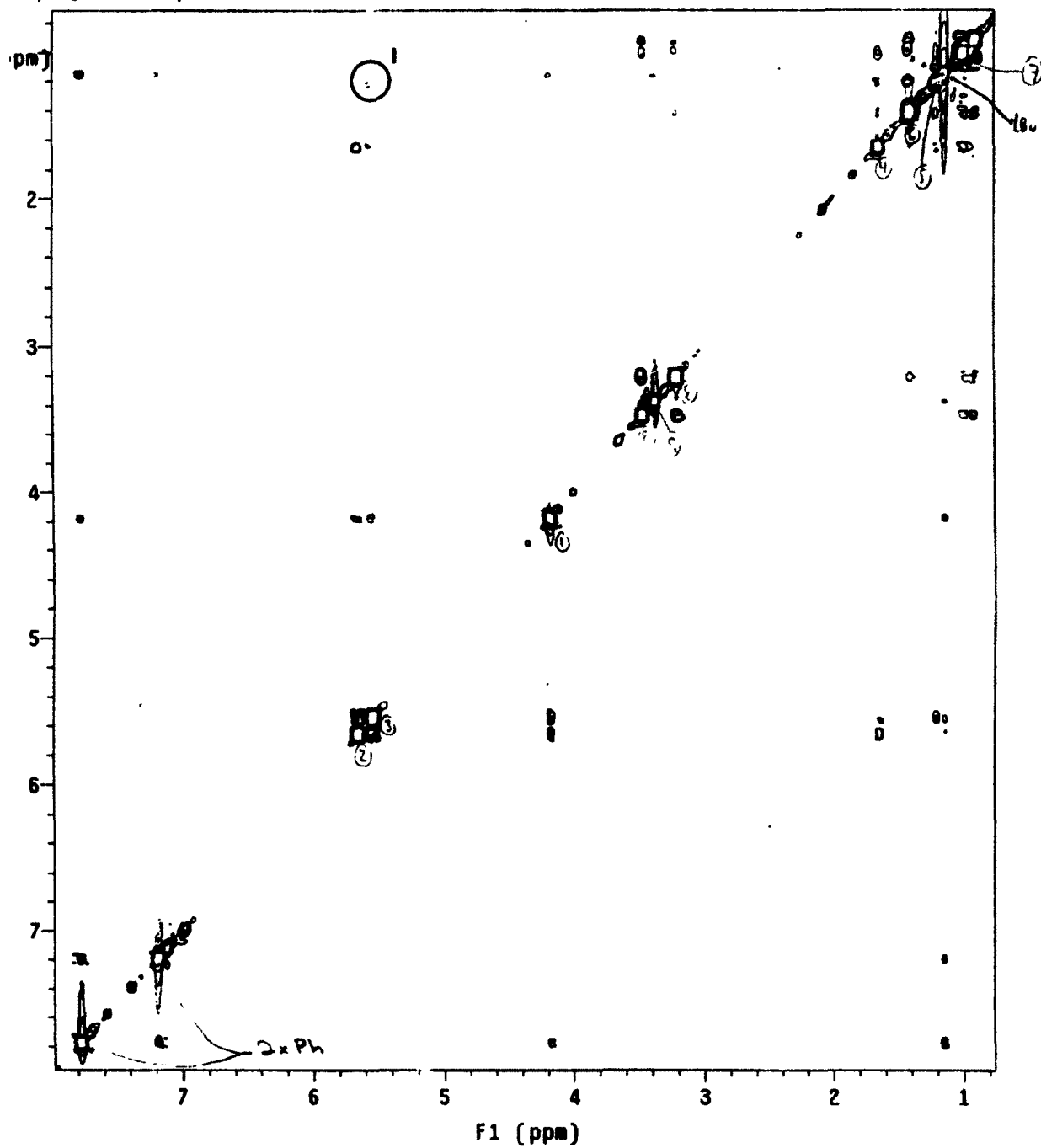
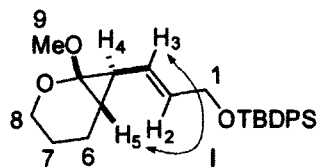
NOESY of cycloadducts 3-174a



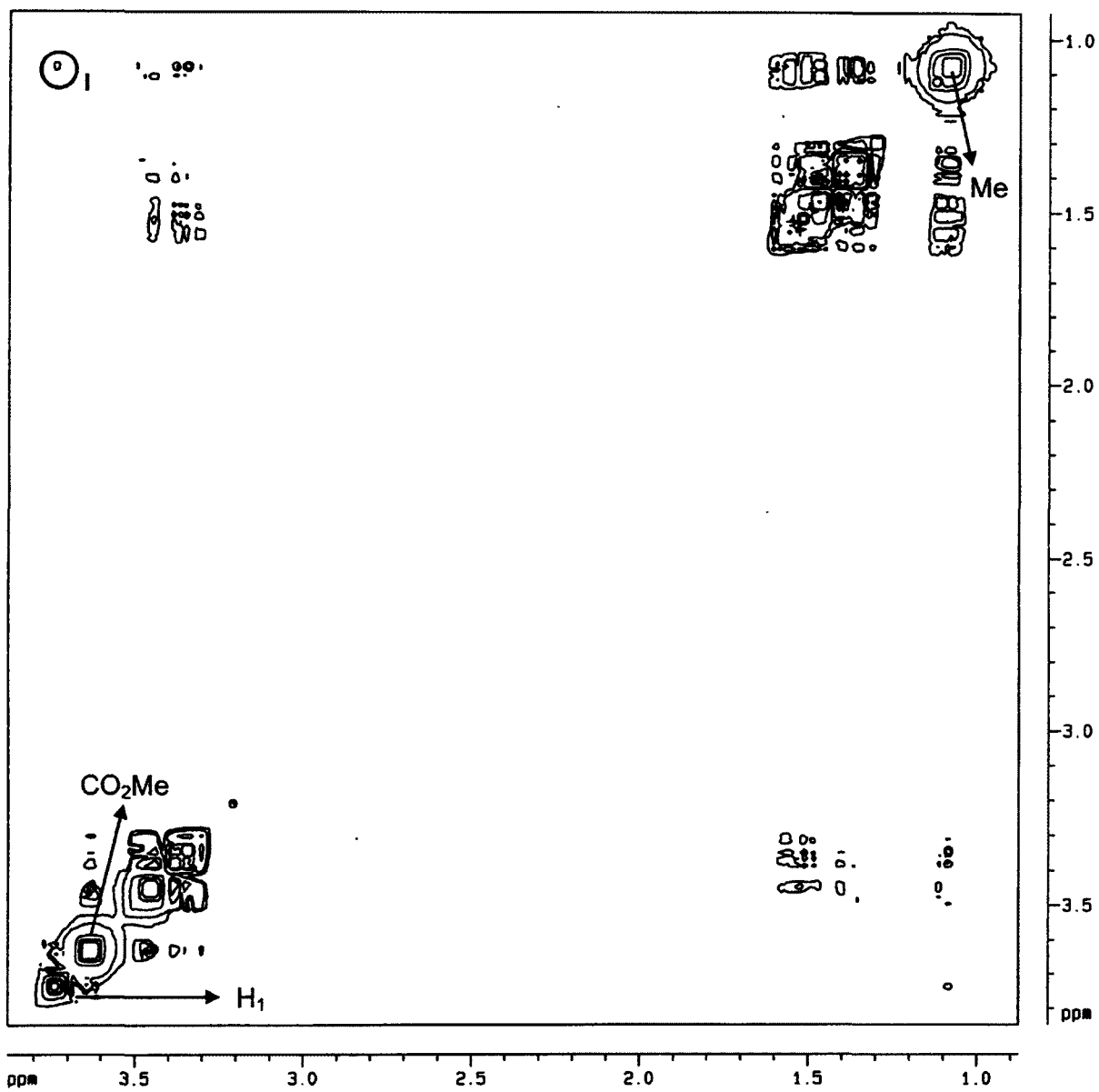
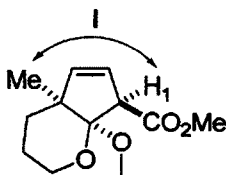
NOESY of cyclopropane 3-183 (C₆D₆)



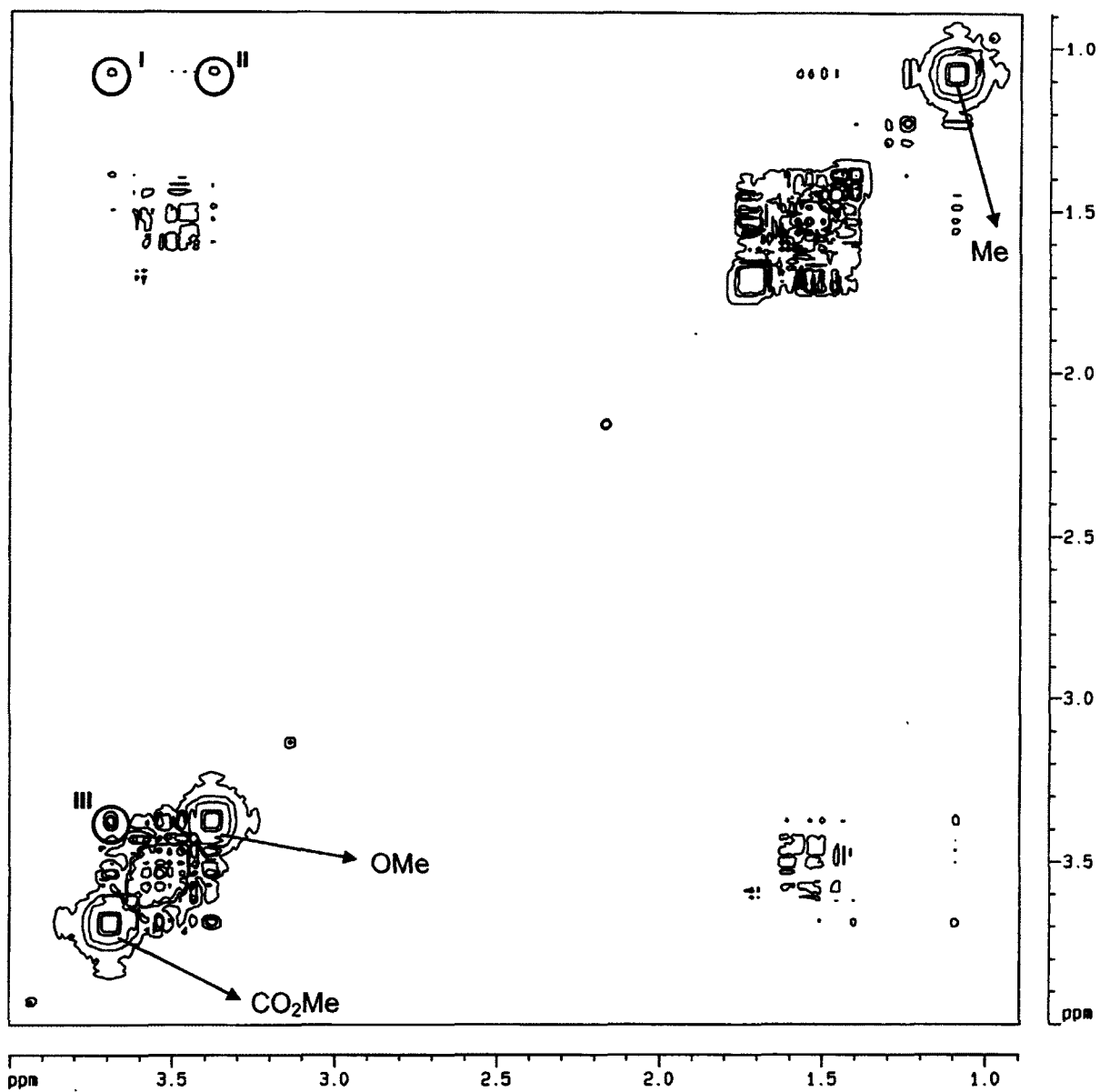
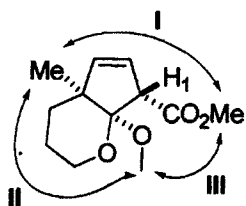
NOESY of cyclopropane 3-184 (C_6D_6)



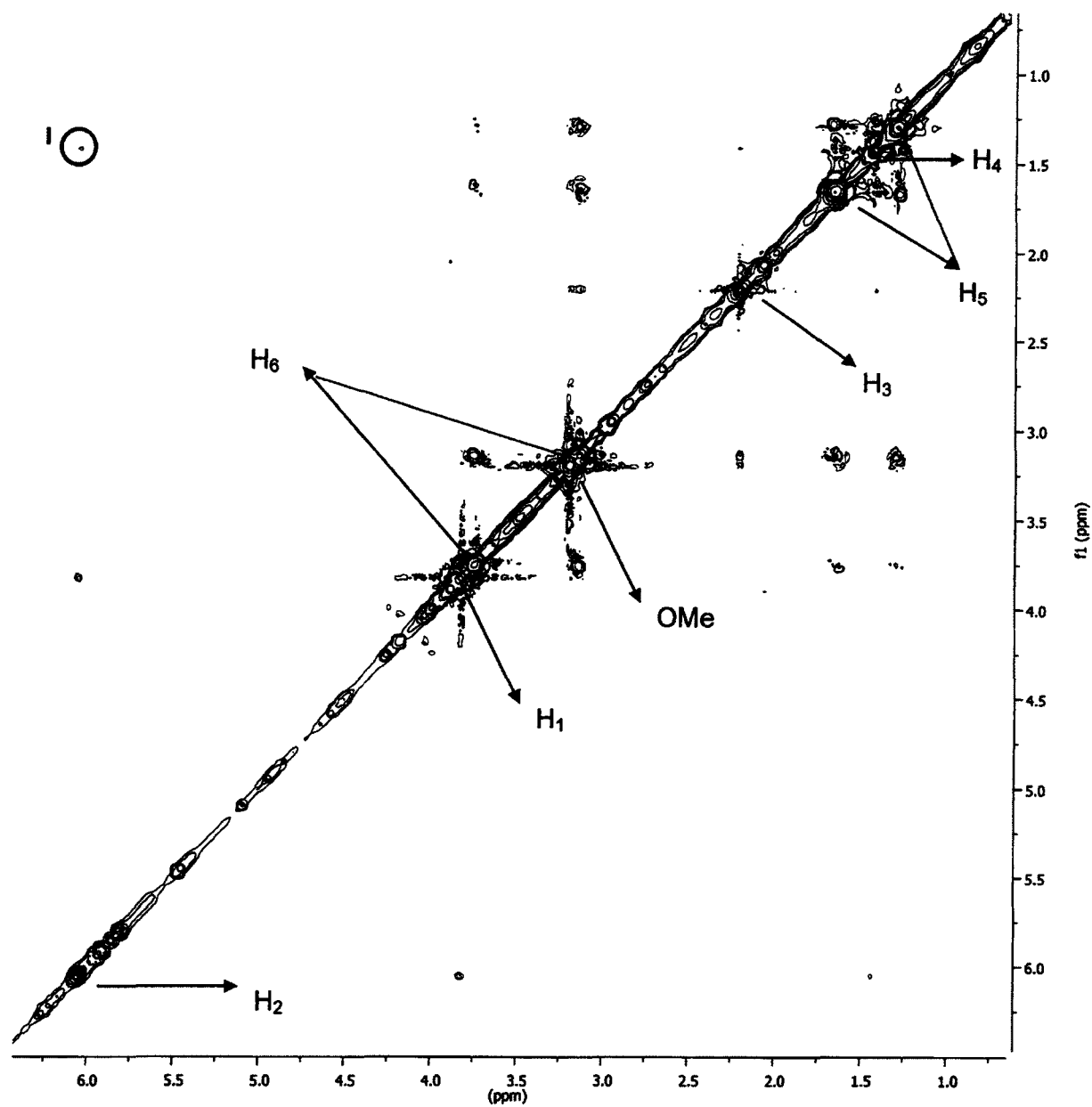
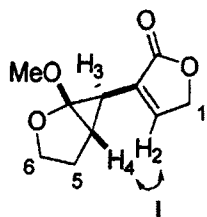
NOESY of cycloadducts 3-196a (C₆D₆)



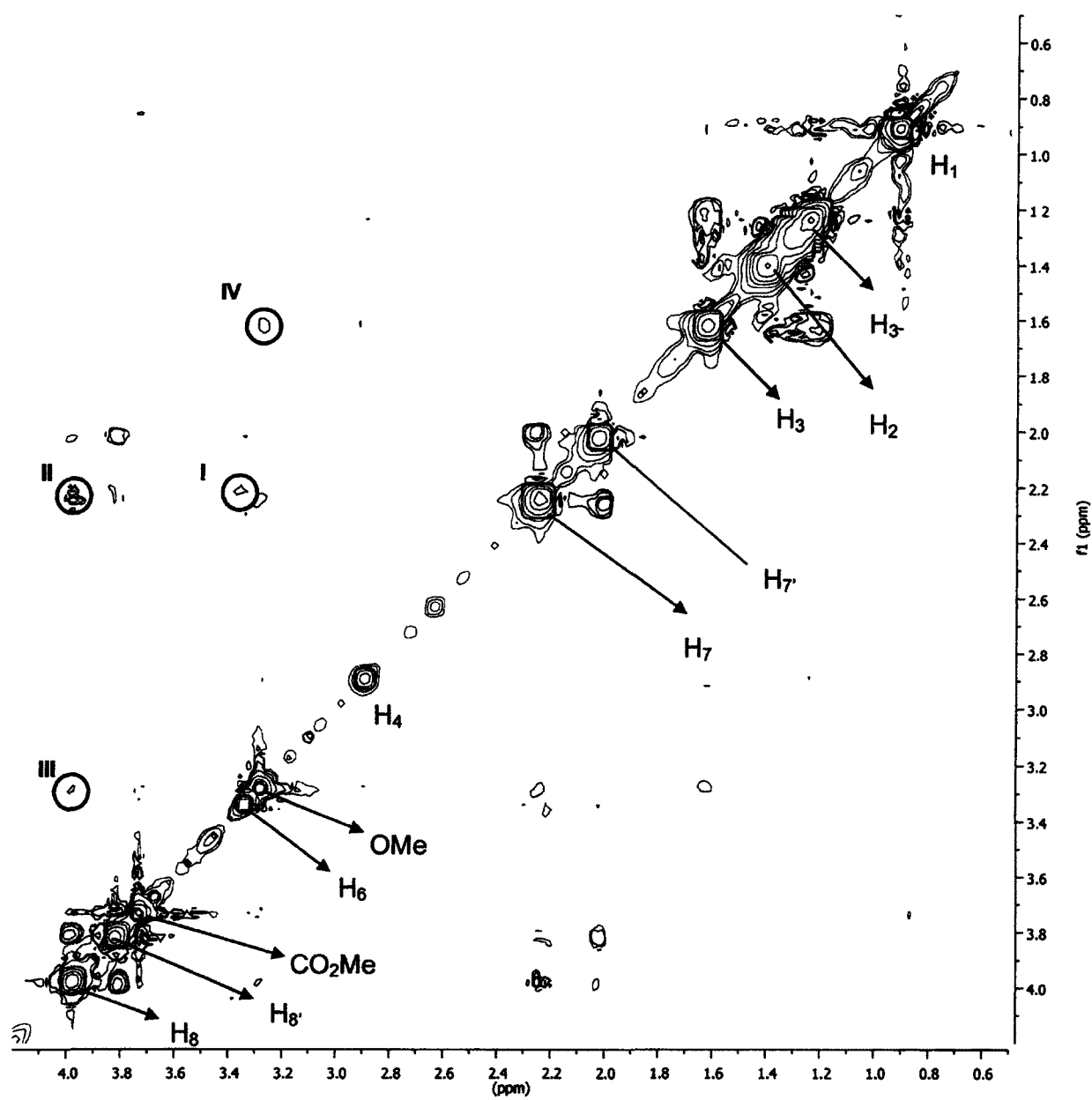
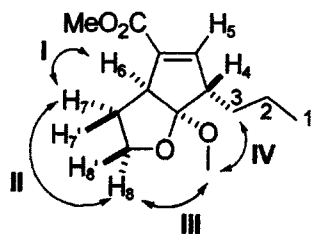
NOESY of cycloadducts 3-196b



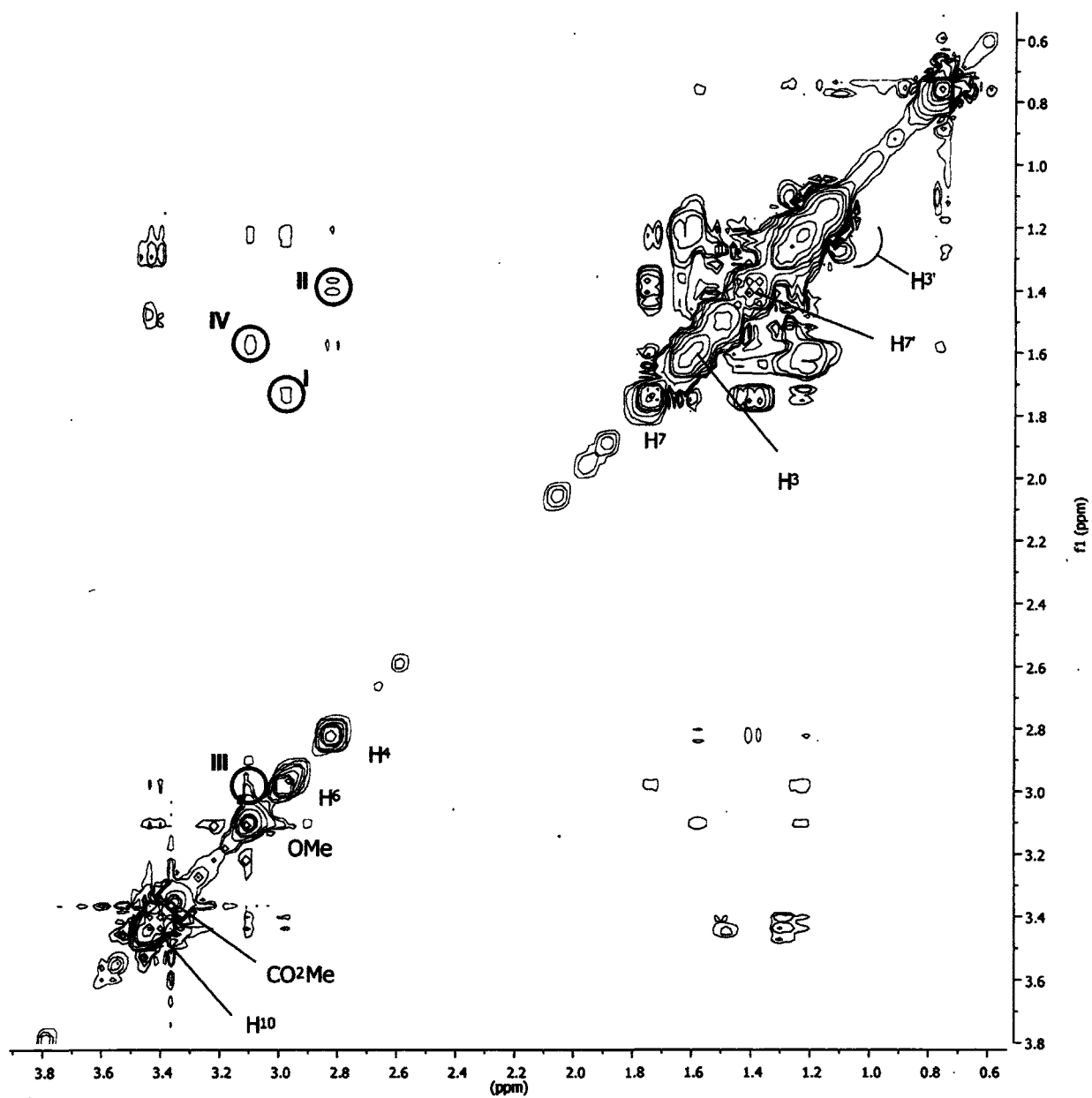
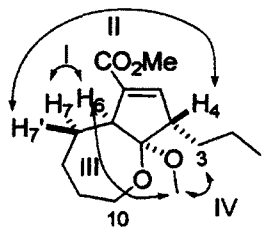
NOESY of cyclopropane 3-199 (C_6D_6)



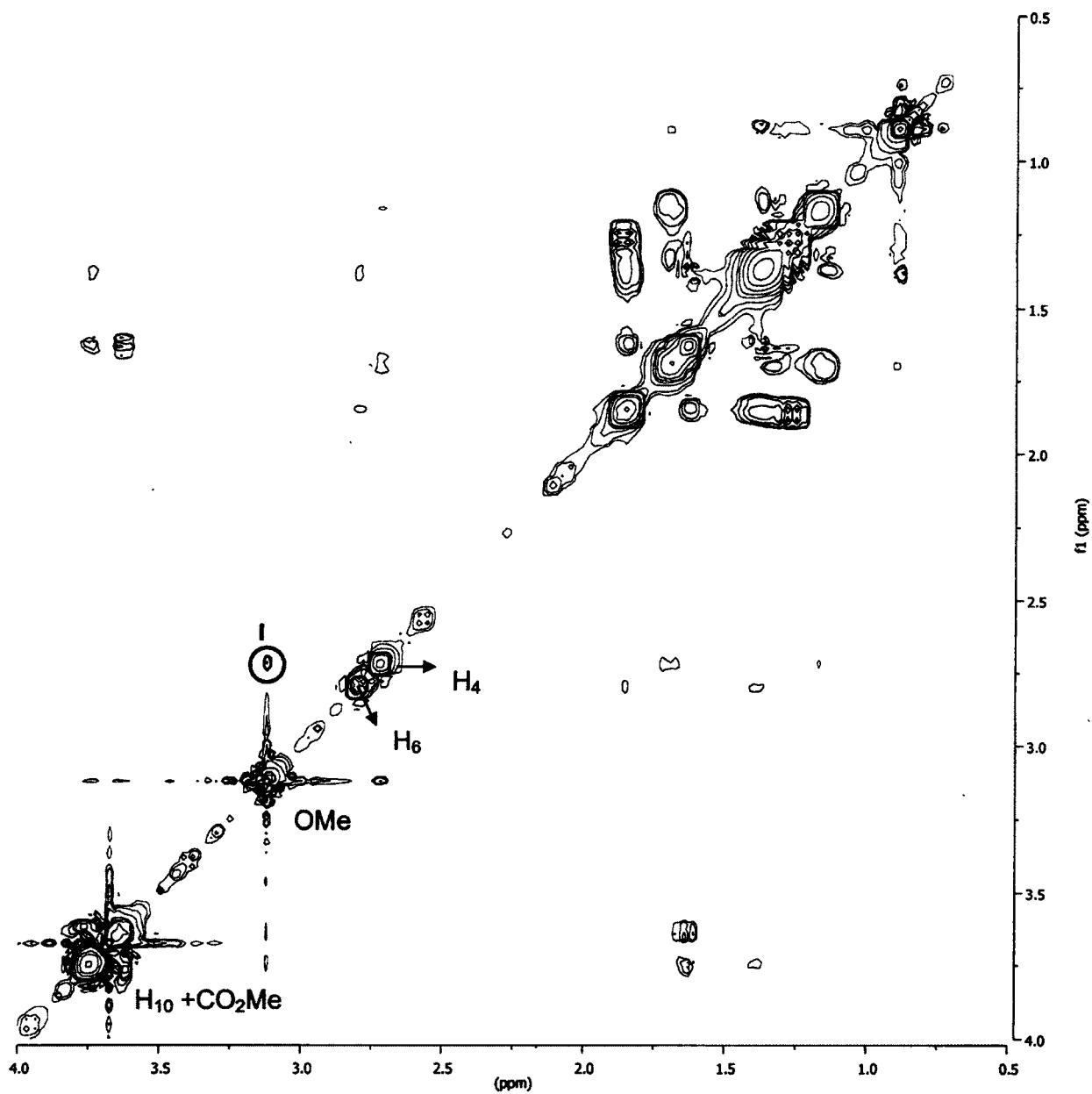
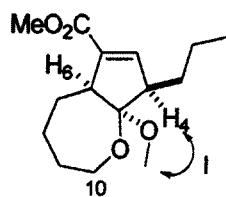
NOESY of cycloadducts 3-203



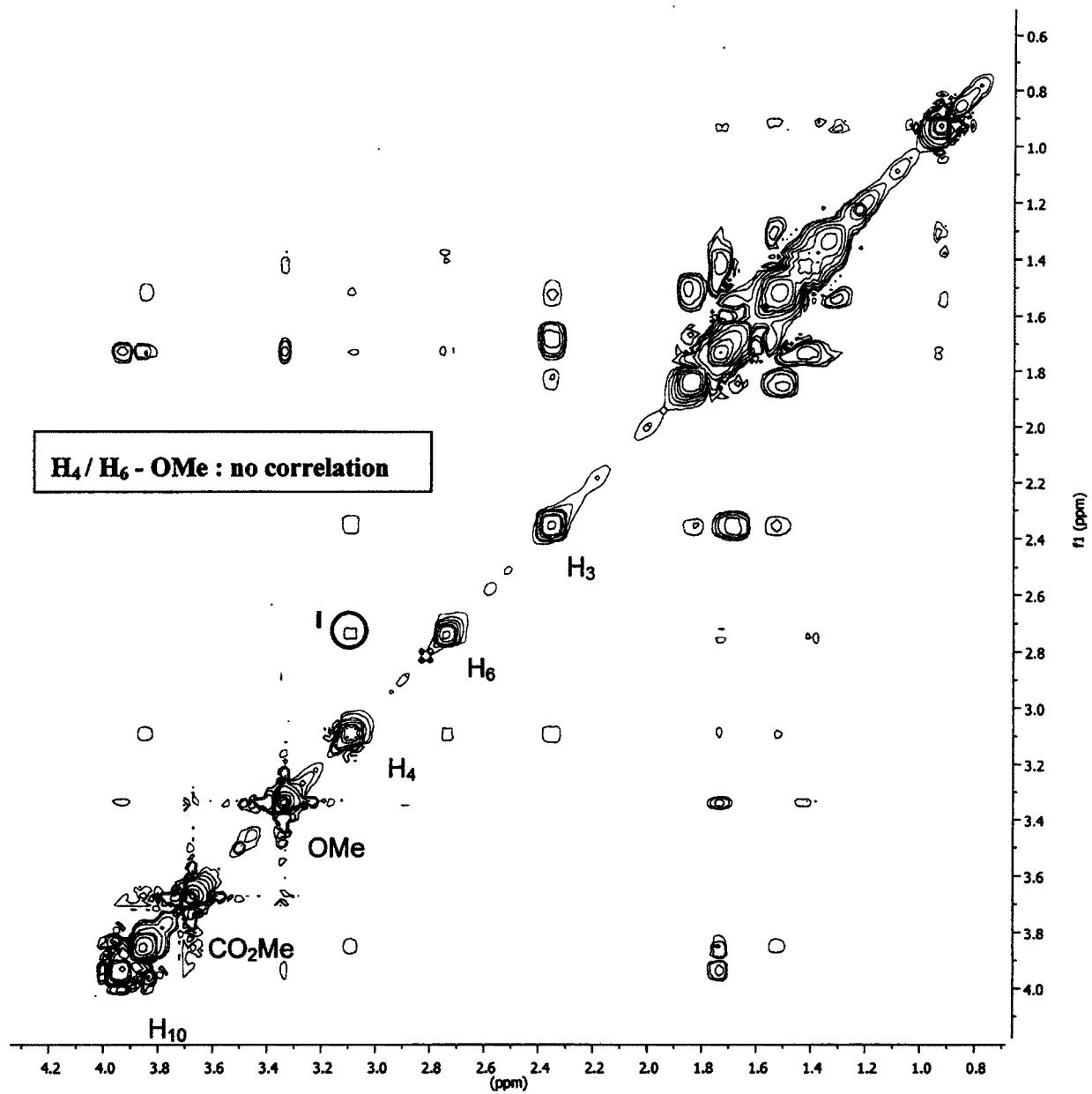
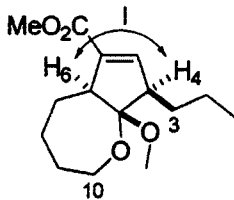
NOESY of cycloadducts 3-205a ($C_6D_6+CDCl_3 \approx 2:1$)



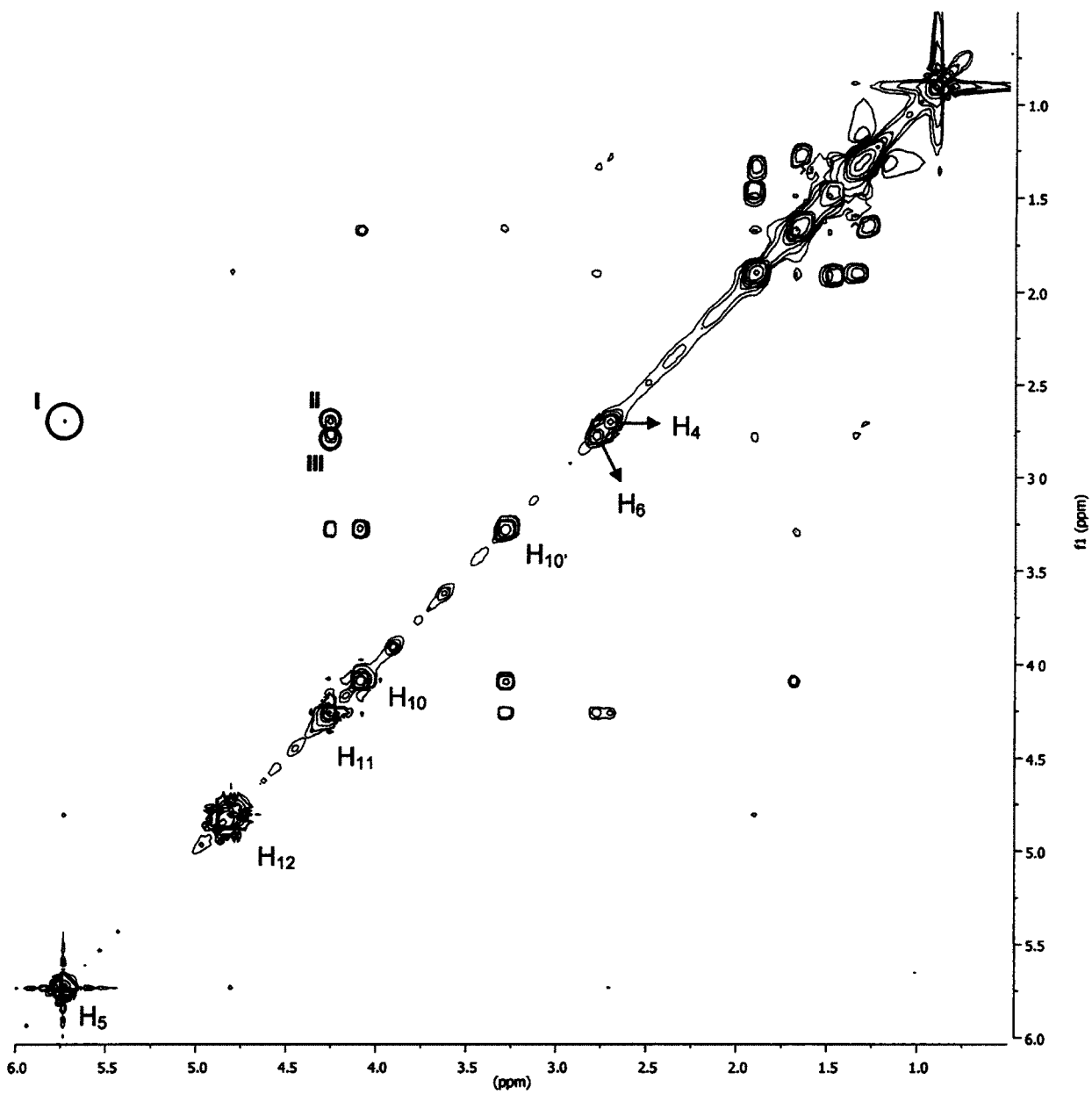
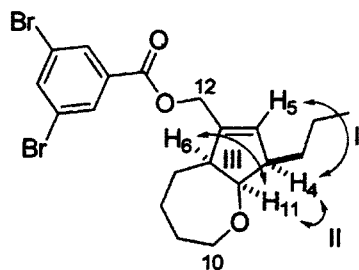
NOESY of cycloadducts 3-205b



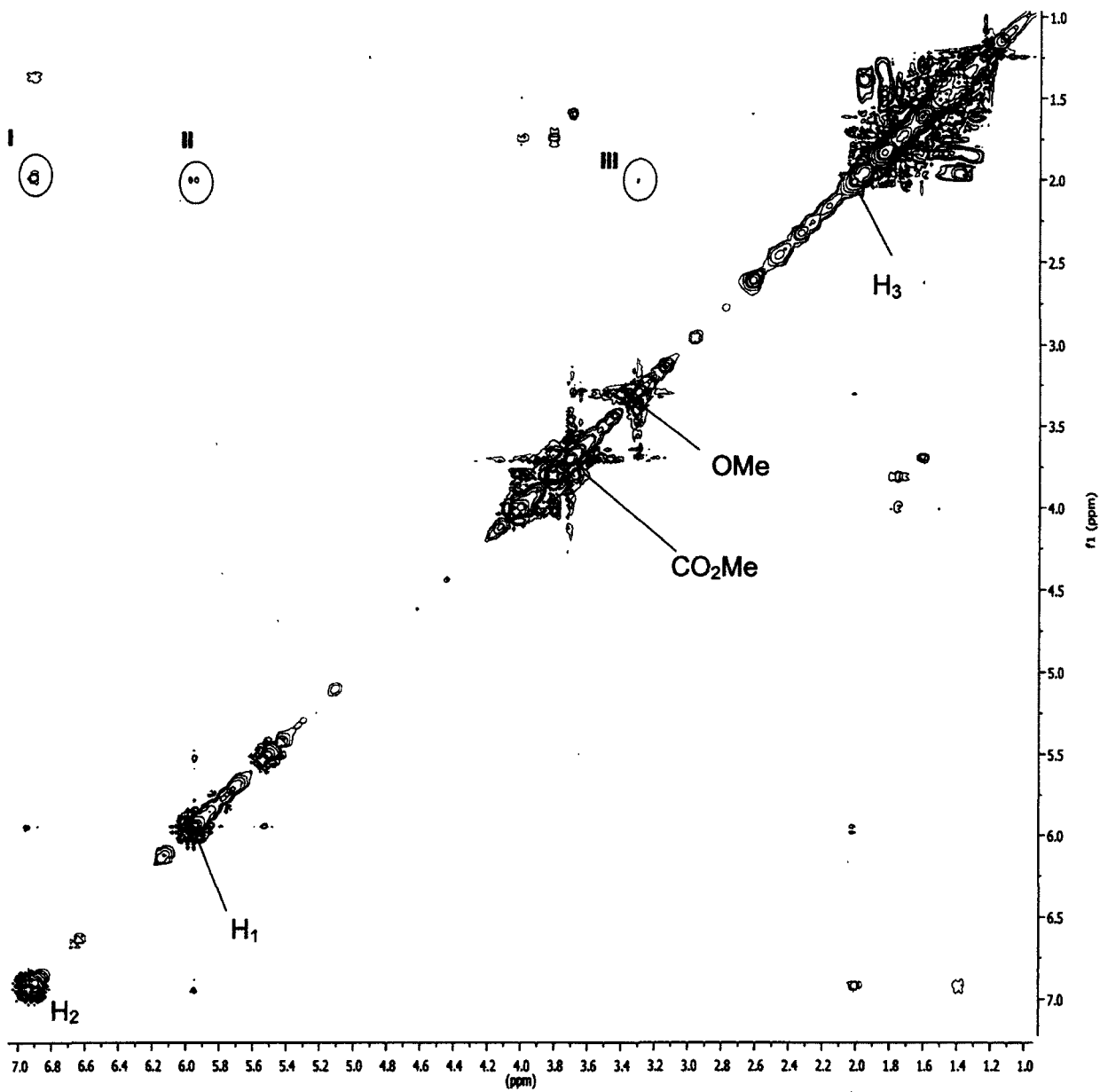
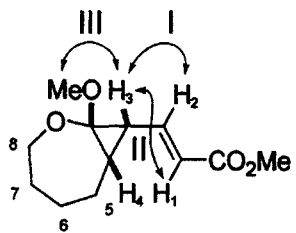
NOESY of cycloadducts 3-206



NOESY of derivatization products 3-215

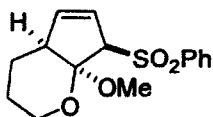


NOESY of vinylcyclopropane *syn*-3-233



ANNEXE 5 : DIFFRACTION DES RAYONS X

X-RAY of 3-167a



Experimental : The crystals were grown by slow evaporation of an ethyl acetate solution. One single crystal of 0.40 X 0.40 X 0.50mm³ was mounted using a glass fiber on the goniometer. Data were collected on an Enraf-Nonius CAD-4 automatic diffractometer at the Université de Sherbrooke using omega scans at 293(2) K. The DIFRAC⁽¹⁾ program was used for centering, indexing, and data collection. One standard reflection was measured every 100 reflections, no intensity decay was observed during data collection. The data were corrected for absorption by empirical methods based on psi scans and reduced with the NRCVAX⁽²⁾ programs. They were solved using SHELXS-97⁽³⁾ and refined by full-matrix least squares on F² with SHELXL-97⁽⁴⁾. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were all found by Fourier differences and refined isotropically.

