

Université de Montréal

**Fonctionnalisation d'halocyclopropanes
et préparation de composés diazoïques semi- et non-stabilisés
pour la synthèse de cyclopropanes polysubstitués**

par Emmanuelle M. D. Allouche

Département de Chimie
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des Études Supérieures et Postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de
Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en chimie

Août, 2019

© Emmanuelle M. D. Allouche, 2019

Résumé

Les cyclopropanes sont des motifs régulièrement incorporés lors du développement de nouvelles molécules bioactives de par les propriétés qu'ils apportent à celles-ci. Cela a donc poussé les chimistes organiciens à développer de nouvelles méthodologies pour leur synthèse en modulant notamment les différentes substitutions. Les travaux de cette thèse s'inscrivent donc dans cette thématique : le développement de méthodologies permettant l'accès à des cyclopropanes hautement substitués.

Afin d'accéder à des motifs 1,2,3-trisubstitués et stéréoenrichis, nous avons dans un premier temps envisagé de réaliser des couplages de Suzuki-Miyaura sur des halocyclopropanes 2,3-disubstitués synthétisés dans le groupe grâce à l'utilisation du ligand chiral de type dioxaborolane. Des conditions douces et reproductibles ont été développées, notamment grâce à la synthèse d'un pré-catalyseur de type Buchwald.

Les chapitres suivants ont été consacrés à la synthèse de motifs cyclopropaniques substitués de manière plus directe en utilisant des composés diazoïques portant les groupements à introduire. Des diazoalcanes semi-stabilisés (portant des groupements possédant des liaisons π proximales tels que des aryles ou des alcènes) ont tout d'abord été employés. L'utilisation d'une porphyrine de fer a permis de réaliser des cyclopropanations d'aryldiazométhanes générés *in situ* à partir de 2-nosylhydrazones dans des conditions douces, ce qui a permis d'élargir la gamme de composés diazoïques semi-stabilisés utilisables en cyclopropanation.

Nous avons par la suite envisagé de réaliser des cyclopropanations de dialkyldiazoalcanes générés *in situ* à partir d'arylsulfonylhydrazones. Des *gem*-diméthyl cyclopropanes, motifs d'intérêt pour l'industrie pharmaceutique, ont été synthétisés avec succès et ce sans nécessiter la présence d'un catalyseur métallique. De hautes températures ont cependant été nécessaires. À cause de ces conditions très dures, nous nous sommes tournés vers une autre stratégie pour la synthèse de composés diazoïques non-stabilisés.

Nous avons alors envisagé d'oxyder des hydrazones libres, ce processus pouvant se dérouler à basses températures et générant moins de déchets. Après l'achèvement d'un projet initié par d'autres membres du groupe employant une quantité stœchiométrique d'un oxydant métallique, nous nous sommes tournés vers l'utilisation de l'iodosylbenzène. Cet oxydant

organique a permis la génération de nombreux composés diazoïques aliphatiques et a été compatible avec une réaction de cycloaddition [3+2] *in situ* de divers accepteurs de Michael. Alors que les conditions réactionnelles ne permettaient pas la conversion spontanée de toutes les 1-pyrazolines générées en cyclopropanes, un processus de photolyse en chimie en flux continu a été développé afin d'induire ces contractions de cycle. Des dérivés d'acides aminés non naturels ainsi que des *gem*-diméthyl cyclopropanes ont été obtenus avec de hauts rendements.

En immobilisant l'iodosylbenzène dans un réacteur à garnissage et en utilisant la technologie en flux continu, nous avons par la suite généré des solutions relativement pures de phényldiazométhane. Cependant, la génération de composés diazoïques non-stabilisés en utilisant ce processus s'est avérée plus complexe en raison de diverses incompatibilités.

Enfin, la synthèse de cyclopropanes substitués par des groupements amino, alkoxy ou aryloxy a été envisagée via l'utilisation de composés diazoïques substitués par ces hétéroatomes. Lors de l'initiation de ces travaux, un faible rendement en aminocyclopropane a été obtenu, indiquant néanmoins la génération et cyclopropanation du composé diazoïque déstabilisé désiré.

Mots-clés : cyclopropane, Suzuki-Miyaura, composé diazoïque, carbène, cycloaddition, flux continu

Abstract

The cyclopropane moiety is present in a large number of bioactive molecules as its incorporation usually improves their physicochemical properties. As a result, the development of new methodologies allowing the synthesis of various substituted cyclopropanes have become of significant interest.

In order to access stereo-enriched 1,2,3-trisubstituted cyclopropanes, we first developed a Suzuki-Miyaura cross-coupling of 2,3-disubstituted halocyclopropanes synthesized in the group using a chiral dioxaborolane ligand. Mild and highly reproducible reaction conditions were developed, especially thanks to the synthesis of a Buchwald type pre-catalyst.

The next chapters were devoted to the synthesis of substituted cyclopropanes using diazo compounds bearing the groups to introduce. Semi-stabilized diazoalkanes (bearing π -system-containing groups such as aryl or alkene moieties) were first employed. The use of an iron porphyrin allowed the cyclopropanation of aryl diazomethanes generated *in situ* from 2-nosylhydrazones under mild conditions, enabling a broader scope of semi-stabilized diazo compounds that can be used in cyclopropanation reactions.

Then, we investigated the cyclopropanation of dialkyldiazoalkanes generated *in situ* from arylsulfonylhydrazones. *Gem*-dimethyl cyclopropanes, motifs of particular interest in medicinal chemistry, were synthesized under metal-free conditions. However, high temperatures were needed to decompose the diazo precursors. Because of these harsh reaction conditions, we moved to another strategy enabling the synthesis of non-stabilized diazo compounds.

We envisioned the oxidation of free hydrazones, being a more atom economical process that typically requires lower temperatures. After the completion of a project initiated by other group members employing stoichiometric amounts of a metallic reagent, we investigated the use of an organic oxidant. Iodosylbenzene allowed the generation of numerous aliphatic diazo compounds and was compatible with the *in situ* [3+2] cycloaddition of various Michael acceptors. Conversion of the 1-pyrazolines into the corresponding cyclopropanes was not always spontaneous under these reaction conditions, and therefore a photolysis process using

continuous flow was developed in order to induce the ring contractions. Unnatural amino acids and *gem*-dimethyl cyclopropanes were synthesized in high yields using methodology.

Immobilizing the iodosylbenzene in a packed bed reactor using a continuous flow set up allowed us to rapidly generate clean solutions of phenyldiazomethane. However, the production of non-stabilized diazo compounds using this process turned out to be more complicated due to numerous incompatibilities.

Finally, the syntheses of amino-, alkoxy- or aryloxycyclopropanes were attempted by generating heteroatom-substituted diazo compounds from the corresponding free hydrazones. An aminocyclopropane was obtained during the initial investigation of this reaction. Although in low yield, this result showed the feasibility of each and every step.

Keywords: cyclopropane, Suzuki-Miyaura, diazo compound, carbene, cycloaddition, continuous flow

Table des matières

Résumé.....	ii
Abstract.....	iv
Table des matières.....	vi
Liste des tableaux.....	xi
Liste des figures.....	xiv
Liste des schémas.....	xv
Liste des sigles.....	xxii
Liste des abréviations.....	xxiv
Remerciements.....	xxviii
Chapitre 1 : Introduction.....	1
1.1 Généralités sur les cyclopropanes.....	1
1.2 Outils synthétiques pour la synthèse de cyclopropanes.....	3
1.2.1 Utilisation de carbénoïdes de zinc.....	3
1.2.1.1 Introduction à la réaction de Simmons-Smith.....	3
1.2.1.2 Principales méthodes de formation de carbénoïdes de zinc.....	4
1.2.1.3 Application à la synthèse de dérivés cyclopropaniques.....	6
1.2.2 Utilisation de carbènes métalliques.....	11
1.2.2.1 Généralités sur les carbènes.....	11
1.2.2.2 Utilisation de carbènes de Fisher métalliques en cyclopropanation.....	12
1.2.2.3 Formation de carbènes métalliques par dégradation de composés diazoïques ou d'ylures d'iodonium.....	13
1.2.3 Cyclisation via une séquence d'addition-élimination.....	15
1.3 Les composés diazoïques.....	20
1.3.1 Généralités et propriétés des composés diazoïques.....	20
1.3.2 Réactivité des composés diazoïques.....	21
1.3.3 Préparation des composés diazoïques.....	22
1.4 Introduction sur la chimie en flux continu.....	24
1.5 Objectifs de recherche.....	26

Chapitre 2 : Fonctionnalisation d'halocyclopropanes par couplages croisés catalysés au palladium.....	27
2.1 Introduction.....	27
2.2 Généralités sur les halocyclopropanes	27
2.2.1 Rappels sur la synthèse des iodo- et bromocyclopropanes.....	28
2.2.2 Fonctionnalisation des mono iodo- et bromocyclopropanes : état de l'art	32
2.3 Développement d'une réaction de Suzuki-Miyaura sur des iodocyclopropyl méthanols 2,3-disubstitués	37
2.3.1 Rappel sur le couplage croisé de Suzuki-Miyaura.....	37
2.3.2 Précédents dans le groupe pour les couplages d'iodocyclopropanes 2,3-disubstitués	39
2.3.3 Optimisation de la réaction de Suzuki-Miyaura sur les iodocyclopropyl méthanols 2,3-disubstitués.....	41
2.3.4 Étude de l'étendue réactionnelle.....	55
2.3.4.1 Variation du partenaire acide boronique.....	55
2.3.4.2 Variation du partenaire iodocyclopropane.....	57
2.3.4.3 Conclusion sur le couplage de Suzuki-Miyaura d'iodocyclopropanes.....	58
2.3.5 Considérations mécanistiques et observations.....	59
2.4 Efforts réalisés en vue de développer des réactions d'inversion de configuration d'iodocyclopropanes 2,3-disubstitués.....	63
2.3 Efforts réalisés en vue de la fonctionnalisation de bromocyclopropanes 2,3-substitués par couplages croisés	65
2.3.1 Rappel sur l'état de l'art.....	65
2.3.2 Essais réalisés.....	66
2.4 Conclusions du chapitre.....	69
Chapitre 3 : Génération de composés diazoïques semi-stabilisés par fragmentation de <i>N</i> -arylsulfonylhydrazones et application en cyclopropanation.....	70
3.1 Introduction.....	70
3.2 Synthèse et utilisation de composés diazoïques semi-stabilisés, état de l'art.....	70
3.2.1 Méthodologies développées en flux continu.....	71
3.2.2 Stratégies de génération et d'utilisation <i>in situ</i>	74

3.3	Développement d'une réaction de cyclopropanation d'aryldiazométhanes générés <i>in situ</i> à partir d'arylsulfonylhydrazones	80
3.3.1	Optimisation de la réaction de cyclopropanation.....	80
3.3.1.1	Importance du groupement aryle siégeant sur la sulfonylhydrazone.....	80
3.3.1.2	Via une catalyse à l'argent (I) : accès au diastéréoisomère <i>cis</i>	84
3.3.1.3	Via une catalyse au fer : accès au diastéréoisomère <i>trans</i>	85
3.3.2	Étude de l'étendue réactionnelle	87
3.3.2.1	Variation des alcènes	87
3.3.2.2	Variation des hydrazones.....	89
3.3.2.3	Efforts réalisés dans le but d'utiliser des hydrazones dérivées de cétones ...	92
3.3.3	Exemple intramoléculaire et considérations mécanistiques	93
3.3.4	Application.....	94
3.4	Conclusion et perspectives.....	95
Chapitre 4 : Accès aux <i>gem</i> -diméthyl cyclopropanes via la décomposition de diméthyl arylsulfonylhydrazones		97
4.1	Introduction.....	97
4.1.1	État de l'art.....	97
4.1.2	Approche envisagée	100
4.2	Choix du système et optimisation de la réaction	101
4.3	Conclusion	104
Chapitre 5 : Préparation de composés diazoïques non-stabilisés via l'oxydation d'hydrazones libres en réacteur fermé et en chimie en flux continu		106
5.1	Introduction.....	106
5.2	Utilisation d'oxydants métalliques	106
5.2.1	État de l'art.....	106
5.2.2	Méthodologie développée dans le groupe en utilisant la chimie en flux continu	107
5.2.2.1	Travaux réalisés par Pauline Rullière et Guillaume Benoit.....	107
5.2.2.2	Contributions apportées au projet	109
5.2.3	Conclusion sur l'oxydation d'hydrazones libres par l'oxyde d'argent en flux continu	115
5.3	Utilisation d'oxydants organiques	116

5.3.1	État de l'art.....	116
5.3.2	Utilisation de l'iodosylbenzène.....	118
5.3.2.1	Essais préliminaires pour la formation du phényldiazométhane	120
5.3.2.2	Expériences qualitatives réalisées avec d'autres réactifs d'iode hypervalent 122	
5.3.2.3	Application à la synthèse de composés diazoïques non-stabilisés.....	124
5.4	Développement d'une réaction de cycloaddition [3+2] avec des accepteurs de Michael pour la synthèse de cyclopropanes.....	126
5.4.1	Optimisation de la réaction	126
5.4.2	Étude de l'étendue réactionnelle.....	129
5.4.2.1	Variation des accepteurs de Michael	130
5.4.2.2	Variation des hydrazones.....	132
5.4.3	Efforts réalisés dans le but de développer une méthodologie énantiosélective..	135
5.4.4	Photolyse de 1-pyrazolines en chimie en flux continu pour l'obtention de cyclopropanes.....	137
5.4.5	Conclusion sur le développement d'une réaction de MIRC formelle.....	138
5.5	Application à d'autres réactions.....	139
5.5.1	Estérifications	139
5.5.2	Cyclopropanation de type Simmons-Smith	142
5.5.3	Essais divers.....	147
5.5.4	Conclusion des applications de la méthodologie en un pot et perspectives	149
5.6	Utilisation de l'iodosylbenzène en flux continu	150
5.6.1	Utilisation d'un réacteur à bobines	150
5.6.2	Utilisation d'un réacteur à garnissage.....	152
5.6.3	Efforts réalisés en vue de la synthèse et l'utilisation d'un iododisylbenzène supporté 155	
5.6.4	Conclusion des méthodologies envisagées pour la production de composé diazoïques en flux continu utilisant l'iodosylbenzène	159
5.7	Synthèse de composés diazoïques déstabilisés et application en cyclopropanation	159
5.7.1	Introduction et état de l'art.....	159
5.7.2	Synthèse des hydrazones de départ.....	162

5.7.2.1	Premiers essais	162
5.7.2.2	Rapide introduction sur l'activation d'amides par l'anhydride triflique	163
5.7.2.3	Synthèse d'hydrazones libres aminées via l'utilisation d'amides activés ..	164
5.7.3	Essais préliminaires de formation de composé diazoïque déstabilisé et cyclopropanation <i>in situ</i>	167
5.7.4	Conclusion et perspectives sur la génération de composés diazoïques déstabilisés	168
Chapitre 6 : Conclusion générale et perspectives		170
Bibliographie.....		175
Annexe 1 : Partie expérimentale : Informations générales		i
Annexe 2 : Partie expérimentale du chapitre 2		iii
Annexe 3 : Partie expérimentale du chapitre 3		xviii
Annexe 4 : Partie expérimentale du chapitre 4		lii
Annexe 5 : Partie expérimentale du chapitre 5		liii

Liste des tableaux

Tableau 1. Cyclopropanation stéréosélective de <i>N</i> -énoyl oxazolidinones en présence d'acides de Lewis. ⁷⁰	16
Tableau 2. Premiers essais de couplages de Suzuki-Miyaura sur les iodocyclopropyl méthanols 2,3-disubstitués en utilisant les conditions développées par le groupe de Fu.	43
Tableau 3. Criblage des bases.	44
Tableau 4. Criblage des ligands de type triaryl- et trialkylphosphine.	46
Tableau 5. Criblage des ligands de type biarylphosphine.	48
Tableau 6. Criblages de différents ratios ligand/palladium.	49
Tableau 7. Criblage des solvants.	50
Tableau 8. Premiers essais avec le pré-catalyseur de Buchwald G3•P(<i>t</i> -Bu) ₂ Me.	53
Tableau 9. Criblage de la concentration.	54
Tableau 10. Criblage de la charge catalytique.	54
Tableau 11. Exemple d'épimérisation d'un cyclopropyllithien rapporté par le groupe de Lautens. ¹⁴²	63
Tableau 12. Premiers essais d'épimérisation via un échange iode-lithium.	64
Tableau 13. Premiers essais de couplages sur des bromocyclopropanes 2,3-disubstitués non protégés.	66
Tableau 14. Criblage de ligands.	67
Tableau 15. Essais de couplage de bromocyclopropanes protégés.	68
Tableau 16. Criblage des groupements aryles siégeant sur l'hydrazone en utilisant AgOTf ou ClFe ^{III} (TPP) comme catalyseurs.	83
Tableau 17. Rapide résumé des essais réalisés pour l'optimisation de la formation de l'isomère <i>cis</i> du cyclopropane 12aa en utilisant des sels d'argent.	84
Tableau 18. Optimisation de la formation de l'isomère <i>trans</i> du cyclopropane 12aa via une catalyse au fer.	85
Tableau 19. Essais de génération et cyclopropanation de composés diazoïques disubstitués avec à partir de la 2-nosylhydrazone.	92
Tableau 20. Essais de génération et cyclopropanation de composés diazoïques disubstitués avec la mésitylsulfonylhydrazone.	93

Tableau 21. Tests rapides de différentes conditions réactionnelles.....	102
Tableau 22. Criblage des températures et des hydrazones.	103
Tableau 23. Tests de différents styrènes.....	104
Tableau 24. Criblage de différents supports pour la réaction d'oxydation de l'hydrazone 17i	110
Tableau 25. Essais de plusieurs solvants pour la formation de l'hydrazone 17a	113
Tableau 26. Méthodologie développée par Brewer pour la synthèse de composés diazoïques via l'oxydation d'hydrazones libres par le diméthylchlorosulfonium. ¹⁹⁶	117
Tableau 27. Premiers tests effectués pour la génération du phényldiazométhane en utilisant l'iodosylbenzène.	121
Tableau 28. Essai d'un iode hypervalent (VII) pour la synthèse du phényldiazométhane....	123
Tableau 29. Premiers tests effectués pour la génération du 2-diazopropane en utilisant l'iodosylbenzène.	125
Tableau 30. Réaction de cycloaddition [3+2] : optimisation de la température.....	127
Tableau 31. Réaction de cycloaddition [3+2] : essais de diminution des équivalents de réactifs.	128
Tableau 32. Réaction de cycloaddition [3+2] : tests de différents solvants.	129
Tableau 33. Essai de cycloaddition [3+2] énantiosélective via l'utilisation d'un organocatalyseur chiral.	136
Tableau 34. Réaction d'estérification : optimisation de la température de la réaction.....	140
Tableau 35. Réaction d'estérification : variation des nombres d'équivalents des réactifs. ...	141
Tableau 36. Premiers essais de cyclopropanation de Simmons-Smith en utilisant le 2-diazopropane comme précurseur de carbénoïde en présence d'iodure de zinc.	144
Tableau 37. Essais de cyclopropanation de Simmons-Smith en utilisant le 2-diazopropane comme précurseur de carbénoïde en présence de bromure de zinc.	146
Tableau 38. Variation des vitesses d'addition de la solution d'hydrazone et ajout d'additifs.	147
Tableau 39. Préparation de composés diazoïques par l'oxydation d'hydrazones libres avec l'iodosylbenzène en utilisant un réacteur à bobines.	151
Tableau 40. Préparation du phényldiazométhane en utilisant une colonne d'iodosylbenzène,	153

Tableau 41. Préparation du 2-diazopropane en utilisant une colonne d'iodosylbenzène.....	154
Tableau 42. Divers essais de formation d'une hydrazone libre aminée via l'utilisation d'un amide activé.....	165
Tableau 43. Comparaison des résultats obtenus lors de l'utilisation de l'hydrazine monohydrate et l'hydrazine anhydre.....	166

Liste des figures

Figure 1. Analogues d'un peptide inhibiteur de la protéase du VIH-1. ⁵	1
Figure 2. Exemples de produits synthétiques bioactifs contenant des cyclopropanes substitués.	2
Figure 3. Exemples de produits naturels contenant des dérivés cyclopropaniques.	2
Figure 4. Les différentes composantes caractérisant un carbénoïde de zinc.	5
Figure 5. Représentation des carbènes de Fisher et de Schrock ainsi que d'un carbénoïde. ...	11
Figure 6. Mécanismes de complexation des carbènes de Fisher et de Shrock avec des métaux.	11
Figure 7. Orbitales moléculaires frontières impliquées dans une cycloaddition [2+1] avec un alcène.	12
Figure 8. Classement des composés diazoïques en fonction de leur réactivité et stabilité relatives. ⁷⁸	21
Figure 9. Principales méthodologies utilisées pour la synthèse de composés diazoïques.	24
Figure 10. Schéma général d'un montage de flux continu faisant intervenir deux réactifs.	25
Figure 11. Propriétés caractéristiques des ligands de type triaryl- et trialkylphosphine selon leur substitution. ¹²⁷	45
Figure 12. Caractéristiques structurales des biarylphosphines et leurs impacts. ¹³³	47
Figure 13. Structures du diacétate de palladium et de ses impuretés. ^{134a}	50
Figure 14. Structure à rayon-X du pré-catalyseur de Buchwald G3•P(<i>t</i> -Bu) ₂ Me.	52
Figure 15. Tendance des complexes de cobalt (II) à former des carbènes radicalaires au lieu de carbènes classiques. ^{167a}	79
Figure 16. Représentation de la stratégie envisagée pour la synthèse de diazoalcane non-stabilisés en flux continu.	107
Figure 17. Photographies représentant la solubilisation de l'iodosylbenzène au fur et à mesure de l'ajout de la solution d'hydrazone.	121
Figure 18. Photographie de la réaction effectuée dans l'entrée 2 du Tableau 28	123
Figure 19. Composés diazoïques déstabilisés sur l'échelle de la réactivité et de l'instabilité de ce type d'espèces. ⁷⁸	160

Liste des schémas

Schéma 1. Première synthèse du carbénoïde IZnCH_2I (a) ²¹ et première application en cyclopropanation (b). ²²	4
Schéma 2. Équation générale de la réaction de Simmons-Smith.....	4
Schéma 3. Les trois différents types de carbénoïdes de zinc et leur synthèse. (X = halogène). 5	
Schéma 4. Exemple de la chimiosélectivité et diastéréosélectivité obtenues par l'usage d'un groupement proximal basique de Lewis lors d'une réaction de Simmons-Smith. ³⁰	6
Schéma 5. Cyclopropanation de Simmons-Smith énantiosélective d'alcools allyliques, ³² et état de transition proposé.....	7
Schéma 6. Premier exemple de cyclopropanation énantiosélective d'alcools allyliques employant des carbénoïdes substitués. ³⁵	7
Schéma 7. Arylcyclopropanation énantiosélective utilisant des aryldiazométhanes comme précurseurs de carbénoïdes. ³⁷	8
Schéma 8. Vue d'ensemble des halocyclopropanations énantiosélectives développées dans le groupe. ^{42,43,44,45}	9
Schéma 9. Zinciocyclopropanation d'alcools allyliques diprotégés. ^{46,47,48}	10
Schéma 10. Zinciocyclopropanation énantiosélective d'alcools cinnamiques et fonctionnalisation du cyclopropylborinate obtenu par couplage croisé de Suzuki-Miyaura. ⁴⁹ 10	
Schéma 11. Équation générale de cyclopropanations d'alcènes à l'aide de carbènes de Fisher.	12
Schéma 12. Cyclopropanations diastéréosélectives d'alcènes à l'aide de carbènes de Fisher. 13	
Schéma 13. Mécanisme général de cyclopropanation via un intermédiaire métal-carbène.....	14
Schéma 14. Différentes stratégies pour la synthèse de cyclopropanes via une séquence d'addition nucléophile-fermeture de cycle (MIRC).	15
Schéma 15. Mécanisme général de la réaction de cyclopropanation de Corey-Chaykovsky. ⁶¹	15
Schéma 16. Utilisation de la réaction de cyclopropanation de Corey-Chaykovsky de manière diastéréosélective dans la synthèse totale de la (+)-Echinopine A. ⁶⁷	16
Schéma 17. Exemple de l'utilisation d'ylures de soufre chiraux en cyclopropanation stéréosélective. ^{71b}	17

Schéma 18. Cyclopropanation asymétrique catalysée au rhodium en utilisant des thioéthers chiraux comme précurseurs d'ylures de soufre. ^{73c}	18
Schéma 19. Exemple de cyclopropanation asymétrique utilisant des organocatalyseurs de type iminium/énamine. ⁷⁴	18
Schéma 20. Exemple de cyclopropanation asymétrique utilisant un acide de Lewis chiral. ⁷⁵	19
Schéma 21. Exemple de cyclopropanation de Corey-Chaykovsky asymétrique en utilisant un catalyseur bifonctionnel. ⁷⁶	19
Schéma 22. Formes mésomères des composés diazoïques.	20
Schéma 23. Principales réactivités exploitées avec les composés diazoïques.	22
Schéma 24. Première iodocyclopropanation énantiosélective développée dans le groupe et carbénoïde postulé. ^{43,45}	28
Schéma 25. Premier jeu de conditions développé pour la réaction de bromocyclopropanation énantiosélective de l'alcool cinnamique. ⁴⁴	29
Schéma 26. Mécanisme proposé de la formation du carbénoïde de type Simmons-Smith dans la réaction de bromocyclopropanation employant seulement du bromoforme. ⁴⁴	29
Schéma 27. Voie plus atome économique pour la synthèse du carbénoïdes actif en bromocyclopropanation employant du brome moléculaire. ⁴⁴	30
Schéma 28. Deuxième jeu de conditions développé pour la réaction de bromocyclopropanation énantiosélective. ⁴⁴	30
Schéma 29. Accès au carbénoïde de type Simmons-Smith via l'utilisation de bromure de zinc.	31
Schéma 30. Troisième jeu de conditions développé pour la réaction de bromocyclopropanation énantiosélective. ⁴⁴	31
Schéma 31. Nouvelle iodocyclopropanation énantiosélective. ⁹⁸	31
Schéma 32. Fonctionnalisation d'iodocyclopropanes par une séquence échange iode-lithium et parachèvement électrophile (équation a) ou couplage de Negishi (équation b). ^{43,45}	32
Schéma 33. Exemples de fonctionnalisations de bromocyclopropanes via des échanges brome-lithium.	33
Schéma 34. Fonctionnalisation d'iodocyclopropanes via un échange direct iode-magnésium et parachèvement avec divers électrophiles. ^{107a}	34

Schéma 35. Fonctionnalisation de bromocyclopropanes via une insertion de zinc métallique et application au couplage de Negishi. ^{108b}	34
Schéma 36. Substitution formelle intramoléculaire développée par le groupe de Rubin. ^{109a} ..	35
Schéma 37. Premières conditions de réaction de Suzuki-Miyaura catalysée au palladium développées pour la fonctionnalisation d'iodocyclopropanes (équation a) ¹¹⁰ et application à la synthèse d'un motif dicyclopropanique (équation b). ¹¹¹	35
Schéma 38. Couplage de Sonogashira d'iodocyclopropanes. ¹¹⁴	36
Schéma 39. Cyclopropylation directe d'hétérocycles en utilisant des iodocyclopropanes comme partenaires électrophiles. ¹¹⁵	36
Schéma 40. Couplages de Suzuki-Miyaura d'iodocyclopropanes catalysés au nickel. ¹¹⁶	37
Schéma 41. Première réaction pallado-catalysée faisant intervenir des composés organoborés. ¹²⁰	38
Schéma 42. Équation générale de la réaction de Suzuki-Miyaura.	38
Schéma 43. Mécanisme général des réactions de couplages croisés pour la formation de liens C-C.....	39
Schéma 44. Réaction de Suzuki-Miyaura développée précédemment dans le groupe pour le couplage d'iodocyclopropanes 2,3-disubstitués stéréoenrichis et protégés. ¹²⁴	40
Schéma 45. Mécanisme proposé pour la formation des alcènes isolés suite à la réaction de Suzuki-Miyaura.....	41
Schéma 46. Essais des conditions précédemment développées dans le groupe. ¹¹⁰	42
Schéma 47. Couplages de Suzuki-Miyaura de bromures d'alkyles primaires développés par le groupe de Fu. ¹²⁵	42
Schéma 48. Les 4 générations de pré-catalyseurs de Buchwald et leur mode d'action.	51
Schéma 49. Synthèse du pré-catalyseur de Buchwald G3•P(<i>t</i> -Bu) ₂ Me.	52
Schéma 50. Étendue réactionnelle de la réaction de Suzuki-Miyaura sur les iodocyclopropanes : variation du partenaire acide boronique.....	56
Schéma 51. Étendue réactionnelle de la réaction de Suzuki-Miyaura : variation du partenaire iodocyclopropane.	58
Schéma 52. Mécanisme du couplage de Suzuki-Miyaura développé.	60

Schéma 53. Haut : Mélange de diastéréoisomères obtenu après la réaction de Suzuki en utilisant un ratio 3:1 L:Pd. Bas : Synthèse du diastéréoisomère 5aa' avec la méthodologie de Lucie Zimmer. ⁴⁹	61
Schéma 54. Cycle catalytique proposé pour l'obtention du diastéréoisomère 5aa'	62
Schéma 55. Premières traces d'épimérisation via un échange lithium-iode.	65
Schéma 56. Cyclopropanations de type MIRC en utilisant des composés diazoïques semi-stabilisés générés en flux continu. ¹⁴⁸	72
Schéma 57. Schéma simplifié de la synthèse et purification de composés diazoïques semi-stabilisés via la fragmentation de mésitylsulfonylhydrazones et application à la cyclopropanation de Simmons-Smith catalysée par des sels de zinc. ¹⁵²	73
Schéma 58. Réaction de Bamford-Stevens et formation d'alcène lorsque que le composé diazoïque synthétisé est instable dans les conditions de génération. ⁹³	74
Schéma 59. Cyclopropanation (a) ou dimérisation (b) d'aryldiazométhanes catalysées par des métaux de transition. (M = métal). ¹⁶⁰	75
Schéma 60. Cyclopropanations d'alcènes riches en électrons catalysées au fer et au rhodium en utilisant des sels de <i>N</i> -tosylhydrazones comme précurseurs de composés diazoïques semi-stabilisés. ¹⁶⁰	76
Schéma 61. Cyclopropanation de déhydroaminoacides protégés en utilisant des sels de <i>N</i> -tosylhydrazones comme précurseurs de composés diazoïques semi-stabilisés. ¹⁶²	76
Schéma 62. Cyclopropanations catalysées au cobalt de 2-(diazométhyl)-pyridines générés <i>in situ</i> . ¹⁶⁵	77
Schéma 63. Cyclopropanation asymétrique de l' <i>o</i> -méthoxyaryldiazométhane catalysée par une porphyrine de cobalt chirale. ¹⁶⁶	77
Schéma 64. Cyclopropanation asymétrique de composés diazoïques électron pauvres générés à partir de tosylhydrazones ou de (2,4,6- triisopropylphényl)sulfonylhydrazones (TPS). ¹⁶⁶	78
Schéma 65. Mécanisme proposé pour la cyclopropanation catalysée au cobalt de composés diazoïques donneurs passant par une catalyse métallo-radicalaire. ¹⁶⁶	79
Schéma 66. Génération du 1-chloro-4-(diazométhyl)benzène via la fragmentation de <i>N</i> -nosylhydrazones et <i>N</i> -tosylhydrazones à température ambiante en fonction du temps.	81
Schéma 67. Rendements obtenus pour le composé 12aa dans les conditions optimisées au cours du temps. ^{a,b}	86

Schéma 68. Étendue réactionnelle de la cyclopropanation de composés diazoïques semi-stabilisés générés <i>in situ</i> : variation des alcènes.	88
Schéma 69. Étendue réactionnelle de la cyclopropanation de composés diazoïques semi-stabilisés générés <i>in situ</i> : variation des hydrazones.	91
Schéma 70. Exemple intramoléculaire.	94
Schéma 71. Application de la méthodologie développée.	95
Schéma 72. Accès à l'isomère <i>cis</i> du cyclopropane 12aa en utilisant une catalyse au rhodium.	96
Schéma 73. Formation et dégradation du 3-diazo-2,2,4,4-tétraméthylpentane et réarrangement intramoléculaire. ¹⁸⁰	98
Schéma 74. Exemple de formation de diazène bicyclique suivie d'une contraction de cycle initiée par photolyse afin de former un dérivé cyclopropanique. ¹⁸¹	98
Schéma 75. Exemple d'accès direct à des alcényl cyclopropanes bicycliques via la cyclisation de cétones ω-diényl. ¹⁸²	99
Schéma 76. Cyclopropanation intramoléculaire d'indoles ou de pyrroles <i>N</i> -alkylées catalysée par une porphyrine de cobalt. ¹⁸⁴	99
Schéma 77. Cyclopropanation (a) ou dimérisation (b) de carbènes libres.	100
Schéma 78. Cyclopropanation sans métal de composés diazoïques semi-stabilisés générés <i>in situ</i> à partir de tosylhydrazones. ¹⁷⁴	101
Schéma 79. Aperçue de l'étendue réactionnelle des composés diazoïques générés via l'oxydation d'hydrazones libres sur une colonne d'argent en flux continu. ¹⁹⁴	109
Schéma 80. Synthèse d'hydrazones en flux continu. ¹⁹⁴	111
Schéma 81. Premier essai de télescopage des deux montages.	112
Schéma 82. Montage du système télescopé interrompu.	115
Schéma 83. Formation du 2-diazopropane via l'utilisation de l'hypochlorite de sodium et du TEMPO. ¹⁹⁷	117
Schéma 84. Estérifications d'acides carboxyliques par des composés diazoïques semi- et non-stabilisés générés <i>in situ</i> via l'oxydation d'hydrazones silylées avec le (difluoroiodo)benzène. ^{195b}	118
Schéma 85. Oxydation d'une hydrazone libre avec de l'iodosylbenzène.	119

Schéma 86. Génération de diphenyldiazométhanes en utilisant l'iodosylbenzène et application <i>in situ</i> en cyclopropanation catalysée au nickel. ¹⁷³	119
Schéma 87. Essai d'un iode hypervalent (V) pour la synthèse du phényldiazométhane 16s . 122	
Schéma 88. Réaction de cycloaddition [3+2] d'un composé diazoïque avec un accepteur de Michael (équation a) et mécanisme de l'étape de contraction de cycle (équation b). ²⁰³	126
Schéma 89. Étendue réactionnelle de la réaction de cycloaddition [3+2] : variation des alcènes.	131
Schéma 90. Étendue réactionnelle de la réaction de cycloaddition [3+2] : variation des hydrazones.	134
Schéma 91. Photolyse de 1-pyrazolines pour l'obtention de cyclopropanes en flux continu. 138	
Schéma 92. Mécanisme de formation d'un carbénoïde de Simmons-Smith à partir d'un composé diazoïque et d'un halogénure de zinc.....	142
Schéma 93. Mécanismes proposés (a) de formation du 2,3-diméthylbut-2-ène par la réaction entre le 2-diazopropane et le carbénoïde correspondant, et (b) de formation du propène.....	143
Schéma 94. Mécanisme proposé pour la génération d'iode moléculaire à partir d'iodosylbenzène et d'iodure de zinc.	145
Schéma 95. Essai de réaction de B-H insertion avec le 2-diazopropane généré <i>in situ</i>	148
Schéma 96. Conditions optimisées par Vivien Herrscher pour réaliser des insertions O-H de composés diazoïques non-stabilisés sur des composés phénoliques.	149
Schéma 97. Synthèses du polystyrène du diacétate d'iodobenzène linéaire (PS-DIB) (équation a), ^{213c} et réticulé par 2% de divinylbenzène (équation b). ²¹⁴	156
Schéma 98. Synthèse de l'iodosylbenzène supporté sur polystyrène réticulé (2% DVB) 31'	157
Schéma 99. Quantification des sites actifs des polymères synthétisés.	157
Schéma 100. Premier essai de formation du phényldiazométhane via l'oxydation de l'hydrazone correspondante sur une colonne de PS-ISB (2% DVB).....	158
Schéma 101. Exemple sélectionné de décomposition d'une tosylhydrazone dérivée d'un ester dans l'alcool propylique. ²¹⁸	160
Schéma 102. Dégradation d'un sel de tosylhydrazone dérivée d'un ester en présence de diéthylfumarate pour la synthèse de l'alkocyclopropane correspondant. ²¹⁹	161

Schéma 103. Dégradation d'une tosylhydrazone dérivée d'un ester et insertion O-H dans un dérivé phénolique. ²²⁰	161
Schéma 104. Synthèse d'aminocyclopropanes via la dégradation d'hydrazonamides en présence de dérivés de styrène. ²²¹	161
Schéma 105. Premiers essais de formation d'hydrazone dérivées d'esters (équation a) ou d'amides (équation b).	162
Schéma 106. Réaction de l'anhydride triflique avec un amide tertiaire.	163
Schéma 107. Nouvel amide activé généré en présence de pyridine.....	164
Schéma 108. Synthèse d'hydrazonamides via l'activation d'amides tertiaires par l'anhydride triflique. ^{223e}	164
Schéma 109. Premier test de formation d'une hydrazone libre aminée en utilisant l'activation d'amide avec l'anhydride triflique.....	165
Schéma 110. Premier essai de formation d'aminocyclopropane à partir d'une hydrazone libre aminée.	167
Schéma 111. Mécanisme proposé pour la formation de benzaldéhyde et de pipéridine.	168
Schéma 112. Mécanisme proposé pour la formation du produit 39	168
Schéma 113. Synthèse d'hydrazones dérivées d'amides via l'addition d'hydrazine sur des acétals d'amides (équation a), ²²⁷ et synthèse proposée d'hydrazones dérivées d'esters via l'addition d'hydrazine sur des orthoesters (équation b).....	169
Schéma 114. Couplage de Suzuki-Miyaura sur des iodocyclopropanes 2,3-disubstitués stéréoenrichis. ⁹⁸	170
Schéma 115. Cyclopropanation catalysée au fer de composés diazoïques semi-stabilisés générés <i>in situ</i> à partir de <i>N</i> -nosylhydrazones. ¹⁴⁵	171
Schéma 116. Synthèse de <i>gem</i> -diméthyl cyclopropanes via la dégradation de diméthyl tosylhydrazones en présence d'une base.....	171
Schéma 117. Génération de composés diazoïques via l'oxydation d'hydrazones libres par l'iodosylbenzène et applications <i>in situ</i>	172
Schéma 118. Génération d'aryldiazométhanes en flux continu et application à l'arylcyclopropanation énantiosélective de type Simmons-Smith.....	173

Liste des sigles

AL	acide de Lewis
BPR	<i>Back Pressure Regulator</i> (régulateur de pression)
CCM	chromatographie sur couche mince
DCM	dichlorométhane
DIPEA	diisopropyléthylamine
DME	diméthoxyéthane
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
DVB	divinylbenzène
<i>ee</i>	excès énantiomérique
ESI	electrospray ionisation
GEA	groupement électroattracteur
GED	groupement électrodonneur
GP	groupement partant
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence Spectroscopy
IR	Infrarouge
LAH	tétrahydroaluminat de lithium (Lithium Aluminium Hydride)
MIRC	Michael Induced Ring Closure
MTBE	méthyl <i>tert</i> -butyl éther
MS	Molecular Sieves
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
n.d.	non déterminé
PIDA	(diacétoxyiodo)benzène
PIFA	[bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène
ppm	partie par million
PS	polystyrène
R _f	rapport frontal
rd	rapport diastéréomérique
RMN	résonance magnétique nucléaire

ta	température ambiante
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle
TMS	triméthylsilyle
TMEDA	<i>N,N,N,N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
TMG	tétraméthylguanidine
TPP	tétraphénylporphyrine
VIH	virus de l'immunodéficience humaine

Liste des abréviations

°C	degrés Celsius
Å	Ångström
Ac	acétyle
AcOEt	acétate d'éthyle
aq.	aqueux
Ar	aryl
B ₂ Pin ₂	bis(pinacolato)diboron
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyl
Bu	butyl
Bz	benzoyl
cat.	catalytique
Cy	cyclohexyle
CyJohnPhos	2-(dicyclohexylphosphino)biphényl
δ	déplacement chimique
DavePhos	2-dicyclohexylphosphino-2'-(<i>N,N</i> -diméthylamino)biphényl
dba	dibenzylidèneacétone
dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
e ⁻	électron
Et	éthyl
équiv.	équivalent(s)
<i>gem</i>	géminal
h	heure
Het	hétéro
Hex	hexanes
Hz	Hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
J	constante de couplage
L	ligand

μL	microlitres
<i>M</i>	<i>méta</i>
M	molaire
mg	milligrammes
mL	millilitres
mmol	millimole
Me	méthyl
Mes	mésityle, 2,4,6-triméthylphényl
MHz	Megahertz
min	minute
mol	mole
μW	micro-ondes
Ms	mésylate
N	normalité
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	phényle
PhDavePhos	2-diphénylphosphino-2'-(<i>N,N</i> -diméthylamino)biphényl
Pr	propyle
QPhos	1,2,3,4,5-pentaphényl-1'-(di- <i>tert</i>)butylphosphino)ferrocène
rdt	rendement
Récup.	récupération
Piv	pivalate
Pyr	pyridine
s	seconde
sat.	saturé
t	temps
t _R	temps de résidence
<i>t</i>	<i>tert</i>
T	température

TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
Tf	trifluorométhanesulfonate (triflate)
Ts	tosyl, 4-tolylsulfonyle
t _R	temps de rétention
vs	<i>versus</i>
X	halogène
XPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényl

À mes parents

À mes grands-parents

Remerciements

Je voudrais dans un premier temps remercier le professeur André B. Charette de m'avoir accueillie dans son groupe ces 5 dernières années. Je suis très reconnaissante de la confiance ainsi que de la liberté que tu m'as accordé sur les différents projets auxquels j'ai participé. Merci également pour les nombreuses discussions stimulantes que l'on a partagées, tes conseils et les opportunités que tu m'as offerts. Merci de m'avoir toujours poussée un peu plus loin que là où je pensais pouvoir aller ! Je souhaiterais aussi en profiter pour te remercier pour les bons moments partagés qui ont toujours été très appréciés (je me souviendrai particulièrement de cet ACS à la Nouvelle-Orléans).

Je souhaiterais ensuite remercier les membres de mon jury de thèse, la professeure Hélène Lebel et le professeur Davit Zargarian qui m'ont suivi tout au long de mon doctorat. Merci pour vos conseils avisés ainsi que de prendre le temps de relire et corriger ce manuscrit. Je voudrais également te remercier Hélène pour toutes les opportunités que tu m'as offertes et notamment pour la rencontre de nombreux conférenciers, et merci pour les bons moments partagés !

Je voudrais par la suite remercier le professeur Thierry Ollevier de l'Université Laval qui s'est joint à mon jury en tant qu'examineur externe, un grand merci de prendre le temps d'évaluer et de corriger cette thèse.

Je tiens aussi à exprimer ma gratitude envers les différents organismes subventionnaires : la faculté des études supérieures et postdoctorales (FESP) de l'Université de Montréal pour les différentes bourses accordées qui m'ont permis de réaliser ces 5 années de doctorat; le centre FONCER de chimie en flux continu et le CCVC pour les diverses bourses de voyage qui m'ont permis de présenter mes travaux dans de nombreuses conférences.

Je tiens à remercier le personnel de l'Université de Montréal et en particulier le personnel du laboratoire de RMN, du laboratoire de spectrométrie de masse et de l'atelier mécanique. Je remercie également sincèrement Vanessa Kairouz pour sa précieuse aide dans le centre de chimie en flux continu, merci également pour les bons moments partagés !

Je souhaiterais maintenant remercier Barbara. Merci pour toute l'aide que tu as apportée au groupe dans les nombreuses démarches administratives. Merci de ton implication, ta patience et ta gentillesse. Merci d'avoir été bien plus qu'une adjointe administrative !

Je souhaite maintenant adresser mes remerciements à tous les membres du groupe Charette passés et présents. J'aimerais plus particulièrement remercier les différentes personnes qui ont supporté ma musique éclectique (dixit Amandine Pons) dans le laboratoire A : Sophie Reigner, Éric Lévesque, Morgane Sayes, Jean-Baptiste Rouchet, Amandine Pons et Léa Thai-Savard. Merci en particulier à toi Léa pour tous les bons moments partagés au cours de ces dernières années. Je tiens à remercier également William Schultz Bechara, pour m'avoir accueillie dans le groupe la première journée; Saher Siddiqui et Carolyn Ladd, pour avoir patiemment corrigé mon anglais; Pauline Rullière et Guillaume Benoit, pour notre collaboration; et Kévin Saint-Jacques, pour son enthousiasme pour la chimie des composés diazoïques. Enfin, je souhaiterais remercier les stagiaires que j'ai supervisé (et qui m'ont supporté!) : Murray Legnain, Colton Johnson mais plus particulièrement Afnan Al-Saleh et Vivien Herrscher, merci pour votre excellent travail, votre motivation et votre bonne humeur ainsi que les moments partagés au labo mais aussi à l'extérieur.

Je tiens également à adresser mes remerciements aux membres des groupes Lebel, Hanessian et Collins avec qui j'ai eu le plaisir de partager des moments et notamment en conférences. Merci au professeur William D. Lubell et à son groupe également, en particulier à Azade Geranurimi, avec qui j'ai eu le plaisir de collaborer.

D'un point de vue plus personnel maintenant, je souhaiterais tout d'abord remercier mes amis Josselin, Mathieu et Florent, merci d'être venus me voir quasiment chaque fois que je revenais en France pour les vacances; mon meilleur ami Gabriel, qui m'a toujours soutenu malgré que l'on ne soit pas souvent sur le même continent; et surtout les copines de l'amour : Célia, Lucile, Anaïs, Louise, Manon et Laura, merci de votre soutien et de votre bonne humeur toutes ces années !

Je souhaiterais également remercier ma famille, notamment mon parrain Bertrand, ma tante Dominique et mes grands-parents maternels, qui m'ont apporté beaucoup de soutien lors de ce doctorat. Je tiens à remercier plus particulièrement mes grands-parents paternels, merci

pour votre soutien et spécialement les deux premières années de mes études graduées, je me souviendrai toujours de ces moments privilégiés que l'on a partagé tous les trois. Merci également à ma sœur qui a toujours cru en moi. J'aimerais maintenant remercier du plus profond de mon cœur mes parents. Merci pour votre soutien inconditionnel et votre aide précieuse durant toutes mes années d'études, merci de n'avoir pas été trop fâchés quand je suis partie faire divers stages ou ce doctorat loin de vous, et merci d'être venus me voir jusqu'au bout du monde (littéralement!). Merci pour tout!

Enfin, je voudrais remercier du fond du cœur Sylvain qui, depuis le premier jour de mon doctorat, a été là pour moi d'un point de vue personnel mais aussi professionnel. Merci pour tout ce que tu m'as enseigné, de toute ton aide et ton soutien au fil des années. Merci d'avoir patiemment relu mes publications et cette thèse de nombreuses fois, ton aide a été très précieuse. Je me considère extrêmement chanceuse de t'avoir eu à mes côtés pendant toutes ces années, merci! Maintenant, j'ai hâte de voir ce que la vie nous réserve. Je souhaiterais également remercier ma petite Brume pour ses ronrons apaisants et ses moments de folie divertissants lors de la rédaction de ce manuscrit.

Chapitre 1 : Introduction

1.1 Généralités sur les cyclopropanes

Possédant seulement trois carbones, le cyclopropane est le plus petit cycle carboné existant. Cela lui procure des angles de liaisons atypiques de 60° et une conformation unique plaçant tous ses substituants en positions éclipsées.¹ De par ses propriétés particulières, ce motif est depuis longtemps le sujet de nombreuses études et fait maintenant partie des dix cycles les plus utilisés pour l'élaboration de nouveaux principes actifs.² En effet, le squelette cyclopropanique peut être soit employé dans le but de rigidifier la structure générale d'un composé,³ soit en tant qu'isostère d'alcènes,⁴ de groupements *gem*-diméthyles⁵ ou *gem*-difluorés, apportant généralement une meilleure stabilité métabolique à la molécule dans laquelle il est inclus.^{6,7,8} Cette stratégie a par exemple été étudiée par le groupe du professeur Martin qui a examiné l'influence de l'incorporation du motif cyclopropane dans des composés peptidiques (**Figure 1**).⁵

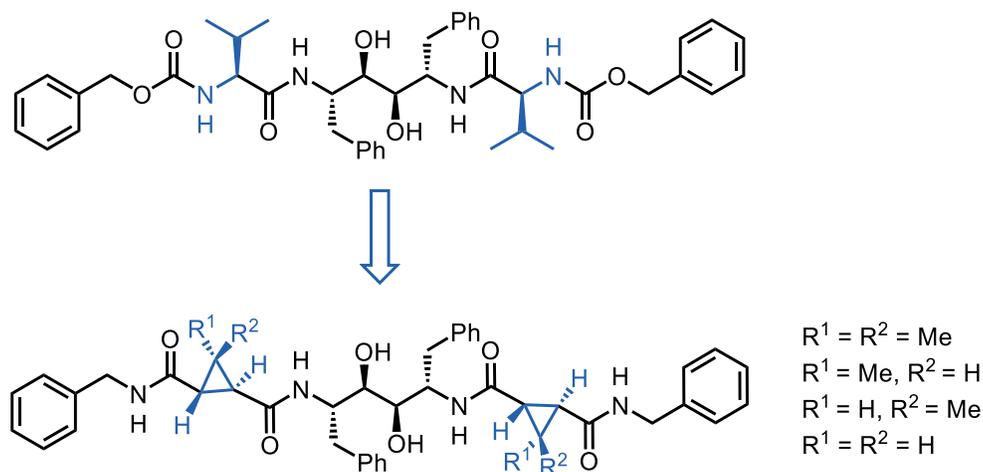


Figure 1. Analogues d'un peptide inhibiteur de la protéase du VIH-1.⁵

Les cyclopropanes *gem*-diméthylés,⁹ dérivés d'acides aminés ou aminés sont des motifs régulièrement retrouvés dans les molécules synthétiques bioactives. Parmi celles-ci, nous pouvons par exemple retrouver des composés ayant des activités contre le virus de l'hépatite C,^{10,11} des activités anti-parasitaires¹² ou anti-diabétiques (**Figure 2**).¹³ Les travaux décrits dans ce manuscrit s'attardent notamment sur la synthèse de tels motifs.

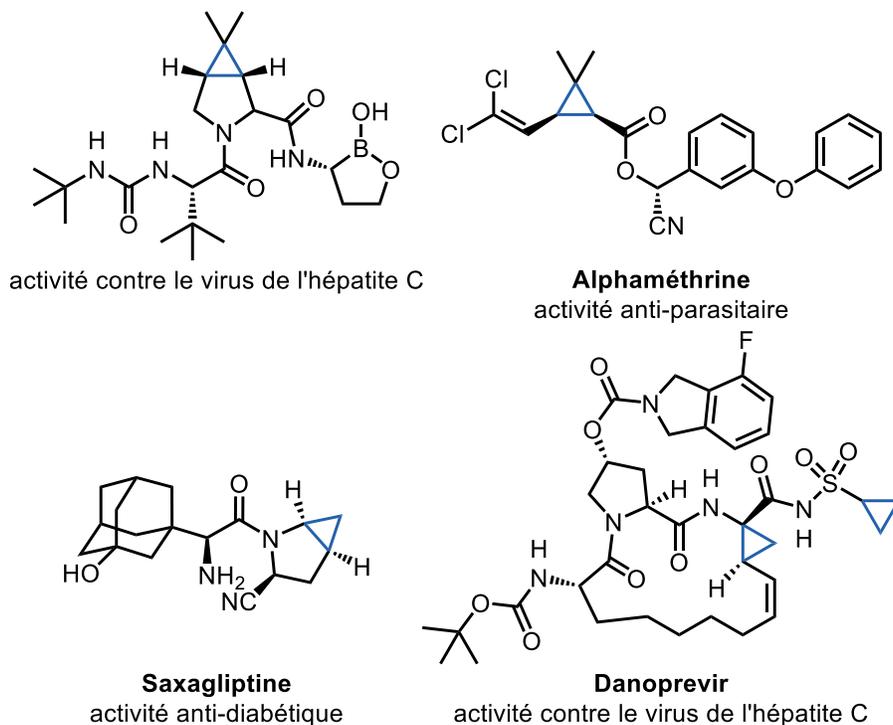


Figure 2. Exemples de produits synthétiques bioactifs contenant des cyclopanes substitués.

Ces motifs très substitués sont également retrouvés dans les molécules naturelles possédant souvent des activités biologiques intéressantes.¹⁴ Par exemple, l'acide 1-aminocyclopropane-1-carboxylique est un acide aminé naturel retrouvé dans les plantes vertes (**Figure 3**).¹⁵ Le (+)-acide chrysanthémique est quant à lui un puissant insecticide retrouvé dans les pyrèthres, ensembles de substances dérivées de fleurs de pyrèthre de Dalmatie ou de certains chrysanthèmes (**Figure 3**).^{16,17} Des molécules plus complexes contenant ces motifs ont

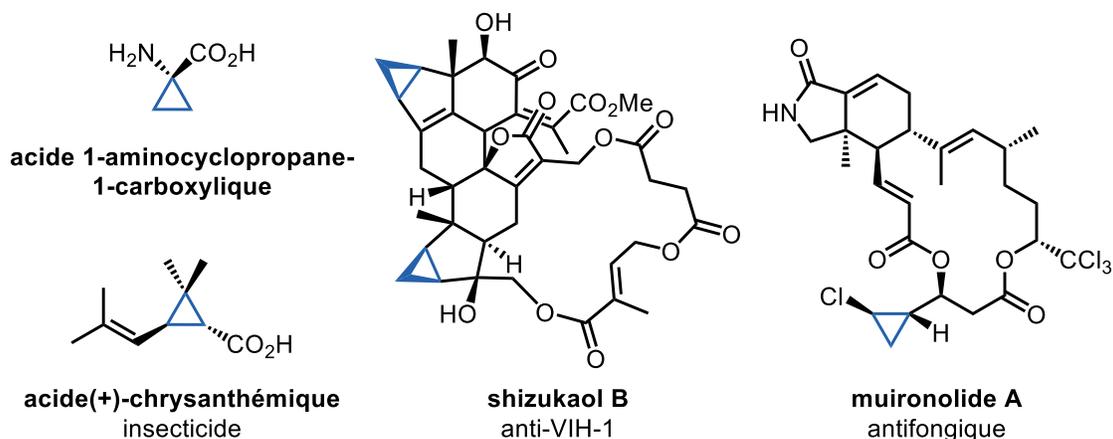


Figure 3. Exemples de produits naturels contenant des dérivés cyclopaniques.

aussi pu être isolées à partir d'espèces naturelles. Par exemple le shizukaol B, un composé de la famille des sesquiterpènes isolé de la plante *Chloranthus henryi*, présente des propriétés anti HIV-1 (**Figure 3**).¹⁸ Également, la muironolide A isolée de l'éponge marine *Phorbas* exhibe des propriétés antifongiques (**Figure 3**).¹⁹

1.2 Outils synthétiques pour la synthèse de cyclopropanes

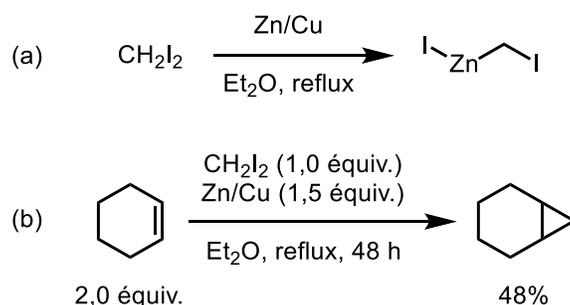
De par l'utilité de ces motifs cyclopropaniques, de nombreuses méthodologies ont été développées afin de les synthétiser. Celles-ci peuvent être classées en trois catégories principales : la première consiste en l'utilisation de carbénoïdes métalliques permettant la formation de cyclopropanes via une cycloaddition de type [2+1] avec un alcène. Les carbénoïdes de zinc étant les plus couramment rencontrés, seuls ceux-ci seront discutés dans cette introduction. Le même type de cycloaddition [2+1] est retrouvé dans la seconde stratégie impliquant l'utilisation de carbènes libres ou métalliques, formés via la dégradation de composés diazoïques ou d'ylures d'iodonium. Enfin, la dernière catégorie inclut l'ensemble des réactions de cyclisation via une séquence d'addition-élimination.

1.2.1 Utilisation de carbénoïdes de zinc

1.2.1.1 Introduction à la réaction de Simmons-Smith

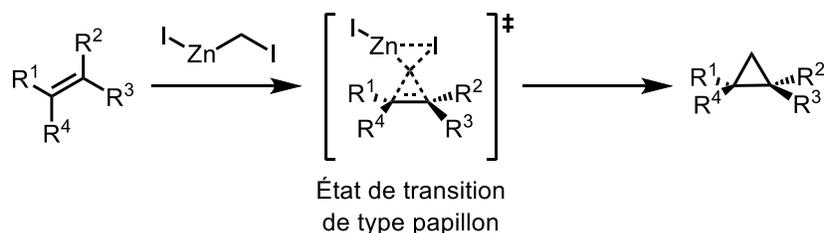
Un carbénoïde de zinc est une espèce organométallique électrophile composée d'un carbone hybridé sp^3 portant à la fois le métal et un groupement partant.²⁰ C'est en 1929 que Emschwiler décrit le premier carbénoïde de zinc $I\text{ZnCH}_2\text{I}$ synthétisé via l'action d'un alliage zinc/cuivre sur du diiodométhane dans l'éther diéthylique à reflux (**Schéma 1**, équation a).²¹ Il a cependant fallu attendre près de trente ans pour que le potentiel de ce réactif en cyclopropanation d'alcènes soit démontré et exploité par Simmons et Smith (**Schéma 1**, équation b).²²

Schéma 1. Première synthèse du carbénoïde IZnCH_2I (a)²¹ et première application en cyclopropanation (b).²²



Un intermédiaire de type papillon a été postulé pour cette réaction dite de Simmons-Smith, qui est de plus totalement stéréospécifique, la géométrie de l'oléfine de départ étant conservée dans le cyclopropane formé (**Schéma 2**).²³

Schéma 2. Équation générale de la réaction de Simmons-Smith.



1.2.1.2 Principales méthodes de formation de carbénoïdes de zinc

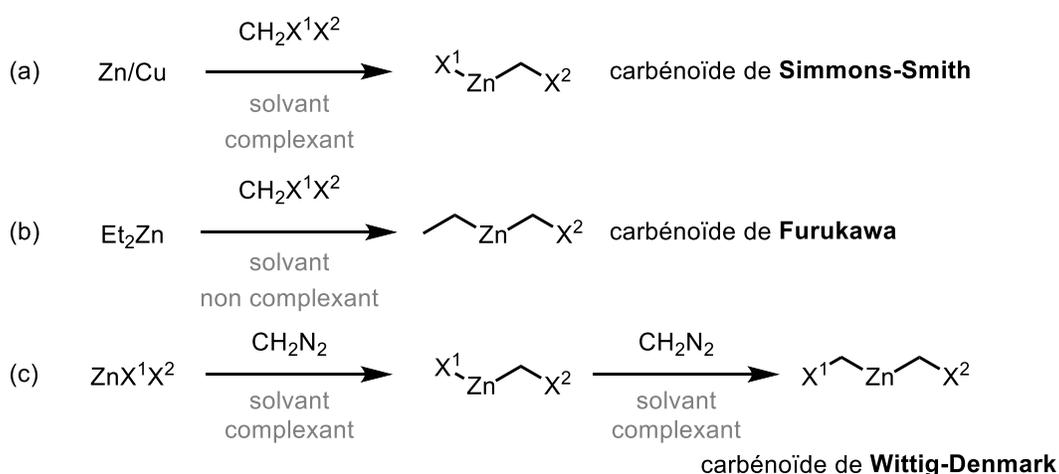
Comme mentionné précédemment, les carbénoïdes de zinc étaient historiquement formés via l'addition oxydante d'un lien C-X d'un dihaloalcane sur du zinc (0).^{21,22} En résulte la formation de carbénoïdes de formule générale $\text{X}^1\text{ZnCH}_2\text{X}^2$ appelés des carbénoïdes de Simmons-Smith (**Schéma 1**, équation a).

L'une des plus grandes avancées dans le domaine de la synthèse de carbénoïdes de zinc revient cependant à Furukawa, qui a montré en 1966 que le couplage zinc/cuivre pouvait être remplacé par le diéthylzinc (**Schéma 3**, équation b).²⁴ En effet, ce composé réagit instantanément avec les dihaloalcane pour former des carbénoïdes de type $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{ZnCH}_2\text{X}^2$ lorsqu'un ratio 1:1 dihaloalcane/diéthylzinc est utilisé. Ceux-ci sont appelés carbénoïdes de Furukawa (**Schéma 3**, équation b). Malgré son caractère pyrophorique, l'utilisation du diéthylzinc permet un contrôle facile de sa stœchiométrie en raison de son état liquide. De plus,

alors que l'utilisation de solvants complexant tels que le tétrahydrofurane ou l'éther diéthylique était un prérequis avec l'emploi du couple zinc/cuivre, pouvant altérer la réactivité du carbénoïde formé, l'utilisation d'un solvant non complexant tel que le dichlorométhane est possible lorsque le diéthylzinc est utilisé.

Enfin, Wittig a montré en 1959 que la dégradation d'un ou deux équivalents de diazométhane par des sels de zinc dans l'éther diéthylique menait à la formation de carbénoïdes de type $X^1ZnCH_2X^2$ ou $X^1CH_2ZnCH_2X^2$, respectivement.²⁵ Ce dernier est maintenant appelé le carbénoïde de type Wittig-Denmark (**Schéma 3**, équation c).

Schéma 3. Les trois différents types de carbénoïdes de zinc et leur synthèse. (X = halogène).



Il est intéressant de noter que ces carbénoïdes de zinc peuvent être modifiés selon le produit voulu et la réactivité désirée, que ce soit par modification du dihaloalcane utilisé ou de son contre-ion (**Figure 4**).

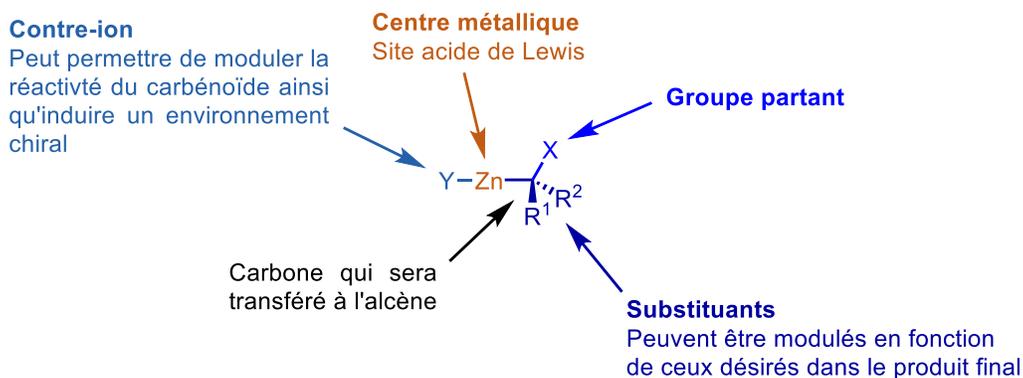


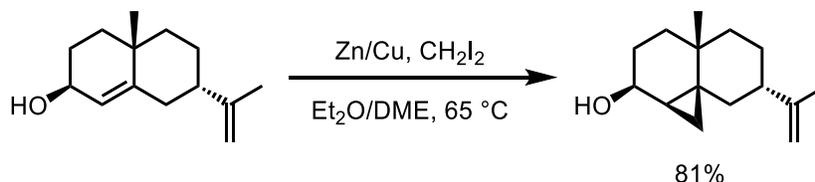
Figure 4. Les différentes composantes caractérisant un carbénoïde de zinc.

1.2.1.3 Application à la synthèse de dérivés cyclopropaniques

Depuis les travaux pionniers de Simmons et Smith,²² cette réaction a été très explorée et s'est avérée un des outils les plus puissants pour la synthèse de cyclopropanes stéréoenrichis.²⁶

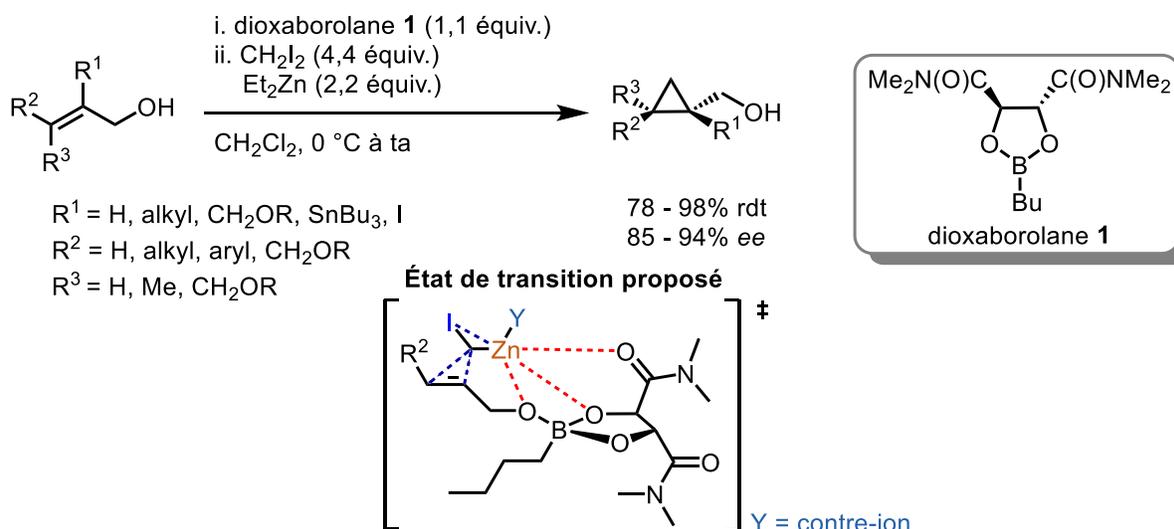
La première synthèse diastéréosélective a été rapportée quand il a été remarqué qu'un alcool proche de l'oléfine à cyclopropaner permettait de diriger le carbénoïde sur la face de l'alcène où se situait cette fonction.²⁷ Un tel groupement proche d'une liaison à cyclopropaner permet également d'améliorer l'efficacité de la réaction grâce au rapprochement de l'espèce active et du substrat par complexation.²⁸ Dans le cas où il s'agit d'un alcool chiral énantiométrique, son information stéréogénique pourra être transmise dans le cyclopropane généré grâce à un contrôle conformationnel.²⁹ L'exemple ci-dessous est une illustration parfaite de la chimiosélectivité vis-à-vis des alcènes ayant des groupements alcools proximaux, mais aussi de la stéréosélectivité de la réaction de Simmons-Smith (**Schéma 4**).³⁰

Schéma 4. Exemple de la chimiosélectivité et diastéréosélectivité obtenues par l'usage d'un groupement proximal basique de Lewis lors d'une réaction de Simmons-Smith.³⁰



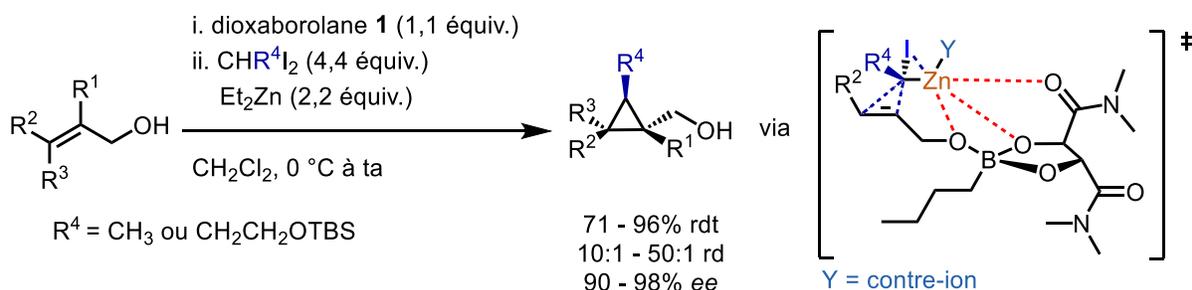
La présence d'un alcool proximal a aussi été exploitée pour le développement de cyclopropanations énantiométriques à partir de substrats achiraux.³¹ Dans ces méthodologies, un alcool en position allylique est en effet souvent utilisé pour créer une liaison avec un inducteur chiral (généralement un acide de Lewis) qui pourra alors transmettre son information stéréogénique afin de former un produit énantiométrique. Notre groupe de recherche a par exemple développé dans les années 1990 une méthode de choix pour la cyclopropanation énantiométrique d'alcools allyliques employant un ligand de type dioxaborolane dérivé de l'acide tartrique (**Schéma 5**).^{32,33} L'alcoolate généré après déprotonation du substrat va en effet pouvoir se lier à l'atome de bore du ligand chiral puis complexer l'atome de zinc du carbénoïde, menant ainsi à une discrimination efficace des deux faces de l'alcène à cyclopropaner (**Schéma 5**).

Schéma 5. Cyclopropanation de Simmons-Smith énantiosélective d'alcools allyliques,³² et état de transition proposé.³⁴



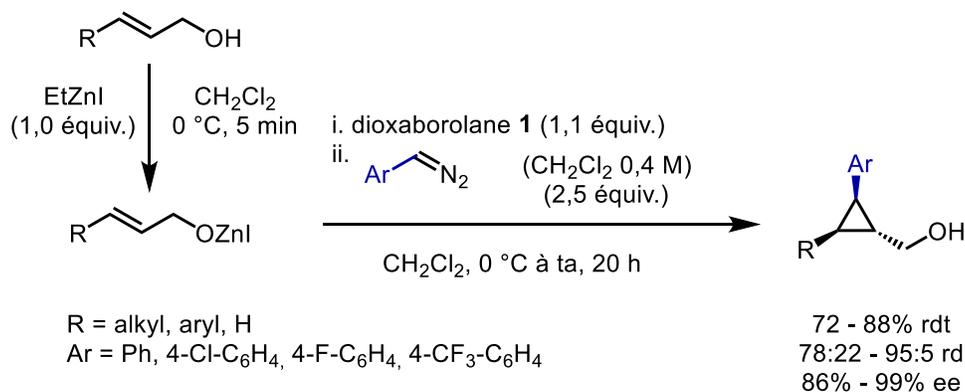
Afin de synthétiser des cyclopropanes énantioenrichis substitués, il a alors été envisagé de remplacer un des hydrogènes portés par le carbone du carbénoïde par le groupement à installer (**Figure 4**). La première méthodologie suivant cette stratégie a été développée en 1997 par Jacinthe Lemay lors de ses travaux de maîtrise. L'introduction de groupements méthyles ou CH₂CH₂OTIPS sur le carbénoïde a permis, après sa cyclopropanation en présence du dioxaborolane **1**, d'obtenir les cyclopropanes 1,2,3-substitués correspondants avec de bons rendements et stéréosélectivités (**Schéma 6**).³⁵ Cette méthodologie a plus tard été étendue par Nicole Wilb à la synthèse diastéréosélective (sans dioxaborolane **1**) de *gem*-diméthyl cyclopropanes en utilisant le 2,2-diiodopropane comme précurseur de carbénoïde durant ses travaux de post-doctorat.³⁶

Schéma 6. Premier exemple de cyclopropanation énantiosélective d'alcools allyliques employant des carbénoïdes substitués.³⁵



Bien que les résultats de ces exemples soient excellents, l'accès aux précurseurs *gem*-diiodés de carbénoïdes substitués s'est avéré difficile de par leur haute instabilité. De plus, ces derniers ont eux aussi souvent un temps de vie très court dans les conditions réactionnelles. Afin de s'affranchir de ces problèmes de stabilité, Sébastien Goudreau s'est inspiré des travaux de Wittig lors de ses études doctorales en générant des carbénoïdes substitués par des groupements aryles par l'addition d'aryldiazométhanes sur des sels de zinc.^{37,38} En présence d'un alcool allylique et du dioxaborolane **1**, ces carbénoïdes ont permis la synthèse de cyclopropanes 1,2,3-substitués avec de bons rendements et stéréosélectivités (**Schéma 7**).³⁷ Peu de temps après, Éric Lévesque a développé durant ses travaux de doctorat une version achirale mais catalytique en zinc permettant la cyclopropanation d'alcools allyliques protégés ou non ainsi que de dérivés de styrènes.³⁹ Il est à noter que dans ces deux méthodologies, une addition lente du composé diazoïque est requise afin de générer le carbénoïde au cours du temps, permettant ainsi d'éviter toutes réactions de dimérisation ou de dégradation. Les étendues réactionnelles de ces deux méthodologies ont alors été limitées à l'utilisation d'aryldiazométhanes relativement stables (**Schéma 7**). Nous verrons dans le chapitre 3 de ce manuscrit que des méthodologies récentes ont permis d'élargir cette étendue réactionnelle.

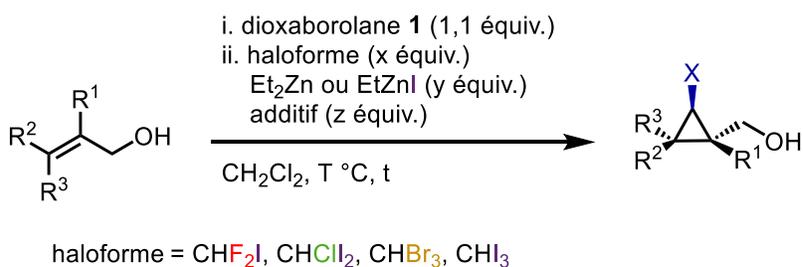
Schéma 7. Arylcyclopropanation énantiosélective utilisant des aryldiazométhanes comme précurseurs de carbénoïdes.³⁷



Notre groupe de recherche a également étendu la stratégie de cyclopropanation énantiosélective employant le dioxaborolane **1** à la synthèse d'halocyclopropanes énantio- et diastéréoenrichis. En effet, alors que les fluoro- et chlorocyclopropanes sont d'important motifs car souvent présents dans des composés bioactifs naturels (**Figure 3**)¹⁹ ou synthétiques,⁴⁰ les

bromo- et iodocyclopropanes sont d'important intermédiaires permettant leur fonctionnalisation ultérieure.⁴¹ Des réaction de fluoro-,⁴² chloro-,⁴³ bromo-,⁴⁴ et iodocyclopropanations^{43,45} ont alors été développées en remplaçant le diiodométhane par les trihalométhanes adéquats (**Schéma 8**). La synthèse des bromo- et iodocyclopropanes ainsi que leurs fonctionnalisations seront vues plus en détails dans le chapitre 2 de ce manuscrit.

Schéma 8. Vue d'ensemble des halocyclopropanations énantiosélectives développées dans le groupe.^{42,43,44,45}



avec CHF₂I, X = F, 46 - 75% rdt
4:1 - 20:1 rd, 82-99% ee

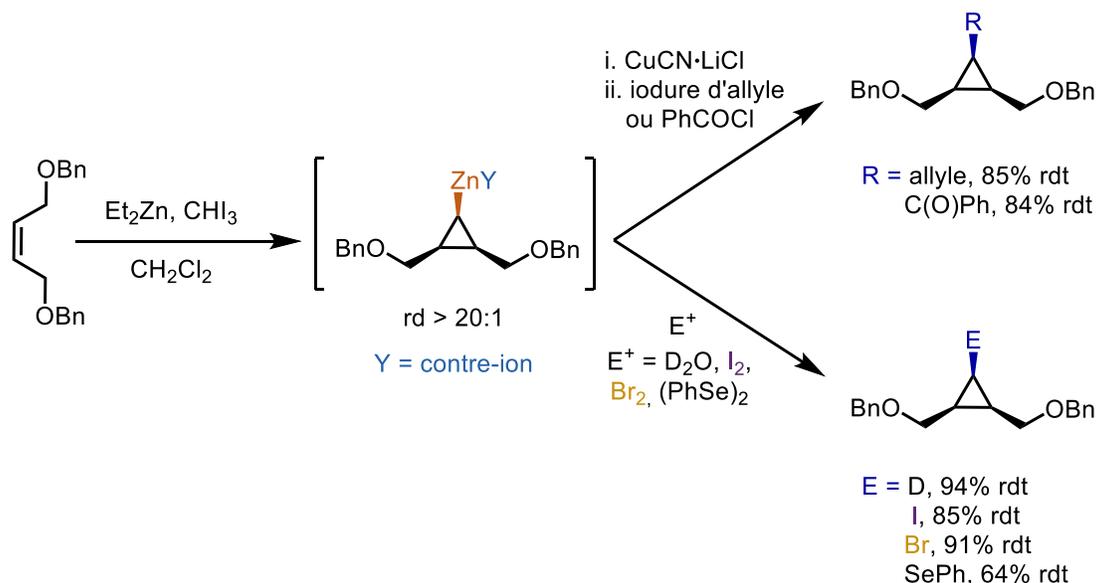
avec CHBr₃, X = Br, 54 - 92% rdt
5:1 - 20:1 rd, 91 - 99% ee

avec CHCl₂, X = Cl, 46 - 78% rdt
1:1 - 20:1 rd, 85 - 98% ee

avec CHI₃, X = I, 43 - 81% rdt
4:1 - 20:1 dr, 91 - 99% ee

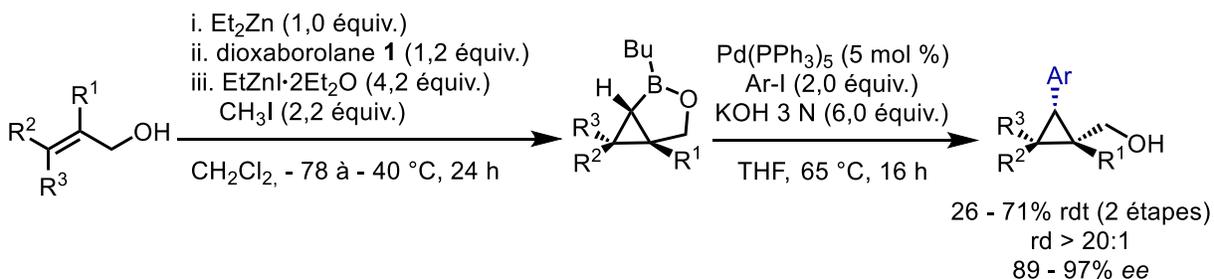
Il est important de noter que les méthodologies de cyclopropanation employant le ligand chiral dioxaborolane **1** discutées jusqu'à présent ne permettent l'introduction du groupement porté par le carbénoïde qu'en *trans* par rapport à la fonction alcool. Dans le désir de synthétiser des cyclopropanes 1,2,3-trisubstitués avec le nouveau groupement en *cis*, Alexandre Gagnon et Jean-François Fournier durant leurs travaux de doctorat ont étudiés la synthèse et réactivités de carbénoïdes de type *gem*-dizinciques.⁴⁶ Les groupements directeurs proximaux présents sur les alcènes *Z* utilisés dirigent alors l'introduction du nouvel atome de zinc en position *cis* (**Schéma 9**).^{47,48} Divers parachèvements et post-fonctionnalisations ont été réalisés sur ces zinciocyclopropanes, amenant à la formation de motifs portant les trois substituants sur la même face (**Schéma 9**).^{46,47,48} En réalisant ces zinciocyclopropanations sur des alcools allyliques chiraux, des motifs énantioenrichis ont également pu être synthétisés.⁴⁷

Schéma 9. Zinciocyclopropanation d'alcools allyliques diprotégés.^{46,47,48}



Une méthodologie de zinciocyclopropanation énantiosélective d'alcools cinnamiques a ensuite été développée par Lucie Zimmer durant ses travaux de doctorat grâce à l'introduction du dioxaborolane **1**.⁴⁹ Cependant, il est important de noter que l'échange zinc-bore se produisant instantanément dans le milieu réactionnel et conduisant alors à un intermédiaire cyclique de type cyclopropylborinate, le parachèvement de cette réaction avec divers électrophiles s'est alors avéré difficile. Celui-ci a cependant été engagé dans un couplage de Suzuki-Miyaura afin d'accéder à des cyclopropanes 1,2,3-trisubstitués stéréoenrichis portant le nouveau substituant aryle en *cis* de la fonction alcool (**Schéma 10**).

Schéma 10. Zinciocyclopropanation énantiosélective d'alcools cinnamiques et fonctionnalisation du cyclopropylborinate obtenu par couplage croisé de Suzuki-Miyaura.⁴⁹



1.2.2 Utilisation de carbènes métalliques

1.2.2.1 Généralités sur les carbènes

Un carbène est une entité de formule $:CR_2$ dans laquelle le carbone de géométrie sp^2 n'a que deux liaisons covalentes. Il en existe deux types : les carbènes de Fisher et les carbènes de Schrock (**Figure 5**). Les carbènes de Fisher possèdent les deux électrons n'intervenant pas dans une liaison dans la même orbitale, ils sont donc à l'état singulet (**Figure 5**). À l'inverse, les carbènes de Schrock sont à l'état triplet, les deux électrons occupant des orbitales différentes (**Figure 5**).⁵⁰

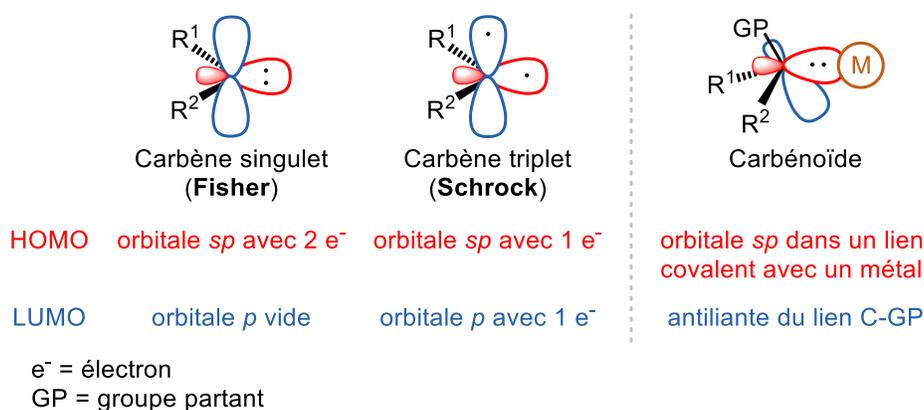


Figure 5. Représentation des carbènes de Fisher et de Schrock ainsi que d'un carbénoïde.

Contrairement aux carbénoïdes, ces deux types de carbènes peuvent exister sous forme libre (**Figure 5**) ou sous forme stabilisée par complexation avec un métal (**Figure 6**). La notion de double liaison entre un carbone et un métal a été introduite par Fisher et Maasböl en 1964 qui ont synthétisé le complexe $(CO)_5W=C(Ph)(OMe)$.^{51,52} Ce n'est que dix ans plus tard que Schrock décrit un tout nouveau type de carbène métallique grâce à l'isolation de complexes de thallium.⁵³

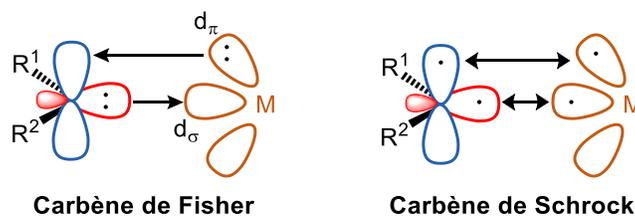


Figure 6. Mécanismes de complexation des carbènes de Fisher et de Schrock avec des métaux.

Les carbènes de Fisher et de Schrock ainsi que les carbénoïdes sont trois espèces capables de réaliser des réactions de cycloaddition [2+1] avec des alcènes pour former le motif cyclopropane (**Figure 7**). Leurs propriétés diffèrent cependant par la nature du carbone central : les carbénoïdes et les carbènes de Fisher sont des espèces électrophiles,²⁰ alors que les carbènes de Schrock ont quant à eux un caractère nucléophile.

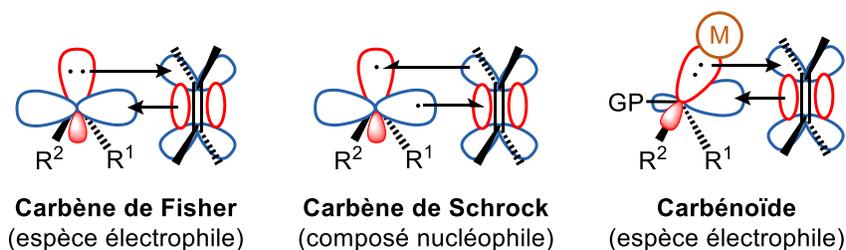


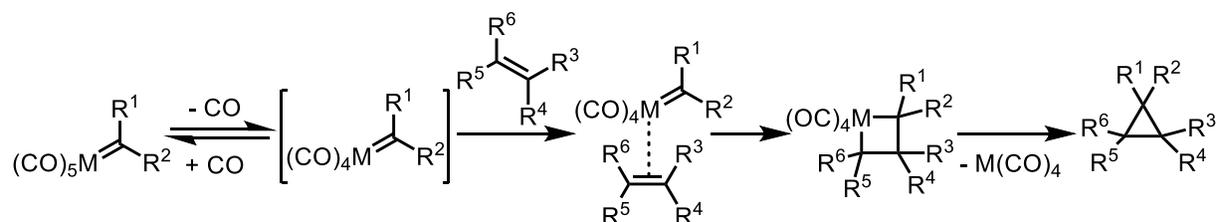
Figure 7. Orbitales moléculaires frontières impliquées dans une cycloaddition [2+1] avec un alcène.

Alors que les carbènes non métalliques ont depuis longtemps été utilisés pour la synthèse de mono- ou bis-halocyclopropanes, ils ont une utilité réduite de par leur manque de diversité. Nous ne détaillerons donc pas les réactions les impliquant dans ce chapitre.

1.2.2.2 Utilisation de carbènes de Fisher métalliques en cyclopropanation

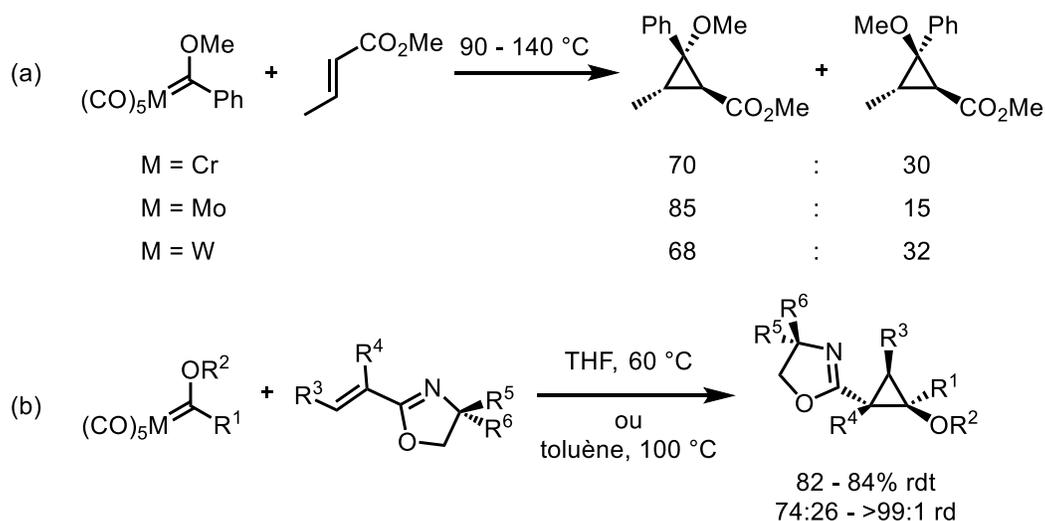
Les réactions de cyclopropanation impliquant des carbènes de Fisher sont principalement limitées à l'utilisation de complexes à base de chrome, de molybdate, de tungstène ou de fer.⁵⁴ Un grand nombre de substrats peuvent cependant être employés : des alcènes électrons riches, électrons pauvres mais aussi non fonctionnalisés.⁵⁴

Schéma 11. Équation générale de cyclopropanations d'alcènes à l'aide de carbènes de Fisher.



Les diastéréosélectivités observées sont cependant très souvent modérées, variant de plus avec le métal employé (**Schéma 12**, équation a). L'utilisation d'un alcène encombré stériquement permet cependant de les améliorer et d'obtenir des motifs stéréoenrichis lorsqu'un auxiliaire chiral comme une oxazoline est installé sur l'alcène à cyclopropaner (**Schéma 12**, équation b).⁵⁵ Très peu d'approches existent cependant dans lesquelles l'information chirale provient du carbène. Des complexes de fer portant des phosphines chirales ont néanmoins été rapportés.⁵⁶

Schéma 12. Cyclopropanations diastéréosélectives d'alcènes à l'aide de carbènes de Fisher.



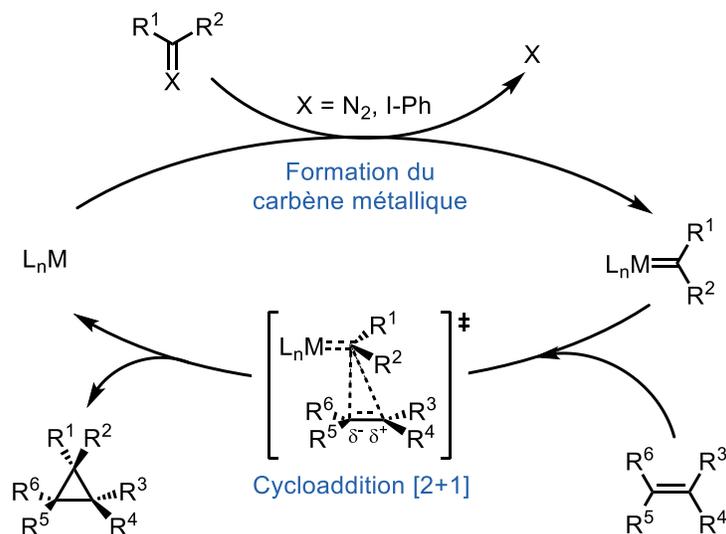
Il est à noter que des quantités stœchiométriques ou sur-stœchiométriques de métaux sont requises lorsque des carbènes de Fisher sont utilisés en cyclopropanation. De ce fait, de nouvelles méthodologies permettant la formation *in situ* de carbènes métalliques à partir de quantités catalytiques de métal ont été développées en utilisant des composés diazoïques ou des ylures d'iodonium comme précurseurs.

1.2.2.3 Formation de carbènes métalliques par dégradation de composés diazoïques ou d'ylures d'iodonium

La cyclopropanation d'alcènes via un intermédiaire métal-carbène généré par la dégradation de composés diazoïques ou d'ylure d'iodonium est une des réactions la plus étudiée car extrêmement efficace pour la synthèse de cyclopropanes hautement substitués. De plus, ce type de réaction est d'autant plus avantageux car il est possible d'utiliser des complexes chiraux en quantité catalytique afin de contrôler la stéréochimie relative et absolue du dérivé

cyclopropanique formé.²⁶ Les carbènes métalliques ainsi générés peuvent réagir avec un alcène présent dans le milieu réactionnel via une cycloaddition de type [2+1] formant le cyclopropane désiré tout en régénérant le catalyseur (**Schéma 13**).

Schéma 13. Mécanisme général de cyclopropanation via un intermédiaire métal-carbène.



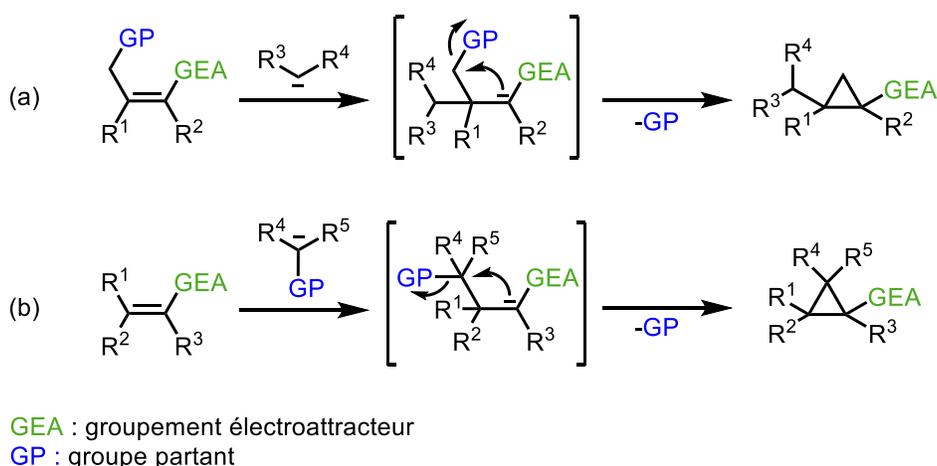
Les métaux les plus couramment utilisés dans ce type de réaction sont le rhodium (II), le cuivre (I/II), le ruthénium (II), l'iridium (III) et le palladium (II). Ces réactions de cyclopropanation ont toutefois été longtemps limitées à l'utilisation de carbènes métalliques substitués par au moins un groupement électroattracteur^{26,57} ou par deux groupements neutres (par l'utilisation du diazométhane ou de son analogue silylé comme précurseurs de carbènes).^{26,58,59} La disponibilité des produits de départ (composés diazoïques ou ylures d'iodonium) en est la principale cause. En effet, des précurseurs diazoïques plus enrichis présentent des problèmes de stabilité. Nous verrons cependant que des avancées ont été effectuées au cours des dernières années dans le but de pallier cette limitation.

Des complexes de cobalt (II) et de fer (III) sont également largement employés en réactions de cyclopropanation. Cependant, nous verrons dans le chapitre 3 que ces derniers ont tendance à former des intermédiaires radicalaires au lieu de carbènes classiques, amenant à un mécanisme de cyclopropanation inhabituel.

1.2.3 Cyclisation via une séquence d'addition-élimination

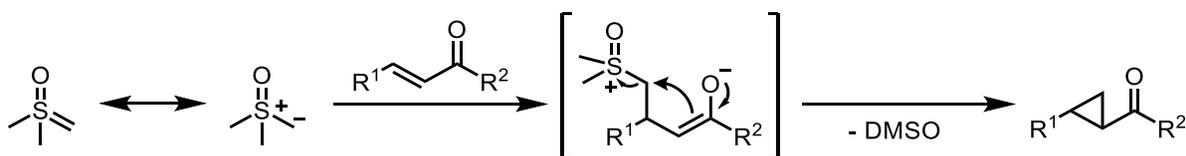
Cette réaction, généralement connue sous le nom de *fermeture de cycle initiée par une addition de Michael* (*Michael Initiated Ring Closure* (MIRC) en anglais), consiste en une addition 1,4 d'un nucléophile sur un composé carbonylé α,β insaturé. L'énolate ainsi généré va pouvoir procéder à une fermeture de cycle par déplacement du groupement partant présent initialement sur l'alcène (**Schéma 14**, équation a) ou le nucléophile (**Schéma 14**, équation b). Cette dernière stratégie est la plus communément utilisée.

Schéma 14. Différentes stratégies pour la synthèse de cyclopropanes via une séquence d'addition nucléophile-fermeture de cycle (MIRC).



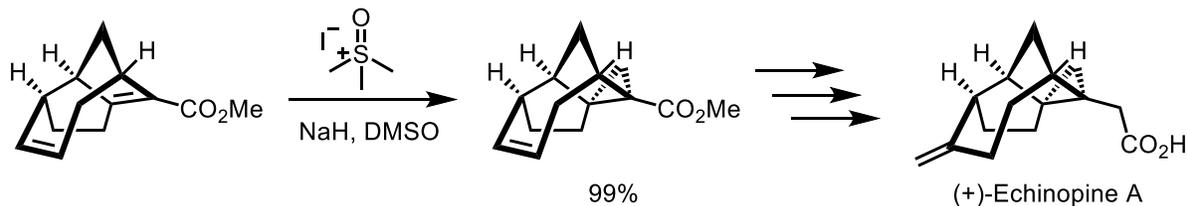
Les réactifs les plus communément employés pour cette seconde classe de cyclisation sont les ylures de soufre.²⁶ En effet, cette réaction de cyclopropanation impliquant des sels de sulfonium a été rapportée pour la première fois en 1950⁶⁰ mais seulement exploitée par le professeur Corey dans les années 60 par l'utilisation du méthylènediméthylsulfoxonium.⁶¹ Les ylures de soufre sont les nucléophiles les plus fréquemment utilisés dans cette réaction dite de Corey-Chaykovsky,²⁶ mais des ylures de phosphore,⁶² d'arsenic,⁶³ de tellure,⁶⁴ de pyridinium⁶⁵ ou d'azétidinium⁶⁶ peuvent également être employés.

Schéma 15. Mécanisme général de la réaction de cyclopropanation de Corey-Chaykovsky.⁶¹



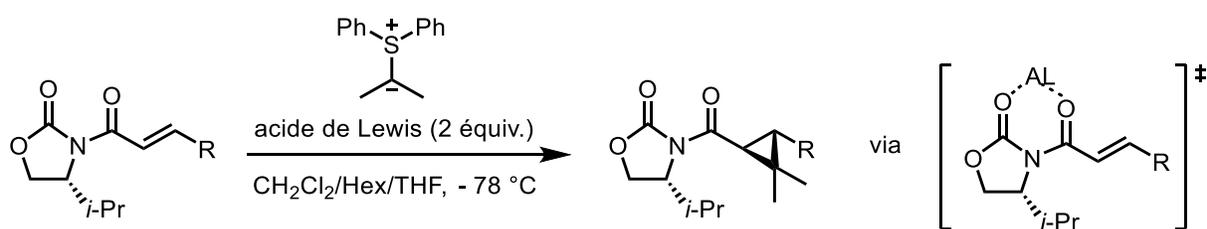
Il est important de souligner que cette réaction procède via la formation des liens C-C du cyclopropane en deux étapes distinctes. Il en résulte que celle-ci n'est pas stéréospécifique puisqu'une rotation est possible autour des liens C-C de l'intermédiaire ouvert lorsqu'un substrat non cyclique est utilisé (**Schéma 15**). Une certaine diastéréosélectivité peut néanmoins être observée dans certains cas, étant cependant dictée par les interactions stériques se produisant lors de la fermeture du cycle et non par la géométrie initiale de l'alcène. Un exemple diastéréosélectif de cette approche utilisant un substrat cyclique chiral a été décrit par le groupe de Magauer dans le cadre de la synthèse de l'(+)-Echinopine (A) (**Schéma 16**).⁶⁷

Schéma 16. Utilisation de la réaction de cyclopropanation de Corey-Chaykovsky de manière diastéréosélective dans la synthèse totale de la (+)-Echinopine A.⁶⁷



En utilisant une stratégie de stéréoinduction similaire, la cyclopropanation de composés carbonylés α,β insaturés substitués par un auxiliaire chiral permet d'obtenir des motifs énantiomériques.²⁶ De nombreux auxiliaires chiraux ont été utilisés, comme le (-)-menthol,⁶⁸ des oxazolidines protégées,⁶⁹ ou des oxazolidinones (aussi appelées auxiliaires d'Evans) en présence d'acides de Lewis (**Tableau 1**).⁷⁰

Tableau 1. Cyclopropanation stéréosélective de *N*-énoyl oxazolidinones en présence d'acides de Lewis.⁷⁰

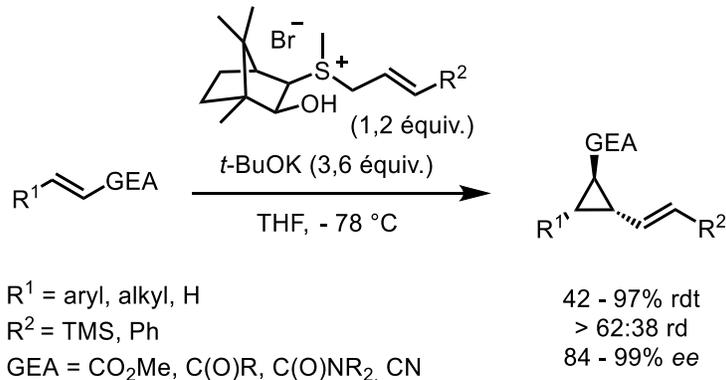


Entrée	R	Acide de Lewis	rdt (%)	rd
1	Me	aucun	79%	33:67

2	Me	Yb(OTf) ₃	84%	91 :9
3	Me	Y(OTf) ₃	87%	89:11
4	Ph	aucun	75%	30:70
5	Ph	Yb(OTf) ₃	75%	93:7
6	Ph	Y(OTf) ₃	71%	70:30

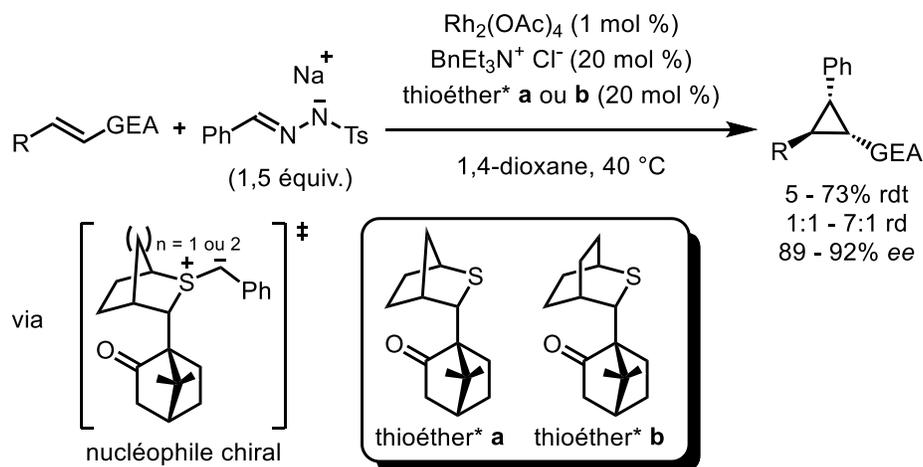
Une seconde approche envisagée pour l'obtention de cyclopropanes stéréoenrichis est l'utilisation d'ylures de soufre chiraux en quantité stœchiométrique. Par exemple, des dérivés de D-(+)-camphre peuvent être employés pour la cyclopropanation d'accepteurs de Michael, permettant l'obtention de cyclopropanes énatioenrichis avec de bons rendements (**Schéma 17**).^{71,72}

Schéma 17. Exemple de l'utilisation d'ylures de soufre chiraux en cyclopropanation stéréosélective.^{71b}



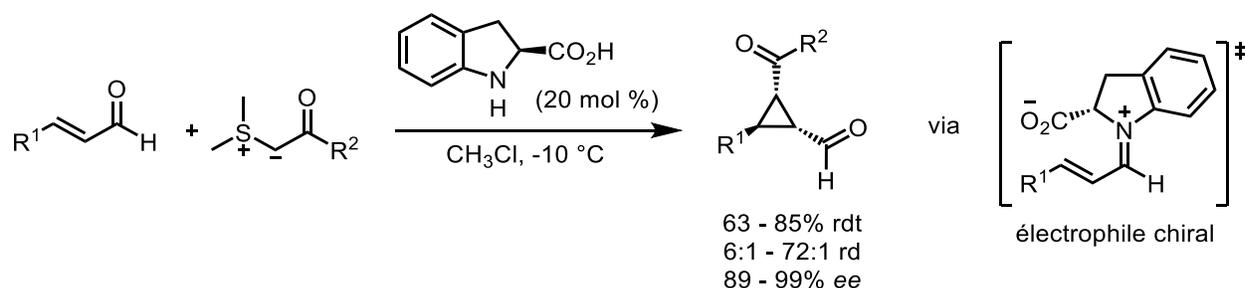
Des catalyseurs chiraux ont également été développés afin d'accéder à des cyclopropanes énatioenrichis à partir de réactifs achiraux.²⁶ Ces catalyseurs peuvent soit intervenir au niveau du nucléophile (l'ylure de soufre), ou au niveau de l'électrophile (l'accepteur de Michael). Par exemple, le groupe du professeur Aggarwal a démontré qu'une quantité d'ylure de soufre chiral pouvait être générée de façon catalytique par réaction entre un thioéther chiral et un carbène de rhodium préalablement formé à partir d'un composé diazoïque (**Schéma 18**).⁷³ Il est à noter que l'aryldiazométhane est généré ici *in situ* à partir d'un sel de tosylhydrazone. Cette approche sera détaillée au chapitre 3.

Schéma 18. Cyclopropanation asymétrique catalysée au rhodium en utilisant des thioéthers chiraux comme précurseurs d'ylures de soufre.^{73c}



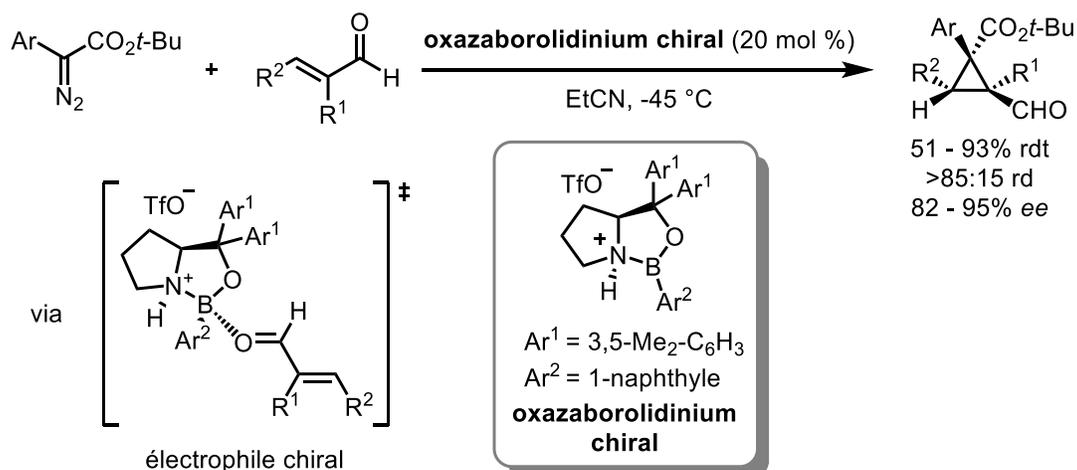
McMillan a quant à lui démontré qu'une approche organocatalytique de type iminium/énamine permettait d'obtenir des dérivés cyclopropaniques avec de bons rendements et stéréosélectivités. Au cours de cette réaction, un électrophile chiral est généré à partir d'un aldéhyde α,β -insaturé et d'un dérivé de proline (**Schéma 19**).⁷⁴

Schéma 19. Exemple de cyclopropanation asymétrique utilisant des organocatalyseurs de type iminium/énamine.⁷⁴



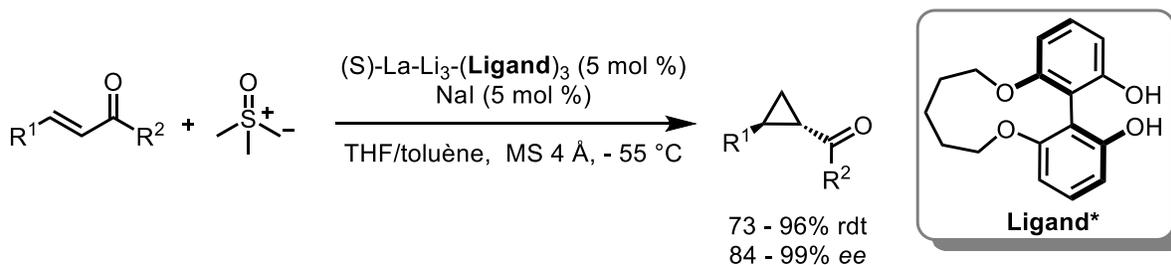
Un acide de Lewis oxazaborolidinium a également été utilisé afin de générer un électrophile chiral *in situ* à partir d'un aldéhyde α,β -insaturé. Ce dernier, en réagissant avec un composé diazoïque (partenaire nucléophile de la réaction de MIRC dans ce cas-ci), a permis l'obtention de cyclopropanes chiraux avec de bons rendements et stéréosélectivités (**Schéma 20**).⁷⁵

Schéma 20. Exemple de cyclopropanation asymétrique utilisant un acide de Lewis chiral.⁷⁵



Enfin, une dernière approche possible est par le rapprochement des deux substrats, (l'ylure de soufre et l'accepteur de Michael) en utilisant un catalyseur bifonctionnel capable de lier les deux espèces dans un environnement chiral. Ceci a par exemple été décrit par le groupe de Shibasaki (**Schéma 21**).⁷⁶

Schéma 21. Exemple de cyclopropanation de Corey-Chaykovsky asymétrique en utilisant un catalyseur bifonctionnel.⁷⁶



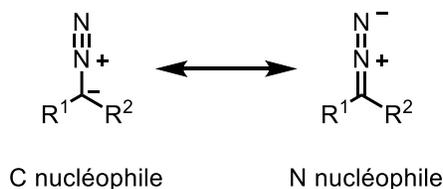
Les ylures de soufre sont donc les réactifs les plus communément employés pour ce type de réactions de cycloaddition. Cependant, comme l'illustre le **Schéma 20**, des composés diazoïques peuvent également être employés en tant que réactifs ambivalents. L'utilisation de ces espèces permet en effet de développer des méthodologies plus vertes et atomes économiques, relarguant seulement une molécule de diazote comme sous-produit. Ces diazoalcanes peuvent donc être employés dans les trois catégories de cyclopropanation présentées dans ce chapitre. Il convient alors d'en détailler les caractéristiques.

1.3 Les composés diazoïques

1.3.1 Généralités et propriétés des composés diazoïques

Les composés diazoïques sont des réactifs très puissants pouvant être utilisés dans une myriade de réactions dans lesquelles la force motrice est le relargage d'une molécule de diazote.⁷⁷ Plusieurs formes de résonance sont couramment dessinées afin d'expliquer les différentes réactivités de ces composés (**Schéma 22**). La première où la charge négative se trouve sur l'atome de carbone est la forme impliquée dans le plus grand nombre de réactions. Ce carbone nucléophile est le site base de Lewis mou de la fonction diazoïque. La seconde forme de résonance est lorsque la charge négative est portée par un atome d'azote, site base de Lewis dur.

Schéma 22. Formes mésomères des composés diazoïques.



Des comportements bien différents peuvent cependant être observés en fonction des substituants présents. En effet, les composés diazoïques peuvent être regroupés en trois grandes catégories.^{77,78} Les stabilisés tout d'abord, qui sont ceux substitués par des groupements électroattracteurs (GEA), tels que des groupements esters, cétones, sulfones, cyano ou phosphates (**Figure 8**). Ce sont à ce jour les plus étudiés et les plus utilisés car les plus facilement synthétisables et stockables.^{79,80} Cependant, ce sont aussi les moins réactifs car leur nucléophilie est considérablement diminuée par la présence du substituant électroattracteur. Des substituants possédant des liaisons π proximales tels que des aryles, alcènes ou alcynes sont des groupements faiblement donneurs. En résulte des composés diazoïques ayant une nucléophilie supérieure à celle des composés diazoïques stabilisés avec cependant une stabilité amoindrie malgré une conjugaison de la charge négative avec le système π du substituant (**Figure 8**). Ces diazoalcanes sont qualifiés de semi-stabilisés. Les composés diazoïques non-stabilisés peuvent quant à eux être divisés en deux classes distinctes. D'un côté, le diazométhane (CH_2N_2) et son analogue silylé plus stable (TMSCHN_2),⁸¹ et de l'autre les composés diazoïques portant des groupements

aliphatiques saturés. Ces derniers sont les plus nucléophiles mais aussi les plus instables de par la perte de conjugaison (**Figure 8**).

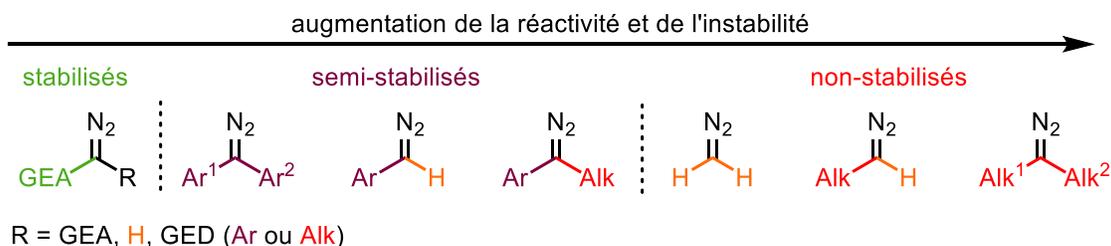


Figure 8. Classement des composés diazoïques en fonction de leur réactivité et stabilité relatives.⁷⁸

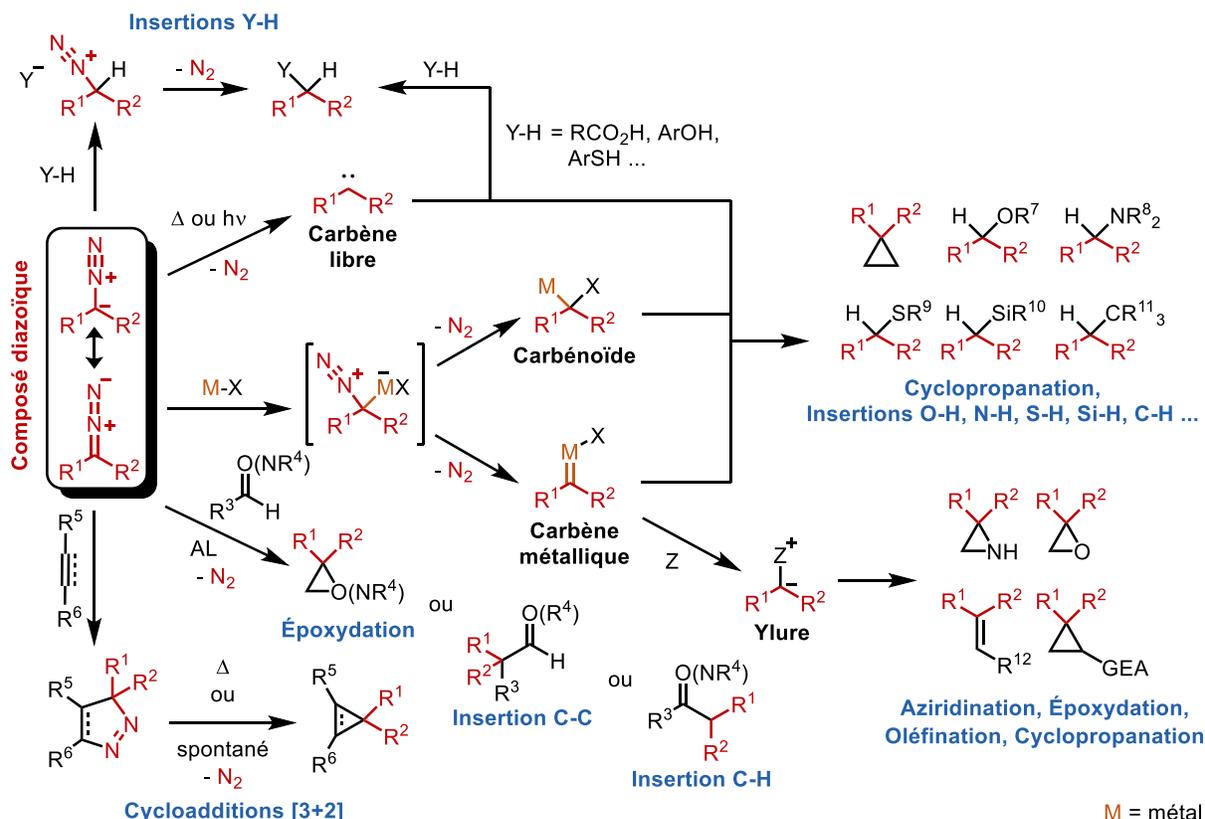
1.3.2 Réactivité des composés diazoïques

Les composés diazoïques sont le plus souvent employés en tant que précurseurs de carbènes et de carbénoïdes métalliques (**Schéma 23**). Ces intermédiaires organométalliques peuvent alors procéder à des réactions de cyclopropanation ou d'insertions C-H ou Y-H.^{26,79,80,82} Les carbènes métalliques peuvent également former des ylures capables de réaliser différentes transformations comme des oléfinations, des aziridinations, des époxydations mais également des cyclopropanations.^{57c} Des carbènes libres peuvent également être générés à partir de composés diazoïques par induction thermique ou lumineuse et présentent des réactivités similaires à celle de leurs analogues métalliques (**Schéma 23**).

Certains composés diazoïques possèdent cependant une réactivité intrinsèque, sans avoir besoin de les associer à un métal. Les plus basiques d'entre eux peuvent par exemple devenir de puissants agents alkylants lorsque protonés. Ceux-ci sont en effet des équivalents de carbocations formels en raison du fort caractère nucléofuge de la molécule de diazote (**Schéma 23**).⁸³ Dans la plupart des cas, la base conjuguée du composé déprotoné réagit instantanément avec le diazonium ainsi généré, menant à son alkylation (**Schéma 23**). Les plus nucléophiles peuvent aussi réaliser des attaques sur des aldéhydes ou imines, menant soit à la formation d'hétérocycles à trois membres ou à des produits d'insertions C-C ou C-H une fois le diazote extrudé (**Schéma 23**). Enfin, ces composés diazoïques étant eux même des dipôles (1,3), des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires avec des alcynes ou des alcènes sont également

réalisables.⁸⁴ Les pyrazoles ou pyrazolines ainsi obtenus peuvent alors subir des contractions de cycles spontanées ou requérant un apport énergétique thermique ou lumineux, formant ainsi les cyclopropènes ou cyclopropanes correspondants (**Schéma 23**).

Schéma 23. Principales réactivités exploitées avec les composés diazoïques.



1.3.3 Préparation des composés diazoïques

Bien que l'utilisation de ces composés diazoïques soit attrayante de par leur polyvalence,⁸⁵ leur manipulation présente des inconvénients majeurs. En effet, ils sont tous potentiellement toxiques⁸⁶ et explosifs,⁸⁷ et ceci est particulièrement vrai pour les moins stables d'entre eux.^{77,78} Ces composés doivent donc être produits et manipulés de façon adéquate. Plusieurs voies de synthèse ont été développées en réacteur fermé ou en chimie en flux continu dépendamment de la substitution des diazoalcane générés (**Figure 8**). Les méthodes les plus courantes sont résumées dans la **Figure 9**.

Le transfert diazoïque de Regitz est réservé à la synthèse de composés diazoïques stabilisés.⁸⁸ Cette réaction est généralement réalisée sur des dérivés de malonates ou d'arylacétates formant un énolate en présence d'une base pouvant ainsi attaquer l'azote terminal d'un azoture tosylique (**Figure 9**). Le départ de l'arylsulfonylamine correspondante permet alors la génération du composé diazoïque.

La diazotation d'amines est le plus souvent utilisée pour la synthèse de composés diazoïques stabilisés,⁸⁹ mais aussi pour la génération du TMS-diazométhane (**Figure 9**).^{81g} Elle se produit en milieu acide et en présence d'un nitrite formant un cation nitrosonium qui permet la génération du composé final par condensation.

L'hydrolyse basique de composés de type *N*-alkyl *N*-nitroso est également réalisable pour synthétiser le diazométhane et son analogue silylé à partir de dérivés de Diazald® (**Figure 9**).^{59,90} Cette stratégie a par la suite été appliquée à la synthèse de composés diazoïques semi-stabilisés⁹¹ et non-stabilisés monosubstitués.⁹²

La décomposition d'arylsulfonylhydrazones (réaction de Bamford-Stevens⁹³) est très souvent employée pour la synthèse de composés diazoïques semi-stabilisés, mais permet également la synthèse de composés diazoïques donneur/accepteurs (**Figure 9**).⁹⁴ Originellement, les arylsulfonylhydrazones étaient dégradées à de hautes températures en présence d'une base.⁹³ Nous verrons dans le chapitre 3 de ce manuscrit que des méthodes permettant la fragmentation de ces précurseurs à de plus basses températures ont été développées afin d'élargir le champ de composés diazoïques accessibles de cette manière.

Une dernière méthodologie présentée ici est l'oxydation d'hydrazones libres ou silylées par des oxydants inorganiques ou organiques (**Figure 9**). Celle-ci, plus atome économique que la précédente, permet la génération de composés diazoïques dans des conditions relativement douces. Pour cette raison, elle est souvent privilégiée pour la synthèse de diazoalcanes non-stabilisés mais peut être aussi employée pour la synthèse de composés diazoïques semi-stabilisés et stabilisés de type donneurs/accepteurs.⁹⁵

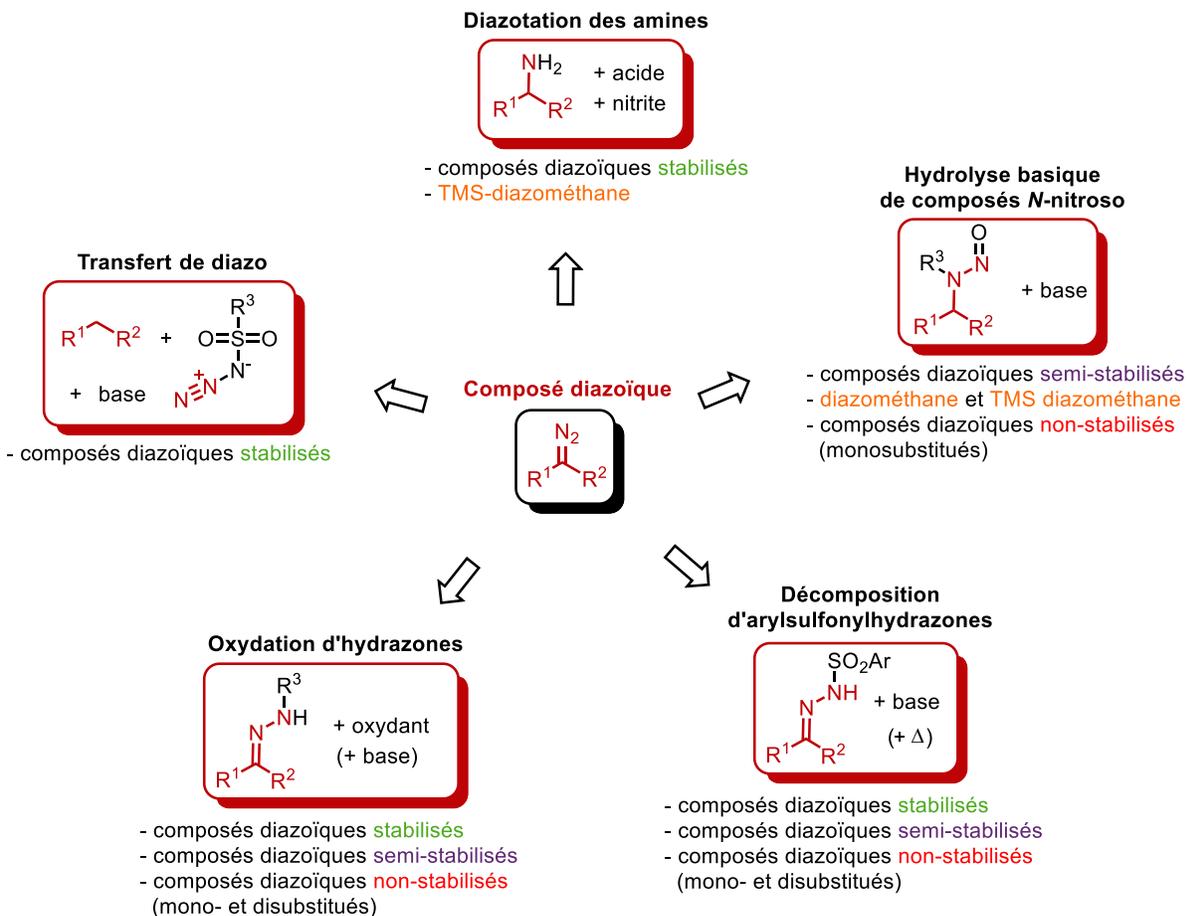


Figure 9. Principales méthodologies utilisées pour la synthèse de composés diazoïques.

Lors de ce doctorat, seule l'utilisation de diazoalcane semi- et non-stabilisés ramifiés fut étudiée. Leurs voies de synthèses seront donc plus détaillées dans les chapitres appropriés. Nous verrons également que différentes méthodologies en flux continu ont été développées pour leur production. Il convient alors de présenter cette technologie.

1.4 Introduction sur la chimie en flux continu

La chimie en flux continu est une technologie qui permet la réalisation de réactions chimiques par l'injection en continu des composants du milieu réactionnel dans un système tubulaire. Elle possède de nombreux avantages et permet notamment de contourner beaucoup d'inconvénients liés à la production et l'utilisation de composés toxiques et explosifs comme

les composés diazoïques.⁹⁶ Cette technologie permet en effet leur synthèse sur demande et leur implication directe dans des réactions subséquentes, évitant les problèmes liés à leur stockage et leur accumulation.⁹⁷

Dans la **Figure 10** est schématisé un système classique faisant intervenir deux réactifs **A** et **B** initialement séparés. Ceux-ci peuvent être injectés dans le système via leur chargement dans des boucles d'injection (**1'**) ou directement pompés d'une bouteille (**1**).

Poussés par le solvant à l'aide des pompes (**2**), ces deux réactifs sont mélangés en un point défini (**3**) et la solution résultante peut entrer dans le réacteur (**4**). Le volume de celui-ci ainsi que les débits appliqués vont définir le temps de résidence, qui est le temps que passe chaque goutte du milieu réactionnel dans le réacteur ($t_R = \text{volume du réacteur (mL)}/\text{débit (mL}\cdot\text{min}^{-1})$). Ce temps de résidence est différent du temps total du processus qui est directement relié au volume total des solutions à injecter. Comme pour un réacteur classique, sa température peut être contrôlée et il peut ou non être soumis à une irradiation lumineuse. Deux types de réacteur sont le plus souvent utilisés : les réacteurs à bobines (*coil reactor* en anglais) nécessitant la totale solubilité des réactifs dans le solvant, ou les réacteurs à garnissage (*packed bed reactor* en anglais) pouvant être remplis de réactifs solides.

Un régulateur de pression (**5**) (*Back Pressure Regulator* (BPR) en anglais) situé en fin de montage va définir la pression du système. Ceci permet notamment de pouvoir travailler à des températures plus élevées que la température d'ébullition d'un solvant ou d'un réactif.

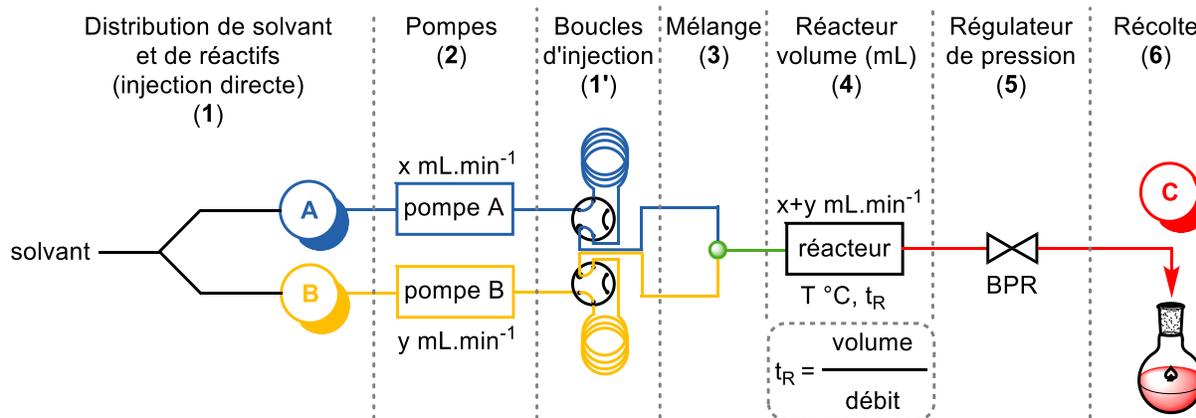


Figure 10. Schéma général d'un montage de flux continu faisant intervenir deux réactifs.

Enfin, le produit **C** est récolté (**6**) afin de procéder le plus souvent à une purification classique (chromatographie, distillation ou recristallisation, etc.). Cependant, dans le cas des composés diazoïques par exemple, ceux-ci sont directement ajoutés à la réaction subséquente.

1.5 Objectifs de recherche

Les objectifs de recherche de ces travaux de doctorat s'inscrivent dans la continuité d'une des thématiques phares de notre groupe de recherche qui est le développement de nouvelles stratégies de synthèse et de fonctionnalisations de cyclopropanes.

Les travaux présentés au chapitre 2 traiteront de la fonctionnalisation d'halocyclopropanes. Des méthodologies pour la synthèse d'iodo- et bromocyclopropanes stéréoenrichis ont en effet été récemment développées ou améliorées, leur fonctionnalisation par des couplages croisés catalysés au palladium a ainsi permis d'accéder à des motifs stéréoenrichis plus complexes.

Les chapitres 3, 4 et 5 seront quant à eux consacrés à la synthèse de composés diazoïques semi- et non-stabilisés et leur utilisation en cyclopropanation, principalement. Alors que les chapitres 3 et 4 seront dédiés à la cyclopropanation de composés diazoïques générés *in situ* via la décomposition d'arylsulfonylhydrazones en présence d'alcènes, le chapitre 5 traitera de la synthèse de composés diazoïques non-stabilisés via l'oxydation d'hydrazones libres. En effet, des méthodologies plus sûres en réacteur fermé mais aussi en utilisant la chimie en flux continu ont été développées afin d'accéder à ces composés hautement instables. Le principal enjeu du chapitre 5 a été de développer une méthodologie plus polyvalente mais aussi plus respectueuse de l'environnement pour la synthèse et l'utilisation de ces diazoalcanes.

Chapitre 2 : Fonctionnalisation d'halocyclopropanes par couplages croisés catalysés au palladium

Référence principale : (‡ indique une contribution égale)

“Spectroscopic Characterization of Diiodomethylzinc Iodide: Application to the Stereoselective Synthesis and Functionalization of Iodocyclopropanes.” Allouche, E. M. D.; Taillemaud, S.; Charette, A. B. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 9606–9609.⁹⁸

2.1 Introduction

Ce chapitre sera consacré aux travaux réalisés pour la fonctionnalisation d'iodo- et de bromocyclopropanes. De nouvelles méthodologies pour synthétiser ces halocyclopropanes de manière efficace ont été développées récemment dans le groupe afin de permettre l'incorporation de ces motifs cyclopropaniques hautement substitués et énantioenrichis dans des édifices moléculaires plus importants.

Ainsi, dans une première partie seront exposées les récentes méthodologies développées dans notre groupe de recherche pour la synthèse de ces halocyclopropanes. Ensuite, nous présenterons les méthodologies déjà existantes pour la fonctionnalisation de ce type de substrats. Enfin, nous en viendrons aux fonctionnalisations développées durant ces travaux de doctorat et notamment à de nouvelles conditions de Suzuki-Miyaura applicables à de tels substrats.

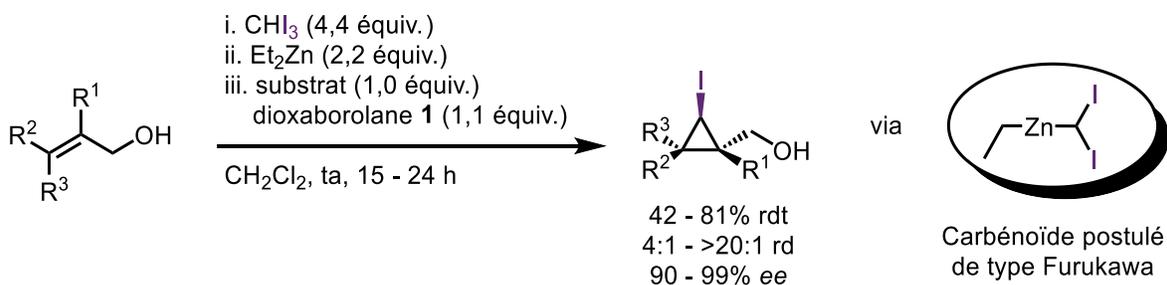
2.2 Généralités sur les halocyclopropanes

Comme énoncé dans le chapitre précédent, les halocyclopropanes peuvent être classés en deux catégories bien distinctes. D'un côté, les fluoro- et chlorocyclopropanes sont des motifs importants car ils permettent de moduler certaines propriétés pharmacocinétiques des molécules dans lesquelles ils sont incorporés. Les bromo- et iodocyclopropanes sont quant à eux des intermédiaires de choix pour la synthèse de motifs plus complexes. En effet, les forces de liaisons C-Br et C-I sont plus faibles et permettent donc des réactions d'échange halogène-métal ou d'insertions de métaux de transition.

2.2.1 Rappels sur la synthèse des iodo- et bromocyclopropanes

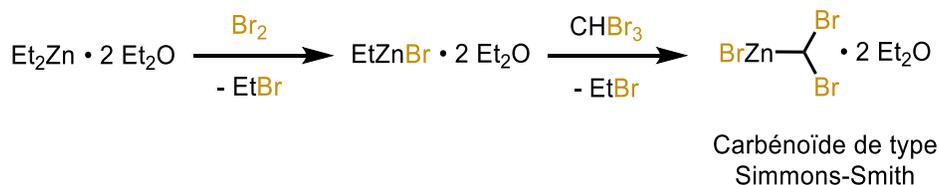
La réaction d'iodocyclopropanation énantiosélective d'alcools allyliques a été rapportée pour la première fois par notre groupe en 2009^{43,45} en utilisant de l'iodoforme et l'auxiliaire chiral dioxaborolane **1**.³² Au total, 18 iodocyclopropanes ont été obtenus avec des rendements modérés à bons, présentant des diastéréosélectivités de modérées à bonnes et d'excellentes énantiosélectivités (**Schéma 24**). Concernant l'espèce active de la réaction, le carbénoïde postulé était de type Furukawa (**Schéma 3**). Bien que sa formation ne devrait nécessiter qu'un ratio 1:1 iodoforme/diéthylzinc, un ratio 2:1 a été utilisé dans ces conditions car cela permettait l'obtention de meilleurs rendements.

Schéma 24. Première iodocyclopropanation énantiosélective développée dans le groupe et carbénoïde postulé.^{43,45}



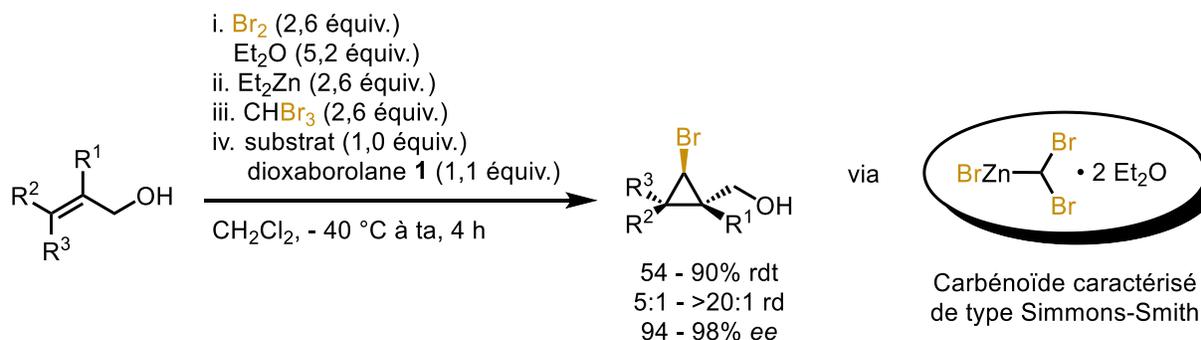
Par la suite, Sylvain Taillemaud a développé durant ses études de doctorat des premières conditions de bromocyclopropanation en utilisant le même ratio de réactifs mais en remplaçant l'iodoforme par du bromoforme. L'ajout de deux équivalents par rapport au zinc d'éther diéthylique a cependant été nécessaire afin d'avoir une meilleure stabilité de l'espèce active (**Schéma 25**).

Schéma 27. Voie plus atome économique pour la synthèse du carbénoïde actif en bromocyclopropanation employant du brome moléculaire.⁴⁴



Afin d'avoir une conversion complète du substrat, 2,6 équivalents des précurseurs de carbénoïde ont dû être utilisés. Des rendements modérés à très bons ont été obtenus pour les bromocyclopropanes ainsi synthétisés, présentant d'excellentes stéréosélectivités (**Schéma 28**).⁴⁴

Schéma 28. Deuxième jeu de conditions développé pour la réaction de bromocyclopropanation énantiosélective.⁴⁴



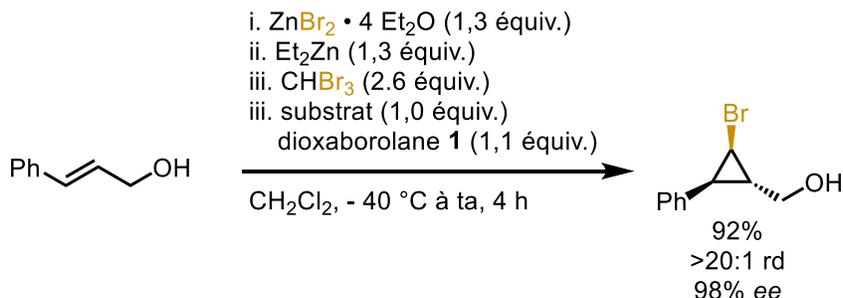
Bien que ces conditions réactionnelles permettent l'accès efficace à de nombreux bromocyclopropanes hautement substitués,⁴⁴ l'utilisation du brome moléculaire, composé extrêmement toxique, est nécessaire. En se basant sur le premier mécanisme proposé (**Schéma 26**), il a été postulé que mélanger 0,5 équivalent de diéthylzinc et 0,5 équivalent de bromure de zinc en présence de 2,0 équivalents d'éther diéthylique permettrait de générer 1,0 équivalent de $\text{EtZnBr} \cdot 2\text{Et}_2\text{O}$. À cela et comme vu précédemment, l'ajout d'un équivalent de bromoforme permettrait la formation du carbénoïde désiré (**Schéma 29**).⁴⁴

Schéma 29. Accès au carbénoïde de type Simmons-Smith via l'utilisation de bromure de zinc.



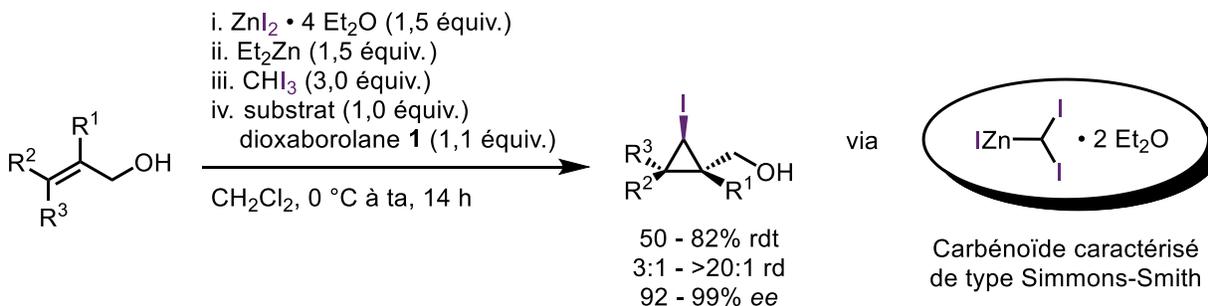
Appliquant cette voie de synthèse et n'utilisant que 1,3 équivalent de diéthylzinc, un troisième jeu de conditions plus sûr a été mis au point et a permis l'obtention du bromocyclopropane désiré avec un rendement supérieur aux itérations précédentes (**Schéma 30**).⁴⁴

Schéma 30. Troisième jeu de conditions développé pour la réaction de bromocyclopropanation énantiosélective.⁴⁴



Cette stratégie a par la suite été appliquée à l'amélioration de la synthèse d'iodocyclopropanes précédemment décrite en remplaçant le bromure de zinc et le bromoforme par leurs analogues iodés. Les quantités de précurseurs de carbénoïde ont pu être réduites de 4,4 à 3,0 équivalents pour l'iodoforme et de 2,2 à 1,5 équivalents pour le diéthylzinc (**Schéma 31**).⁹⁸

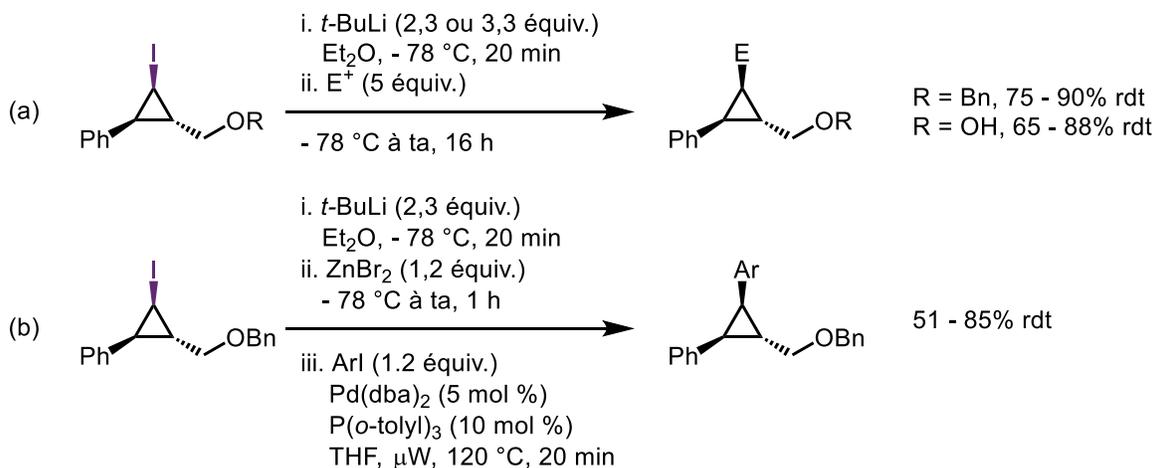
Schéma 31. Nouvelle iodocyclopropanation énantiosélective.⁹⁸



2.2.2 Fonctionnalisation des mono iodo- et bromocyclopropanes : état de l'art

Les carbones du motif cyclopropane possèdent un certain caractère sp^2 , conférant à ce carbocycle des propriétés physico-chimiques certaines fois plus proches de celles d'un alcène ou d'un aromatique que d'un alcane ou autre cycloalcane.⁹⁹ Cette propriété est particulièrement intéressante car cela implique que les iodures et bromures cyclopropaniques peuvent subir un échange halogène-lithium de la même manière que les halogénures vinyliques ou aromatiques. Les autres halogénures d'alkyl secondaires sont quant à eux soit inertes dans les mêmes conditions ou conduisent à des réactions secondaires non désirées (α -éliminations, β -éliminations ou alkylations). Les cyclopropyllithiens résultants sont généralement configurationnellement stables et peuvent donc réagir avec une grande variété d'électrophiles tout en conservant leur géométrie.^{100,101} Ils peuvent aussi subir diverses transmétallations et être impliqués dans différents couplages croisés métallo-catalysés.^{101,102,103,104}

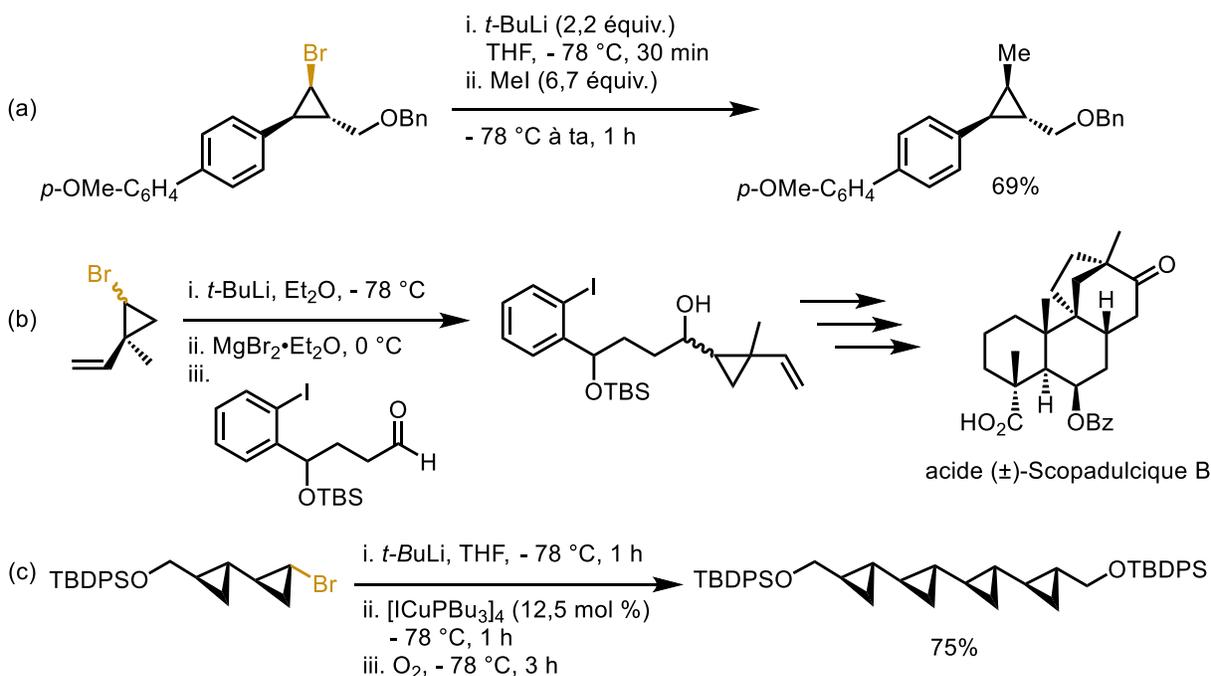
Des exemples de ces types de réactions ont été rapportés par notre groupe pour la post-fonctionnalisation d'iodocyclopropanes 2,3-disubstitués lors de la mise au point de la première méthodologie de synthèse.^{43,45} En effet, une séquence d'échange iode-lithium et parachèvement avec divers électrophiles (**Schéma 32**, équation a) ainsi que des couplages de Negishi après transmétallation avec des sels de zinc (**Schéma 32**, équation b) ont été décrits. Il est important **Schéma 32**. Fonctionnalisation d'iodocyclopropanes par une séquence échange iode-lithium et parachèvement électrophile (équation a) ou couplage de Negishi (équation b).^{43,45}



de noter que le groupement alcool de l'iodocyclopropane doit cependant être protégé dans la plupart des cas. Seuls trois exemples dans lesquels l'alcool n'est pas protégé sont en effet décrits et seulement dans le cas de parachèvements électrophiles (**Schéma 32**, équation a).

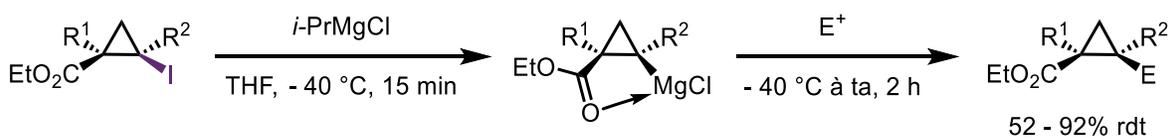
Des échanges brome-lithium sont également réalisables pour la fonctionnalisation de bromocyclopropanes. Cette approche a été utilisée pour l'alkylation de bromocyclopropanes 2,3-disubstitués stéréoenrichis synthétisés en utilisant la méthode décrite précédemment (**Schéma 33**, équation a).⁴⁴ De la même manière, un groupement protecteur était requis afin d'obtenir le produit désiré avec un rendement appréciable.⁴⁴ Le groupe d'Overman a lui aussi utilisé cette stratégie dans le cadre de la synthèse totale de l'acide scopadulcique B.¹⁰⁵ Dans celle-ci, une transmétallation a été effectuée avec un sel de magnésium. Le cyclopropylmagnésien ainsi généré a pu réaliser une attaque nucléophile sur un aldéhyde, générant ainsi un alcool secondaire (**Schéma 33**, équation b). Des homocouplages au cuivre ont été également utilisés par le groupe de Falck pour réaliser la synthèse du composé naturel FR-900848 qui possède d'intéressantes propriétés antibiotiques (**Schéma 33**, équation c).¹⁰⁶

Schéma 33. Exemples de fonctionnalisations de bromocyclopropanes via des échanges brome-lithium.