- (1) H.D. Flack, E. Blanc and D. Schwarzenbach (1992), *J. Appl. Cryst.*, **25**, 455-459.
- (2) E.J. Gabe, Y. Le Page, J.-P. Charland, F.L. Lee, and P.S. White, (1989) *J. Appl. Cryst.*, **22**, 384-387.
- (3) G. M. Sheldrick, SHELXS-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.
- (4) G. M. Sheldrick, SHELXL-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.

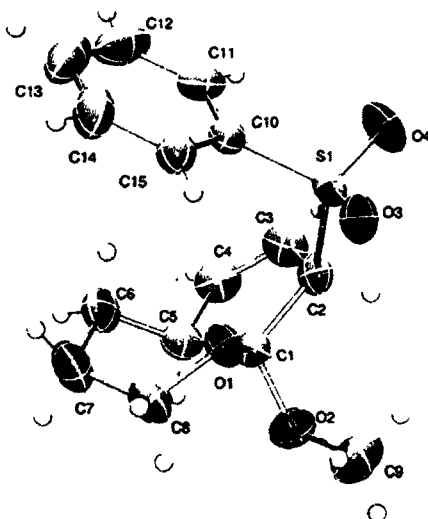


Table 1. Crystal data and structure refinement for **3-167a** .

Identification code	3-167a		
Empirical formula	C ₁₅ H ₁₈ O ₄ S		
Formula weight	294.37		
Temperature	293(2) K		
Wavelength	0.71073 Å		
Crystal system	Triclinic		
Space group	P-1		
Unit cell dimensions	a = 8.499(4) Å	α = 106.65(4)°.	
	b = 8.644(4) Å	β = 91.72(4)°.	
	c = 11.641(5) Å	γ = 118.25(4)°.	
Volume	707.7(6) Å ³		
Z	2		
Density (calculated)	1.381 Mg/m ³		
Absorption coefficient	0.239 mm ⁻¹		
F(000)	312		
Crystal size	0.50 x 0.40 x 0.40 mm ³		
Theta range for data collection	1.86 to 25.61°.		
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 8, 0 ≤ k ≤ 10, -14 ≤ l ≤ 13		
Reflections collected	2655		
Independent reflections	2655 [R(int) = 0.0000]		
Completeness to theta = 25.50°	99.7 %		
Absorption correction	Psi-Scan		
Max. and min. transmission	0.9105 and 0.8898		
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²		
Data / restraints / parameters	2655 / 0 / 253		
Goodness-of-fit on F ²	1.041		
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0415, wR2 = 0.0873		
R indices (all data)	R1 = 0.0647, wR2 = 0.0944		
Largest diff. peak and hole	0.237 and -0.268 e.Å ⁻³		

Table 2. Atomic coordinates (× 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² × 10³) for **3-167a** . U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

x	y	z	U(eq)
---	---	---	-------

C(1)	3041(3)4190(3)	7678(2)	35(1)
C(2)	2910(3)2851(3)	8366(2)	37(1)
C(3)	2611(3)3700(3)	9596(2)	47(1)
C(4)	2343(3)5086(3)	9637(2)	48(1)
C(5)	2355(3)5442(3)	8454(2)	41(1)
C(6)	509(4)4952(4)	7826(2)	47(1)
C(7)	499(5)4965(5)	6521(3)	58(1)
C(8)	1744(4)4327(4)	5925(2)	47(1)
C(9)	5770(5)4610(5)	6918(3)	67(1)
C(10)	-910(3) 122(3)	7486(2)	35(1)
C(11)	-1742(4)233(3)	8489(2)	50(1)
C(12)	-3426(4) 67(4)	8329(4)	67(1)
C(13)	-4274(4)-225(4)	7202(4)	72(1)
C(14)	-3450(4)-358(4)	6214(3)	60(1)
C(15)	-1744(3)-181(3)	6344(2)	42(1)
O(1)	2025(2)3172(2)	6485(1)	37(1)
O(2)	4891(2)5410(2)	7691(1)	47(1)
O(3)	1644(2)-321(2)	6506(1)	43(1)
O(4)	1402(2)-399(2)	8595(2)	56(1)
S(1)	1280(1)384(1)	7682(1)	36(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for 3-167a .

C(1)-O(1)	1.399(3)
C(1)-O(2)	1.416(3)
C(1)-C(5)	1.548(3)
C(1)-C(2)	1.552(3)
C(2)-C(3)	1.500(3)
C(2)-S(1)	1.807(3)
C(3)-C(4)	1.310(4)
C(4)-C(5)	1.493(3)
C(5)-C(6)	1.517(4)
C(6)-C(7)	1.522(4)
C(7)-C(8)	1.511(4)
C(8)-O(1)	1.438(3)
C(9)-O(2)	1.421(3)

C(10)-C(15)	1.380(3)
C(10)-C(11)	1.386(3)
C(10)-S(1)	1.765(2)
C(11)-C(12)	1.371(4)
C(12)-C(13)	1.374(5)
C(13)-C(14)	1.368(5)
C(14)-C(15)	1.384(4)
O(3)-S(1)	1.4374(17)
O(4)-S(1)	1.4391(17)
O(1)-C(1)-O(2)	111.65(18)
O(1)-C(1)-C(5)	113.00(17)
O(2)-C(1)-C(5)	105.79(17)
O(1)-C(1)-C(2)	110.52(17)
O(2)-C(1)-C(2)	109.75(18)
C(5)-C(1)-C(2)	105.87(18)
C(3)-C(2)-C(1)	103.51(19)
C(3)-C(2)-S(1)	112.38(17)
C(1)-C(2)-S(1)	119.23(15)
C(4)-C(3)-C(2)	112.0(2)
C(3)-C(4)-C(5)	113.8(2)
C(4)-C(5)-C(6)	114.1(2)
C(4)-C(5)-C(1)	102.85(19)
C(6)-C(5)-C(1)	111.18(18)
C(5)-C(6)-C(7)	112.2(2)
C(8)-C(7)-C(6)	111.5(2)
O(1)-C(8)-C(7)	111.7(2)
C(15)-C(10)-C(11)	121.9(2)
C(15)-C(10)-S(1)	119.29(18)
C(11)-C(10)-S(1)	118.81(19)
C(12)-C(11)-C(10)	118.2(3)
C(11)-C(12)-C(13)	120.8(3)
C(14)-C(13)-C(12)	120.5(3)
C(13)-C(14)-C(15)	120.3(3)
C(10)-C(15)-C(14)	118.4(3)
C(1)-O(1)-C(8)	111.84(17)
C(1)-O(2)-C(9)	116.3(2)

O(3)-S(1)-O(4)	117.86(10)
O(3)-S(1)-C(10)	109.17(11)
O(4)-S(1)-C(10)	107.94(12)
O(3)-S(1)-C(2)	109.07(11)
O(4)-S(1)-C(2)	104.62(11)
C(10)-S(1)-C(2)	107.72(11)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 3-167a . The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²² U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
C(1)	35(1)	32(1)31(1)	8(1)	1(1)	13(1)
C(2)	37(1)	40(1)31(1)	9(1)	-2(1)	20(1)
C(3)	54(2)	47(1)26(1)	7(1)	-4(1)	.18(1)
C(4)	53(2)	42(1)33(1)	0(1)	5(1)	19(1)
C(5)	47(1)	30(1)40(1)	8(1)	8(1)	17(1)
C(6)	56(2)	44(1)55(2)	18(1)	16(1)	34(1)
C(7)	75(2)	66(2)58(2)	32(2)	15(2)	48(2)
C(8)	63(2)	46(1)39(1)	21(1)	7(1)	30(1)
C(9)	54(2)	75(2)71(2)	21(2)	25(2)	33(2)
C(10)	36(1)	27(1)41(1)	11(1)	7(1)	14(1)
C(11)	55(2)	36(1)51(2)	15(1)	22(1)	17(1)
C(12)	60(2)	46(2)88(2)	19(2)	42(2)	21(1)
C(13)	39(2)	46(2)123(3)	16(2)	17(2)	22(1)
C(14)	44(2)	50(2)78(2)	10(1)	-7(2)	25(1)
C(15)	41(1)	40(1)43(1)	10(1)	2(1)	21(1)
O(1)	46(1)	35(1)31(1)	9(1)	0(1)	22(1)
O(2)	38(1)	43(1)48(1)	10(1)	8(1)	13(1)
O(3)	50(1)	44(1)40(1)	7(1)	6(1)	31(1)
O(4)	79(1)	53(1)49(1)	26(1)	3(1)	40(1)
S(1)	44(1)	34(1)35(1)	12(1)	2(1)	23(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **3-167a**.

	x	y	z	U(eq)
H(6B)	-390(30)3750(30)		7830(20)	45(6)
H(5)	3280(30)6720(30)		8560(20)	48(7)
H(3)	2720(30)3260(30)		10220(20)	57(7)
H(8A)	2960(40)5440(40)		5990(20)	65(8)
H(6A)	240(30)5840(30)		8280(20)	50(7)
H(8B)	1310(30)3630(30)		5070(20)	55(7)
H(4)	2180(30)5810(40)		10330(20)	64(8)
H(15)	-1160(30)-200(30)		5680(20)	47(7)
H(2)	3980(30)2790(30)		8440(19)	44(6)
H(14)	-4020(40)-560(40)		5460(30)	71(9)
H(12)	-3930(40)150(40)		8980(30)	63(8)
H(7B)	-790(40)4020(40)		6000(30)	79(9)
H(7A)	940(40)6180(40)		6490(30)	77(9)
H(11)	-1130(40)430(40)		9260(20)	67(9)
H(13)	-5440(50)-430(40)		7110(30)	85(10)
H(9B)	5130(40)3990(40)		6130(30)	84(11)
H(9C)	5710(50)3620(60)		7150(30)	120(15)
H(9A)	7020(60)5620(60)		7030(30)	129(14)

Table 6. Torsion angles [$^\circ$] for **3-167a**.

O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-135.77(19)
O(2)-C(1)-C(2)-C(3)	100.7(2)
C(5)-C(1)-C(2)-C(3)	-13.1(2)
O(1)-C(1)-C(2)-S(1)	-10.1(2)
O(2)-C(1)-C(2)-S(1)	-133.66(16)
C(5)-C(1)-C(2)-S(1)	112.60(18)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	7.6(3)
S(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-122.3(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	1.4(3)

C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	110.7(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(1)	-9.8(3)
O(1)-C(1)-C(5)-C(4)	134.79(19)
O(2)-C(1)-C(5)-C(4)	-102.8(2)
C(2)-C(1)-C(5)-C(4)	13.7(2)
O(1)-C(1)-C(5)-C(6)	12.3(3)
O(2)-C(1)-C(5)-C(6)	134.7(2)
C(2)-C(1)-C(5)-C(6)	-108.8(2)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-168.6(2)
C(1)-C(5)-C(6)-C(7)	-52.8(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	33.7(3)
C(6)-C(7)-C(8)-O(1)	23.9(3)
C(15)-C(10)-C(11)-C(12)	-1.2(3)
S(1)-C(10)-C(11)-C(12)	178.60(18)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	0.8(4)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	0.1(4)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-0.6(4)
C(11)-C(10)-C(15)-C(14)	0.7(3)
S(1)-C(10)-C(15)-C(14)	-179.14(18)
C(13)-C(14)-C(15)-C(10)	0.2(4)
O(2)-C(1)-O(1)-C(8)	-71.8(2)
C(5)-C(1)-O(1)-C(8)	47.3(2)
C(2)-C(1)-O(1)-C(8)	165.69(18)
C(7)-C(8)-O(1)-C(1)	-68.4(3)
O(1)-C(1)-O(2)-C(9)	-49.7(3)
C(5)-C(1)-O(2)-C(9)	-173.0(2)
C(2)-C(1)-O(2)-C(9)	73.2(3)
C(15)-C(10)-S(1)-O(3)	-17.3(2)
C(11)-C(10)-S(1)-O(3)	162.89(17)
C(15)-C(10)-S(1)-O(4)	-146.53(17)
C(11)-C(10)-S(1)-O(4)	33.7(2)
C(15)-C(10)-S(1)-C(2)	101.01(19)
C(11)-C(10)-S(1)-C(2)	-78.8(2)
C(3)-C(2)-S(1)-O(3)	179.49(16)
C(1)-C(2)-S(1)-O(3)	58.17(19)
C(3)-C(2)-S(1)-O(4)	-53.56(19)

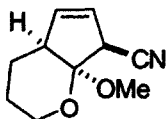
C(1)-C(2)-S(1)-O(4) -174.88(17)

C(3)-C(2)-S(1)-C(10) 61.12(19)

C(1)-C(2)-S(1)-C(10) -60.2(2)

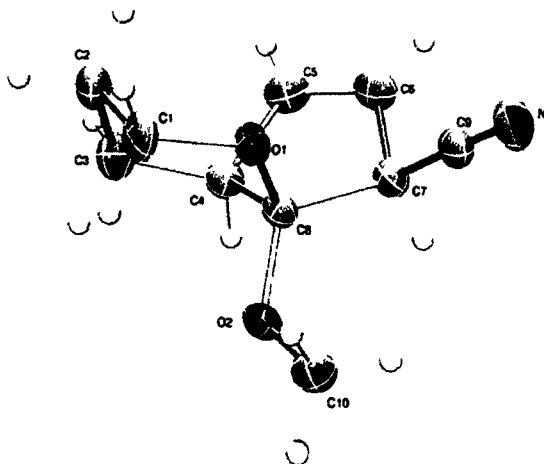
Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

X-RAY of 3-168a



Experimental : The crystals were grown by slow evaporation of a diethyl ether solution. One single crystal of 0.20 X 0.40 X 0.50mm³ was mounted using a glass fiber on the goniometer. Data were collected on an Enraf-Nonius CAD-4 automatic diffractometer at the Université de Sherbrooke using omega scans at 198(2) K. The DIFRAC⁽¹⁾ program was used for centering, indexing, and data collection. One standard reflection was measured every 100 reflections, no intensity decay was observed during data collection. The data were corrected for absorption by empirical methods based on psi scans and reduced with the NRCVAX⁽²⁾ programs. They were solved using SHELXS-97⁽³⁾ and refined by full-matrix least squares on F² with SHELXL-97⁽⁴⁾. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were placed at idealized calculated geometric position and refined isotropically using a riding model.

- (5) H.D. Flack, E. Blanc and D. Schwarzenbach (1992), *J. Appl. Cryst.*, **25**, 455-459.
- (6) E.J. Gabe, Y. Le Page, J.-P. Charland, F.L. Lee, and P.S. White, (1989) *J. Appl. Cryst.*, **22**, 384-387.
- (7) G. M. Sheldrick, SHELXS-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.
- (8) G. M. Sheldrick, SHELXL-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.



Ellipsoid probability set at 50%.

Table 1. Crystal data and structure refinement for **3-168a** .

Identification code	3-168a	
Empirical formula	C ₁₀ H ₁₃ N O ₂	
Formula weight	179.21	
Temperature	198(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P21/c	
Unit cell dimensions	a = 10.308(8) Å	α = 90°.
	b = 6.921(4) Å	β = 105.34(4)°.
	c = 13.374(10) Å	γ = 90°.
Volume	920.2(14) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.294 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.090 mm ⁻¹	
F(000)	384	
Crystal size	0.50 x 0.40 x 0.20 mm ³	
Theta range for data collection	2.05 to 25.60°.	
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, 0 ≤ k ≤ 8, 0 ≤ l ≤ 16	
Reflections collected	1671	
Independent reflections	1671 [R(int) = 0.0000]	
Completeness to theta = 25.50°	96.7 %	
Absorption correction	Psi-Scan	
Max. and min. transmission	0.9822 and 0.9562	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	1671 / 0 / 118	
Goodness-of-fit on F ²	1.037	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0449, wR2 = 0.1046	
R indices (all data)	R1 = 0.0726, wR2 = 0.1148	
Largest diff. peak and hole	0.210 and -0.210 e.Å ⁻³	

Table 2. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² x 10³) for **3-168a** . U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

x	y	z	U(eq)
---	---	---	-------

C(1)	9367(2)3299(3)	7681(2)	32(1)
C(2)	9839(2)2751(3)	8802(2)	37(1)
C(3)	8676(2)2932(3)	9294(2)	36(1)
C(4)	7455(2)1793(3)	8685(1)	27(1)
C(5)	7510(2)-374(3)	8786(2)	33(1)
C(6)	6927(2)-1256(3)	7914(2)	32(1)
C(7)	6373(2)180(3)	7055(1)	24(1)
C(8)	7154(2)2052(2)	7503(1)	21(1)
C(9)	6540(2)-406(3)	6049(1)	26(1)
C(10)	6041(2)4198(3)	6154(1)	33(1)
N(1)	6625(2)-907(3)	5257(1)	37(1)
O(1)	8314(1)2015(2)	7140(1)	24(1)
O(2)	6430(1)3781(2)	7235(1)	26(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for 3-168a .

C(1)-O(1)	1.441(2)
C(1)-C(2)	1.498(3)
C(2)-C(3)	1.517(3)
C(3)-C(4)	1.526(3)
C(4)-C(5)	1.505(3)
C(4)-C(8)	1.539(3)
C(5)-C(6)	1.313(3)
C(6)-C(7)	1.512(3)
C(7)-C(9)	1.458(3)
C(7)-C(8)	1.559(3)
C(8)-O(1)	1.405(2)
C(8)-O(2)	1.405(2)
C(9)-N(1)	1.140(2)
C(10)-O(2)	1.424(2)
O(1)-C(1)-C(2)	110.39(16)
C(1)-C(2)-C(3)	109.17(17)
C(2)-C(3)-C(4)	111.17(17)
C(5)-C(4)-C(3)	117.43(17)
C(5)-C(4)-C(8)	101.61(15)

C(3)-C(4)-C(8)	113.69(17)
C(6)-C(5)-C(4)	112.69(18)
C(5)-C(6)-C(7)	111.18(19)
C(9)-C(7)-C(6)	113.90(16)
C(9)-C(7)-C(8)	114.27(15)
C(6)-C(7)-C(8)	101.65(15)
O(1)-C(8)-O(2)	111.75(14)
O(1)-C(8)-C(4)	113.19(15)
O(2)-C(8)-C(4)	108.07(14)
O(1)-C(8)-C(7)	104.60(13)
O(2)-C(8)-C(7)	115.14(15)
C(4)-C(8)-C(7)	103.96(14)
N(1)-C(9)-C(7)	177.3(2)
C(8)-O(1)-C(1)	114.36(14)
C(8)-O(2)-C(10)	114.79(14)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **3-168a**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^*{}^2 U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22} U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	24(1)	32(1)43(1)	-7(1)	12(1)	-12(1)
C(2)	31(1)	37(1)39(1)	-12(1)	3(1)	-5(1)
C(3)	40(1)	38(1)26(1)	-9(1)	4(1)	-2(1)
C(4)	29(1)	30(1)26(1)	-2(1)	11(1)	2(1)
C(5)	36(1)	35(1)31(1)	10(1)	12(1)	2(1)
C(6)	33(1)	24(1)42(1)	6(1)	16(1)	-1(1)
C(7)	23(1)	22(1)30(1)	-2(1)	11(1)	-2(1)
C(8)	24(1)	19(1)23(1)	0(1)	10(1)	1(1)
C(9)	24(1)	22(1)34(1)	-4(1)	7(1)	-3(1)
C(10)	39(1)	29(1)30(1)	5(1)	5(1)	3(1)
N(1)	38(1)	35(1)38(1)	-13(1)	11(1)	-6(1)
O(1)	24(1)	24(1)27(1)	-5(1)	12(1)	-5(1)
O(2)	31(1)	20(1)28(1)	-1(1)	9(1)	4(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **3-168a**.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	9027	4644	7619	38
H(1B)	10130	3235	7362	38
H(2A)	10584	3611	9162	44
H(2B)	10177	1405	8867	44
H(3A)	8430	4310	9317	43
H(3B)	8958	2445	10015	43
H(4)	6654	2256	8905	33
H(5)	7922	-1032	9413	40
H(6)	6861	-2619	7833	38
H(7)	5394	380	6992	29
H(10A)	5543	5420	6036	50
H(10B)	5467	3156	5784	50
H(10C)	6845	4306	5898	50

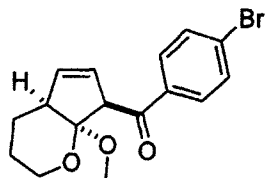
Table 6. Torsion angles [$^\circ$] for **3-168a**.

O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-61.5(2)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	53.3(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	74.3(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(8)	-44.1(2)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-143.23(19)
C(8)-C(4)-C(5)-C(6)	-18.6(2)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	0.3(2)
C(5)-C(6)-C(7)-C(9)	141.23(18)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	17.8(2)
C(5)-C(4)-C(8)-O(1)	-84.81(17)
C(3)-C(4)-C(8)-O(1)	42.3(2)
C(5)-C(4)-C(8)-O(2)	150.87(15)
C(3)-C(4)-C(8)-O(2)	-81.99(19)

C(5)-C(4)-C(8)-C(7)	28.08(18)
C(3)-C(4)-C(8)-C(7)	155.22(16)
C(9)-C(7)-C(8)-O(1)	-32.23(19)
C(6)-C(7)-C(8)-O(1)	90.91(16)
C(9)-C(7)-C(8)-O(2)	90.81(19)
C(6)-C(7)-C(8)-O(2)	-146.06(14)
C(9)-C(7)-C(8)-C(4)	-151.18(16)
C(6)-C(7)-C(8)-C(4)	-28.04(17)
C(6)-C(7)-C(9)-N(1)	84(4)
C(8)-C(7)-C(9)-N(1)	-160(4)
O(2)-C(8)-O(1)-C(1)	71.25(19)
C(4)-C(8)-O(1)-C(1)	-51.0(2)
C(7)-C(8)-O(1)-C(1)	-163.54(13)
C(2)-C(1)-O(1)-C(8)	61.8(2)
O(1)-C(8)-O(2)-C(10)	56.52(19)
C(4)-C(8)-O(2)-C(10)	-178.31(14)
C(7)-C(8)-O(2)-C(10)	-62.62(19)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

X-RAY of 3-170a



Experimental : The crystals were grown by slow evaporation of CHCl_3 at room temperature. One single crystal of $0.40 \times 0.40 \times 0.60 \text{ mm}^3$ was mounted using a glass fiber at 293(2) K on the goniometer. Data were collected on an Enraf-Nonius CAD-4 automatic diffractometer at the Université de Sherbrooke using ω scans. The DIFRAC⁽¹⁾ program was used for centering, indexing, and data collection. One standard reflection was measured every 100 reflections, no intensity decay was observed during data collection. The data were corrected for absorption by empirical methods based on psi scans and reduced with the NRCVAX⁽²⁾ programs. They were solved using SHELXS-97⁽³⁾ and refined by full-matrix least squares on F^2 with SHELXL-97⁽⁴⁾. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were placed at idealized calculated geometric position and refined isotropically using a riding model. The absolute structure⁽⁵⁾ was not assigned.

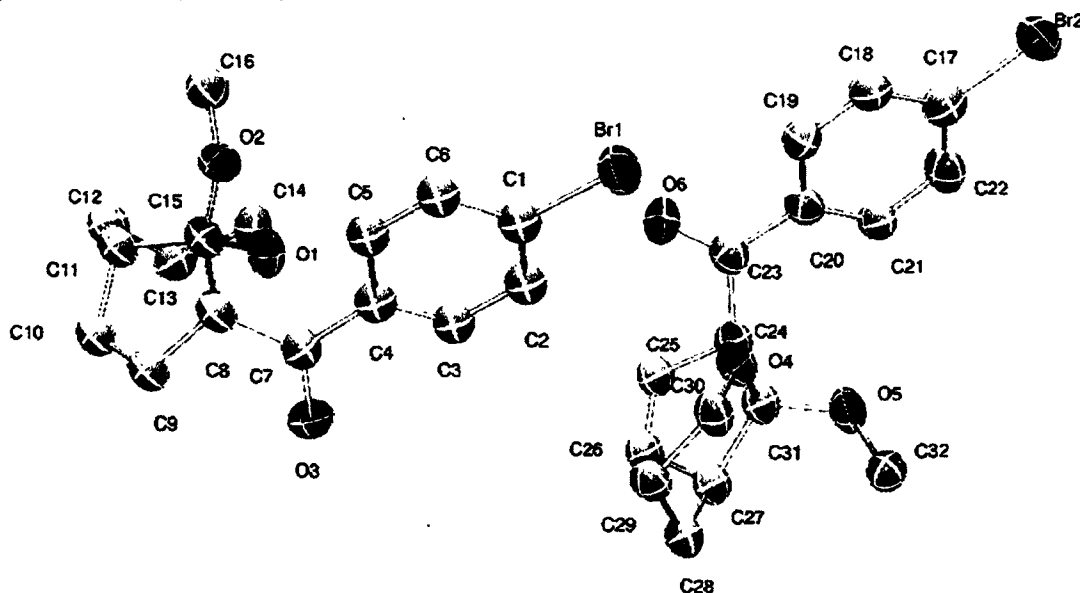
(9) H.D. Flack, E. Blanc and D. Schwarzenbach (1992), *J. Appl. Cryst.*, **25**, 455-459.

(10) E.J. Gabe, Y. Le Page, J.-P. Charland, F.L. Lee, and P.S. White, (1989) *J. Appl. Cryst.*, **22**, 384-387.

(11) G. M. Sheldrick, SHELXS-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.

(12) G. M. Sheldrick, SHELXL-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.

(13) Flack H D (1983), *Acta Cryst.* A39, 876-881.



Ellipsoid probability set at 30%.

Table 1. Crystal data and structure refinement for **3-170a** .

Identification code	3-170a	
Empirical formula	C ₁₆ H ₁₇ Br O ₃	
Formula weight	337.21	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	1.54176 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	Pc21n	
Unit cell dimensions	a = 12.034(2) Å	α = 90°.
	b = 15.092(2) Å	β = 90°.
	c = 15.799(4) Å	γ = 90°.
Volume	2869.4(10) Å ³	
Z	8	
Density (calculated)	1.561 Mg/m ³	
Absorption coefficient	2.869 mm ⁻¹	
F(000)	1376	
Crystal size	0.60 x 0.40 x 0.40 mm ³	
Theta range for data collection	4.62 to 69.89°.	
Index ranges	0 ≤ h ≤ 14, 0 ≤ k ≤ 18, 0 ≤ l ≤ 19	
Reflections collected	2777	
Independent reflections	2777 [R(int) = 0.0000]	
Completeness to theta = 69.89°	97.9 %	
Absorption correction	Psi-Scan	
Max. and min. transmission	0.3932 and 0.2779	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2777 / 1 / 284	
Goodness-of-fit on F ²	1.031	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0691, wR2 = 0.1780	
R indices (all data)	R1 = 0.0968, wR2 = 0.2029	
Absolute structure parameter	0.033(14)	
Extinction coefficient	0.0040(5)	
Largest diff. peak and hole	0.927 and -0.539 e.Å ⁻³	

Table 2. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² x 10³) for **3-170a** . U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(2)	3322(9)1905(8)		8654(7)	78(1)
C(5)	4464(8)3006(7)		9751(7)	78(1)
C(6)	3340(9)3066(7)		9686(8)	78(1)
C(16)	5790(10)2138(9)		12074(8)	88(3)
C(19)	-401(10)223(8)		8632(7)	82(3)
C(21)	-393(9)-1002(7)		7657(7)	78(3)
C(22)	-1546(10)-1053(9)		7741(9)	91(3)
C(28)	3502(9)908(8)		5726(8)	83(3)
C(29)	3252(9)1672(8)		6309(7)	78(3)
C(30)	2039(9)1676(9)		6553(8)	82(3)
C(32)	868(8) 194(8)		5284(7)	79(3)
C(1)	2760(9)2509(8)		9115(6)	78(1)
C(3)	4482(9)1841(8)		8720(7)	78(1)
C(4)	5067(9)2403(7)		9244(7)	78(1)
C(7)	6301(8)2393(7)		9246(7)	74(3)
C(8)	6955(6)2707(8)		9981(7)	74(1)
C(9)	8192(7)2726(7)		9852(7)	74(1)
C(10)	8751(7)2423(7)		10508(7)	74(1)
C(11)	7998(8)2151(8)		11212(8)	74(1)
C(12)	8370(9)1279(9)		11641(8)	88(3)
C(13)	8106(11)509(8)		11093(8)	82(3)
C(14)	6890(10)500(8)		10926(9)	87(3)
C(15)	6853(8)2143(7)		10790(8)	74(1)
Br(1)	1216(1)2599(1)		8989(1)	101(1)
O(1)	6552(6)1287(5)		10470(5)	83(2)
O(2)	5989(5)2511(6)		11281(5)	81(2)
O(3)	6776(8)2136(8)		8620(5)	102(3)
C(17)	-2131(9)-486(9)		8238(7)	82(3)
C(18)	-1522(11)178(9)		8672(8)	85(3)
C(20)	206(8)-380(7)		8112(6)	74(3)
C(23)	1429(9)-331(7)		8104(8)	74(3)
C(24)	2083(7)-616(8)		7332(6)	74(1)
C(25)	3303(8)-645(8)		7461(7)	74(1)
C(26)	3850(8)-312(8)		6798(7)	74(1)

C(27)	3115(8) 39(8)	6119(7)	74(1)
C(31)	1959(8) 51(8)	6560(7)	74(1)
Br(2)	-3667(1)-581(1)	8324(1)	101(1)
O(4)	1714(5)868(5)	6937(5)	72(2)
O(5)	1064(5)-274(6)	6060(5)	84(2)
O(6)	1939(7) -42(7)	8723(6)	93(2)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for 3-170a .