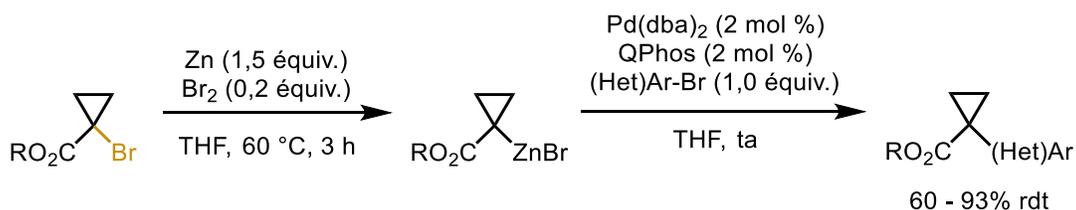
Le groupe de Knochel s'est quant à lui intéressé aux échanges halogène-magnésium directs permettant de s'affranchir de l'étape de lithiation pour la synthèse de cyclopropylmagnésiens fonctionnalisés.¹⁰⁷ En effet, ces échanges ont été effectués sur des iodocyclopropanes portant un groupement ester permettant de stabiliser l'organométallique formé (**Schéma 34**).^{107a} Divers électrophiles ont été employés pour parachever ces intermédiaires et les cyclopropanes correspondants ont été isolés avec des rendements de moyens à bons (**Schéma 34**).^{107a} Cette méthodologie a par la suite été étendue aux bromocyclopropanes.^{107b}

Schéma 34. Fonctionnalisation d'iodocyclopropanes via un échange direct iode-magnésium et parachèvement avec divers électrophiles.^{107a}



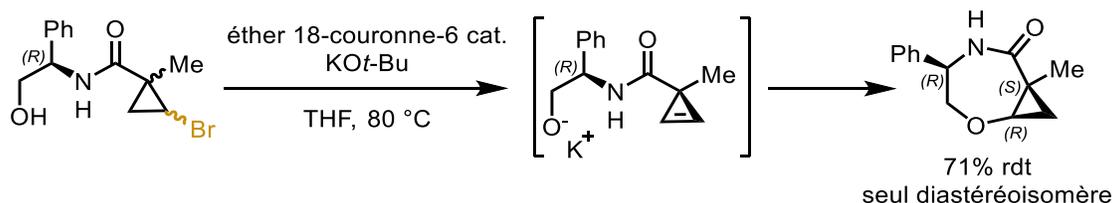
Des dérivés cyclopropylzinciques peuvent également être générés directement à partir de bromocyclopropanes via l'insertion de zinc métallique. Des couplages de Negishi ont ainsi été décrits sur des cyclopropanes possédant un groupement ester en position *gem* (**Schéma 35**).¹⁰⁸

Schéma 35. Fonctionnalisation de bromocyclopropanes via une insertion de zinc métallique et application au couplage de Negishi.^{108b}



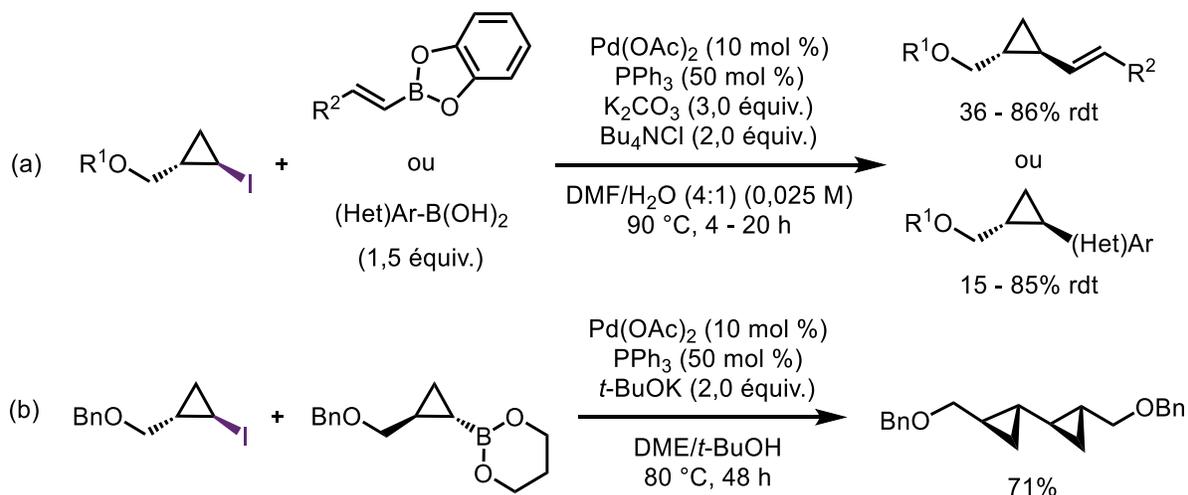
De son côté, le groupe de Rubin a démontré que des substitutions formelles pouvaient être réalisées sur des bromocyclopropanes substitués par la succession d'une étape d'élimination et d'une attaque par divers nucléophiles sur l'accepteur de Michael généré.¹⁰⁹ Des exemples inter- mais aussi intramoléculaires ont été rapportés. Par exemple, la formation de bicycles oxazépinones a été réalisée via une attaque intramoléculaire d'un alcoolate généré *in situ* (**Schéma 36**).^{109a}

Schéma 36. Substitution formelle intramoléculaire développée par le groupe de Rubin.^{109a}



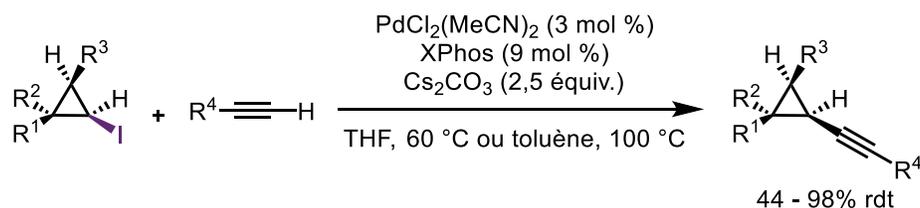
Alors que dans tous ces exemples les halocyclopanes étaient utilisés en tant que partenaires nucléophiles, les iodocyclopanes peuvent également réagir comme partenaires électrophiles. En effet, un catalyseur métallique peut s'insérer dans la liaison C-I afin de réaliser différents couplages croisés. Le premier fut un couplage de Suzuki-Miyaura et a été décrit en 1996 par notre groupe de recherche (Schéma 37, équation a).¹¹⁰ Cette méthodologie a notamment été utilisée pour la synthèse d'un fragment dicyclopropanique, intermédiaire de synthèse important des produits naturels (-)-U106305 et FR-900848 (Schéma 37, équation b).¹¹¹ Il est important de noter que ces réactions ont été développées avant la mise au point de la première iodocyclopropanation énantiosélective.^{43,45} Ces réactions de Suzuki-Miyaura ont donc été réalisées sur des iodocyclopanes racémiques, et qui plus est monosubstitués.^{112,113} De plus, un seul exemple dans lequel la fonction alcool n'est pas protégée par un groupement benzyle a été rapporté.

Schéma 37. Premières conditions de réaction de Suzuki-Miyaura catalysée au palladium développées pour la fonctionnalisation d'iodocyclopanes (équation a)¹¹⁰ et application à la synthèse d'un motif dicyclopropanique (équation b).¹¹¹



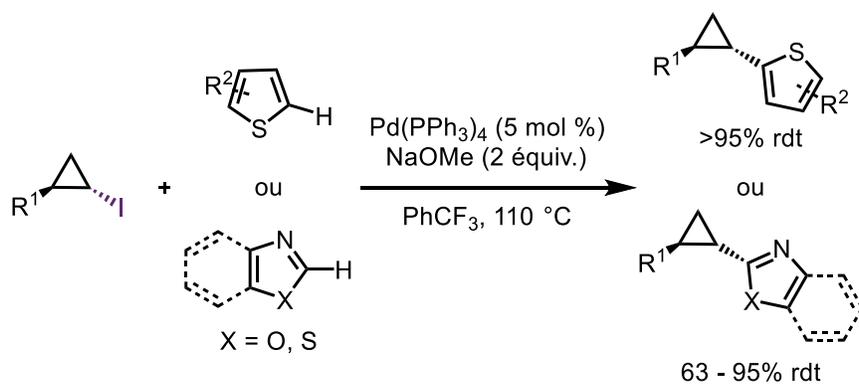
Plus récemment, le groupe de Cossy a rapporté une méthodologie de couplage de Sonogashira d'iodocyclopropanes sans cuivre donnant accès à une variété d'alcynylcyclopropanes fonctionnalisés (**Schéma 38**).¹¹⁴

Schéma 38. Couplage de Sonogashira d'iodocyclopropanes.¹¹⁴



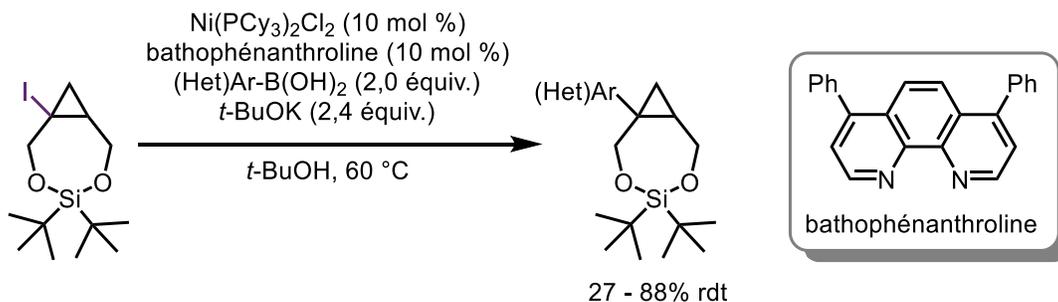
Des réactions de fonctionnalisation C-H ont également été développées par le groupe de Zhou. Dans celles-ci, un iodocyclopropane a été utilisé comme partenaire électrophile. Le cyclopropylpalladien formé subit dans leurs conditions des réactions d'insertion C-H en positions activées d'hétérocycles de type oxazole ou thiophène (**Schéma 39**).¹¹⁵

Schéma 39. Cyclopropylation directe d'hétérocycles en utilisant des iodocyclopropanes comme partenaires électrophiles.¹¹⁵



Enfin, des iodocyclopropanes 1,2-disubstitués ont été engagés dans des réactions de Suzuki-Miyaura catalysées au nickel permettant la synthèse des cyclopropanes désirés avec des rendements médiocres à bons (**Schéma 40**).¹¹⁶

Schéma 40. Couplages de Suzuki-Miyaura d'iodocyclopropanes catalysés au nickel.¹¹⁶



Il est important de noter que seuls les iodocyclopropanes ont été rapportés pour être de bons partenaires électrophiles dans des réactions de couplage croisés catalysés par des métaux de transition. En effet, aucun couplage de bromocyclopropanes n'a été rapporté à ce jour. L'insertion d'un métal de transition dans un lien C-Br d'un cyclopropane semble beaucoup plus difficile que dans un lien C-I. Ceci sera rediscuté plus loin dans ce chapitre.

2.3 Développement d'une réaction de Suzuki-Miyaura sur des iodocyclopropyl méthanols 2,3-disubstitués

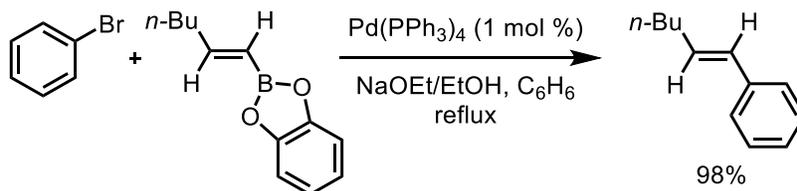
Le couplage de Suzuki-Miyaura étant la réaction la plus utilisée en industrie pour la formation de liens C-C,¹¹⁷ il était d'intérêt d'en développer des conditions applicables aux iodocyclopropanes hautement substitués synthétisés dans le groupe. Ceci a donc été le premier objectif des travaux réalisés durant mon doctorat.

2.3.1 Rappel sur le couplage croisé de Suzuki-Miyaura

En 1972, le professeur Heck rapporte la première réaction de couplage croisé catalysée au palladium permettant de créer de nouveaux liens C-C en utilisant des halogénures d'aryle, benzyle ou styryle associés à des oléfines.¹¹⁸ Cette réaction est maintenant bien connue sous le nom de couplage de Heck. C'est également le professeur Heck qui en 1975 a observé pour la première fois que les acides boroniques pouvaient aussi être de bons partenaires de couplage lorsqu'une quantité stœchiométrique de palladium était utilisée.¹¹⁹ Mais ce n'est qu'en 1979 que le professeur Suzuki a démontré qu'il est possible de coupler ces dérivés organoborés en

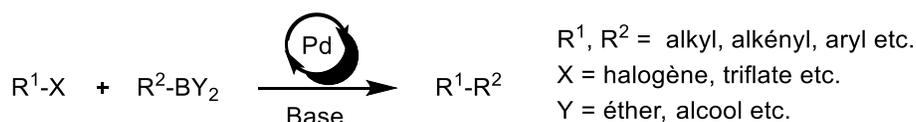
employant des quantités catalytiques de palladium en la présence d'une base de type alkoxyde (**Schéma 41**).^{120,121}

Schéma 41. Première réaction pallado-catalysée faisant intervenir des composés organoborés.¹²⁰



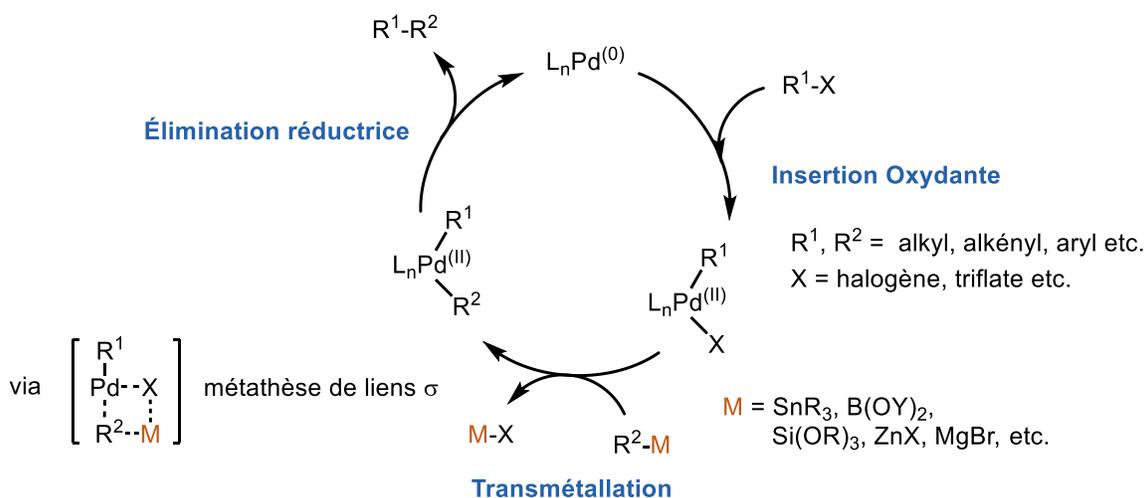
Cette réaction, maintenant appelée couplage de Suzuki-Miyaura, a depuis été appliquée à différents substrats halogénés en utilisant divers dérivés organoborés qui sont généralement commercialement disponibles, stables à l'air et à l'humidité (**Schéma 42**).¹²² De nos jours, les conditions réactionnelles sont généralement douces et faciles à mettre en place, et la séparation des sous-produits de réaction est réputée aisée. Pour toutes ces raisons, cette réaction est la plus utilisée en industrie pharmaceutique ou agroalimentaire pour la formation de nouveaux liens C-C à grande échelle.¹²³

Schéma 42. Équation générale de la réaction de Suzuki-Miyaura.



Cela a valu le prix Nobel de chimie aux professeurs Suzuki, Heck et Negishi en 2010 pour leurs découvertes sur les réactions de couplages croisés catalysées au palladium ainsi qu'à l'utilité de leurs méthodologies.

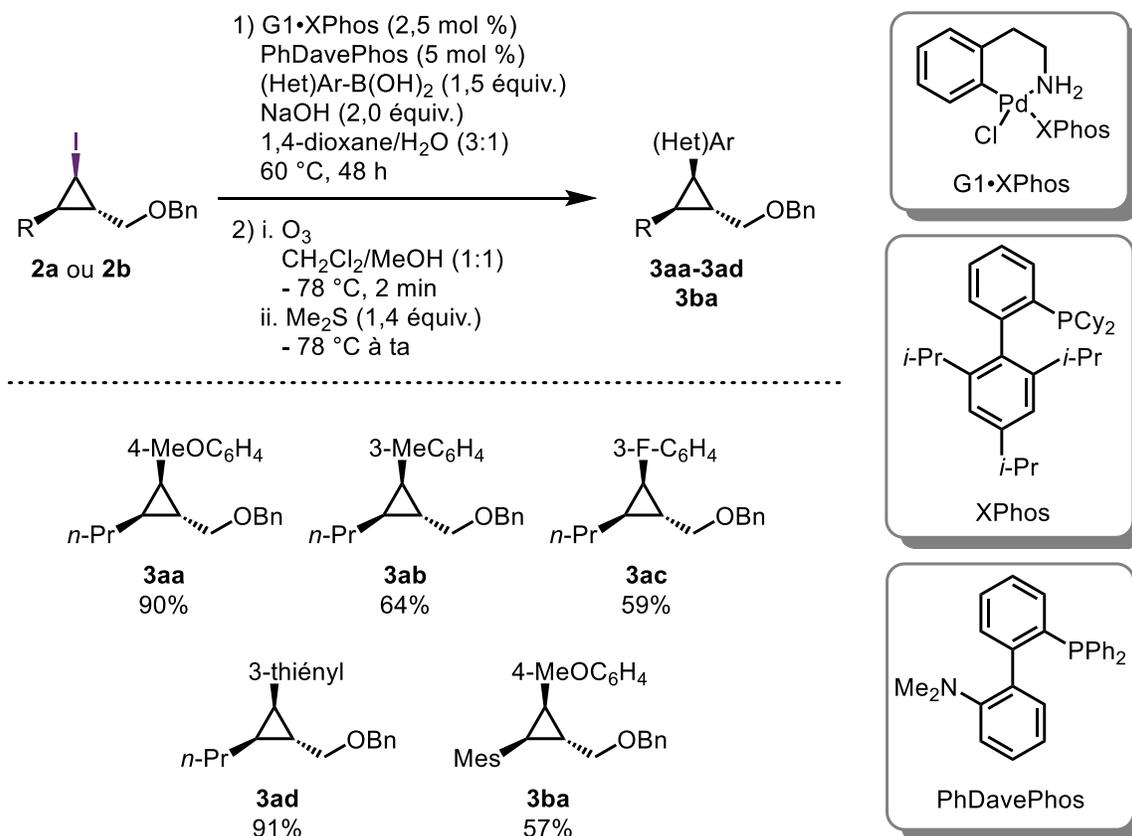
Schéma 43. Mécanisme général des réactions de couplages croisés pour la formation de liens C-C.



2.3.2 Précédents dans le groupe pour les couplages d'iodocyclopropanes 2,3-disubstitués

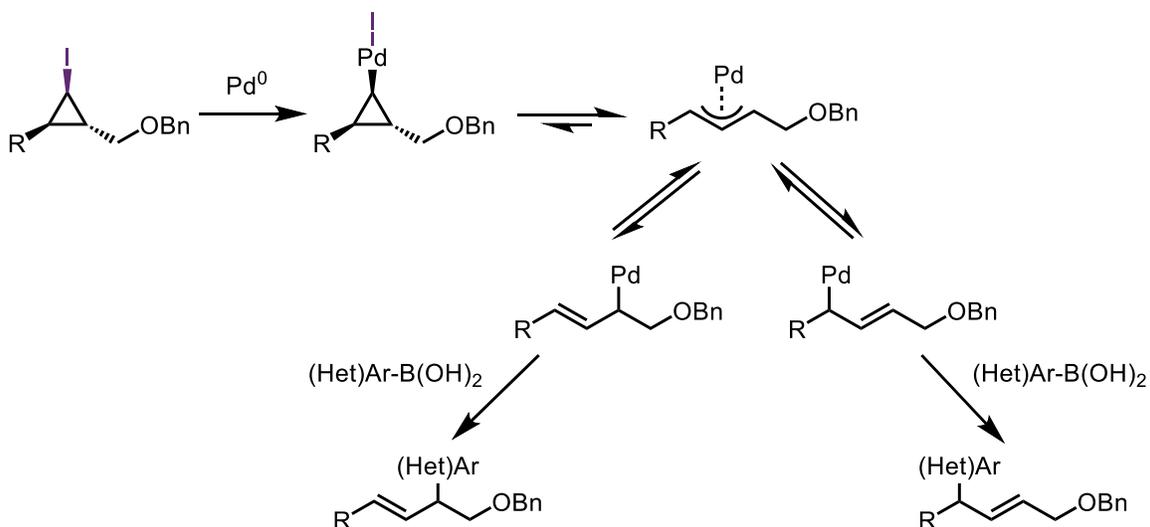
Avant mon arrivée dans le groupe, des études avaient déjà été réalisées pour la fonctionnalisation d'iodocyclopropanes 2,3-disubstitués stéréoenrichis par couplages croisés. En effet, Jakob Schneider, post-doctorant dans le groupe de 2010 à 2012, a développé des conditions de couplages de Suzuki-Miyaura ainsi que de Kumada (non détaillées dans ce manuscrit) sur des iodocyclopropanes stéréoenrichis (**Schéma 44**).¹²⁴ Alors que ces conditions impliquant l'utilisation d'un pré-catalyseur de Buchwald de première génération permettaient l'obtention des cyclopropanes désirés avec de bons à excellents rendements, les fonctions alcools devaient toutefois être protégées (**Schéma 44**). L'étendue réactionnelle de cette réaction était de plus très limitée (**Schéma 44**). En effet, seuls des acides boroniques riches en électrons permettaient l'obtention des produits désirés avec de bons rendements (**Schéma 44**). De plus, alors que la plupart des exemples ont été effectués en utilisant un iodocyclopropane substitué par un groupement *n*-propylique, une chute de rendement a été observée lorsqu'un substrat portant un substituant aromatique était impliqué (composé **3ba**).

Schéma 44. Réaction de Suzuki-Miyaura développée précédemment dans le groupe pour le couplage d'iodocyclopropanes 2,3-disubstitués stéréoenrichis et protégés.¹²⁴



Il est également important de noter que la formation de produits secondaires alcényles résultant de l'ouverture des intermédiaires cyclopropylpalladiens a été observée (**Schéma 45**). Ceux-ci ont été obtenus en quantités non négligeables (de 5 à 14%) et quel que soit le substrat choisi. Il en résulte non seulement une diminution du rendement en produit désiré mais aussi des purifications difficiles, une étape d'ozonolyse s'avérant nécessaire pour chaque entrée (**Schéma 44**).

Schéma 45. Mécanisme proposé pour la formation des alcènes isolés suite à la réaction de Suzuki-Miyaura.



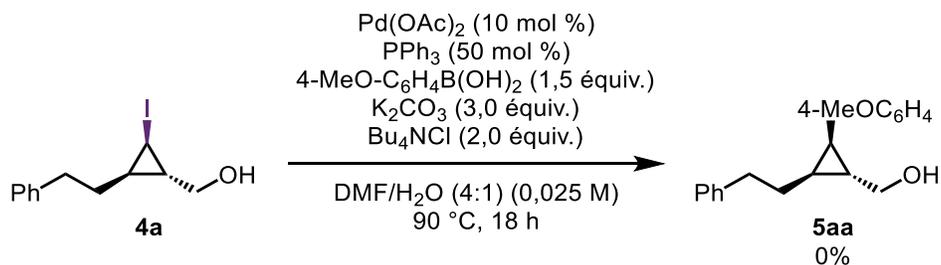
Lors de mon arrivée dans le groupe en 2014, l'enjeu était de reprendre ces conditions de Suzuki-Miyaura afin de les appliquer aux iodocyclopropanes 2,3-disubstitués stéréoenrichis mais en s'affranchissant de l'étape de protection de la fonction alcool. Il s'est avéré que ces conditions étaient difficilement reproductibles et manquaient de polyvalence, amenant à la formation d'une quantité non négligeable de sous-produits. Il a donc été décidé de recommencer l'optimisation depuis le début afin de développer des conditions reproductibles, polyvalentes et simples d'emploi tout en tirant profit des dernières avancées dans le domaine des couplages croisés.

2.3.3 Optimisation de la réaction de Suzuki-Miyaura sur les iodocyclopropyl méthanols 2,3-disubstitués

Dans un premier temps, nous avons testés les premières conditions de Suzuki-Miyaura développées dans le groupe pour le couplage d'iodocyclopropanes monosubstitués (**Schéma 46**).¹¹⁰ Alors qu'une conversion complète de l'iodocyclopropane **4a** (substrat modèle choisi pour l'optimisation de cette réaction) était observée en fin de réaction, aucun produit désiré **5aa** n'a

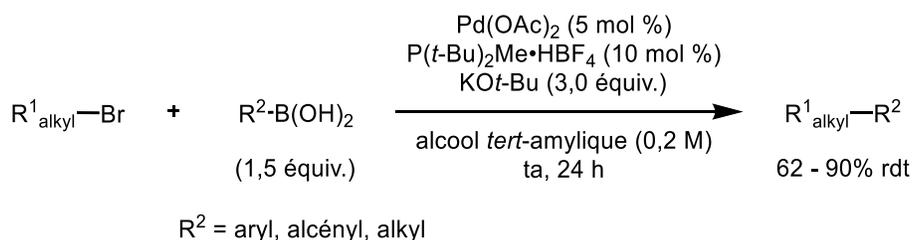
pu être isolé (**Schéma 46**). En effet, cet iodocyclopropane hautement substitué semblait s'être dégradé, la RMN ^1H du brut réactionnel étant très chargée. Il ne serait pas impossible que l'alcool libre ait joué un rôle prépondérant dans la dégradation observée. Des conditions réactionnelles plus douces et compatibles avec cette fonction seraient donc requises afin de réaliser les couplages désirés tout en limitant la dégradation du substrat.

Schéma 46. Essais des conditions précédemment développées dans le groupe.¹¹⁰



Depuis le développement de ces premières conditions cependant, d'importantes avancées ont été réalisées dans le domaine des couplages croisés et notamment pour le couplage d'halogénures d'alkyle primaires. En effet, alors que les alkylpalladiens générés sur ceux-ci sont souvent enclins à des réactions secondaires comme des réactions de β -éliminations, le groupe de Fu notamment a développé des conditions douces permettant leur couplage avec un partenaire organoboré (**Schéma 47**).¹²⁵ De plus, un solvant protique de type alcool encombré est utilisé dans ces conditions réactionnelles. Ceci pourrait donc impliquer que ce jeu de conditions serait compatible avec nos types de substrats.

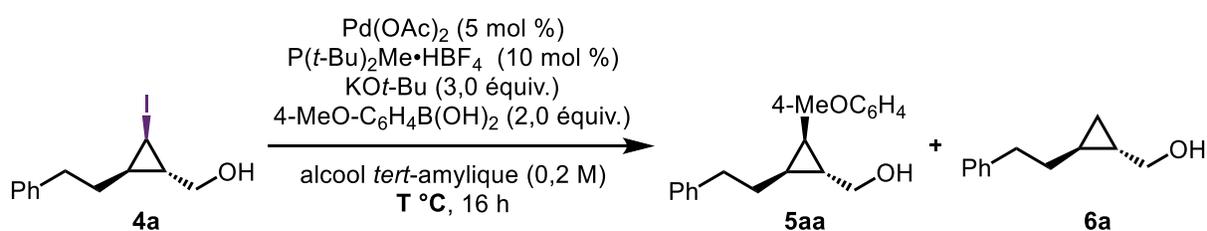
Schéma 47. Couplages de Suzuki-Miyaura de bromures d'alkyles primaires développés par le groupe de Fu.¹²⁵



En testant ces conditions sur notre substrat modèle **4a**, aucun produit désiré **5aa** n'a pu être observé (**Tableau 2**, Entrée 1), le produit de départ ayant été entièrement récupéré. Il semblait donc que l'insertion du palladium dans le lien C-I de l'iodocyclopropane ne se

produisait pas à cette température. En chauffant la réaction à 60 °C cependant, nous avons pu observer 85% du cyclopropane désiré **5aa** par RMN ¹H (**Tableau 2**, Entrée 2). Tout l'iodocyclopropane de départ **4a** a été consommé et seules des traces de produit **6a** résultant d'une déhalogénéation ont été observées. De plus, la présence d'alcène n'a pas été détectée. Enfin, aucune trace d'épimérisation n'a non plus été décelée, cette transformation est donc totalement stéréospécifique.¹²⁶

Tableau 2. Premiers essais de couplages de Suzuki-Miyaura sur les iodocyclopropyl méthanols 2,3-disubstitués en utilisant les conditions développées par le groupe de Fu.



Entrée	T °C	rdt 5aa (%) ^a	Récup. 4a (%) ^a	6a (%) ^a
1	ta	0%	100%	0%
2	60 °C	85%	0%	4%

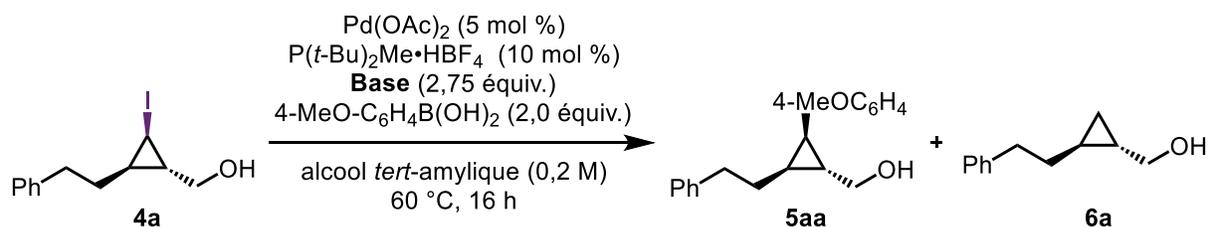
^aRendements déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne).

Bien qu'un rendement excellent ait été obtenu dans ces conditions, les différents paramètres de la réaction comme la nature de la base, des ligands et du solvant ont tout de même été criblés.

Alors que 3,0 équivalents de *tert*-butylate de potassium avaient été initialement utilisés (**Tableau 2**, Entrée 2), une légère diminution à 2,75 équivalents a permis l'obtention du cyclopropane désiré avec un rendement RMN de 90% (**Tableau 3**, Entrée 1), soit une faible augmentation de 5%. De plus, la RMN ¹H du brut réactionnel s'est avérée être plus propre. Changer cette base pour de l'hydroxyde de potassium s'est avéré préjudiciable, 30% d'iodocyclopropane **4a** ayant été récupérés en fin de réaction (**Tableau 3**, Entrée 2). Cet effet s'est avéré exacerbé avec l'utilisation de bases de type carbonate, la totalité du produit de départ **4a** ayant été récupéré après 16 heures de réaction (**Tableau 3**, Entrées 3 et 4). Celles-ci ne

semblent en effet pas suffisamment basiques pour permettre la génération de la phosphine via la déprotonation du phosphonium correspondant (voir **Figure 11**).

Tableau 3. Criblage des bases.



Entrée	Base	pKa ^a (H ₂ O)	rdt 5aa (%) ^b	Récup. 4a (%) ^b	6a (%) ^b
1	KO <i>t</i> -Bu	17	90%	0%	4%
2	KOH	15,7	52%	30%	2%
3	CS ₂ CO ₃	10	0%	100%	0%
4	K ₃ PO ₄	2,12; 7,21; 12,32	0%	100%	0%

^apKa de l'acide conjugué. ^bMoyenne de deux rendements. Rendements déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne).

En ce qui concerne les ligands, les triaryl- et trialkylphosphines sont utilisées depuis les débuts des réactions de couplages croisés catalysés au palladium.¹¹⁷ Les différences de réactivité qui peuvent être observées entre elles sont des conséquences de leurs substituants. En effet, deux paramètres principaux gouvernent leur réactivité : leur caractère σ -donneur relié à leur basicité et leur encombrement stérique (caractérisé par l'angle conique de Tolman θ) (**Figure 11**).¹²⁷ Comme décrit par le professeur Osborn en 1989, l'activité catalytique s'avère bien meilleure lorsque des phosphines fortement basiques (pKa >6,5) et stériquement encombrées (angle conique $\theta > 160^\circ$) sont utilisées.¹²⁸ En effet, l'étape d'insertion oxydante est facilitée par un fort caractère σ -donneur du ligand, alors qu'un encombrement stérique élevé favorise l'élimination réductrice. Koie a par exemple démontré la même année l'utilité d'un ligand encombré tel que la tri-*tert*-butylphosphine pour la formation de liens C-N, réputées pour être des liaisons difficiles à former via des réactions pallado-catalysées.¹²⁹

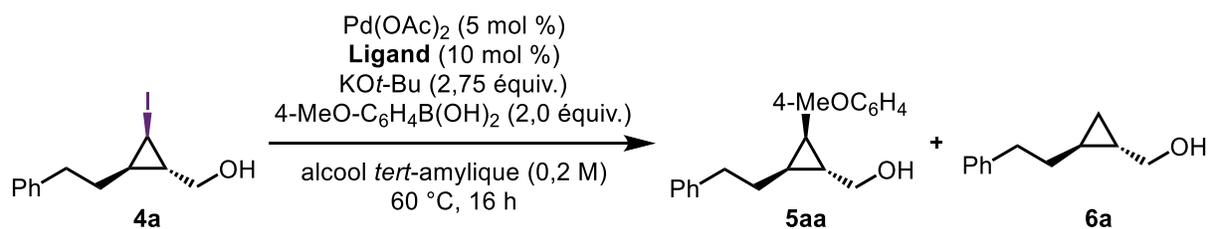
	angle conique θ et pouvoir donneur →		
	PPh ₃	PCy ₃	P(<i>t</i> -Bu) ₃
angle conique (θ) :	145 °	170 °	182 °
pKa (R ₃ PH ⁺) :	2,7	9,7	11,4

Figure 11. Propriétés caractéristiques des ligands de type triaryl- et trialkylphosphine selon leur substitution.¹²⁷

Depuis, le groupe de Fu a développé de nombreuses réactions de couplages croisés en employant ce type de ligand.^{117,130} Cependant, l'inconvénient majeur de ces phosphines est leur tendance à s'oxyder à l'air, parfois violemment. Afin d'y remédier, Fu *et al.* ont décrit leur conversion en sels de phosphonium tétrafluoroborates les rendant cristallines et stables à l'air. Les phosphines actives peuvent ainsi être générées via une simple déprotonation par une base de Brønsted dans le milieu réactionnel.¹³¹

Quelques ligands de type triaryl- et trialkylphosphine ou leurs sels de phosphonium ont donc été testés dans notre réaction. Alors que l'utilisation du P(*t*-Bu)₂Me•HBF₄ a permis l'obtention d'un excellent rendement de 90% (**Tableau 4**, Entrée 1), l'emploi d'un ligand très encombré tel que P(*t*-Bu)₃ ne permettait pas l'obtention du produit désiré **5aa** (**Tableau 4**, Entrée 2). Le plus fort encombrement stérique de ce ligand semble en effet desservir l'insertion oxydante du catalyseur dans le lien C-I, 24% de l'iodocyclopropane **4a** ayant été retrouvés en fin de réaction (**Tableau 4**, Entrée 2). Avec un ligand plus faiblement encombré telle que la tricyclohexylphosphine, un rendement mitigé de 66% a été obtenu malgré la conversion complète du produit de départ **4a** (**Tableau 4**, Entrée 3). Finalement, un faible rendement de 20% en produit désiré **5aa** a été observé avec la triphénylphosphine (**Tableau 4**, Entrée 4). Ce ligand semble être médiocre pour les deux étapes d'addition oxydante et d'élimination réductrice : des quantités non négligeables de cyclopropane issu de la déhalogénéation **6a** et d'iodocyclopropane de départ **4a** ont été retrouvés en fin de réaction (**Tableau 4**, Entrée 4).

Tableau 4. Criblage des ligands de type triaryl- et trialkylphosphine.



Entrée	Ligand	rdt 5aa (%) ^a	Récup. 4a (%) ^a	6a (%) ^a
1	P(<i>t</i> -Bu) ₂ Me•HBF ₄	90%	0%	4%
2	P(<i>t</i> -Bu) ₃ •HBF ₄	0%	24%	14%
3	PCy ₃ •HBF ₄	66%	0%	11%
4	PPh ₃	20%	10%	28%

^aMoyenne de deux rendements. Rendements déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne).

Avant de commencer l'optimisation du paramètre suivant, nous nous sommes intéressés à une autre catégorie de ligands : les diaryl- ou dialkylbiarylphosphines développées par Buchwald (**Figure 12**). Facilement synthétisables et stables à l'air, ces ligands ont été introduits pour la première fois en 1998 et sont depuis très utilisés,¹³² notamment pour le développement de réactions de Suzuki-Miyaura sur des substrats difficiles à coupler.¹³³ Ces ligands sont modulables en différentes positions stratégiques, permettant de favoriser chaque étape du cycle catalytique en fonction des difficultés rencontrées (**Figure 12**).¹³³

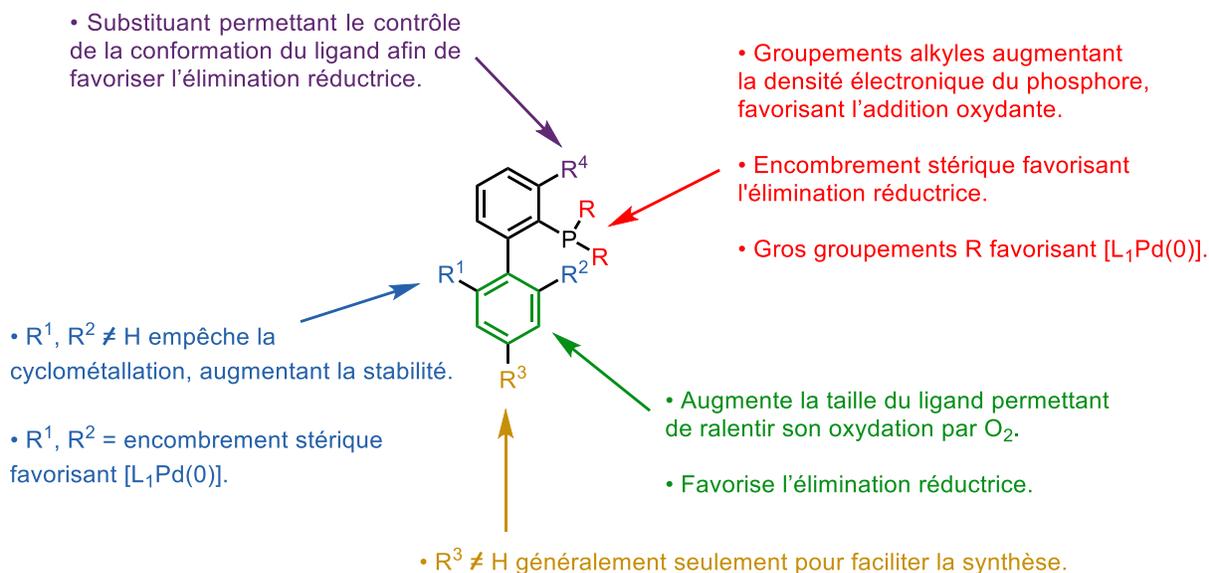
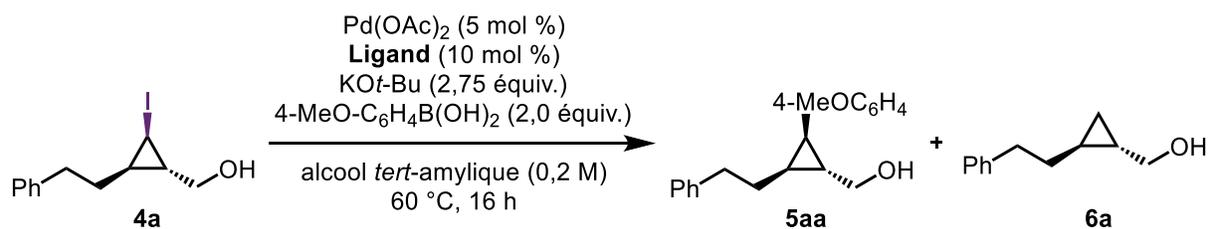


Figure 12. Caractéristiques structurales des biarylphosphines et leurs impacts.¹³³

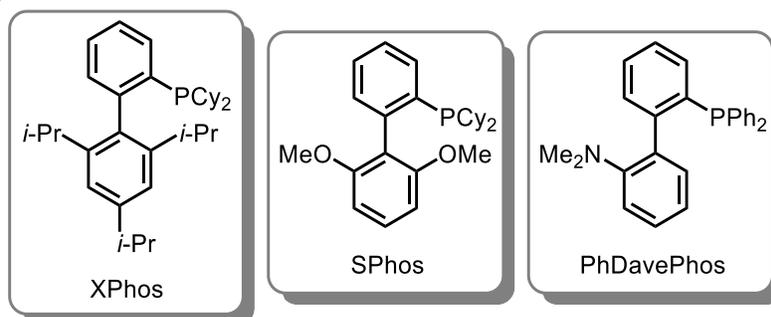
Quelques ligands de type biarylphosphine ont donc été testés dans notre réaction. Alors que l'utilisation des ligands XPhos et SPhos permettait l'obtention de rendements avoisinants les 80% (**Tableau 5**, Entrées 2 et 3), l'emploi du PhDavePhos n'a donné que 62% de produit désiré **5aa** (**Tableau 5**, Entrée 4). En accord avec la figure précédente (**Figure 12**), l'élimination réductrice semble être l'étape limitante dans ce cas-ci, 25% du produit **6a** issu de la déhalogénéation de l'iodocyclopropane **4a** ayant été récupérés en fin de réaction.

Tableau 5. Criblage des ligands de type biarylphosphine.



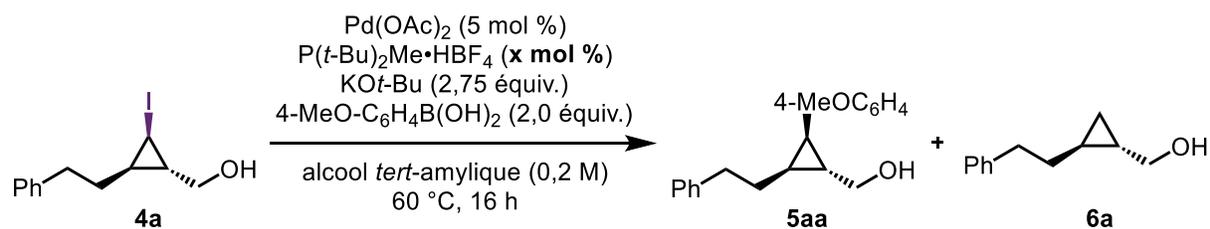
Entrée	Ligand	rdt 5aa (%) ^a	Récup. 4a (%) ^a	6a (%) ^a
1	P(<i>t</i> -Bu) ₂ Me•HBF ₄	90%	0%	4%
2	XPhos	80%	0%	5%
3	SPhos	76%	0%	11%
4	PhDavePhos	62%	0%	25%

^aMoyenne de deux rendements. Rendements déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne).



Après tous ces essais, nous avons décidé de continuer l'optimisation avec la di-*tert*-butylméthylphosphine, permettant l'obtention du meilleur rendement. Nous nous sommes intéressés à la charge catalytique du ligand, le ratio ligand/palladium pouvant avoir des conséquences drastiques sur la réaction. Alors qu'une charge de 20 mol % (ratio 2:1) a permis l'obtention d'un rendement de 90% (, Entrée 1), une légère baisse de rendement a été observée avec un ratio 1:1 (**Tableau 6**, Entrée 2). En utilisant un ratio 3:1, un rendement de 67% a été obtenu, accompagné de 14% d'iodocyclopropane de départ **4a** (**Tableau 6**, Entrée 3). L'augmentation de la quantité de ligand par rapport au palladium semble donc inhiber l'étape d'insertion oxydante.

Tableau 6. Criblages de différents ratios ligand/palladium.

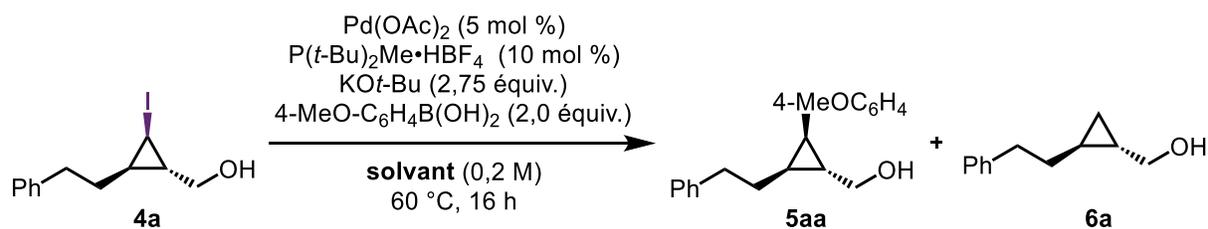


Entrée	x mol %	Ratio L:Pd	rdt 5aa (%) ^a	Récup. 4a (%) ^a	6a (%) ^a
1	10 mol %	2:1	90%	0%	4%
2	5 mol %	1:1	78%	0%	4%
3	15 mol %	3:1	67%	14%	4%

^aMoyenne de deux rendements. Rendements déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne).

La nature et la quantité optimales du ligand ayant été déterminées, nous avons testé différents solvants alcools. Tandis que l'utilisation de solvants encombrés tels que l'alcool *tert*-amylque ou le *tert*-butanol ont permis l'obtention de rendements excellents (**Tableau 7**, Entrées 1 et 2), ceux-ci se sont vus amoindris lorsque des alcools linéaires tels que le *n*-butanol et le méthanol ont été utilisés (**Tableau 7**, Entrées 4 et 5). Dans ces deux derniers systèmes, d'importantes quantités d'iodocyclopropane de départ ont été récupérées en fin de réaction (**Tableau 7**, Entrées 4 et 5). Ces solvants semblent donc interférer avec l'étape d'insertion oxydante. En effet, en présence d'une base forte telle que le *tert*-butylate de potassium, des alcoolates primaires peu encombrés peuvent être générés et interférer avec le catalyseur. L'alcool *tert*-amylque a été conservé comme solvant de réaction, celui-ci liquide à température ambiante étant plus facile d'utilisation.

Tableau 7. Criblage des solvants.



Entrée	Solvant	rdt 5aa (%) ^a	Récup. 4a (%) ^a	6a (%) ^a
1	alcool <i>tert</i> -amylique	90%	0%	4%
2	<i>tert</i> -butanol	88%	0%	4%
3	<i>n</i> -butanol	44%	44%	8%
4	méthanol	0%	90%	3%

^aMoyenne de deux rendements. Rendements déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne).

Une fois ces optimisations terminées, nous avons pensé pouvoir réaliser l'étendue réactionnelle. Cependant, de grandes variations de rendements ont été observées selon la provenance du diacétate de palladium. Ces variations ne sont pas sans précédents dans la littérature et ont notamment été étudiées par le groupe de Colacot. Il a été démontré que les sources commerciales de diacétate de palladium Pd₃(OAc)₆ étaient généralement contaminées par des pourcentages variables de deux impuretés majeures : sa forme polymérique [Pd(OAc)₂]_n et le composé (Pd₃(OAc)₅(NO₂)) (Figure 13).¹³⁴ Ces espèces sont en effet connues pour altérer l'efficacité des réactions qu'elles contaminent, positivement ou négativement.¹³⁴

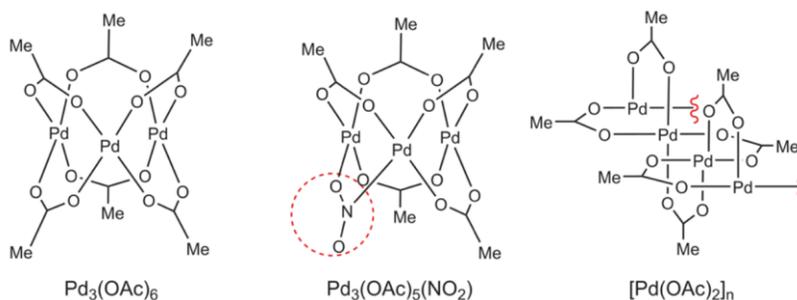
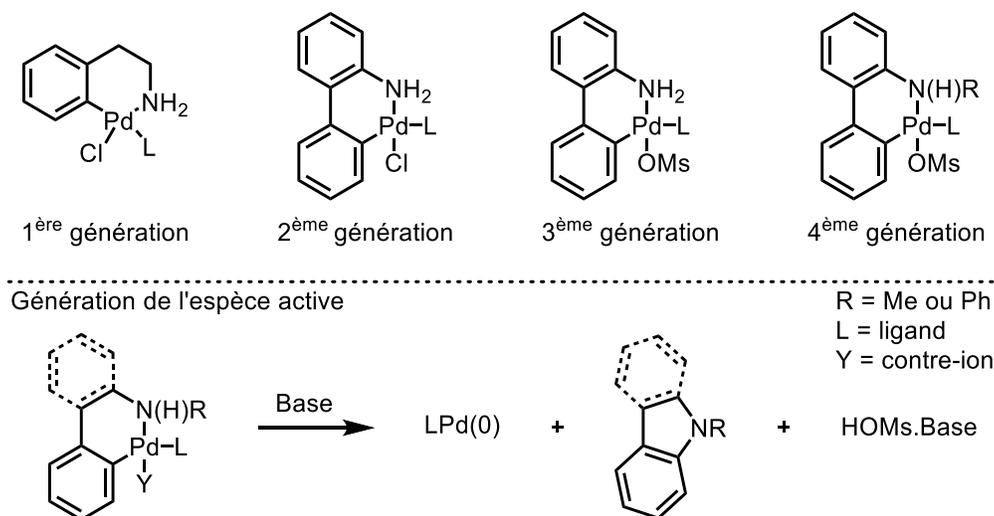


Figure 13. Structures du diacétate de palladium et de ses impuretés.^{134a}

Afin de pallier ce problème, d'autres sources de palladium (II) pourraient être utilisées comme précurseurs de palladium (0).¹¹⁷ Le groupe de Buchwald a notamment développé différents palladacycles facilement synthétisables qui sont stables à l'air et à l'humidité. De par leur synthèse, ces précurseurs comportent déjà le ligand désiré. Cela permet la génération du complexe $L_1Pd(0)$ sous la seule action d'une base dans le milieu réactionnel. Ces pré-catalyseurs sont donc reconnus pour être de bonnes sources de palladium (0) permettant le développement de réactions faciles à lancer et hautement reproductibles.¹³⁵ La première génération de pré-catalyseurs de Buchwald a été développée en 2008 (**Schéma 48**).¹³⁶ Alors que leur préparation nécessitait plusieurs étapes de synthèse, de hautes températures étaient de plus requises pour la génération du palladium (0). Ainsi, une deuxième génération plus facilement synthétisable via une séquence d'activation C-H/cyclopalladation a été développée, ne requérant cette fois pas la manipulation d'intermédiaires organométalliques sensibles (**Schéma 48**).¹³⁷ Étant cependant peu stables en solution ainsi que faiblement compatibles avec de gros ligands, une troisième génération a ensuite été développée. L'utilisation d'un contre-ion mésylate remplaçant le chlorure de la version précédente a permis de libérer l'espace autour du centre métallique ainsi que de le rendre plus pauvre électroniquement, rendant alors possible l'incorporation de ligands très encombrés (**Schéma 48**).¹³⁸

Schéma 48. Les 4 générations de pré-catalyseurs de Buchwald et leur mode d'action.

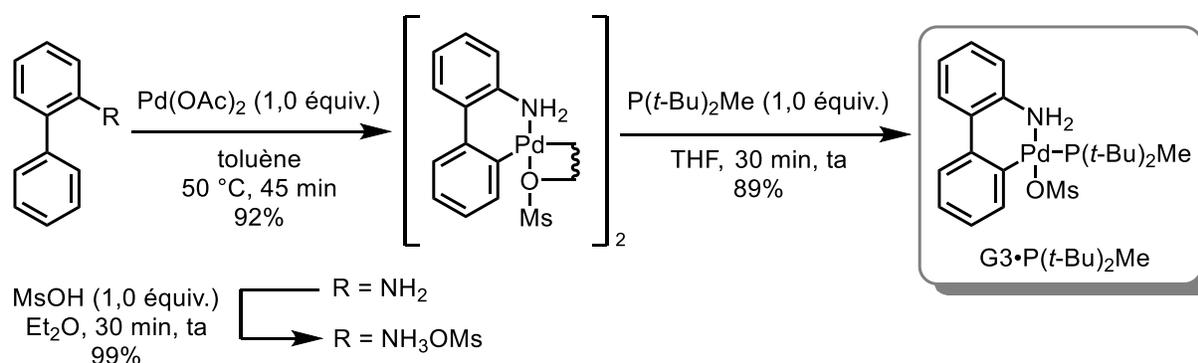


Sous l'action d'une base, ces cycles palladiés 2-aminobiphényl génèrent donc l'espèce active $L_1Pd(0)$ ainsi qu'un sel de méthanesulfonate et un dérivé de carbazole comme seuls sous-

produits (**Schéma 48**). Ce dernier, souvent très facilement séparable du produit désiré, peut dans certains cas altérer la réaction. Une quatrième génération de ces pré-catalyseurs a donc été développée afin de prévenir le relargage de fonctions amines secondaires, mais n'est utilisé que dans de rares cas (**Schéma 48**).¹³⁹

Nous avons donc décidé de synthétiser le pré-catalyseur de troisième génération portant la di-*tert*-butylméthylphosphine comme ligand afin de le tester dans nos conditions. Un rendement de 81% sur trois étapes à partir du 2-aminobiphényl a été obtenu (**Schéma 49**).¹³⁸

Schéma 49. Synthèse du pré-catalyseur de Buchwald G3•P(*t*-Bu)₂Me.



Ce pré-catalyseur n'ayant jamais été caractérisé auparavant dans la littérature, une structure à rayon-X a été réalisée afin d'en confirmer sa structure (**Figure 14**).

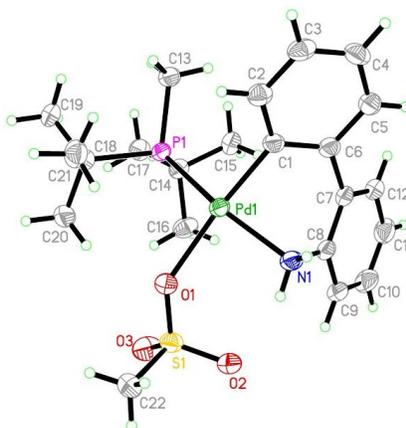
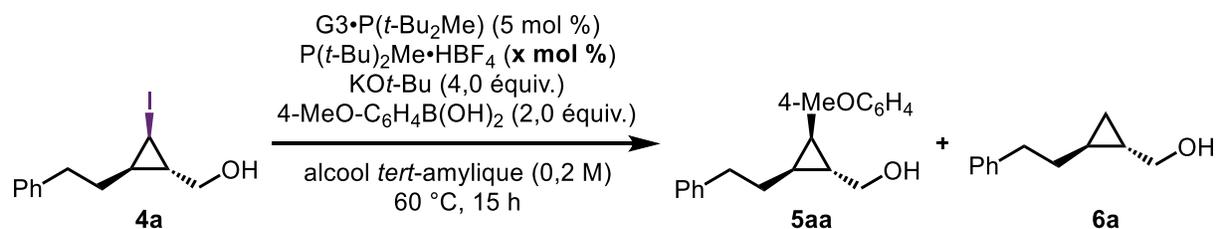


Figure 14. Structure à rayon-X du pré-catalyseur de Buchwald G3•P(*t*-Bu)₂Me.

L'utilisation de 5 mol % de ce pré-catalyseur en remplacement du diacétate de palladium et de la di-*tert*-butylméthylphosphine a permis l'obtention d'un rendement de 72%, soit une

baisse de 18% comparé aux conditions précédentes (**Tableau 8**, Entrée 1). Afin de rétablir le ratio 2:1 ligand/palladium, nous avons répété la réaction en ajoutant 5 mol % additionnels de ligand. Malgré une légère augmentation du rendement (**Tableau 8**, Entrée 2), cela n'a pas permis de retrouver un résultat similaire à celui obtenu sans pré-catalyseur.

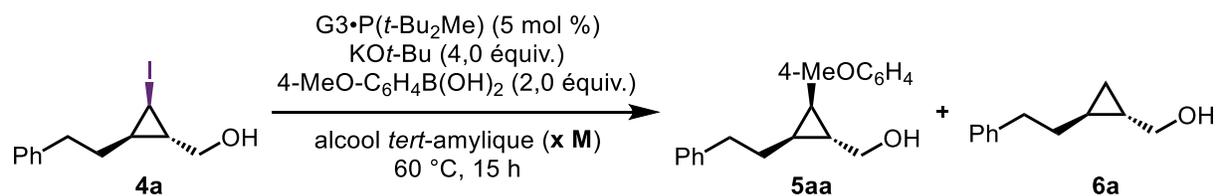
Tableau 8. Premiers essais avec le pré-catalyseur de Buchwald G3•P(*t*-Bu)₂Me.



Entrée	x mol %	Ratio L:Pd	rdt 5aa (%) ^a	Récup. 4a (%) ^a	6a (%) ^a
1	-	1:1	72%	0%	8%
2	5 mol %	2:1	78%	0%	5%

^aMoyenne de deux rendements. Rendements déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne).

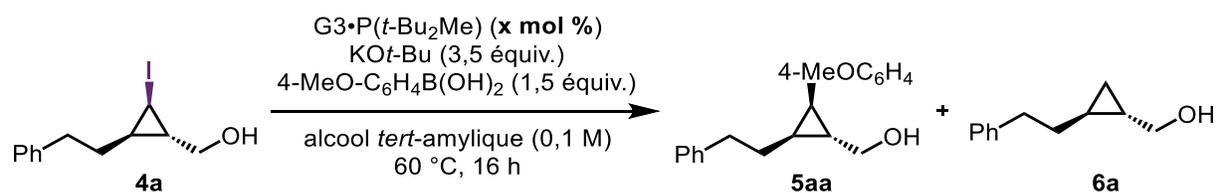
Nous avons cependant observé que cette réaction hétérogène était plus difficile à agiter et comportait plus de solides depuis que le nouveau pré-catalyseur était utilisé. Ceci étant sûrement dû à la très faible solubilité du sous-produit carbazole généré, nous avons décidé d'augmenter la dilution du milieu réactionnel à 0,1 M au lieu des 0,2 M initiaux. 82% du produit désiré ont pu être observés par RMN ¹H (**Tableau 9**, Entrée 2), soit une augmentation de 10%. Il est intéressant de remarquer que l'ajout de ligand supplémentaire n'a pas permis d'améliorer significativement ce rendement (**Tableau 9**, Entrée 3).

Tableau 9. Criblage de la concentration.

Entrée	<i>x</i> M	rdt 5aa (%) ^a	Récup. 4a (%) ^a	6a (%) ^a
1	0,2 M	72%	0%	8%
2	0,1 M	82%	0%	5%
3 ^b	0,1 M	84%	0%	4%

^aMoyenne de deux rendements. Rendements déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne). ^b5 mol % de P(*t*-Bu)₂Me•HBF₄ ont été rajoutés au milieu réactionnel.

En diminuant la quantité de base à 3,5 équivalents et celle d'acide boronique à 1,5 équivalent, un rendement similaire de 80% a été obtenu (**Tableau 10**, Entrée 1). Qui plus est, une réduction de la charge catalytique de moitié n'a pas eu d'impact sur l'issue de la réaction. Le produit **5aa** a en effet été isolé avec un rendement de 80% en utilisant seulement 2,5 mol % du pré-catalyseur G3•P(*t*-Bu)₂Me (**Tableau 10**, Entrée 2).

Tableau 10. Criblage de la charge catalytique.

Entrée	<i>x</i> mol %	rdt 5aa (%)	Récup. 4a (%) ^a	6a (%) ^a
1	5 mol %	80% ^a	0%	5%
2	2,5 mol %	80% ^b	0%	5%

^aMoyenne de deux rendements. Rendements déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne). ^bRendement isolé sur une échelle de 0,4 mmol.

2.3.4 Étude de l'étendue réactionnelle

Ces conditions faciles à mettre en place et reproductibles en main, nous avons décidé d'étudier l'étendue réactionnelle. Différents acides boroniques ont tout d'abord été testés avant d'étudier l'effet de la variation du substrat iodocyclopropane sur la réaction.

2.3.4.1 Variation du partenaire acide boronique

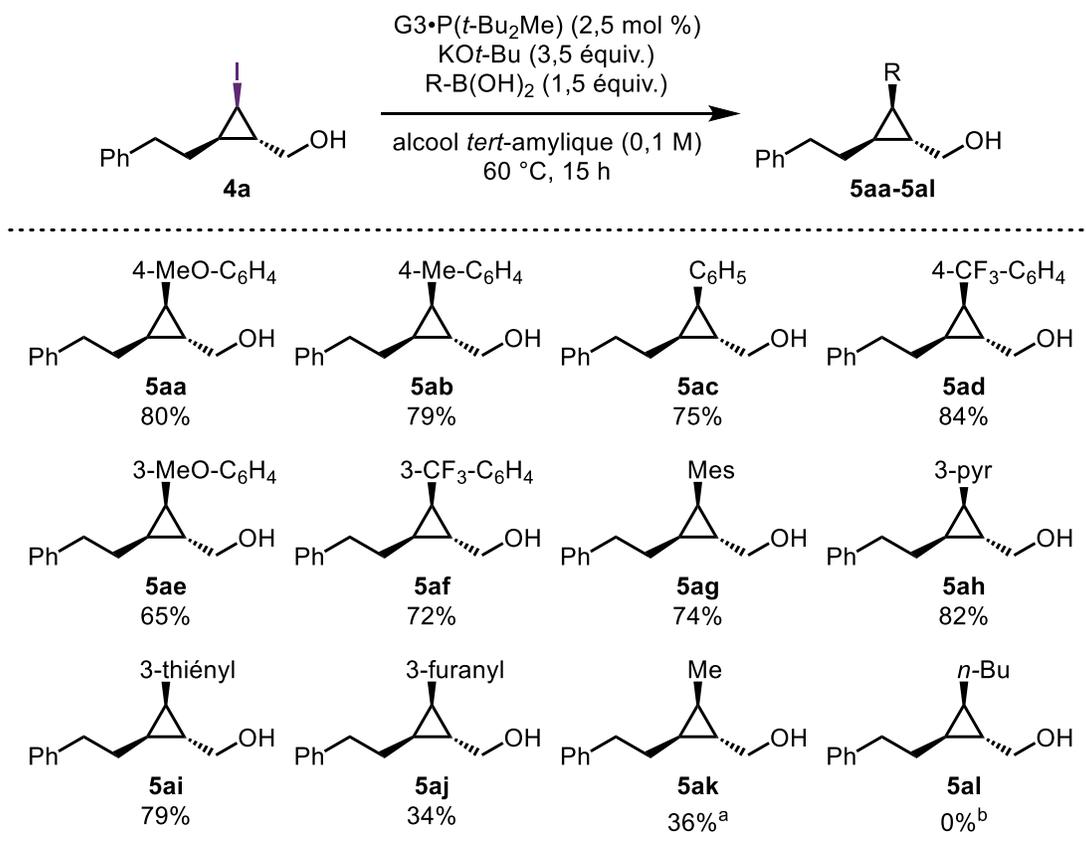
Comme énoncé précédemment, un rendement isolé de 80% a été obtenu en utilisant l'acide 4-méthoxyphénylboronique comme partenaire de couplage (**Schéma 50**, composé **5aa**). En remplaçant le groupement méthoxy par un groupement méthyle plus faiblement donneur, un rendement similaire de 79% fut obtenu (**Schéma 50**, composé **5ab**). L'utilisation de l'acide phénylboronique a quant à lui permis d'isoler 75% du produit désiré **5ac** (**Schéma 50**). Cette réaction ne semble être que très peu affectée par les effets électroniques subits par l'acide boronique, un rendement similaire de 84% ayant été obtenu lorsque l'acide 4-trifluorométhylphénylboronique a été utilisé (**Schéma 50**, composé **5ad**). De la même façon, changer la position de ces différents groupements sur le cycle aromatique ne semble que peu influencer l'issue de la réaction. En effet, seules de légères baisses de rendements ont été observées avec des groupements méthoxy et trifluorométhyle en position *mé*ta (**Schéma 50**, composés **5ae** et **5af**). L'utilisation de l'acide mésitylboronique a quant à lui permit l'obtention du composé **5ag** avec un rendement satisfaisant de 74% (**Schéma 50**). La réaction semble donc tolérante à un fort encombrement stérique quand celui-ci provient du partenaire de couplage organoboré.

L'utilisation d'hétéroaromatiques est aussi tolérée par la réaction. En effet, l'emploi des acides 3-pyridineboronique et 3-thiénylboronique ont permis d'isoler les cyclopropanes correspondants **5ah** et **5ai** avec de bons rendements (**Schéma 50**). Avec l'utilisation de l'acide 3-furanylboronique cependant, un rendement plus faible de 34% a été obtenu (**Schéma 50**, composé **5aj**). Ceci résulte probablement de l'instabilité du cyclopropane **5aj**.

Enfin, des acides alkylboroniques ont été testés. L'utilisation de l'acide méthylboronique n'a permis que l'observation du produit désiré **5ak** par RMN ¹H à hauteur de 36% (**Schéma 50**). Ce produit de couplage s'est en effet avéré inséparable d'une quantité équivalente de produit **6a**

issu de la déhalogénéation de l'iodocyclopropane **4a**. L'acide *n*-butylboronique n'a lui mené à l'obtention d'aucun produit désiré **5al** mais à 62% de produit de déhalogénéation **6a** exclusivement. Une explication possible serait une réaction de β -élimination se produisant sur l'alkylpalladien avant élimination réductrice (Schéma 50).

Schéma 50. Étendue réactionnelle de la réaction de Suzuki-Miyaura sur les iodocyclopropanes : variation du partenaire acide boronique.



Les réactions ont été réalisées sur une échelle de 0,3-0,4 mmol. Rendement isolés.
^aRendement déterminé par RMN ¹H sur le brut réactionnel (Ph₃CH utilisé comme standard interne). ^b62% de produit issu de la déhalogénéation **7a** ont été récupérés.

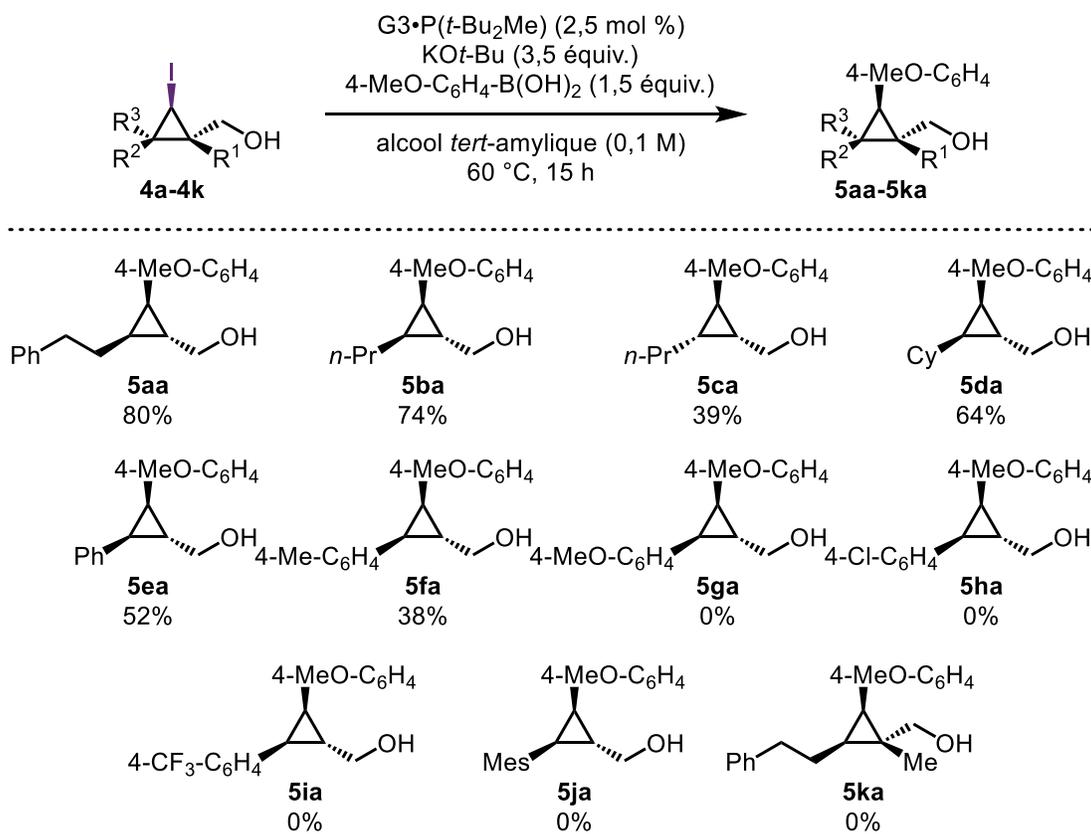
2.3.4.2 Variation du partenaire iodocyclopropane

Après avoir testé différents acides boroniques, nous avons étudié l'influence de la variation du partenaire iodocyclopropane. Pour ce faire, différents 2-iodocyclopropyl méthanols stéréoenrichis possédant divers groupements en position 3 ont été utilisés.

Les cyclopropanes portant des groupements alkyles sont bien tolérés. En effet, les réactions sur le substrat modèle **4a** ainsi que celles réalisées sur des iodocyclopropanes substitués par des groupements *n*-propyle **4b** ou cyclohexyle **4d** ont toutes permis d'isoler les produits désirés avec de bons rendements (**Schéma 51**, composés **5aa**, **5ba** et **5da**). Alors que dans ces exemples le substituant alkyle était en *trans* de la fonction alcool, le positionner en *cis* a cependant engendré une forte baisse de rendement, 39% de produit **5ca** possédant une chaîne propyle en *cis* de l'alcool ayant été isolés (**Schéma 51**, composé **5ca**) contre 74% lorsque cette chaîne est en *trans* (**Schéma 51**, composé **5ba**).

Avec des substituants de type aryle en *trans* de la fonction alcool, les rendements observés sont plus faibles, voire nuls pour certains substrats. En effet, un rendement de 52% a été obtenu avec un groupement phényle (**Schéma 51**, composé **5ea**) alors que l'utilisation d'un substituant *p*-tolyle a permis l'isolation du produit désiré avec un rendement amoindri de 39% (**Schéma 51**, composé **5fa**). Ces faibles rendements sont certainement dus à l'ouverture du cyclopropylpalladien entraînant la formation d'une charge négative stabilisée en position benzylique. L'utilisation de cyclopropanes portant des aryles substitués par des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs n'ont mené à l'obtention d'aucun produit désiré (**Schéma 51**, cyclopropanes **5fa** à **5ia**). Enfin, des iodocyclopropanes encombrés portant un groupement mésityle ou bien des iodocyclopropanes trisubstitués se sont aussi avérés peu compatibles avec ces conditions réactionnelles (**Schéma 51**, composés **5ja** et **5ka**). Un mélange d'iodocyclopropane de départ et de produit issu de sa déhalogénéation ont été obtenus en fin de réaction.

Schéma 51. Étendue réactionnelle de la réaction de Suzuki-Miyaura : variation du partenaire iodocyclopropane.



Les réactions ont été réalisées sur une échelle de 0,3-0,4 mmol. Rendement isolés.

2.3.4.3 Conclusion sur le couplage de Suzuki-Miyaura d'iodocyclopropanes

Cette partie a donc permis de présenter le développement d'une réaction de Suzuki-Miyaura sur des iodocyclopropanes 2,3-disubstitués et non protégés. Le processus d'optimisation de la réaction a été détaillé jusqu'à l'obtention des conditions réactionnelles optimales. Celles-ci en main, il a été possible de tester 12 acides boroniques différents donnant pour les substitutions (hétéro)aryles des rendements bons à excellents. Une limitation réside cependant en l'utilisation d'acides boroniques de type alkyles, où il semblerait que la β -élimination du catalyseur soit la réaction favorisée. En ce qui concerne les substrats iodocyclopropanes, l'étendue réactionnelle s'est avérée presque réduite aux substitutions de type alkyle, des rendements nettement moins bons voire nuls ayant été obtenus avec des

substituants de type aryle. Également et au contraire des acides boroniques, un encombrement stérique important au niveau de l'iodocyclopropane de départ est préjudiciable à la réaction.

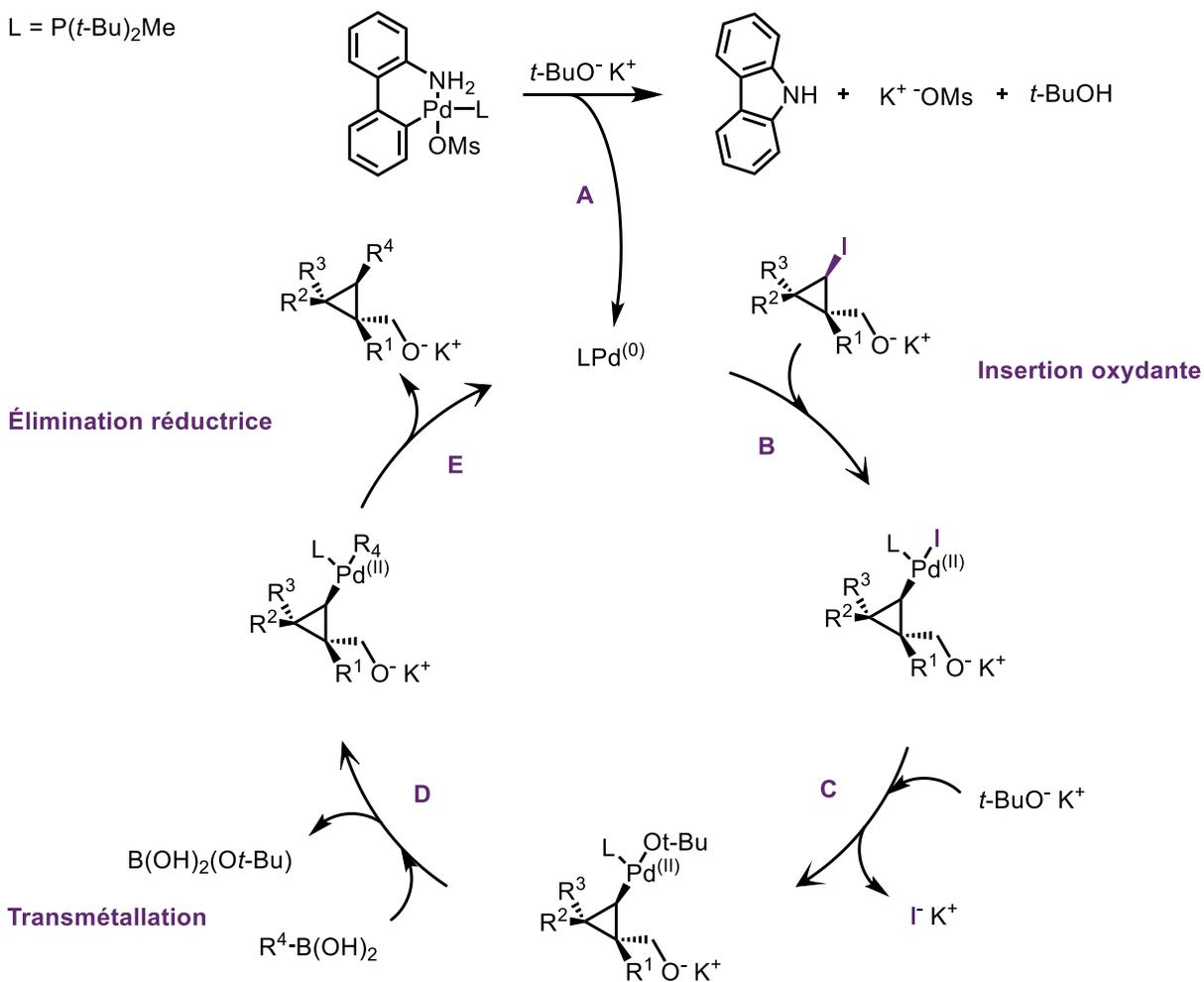
2.3.5 Considérations mécanistiques et observations

Après avoir étudié l'étendue de cette réaction, il convient maintenant de discuter de son mécanisme bien que celui-ci soit maintenant bien connu et enseigné dans la plupart des programmes en chimie aux études de premier cycle.