C(2)-C(1)	1.349(16)
C(2)-C(3)	1.403(16)
C(5)-C(6)	1.359(15)
C(5)-C(4)	1.414(15)
C(6)-C(1)	1.416(16)
C(16)-O(2)	1.394(13)
C(19)-C(18)	1.352(16)
C(19)-C(20)	1.426(15)
C(21)-C(20)	1.386(14)
C(21)-C(22)	1.396(16)
C(22)-C(17)	1.357(18)
C(28)-C(29)	1.506(18)
C(28)-C(27)	1.524(17)
C(29)-C(30)	1.510(16)
C(30)-O(4)	1.417(14)
C(32)-O(5)	1.435(13)
C(1)-Br(1)	1.874(11)
C(3)-C(4)	1.378(16)
C(4)-C(7)	1.485(15)
C(7)-O(3)	1.207(14)
C(7)-C(8)	1.480(15)
C(8)-C(9)	1.502(11)
C(8)-C(15)	1.542(16)
C(9)-C(10)	1.318(15)
C(10)-C(11)	1.493(15)
C(11)-C(15)	1.531(14)
C(11)-C(12)	1.546(17)

C(12)-C(13)	1.484(18)
C(13)-C(14)	1.487(17)
C(14)-O(1)	1.447(14)
C(15)-O(2)	1.410(12)
C(15)-O(1)	1.433(13)
C(17)-C(18)	1.419(18)
C(17)-Br(2)	1.859(11)
C(20)-C(23)	1.474(13)
C(23)-O(6)	1.234(14)
C(23)-C(24)	1.513(15)
C(24)-C(25)	1.483(12)
C(24)-C(31)	1.589(15)
C(25)-C(26)	1.335(16)
C(26)-C(27)	1.488(15)
C(27)-C(31)	1.556(15)
C(31)-O(4)	1.402(14)
C(31)-O(5)	1.424(13)
C(1)-C(2)-C(3)	120.3(11)
C(6)-C(5)-C(4)	120.7(11)
C(5)-C(6)-C(1)	120.0(11)
C(18)-C(19)-C(20)	120.4(10)
C(20)-C(21)-C(22)	120.3(11)
C(17)-C(22)-C(21)	122.4(12)
C(29)-C(28)-C(27)	110.5(9)
C(28)-C(29)-C(30)	110.6(10)
O(4)-C(30)-C(29)	111.9(10)
C(2)-C(1)-C(6)	119.9(11)
C(2)-C(1)-Br(1)	119.2(9)
C(6)-C(1)-Br(1)	120.9(9)
C(4)-C(3)-C(2)	120.7(11)
C(3)-C(4)-C(5)	118.3(10)
C(3)-C(4)-C(7)	120.4(10)
C(5)-C(4)-C(7)	121.2(10)
O(3)-C(7)-C(8)	119.6(9)
O(3)-C(7)-C(4)	118.4(10)
C(8)-C(7)-C(4)	122.1(10)

C(7)-C(8)-C(9)	115.3(9)
C(7)-C(8)-C(15)	115.5(9)
C(9)-C(8)-C(15)	101.7(8)
C(10)-C(9)-C(8)	113.1(10)
C(9)-C(10)-C(11)	111.8(9)
C(10)-C(11)-C(15)	103.0(9)
C(10)-C(11)-C(12)	112.6(9)
C(15)-C(11)-C(12)	116.4(9)
C(13)-C(12)-C(11)	110.4(9)
C(12)-C(13)-C(14)	108.8(10)
O(1)-C(14)-C(13)	110.9(10)
O(2)-C(15)-O(1)	111.3(8)
O(2)-C(15)-C(11)	114.9(10)
O(1)-C(15)-C(11)	112.9(9)
O(2)-C(15)-C(8)	107.3(8)
O(1)-C(15)-C(8)	103.0(9)
C(11)-C(15)-C(8)	106.5(8)
C(15)-O(1)-C(14)	119.5(8)
C(16)-O(2)-C(15)	117.4(9)
C(22)-C(17)-C(18)	117.2(11)
C(22)-C(17)-Br(2)	120.6(10)
C(18)-C(17)-Br(2)	122.2(9)
C(19)-C(18)-C(17)	121.8(11)
C(21)-C(20)-C(19)	117.7(9)
C(21)-C(20)-C(23)	123.3(10)
C(19)-C(20)-C(23)	119.0(9)
O(6)-C(23)-C(20)	120.4(10)
O(6)-C(23)-C(24)	118.7(10)
C(20)-C(23)-C(24)	120.8(10)
C(25)-C(24)-C(23)	114.4(9)
C(25)-C(24)-C(31)	102.5(8)
C(23)-C(24)-C(31)	112.9(9)
C(26)-C(25)-C(24)	111.7(9)
C(25)-C(26)-C(27)	114.0(9)
C(26)-C(27)-C(28)	114.7(9)
C(26)-C(27)-C(31)	102.3(9)

C(28)-C(27)-C(31)	116.4(9)
O(4)-C(31)-O(5)	112.3(8)
O(4)-C(31)-C(27)	112.9(9)
O(5)-C(31)-C(27)	115.1(10)
O(4)-C(31)-C(24)	104.5(8)
O(5)-C(31)-C(24)	106.2(9)
C(27)-C(31)-C(24)	104.6(8)
C(31)-O(4)-C(30)	121.1(9)
C(31)-O(5)-C(32)	115.4(8)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 3-170a . The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22} U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(2)	77(2)	73(3)84(3)	4(2)	-3(2)	-1(2)
C(5)	77(2)	73(3)84(3)	4(2)	-3(2)	-1(2)
C(6)	77(2)	73(3)84(3)	4(2)	-3(2)	-1(2)
C(16)	79(7)	96(8)89(7)	4(6)	0(6)	-1(6)
C(19)	80(6)	87(7)79(6)	-18(6)	-2(5)	-10(5)
C(21)	79(6)	81(6)74(6)	-8(5)	8(5)	-20(5)
C(22)	85(7)	86(7)101(8)	15(7)	-7(6)	-26(6)
C(28)	72(6)	93(8)82(7)	-2(6)	0(5)	-16(5)
C(29)	71(6)	80(7)84(7)	14(6)	4(5)	-12(5)
C(30)	69(6)	80(7)96(8)	17(6)	-10(5)	-18(5)
C(32)	77(6)	88(7)72(6)	8(5)	-7(5)	-5(5)
C(1)	77(2)	73(3)84(3)	4(2)	-3(2)	-1(2)
C(3)	77(2)	73(3)84(3)	4(2)	-3(2)	-1(2)
C(4)	77(2)	73(3)84(3)	4(2)	-3(2)	-1(2)
C(7)	69(5)	70(7)81(6)	7(5)	-1(5)	2(5)
C(8)	58(2)	71(3)92(3)	0(3)	7(2)	-1(2)
C(9)	58(2)	71(3)92(3)	0(3)	7(2)	-1(2)
C(10)	58(2)	71(3)92(3)	0(3)	7(2)	-1(2)
C(11)	58(2)	71(3)92(3)	0(3)	7(2)	-1(2)

C(12)	66(6)	111(10)	86(7)	3(7)	-1(5)	8(6)
C(13)	83(7)	80(7)83(8)	2(6)	-7(5)	23(6)	
C(14)	85(7)	75(7)100(8)	3(6)	-23(6)	-7(6)	
C(15)	58(2)	71(3)92(3)	0(3)	7(2)	-1(2)	
Br(1)	75(1)	124(1)	104(1)	13(1)	-11(1)	-9(1)
O(1)	80(4)	67(4)102(5)	8(4)	-19(4)	-11(4)	
O(2)	61(3)	103(5)	78(4)	-4(4)	8(3)	10(4)
O(3)	91(6)	145(8)	71(5)	-9(6)	9(4)	1(5)
C(17)	93(7)	76(7)77(6)	5(6)	-5(5)	10(6)	
C(18)	86(7)	93(8)76(6)	-12(6)	8(5)	-2(6)	
C(20)	72(5)	78(7)70(5)	13(5)	4(4)	-14(5)	
C(23)	69(5)	67(7)87(7)	-1(5)	3(5)	-7(5)	
C(24)	61(2)	77(3)84(3)	2(3)	-5(2)	7(2)	
C(25)	61(2)	77(3)84(3)	2(3)	-5(2)	7(2)	
C(26)	61(2)	77(3)84(3)	2(3)	-5(2)	7(2)	
C(27)	61(2)	77(3)84(3)	2(3)	-5(2)	7(2)	
C(31)	61(2)	77(3)84(3)	2(3)	-5(2)	7(2)	
Br(2)	77(1)	125(1)	101(1)	17(1)	3(1)	-9(1)
O(4)	64(3)	63(4)90(5)	7(4)	2(3)	0(3)	
O(5)	63(3)	96(5)94(5)	14(4)	-13(3)	-13(4)	
O(6)	80(5)	109(6)	90(5)	-10(5)	-16(4)	-18(4)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 3-170a.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	2939	1528	8291	94
H(5)	4840	3366	10134	94
H(6)	2952	3471	10016	94
H(16A)	5184	2442	12341	132
H(16B)	6445	2192	12418	132
H(16C)	5606	1523	12008	132
H(19)	-24	649	8945	98
H(21)	-25	-1388	7294	94

H(22)	-1927-1491	7446	109
H(28A)	4295 881	5620	99
H(28B)	3128 998	5189	99
H(29A)	3436 2225	6029	94
H(29B)	3705 1625	6814	94
H(30A)	1901 2160	6942	98
H(30B)	1591 1775	6051	98
H(32A)	270 -83	4981	119
H(32B)	1529 182	4943	119
H(32C)	675 798	5407	119
H(3)	4861 1416	8406	94
H(8)	6711 3310	10116	88
H(9)	8528 2932	9360	88
H(10)	9522 2382	10529	88
H(11)	8002 2621	11641	88
H(12A)	9164 1299	11746	105
H(12B)	7995 1215	12181	105
H(13A)	8325 -36	11372	99
H(13B)	8510 554	10564	99
H(14A)	6702 -21	10596	104
H(14B)	6491 468	11458	104
H(18)	-1905 595	8993	102
H(24)	1826 -1204	7155	89
H(25)	3645 -868	7944	89
H(26)	4622 -299	6764	89
H(27)	3087 -406	5667	89

Table 6. Torsion angles [°] for **3-170a** .

C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	1.0(16)	
C(20)-C(21)-C(22)-C(17)		2.5(18)
C(27)-C(28)-C(29)-C(30)		-53.7(13)
C(28)-C(29)-C(30)-O(4)		57.0(13)
C(3)-C(2)-C(1)-C(6)	-1.8(16)	
C(3)-C(2)-C(1)-Br(1)	178.3(8)	
C(5)-C(6)-C(1)-C(2)	1.8(17)	

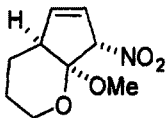
C(5)-C(6)-C(1)-Br(1)	-178.3(8)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-1.0(16)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	3.8(16)
C(2)-C(3)-C(4)-C(7)	-173.8(10)
C(6)-C(5)-C(4)-C(3)	-3.8(16)
C(6)-C(5)-C(4)-C(7)	173.8(10)
C(3)-C(4)-C(7)-O(3)	24.8(17)
C(5)-C(4)-C(7)-O(3)	-152.7(11)
C(3)-C(4)-C(7)-C(8)	-156.6(11)
C(5)-C(4)-C(7)-C(8)	25.8(16)
O(3)-C(7)-C(8)-C(9)	3.6(16)
C(4)-C(7)-C(8)-C(9)	-174.9(10)
O(3)-C(7)-C(8)-C(15)	-114.7(12)
C(4)-C(7)-C(8)-C(15)	66.8(13)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-137.1(11)
C(15)-C(8)-C(9)-C(10)	-11.3(12)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-0.8(14)
C(9)-C(10)-C(11)-C(15)	12.7(13)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	138.9(10)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-75.0(12)
C(15)-C(11)-C(12)-C(13)	43.5(14)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-58.2(13)
C(12)-C(13)-C(14)-O(1)	62.5(14)
C(10)-C(11)-C(15)-O(2)	-137.7(10)
C(12)-C(11)-C(15)-O(2)	98.7(12)
C(10)-C(11)-C(15)-O(1)	93.2(10)
C(12)-C(11)-C(15)-O(1)	-30.4(14)
C(10)-C(11)-C(15)-C(8)	-19.1(12)
C(12)-C(11)-C(15)-C(8)	-142.7(10)
C(7)-C(8)-C(15)-O(2)	-92.5(11)
C(9)-C(8)-C(15)-O(2)	141.9(9)
C(7)-C(8)-C(15)-O(1)	25.1(11)
C(9)-C(8)-C(15)-O(1)	-100.5(9)
C(7)-C(8)-C(15)-C(11)	144.1(9)
C(9)-C(8)-C(15)-C(11)	18.5(11)
O(2)-C(15)-O(1)-C(14)	-95.6(11)

C(11)-C(15)-O(1)-C(14)	35.3(14)
C(8)-C(15)-O(1)-C(14)	149.8(10)
C(13)-C(14)-O(1)-C(15)	-52.4(14)
O(1)-C(15)-O(2)-C(16)	71.9(12)
C(11)-C(15)-O(2)-C(16)	-58.0(13)
C(8)-C(15)-O(2)-C(16)	-176.2(9)
C(21)-C(22)-C(17)-C(18)	0.6(18)
C(21)-C(22)-C(17)-Br(2)	179.8(9)
C(20)-C(19)-C(18)-C(17)	3.0(19)
C(22)-C(17)-C(18)-C(19)	-3.3(19)
Br(2)-C(17)-C(18)-C(19)	177.4(10)
C(22)-C(21)-C(20)-C(19)	-2.8(16)
C(22)-C(21)-C(20)-C(23)	175.4(10)
C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	0.1(16)
C(18)-C(19)-C(20)-C(23)	-178.1(11)
C(21)-C(20)-C(23)-O(6)	-151.2(11)
C(19)-C(20)-C(23)-O(6)	26.9(16)
C(21)-C(20)-C(23)-C(24)	29.9(16)
C(19)-C(20)-C(23)-C(24)	-151.9(10)
O(6)-C(23)-C(24)-C(25)	9.1(16)
C(20)-C(23)-C(24)-C(25)	-172.0(10)
O(6)-C(23)-C(24)-C(31)	-107.6(11)
C(20)-C(23)-C(24)-C(31)	71.3(13)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-137.9(11)
C(31)-C(24)-C(25)-C(26)	-15.3(13)
C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	2.5(15)
C(25)-C(26)-C(27)-C(28)	138.8(11)
C(25)-C(26)-C(27)-C(31)	11.8(13)
C(29)-C(28)-C(27)-C(26)	-76.7(12)
C(29)-C(28)-C(27)-C(31)	42.7(13)
C(26)-C(27)-C(31)-O(4)	93.1(10)
C(28)-C(27)-C(31)-O(4)	-32.8(13)
C(26)-C(27)-C(31)-O(5)	-136.1(10)
C(28)-C(27)-C(31)-O(5)	98.0(12)
C(26)-C(27)-C(31)-C(24)	-20.0(11)
C(28)-C(27)-C(31)-C(24)	-145.9(10)

C(25)-C(24)-C(31)-O(4)	-97.4(9)
C(23)-C(24)-C(31)-O(4)	26.1(11)
C(25)-C(24)-C(31)-O(5)	143.7(10)
C(23)-C(24)-C(31)-O(5)	-92.8(11)
C(25)-C(24)-C(31)-C(27)	21.5(11)
C(23)-C(24)-C(31)-C(27)	145.0(9)
O(5)-C(31)-O(4)-C(30)	-95.2(11)
C(27)-C(31)-O(4)-C(30)	37.0(12)
C(24)-C(31)-O(4)-C(30)	150.1(9)
C(29)-C(30)-O(4)-C(31)	-50.2(13)
O(4)-C(31)-O(5)-C(32)	71.3(12)
C(27)-C(31)-O(5)-C(32)	-59.8(13)
C(24)-C(31)-O(5)-C(32)	-175.0(8)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

X-RAY of 3-172b



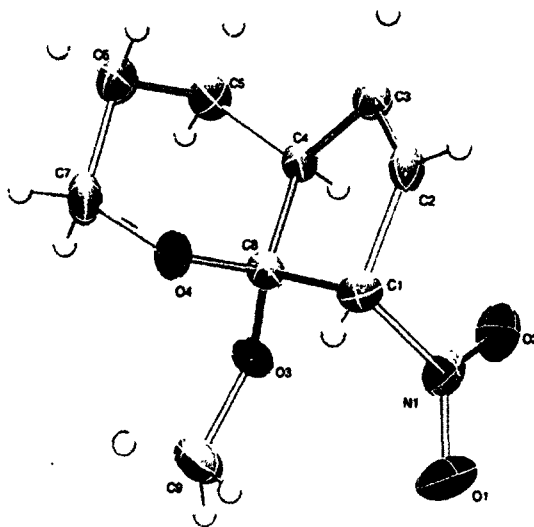
Experimental: The crystals were grown by slow evaporation of Et₂O at room temperature. One single crystal of 0.20 X 0.30 X 0.30 mm³ was mounted using a glass fiber on the goniometer at 198(2) K. Data were collected on an Enraf-Nonius CAD-4 automatic diffractometer at the Université de Sherbrooke using $\omega/2\theta$ scans. The DIFRAC⁽¹⁾ program was used for centering, indexing, and data collection. One standard reflection was measured every 100 reflections, no intensity decay was observed during data collection. The data were reduced with the NRCVAX⁽²⁾ software, solved using SHELXS-97⁽³⁾ and refined by full-matrix least squares on F² with SHELXL-97⁽⁴⁾. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were placed at idealized calculated geometric position on C5 to C7, the others were found by Fourier difference and refined isotropically using a riding model.

(14) H.D. Flack, E. Blanc and D. Schwarzenbach (1992), *J. Appl. Cryst.*, **25**, 455-459.

(15) E.J. Gabe, Y. Le Page, J.-P. Charland, F.L. Lee, and P.S. White, (1989) *J. Appl. Cryst.*, **22**, 384-387.

(16) G. M. Sheldrick, SHELXS-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.

(17) G. M. Sheldrick, SHELXL-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.



Ellipsoid probability set at 50%.

Table 1. Crystal data and structure refinement for **3-172b**.

Identification code	3-172b		
Empirical formula	C₉ H₁₃ N O₄		
Formula weight	199.20		
Temperature	198(2) K		
Wavelength	0.71073 Å		
Crystal system	Monoclinic		
Space group	P21/n		
Unit cell dimensions	a = 6.6278(17) Å	α = 90°.	
	b = 8.754(2) Å	β = 91.31(3)°.	
	c = 16.144(6) Å	γ = 90°.	
Volume	936.4(5) Å ³		
Z	4		
Density (calculated)	1.413 Mg/m ³		
Absorption coefficient	0.112 mm ⁻¹		
F(000)	424		
Crystal size	0.30 x 0.30 x 0.20 mm ³		
Theta range for data collection	2.52 to 25.64°.		
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, 0 ≤ k ≤ 10, 0 ≤ l ≤ 19		
Reflections collected	1746		
Independent reflections	1746 [R(int) = 0.0000]		
Completeness to theta = 25.50°	99.0 %		
Absorption correction	Psi-Scan		
Max. and min. transmission	0.9780 and 0.9673		
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²		
Data / restraints / parameters	1746 / 0 / 144		
Goodness-of-fit on F ²	0.960		
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0530, wR2 = 0.0907		
R indices (all data)	R1 = 0.1176, wR2 = 0.1027		
Largest diff. peak and hole	0.189 and -0.234 e.Å ⁻³		

Table 2. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å²x 10³) for **3-172b**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
--	---	---	---	-------

C(1)	1798(4)5752(3)	8187(2)	25(1)
C(2)	3671(4)5118(3)	8584(2)	25(1)
C(3)	4529(4)6101(3)	9090(2)	23(1)
C(4)	3393(4)7582(3)	9129(2)	22(1)
C(5)	3273(4)8326(3)	9983(2)	32(1)
C(6)	1799(4)7503(3)	10532(2)	32(1)
C(7)	-193(4)7367(3)	10073(2)	32(1)
C(8)	1329(4)7145(3)	8746(1)	22(1)
C(9)	-1577(4)8326(4)	8093(2)	40(1)
N(1)	2181(4)6315(2)	7315(1)	30(1)
O(1)	828(3)6123(2)	6792(1)	42(1)
O(2)	3761(3)6975(2)	7188(1)	39(1)
O(3)	516(2)8427(2)	8334(1)	26(1)
O(4)	-2(2) 6511(2)	9315(1)	25(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for 3-172b.

C(1)-C(2)	1.491(4)
C(1)-N(1)	1.518(3)
C(1)-C(8)	1.553(3)
C(2)-C(3)	1.307(3)
C(3)-C(4)	1.501(3)
C(4)-C(5)	1.528(3)
C(4)-C(8)	1.537(3)
C(5)-C(6)	1.516(4)
C(6)-C(7)	1.504(3)
C(7)-O(4)	1.442(3)
C(8)-O(4)	1.403(3)
C(8)-O(3)	1.406(3)
C(9)-O(3)	1.435(3)
N(1)-O(2)	1.218(3)
N(1)-O(1)	1.230(2)
C(2)-C(1)-N(1)	111.3(2)
C(2)-C(1)-C(8)	102.6(2)
N(1)-C(1)-C(8)	108.9(2)
C(3)-C(2)-C(1)	111.7(3)

C(2)-C(3)-C(4)	112.6(2)
C(3)-C(4)-C(5)	116.3(2)
C(3)-C(4)-C(8)	102.2(2)
C(5)-C(4)-C(8)	113.9(2)
C(6)-C(5)-C(4)	111.9(2)
C(7)-C(6)-C(5)	108.6(2)
O(4)-C(7)-C(6)	111.5(2)
O(4)-C(8)-O(3)	112.68(19)
O(4)-C(8)-C(4)	113.70(19)
O(3)-C(8)-C(4)	108.66(19)
O(4)-C(8)-C(1)	101.9(2)
O(3)-C(8)-C(1)	115.61(18)
C(4)-C(8)-C(1)	104.0(2)
O(2)-N(1)-O(1)	124.4(2)
O(2)-N(1)-C(1)	118.2(2)
O(1)-N(1)-C(1)	117.3(2)
C(8)-O(3)-C(9)	115.9(2)
C(8)-O(4)-C(7)	114.75(18)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 3-172b. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22} U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	26(2)	24(1)24(1)	3(1)	-3(1)	-5(1)
C(2)	30(2)	20(2)25(1)	3(1)	8(1)	7(1)
C(3)	22(2)	24(1)23(1)	6(1)	1(1)	0(1)
C(4)	23(2)	17(1)25(2)	3(1)	4(1)	0(1)
C(5)	31(2)	27(2)37(2)	-7(1)	-2(1)	-1(1)
C(6)	33(2)	35(2)27(2)	-6(1)	1(1)	2(1)
C(7)	32(2)	34(2)30(2)	4(1)	13(1)	6(1)
C(8)	20(1)	19(1)26(1)	5(1)	1(1)	0(1)
C(9)	24(2)	51(2)45(2)	14(2)	-1(1)	6(2)
N(1)	42(2)	24(1)25(1)	0(1)	2(1)	7(1)

O(1)	58(1)	40(1)28(1)	-1(1)	-16(1)	3(1)
O(2)	43(1)	40(1)34(1)	6(1)	13(1)	-4(1)
O(3)	21(1)	24(1)32(1)	9(1)	0(1)	3(1)
O(4)	24(1)	27(1)25(1)	2(1)	7(1)	-5(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **3-172b**.

	x	y	z	U(eq)
H(3)	5790(40)	5930(30)	9460(14)	32(7)
H(1)	670(40)	5160(30)	8140(14)	23(7)
H(4)	3940(30)	8290(30)	8780(13)	14(6)
H(2)	4130(30)	4130(30)	8448(13)	21(6)
H(5A)	4601	8319	10248	38
H(5B)	2854	9382	9918	38
H(6A)	2312	6496	10672	38
H(6B)	1630	8071	11042	38
H(7A)	-1158	6863	10424	38
H(7B)	-705	8380	9944	38
H(9A)	-1817	7382	7804	60
H(9B)	-1927	9167	7736	60
H(9C)	-2389	8360	8578	60

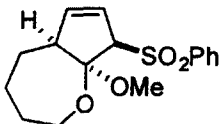
Table 6. Torsion angles [$^\circ$] for **3-172b**.

N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	100.0(3)
C(8)-C(1)-C(2)-C(3)	-16.3(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	0.1(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	140.9(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(8)	16.3(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-74.6(3)
C(8)-C(4)-C(5)-C(6)	43.8(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-52.6(3)
C(5)-C(6)-C(7)-O(4)	60.4(3)

C(3)-C(4)-C(8)-O(4)	85.2(2)
C(5)-C(4)-C(8)-O(4)	-41.0(3)
C(3)-C(4)-C(8)-O(3)	-148.5(2)
C(5)-C(4)-C(8)-O(3)	85.3(3)
C(3)-C(4)-C(8)-C(1)	-24.8(2)
C(5)-C(4)-C(8)-C(1)	-151.0(2)
C(2)-C(1)-C(8)-O(4)	-93.4(2)
N(1)-C(1)-C(8)-O(4)	148.58(19)
C(2)-C(1)-C(8)-O(3)	144.1(2)
N(1)-C(1)-C(8)-O(3)	26.0(3)
C(2)-C(1)-C(8)-C(4)	25.1(2)
N(1)-C(1)-C(8)-C(4)	-93.0(2)
C(2)-C(1)-N(1)-O(2)	-39.4(3)
C(8)-C(1)-N(1)-O(2)	73.0(3)
C(2)-C(1)-N(1)-O(1)	143.4(2)
C(8)-C(1)-N(1)-O(1)	-104.2(2)
O(4)-C(8)-O(3)-C(9)	-40.2(3)
C(4)-C(8)-O(3)-C(9)	-167.2(2)
C(1)-C(8)-O(3)-C(9)	76.5(3)
O(3)-C(8)-O(4)-C(7)	-75.1(2)
C(4)-C(8)-O(4)-C(7)	49.1(3)
C(1)-C(8)-O(4)-C(7)	160.35(18)
C(6)-C(7)-O(4)-C(8)	-60.2(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

X-RAY of 3-180a



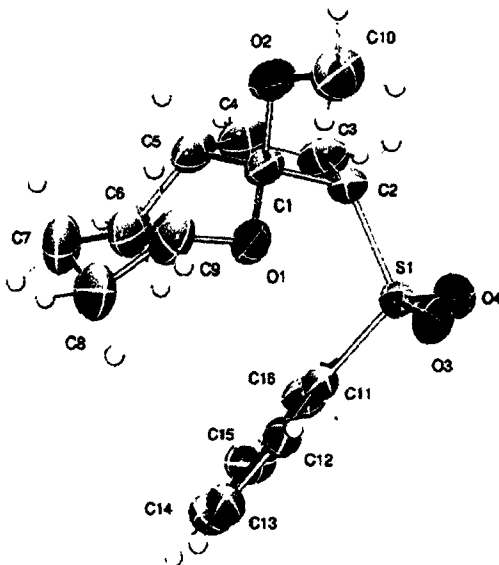
Experimental : The crystals were grown by slow evaporation a CH₂Cl₂ solution. One single crystal of 0.30 X 0.35 X 0.60mm³ was mounted using a glass fiber on the goniometer. Data were collected on an Enraf-Nonius CAD-4 automatic diffractometer at the Université de Sherbrooke using omega scans at 293(2) K. The DIFRAC⁽¹⁾ program was used for centering, indexing, and data collection. One standard reflection was measured every 100 reflections, 8% intensity decay was observed during data collection. The data were corrected for absorption by empirical methods based on psi scans and reduced with the NRCVAX⁽²⁾ programs. They were solved using SHELXS-97⁽³⁾ and refined by full-matrix least squares on F² with SHELXL-97⁽⁴⁾. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were placed at idealized calculated geometric position and refined isotropically using a riding model.

(18)H.D. Flack, E. Blanc and D. Schwarzenbach (1992), *J. Appl. Cryst.*, **25**, 455-459.

(19)E.J. Gabe, Y. Le Page, J.-P. Charland, F.L. Lee, and P.S. White, (1989) *J. Appl. Cryst.*, **22**, 384-387.

(20)G. M. Sheldrick, SHELXS-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.

(21)G. M. Sheldrick, SHELXL-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.



Ellipsoid probability set at 50%.

Table 1. Crystal data and structure refinement for 3-180a.

Identification code	3-180a	
Empirical formula	C ₁₆ H ₂₀ O ₄ S	
Formula weight	308.38	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	1.54176 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 ₁ /n	
Unit cell dimensions	a = 8.049(4) Å	α = 90°.
	b = 13.968(7) Å	β = 96.24(4)°.
	c = 13.793(6) Å	γ = 90°.
Volume	1541.6(13) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.329 Mg/m ³	
Absorption coefficient	1.982 mm ⁻¹	
F(000)	656	
Crystal size	0.60 x 0.35 x 0.30 mm ³	
Theta range for data collection	4.52 to 69.97°.	
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, 0 ≤ k ≤ 16, 0 ≤ l ≤ 16	
Reflections collected	2879	
Independent reflections	2879 [R(int) = 0.0000]	
Completeness to theta = 69.97°	98.8 %	
Absorption correction	Psi-Scan	
Max. and min. transmission	0.5878 and 0.3827	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2879 / 0 / 191	
Goodness-of-fit on F ²	1.065	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0574, wR2 = 0.1526	
R indices (all data)	R1 = 0.0611, wR2 = 0.1560	
Extinction coefficient	0.0031(7)	
Largest diff. peak and hole	0.735 and -0.576 e.Å ⁻³	

Table 2: Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **3-180a**. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	2403(3)2779(1)		9666(1)	38(1)
C(2)	1044(2)3455(1)		9139(2)	39(1)
C(3)	249(3)2854(2)		8320(2)	53(1)
C(4)	1043(3)2037(2)		8247(2)	57(1)
C(5)	2578(3)1931(2)		8956(2)	48(1)
C(6)	4165(4)1923(2)		8424(2)	58(1)
C(7)	5771(4)1663(2)		9055(2)	74(1)
C(8)	6452(3)2461(2)		9737(2)	67(1)
C(9)	5255(3)2798(2)		10430(2)	55(1)
C(10)	1520(4)2992(2)		11260(2)	65(1)
C(11)	3287(2)4540(1)		8010(2)	36(1)
C(12)	4908(3)4725(1)		8425(2)	42(1)
C(13)	6190(3)4703(2)		7831(2)	54(1)
C(14)	5862(4)4496(2)		6857(2)	64(1)
C(15)	4240(4)4320(2)		6445(2)	63(1)
C(16)	2943(3)4346(2)		7022(2)	48(1)
O(1)	3855(2)3311(1)		9934(1)	41(1)
O(2)	1778(2)2355(1)		10485(1)	49(1)
O(3)	2146(2)5201(1)		9582(1)	50(1)
O(4)	193(2)4950(1)		8100(1)	53(1)
S(1)	1620(1)4630(1)		8741(1)	37(1)

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for **3-180a**.

C(1)-O(1)	1.401(2)
C(1)-O(2)	1.415(2)
C(1)-C(5)	1.553(3)
C(1)-C(2)	1.564(3)
C(2)-C(3)	1.493(3)
C(2)-S(1)	1.806(2)
C(3)-C(4)	1.317(4)

C(4)-C(5)	1.498(4)
C(5)-C(6)	1.541(3)
C(6)-C(7)	1.522(4)
C(7)-C(8)	1.521(5)
C(8)-C(9)	1.505(4)
C(9)-O(1)	1.444(3)
C(10)-O(2)	1.424(3)
C(11)-C(16)	1.387(3)
C(11)-C(12)	1.391(3)
C(11)-S(1)	1.769(2)
C(12)-C(13)	1.387(3)
C(13)-C(14)	1.371(4)
C(14)-C(15)	1.388(4)
C(15)-C(16)	1.380(4)
O(3)-S(1)	1.4331(17)
O(4)-S(1)	1.4424(17)
O(1)-C(1)-O(2)	111.75(16)
O(1)-C(1)-C(5)	116.16(17)
O(2)-C(1)-C(5)	104.43(16)
O(1)-C(1)-C(2)	108.82(15)
O(2)-C(1)-C(2)	109.45(17)
C(5)-C(1)-C(2)	105.92(16)
C(3)-C(2)-C(1)	103.44(18)
C(3)-C(2)-S(1)	112.58(15)
C(1)-C(2)-S(1)	120.05(14)
C(4)-C(3)-C(2)	112.0(2)
C(3)-C(4)-C(5)	114.1(2)
C(4)-C(5)-C(6)	110.9(2)
C(4)-C(5)-C(1)	102.17(18)
C(6)-C(5)-C(1)	116.26(19)
C(7)-C(6)-C(5)	115.2(2)
C(8)-C(7)-C(6)	113.9(2)
C(9)-C(8)-C(7)	114.2(3)
O(1)-C(9)-C(8)	111.99(19)
C(16)-C(11)-C(12)	121.3(2)
C(16)-C(11)-S(1)	119.42(17)

C(12)-C(11)-S(1)	119.17(17)
C(13)-C(12)-C(11)	118.5(2)
C(14)-C(13)-C(12)	120.5(2)
C(13)-C(14)-C(15)	120.7(2)
C(16)-C(15)-C(14)	119.7(2)
C(15)-C(16)-C(11)	119.3(2)
C(1)-O(1)-C(9)	116.56(17)
C(1)-O(2)-C(10)	115.60(17)
O(3)-S(1)-O(4)	117.95(11)
O(3)-S(1)-C(11)	108.99(10)
O(4)-S(1)-C(11)	106.00(10)
O(3)-S(1)-C(2)	108.85(10)
O(4)-S(1)-C(2)	104.72(10)
C(11)-S(1)-C(2)	110.13(9)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **3-180a**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22} U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	47(1)	29(1)38(1)	1(1)	10(1)	-2(1)
C(2)	38(1)	32(1)48(1)	2(1)	10(1)	-6(1)
C(3)	50(1)	49(1)59(1)	2(1)	-4(1)	-17(1)
C(4)	73(2)	43(1)53(1)	-9(1)	3(1)	-18(1)
C(5)	69(2)	31(1)45(1)	-3(1)	13(1)	-3(1)
C(6)	76(2)	46(1)55(1)	-9(1)	23(1)	8(1)
C(7)	80(2)	55(2)94(2)	7(2)	32(2)	29(2)
C(8)	51(2)	61(2)87(2)	16(1)	4(1)	18(1)
C(9)	58(2)	48(1)56(1)	11(1)	-7(1)	8(1)
C(10)	94(2)	57(2)48(1)	-5(1)	27(1)	1(1)
C(11)	32(1)	28(1)48(1)	2(1)	5(1)	-1(1)
C(12)	33(1)	34(1)57(1)	1(1)	1(1)	-1(1)
C(13)	33(1)	41(1)89(2)	-1(1)	13(1)	0(1)
C(14)	64(2)	46(1)90(2)	-7(1)	42(1)	-4(1)

C(15)	80(2)	55(2)58(1)	-13(1)	23(1)	-14(1)
C(16)	50(1)	42(1)52(1)	-3(1)	3(1)	-9(1)
O(1)	43(1)	33(1)48(1)	2(1)	2(1)	1(1)
O(2)	71(1)	35(1)45(1)	2(1)	22(1)	-4(1)
O(3)	53(1)	36(1)61(1)	-10(1)	13(1)	-2(1)
O(4)	30(1)	55(1)74(1)	19(1)	2(1)	7(1)
S(1)	30(1)	30(1)51(1)	2(1)	6(1)	1(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 3-180a.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	199	3552	9589	47
H(3)	-693	3035	7912	64
H(4)	681	1568	7794	68
H(5)	2511	1327	9312	57
H(6A)	4002	1471	7888	70
H(6B)	4301	2553	8146	70
H(7A)	5566	1104	9442	89
H(7B)	6614	1493	8634	89
H(8A)	7466	2238	10113	80
H(8B)	6747	3001	9348	80
H(9A)	4845	2250	10765	66
H(9B)	5842	3213	10917	66
H(10A)	1122	2639	11786	97
H(10B)	708	3467	11031	97
H(10C)	2555	3301	11488	97
H(12)	5127	4860	9087	50
H(13)	7281	4830	8094	65
H(14)	6736	4472	6469	77
H(15)	4028	4186	5783	76
H(16)	1851	4236	6752	58

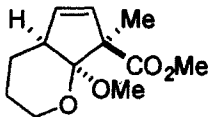
Table 6. Torsion angles [°] for 3-180a.

O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	139.43(17)
O(2)-C(1)-C(2)-C(3)	-98.19(19)
C(5)-C(1)-C(2)-C(3)	13.9(2)
O(1)-C(1)-C(2)-S(1)	13.0(2)
O(2)-C(1)-C(2)-S(1)	135.34(15)
C(5)-C(1)-C(2)-S(1)	-112.60(17)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-7.2(3)
S(1)-C(2)-C(3)-C(4)	123.9(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-3.0(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-112.8(2)
C(3)-C(4)-C(5)-C(1)	11.7(3)
O(1)-C(1)-C(5)-C(4)	-136.06(18)
O(2)-C(1)-C(5)-C(4)	100.40(19)
C(2)-C(1)-C(5)-C(4)	-15.1(2)
O(1)-C(1)-C(5)-C(6)	-15.1(3)
O(2)-C(1)-C(5)-C(6)	-138.7(2)
C(2)-C(1)-C(5)-C(6)	105.8(2)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-170.9(2)
C(1)-C(5)-C(6)-C(7)	73.0(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-75.3(3)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	58.2(3)
C(7)-C(8)-C(9)-O(1)	-69.7(3)
C(16)-C(11)-C(12)-C(13)	-0.7(3)
S(1)-C(11)-C(12)-C(13)	-176.49(16)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-0.5(3)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	1.1(4)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-0.6(4)
C(14)-C(15)-C(16)-C(11)	-0.6(4)
C(12)-C(11)-C(16)-C(15)	1.2(3)
S(1)-C(11)-C(16)-C(15)	177.04(19)
O(2)-C(1)-O(1)-C(9)	59.2(2)
C(5)-C(1)-O(1)-C(9)	-60.4(2)
C(2)-C(1)-O(1)-C(9)	-179.80(17)
C(8)-C(9)-O(1)-C(1)	95.0(2)

O(1)-C(1)-O(2)-C(10) 53.0(3)
C(5)-C(1)-O(2)-C(10) 179.4(2)
C(2)-C(1)-O(2)-C(10) -67.6(2)
C(16)-C(11)-S(1)-O(3) -156.12(17)
C(12)-C(11)-S(1)-O(3) 19.79(19)
C(16)-C(11)-S(1)-O(4) -28.2(2)
C(12)-C(11)-S(1)-O(4) 147.69(17)
C(16)-C(11)-S(1)-C(2) 84.53(19)
C(12)-C(11)-S(1)-C(2) -99.57(17)
C(3)-C(2)-S(1)-O(3) 171.79(16)
C(1)-C(2)-S(1)-O(3) -66.11(18)
C(3)-C(2)-S(1)-O(4) 44.79(19)
C(1)-C(2)-S(1)-O(4) 166.89(15)
C(3)-C(2)-S(1)-C(11) -68.78(18)
C(1)-C(2)-S(1)-C(11) 53.32(18)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

X-RAY of 3-198a



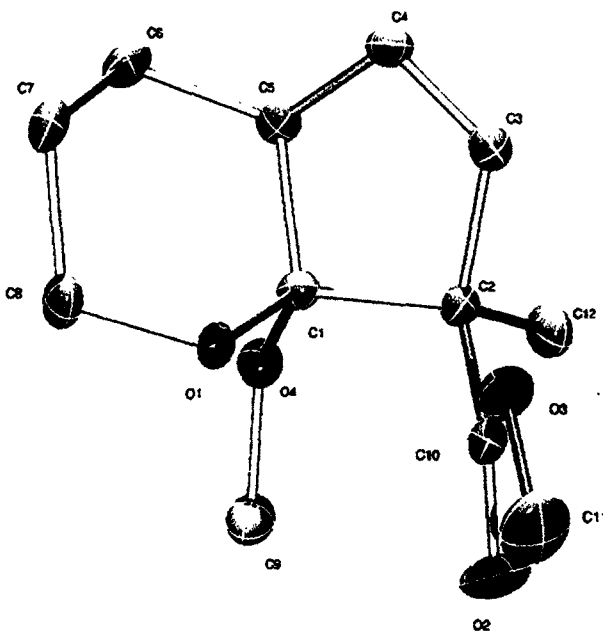
Experimental : The crystals were grown by slow evaporation of pentane in the refrigerator. One single crystal of 0.30 X 0.30 X 0.40 mm³ was mounted using a glass fiber at 198(2) K on the goniometer. Data were collected on an Enraf-Nonius CAD-4 automatic diffractometer at the Université de Sherbrooke using ω scans. The DIFRAC⁽¹⁾ program was used for centering, indexing, and data collection. One standard reflection was measured every 100 reflections, no intensity decay was observed during data collection. The data were corrected for absorption by empirical methods based on psi scans and reduced with the NRCVAX⁽²⁾ programs. They were solved using SHELXS-97⁽³⁾ and refined by full-matrix least squares on F² with SHELXL-97⁽⁴⁾. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were placed at idealized calculated geometric position and refined isotropically using a riding model.

(22) H.D. Flack, E. Blanc and D. Schwarzenbach (1992), *J. Appl. Cryst.*, **25**, 455-459.

(23) E.J. Gabe, Y. Le Page, J.-P. Charland, F.L. Lee, and P.S. White, (1989) *J. Appl. Cryst.*, **22**, 384-387.

(24) G. M. Sheldrick, SHELXS-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.

(25) G. M. Sheldrick, SHELXL-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.



Ellipsoid probability set at 30%.

Table 1. Crystal data and structure refinement for **3-198a**.

Identification code	3-198a		
Empirical formula	C ₁₂ H ₁₈ O ₄		
Formula weight	226.26		
Temperature	198(2) K		
Wavelength	0.71073 Å		
Crystal system	Monoclinic		
Space group	P21/a		
Unit cell dimensions	a = 7.155(3) Å	α = 90°.	
	b = 20.687(5) Å	β = 96.52(3)°.	
	c = 8.002(2) Å	γ = 90°.	
Volume	1176.8(6) Å ³		
Z	4		
Density (calculated)	1.277 Mg/m ³		
Absorption coefficient	0.095 mm ⁻¹		
F(000)	488		
Crystal size	0.40 x 0.30 x 0.30 mm ³		
Theta range for data collection	2.56 to 25.59°.		
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, 0 ≤ k ≤ 25, 0 ≤ l ≤ 9		
Reflections collected	2201		
Independent reflections	2201 [R(int) = 0.0000]		
Completeness to theta = 25.50°	99.4 %		
Absorption correction	Psi-Scan		
Max. and min. transmission	0.9721 and 0.9630		
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²		
Data / restraints / parameters	2201 / 0 / 145		
Goodness-of-fit on F ²	0.965		
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0593, wR2 = 0.1188		
R indices (all data)	R1 = 0.1362, wR2 = 0.1378		
Largest diff. peak and hole	0.256 and -0.258 e.Å ⁻³		

Table 2. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² × 10³) for **3-198a**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

x	y	z	U(eq)
---	---	---	-------

C(1)	3826(4)6042(1)	3647(3)	24(1)
C(2)	1821(4)5826(1)	2832(3)	26(1)
C(3)	663(4)5978(1)	4235(3)	29(1)
C(4)	1705(4)6048(1)	5695(3)	31(1)
C(5)	3757(4)5958(1)	5553(3)	28(1)
C(6)	5116(4)6397(1)	6649(3)	34(1)
C(7)	5116(4)7074(1)	5952(3)	32(1)
C(8)	5483(4)7050(1)	4137(3)	33(1)
C(9)	5894(5)5735(2)	1574(4)	45(1)
C(10)	1205(4)6198(2)	1213(4)	30(1)
C(11)	-626(5)7056(2)	-15(4)	57(1)
C(12)	1753(5)5097(1)	2454(4)	39(1)
O(1)	4008(3)6691(1)	3156(2)	26(1)
O(2)	1697(3)6073(1)	-137(3)	53(1)
O(3)	17(3) 6676(1)	1451(2)	36(1)
O(4)	5369(3)5667(1)	3238(2)	33(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for 3-198a.

C(1)-O(1)	1.411(3)
C(1)-O(4)	1.418(3)
C(1)-C(5)	1.541(4)
C(1)-C(2)	1.571(4)
C(2)-C(3)	1.502(4)
C(2)-C(10)	1.528(4)
C(2)-C(12)	1.538(4)
C(3)-C(4)	1.321(4)
C(4)-C(5)	1.497(4)
C(5)-C(6)	1.531(4)
C(6)-C(7)	1.508(4)
C(7)-C(8)	1.506(4)
C(8)-O(1)	1.446(3)
C(9)-O(4)	1.431(3)
C(10)-O(2)	1.202(3)
C(10)-O(3)	1.332(3)
C(11)-O(3)	1.444(3)

O(1)-C(1)-O(4)	111.0(2)
O(1)-C(1)-C(5)	113.4(2)
O(4)-C(1)-C(5)	106.3(2)
O(1)-C(1)-C(2)	105.3(2)
O(4)-C(1)-C(2)	116.5(2)
C(5)-C(1)-C(2)	104.4(2)
C(3)-C(2)-C(10)	113.5(2)
C(3)-C(2)-C(12)	110.1(2)
C(10)-C(2)-C(12)	109.1(2)
C(3)-C(2)-C(1)	100.7(2)
C(10)-C(2)-C(1)	111.8(2)
C(12)-C(2)-C(1)	111.5(2)
C(4)-C(3)-C(2)	112.3(3)
C(3)-C(4)-C(5)	112.3(3)
C(4)-C(5)-C(6)	116.6(2)
C(4)-C(5)-C(1)	101.7(2)
C(6)-C(5)-C(1)	114.3(2)
C(7)-C(6)-C(5)	111.4(2)
C(8)-C(7)-C(6)	109.5(2)
O(1)-C(8)-C(7)	110.1(2)
O(2)-C(10)-O(3)	123.0(3)
O(2)-C(10)-C(2)	124.7(3)
O(3)-C(10)-C(2)	112.3(2)
C(1)-O(1)-C(8)	114.96(19)
C(10)-O(3)-C(11)	116.0(2)
C(1)-O(4)-C(9)	117.0(2)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 3-198a. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22} U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	31(2)	20(2)23(1)	-1(1)	5(1)	1(1)
C(2)	28(2)	27(2)23(1)	-2(1)	1(1)	-4(1)

C(3)	28(2)	30(2)30(2)	1(1)	5(1)	-2(1)
C(4)	38(2)	32(2)23(2)	0(1)	9(1)	-4(1)
C(5)	35(2)	22(1)25(2)	7(1)	0(1)	2(1)
C(6)	38(2)	40(2)23(2)	-1(1)	-4(1)	2(2)
C(7)	30(2)	30(2)33(2)	-8(1)	-5(1)	-2(1)
C(8)	36(2)	25(2)36(2)	-1(1)	-1(1)	-8(1)
C(9)	35(2)	61(2)40(2)	-18(2)	13(2)	-2(2)
C(10)	29(2)	37(2)24(2)	-5(1)	-1(1)	-10(1)
C(11)	58(2)	62(2)46(2)	20(2)	-15(2)	5(2)
C(12)	42(2)	31(2)45(2)	-6(2)	9(2)	-7(2)
O(1)	30(1)	24(1)23(1)	4(1)	-3(1)	-7(1)
O(2)	58(2)	80(2)22(1)	0(1)	5(1)	12(1)
O(3)	39(1)	38(1)29(1)	5(1)	-3(1)	4(1)
O(4)	31(1)	33(1)37(1)	-7(1)	6(1)	4(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 3-198a.

	x	y	z	U(eq)
H(3)	-669	6018	4088	35
H(4)	1209	6145	6719	37
H(5)	4089	5500	5850	33
H(6A)	4747	6410	7804	41
H(6B)	6403	6216	6712	41
H(7A)	3884	7281	6042	38
H(7B)	6102	7334	6609	38
H(8A)	5536	7495	3690	39
H(8B)	6712	6840	4050	39
H(9A)	6969	5454	1442	67
H(9B)	6241	6186	1388	67
H(9C)	4832	5613	752	67
H(11A)	-1494	7391	292	85
H(11B)	-1276	6775	-881	85
H(11C)	455	7260	-452	85

H(12A)	2525	5002	1547	59
H(12B)	450	4966	2107	59
H(12C)	2242	4857	3466	59

Table 6. Torsion angles [°] for 3-198a.

O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-92.2(2)
O(4)-C(1)-C(2)-C(3)	144.3(2)
C(5)-C(1)-C(2)-C(3)	27.5(3)
O(1)-C(1)-C(2)-C(10)	28.5(3)
O(4)-C(1)-C(2)-C(10)	-94.9(3)
C(5)-C(1)-C(2)-C(10)	148.2(2)
O(1)-C(1)-C(2)-C(12)	151.0(2)
O(4)-C(1)-C(2)-C(12)	27.5(3)
C(5)-C(1)-C(2)-C(12)	-89.3(3)
C(10)-C(2)-C(3)-C(4)	-137.2(3)
C(12)-C(2)-C(3)-C(4)	100.2(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-17.6(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0.0(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	143.0(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(1)	18.0(3)
O(1)-C(1)-C(5)-C(4)	86.5(3)
O(4)-C(1)-C(5)-C(4)	-151.3(2)
C(2)-C(1)-C(5)-C(4)	-27.6(3)
O(1)-C(1)-C(5)-C(6)	-40.0(3)
O(4)-C(1)-C(5)-C(6)	82.2(3)
C(2)-C(1)-C(5)-C(6)	-154.1(2)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-75.4(3)
C(1)-C(5)-C(6)-C(7)	42.9(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-53.3(3)
C(6)-C(7)-C(8)-O(1)	61.6(3)
C(3)-C(2)-C(10)-O(2)	-166.3(3)
C(12)-C(2)-C(10)-O(2)	-43.1(4)
C(1)-C(2)-C(10)-O(2)	80.7(4)
C(3)-C(2)-C(10)-O(3)	12.6(3)
C(12)-C(2)-C(10)-O(3)	135.7(3)

C(1)-C(2)-C(10)-O(3) -100.4(3)
O(4)-C(1)-O(1)-C(8) -70.4(3)
C(5)-C(1)-O(1)-C(8) 49.2(3)
C(2)-C(1)-O(1)-C(8) 162.7(2)
C(7)-C(8)-O(1)-C(1) -60.9(3)
O(2)-C(10)-O(3)-C(11) -1.6(4)
C(2)-C(10)-O(3)-C(11) 179.5(2)
O(1)-C(1)-O(4)-C(9) -47.8(3)
C(5)-C(1)-O(4)-C(9) -171.5(2)
C(2)-C(1)-O(4)-C(9) 72.7(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

X-RAY of 3-201

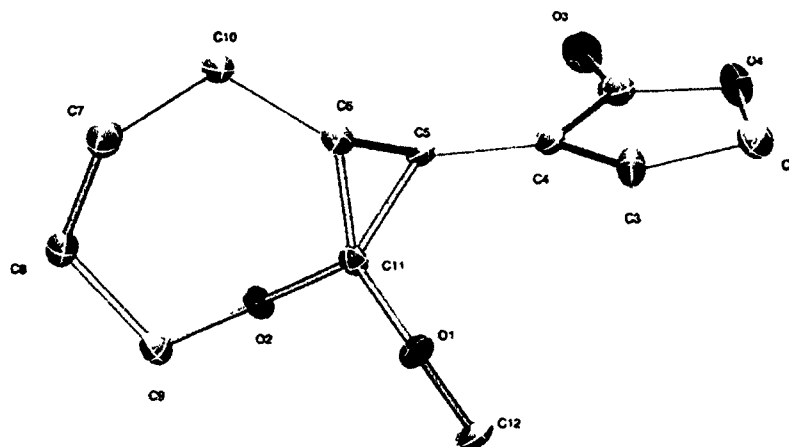
The crystals were grown by slow evaporation of a methyl tert-butyl ether solution. One single crystal of 0.10 X 0.20 X 0.90mm³ was mounted using a glass fiber on the goniometer. Data were collected on an Enraf-Nonius CAD-4 automatic diffractometer at the Université de Sherbrooke using omega scans at 193(2) K. The DIFRAC⁽¹⁾ program was used for centering, indexing, and data collection. One standard reflection was measured every 100 reflections, no intensity decay was observed during data collection. The data were corrected for absorption by empirical methods based on psi scans and reduced with the NRCVAX⁽²⁾ programs. They were solved using SHELXS-97⁽³⁾ and refined by full-matrix least squares on F^2 with SHELXL-97⁽⁴⁾. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were placed at idealized calculated geometric position and refined isotropically using a riding model.

(26) H.D. Flack, E. Blanc and D. Schwarzenbach (1992), *J. Appl. Cryst.*, **25**, 455-459.

(27) E.J. Gabe, Y. Le Page, J.-P. Charland, F.L. Lee, and P.S. White, (1989) *J. Appl. Cryst.*, **22**, 384-387.

(28) G. M. Sheldrick, SHELXS-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.

(29) G. M. Sheldrick, SHELXL-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.



Ellipsoid probability set at 30%.

Table 1. Crystal data and structure refinement for **3-201**.

Identification code	3-201	
Empirical formula	C ₁₂ H ₁₆ O ₄	
Formula weight	224.25	
Temperature	193(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 ₁ /n	
Unit cell dimensions	a = 5.558(2) Å	α = 90°.
	b = 19.390(11) Å	β = 101.62(4)°.
	c = 10.753(5) Å	γ = 90°.
Volume	1135.0(9) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.312 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.098 mm ⁻¹	
F(000)	480	
Crystal size	0.90 x 0.20 x 0.10 mm ³	
Theta range for data collection	2.10 to 25.50°.	
Index ranges	-6 ≤ h ≤ 6, 0 ≤ k ≤ 23, 0 ≤ l ≤ 13	
Reflections collected	2090	
Independent reflections	2090 [R(int) = 0.0000]	
Completeness to theta = 25.50°	98.9 %	
Absorption correction	Psi-Scan	
Max. and min. transmission	0.9903 and 0.9170	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2090 / 0 / 149	
Goodness-of-fit on F ²	0.892	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0828, wR2 = 0.1483	
R indices (all data)	R1 = 0.2553, wR2 = 0.1881	
Largest diff. peak and hole	0.234 and -0.303 e.Å ⁻³	

Table 2. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² x 10³) for **3-201**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

x	y	z	U(eq)
---	---	---	-------

C(1)	975(13)7974(3)	4486(6)	42(2)
C(2)	-2763(11)7684(3)	3337(6)	47(2)
C(3)	-1966(11)8346(3)	2937(5)	39(2)
C(4)	217(11)8522(3)	3572(5)	31(1)
C(5)	1770(9)9110(3)	3511(4)	24(1)
C(6)	611(11)9829(3)	3155(5)	28(1)
C(7)	1968(10)11060(3)	2959(5)	40(2)
C(8)	4181(10)10966(3)	2303(5)	39(2)
C(9)	4053(10)10336(3)	1470(5)	37(1)
O(2)	4199(6)9701(2)	2168(3)	31(1)
C(11)	1843(10)9464(3)	2281(5)	27(1)
C(12)	1497(11)8623(3)	691(5)	42(2)
O(1)	430(6)9220(2)	1176(3)	32(1)
C(10)	1655(10)10470(3)	3844(5)	33(1)
O(3)	2809(8)7916(2)	5291(4)	52(1)
O(4)	-815(8)7478(2)	4376(4)	46(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for 3-201.

C(1)-O(3)	1.202(7)
C(1)-O(4)	1.372(7)
C(1)-C(4)	1.452(7)
C(2)-O(4)	1.447(6)
C(2)-C(3)	1.451(7)
C(3)-C(4)	1.312(7)
C(4)-C(5)	1.439(7)
C(5)-C(11)	1.497(6)
C(6)-C(11)	1.453(7)
C(6)-C(10)	1.502(7)
C(7)-C(10)	1.521(7)
C(7)-C(8)	1.546(7)
C(8)-C(9)	1.509(7)
C(9)-O(2)	1.435(6)
O(2)-C(11)	1.416(6)
C(11)-O(1)	1.370(5)
C(12)-O(1)	1.444(6)

O(3)-C(1)-O(4)	119.5(6)
O(3)-C(1)-C(4)	130.1(6)
O(4)-C(1)-C(4)	110.4(6)
O(4)-C(2)-C(3)	104.4(5)
C(4)-C(3)-C(2)	112.4(5)
C(3)-C(4)-C(5)	133.0(5)
C(3)-C(4)-C(1)	105.9(5)
C(5)-C(4)-C(1)	121.1(5)
C(4)-C(5)-C(11)	121.8(4)
C(11)-C(6)-C(10)	122.4(5)
C(10)-C(7)-C(8)	113.5(5)
C(9)-C(8)-C(7)	114.8(5)
O(2)-C(9)-C(8)	113.2(4)
C(11)-O(2)-C(9)	111.6(4)
O(1)-C(11)-O(2)	114.6(4)
O(1)-C(11)-C(6)	117.8(5)
O(2)-C(11)-C(6)	117.5(4)
O(1)-C(11)-C(5)	119.7(4)
O(2)-C(11)-C(5)	114.5(4)
C(6)-C(11)-C(5)	63.4(3)
C(11)-O(1)-C(12)	112.6(4)
C(6)-C(10)-C(7)	113.3(4)
C(1)-O(4)-C(2)	106.8(4)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **3-201**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22} U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	54(5)	37(4)38(4)	-2(3)	15(3)	2(4)
C(2)	36(4)	50(4)60(4)	-10(3)	24(3)	-9(3)
C(3)	37(4)	29(3)51(4)	0(3)	10(3)	-9(3)
C(4)	45(4)	22(3)28(3)	-5(3)	14(3)	-1(3)
C(5)	27(3)	26(3)21(3)	-6(2)	5(2)	0(2)

C(6)	19(3)	33(4)32(3)	1(3)	6(3)	3(3)
C(7)	38(4)	37(4)43(3)	-5(3)	8(3)	-4(3)
C(8)	44(4)	29(3)45(4)	-2(3)	11(3)	-4(3)
C(9)	38(4)	35(3)42(3)	1(3)	18(3)	-5(3)
O(2)	24(2)	37(2)33(2)	3(2)	9(2)	-6(2)
C(11)	26(3)	31(3)22(3)	5(3)	2(3)	-5(2)
C(12)	58(5)	33(4)37(3)	-14(3)	13(3)	-2(3)
O(1)	34(2)	30(2)28(2)	-6(2)	-2(2)	0(2)
C(10)	39(4)	30(3)31(3)	-1(3)	14(3)	-1(3)
O(3)	55(3)	54(3)44(3)	15(2)	3(2)	2(2)
O(4)	48(3)	36(2)58(3)	12(2)	16(2)	-5(2)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 3-201.

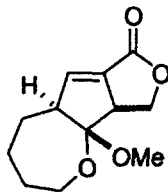
	x	y	z	U(eq)
H(6)	-1020(100)9850(30)		2980(40)	44(18)
H(2A)	-4341 7729		3623	56
H(2B)	-2964 7345		2636	56
H(3)	-2918 8621		2289	47
H(5)	2776 9278		4271	29
H(7A)	2181 11495		3450	48
H(7B)	452 11103		2299	48
H(8A)	4308 11380		1780	47
H(8B)	5699 10941		2966	47
H(9A)	2492 10345		836	44
H(9B)	5418 10353		1004	44
H(12A)	403 8463		-86	63
H(12B)	1719 8255		1328	63
H(12C)	3094 8748		501	63
H(10A)	3272 10359		4382	39
H(10B)	556 10622		4410	39

Table 6. Torsion angles [$^\circ$] for 3-201.

O(4)-C(2)-C(3)-C(4)	3.0(6)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	178.9(5)
C(2)-C(3)-C(4)-C(1)	-1.7(6)
O(3)-C(1)-C(4)-C(3)	-178.1(6)
O(4)-C(1)-C(4)-C(3)	-0.3(6)
O(3)-C(1)-C(4)-C(5)	1.4(9)
O(4)-C(1)-C(4)-C(5)	179.1(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(11)	-34.4(9)
C(1)-C(4)-C(5)-C(11)	146.3(5)
C(10)-C(7)-C(8)-C(9)	61.0(6)
C(7)-C(8)-C(9)-O(2)	-66.2(6)
C(8)-C(9)-O(2)-C(11)	90.1(5)
C(9)-O(2)-C(11)-O(1)	71.2(5)
C(9)-O(2)-C(11)-C(6)	-73.6(5)
C(9)-O(2)-C(11)-C(5)	-145.0(4)
C(10)-C(6)-C(11)-O(1)	-138.7(5)
C(10)-C(6)-C(11)-O(2)	5.0(7)
C(10)-C(6)-C(11)-C(5)	110.2(6)
C(4)-C(5)-C(11)-O(1)	-1.0(7)
C(4)-C(5)-C(11)-O(2)	-142.8(5)
C(4)-C(5)-C(11)-C(6)	107.4(6)
O(2)-C(11)-O(1)-C(12)	62.7(5)
C(6)-C(11)-O(1)-C(12)	-152.7(4)
C(5)-C(11)-O(1)-C(12)	-79.1(6)
C(11)-C(6)-C(10)-C(7)	60.8(7)
C(8)-C(7)-C(10)-C(6)	-75.1(6)
O(3)-C(1)-O(4)-C(2)	-179.8(5)
C(4)-C(1)-O(4)-C(2)	2.2(6)
C(3)-C(2)-O(4)-C(1)	-3.1(6)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

X-RAY of 3-202



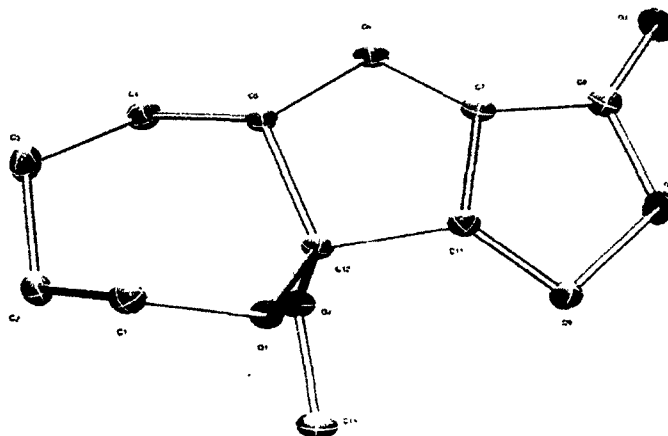
Experimental : The crystals were grown by slow evaporation of a diethyl ether solution. One single crystal of 0.20 X 0.50 X 0.60mm³ was mounted using a glass fiber on the goniometer. Data were collected on an Enraf-Nonius CAD-4 automatic diffractometer at the Université de Sherbrooke using omega scans at 198(2) K. The DIFRAC⁽¹⁾ program was used for centering, indexing, and data collection. One standard reflection was measured every 100 reflections, no intensity decay was observed during data collection. The data were corrected for absorption by empirical methods based on psi scans and reduced with the NRCVAX⁽²⁾ programs. They were solved using SHELXS-97⁽³⁾ and refined by full-matrix least squares on F² with SHELXL-97⁽⁴⁾. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were placed at idealized calculated geometric position and refined isotropically using a riding model.

(30) H.D. Flack, E. Blanc and D. Schwarzenbach (1992), *J. Appl. Cryst.*, **25**, 455-459.

(31) E.J. Gabe, Y. Le Page, J.-P. Charland, F.L. Lee, and P.S. White, (1989) *J. Appl. Cryst.*, **22**, 384-387.

(32) G. M. Sheldrick, SHELXS-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.

(33) G. M. Sheldrick, SHELXL-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.



Ellipsoid probability set at 30%.

Table 1. Crystal data and structure refinement for **3-202**.

Identification code	3-202		
Empirical formula	C ₁₂ H ₁₆ O ₄		
Formula weight	224.25		
Temperature	193(2) K		
Wavelength	0.71073 Å		
Crystal system	Triclinic		
Space group	P-1		
Unit cell dimensions	a = 6.885(4) Å	α = 87.23(4)°.	
	b = 9.275(5) Å	β = 69.53(4)°.	
	c = 9.509(4) Å	γ = 74.48(4)°.	
Volume	547.4(4) Å ³		
Z	2		
Density (calculated)	1.360 Mg/m ³		
Absorption coefficient	0.102 mm ⁻¹		
F(000)	240		
Crystal size	0.60 x 0.50 x 0.20 mm ³		
Theta range for data collection	2.28 to 25.53°.		
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 8, 0 ≤ k ≤ 11, -11 ≤ l ≤ 11		
Reflections collected	2050		
Independent reflections	2050 [R(int) = 0.0000]		
Completeness to theta = 25.50°	99.9 %		
Absorption correction	Psi-Scan		
Max. and min. transmission	0.9800 and 0.9416		
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²		
Data / restraints / parameters	2050 / 0 / 145		
Goodness-of-fit on F ²	1.055		
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0601, wR2 = 0.1529		
R indices (all data)	R1 = 0.0931, wR2 = 0.1675		
Largest diff. peak and hole	0.436 and -0.408 e.Å ⁻³		

Table 2. Atomic coordinates (× 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² × 10³) for **3-202**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
--	---	---	---	-------

C(1)	2659(4)6296(3)	3431(3)	30(1)
C(2)	3214(5)5352(3)	2013(3)	33(1)
C(3)	1349(5)4855(3)	1894(4)	37(1)
C(4)	-487(5)6084(3)	1706(3)	33(1)
C(5)	-1314(4)7363(3)	2894(3)	24(1)
C(6)	-3376(4)8486(3)	2950(3)	28(1)
C(7)	-3373(4)9837(3)	3318(3)	26(1)
C(8)	-4680(5)11362(3)	3316(3)	31(1)
C(9)	-1167(5)11419(3)	2895(4)	33(1)
C(11)	-1334(4)9895(3)	3501(3)	25(1)
C(12)	212(4)8382(3)	2721(3)	22(1)
C(13)	2961(5)9161(4)	724(3)	37(1)
O(1)	1778(3)7875(2)	3401(2)	25(1)
O(2)	1180(3)8519(2)	1156(2)	28(1)
O(3)	-6530(3)11832(2)	3384(2)	37(1)
O(4)	-3416(3)12292(2)	3202(2)	36(1)

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for 3-202.

C(1)-O(1)	1.430(3)
C(1)-C(2)	1.518(4)
C(1)-H(1A)	0.9900
C(1)-H(1B)	0.9900
C(2)-C(3)	1.516(4)
C(2)-H(2A)	0.9900
C(2)-H(2B)	0.9900
C(3)-C(4)	1.515(4)
C(3)-H(3A)	0.9900
C(3)-H(3B)	0.9900
C(4)-C(5)	1.525(4)
C(4)-H(4A)	0.9900
C(4)-H(4B)	0.9900
C(5)-C(6)	1.505(4)
C(5)-C(12)	1.556(4)
C(5)-H(5)	1.0000
C(6)-C(7)	1.318(4)

C(6)-H(6)	0.9500
C(7)-C(8)	1.460(4)
C(7)-C(11)	1.488(4)
C(8)-O(3)	1.210(3)
C(8)-O(4)	1.356(4)
C(9)-O(4)	1.475(4)
C(9)-C(11)	1.519(4)
C(9)-H(9A)	0.9900
C(9)-H(9B)	0.9900
C(11)-C(12)	1.549(4)
C(11)-H(11)	1.0000
C(12)-O(1)	1.410(3)
C(12)-O(2)	1.417(3)
C(13)-O(2)	1.429(3)
C(13)-H(13A)	0.9800
C(13)-H(13B)	0.9800
C(13)-H(13C)	0.9800
O(1)-C(1)-C(2)	117.3(2)
O(1)-C(1)-H(1A)	108.0
C(2)-C(1)-H(1A)	108.0
O(1)-C(1)-H(1B)	108.0
C(2)-C(1)-H(1B)	108.0
H(1A)-C(1)-H(1B)	107.2
C(3)-C(2)-C(1)	114.2(2)
C(3)-C(2)-H(2A)	108.7
C(1)-C(2)-H(2A)	108.7
C(3)-C(2)-H(2B)	108.7
C(1)-C(2)-H(2B)	108.7
H(2A)-C(2)-H(2B)	107.6
C(4)-C(3)-C(2)	116.1(2)
C(4)-C(3)-H(3A)	108.3
C(2)-C(3)-H(3A)	108.3
C(4)-C(3)-H(3B)	108.3
C(2)-C(3)-H(3B)	108.3
H(3A)-C(3)-H(3B)	107.4
C(3)-C(4)-C(5)	112.5(2)

C(3)-C(4)-H(4A)	109.1
C(5)-C(4)-H(4A)	109.1
C(3)-C(4)-H(4B)	109.1
C(5)-C(4)-H(4B)	109.1
H(4A)-C(4)-H(4B)	107.8
C(6)-C(5)-C(4)	115.4(2)
C(6)-C(5)-C(12)	102.0(2)
C(4)-C(5)-C(12)	115.4(2)
C(6)-C(5)-H(5)	107.9
C(4)-C(5)-H(5)	107.9
C(12)-C(5)-H(5)	107.9
C(7)-C(6)-C(5)	110.4(2)
C(7)-C(6)-H(6)	124.8
C(5)-C(6)-H(6)	124.8
C(6)-C(7)-C(8)	135.9(3)
C(6)-C(7)-C(11)	113.6(2)
C(8)-C(7)-C(11)	109.2(2)
O(3)-C(8)-O(4)	121.7(3)
O(3)-C(8)-C(7)	131.1(3)
O(4)-C(8)-C(7)	107.2(2)
O(4)-C(9)-C(11)	104.4(2)
O(4)-C(9)-H(9A)	110.9
C(11)-C(9)-H(9A)	110.9
O(4)-C(9)-H(9B)	110.9
C(11)-C(9)-H(9B)	110.9
H(9A)-C(9)-H(9B)	108.9
C(7)-C(11)-C(9)	100.3(2)
C(7)-C(11)-C(12)	101.6(2)
C(9)-C(11)-C(12)	124.4(2)
C(7)-C(11)-H(11)	109.7
C(9)-C(11)-H(11)	109.7
C(12)-C(11)-H(11)	109.7
O(1)-C(12)-O(2)	111.2(2)
O(1)-C(12)-C(11)	109.3(2)
O(2)-C(12)-C(11)	111.1(2)
O(1)-C(12)-C(5)	115.1(2)

O(2)-C(12)-C(5)	106.2(2)
C(11)-C(12)-C(5)	103.6(2)
O(2)-C(13)-H(13A)	109.5
O(2)-C(13)-H(13B)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
O(2)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5
C(12)-O(1)-C(1)	118.5(2)
C(12)-O(2)-C(13)	115.5(2)
C(8)-O(4)-C(9)	110.3(2)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **3-202**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22} U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	28(2)	34(2)35(2)	6(1)	-17(1)	-9(1)
C(2)	29(2)	30(2)36(2)	-2(1)	-12(1)	-1(1)
C(3)	40(2)	27(2)44(2)	-8(1)	-17(1)	-7(1)
C(4)	33(2)	34(2)40(2)	-5(1)	-19(1)	-13(1)
C(5)	23(1)	28(1)27(1)	1(1)	-12(1)	-9(1)
C(6)	23(1)	35(2)32(2)	3(1)	-14(1)	-13(1)
C(7)	22(1)	34(2)22(1)	4(1)	-9(1)	-9(1)
C(8)	30(2)	35(2)28(2)	2(1)	-12(1)	-9(1)
C(9)	27(2)	28(2)46(2)	2(1)	-17(1)	-7(1)
C(11)	22(1)	30(2)26(1)	-3(1)	-11(1)	-8(1)
C(12)	21(1)	29(1)21(1)	1(1)	-11(1)	-8(1)
C(13)	30(2)	49(2)34(2)	7(1)	-8(1)	-19(1)
O(1)	23(1)	29(1)29(1)	1(1)	-16(1)	-8(1)
O(2)	27(1)	39(1)20(1)	0(1)	-8(1)	-14(1)
O(3)	27(1)	40(1)43(1)	7(1)	-16(1)	-2(1)
O(4)	34(1)	27(1)52(1)	2(1)	-21(1)	-6(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **3-202**.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	1618	5912	4263	36
H(1B)	3983	6136	3676	36
H(2A)	3748	5936	1130	39
H(2B)	4397	4452	1975	39
H(3A)	1913	4122	1028	44
H(3B)	764	4327	2810	44
H(4A)	-1682	5654	1767	40
H(4B)	7	6486	697	40
H(5)	-1559	6915	3899	29
H(6)	-4519	8254	2748	33
H(9A)	-463	11896	3416	39
H(9B)	-335	11330	1803	39
H(11)	-1527	9905	4593	30
H(13A)	3522	9205	-372	55
H(13B)	4095	8543	1063	55
H(13C)	2488	10176	1186	55

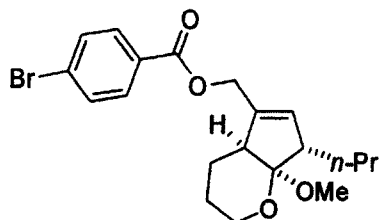
Table 6. Torsion angles [$^\circ$] for **3-202**.

O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-86.2(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	67.0(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-51.8(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-169.6(2)
C(3)-C(4)-C(5)-C(12)	71.8(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-145.9(3)
C(12)-C(5)-C(6)-C(7)	-20.1(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	167.9(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(11)	2.7(3)
C(6)-C(7)-C(8)-O(3)	24.8(6)
C(11)-C(7)-C(8)-O(3)	-169.5(3)

C(6)-C(7)-C(8)-O(4) -154.5(3)
 C(11)-C(7)-C(8)-O(4) 11.1(3)
 C(6)-C(7)-C(11)-C(9) 144.5(2)
 C(8)-C(7)-C(11)-C(9) -24.7(3)
 C(6)-C(7)-C(11)-C(12) 15.9(3)
 C(8)-C(7)-C(11)-C(12) -153.3(2)
 O(4)-C(9)-C(11)-C(7) 28.4(3)
 O(4)-C(9)-C(11)-C(12) 140.3(2)
 C(7)-C(11)-C(12)-O(1) -150.0(2)
 C(9)-C(11)-C(12)-O(1) 98.7(3)
 C(7)-C(11)-C(12)-O(2) 86.9(2)
 C(9)-C(11)-C(12)-O(2) -24.4(3)
 C(7)-C(11)-C(12)-C(5) -26.8(2)
 C(9)-C(11)-C(12)-C(5) -138.0(2)
 C(6)-C(5)-C(12)-O(1) 147.8(2)
 C(4)-C(5)-C(12)-O(1) -86.4(3)
 C(6)-C(5)-C(12)-O(2) -88.7(2)
 C(4)-C(5)-C(12)-O(2) 37.1(3)
 C(6)-C(5)-C(12)-C(11) 28.4(2)
 C(4)-C(5)-C(12)-C(11) 154.3(2)
 O(2)-C(12)-O(1)-C(1) -87.2(3)
 C(11)-C(12)-O(1)-C(1) 149.8(2)
 C(5)-C(12)-O(1)-C(1) 33.7(3)
 C(2)-C(1)-O(1)-C(12) 42.3(3)
 O(1)-C(12)-O(2)-C(13) -42.1(3)
 C(11)-C(12)-O(2)-C(13) 80.0(3)
 C(5)-C(12)-O(2)-C(13) -168.0(2)
 O(3)-C(8)-O(4)-C(9) -170.9(3)
 C(7)-C(8)-O(4)-C(9) 8.5(3)
 C(11)-C(9)-O(4)-C(8) -24.3(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

X-RAY of 3-204



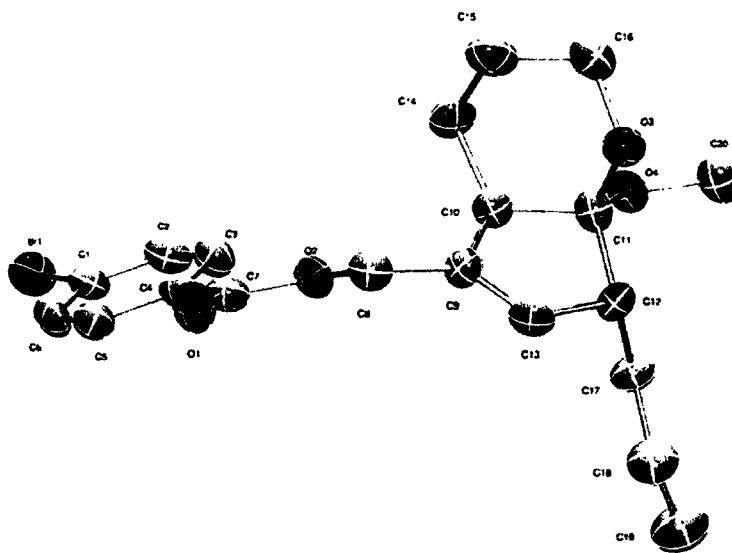
Experimental : The crystals were grown by adding hexanes over a dichloromethane solution. One single crystal of 0.05 X 0.20 X 0.60mm³ was mounted using a glass fiber on the goniometer. Data were collected on an Enraf-Nonius CAD-4 automatic diffractometer at the Université de Sherbrooke using omega scans at 293(2) K. The DIFRAC⁽¹⁾ program was used for centering, indexing, and data collection. One standard reflection was measured every 100 reflections, no intensity decay was observed during data collection. The data were corrected for absorption by empirical methods based on psi scans and reduced with the NRCVAX⁽²⁾ programs. They were solved using SHELXS-97⁽³⁾ and refined by full-matrix least squares on F² with SHELXL-97⁽⁴⁾. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were placed at idealized calculated geometric position and refined isotropically using a riding model.

(34) H.D. Flack, E. Blanc and D. Schwarzenbach (1992), *J. Appl. Cryst.*, **25**, 455-459.

(35) E.J. Gabe, Y. Le Page, J.-P. Charland, F.L. Lee, and P.S. White, (1989) *J. Appl. Cryst.*, **22**, 384-387.

(36) G. M. Sheldrick, SHELXS-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.

(37) G. M. Sheldrick, SHELXL-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, Release 97-2.



Ellipsoid probability set at 30%.

Table 1. Crystal data and structure refinement for **3-204**

Identification code	3-204	
Empirical formula	C ₂₀ H ₂₅ Br O ₄	
Formula weight	409.32	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	1.54176 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 6.1743(18) Å	α = 86.960(18)°.
	b = 12.3846(17) Å	β = 80.68(2)°.
	c = 13.243(4) Å	γ = 80.571(17)°.
Volume	985.4(4) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.379 Mg/m ³	
Absorption coefficient	3.01 mm ⁻¹	
F(000)	424	
Crystal size	0.60 x 0.20 x 0.05 mm ³	
Theta range for data collection	3.38 to 69.55°.	
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 7, 0 ≤ k ≤ 15, -15 ≤ l ≤ 16	
Reflections collected	3598	
Independent reflections	3598 [R(int) = 0.0000]	
Completeness to theta = 69.55°	96.9 %	
Absorption correction	Psi-Scan	
Max. and min. transmission	0.9020 and 0.6340	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3598 / 0 / 227	
Goodness-of-fit on F ²	0.872	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0841, wR2 = 0.1986	
R indices (all data)	R1 = 0.2242, wR2 = 0.2482	
Extinction coefficient	0.0076(12)	
Largest diff. peak and hole	0.349 and -0.395 e.Å ⁻³	

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **3-204**. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	5194(19)4623(8)		7192(7)	98(3)
C(2)	6660(17)3838(8)		6635(8)	108(3)
C(3)	6070(15)3393(7)		5813(8)	99(3)
C(4)	3985(14)3739(7)		5529(7)	80(2)
C(5)	2526(16)4546(8)		6101(8)	98(3)
C(6)	3194(16)4987(7)		6890(8)	103(3)
C(7)	3241(18)3271(7)		4672(7)	91(3)
C(8)	4352(14)2064(7)		3278(7)	91(3)
C(9)	6462(12)1621(7)		2628(7)	77(2)
C(10)	8446(13)981(7)		3047(6)	83(2)
C(11)	9768(13)411(7)		2070(6)	84(2)
C(12)	9204(12)1182(7)		1171(6)	75(2)
C(13)	6879(14)1693(7)		1627(7)	89(2)
C(14)	7981(17)234(9)		3973(7)	112(3)
C(15)	7150(20)-766(8)		3640(8)	126(4)
C(16)	8721(18)-1299(8)		2759(9)	118(3)
C(17)	10760(14)2012(7)		832(7)	93(3)
C(18)	10037(18)2741(9)		-37(9)	124(3)
C(19)	11690(20)3468(10)		-470(9)	158(5)
C(20)	13447(15)-507(8)		1434(8)	118(3)
Br(1)	6075(2)5185(1)		8337(1)	135(1)
O(1)	1332(10)3376(5)		4515(5)	111(2)
O(2)	4922(9)2660(5)		4082(4)	87(2)
O(3)	8938(9)-554(5)		1917(4)	91(2)
O(4)	12005(9)165(5)		2206(4)	93(2)

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for **3-204**.