Dans notre système et comme énoncé plus tôt, la première étape est l'élimination réductrice du pré-catalyseur $G3 \cdot P(t\text{-Bu})_2\text{Me}$ sous l'action du *tert*-butylate de potassium afin de former le complexe $LPd(0)$, espèce impliquée dans le cycle catalytique (**Schéma 52**, étape **A**). Il s'en suit l'insertion oxydante dans le lien C-I de l'iodocyclopropane (**Schéma 52**, étape **B**). Il est important de noter que la fonction alcool présente sur le substrat est préalablement déprotonée dans le milieu réactionnel formant d'éventuels ponts hydrogène avec le solvant. L'insertion oxydante réalisée, un échange de ligand se produit entre l'atome d'iode et l'ion *tert*-butylate (**Schéma 52**, étape **C**).¹²¹ La transmétallation peut enfin se dérouler avec l'acide boronique, formant ainsi l'espèce palladium portant les motifs à coupler (**Schéma 52**, étape **D**).¹⁴⁰ Enfin, l'élimination réductrice se produit, formant la liaison C-C désirée tout en régénérant le catalyseur $LPd(0)$ (**Schéma 52**, étape **E**).

Schéma 52. Mécanisme du couplage de Suzuki-Miyaura développé.

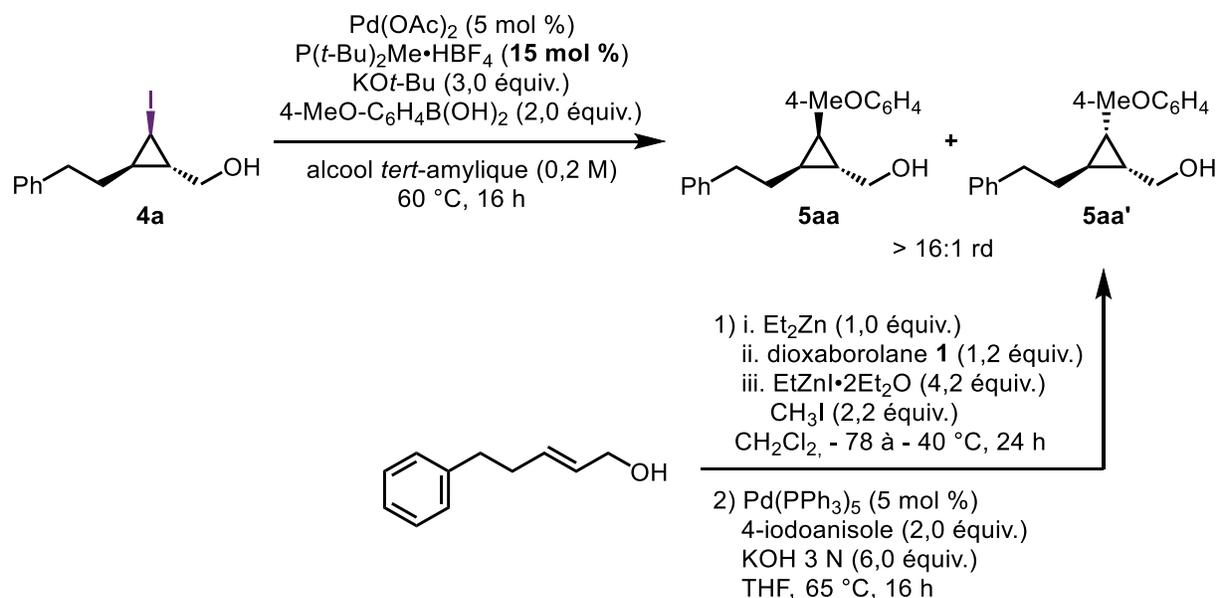
L = P(*t*-Bu)₂Me



Comme mentionné auparavant, cette réaction est totalement stéréospécifique. En effet, aucune inversion du centre chiral impliqué dans la réaction n'a été observée dans les conditions optimisées.¹²⁶ Durant l'optimisation de la réaction cependant, la formation d'une petite quantité d'un nouveau diastéréoisomère a été remarquée lorsque le ratio ligand/palladium était égal à 3 (Schéma 53). Nous nous sommes demandé si le lien C-Pd n'isomérisait pas pendant la réaction. Afin de confirmer cette hypothèse, nous avons synthétisé le diastéréoisomère **5aa'** en utilisant la méthodologie développée précédemment dans le groupe par Lucie Zimmer et permettant l'accès à des cyclopropanes 1,2,3-trisubstitués avec le nouveau substituant introduit en *cis* par rapport à la fonction alcool (Schéma 10).⁴⁹ La superposition des RMN ¹H a permis de confirmer la présence de ce nouvel épimère lorsqu'un ratio 3:1 ligand/palladium a été utilisé. Un ratio

diastéréomérique final d'environ 16:1 favorisant le produit non épimérisé a été observé (Schéma 53).

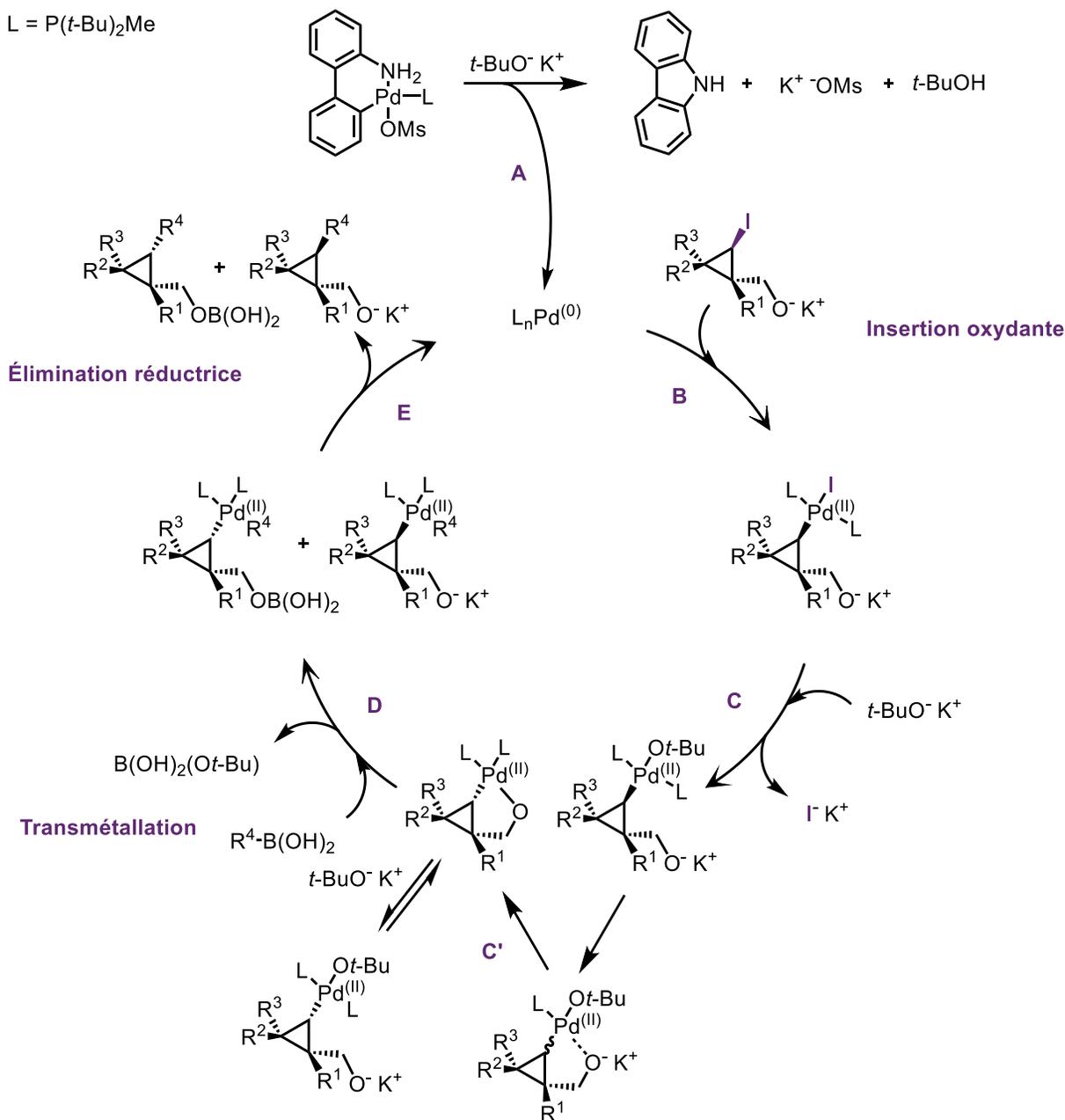
Schéma 53. Haut : Mélange de diastéréoisomères obtenu après la réaction de Suzuki en utilisant un ratio 3:1 L:Pd. Bas : Synthèse du diastéréoisomère **5aa'** avec la méthodologie de Lucie Zimmer.⁴⁹



Comme mentionné dans l'introduction de ce chapitre, les réactions de post-fonctionnalisation d'iodocyclopropanes par des échanges halogène-métal ou par des réactions d'insertions de métaux de transition dans le lien C-I sont généralement réalisées sans épimérisation, même à des températures élevées. L'observation précédente est donc particulièrement intéressante. Dans le but de rationaliser celle-ci, nous avons tenté de redessiner un cycle catalytique permettant l'obtention du diastéréoisomère minoritaire **5aa'** (Schéma 54). La coordination intramoléculaire de l'atome de palladium par l'alcoolate cyclopropylique une fois le lien C-Pd formé pourrait engendrer son inversion de configuration. Un palladacycle à cinq membres pourrait se former via une nouvelle étape d'échange de ligand C' intramoléculaire, qui serait en équilibre avec sa forme ouverte (Schéma 54). Enfin, ce palladacycle subirait les étapes de transmétallation et d'élimination réductrice formant le composé **5aa'** après parachèvement. En ce qui concerne le mécanisme même de l'étape

d'inversion de configuration, celle-ci pourrait se produire via un bris homolytique de la liaison C-Pd et sa reformation sur la face dirigée par l'alcoolate.¹⁴¹

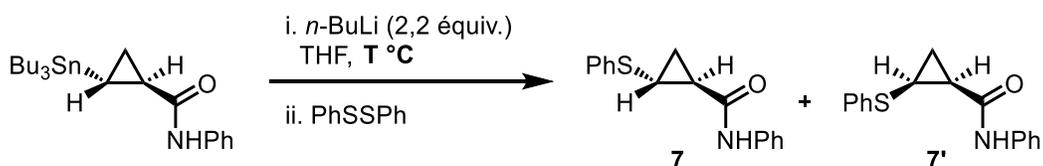
Schéma 54. Cycle catalytique proposé pour l'obtention du diastéréoisomère **5aa'**.



Cette inversion qui nous semblait au premier abord peu plausible n'est cependant pas sans précédents dans la littérature. En effet, des inversions similaires ont été observées par le groupe de Lautens durant le développement d'échanges étain-lithium sur des

cyclopropylstannanes substitués par des amides secondaires.¹⁴² En effet, en effectuant les étapes de lithiation et de parachèvement avec du sulfure de diphenyle à -78 °C, cette réaction procédait avec complète rétention de configuration (**Tableau 11**, Entrée 1). Cependant, lorsque celle-ci a été effectuée à 0 °C, deux diastéréoisomères ont été obtenus (**Tableau 11**, Entrée 2).

Tableau 11. Exemple d'épimérisation d'un cyclopropyllithien rapporté par le groupe de Lautens.¹⁴²



Entrée	T °C	ratio 7:7'	rdt 7 + 7' (%)
1	- 78 °C	100:0	44%
2	0 °C	35:65	66%

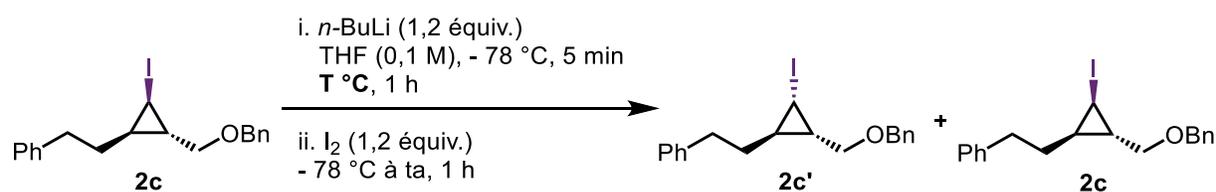
2.4 Efforts réalisés en vue de développer des réactions d'inversion de configuration d'iodocyclopropanes 2,3-disubstitués

Par la suite, nous avons décidé de nous inspirer de cette observation pour tenter de développer une méthodologie permettant l'accès à des halocyclopropyl méthanols stéréoenrichis où la fonction alcool et l'halogène seraient en *cis*. En effet, les méthodologies stéréosélectives d'halocyclopropanations précédemment développées dans le groupe ne permettent l'accès qu'aux isomères *trans* (**Schéma 8**). La stratégie envisagée était de former un cyclopropyllithien à partir d'un iodocyclopropane, de provoquer l'inversion par coordination, puis de reformer un lien carbone-halogène.¹⁴¹

Le cyclopropyllithien a donc été formé par échange iode-lithium sur l'iodocyclopropane protégé **2c** à -78 °C dans le THF en utilisant du *n*-butyllithium. Après l'ajout de ce dernier, la réaction a été laissée sous agitation à différentes températures pendant une heure avant d'être parachèvement avec une solution d'iode moléculaire dans le THF (**Tableau 12**). Nous espérons en

effet générer le cyclopropyl radical par rupture homolytique du lien C-Li suivi de sa reformation pouvant être dirigée par coordination intramoléculaire de la fonction éther (**Tableau 12**).¹⁴¹ Lorsque la réaction a été gardée à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant cette heure, 80% du iodocyclopropane **2c** a été retrouvé après parachèvement, et ce sans inversion (**Tableau 12**, Entrée 1). Lorsque ce lithien a été gardé à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ cependant, le milieu réactionnel est progressivement passé de jaune pâle à vert pomme. Seuls 16% de l'iodocyclopropane **3c** ont été obtenus après parachèvement, et ce toujours sans inversion (**Tableau 12**, Entrée 2). Ce changement de couleur ainsi que l'importante perte de matière associés à une RMN ^1H brute peu lisible traduisent la dégradation majoritaire des intermédiaires de réaction. De façon similaire, une couleur rouge sang est apparue très rapidement lorsque la réaction a été gardée à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou température ambiante (**Tableau 12**, Entrées 3 et 4). Aucun iodocyclopropane **2c** n'a été récupéré et plus de 30% de divers alcènes ont été observés par RMN ^1H (**Tableau 12**, Entrées 3 et 4).

Tableau 12. Premiers essais d'épimérisation via un échange iode-lithium.



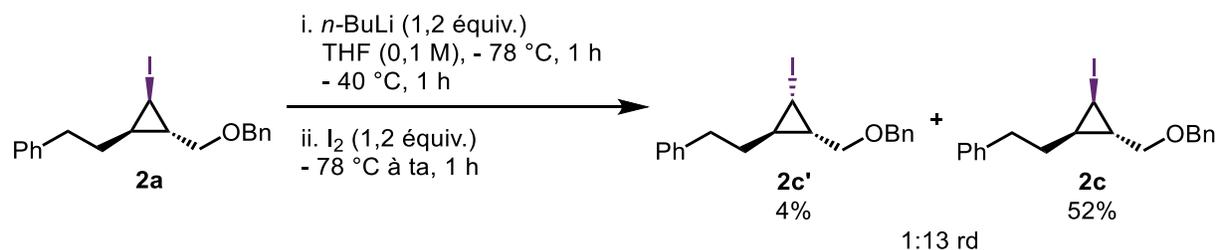
Entrée	T $^{\circ}\text{C}$	rdt 2c' (%) ^a	Récup. 2c (%) ^a	Observations
1	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	0%	80%	Réaction jaune pâle
2	$-40\text{ }^{\circ}\text{C}$	0%	16%	Réaction verte pomme
3	$0\text{ }^{\circ}\text{C}$	0%	0%	Réaction rouge sang 30% alcènes
4	ta	0%	0%	Réaction rouge sang 40% alcènes

^aRendements déterminés par RMN ^1H (Ph_3CH utilisé comme standard interne).

En variant légèrement le protocole utilisé et en laissant la réaction 1 h à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ puis 1 h à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ avant parachèvement, nous avons pu obtenir une inversion minimale de

l'iodocyclopropane **2c** en **2c'**, un ratio diastéréomérique de 13:1 ayant été observé (**Schéma 55**). Ces résultats étant peu encourageants cependant, ces études n'ont pas été poursuivies.

Schéma 55. Premières traces d'épimérisation via un échange lithium-iodure.



2.3 Efforts réalisés en vue de la fonctionnalisation de bromocyclopropanes 2,3-substitués par couplages croisés

2.3.1 Rappel sur l'état de l'art

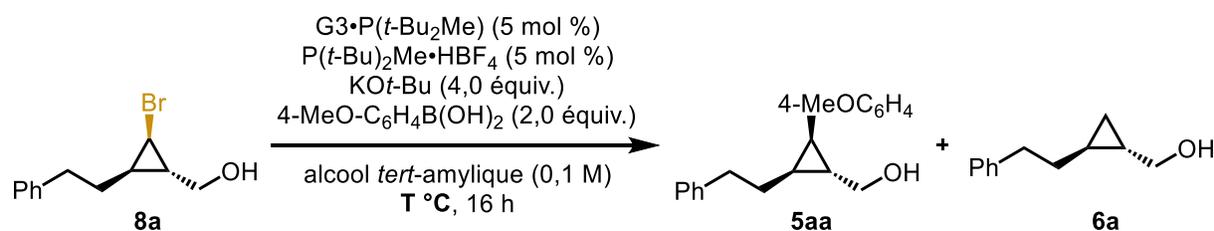
Comme énoncé dans l'introduction de ce chapitre, il n'y a à ce jour aucune réaction de fonctionnalisation de bromocyclopropanes via l'insertion directe d'un catalyseur de palladium dans un lien C-Br. En effet, comme le démontrent les forces de liaisons C-I et C-Br,¹⁴³ il est cohérent que l'introduction d'un atome de palladium dans un lien C-Br soit plus difficile. Bien que le couplage de bromures d'aryles et d'alkyles soit courant de nos jours, il semblerait que ceci soit toujours un défi en ce qui concerne les cyclopropanes.

La synthèse stéréosélective des bromocyclopropanes s'est avérée plus efficace que celles des iodocyclopropanes en termes de rendements mais aussi des stéréospécificités obtenues. Par exemple, l'analogue bromé **8a** du substrat modèle utilisé **4a** a été synthétisé avec un rendement 18% supérieur à celui de l'iodocyclopropane ainsi qu'avec une excellente diastéréosélectivité (>20:1 contre 4:1).¹⁴⁴ De plus, les iodocyclopropanes se sont avérés peu stables et sensibles à la lumière. De ce fait, il serait plus avantageux d'utiliser les bromocyclopropanes afin d'accéder à des cyclopropanes 1,2,3-trisubstitués énantioenrichis.

2.3.2 Essais réalisés

Nous avons dans un premier temps testé les conditions précédemment développées pour le couplage de Suzuki-Miyaura d'iodocyclopropanes sur le bromocyclopropane **8a**. Seules des traces de produit **5aa** ont été observées par RMN ¹H et 37% de substrat **8a** ont été récupérés en fin de réaction (**Tableau 13**, Entrée 1). L'insertion oxydante du palladium dans le lien C-Br semble en effet être une des étapes limitantes de cette réaction. En répétant celle-ci à 85 °C au lieu des 60 °C initiaux, seules des traces de produit **5aa** ont encore une fois été obtenues et une importante quantité de bromocyclopropane de départ **8a** a également été récupérée (**Tableau 13**, Entrée 2). Dans ces deux réactions cependant, d'importantes quantités de produit **6a** issu de la déhalogénéation ont aussi été observées. Nous pourrions supposer que l'élimination réductrice et que la transmétallation ne soient pas des étapes problématiques car elles sont identiques au système précédent (**Schéma 52**). Nous pourrions alors supposer que l'étape d'échange de ligand soit plus difficile dans ce cas-ci. Il a en effet été montré que celle-ci est une étape clé dans le couplage de Suzuki-Miyaura.¹⁴⁰ Un autre postulat serait que la présence de sels de bromures dans le milieu soit plus néfaste à la réaction que celle des iodures correspondants.

Tableau 13. Premiers essais de couplages sur des bromocyclopropanes 2,3-disubstitués non protégés.



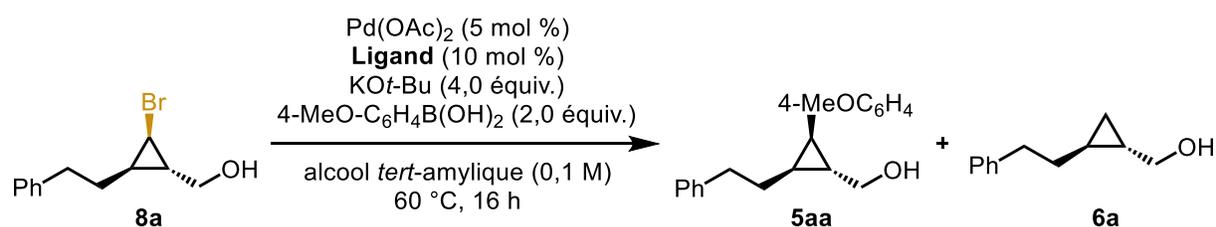
Entrée	T °C	rdt 5aa (%) ^a	Récup. 8a (%) ^a	6a (%) ^a
1	60 °C	traces	37%	17%
2	85 °C	traces	22%	24%

^aRendements déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne).

Afin d'augmenter l'efficacité de cette réaction, nous avons décidé de cribler différents ligands. Pour des raisons de commodité, nous sommes donc revenus au système

Pd(OAc)₂/ligand. Il est important de souligner que, pour toutes ces réactions, la même source de palladium a été utilisée. Ainsi, les comparaisons entre les ligands ne seront pas faussées. Qui plus est, la di-*tert*-butylméthylphosphine a tout d'abord été testée dans ces conditions afin de confirmer la reproductibilité de la réaction avec cette source de palladium (II) (Tableau 14, Entrée 1). Ne voyant aucune variation significative des pourcentages des différents produits observés en fin de réaction, des ligands de type biarylphosphines ont par la suite été utilisés. Alors que seules des traces de produit **5aa** ont été obtenues quand le PhDavePhos a été utilisé (Tableau 14, Entrée 2), l'emploi du DavePhos a permis quant à lui d'observer 15% du cyclopropane **5aa** par RMN ¹H (Tableau 14, Entrée 3). Comme 52% de produit de départ **8a** ont cependant été récupérés en fin de réaction, celle-ci a été répétée à 85 °C. Malgré une conversion complète du substrat **8a**, seules des traces de cyclopropane **5aa** ont été obtenues (Tableau 14, Entrée 4).

Tableau 14. Criblage de ligands.



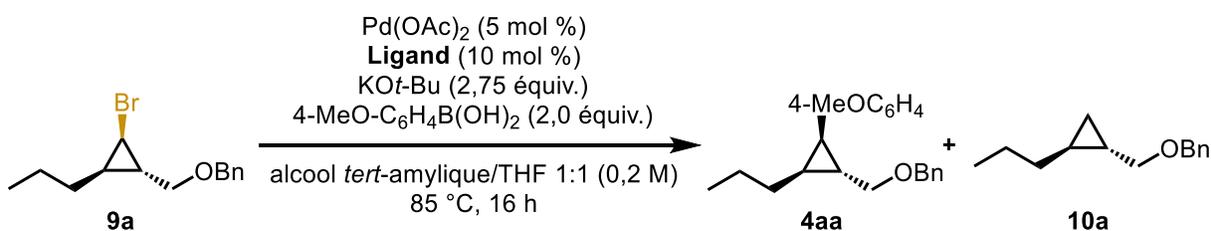
Entrée	Ligand	rdt 5aa (%) ^a	Récup. 8a (%) ^a	6a (%) ^a
1	P(<i>t</i> -Bu) ₂ Me•HBF ₄	traces	39%	7%
2	PhDavePhos	traces	37%	10%
3	DavePhos	15%	52%	4%
4	DavePhos ^b	traces	traces	15%

^aRendements déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne). ^bRéaction réalisée à 85 °C au lieu de 60 °C.

En raison des grandes pertes de matière observées, des expériences ont par la suite été réalisés sur le substrat benzylé **9a**. Appliquant les conditions précédemment décrites, la totalité du substrat a été récupéré (Tableau 15, Entrée 1). Un résultat similaire fut observé à 85 °C

(Tableau 15, Entrée 2). Il a cependant été remarqué dans ces deux essais que le milieu réactionnel était fortement hétérogène. De ce fait, la présence d'un cosolvant comme le THF s'est avérée nécessaire. Dans ces conditions, des traces de produit désiré **3aa** ont été observées (Tableau 15, Entrée 3). L'utilisation du DavePhos a encore une fois été bénéfique à la réaction, 48% de produit **3aa** ayant été obtenus (Tableau 15, Entrée 4). Il est intéressant de remarquer que l'utilisation d'un substrat protégé permet la récupération d'une balance massique bien supérieure.

Tableau 15. Essais de couplage de bromocyclopropanes protégés.



Entrée	Ligand	rdt 4aa (%) ^a	Récup. 9a (%) ^a	10a (%) ^a
1	$\text{P}(t\text{-Bu})_2\text{Me}\cdot\text{HBF}_4^{\text{b,c}}$	0%	100%	0%
2	$\text{P}(t\text{-Bu})_2\text{Me}\cdot\text{HBF}_4^{\text{c}}$	0%	100%	0%
3	$\text{P}(t\text{-Bu})_2\text{Me}\cdot\text{HBF}_4$	traces	71%	1%
4	DavePhos	48%	20%	14%

^aRendements déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne). ^bEssai réalisé à 60 °C. ^cEssai réalisé sans THF.

Bien que ces résultats soient prometteurs, ces études n'ont pas été poursuivies au cours de mon doctorat. En effet, la nécessité de protéger le bromocyclopropane de départ rend la méthodologie de couplage d'iodocyclopropanes plus attrayante.

2.4 Conclusions du chapitre

Ce chapitre a été dédié au développement de réactions de fonctionnalisation d'halocyclopropanes stéréoenrichis.

Ces études ont dans un premier temps été consacrées à la fonctionnalisation d'iodocyclopropanes 2,3-disubstitués non protégés. Une réaction de Suzuki-Miyaura stéréospécifique a été développée, et de bons rendements ont été obtenus pour tous les cyclopropanes 1,2,3-trisubstitués synthétisés à partir d'alkylcyclopropanes et d'acides boroniques (hétéro)aromatiques. Un pré-catalyseur de Buchwald a été synthétisé et utilisé afin d'assurer une reproductibilité accrue des résultats.

Durant l'optimisation, il a été remarqué qu'un nouveau diastéréoisomère était obtenu en faibles quantités dans les cas où le ligand était en large excès par rapport au palladium. En effet, une légère inversion de configuration du lien C-Pd a été postulée être responsable de la formation de celui-ci et ce via la coordination intramoléculaire de l'alcoolate présent sur le substrat. À la suite de cette observation, nous avons effectué quelques essais d'inversion du lien C-I d'un iodocyclopropane par échanges halogène-lithium et parachèvement avec une solution d'iode. Cela aurait permis l'accès aux autres épimères des iodocyclopropanes stéréoenrichis habituellement synthétisés par les méthodologies du groupe. Ces réactions se sont avérées peu efficaces de par la compétition entre l'épimérisation et la dégradation du cyclopropyllithien.

Enfin, nous avons tenté de réaliser des couplages de Suzuki-Miyaura sur des bromocyclopropanes 2,3-disubstitués. Les conditions développées pour les iodocyclopropanes se sont avérées peu efficaces pour ces substrats : les meilleurs résultats étant médiocres et qui plus est obtenus en utilisant des bromocyclopropanes protégés. Ces études n'ont donc pas été poursuivies.

Chapitre 3 : Génération de composés diazoïques semi-stabilisés par fragmentation de *N*-arylsulfonylhydrazones et application en cyclopropanation

Référence principale :

“Iron-Catalyzed Synthesis of Cyclopropanes by *in situ* Generation and Decomposition of Electron-Rich Diazo Compounds.” Allouche, E. M. D.; Al-Saleh, A.; Charette, A. B. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 13256–13259.¹⁴⁵

3.1 Introduction

Les trois chapitres suivants seront consacrés aux travaux réalisés sur la synthèse et l'utilisation de composés diazoïques substitués les moins stables. En effet, lors de mon doctorat, l'intérêt grandissant pour ces composés et les nouvelles techniques mises à disposition ont engendré leur essor que ce soit en termes de synthèse mais aussi d'utilisation.

Ce chapitre traitera exclusivement de la synthèse de composés diazoïques semi-stabilisés et leur utilisation en réactions de cyclopropanation. Les méthodologies précédemment développées que ce soit en réacteur fermé ou en chimie en flux continu ainsi que les réactions de cyclopropanation les utilisant vont être tout d'abord exposées.¹⁴⁶ Ensuite, les travaux effectués dans le cadre du développement d'une réaction de cyclopropanation employant une large gamme d'aryldiazométhanes (composés diazoïques semi-stabilisés) seront décrits.

3.2 Synthèse et utilisation de composés diazoïques semi-stabilisés, état de l'art

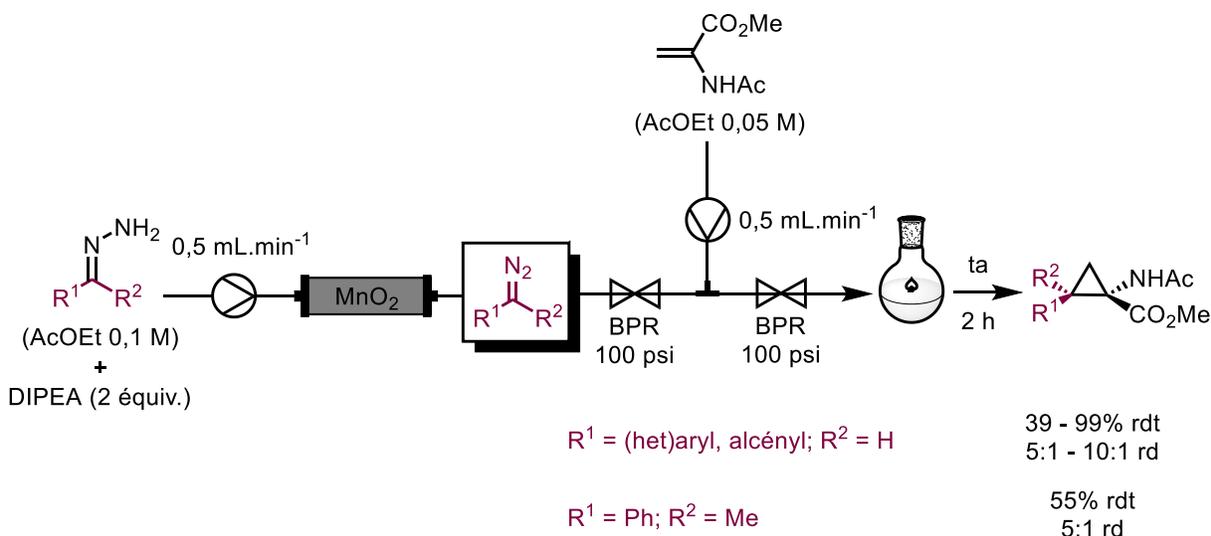
Les risques associés à la production et à l'utilisation de composés diazoïques semi-stabilisés ont toujours freiné l'exploitation de leur potentiel. Afin de pallier cela, des méthodologies utilisant la chimie en flux continu ou en un seul pot en réacteur fermé ont été développées au cours des vingt dernières années. Quelque soit la technologie utilisée, deux

stratégies principales ont été explorées pour la synthèse d'aryldiazométhanes : l'oxydation d'hydrazones libres et la fragmentation d'arylsulfonylhydrazones.

3.2.1 Méthodologies développées en flux continu

Le groupe de Ley a été le premier à rapporter en 2015 une méthodologie permettant la génération de composés diazoïques semi-stabilisés en flux continu. La stratégie appliquée consiste à faire passer une solution d'hydrazone libre dans le dichlorométhane ou dans l'acétate d'éthyle à travers une colonne remplie d'un large excès d'un oxydant métallique insoluble : le dioxyde de manganèse (**Schéma 56**).¹⁴⁷ L'utilisation d'un réacteur à garnissage permet l'obtention d'une solution de composés diazoïques sans aucune trace de métal, le manganèse réduit $Mn(OH)_2$ produit durant la réaction restant piégé dans la colonne. La présence de deux équivalents de diisopropyléthylamine est néanmoins requise afin d'assurer la stabilité des hydrazones dans le système en limitant la formation de la dibenzylidènehydrazine. Ainsi, les réactions utilisant les solutions de réactifs produites avec cette méthodologie doivent être compatibles avec la présence de cet excès de base. Malgré cela, plusieurs réactions subséquentes dont des réactions de cyclopropanations¹⁴⁸ ont été décrites utilisant une large gamme de composés diazoïques semi-stabilisés.^{147,149,150} En effet, la nucléophilie de ces aryldiazométhanes a été exploitée pour la synthèse de cyclopropanes via une addition 1,4 sur un accepteur de Michael suivie d'une fermeture de cycle (*Michael Initiated Ring Closure*). Pour ce faire, la solution de composé diazoïque sortant du réacteur à garnissage a été combinée à une solution de l'accepteur de Michael et la résultante a ensuite été récupérée dans un ballon et agitée pendant 2 heures à température ambiante. Cette méthodologie a permis l'obtention des cyclopropanes désirés avec des rendements et des diastéréosélectivités de modérés à très bons à partir d'hétéroaryldiazométhanes générés en flux continu (**Schéma 56**).¹⁴⁸ Un rendement ainsi qu'un ratio diastéréomérique amoindris ont cependant été obtenus avec un composé diazoïque plus instable comme celui dérivé de l'acétophénone (**Schéma 56**).¹⁴⁸

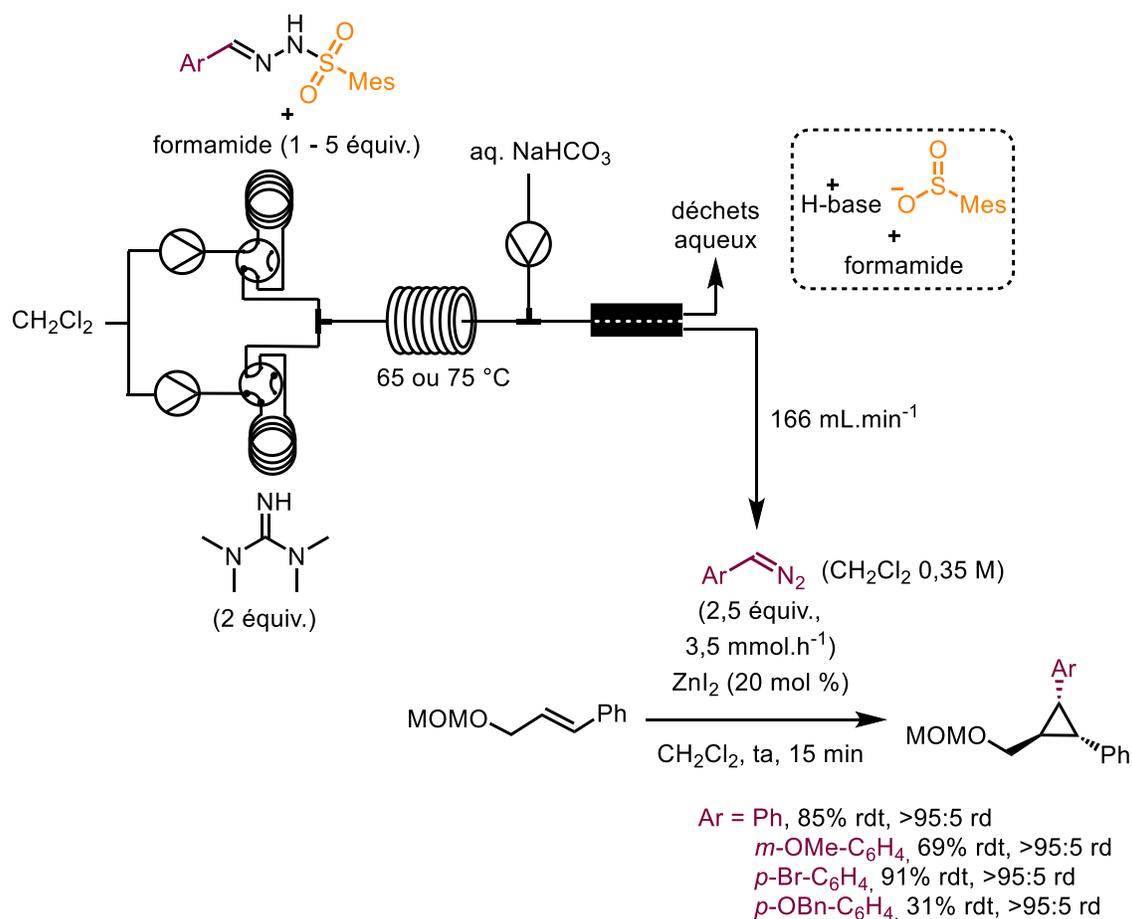
Schéma 56. Cyclopropanations de type MIRC en utilisant des composés diazoïques semi-stabilisés générés en flux continu.¹⁴⁸



L'approche présentée ci-dessus a été publiée alors qu'Éric Lévesque travaillait également sur le développement d'une méthode de génération de composés diazoïques en flux continu. Cependant, un des prérequis importants de son projet était la génération de solutions pures de ces composés diazoïques, et donc sans base résiduelle. En effet, le but était de pouvoir les utiliser dans des réactions sensibles, notamment pour l'extension des étendues réactionnelles des réactions de Simmons-Smith développées précédemment en système fermé dans le groupe (**Schéma 7**).^{37,39} Des mésitylsulfonylhydrazones ont été employées comme précurseurs de composés diazoïques. En effet, ces hydrazones encombrées ont l'avantage de se fragmenter à des températures plus basses que les tosylhydrazones initialement employées dans la réaction de Bamford-Stevens⁹³ et permettent donc l'accès à une plus vaste gamme de composés diazoïques.¹⁵¹ Dans ce processus, une première boucle d'injection est chargée avec une solution de l'hydrazone désirée dans le dichlorométhane avec 1-5 équivalents de formamide afin d'assurer une complète solubilisation. La seconde boucle est quant à elle chargée avec 2 équivalents de tétraméthylguanidine dans le dichlorométhane. Les contenus des deux boucles sont alors poussés dans le système et mélangés à l'aide d'un mélangeur en forme de T avant d'être chauffés dans un réacteur à bobines (de 65 °C à 75 °C dépendamment des hydrazones), déclenchant la formation du composé diazoïque (**Schéma 57**). Une purification en ligne via une extraction biphasique et une séparation de phases permet d'enlever l'excès de base, le

formamide mais également le sulfinate généré. Une colonne desséchante remplie d'un mélange 1:1 tamis moléculaire 4 Å / célite® peut être ajoutée en fin de montage pour enlever toute trace d'humidité avant l'addition de la solution dans la réaction subséquente. Une large gamme de composés diazoïques diversifiés électroniquement peuvent être ainsi synthétisés, ce qui a notamment permis d'élargir l'étendue réactionnelle de la réaction de Simmons-Smith catalytique développée précédemment par la génération de carbénoïdes de zinc jusqu'ici jamais décrits (Schéma 57).^{39,152}

Schéma 57. Schéma simplifié de la synthèse et purification de composés diazoïques semi-stabilisés via la fragmentation de mésitylsulfonylhydrazones et application à la cyclopropanation de Simmons-Smith catalysée par des sels de zinc.¹⁵²



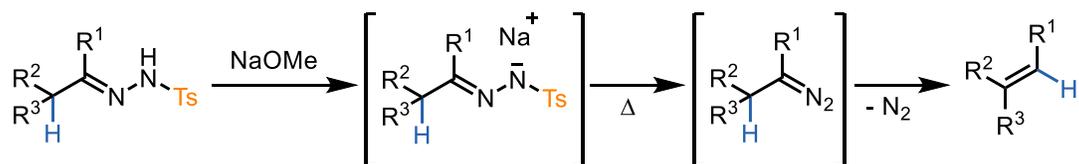
Malgré l'efficacité de ces deux méthodologies, il est important de noter que les appareils de chimie en flux continu sont relativement onéreux et les montages utilisés peuvent être compliqués à reproduire. De plus, cette technologie étant relativement récente, des

méthodologies en un pot ont aussi été développées pour la synthèse et l'utilisation de ces composés diazoïques semi-stabilisés.

3.2.2 Stratégies de génération et d'utilisation *in situ*

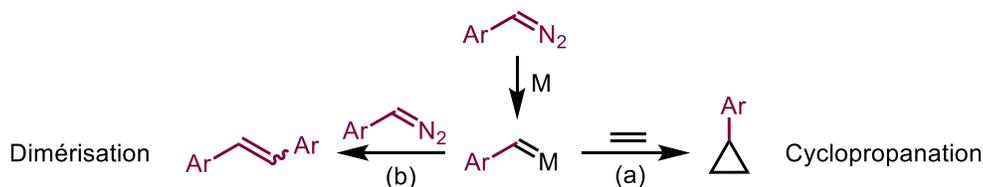
La génération de composés diazoïques semi-stabilisés en réacteur fermé est le plus souvent réalisée à partir d'arylsulfonylhydrazones stables et facilement synthétisables. Cette réaction de fragmentation a été développée en 1952 par Bamford et Stevens,⁹³ et est depuis très souvent utilisée pour la préparation de solutions de phényldiazométhane à partir de la tosylhydrazone correspondante.¹⁵³ Cette méthodologie peut être appliquée à l'isolation d'autres aryldiazométhanes,¹⁵⁴ mais le résultat dépend grandement de la stabilité du composé généré. En effet, la fragmentation de tosylhydrazones nécessite généralement de hautes températures qui peuvent provoquer la décomposition thermique du composé diazoïque synthétisé via la perte d'une molécule de diazote suivie par une migration 1,2 d'un atome d'hydrogène (**Schéma 58**).¹⁵⁵

Schéma 58. Réaction de Bamford-Stevens et formation d'alcène lorsque que le composé diazoïque synthétisé est instable dans les conditions de génération.⁹³



Les solutions d'aryldiazométhanes synthétisables via cette méthodologie ont depuis longtemps été utilisées dans des réactions catalysées par des métaux de transition et notamment dans des réactions de cyclopropanation. Cependant, il est important d'ajouter très lentement ces solutions au mélange réactionnel composé d'une quantité catalytique de métal et d'un large excès d'alcène à cyclopropaner afin de favoriser la réaction désirée (**Schéma 59**, équation a). Ces réactifs procèdent en effet très rapidement à des dimérisations formelles en présence du catalyseur métallique (**Schéma 59**, équation b).¹⁵⁶ L'utilisation d'aryldiazométhanes très instables est donc impossible car ceux-ci se dégraderaient dans la seringue avant même de rejoindre le milieu réactionnel.¹⁵⁷

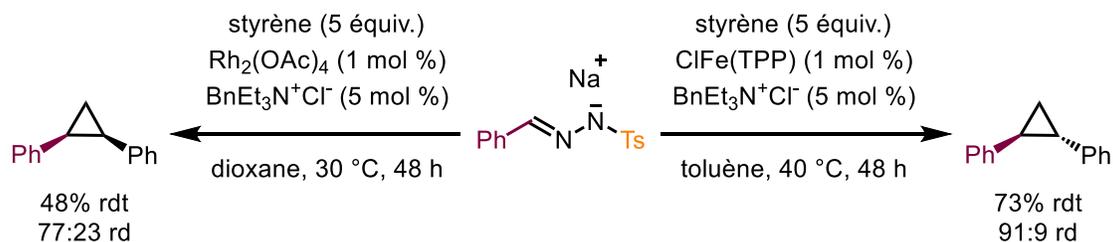
Schéma 59. Cyclopropanation (a) ou dimérisation (b) d'aryldiazométhanes catalysées par des métaux de transition. (M = métal).¹⁶⁰



Désirant élargir les étendues réactionnelles des réactions utilisant ces composés diazoïques semi-stabilisés, le groupe d'Aggarwal a développé en 2001 la première méthodologie de génération et consommation *in situ* de ces réactifs. En effet, il a été remarqué qu'ils pouvaient être générés à des températures bien plus basses (30 – 40 °C) à partir de suspensions des sels de tosylhydrazones en présence d'un catalyseur de transfert de phase et d'un catalyseur métallique. Comme ces sels sont compatibles avec des aldéhydes, imines et alcènes, des procédures en un pot pour des époxydations,¹⁵⁸ aziridinations,^{73c} et cyclopropanations d'accepteurs de Michael asymétriques (**Schéma 18**)^{73c} ont pu être développées. Dans ces méthodologies, les composés diazoïques sont générés lentement et directement consommés dans la réaction subséquente, empêchant leur accumulation dans le milieu réactionnel. En conséquence, les protocoles sont sûrs et les réactions de dimérisation ou de dégradation sont minimisées.¹⁵⁹

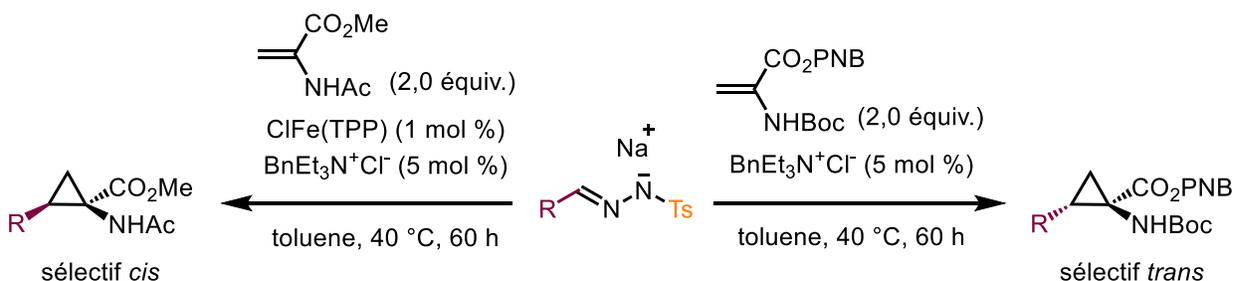
Le groupe d'Aggarwal a également rapporté la cyclopropanation d'alcènes riches en électrons via la formation *in situ* d'un carbène métallique.¹⁶⁰ Afin d'optimiser cette réaction, le sel de la tosylhydrazone dérivée du benzaldéhyde a été mis en présence du styrène ainsi qu'un catalyseur de transfert de phase dans du 1,4-dioxane ou du toluène. Après l'ajout d'un catalyseur métallique, le milieu réactionnel a été chauffé à 30 ou 40 °C pendant 48 heures afin de procéder à la formation du cyclopropane désiré. Alors que différents catalyseurs ont été criblés, le meilleur a été déterminé pour être le ClFe^{III}(TPP) (TPP = tétraphénylporphyrine). Un rendement de 73% du composé désiré a été obtenu avec une diastéréosélectivité de 91:9 *trans:cis* (**Schéma 60**).¹⁶⁰ De manière intéressante, remplacer le catalyseur de fer par l'acétate de rhodium a mené à l'obtention de 48% du produit désiré avec une diastéréosélectivité inversée bien que moins prononcée (23:77 *trans:cis*) (**Schéma 60**). Des rendements modérés à bons ont été obtenus avec la plupart des alcènes testés en utilisant ces deux systèmes catalytiques.^{160,161}

Schéma 60. Cyclopropanations d'alcènes riches en électrons catalysées au fer et au rhodium en utilisant des sels de *N*-tosylhydrazones comme précurseurs de composés diazoïques semi-stabilisés.¹⁶⁰



L'étendue réactionnelle a plus tard été élargie à la synthèse de dérivés cyclopropyl amino acides en utilisant des déhydroaminoacides protégés comme substrats.¹⁶² L'utilisation de la porphyrine de fer ClFe^{III}(TPP) permet la formation préférentielle de l'isomère *cis*, alors que l'isomère *trans* est favorisé lorsqu'aucun catalyseur métallique n'est ajouté (**Schéma 61**). En effet, la réaction passerait dans ce dernier cas par la construction diastéréosélective d'une pyrazoline suivie par une extrusion de diazote spontanée (**Schéma 23**), soit une réaction de MIRC formelle.¹⁶³

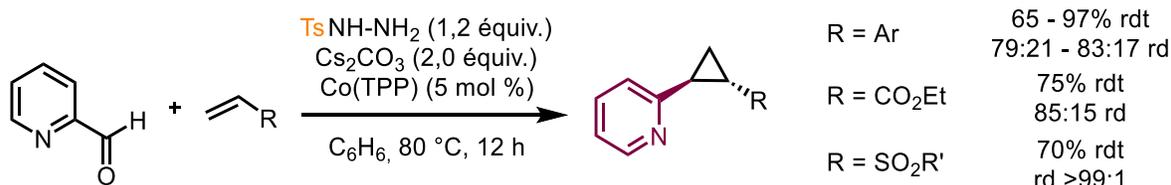
Schéma 61. Cyclopropanation de déhydroaminoacides protégés en utilisant des sels de *N*-tosylhydrazones comme précurseurs de composés diazoïques semi-stabilisés.¹⁶²



Des catalyseurs de cobalt peuvent aussi être utilisés.¹⁶⁴ Le groupe de Chattopadhyay a par exemple mis au point une réaction de cyclopropanation catalysée par du Co^{II}(TPP) de 2-(diazométhyl)pyridines générés *in situ*.¹⁶⁵ Dans cette méthodologie, l'hydrazone a également été générée dans le milieu réactionnel à partir de 1,2 équivalents de TsNHNH₂ et de 1,0 équivalent de 2-pyridinecarboxaldéhyde (**Schéma 62**). La présence d'une base ainsi que la température de la réaction de 80 °C ont permis la décomposition de cette hydrazone afin de générer le composé diazoïque désiré, en équilibre avec le pyridotriazole. Les

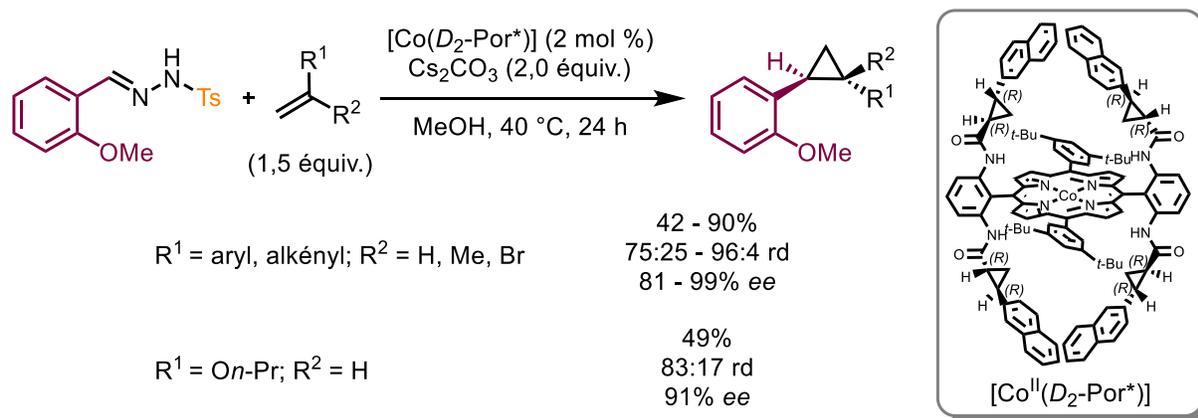
(hétéroaryl)cyclopropanes désirés ont été obtenus avec de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités *trans:cis* (**Schéma 62**).¹⁶⁵

Schéma 62. Cyclopropanations catalysées au cobalt de 2-(diazométhyl)-pyridines générés *in situ*.¹⁶⁵



En terme de cyclopropanations catalysées au cobalt de composés diazoïques semi-stabilisés générés *in situ* cependant, la plus importante contribution a été publiée par le groupe de Zhang au début de 2017.¹⁶⁶ En effet, ce travail représente la première cyclopropanation asymétrique de composés diazoïques donneurs avec des alcènes riches en électrons. Une porphyrine de cobalt chirale [Co^{II}[D₂-Por*]) a permis la cyclopropanation de l'*o*-méthoxyaryldiazométhane généré *in situ* à partir de la tosylhydrazone correspondante en présence de carbonate de césium. Une large gamme d'alcènes électrons riches mono- et disubstitués a été testé et les produits désirés ont été obtenus avec de hauts rendements et stéréosélectivités (**Schéma 63**).¹⁶⁶

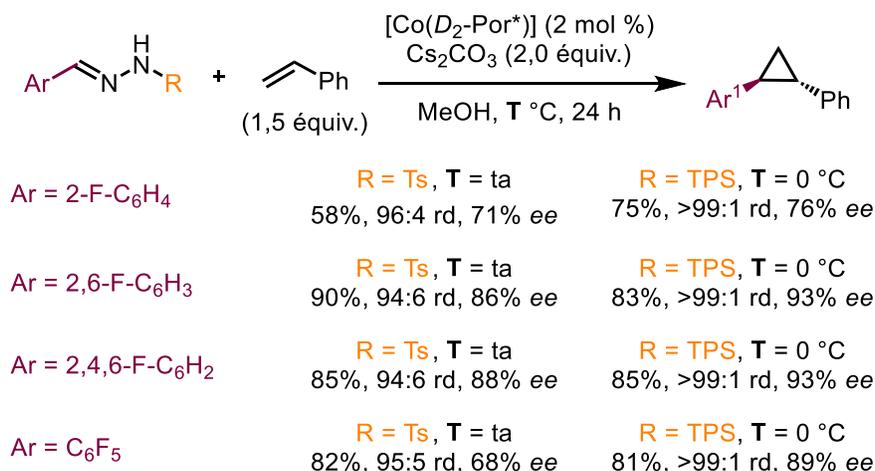
Schéma 63. Cyclopropanation asymétrique de l'*o*-méthoxyaryldiazométhane catalysée par une porphyrine de cobalt chirale.¹⁶⁶



Les tosylhydrazones appauvries électroniquement comme celles substituées par des fluoroarènes s'avèrent plus réactives et permettent donc la génération des composés diazoïques

correspondants ainsi que leur cyclopropanation à température ambiante au lieu des 40 °C initiaux (**Schéma 64**).¹⁶⁶ Les dérivés cyclopropaniques ont été obtenus avec de bons rendements et diastéréosélectivités, bien qu'avec des énantiosélectivités modérées (**Schéma 64**). Afin d'améliorer cela, les tosylhydrazones correspondantes ont été remplacées par les 2,4,6-triisopropylphénylsulfonylhydrazones.¹⁵¹ L'utilisation de ces précurseurs a permis de réaliser la procédure à 0 °C, donnant lieu à l'amélioration de la stéréosélectivité globale de la réaction (**Schéma 64**). Il est cependant important de noter que l'étendue réactionnelle est limitée aux aryldiazométhanes substitués en position *ortho*.

Schéma 64. Cyclopropanation asymétrique de composés diazoïques électron pauvres générés à partir de tosylhydrazones ou de (2,4,6-triisopropylphényl)sulfonylhydrazones (TPS).¹⁶⁶



En ce qui concerne le mécanisme de cette réaction, Zhang et de Bruin ont démontré dans des travaux précédents qu'un carbène radicalaire est plus favorisé qu'un carbène classique quand des complexes de cobalt (II) sont utilisés. Ceci serait dû à la présence d'un électron non apparié sur la couche de valence du métal qui, une fois le carbène formé, migrerait sur le carbone. En découlent un centre métallique oxydé et le carbène radicalaire généré (**Figure 15**).¹⁶⁷

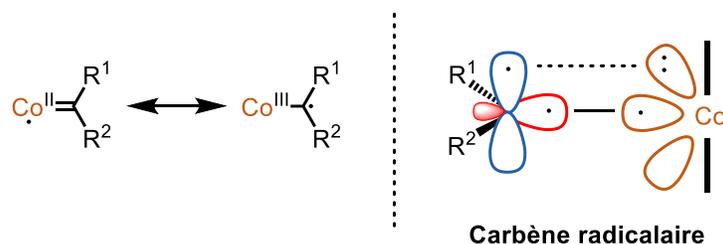
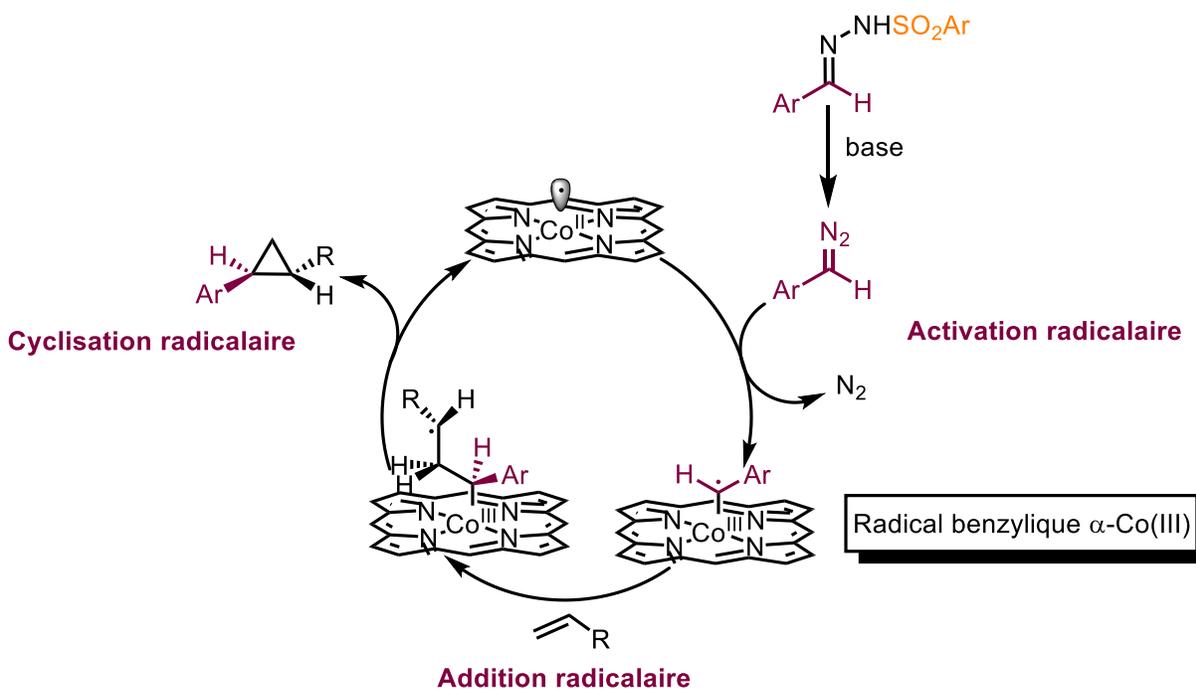


Figure 15. Tendence des complexes de cobalt (II) à former des carbènes radicalaires au lieu de carbènes classiques.^{167a}

Des expériences au deutérium réalisées durant le développement des réactions de cyclopropanation d'aryldiazométhanes ont en effet révélé l'inversion de configuration de l'alcène de départ au cours de la réaction, impliquant un mécanisme radicalaire (**Schéma 65**).¹⁶⁶

Schéma 65. Mécanisme proposé pour la cyclopropanation catalysée au cobalt de composés diazoïques donneurs passant par une catalyse métallo-radicalaire.¹⁶⁶



Bien qu'élégantes, les méthodologies de cyclopropanation présentées dans cette partie ont une limitation commune : l'étendue des composés diazoïques utilisables pour la cyclopropanation. En effet, les plus riches électroniquement ne supportent pas les conditions nécessaires à leur génération à partir de tosylhydrazones ni le laps de temps requis pour la

cyclopropanation d'alcènes riches en électrons.¹⁵⁷ Dans cette optique, nous avons voulu développer des conditions de cyclopropanation d'alcènes riches tolérant la génération et la cyclopropanation efficaces d'une vaste gamme de composés diazoïques électroniquement diversifiés.

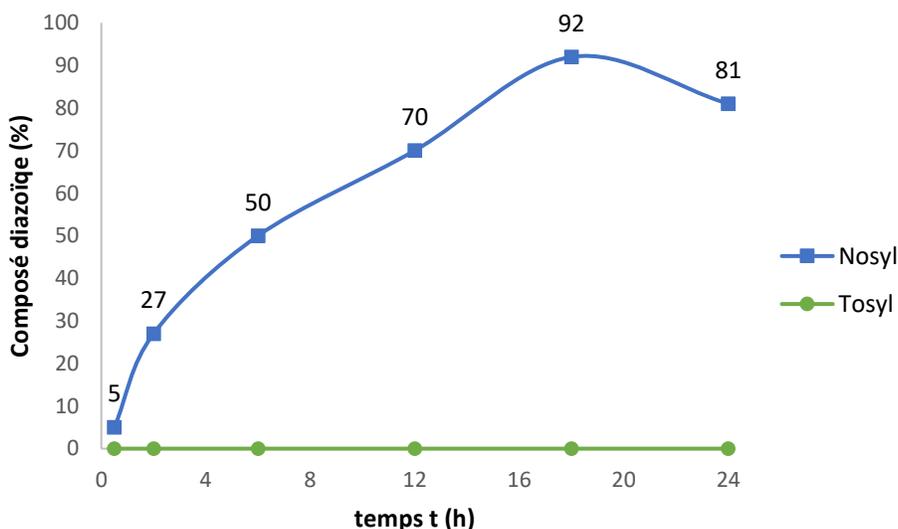
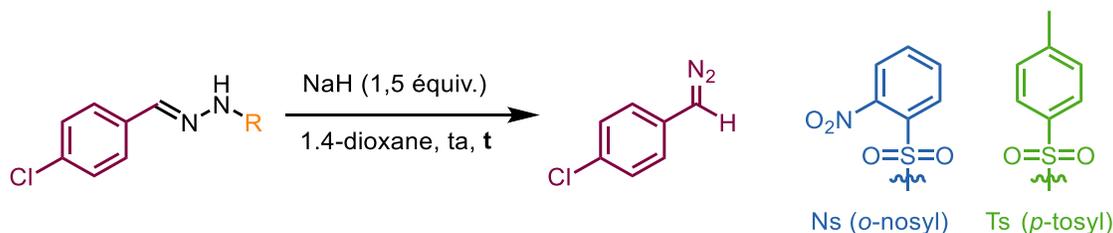
3.3 Développement d'une réaction de cyclopropanation d'aryldiazométhanes générés *in situ* à partir d'arylsulfonylhydrazones

3.3.1 Optimisation de la réaction de cyclopropanation

3.3.1.1 Importance du groupement aryle siégeant sur la sulfonylhydrazone

Afin d'atteindre notre but, il fallait dans un premier temps trouver des conditions douces permettant la génération d'une large gamme de composés diazoïques à plus basses températures. Pour cela, la variation de l'aromatique siégeant sur le groupement sulfonyle de l'hydrazone nous semblait idéale. Comme énoncé dans l'introduction de ce chapitre, des groupements encombrés stériquement permettent l'utilisation de températures plus basses, compatibles avec des composés diazoïques sensibles (**Schéma 57** et **Schéma 64**).^{151,152,166} Il est également possible de faire varier les effets électroniques.¹⁶⁸ Le groupe de Bi a par exemple démontré que l'utilisation de 2-nosylhydrazones permettait la génération du *p*-chloroaryldiazométhane dans le 1,4-dioxane à température ambiante après déprotonation par de l'hydrure de sodium, et ce même en l'absence d'un métal de transition (**Schéma 66**).¹⁶⁹ La même expérience a été réalisée avec la tosylhydrazone et n'a quant à elle pas permis la formation du composé diazoïque désiré (**Schéma 66**).¹⁶⁹ Un autre aspect essentiel de ces *N*-nosylhydrazones est que le composé diazoïque est généré au cours du temps (**Schéma 66**). L'utilisation de ces précurseurs dans des réactions en un pot permettrait donc de limiter l'accumulation de l'espèce réactive dans le milieu réactionnel et ainsi leur décomposition et dimérisation. Le même groupe a notamment utilisé ces précurseurs d'aryldiazométhanes pour la cyclopropéation d'alcynes catalysée par du triflate d'argent dans des conditions douces.¹⁶⁹

Schéma 66. Génération du 1-chloro-4-(diazométhyl)benzène via la fragmentation de *N*-nosylhydrazones et *N*-tosylhydrazones à température ambiante en fonction du temps.¹⁷⁰



Avec ces informations en main, nous avons commencé par cribler les différents groupements siégeant sur la sulfonylhydrazone. Pour ce faire, après une heure de déprotonation de l'hydrazone dérivée du benzaldéhyde avec de l'hydrure de sodium dans le dichlorométhane à température ambiante, un excès de styrène ainsi que le catalyseur désiré ont été ajoutés à la suspension. La réaction a ensuite été laissée sous agitation pendant une nuit (**Tableau 16**). Le triflate d'argent ainsi que le ClFe^{III} (TPP) ont été utilisés lors de nos essais (**Schéma 60**).

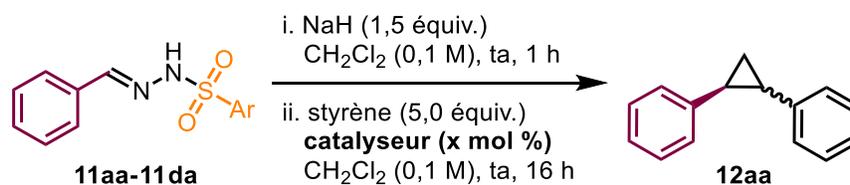
La tosylhydrazone a été la première testée avec soit 20 mol % de triflate d'argent ou 10 mol % de ClFe^{III} (TPP), en accord avec les méthodologies présentées (**Tableau 16**, Entrées 1 et 2). Dans les deux cas cependant, peu de produit désiré **12aa** a été obtenu et une grande quantité d'hydrazone de départ **11aa** a été récupérée (**Tableau 16**, Entrées 1 et 2). Ces observations vérifient donc l'hypothèse que des conditions plus fortes sont nécessaires afin de dégrader de telles hydrazones. En remplaçant le groupement *p*-tolyl par un mésityle, le cyclopropane désiré

12aa a été obtenu avec des rendements médiocres avoisinants les 15% avec les deux catalyseurs (**Tableau 16**, Entrées 3 et 4). Avec un groupement 2,4,6-triisopropylphényle, les rendements obtenus se sont avérés légèrement meilleurs : alors que 24% du cyclopropane **12aa** ont été obtenus lorsque le $\text{ClFe}^{\text{III}}(\text{TPP})$ a été utilisé, l'utilisation de triflate d'argent a permis l'obtention d'un rendement de 50% (**Tableau 16**, Entrées 5 et 6). Enfin, avec l'utilisation de la 2-nosylhydrazone, des rendements de 42% et de 65% ont été observés en utilisant le triflate d'argent et la porphyrine de fer, respectivement (**Tableau 16**, Entrées 7 et 8).

Alors que les rendements obtenus pour cette transformation sont très similaires quel que soit le catalyseur utilisé, une différence significative réside en la balance massique de ces réactions. En effet, lorsque des hydrazones modifiées stériquement ou électroniquement ont été utilisées, celles-ci ont entièrement été dégradées dans les réactions employant le $\text{ClFe}^{\text{III}}(\text{TPP})$ (**Tableau 16**, Entrées 4, 6 et 8). Au contraire, dans celles catalysées par le triflate d'argent, d'importantes quantités d'hydrazones de départ ont été récupérées en fin de réaction (**Tableau 16**, Entrées 3, 5 et 7). Ces observations confirment ce qui a été énoncé dans l'introduction : le métal de transition présent lors de la fragmentation de l'hydrazone joue un rôle important dans la formation du composé diazoïque. Il est cependant difficile de rationaliser ces observations en raison des grandes différences entre ces catalyseurs. En effet, ceux-ci n'ont pas le même centre métallique, ni les mêmes états d'oxydations, contre-ions, ligands ou géométries.

Une autre différence majeure observée lors de l'utilisation de ces deux catalyseurs est la géométrie du cyclopropane obtenu en fin de réaction : l'utilisation du triflate d'argent permet l'obtention de l'isomère *cis* majoritairement alors que l'isomère *trans* est favorisé lorsque le $\text{ClFe}^{\text{III}}(\text{TPP})$ est employé. Par analogie au mécanisme proposé par le groupe de Zhang pour la cyclopropanation au cobalt (II) (**Schéma 65**),¹⁶⁶ la réaction avec le $\text{ClFe}^{\text{III}}(\text{TPP})$ semble également passer une catalyse métallo-radicalaire. En effet, le fer (III) possède lui aussi un électron non apparié sur sa couche de valence. Lors de l'utilisation du triflate d'argent cependant, un mécanisme plus classique passant par un intermédiaire métal-carbène pourrait être privilégié (**Schéma 13**). Dans ce cas, des interactions π entre les deux cycles aromatiques favoriseraient la formation du produit de géométrie *cis*.

Tableau 16. Criblage des groupements aryles siégeant sur l'hydrazone en utilisant AgOTf ou ClFe^{III}(TPP) comme catalyseurs.



Entrée	Ar	Catalyseur (x mol %)	12aa (%) ^{a,b}	rd <i>cis:trans</i> ^a	Balance massique
1	<i>p</i> -tolyl (11aa)	AgOTf (20 mol %)	5%	79:21	Récup. 11aa
2	<i>p</i> -tolyl (11aa)	ClFe(TPP) (10 mol %)	27%	8:92	Récup. 11aa
3	mésityl (11ba)	AgOTf (20 mol %)	13%	n.d.	Récup. 11ba
4	mésityl (11ba)	ClFe(TPP) (10 mol %)	17%	8:92	Dimérisation
5	2,4,6-triisopropyl phényl (11ca)	AgOTf (20 mol %)	50%	80:20	Traces 11ca
6	2,4,6-triisopropyl phényl (11ca)	ClFe(TPP) (10 mol %)	24%	8:92	Dimérisation
7	<i>o</i> -nitroaryl (11da)	AgOTf (20 mol %)	42%	77:23	Récup. 11da
8	<i>o</i> -nitroaryl (11da)	ClFe(TPP) (10 mol %)	65%	8:92	Dimérisation

^aRendements et ratio diastéréomériques déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne). ^bRendements des deux diastéréoisomères combinés.

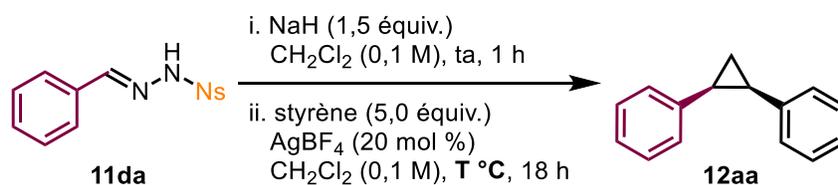
L'optimisation de cette réaction a été poursuivie avec les deux métaux en parallèle afin de permettre l'accès aux deux diastéréoisomères de façon efficace.

3.3.1.2 Via une catalyse à l'argent (I) : accès au diastéréoisomère *cis*

Alors que l'utilisation de la 2,4,6-triisopropylphénylsulfonylhydrazone a permis l'obtention du cyclopropane désiré **12aa** avec un rendement de 50% et présentant une bonne diastéréosélectivité (**Tableau 16**, Entrée 5), nous avons observé un exotherme important lors de l'ajout du catalyseur. De plus, une grande quantité de produits issus de dégradations a été observée. La réaction avec la 2-nosylhydrazone a quant à elle permis d'obtenir un rendement similaire de 42% avec toutefois la récupération d'une grande quantité de produit de départ non converti (**Tableau 16**, Entrée 7). Nous avons donc décidé de continuer notre optimisation avec cette dernière.

Alors qu'une douzaine de sels différents a été testée, l'utilisation du tétrafluoroborate d'argent a permis d'obtenir le cyclopropane **12aa** avec un rendement maximal de 54% et présentant un ratio diastéréomérique *cis:trans* de 78:22 (**Tableau 17**, Entrée 1). Une quantité non négligeable d'hydrazone étant toujours présente en fin de réaction, celle-ci a été répétée à 40 °C. Un rendement inférieur de 43% a cependant été observé par RMN ¹H, malgré la consommation complète de l'hydrazone de départ. De plus, un ratio diastéréomérique amoindri fut obtenu (**Tableau 17**, Entrée 2). Du stilbène ayant été récupéré en fin de réaction, nous pouvons en déduire que la génération du composé diazoïque a été trop rapide à cette température et a favorisé les réactions de dimérisation.

Tableau 17. Rapide résumé des essais réalisés pour l'optimisation de la formation de l'isomère *cis* du cyclopropane **12aa** en utilisant des sels d'argent.



Entrée	T °C	12aa (%) ^{a,b}	rd <i>cis:trans</i> ^a	Balance massique
1	ta	54%	78:22	Récup. 11da
2	40 °C	43%	69:31	Dimérisation

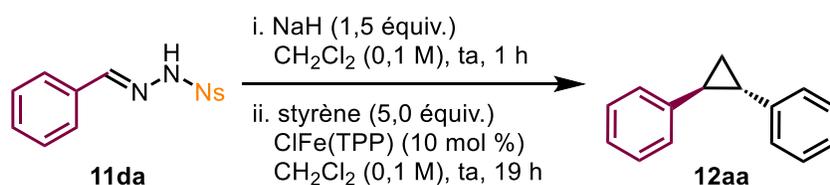
^aRendements et ratio diastéréomériques déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne). ^bRendements des deux diastéréoisomères combinés.

Malgré les nombreux efforts réalisés pour l'optimisation de cette réaction comme le criblage de différentes températures, bases et solvants, le rendement maximal obtenu a été de 54% avec le tétrafluoroborate d'argent dans le dichlorométhane à température ambiante (**Tableau 17**, Entrée 1). Une méthodologie similaire de cyclopropanation d'alcènes 1,2-disubstitués catalysée à l'argent¹⁷¹ ayant été publiée lors de cette optimisation, nous avons décidé de nous concentrer sur l'optimisation de la cyclopropanation catalysée par la porphyrine de fer.

3.3.1.3 Via une catalyse au fer : accès au diastéréoisomère *trans*

Comme vu précédemment, l'utilisation de la 2-nosylhydrazone dérivée du benzaldéhyde associée au ClFe^{III}(TPP) a permis l'obtention d'un rendement de 65% en produit désiré **12aa** avec une balance massique composée majoritairement de stilbène (**Tableau 16**, Entrée 8). Nous avons donc recherché des conditions permettant de minimiser la formation de ce sous-produit issu d'une dimérisation formelle. Nous avons donc criblé plusieurs solvants et bases, mais le dichlorométhane et l'hydrure de sodium se sont avérées les plus efficaces. Dans le but de ralentir la génération du composé diazoïque, la déprotonation a été effectuée à 0 °C. Une augmentation du rendement de 10% a alors été observée (**Tableau 18**, Entrée 2). La dilution du milieu réactionnel à 0,05 M a également permis de minimiser la formation de stilbène et d'obtenir 85% du produit désiré **12aa** après 19 heures de réaction, présentant un ratio diastéréomérique de 92:8 *trans:cis* (**Tableau 18**, Entrée 3).

Tableau 18. Optimisation de la formation de l'isomère *trans* du cyclopropane **12aa** via une catalyse au fer.

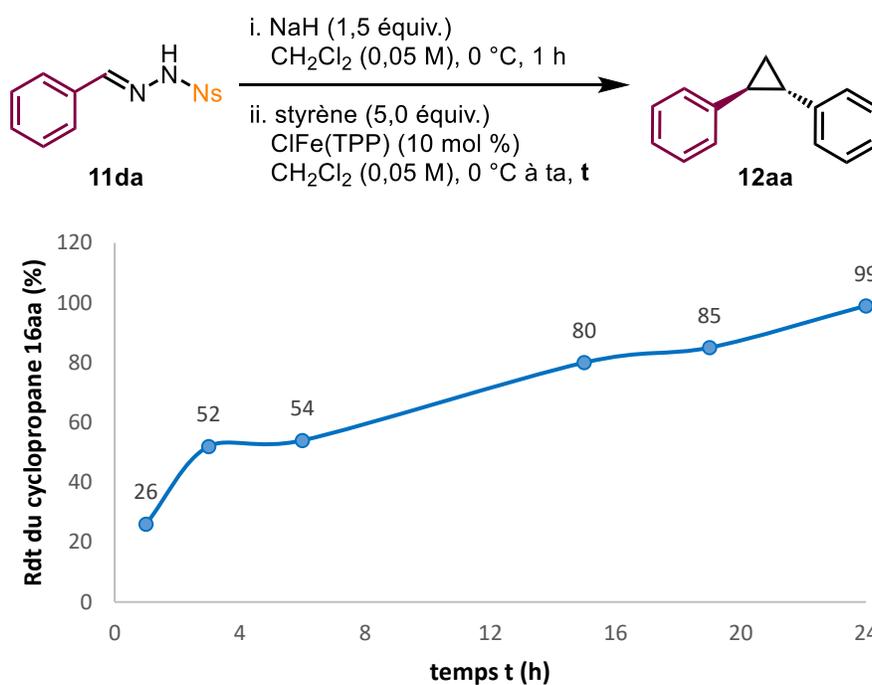


Entrée	Variation par rapport aux conditions ci-dessus	12aa (%) ^{a,b}	rd <i>trans:cis</i> ^a
1	Aucune	65%	92:8
2	Déprotonation à 0 °C	75%	91:9

^aRendements et ratio diastéréomériques déterminés par RMN ¹H (1,3,5-triméthoxybenzène utilisé comme standard interne). ^bRendements des deux diastéréoisomères combinés.

Enfin, étendre le temps de réaction à 24 heures après l'addition de l'alcène a permis d'observer un rendement quasi-quantitatif en produit désiré **12aa** par RMN ¹H. Un excellent ratio diastéréomérique *trans:cis* de 91:9 a été obtenu (Schéma 67).

Schéma 67. Rendements obtenus pour le composé **12aa** dans les conditions optimisées au cours du temps.^{a,b}



^aRendements déterminés par RMN ¹H (1,3,5-triméthoxybenzène utilisé comme standard interne). ^bRendements des deux diastéréoisomères combinés.

3.3.2 Étude de l'étendue réactionnelle

Ayant en main des conditions optimales pour la réaction de cyclopropanation de composés diazoïques générés *in situ* catalysée par un complexe de fer commercialement disponible et peu cher, l'étendue réactionnelle a été étudiée. Différents alcènes ont tout d'abord été testés avant d'étudier l'effet de la variation de l'hydrazone sur la réaction.

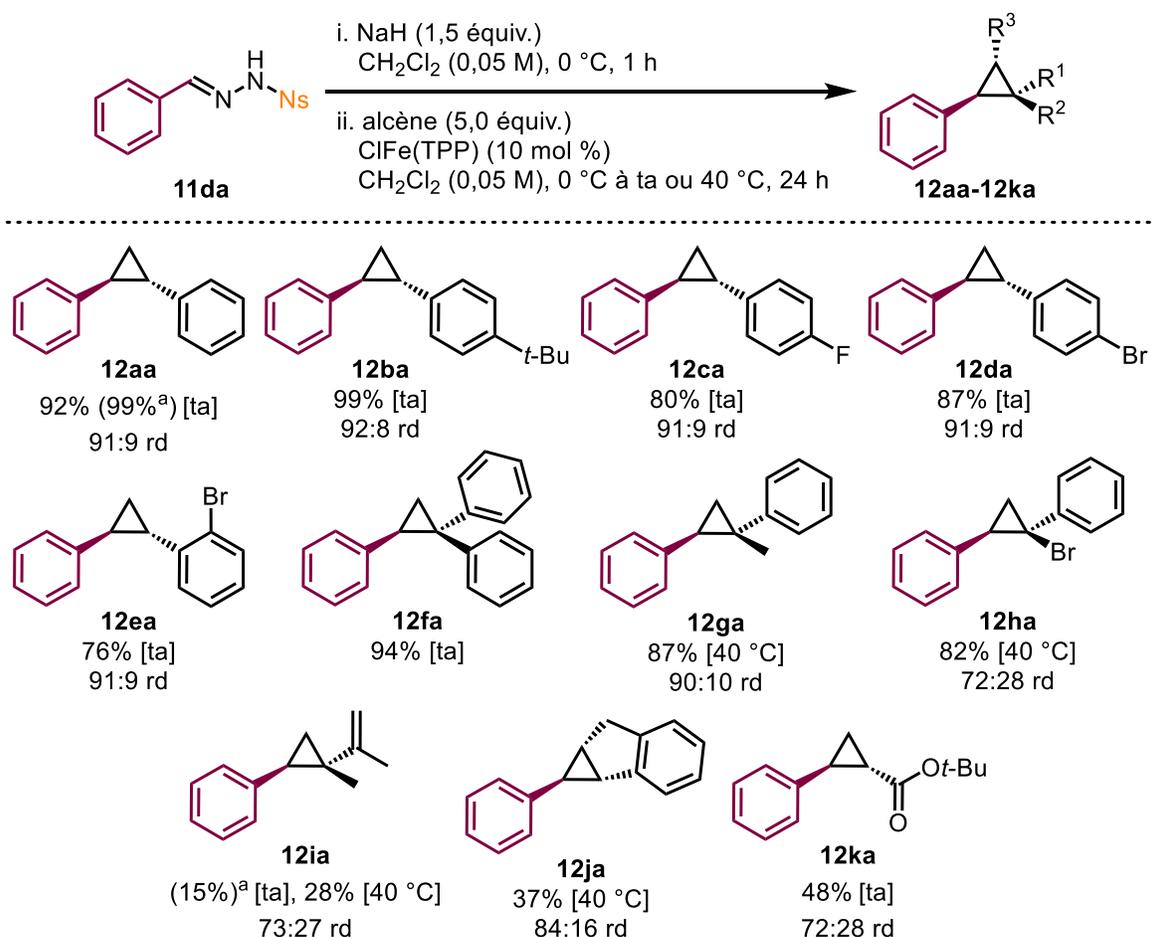
3.3.2.1 Variation des alcènes

En raison de sa forte volatilité, le cyclopropane **12aa** a été isolé avec un rendement de 92% et affichant un excellent ratio diastéréomérique de 91:9 *trans:cis* (**Schéma 68**). Le *p*-tert-butylstyrène a quant à lui permis l'isolation du cyclopropane **12ba** avec un rendement quasi-quantitatif (**Schéma 68**). Des groupements électroattracteurs en position *para* des styrènes utilisés sont également tolérés, les composés **12ca** et **12da** ayant été respectivement isolés avec des rendements de 80% et 87% et présentant d'excellentes diastéréosélectivités (**Schéma 68**). Substituer le styrène avec un atome de brome en position *ortho* a cependant permis l'isolation du produit **13ea** avec un rendement légèrement amoindri de 76% malgré une diastéréosélectivité similaire (**Schéma 68**).

La suite de l'étendue réactionnelle a été réalisée avec des alcènes 1,1-disubstitués. Le 1,1-diphényl éthylène a permis l'obtention du cyclopropane **12fa** avec un excellent rendement de 94%. En revanche, remplacer un des groupement aryle par un méthyle (**Schéma 68**, composé **12ga**) ou un atome de brome (**Schéma 68**, composé **12ha**) nous a contraint à devoir chauffer la réaction à 40 °C afin d'obtenir des rendements satisfaisants de 87% et 82%, les cyclopropanes isolés présentant des diastéréosélectivités satisfaisantes. Lorsque le diméthyl-1,3-butadiène a été utilisé comme substrat, un faible rendement de 28% a été obtenu, et ce même à 40 °C (**Schéma 68**, composé **12ia**). Cette méthodologie est aussi peu compatible avec des alcènes 1,2-disubstitués. En effet, l'utilisation de l'indène a permis l'obtention de seulement 37% du cyclopropane **12ja** (**Schéma 68**).

Enfin quand un accepteur de Michael a été utilisé, 48% du cyclopropane désiré **12ka** ont été isolés avec une diastéréosélectivité *trans:cis* de 72:28 (**Schéma 68**).

Schéma 68. Étendue réactionnelle de la cyclopropanation de composés diazoïques semi-stabilisés générés *in situ* : variation des alcènes.



Les réactions ont été réalisées sur une échelle de 0,5 mmol. Rendements des deux diastéréoisomères combinés. Rendements isolés, sauf si mentionné. Le ratio diastéromérique a été déterminé sur la RMN ¹H du mélange isolé. Pour chaque composé, la température de la réaction est spécifiée entre crochets. ^aRendements déterminés par RMN ¹H (1,3,5-triméthoxybenzène utilisé comme standard interne).

3.3.2.2 Variation des hydrazones

Alors que cette réaction est compatible avec de nombreux dérivés de styrènes, il était ensuite important de vérifier qu'une large gamme de précurseurs de composés diazoïques soit toléré. Pour cette partie de l'étendue réactionnelle, le styrène fut choisi comme substrat modèle. Les hydrazones **11db** à **11dp** ont quant à elles été synthétisées par Afnan Al-Saleh durant son stage d'été effectué dans les laboratoires du groupe alors qu'elle était étudiante en première année du baccalauréat à l'Université de Montréal.

Comme mentionné précédemment, l'utilisation de l'hydrazone dérivée du benzaldéhyde a permis d'isoler le composé **12aa** avec un rendement de 92% et une excellente diastéréosélectivité. Lorsque des halogènes faiblement électroattracteurs chloro, bromo et fluoro ont été positionnés sur le cycle aromatique en position *ortho* ou *para*, les cyclopropanes désirés **12ab**, **12ac** et **12ad** ont également été obtenus avec de bons rendements et diastéréosélectivités. Un groupement trifluorométhyle en position *para* est également bien toléré par la réaction, le cyclopropane **12ae** ayant été isolé avec un rendement de 97% et une bonne diastéréosélectivité. Lorsque ce dernier a été remplacé par un groupement cyano cependant, ni le cyclopropane désiré ni le produit résultant de la dimérisation n'ont été observés en fin de réaction, bien que l'hydrazone ait été complètement consommée (**Schéma 69**, composé **12af**). De nombreuses bulles ont en effet été observées lors du parachèvement, signifiant que le composé diazoïque a bien été formé mais n'avait pas réagi avec le catalyseur. Ainsi, chauffer la réaction à 40 °C après l'introduction de l'alcène nous a permis de favoriser cette réaction et d'isoler le produit désiré **12af** avec un rendement de 95% et affichant une diastéréosélectivité satisfaisante de 85:15 *trans:cis*.

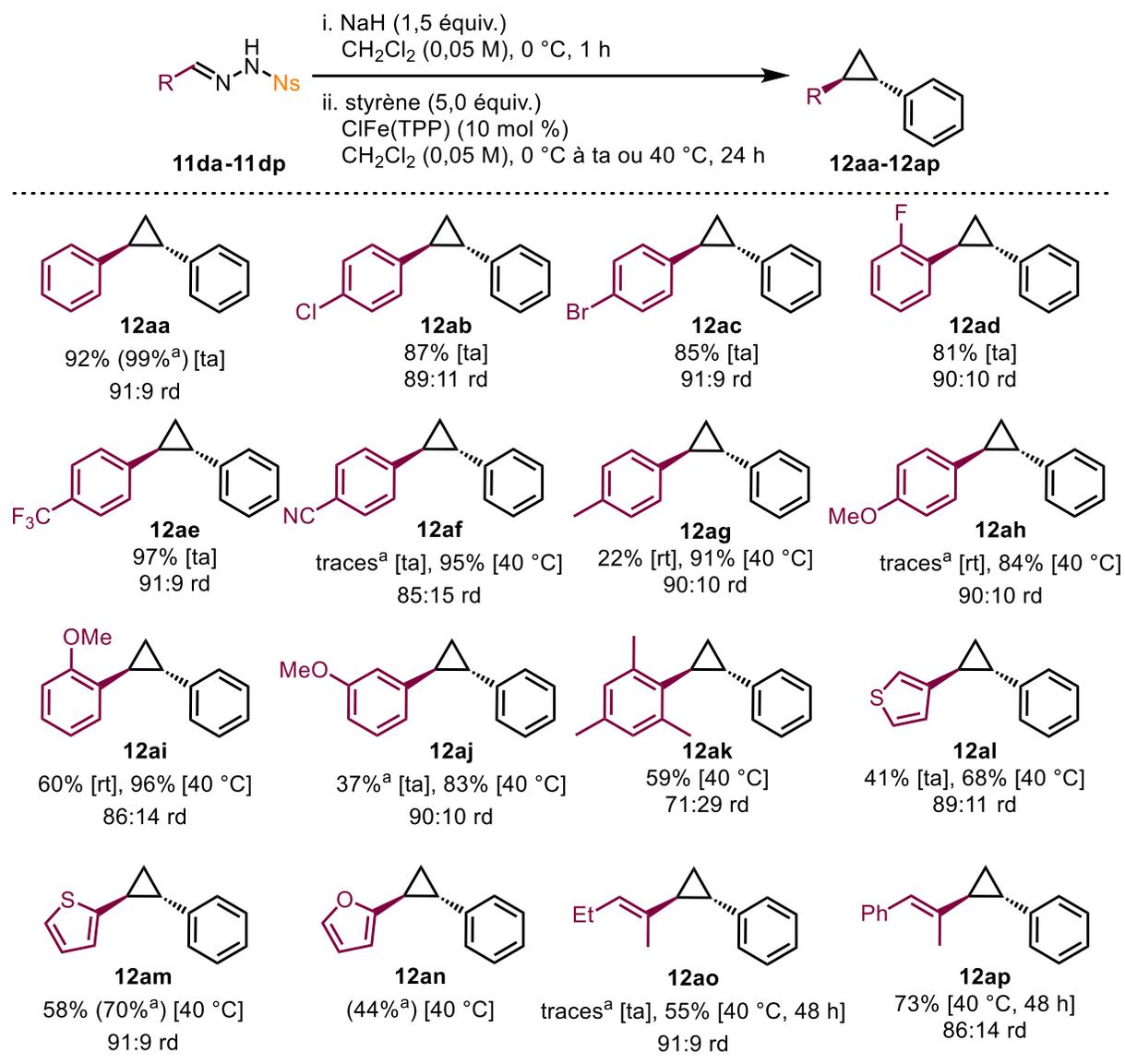
Dans le cas d'hydrazones dérivées de benzaldéhydes portant des groupements électrodonneurs, à température ambiante seules des traces ou de faibles rendements de produits désirés ont été obtenus (**Schéma 69**, composés **12ag** à **12aj**). D'importantes quantités d'hydrazones de départ ayant été récupérées en fin de réaction, nous avons supposé que c'est dans ce cas-ci leur fragmentation qui nécessitait de plus hautes températures. En effet, en chauffant la réaction à 40 °C, le cyclopropane **12ag** a été isolé avec un rendement de 91% et présentant une excellente diastéréosélectivité en utilisant l'hydrazone dérivée du 4-méthylbenzaldéhyde (**Schéma 69**). Lorsque ce groupement méthyle a été remplacé par un groupement méthoxy, le cyclopropane

12ah a été isolé avec un rendement de 84% ainsi qu'avec une excellente diastéréosélectivité (**Schéma 69**). Changer le positionnement de ce groupement sur le cycle aromatique n'a ni impacté l'efficacité de la réaction ni la diastéréosélectivité observée. En effet, lorsque celui-ci a été positionné en *ortho* ou *méta*, les produits désirés ont été isolés avec des rendements respectifs de 96% et 83% et présentant d'excellents ratios diastéromériques (**Schéma 69**, composés **12ai** et **12aj**). L'utilisation d'une hydrazone très encombrée dérivée du 2,4,6-triméthylbenzaldéhyde a quant à elle permis d'isoler le cyclopropane correspondant avec un rendement moyen de 59% et une diastéréosélectivité médiocre, et ce même à 40 °C (**Schéma 69**, composé **12ak**).

Des hydrazones substituées par des hétéroaromatiques sont également tolérées par la réaction (**Schéma 69**, composés **12al** à **12an**). Les composés **12al** et **12am** substitués par des groupements thiényles en position 3 et 2 ont été obtenus avec des rendements de 68% et 58% respectivement et présentant d'excellentes diastéréosélectivités lorsque la réaction a été chauffée à 40 °C (**Schéma 69**). Un rendement RMN assez médiocre de 44% a cependant été observé lorsque l'hydrazone dérivée du furfural a été utilisée (**Schéma 69**, composé **12an**). Ce type de produits est en effet généralement enclin à subir une ouverture de cycle.

Les hydrazones dérivés d'aldéhydes α,β -insaturés sont elles aussi tolérées dans cette réaction, les cyclopropanes **12ao** et **12ap** ayant été obtenus avec des rendements modérés à bons après 48 heures de réaction et affichant d'excellentes diastéréosélectivités.

Schéma 69. Étendue réactionnelle de la cyclopropanation de composés diazoïques semi-stabilisés générés *in situ* : variation des hydrazones.

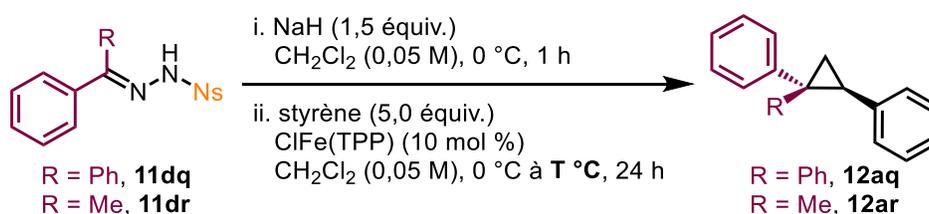


Les réactions ont été réalisées sur une échelle de 0,5 mmol. Rendements des deux diastéréoisomères combinés. Rendements isolés, sauf si mentionné. Le ratio diastéomérique a été déterminé sur la RMN ¹H du mélange isolé. Pour chaque composé, la température de la réaction est spécifiée entre crochets. ^aRendements déterminés par RMN ¹H (1,3,5-triméthoxybenzène utilisé comme standard interne).

3.3.2.3 Efforts réalisés dans le but d'utiliser des hydrazones dérivées de cétones

Alors que ces conditions de cyclopropanation catalysée au fer tolèrent de façon remarquable une large gamme de composés diazoïques semi-stabilisés monosubstitués, nous avons tenté d'étendre l'étendue réactionnelle à des composés diazoïques disubstitués. Nous avons tout d'abord testé les hydrazones dérivées de la benzophénone et de l'acétophénone dans les conditions optimisées (**Tableau 19**). À température ambiante, aucun cyclopropane désiré n'a été obtenu et les hydrazones de départ ont été récupérées (**Tableau 19**, Entrées 1 et 2). En revanche, lorsque ces réactions ont été chauffées à 40 °C après l'ajout du catalyseur, les hydrazones ont été entièrement consommées (**Tableau 19**, Entrées 3 et 4). Alors qu'aucun produit désiré **12ar** n'a été obtenu lorsque l'hydrazone dérivée de l'acétophénone a été utilisée (**Tableau 19**, Entrée 4), un rendement de 15% a été observé par RMN ¹H pour le cyclopropane **12aq** issu de la réaction avec l'hydrazone dérivée de la benzophénone (**Tableau 19**, Entrée 3). La balance massique est dans les deux cas le produit de dimérisation, montrant qu'à cette température, le composé diazoïque est généré trop vite par rapport à sa vitesse de cyclopropanation.

Tableau 19. Essais de génération et cyclopropanation de composés diazoïques disubstitués avec à partir de la 2-nosylhydrazone.

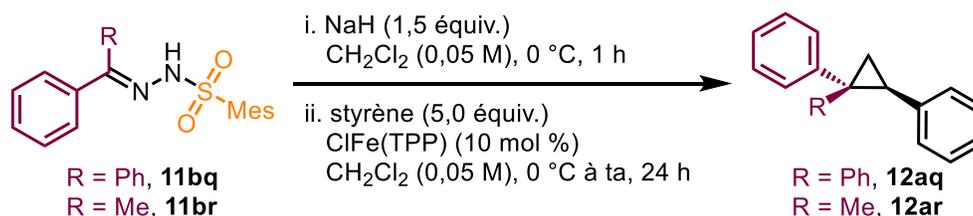


Entrée	R	T °C	12aq ou 12ar (%) ^{a,b}	Balance massique
1	Ph, 11dq	ta	0%, 12aq	Récup. 11dq
2	Me, 11dr	ta	0%, 12ar	Récup. 11dq
3	Ph, 11dq	40 °C	15%, 12aq	Dimérisation
4	Me, 11dr	40 °C	0%, 12ar	Dimérisation

^aRendements déterminés par RMN ¹H (1,3,5-triméthoxybenzène utilisé comme standard interne).

Remplacer la 2-nosylhydrazone par la mésitylsulfonylhydrazone n'a pas non plus permis l'obtention de produits désirés, seul du stilbène ayant été obtenu (**Tableau 20**).

Tableau 20. Essais de génération et cyclopropanation de composés diazoïques disubstitués avec la mésitylsulfonylhydrazone.



Entrée	R	12aq ou 12ar (%) ^a	Balance massique
1	Ph	0%, 12aq	Dimérisation
2	Me	0%, 12ar	Dimérisation

^aRendements déterminés par RMN ¹H (1,3,5-triméthoxybenzène utilisé comme standard interne).

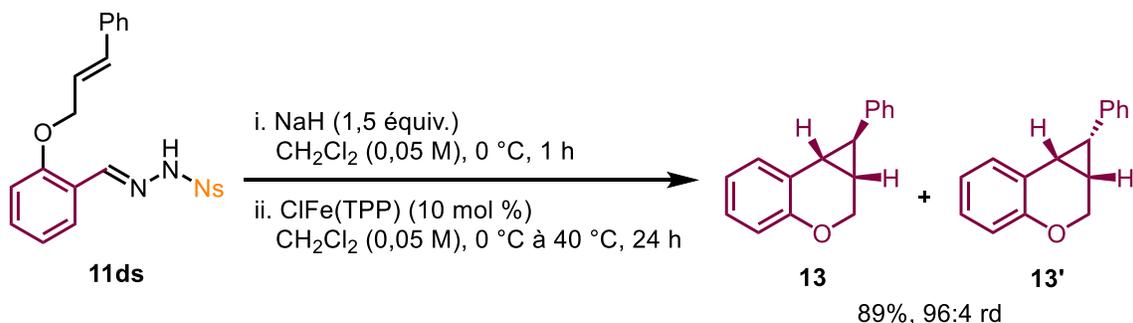
Ces études n'ont pas été poursuivies lors de ce doctorat. Cependant, il serait intéressant de continuer les criblages d'hydrazones et de températures afin de trouver des conditions compatibles avec la génération et la cyclopropanation de ces composés diazoïques semi-stabilisés disubstitués. Ceci n'ont en effet été que très rarement utilisés dans des réactions de cyclopropanation et jamais avec un catalyseur de fer.^{172,173,174}

3.3.3 Exemple intramoléculaire et considérations mécanistiques

Un exemple intramoléculaire a aussi été réalisé lors de nos études. L'hydrazone de départ **11ds** (**Schéma 70**) a été synthétisée et mise en réaction dans les conditions optimisées. Le composé tricyclique **13** a été obtenu avec un rendement de 89% et une diastéréosélectivité de 96:4 *trans:cis* (**Schéma 70**). Alors que l'alcène de départ était de géométrie *E*, le cyclopropane minoritaire **13'** ne peut provenir que de l'inversion de la géométrie de l'alcène durant la réaction. Cette inversion ne pouvant se produire que lors d'un mécanisme radicalaire, cela démontre que

le mécanisme de cette réaction peut être apparenté à celui proposé par le groupe de Zhang pour leur réaction au cobalt (II) (Schéma 65).¹⁶⁶

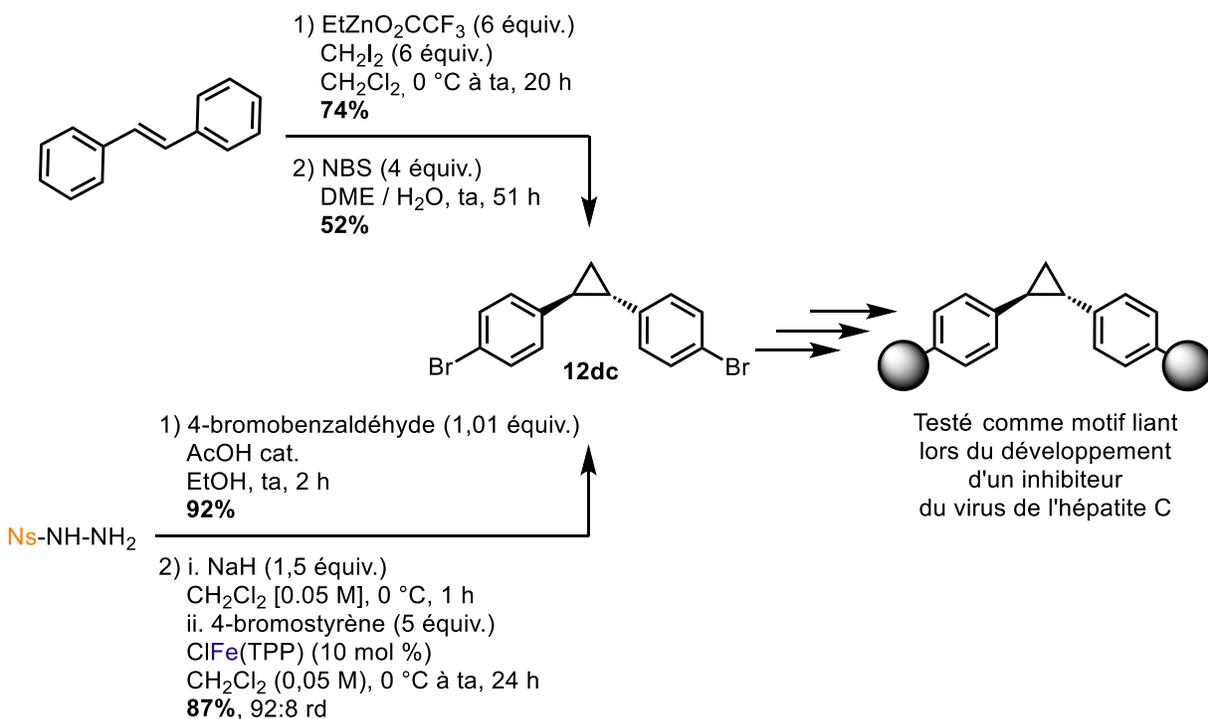
Schéma 70. Exemple intramoléculaire.



3.3.4 Application

Ces motifs cyclopropaniques substitués en position 1,2 et de géométrie *trans* sont régulièrement testés lors de la mise au point de molécules bioactives, que ce soit dans l'industrie pharmaceutique ou agroalimentaire.¹⁷⁵ L'intermédiaire **12dc** a par exemple été testé comme motif liant durant le développement d'un inhibiteur du virus de l'hépatite C.^{175a} Dans le brevet, celui-ci a été synthétisé en effectuant une cyclopropanation de type Simmons-Smith du *trans*-stilbène via l'utilisation du carbénoïde de Shi suivie d'une bromation en utilisant du *N*-bromosuccinimide. Le rendement global obtenu sur deux étapes s'est avéré inférieur à 40% (Schéma 71).^{175a} La méthodologie décrite dans ce chapitre permet quant à elle un accès rapide à ce même intermédiaire **12dc** à partir de composés commerciaux et peu chers : le 4-bromobenzaldéhyde et la 2-nosylhydrazide. Cette méthodologie délivre la molécule désirée **12dc** avec un rendement de 80% sur deux étapes de façon plus rapide et plus sûre tout en s'affranchissant de l'utilisation de réactifs pyrophoriques (Schéma 71).

Schéma 71. Application de la méthodologie développée.



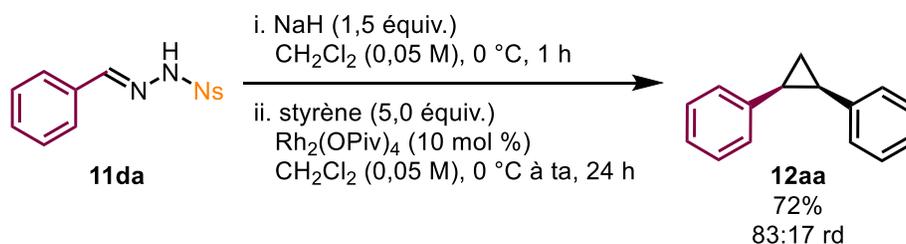
3.4 Conclusion et perspectives

Ce chapitre était consacré au développement d'une réaction de cyclopropanation de composés diazoïques semi-stabilisés monosubstitués générés *in situ*. En utilisant les 2-nosylhydrazones facilement synthétisables à partir de l'hydrazide correspondante ainsi qu'un catalyseur de fer commercialement disponible et peu cher, il a été possible de générer une large gamme de composés diazoïques et de les cyclopropaner avec des dérivés de styrènes. De hauts rendements et diastéréosélectivités ont été obtenus pour la plupart des produits synthétisés. Cette méthodologie est la première tolérant la génération et la cyclopropanation d'un si grand nombre de composés diazoïques modifiés électroniquement ou stériquement. De plus, elle permet un accès facile à des cyclopropanes *trans* 1,2-disubstitués qui sont des motifs régulièrement testés en chimie médicinale. Des catalyseurs chiraux de type salen ont été testés durant ce doctorat mais les résultats préliminaires n'ont pas été concluants.¹⁷⁶ Il serait intéressant de continuer cette

étude qui décrirait la première cyclopropanation énantiosélective de composés diazoïques donneurs catalysée au fer.¹⁷⁷

Les isomères *cis* peuvent quant à eux être synthétisés via l'utilisation d'une catalyse à l'argent avec un rendement maximal de 54% et une diastéréosélectivité *cis:trans* de 78:22 (**Tableau 17**, Entrée 1). Lors de la soumission de notre article cependant,¹⁴⁵ il nous a été suggéré de tester différents catalyseurs à base de rhodium, similairement aux conditions développées par Aggarwal (**Schéma 60**).¹⁶⁰ Alors que l'acétate de rhodium initialement employé est souvent insoluble dans les solvants organiques, nous avons choisi d'essayer le pivalate de rhodium. Un rendement de 72% a été obtenu en utilisant les conditions optimisées précédemment avec une diastéréosélectivité de 83:17 *cis:trans* (**Schéma 72**). Ces travaux n'ont pas été poursuivis durant ce doctorat, mais il serait intéressant de tester plusieurs catalyseurs chiraux à base de rhodium. De plus, il est important de noter que ce rendement est bien supérieur à celui obtenu par le groupe d'Aggarwal (**Schéma 60**).¹⁶⁰

Schéma 72. Accès à l'isomère *cis* du cyclopropane **12aa** en utilisant une catalyse au rhodium.



Enfin, il serait intéressant de poursuivre l'étude de ces cyclopropanations d'alcènes riches en électrons avec des composés diazoïques disubstitués semi-stabilisés. Pour ce faire, il serait judicieux d'utiliser une méthodologie de génération de ces diazoalcanes permettant de les obtenir relativement purs afin de vérifier tout d'abord si l'étape de cyclopropanation est viable. Nous pourrions par exemple penser à une méthodologie en flux continu permettant leur addition au système catalytique à un débit contrôlé.

L'objet des deux prochains chapitres sera cependant le développement de méthodologies permettant la génération et cyclopropanation de composés diazoïques non stabilisés, bien moins stables et bien moins étudiés que les composés présentés jusqu'à présent.

Chapitre 4 : Accès aux *gem*-diméthyl cyclopropanes via la décomposition de diméthyl arylsulfonylhydrazones

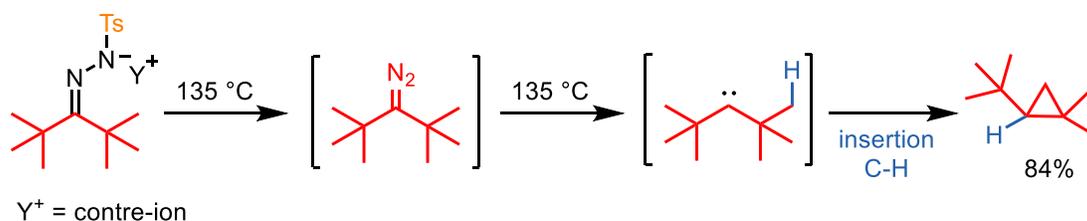
4.1 Introduction

Dans le chapitre précédent, les avancées récentes permettant la synthèse et l'utilisation de composés diazoïques semi-stabilisés ont été exposées. Nous allons maintenant nous intéresser aux composés diazoïques non-stabilisés portant des groupements alkyles. En effet, du fait de la perte de stabilisation par résonance, ceux-ci en sont d'autant moins stables et donc plus difficiles d'accès (**Schéma 22**). Comme mentionné dans l'introduction, deux méthodologies principales peuvent être utilisées afin d'accéder à ces composés : par l'oxydation d'hydrazones ou par la fragmentation d'arylsulfonylhydrazones. C'est à cette dernière stratégie que nous allons nous intéresser dans ce chapitre.

4.1.1 État de l'art

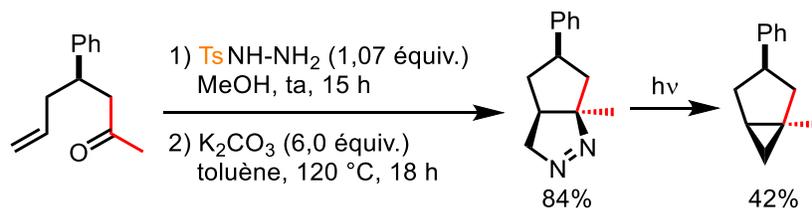
Le groupe de Barton a rapporté pour la première fois dans les années 70 la génération d'un dialkyldiazoalcane à partir d'une tosylhydrazone (réaction de Banford-Stevens⁹³).¹⁷⁸ En effet, la synthèse du 3-diazo-2,2,4,4-tétraméthylpentane a été réalisée via la thermolyse du sel de sodium ou de lithium de la tosylhydrazone correspondante, nécessitant de hautes températures (> 100 °C) et de basses pressions (0,1 Torr).^{178,179} De la même façon que pour les composés diazoïques semi-stabilisés les plus instables (**Schéma 58**), les rendements obtenus pour les dialkyldiazoalcanes étaient généralement très bas (< 40%) à cause de réactions de dégradation se déroulant durant le processus. Le groupe de Barton a par exemple observé la formation de 84% d'un cyclopropane ne pouvant provenir que d'une réaction d'insertion C-H intramoléculaire, démontrant la formation d'un carbène libre lorsque ce composé était chauffé à 135 °C (**Schéma 73**).¹⁸⁰

Schéma 73. Formation et dégradation du 3-diazo-2,2,4,4-tétraméthylpentane et réarrangement intramolécule. ¹⁸⁰



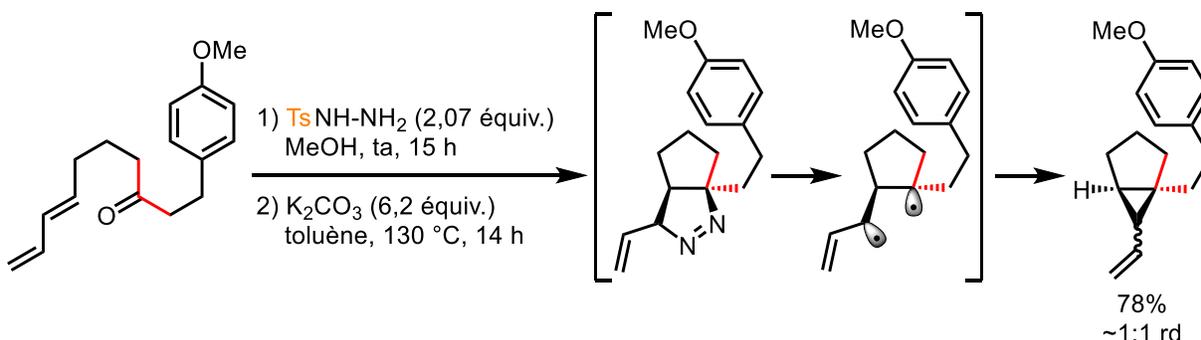
Ce n'est qu'en 2008 que le groupe de Taber a exploré cette stratégie afin de réaliser des cyclopropanations d'alcènes intramolécule. En effet, en décomposant thermiquement des tosylhydrazones dérivées de cétones ou aldéhydes ω-alcényles, des diazènes bicycliques ou tricycliques ont été générés et ensuite convertis en cyclopropanes par photolyse (**Schéma 74**). ¹⁸¹

Schéma 74. Exemple de formation de diazène bicyclique suivie d'une contraction de cycle initiée par photolyse afin de former un dérivé cyclopropanique. ¹⁸¹



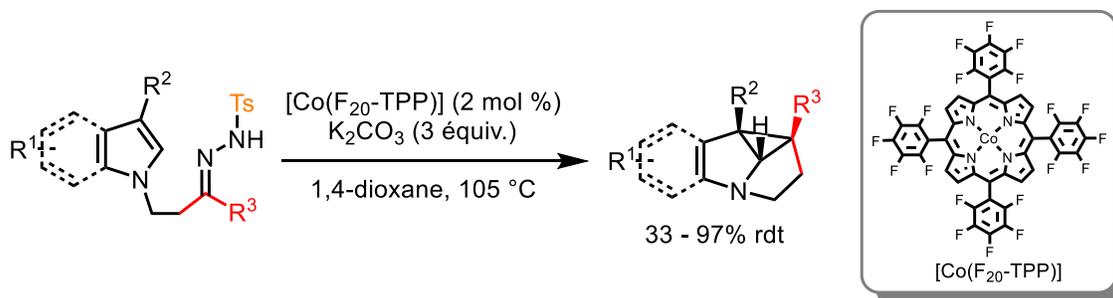
Deux ans plus tard, le même groupe a développé un processus permettant l'accès direct à des alcénylcyclopropanes bicycliques à partir de cétones ω-diényl. ¹⁸² Dans ce cas, le diazène synthétisé forme spontanément l'intermédiaire diradical via l'extrusion d'une molécule de diazote, cyclisant finalement en cyclopropane bicyclique sans nécessiter d'irradiation lumineuse (**Schéma 75**).

Schéma 75. Exemple d'accès direct à des alcényl cyclopropanes bicycliques via la cyclisation de cétones ω-diényl.¹⁸²



Ce n'est qu'en 2014 que le groupe de Che a pour la première fois décrit des réactions catalysées par des métaux de transition impliquant des composés diazoïques non-stabilisés générés à partir d'arylsulfonylhydrazones.¹⁸³ Plusieurs réactions intramoléculaires comme des réactions d'insertions C-H catalysées par des porphyrines de ruthénium¹⁸³ ou des cyclopropanations catalysées par des porphyrines de cobalt ont été développées.¹⁸⁴ En effet, la cyclopropanation intramoléculaire d'indoles et pyrroles *N*-alkylées par des *N*-tosylhydrazones aliphatiques a permis la construction d'hétérocycles polycycliques (**Schéma 76**). Il est intéressant de noter que des 2,4,6-triisopropylphénylsulfonylhydrazones ont été utilisées dans certains cas afin de réaliser la réaction à plus basse température (70 °C au lieu de >100 °C) et de permettre la synthèse de composés polycycliques sensibles à la chaleur.¹⁸⁴

Schéma 76. Cyclopropanation intramoléculaire d'indoles ou de pyrroles *N*-alkylées catalysée par une porphyrine de cobalt.¹⁸⁴



Il est important de remarquer que les cyclopropanations décrites ci-dessus sont toutes réalisées intramoléculairement, permettant la conversion rapide et efficace d'intermédiaires très élusifs aux températures requises. À notre connaissance, le seul exemple de réaction

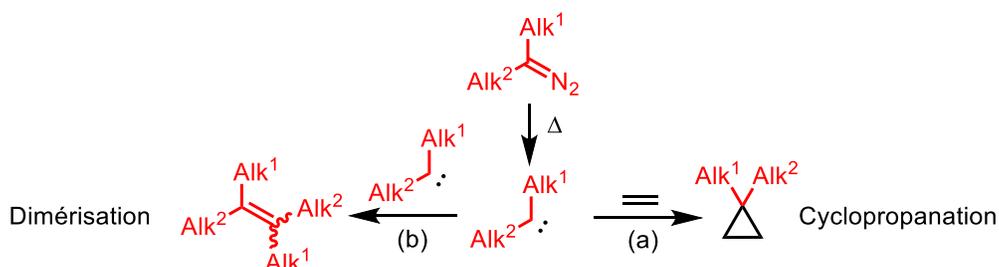
intermoléculaire utilisant des dialkyldiazoalcanes générés à partir de tosylhydrazones a été rapporté par le groupe de Ley pour la fonctionnalisation de liens C-H d'aldéhydes.¹⁸⁵

Nous avons donc eu pour projet le développement de la première réaction de cyclopropanation intermoléculaire de composés diazoïques non-stabilisés générés à partir d'arylsulfonylhydrazones.

4.1.2 Approche envisagée

Comme énoncé dans l'introduction, les composés diazoïques aliphatiques sont connus pour se décomposer en leur carbène libre par perte d'une molécule d'azote lorsque chauffés à hautes températures. Nous avons alors pensé que si ce processus était réalisé en présence d'un large excès d'un alcène, une cyclisation [2+1] pourrait être compétitive avec la réaction de dimérisation (**Schéma 77**).

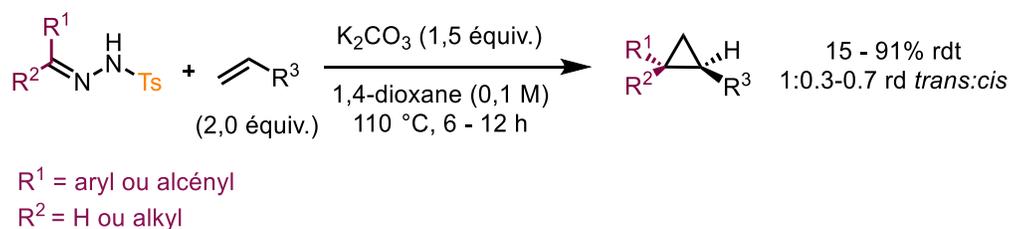
Schéma 77. Cyclopropanation (a) ou dimérisation (b) de carbènes libres.



Une stratégie similaire a été rapportée par le groupe de Cabal pour la cyclopropanation de composés diazoïques semi-stabilisés.¹⁷⁴ En effet, il a été supposé que ces diazoalcanes étaient moins efficaces en cyclopropanation d'alcènes riches en électrons à cause de leur tendance à dimériser avec le carbène métallique formé dans des conditions catalytiques classiques (**Schéma 59**).¹⁷⁴ Une cyclopropanation sans métal a alors été développée via la décomposition d'une large gamme de tosylhydrazones à hautes températures en présence d'un excès d'alcène. Cette méthodologie a permis la synthèse de nombreux cyclopropanes avec des rendements de médiocres à bons avec de faibles diastéréosélectivités (**Schéma 78**). Deux mécanismes ont été proposés : via la formation d'un carbène libre qui réagirait avec l'alcène ou via une cycloaddition 1,3-dipolaire suivie par la perte spontanée d'une molécule de diazote. Les hautes

températures utilisées dans cette réaction favoriseraient cependant la formation d'un carbène libre. De plus, ces cyclopropanations sont pour la plupart réalisées sur des alcènes riches, peu compatibles avec une cycloaddition 1,3-dipolaire.

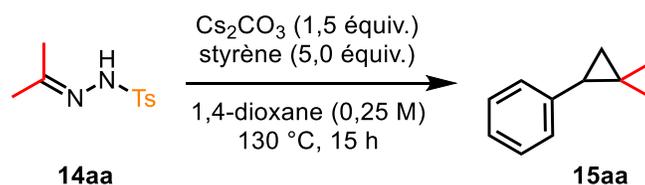
Schéma 78. Cyclopropanation sans métal de composés diazoïques semi-stabilisés générés *in situ* à partir de tosylhydrazones.¹⁷⁴



4.2 Choix du système et optimisation de la réaction

Nous avons commencé l'optimisation de cette réaction en utilisant une diméthyl tosylhydrazone, les *gem*-diméthyl cyclopropanes étant des motifs régulièrement retrouvés dans des molécules bioactives naturelles ou synthétiques.⁹ Ce précurseur de composé diazoïque a été mis en présence de 1,5 équivalent de carbonate de césium et de 5,0 équivalents de styrène dans le 1,4-dioxane et la réaction a été chauffée à 130 °C pendant une nuit (**Tableau 21**).¹⁸⁵ Un rendement de 67% a alors été obtenu pour le composé **15aa** (**Tableau 21**, Entrée 1). Diluer le milieu réactionnel à une concentration de 0,1 M au lieu des 0,25 M initiaux n'a pas été bénéfique à la réaction, 31% du produit **15aa** ayant été obtenu (**Tableau 21**, Entrée 2). Une baisse de rendement à 33% a aussi été observée par RMN ¹H lorsque le carbonate de potassium a été utilisé (**Tableau 21**, Entrée 3). Une consommation complète de l'hydrazone ayant tout de même été observée, des dimérisations du carbène dans le milieu réactionnel semblent plausibles. Le 2,3-diméthylbut-2-ène résultant n'a cependant pas pu être observé par RMN ¹H en raison de sa haute volatilité.

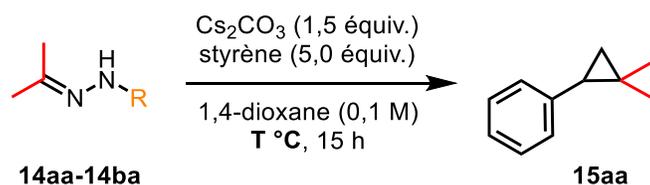
Tableau 21. Tests rapides de différentes conditions réactionnelles.



Entrée	Variation par rapport aux conditions ci-dessus	15aa (%) ^a	Récup. 14aa (%) ^a
1	Aucune	67%	0%
2	Concentration de 0,1 M	31%	0%
3	K_2CO_3 utilisé à la place de Cs_2CO_3	33%	0%

^aRendements déterminés par RMN ^1H (Ph_3CH utilisé comme standard interne).

Réaliser la réaction à une température de 100 °C n'a pas permis la dégradation de l'hydrazone (**Tableau 22**, Entrée 2) alors que celle-ci semblait trop rapide à 150 °C : un rendement de 32% a été obtenu malgré une consommation complète de l'hydrazone (**Tableau 22**, Entrée 4). Nous pensons qu'à cette température une importante quantité de carbène libre a été générée d'un coup, augmentant subitement sa concentration dans le milieu réactionnel et favorisant ainsi les réactions de dimérisation (**Schéma 77**). Alors que l'utilisation d'une température de 120 °C au lieu des 130 °C initiaux a également permis la totale conversion de l'hydrazone, seuls 13% de cyclopropane **15aa** ont été obtenus (**Tableau 22**, Entrée 3). Nous pourrions supposer qu'à cette température la formation du carbène libre, espèce active dans la réaction, n'a pas été favorisée. Des résultats similaires ont été obtenus lorsque la 2-nosylhydrazone a été utilisée au lieu de la tosylhydrazone : à 130 °C, seuls 5% de produit désiré **15aa** ont été observés (**Tableau 22**, Entrée 5). L'hydrazone de départ ayant été totalement convertie, des réactions de dimérisation semblaient avoir été favorisées avec ce précurseur plus facilement fragmentable. Enfin, lorsque la réaction a été effectuée à 100 °C, aucun produit désiré n'a été obtenu alors que seuls 57% d'hydrazone de départ ont été récupérés (**Tableau 22**, Entrée 6). Dans ce cas-ci également, nous pourrions supposer qu'une telle température n'a permis ni la fragmentation totale de l'hydrazone ni la formation du carbène libre actif en cyclopropanation.

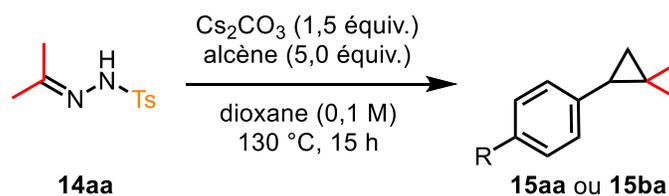
Tableau 22. Criblage des températures et des hydrazones.

Entrée	R	T °C	15aa (%) ^a	Récup. 14 (%) ^a
1	Ts	130 °C	67%	0%
2	Ts	100 °C	0%	100%
3	Ts	120 °C	13%	0%
4	Ts	150 °C	32%	0%
5	Ns	130 °C	5%	0%
6	Ns	100 °C	0%	57%

^aRendements déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne).

Après criblage de nombreuses conditions, le rendement maximal obtenu avec le styrène a donc été de 67% (**Tableau 23**, Entrée 1). Le cyclopropane *gem*-diméthyl synthétisé s'étant avéré très volatil, nous avons testé la réaction avec le *tert*-butylstyrène. Un rendement similaire de 72% a été obtenu pour le composé **15ba** (**Tableau 23**, Entrée 2). Il a alors été possible de réduire le temps de réaction à 6 heures sans impacter le rendement observé (**Tableau 23**, Entrée 3), excluant une possible dégradation du cyclopropane synthétisé au cours du temps. Lors de l'isolation de ce produit cependant, nous nous sommes rendus compte que le cyclopropane très apolaire coéluait avec l'excès d'oléfine. Des dihydroxylations ou ozonolyses seraient alors nécessaires afin d'isoler les motifs synthétisés avec cette méthodologie.

Tableau 23. Tests de différents styrènes.



Entrée	R	15aa ou 15ba (%) ^a	Récup. 14aa (%) ^a
1	H	67%, 16aa	0%
2	<i>t</i> -Bu	72%, 16ba	0%
3	<i>t</i> -Bu	73%, ^b 16ba	0%

^aRendements déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne). ^bLa réaction a été réalisée sur 6 heures.

4.3 Conclusion

Dans ce court chapitre, nous avons démontré qu'il était possible de réaliser des réactions de cyclopropanations intermoléculaires d'alcènes riches en électrons en décomposant des composés diazoïques non-stabilisés générés à partir de diméthyl arylsulfonylhydrazones. Des rendements avoisinants les 70% ont été obtenus pour les cyclopropanes *gem*-diméthylés synthétisés, bien que l'étendue réactionnelle n'ait pas été réalisée en raison des nombreuses limitations de ce système. En effet, cette réaction est peu atome économique, des hydrazones protégées ainsi qu'un large excès d'alcène étant requis. De plus, une étape supplémentaire d'ozonolyse ou de dihydroxylation s'avèrerait nécessaire afin de séparer le produit désiré du styrène résiduel. Finalement, les hautes températures requises pourraient causer de la dégradation de certains motifs au cours de la réaction, limitant son étendue réactionnelle.

Afin de remédier à ces inconvénients, nous avons décidé de nous éloigner de la stratégie consistant à générer les carbènes libres à partir de diazoalcanes non-stabilisés. Dans le but d'étudier la réactivité de ces derniers cependant, l'utilisation d'hydrazones libres en tant que

précurseurs a été envisagée. En effet et au contraire des arylsulfonylhydrazones, des conditions relativement douces pour leur conversion en composés diazoïques sont envisageables.

Chapitre 5 : Préparation de composés diazoïques non-stabilisés via l'oxydation d'hydrazones libres en réacteur fermé et en chimie en flux continu

Référence principale :

“Non-Stabilized Diazoalkane Synthesis via the Oxidation of Free Hydrazones by Iodosylbenzene and Application in in situ MIRC Cyclopropanation.” Allouche, E. M. D.; Charette, A. B. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 3802.¹⁸⁶

5.1 Introduction

Alors que la décomposition d'arylsulfonylhydrazones ne permet pas l'isolation des composés diazoïques non-stabilisés, l'oxydation d'hydrazones libres semble plus appropriée. En effet, des méthodologies permettant leur préparation en utilisant des oxydants métalliques ont été depuis longtemps exploitées et seront détaillées dans la suite de ce chapitre. Des approches recourant à des oxydants organiques ont plus récemment intéressées les chimistes organiciens. Nous verrons cependant que très peu de méthodologies actuelles permettent la synthèse simple et efficace de ces composés diazoïques non-stabilisés.¹⁸⁷

5.2 Utilisation d'oxydants métalliques

5.2.1 État de l'art

Au cours du dernier siècle, différents sels métalliques ayant une toxicité élevée ont été utilisés pour l'oxydation d'hydrazones libres en composés diazoïques non-stabilisés : alors que des quantités stœchiométriques d'oxyde de mercure furent employées par Staudinger et Gaule en 1916,^{188,189,190} Holton et Schechter ont rapporté l'utilisation d'acétate de plomb en 1995.^{191,192} Applequist et Babad ont cependant décrit 30 ans auparavant l'utilisation d'oxyde d'argent comme oxydant relativement non toxique pour la préparation du 2-diazopropane.¹⁹³ Des rendements de 20 à 30% ont néanmoins été obtenus, ce composé diazoïque se dégradant en présence d'argent réduit. Des purifications se sont alors avérées nécessaires afin d'enlever toutes

traces de métal ou d'eau, augmentant le nombre de manipulations dangereuses ainsi que les probabilités de dégradation du produit formé.

5.2.2 Méthodologie développée dans le groupe en utilisant la chimie en flux continu

5.2.2.1 Travaux réalisés par Pauline Rullière et Guillaume Benoit

Ces précédents ont mené au développement d'une méthodologie de production de solutions pures de composés diazoïques non-stabilisés en flux continu en faisant passer une solution d'hydrazone libre à travers un réacteur à garnissage rempli d'oxyde d'argent. En effet, cet oxydant ainsi que sa forme réduite ne sont pas solubles dans les solvants organiques et restent donc piégés dans le réacteur. Leur contact avec le composé diazoïque généré est alors minimisé lorsque de hauts débits sont appliqués (**Figure 16**).¹⁹⁴ Un desséchant inorganique a également été introduit dans le réacteur afin de sécher la solution résultante.

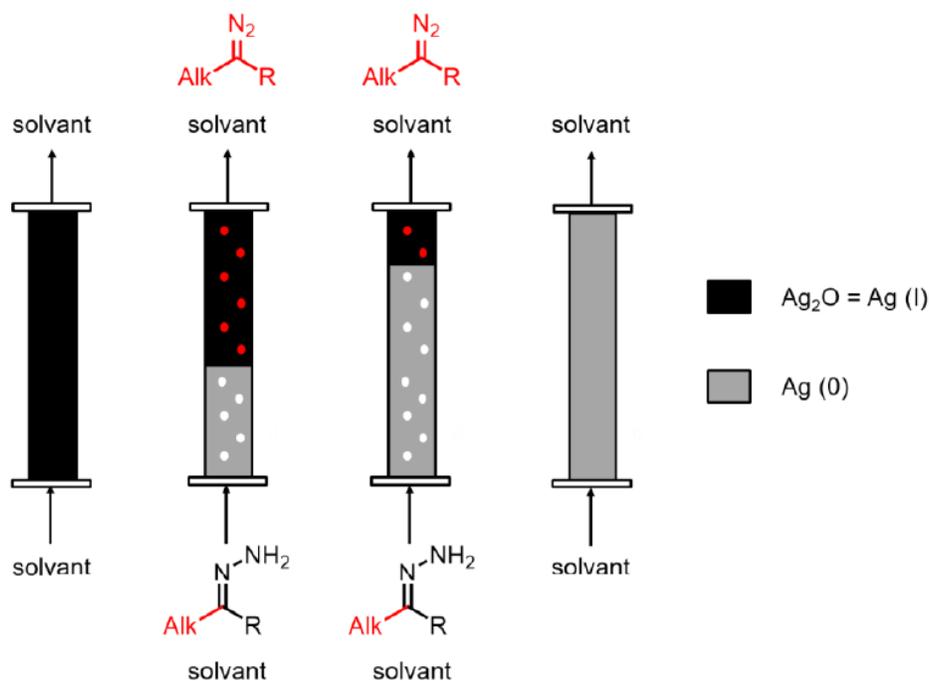
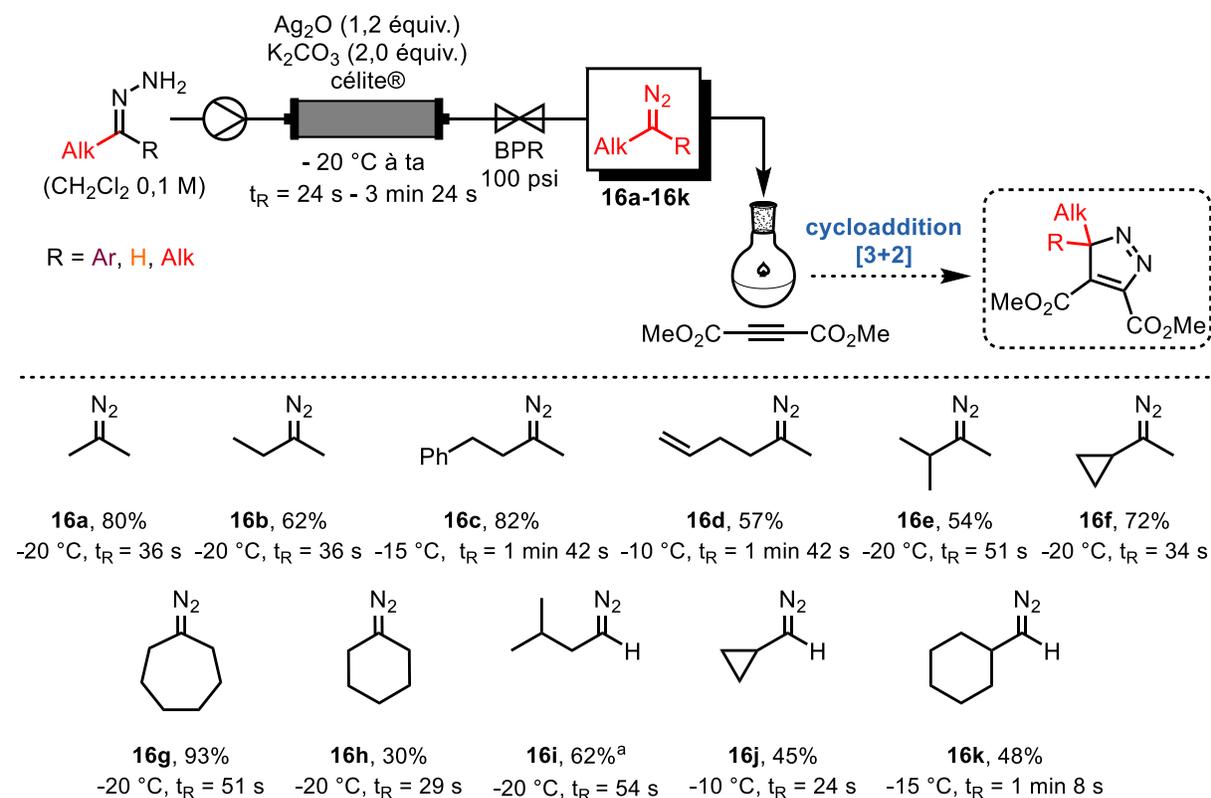


Figure 16. Représentation de la stratégie envisagée pour la synthèse de diazoalcanes non-stabilisés en flux continu.

Après l'ajustement de différents paramètres, Pauline Rullière a élaboré les conditions optimales pour la production de différents diazoalcanes non-stabilisés. L'hydrazone en solution dans le dichlorométhane a été pompée à travers une colonne en verre contenant 1,2 équivalent d'oxyde d'argent et 2,0 équivalents de carbonate de potassium prémélangés avec de la célite®, utilisée comme agent de remplissage. Une fois l'optimisation terminée, l'étendue réactionnelle a été réalisée par Pauline Rullière et Guillaume Benoit. Pour chaque composé diazoïque généré avec cette méthodologie, les temps de résidence ainsi que la température du réacteur ont été ajustés (**Schéma 79**).¹⁹⁴ Afin de quantifier les rendements obtenus, les solutions de composés diazoïques ont été ajoutées à un excès d'éthynedicarboxylate de diméthyle afin de procéder à des cycloadditions [3+2] connues pour être quantitatives. Alors que le 2-diazopropane **16a** a été obtenu avec un rendement de 80% (**Schéma 79**), d'autres composés diazoïques dialkylés ont été synthétisés avec des rendements de 54% à 82% (**Schéma 79**, composés **16b** à **16g**). Une baisse de rendement notable a été observée lors de l'oxydation de l'hydrazone dérivée de la cyclohexanone et a été attribuée à la grande instabilité du composé diazoïque généré (**Schéma 79**, composé **17h**). Des composés diazoïques monosubstitués ont également été synthétisés, toutefois obtenus avec des rendements moyens de 45% à 62% (**Schéma 79**, composés **16i** à **16k**). Pour finir cette étendue réactionnelle, Pauline Rullière et Guillaume Benoit ont également décrit la synthèse de composés diazoïques plus stables tels que les arylalkyl, obtenus avec de bons rendements.¹⁹⁴

Schéma 79. Aperçue de l'étendue réactionnelle des composés diazoïques générés via l'oxydation d'hydrazones libres sur une colonne d'argent en flux continu.¹⁹⁴



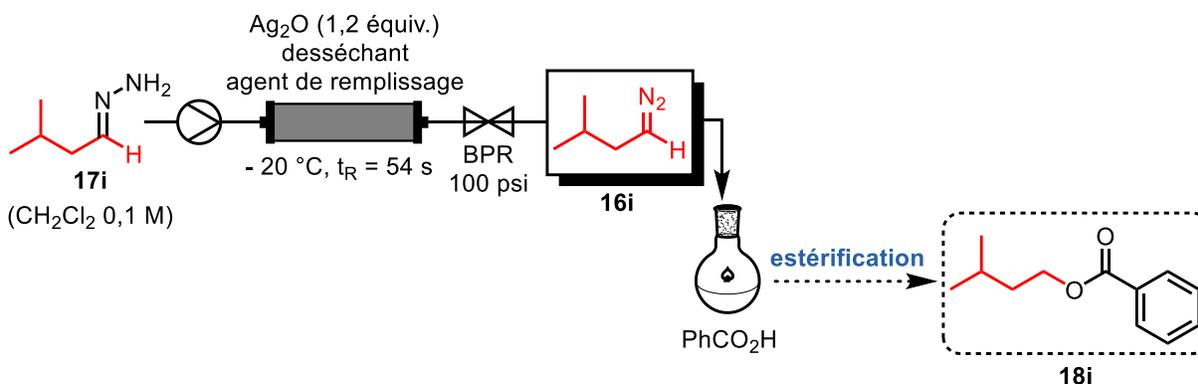
Les réactions ont été réalisées sur une échelle de 1,4 mmol. Les composés diazoïques sont obtenus en solution 0,1 M dans le CH₂Cl₂. Les rendements correspondent au rendement isolé du produit issu de la cycloaddition sauf avis contraire. Les températures et les temps de résidence sont spécifiés pour chaque composé. ^aRendement basé sur le produit d'estérification avec l'acide benzoïque.

5.2.2.2 Contributions apportées au projet

Comme énoncé précédemment, des rendements moyens ont été obtenus lorsque des hydrazones dérivées d'aldéhydes ont été utilisées, bien que les composés diazoïques formés s'avèrent plus stables que les dialkyldiazoalcanes (**Figure 8**). Ma première contribution au projet a été de trouver la raison de l'obtention de tels rendements. Au cours des études menées, il a été découvert que les hydrazones dérivées d'aldéhydes aliphatiques se dégradent sur le support solide au fur et à mesure de la réaction. En effet, celles-ci semblent non seulement sensibles à l'argent réduit mais aussi au carbonate de potassium. De nombreux desséchants alternatifs ont donc été testés en utilisant l'hydrazone **17i** comme substrat modèle, mais aucun

d'eux n'a permis l'augmentation des rendements de façon significative, certains étant même néfastes à la réaction (**Tableau 24**). Ces observations corrént celles du groupe de Myers qui a utilisé des hydrazones silylées afin de pallier les problèmes de stabilité des hydrazones aliphatiques monosubstituées.¹⁹⁵

Tableau 24. Criblage de différents supports pour la réaction d'oxydation de l'hydrazone **17i**.

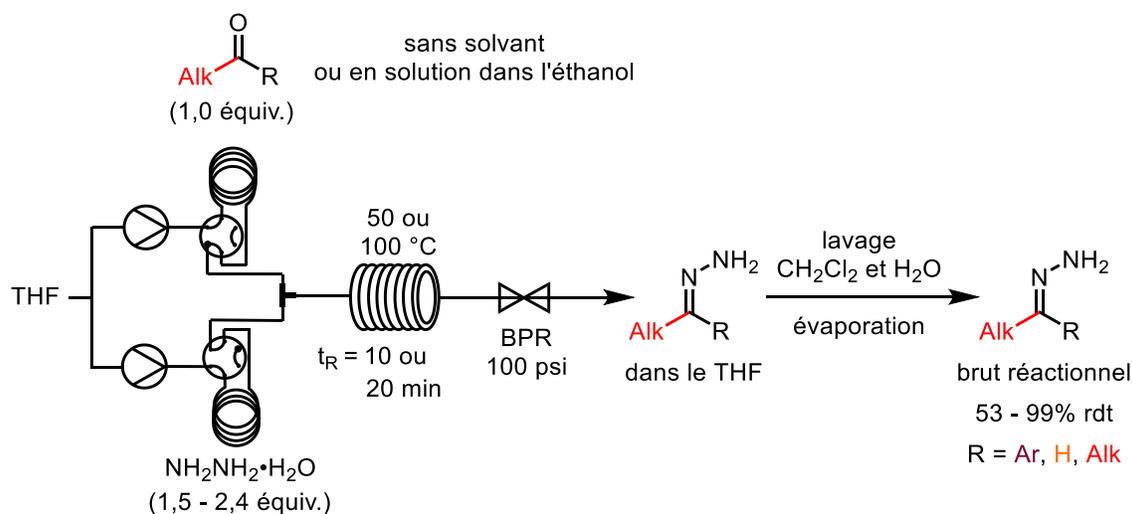


Entrée ^a	Desséchant	Agent de remplissage	18i (%) ^a	Commentaires
1	K ₂ CO ₃ (2,0 équiv.)	célite® (500 mg)	62%	Inhibition
2	tamis moléculaire 4 Å	-	0%	Inhibition
3	alumine basique	-	traces	Inhibition
4	silice	-	0%	Dégradation 16i
5	silice ^b	-	0%	Dégradation 16i
6	PS-Et ₃ N	-	52%	-
7	MgSO ₄ (7,6 équiv.)	-	0%	Inhibition
8	Na ₂ SO ₄ (12 équiv.)	-	56%	-
9	Na ₂ SO ₄ (2 équiv.)	célite® (500 mg)	40%	-

^aLes quantités de desséchant ont été ajustées afin d'obtenir le même volume de colonne que précédemment (1,7 mL). ^bRendements déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne). ^bPréalablement basifiée par passage d'une solution de Et₃N.

Ma plus importante contribution a cependant été le développement d'un système télescopé permettant la génération du composé diazoïque désiré directement à partir de son précurseur carbonylé. En effet, en parallèle du développement de la méthodologie d'oxydation d'hydrazones aliphatiques, Pauline Rullière a mis au point un processus de génération rapide et efficace des hydrazones libres en flux continu.¹⁹⁴ En effet, les méthodes développées pour leur synthèse en réacteur fermé requièrent en général des temps de réaction assez long ainsi que de gros excès d'hydrazine. La méthodologie développée en flux continu a permis la synthèse d'hydrazones monoalkylées, dialkylées et arylakylées avec de hauts rendements en des temps de réaction très courts (10 à 20 min) (**Schéma 80**). Pour ce faire, les composés carbonylés sont chargés dans une première boucle d'injection, sans solvant pour les liquides et dans l'éthanol pour les solides. La seconde boucle est chargée avec un léger excès d'hydrazine monohydrate (de 1,5 à 2,4 équivalents). Les contenus de ces deux boucles sont alors poussés dans le système avec du tétrahydrofurane, mélangés à l'aide d'un mélangeur en forme de T puis chauffés dans un réacteur à 50 °C pour les hydrazones monoalkylées et à 100 °C pour les autres.