C(1)-C(6)	1.359(12)
C(1)-C(2)	1.371(12)
C(1)-Br(1)	1.893(9)

C(2)-C(3)	1.372(12)
C(3)-C(4)	1.393(11)
C(4)-C(5)	1.395(11)
C(4)-C(7)	1.470(11)
C(5)-C(6)	1.354(11)
C(7)-O(1)	1.215(9)
C(7)-O(2)	1.343(10)
C(8)-O(2)	1.448(8)
C(8)-C(9)	1.480(11)
C(9)-C(13)	1.310(10)
C(9)-C(10)	1.514(10)
C(10)-C(14)	1.515(11)
C(10)-C(11)	1.551(11)
C(11)-O(4)	1.403(8)
C(11)-O(3)	1.411(9)
C(11)-C(12)	1.534(11)
C(12)-C(13)	1.513(11)
C(12)-C(17)	1.522(10)
C(14)-C(15)	1.526(13)
C(15)-C(16)	1.497(14)
C(16)-O(3)	1.413(11)
C(17)-C(18)	1.503(12)
C(18)-C(19)	1.496(13)
C(20)-O(4)	1.443(10)
C(6)-C(1)-C(2)	119.1(8)
C(6)-C(1)-Br(1)	122.5(8)
C(2)-C(1)-Br(1)	118.4(8)
C(1)-C(2)-C(3)	120.2(9)
C(2)-C(3)-C(4)	120.4(9)
C(3)-C(4)-C(5)	118.4(8)
C(3)-C(4)-C(7)	122.8(9)
C(5)-C(4)-C(7)	118.8(8)
C(6)-C(5)-C(4)	119.4(9)
C(5)-C(6)-C(1)	122.3(9)
O(1)-C(7)-O(2)	122.4(8)
O(1)-C(7)-C(4)	125.4(10)

O(2)-C(7)-C(4)	112.1(8)
O(2)-C(8)-C(9)	107.0(6)
C(13)-C(9)-C(8)	126.1(7)
C(13)-C(9)-C(10)	110.3(7)
C(8)-C(9)-C(10)	123.6(7)
C(9)-C(10)-C(14)	117.3(7)
C(9)-C(10)-C(11)	100.9(6)
C(14)-C(10)-C(11)	115.7(7)
O(4)-C(11)-O(3)	110.5(7)
O(4)-C(11)-C(12)	117.7(7)
O(3)-C(11)-C(12)	104.9(6)
O(4)-C(11)-C(10)	107.6(6)
O(3)-C(11)-C(10)	110.2(7)
C(12)-C(11)-C(10)	105.7(6)
C(13)-C(12)-C(17)	113.7(7)
C(13)-C(12)-C(11)	98.9(6)
C(17)-C(12)-C(11)	116.1(6)
C(9)-C(13)-C(12)	114.3(7)
C(10)-C(14)-C(15)	108.9(7)
C(16)-C(15)-C(14)	110.9(10)
O(3)-C(16)-C(15)	110.4(8)
C(18)-C(17)-C(12)	111.9(7)
C(19)-C(18)-C(17)	112.8(9)
C(7)-O(2)-C(8)	117.0(6)
C(11)-O(3)-C(16)	116.8(6)
C(11)-O(4)-C(20)	115.5(6)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 3-204. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	$U^{22} U^{33}$	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	118(8)	73(6)107(7)	-1(5)	-37(6)	-5(6)
C(2)	101(7)	99(7)136(8)	7(6)	-55(7)	-18(6)

C(3)	81(6)	95(6)120(8)	-3(6)	-24(6)	-3(5)
C(4)	67(6)	79(5)94(6)	17(5)	-17(5)	-9(5)
C(5)	96(7)	92(6)102(7)	8(6)	-23(6)	-1(6)
C(6)	92(7)	88(6)114(8)	-5(6)	-16(6)	29(5)
C(7)	91(7)	81(6)104(7)	16(5)	-31(6)	-13(6)
C(8)	75(6)	100(6)	103(6)	0(5)	-29(5) -18(5)
C(9)	52(5)	98(6)81(6)	5(5)	-14(5)	-10(4)
C(10)	76(6)	93(6)85(6)	-4(5)	-30(5)	-8(5)
C(11)	61(5)	100(6)	96(6)	-19(5)	-23(5) -6(5)
C(12)	58(5)	105(6)	64(5)	8(4)	-14(4) -17(5)
C(13)	72(6)	95(6)103(7)	13(5)	-43(5)	0(5)
C(14)	128(8)	130(8)	77(6)	26(6)	-42(6) 2(7)
C(15)	162(11)	97(7)120(9)	19(7)	-52(8)	1(7)
C(16)	118(8)	94(7)138(9)	-8(7)	-31(7)	1(6)
C(17)	84(6)	106(6)	95(6)	18(5)	-23(5) -32(5)
C(18)	111(8)	129(8)	142(9)	6(7)	-27(7) -41(7)
C(19)	168(12)	177(12)	144(10)	26(9)	-48(9) -54(10)
C(20)	101(7)	126(8)	127(8)	-19(7)	-40(6) 14(6)
Br(1)	162(1)	124(1)	128(1)	-14(1)	-50(1) -18(1)
O(1)	73(4)	132(5)	125(5)	-17(4)	-21(4) 4(4)
O(2)	69(4)	88(4)105(4)	-9(3)	-19(3)	-2(3)
O(3)	96(4)	90(4)88(4)	4(3)	-27(3)	-11(3)
O(4)	79(4)	100(4)	103(4)	-13(3)	-38(3) 3(3)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 3-204.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	8061	3607	6815	129
H(3)	7068	2857	5442	119
H(5)	1108	4778	5942	117
H(6)	2252	5559	7237	123
H(8A)	3398	2547	2876	109
H(8B)	3574	1472	3568	109

H(10)	9317 1512	3235	100
H(12)	9128 746	585	90
H(13)	5834 2030	1230	107
H(14A)	6866 620	4487	135
H(14B)	9327 6	4269	135
H(15A)	7011 -1288	4210	151
H(15B)	5696 -545	3441	151
H(16A)	10164-1544	2963	141
H(16B)	8169 -1934	2562	141
H(17A)	10800 2458	1406	112
H(17B)	12251 1627	618	112
H(18A)	9810 2289	-575	149
H(18B)	8627 3191	204	149
H(19A)	11153 3914	-1020	238
H(19B)	13082 3027	-724	238
H(19C)	11899 3929	56	238
H(20A)	14932 -635	1594	178
H(20B)	13441 -139	778	178
H(20C)	12927-1194	1417	178

Table 6. Torsion angles [°] for 3-204.

C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-3.0(15)
Br(1)-C(1)-C(2)-C(3)	178.6(7)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	0.5(14)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0.0(13)
C(2)-C(3)-C(4)-C(7)	-178.4(8)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	1.8(13)
C(7)-C(4)-C(5)-C(6)	-179.7(8)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-4.4(14)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	5.0(15)
Br(1)-C(1)-C(6)-C(5)	-176.7(7)
C(3)-C(4)-C(7)-O(1)	164.6(9)
C(5)-C(4)-C(7)-O(1)	-13.8(13)
C(3)-C(4)-C(7)-O(2)	-12.9(11)
C(5)-C(4)-C(7)-O(2)	168.7(7)

O(2)-C(8)-C(9)-C(13)	-131.5(9)
O(2)-C(8)-C(9)-C(10)	50.4(10)
C(13)-C(9)-C(10)-C(14)	-143.3(8)
C(8)-C(9)-C(10)-C(14)	35.1(11)
C(13)-C(9)-C(10)-C(11)	-16.7(9)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	161.7(7)
C(9)-C(10)-C(11)-O(4)	155.8(7)
C(14)-C(10)-C(11)-O(4)	-76.5(9)
C(9)-C(10)-C(11)-O(3)	-83.6(7)
C(14)-C(10)-C(11)-O(3)	44.1(9)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	29.3(7)
C(14)-C(10)-C(11)-C(12)	157.0(7)
O(4)-C(11)-C(12)-C(13)	-150.1(6)
O(3)-C(11)-C(12)-C(13)	86.6(7)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-29.9(7)
O(4)-C(11)-C(12)-C(17)	-28.2(10)
O(3)-C(11)-C(12)-C(17)	-151.5(7)
C(10)-C(11)-C(12)-C(17)	92.0(8)
C(8)-C(9)-C(13)-C(12)	178.9(7)
C(10)-C(9)-C(13)-C(12)	-2.8(10)
C(17)-C(12)-C(13)-C(9)	-102.6(9)
C(11)-C(12)-C(13)-C(9)	21.1(9)
C(9)-C(10)-C(14)-C(15)	73.1(10)
C(11)-C(10)-C(14)-C(15)	-46.0(10)
C(10)-C(14)-C(15)-C(16)	52.7(11)
C(14)-C(15)-C(16)-O(3)	-59.6(11)
C(13)-C(12)-C(17)-C(18)	-65.1(10)
C(11)-C(12)-C(17)-C(18)	-178.8(8)
C(12)-C(17)-C(18)-C(19)	-172.8(9)
O(1)-C(7)-O(2)-C(8)	-3.9(12)
C(4)-C(7)-O(2)-C(8)	173.7(6)
C(9)-C(8)-O(2)-C(7)	170.2(7)
O(4)-C(11)-O(3)-C(16)	67.8(9)
C(12)-C(11)-O(3)-C(16)	-164.4(7)
C(10)-C(11)-O(3)-C(16)	-51.0(9)
C(15)-C(16)-O(3)-C(11)	60.4(11)

O(3)-C(11)-O(4)-C(20) 51.2(10)

C(12)-C(11)-O(4)-C(20)

-69.2(9)

C(10)-C(11)-O(4)-C(20)

171.6(7)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

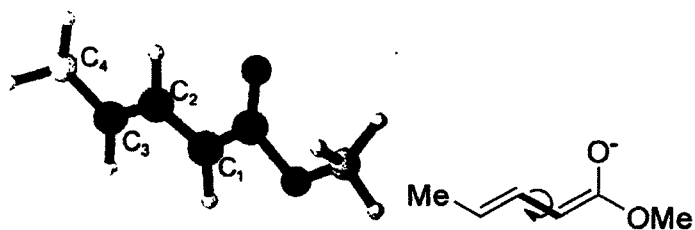
ANNEXE 6 : CALCULS THÉORIQUES

Gaussian Reference

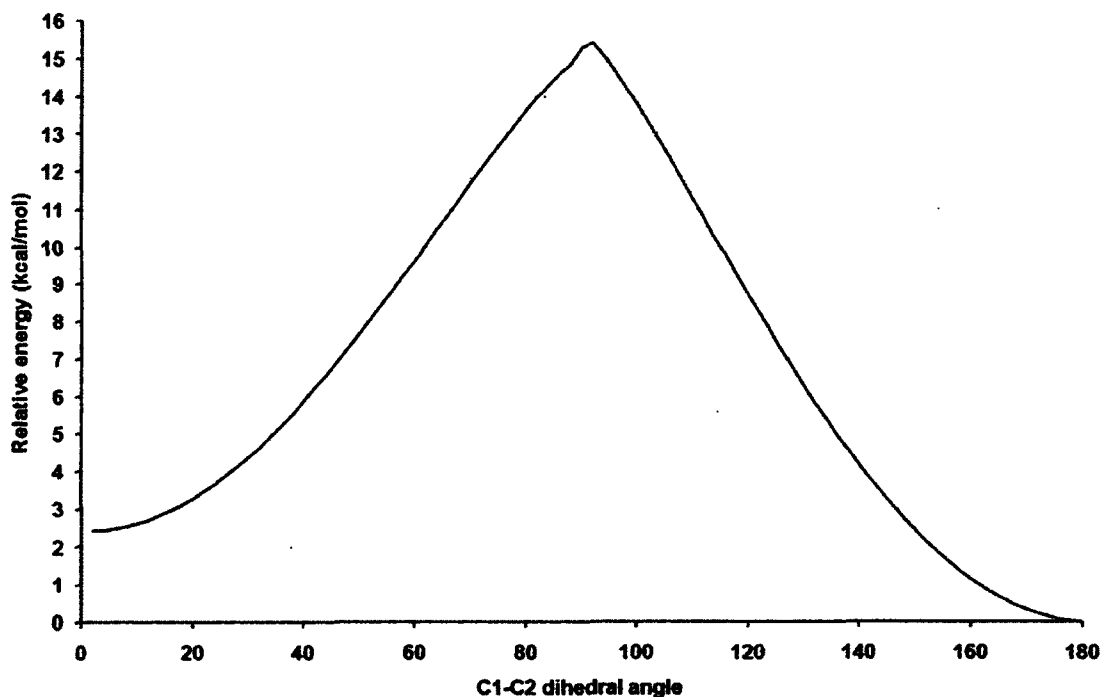
Gaussian 09, Revision A.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

Computational Details

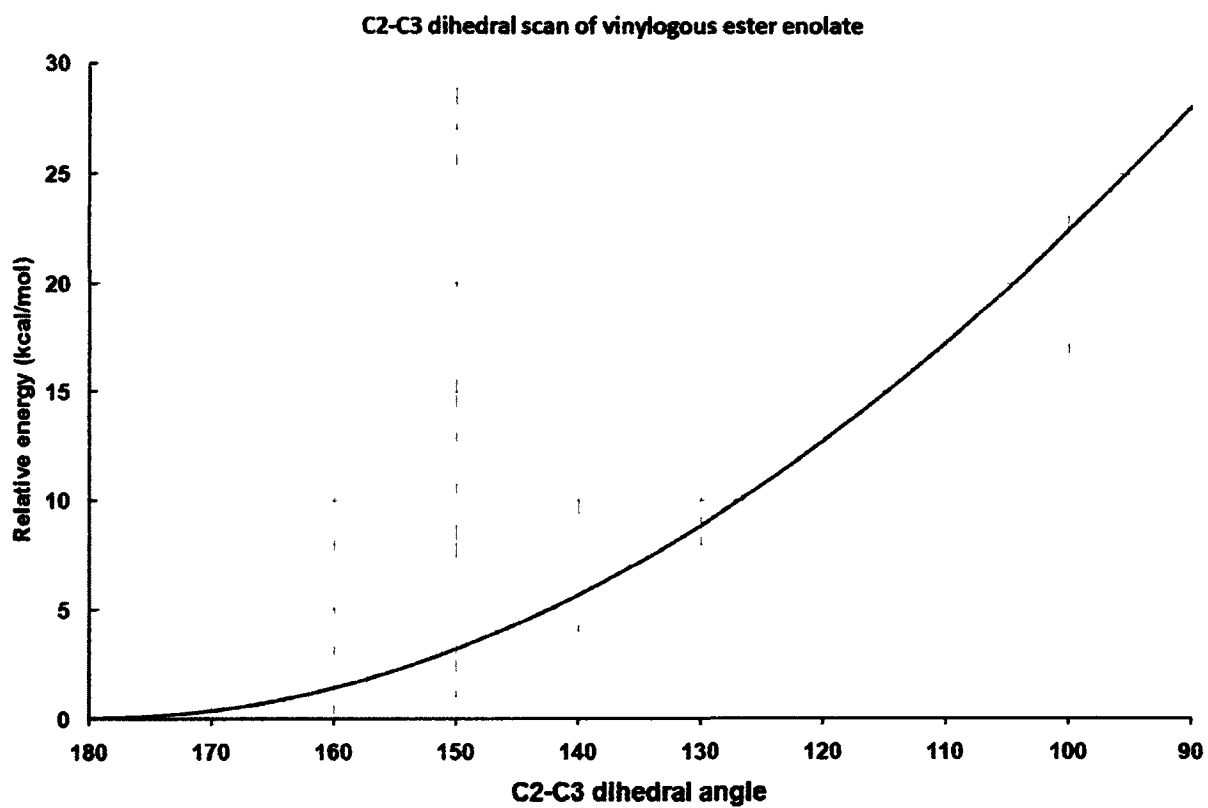
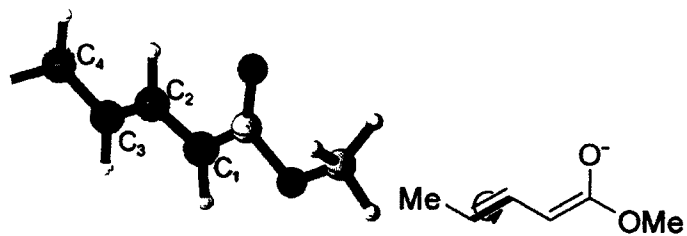
Dihedral scan (C1-C2) of a vinylogous ester enolate model (B3LYP/6-31+G(d))



C1-C2 dihedral scan of vinylogous ester enolate



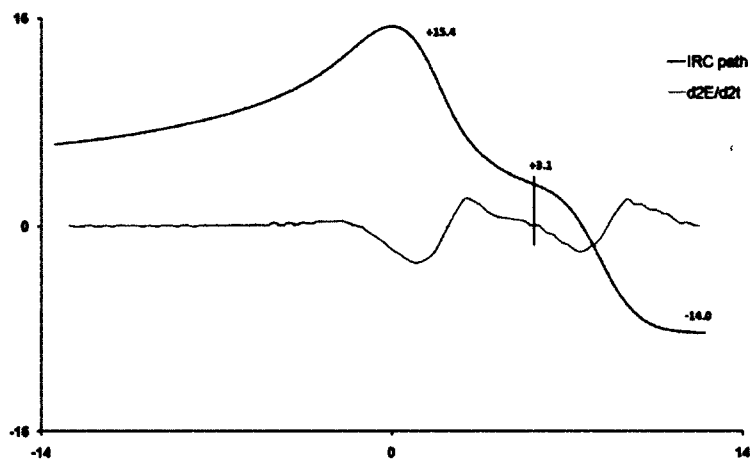
Dihedral scan (C2-C3) of a vinylogous ester enolate model (B3LYP/6-31+G(d))



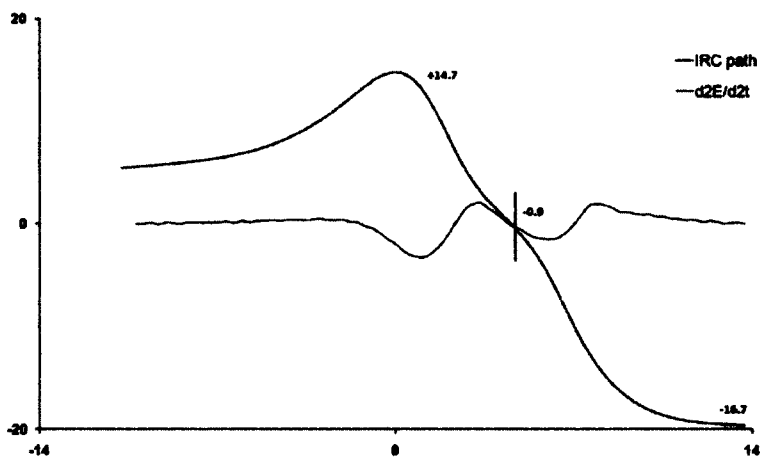
IRC paths

(Red line represent the second derivative of the IRC path, the black vertical line indicating the inflexion point. MPEG movies of the the IRC paths is available online)

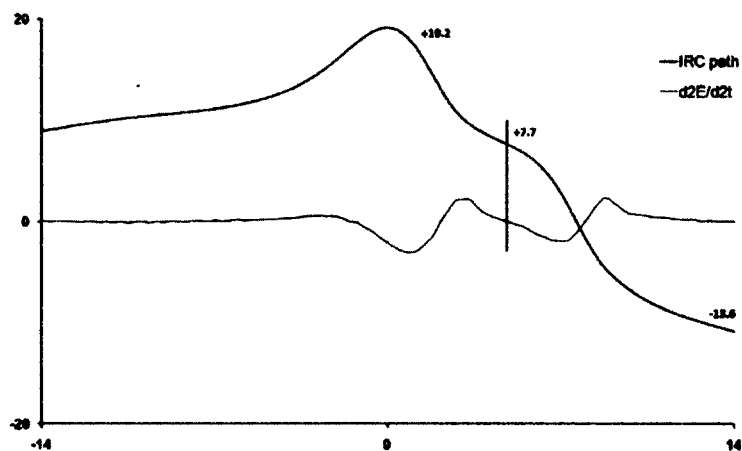
a) IRC path for anti-3-231



b) IRC path for anti-3-232



c) IRC path for anti-3-233



Optimized geometries

(Thermal corrections reported are unscaled and calculated at 384K)

Free carbene 3-234.out				Free carbene 3-235.out			
C	3.777827	-0.199597	0.354321	C	-4.267216	0.078925	0.199715
C	1.479411	0.102934	0.673064	C	-2.313155	-1.174934	-0.103456
C	0.676565	0.041392	-0.631415	C	0.147577	-1.249500	0.510059
C	-0.688180	-0.546153	-0.418194	C	-1.020623	-0.374703	0.008821
O	2.782381	0.673256	0.424488	C	1.418542	-0.470090	0.680693
H	1.611059	-0.890710	1.112004	O	-3.362371	-0.355289	-0.665009
H	1.241704	-0.578905	-1.342334	H	-2.647052	-1.544488	0.871336
H	1.000080	0.764695	1.399429	H	-0.133753	-1.691808	1.478970
H	0.602815	1.047610	-1.060472	H	-1.182869	0.465512	0.696621
H	-0.722663	-1.576960	-0.059535	H	-2.200532	-2.017841	-0.792817
C	-1.851308	0.100528	-0.633519	H	0.314400	-2.085467	-0.182257
H	-1.833060	1.130273	-0.993663	H	-0.771918	0.053624	-0.969919
O	4.858359	0.518020	0.095287	H	1.377677	0.372019	1.374881
C	6.086714	-0.221956	-0.016544	C	2.580167	-0.726100	0.046302
H	6.491752	-0.046361	-1.016374	H	2.637035	-1.562999	-0.651549
H	5.895425	-1.285804	0.142998	O	-5.104236	0.821000	-0.507789
H	6.777930	0.164903	0.736462	C	-6.196523	1.400426	0.226185
C	-3.151775	-0.503363	-0.419370	H	-6.138487	2.485473	0.108390
H	-3.178655	-1.531861	-0.059759	H	-6.125999	1.120470	1.280004
C	-4.328166	0.122014	-0.634945	H	-7.126951	1.029684	-0.211512
H	-4.375535	1.146557	-0.994474	C	3.784200	0.056634	0.242020
C	-5.610788	-0.563722	-0.389788	H	3.733571	0.895207	0.936452
O	-5.749506	-1.705536	0.015464	C	4.960703	-0.181148	-0.375724
O	-6.657343	0.252178	-0.677101	H	5.083015	-0.999724	-1.080157
C	-7.964373	-0.310890	-0.473988	C	6.139500	0.666515	-0.120673
H	-8.100280	-0.590655	0.574454	O	6.189363	1.622067	0.635512
H	-8.100581	-1.195576	-1.102185	O	7.204129	0.246566	-0.852540
H	-8.665206	0.475123	-0.757255	C	8.414743	1.003653	-0.687429
-----				H	8.749285	0.967021	0.353112
B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -690.498663001				H	8.255252	2.046239	-0.976440
-----				H	9.144852	0.528978	-1.343902
B3LYP/6-31+G(d) SCF energy: -690.324388730				-----			
No imaginary frequency				B3LYP/6-311+G(d,p) SCF energy: -729.823323900			
Zero-point correction: 0.228441				-----			
Enthalpy correction: 0.254249				B3LYP/6-31+G(d) SCF energy: -729.639367908			
Free energy correction: 0.162175				No imaginary frequency			
-----				Zero-point correction: 0.256937			
				Enthalpy correction: 0.284888			
				Free energy correction: 0.186952			
-----				-----			

Free carbene 3-236.out

C	2.967377	-2.037998	1.376405
C	5.276295	-2.120556	1.767191
O	4.268083	-2.572789	1.038160
C	-0.736244	1.053383	-0.190054
C	2.522930	-1.025372	0.327940
H	3.027558	-1.590470	2.373366
H	2.295672	-2.901889	1.405873
H	3.230052	-0.184761	0.327806
H	-0.884064	1.543474	0.775021
H	2.580775	-1.491626	-0.664699
C	1.098397	-0.515680	0.587992
H	1.043335	-0.065409	1.589784
H	0.393794	-1.358961	0.587547
C	0.640412	0.521140	-0.458946
H	1.356711	1.357909	-0.455060
H	0.680103	0.077747	-1.462690
O	6.357504	-2.709833	1.279444
C	7.595464	-2.376171	1.929794
H	8.024743	-3.300201	2.325663
H	7.411550	-1.659585	2.733979
H	8.263770	-1.950640	1.176785
C	-1.785115	0.966271	-1.033000
H	-1.655458	0.480018	-2.001215
C	-3.099554	1.494681	-0.727579
H	-3.236294	1.979446	0.239050
C	-4.163836	1.428456	-1.555618
H	-4.100697	0.960694	-2.534612
C	-5.468257	1.992170	-1.164213
O	-5.724306	2.552309	-0.111288
O	-6.388540	1.809462	-2.146838
C	-7.703957	2.320684	-1.875014
H	-7.667500	3.401485	-1.711989
H	-8.125418	1.838400	-0.988571
H	-8.295184	2.084211	-2.760414

B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -769.148181357

B3LYP/6-31+G(d) SCF energy: -768.954607333
No imaginary frequency
Zero-point correction: 0.285438
Enthalpy correction: 0.315519
Free energy correction: 0.212084

ÉT-3-231-scis.out

ÉT-3-231-strans.out

C	-2.334861	-0.775128	-0.144826	C	1.724861	0.757953	-0.020690
C	1.479810	0.713388	-0.475857	C	2.852445	-1.178533	-0.539988
C	0.719218	-1.049617	0.021620	C	2.187580	-1.510374	0.801257
C	-0.160433	-0.921232	1.108324	C	0.851292	-0.783363	0.883059
C	-1.574024	-0.804060	0.995214	O	2.501096	0.179060	-0.921935
H	-1.906753	-0.857802	-1.139536	H	2.485003	-1.807573	-1.355804
H	0.270428	-1.317726	-0.932383	H	2.824088	-1.171415	1.624980
H	0.269837	-0.839280	2.105124	H	3.943022	-1.239197	-0.508019
H	-2.128017	-0.722405	1.930487	H	2.061959	-2.595838	0.892481
O	2.785869	0.568263	-0.338017	H	0.619642	-0.359202	1.857339
C	3.125187	-0.827903	-0.573599	C	-0.240293	-1.142066	0.086513
H	3.063051	-1.021371	-1.649627	H	-0.065859	-1.689942	-0.840137
H	4.156455	-0.946945	-0.239113	O	1.212125	1.853497	-0.535858
C	2.111442	-1.638041	0.232623	C	0.348473	2.619265	0.332716
H	2.129340	-2.692010	-0.070453	H	-0.663075	2.209202	0.278909
H	2.371320	-1.593166	1.296651	H	0.363982	3.638695	-0.053519
O	1.135514	1.922308	-0.111956	H	0.723207	2.592029	1.358775
C	-0.269483	2.260802	-0.131692	C	-1.562392	-0.699882	0.360923
H	-0.318747	3.318153	-0.393211	H	-1.719464	-0.140101	1.285300
H	-0.674581	2.089269	0.867664	C	-2.669739	-0.917853	-0.408888
H	-0.805243	1.648603	-0.859613	H	-2.617082	-1.470464	-1.342841
C	-3.785389	-0.656643	-0.068038	C	-3.975139	-0.414774	0.001780
O	-4.464915	-0.549393	0.945499	O	-4.224744	0.245718	1.003907
O	-4.347748	-0.671999	-1.317791	O	-4.945424	-0.763913	-0.896199
C	-5.776549	-0.567101	-1.356195	C	-6.269762	-0.309688	-0.589651
H	-6.108596	0.372807	-0.904668	H	-6.302881	0.783097	-0.542816
H	-6.240335	-1.400415	-0.819734	H	-6.605807	-0.716040	0.369114
H	-6.042774	-0.598233	-2.414211	H	-6.898736	-0.676848	-1.402388

B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -690.472007681 B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -690.474002857

B3LYP/6-31+G(d) SCF energy:	-690.297878295	B3LYP/6-31+G(d) SCF energy:	-690.299817878
1 imaginary frequency:	-319 cm-1	1 imaginary frequency:	-305 cm-1
Zero-point correction:	0.229033	Zero-point correction:	0.228619
Enthalpy correction:	0.252890	Enthalpy correction:	0.252720
Free energy correction:	0.168196	Free energy correction:	0.167057

ET-3-232-scis.out

C	-2.465747	-0.275548	-0.221034
C	1.118911	0.881552	-0.584543
C	0.496669	-1.084886	-0.596791
C	-0.252899	-1.172304	0.570277
C	-1.641456	-0.846785	0.702991
H	-2.123904	0.022158	-1.206584
H	-0.048227	-1.012013	-1.534369
H	0.256935	-1.455203	1.489715
H	-2.095465	-1.071309	1.668269
C	1.870451	-1.731302	-0.708207
H	2.275409	-1.528983	-1.707371
H	1.754125	-2.820583	-0.623022
O	2.057891	1.097743	0.340204
C	3.221101	0.233556	0.203606
H	3.673079	0.439625	-0.773154
H	3.900773	0.570030	0.989713
C	2.876419	-1.243774	0.348524
H	3.814589	-1.806252	0.249838
H	2.502778	-1.437751	1.361544
O	0.135287	1.747952	-0.506775
C	0.026564	2.686270	0.602098
H	-0.874154	3.262334	0.394508
H	0.905369	3.333073	0.642413
H	-0.078859	2.128247	1.536310
C	-3.871204	-0.022127	0.094625
O	-4.440775	-0.254401	1.152717
O	-4.519525	0.537707	-0.970865
C	-5.909678	0.825734	-0.771228
H	-6.042893	1.537438	0.049210
H	-6.464281	-0.088823	-0.540730
H	-6.255731	1.256639	-1.712201

ET-3-232-strans.out

C	-1.301582	0.861633	0.582409
C	-3.098768	0.109236	-0.714090
C	-2.042490	-1.724145	0.706831
C	-2.713577	-1.362427	-0.628799
C	-0.704992	-1.031436	0.927162
O	-1.953602	0.998290	-0.573874
H	-3.819088	0.375691	0.067433
H	-2.717704	-1.458360	1.529955
H	-2.064696	-1.623915	-1.473688
H	-3.519347	0.364368	-1.689302
H	-1.886778	-2.810542	0.754002
H	-3.635064	-1.947289	-0.750155
H	-0.436641	-0.886520	1.971456
C	0.355350	-1.184180	0.034529
H	0.150814	-1.483945	-0.993072
O	-0.362727	1.766633	0.736420
C	0.020455	2.665185	-0.342182
H	0.824807	3.271804	0.072117
H	-0.826093	3.288469	-0.638322
H	0.377298	2.080360	-1.193816
C	1.699260	-0.857552	0.371732
H	1.892390	-0.517248	1.389987
C	2.775912	-0.942665	-0.462819
H	2.673590	-1.274108	-1.492905
C	4.119285	-0.606727	-0.000066
O	4.435871	-0.218838	1.117000
O	5.039797	-0.774632	-0.998297
C	6.397128	-0.475911	-0.647238
H	6.734476	-1.118237	0.171810
H	6.496520	0.570001	-0.341306
H	6.980376	-0.667960	-1.549399

 B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -729.796881677 B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -729.799808002

B3LYP/6-31+G(d) SCF energy:	-729.612848341	B3LYP/6-31+G(d) SCF energy:	-729.615872079
1 imaginary frequency:	-322 cm-1	1 imaginary frequency:	-336 cm-1
Zero-point correction:	0.257730	Zero-point correction:	0.257678
Enthalpy correction:	0.283373	Enthalpy correction:	0.283333
Free energy correction:	0.195202	Free energy correction:	0.194931

ET-3-233-scis.out

ET-3-233-strans.out

C 1.565554 -2.071285 1.839293
C 1.348449 0.182053 1.093393
O 1.148858 -0.700523 2.049942
C 0.962735 -0.376254 -0.821577
C 2.823527 -2.274125 0.991819
H 0.702955 -2.600021 1.416347
H 1.728015 -2.433730 2.856773
H 3.563249 -1.508874 1.264748
H 0.864668 0.656375 -1.154462
H 3.246203 -3.236850 1.311530
C 2.638380 -2.331640 -0.535661
H 1.867093 -3.096372 -0.774949
H 3.577893 -2.695357 -0.972763
C 2.282277 -1.008306 -1.228805
H 3.085651 -0.282650 -1.048214
H 2.250899 -1.182915 -2.314638
O 0.825567 1.324362 1.514055
C 1.148084 2.511509 0.768426
H 0.274765 2.819794 0.188760
H 2.009307 2.337036 0.118205
H 1.387549 3.281384 1.504705
C -0.223678 -1.113748 -0.780021
H -0.151298 -2.197722 -0.735023
C -1.549975 -0.583984 -0.722231
H -2.354532 -1.319297 -0.726674
C -1.951806 0.719177 -0.657560
H -1.254105 1.548364 -0.641927
C -3.369801 1.063913 -0.616103
O -4.317310 0.289946 -0.623793
O -3.542260 2.421667 -0.562074
C -4.902555 2.871327 -0.510389
H -5.406008 2.477044 0.377449
H -5.450359 2.549274 -1.401125
H -4.848290 3.960529 -0.467557

C 2.250377 -1.396598 1.538018
C 1.640049 0.853229 0.989192
O 1.689265 -0.110291 1.889189
C 1.131010 0.409703 -0.887942
C 3.401021 -1.390320 0.531374
H 1.416529 -2.017272 1.188272
H 2.587213 -1.785394 2.501638
H 4.079242 -0.558735 0.767036
H 0.895570 1.441277 -1.149445
H 3.967471 -2.312641 0.721510
C 3.015190 -1.373635 -0.958217
H 2.310786 -2.193674 -1.155164
H 3.914903 -1.609205 -1.542025
C 2.446342 -0.051513 -1.489391
H 3.190032 0.742418 -1.341107
H 2.296022 -0.148599 -2.574827
O 1.018610 1.871233 1.571326
C 0.964632 3.117872 0.859058
H 0.036053 3.169937 0.283239
H 1.834588 3.229461 0.206026
H 0.965900 3.899159 1.620689
C 0.011344 -0.424934 -0.775485
H 0.145341 -1.504882 -0.733842
C -1.303797 0.085107 -0.600753
H -1.430854 1.168372 -0.641548
C -2.439634 -0.644588 -0.397631
H -2.419874 -1.729231 -0.335864
C -3.734758 0.012293 -0.259268
O -3.955887 1.216531 -0.306813
O -4.732538 -0.900577 -0.055444
C -6.049166 -0.357295 0.103721
H -6.347768 0.201199 -0.788603
H -6.089842 0.309927 0.970094
H -6.703177 -1.218136 0.252985

B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -769.113861590 B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -769.117650224

B3LYP/6-31+G(d) SCF energy: -768.920025251 B3LYP/6-31+G(d) SCF energy: -768.924041690
1 imaginary frequency: -312 cm-1 1 imaginary frequency: -333 cm-1
Zero-point correction: 0.286500 Zero-point correction: 0.286548
Enthalpy correction: 0.314262 Enthalpy correction: 0.314184
Free energy correction: 0.220586 Free energy correction: 0.221363

PI-3-231.out

C	2.361733	0.616038	-0.130567
C	3.755683	-1.161191	-0.452426
C	3.109812	-1.342928	0.932332
C	1.917379	-0.369534	0.877661
O	3.347532	0.165209	-0.911213
H	3.395529	-1.878989	-1.194074
H	3.807310	-1.050303	1.725015
H	4.847082	-1.164565	-0.444553
H	2.786944	-2.372986	1.107369
H	1.611957	0.034560	1.846045
C	0.756001	-0.780643	0.008773
H	0.974256	-1.429270	-0.835975
O	2.086901	1.885986	-0.355342
C	1.140629	2.565253	0.490123
H	0.156452	2.100471	0.396357
H	1.115359	3.588459	0.117138
H	1.477527	2.554407	1.531512
C	-0.579479	-0.438761	0.307823
H	-0.754713	0.120927	1.230157
C	-1.715088	-0.751603	-0.405296
H	-1.668060	-1.302607	-1.340271
C	-3.019646	-0.307392	0.045869
O	-3.276508	0.339159	1.060110
O	-4.007482	-0.675077	-0.836092
C	-5.326581	-0.219333	-0.518350
H	-5.361126	0.874210	-0.478810
H	-5.656564	-0.617401	0.446329
H	-5.964936	-0.590917	-1.322405