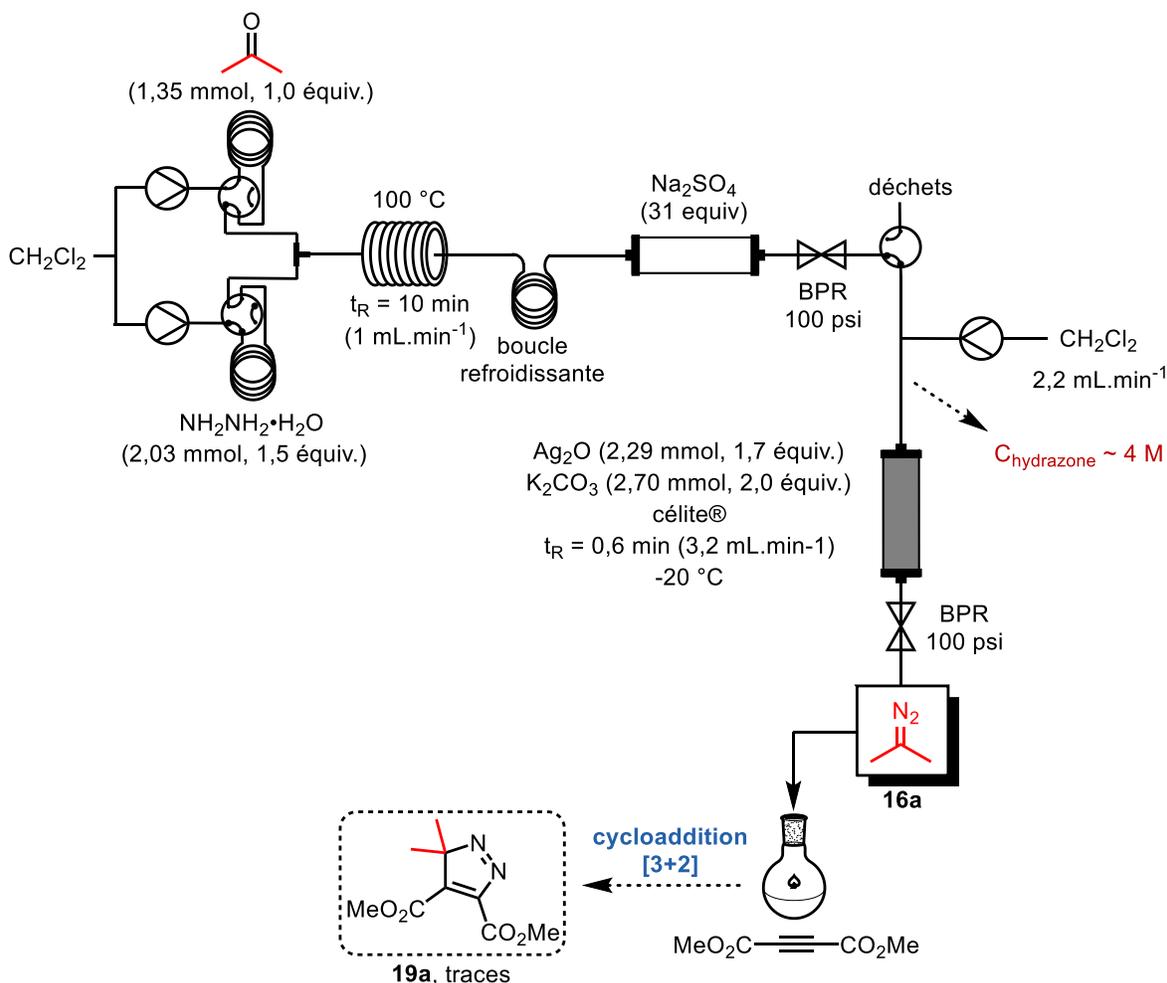
Schéma 80. Synthèse d'hydrazones en flux continu.¹⁹⁴



Les solutions d'hydrazones dans le tétrahydrofurane contaminées par l'excès d'hydrazine ainsi que par de l'eau sont alors récupérées à la fin du processus avant de procéder à leur extraction à la paillasse. Après évaporation du solvant, ces hydrazones ont été obtenues avec des rendements de moyens à excellents et peuvent être utilisées sans purification supplémentaire (**Schéma 80**).¹⁹⁴

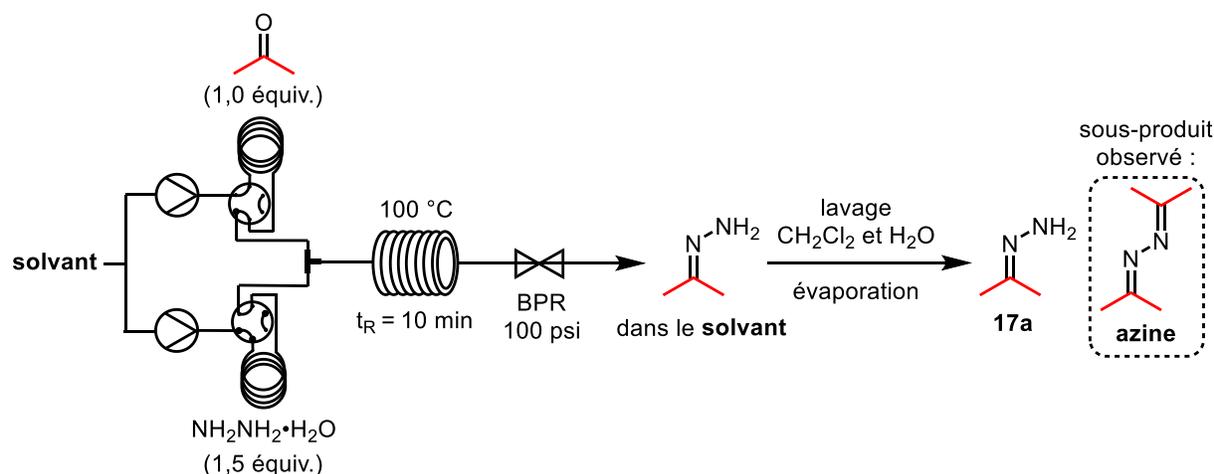
Les hydrazones aliphatiques ont cependant tendance à dimériser en azine lors de l'évaporation du solvant mais aussi lors de leur stockage, et ce même à froid. Pour ces raisons, nous voulions nous affranchir de l'isolation de ces précurseurs de diazoalcanes non-stabilisés. Nous avons donc décidé de compléter ce montage avec celui permettant la génération de composés diazoïques (**Schéma 79**). Le dichlorométhane a été choisi comme solvant pour les deux étapes car il avait été démontré par Pauline Rullière que la présence de tétrahydrofurane était incompatible avec l'étape de génération du composé diazoïque.¹⁹⁴ À la suite du montage utilisé pour la formation de l'hydrazone **17a**, une boucle de 100 cm a été ajoutée afin de rapidement refroidir le milieu réactionnel. Ensuite, celui-ci a été poussé à travers une colonne desséchante remplie d'un large excès de sodium sulfate Na_2SO_4 afin d'enlever l'eau générée durant l'étape de condensation. Une autre pompe injectant du dichlorométhane à un débit de 2,2

Schéma 81. Premier essai de télescopage des deux montages.



mL.min⁻¹ a été ajoutée dans le montage avant l'entrée de cette solution dans le réacteur à garnissage contenant 1,7 équivalent d'oxyde d'argent, 2,0 de carbonate de potassium ainsi que de la célite®. Ceci a en effet permis d'ajuster le débit à 2,8 mL.min⁻¹ ainsi que de diluer l'hydrazone générée pour la seconde étape. La solution obtenue en sortie de colonne a enfin été ajoutée à un excès d'éthynedicarboxylate de diméthyle afin de quantifier la quantité de 2-diazopropane **16a** générée avec ce processus (**Schéma 81**). Seules des traces de produit **19a** issu de la cycloaddition [3+2] ont cependant été obtenues. L'étape d'oxydation a en effet été très violente et accompagnée d'un important exotherme. En effet, la concentration de l'hydrazone à l'entrée de la colonne oxydante était d'environ 4 M au lieu des 0,1 M optimaux (**Schéma 79**), et ce malgré la dilution apportée par la seconde pompe. Lors de réactions contrôles, nous avons également remarqué que des réactions secondaires se produisaient lorsque le dichlorométhane était utilisé comme solvant porteur lors de la synthèse de l'hydrazone **17a**. Cette dernière a en effet été isolée avec un faible rendement de 45% dans ces conditions au lieu des 89% initiaux (**Tableau 25**).

Tableau 25. Essais de plusieurs solvants pour la formation de l'hydrazone **17a**.



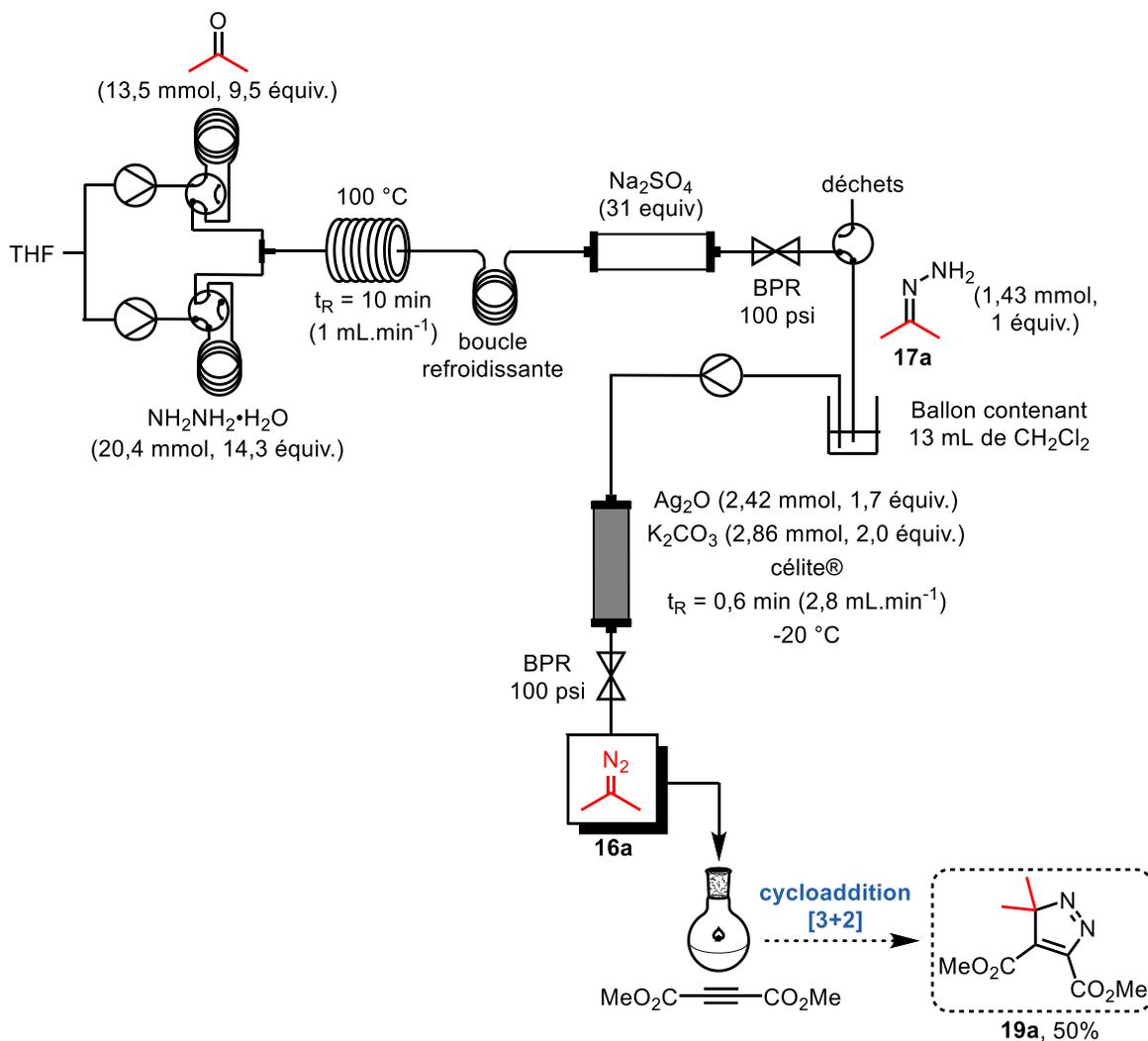
Entrée	Solvant	17a (%) ^a
1	THF	89% ^b
2	DCM	45%

^aRendements isolés. ^bEntrée réalisée par Pauline Rullière.

Dû aux incompatibilités en termes de solvants mais aussi de débits et de concentrations, nous avons décidé de développer un système interrompu. Ainsi, après la génération de l'hydrazone et le séchage du milieu réactionnel sur une colonne de sulfate de sodium, une valve deux voies a permis de récolter la quantité d'hydrazone désirée dans la bouteille de réactif de la pompe suivante. Il est à noter que cette collection s'est faite en haut de la courbe de diffusion afin d'éviter toute contamination avec du tétrahydrofurane. De plus, cette bouteille de collection contenait déjà 13 mL de dichlorométhane afin d'obtenir la dilution optimale de 0,1 M. La solution résultante a ensuite été pompée à travers le réacteur à garnissage contenant 1,7 équivalent d'oxyde d'argent, 2,0 équivalents de potassium carbonate ainsi que de la célite®. Avec ce processus, 50% du produit **19a** issu de la cycloaddition a été obtenu, signifiant qu'au moins une quantité similaire de 2-diazopropane **16a** a été générée à partir de l'acétone et sans isolation ni purification de l'hydrazone intermédiaire (**Schéma 82**).

Bien que le rendement obtenu soit très appréciable, deux inconvénients majeurs résident en l'utilisation de ce processus. Tout d'abord, l'hydrazone ne doit en aucun cas être contaminée par du tétrahydrofurane, expliquant la collection exclusive du haut de la courbe de diffusion. Ceci entraîne donc des pertes de matières non négligeables à cette étape (**Schéma 82**). De plus, le système doit être interrompu manuellement, réduisant les avantages liés à l'utilisation d'un système de flux continu automatisé. Enfin, un excès d'argent est nécessaire afin de neutraliser l'excès d'hydrazine provenant de la première étape.

Schéma 82. Montage du système télescopé interrompu.



5.2.3 Conclusion sur l'oxydation d'hydrazones libres par l'oxyde d'argent en flux continu

La première méthodologie permettant la production de solutions de composés diazoïques non-stabilisés dans le dichlorométhane ne comprenant aucune trace de métal, de base ou d'eau, a été développée. Ce procédé simple et sûr permet la synthèse de nombreux composés diazoïques avec des rendements bons à excellents non accessibles par des méthodologies conventionnelles. De plus, la solution est produite à la demande et est ajoutée directement à la réaction suivante désirée, permettant de s'affranchir des problèmes de sécurité mais aussi de

stabilité et donc de stockage de ces composés. Dû à son efficacité et à la pureté des solutions générées, ce processus ouvre la voie à de nombreuses applications utilisant les composés diazoïques aliphatiques. Un procédé télescopé interrompu a finalement été mis au point, permettant la synthèse du 2-diazopropane **16a** directement à partir de l'acétone et ce sans isolation de l'hydrazone intermédiaire.

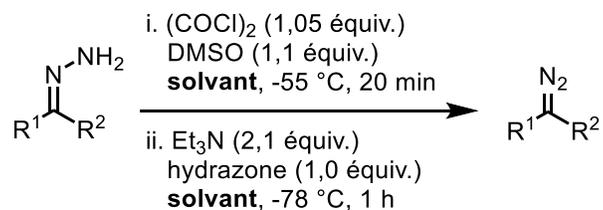
Bien qu'efficace, l'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'oxydant métallique non recyclable est requise dans ce processus. Afin de nous affranchir de ce type de réactif, nous avons envisagé de développer une méthodologie employant un oxydant organique pour la production de ces composés diazoïques non-stabilisés. La suite de ce chapitre sera consacrée à ces études.

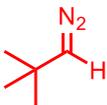
5.3 Utilisation d'oxydants organiques

5.3.1 État de l'art

La première oxydation d'hydrazones libres utilisant un oxydant organique a été décrite par le groupe de Brewer en 2007.¹⁹⁶ Le chlorure de diméthylchlorosulfonium, plus communément rencontré dans les réactions de Swern, a été employé en présence d'une base (**Tableau 26**). Cette méthodologie a permis la synthèse de composés diazoïques relativement purs en solution, le seul sous-produit non gazeux l'hydrochlorure de triéthylamine pouvant être enlevé par simple filtration. Cette méthodologie s'est avérée très efficace pour la synthèse de composés diazoïques semi-stabilisés,¹⁹⁶ mais leurs analogues non-stabilisés ont cependant été obtenus avec des rendements faibles à modérés (**Tableau 26**).¹⁹⁶

Tableau 26. Méthodologie développée par Brewer pour la synthèse de composés diazoïques via l'oxydation d'hydrazones libres par le diméthylchlorosulfonium.¹⁹⁶

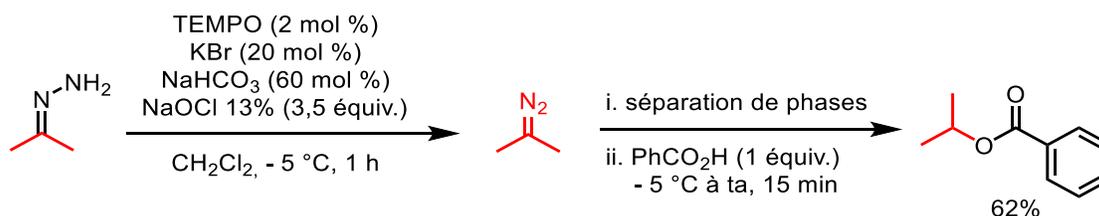


Entrée	Solvant	Composé diazoïque	Rendements
1	THF		5 - 42% ^a
2	DCM		4% ^b
3	THF		51% ^a
4	DCM		0% ^b

^aRendements basés sur la mesure du volume de N₂ dégagé après parachèvement acide. ^bRendements basés sur le produit d'estérification avec l'acide benzoïque.

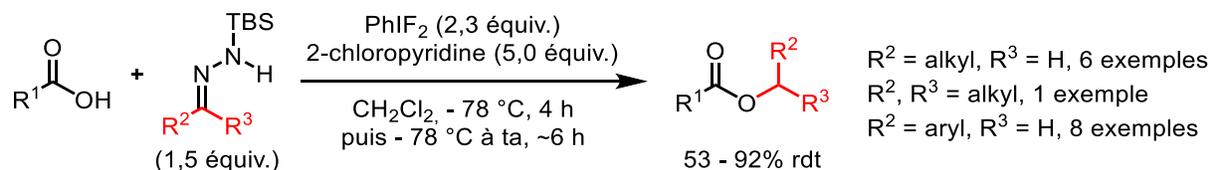
Une autre méthodologie a plus récemment été rapportée par le groupe de Cuevas-Yañes et implique l'utilisation d'hypochlorite de sodium comme oxydant et de TEMPO comme catalyseur.¹⁹⁷ Encore une fois, alors que les composés semi-stabilisés ont été obtenus avec des rendements bons à excellents, le 2-diazopropane a été synthétisé avec un rendement de 62% (quantifié à partir du produit d'estérification) (**Schéma 83**). Cette méthodologie est toutefois limitée et peu sûre, ces oxydations étant réalisées dans un milieu biphasique en présence d'oxydants forts et nécessitant donc une étape de séparation de phases (**Schéma 83**).¹⁹⁷

Schéma 83. Formation du 2-diazopropane via l'utilisation de l'hypochlorite de sodium et du TEMPO.¹⁹⁷



L'utilisation de réactifs d'iodes hypervalents comme agents oxydants d'hydrazones libres a commencé à être étudiée dans les années 1980.¹⁹⁸ Cependant, les premières études ont montré que les réactifs les plus communément utilisés tels que le diacétate d'iodobenzène $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ou le bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ ne permettent pas d'obtenir des solutions stables de composés diazoïques. En effet, ces derniers réagissent avec les contre-ions carboxylates et ce même en présence d'un large excès de base.¹⁹⁹ Afin de contourner ce problème, le groupe de Myers a utilisé le (difluoroiodo)benzène PhIF_2 permettant ainsi d'éviter la neutralisation du composé diazoïque généré.^{195b} Dans cette méthodologie, des hydrazones silylées ont cependant été utilisées. Il a en effet été supposé que les rendements médiocres généralement obtenus pour les composés diazoïques aliphatiques étaient dus à leur instabilité, mais aussi à celle des hydrazones de départ quand non protégées.¹⁹⁵ Les diazoalcanes générés avec cette méthodologie ont été directement consommés *in situ* dans des réactions d'estérifications (**Schéma 84**).^{195b} Bien que de bons rendements aient été obtenus pour tous les esters formés avec une large gamme de composés diazoïques semi- et non-stabilisés, cette procédure est très exigeante en terme de manipulations. En effet, le (difluoroiodo)benzène doit être préparé *in situ* via la réaction entre l'iodosylbenzène et une solution aqueuse d'acide fluorhydrique.²⁰⁰ Un large excès de 2-chloropyridine doit aussi être utilisé lors de l'oxydation, réduisant ainsi la quantité de réactions subséquentes pouvant être réalisées.

Schéma 84. Estérifications d'acides carboxyliques par des composés diazoïques semi- et non-stabilisés générés *in situ* via l'oxydation d'hydrazones silylées avec le (difluoroiodo)benzène.^{195b}

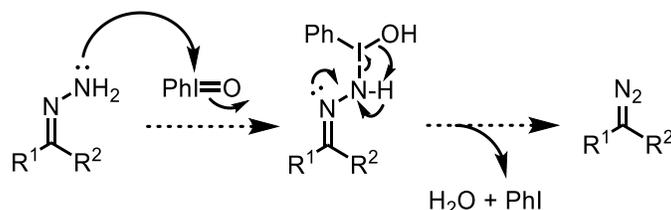


5.3.2 Utilisation de l'iodosylbenzène

Dans le but de développer une méthodologie simple et sans métal pour la préparation de composés diazoïques non-stabilisés, nous avons décidé de nous concentrer sur l'utilisation

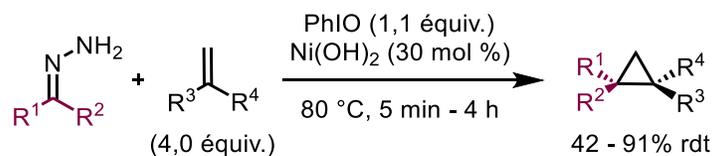
d'iodes hypervalent et nous sommes tournés vers l'iodosylbenzène PhIO. En effet, l'oxydation d'une hydrazone libre par ce dernier ne générerait que de l'eau et de l'iodobenzène comme sous-produits, inertes vis-à-vis du composé diazoïque synthétisé (**Schéma 85**). De plus, l'utilisation de cet oxydant facilement synthétisable à partir du diacétate d'iodobenzène²⁰¹ ne requerrait pas la présence de base, permettant son utilisation dans des conditions neutres.

Schéma 85. Oxydation d'une hydrazone libre avec de l'iodosylbenzène.



Après un survol de la littérature, nous avons découvert que cet oxydant a été récemment utilisé par le groupe de Cai pour la génération de composés diazoïques semi-stabilisés dérivés du diphenyldiazométhane à partir des hydrazones libres correspondantes.¹⁷³ Les diazoalcanes produits avec cette méthodologie ont été consommés *in situ* dans une réaction de cyclopropanation d'oléfines catalysée au nickel (**Schéma 86**). Les cyclopropanes ont été obtenus avec des rendements modérés à excellents en des temps de réaction très courts (**Schéma 86**). L'utilisation d'arylalkyl hydrazones a également été explorée, donnant des rendements modérés à bons pour les cyclopropanes correspondants, avec cependant des ratios diastéréomériques faibles.¹⁷³

Schéma 86. Génération de diphenyldiazométhanes en utilisant l'iodosylbenzène et application *in situ* en cyclopropanation catalysée au nickel.¹⁷³



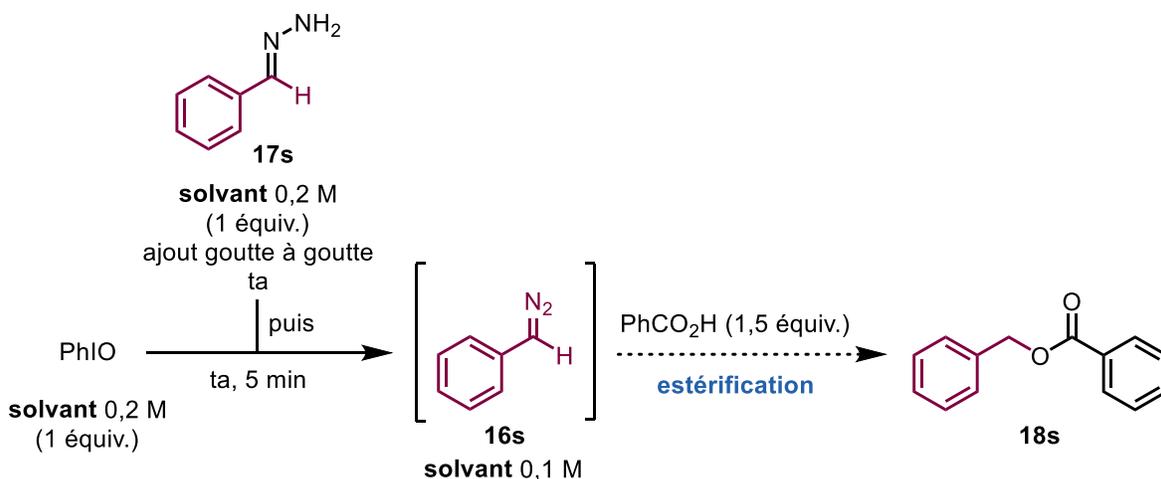
Alors que les composés diazoïques dérivés de la benzophénone générés et utilisés lors de ce processus sont connus pour être assez robustes (**Figure 8**), nous avons voulu produire des composés diazoïques non-stabilisés en utilisant cet oxydant organique. Il n'était cependant pas clair que l'iodosylbenzène soit un oxydant assez fort pour convertir les hydrazones aliphatiques en composés désirés. De plus et comme mentionné précédemment, les alkyldiazoalcanes ainsi

que leurs précurseurs non protégés ont des stabilités bien moindres que leurs analogues semi-stabilisés.

5.3.2.1 Essais préliminaires pour la formation du phényldiazométhane

Afin de mieux appréhender la réactivité de l'iodosylbenzène vis-à-vis des hydrazones, nos premiers essais se sont portés sur la synthèse du phényldiazométhane avant de nous concentrer sur les diazoalcanes aliphatiques. De plus, le groupe de Cai n'a pas synthétisé ce type de composé diazoïque monosubstitué lors de leurs essais. Le principal problème auquel nous avons été confrontés a été l'insolubilité de l'iodosylbenzène dans la plupart des solvants organiques. En effet, ce polymère est seulement partiellement soluble dans le méthanol, formant $\text{PhI}(\text{OMe})_2$ par échanges de ligand. Nous avons donc dans un premier temps réalisé deux essais : un dans le méthanol et un dans le dichlorométhane, qui s'avère souvent optimal pour la synthèse de composés diazoïques. En ajoutant goutte à goutte une solution d'un équivalent de l'hydrazone dérivée du benzaldéhyde à l'iodosylbenzène en solution/suspension à température ambiante, nous avons observés l'apparition de la couleur rouge/orangée caractéristique du phényldiazométhane **16s** dans les deux cas. À l'inverse du dichlorométhane, le méthanol n'a pas permis l'obtention d'une solution stable de ce composé diazoïque, une rapide décoloration du milieu réactionnel ainsi qu'un dégagement gazeux ayant été observés (**Tableau 27**, Entrée 1). Après 5 minutes de réaction et une neutralisation avec de l'acide benzoïque, 72% de l'ester **18s** ont été obtenus lorsque la réaction a été effectuée dans le dichlorométhane, signifiant qu'une quantité au moins égale de phényldiazométhane **16s** a été produite (**Tableau 27**, Entrée 2). Laisser la réaction d'oxydo-réduction agiter 10 minutes au lieu des 5 initiales s'est avéré bénéfique, 86% de l'ester **18s** ayant été obtenus après parachèvement (**Tableau 27**, Entrée 3). Il est intéressant de noter que malgré l'insolubilité de l'iodosylbenzène dans le dichlorométhane, la suspension (**Figure 17**, étape 1) se solubilise au fur et à mesure de l'ajout de l'hydrazone (**Figure 17**, étape 2 et 3).

Tableau 27. Premiers tests effectués pour la génération du phényldiazométhane en utilisant l'iodosylbenzène.



Entrée	Solvant	Observations	18s (%) ^a
1	MeOH	Dégradation du phényldiazométhane 16s	-
2	CH ₂ Cl ₂	Solution stable de composé diazoïque	72%
3 ^b	CH ₂ Cl ₂	Solution stable de composé diazoïque	86%

^aRendements déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne).

^bNeutralisation après 10 minutes au lieu de 5.

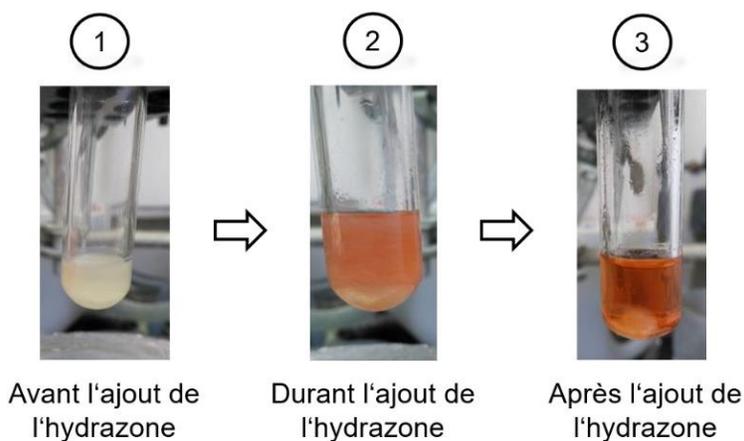
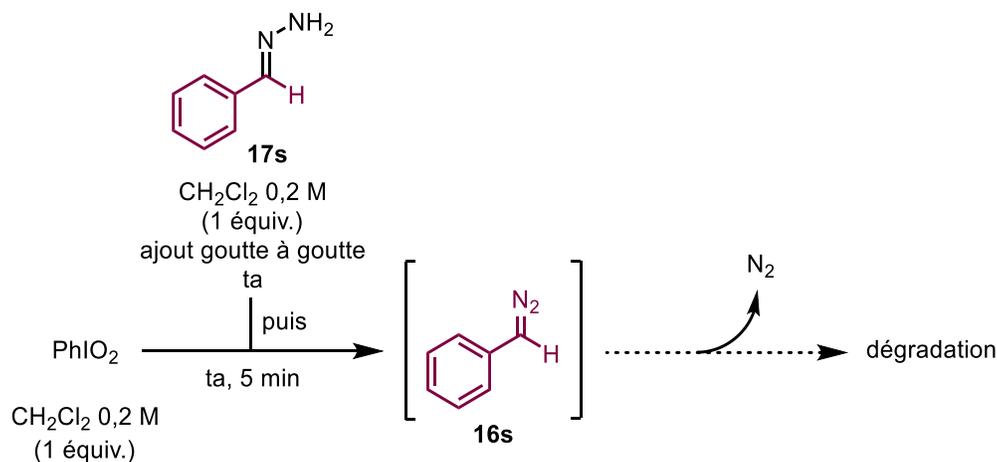


Figure 17. Photographies représentant la solubilisation de l'iodosylbenzène au fur et à mesure de l'ajout de la solution d'hydrazone.

5.3.2.2 Expériences qualitatives réalisées avec d'autres réactifs d'iode hypervalent

Nous avons ensuite testé d'autres réactifs d'iode hypervalent possédant des états d'oxydation supérieurs. Nous avons effectivement pensé qu'en utilisant un iode (V) au lieu d'un iode (III), nous n'aurions besoin que d'un demi équivalent d'oxydant afin de générer un équivalent de composé diazoïque. L'oxydation d'un demi équivalent d'hydrazone produirait en effet un iode (III), pouvant de nouveau oxyder le demi équivalent restant. Nous avons donc testé l'iodoxybenzène PhIO_2 dans les mêmes conditions (**Schéma 87**). Alors qu'une couleur rouge caractéristique du phényldiazométhane apparaissait à chaque goutte additionnée, une rapide décoloration du milieu réactionnel ainsi qu'un dégagement gazeux ont été observés. Bien que l'hydrazone semblait s'oxyder dans ces conditions, le composé diazoïque généré s'est avéré instable dans le milieu réactionnel. Une explication possible à ceci est que cette espèce nucléophile réagirait avec le centre très électrophile de l'iode (V) initialement présent en grande quantité.

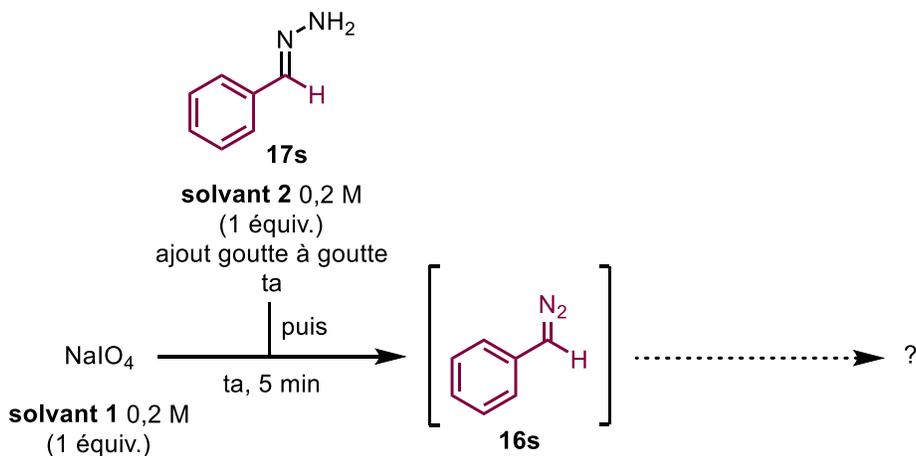
Schéma 87. Essai d'un iode hypervalent (V) pour la synthèse du phényldiazométhane **16s**.



Un iode hypervalent avec un état d'oxydation encore supérieur a aussi été testé avec l'utilisation du périodate de sodium (iode VII). Quand mis en réaction dans les mêmes conditions, aucune solubilisation n'a été observée et aucune couleur rouge n'est apparue durant l'ajout de l'hydrazone (**Tableau 28**, Entrée 1). L'utilisation d'eau comme cosolvant a permis la solubilisation du sel dans le milieu biphasique ainsi que la génération lente du produit désiré, détectée par la couleur rosâtre de la phase organique (**Tableau 28**, Entrée 2) (**Figure 18**). L'ajout

d'un catalyseur de transfert de phase comme l'iodure de tétrabutylammonium à ce système n'a mené à aucune amélioration visible (**Tableau 28**, Entrée 3). Enfin, utiliser un mélange miscible acétonitrile/eau 7:1 a permis la solubilisation totale du milieu réactionnel ainsi qu'une oxydation rapide de l'hydrazone (**Tableau 28**, Entrée 4). Le composé diazoïque n'était cependant pas stable dans ces conditions, la couleur rouge caractéristique étant éphémère.

Tableau 28. Essai d'un iode hypervalent (VII) pour la synthèse du phényldiazométhane.



Entrée	Solvant 1	Solvant 2	Additif	Observations
1	CH ₂ Cl ₂	CH ₂ Cl ₂	-	Pas de formation de 16s
2	CH ₂ Cl ₂ :H ₂ O (7:1)	CH ₂ Cl ₂	-	Génération lente de 16s
3	CH ₂ Cl ₂ :H ₂ O (7:1)	CH ₂ Cl ₂	<i>n</i> -Bu ₄ I cat.	Génération lente de 16s
4	MeCN:H ₂ O (7:1)	MeCN	-	Formation et dégradation rapide de 16s



Solution biphasique CH₂Cl₂/H₂O:
 - phase organique :
 hydrazone + composé diazoïque
 - phase aqueuse : NaIO₄

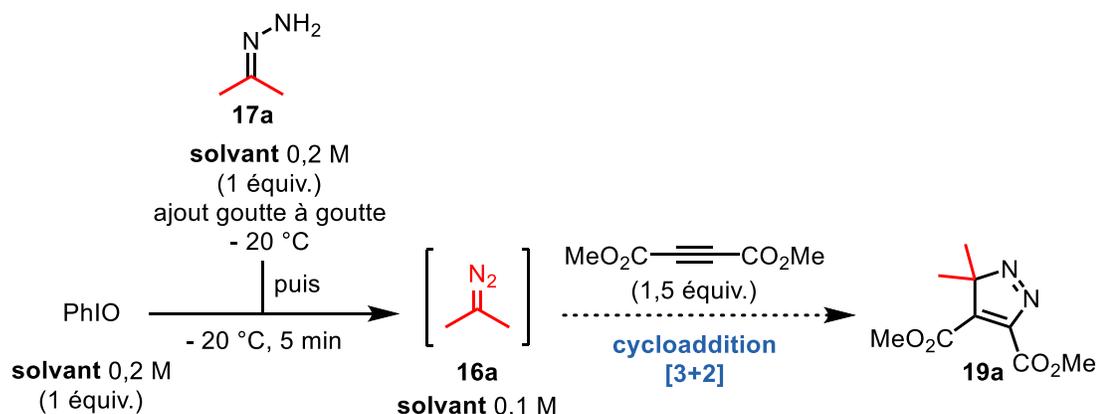
Figure 18. Photographie de la réaction effectuée dans l'entrée 2 du **Tableau 28**.

L'utilisation de réactifs d'iode hypervalent d'états d'oxydations (V) ou (VII) n'a donc pas permis la génération d'une solution stable du composé diazoïque. Un réactif d'iode (III) semble donc idéal. Nous avons alors tenté de synthétiser différents dérivés de l'iodosylbenzène potentiellement solubles dans les solvants organiques. Pour ce faire, la stratégie généralement employée est la substitution de la position 2 par un groupement chélatant tels qu'un nitro ou une sulfone.²⁰² En effet, les interactions intramoléculaires iode-oxygène viennent alors bloquer la formation du polymère. Ces synthèses se sont cependant avérées compliquées et les produits obtenus étaient peu stables. En conséquence, l'iodosylbenzène facilement synthétisable et stockable fut conservé pour la suite de cette étude.

5.3.2.3 Application à la synthèse de composés diazoïques non-stabilisés

Une fois le réactif optimal choisi et sa réactivité comprise, nous nous sommes tournés vers le cœur de ce projet : l'oxydation d'hydrazones libres aliphatiques. Ainsi, nous avons appliqué les conditions précédemment décrites à la synthèse du 2-diazopropane **16a**. En raison de la stabilité moindre de celui-ci cependant, la réaction fut effectuée à -20 °C. Une couleur rose vive est apparue à chaque goutte additionnée, traduisant la formation du composé **16a**. Un excès d'éthynedicarboxylate de diméthyle a alors été ajouté 5 minutes après la fin de l'addition de l'hydrazone, et 69% du produit **19a** issu de la cycloaddition [3+2] ont été obtenus après parachèvement (**Tableau 29**, Entrée 1). Augmenter ce délai à 10 minutes n'a dans ce cas pas engendré une variation significative du rendement, 64% du composé **19a** ayant été observés par RMN ¹H (**Tableau 29**, Entrée 2).

Tableau 29. Premiers tests effectués pour la génération du 2-diazopropane en utilisant l'iodosylbenzène.



Entrée	Solvant	Observations	19a (%) ^a
1	CH ₂ Cl ₂	Solution stable de composé diazoïque	69%
2 ^b	CH ₂ Cl ₂	Solution stable de composé diazoïque	64%

^aRendements déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne).

^bNeutralisation après 10 minutes au lieu de 5.

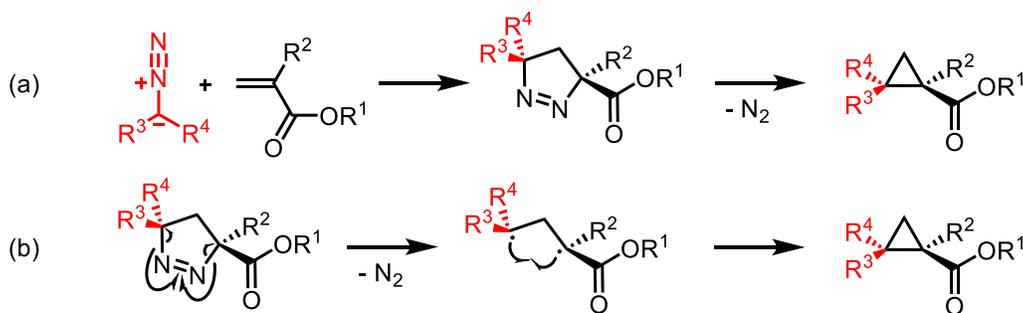
Ce processus étant prometteur et offrant un accès simple et sûr à des diazoalcanes non-stabilisés en réacteur fermé, nous avons décidé de l'utiliser pour le développement d'une réaction de cycloaddition [3+2] d'accepteurs de Michael en un pot en employant différentes hydrazones aliphatiques non protégées.¹⁸⁶ Une optimisation plus approfondie a alors été réalisée et est décrite dans la suite de ce chapitre.

5.4 Développement d'une réaction de cycloaddition [3+2] avec des accepteurs de Michael pour la synthèse de cyclopropanes

5.4.1 Optimisation de la réaction

Les composés diazoïques aliphatiques ont une nucléophilie prononcée (**Figure 8**) et s'avèrent donc être de puissants réactifs pour la synthèse de cyclopropanes hautement substitués via des fermetures de cycles initiées par une addition de Michael (**Schéma 14**, équation b). Au contraire de la réaction de Corey-Chaykovsky,⁶¹ ces réactions de cycloaddition avec des composés diazoïques passent par un intermédiaire de type pyrazoline qui, de manière spontanée ou induite par photolyse, formera le cyclopropane désiré par contraction de cycle et départ d'une molécule d'azote (**Schéma 88**, équation a). Le mécanisme de cette dernière étape est de type radicalaire (**Schéma 88**, équation b), pouvant mener à la formation d'un mélange de diastéréoisomères dans le cas où le composé diazoïque utilisé est asymétrique.²⁰³

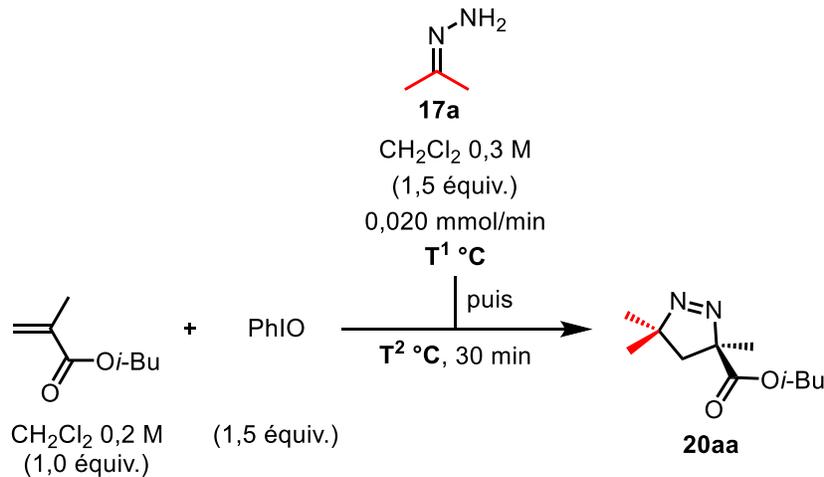
Schéma 88. Réaction de cycloaddition [3+2] d'un composé diazoïque avec un accepteur de Michael (équation a) et mécanisme de l'étape de contraction de cycle (équation b).²⁰³



Comme énoncé dans l'introduction, les *gem*-diméthyl cyclopropanes sont des motifs connus pour moduler de nombreuses propriétés biologiques des molécules dans lesquelles ils sont inclus.^{9,204} Ainsi, nous avons commencé notre optimisation en utilisant la diméthyl hydrazone **17a** pour la génération et la cycloaddition du 2-diazopropane **16a**. Dans notre premier essai, 1,5 équivalent de l'hydrazone **17a** en solution dans le dichlorométhane a été ajouté à un débit de 0,020 mmol.min⁻¹ (grâce à l'utilisation d'un pousse seringue) à une suspension de 1,5 équivalent d'iodosylbenzène et de 1,0 équivalent de méthacrylate d'isobutyle refroidie à -20 °C (**Tableau 30**). Le composé diazoïque est ainsi généré au cours du temps et consommé

directement dans la réaction suivante, limitant grandement les risques associés à l'utilisation de ces composés très instables. À cette température, l'apparition de la couleur rosée caractéristique du 2-diazopropane a été observée, suivie de sa rapide disparition. Une fois l'addition terminée, le milieu réactionnel a été laissé remonter à température ambiante et agité pendant 30 minutes. 91% de la 1-pyrazoline **20aa** ont été observés par RMN ¹H après parachèvement (**Tableau 30**, Entrée 1), signifiant que la contraction de cycle pour la formation du cyclopropane *gem*-diméthylé correspondant n'est pas spontanée dans ces conditions. Lorsque l'addition de l'hydrazone a été réalisée à température ambiante, un résultat similaire a été obtenu : la 1-pyrazoline **20aa** a été isolée avec un rendement 87% (**Tableau 30**, Entrée 2).

Tableau 30. Réaction de cycloaddition [3+2] : optimisation de la température.

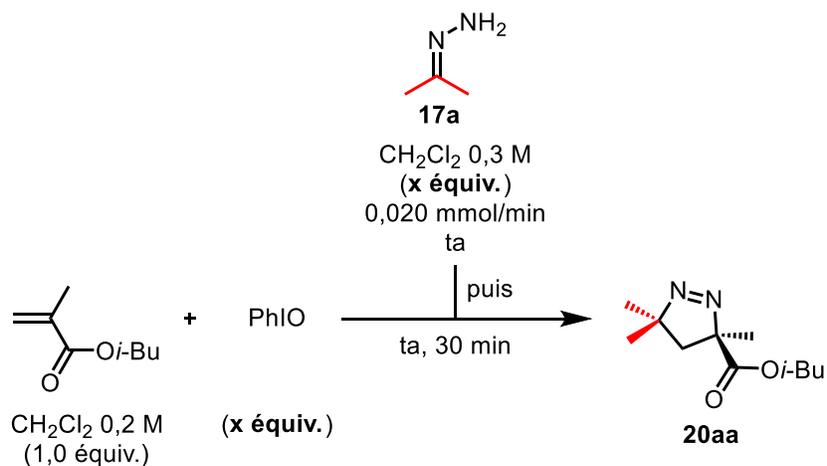


Entrée	T ¹ °C	T ² °C	20aa (%)
1	- 20 °C	- 20 °C à ta	91% ^a
2	ta	ta	87. ^b

quant. = rendement quantitatif. ^aRendements déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne). ^bRendement isolé.

Diminuer les équivalents d'hydrazone et d'iodosylbenzène à 1,1 au lieu de 1,5 a eu un impact négatif, seuls 53% de la 1-pyrazoline **20aa** ayant été obtenus (**Tableau 31**, Entrée 2).

Tableau 31. Réaction de cycloaddition [3+2] : essais de diminution des équivalents de réactifs.



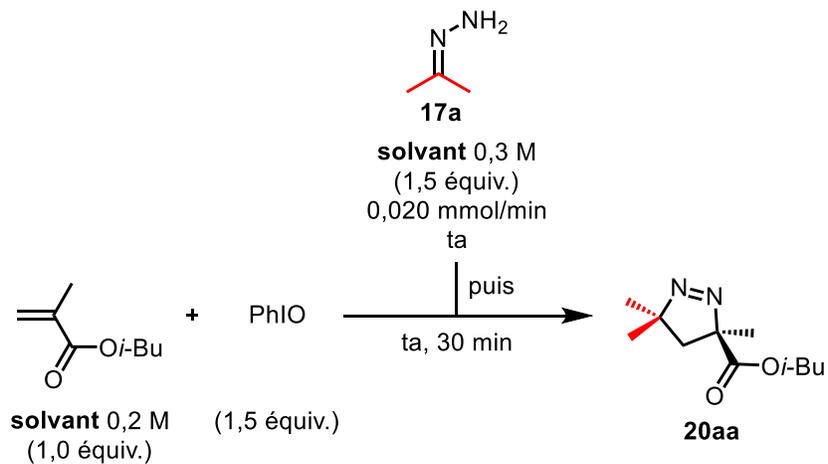
Entrée	x équiv.	20aa (%)
1	1,5 équiv.	87. ^b
2	1,0 équiv.	53% ^a

quant. = rendement quantitatif. ^aRendements déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne).

^bRendement isolé.

Pour finir, des solvants plus verts ont été criblés.²⁰⁵ La 1-pyrazoline **20aa** a également été isolée avec un rendement de 87% lorsque la réaction a été effectuée dans l'acétate d'éthyle (**Tableau 32**, Entrée 2). Bien qu'un faible rendement de 17% ait été obtenu, il est intéressant de remarquer que cette réaction fonctionne également dans l'eau sous une atmosphère non inerte (**Tableau 32**, Entrée 3). Nous avons donc testé la réaction à l'air libre dans de l'acétate d'éthyle non séché. La 1-pyrazoline **20aa** a été isolée avec un rendement plus faible mais toujours satisfaisant de 70% (**Tableau 32**, Entrée 4). Cette méthodologie semble donc relativement robuste en ce qui concerne la nature et la pureté du solvant organique utilisé.

Tableau 32. Réaction de cycloaddition [3+2] : tests de différents solvants.



Entr\u00e9e	Solvant	20aa (%)
1	CH ₂ Cl ₂	87% ^b
2	AcOEt	87% ^b
3	H ₂ O	17% ^a
4 ^c	AcOEt	70% ^b

quant. = rendement quantitatif. ^aRendements d\u00e9termin\u00e9s par RMN ¹H (Ph₃CH utilis\u00e9 comme standard interne). ^bRendements isol\u00e9s. ^cLa r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e dans l'ac\u00e9tate d'\u00e9thyle de la pissette \u00e0 l'air.

5.4.2 \u00c9tude de l'\u00e9tendue r\u00e9actionnelle

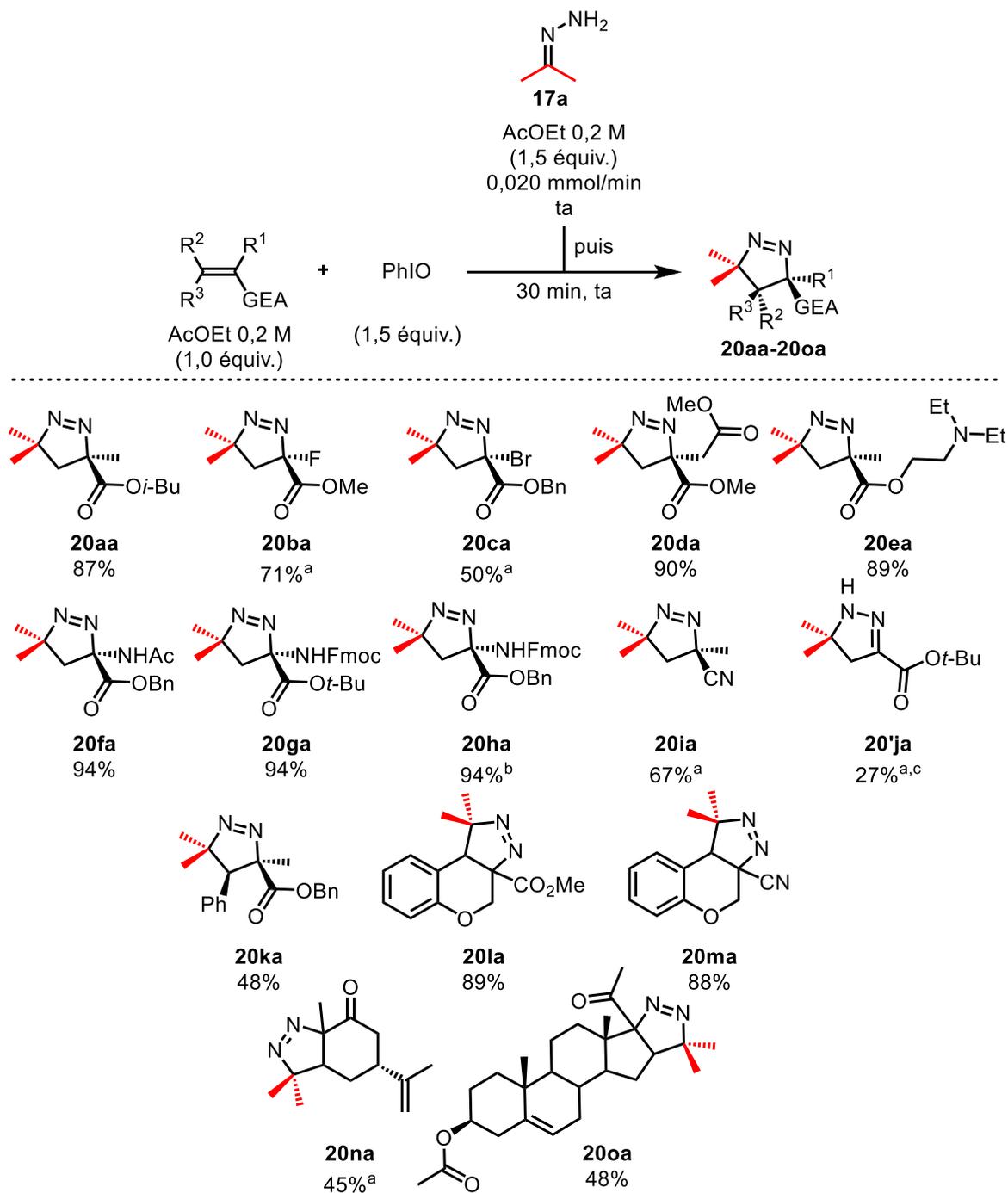
Ayant en main des conditions permettant de r\u00e9aliser des r\u00e9actions de cycloaddition [3+2] avec des accepteurs de Michael \u00e0 partir de compos\u00e9s diazo\u00efques non-stabilis\u00e9s g\u00e9n\u00e9r\u00e9s *in situ*, nous avons explor\u00e9 l'\u00e9tendue r\u00e9actionnelle de cette r\u00e9action. Nous avons tout d'abord vari\u00e9 les accepteurs de Michael afin de potentiellement acc\u00e9der \u00e0 une large gamme de *gem*-dim\u00e9thyl cyclopropanes. Ces r\u00e9actions ont \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9es sous atmosph\u00e8re d'argon dans de l'ac\u00e9tate d'\u00e9thyle pr\u00e9alablement distill\u00e9 dans le but d'obtenir des rendements optimaux pour chaque entr\u00e9e.

5.4.2.1 Variation des accepteurs de Michael

Alors que l'utilisation du méthacrylate d'isobutyle a permis l'obtention de la 1-pyrazoline **20aa** avec un rendement de 87%, l'emploi du 2-fluoroacrylate de méthyle a permis d'isoler la 1-pyrazoline **20ba** avec un rendement de 71% (**Schéma 89**). Son analogue bromé **20ca** a quant à lui été obtenu avec un rendement plus modeste de 50% (**Schéma 89**), certainement à cause de la propension de l'alcène de départ à polymériser. Il est à noter que ces deux dernières réactions ont été effectuées dans le dichlorométhane car les produits synthétisés se sont avérés volatils. La présence d'une position énolisable sur l'alcène de départ ne porte pas préjudice à la réaction, la 1-pyrazoline **20da** ayant été isolée avec un rendement de 90% (**Schéma 89**). Des amines tertiaires ainsi que des amides secondaires sont également des fonctionnalités tolérées par la réaction, le composé **20ea** et les dérivés d'aminoacides **20fa**, **20ga** et **20ha** ayant été isolés avec des rendements avoisinant les 90% (**Schéma 89**). Il est à noter que le composé **20ha** a ici été synthétisé sur une échelle de 2,8 mmol, soit 7 fois celle utilisée pour l'optimisation et l'étendue réactionnelle. En effet, le cyclopropane correspondant était d'intérêt pour le groupe du Professeur Lubell et cette méthodologie a permis de lui en fournir une grande quantité. Changer le groupement électroattracteur pour une fonction nitrile ne nuit pas non plus à la réaction, le composé **20ia** ayant été isolé avec un rendement de 67% (**Schéma 89**).

Nos prochaines entrées ont été réalisées sur des substrats plus encombrés portant un groupement en position 3 (**Schéma 89**). La réaction procède avec un rendement modéré lorsque le 2-méthylcinnamate de benzyle est utilisé, la 1-pyrazoline **20ka** ayant été isolée avec un rendement de 48% (**Schéma 89**). L'utilisation d'un système plus contraint tel qu'un dérivé de coumarine a permis d'isoler la 1-pyrazoline **20la** avec un rendement de 89% (**Schéma 89**). Encore une fois, remplacer la fonctionnalité ester par un groupement nitrile n'a pas eu d'effet sur le résultat de la réaction (**Schéma 89**, composé **20ma**). Avec des cétones comme groupements électroattracteurs cependant, les composés désirés ont été obtenus avec des rendements avoisinants les 50% (**Schéma 89**, composés **20na** et **20oa**). Ces entrées démontrent la chimiosélectivité de la réaction de cycloaddition vis-à-vis des alcènes non conjugués, la balance massique ayant été seulement constituée d'alcène de départ.

Schéma 89. Étendue réactionnelle de la réaction de cycloaddition [3+2] : variation des alcènes.



GEA = groupement électroattracteur. quant. = rendement quantitatif. Les réactions ont été réalisées sur une échelle de 0,4 mmol. Rendements isolés, sauf si précision contraire. ^aRéactions réalisées dans le DCM. ^bRéaction réalisée dans le DCM sur une échelle de 2,8 mmol. ^cRendements déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne).

Enfin, quand la réaction a été réalisée sur un alcène monosubstitué tel que le *tert*-butyl acrylate, seuls 27% de la 2-pyrazoline **20'ja** ont été observés par RMN ¹H malgré la consommation complète du produit de départ (**Schéma 89**).

5.4.2.2 Variation des hydrazones

Alors que cette réaction est compatible avec de nombreux accepteurs de Michael, il était ensuite important de vérifier qu'une large gamme de précurseurs de composés diazoïques soit efficacement généré et converti. Un des atouts de cette méthodologie serait la génération d'une multitude de composés diazoïques peu stables ainsi que leur cycloaddition en un pot sans devoir s'inquiéter de leur accumulation ni de leur dégradation. Deux substrats modèles ont été choisis : le méthacrylate d'isobutyle ainsi que le 2-acétamidoacrylate de benzyle, ce dernier permettant la synthèse potentielle de cyclopropyl amino acides non naturels (**Schéma 90**).

Des hydrazones menant à la formation de composés diazoïques symétriques ont tout d'abord été testés. La substitution de l'hydrazone **17a** dérivée de l'acétone par des groupements phényles n'a eu pas d'impact significatif sur la réaction, la 1-pyrazoline **20fb** ayant été isolée avec un rendement de 90% (**Schéma 90**). Une multitude de composés spiro ont ensuite été synthétisés. Le dérivé diazaspiro[3,4]oct-5-ène **20ac** a été isolé avec un rendement modéré de 62% (**Schéma 90**), alors que les composés diazaspiro[4.4]non-1-ène, diazaspiro[4.5]dec-1-ène et diazaspiro[4.6]undec-1-ène ont été obtenus avec des rendements avoisinant les 90% (**Schéma 90**, composés **20ad**, **20fe**, **20aj**). Les substitutions sur les hydrazones dérivées de cyclohexanones n'ont également pas affecté l'efficacité de la réaction, les 1-pyrazolines **20ff** et **20ag** ayant été isolées avec rendements supérieurs à 80% (**Schéma 90**). Les hydrazones dérivées d'hétérocycles sont également bien tolérées par la réaction, les composés **20fh** et **20ai** ayant isolés avec de très bons rendements (**Schéma 90**). De manière intéressante, l'utilisation de la cyclooctyl hydrazone a permis l'obtention du cyclopropane **21fk** avec un rendement de 62% (**Schéma 90**) et ce, de manière spontanée dans les conditions réactionnelles. Ce rendement modéré est probablement dû à la très haute instabilité du composé diazoïque correspondant.²⁰⁶

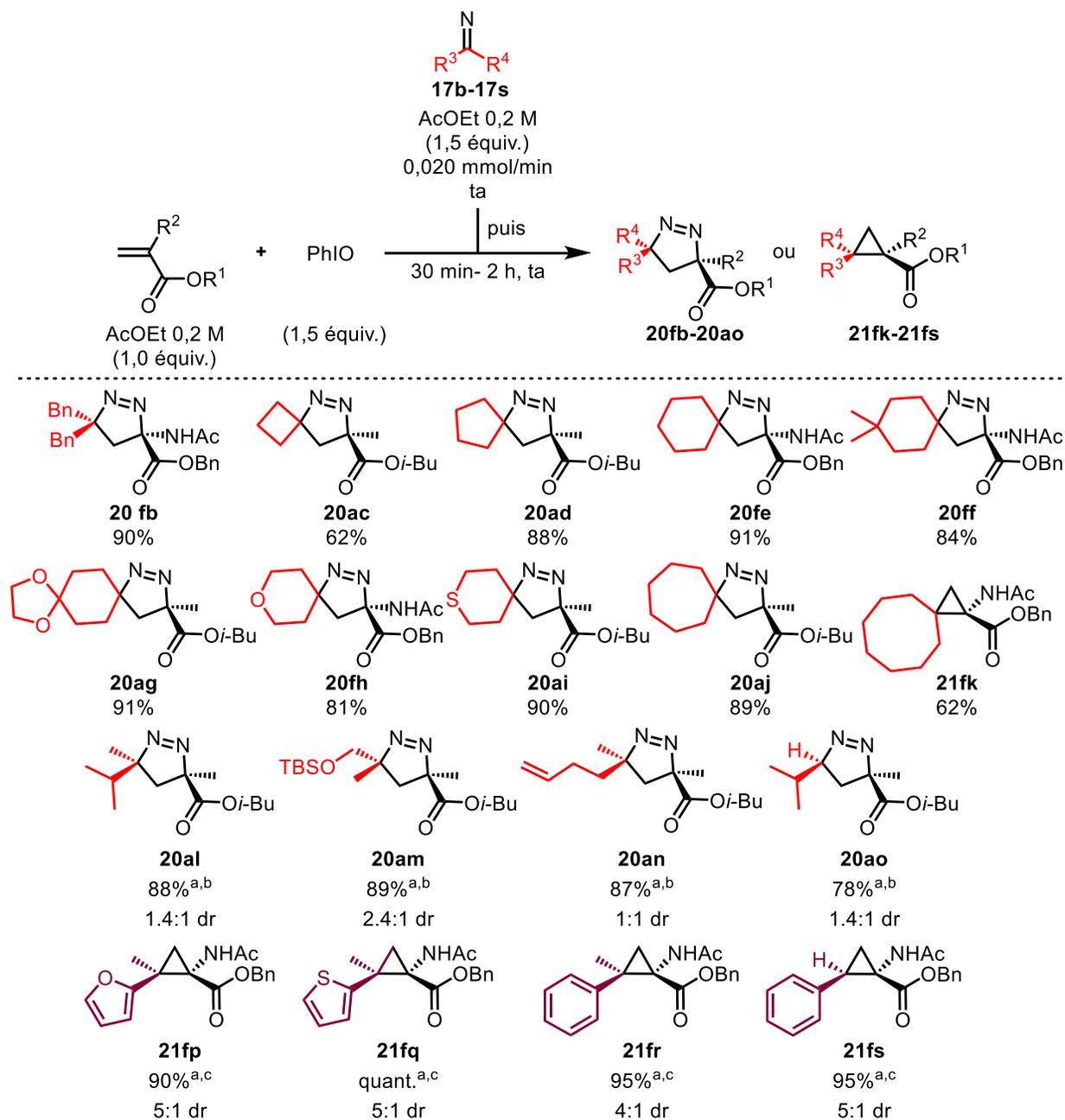
Des hydrazones asymétriques ont par la suite été utilisées. Les produits issus des réactions de cycloaddition correspondantes ont été obtenus avec d'excellents rendements malgré de faibles diastéréosélectivités (**Schéma 90**, composés **20al**, **20am**, **20an**). Les composés **20am** et **20an**

montrent cependant que des diazoalcanes portant des fonctionnalités dérivatisables comme un alcool protégé (**Schéma 90**, composé **20am**) ou un alcène terminal (**Schéma 90**, composé **20an**) sont bien tolérés par la réaction.

L'utilisation de l'hydrazone dérivée du 2-méthylpropanal a quant à elle permis l'isolation du composé **20ao** avec un rendement de 78% (**Schéma 90**). Il est intéressant de noter que des hydrazones monoalkylées sont ici oxydées de manière efficace, contrairement à la méthodologie en flux continu décrite précédemment (**Schéma 79**).

Dans le but de montrer la polyvalence de cette méthodologie, nous avons également testé la génération et l'utilisation de composés diazoïques plus stables tels que des (hétéro)arylkyl et des aryldiazométhanes. Les cyclopropanes correspondants ont été obtenus de manière spontanée dans les conditions réactionnelles avec des rendements excellents mais présentant cependant des diastéréosélectivités modérées (**Schéma 90**, composés **21fp**, **21fq**, **21fr**, **21fs**).

Schéma 90. Étendue réactionnelle de la réaction de cycloaddition [3+2] : variation des hydrazones.



quant. = rendement quantitatif. Les réactions ont été réalisées sur une échelle de 0,4 mmol.
^aLe diastéréoisomère majoritaire est représenté. ^bRendements isolés des deux diastéréoisomères combinés. Le ratio diastéréomérique a été déterminé par RMN ¹H sur le mélange isolé. ^cRendements combinés des deux diastéréoisomères. Le ratio diastéréomérique a été déterminé selon le rendement isolé de chaque diastéréoisomère.

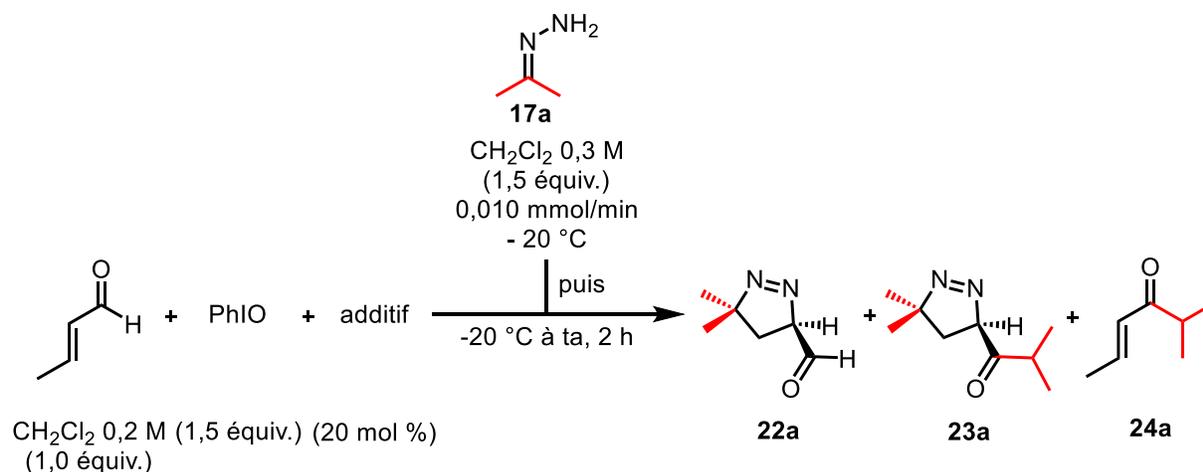
5.4.3 Efforts réalisés dans le but de développer une méthodologie énantiosélective

Cette réaction permet de synthétiser une multitude de composés racémiques. Certains motifs chiraux ont pu cependant être générés lorsque la réaction de cycloaddition a été réalisée sur des substrats énantioenrichis (**Schéma 89**, composés **20oa** et **20pa**). Cependant, nous voulions développer une méthodologie énantiosélective à partir de substrats achiraux. Nous nous sommes alors tournés vers l'utilisation d'un organocatalyseur. En effet et comme décrit dans l'introduction, McMillan a utilisé des dérivés de proline chirales afin de générer des cyclopropanes énantioenrichis à partir d'aldéhydes α,β -insaturés via une organocatalyse de type iminium/énamine (**Schéma 19**).⁷⁴

Nous avons donc décidé d'appliquer cette stratégie à la réaction de cycloaddition de composés diazoïques non-stabilisés. L'hydrazone **17a** a été lentement ajoutée à -20 °C à une suspension composée de 1,5 équivalent d'iodosylbenzène, 1,0 équivalent de crotonaldéhyde ainsi que 20 mol % de L-proline dans le dichlorométhane, puis la réaction a été réchauffée à température ambiante (**Tableau 33**, Entrée 1). Alors que 26% du produit **22a** résultant de la réaction de cycloaddition ont été obtenus après 2 heures de réaction, c'est sans grande surprise que nous avons remarqué que le produit **24a** résultant d'une insertion C-H sur l'aldéhyde de départ a également été formé (**Tableau 33**, Entrée 1). Ces réactions ont en effet été décrites auparavant par le groupe de Ley.^{185,187b} Il est intéressant de remarquer que le produit majoritaire **23a** obtenu avec un rendement de 55% résulte quant à lui de la réaction de cycloaddition et de l'insertion C-H sur l'aldéhyde de départ (**Tableau 33**, Entrée 1). Une réaction contrôle sans proline a ensuite été réalisée afin de vérifier son rôle dans l'obtention de ces trois produits (**Tableau 33**, Entrée 2). Alors que tous trois furent également obtenus, 24% de l'aldéhyde de départ ont été récupérés en fin de réaction. En comparant les quantités totales de composé diazoïque utilisées pour former chacun des produits dans les deux entrées, il est intéressant de remarquer que dans la première toute l'hydrazone a été convertie et tout le composé diazoïque généré a été consommé (0,26 équivalent pour la formation du composé **22a**, 1,1 équivalent pour le composé **23a**, et 0,19 équivalent pour le composé **24a** selon les rendements observés; soit 1,55 équivalent au total) (**Tableau 33**, Entrée 1). Dans la seconde cependant, seul 1,15 équivalent d'hydrazone de départ a été efficacement utilisée (**Tableau 33**, Entrée 2). Ces

résultats montrent que la proline joue un rôle positif, accélérant les réactions impliquant le composé diazoïque et réduisant ainsi sa perte. Nous pouvons en effet supposer que la génération du composé diazoïque a été aussi efficace dans cette réaction contrôle en raison de l'absence d'iodosylbenzène en fin de réaction. Afin de vérifier si la proline a permis une meilleure sélectivité vis-à-vis de la réaction effectuée par le composé diazoïque, nous pouvons alors comparer le pourcentage de ce composé ayant servi à effectuer une réaction de cycloaddition. Dans la réaction avec la proline, 0,81 équivalent a été engagé dans une réaction de cycloaddition alors que 0,74 a été utilisé dans une réaction d'insertion C-H (**Tableau 33**, Entrée 1). Ceci donne une sélectivité de 53% ($0,81/(0,81+0,74)$). Dans la réaction contrôle cependant, 0,62 équivalent a permis la formation d'un motif 1-pyrazoline et 0,53 la formation de cétones (**Tableau 33**, Entrée 2). Ceci donne une sélectivité de 54%. Bien que la présence de proline ait favorisé la conversion du composé diazoïque généré, elle n'a pas permis de privilégier la réaction de cycloaddition au dépend de l'insertion C-H. Cette étude n'a donc pas été poursuivie.

Tableau 33. Essai de cycloaddition [3+2] énantiosélective via l'utilisation d'un organocatalyseur chiral.



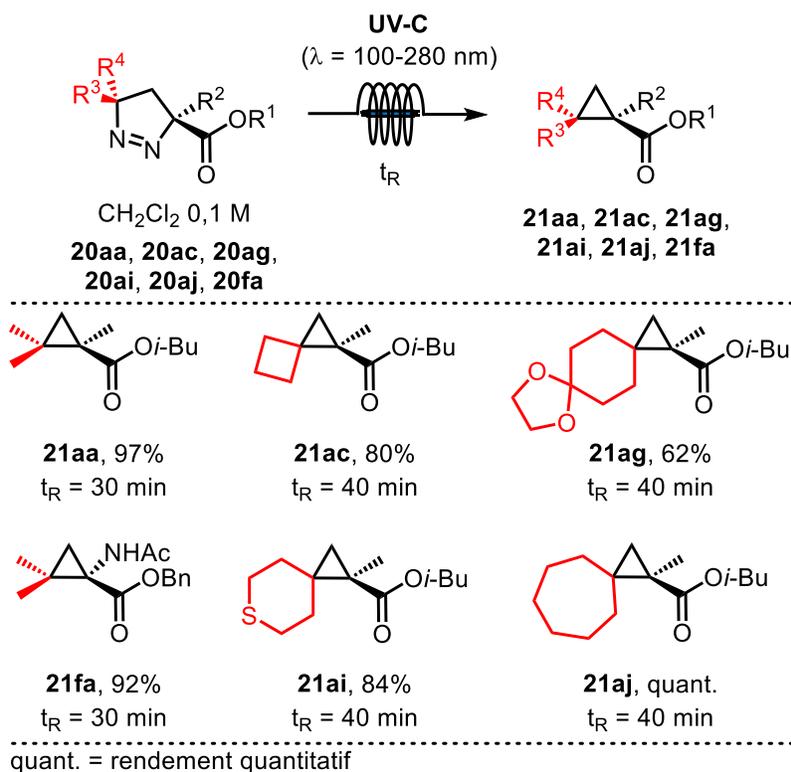
Entrée	additif	22a (%) ^a	23a (%) ^a	24a (%) ^a	Récup. aldéhyde ^a
1	L-proline	26%	55%	19%	0%
2	-	23%	39%	14%	24%

^aRendements déterminés par RMN ^1H (Ph_3CH utilisé comme standard interne).

5.4.4 Photolyse de 1-pyrazolines en chimie en flux continu pour l'obtention de cyclopropanes

Aux vues des étendues réactionnelles réalisées avec différents composés diazoïques et alcènes, les cyclopropanes désirés ne se forment spontanément dans les conditions réactionnelles qu'avec des composés diazoïques encombrés ainsi qu'avec des alcènes dérivés d'amino acides (composés **21fk**, **21fp**, **21fq**, **21fr**, **21fs**). Afin de convertir les 1-pyrazolines obtenues en cyclopropanes, une étape subséquente de photolyse à l'UV-C ($\lambda = 100 - 280 \text{ nm}$) peut être réalisée.²⁰³ Alors que celle-ci nécessite usuellement un temps de réaction de 27 heures en réacteur fermé,²⁰³ nous avons envisagé réaliser cette transformation en chimie en flux continu. En effet et de manière générale, les réactions photoinduites peuvent être accélérées lorsqu'elles sont réalisées en flux continu car la pénétration de la lumière est plus efficace à travers les tubes de polyfluoroéthylène (PFE).⁹⁷ Le photoréacteur utilisé pour réaliser ces expériences, développé par le groupe de la Professeure Lebel,²⁰⁷ est en effet parfaitement adapté pour maximiser l'irradiation du mélange réactionnel car la source lumineuse est située à moins d'un centimètre du système tubulaire. Les 1-pyrazolines en solution dans le dichlorométhane ont donc été chargées dans une boucle d'injection et le contenu a été poussé à travers le photoréacteur. En utilisant un temps de résidence de seulement 30 minutes, le cyclopropane **21aa** a été obtenu avec un rendement de 97% (**Schéma 91**). Des cyclopropanes spiro ont par la suite été synthétisés à partir des 1-pyrazolines **20ac**, **20ag**, **20ai** et **20aj**, ces motifs étant particulièrement intéressants et souvent testés dans les processus de découverte de nouveaux médicaments.²⁰⁸ Le dérivé spiro[2,3]hexane **21ac** a été isolé avec un rendement de 80% (**Schéma 91**) alors que le composé spiro[2,6]nonane a été obtenu quantitativement (**Schéma 91**, composé **21aj**). Des 1-pyrazolines substituées par des dérivés d'hétérocycles sont également tolérées par la réaction, le composé **21ai** ayant été obtenu avec un rendement de 84% (**Schéma 91**). La réaction tolère également la présence d'un groupement acétal, le composé **21ag** ayant été isolé avec un rendement de 62% (**Schéma 91**). Enfin, un cyclopropane *gem*-diméthylé dérivé d'un amino acide a également pu être synthétisé, le composé **21fa** ayant été obtenu avec un rendement de 92% (**Schéma 91**).

Schéma 91. Photolyse de 1-pyrazolines pour l'obtention de cyclopropanes en flux continu.