 B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -690.493434756

PI-3-232.out

C	-1.890125	0.740670	0.359552
C	-3.988158	0.202206	-0.710809
C	-2.944808	-1.521340	0.758959
C	-3.631379	-1.269748	-0.592648
C	-1.728946	-0.603352	0.951307
O	-2.818880	1.050388	-0.566350
H	-4.707074	0.497411	0.065356
H	-3.671271	-1.340633	1.563978
H	-2.984350	-1.564396	-1.427142
H	-4.395071	0.466270	-1.689105
H	-2.612835	-2.561958	0.840625
H	-4.549594	-1.863799	-0.674464
H	-1.397650	-0.563009	1.993681
C	-0.589921	-0.816897	-0.014420
H	-0.835480	-1.206007	-0.998577
O	-1.206175	1.800029	0.795575
C	-0.863757	2.781573	-0.214769
H	-0.126651	3.432428	0.255160
H	-1.747908	3.350732	-0.511210
H	-0.427314	2.273365	-1.079974
C	0.771517	-0.618561	0.340892
H	0.973562	-0.266116	1.354332
C	1.874050	-0.796877	-0.458085
H	1.780308	-1.131223	-1.488102
C	3.215988	-0.479115	0.012836
O	3.540698	-0.088003	1.129037
C	4.144870	-0.643920	-0.986795
O	5.498540	-0.334496	-0.634231
H	5.842213	-0.972537	0.185869
H	5.591834	0.712662	-0.329576
H	6.084775	-0.522989	-1.535686

 B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -729.824335149

PI-3-233.out

C	2.600636	-1.520012	1.349999
C	1.670159	0.640754	0.694762
O	2.120517	-0.191745	1.631553
C	1.589240	0.439862	-0.776284
C	3.764477	-1.568983	0.365427
H	1.754109	-2.131685	1.017093
H	2.912051	-1.870684	2.335930
H	4.490928	-0.789928	0.637683
H	1.313120	1.397721	-1.226431
H	4.270512	-2.531491	0.521793
C	3.364928	-1.453154	-1.112715
H	2.625850	-2.231221	-1.347104
H	4.242758	-1.674776	-1.733202
C	2.823494	-0.081031	-1.531411
H	3.625445	0.666749	-1.437484
H	2.545162	-0.120621	-2.592633
O	1.288628	1.757654	1.317792
C	1.236429	3.014866	0.624832
H	0.353049	3.069752	-0.018019
H	2.149518	3.183148	0.044500
H	1.158992	3.763317	1.413900
C	0.367859	-0.431798	-0.671417
H	0.524110	-1.497895	-0.538002
C	-0.953364	0.049118	-0.657946
H	-1.108868	1.125226	-0.762420
C	-2.098716	-0.700253	-0.507875
H	-2.061107	-1.780438	-0.396801
C	-3.393738	-0.060995	-0.413010
O	-3.632420	1.143700	-0.469714
O	-4.396727	-0.980096	-0.210982
C	-5.709302	-0.435227	-0.044578
H	-6.015690	0.125157	-0.933513
H	-5.746727	0.232047	0.822570
H	-6.365186	-1.294725	0.108412

 B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -769.135735518

Cyclopropane syn-3-231.out

Cyclopropane anti-3-231.out

C	1.149147	-0.404821	-0.004170	C	-1.353770	-0.640070	1.944972
C	1.530777	1.743598	-0.820406	C	1.676341	0.493398	-0.071041
C	1.165825	1.931093	0.673052	C	1.613559	-0.943735	-0.404930
C	1.096276	0.496524	1.186032	C	0.885636	-0.430433	0.873066
O	1.180326	0.385785	-1.169214	C	-0.579164	-0.401113	0.869653
H	2.607034	1.887915	-0.990755	H	-0.932366	-0.883615	2.916732
H	0.219887	2.470207	0.798204	H	0.989097	-1.297969	-1.219931
H	0.977058	2.402948	-1.493837	H	1.350506	-0.663450	1.829921
H	1.938604	2.496948	1.204051	H	-1.073677	-0.163357	-0.071836
H	1.581688	0.226840	2.119345	O	2.974965	0.842037	0.351447
C	-0.131808	-0.389964	0.790329	C	3.728105	-0.365422	0.571423
O	1.829503	-1.597840	-0.082487	H	4.755615	-0.174177	0.249999
C	3.238697	-1.461024	-0.286221	H	3.738406	-0.591388	1.645506
H	3.642929	-2.475124	-0.296936	C	3.022630	-1.485918	-0.231085
H	3.699441	-0.891154	0.533087	H	3.479818	-1.613728	-1.219442
H	3.448880	-0.970572	-1.243056	H	3.068243	-2.448562	0.290411
C	-1.373560	0.177665	0.251989	O	1.062414	1.451538	-0.828069
H	-1.295072	0.941538	-0.518920	C	0.766224	2.665914	-0.122782
C	-2.606358	-0.201366	0.632391	H	0.227400	3.299106	-0.829931
H	-2.769773	-0.970837	1.382242	H	1.688580	3.162626	0.195599
H	-0.254066	-1.246067	1.450831	H	0.131834	2.461860	0.748969
C	-3.806743	0.415127	0.033082	C	-2.823960	-0.583553	1.848131
O	-3.821493	1.305443	-0.799873	O	-3.473538	-0.323162	0.849239
O	-4.938047	-0.141148	0.538953	O	-3.397913	-0.867250	3.047423
C	-6.175335	0.380989	0.027235	C	-4.834462	-0.845123	3.073771
H	-6.237197	0.226152	-1.053592	H	-5.241015	-1.583294	2.376698
H	-6.256681	1.450359	0.241480	H	-5.206720	0.146759	2.802362
H	-6.959377	-0.175929	0.541616	H	-5.109196	-1.092191	4.099949

B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -690.519472388 B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -690.522322654

B3LYP/6-31+G(d) SCF energy:	-690.346799086	B3LYP/6-31+G(d) SCF energy:	-690.349655089
No imaginary frequency		No imaginary frequency	
Zero-point correction:	0.231241	Zero-point correction:	0.231352
Enthalpy correction:	0.254872	Enthalpy correction:	0.254932
Free energy correction:	0.170696	Free energy correction:	0.171406

Cyclopropane syn-3-232.out

O	1.650642	-0.489176	-0.410405
C	2.511437	-0.461833	1.936007
C	0.308480	-1.425576	1.373871
C	0.998215	-0.353152	2.208481
C	0.804828	-1.523200	-0.020033
C	2.817746	-0.308547	0.428137
H	2.856554	-1.440941	2.290816
H	0.092270	-2.365910	1.876102
H	0.635152	0.650068	1.959786
H	3.149260	0.706533	0.192302
H	3.070096	0.295427	2.499201
H	0.791882	-0.506773	3.272972
H	3.600058	-1.008192	0.109114
O	1.105361	-2.779566	-0.528983
C	0.982601	-2.877061	-1.952056
H	-0.043608	-2.650473	-2.271092
H	1.226427	-3.910152	-2.208402
H	1.678090	-2.195423	-2.454016
C	-0.649905	-1.122002	0.183650
H	-1.359276	-1.928055	0.007096
C	-1.141667	0.225548	-0.129465
H	-0.429430	1.043823	-0.075603
C	-2.407964	0.490136	-0.503289
H	-3.154082	-0.296219	-0.585589
C	-2.924062	1.829232	-0.840198
O	-4.074653	2.043199	-1.185456
O	-1.995974	2.815037	-0.729195
C	-2.450702	4.138830	-1.053419
H	-3.264638	4.438743	-0.387357
H	-2.800590	4.181272	-2.088645
H	-1.582448	4.784401	-0.914533

Cyclopropane anti-3-232.out

C	-1.484923	0.706886	0.228677
C	-3.710311	0.230755	-0.479449
C	-2.553670	-1.608323	0.783628
C	-3.482478	-1.276507	-0.400403
C	-1.439200	-0.584956	0.956501
O	-2.466162	0.900297	-0.747771
H	-4.148120	0.617800	0.453125
H	-3.148156	-1.602312	1.707706
H	-3.045188	-1.610813	-1.350251
H	-4.364838	0.503475	-1.311275
H	-2.138358	-2.619523	0.684838
H	-4.440308	-1.799382	-0.285784
H	-1.025253	-0.517499	1.960525
C	-0.390288	-0.296096	-0.153156
H	-0.556787	-0.794038	-1.106698
O	-1.165878	1.844034	0.950717
C	-0.650042	2.921708	0.159354
H	-0.408184	3.721427	0.862138
H	-1.398733	3.270553	-0.559626
H	0.258397	2.613190	-0.374093
C	1.008207	-0.097826	0.236420
H	1.195928	0.441203	1.164683
C	2.070823	-0.535083	-0.465815
H	1.960118	-1.081415	-1.398763
C	3.445201	-0.291848	0.008680
O	3.765894	0.306659	1.022018
O	4.354115	-0.832746	-0.845899
C	5.733526	-0.659244	-0.483405
H	5.936106	-1.125387	0.485034
H	5.984082	0.403937	-0.428371
H	6.304465	-1.148928	-1.273275

B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -729.846810327 B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -729.853215594-----
B3LYP/6-31+G(d) SCF energy: -729.664299266 B3LYP/6-31+G(d) SCF energy: -729.670917263
No imaginary frequency
Zero-point correction: 0.260755 Zero-point correction: 0.260548
Enthalpy correction: 0.286191 Enthalpy correction: 0.285873
Free energy correction: 0.198118 Free energy correction: 0.198628

Cyclopropane *syn*-3-233.out

C	1.924977	1.021982	2.112120
C	0.176752	1.513002	0.579275
O	0.633906	0.656918	1.576528
C	0.818692	1.478907	-0.760318
C	3.089295	0.440003	1.311309
H	1.930521	0.617886	3.129397
H	1.992348	2.115568	2.178257
H	4.009986	0.657176	1.873116
H	0.790964	2.431369	-1.286971
H	2.986747	-0.654174	1.291491
C	3.241722	0.965071	-0.126653
H	4.152948	0.528636	-0.557813
H	3.397744	2.053977	-0.111056
C	2.049295	0.626656	-1.042264
H	2.334379	0.779250	-2.091026
H	1.819566	-0.440374	-0.945184
O	-0.236732	2.767668	1.025254
C	-1.362546	2.731744	1.907793
H	-1.127712	2.181914	2.825907
H	-2.228313	2.265288	1.418779
H	-1.593489	3.771871	2.147519
C	-0.606915	0.870615	-0.552785
H	-1.404209	1.492354	-0.955062
C	-0.857747	-0.574563	-0.596409
H	-0.150744	-1.231642	-0.095653
C	-1.923565	-1.137876	-1.194665
H	-2.681411	-0.546221	-1.701779
C	-2.112666	-2.600834	-1.188019
O	-1.367688	-3.424979	-0.685187
O	-3.258406	-2.941793	-1.836056
C	-3.547950	-4.347780	-1.896313
H	-3.651407	-4.760522	-0.888798
H	-2.750044	-4.880577	-2.421357
H	-4.488298	-4.426821	-2.443274

Cyclopropane *anti*-3-233.out

C	1.928254	1.028454	2.130658
C	0.157731	1.553227	0.636815
O	0.628140	0.673673	1.609988
C	0.783762	1.549434	-0.709915
C	3.077627	0.447353	1.307279
H	1.948101	0.615947	3.144523
H	2.002306	2.121016	2.205396
H	4.008571	0.653695	1.856019
H	0.756768	2.512973	-1.216769
H	2.966995	-0.646012	1.279856
C	3.210655	0.981938	-0.129177
H	4.103767	0.531317	-0.583143
H	3.388624	2.067206	-0.108712
C	1.991155	0.676132	-1.020652
H	2.257027	0.818113	-2.076009
H	1.726881	-0.383492	-0.909637
O	-0.246908	2.796766	1.112957
C	-1.334062	2.746682	2.045183
H	-1.052481	2.194037	2.948179
H	-2.217065	2.278118	1.592332
H	-1.560040	3.784149	2.299774
C	-0.616381	0.901056	-0.498393
H	-0.612425	-0.187190	-0.481888
C	-1.804780	1.535741	-1.077622
H	-1.845000	2.624412	-1.069713
C	-2.838017	0.869464	-1.625914
H	-2.865915	-0.216011	-1.670664
C	-3.990016	1.593278	-2.194827
O	-4.138638	2.803403	-2.229900
O	-4.906926	0.723677	-2.695992
C	-6.078362	1.317194	-3.279200
H	-5.802932	1.963109	-4.117678
H	-6.618919	1.908252	-2.534484
H	-6.687300	0.479767	-3.622012

B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -769.177435156 B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -769.179277805

B3LYP/6-31+G(d) SCF energy:	-768.985242787	B3LYP/6-31+G(d) SCF energy:	-768.987228963
No imaginary frequency		No imaginary frequency	
Zero-point correction:	0.289709	Zero-point correction:	0.289624
Enthalpy correction:	0.316815	Enthalpy correction:	0.316725
Free energy correction:	0.225614	Free energy correction:	0.225908

ÉT-3-4a.out

C	1.090380	0.268162	-0.027811
C	-1.717072	0.220009	-0.380586
C	-1.699534	0.133307	1.102515
C	-0.518325	0.745957	1.807994
C	0.745930	0.652388	1.298223
H	-2.622593	0.633835	1.441174
H	-0.704139	1.156475	2.796026
H	1.574066	0.839147	1.985726
O	-2.072472	-0.877078	-1.017871
C	-2.402197	-1.920480	-0.025519
H	-3.493357	-1.994511	-0.022145
H	-1.966519	-2.845446	-0.404776
C	-1.809165	-1.413599	1.291964
H	-2.429460	-1.676711	2.152254
H	-0.803276	-1.811055	1.443796
O	-1.642925	1.341257	-1.038700
C	-1.634415	1.304513	-2.489935
H	-1.524498	2.344458	-2.792270
H	-2.572587	0.884678	-2.859115
H	-0.784628	0.707494	-2.831194
H	0.545332	0.636717	-0.882920
C	2.378805	-0.295544	-0.312963
O	3.250044	-0.626149	0.492312
O	2.577600	-0.453805	-1.678570
C	3.838753	-1.011197	-2.050770
H	3.978492	-2.002110	-1.605709
H	4.664005	-0.366324	-1.730859
H	3.818498	-1.084945	-3.140848

ÉT-3-4b.out

C	2.795615	0.673702	0.809393
C	-0.078196	1.314713	0.410690
C	-0.048023	0.744226	1.807797
C	1.131641	1.206980	2.607460
C	2.401364	1.157788	2.072421
H	-0.977569	1.093751	2.285053
H	0.941599	1.607474	3.595750
H	3.208691	1.567914	2.679575
O	-0.399971	0.498455	-0.538656
C	-0.633073	-0.870427	0.024875
H	-1.701338	-1.047372	-0.116393
H	-0.053606	-1.537357	-0.613757
C	-0.172146	-0.790085	1.481374
H	-0.880163	-1.279130	2.154301
H	0.808537	-1.252053	1.608564
O	0.124043	2.549091	0.148988
C	0.245041	2.987712	-1.238388
H	0.428721	4.057549	-1.168770
H	-0.680481	2.775422	-1.776429
H	1.096863	2.470346	-1.684121
H	2.132580	0.095854	0.170339
C	4.137150	0.812306	0.338571
O	5.092561	1.358460	0.894240
O	4.296428	0.233183	-0.923166
C	5.615856	0.303860	-1.460693
H	6.334743	-0.211799	-0.814763
H	5.941613	1.343164	-1.579628
H	5.565107	-0.189351	-2.435142

B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -690.477827303 B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -690.479662287

B3LYP/6-31+G(d) SCF energy:	-690.302711109	B3LYP/6-31+G(d) SCF energy:	-690.304163103
1 imaginary frequency:	-124 cm-1	1 imaginary frequency:	-270 cm-1
Zero-point correction:	0.229556	Zero-point correction:	0.229076
Enthalpy correction:	0.252752	Enthalpy correction:	0.252672
Free energy correction:	0.170946	Free energy correction:	0.169269

ET-3-5a.out

C	2.858928	0.313098	0.703058
C	0.321991	1.531223	0.202215
C	0.166015	1.311567	1.668276
C	1.468939	1.443699	2.433600
C	2.623329	0.860001	1.993257
H	-0.491576	2.142715	1.976569
H	1.416650	1.946443	3.394710
H	3.435011	0.759785	2.716952
C	-0.529026	-0.040104	1.982049
H	-1.039435	0.048619	2.946389
H	0.256354	-0.794272	2.097972
O	-0.199750	0.801045	-0.756256
C	-0.738657	-0.522982	-0.436450
H	-1.357919	-0.763819	-1.301407
H	0.126445	-1.195552	-0.392189
C	-1.495158	-0.483659	0.877643
H	-2.356739	0.192795	0.790030
H	-1.889642	-1.486084	1.086296
O	0.890410	2.643596	-0.186572
C	1.076118	2.908472	-1.598407
H	1.623874	3.848879	-1.629208
H	0.107657	3.003900	-2.095360
H	1.660721	2.105025	-2.051706
H	2.461903	0.770961	-0.193117
C	3.881141	-0.667480	0.487793
O	4.592812	-1.215330	1.330816
O	4.018251	-0.974638	-0.862800
C	5.022812	-1.942127	-1.168110
H	4.826372	-2.890466	-0.656413
H	6.015607	-1.586836	-0.872109
H	4.979941	-2.080415	-2.251401

ET-3-5b.out

C	1.801998	-0.338284	-0.081244
C	-0.935228	0.713658	0.414069
C	-0.947598	-0.609953	1.152478
C	0.347980	-0.800589	1.906651
C	1.560296	-0.642458	1.274380
H	-1.760819	-0.474043	1.885560
H	0.279924	-0.981214	2.972833
H	2.454234	-0.734378	1.891859
C	-1.331069	-1.773422	0.199903
H	-1.753534	-2.578995	0.807634
H	-0.413368	-2.163615	-0.252384
O	-1.310425	0.917759	-0.809217
C	-1.706827	-0.202400	-1.692089
H	-2.396496	0.270212	-2.392520
H	-0.790891	-0.492880	-2.214031
C	-2.311793	-1.339456	-0.894679
H	-3.274573	-1.023244	-0.468770
H	-2.522350	-2.163418	-1.587913
O	-0.588814	1.761418	1.076399
C	-0.413769	3.038941	0.400294
H	-0.068017	3.710857	1.183057
H	-1.364786	3.373862	-0.018746
H	0.342758	2.919523	-0.377265
H	1.014912	-0.377418	-0.830003
C	3.116207	-0.102583	-0.582470
O	4.182144	-0.071771	0.037308
O	3.102222	0.120946	-1.964088
C	4.380067	0.352711	-2.552965
H	5.045385	-0.505441	-2.408067
H	4.861039	1.238852	-2.123974
H	4.191508	0.505756	-3.619159

B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -729.804367822 B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -729.804181572

B3LYP/6-31+G(d) SCF energy:	-729.619587492	B3LYP/6-31+G(d) SCF energy:	-729.619097874
1 imaginary frequency:	-75 cm ⁻¹	1 imaginary frequency:	-417 cm ⁻¹
Zero-point correction:	0.258779	Zero-point correction:	0.258197
Enthalpy correction:	0.283617	Enthalpy correction:	0.283493
Free energy correction:	0.198402	Free energy correction:	0.196876

ET-3-6a.out

C	0.378962	2.244105	-2.664548
O	-1.212981	0.971031	-0.165105
C	0.322735	-0.216341	-1.742107
C	-0.859765	-0.082063	-0.814309
C	0.136932	0.752920	-2.951786
C	-0.441514	2.235696	-0.212579
H	-0.862046	0.608344	-3.387766
H	-0.949872	2.832872	0.544871
H	0.239227	2.799165	-3.601240
H	0.854282	0.423702	-3.712596
H	1.423934	2.391508	-2.371347
H	0.576016	1.990267	0.096599
C	-0.525506	2.873661	-1.591728
H	-1.576365	2.879455	-1.915671
H	-0.241157	3.926948	-1.462841
C	0.990042	-1.312252	1.045646
H	0.216678	-1.919507	0.587646
H	0.218815	-1.240515	-2.137571
C	1.619318	0.005943	-0.991885
H	2.392856	0.557691	-1.516063
C	1.843281	-0.498178	0.270079
H	2.774671	-0.201185	0.755921
O	-1.671323	-1.089629	-0.741319
C	-2.732272	-1.102836	0.258611
H	-3.234660	-2.055912	0.106095
H	-3.411039	-0.264434	0.095016
H	-2.268421	-1.054975	1.246600
C	1.252607	-1.553405	2.427614
O	2.140162	-1.071013	3.136679
O	0.329668	-2.449847	2.974010
C	0.538258	-2.775424	4.346788
H	-0.259633	-3.475370	4.609461
H	0.482756	-1.883361	4.980591
H	1.515557	-3.246663	4.498039

ET-3-6b.out

C	0.483745	-3.279064	0.484755
O	1.481306	-0.630324	-0.587128
C	-0.889688	-1.527267	-0.862541
C	0.356927	-0.737856	-1.221319
C	-0.782845	-2.408647	0.412260
C	1.696159	-1.030813	0.817233
H	-1.666324	-3.054043	0.375112
H	2.653831	-0.562450	1.045742
H	0.689564	-3.684850	-0.516233
H	-0.912629	-1.793787	1.309612
H	0.301960	-4.150346	1.124171
H	0.920024	-0.543620	1.405970
C	1.736306	-2.536718	1.006642
H	2.646930	-2.946034	0.553085
H	1.838968	-2.681736	2.090958
C	-1.146178	1.300909	0.330949
H	-0.342125	0.756590	0.814624
H	-0.945482	-2.230958	-1.711974
C	-2.106660	-0.629476	-0.954305
H	-2.928794	-1.003078	-1.554760
C	-2.134682	0.640217	-0.429554
H	-3.019431	1.238442	-0.651451
O	0.336767	-0.178663	-2.384521
C	1.392395	0.739938	-2.783373
H	2.340445	0.205299	-2.869647
H	1.453671	1.541499	-2.045100
H	1.064751	1.120540	-3.748720
C	-1.253759	2.678640	0.678300
O	-2.116686	3.492940	0.339290
O	-0.199054	3.080150	1.507555
C	-0.239345	4.444125	1.920716
H	0.643941	4.589624	2.548805
H	-1.147637	4.658654	2.494497
H	-0.206469	5.122167	1.060553

B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -769.128831795 B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -769.117625436

B3LYP/6-31+G(d) SCF energy:	-768.933812408	B3LYP/6-31+G(d) SCF energy:	-768.922660640
1 imaginary frequency:	-377 cm-1	1 imaginary frequency:	-527 cm-1
Zero-point correction:	0.287639	Zero-point correction:	0.286989
Enthalpy correction:	0.314553	Enthalpy correction:	0.314326
Free energy correction:	0.224744	Free energy correction:	0.222858

Cyclopentene 3-4a.out

C	1.245472	0.396968	0.775960
C	-0.040259	0.387643	-0.133617
C	-1.183323	-0.272528	0.717966
C	-0.524092	-0.567308	2.037172
C	0.770729	-0.232888	2.062141
H	1.581548	1.429490	0.925576
H	-2.032757	0.412895	0.824666
H	-1.057076	-1.031328	2.863645
H	1.442883	-0.398965	2.898895
O	0.158415	-0.446804	-1.243361
C	-1.062986	-1.151770	-1.512966
H	-1.749044	-0.503478	-2.075905
H	-0.803786	-2.018083	-2.126243
C	-1.611530	-1.501895	-0.126143
H	-2.694987	-1.661539	-0.127155
H	-1.126286	-2.408619	0.250625
O	-0.376968	1.663381	-0.661208
C	-0.679712	2.706557	0.251919
H	-0.910826	3.581353	-0.360441
H	0.170498	2.949441	0.904502
H	-1.550426	2.473043	0.880535
C	2.408627	-0.353818	0.139310
O	2.730360	-1.495997	0.393081
O	3.061649	0.432226	-0.740820
C	4.126998	-0.195996	-1.475727
H	3.737814	-1.035431	-2.057991
H	4.902208	-0.555421	-0.793365
H	4.520200	0.579598	-2.133663

Cyclopentene 3-4b.out

C	-0.999060	0.704865	-0.811184
C	-0.078732	-0.324053	-0.067197
C	0.680834	0.475025	1.049670
C	0.408753	1.910912	0.671314
C	-0.471087	2.035451	-0.326957
H	0.288300	0.244430	2.047399
H	0.896465	2.741871	1.176099
H	-0.810697	2.977220	-0.749593
O	0.935149	-0.795378	-0.954274
C	2.228068	-0.280362	-0.604554
H	2.965992	-1.048880	-0.854197
H	2.438426	0.616949	-1.202644
C	2.151704	0.045286	0.889854
H	2.360647	-0.847608	1.490106
H	2.861000	0.825807	1.186060
O	-0.879501	-1.397044	0.343791
C	-0.224257	-2.480089	0.993767
H	-0.994270	-3.235750	1.163597
H	0.195001	-2.175109	1.963582
H	0.567222	-2.899213	0.363270
H	-0.876916	0.561368	-1.888736
C	-2.489648	0.505874	-0.541862
O	-3.280989	0.092038	-1.363388
O	-2.838188	0.868502	0.710917
C	-4.216122	0.656534	1.062841
H	-4.465811	-0.405438	0.988117
H	-4.872463	1.228989	0.401582
H	-4.308631	1.003456	2.092733

B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -690.549741891 B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -690.552511912

B3LYP/6-31+G(d) SCF energy:	-690.376350888	B3LYP/6-31+G(d) SCF energy:	-690.379242711
No imaginary frequency		No imaginary frequency	
Zero-point correction:	0.232938	Zero-point correction:	0.232992
Enthalpy correction:	0.255485	Enthalpy correction:	0.255494
Free energy correction:	0.174999	Free energy correction:	0.175704

Cyclopentane 3-5a.out

C	1.342143	-0.180974	0.436709
C	-0.051586	0.283065	-0.121895
C	-1.022472	0.082563	1.093628
C	-0.335450	-1.024720	1.862340
C	0.945856	-1.167265	1.510453
H	1.852805	0.683858	0.882862
H	-0.997970	0.995827	1.707421
H	-0.840603	-1.602676	2.632791
H	1.650878	-1.879326	1.926007
C	-2.488195	-0.156360	0.683188
H	-2.934317	0.805334	0.394683
H	-3.053955	-0.516363	1.552853
O	-0.332876	-0.603999	-1.172486
C	-1.694249	-0.663414	-1.621174
H	-2.002403	0.320676	-2.000524
H	-1.678014	-1.368704	-2.456496
C	-2.605634	-1.131912	-0.493410
H	-3.643292	-1.185995	-0.848305
H	-2.306835	-2.143344	-0.188815
O	-0.114606	1.581956	-0.688376
C	0.401566	2.684019	0.038853
H	0.096712	3.576784	-0.513385
H	1.498637	2.658008	0.086814
H	-0.002956	2.746563	1.058967
C	2.274121	-0.745775	-0.622003
O	2.602771	-1.909062	-0.721236
O	2.736553	0.234413	-1.428787
C	3.589678	-0.189943	-2.506702
H	3.059262	-0.894960	-3.152173
H	4.492559	-0.666518	-2.114709
H	3.839508	0.719954	-3.053414

Cyclopentane 3-5b.out

C	1.239017	-1.012723	-0.582320
C	0.148479	0.074374	-0.280518
C	-0.523112	-0.385716	1.058512
C	-0.253731	-1.875950	1.033346
C	0.706618	-2.216001	0.169770
H	0.039180	0.032927	1.902719
H	-0.776906	-2.567782	1.689717
H	1.095044	-3.218156	0.012366
C	-1.999059	0.036935	1.209097
H	-2.039420	1.088103	1.526817
H	-2.459990	-0.546505	2.017289
O	-0.732195	-0.066872	-1.377686
C	-2.015238	0.550396	-1.229026
H	-1.890211	1.628596	-1.050310
H	-2.506239	0.417914	-2.197154
C	-2.789798	-0.113859	-0.096315
H	-3.784444	0.340979	0.001447
H	-2.934589	-1.174373	-0.340463
O	0.644743	1.402939	-0.332655
C	0.858033	2.161466	0.856249
H	1.262090	3.118330	0.514991
H	1.581675	1.685318	1.525601
H	-0.081464	2.351055	1.392560
H	1.285249	-1.171495	-1.663107
C	2.624448	-0.618701	-0.091954
O	2.901098	-0.282674	1.043653
O	3.541941	-0.713448	-1.077449
C	4.895149	-0.377643	-0.716243
H	5.248564	-1.031296	0.085743
H	4.951955	0.663018	-0.386331
H	5.480643	-0.526595	-1.623861

B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -729.873251427 B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -729.872140288-----
B3LYP/6-31+G(d) SCF energy: -729.689904315 B3LYP/6-31+G(d) SCF energy: -729.689108655
No imaginary frequency
Zero-point correction: 0.261862 Zero-point correction: 0.262342
Enthalpy correction: 0.286132 Enthalpy correction: 0.286438
Free energy correction: 0.202795 Free energy correction: 0.203737

Cyclopentene 3-6a.out

C	0.310749	2.332828	-2.121750
O	-0.880070	0.555551	0.178108
C	0.315364	-0.279856	-1.887357
C	-0.367336	-0.570085	-0.505579
C	-0.162196	0.971096	-2.652737
C	-0.087974	1.747944	0.345885
H	-1.259095	0.948123	-2.699442
H	-0.430019	2.169459	1.296630
H	0.076683	3.098640	-2.873881
H	0.189905	0.863913	-3.688406
H	1.406057	2.326952	-2.022583
H	0.971258	1.500593	0.458527
C	-0.314216	2.747243	-0.784524
H	-1.396383	2.896599	-0.904053
H	0.106520	3.713414	-0.468754
C	0.775979	-1.318684	0.331280
H	0.577605	-2.394007	0.233849
H	0.030751	-1.140242	-2.510353
C	1.790929	-0.382770	-1.591058
H	2.553882	-0.072979	-2.301161
C	2.041423	-0.942112	-0.403739
H	3.026240	-1.143728	0.006930
O	-1.464830	-1.396292	-0.795930
C	-2.372151	-1.712940	0.261974
H	-3.142795	-2.335996	-0.198363
H	-2.827201	-0.808683	0.677181
H	-1.875360	-2.273915	1.061197
C	0.837052	-0.999436	1.815647
O	1.536272	-0.143976	2.321964
O	0.034661	-1.811644	2.540830
C	0.010659	-1.572294	3.960267
H	-0.682919	-2.309713	4.365661
H	-0.338369	-0.557375	4.168163
H	1.008927	-1.705628	4.385577

Cyclopentene 3-6b.out

C	0.758626	-3.163570	-0.040357
O	1.192934	-0.289952	-0.010578
C	-0.955777	-1.388758	-0.844632
C	-0.096879	-0.100558	-0.552579
C	-0.694865	-2.658655	0.002732
C	1.355885	-1.004479	1.215397
H	-1.359869	-3.434332	-0.400057
H	2.172835	-0.504378	1.747179
H	1.154657	-3.008817	-1.051974
H	-1.020613	-2.505943	1.041289
H	0.780330	-4.246976	0.133330
H	0.459629	-0.906644	1.838954
C	1.687155	-2.480074	0.984231
H	2.729769	-2.578253	0.656681
H	1.614871	-2.985998	1.958430
C	-1.057395	0.789388	0.361599
H	-0.848955	0.550267	1.411788
H	-0.750171	-1.652608	-1.890279
C	-2.366290	-0.882079	-0.674496
H	-3.229095	-1.442168	-1.026507
C	-2.426215	0.286275	-0.031322
H	-3.331062	0.838701	0.201676
O	0.087400	0.477105	-1.821623
C	1.140873	1.424797	-2.002658
H	2.116655	0.928892	-2.013261
H	1.148483	2.200454	-1.230859
H	0.945191	1.886078	-2.973412
C	-0.909380	2.291647	0.234174
O	-1.564353	3.009623	-0.492475
O	0.041930	2.765152	1.079815
C	0.259126	4.186884	1.046782
H	1.033385	4.378990	1.790342
H	-0.661665	4.719610	1.299444
H	0.592852	4.500379	0.053224

B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -769.194454743 B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -769.185092973

B3LYP/6-31+G(d) SCF energy:	-769.001537062	B3LYP/6-31+G(d) SCF energy:	-768.992087203
No imaginary frequency		No imaginary frequency	
Zero-point correction:	0.290802	Zero-point correction:	0.290605
Enthalpy correction:	0.317035	Enthalpy correction:	0.316999
Free energy correction:	0.229833	Free energy correction:	0.228937

Free carbene 3-245.out

C	-4.254187	0.138441	0.259137
C	-2.346129	-1.192591	-0.008674
C	0.130494	-1.297399	0.535164
C	-1.030137	-0.423878	0.014368
C	1.423793	-0.541456	0.629675
O	-3.389280	-0.383572	-0.597367
H	-2.661999	-1.485437	0.997676
H	-0.136232	-1.678301	1.533938
H	-1.148921	0.462138	0.651753
H	-2.276315	-2.083223	-0.641398
H	0.259024	-2.174456	-0.113259
H	-0.800908	-0.064649	-0.996418
H	1.422758	0.333849	1.282770
C	2.559897	-0.856436	-0.026115
H	2.560493	-1.728345	-0.678625
O	-5.091136	0.853960	-0.475897
C	-6.141951	1.518951	0.245714
H	-6.050646	2.591306	0.054960
H	-6.051571	1.306304	1.313678
H	-7.096273	1.153777	-0.142445
C	3.780017	-0.084682	0.104824
H	3.732091	0.780990	0.763810
C	4.972664	-0.315921	-0.498863
C	6.062124	0.650716	-0.180302
O	5.971657	1.612414	0.564993
O	7.214093	0.342325	-0.830016
C	8.324219	1.222425	-0.587035
H	8.582083	1.227566	0.475592
H	8.079752	2.240859	-0.901362
H	9.146131	0.821910	-1.181789
C	5.274587	-1.449068	-1.446910
H	6.095455	-2.070900	-1.070398
H	5.593552	-1.071199	-2.425632
H	4.405442	-2.093186	-1.599949

ET-3-197a strans.out

C	-1.256781	0.875938	0.591176
C	-3.136515	0.175265	-0.612325
C	-2.054915	-1.690097	0.745150
C	-2.789627	-1.307241	-0.550339
C	-0.691278	-1.029671	0.896773
O	-1.960632	1.028840	-0.534711
H	-3.804813	0.459059	0.208498
H	-2.678390	-1.411526	1.604219
H	-2.197784	-1.585328	-1.431213
H	-3.603567	0.444720	-1.562362
H	-1.923421	-2.780140	0.781212
H	-3.732701	-1.865734	-0.619185
H	-0.365205	-0.898431	1.926348
C	0.317177	-1.203299	-0.051988
H	0.037869	-1.490507	-1.063226
O	-0.284708	1.754517	0.692922
C	0.077599	2.626592	-0.412729
H	0.916338	3.214911	-0.042216
H	-0.761835	3.271011	-0.683073
H	0.380670	2.020069	-1.270522
C	1.682331	-0.909158	0.229933
H	1.904075	-0.580013	1.244860
C	2.762416	-0.997546	-0.609472
C	4.072729	-0.649334	-0.028653
O	4.289445	-0.281801	1.118931
O	5.083036	-0.777755	-0.940747
C	6.396922	-0.462769	-0.460696
H	6.671982	-1.119949	0.369550
H	6.445565	0.576174	-0.121365
H	7.062530	-0.620269	-1.311157
C	2.701377	-1.436768	-2.051624
H	3.120345	-0.675681	-2.721844
H	1.674183	-1.636794	-2.368776
H	3.286136	-2.350450	-2.218663

B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -769.148530769 B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -769.124247185

B3LYP/6-31+G(d) SCF energy:	-768.955201002	B3LYP/6-31+G(d) SCF energy:	-768.930892235
No imaginary frequency		1 imaginary frequency:	-339 cm ⁻¹
Zero-point correction:	0.285037	Zero-point correction:	0.285668
Enthalpy correction:	0.315402	Enthalpy correction:	0.313793
Free energy correction:	0.211660	Free energy correction:	0.219713

Cyclopropane anti-3-197a.out

ET-3-198a.out

C	-1.468983	0.697243	0.211322	C	3.200500	0.682401	0.615555
C	-3.743387	0.309848	-0.389403	C	0.261402	1.195523	0.164240
C	-2.597246	-1.579493	0.807165	C	0.159835	1.115420	1.666004
C	-3.570212	-1.205706	-0.327901	C	1.468644	1.460687	2.345552
C	-1.435834	-0.601760	0.927231	C	2.716963	1.272725	1.843797
O	-2.489846	0.933350	-0.715891	H	-0.550970	1.933485	1.893745
H	-4.120581	0.706752	0.565387	H	1.352550	1.909921	3.329259
H	-3.144755	-1.554540	1.759634	H	3.506453	1.719640	2.459678
H	-3.193729	-1.551080	-1.299730	C	-0.493966	-0.208066	2.140331
H	-4.427579	0.612009	-1.186605	H	-0.934075	-0.031256	3.127675
H	-2.228322	-2.606117	0.684997	H	0.294613	-0.956638	2.235592
H	-4.540733	-1.692134	-0.167828	O	-0.261247	0.361454	-0.667757
H	-0.970001	-0.557020	1.909534	C	-0.925989	-0.890588	-0.212096
C	-0.432223	-0.341890	-0.231101	H	-1.644549	-1.078813	-1.011610
H	-0.680535	-0.818954	-1.174995	H	-0.125776	-1.630898	-0.196834
O	-1.078999	1.817116	0.925182	C	-1.558548	-0.691437	1.149781
C	-0.554301	2.878819	0.119023	H	-2.394872	0.019807	1.079794
H	-0.248126	3.662016	0.815394	H	-1.980479	-1.653493	1.466241
H	-1.318819	3.264829	-0.563687	O	0.690125	2.312922	-0.335555
H	0.316115	2.537006	-0.455772	C	0.904690	2.422792	-1.767293
C	0.988228	-0.192320	0.103387	H	1.301556	3.426670	-1.906505
H	1.204754	0.325856	1.036136	H	-0.038589	2.294159	-2.301743
C	2.053986	-0.624658	-0.608536	H	1.634893	1.667492	-2.066725
C	3.391110	-0.335002	-0.017028	C	2.728707	-0.550308	0.120371
O	3.603395	0.255582	1.029379	O	1.822554	-1.292366	0.577970
O	4.398883	-0.815127	-0.792930	O	3.406538	-0.980356	-1.029515
C	5.729354	-0.583246	-0.302499	C	3.114819	-2.301820	-1.467404
H	5.866176	-1.059890	0.672205	H	2.071890	-2.401821	-1.793049
H	5.919777	0.489245	-0.205875	H	3.302795	-3.037755	-0.678037
H	6.393135	-1.027532	-1.045438	H	3.781958	-2.483570	-2.314636
C	1.996193	-1.361664	-1.924497	C	4.444171	1.330309	0.032736
H	2.529048	-0.813098	-2.710248	H	5.118181	1.662459	0.838450
H	0.966288	-1.511687	-2.257732	H	4.223667	2.232278	-0.564147
H	2.475473	-2.345163	-1.850695	H	5.000959	0.645139	-0.611164