5.4.5 Conclusion sur le développement d'une réaction de MIRC formelle

Cette partie a été consacrée au développement d'une réaction de cycloaddition d'accepteurs de Michael en utilisant des composés diazoïques non-stabilisés générés à partir de l'oxydation d'hydrazones libres par l'iodosylbenzène. Cette procédure en un pot permet la synthèse d'une large gamme de diazoalcanes hautement instables et leur cycloaddition immédiate, minimisant toute manipulation ou dégradation de ces réactifs. Nous pouvons par exemple citer le cas du composé diazoïque dérivé de la cyclohexanone. Celui-ci a été obtenu en fin de processus avec un faible rendement de 30% lorsque la méthodologie d'oxydation sur colonne d'oxyde d'argent a été utilisée (**Schéma 79**, composé **16h**).¹⁹⁴ De la dégradation avait été observée dans le système tubulaire situé entre la zone de production et la zone de collection/réaction. Dans notre méthodologie en un pot cependant, le composé issu de sa cycloaddition avec le 2-acétamidoacrylate de benzyle a été isolé avec un rendement de 91% (**Schéma 90**, composé **20fe**). Il est à noter que la contraction de cycle de la 1-pyrazoline en

cyclopropane n'est pas toujours spontanée. Dans le cas où la 1-pyrazoline est le produit isolé, une étape de photolyse à l'UV-C est nécessaire afin d'obtenir les dérivés cyclopropaniques. Dans le cadre de ces travaux, une méthodologie en flux continu a été développée, permettant de réduire considérablement les temps de réaction usuellement nécessaires pour ces réactions. Cette méthodologie en deux étapes permet l'accès simple et rapide à de nombreux *gem*-diméthyl cyclopropanes et dérivés non naturels de cyclopropyl amino acides avec de hauts rendements. Ces motifs ont d'ailleurs permis d'initier une collaboration avec le groupe du Professeur Lubell à l'Université de Montréal : les composés *gem*-diméthylés **20ga** et **20ha** (Schéma 89) ont en effet été synthétisés afin d'inclure les cyclopropanes correspondants dans des molécules biologiquement actives en tant qu'isostères de valine.

Alors que quasiment tous ces composés ont été synthétisés de manière racémique, nous avons envisagé le développement d'une méthodologie énantiosélective. Pour ce faire, nous avons testé l'emploi de L-proline comme organocatalyseur chiral. Les résultats n'ayant cependant pas permis la synthèse efficace du produit désiré, l'étude n'a pas été poursuivie.

Un aspect important de cette méthodologie est cependant l'utilisation d'un protocole simple et rapide permettant l'obtention d'une multitude de composés diazoïques non-stabilisés jusqu'alors difficilement accessibles en réacteur fermé, et ce avec des conditions plus respectueuses de l'environnement que les méthodologies développées précédemment. Par la suite, nous avons donc essayé d'appliquer cette procédure en un pot à d'autres réactions impliquant ces composés diazoïques.

5.5 Application à d'autres réactions

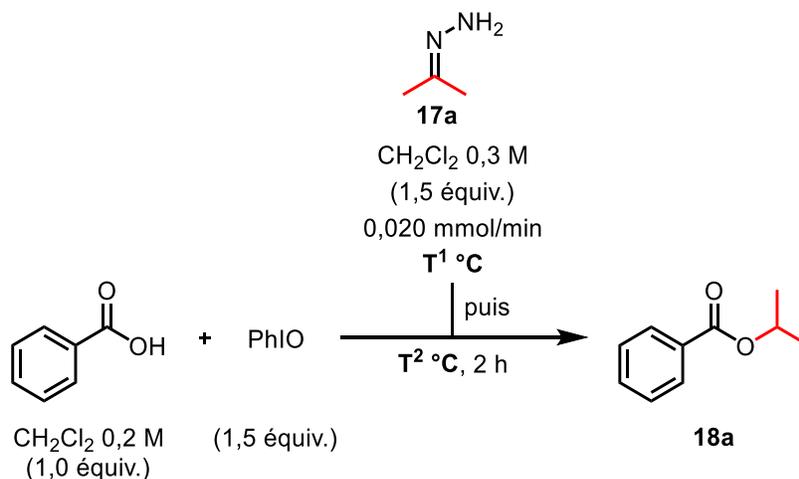
5.5.1 Estérifications

Comme énoncé dans l'introduction, les composés diazoïques non-stabilisés sont de très bon agents alkylants et notamment d'acides carboxyliques en raison de leur basicité (**Figure 8**). Des réactions d'estérification chimiosélectives ont en effet été décrites en combinant ces diazoalcanes aliphatiques avec des acides benzoïques, ne produisant que du diazote comme sous-produit de la réaction.^{194,195b}

Nous voulions donc appliquer notre méthodologie en un pot à des réactions d'estérifications qui seraient plus simples à mettre en œuvre que celle décrites précédemment.^{194,195b} En appliquant les conditions optimisées pour la réaction de cyclopropanation, 1,5 équivalent de l'hydrazone **17a** en solution dans le dichlorométhane a été ajouté à un débit de 0,020 mmol.min⁻¹ à une suspension de 1,5 équivalent d'iodosylbenzène et 1,0 équivalent d'acide benzoïque (**Tableau 34**). Lors du premier essai, l'ajout de l'hydrazone a été réalisé à -20 °C et le bain refroidissant a été retiré une fois l'addition terminée. Après 2 heures d'agitation suivies du parachèvement, le produit résultant de l'estérification **18a** a été obtenu avec un rendement de 53% (**Tableau 34**, Entrée 1). Réaliser la totalité du processus à température ambiante ne s'est pas avéré bénéfique, un rendement similaire ayant été observé (**Tableau 34**, Entrée 2).

Ce résultat corrèle celui obtenu précédemment par Applequist et Babad.¹⁹³ En effet, en parachevant une solution de 2-diazopropane **16a** (encore mélangé à de l'oxyde d'argent et de l'argent réduit) par un large excès d'acide acétique, seuls 52% de l'ester correspondant ont été obtenus, associés à une grande quantité de 2,3-diméthylbut-2-ène. Celui-ci est pensé provenir de la dégradation du composé diazoïque en carbène suivie de la dimérisation de celui-ci.¹⁹³ Similairement aux travaux du groupe de Myers cependant (**Schéma 84**),^{195b} ce sous-produit ne fut pas observé dans notre cas, étant remplacé par une grande quantité d'azine. Celle-ci proviendrait de la dimérisation formelle du composé diazoïque.²⁰⁹

Tableau 34. Réaction d'estérification : optimisation de la température de la réaction.

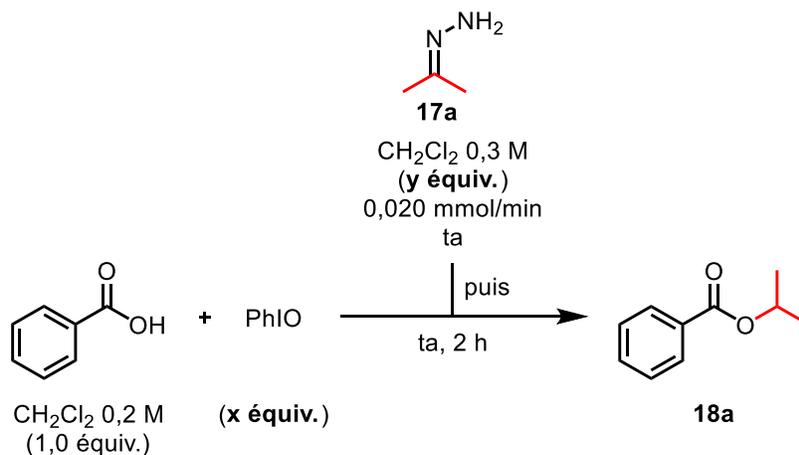


Entrée	T ¹ °C	T ² °C	18a (%) ^a
1	- 20 °C	- 20 °C à ta	53%
2	ta	ta	47%

^aRendements déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne).

De manière similaire aux réactions d'estérification développée précédemment,^{194,195b} l'utilisation d'un excès des précurseurs de composés diazoïques a permis une augmentation de la conversion de l'acide carboxylique. En effet, l'utilisation de 2,5 équivalents de chaque réactif a permis l'obtention de 86% de l'ester **18a** (Tableau 35, Entrée 2). Il est important de noter ici qu'augmenter la quantité d'un seul des deux précurseurs n'a pas permis une amélioration significative de l'issue de la réaction (Tableau 35, Entrées 3 et 4).

Tableau 35. Réaction d'estérification : variation des nombres d'équivalents des réactifs.



Entrée	Iodosylbenzène (x équiv.)	Hydrazone 17a (y équiv.)	18a (%) ^a
1	1,5 équiv.	1,5 équiv.	47%
2	2,5 équiv.	2,5 équiv.	86%
3	2,5 équiv.	1,5 équiv.	57%
4	1,5 équiv.	2,5 équiv.	61%

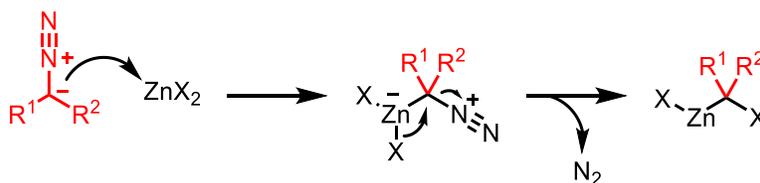
^aRendements déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne).

Cette optimisation n'a pas été poursuivie durant ces travaux, ces réactions ayant déjà été décrites auparavant.^{194,195b} Nous avons préféré nous attarder sur des réactions dans lesquelles les composés diazoïques non-stabilisés n'ont jamais été utilisés.

5.5.2 Cyclopropanation de type Simmons-Smith

Comme mentionné dans l'introduction générale, des réactions de cyclopropanations de Simmons-Smith ont été précédemment développées dans le groupe en utilisant des composés diazoïques semi-stabilisés comme précurseurs de carbénoïdes de zinc substitués.^{37,39} Nous nous sommes alors demandés s'il était possible d'utiliser des composés diazoïques non-stabilisés dans le but de générer des carbénoïdes de zinc substitués par des groupements aliphatiques. De plus, les précurseurs *gem*-diiodés de ces carbénoïdes sont souvent instables et difficiles d'accès. Cette méthodologie permettrait donc de synthétiser de nouveaux cyclopropanes alkylés, potentiellement de manière énantiosélective grâce à l'utilisation du ligand chiral de type dioxaborolane **1**. Ces carbénoïdes de zinc sont cependant connus pour être particulièrement instables. Cette méthodologie en un pot permettrait donc leur génération ainsi que leur consommation au cours du temps, minimisant encore une fois les réactions secondaires pouvant se produire.

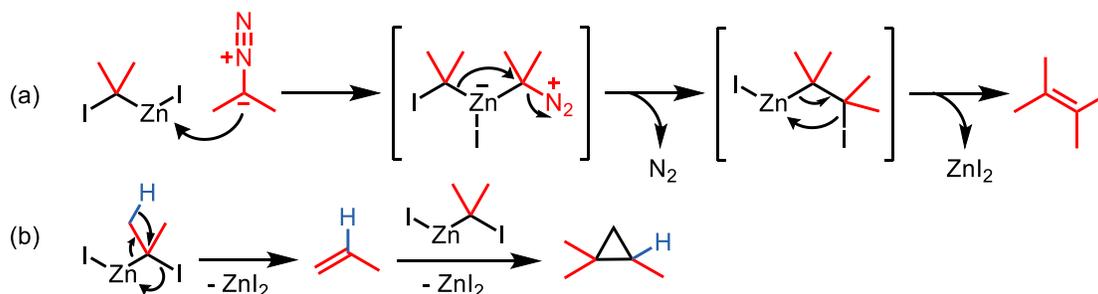
Schéma 92. Mécanisme de formation d'un carbénoïde de Simmons-Smith à partir d'un composé diazoïque et d'un halogénure de zinc.



Bien qu'il n'existe aucune publication décrivant l'utilisation de ces composés diazoïques non-stabilisés en cyclopropanation de Simmons-Smith, Applequist et Babad ont toutefois étudié l'effet de l'ajout d'iodure de zinc sur des solutions de 2-diazopropane.¹⁹³ Alors que la décoloration du milieu réactionnel était quasiment instantanée, le 2,3-diméthylbut-2-ène a été observé comme produit majoritaire. Celui-ci résulte probablement de la réaction entre un équivalent de carbénoïde de zinc avec un équivalent de composé diazoïque (**Schéma 93**,

équation a). Il est cependant intéressant de noter que des traces de 1,1,2-tétraméthylcyclopropane ont également été obtenues. La formation de ce dernier pourrait résulter de la cyclopropanation du propène formé durant la dégradation du carbénoïde de zinc par extrusion d'iodure de zinc et migration d'un atome d'hydrogène (**Schéma 93**, équation b).

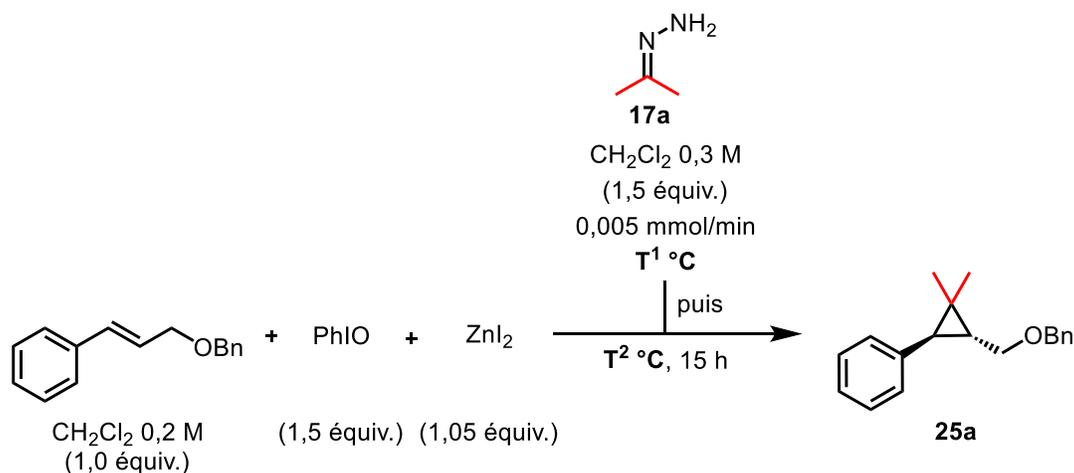
Schéma 93. Mécanismes proposés (a) de formation du 2,3-diméthylbut-2-ène par la réaction entre le 2-diazopropane et le carbénoïde correspondant, et (b) de formation du propène.



Alors que dans cet exemple l'iodure de zinc était ajouté en une fois à la solution de 2-diazopropane dans l'éther, une addition lente du composé diazoïque au milieu réactionnel contenant des sels de zinc et l'oléfine à cyclopropaner permettrait de laisser le temps au carbénoïde de réagir avec l'oléfine (**Schéma 93**). Alors que le processus développé par Pauline Rullière en flux continu ne permettait pas une addition assez lente (**Schéma 79**),¹⁹⁴ nous avons voulu utiliser notre méthodologie pour réaliser les trois étapes clés (la génération du composé diazoïque, sa conversion en carbénoïde de zinc, et finalement la cyclopropanation de ce dernier) en un pot.

Similairement aux protocoles précédemment développés, 1,0 équivalent d'alcool cinnamique benzylé a été mis en solution dans le dichlorométhane en présence d'un léger excès d'iodure de zinc ainsi que de 1,5 équivalents d'iodosylbenzène. Une solution de 1,5 équivalent d'hydrazone **17a** a alors été ajoutée à cette suspension avec un débit de 0,005 mmol.min⁻¹. Plusieurs températures ont été testées pour cet ajout avant de laisser la réaction remonter et agiter à température ambiante pendant 15 heures. Le produit désiré **25a** n'a cependant pas été observé lors de ces essais (**Tableau 36**).

Tableau 36. Premiers essais de cyclopropanation de Simmons-Smith en utilisant le 2-diazopropane comme précurseur de carbénoïde en présence d'iodure de zinc.

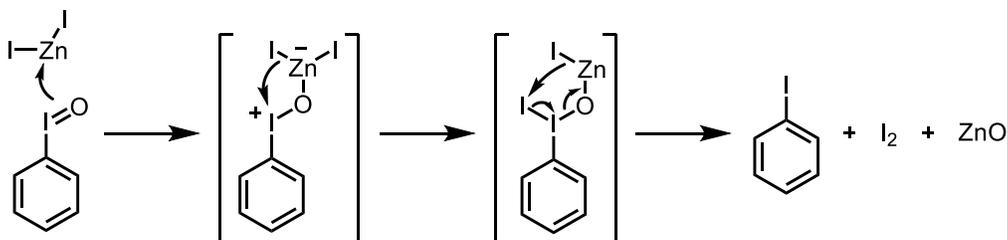


Entrée	T ¹ °C	T ² °C	25a (%) ^a	Balance massique
1	- 20 °C	- 20 °C à ta	0%	2,3-diméthylbut-2-ène + 2,2-diiodopropane
2	0 °C	0 °C à ta	0%	2,3-diméthylbut-2-ène
3	ta	ta	0%	2,3-diméthylbut-2-ène

^aRendements déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne).

Des observations importantes ont cependant pu être réalisées. Tout d'abord, une couleur caractéristique de l'iode moléculaire est apparue rapidement lors de l'ajout de l'iodure de zinc sur la suspension d'iodosylbenzène, montrant l'incompatibilité de ces deux réactifs. Afin d'expliquer cette observation, nous pourrions supposer que l'atome de zinc très oxophile est attaqué par l'oxygène peu nucléophile de l'iodosylbenzène, générant ensuite de l'oxyde de zinc ainsi que de l'iode moléculaire par échange de ligands et libérant de l'iodobenzène comme sous-produit (**Schéma 94**).

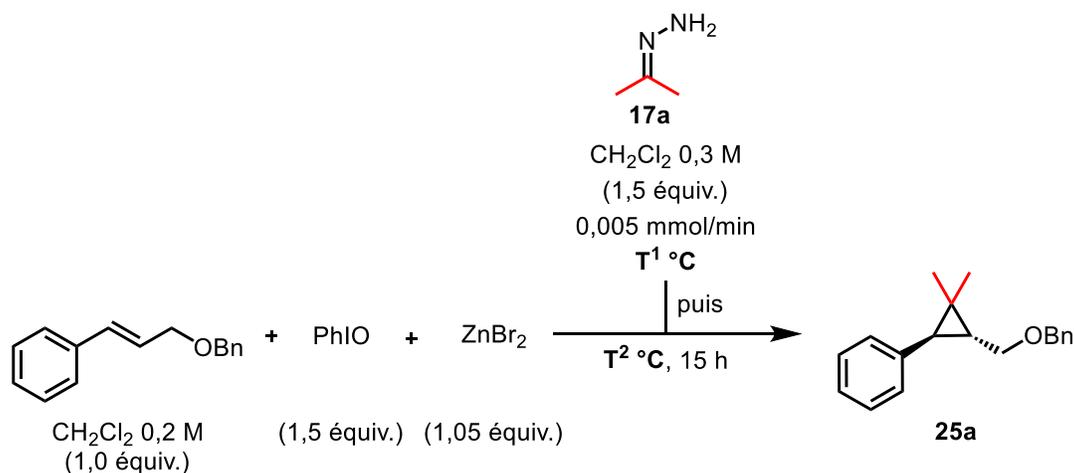
Schéma 94. Mécanisme proposé pour la génération d'iode moléculaire à partir d'iodosylbenzène et d'iodure de zinc.



De plus et sans grande surprise, d'importantes quantités de 2,3-diméthylbut-2-ène ont été générés lors de ces réactions (**Tableau 36**). Une importante quantité de 2,2-diiodopropane a également été retrouvée après parachèvement lorsque la réaction a été réalisée à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (**Tableau 36**, Entrée 1). Celui-ci proviendrait de la réaction du 2-diazopropane **16a** par l'iode moléculaire produit. Il est important de noter que ce composé diazoïque peut aussi être généré par oxydation de l'hydrazone par de l'iode moléculaire au lieu de l'iodosylbenzène.²¹⁰

Dans le but de s'affranchir de l'incompatibilité des réactifs, nous avons pensé remplacer l'iodure de zinc par son analogue bromé, éventuellement moins enclin à subir un échange de ligands (**Schéma 94**).⁴⁴ En suivant un protocole similaire à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (**Tableau 37**, Entrée 2) ou à température ambiante (**Tableau 37**, Entrée 2), le produit désiré **25a** a cette fois été obtenu avec des rendements de 10 et 13%, respectivement. Aucun dégagement de brome moléculaire n'a été remarqué. Il est à noter que l'azine résultant de la dimérisation de 2 équivalents de composé diazoïque était ici le produit majoritaire.^{209b} Il semblerait donc que la formation du carbénoïde avec le bromure de zinc soit relativement lente.

Tableau 37. Essais de cyclopropanation de Simmons-Smith en utilisant le 2-diazopropane comme précurseur de carbénoïde en présence de bromure de zinc.

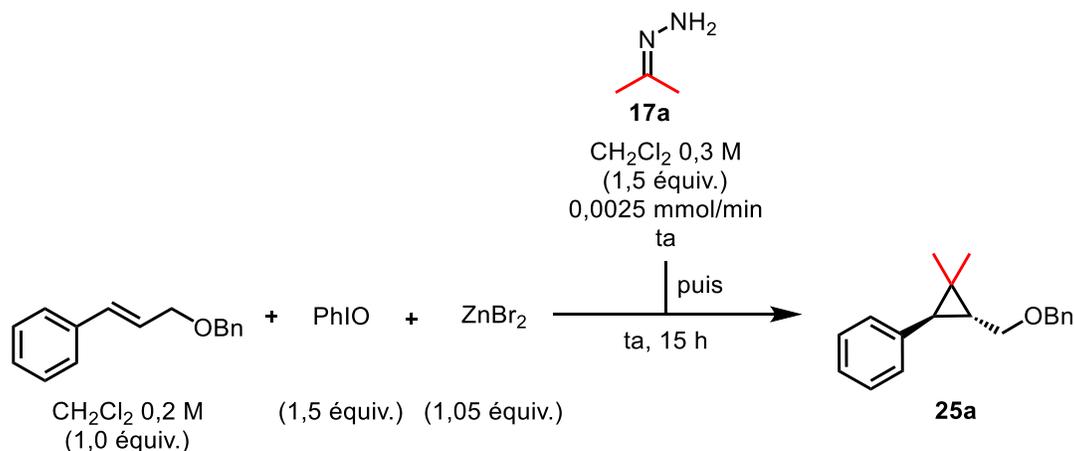


Entrée	T ¹ °C	T ² °C	25a (%) ^a	Balance massique
1	0 °C	0 °C à ta	10%	Formation d'azine
2	ta	ta	13%	Formation d'azine

^aRendements déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne).

Nous avons donc tenté de ralentir la génération du 2-diazopropane en ajoutant l'hydrazone **17a** avec un débit plus faible de 0,0025 mmol.min⁻¹, un rendement similaire a cependant été obtenu (**Tableau 38**, Entrée 1). Enfin, nous avons tenté d'ajouter 2,0 équivalents d'éther diéthylique par rapport au bromure de zinc afin de faciliter la formation du carbénoïde, notamment par la solubilisation de ce sel.⁴⁴ Cependant, ceci n'a encore une fois pas permis une amélioration significative du rendement (**Tableau 38**, Entrée 2).

Tableau 38. Variation des vitesses d'addition de la solution d'hydrazone et ajout d'additifs.



Entrée	additif	25a (%) ^a	Balance massique
1	-	12%	Formation d'azine
2	Et ₂ O (2,1 équiv.)	16%	Formation d'azine

^aRendements déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne).

Les essais réalisés pour le développement d'une cyclopropanation de Simmons-Smith en utilisant des composés diazoïques non-stabilisés générés *in situ* n'ont alors pas été poursuivis. En effet, plusieurs autres paramètres liés à cette procédure en un pot semblaient eux aussi problématiques pour la poursuite de l'optimisation. D'une part, le milieu réactionnel s'est avéré très hétérogène dû à la présence de l'iodosylbenzène. Ceci défavorise probablement les différentes interactions intermoléculaires requises. D'autre part, l'oxydation de l'hydrazone par l'iodosylbenzène génère un équivalent d'eau. Les carbénoïdes de zinc y sont cependant très sensibles.

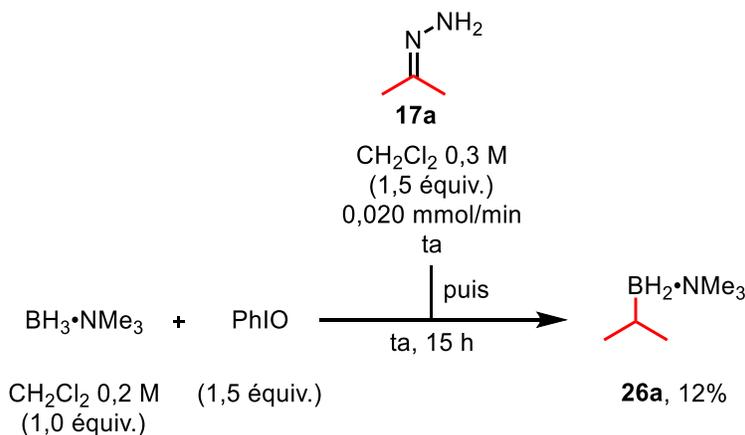
5.5.3 Essais divers

D'autres réactions employant des composés diazoïques non-stabilisés ont été testées en utilisant la méthodologie en un pot. Parmi celles-ci, des réactions de cyclopropanations de dérivés de styrènes catalysées par des porphyrines de fer ou de cobalt ont été essayées. Celles-

ci auraient permis de synthétiser, dans des conditions plus douces, les cyclopropanes accessibles par la méthodologie décrite au chapitre 4 de ce manuscrit. Seules des traces de produit désiré ont cependant été obtenues, la formation du 2,3-diméthylbut-2-ène ayant été majoritaire dans tous les essais réalisés. La présence de ce sous-produit démontre la formation d'un carbène métallique (ou carbène libre) qui semble réagir plus rapidement avec le composé diazoïque qu'avec l'alcène riche (**Schéma 59**).

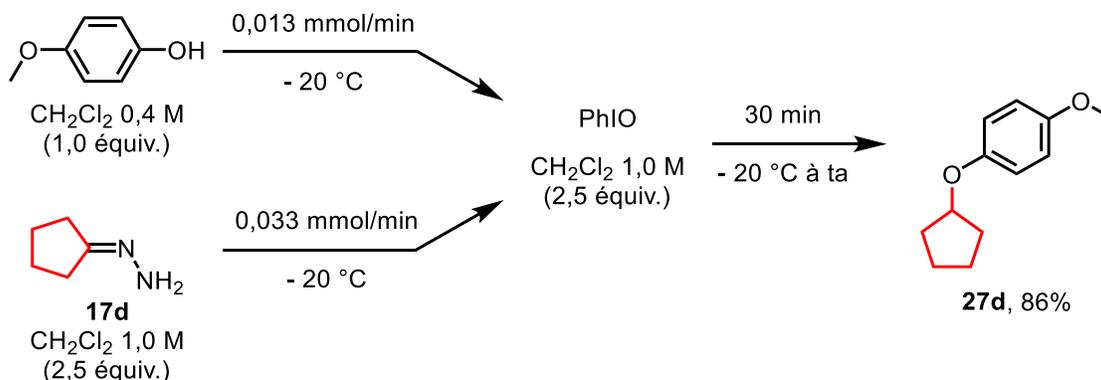
Quelques essais ont également été effectués afin de développer des réactions d'insertions B-H.²¹¹ Alors que le HBpin ne s'est pas avéré compatible avec l'iodosylbenzène dans la procédure en un pot,^{211a} l'utilisation du borazane $\text{BH}_3\cdot\text{NMe}_3$ a permis l'obtention de 12% du produit désiré **26a** (**Schéma 95**). Après optimisation, cette réaction permettrait la synthèse d'une large gamme de composés borés potentiellement actifs en couplages de Suzuki.

Schéma 95. Essai de réaction de B-H insertion avec le 2-diazopropane généré *in situ*.



Enfin, des réactions d'insertions OH sur des phénols ont été mis au point par Vivien Herrscher, stagiaire dans le groupe de février à juillet 2019. Alors que la procédure en un pot n'était pas compatible avec les substrats phénoliques, nous avons découvert que l'addition simultanée de ceux-ci et de l'hydrazone choisie permettait de procéder à la formation du composé diazoïque ainsi que son insertion tout en limitant l'oxydation du phénol par l'iodosylbenzène. Dans les conditions optimisées, le composé **27d** a été obtenu avec un rendement de 86% résultant de l'insertion de l'hydrazone dérivée de la cyclopentanone **17d** dans le lien O-H du *p*-méthoxyphénol (**Schéma 96**). L'étendue réactionnelle sera poursuivie au cours des mois postérieurs à la rédaction de ce manuscrit.

Schéma 96. Conditions optimisées par Vivien Herrscher pour réaliser des insertions O-H de composés diazoïques non-stabilisés sur des composés phénoliques.



5.5.4 Conclusion des applications de la méthodologie en un pot et perspectives

Cette partie a été consacrée aux réactions testées en utilisant la méthodologie en un pot initialement développée pour la formation de cyclopropanes via une réaction de type MIRC. Tout d'abord, une réaction d'estérification a pu être optimisée, pouvant permettre la synthèse rapide et facile d'esters avec de très bons rendements. L'étendue réactionnelle de celle-ci n'a cependant pas été poursuivie de par l'attrait de développer des réactions dans lesquelles les composés diazoïques non-stabilisés n'ont jamais été utilisés. Par exemple, nous avons réalisé quelques essais pour le développement d'une réaction de cyclopropanation de Simmons-Smith. Alors que des résultats plutôt prometteurs ont été obtenus, les limitations liées à la procédure en un pot n'ont pas permis de poursuivre l'optimisation. Enfin, quelques essais divers de cyclopropanations catalysées par des métaux de transition de dérivés de styrènes ont été réalisés. Les carbènes de fer et de cobalt générés *in situ* semblaient cependant trop réactifs, formant majoritairement le produit de dimérisation formelle avec le composé diazoïque. Il est intéressant de remarquer que, malgré les inconvénients inhérents à l'utilisation de la méthodologie décrite dans le chapitre 4, seule celle-ci nous est pour l'instant disponible pour la génération de *gem*-diméthyl cyclopropanes à partir de 2-diazopropane et d'alcènes riches (**Schéma 78**).

L'utilisation d'une procédure en un pot est problématique pour le développement de réactions sensibles. En effet, les réactifs utilisés peuvent non seulement s'avérer incompatibles avec l'iodosylbenzène, mais les sous-produits formés comme l'eau peuvent aussi être néfastes à la réaction. Afin de contourner ces difficultés, nous avons envisagé de développer une méthodologie en flux continu utilisant l'iodosylbenzène comme oxydant.

5.6 Utilisation de l'iodosylbenzène en flux continu

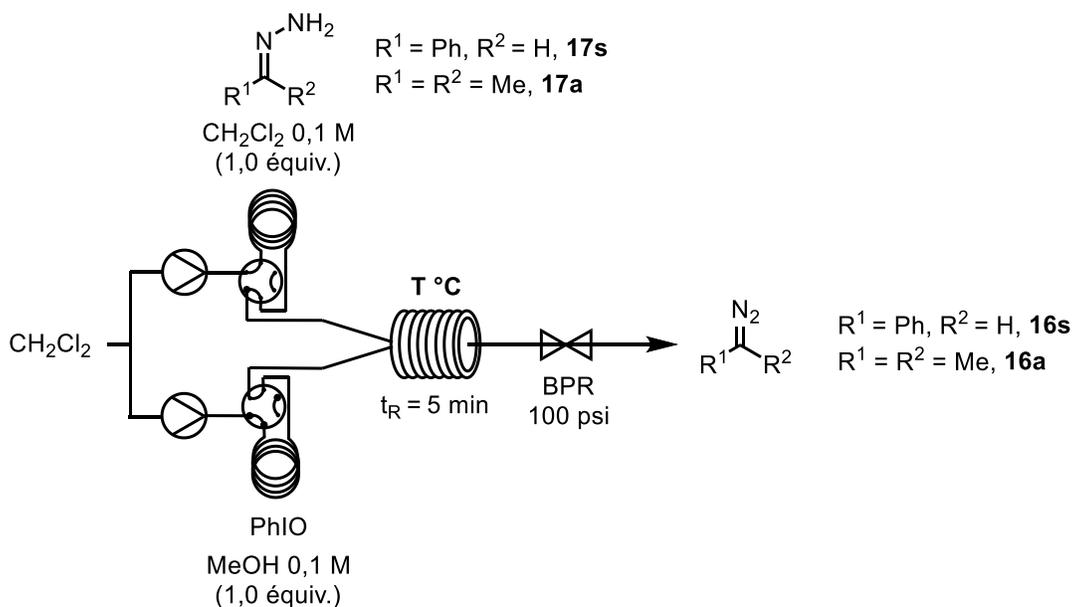
Comme décrit dans la partie 1.4 de ce manuscrit, deux types de réacteurs sont le plus couramment utilisés lors du développement de procédés en flux continu : le réacteur à bobines ou le réacteur à garnissage. Le recours à ces deux réacteurs a été envisagé.

5.6.1 Utilisation d'un réacteur à bobines

Une contrainte évidente à l'utilisation d'un réacteur à bobines est que tous les réactifs, produits et sous-produits doivent être solubles dans le solvant utilisé. Or, comme précédemment stipulé dans ce chapitre, l'iodosylbenzène est non soluble dans tous les solvants organiques excepté le méthanol. Nous avons donc envisagé utiliser un système à deux boucles d'injection, la première étant chargée de l'oxydant dans le méthanol alors que la seconde contiendrait l'hydrazone désirée dans le dichlorométhane. Ce processus a été testé en utilisant les hydrazones dérivées du benzaldéhyde (**17s**) et de l'acétone (**17a**) en ajustant la température du réacteur selon la stabilité du diazoalcane généré (**Tableau 39**). Les contenus des deux boucles ont alors été poussés à travers le système grâce à du dichlorométhane et mélangés à l'entrée d'un réacteur à bobines déclenchant la formation du composé diazoïque. Dans les deux cas cependant, alors que la couleur caractéristique du composé diazoïque est apparue quasiment instantanément, des bulles ont été observées dans le système. En effet et comme constaté durant les expériences menées en réacteur fermé, la présence de méthanol ne permet pas l'obtention de solutions stables de composés diazoïques. Des rendements médiocres de 33% pour le phényldiazométhane **16s** (**Tableau 39**, Entrée 1) et de 40% pour le 2-diazopropane **16a** (**Tableau 39**, Entrée 2) ont été obtenus avec ce processus. Dans le cas du phényldiazométhane cependant, l'oxydation de

l'hydrazone **17s** ne s'est pas avérée complète, 17% de celle-ci ayant été récupérés en fin de processus (**Tableau 39**, Entrée 1).

Tableau 39. Préparation de composés diazoïques par l'oxydation d'hydrazones libres avec l'iodosylbenzène en utilisant un réacteur à bobines.



Entrée	R ¹ , R ²	T °C	rdt (%) ^a	Balance massique
1	R ¹ = Ph, R ² = H	ta	33% ^b , 16s	17% hydrazone + dégradation
2	R ¹ = R ² = Me	- 20 °C	40% ^c , 16a	dégradation

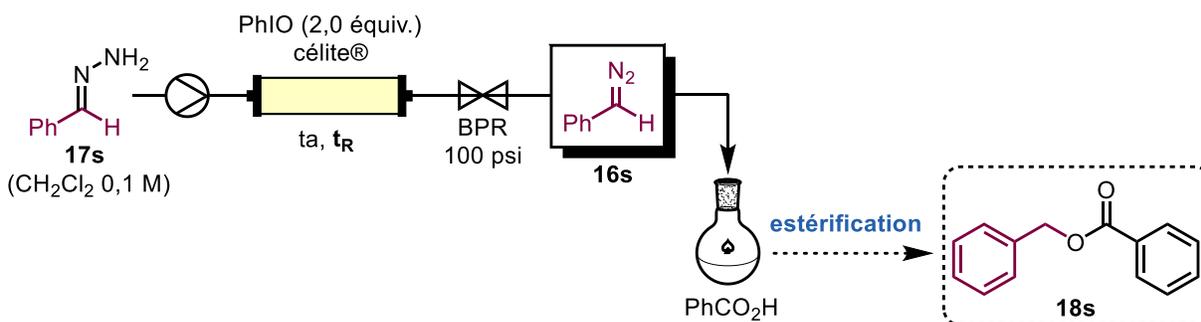
^aRendements déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne). ^bRendement basé sur le produit d'estérification avec l'acide benzoïque. ^cRendement basé sur le produit de cycloaddition avec l'éthynedicarboxylate de diméthyle.

La médiocre solubilité de l'iodosylbenzène a donc compromis le développement d'une méthodologie en flux continu utilisant un réacteur à bobines. Nous avons alors pensé tirer profit de cette insolubilité dans les solvants organiques optimaux en utilisant un réacteur à garnissage.

5.6.2 Utilisation d'un réacteur à garnissage

Les premiers essais réalisés avec ce montage ont été effectués en utilisant l'hydrazone dérivée du benzaldéhyde **17s** afin nous affranchir des problèmes de stabilité du composé diazoïque généré. Une colonne de verre fut chargée avec 2,0 équivalents d'iodosylbenzène et de la célite® (1:3 ratio massique) utilisé comme agent de remplissage, et la solution d'hydrazone fut passée au travers à différents débits. Avec un temps de résidence d'une minute, le phényldiazométhane **16s** a été obtenu avec un rendement de 72% (**Tableau 40**, Entrée 1). Alors que de l'hydrazone avait été récupérée en fin de réaction, augmenter le temps de résidence à 1,5 ou 2,5 minutes s'est avéré bénéfique. En effet, 83% de phényldiazométhane **16s** ont été obtenus dans ces deux réactions (**Tableau 40**, Entrées 2 et 3). Nous pouvons remarquer que ce rendement est supérieur à ceux obtenus avec les méthodologies développées précédemment par le groupe de Ley (70%)¹⁴⁷ ou par Éric Lévesque (79%),¹⁵² et ce avec un processus beaucoup plus simple et atome économique utilisant un oxydant organique. Alors qu'aucune base ni métal ne contaminent la solution de phényldiazométhane générée, de l'eau et de l'iodobenzène sont cependant produits et tous deux entraînés par le solvant. Du sulfate de sodium peut alors être ajouté dans le réacteur afin de piéger l'eau générée sans provoquer de variations du rendement.²¹² L'iodobenzène ne peut toutefois pas être éliminé avant l'ajout de la solution de composé diazoïque à la réaction subséquente.

Tableau 40. Préparation du phényldiazométhane en utilisant une colonne d'iodosylbenzène,



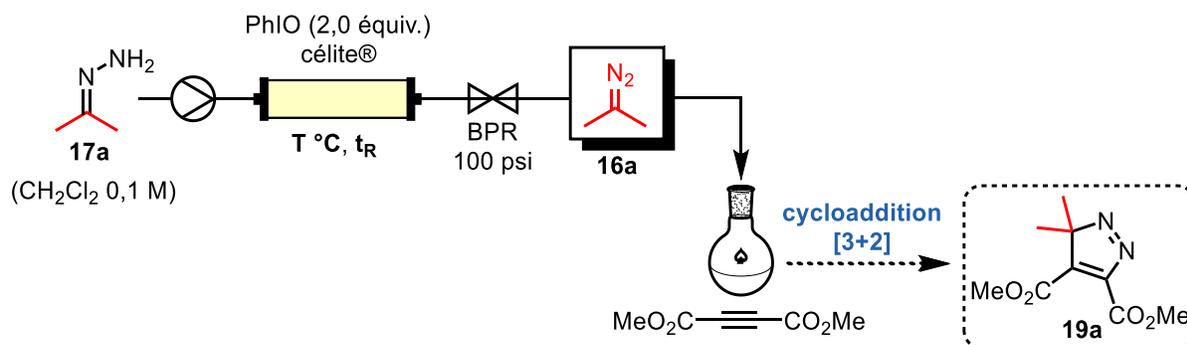
Entrée	t _R (min)	18s (%) ^b	Balance massique
1	1 min	72%	Récup. 17s
2	1,5 min	83%	Dégradation
3	2,5 min	83%	Dégradation

^aRatios massiques. ^bRendements déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne).

Nous avons par la suite tenté d'appliquer ce processus à la génération du 2-diazopropane **16a**. La colonne a tout d'abord été refroidie à une température de - 20 °C pour des raisons de stabilité du composé diazoïque formé. En utilisant un temps de résidence de 0,5 minute, seules des traces de 2-diazopropane **16a** ont été obtenues (**Tableau 41**, Entrée 1). Le problème semblait cependant provenir de l'étape d'oxydation et non pas de la stabilité du diazoalcane généré, seules des traces d'iodobenzène ayant été observées par RMN ¹H (**Tableau 41**, Entrée 1). Plusieurs températures et temps de résidence ont alors été testés (**Tableau 41**). Au cours de ces essais, il a été remarqué qu'un refroidissement du réacteur à garnissage inhibait la réaction d'oxydation, de faibles pourcentages d'iodobenzène ayant été récupérées dans les réactions concernées (**Tableau 41**). Lorsque le processus a été effectué à température ambiante cependant, un rendement de 40% a été obtenu en utilisant un temps de résidence de 2,5 minutes (**Tableau 41**, Entrée 9). Diminuer la quantité de célite® (ratio massique 1:1) dans la colonne s'est avéré bénéfique, un rendement de 49% ayant été observé en utilisant un temps de résidence de 0,5 minute (**Tableau 41**, Entrée 10). Supprimer entièrement cet agent de

remplissage a cependant été néfaste à la réaction ainsi qu'au matériel, la transformation s'avérant très exothermique (**Tableau 41**, Entrée 11).

Tableau 41. Préparation du 2-diazopropane en utilisant une colonne d'iodosylbenzène.



Entrée	Ratio PhIO:celite ^a	T °C	tr (min)	19a (%) ^b	Récup. PhI (%) ^b
1	1:3	- 20 °C	0,5 min	3%	traces
2	1:3	- 10 °C	1,5 min	7%	12%
3	1:3	- 10 °C	2,5 min	10%	17%
4	1:3	0 °C	1 min	8%	13%
5	1:3	0 °C	2,5 min	13%	17%
6	1:3	0 °C	3 min	21%	30%
7	1:3	10 °C	2,5 min	23%	35%
8	1:3	ta	0,5 min	12%	18%
9	1:3	ta	2,5 min	40%	50%
10	1:1	ta	0,5 min	49%	66%
11	1:0	ta	3,2 s	28%	41%

^aRatios massiques. ^bRendements déterminés par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne).

La préparation du 2-diazopropane **16a** en utilisant ce montage s'est donc avérée plus complexe que la synthèse du phényldiazométhane **16s**. En effet, alors que l'oxydation de

l'hydrazone ne se produisait pas à des températures assez basses pour garantir la stabilité du composé diazoïque formé, un rendement de 49% a pu être obtenu lorsque la réaction a été réalisée à température ambiante. Toutefois, en comparant cette valeur avec la quantité d'iodobenzène récupérée en fin de réaction, 17% du 2-diazopropane **16a** semblaient s'être dégradés entre le moment de sa production et son parachèvement (**Tableau 41**, Entrée 10). De plus, la récupération de quantités non négligeables de l'hydrazone **17a** démontre qu'il serait nécessaire de prolonger le temps de résidence. Un débit plus faible favoriserait cependant la dégradation du composé diazoïque dans le système tubulaire. En raison de ces antagonismes, l'utilisation de ce système n'a pas été poursuivie.

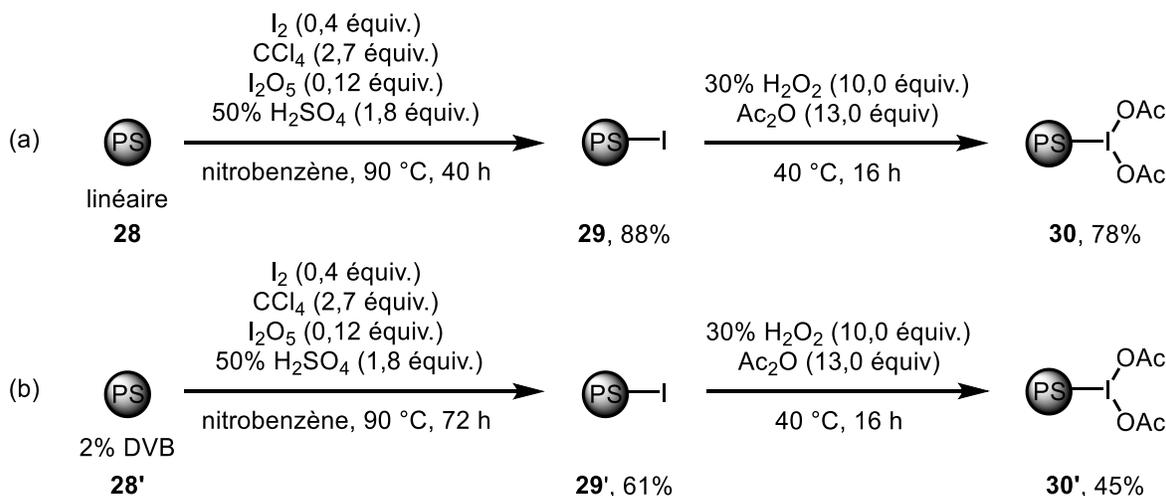
5.6.3 Efforts réalisés en vue de la synthèse et l'utilisation d'un iodosylbenzène supporté

Bien que la synthèse de diazoalcane non-stabilisés en flux continu utilisant l'iodosylbenzène reste un défi, il est important de rappeler que ce système a permis la synthèse du phényldiazométhane **16s** avec un rendement supérieur à toutes les autres méthodologies.^{147,152} De plus, la solution résultante n'est contaminée que par de l'iodobenzène résiduel. Dans le but de supprimer cette ultime contamination, nous avons entrepris la synthèse d'un iodosylbenzène supporté. En effet, des étapes d'iodation et d'oxydation d'un polystyrène réticulé mèneraient à l'obtention d'un iodosylbenzène greffé sur un polymère carboné totalement insoluble dans les solvants organiques. Une fois réduit, le sous-produit iodopolystyrène serait donc toujours retenu dans le réacteur à garnissage et ne contaminerait plus la solution de composé diazoïque générée.

De façon similaire au iodosylbenzène non supporté, un intermédiaire important pour la synthèse de cette résine est le polystyrène du diacétate d'iodobenzène (PS-DIB). Sa forme linéaire mais aussi sa forme réticulée ont été synthétisées et utilisées dans de nombreuses réactions.^{213,214} Dans les travaux précédemment décrits, le polystyrène linéaire du diacétate d'iodobenzène a été synthétisé avec un rendement global de 69% (composé **30**) après des étapes d'iodation et d'oxydation (**Schéma 97**, équation a).^{213c} Seuls 27% de son analogue réticulé avec

2% de divinylbenzène **30'** ont cependant été obtenus en utilisant les mêmes conditions (composé **29'**) (Schéma 97, équation b).²¹⁴

Schéma 97. Synthèses du polystyrène du diacétate d'iodobenzène linéaire (PS-DIB) (équation a),^{213c} et réticulé par 2% de divinylbenzène (équation b).²¹⁴

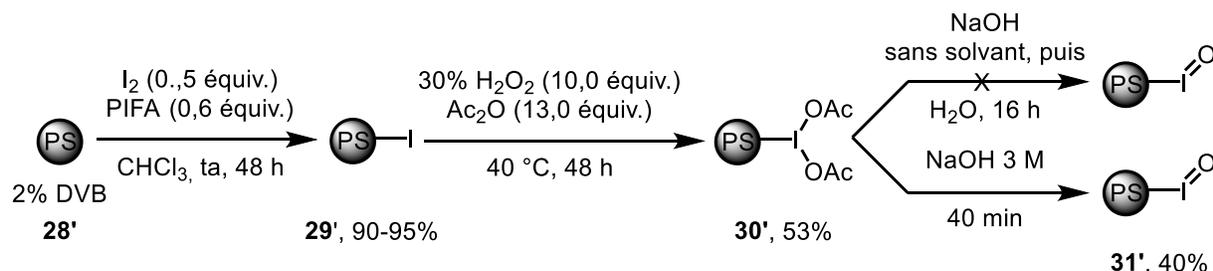


Le polystyrène **30'** étant un intermédiaire clé pour l'obtention de notre réactif, nous avons tout d'abord réoptimisé sa synthèse. De ce fait, en utilisant un protocole d'iodation modifié,²¹⁵ le composé **29'** a été obtenu avec plus de 90% de motifs iodés (Schéma 98) au lieu des 61% initiaux, vérifié par analyse élémentaire. Après cette étape d'iodation, nous avons réalisé l'oxydation comme décrite auparavant (Schéma 98). La formation du composé **29'** a été confirmée par analyse infrarouge montrant les bandes à 1575 et 1286 cm⁻¹ caractéristiques du diacétate d'iodobenzène.²¹³ Afin de synthétiser l'iodosylbenzène supporté (PS-ISB), il nous restait donc à effectuer l'étape d'échange de ligand.

Les premières conditions testées et précédemment décrite pour la synthèse de sa forme linéaire²¹⁶ consistaient à broyer le polymère PS-DIB **30'** avec de l'hydroxyde de sodium solide, ajouter de l'eau et laisser agiter pendant une nuit. Une complète dégradation du polymère réticulé **30'** a cependant été observée et confirmée par une analyse infrarouge (Schéma 98). Nous avons donc décidé de tester les conditions initialement développées pour la synthèse de l'iodosylbenzène moléculaire à partir du diacétate d'iodobenzène.²⁰¹ Une solution d'hydroxyde de sodium a été ajoutée goutte à goutte au polymère **30'** et la suspension a été agitée pendant seulement 40 minutes. Après filtration et lavages, une analyse infrarouge a permis de voir que

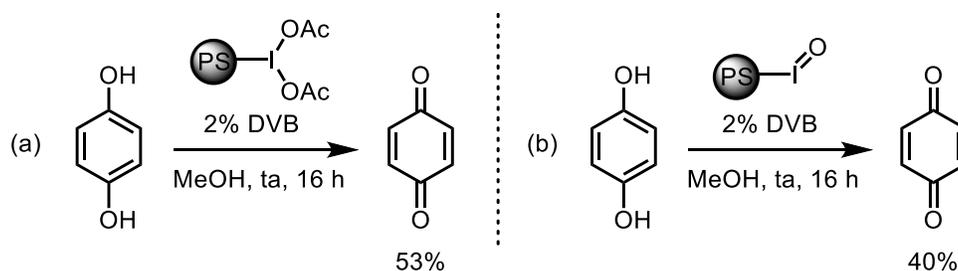
les bandes à 1575 et 1286 cm^{-1} caractéristiques du diacétate d'iodobenzène avaient disparues alors qu'une bande à 714 cm^{-1} caractéristique de la fonction $\text{I}=\text{O}^{216}$ était apparue, traduisant la formation du polymère désiré **31'** (Schéma 98).

Schéma 98. Synthèse de l'iodosylbenzène supporté sur polystyrène réticulé (2% DVB) **31'**.



Afin de déterminer la charge en sites actifs des polymères **30'** et **31'**, ceux-ci ont été testés dans la réaction d'oxydation de l'hydroquinone en 1,4 benzoquinone (Schéma 99). Cette réaction est en effet censée être quantitative quand des oxydants supportés sont utilisés.^{213c,216} Un équivalent d'hydroquinone a donc été mis en présence d'un équivalent théorique de motifs oxydants supportés sur les résines **30'** ou **31'** dans le méthanol, et les suspensions résultantes ont été agitées pendant une nuit à température ambiante. Des rendements de 53% et 40% ont été obtenus avec les polymères **30'** et **31'**, respectivement. Ces rendements correspondent alors au nombre de sites actifs présents sur la quantité de polymère introduite. Il nous a donc été possible de déterminer la charge en sites actifs de chaque polymère : 1,55 $\text{mmol}\cdot\text{g}^{-1}$ pour le polymère **30'** et de 1,63 $\text{mmol}\cdot\text{g}^{-1}$ pour le **31'**.²¹⁷

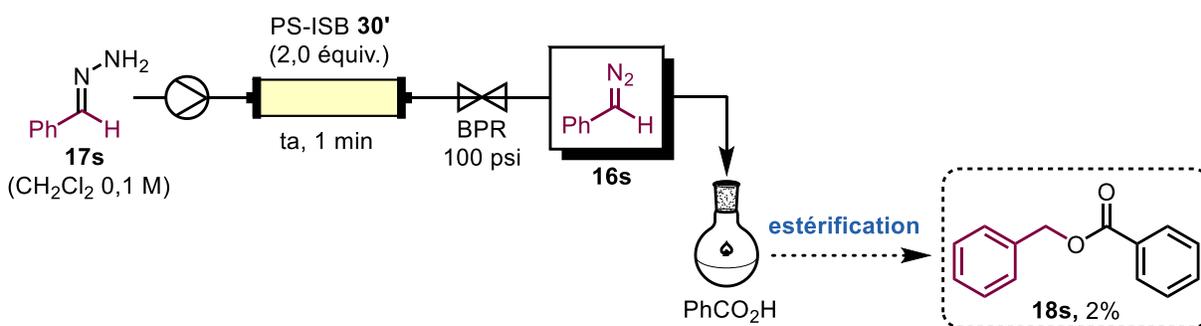
Schéma 99. Quantification des sites actifs des polymères synthétisés.



Une fois l'iodosylbenzène supporté synthétisé et le nombre de sites actifs quantifiés, nous l'avons testé dans la réaction d'oxydation de l'hydrazone dérivée du benzaldéhyde en flux continu. Une colonne en verre a donc été remplie avec 2,0 équivalents du polymère **31'**, et une

solution de l'hydrazone **17s** dans le dichlorométhane a été poussée au travers (**Schéma 100**). En sortie de colonne, nous avons remarqué la couleur rouge caractéristique du phényldiazométhane. Néanmoins, d'importantes quantités de gaz ont été observées dans le système tubulaire, démontrant une dégradation du composé diazoïque. Comme précédemment, la quantité de phényldiazométhane **16s** a été estimée par estérification de l'acide benzoïque en fin de montage (**Schéma 100**). Seules des traces d'ester **18s** ont été obtenues avec un temps de résidence d'une minute, accompagnées de 51% de l'hydrazone de départ **17s**. La présence de cette dernière traduit la nécessité d'un temps de résidence plus long pour son entière conversion. Cependant, une importante quantité d'azine (41%) a aussi été obtenue. Nous pourrions penser que celle-ci provienne du caractère hétérogène de la réaction et du réactif de l'oxydation. En l'absence de dispersant solide, les sites actifs du polymère se retrouvent spatialement concentrés. Un exotherme local plus important peut alors se produire lors de l'oxydation, menant à la dégradation du composé généré. La célite® n'a pas été utilisée comme agent de remplissage lors de cet essai car nous voulions récupérer le polymère réduit en fin de réaction afin de le recycler. Celle-ci étant cependant violente en son absence, il serait intéressant de cribler différents sels facilement enlevables par simples lavages afin qu'ils remplissent le rôle de dispersant. De plus, ceux-ci pourraient éventuellement servir de desséchant.

Schéma 100. Premier essai de formation du phényldiazométhane via l'oxydation de l'hydrazone correspondante sur une colonne de PS-ISB (2% DVB).



5.6.4 Conclusion des méthodologies envisagées pour la production de composé diazoïques en flux continu utilisant l'iodosylbenzène

Au cours de ces travaux, nous avons testé trois approches différentes dans le but de produire les composés diazoïques non-stabilisés en flux continu. La première impliquait l'utilisation d'un réacteur à bobines nécessitant de solubiliser l'iodosylbenzène dans le méthanol. Comme précédemment cependant, la présence de ce solvant a été préjudiciable à la stabilité des composés diazoïques formés. Nous avons alors tenté de prendre avantage de l'insolubilité de cet oxydant dans le dichlorométhane en le piégeant dans un réacteur à garnissage. Alors que cette méthodologie a permis la production du phényldiazométhane avec un rendement supérieur aux autres méthodologies, ce processus s'est avéré difficilement applicable aux composés diazoïques non-stabilisés. Finalement, nous avons envisagé de développer un iododibenzène supporté à partir de polystyrène réticulé afin de prévenir la contamination des solutions de diazoalcanes générées par l'iodobenzène. Alors que la synthèse de cette résine a été réalisée avec succès, sa première utilisation pour l'oxydation de l'hydrazone dérivée du benzaldéhyde ne s'est pas avérée très prometteuse. Seules des traces de produit désiré ont en effet été obtenues. Beaucoup de paramètres restent cependant à optimiser, notamment la dispersion du réactif solide qui permettrait une oxydation moins vigoureuse.

5.7 Synthèse de composés diazoïques déstabilisés et application en cyclopropanation

5.7.1 Introduction et état de l'art

Alors que l'utilisation de composés diazoïques non-stabilisés a permis la synthèse d'une multitude de cyclopropanes alkylés, l'utilisation de diazoalcanes substitués par des hétéroatomes (oxygène ou azote) permettraient la production d'alkoxy-, aryloxy- ou aminocyclopropanes. Ces motifs sont en effets très utilisés durant la mise au point de molécules bioactives. De par la richesse électronique de ces hétéroatomes et la délocalisation possible de leurs doublets non-liants cependant, les composés diazoïques résultant devraient démontrer une

instabilité bien supérieure à tous les diazoalcanes synthétisés jusqu'à présent. Selon les termes utilisés pour décrire chacune des catégories de composés diazoïques (**Figure 8**), ces derniers pourraient être qualifiés de diazoalcanes déstabilisés (**Figure 19**).

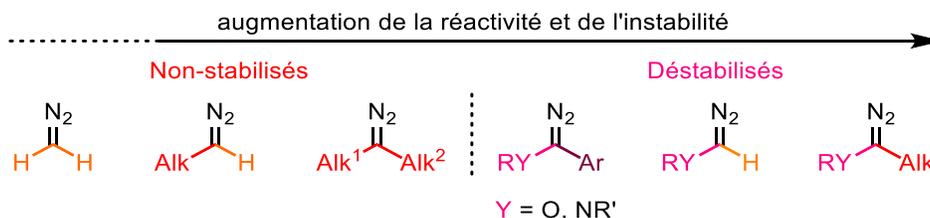
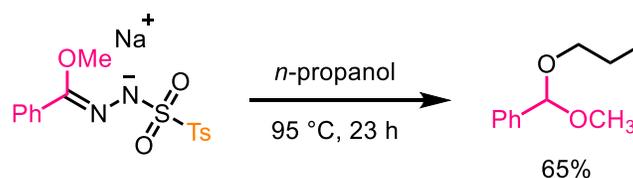


Figure 19. Composés diazoïques déstabilisés sur l'échelle de la réactivité et de l'instabilité de ce type d'espèces.⁷⁸

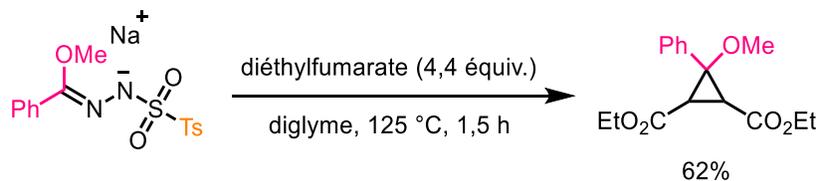
Peu de travaux ont été publiés sur la synthèse ou l'utilisation de ce type de composés. Le groupe de Raap a montré pour la première fois en 1965 que des sels de tosylhydrazones dérivées d'esters pouvaient être de bons précurseurs pour la formation d'alkoxydiazoalcanes.²¹⁸ L'isolation du composé diazoïque désiré s'est cependant avérée impossible de par son instabilité dans les conditions nécessaires à la décomposition de l'hydrazone correspondante. Des réactions d'insertions O-H des carbènes libres ainsi générés dans les solvants utilisés ont été rapportées, menant à la formation d'acétals (**Schéma 101**).²¹⁸

Schéma 101. Exemple sélectionné de décomposition d'une tosylhydrazone dérivée d'un ester dans l'alcool propylique.²¹⁸



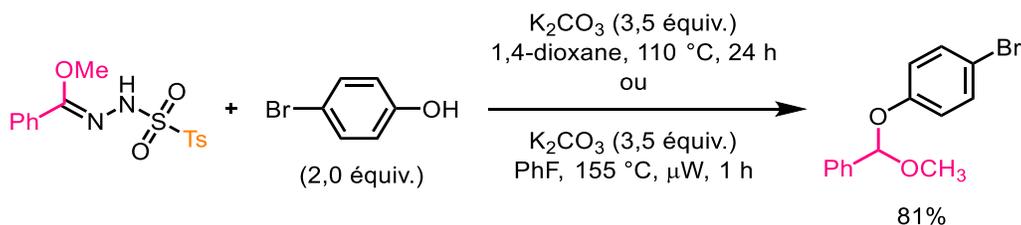
Le groupe de Krueger a quant à lui étudié la décomposition de ces sels de tosylhydrazones en présence d'alcènes pour la formation d'alkoxycyclopropanes.²¹⁹ Alors que l'emploi d'un alcène riche tel que le dec-1-ène ne permettait pas la formation du produit désiré, l'utilisation d'un alcène pauvre tel que le diéthylfumarate a permis d'obtenir 62% de l'alkoxycyclopropane correspondant (**Schéma 102**).²¹⁹

Schéma 102. Dégradation d'un sel de tosylhydrazone dérivée d'un ester en présence de diéthylfumarate pour la synthèse de l'alkocyclopropane correspondant.²¹⁹



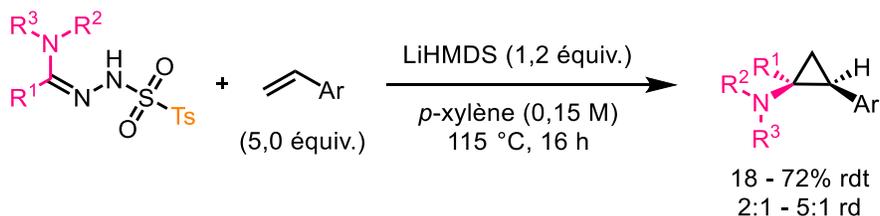
Près de 50 années plus tard, le groupe de Barluenga a utilisé la même hydrazone afin de réaliser un exemple d'insertion O-H dans un dérivé phénolique (**Schéma 103**).²²⁰

Schéma 103. Dégradation d'une tosylhydrazone dérivée d'un ester et insertion O-H dans un dérivé phénolique.²²⁰



En ce qui concerne les dérivés aminés, la synthèse d'aminocyclopropanes à partir d'hydrazonamides a été décrite en 2016.²²¹ De hautes températures, une base et un excès de styrène ont été nécessaires afin de générer les composés désirés avec des rendements acceptables (**Schéma 104**). En raison des hautes températures cependant, un intermédiaire carbène libre a été encore une fois postulé.

Schéma 104. Synthèse d'aminocyclopropanes via la dégradation d'hydrazonamides en présence de dérivés de styrène.²²¹



Un point commun à tous ces exemples est l'utilisation de tosylhydrazones comme précurseurs, nécessitant de hautes températures pour leur fragmentation. L'objectif des travaux que nous avons entrepris était de générer des composés diazoïques déstabilisés à plus basses

températures, rendant ces diazoalcanes possiblement accessibles avant leur dégradation en carbène libre. Nous avons donc envisagé d'oxyder des hydrazones libres dérivées d'esters ou d'amides en utilisant l'iodosylbenzène.

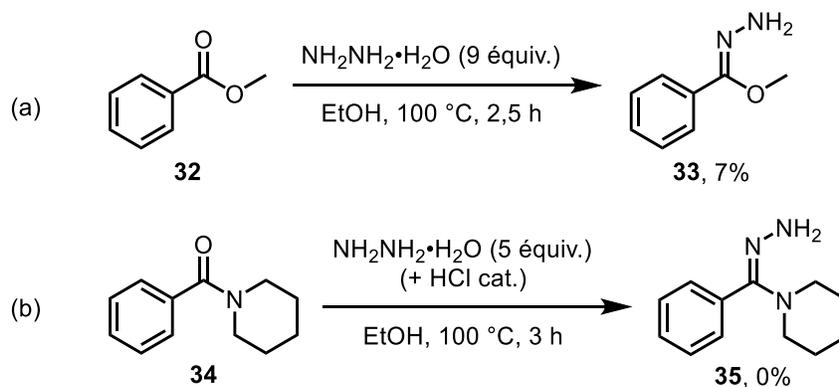
5.7.2 Synthèse des hydrazones de départ

5.7.2.1 Premiers essais

Après un survol de la littérature, nous nous sommes rendus compte que la synthèse de ces hydrazones libres n'avait que très peu été étudiée auparavant. Il fallait donc mettre au point une méthodologie de formation de ces précurseurs avant d'envisager de les oxyder.

Dans un premier temps, nous avons testé des conditions classiques précédemment décrites pour la synthèse d'hydrazones dérivées d'esters.²²² Celles-ci consistent en l'ajout d'un large excès d'hydrazine monohydratée au substrat choisi en solution dans l'éthanol avant de chauffer la réaction à 100 °C pendant une nuit (**Schéma 105**). En testant cette procédure sur le méthyl benzoate **32**, seuls 7% de produit désiré **33** ont été obtenus (**Schéma 105**, équation a). En effet, le produit de double addition de l'hydrazine résultant en l'élimination du méthanolate a été observé. Lorsque l'amide **34** a été utilisée, aucune conversion n'a été observée et ce même en présence d'une catalyse acide (**Schéma 105**, équation b).

Schéma 105. Premiers essais de formation d'hydrazone dérivées d'esters (équation a) ou d'amides (équation b).



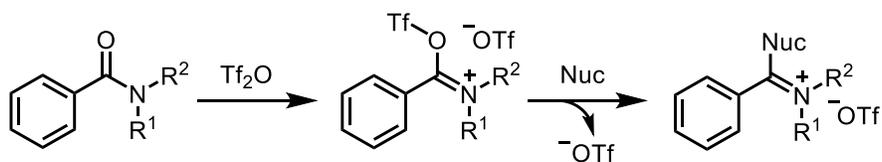
Dans le but de synthétiser ces hydrazones aminées, nous avons alors pensé utiliser la méthodologie d'activation d'amides par l'anhydride triflique, largement explorée dans le groupe depuis de nombreuses années.²²³ Il convient alors d'introduire succinctement ce domaine.

5.7.2.2 Rapide introduction sur l'activation d'amides par l'anhydride triflique

Une fonction amide est très stable chimiquement de par la délocalisation du doublet non liant de l'azote dans le système π du carbonyle. En effet, le carbone de ce dernier est alors enrichi électroniquement, faisant des amides des fonctionnalités beaucoup moins sensibles aux attaques nucléophiles que d'autres composés carbonylés comme des cétones ou des aldéhydes. Les chimistes organiciens se sont alors intéressés au développement de méthodologies permettant leur activation de manière chimiosélective dans des conditions douces dans le but de les utiliser comme intermédiaires de synthèse.

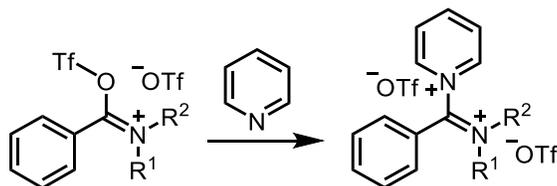
Notre groupe de recherche a alors exploré l'activation d'amides par l'anhydride triflique. L'ajout de ce dernier provoque la formation d'un triflate d'iminium extrêmement électrophile. Un nucléophile peut alors effectuer une substitution du triflate formant un dérivé d'imidate chargé positivement (**Schéma 106**). Ce dernier peut être ensuite hydrolysé ou neutralisé dans diverses conditions dépendamment du produit désiré (**Schéma 106**).²²³

Schéma 106. Réaction de l'anhydride triflique avec un amide tertiaire.



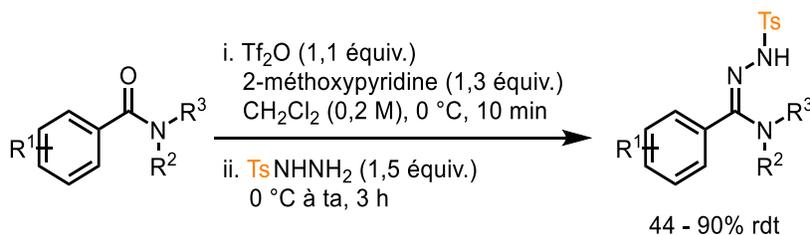
Dans le but de neutraliser l'acide triflique généré, des dérivés de pyridines sont souvent utilisées. Cette pyridine peut alors elle-même réagir avec le triflate d'iminium formant un nouvel amide activé plus stable que son analogue triflé (**Schéma 107**).²²⁴

Schéma 107. Nouvel amide activé généré en présence de pyridine.



Cette stratégie a notamment été récemment employée dans le groupe pour la synthèse d'hydrazonamides (**Schéma 108**).^{223e} Nous avons donc pensé utiliser une méthode similaire en remplaçant la tosylhydrazide par de l'hydrazine.

Schéma 108. Synthèse d'hydrazonamides via l'activation d'amides tertiaires par l'anhydride triflique.^{223e}

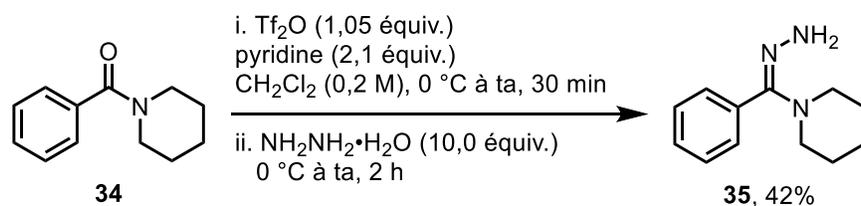


5.7.2.3 Synthèse d'hydrazones libres aminées via l'utilisation d'amides activés

Nous souhaitons tout d'abord utiliser l'hydrazine monohydrate, source peu chère et plutôt sûre d'hydrazine. Alors qu'au premier abord nous pourrions penser que l'eau neutraliserait l'amide activé, Sophie Regnier et Nicolas Diercxens durant leurs travaux de maîtrise ont décrit la synthèse d'amidines en utilisant une source aqueuse d'ammoniaque. Dans ces réactions seules de petites quantités de produit résultant de l'hydrolyse de l'intermédiaire ont été observées.²²⁵

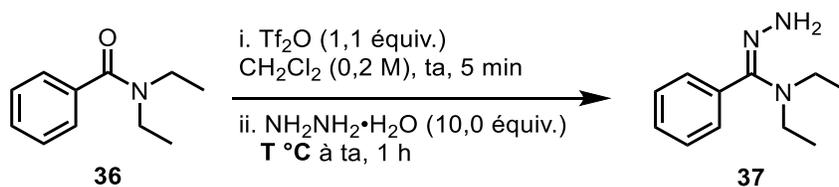
En suivant leur protocole, nous avons donc ajouté 1,05 équivalent d'anhydride triflique à 0 °C à une solution de 1,0 équivalent de l'amide **34** et de 2,1 équivalents de pyridine dans le dichlorométhane.²²⁵ Après 30 minutes d'agitation à cette température, 10,0 équivalents d'hydrazone monohydrate ont été ajoutés et, une fois le bain de glace retiré, la réaction a été agitée pendant 2 heures à température ambiante (**Schéma 109**). Après parachèvement, l'hydrazone désirée **35** a été obtenue avec un rendement RMN de 42% (**Schéma 109**).

Schéma 109. Premier test de formation d'une hydrazone libre aminée en utilisant l'activation d'amide avec l'anhydride triflique.



Ces hydrazones très sensibles ne peuvent être purifiées par chromatographie flash ou distillation de par leur propension à dimériser en azine. De la même façon, une évaporation trop poussée engendre la formation du produit de dimérisation formelle. L'excès de pyridine n'a alors pas pu être retirée du brut réactionnel. Nous avons donc testé des conditions sans pyridine en suivant un protocole précédemment développé.^{223b} De plus, il est à noter que le substrat a été légèrement modifié par soucis de lisibilité de la RMN ^1H du brut réactionnel. L'activation de l'amide **36** en solution dans le dichlorométhane par l'addition de l'anhydride triflique a donc été réalisée à température ambiante pendant 10 minutes avant l'ajout de l'excès d'hydrazine monohydrate. L'hydrazone **37** a été obtenue avec un rendement de 49% (**Tableau 42**, Entrée 1) alors qu'un fort exotherme a été observé. Refroidir la réaction à 0 °C avant le parachèvement a été bénéfique, 56% de produit désiré ayant été observés (**Tableau 42**, Entrée 2). Nous avons par la suite tenté une addition inverse (amide activé sur hydrazine) à 0 °C ou température ambiante. Dans les deux cas cependant, un rendement similaire avoisinant les 60% a été obtenu (**Tableau 42**, Entrée 3 et 4).

Tableau 42. Divers essais de formation d'une hydrazone libre aminée via l'utilisation d'un amide activé.



Entrée	T °C	Addition ^a	rdt 37 (%) ^b
1	ta	normale	49%

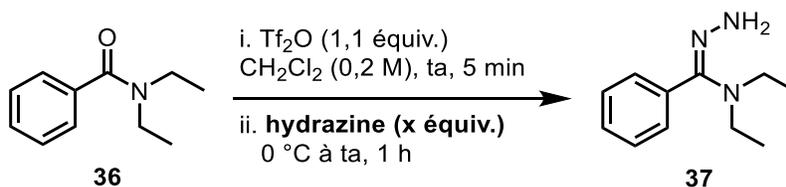
2	0 °C	normale	56%
3	ta	inverse	60%
4	0 °C	inverse	61%

^aAddition normale = addition de l'hydrazine sur l'amide activé. Addition inverse = l'amide activé a été transféré par canule sur l'hydrazine.

^bRendements déterminées par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne).

Alors que la balance massique de toutes ces réactions était le produit de départ **36**, nous avons pensé utiliser de l'hydrazine anhydre. Le rendement de l'hydrazone **37** n'a cependant pas pu être amélioré en utilisant un réactif sec (**Tableau 43**, Entrée 2).

Tableau 43. Comparaison des résultats obtenus lors de l'utilisation de l'hydrazine monohydrate et l'hydrazine anhydre.



Entrée	Hydrazine (x équiv.)	Addition ^a	rdt 37 (%) ^b
1	NH ₂ NH ₂ •H ₂ O (10 équiv.)	inverse	61%
2	NH ₂ NH ₂ (2,5 équiv.)	inverse	57%

^aAddition normale = addition de l'hydrazine sur l'amide activé. Addition inverse = l'amide activé a été transféré par canule sur l'hydrazine.