B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -769.178020602 B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -769.128302323

B3LYP/6-31+G(d) SCF energy:	-768.986235511	B3LYP/6-31+G(d) SCF energy:	-768.933908583
No imaginary frequency		1 imaginary frequency:	-132 cm ⁻¹
Zero-point correction:	0.288740	Zero-point correction:	0.287053
Enthalpy correction:	0.316426	Enthalpy correction:	0.314040
Free energy correction:	0.223800	Free energy correction:	0.225108

ET-3-198b.out

C	1.730649	-0.837633	-0.301577
C	-0.665578	0.888440	0.489726
C	-0.883499	-0.431884	1.159427
C	0.398330	-0.933089	1.823226
C	1.532501	-1.125276	1.123973
H	-1.600193	-0.197172	1.963466
H	0.340617	-1.165911	2.884916
H	2.342143	-1.643152	1.657718
C	-1.507535	-1.492813	0.213291
H	-2.156076	-2.149521	0.803636
H	-0.699689	-2.106815	-0.189355
O	-1.009103	1.210362	-0.726956
C	-1.381825	0.140336	-1.655256
H	-1.867399	0.670397	-2.475510
H	-0.436849	-0.305911	-1.984899
C	-2.279576	-0.862087	-0.951664
H	-3.195668	-0.359630	-0.610646
H	-2.582740	-1.631998	-1.671763
O	-0.296498	1.859802	1.261735
C	-0.090209	3.202743	0.734284
H	0.244334	3.775731	1.597332
H	-1.037728	3.589501	0.350558
H	0.686788	3.158369	-0.026090
C	2.089610	0.464964	-0.730357
O	2.197602	1.512733	-0.061478
O	2.328408	0.531090	-2.113107
C	2.843555	1.769523	-2.590758
H	3.769849	2.042817	-2.074070
H	2.122112	2.585195	-2.461376
H	3.039126	1.615326	-3.655575
C	2.096548	-2.057731	-1.131151
H	2.962223	-2.591072	-0.696729
H	2.360246	-1.784110	-2.155202
H	1.283521	-2.800222	-1.178471

B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -769.120981144

B3LYP/6-31+G(d) SCF energy: -768.926736857
 1 imaginary frequency: -90 cm-1
 Zero-point correction: 0.287051
 Enthalpy correction: 0.313955
 Free energy correction: 0.225458

ET-3-202a.out

C	-1.000123	2.137242	1.047460
C	0.963362	0.000652	-0.645703
C	-0.522353	-0.693327	0.189259
C	-0.599470	-0.299649	1.559226
C	-0.826965	1.049250	1.872224
H	-1.165620	2.135913	-0.022552
H	-1.266278	-0.193918	-0.434012
H	-0.326282	-0.985862	2.355229
C	-0.752460	1.571793	3.270625
O	-0.563284	0.967857	4.302205
C	-1.105509	3.378161	1.883449
H	-2.087855	3.867948	1.822600
H	-0.338463	4.135073	1.672978
O	-0.920848	2.932655	3.242105
C	-0.546153	-2.218822	-0.057357
H	-1.602006	-2.506481	0.043082
H	-0.012995	-2.715249	0.763084
C	-0.014932	-2.778555	-1.388956
H	-0.324110	-3.829078	-1.457130
H	1.080833	-2.787087	-1.382574
O	1.152638	-0.394989	-1.899998
C	-0.015956	-0.588129	-2.734389
H	-0.783960	0.128984	-2.436266
C	-0.493063	-2.053702	-2.658883
H	-0.117871	-2.601872	-3.530990
O	2.150580	0.011512	-0.077037
C	2.334921	0.571546	1.237473
H	1.806532	1.524521	1.312586
H	3.411423	0.714302	1.331441
H	1.965239	-0.123184	1.994479
H	-1.589205	-2.073527	-2.722840
H	0.323856	-0.322403	-3.737322

B3LYP/6-311++G(d,p) SCF energy: -767.888324624

B3LYP/6-31+G(d) SCF energy: -767.698172527

1 imaginary frequency: -315 cm-1
 Zero-point correction: 0.265554
 Enthalpy correction: 0.290620
 Free energy correction: 0.204508

RÉFÉRENCES ET NOTES

- ¹ Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98-122.
- ² Fleming, I. *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*; John Wiley & Sons: U.K., **2010**; Chapitre 6.
- ³ Pour des monographies et revues sur la cycloaddition de Diels-Alder, voir : a) Fringuelli, F.; Taticchi, A. *The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods*; John Wiley & Sons: U.K., **2002**. b) Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, U.K., **1990**. c) Oppolzer, W. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Paquette, L. A., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U.K., **1991**; Vol. 5, p 315. d) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668-1698.
- ⁴ Pour des monographies et revues sur les carbènes, voir : a) Brinker, U. H. *Advances in Carbene Chemistry*; Elsevier Science B.V.: Amsterdam, **2001**. b) Bertrand, G. *Carbene Chemistry: From Fleeting Intermediates to Powerful Reagents*; Marcel Dekker: New York, **2002**. c) Moss, R. A., Platz, M., Jones, M. Jr. *Reactive Intermediate Chemistry*; John Wiley & Sons: New Jersey, **2004**. d) Vignolle, J.; Cattoën, X.; Bourissou, D. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3333-3384. e) de Frémont, P.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 862-892. f) Cheng, Y.; Meth-Cohn, O.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2507-2530.
- ⁵ Pour des synthèses récentes, voir : Tréprostinile : a) Moriarty, R. M.; Rani, N.; Enache, L. A.; Rao, M. S.; Batra, H.; Guo, L.; Penmasta, R. A.; Staszewski, J. P.; Tuladhar, S. M.; Prakash, O.; Crich, D.; Hirtopeanu, A.; Gilardi, R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1890-1902. (-)-Terpestacine : b) Trost, B. M.; Dong, G.; Wance, J. A. *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 6265-6277. (+)-Madindoline A : c) Wan, L.; Tius, M. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 647-650. Pentalénène : d) De Bo, G.; Markó, I. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *10*, 1859-1869. (±)-Merrilactone : e) Shi, L.; Meyer, K.; Greaney, M. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9250-9253.
- ⁶ Pour plusieurs exemples de synthèse de prostaglandines et autres analogues, voir : Das, S.; Chandrasekhar, S.; Yadav, J. S.; Grée, R. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3286-3337.
- ⁷ Muller, P. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1077-1184.
- ⁸ a) Eaton, B. E.; Rollman, B.; Kaduk, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6245-6246. b) Sigman, M. S.; Eaton, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11783-11788.

-
- ⁹ Pour la formation de complexes diène-fer ainsi qu'un survol de leur réactivité, voir : Donaldson, W. A. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 837-868.
- ¹⁰ a) Sigman, M. S.; Kerr, C. E.; Eaton, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7545-7546. b) Sigman, M. S.; Eaton, B. E. *Organometallics* **1996**, *15*, 2829-2832.
- ¹¹ Sigman, M. S.; Eaton, B. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7488-7491.
- ¹² a) Murakami, M.; Itami, K.; Ito, Y. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2691-2694. b) Murakami, M.; Itami, K.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11672-11673. c) Murakami, M.; Thami, K.; Ito, Y. *Organometallics* **1999**, *18*, 1326-1336. d) Shu, W.; Jia, G.; Ma, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 117-120.
- ¹³ a) Murakami, M., Itami, K. and Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4130-4135. b) Murakami, M.; Itami, K.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2950-2951. Pour l'explication des sélectivités observées pour la cycloaddition (4+1) carbonylative catalysée par le rhodium, voir : c) Meng, Q.; Li, M.; Zhang, J. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2005**, *726*, 47-54.
- ¹⁴ a) Mandai, T.; Tsuji, J.; Tsujiguchi, Y.; Saito, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5865-5866. b) Darcel, C.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Synlett* **1996**, 218-220.
- ¹⁵ Morimoto, T.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1758-1759.
- ¹⁶ Pour quelques exemples récents, voir : a) Shaabani, A.; Farrokhzad, F. *J. Chem. Res. (S)* **1997**, 344. b) Shaabani, A.; Ajabi, S.; Farrokhzad, F.; Bijanzadeh, H. R. *J. Chem. Res. (S)* **1999**, 582-583. c) Nair, V.; Menon, R. S.; Vinod, A. U.; Viji, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2293-2295. (d) Quai, M.; Frattini, S.; Vendrame, U.; Mondoni, M.; Dossena, S.; Cereda, E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1413-1416.
- ¹⁷ a) Rigby, J. H.; Deur, C.; Heeg, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6887-6890. b) Rigby, R. H.; Laurent, S.; Cavezza, A.; Heeg, M. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5587-5591. c) Rigby, J. H.; Cavezza, A.; Heeg, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3664-3670. d) Rigby, R. H.; Qabar, M.; Ahmed, G.; Hughes, R. C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10219-10228. e) Rigby, J. H.; Qabar, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8975-8976.
- ¹⁸ a) Nair, V.; Mathew, B.; Vinod, A. U.; Mathen, J. S.; Ros, S.; Monon, R. S.; Varma, R. L.; Srinivas, R. *Synthesis* **2003**, 662-664. b) Morel, G.; Marchand, E.; Sinbandhit, E.; Carleir, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 655-662. c) Morel, G.; Marchand, E.; Foucaud, A.; Toupet, L. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1721-1727.
- ¹⁹ a) Marchand, E.; Morel, G.; Sinbandhit, E. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1729-1738. b) Morel, G.; Marchand, E.; Foucaud, A.; Toupet, L. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1185-1191. c) Morel, G.; Marchand,

-
- E.; Foucaud, A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 771-778. d) Ott, W.; Formacek, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 982-983. e) Voir référence 18c.
- ²⁰ Li, Z.; Moser, W. H.; Deng, R.; Sun, L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10254-10257.
- ²¹ Pour une revue sur la formation d'hétérocycles à partir d'isonitriles et l'implication de ces derniers en cycloaddition (4+1), voir : Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133-1144.
- ²² a) Ito, Y.; Kato, H.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *47*, 741-743. b) Winkler, J. D.; Asselin, S. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3975-3977. c) Fontaine, P.; Masson, G.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1555-1558.
- ²³ a) Chatani, N.; Oshita, M.; Tobisu, M.; Ishii, Y.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7812-7813. b) Oshita, M.; Yamshita, K.; Tobisu, M.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 761-766. c) Tobisu, M.; Oshita, M.; Yoshioka, S.; Kitajima, A.; Chatani, N. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 275-280.
- ²⁴ Loebach, J. L.; Bennett, D. M.; Danheiser, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9690-9691.
- ²⁵ Les substituants silyles sont reconnus pour stabiliser les cétènes et supprimer leur tendance à dimériser et à effectuer des réactions de cycloaddition [2+2]. Pour une monographie sur les cétènes, voir : *Ketenes*; Tidwell, T. T.; John Wiley & Sons: Hoboken, 2^{ème} éd., 2006, 648 pages.
- ²⁶ Les (trialkylsilyl)vinylcétènes réagissent également avec des composés α -benzotriazolyle d'organolithium. Voir : Davie, C. P.; Danheiser, R. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5867-5870.
- ²⁷ Dalton, A. M.; Zhang, Y.; Davie, C. P.; Danheiser, R. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2465-2468.
- ²⁸ Moser, W. H., Feltes, L. A., Sun, L., Giese, M. W. and Farrell, R. W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6542-6546.
- ²⁹ Giese, M. W.; Moser, W. H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2708-2709.
- ³⁰ a) Morton, D.; Pearson, D.; Field, R. A.; Stockman, R. A. *Synlett* **2003**, *13*, 1985-1988. b) Aggarwal, V. K.; Ferrara, M.; O'Brien, C. J.; Thompson, A.; Jones, R. V. H.; Fieldhouse, R. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1635-1643. c) Li, A.-H.; Dai, L.-X.; Hou, X.-L.; Chen, M.-B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4641-4648. d) Li, A.-H.; Dai, L.-X.; Hou, X.-L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, *9*, 867-869. e) Morton, D.; Pearson, D.; Field, R. A.; Stockman, R. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2377-2380. f) Zheng, J.-C.; Liao, W.-W.; Tang, Y.; Sun, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12222-12223. g) Li, A.-H.; Zhou, Y.-G.; Dai, L.-X.; Hou, X.-L.; Xia, L.-J.; Lin, L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4338-4348.
- ³¹ Lu, L.-Q.; Zhang, J.-J.; Li, F.; Cheng, Y.; An, J.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4495-4498.
- ³² Zheng, J.-C.; Zhu, C.-Y.; Sun, X.-L.; Tang, Y.; Dai, L.-X. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6909-6912.

-
- ³³ a) Lu, L.-Q.; Li, F.; An, J.; Zhang, J.-J.; An, X.-L.; Hua, Q.-L.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9542-9545. b) Zhu, C.-Y.; Sun, X.-L.; Deng, X.-M.; Zheng, J.-C.; Tang, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5583-5589.
- ³⁴ a) Yang, Z.; Fan, M.; Mu, R.; Liu, W.; Liang, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9140-9146 b) Zhu, C.-Y.; Deng, X.-M.; Sun, X.-L.; Zheng, J.-C.; Tang, Y. *Chem. Commun.* **2008**, 738-740.
- ³⁵ a) Tian, J.-J.; Zhou, R.; Sun, H.-Y.; Song, H.-B.; He, Z.-J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2374-2378. b) Chen, Z.; Zhang, J. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1542-1545. c) Xie, P.; Huang, Y.; Chen, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3768-3771. d) Zhang, Q.; Yang, L.; Tong, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2550-2551.
- ³⁶ Pour les complexes carbène-rhodium et carbène-cuivre, voir : a) Davies, H. M. L.; Panaro, S. A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4871-4880. b) Lebel, H.; Marcoux, J. F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977-1050. c) Nishimura, T.; Maeda, Y.; Hayashi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 7324-7327. Pour les complexes carbène-chrome, carbène-molybdène et carbène-tungstène, voir : d) Buchert, M.; Reissig, H.-U. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2319-2320. e) Daniel Harvey, D. F.; Lund, K. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8916-8921. f) Buchert, M.; Reissig, H.-U. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2723-2729. g) Buchert, M.; Reissig, H.-U. *Chem. Ber.* **1995**, *125*, 605-614. h) Hoffmann, M.; Buchert, M.; Reissig, H.-U. *Chem. Eur. J.* **1999**, 876-882. i) Barluenga, J.; de Prado, A.; Santamaría, J.; Tomás, M. *Chem.-Eur. J.* **2007**, *13*, 1326-1331.
- ³⁷ Davies, H. M. L.; Clark, T. J. *Tetrahedron* **1994** *50*, 9883-9892.
- ³⁸ Schnaubelt, J.; Marks, E.; Reissig, H.-U. *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 73-75.
- ³⁹ Pour des revues sur le sujet, voir : a) Bellina, F.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7213-7256. b) Balme, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6238-6241. c) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3582-3603.
- ⁴⁰ a) Curran, D.; Grimshaw, J.; Perera, S. D. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 391-404. b) Ogawa, K.; Rasmussen, S. C. *Macromolecules* **2006**, *39*, 1771-1778. c) Facchetti, A.; Abbotto, A.; Beverina, L.; van der Boom, M. E.; Dutta, P.; Evmenenko, G.; Pagani, G. A.; Marks, T. J. *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 1064-1072.
- ⁴¹ Pour des exemples récents, voir : a) Merey, G.; Anaç, O. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 1053-1064. b) Son, S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1046-1047. c) Zhao, L.-B.; Guan, Z.-H.; Han, Y.; Xie, Y.-X.; He, S.; Liang, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10276-10278. d) Güngör, F. S.; Anaç, O.; Sezer, Ö. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4883-4886.
- ⁴² Pour des revues récentes sur les complexes de carbène de Fischer (Cr, Mo, W), voir : a) Fernández-Rodríguez, M.A.; García-García, P.; Aguilar, E. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7670-7687.

-
- ⁴³ Pour des exemples impliquant des carbènes de chrome et de molybdène, voir : a) Wienand, A.; Reissig, H.-U. *Organometallics* **1990**, *9*, 3133-3142. b) Sierra, M. A.; Soderberg, B.; Lander, P. A.; Hegedus, L. S. *Organometallics* **1993**, *12*, 3769-3771. c) Barluenga, J.; Aznar, F.; Fernández, M. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1629-1637. d) Pfeiffer, J.; Nieger, M.; Dötz, K. H. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1011-1022.
- ⁴⁴ a) Barluenga, J.; López, S.; Flórez, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 231-233. b) Dörwald, F. *Z. Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1332-1334. De façon classique, les complexes de carbène de Fischer vinyliques réagissent avec les 1,3-diènes dans des réactions de cycloaddition (3+2). Voir : a) Hoffmann, M.; Buchert, M.; Reissig, H.-U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 283-285. b) Barluenga, J.; Alonso, J.; Rodríguez, F.; Fananás, F. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2460-2462. c) Voir référence 36h.
- ⁴⁵ Barluenga, J.; Fanlo, H.; López, S.; Flórez, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4136-4140.
- ⁴⁶ a) Danks, T. N.; Velo-Rego, D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9443-9444. b) Barluenga, J.; Thomas, M.; Lopez-Pelegri, J. A.; Rubio, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 665-666. c) Barluenga, J.; Thomas, J.; Ballesteros, A.; Santamaria, J.; Suarez-Sobrino, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9229-9235. d) Barluenga, J.; Ballesteros, A.; Santamaria, J.; Thomas, M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *643-644*, 363-368.
- ⁴⁷ Lefebvre, L.-P. D. *Mémoire de maîtrise*, Université de Sherbrooke, 2011, Rédaction en cours.
- ⁴⁸ Neureiter, N. P. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 2044-2046.
- ⁴⁹ Pour une revue récente sur le réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène et son application en synthèse totale, voir : Hudlicky, T.; Reed, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4864-4876.
- ⁵⁰ Pour les travaux originaux sur la théorie de la symétrie des orbitales moléculaires, voir : Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 781-853.
- ⁵¹ Pour des revues récentes sur l'implication d'intermédiaires diradicalaires pour la formation de cyclopentènes à partir des vinylcyclopropanes correspondants, voir : a) Baldwin, J. E. *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 222-231. b) Baldwin, J. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1197-1212. c) Baldwin, J. E.; Leber, P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 36-47.
- ⁵² Pour une discussion sur l'épimérisation et l'isomérisation de cyclopropanes substitués en cyclopentènes par un mécanisme radicalaire, voir : a) Chmurny, A. B.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4237-4244. b) Doering, W. v. E.; Barsa, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12353-12362.
- ⁵³ a) Mizuno, K.; Sugita, H.; Kamada, T.; Otsuji, Y. *Chem. Lett.* **1994**, 449-452. Avant qu'Otsuji confirme la nature diradicalaire du réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène en a), une

cycloaddition (4+1) concertée avait été suggérée initialement. Voir : b) Sugita, H.; Mizuno, K.; Mori, T.; Isagawa, K.; Otsuji, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1991**, *30*, 984-986.

⁵⁴ Houk, K. N.; Nendel, M.; Wiest, O.; Storer, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10545-10546.

⁵⁵ Pour quelques exemples de réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène à haute température, voir : a) Hudlicky, T.; Kutchan, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6353-6355. b) Hudlicky, T.; Koszyk, F. J.; Kutchan, T. M.; Sheth, J. P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5020-5027. c) Hudlicky, T.; Koszyk, F. J.; Dochwat, D. M.; Cantrell, G. L. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2911-2915. d) Short, R. P.; Revol, J.-M.; Ranu, B. C.; Hudlicky, T. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4453-4461. e) Hudlicky, T.; Radesca, L.; Luna, H.; Andersen III, F. E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4746-4748. f) Hudlicky, T.; Natchus, M. G.; Sinai-Zingde, G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4641-4644. g) Voir références 48 et 49.

⁵⁶ Pour des exemples récents de réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène induit par le MgI₂, voir : a) Coscia, R. W.; Lambert, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2496-2498. b) Widenhoefer, R. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6950-6952.

⁵⁷ a) Hudlicky, T.; Heard, N. E.; Fleming, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2570-2572. b) Hudlicky, T.; Natchus, M. G. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4740-4746.

⁵⁸ a) Danheiser, R. L.; Martinez-Davila, C.; Morin, J. M., Jr. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1340-1341. b) Danheiser, R. L.; Martinez-Davila, C.; Auchus, R. J.; Kadonaga, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2443-2446. c) Danheiser, R. L.; Bronson, J. J.; Okano, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4579-4581.

⁵⁹ a) Takeda, K.; Sakumara, K.; Yoshii, E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3257-3260. b) Takeda, K.; Nakajima, A.; Takeda, M.; Okamoto, Y.; Sato, T.; Yoshii, E.; Koizumi, T.; Shiro, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4947-4959. c) Takeda, K.; Yamawaki, K.; Hatakeyama, N. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1786-1794.

⁶⁰ a) Murray, C. K.; Yang, D. C.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5660-5662. b) Larsen, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5932-5934. c) Larsen, S. D.; Fisher, P. V.; Libby, B. E.; Jensen, R. M.; Mizensak, S. A.; Watt, W.; Ronk, W. R.; Hill, S. T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4725-4738.

⁶¹ Pour une revue sur l'implication d'intermédiaires anioniques lors du réarrangement de vinylcyclopropanes en cyclopentènes correspondants, voir : Hudlicky, T.; Price, J. D. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1467-1486.

⁶² Pour des revues sur les cyclopropanes donneur-accepteur, voir a) Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151-1196. b) Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 321-347. c) De Simone, F.; Waser, J. *Synthesis* **2009**, 3353-3374. Pour des exemples récents où des cyclopropanes donneur-accepteur réagissent dans diverses réactions, voir : d) Smith, A. G.; Slade, M. C.; Johnson, J.

S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1996-1999. e) Pohlhaus, P. D.; Sanders, S. D.; Parsons, A. T.; Li, W.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8642-8650. f) Pohlhaus, P. D.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16014-16015. g) Parsons, A. T.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3122-3123. h) Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5099-5101. i) Yu, M.; Sessler, J. L.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1057-1059. j) Bajtos, B.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2780-2783.

⁶³ Pour des exemples où le réarrangement d'un vinylcyclopropane procède par l'intermédiaire d'un zwitterion lors de la thermolyse, voir : a) Barluenga, J.; Tomás, M.; Suárez-Sobrino, A. L. *Synthesis* **2000**, 935-940. b) Buchert, M.; Reissig, H.-U. *Liebigs Ann.* **1996**, 2007-2013.

⁶⁴ Pour une discussion sur les réactions d'épimérisation d'un cyclopropane par l'intermédiaire d'un état de transition zwitterionique, voir : Howe, N. E.; Yankee, E. W.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4230-4237.

⁶⁵ Patel, P. R.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8527-8529.

⁶⁶ L'étude théorique de la version intermoléculaire de la réaction illustrée au tableau I-4 a démontré qu'en absence de contrainte géométrique (réaction intermoléculaire), un carbène vinylique π -délocalisé tel que I-107 réagit préférentiellement avec le groupement carbonyle de la méthyle vinyle cétone dans une cycloaddition (3+2) tandis qu'il préfère réagir dans une cycloaddition (2+1) avec l'alcène de la méthyle vinyle cétone. Voir : Qiao, Y., Chu, T.-S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3086-3095.

⁶⁷ a) Harvey, D. F.; Brown, M. F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2871-2874. b) Satyanarayana, J.; Basaveswara Rao, M. V.; Ila, H.; Junjappa, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3565-3568.

⁶⁸ Corey, E. J.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5574-5576.

⁶⁹ a) Davies, H. M. L.; Kong, N.; Churchill, M. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6586-6589. b) Davies, H. M. L.; Hu, B. B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3186-3190. c) Davies, H. M. L.; Hu, B. B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 453-456.

⁷⁰ Wu, J.; Becerril, J.; Lian, Y.; Davies, H. M. L.; Porco Jr., J. A.; Panek, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5938-5942.

⁷¹ a) Cloke, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 1174-1187. b) Stevens, R. V.; Wentland, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2613-2615. c) Breuer, E.; Melumad, D. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 3595-3596. d) Stevens, R. V.; Fitzpatrick, J. M.; Kaplan, M.; Zimmerman, R. L. *Chem. Commun.* **1971**, 857-858. e) Stevens, R. V. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 193-198. f) Pinnick, H. W. Chang, Y.-H. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 837-840. g) i) Pearson, W. H.; Bergmeier, S. C.; Williams, J. P.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3977-3987. h) Rawal, V. H.; Michoud, C.; Monestel, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3030-3031. i) Soldevilla, A.; Sampedro, D.; Campos, P. J.; Rodríguez, M. A. *J. Org. Chem.* **2005**,

70, 6976-6979. j) Gräbe, K.; Zwafelink, B.; Doye, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *32*, 5565-5575. k) Tomilov, Y. V.; Platonov, D. N.; Frumkin, A. E.; Lipilin, D. L.; Salikov, R. F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5120-5123.

⁷² a) Wilson, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 3002-3004. b) Wenkert, E.; Alonso, M. E.; Buckwalter, B. L.; Chou, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4778-4782. c) Schneider, T. F.; Kaschel, J.; Dittrich, B.; Werz, D. B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2317-2320. d) Brand, C.; Rauch, G.; Zanoni, M.; Dittrich, B.; Werz, D. B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8779-8786. e) Schneider, T. F.; Kaschel, J.; Awan, S. I.; Dittrich, B.; Werz, D. B. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11276-11288. f) Schneider, T. F.; Werz, D. B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1848-1851.

⁷³ Pour une analyse théorique portant sur le réarrangement du cyclopropanecarbaldéhyde et du cyclopropanecarbothioaldéhyde, voir : Sperling, D.; Reissig, H.-U.; Fabian, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *5*, 1107-1114.

⁷⁴ a) Paladini, J. C.; Chucho, J. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 4383-4386. b) Crawford, R. J.; Lutener, S. B.; Cockcroft, R. D. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 3364-3376. c) Hudlicky, T.; Lovelace, T. C. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1721-1731. d) Hamaguchi, M.; Matsubara, H.; Nagai, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5395-5404. e) Doyle, M. P.; Hu, W.; Timmons, D. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3741-3744. f) Batory, L. A.; McInnis, C. E.; Njardarson, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16054-16055. g) Majetich, G.; Zou, G.; Grove, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 85-87. h) Brichacek, M.; Batory, L. A.; Njardarson, J. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1648-1651. i) Brichacek, M.; Batory, L. A.; McGrath, N. A.; Njardarson, J. T. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4832-4840. Pour la formation de dihydrofuranes à partir de cyclopropanes substitués par un éther d'énol silylé, voir : j) Davies, H. M. L.; Ahmed, G.; Calvo, R. L.; Churchill, M. R.; Churchill, D. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2641-2645.

⁷⁵ a) Atkinson, R. S.; Rees, C. W. *Chem. Commun.* **1967**, 1232-1232. b) Scheiner, P. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2628-2630. c) Pearson, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3527-3530. d) Hudlicky, T.; Frazier, J. O.; Kwart, L. D. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3523-3526. e) Hudlicky, T.; Sinai-Zingde, G.; Seoane, G. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1155-1163. f) Naruta, Y.; Nagai, N.; Arita, Y.; Maruyama, K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3956-3967. g) Hudlicky, T.; Seoane, G.; Lovelace, T. C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2094-2099. h) Hirner, S.; Somfai, P. *Synlett* **2005**, *20*, 3099-3102. i) Brichacek, M.; Lee, D.; Njardarson, J. T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5023-5026. j) Brichacek, M.; Navarro Villalobos, M.; Plichta, A.; Njardarson, J. T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1110-1113. k) Leemans, E.; Colpaert, F.; Mangelinckx, S.; De Brabandere, S.; Denolf, B.; De Kimpe, N. *Synlett* **2011**, 674-678.

-
- ⁷⁶ Rogers, E.; Araki, H.; Batory, L. A.; McInnis, C. E.; Njardarson, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2768-2769.
- ⁷⁷ Pour une revue sur le sujet, voir : Brichacek, M.; Njardarson, J. T. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1761-1770.
- ⁷⁸ a) Fugami, K.; Morizawa, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 857-860. b) Burgess, K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2046-2051. c) Burgess, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3049-3052. d) Voir référence 67a.
- ⁷⁹ a) Hayashi, M.; Ohmatsu, T.; Meng, Y.-P.; Saigo, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 837-839. b) Jun, C.-H.; Kang, J.-B.; Lim, Y.-G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 277-280. c) Alcock, N. W.; Brown, J. M.; Conneely, J. A.; Williamsom, D. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1979**, 962-971. d) Salomon, R. G.; Salomon, M. F.; Kachinski, J. L. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1043-1054. e) Aris, V.; Brown, J. M.; Conneely, J. A.; Golding, B. R.; Williamson, D. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1975**, 4-10. f) Alcock, N. W.; Brown, J. M.; Conneely, J. A.; Williamsom, D. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 792-793. g) Grigg, R.; Hayes, R.; Sweeney, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1248-1249. h) Voir référence 55b.
- ⁸⁰ a) Wang, S. C.; Troast, D. M.; Conda-Sheridan, M.; Zuo, G.; LaGarde, D.; Louie, J.; Tantillo, D. *J. J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7822-7833. b) Zuo, G.; Louie, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2277-2279. c) Ryu, I.; Ikura, K.; Tamura, Y.; Maenaka, J.; Ogawa, A.; Sonoda, N. *Synlett* **1994**, 941-942. d) Murakami, M.; Nishida, S. *Chem. Lett.* **1979**, 927-930.
- ⁸¹ Pour une revue sur l'isomérisation de vinylocyclopropanes en cyclopentènes correspondants en présence de métaux de transition, voir : Wang, S. C.; Tantillo, D. J. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4386-4392.
- ⁸² Quelques exemples de complexation à l'état de transition ont déjà été rapportés pour certaines réactions péricycliques. Voir : a) Tantillo, D. J.; Hoffmann, R. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 1396-1404. b) Jiao, H.; Schleyer, P. V. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1760-1763. c) Jiao, H.; Schleyer, P. V. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11529-11535.
- ⁸³ Pour quelques-uns des premiers exemples de cycloaddition (4+1) entre un carbène et un diène, voir : a) Franzen, V. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 571-573. b) Frey, H. M. *Trans. Faraday Soc.* **1962**, *58*, 516-528. c) Grzybowska, B.; Knox, J. H.; Trotman-Dickenson, A. F. *J. Chem. Soc.* **1962**, 3826.
- ⁸⁴ Pour des investigations théoriques sur la cycloaddition (4+1) concertée et la réaction compétitive de cyclopropanation, voir : a) Fujimoto, H.; Hoffmann, R. *J. Phys. Chem.* **1974**, *78*, 1167-1173. b) Schoeller, W. W.; Yurtsever, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7548-7550. c) Bauld, N. L.; Wirth, D. J.

Comp. Chem. **1981**, *2*, 1-6. d) Schoeller, W. W.; Aktekin, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 20-22.

⁸⁵ Pour des exemples de cycloaddition (4+1) qui sont connus pour procéder par un mécanisme radicalaire, voir : a) Anastassiou, A. G.; Cellura, R. P.; Ciganek, E. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 5267-5270. b) Pan, W.; Hendrick, M. E.; Jones, M. Jr. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3085-3088.

⁸⁶ Burger, U.; Gandillon, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4281-4284.

⁸⁷ Lorsque synthétisé indépendamment, le composé I-126 s'est avéré être stable aux conditions réactionnelles du schéma I-22. Cette expérience confirme donc que la cycloaddition (4+1) est la source unique du cycloadduit I-125.

⁸⁸ Evanseck, J. D.; Mareda, J.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 73-80.

⁸⁹ a) Turkenburg, L. A. M.; de Wolf, W. H.; Bickelhaupt, F. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 769-770. b) Mayr, H.; Heigl, U. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 579-580. c) Jenneskens, L. W.; de Wolf, W. H.; Bickelhaupt, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 585-586. d) Le, N. A.; Jones, M., Jr.; Bickelhaupt, F.; de Wolf, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8491-8493. e) Kraakman, P. A.; de Wolf, W. H.; Bickelhaupt, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8534-8535. f) Lambert, J. B.; Ziemnicka-Merchant, B. T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3460-3464.

⁹⁰ Pour des exemples de cycloaddition (4+1) non concertée impliquant le dichlorocarbène, voir : a) Mitsuhashi, T.; Jones, W. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 103-104. b) Hart, H.; Raggon, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4891-4894.

⁹¹ Pour des exemples de cycloaddition (4+1) suivie d'une rétrocycloaddition (4+1), voir : a) Lilienblum, W.; Hoffmann, R. W. *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 3405-3409. b) Wang, H.; Gu, W.; Zhang, G.; Huan, Z.; Cheng, J.-P. *J. Chem. Res. (S)* **1999**, 348-349.

⁹² a) Enders, D.; Breuer, K.; Runsink, J.; Teles, J. H. *Liebigs Ann.* **1996**, 2019-2028. b) Frenzen, G.; Kümmell, A.; Meyer-Dulheuer, C.; Seitz, G. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1803-1806. c) Imming, P.; Kümmell, A.; Seitz, G. *Heterocycles* **1993**, *35*, 299-304. d) Gerninghaus, C.; Kümmell, A.; Seitz, G. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 733-738. e) Kümmell, A.; Seitz, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2743-2746. f) Moehrle, H.; Dwuletzki, H. *Chem.-Zeit.* **1987**, *111*, 9-10.

⁹³ Pour des exemples récents de cascades réactionnelles impliquant initialement une cycloaddition (4+1) entre un carbène et une tétrazine, voir : Xing, J.; Wang, X.-R.; Yan, C.-X.; Cheng, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4746-4752.

⁹⁴ a) Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Dolgikh, S.A.; Magull, J. *ARKIVOC* **2008**, *9*, 94-115. b) Voznyi, I. V.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F.; Kostikov, R. R. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 689-

-
695. c) Bonneau, R.; Guionneau, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *24*, 5459-5466. d) Bonneau, R.; Liu, M. T. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *8*, 1532-1540. e) Voznyi, I. V.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F. *Synlett* **2005**, 1006-1008. f) Romashin, Y. N.; Liu, M. T. H.; Nijjar, S. S.; Attanasi, O. A. *Chem. Commun.* **2000**, 1147-1148. g) Krageloh, K.; Anderson, G. H.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6015-6021. h) Burger, K.; Wassmuth, U.; Penninger, S. *J. Fluor. Chem.* **1982**, *20*, 813-825.
- ⁹⁵ a) Zhou, H.; Mloston, G.; Warkentin, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 487-489. b) Zhou, H.; Mloston, G.; Warkentin, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1323. c) Lu, X.; Warkentin, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1483-1486.
- ⁹⁶ a) Er, H.-T.; Pole, D. L.; Warkentin, J. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 1480-1489. b) Rigby, J. H.; Laurent, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1766-1767. c) Rigby, J. H.; Cavezza, A.; Heeg, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2473-2476. d) Rigby, J. H.; Laurent, S.; Dong, W.; Danca, M. D. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10101-10111. e) Rigby, J. H.; Neale, N. A.; Schlegel, H. B. *Heterocycles* **2002**, *58*, 105-113. f) Rigby, J. H.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4289-4291. g) Rigby, J. H.; Aasmul, M. *Heterocycles* **2004**, *62*, 143-147. h) Rigby, J. H.; Burke, P. J. *Heterocycles* **2006**, *67*, 643-653. i) Cheng, Y.; Wang, B.; Cheng, L.-Q. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4418-4427.
- ⁹⁷ Pour une revue sur la réactivité des vinylicyanates, voir : Rigby, J. H. *Synlett* **2000**, 1-12.
- ⁹⁸ a) Colomvakos, J. D.; Egle, I.; Ma, J.; Pole, D. L.; Tidwell, T. T.; Warkentin, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9522-9527. b) Rigby, J. H.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 263-264.
- ⁹⁹ Rigby, J. H.; Sidique, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1219-1221.
- ¹⁰⁰ Rigby, J. H.; Dong, W. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1673-1675.
- ¹⁰¹ a) Rigby, J. H.; Cavezza, A.; Ahmed, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12848-12849. b) Voir référence 17c.
- ¹⁰² a) Rigby, J. H.; Danca, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6891-6894. c) Voir référence 17a et 17b.
- ¹⁰³ a) Doyle, M. P.; Dorow, R. L.; Tamblyn, W. H.; Buhro, W. E. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2261-2264. b) Sarpong, R.; Su, J.T.; Stoltz, B.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13624-13625.
- ¹⁰⁴ Pour des discussions sur l'électrophilie des carbènes de rhodium et autres carbénoïdes métalliques électrophiles, voir : a) Dötz, K. H.; Stendel Jr., J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3227-3274. b) Padwa, A.; Austin, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1797-1815.
- ¹⁰⁵ Kido, F.; Yamaji, K.; Abiko, T.; Kato, M. *J. Chem. Res. (S)*, **1993**, 18-19. Le solide a pu être entreposé pendant plus de trois mois à 4°C sans subir de dégradation.

-
- ¹⁰⁶ Le diazo-acide **1-14** a été rapporté comme étant un composé stable à l'état solide avec un point de fusion de 42-43°C (voir référence 105). Toutes tentatives de synthèse de **1-14** ont soit fourni un solide collant ou une huile visqueuse et une dégradation importante du produit a été observée lorsque entreposé à température ambiante ou à -15°C.
- ¹⁰⁷ Caputo, R.; Ciriello, U.; Festa, P.; Guaragna, A.; Palumbo, G.; Pedatella, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2617-2621.
- ¹⁰⁸ a) Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549-7552. Pour une revue récente sur les oxydants à base d'iode hypervalent (V), voir : b) Zhdankin, V. V. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1185-1197.
- ¹⁰⁹ Ogasawara, M.; Ge, Y.; Uetake, K.; Takahashi, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5697-5700.
- ¹¹⁰ Pour un exemple de couplage très similaire, voir : Meyer, M. E.; Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M. *Chem. Commun.* **2006**, 1316-1318.
- ¹¹¹ Taillier, C.; Gille, B.; Bellosta, V.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2097-2108.
- ¹¹² a) Zhang, Z.; Shi, W.; Zhang, J.; Zhang, B.; Liu, B.; Liu, Y.; Fan, B.; Xiao, F.; Xu, F.; Wang, J. *Chem.-Asian J.* **2010**, *5*, 1112-1119. b) Xiao, F.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5789-5791. c) Nickon, A. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 84-89.
- ¹¹³ Pour des revues récentes sur l'insertion C-H, voir : a) Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704-724. b) Slattery, C. N.; Ford, A.; Maguire, A. R. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 6681-6705. c) Giri, R.; Shi, B.-F.; Engle, K. M.; Mangel, N.; Yu, J.-Q. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3242-3272. d) Zhang, Z.; Wang, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577-6605.
- ¹¹⁴ a) Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*; John Wiley & Sons Ltd.: New York, États-Unis, **1997**, 652 pages. b) Doyle, M. P.; Bagheri, V.; Wandless, T. J.; Harn, N. K.; Brinker, D. A.; Eagle, C. T.; Loh, K.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1906-1912.
- ¹¹⁵ Pour une discussion sur les constantes d'équilibre entre différents carboxylates de rhodium et l'acétonitrile, voir : a) Drago, R.S.; Long, J.R.; Cosmano, R. *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 2920-2927. b) Drago, R.S.; Long, J.R.; Cosmano, R. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 2196-2202.
- ¹¹⁶ Pour des exemples d'insertion C-H asymétrique entre différents carbènes de rhodium et le THF, voir : Davies, H. M. L.; Hansen, T.; Churchill, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3063-3070.
- ¹¹⁷ Pour quelques exemples d'insertion non désirée de carbénoïdes de rhodium dans l'eau, voir : a) Etkin, N.; Babu, S. D.; Fooks, C. J.; Durst, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1093-1096. b) Brown, D. S.; Elliott, M. C.; Moody, C. J.; Mowlem, T. J.; Marino, J. P.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2447-

2455. c) Gabbutt, C. D.; Heron, B.M.; Thomas, D. A.; Partington, S. M.; Light, M. E.; Hursthouse, M. B. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2005**, *431*, 57-62.

¹¹⁸ Pour une revue sur le sujet, voir : Candeias, N. R.; Afonso, C. A. M. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 763-787.

¹¹⁹ a) Modarelli, D. A.; Morgan, S.; Platz, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7034-7041. b) Pezacki, J. P.; Couture, P.; Dunn, J. A.; Warkentin, J.; Wood, P. D.; Luszyk, J.; Ford, F.; Platz, M. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4456-4464. c) Ford, F.; Yuzama, T.; Platz, M. S.; Matzinger, S.; Fülischer, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4430-4438.

¹²⁰ Chateaufneuf, J. E.; Johnson, R. P.; Kirchnoff, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3217-3218.

¹²¹ Moss, R. A.; Wlostowski, M.; Shen, S.; Krogh-Jespersen, K.; Matro, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4443-4444.

¹²² Rondan, N. G.; Houk, K. N.; Moss, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1770-1776.

¹²³ a) Gleiter, R.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5457-5460. b) Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1475-1485.

¹²⁴ Pour les valeurs de ΔE_{ST} de différents carbènes, incluant celle du diméthoxycarbène, voir : Mendez, F.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7061-7066.

¹²⁵ Kassae, M. Z.; Ghambarian, M.; Shakib, F. A.; Momeni, M. R. *J. Phys. Org. Chem.* **2011**, *24*, 351-359.

¹²⁶ Pour plus de valeurs de ΔE_{ST} de différents carbènes, voir: a) Hirai, K.; Itoh, T.; Tomioka, H. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3275-3332. b) Geise, C. M.; Hadad, C. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8348-8356. c) Irikura, K. K.; Goddard, W. A., III; Beauchamp, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 48-51. d) Carter, E. A.; Goddard, W. A., III *J. Chem. Phys.* **1988**, *88*, 1752-1763. e) Carter, E. A.; Goddard, W. A., III *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 4651-4652. f) Mueller, P. H.; Rondan, N. G.; Houk, K. N.; Harrison, J. F.; Hooper, D.; Willen, B. H.; Liebman, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5049-5052. g) Baird, N. C.; Taylor, K. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1333-1338.

¹²⁷ a) Hoffmann, R. W.; Steinbach, K.; Dittrich, B. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 2174-2184. b) Hoffmann, R. W.; Lilienblum, W.; Dittrich, B. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 3395-3407. c) Hoffmann, R. W.; Steinbach, K.; Lilienblum, W. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 1759-1768.

¹²⁸ Pour une revue récente sur la réactivité des dialkoxycarbènes, voir : Warkentin, J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 205-212.

¹²⁹ El-Saidi, M.; Kassam, K.; Pole, D. L.; Tadey, T.; Warkentin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8751-8752.

-
- ¹³⁰ Hoffmann, R. W. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 248-253.
- ¹³¹ Moss, R. A. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 267-272.
- ¹³² Au cours de ses travaux de maîtrise, Francis Bélanger a démontré, par une étude de marquage au deutérium, que la formation des formates résultait uniquement de l'insertion du carbène dans une molécule d'eau.
- ¹³³ Pour des exemples de réaction d'insertion entre le diméthoxycarbène et des protons portés par des oxygènes (énols, alcools), voir : a) Couture, P.; Pole, D. L.; Warkentin, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 1565-1570. b) Du, X.-M.; Fan, H.; Goodman, J. L.; Kesselmayer, M. A.; Krogh-Jespersen, K.; LaVilla, J. A.; Moss, R. A.; Shen, S.; Sheridan, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1920-1926.
- ¹³⁴ Lors de l'étude de la cycloaddition (4+1) intermoléculaire (chapitre 2), le formate issue de la protonation du diméthoxycarbène 2-2 n'a jamais été observé. Ceci est probablement dû à son point d'ébullition de 32°C.
- ¹³⁵ Sokol, W.; Warkentin, J. *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 927-933.
- ¹³⁶ Czardybon, W.; Sokol, W.; Warkentin, J.; Werstjuk, N. H. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 41-46.
- ¹³⁷ Spino, C.; Rezaei, H.; Dory, Y. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 757-764.
- ¹³⁸ Rezaei, H., *Rapport de postdoctorat*, Université de Sherbrooke, 2004, 88 pages.
- ¹³⁹ Spino, C.; Rezaei, H.; Dupont-Gaudet, K.; Bélanger, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9926-9927.
- ¹⁴⁰ Bélanger, F. *Mémoire de maîtrise*, Université de Sherbrooke, 2006, 183 pages.
- ¹⁴¹ Boisvert, L. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, 2006, 443 pages.
- ¹⁴² Pour des exemples de cycloaddition [4+2] où les diènes sont générés *in situ* à partir des sulfolènes correspondants, voir : Spino, C.; Crawford, J.; Cui, Y.; Gugelchuk, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 1499-1506.
- ¹⁴³ Les informations stéréochimiques des alcènes qui participent à une réaction de (2+1) avec le diméthoxycarbène sont généralement conservées à l'issue de la réaction. Pour la cyclopropanation stéréospécifique du diméthoxycarbène sur le β -deutériostyrène, voir : Moss, R. A.; Huselton, J. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 950-951.
- ¹⁴⁴ Les vinylcyclopropanes similaires à 2-43 sont reconnus pour se réarranger par l'intermédiaire d'espèces ioniques. Voir références 63 et 69.
- ¹⁴⁵ Pour une cyclisation oxydante avec le diacétate d'iodobenzène, voir : Pole, D. L.; Warkentin, J. *Liebigs Ann.* **1995**, 1907-1914.
- ¹⁴⁶ Cochran, J. C.; Bronk, B. S.; Terrence, K. M.; Phillips, H. K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6621-6624.

-
- ¹⁴⁷ Bew, S. P.; Sweeney, J. B. *Synlett*. **1991**, 109-110.
- ¹⁴⁸ Leusink, A.J.; Marsman, J.W.; Budding, H.A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1965**, *84*, 689-703.
- ¹⁴⁹ a) Hara, S.; Dojo, H.; Takinami, S.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 731-734. Pour une revue sur la réaction d'haloboration, voir: b) Suzuki, A. *Rev. Het. Chem.* **1997**, *17*, 271-314.
- ¹⁵⁰ Blackborow, R.J. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *128*, 161-166.
- ¹⁵¹ Pour la synthèse de l'alcyne **2-65**, voir : Goossen, L.J. ; Blanchot, M. ; Brinkmann, C.; Goossen, K.; Karch, R.; Rivas-Nass, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9506-9509.
- ¹⁵² Pour des exemples d'homocouplage de stannane aromatique en présence d'oxygène, voir : Farina, V.; Krishnan, B.; Marshall, D.R.; Roth, G.P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5434-5444.
- ¹⁵³ Becker, Y.; Stille, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 838-844.
- ¹⁵⁴ Pour quelques discussions sur la structure et les barrières d'inversion de radicaux vinyliques, voir : a) Jenkins, P. R.; Symons, M. C. R.; Booth, S. E.; Swain, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3543-3546. b) Galli, C.; Guarnieri, A.; Koch, H.; Mencarelli, P.; Rappoport, Z. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4072-4077. c) Goumans, T. P. M.; van Alem, K.; Lodder, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 435-443.
- ¹⁵⁵ Il est connu que des constantes de couplage de 7-10 Hz sont généralement observées pour les protons de cyclopropane en relation *syn* alors que des valeurs de 4-7 Hz sont observées pour des protons en relation *anti*. Pour quelques exemples, voir : a) Williamson, K. L.; Lanford, C. A.; Nicholson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 762-765. b) Wiberg, K. B.; Barth, D. E.; Schertler, P. H. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 378-381. Pour des exemples de constantes de couplage de cyclopropanes bicycliques très similaires à ceux étudiés aux chapitres 3 et 4, voir : c) Dauben, W. G.; Wipke, W. T. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2976-2979. d) Sugimura, T.; Futagawa, T.; Mori, A.; Ryu, I.; Sonoda, N.; Tai, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6100-6103.
- ¹⁵⁶ Pour des exemples où ces mécanismes sont suggérés pour expliquer l'observation de diméthylcyclopropanes, voir : a) Malgorzata, D.; Mloston, G.; Warkentin, J. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2184-2187. b) Lu, X.; Warkentin, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3501-3503.
- ¹⁵⁷ La purification de **2-48** par CCM préparative a nécessité l'utilisation de la Et₃N afin d'éviter une dégradation trop importante du produit.
- ¹⁵⁸ Comme l'a démontré Rigby (voir référence 96e), l'acétone générée par la thermolyse d'un oxadiazoline peut augmenter de façon significative la polarité d'un milieu réactionnel. Dans le cas présent, cette augmentation de polarité du milieu réactionnel pourrait favoriser la dégradation de **2-48**.
- ¹⁵⁹ Pour des exemples de cycloaddition (3+2) régiosélective entre le diazopropane **2-70** et une variété de diènes et de triènes, voir : a) Franck-Neumann, M.; Miesch, M. *Bull. Soc. Chim. France* **1984**, *2*, 9-

10, 362-370. Pour des exemples impliquant des alcènes pauvres en électrons, voir : b) Aldersley, M. F.; Dean, F. M.; Mann, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 2217-2222. c) Lachheb, J.; Martin, M.-T.; Khemiss, A.-K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9029-9031. d) Toumi, B.; Harizi, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6685-6687.

¹⁶⁰ Seul le composé non deutéré **2-79** a été caractérisé par NOESY. Les attributions de structure de **2-87a** et **2-87b** ont été effectuées par analogie.

¹⁶¹ Boisvert, L.; Beaumier, F.; Spino, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5361-5363.

¹⁶² Dupont-Gaudet, K. *Mémoire de maîtrise*, Université de Sherbrooke, 2006, 251 pages.

¹⁶³ a) Kassam, K.; Pole, D. L.; El-Saidi, M.; Warkentin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1161-1162.

b) Voir référence 129.

¹⁶⁴ Il a été démontré que la réaction entre un alcool primaire et l'oxadiazoline **3-29** n'est pratiquement pas affectée par la présence du diazène **3-30**.

¹⁶⁵ De façon générale, l'installation de la fonction oxadiazoline à partir de **3-29** (ou **3-33**) et d'un alcool (**3-27** par exemple, voir schéma 3-3) est suivie d'une purification par chromatographie sur gel de silice très ardue pour séparer l'oxadiazoline désiré **3-24** des autres impuretés (excès de **3-29** (ou **3-33**), diazène **3-30** (ou **3-34**) et des traces du carbonate résultant de la dégradation de **3-24** en présence d'acide camphorsulfonique. Ces procédures de purification peuvent être grandement simplifiées par le traitement du produit brut par une solution méthanolique de K₂CO₃ suivi d'un lavage à l'eau. Le précurseur de carbène **3-24** est alors obtenu sous forme pratiquement pure et la purification par chromatographie sur gel de silice s'effectue beaucoup plus facilement.

¹⁶⁶ Des expériences de contrôle ont démontré que les oxadiazolines **3-29** et **3-33** ne s'isomérisent pas en diazène **3-30** et **3-34** en présence d'acide acétique.

¹⁶⁷ Huang, Z.; Negishi, E.-I. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3675-3678.

¹⁶⁸ Bedke, D. K.; Shibuya, G. M.; Pereira, A.; Gerwick, W. H.; Haines, T. H.; Vanderwal, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7570-7572.

¹⁶⁹ a) Mohapatra, D. K.; Chaudhuri, S. R.; Sahoo, G.; Gurjar, M. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2609-2616. b) Baeckström, P.; Jacobsson, U.; Norin, T.; Unelius, C. R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2541-2548.

¹⁷⁰ Le mélange d'isomères en position C3-C4 provient de la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons entre l'aldéhyde **3-41** et le phosphonate **3-46** et demeure inséparable tout au long de la séquence réactionnelle.

-
- ¹⁷¹ Pour la séparation d'isomères géométriques par chromatographie sur gel de silice imprégné par AgNO₃, voir : Ruprah, P. K.; Cros, J.-P.; Pease, J. E.; Whittingham, W. G.; Williams, J. M. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3145-3152. Ce protocole n'a toutefois pas été essayé au cours de la présente étude.
- ¹⁷² More, J. D.; Finney, N. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001-3003.
- ¹⁷³ Aucun produit de dégradation de la fonction oxadiazoline n'a pu être détecté ou observé par RMN ¹H lors de la réaction d'oxydation après 4 h au reflux de l'acétate d'éthyle (T_{ébullition} = 78°C).
- ¹⁷⁴ Dupuis, M. *Rapport de stage*, Université de Sherbrooke, 2008, 48 pages.
- ¹⁷⁵ Cyr, P. *Rapport de stage*, Université de Sherbrooke, 2010, 34 pages.
- ¹⁷⁶ Les structures de ces produits ont été plus tard confirmées en comparant les données spectrales RMN ¹H avec celles de l'aldéhyde *E,E*-3-64 (schéma 3-11). Dans le cas où ces sous-produits devaient être complètement éliminés, le mélange d'aldéhyde a été réduit (NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, MeOH), les alcools obtenus ont été séparés par chromatographie sur gel de silice puis finalement réoxydés aux aldéhydes avec du periodinane de Dess-martin.
- ¹⁷⁷ Rathke, M. W.; Nowak, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2624-2626.
- ¹⁷⁸ a) Enders, D.; von Berg, S.; Jandeleit, B. *Org. Synth.* **2002**, *78*, 289-292. Pour les conditions d'oxydation, voir : b) Andrei, D.; Wnuk, S. F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 405-408.
- ¹⁷⁹ Les oxadiazolines 3-82 et 3-83 sont tout de même demeurées intactes après le traitement des milieux réactionnels organiques par une solution aqueuse de HCl 1N.
- ¹⁸⁰ Le traitement de l'acide carboxylique 3-82 avec un mélange de NH₄Cl·SiO₂, TsCl et Et₃N a fourni l'amide 3-84 avec un rendement de 16%. Pour plus de détails sur cette méthodologie, voir : Khalafi-Nezhad, A.; Parhami, A.; Rad, M. N. S.; Zarea, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6879-6882.
- ¹⁸¹ Le traitement de l'ester *E,E*-3-2 avec AlMe₃ et NH₄Cl, de l'ammoniac liquide (dans un tube scellé) ou une solution aqueuse de NH₄OH (28%) dans différents solvants n'a pas permis d'isoler 3-84. Pour des exemples où ces types de conditions ont respectivement mené à l'amide primaire avec succès, voir : a) Pena, M. R.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5417-5424. b) Fürstner, A.; Dierkes, T.; Thiel, O.R.; Blanda, G. *Chem.-Eur. J.* **2001**, *7*, 5286-5298. c) Nagy, I.; Hajós, G.; Riedl, Z. *Heterocycles* **2004**, *63*, 2287-2308.
- ¹⁸² Kuo, C. W.; Zhu, J. L.; Wu, J. D.; Chu, C. M.; Yao, C. F.; Shia, K. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2007**, 301-303.
- ¹⁸³ Moorhoff, C. M. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2069-2086.
- ¹⁸⁴ Narkunan, K.; Nagarajan, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6386-6390.

-
- ¹⁸⁵ Youn, S. W.; Kim, Y. H. *Synlett* **2000**, 880-882. Pour une revue sur la réaction de Henry, voir : Luzzio, F. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 915-945.
- ¹⁸⁶ Li, M.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6087-6090.
- ¹⁸⁷ Brown, C. A.; Yamashita, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 891-892.
- ¹⁸⁸ La préparation du 3-aminopropylamide de potassium (KAPA) a été accompagnée à quelques reprises par la génération d'une quantité importante de potassium métallique, qui une fois formé, a semblé posséder une faible solubilité dans le 1,3-diaminopropane. Pour des alternatives et des solutions pour la synthèse de KAPA, voir : Kimmel, T.; Becker, D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2494-2496.
- ¹⁸⁹ Lu, X.; Wang, Z. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11765-11774.
- ¹⁹⁰ Pour des exemples d'addition d'halogénures de polyfluoroalkyle sur des alcènes et des alcynes dans des conditions réactionnelles semblables, voir : a) Zhu, Y.; Yang, X.; Fang, X.; Yang, X.; Ye, L.; Cai, W.; Zhang, Y.; Wu, F. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 1251-1257. b) Yang, X.; Yang, X.; Pan, W.; Wang, Y.; Cai, W.; Wu, F. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 7288-7294. c) Yang, X. Y.; Wang, Z. H.; Fang, X.; Yang, X. J.; Wu, F. H. *Synthesis* **2007**, 1768-1778.
- ¹⁹¹ Pour des exemples où le zinc est utilisé comme initiateur radicalaire, voir : a) Jennings, M. P.; C rk, E. A.; Ramachandran, P. V. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8763-8766. b) Chesa, J. F.; Velasco, D.; López-Calahorra, F. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 1822-1829.
- ¹⁹² Pour la synthèse de **3-97**, voir : Matsubara, S.; Otake, Y.; Hashimoto, Y.; Utimoto, K. *Chem. Lett.* **1999**, *8*, 747-748.
- ¹⁹³ Pour des exemples de formation d'esters boroniques vinyliques, voir : a) Coleman, R. S.; Lu, X.; Modolo, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3826-3827. b) Coleman, R. S.; Lu, X. *Chem. Commun.* **2006**, 423-425. c) Coleman, R. S.; Walczak, M. C. *Org. Lett.* **2005**, *129*, 2289-2291.
- ¹⁹⁴ L'agitation d'une solution d'oxadiazoline (*E,E*-**3-2** par exemple) dans le THF avec CrCl₂ ou LiI a laissé le groupement oxadiazoline pratiquement intact par RMN ¹H. Pour un exemple d'utilisation de sels de chrome(II) comme acides de Lewis, voir : Calvet, G.; Dussaussois, M.; Blanchard, N.; Kouklovsky, C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2449-2451.
- ¹⁹⁵ Zhang, W.; Xu, H.; Xu, H.; Tang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3832-3833.
- ¹⁹⁶ Batsanov, A. S.; Knowles, J. P.; Whiting, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2525-2532.
- ¹⁹⁷ Cette réaction a déjà été rapportée avec de meilleurs rendements (jusqu'  87%). Voir : a) Ghosh, A. K.; Gong, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1085-1093. b) Baillie, L. C.; Batsanov, A.; Bearder, J. R.; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3471-3478.
- ¹⁹⁸ Vedejs, E.; Eberlein, T. H.; Wilde, R. G. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2220-2226.

-
- ¹⁹⁹ Groth, U.; Richter, N.; Kalogerakis, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4634-4639.
- ²⁰⁰ Darwish, A.; Lang, A.; Kim, T.; Chong, J. M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 861-864.
- ²⁰¹ Werle, S.; Fey, T.; Neudörfl, J. M.; Schmalz, H.-G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3555-3558.
- ²⁰² La stéréochimie relative de l'isomère majoritaire **3-114a** a été déterminée par spectroscopie NOESY (voir partie expérimentale). Ce résultat a permis d'attribuer la stéréochimie relative des autres oxadiazolines arylméthyles par comparaison des spectres RMN ¹H.
- ²⁰³ Ces sous-produits ont été identifiés en comparant leur spectre RMN ¹H (schéma 3-23, H_α) avec celui de **3-139** (schéma 3-27), le seul diazène aromatique qui a complètement été caractérisé.
- ²⁰⁴ Lorsqu'entreposées à température ambiante, les oxadiazolines **3-114** ont été transformées partiellement en produits de cycloaddition (4+1) correspondants (voir section 3.3.2) tandis que **3-115** et **3-116** ont formé des produits de décomposition inconnus ainsi qu'une faible proportion des carbonates correspondants.
- ²⁰⁵ Takami, K.; Mikami, S.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6627-6631.
- ²⁰⁶ Pour les données spectroscopiques, voir : Conway, J. C.; Quayle, P.; Regan, A. C.; Urch, C. J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11910-11923.
- ²⁰⁷ Samb, I.; Pellegrini-Moïse, N.; Lamandé-Langle, S.; Chapleur, Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 896-902.
- ²⁰⁸ Wu, Y.; Gao, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1533-1536.
- ²⁰⁹ Pour la synthèse de Ph₂P(O)ONBu₄, voir : Srogl, J.; Allred, G. D.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12376-12377.
- ²¹⁰ a) Smith, A. B., III; Dong, S.; Brenneman, J. B.; Fox, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12109-12111. b) Smith, A. B., III; Dong, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1099-1102.
- ²¹¹ De façon générale, les produits bruts ont été pré-adsorbés dans un mélange de gel de silice et de KF broyé (5:2) pour ensuite être purifiés par chromatographie sur gel de silice.
- ²¹² Les procédures de formation de **3-129** déjà existantes ont toutes mené à des rendements sous les 50%, voir : Boukouvalas, J.; Wang, J.-X.; Marion, O.; Ndzi, B. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6670-6673. Pour une procédure modifiée qui a permis d'isoler **3-129** avec un rendement de 82%, voir la partie expérimentale.
- ²¹³ Garzelli, R.; Samaritani, S.; Malanga, C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4183-4186.
- ²¹⁴ Francais, A.; Leyva, A.; Etxebarria-Jardi, G.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 340-343.
- ²¹⁵ Bull, J. A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1895-1902.

-
- ²¹⁶ Bluet, G.; Campagne, J.-M. *Synlett* **2000**, 2, 221-222.
- ²¹⁷ Pour plus de détails sur la formation de 1,3-diènes par une réaction en tandem d'hydrostannation-couplage de Stille, voir : Cai, M.; Fang, X.; Dai, R.; Zha, L. *Appl. Organomet. Chem.* **2009**, 23, 229-234.
- ²¹⁸ Gagnon, D.; Lauzon, S.; Godbout, C.; Spino, C. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4769-4771.
- ²¹⁹ Pour quelques exemples faisant état de la réactivité des allyloxyméthoxycarbènes, benzyloxyméthoxycarbènes et dibenzyloxycarbènes, voir : a) Venneri, P. C.; Warkentin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11182-11183. b) Reid, D. L.; Warkentin, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 1980-1983. c) Reid, D. L.; Hernández-Trujillo, J.; Warkentin, J. *J. Phys. Chem. A* **2000**, 104, 3398-3405. d) Merkley, N.; El-Saidi, M.; Warkentin, J. *Can. J. Chem.* **2000**, 78, 356-361. e) Merkley, N.; Warkentin, J. *Can. J. Chem.* **2000**, 78, 942-949. f) Merkley, N.; Venneri, P. C.; Warkentin, J. *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 312-318. g) Merkley, N.; Warkentin, J. *Can. J. Chem.* **2002**, 80, 1187-1195. h) Merkley, N.; Reid, D. L.; Warkentin, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1927-1929. i) Plazuk, D.; Warkentin, J.; Werstiuk, N. H. *Tetrahedron* **2005**, 61, 5788-5796.
- ²²⁰ La conversion a été déterminée par RMN ¹H. Toutes les tentatives de purification ont résulté en la dégradation du produit.
- ²²¹ Les valeurs rapportées pour le pK_a de CH₃NO₂ dans H₂O et DMSO sont de 10.2 et 17.2 respectivement. H₂O : Matthews, W. S.; Bares, J. E.; Bartmess, J. E.; Bordwell, F. G.; Cornforth, F. J.; Drucker, G. E.; Margolin, Z.; McCallum, R. J.; McCollum, G. J.; Vanier, N. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 7006-7014. DMSO : Turnbull, D.; Maron, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 212-218.
- ²²² Pour des valeurs estimées du pK_a pour la protonation du diméthoxycarbène, voir : a) Keeffe, J. R.; More O'Ferrall, R. A. *ARKIVOC* **2008**, 10, 183-204. b) Guthrie, J. P.; More O'Ferrall, R. A.; O'Donoghue, A. C.; Waghorne, W. E.; Zrinski, I. *J. Phys. Org. Chem.* **2003**, 16, 582-587. c) Pezacki, J. P. *Can. J. Chem.* **1999**, 77, 1230-1240.
- ²²³ L'alcool **3-178** a déjà été synthétisé et caractérisé par Hadi Rezaei. Voir les références 138 et 139.
- ²²⁴ Myers, A. G.; Yang, B. H.; Kopecky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3623-3626.
- ²²⁵ Les stéréochimies relatives des cycloadduits **3-167a**, **3-168a**, **3-170a**, **3-172b**, **3-180a**, **3-198a**, **3-201**, **3-202**, et **3-212** ont été confirmées par la diffraction des rayons X alors que les stéréochimies relatives de **3-173a**, **3-173b**, **3-174a**, **3-6a**, **3-183**, **3-184**, **3-196a**, **3-199**, **3-203**, **3-205a**, **3-205b**, **3-206** et **3-196b** ont été confirmées par corrélations NOESY (voir partie expérimentale). Les stéréochimies relatives de **3-4b**, **3-5a** et **3-5b** ont été confirmées par la diffraction des rayons X de produits dérivés et

celles des aldéhydes **3-169a** et **3-169b** ont été confirmées par leur réduction aux alcools connus correspondants (voir les références 138 et 139).

²²⁶ Pour des exemples de Diels-Alder impliquant des diènes substitués par un groupement trifluorométhyle, voir : a) Ignatowska, J.; Dmowski, W. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 720-729. b) Nagai, T.; Nasu, Y.; Shimada, T.; Shoda, H.; Koyama, M.; Ando, A.; Miki, T.; Kumadaki, I. *J. Fluorine Chem.* **1992**, *57*, 245-249.

²²⁷ Pour des revues sur l'utilisation et la synthèse de composés fluorés, voir : a) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330. (b) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881-1886. c) Shimizu, M.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 214-231.

²²⁸ a) Gao, X.; Hall, D. G.; Deligny, M.; Favre, A.; Carreaux, F.; Carboni, B. *Chem. Eur. J.* **2006**, *13*, 3132-3142. b) Gao, X.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9308-9309.

²²⁹ Pour d'autres exemples de réarrangement homo-sigmatropique [1,5] thermique et l'étude du mécanisme, voir : a) Ellis, R. J.; Frey, H. M. *J. Chem. Soc.* **1964**, 5578-5583. b) Loncharich, R. J.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2089-2092. c) Piers, E.; Maxwell, A. R. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 2392-2395. d) Parziale, P. A.; Berson, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1650-1652. e) Hussénus, A.; Somfai, P.; Tanner, D. *J. Phys. Org. Chem.* **1996**, *9*, 623-625. f) Wu, P.-L.; Chen, H.-C.; Line, M.-L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1532-1535. g) Åhman, J.; Somfai, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11595-11600.

²³⁰ Ce produit a été obtenu à une seule reprise à la suite de la thermolyse (PhCl, 132°C) du cyclopropane *anti*-**3-182**, lui-même formé *in situ* par la thermolyse du diène *E,E*-**3-67** (PhMe, 111°C). Des traces d'eau pourraient possiblement être responsables de ce résultat fortuit.

²³¹ Pour des exemples où des produits d'oxydation similaires (alkoxycyclopropanes substitués par un groupement aldéhyde) sont générés avec IBX, voir référence 72c-e.

²³² Pour des exemples et des explications de cet effet pour la cycloaddition de Diels-Alder, voir : a) Spino, C.; Pesant, M.; Dory, Y. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3262-3265. b) Voir référence 137.

²³³ a) Fuerst, D. E.; Stoltz, B. M.; Wood, J. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3521-3523. b) Fouque, E.; Rousseau, G.; Seyden-Penne, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4807-4817.

²³⁴ Pour des exemples récents de cycloaddition [5+2] impliquant des vinylcyclopropanes, voir : a) Liu, P.; Sirois, L. E.; Cheong, P. H.-Y.; Yu, Z.-X.; Hartung, I. V.; Rieck, H.; Wender, P. A.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10127-10135. b) Wender, P. A.; Stemmler, R. T.; Sirois, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2532-2533.

-
- ²³⁵ Pour des exemples d'ouverture de cycle radicalaire de vinylcyclopropanes et autres cyclopropanes, voir : a) Miura, K.; Fujisawa, N.; Hosomi, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2427-2430. b) Miura, K.; Fujisawa, N.; Saito, H.; Nishikori, H.; Hosomi, A. *Chem. Lett.* **2002**, 32-33. c) Booker-Milburn, K. I.; Barker, A.; Brailsford, W.; Cox, B.; Mansley, T. E. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15321-15344.
- ²³⁶ Pour une synthèse déjà existante utilisant le pentachlorure de phosphore, voir : Blackhall, A.; Brydon, D. L.; Javaid, K.; Sagar, A. J. G.; Smith, D. M. *J. Chem. Res.* **1984**, *12*, 3485-3497.
- ²³⁷ Yamase, H.; Umemoto, K.; Ooi, T.; Kusumi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 813-818.
- ²³⁸ a) Sykora, V.; Novotny, L.; Holub, M.; Herout, V.; Sorm, F. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1961**, *26*, 788-802. b) De Broissia, H.; Levisalles, J.; Rudler, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 4314-4318. c) Miski, M.; Mabry, T. J. *Phytochemistry* **1986**, *25*, 1673-1675. d) Williams, C. A.; Harborne, J. E. *Phytochemistry* **1972**, *11*, 1981-1987. e) Benecke, R.; Reinhold, K.; Kessel, M.; Schmidt, W. *Pharmazie* **1987**, *42*, 256-259.
- ²³⁹ a) Li, Z. L.; Pan, D. J.; Hu, C. Q.; Wu, Q. L.; Yang, S. S.; Xu, G. Y. *Acta Chim. Sin.* **1982**, *40*, 447. b) Li, Z. L.; Pan, D. J.; Wu, Q. L.; Xu, G. Y. *Acta Chim. Sin.* **1982**, *40*, 757. c) Trost, B. M.; Waser, J.; Meyer A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16424-16434. d) Geng, Z.; Chen, B.; Chiu P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6197-6201.
- ²⁴⁰ La thermolyse de la 2,2-diméthoxy-5,5-diméthyl- Δ^3 -1,3,4-oxadiazoline à 100°C suit une cinétique de premier ordre avec $k = 1.2 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$. Voir référence 129.
- ²⁴¹ Pour des exemples de réarrangements stéréosélectifs impliquant des vinylcyclopropanes donneur-accepteur substitués, voir les références 65 et 69a.
- ²⁴² Legault, C. Y., Université de Sherbrooke, 2009 (<http://www.cylview.org>).
- ²⁴³ Une barrière d'isomérisation d'environ 28 kcal/mol a été calculée pour un système similaire. Voir le tableau à l'annexe 6.
- ²⁴⁴ Pour les graphiques illustrant les chemins IRC pour ÉT-3-231 à ÉT-3-233, voir annexe 6.
- ²⁴⁵ Singleton, D. A.; Hang, C.; Szymanski, M. J.; Meyer, M. P.; Leach, A. G.; Kuwata, K. T.; Chen, J. S.; Greer, A.; Foote, C. S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1319-1328.
- ²⁴⁶ Les manipulations effectuées à la température ambiante (pesée du produit, ajout du solvant, évaporation du solvant) ont du être exécutées le plus rapidement possible afin de minimiser la dégradation de 3-114 à 3-116 et *anti*-3-231 à *anti*-3-233.
- ²⁴⁷ Hine, J. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1978**, *15*, 1-61.
- ²⁴⁸ a) Couture, P.; El-Saidi, M.; Warkentin, J. *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 326-332. b) Voir les références 136 et 219g.

-
- ²⁴⁹ Pour des revues sur la préparation et les propriétés des ylures de nitrile, voir : a) Kirmse, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 237-260. b) Escolano, C.; Duque, M. D.; Vázquez, S. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 741-772.
- ²⁵⁰ Pour les vitesses de formation d'ylures de pyridinium à partir d'oxycarbènes et de pyridines, voir : a) Bonneau, R.; Liu, M. T. H.; Lapouyade, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 1547-1548. b) Jones, M. B.; Platz, M. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1694-1695. c) Ge, C. S.; Jane, E. G.; Jefferson, E. A.; Liu, W.; Moss, R. A.; Wøostowska, J.; Xue, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1479-1480.
- ²⁵¹ Pour des exemples de cycloadditions dipolaires impliquant des ylures de pyridinium, voir : a) Shevchenko, V. V.; Zhegalova, N. G.; Borzenko, A. O.; Nikolaev, V. A. *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 501-509. b) Jackson, J. E.; Soundararajan, N.; Platz, M. S.; Liu, M. T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5595-5596.
- ²⁵² Pour des exemples de réarrangements stéréosélectifs de vinylcyclopropanes en cyclopentènes sur des systèmes semblables en présence de Et₂AlCl, voir référence 69.
- ²⁵³ Ninomiya, M.; Hirohara, H.; Onishi, J.; Kusumi, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5436-5440.
- ²⁵⁴ Krasovskiy, A.; Duplais, C.; Lipshutz, B. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4742-4744.
- ²⁵⁵ Pour des exemples de couplage de Negishi où la diastéréosélectivité est induite par la stéréochimie de l'halogénure de cycloalcane, voir : a) Thaler, T.; Haag, B.; Gavryushin, A.; Schober, K.; Hartmann, E.; Gschwind, R. M.; Zipse, H.; Mayer, P.; Knochel, P. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 125-130. Pour des exemples de couplages diastéréosélectifs entre des halogénures de cycloalcane et des bromoalcynes, voir : b) Thaler, T.; Guo, L.-N.; Mayer, P.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 2174-2177.
- ²⁵⁶ Goldsmith, D.J.; Dickinson, C.M., Lewis, A.J.; *Heterocycles* **1987**, *25*, 291-295.
- ²⁵⁷ Pour la synthèse de **4-9** et **4-10**, voir : Davis, R.B.; Scheiber, D.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1675-1678.
- ²⁵⁸ Lors de la purification sur gel de silice, le produit de protodéstannylation a été observé par RMN ¹H.
- ²⁵⁹ Encore une fois, la présence de LiCl dans les conditions de réaction du couplage de Stille a engendré une dégradation importante de **E-2-59**.
- ²⁶⁰ Pour une revue sur la réaction d'hydrogénation catalytique d'alcènes, voir : a) Cui, X.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3272-3296. Pour des exemples d'hydrogénation dirigée par différents groupements fonctionnels, voir : b) Zhou, J.; Ogle, J. W.; Fan, Y.; Banphavichit, V.; Zhu, Y.; Burgess,

K. *Chem.-Eur. J.* **2007**, 7162-7170. c) Zhao, J.; Burgess, K. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2053-2056. d) Wang, X.; Guram, A.; Caille, S.; Hu, J.; Preston, J. P.; Ronk, M.; Walker, S. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1881-1883.

²⁶¹ Peña-López, M.; Martínez, M. M.; Sarandeses, L. A.; Sestelot, J. P. *Org. Lett.* **2010**, 12, 852-854.

²⁶² Frankowski, K. J.; Golden, J. E.; Zeng, Y.; Lei, Y.; Aube, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6018-6024.