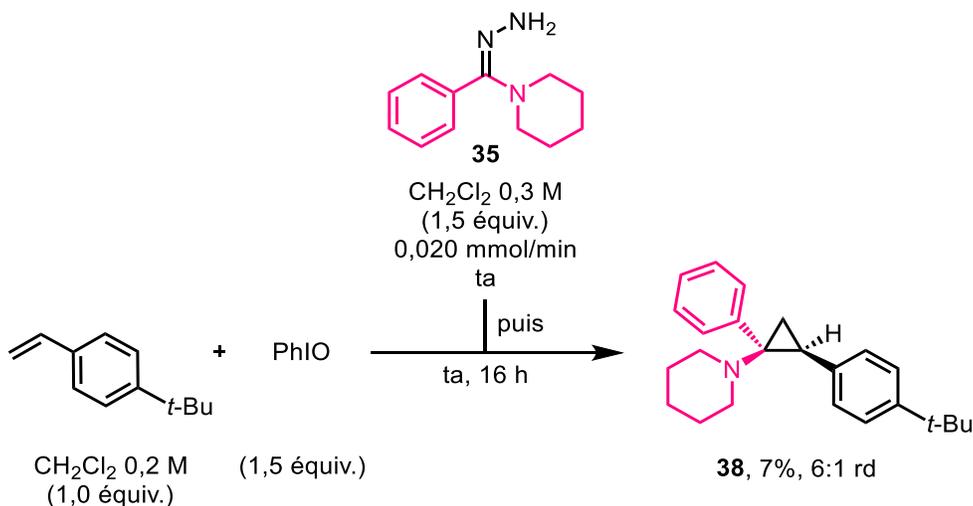
^bRendements déterminées par RMN ¹H (Ph₃CH utilisé comme standard interne).

Par manque de temps, cette optimisation n'a pas pu être poursuivie. Des essais de cyclopropanations ont tout de même été réalisés avec les produits obtenus malgré leurs degrés de pureté.

5.7.3 Essais préliminaires de formation de composé diazoïque déstabilisé et cyclopropanation *in situ*

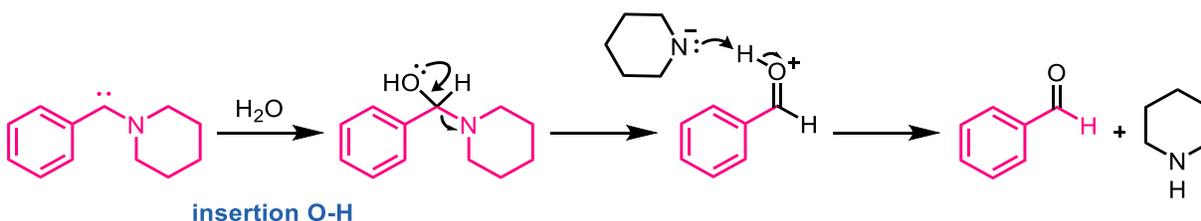
De façon similaire aux protocoles en un pot développés jusqu'à présent, une solution de 1,5 équivalent de l'hydrazone **35** a été ajoutée à une vitesse de $0,020 \text{ mmol}\cdot\text{min}^{-1}$ à une suspension composée de 1,5 équivalent d'iodosylbenzène et 1,0 équivalent de l'oléfine choisie. Deux types d'alcènes ont été testés : un alcène riche électroniquement (le *tert*-butylstyrène) et un accepteur de Michael (le méthacrylate d'isobutyle). Alors qu'après une nuit de réaction, aucun produit désiré n'a été obtenu avec ce dernier, 7% de cyclopropane **38** résultant de la réaction avec le styrène ont été observés par RMN ^1H et présentant un faible ratio diastéréomérique de 6:1 (**Schéma 110**). Ces observations suggèrent que le composé diazoïque s'est décomposé en son carbène libre à température ambiante, et ce dernier serait le véritable agent de cyclopropanation.

Schéma 110. Premier essai de formation d'aminocyclopropane à partir d'une hydrazone libre aminée.



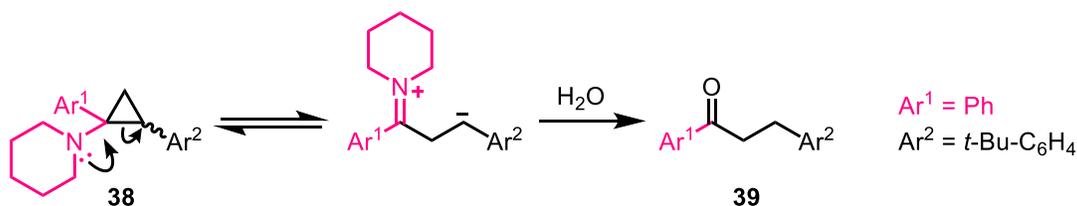
Il est intéressant de noter que d'importantes quantités de benzaldéhyde et de pipéridine ont été récupérées en fin de réaction. Celles-ci pourraient provenir de la réaction d'insertion O-H du carbène libre avec l'eau générée au cours de l'oxydation de l'hydrazone (**Schéma 111**).

Schéma 111. Mécanisme proposé pour la formation de benzaldéhyde et de pipéridine.



Le sous-produit **39** a également été observé en fin de réaction, bien qu'en faible quantité (9%). Celui-ci semblerait provenir de l'ouverture de l'aminocyclopropane **38** causée par la délocalisation des électrons de l'atome d'azote (**Schéma 112**).^{221,226} L'aminocyclopropane **38** semble donc peu stable dans ces conditions réactionnelles.

Schéma 112. Mécanisme proposé pour la formation du produit **39**.

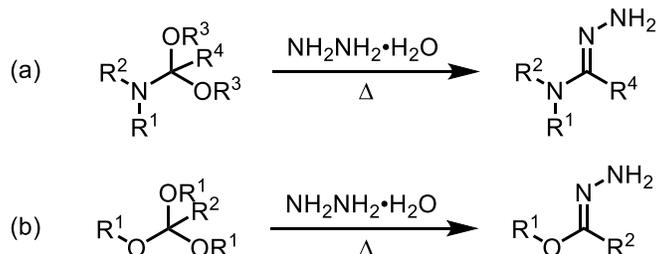


5.7.4 Conclusion et perspectives sur la génération de composés diazoïques déstabilisés

Cette partie a été consacrée à la synthèse et l'utilisation de composés diazoïques dérivés d'esters ou d'amides. Durant ces études, nous avons été confrontés à plusieurs défis : le premier consistait en la synthèse des hydrazones de départ, encore peu explorée. L'utilisation d'une méthodologie d'activation d'amides par l'anhydride triflique a permis l'obtention de 61% de l'hydrazone dérivée d'un amide, avec toutefois une pureté faible. Malgré cela, des essais d'oxydation et de cyclopropanation en un pot ont été réalisés. Lorsque le *tert*-butylstyrène a été utilisé comme substrat, l'aminocyclopropane désiré a été observé en faible quantité. La présence même minimale du produit désiré ainsi que l'obtention de benzaldéhyde en fin de réaction semblent suggérer un carbène libre en tant qu'intermédiaire, validant la formation du composé diazoïque déstabilisé.

De manière évidente, la poursuite de ces travaux doit passer par l'optimisation de la synthèse des hydrazones de départ afin de les obtenir avec une pureté satisfaisante. Nous pourrions par exemple envisager de réaliser des additions d'hydrazine sur des acétals d'amides, ces conditions ne requérant l'utilisation d'aucun additif (**Schéma 113**, équation a).²²⁷ De la même manière, la synthèse des hydrazones dérivées d'esters pourraient être réalisée en utilisant des orthoesters (**Schéma 113**, équation b). Une fois ces composés obtenus, l'optimisation des étapes d'oxydation et de cyclopropanation pourraient être réalisées.

Schéma 113. Synthèse d'hydrazones dérivées d'amides via l'addition d'hydrazine sur des acétals d'amides (équation a),²²⁷ et synthèse proposée d'hydrazones dérivées d'esters via l'addition d'hydrazine sur des orthoesters (équation b).

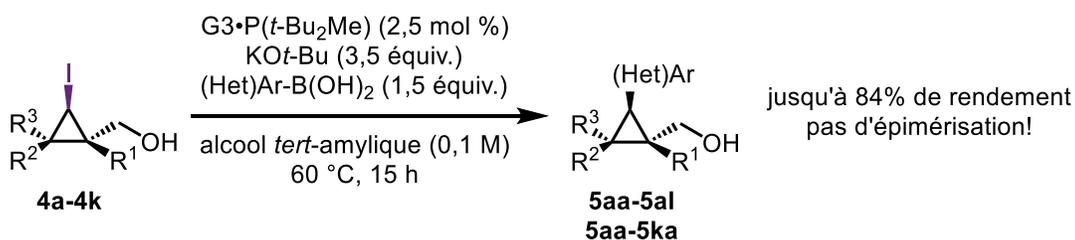


Chapitre 6 : Conclusion générale et perspectives

Ces travaux de doctorat ont été consacrés à la synthèse de cyclopropanes substitués, motifs régulièrement incorporés dans les molécules d'intérêt pharmaceutique. Trois approches différentes ont été envisagées : la fonctionnalisation d'halocyclopropanes, la cyclopropanation de carbènes métalliques ou libres, et des réactions de cyclisation employant des composés diazoïques.

Les travaux présentés au chapitre 2 traitent de la fonctionnalisation d'halocyclopropanes 2,3-disubstitués stéréoenrichis par des couplages croisés, permettant l'accès à des motifs chiraux hautement substitués. Des couplages de Suzuki-Miyaura sur des iodocyclopropanes ont pu être développés avec succès (**Schéma 114**).⁹⁸ L'utilisation d'un pré-catalyseur de Buchwald a permis le développement de conditions faciles d'emploi et hautement reproductibles. Les bromocyclopropanes se sont avérés quant à eux être plus difficiles à coupler, l'insertion du palladium dans le lien C-Br étant plus difficile que dans le lien C-I. Alors que des cyclopropanes 1,2,3-trisubstitués stéréoenrichis ont été obtenus avec de hauts rendements lorsque des iodocyclopropanes ont été utilisés, il est à noter que la synthèse de ces motifs requièrent de nombreuses étapes. En effet, l'halocyclopropane doit être synthétisé via une réaction de Simmons-Smith avant d'être post-fonctionnalisé. Nous avons donc envisagé dans la suite de ces études d'utiliser des approches plus directes pour la synthèse de cyclopropanes substitués et ce par l'utilisation de composés diazoïques.

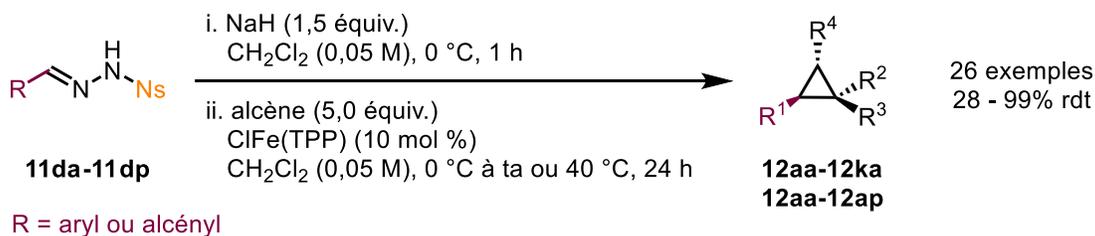
Schéma 114. Couplage de Suzuki-Miyaura sur des iodocyclopropanes 2,3-disubstitués stéréoenrichis.⁹⁸



Le chapitre 3 a été consacré à la cyclopropanation catalysée au fer de composés diazoïques semi-stabilisés générés *in situ* à partir de 2-nosylhydrazones (**Schéma 115**). L'utilisation d'une hydrazone modifiée électriquement a permis la génération de ces

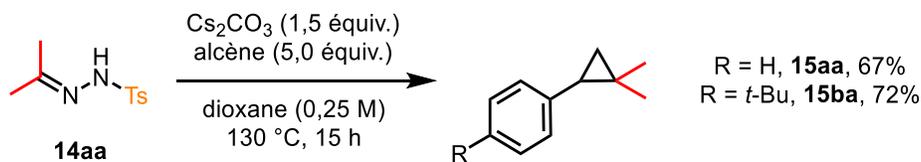
diazoalcanes à des températures compatibles avec une large gamme d'aryldiazométhanes électroniquement variés et leur cyclopropanation subséquente.¹⁴⁵ De nombreux motifs cyclopropaniques ont ainsi été directement synthétisés avec de hauts rendements et diastéréosélectivités à partir de dérivés de styrènes (**Schéma 115**).

Schéma 115. Cyclopropanation catalysée au fer de composés diazoïques semi-stabilisés générés *in situ* à partir de *N*-nosylhydrazones.¹⁴⁵



Il a par la suite été envisagé de réaliser la synthèse et la cyclopropanation de dialkyldiazoalcanes. La décomposition des tosylhydrazones correspondantes nécessite cependant de hautes températures, provoquant la dégradation instantanée des composés diazoïques formés en leurs carbènes libres. En présence de styrènes cependant, ceux-ci ont permis l'obtention de *gem*-diméthyl cyclopropanes avec des rendements avoisinants les 70% (**Schéma 116**). En raison des limitations inhérentes à ce processus comme la haute température requise et son aspect peu atome économique, ce projet a été interrompu au profit de la synthèse de ces composés diazoïques via l'oxydation d'hydrazones libres.

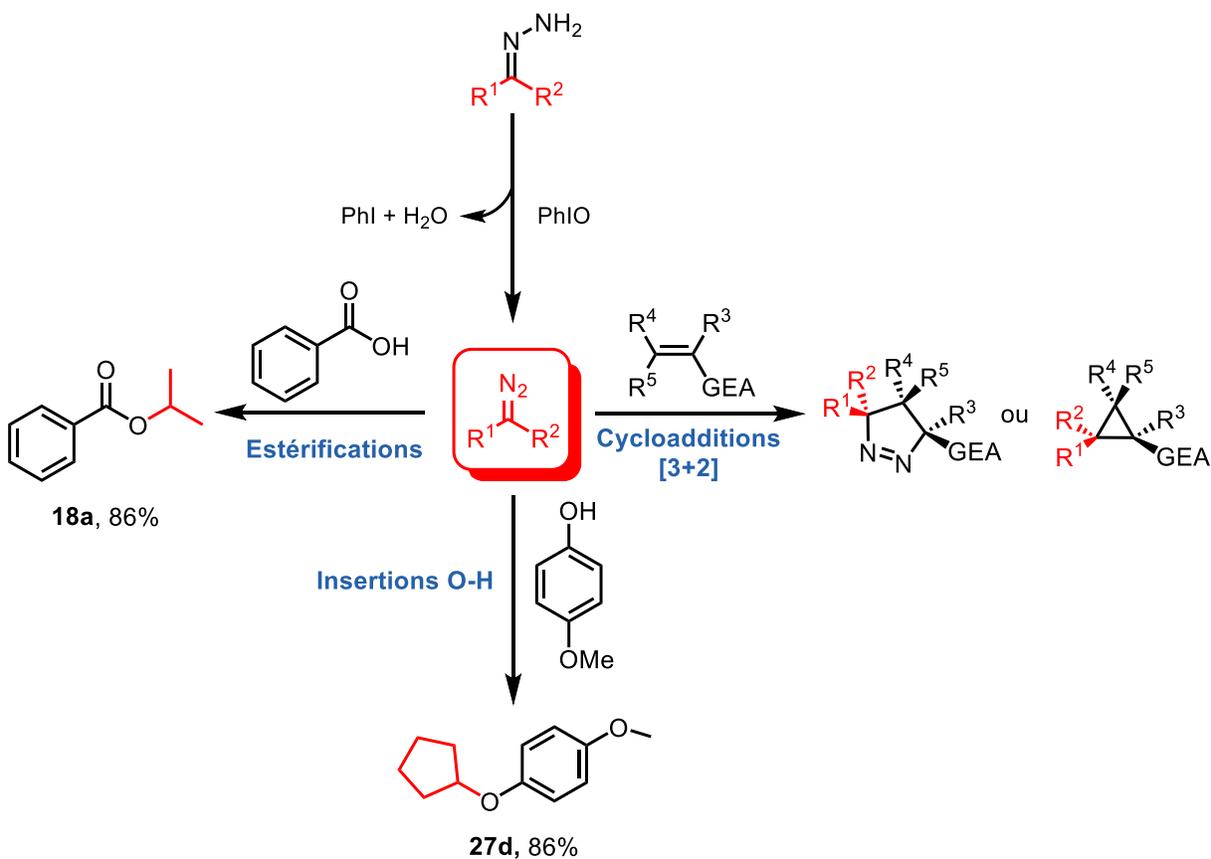
Schéma 116. Synthèse de *gem*-diméthyl cyclopropanes via la dégradation de diméthyl tosylhydrazones en présence d'une base.



Deux types d'oxydants peuvent être utilisés pour l'oxydation d'hydrazones libres dans des conditions douces : des oxydants métalliques ou organiques. La première méthodologie développée dans le groupe et initiée par Pauline Rullière implique l'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'oxyde d'argent. En effet, celui-ci piégé dans un réacteur à garnissage permet la production de solutions pures de diazoalcanes sur demande en flux continu (**Schéma 79**).¹⁹⁴

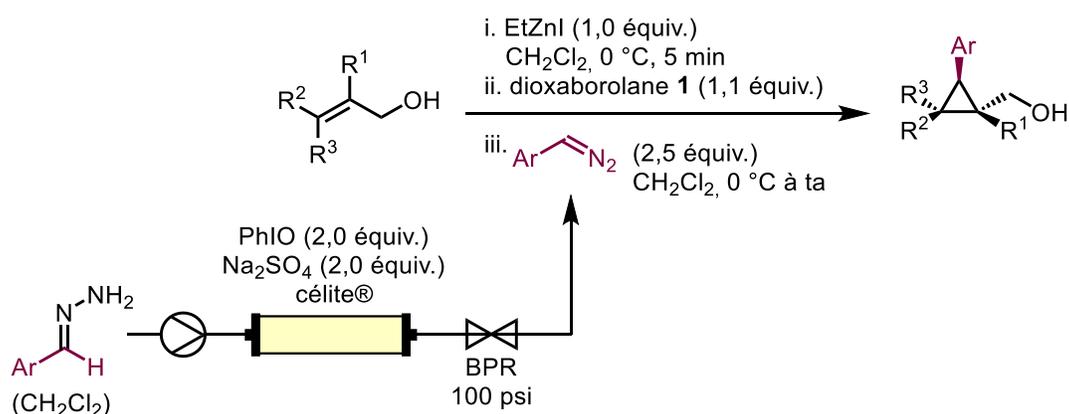
L'objectif de la suite de ces travaux de doctorat a été le développement d'une méthodologie de production de composés diazoïques non-stabilisés plus respectueuse de l'environnement. Pour ce faire, l'iodosylbenzène a été utilisé comme oxydant organique, relarguant seulement de l'iodobenzène et de l'eau comme sous-produits lors de l'oxydation d'hydrazones libres. Ce réactif a permis la génération d'une large gamme de composés diazoïques non-stabilisés en réacteur fermé ainsi que leur consommation *in situ* dans des réactions de cyclopropanations de type MIRC formelle,¹⁸⁶ des estérifications ou des réactions d'insertion O-H (**Schéma 117**). Ces réactions en un pot ont tout de même démontré une certaine limitation de par les incompatibilités possibles entre les réactifs utilisés et l'iodosylbenzène. De plus, l'eau générée durant l'oxydation peut dans certains cas inhiber les intermédiaires réactionnels sensibles.

Schéma 117. Génération de composés diazoïques via l'oxydation d'hydrazones libres par l'iodosylbenzène et applications *in situ*.



Par la suite, nous avons donc tenté de développer des méthodologies en flux continu pouvant délivrer des solutions pures de composés diazoïques, et ce en utilisant un iodosylbenzène moléculaire ou polymérique. Le passage d'une solution d'hydrazone dérivée du benzaldéhyde sur une colonne contenant de l'iodosylbenzène a permis l'obtention d'une solution de phényldiazométhane avec un rendement supérieur à celui des précédentes méthodologies (**Tableau 40**, Entrées 4 et 5). Dans des travaux futurs, nous pourrions tout d'abord étendre ce processus à la production d'autres diazoalcanes semi-stabilisés et l'utiliser afin d'élargir l'étendue réactionnelle de la cyclopropanation asymétrique de Simmons-Smith développée par Sébastien Goudreau (**Schéma 118**).³⁷ Ceci permettrait la synthèse des motifs accessibles par les réactions de couplages de Suzuki-Miyaura sur des iodocyclopropanes énantioenrichis décrits dans le chapitre 2, mais de manière plus directe.

Schéma 118. Génération d'aryldiazométhanes en flux continu et application à l'arylcyclopropanation énantiosélective de type Simmons-Smith.



La préparation de composés diazoïques plus instables en utilisant ce processus s'est quant à elle avérée plus problématique. En effet, les températures requises pour l'oxydation des hydrazones aliphatiques sur le réacteur à garnissage se sont avérées peu compatibles avec les composés générés. Nous pourrions dans des travaux futurs envisager d'utiliser un iode hypervalent plus réactif afin de favoriser l'oxydation à basses températures. De plus, le développement d'une telle méthodologie de production de diazoalcanes aliphatiques en flux continu permettrait de les utiliser dans des réactions de Simmons-Smith, travaux initiés dans le chapitre 5 de ce manuscrit.

Enfin, nous avons voulu utiliser cet iodosylbenzène pour la synthèse de composés diazoïques déstabilisés substitués par des hétéroatomes (O ou N). Lors de l'initiation de ces travaux, une hydrazone libre dérivée d'un amide a pu être synthétisée, avec toutefois une faible pureté. Lorsqu'engagée dans une réaction d'oxydation et de cyclopropanation du *tert*-butylstyrène, un faible rendement en cyclopropane a été obtenu (**Schéma 110**). Ceci indique néanmoins que le composé diazoïque désiré a été partiellement généré dans des conditions douces. Dans des travaux futurs, il serait judicieux de développer une méthodologie de synthèse d'hydrazones substituées par des hétéroatomes (oxygène ou azote) afin de les obtenir avec des puretés satisfaisantes. Dès lors, nous pourrions envisager l'optimisation de l'étape d'oxydation et de cyclopropanation. Enfin, une perspective plus globale serait le développement d'un procédé de préparation de ces composés diazoïques déstabilisés employant des conditions dans lesquelles ils seraient éventuellement stables en solution (très basses températures). Ceci permettrait en effet d'en étudier la réactivité avant leur décomposition en carbènes libres, ce qui n'a jamais été réalisé auparavant.

Bibliographie

- ¹ de Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 809.
- ² (a) Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845. (b) Talele, T. T. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 8712.
- ³ Reichelt, A.; Martin, S. F. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 433.
- ⁴ Vuligonda, V.; Lin, Y.; Chandraratna, R. A. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 213.
- ⁵ Reichelt, A.; Martin, S. F. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 433.
- ⁶ Foote, K. M.; Blades, K.; Cronin, A.; Fillery, S.; Guichard, S. S.; Hassall, L.; Hickson, I.; Jacq, X.; Jewsbury, P. J.; McGuire, T. M.; Nissink, J. W. M.; Odedra, R.; Page, K.; Perkins, P.; Suleman, A.; Tam, K.; Thommes, P.; Broadhurst, R.; Wood, C. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 2125.
- ⁷ Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529.
- ⁸ Yan, L.; Huo, P.; Hale, J. J.; Mills, S. G.; Hajdu, R.; Keohane, C. A.; Rosenbach, M. J.; Milligan, J. A.; Shei, G.-J.; Chrebet, G.; Bergstrom, J.; Card, D.; Mandala, S. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 828.
- ⁹ Talele, T. T. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 2166.
- ¹⁰ WO2009/46098, A1, **2009**, *Smithkline Beecham Corporation; Anacor Pharmaceuticals.*
- ¹¹ Jiang, Y.; Andrews, S. W.; Condroski, K. R.; Buckman, B.; Serebryany, V.; Wenglowksy, S.; Kennedy, A. L.; Madduru, M. R.; Wang, B.; Lyon, M.; Doherty, G. A.; Woodard, B. T.; Lemieux, C.; Geck Do, M.; Zhang, H.; Ballard, J.; Vigers, G.; Brandhuber, B. J.; Stengel, P.; Josey, J. A.; Beigelman, L.; Blatt, L.; Seiwert, S. D. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1753.
- ¹² US2009/36497, **2009**, *Taylor.*
- ¹³ Augeri, D. J.; Robl, J. A.; Betebenner, D. A.; Magnin, D. R.; Khanna, A.; Robertson, J. G.; Wang, A.; Simpkins, L. M.; Taunk, P.; Huang, Q.; Han, S.-P.; Abboa-Offei, B.; Cap, M.; Xin, L.; Tao, L.; Tozzo, E.; Welzel, G. E.; Egan, D. M.; Marcinkeviciene, J.; Chang, S. Y.; Biller, S. A.; Kirby, M. S.; Parker, R. A.; Hamann, L. G. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5025.
- ¹⁴ Donaldson, W. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8589.
- ¹⁵ Brackmann, F.; de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4493.
- ¹⁶ (a) Staudinger, H.; Ruzicka, L. *Helv. Chim. Acta* **1924**, *7*, 177. (b) Elliott, M.; Janes, N. F. *Chem. Soc. Rev.* **1978**, *7*, 473.

- ¹⁷ Yang, S. F.; Hoffman, N. E. *Annu. Rev. Plant Physiol.* **1984**, *35*, 155.
- ¹⁸ Fang, P.-L.; Cao, Y.-L.; Yan, H.; Pan, L.-L.; Liu, S.-C.; Gong, N.-B.; Lü, Y.; Chen, C.-X.; Zhong, H.-M.; Guo, Y.; Liu, H.-Y. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 1408.
- ¹⁹ Dalisay, D. S.; Morinaka, B. I.; Skepper, C. K.; Molinski, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7552.
- ²⁰ Boche, G.; Lohrenz, J. C. W. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 697.
- ²¹ Emschwiller, G. C. R. *Hebd. Seance Acad. Sci.* **1929**, *188*, 1555.
- ²² (a) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323. (b) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256. (c) Blanchard, E. P.; Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1337. (d) Simmons, H. E.; Blanchard, E. P.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1347. (e) Simmons, H. E.; Cairns, T. L.; Vladuchick, S. A.; Hoiness, C. M. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc.: **2004**.
- ²³ Pour une revue extensive de la réaction dite de Simmons-Smith, voir : Charette, A. B.; Beauchemin, A., Simmons-Smith Cyclopropanation Reaction. In *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc.: 2004.
- ²⁴ Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 3353.
- ²⁵ (a) Wittig, G.; Schwarzenbach, K. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 652. (b) Wittig, G.; Schwarzenbach, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *650*, 1.
- ²⁶ Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 997.
- ²⁷ Winstein, S.; Sonnenberg, J.; DeVries, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 6523.
- ²⁸ Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307.
- ²⁹ Charette, A. B.; Marcoux, J.-F. *Synlett* **1995**, 1197.
- ³⁰ Moss, R. A.; Chen, E. Y.; Banger, J.; Matsuo, M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4365.
- ³¹ Pour un rare exemple de cyclopropanation énantiosélective d'alcènes non-fonctionnalisés (ne portant pas de groupement proximal basique) via une réaction de Simmons-Smith, voir : (a) Long, J.; Yuan, Y.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13632. (b) Long, J.; Du, H.; Li, K.; Shi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2737. (c) Long, J.; Xu, L.; Du, H.; Li, K.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5226.
- ³² (a) Charette, A. B.; Juteau, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2651. (b) Charette, A. B.; Prescott, S.; Brochu, C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1081. (c) Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943.

- ³³ Pour l'approche de Walsh utilisant l'auxiliaire chiral (-)-MIB, voir : Kim, H. Y.; Lurain, A. E.; García-García, P.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13138.
- ³⁴ Wang, T.; Liang, Y.; Yu, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9343.
- ³⁵ Charette, A. B.; Lemay, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1090.
- ³⁶ Charette, A. B.; Wilb, N. *Synlett* **2002**, 176.
- ³⁷ Goudreau, S. R.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15633.
- ³⁸ Pour la publication séminale, voir : Goh, S. H.; Closs, L. E.; Closs, G. L. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 25.
- ³⁹ Lévesque, E.; Goudreau, S. R.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1490.
- ⁴⁰ (a) Kimura, Y.; Atarashi, S.; Kawakami, K.; Sato, K.; Hayakawa, I. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3344. (b) CN105566287A **2014**, *Tianjin Pharmaceutical Group Co., Ltd.*
- ⁴¹ Pour l'approche du groupe de Walsh pour la synthèse énantiosélective d'halocyclopropanes, voir : (a) Kim, H. Y.; Lurain, A. E.; García-García, P.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13138. (b) Kim, H. Y.; Salvi, L.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 954.
- ⁴² (a) Beaulieu, L.-P. B.; Schneider, J. F.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7819. (b) Navuluri, C.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4288.
- ⁴³ Beaulieu, L.-P. B.; Zimmer, L. E.; Gagnon, A.; Charette, A. B. *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 14784.
- ⁴⁴ Taillemaud, S.; Diercxsens, N.; Gagnon, A.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14108.
- ⁴⁵ Beaulieu, L.-P. B.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15*, 11829.
- ⁴⁶ Charette, A. B.; Gagnon, A.; Fournier, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 386.
- ⁴⁷ Fournier, J.-F.; Mathieu, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13140.
- ⁴⁸ Fournier, J.-F.; Charette, A. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1401.
- ⁴⁹ Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15624.
- ⁵⁰ Montgomery, C. D. *J. Chem. Educ.* **2015**, *92*, 1653.
- ⁵¹ Fischer, E. O.; Massböl, A. *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 645.
- ⁵² (a) Fischer, E. O.; Dötz, K. H. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 1273. (b) Dötz, K. H.; Fischer, E. O. *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 1356.

- ⁵³ (a) Guggenberger, L. J.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 22. (b) Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 98.
- ⁵⁴ Dotz, K. H.; Stendel, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3227.
- ⁵⁵ Barluenga, J.; Suárez-Sobrino, A. L.; Tomás, M.; García-Granda, S.; Santiago-García, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10494.
- ⁵⁶ Brookhart, M.; Timmers, D.; Tucker, J. R.; Williams, G. D.; Husk, G. R.; Brunner, H.; Hammer, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6721.
- ⁵⁷ Pour des revues sélectionnées sur l'utilisation des composés diazoïques électroniquement pauvres comme précurseurs de carbènes métalliques, voir : (a) Doyle, M. P.; Forbes, D. C. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911. (b) Ford, A.; Miel, H.; Ring, A.; Slattery, C. N.; Maguire, A. R.; McKervey, M. A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9981. (c) Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Tao, Y. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylides*, Wiley-VCH, Weinheim, 1998, pp. 1–65.
- ⁵⁸ Pour des exemples sélectionnés avec une catalyse au palladium (II), voir : (a) Mastronardi, F.; Gutmann, B.; Kappe, C. O. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5590. (b) Dallinger, D.; Pinho, V. D.; Gutmann, B.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5814.
- ⁵⁹ Pour un exemple sélectionné avec une catalyse au fer (III), voir : Morandi, B., Carreira, E. M. *Science* **2012**, *335*, 1471.
- ⁶⁰ Krollpfeiffer, F.; Hartmann, H. *Chem. Ber.* **1950**, *83*, 90.
- ⁶¹ (a) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 867. (b) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353. (c) Corey, E. J.; Jautelat, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3912.
- ⁶² (a) Bestmann, H. J.; Seng, F. *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 154. (b) Grieco, P. A.; Finkelhor, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3781.
- ⁶³ (a) Huang, Y.-Z.; Shen, Y. *Adv. Organomet. Chem.* **1982**, *20*, 115. (b) Shen, Y.; Liao, Q. *Synthesis* **1988**, 321. (c) Shen, Y.; Liao, Q. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *371*, 31. (d) Shen, Y.; Xiang, Y. *J. Chem. Res.* **1994**, 198. (e) Shen, Y.; Qi, M. *J. Chem. Res.* **1996**, 328.
- ⁶⁴ Huang, Y.-Z.; Tang, Y.; Zhou, Z.-L.; Xia, W.; Shi, L.-P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 893.
- ⁶⁵ Kojima, S.; Hiroike, K.; Ohkata, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3565.
- ⁶⁶ Couty, F. D., O.; Larmanjat, B.; Marrot, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1058.

- ⁶⁷ Magauer, T.; Mulzer, J.; Tiefenbacher, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5306. (b) Pour un autre exemple de cette approche en synthèse stéréosélective de molécules complexes, voir : Thompson, S. K.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5979.
- ⁶⁸ De Vos, M. J.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 103.
- ⁶⁹ Bernardi, A.; Scolastico, C.; Villa, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3733.
- ⁷⁰ Mamai, A.; Madalengoitia, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9009.
- ⁷¹ (a) Ye, S.; Huang, Z.-Z.; Xia, C.-A.; Tang, Y.; Dai, L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2432. (b) Deng, X.-M.; Cai, P.; Ye, S.; Sun, X.-L.; Liao, W.-W.; Li, K.; Tang, Y.; Wu, Y.-D.; Dai, L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9730.
- ⁷² Pour des exemples avec des sulfoximines lithiées énantiométriques, voir : (a) Pyne, S. G.; Dong, Z.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2337. (b) Pyne, S. G.; Dong, Z.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2607.
- ⁷³ (a) Aggarwal, V. K.; Smith, H. W.; Jones, R. V. H.; Fieldhouse, R. *Chem. Commun.* **1997**, 1785. (b) Aggarwal, V. K.; Smith, H. W.; Hynd, G.; Jones, R. V. H.; Fieldhouse, R.; Spey, S. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3267. (c) Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Fang, G.; Ferrara, M.; Hynd, G.; Porcelloni, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1433. (d) Riches, S. L.; Saha, C.; Filgueira, N. F.; Grange, E.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7626.
- ⁷⁴ Kunz, R. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240. Pour d'autres exemples d'organocatalyseurs de type iminium/énamine utilisés dans la réaction de Corey-Chaykovsky, voir : (a) Hartikka, A.; Arvidsson, P. I. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5874. (b) Hartikka, A.; Ślósarczyk, A. T.; Arvidsson, P. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1403.
- ⁷⁵ Gao, L.; Hwang, G.-S.; Ryu, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20708. Pour d'autres exemples de réactions de MIRC utilisant des composés diazoïques comme ylures avec un acide de Lewis, voir : (b) Doyle, M. P.; Buhro, W. E.; Dellaria Jr, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4429. (c) Branstetter, B.; Hossain, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 221. (d) Hashimoto, T.; Naganawa, Y.; Kano, T.; Maruoka, K. *Chem Commun* **2007**, 5143.
- ⁷⁶ Kakei, H.; Sone, T.; Sohtome, Y.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13410.
- ⁷⁷ Regitz, M.; Maas, G. *Diazo Compounds. Properties and Synthesis*; Academic Press, New York ed., 1987.

- ⁷⁸ Bug, T.; Hartnagel, M.; Schlierf, C.; Mayr, H. *Chem. – Eur. J.* **2003**, *9*, 4068.
- ⁷⁹ (a) Singh, V. K.; DattaGupta, A.; Sekar, G. *Synthesis* **1997**, 137. (b) Doyle, M. P.; Forbes, D. C. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911.
- ⁸⁰ Ford, A.; Miel, H.; Ring, A.; Slattery C. N.; Maguire, A. R.; McKervey, M. A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9981.
- ⁸¹ Pour des exemples récents de synthèse et d'utilisation du diazométhane ou de son analogue silylé, voir : (a) B. Morandi, E.M. Carreira, *Science* **2012**, 335, 1471. (b) Maurya, R. A.; Park, C. P.; Lee, J. H.; Kim, D.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5952. (c) Rossi, E.; Woehl, P.; Maggini, M. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1146. (d) Mastronardi, F.; Gutmann, B.; Kappe, C. O. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5590. (e) Dallinger, D.; Pinho, V. D.; Gutmann, B.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5814. (f) Lehmann, H. *Green Chem.* **2017**, *19*, 1449. (g) Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Nature Prot.* **2017**, *12*, 2138. (h) Audubert, C.; Gamboa Marin, O. J.; Lebel, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 6294.
- ⁸² Pour une revue sur des réactions d'insertion Si-H via l'utilisation d'un carbène métallique, voir : Keipour, H. ; Carreras, V. ; Ollevier, T. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5441.
- ⁸³ Black, T. H. *Aldrichimica Acta* **1983**, *16*, 3.
- ⁸⁴ Pour des exemples sélectionnés de réactions de cycloaddition, voir : (a) Jin, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3323. (b) Creary, X. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4653. (c) Santos, B. S.; Gomes, C. S. B.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3812.
- ⁸⁵ Mix, K. A.; Aronoff, M. R.; Raines, R. T. *ACS Chem. Biol.* **2016**, *11*, 3233.
- ⁸⁶ (a) Lewinn, E. B. *Am. J. Med. Sci.* **1949**, *218*, 556. (b) Schoental, R. *Nature* **1960**, *188*, 420. (c) Lewis, C. E. *J. Occup. Environ. Med.* **1964**, *6*, 91. (d) Bray, P. A.; Sokas, R. K. *J. Occup. Environ. Med.* **2015**, *57*, 15.
- ⁸⁷ (a) de Boer, T. J.; Backer, H. J. *Org. Synth.* **1956**, *36*, 16. (b) Sammakia, T. (2001). 5-Diazo-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione. In Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, (Ed.). doi: 10.1002/047084289X.rd016m. (c) Gutsche, C. D. *Org. React.* **1954**, *8*, 364.
- ⁸⁸ (a) Regitz, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 733. (b) Baum, J. S., Shook, D. A., Davies, H. M. L., Smith, H. D. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1709. (c) Wurz, R. P.; Lin, W.; Charette, A. B. *Tetrahedron. Lett.* **2003**, *44*, 8845.
- ⁸⁹ (a) Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2230. (b) Womack, E. B., Nelson, A. B. *Org. Synth.* **1955**, *24*, 56.

- ⁹⁰ de Boer, T. J., Backer, H. J. *Org. Synth.* **1956**, *36*, 16.
- ⁹¹ Pour des exemples sélectionnés, voir : (a) Noro, M.; Masada, T.; Ichimura, A. S.; Koga, N.; Iwamura, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6179. (b) Maurya, R. A.; Park, C. P.; Lee, J. H.; Kim, D.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5952.
- ⁹² Pour un exemple sélectionné, voir : Maruoka, K.; Concepcion, A. B.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4725.
- ⁹³ Bamford, W. R., Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.* **1952**, 4735.
- ⁹⁴ Pour des exemples sélectionnés, voir : (a) Bartrum, H. E.; Blakemore, D. C.; Moody, C. J.; Hayes, C. J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9586. (b) Bartrum, H. E.; Blakemore, D. C.; Moody, C. J.; Hayes, C. J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2276.
- ⁹⁵ Pour un exemple récent en chimie en flux continu, voir : Rackl, D.; Yoo, C. J.; Jones, C. W.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3055.
- ⁹⁶ Pour des revues récentes sur la synthèse de composés diazoïques en chimie en flux continu, voir : (a) Deadman, B. J.; Collins, S. G.; Maguire, A. R. *Chem. –Eur. J.* **2015**, *21*, 2298. (b) Muller, S. T. R.; Wirth, T. *ChemSusChem* **2015**, *8*, 245. (c) Fitzpatrick, D. E.; Battilocchio, C.; Ley, S. V. *Acs Central Science* **2016**, *2*, 131. (d) Movsisyan, M.; Delbeke, E. I. P.; Berton, J. K. E. T.; Battilocchio, C.; Ley, S. V.; Stevens, C. V. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4892. (e) Hock, K. J.; Koenigs, R. M. *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24*, 10571.
- ⁹⁷ Pour une revue récente sur la chimie en flux continu, voir : Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gillmore, K.; Seeberger, P. H. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796.
- ⁹⁸ Allouche, E. M. D.; Taillemaud, S.; Charette, A. B. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 9606.
- ⁹⁹ Nguyễn, T. A. *Orbitales frontières : Manuel pratique*, 2e édition; EDP Sciences / CNRS Editions: Paris, 2007.
- ¹⁰⁰ Walborsky, H. M.; Impastato, F. J.; Young, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3283.
- ¹⁰¹ Martin, S. F.; Dwyer, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1521.
- ¹⁰² Diederich, F.; Stang, P. J. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 1998.
- ¹⁰³ Piers, E.; Coish, P. D. G. *Synthesis* **2001**, 251.
- ¹⁰⁴ Pour une revue sur la fonctionnalisation des cyclopropènes et des cyclopropanes par couplages métallo-catalysés, voir : Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117.

- ¹⁰⁵ Overman, L. E.; Ricca, D. J.; Tran, V. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12031.
- ¹⁰⁶ Falck, J. R.; Mekonnen, B.; Yu, J.; Lai, J.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6096.
- ¹⁰⁷ (a) Vu, V. A.; Marek, I.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 361. (b) Rauhut, C. B.; Cervino, C.; Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Synlett* **2009**, 2009, 67.
- ¹⁰⁸ (a) Daichi, S.; Kenta, Y.; Kazuya, S.; Yoshinori, N. *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 818. (b) Greszler, S. N.; Halvorsen, G. T.; Voight, E. A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2490.
- ¹⁰⁹ (a) Alnasleh, B. K.; Sherrill, W. M.; Rubina, M.; Banning, J.; Rubin, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6906. (b) Banning, J. E.; Prosser, A. R.; Rubin, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1488. (c) Prosser, A. R.; Banning, J. E.; Rubina, M.; Rubin, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3968. (d) Banning, J. E.; Prosser, A. R.; Alnasleh, B. K.; Smarker, J.; Rubina, M.; Rubin, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3968. (e) Ryabchuk, P.; Rubina, M.; Xu, J.; Rubin, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1752. (f) Banning, J. E.; Gentillon, J.; Ryabchuk, P. G.; Prosser, A. R.; Rogers, A.; Edwards, A.; Holtzen, A.; Babkov, I. A.; Rubina, M.; Rubin, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7601. (g) Ryabchuk, P.; Edwards, A.; Gerasimchuk, N.; Rubina, M.; Rubin, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6010. (h) Maslivets, V. A.; Rubina, M.; Rubin, M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8993. (i) Ryabchuk, P.; Matheny, J. P.; Rubina, M.; Rubin, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6272.
- ¹¹⁰ Charette, A. B.; Giroux, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8718.
- ¹¹¹ Charette, A. B.; Pereira De Freitas-Gil, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2809.
- ¹¹² Pour la préparation des iodocyclopropanes mono substitués et racémiques, voir : (a) Jung, M. E.; Light, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3851. (b) Piers, E.; Coish, P. D. *Synthesis* **1995**, 47.
- ¹¹³ Pour un exemple de couplage de Suzuki-Miyaura sur des iodocyclopropyls esters boroniques énantiomériquement purs, voir : Hohn, E.; Pietruszka, J. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 863.
- ¹¹⁴ de Carné-Carvalet, B.; Archambeau, A.; Meyer, C.; Cossy, J.; Folléas, B.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 956.
- ¹¹⁵ Wu, X.; Lei, C.; Yue, G.; Zhou, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9601.
- ¹¹⁶ Yotsuji, K.; Hoshiya, N.; Kobayashi, T.; Fukuda, H.; Abe, H.; Arisawa, M.; Shuto, S. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1022.
- ¹¹⁷ Pour des revues récentes sur les réactions de couplages croisés, voir : (a) Gildner, P. G.; Colacot, T. J. *Organometallics* **2015**, *34*, 5497. (b) Campeau, L.-C.; Hazari, N. *Organometallics* **2019**, *38*, 3.

- ¹¹⁸ Heck, R. F.; Nolley, J. P. Jr. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.
- ¹¹⁹ Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1083.
- ¹²⁰ Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437.
- ¹²¹ (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972.
(b) Suzuki, A. *Chem. Commun.* **2005**, 4759.
- ¹²² Pour des revues sur l'utilisation des composés organoborés dans des réactions de couplages croisés, voir : (a) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147. (b) N. Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- ¹²³ Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.
- ¹²⁴ Schneider, J. F.; Beaulieu, L.-P. B.; Nolet, S.; Charette, A. B. **2012**, travaux non publiés.
- ¹²⁵ Kirchhoff, J. H.; Netherton, M. R.; Hills, I. D.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662.
- ¹²⁶ Ceci a été confirmé par expérience nOe, voir partie expérimentale, annexe 2.
- ¹²⁷ Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1997**, *77*, 313.
- ¹²⁸ Huser, M.; Youinou, M.-T.; Osborn, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1386.
- ¹²⁹ Yamamoto, T.; Nishiyama, M.; Koie, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2367.
- ¹³⁰ Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1555.
- ¹³¹ Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4295.
- ¹³² Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722.
- ¹³³ Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461.
- ¹³⁴ (a) Carole, W. A.; Bradley, J.; Sarwar, M.; Colacot, T. J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5472. (b) Carole, W. A.; Colacot, T. J.; *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 7686.
- ¹³⁵ Bruneau, A.; Roche, M.; Alami, M.; Messaoudi, S. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1386.
- ¹³⁶ Biscoe, M. R.; Fors, B. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6686.
- ¹³⁷ Kinzel, T.; Zhang, Y.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14073.
- ¹³⁸ (a) Bruno, N. C.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2876. (b) Bruno, N. C.; Tudge, M. T.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 916. (c) Bruno, N. C.; Buchwald, S. L. *Phosphine-ligated palladium sulfonate palladacycles*. Dec 12, 2013 (WO2013184198).
- ¹³⁹ Bruno, N. C.; Niljianskul, N.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4161.

- ¹⁴⁰ (a) Miyaura, N.; *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 54. (b) Amatore, C.; Jutand, A. ; Le Duc, G. *Chem. – Eur. J.* **2011**, 17, 2492. (c) Carrow, B. P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2116.
- ¹⁴¹ Pour des réactions d'inversion de cyclopropyllithiens par voie radicalaire, voir : Walborsky, H. M. *Tetrahedron* **1981**, 37, 1625.
- ¹⁴² Lautens, M. ; Delanghe, P. H. M. ; Goh, J. B. ; Zang, C. H. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4213.
- ¹⁴³ Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 255.
- ¹⁴⁴ Ces valeurs ont été comparées avec la dernière méthodologie de iodocyclopropanation, voir référence 91.
- ¹⁴⁵ Allouche, E. M. D.; Al-Saleh, A.; Charette, A. B. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 13256.
- ¹⁴⁶ Pour une revue récente sur les réactions de cyclopropanation employant des composés diazoïques semi- et non-stabilisés, voir : Allouche, E. M. D.; Charette, A. B. *Synthesis* **2019**, 51, 3947.
- ¹⁴⁷ Tran, D. N.; Battilocchio, C.; Lou, S.-B.; Hawkins, J. M.; Ley, S. V. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 1120.
- ¹⁴⁸ Roda, N. M.; Tran, D. N.; Battilocchio, C.; Labes, R.; Ingham, R. J.; Hawkins, J. M.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 2550.
- ¹⁴⁹ Battilocchio, C.; Feist, F.; Hafner, A.; Simon, M.; Tran, D. N.; Allwood, D. M.; Blakemore, D. C.; Ley, S. V. *Nat. Chem.* **2016**, 8, 360.
- ¹⁵⁰ Poh, J.-S.; Tran, D. N.; Battilocchio, C.; Hawkins, J. M.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 7920.
- ¹⁵¹ Dudman, C. C.; Reese C. B. *Synthesis* **1982**, 419.
- ¹⁵² Lévesque, E.; Laporte, S. T.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 837.
- ¹⁵³ Creary, X. *Org. Synth.* **1986**, 64, 207.
- ¹⁵⁴ Farnum, D. G. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 870.
- ¹⁵⁵ Pour les différents mécanismes proposés pour cette transformation, voir : Davies, H. W.; Schwarz, M. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1242.
- ¹⁵⁶ Les composés diazoïques donneurs sont en général inappropriés dans les transformations catalysées par des métaux de transitions car les carbènes ainsi générés procèdent très rapidement à des migration 1,2 d'hydrogène pour former des alcènes : Doyle, M. P.; High, K. G.; Oon, H. S.-M.; Osborn, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3049.

- ¹⁵⁷ Les composés diazoïques électron riches, comme l'aryldiazométhane substitué en *para* par un groupement méthoxy, sont instables au point qu'ils se décomposent à - 80 °C : Closs, G. L.; Moss, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4042.
- ¹⁵⁸ Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Hynd, G.; Lydon, K. M.; Palmer, M. J.; Porcelloni M.; Studley, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1430.
- ¹⁵⁹ Pour des revues récentes sur l'utilisation de tosylhydrazones comme précurseurs de composés diazoïques, voir : (a) Fulton, J. R.; Aggarwal, V. K.; de Vicente, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1479. (b) Barluenga, J.; Valdes, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7486. (c) Shao, Z.; Zhang, H. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 560. (d) Xiao, Q.; Zhang, Y.; Wang, J. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 236. (e) Xia, Y.; Zhang, Y.; Wang, J. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2586.
- ¹⁶⁰ Aggarwal, V. K.; de Vicente, J.; Bonnert, R. V. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2785.
- ¹⁶¹ Pour l'utilisation d'un catalyseur à base de ruthénium (Ru^{II}(*p*-Cl-TPP)CO), voir : Zhang, J.-L.; Chan, P. W. H.; Che, C.-M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8733.
- ¹⁶² Adams, L. A.; Aggarwal, V. K.; Bonnert, R. V.; Bressel, B.; Cox, R. J.; Shepherd, J.; de Vicente, J.; Walter, M.; Whittingham, W. G.; Winn, C. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9433.
- ¹⁶³ Cette méthodologie de cycloaddition de composés diazoïques semi-stabilisés générés *in situ* a été étendue plus tard à différents alcènes et composés diazoïques : (a) Zhu, C.; Li, J.; Chen, P.; Wu, W.; Ren, Y.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1470. (b) Wu, W.; Lin, Z.; Zhu, C.; Chen, P.; Li, J.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12746. (c) Nie, X.; Wang, Y.; Yang, L.; Yang, Z.; Kang, T. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 3003. (d) Chen, Y.-Z.; Liu, T.; Zhu, J.; Zhang, H.; Wu, L. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 3567. (e) Ramu, G.; Krishna, N. H.; Pawar, G.; Sastry, K. N. V.; Nanubolu, J. B.; Babu, B. N. *ACS Omega* **2018**, *3*, 12349.
- ¹⁶⁴ Pour l'utilisation d'un catalyseur de cobalt (II) tetraméthyltétraaza[14]annulène [Co(MeTAA)], voir : Chirila, A.; Das, B. G.; Paul, N. D.; de Bruin, B. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 1413.
- ¹⁶⁵ Roy, S.; Das, S. K.; Chattopadhyay, B. *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 2260.
- ¹⁶⁶ Wang, Y.; Wen, X.; Cui, X.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1049.
- ¹⁶⁷ Pour des études théoriques et expérimentales détaillées sur le mécanisme radicalaire de cyclopropanations catalysées par des catalyseurs de cobalt (II), voir : (a) Dzik, W. I.; Xu, X.; Zhang, X. P.; Reek, J. N. H.; de Bruin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10891. (b) Belof, J.L.; Cioce, C. R.; Xu, X.; Zhang, X. P.; Space, B.; Woodcock, H. L. *Organometallics* **2011**, *30*,

2739. (c) Lu, H. J.; Dzik, W. I.; Xu, X.; Wojtas, L.; de Bruin, B.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8518.
- ¹⁶⁸ (a) Tan, H.; Houpis, I.; Liu, R.; Wang Y.; Chen, Z. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1044.
(b) Liu, T.; Ma, J.; Chao, D.; Zhang, P.; Liu, Q.; Shi, L.; Zhang, Z.; Zhang, G. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12775.
- ¹⁶⁹ Liu, Z.; Li, Q.; Liao P.; Bi, X. *Chem. – Eur. J.* **2017**, *23*, 4756.
- ¹⁷⁰ Valeurs tirées de la partie expérimentale de la référence 169.
- ¹⁷¹ Liu, Z.; Zhang, X.; Zanoni, G.; Bi, X. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6646.
- ¹⁷² Pour des réactions de cyclopropanation catalysées au palladium d'arylklyldiazométhanes générés *in situ*, voir : (a) Zhu, C.; Li, J.; Chen, P.; Wu, W.; Ren, Y.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1470. (b) Jiang, H.; Fu W.; Chen, H. *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 11884.
- ¹⁷³ Pour une réaction de cyclopropanation catalysée au nickel de diaryl- et arylalkyldiazométhanes générés *in situ*, voir : Liu, H.; Wei, Y.; Cai, C. *New. J. Chem.* **2016**, *40*, 674.
- ¹⁷⁴ Pour une réaction de cyclopropanation sans métal d'arylklyldiazométhanes générés *in situ*, voir : Barluenga, J.; Quinones, N.; Tomas-Gamasa, M.; Cabal, M.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2312.
- ¹⁷⁵ (a) WO2010117635 A1, **2010**, Bristol-Myers Squibb Company. (b) WO2009032249 A1, **2009**, Merck Sharp & Dohme Corp. (c) EP0889024 B1, **2000**, Rohm and Haas Company.
- ¹⁷⁶ Pour une étude de la réaction de cyclopropanation du phényldiazométhane catalysée par différents complexes de fer (II) dont des salens, voir : Hamaker, C. G.; Mirafzal, G. A.; Woo, L. K. *Organometallics* **2001**, *20*, 5171.
- ¹⁷⁷ Pour une revue sélectionnée sur l'utilisation de complexes chiraux de type bis(oxazoline) de fer et notamment en cyclopropanation, voir : Ollevier, T. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 41.
- ¹⁷⁸ Barton, D. H. R.; Guziec, F. S.; Shahak, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 1794.
- ¹⁷⁹ Huisgen, R.; Pöchlauer, P.; Mlostoń, G.; Polborn, K. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 983.
- ¹⁸⁰ Back, T. G.; Barton, D. H. R.; Britten-Kelly, M. R.; Guziec, F. S. Jr. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 2079.
- ¹⁸¹ Taber, D. F.; Guo, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9479.
- ¹⁸² Taber, D. F.; Guo, P.; Guo, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11179.

- ¹⁸³ Reddy, A. R.; Zhou, C.-Y.; Guo, Z.; Wei, J.; Che, C.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14175.
- ¹⁸⁴ Reddy, A. R.; Hao, F.; Wu, K.; Zhou, C.-Y.; Che, C.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1810.
- ¹⁸⁵ Allwood, D. M.; Blakemore, D. C.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3064.
- ¹⁸⁶ Allouche, E. M. D.; Charette, A. B. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 3802.
- ¹⁸⁷ Pour une méthodologie de synthèse de composés diazoïques non-stabilisés en chimie en flux continu via la photolyse d'1,3,4-oxadiazolines, voir : (a) Greb, A.; Poh, J.-S.; Greed, S.; Battilocchio, C.; Pasau, P.; Blakemore, D. C.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16602. (b) Dingwall, P.; Greb, A.; Crespin, L. N. S.; Labes, R.; Musio, B.; Poh, J. S.; Pasau, P.; Blakemore D. C.; Ley S. V. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11685. (c) Chen, Y.; Leonardi, M.; Dingwall, P.; Labes, R.; Pasau, P.; Blakemore, D. C.; Ley, S. V. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15558. (d) Chen, Y.; Blakemore, D. C.; Pasau P.; Ley S. V. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6569. Pour la publication séminale, voir : Majchrzak, M. W.; Bekhazi, M.; Tse-Sheepy, I.; Warkentin, J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1842.
- ¹⁸⁸ Staudinger, H. *Ber. Dtsch Chem. Ges.* **1916**, *49*, 1884.
- ¹⁸⁹ Guha, P. C.; Sankaran, D. K. *Ber. Dtsch Chem. Ges.* **1937**, *70*, 1688.
- ¹⁹⁰ Day, A. C.; Raymond, P.; Southam, R. M.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc. C* **1966**, 467.
- ¹⁹¹ Holton, T. L.; Schechter, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4725.
- ¹⁹² Pour l'oxydation d'hydrazones aliphatiques silylées en utilisant l'acétate de plomb, voir : Wommack, A. J.; Kingsbury, J. S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10573.
- ¹⁹³ Applequist, D. E.; Babad, H. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 288.
- ¹⁹⁴ Rullière, P.; Benoit, G.; Allouche, E. M. D.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5777.
- ¹⁹⁵ (a) Furrow, M. E.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5436. (b) Furrow, M. E.; Myers, A. G. *J. A. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12222.
- ¹⁹⁶ Javed, M. I.; Brewer, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1789.
- ¹⁹⁷ Perusquia-Hernández, C.; Lara-Issasi, G. R.; Frontana-Uribe, B. A.; Cuevas-Yañez, E. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3302.
- ¹⁹⁸ Lapatsanis, L.; Milias, G.; Paraskewas, S. *Synthesis* **1985**, 513.
- ¹⁹⁹ Barton, D. H. R.; Jaszberenyi, J. Cs.; Liu, W.; Shinada, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14673.

- ²⁰⁰ Nikonov, G. (2011). Benzene, (Difluoriodo)-. In Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, (Ed.). doi: 10.1002/047084289X.rm01314.
- ²⁰¹ Saltzman, H.; Sharefkin, J. G. *Org. Synth.* **1963**, *43*, 60.
- ²⁰² (a) Macikenas, D.; Skrzypczak-Jankun, E.; Protasiewicz, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7164. (b) Nikiforov, V. A.; Karavan, V. S.; Miltsov, S. A.; Selivanov, S. I.; Kolehmainen, E.; Wegelius, E.; Nissinen, M. *ARKIVOC* **2003**, 191.
- ²⁰³ Allred, E. L.; Charles, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 614.
- ²⁰⁴ Durán-Peña, M. J.; Botubol Ares, J. M.; Hanson, J. R.; Collado, I. G.; Hernández-Galán, R. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 1236.
- ²⁰⁵ Byrne, P. G.; Jin, S.; Paggiola, G.; Petchey, T. H. M.; Clark, J. H.; Farmer, T. J.; Hunt, A. J.; McElroy, C. R.; Sherwood, J. *Sustain Chem Process* **2016**, *4*: 7.
- ²⁰⁶ Applequist, D. E.; McGreer, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1965.
- ²⁰⁷ Lebel, H.; Piras, H.; Borduy, M. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1109.
- ²⁰⁸ Müller, G.; Berkenbosch, T.; Benningshof, J. C.; Stumpfe, D.; Bajorath, J. *Chem. – Eur. J.* **2017**, *23*, 703.
- ²⁰⁹ (a) Bethell, D.; Whittaker, D. *J. Chem. Soc. B* **1966**, 778. (b) Liu, M. T. H.; Ramakrishnan, K. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 3139.
- ²¹⁰ Pross, A.; Sternhell, S. *Aust. J. Chem.* **1970**, *23*, 989.
- ²¹¹ Pour des publications récentes sur l'insertion de composés diazoïques dans des liens B-H, voir : (a) Li, H.; Wang, L.; Zhang, Y.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2943. (b) Li, X.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12076. (c) Cheng, Q.-Q.; Zhu, S.-F.; Zhang, Y.-Z.; Xie, L.-X.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14094. (d) Pang, Y.; He, Q.; Li, Z.-Q.; Yang, J.-M.; Yu, J.-H.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10663.
- ²¹² Essai réalisé avec 2 équivalents de sodium sulfate Na₂SO₄ par Kévin Saint-Jacques, actuel doctorant dans le groupe, pour la préparation du 1-(benzyloxy)-2-(diazométhyl)benzène.
- ²¹³ (a) Livingston, H. K.; Sullivan, J. W.; Musher, J. I. *J. Polym. Sci. Part C* **1968**, 195. (b) Yamada, Y.; Okawara, M.; *Die Makromol. Chem.* **1972**, *152*, 153. (c) Togo, H.; Abe, S.; Nogami, G.; Yokoyama, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 2351. (d) Ley, S. V.; Thomas, A. W.; Finch, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 669. (e) Shang, Y.; But, T. Y. S.; Togo, H.; Toy, P. H. *Synlett* **2007**, 67. (f) Chen, F.-E.; Xie, B.; Zhang, P.; Zhao, J.-F.; Wang, H.; Zhao, L. *Synlett* **2007**, 619. Pour une revue voir, Togo, H.; Sakuratani, K. *Synlett* **2002**, 1966.

- ²¹⁴ Verma, V.; Singh, K.; Kumar, A.; Kumar, D. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2013**, 339.
- ²¹⁵ Yudina, N. D.; Raida, V. S.; Vasil'eva, O. L.; Deniskin, V. V.; Stepanets, M. P.; Sitnikov, A. S. *Polymer Science U. S. S. R.* **1989**, 31, 1318.
- ²¹⁶ Pour le seul exemple de synthèse et utilisation du iodosylbenzène supporté, voir : Chen, J.-M.; Zeng, X.-M.; Middleton, K.; Yusubov, M. S.; Zhdankin, V. V. *Synlett* **2011**, 1613.
- ²¹⁷ Voir la partie expérimentale de ce chapitre pour plus de détails sur les calculs effectués.
- ²¹⁸ Crawford, R. J.; Raap, R. *Can. J. Chem.* **1965**, 43, 126.
- ²¹⁹ McDonald, R. M.; Krueger, R. A. *J. Org. Chem.* **1965**, 31, 488.
- ²²⁰ Barluenga, J.; Tomás-Gamasa, M.; Aznar, F.; Valdés, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4993.
- ²²¹ Cyr, P.; Cote-Raiche, A.; Bronner, S. M. *Org. Lett.* **2016**, 18, 6448.
- ²²² Pour des exemples de protocoles expérimentaux, voir : (a) WO2008/30369, **2008**, A1, *Merck & Co., Inc.* (b) US2013/196967, **2013**, A1.
- ²²³ Pour des contributions sélectionnées du groupe Charette, voir : (a) Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8499. (b) Barbe, G.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 18. (c) Pelletier, G.; Bechara, W. S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12817. (d) Bechara, W. S.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Nature Chem.* **2012**, 4, 228. (e) Cyr, P.; Régnier, S.; Bechara, W. S.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3386.
- ²²⁴ Charette, A. B.; Grenon, M. *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1694.
- ²²⁵ Régnier, S.; Dierxcens, N.; Charette, A. B. résultats non publiés.
- ²²⁶ Mitamura, T.; Nomoto, A.; Sonoda, M.; Ogawa, A. *Tetrahedron* **2008**, 64, 9983.
- ²²⁷ Bruzzese, T.; Cedro, A.; Dell'Acqua, E.; Di Nardo, A.; Goi, A. *Farmaco, Edizione Scientifica* **1986**, 41, 196.

Annexe 1 : Partie expérimentale : Informations générales

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère inerte d'argon dans de la verrerie séchée un minimum de 8 heures à l'étuve à plus de 100 °C ou à la flamme et refroidie sous un flux d'argon en utilisant les techniques standards pour la manipulation de composés sensibles à l'air.¹ Tous les réactifs employés proviennent de sources commerciales et sont utilisés tels quels ou purifiés si besoin au préalable selon les techniques de purification standards.² Les solvants usuels proviennent de sources commerciales et sont de grade ACS ou HPLC. Les solvants anhydres tels que le dichlorométhane (CH₂Cl₂), l'éther diéthylique (Et₂O), et l'acétonitrile (MeCN) ont été séchés et désoxygénés sur une colonne de type GlassContour system (Irvine CA), alors que l'alcool *tert*-amylique ainsi que l'acétate d'éthyle (AcOEt) ont été distillés sur CaH₂ et le tétrahydrofurane (THF) et le 1,4-dioxane ont été distillés sur sodium et benzophénone juste avant leur utilisation.

Les rendements rapportés sont des rendements isolés, à moins d'avis contraire, et renvoient aux produits purs isolés après chromatographie éclairée sur gel de silice. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de verre recouvertes d'une surface de gel de silice de 250 µm imprégnées d'un indicateur de fluorescence. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants: lampe UV (254 nm), solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM), solution aqueuse de permanganate de potassium ou vapeurs d'iode. Les chromatographies éclairées sur gel de silice ont été réalisées selon la procédure de W. C. Still³ en utilisant la silice de type 230-240 (Silicycle) ou sur un appareil automatisé Teledyne Isco Combiflash® en utilisant des colonnes hautes performances Teledyne Isco RediSep® Rf Gold, Silicycle

¹ Shriver, D. F.; Drezdson, M. A. *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*; 2nd ed.; Wiley: New York, **1986**.

² Amarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4e ed.; Butterworth-Heinemann: Oxford, **1996**.

³ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

SiliaSep™, Grace Reveleris™ ou SepaFlash® Santai Technologies® (12 g, 24 g, 40 g, or 80 g).

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil à points de fusion Buchi et sont rapportés non corrigés. Les spectres de résonance magnétique nucléaire ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ et $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ont été enregistrés sur des appareils Bruker AV300, AV400, AV400 Ultrashield ou AV500 Ultrashield plus utilisant des sondes BBO ou BBFO. Les déplacements chimiques ont été enregistrés en parties par million (ppm) et sont calibrés par rapport au signal du solvant résiduel non deutéré pour les spectres ^1H et ^{13}C et par rapport à l' α,α,α -trifluorotoluène utilisé comme standard pour les spectres ^{19}F . L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système, suivi de la multiplicité (s = singulet, br = singulet large, app. s = singulet apparent, d = doublet, app. d = doublet apparent, dd = doublet de doublets, ddd = doublet de doublet de boulets, dt = doublet de triplets, dtd = doublet de triplet de doublets, t = triplet, app. t = triplet apparent, q = quadruplet, quin = quintuplet, sex = sextuplet, sept = septuplet, m = multiplet et app. m = multiplet apparent), de la ou des constante(s) de couplage (Hz), et de l'intégration et de l'attribution dans le cas des nouveaux composés. Au besoin, l'exactitude des structures est confirmée par des expériences de type COSY, HMQC, HMBC, NOESY et DEPT135. Les spectres infrarouge (IR) ont été enregistrés sur un appareil Bruker Vertex Series FTIR et les bandes d'absorption importantes ont été rapportés en centimètres réciproques (cm^{-1}). Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un appareil Anton Paar MCP 200 avec une cellule en quartz de 0,5 dm à une longueur d'onde de 589 nm à 20 °C. La concentration est exprimée en g/100 mL. Les analyses élémentaires ont été effectuées au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal sur des composés séchés sous vide au moins 24 heures avant l'analyse. Les spectres de masse à haute résolution ont été enregistrés par le Centre régional de spectroscopie de masse de l'Université de Montréal en utilisant la technique d'ionisation ES ou APCI.

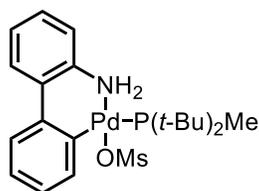
Les protocoles expérimentaux et la caractérisation des nouveaux produits synthétisés dans le cadre de cette thèse sont décrits dans les annexes 2, 3, 4 & 5. En accord avec la politique du Département de chimie de l'Université de Montréal, cette partie a été rédigée en anglais pour être conforme aux articles scientifiques publiés.

Annexe 2 : Partie expérimentale du chapitre 2

Starting materials and catalyst synthesis

The starting iodocyclopropanes were synthesized by Sylvain Taillemaud according to the procedure he developed during his Ph.D.⁴

Procedure for the synthesis of the G3•PtBu₂Me precatalyst:



The precatalyst G3•PtBu₂Me was synthesized according to a modified literature procedure.⁵ In a glove-box, a 10 mL round-bottomed flask equipped with a magnetic stir bar was charged with the μ -OMs dimer-2-ammoniumbiphenyl mesylate (209.3 mg, 0.57 mmol, 1.0 equiv) and P(*t*-Bu)₂Me (90.7 mg, 0.57 mmol, 1.0 equiv). The flask was removed from the glovebox, 2.8 mL of freshly distilled THF were added and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was removed under vacuum until ~10% remained. The residue was then triturated with pentane and the resulting solid was isolated via filtration and dried under vacuum overnight to give 268.0 mg (0.51 mmol, 89%) of the desired precatalyst as a brown solid. **mp**: 180 – 184 °C.

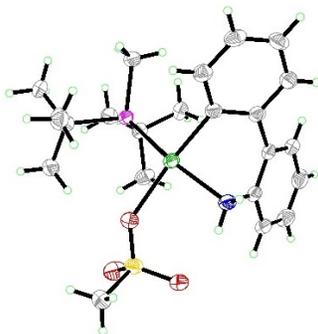
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.39 (m, 1H, ArH), 7.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.24 – 7.20 (m, 2H, ArH), 7.16 (dd, *J* = 12.2, 4.7 Hz, 2H, ArH), 7.09 (td, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.03 (td, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H, ArH), 4.15 (br, 1H, NH), 2.82 (s, 3H, OSO₂CH₃), 1.38 (d, *J* = 14.0 Hz, 9H, P[*t*-(CH₃)₃]₂CH₃), 1.03 (d, *J* = 13.9 Hz, 9H, P[*t*-(CH₃)₃]₂CH₃), 0.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H, P[*t*-(CH₃)₃]₂CH₃). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 146.93, 139.97, 139.17, 138.35, 138.29, 136.55, 136.53, 128.45, 127.65, 127.63, 127.11, 125.90, 125.47, 125.00, 120.33, 40.11, 34.90, 34.74, 34.67, 34.53, 29.05, 29.02, 28.99, 28.95, 5.64, 5.42. (observed complexity due to P-C

⁴ Allouche, E. M. D.; Taillemaud, S.; Charette, A. B. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 9606.

⁵ Bruno, N. C.; Tudge, M. T.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 916.

splitting). ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ 45.95. FTIR (cm^{-1}) (neat): 3280, 2944, 1571, 1494, 1416, 1366, 1252, 1138, 1035, 772.

XRay Data



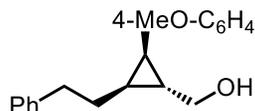
Identification code	SYLV22
Empirical formula	$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{NO}_3\text{PSPd}$
Formula weight	529.93
Temperature/K	100
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
$a/\text{\AA}$	9.1931(5)
$b/\text{\AA}$	11.6107(6)
$c/\text{\AA}$	12.2025(6)
$\alpha/^\circ$	76.780(2)
$\beta/^\circ$	86.549(2)
$\gamma/^\circ$	67.313(2)
Volume/ \AA^3	1169.28(11)
Z	2
$\rho_{\text{calc}}/\text{g/cm}^3$	1.505
μ/mm^{-1}	5.353
F(000)	548.0
Crystal size/ mm^3	$0.2 \times 0.16 \times 0.02$

Radiation	GaK α ($\lambda = 1.34139$)
2 Θ range for data collection/ $^{\circ}$	6.476 to 108.058
Index ranges	$-11 \leq h \leq 11, -13 \leq k \leq 14, -14 \leq l \leq 14$
Reflections collected	27434
Independent reflections	4278 [$R_{\text{int}} = 0.0501, R_{\text{sigma}} = 0.0300$]
Data/restraints/parameters	4278/0/276
Goodness-of-fit on F^2	1.075
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0259, wR_2 = 0.0659$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0264, wR_2 = 0.0663$
Largest diff. peak/hole / $e \text{ \AA}^{-3}$	1.18/-0.42

General procedure for the Suzuki-Miyaura cross-coupling

In a flame-dried 10 mL round-bottomed flask were weighed the chosen substrate (0.4 mmol, 1.0 equiv), the chosen boronic acid (0.6 mmol, 1.5 equiv), the pre-catalyst (5.4 mg, 0.01 mmol, 0.025 equiv) and KO t -Bu (160.6 mg, 1.4 mmol, 3.5 equiv). The flask was flushed with argon for 20 minutes and freshly distilled and degassed *tert*-amylalcohol (4 mL) was added. The resulting heterogeneous mixture was stirred under an argon atmosphere at 60 $^{\circ}\text{C}$ for 15 hours. Upon completion, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH $_4$ Cl and diluted with Et $_2$ O. The layers were separated, and the aqueous one extracted twice with Et $_2$ O. The organic layers were combined and a solution of 5 mL of hydrogen peroxide (30% in water) and 15 mL of NaOH 2 M was added in one portion. The biphasic mixture was vigorously stirred for 5 minutes and the organic layer was separated and washed successively with 2 M HCl aqueous solution, saturated NaHCO $_3$ and brine. The organic layer was dried over anhydrous MgSO $_4$, filtered over a short pad of a mixture celite $^{\circledR}$ /silica with copious washing (Et $_2$ O or EtOAc) and concentrated under vacuum. The crude product was then purified by silica-gel chromatography.

Characterization data

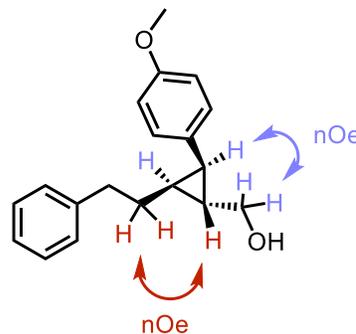


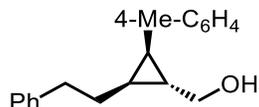
((1*R*,2*R*,3*S*)-2-(4-methoxyphenyl)-3-phenethylcyclopropyl)methanol (5aa)

Synthesized from ((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-phenethylcyclopropyl)methanol (**4a**) (117.4 mg, 0.39 mmol, 1.0 equiv) and (4-methoxyphenyl)boronic acid (89.2 mg, 0.59 mmol, 1.5 equiv) using the general procedure for the Suzuki-Miyaura cross-coupling. Flash chromatography (using a gradient from 10% to 20% ethyl acetate in hexanes as eluent) yielded the product as a yellow oil (88.0 mg, 0.31 mmol, 80%). **R_f** = 0.12 (20% ethyl acetate in hexanes).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (dd, *J* = 11.9, 4.5 Hz, 2H, ArH), 7.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, ArH), 7.16 – 7.11 (m, 2H, ArH), 7.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, ArH), 6.88 – 6.82 (m, 2H, ArH), 3.82 (s, 3H, ArOCH₃), 3.65 (dd, *J* = 11.2, 6.7 Hz, 1H, CHHOH), 3.56 (dd, *J* = 11.2, 7.0 Hz, 1H, CHHOH), 2.75 – 2.49 (m, 2H, PhCH₂), 2.01 (dd, *J* = 9.2, 5.2 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}Ar), 1.55 (dq, *J* = 8.3, 6.4 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}CH₂OH), 1.46 – 1.23 (m, 3H, PhCH₂CH₂+OH), 1.07 – 0.97 (m, 1H, CH_{cyclopropyl}CH₂CH₂Ph). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 158.03 (Cq), 142.25 (Cq), 130.23 (Cq), 130.01 (CH), 128.56 (CH), 128.41 (CH), 125.89 (CH), 113.64 (CH), 66.76 (CH₂), 55.40 (CH₃), 35.64 (CH₂), 29.98 (CH₂), 26.53 (CH), 25.74 (CH), 24.12 (CH). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3359, 2927, 2856, 1512, 1454, 1244, 1171, 1030, 833, 749, 698. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₉H₂₂O₂Na [M+Na]⁺: 305.1512 m/z, found 305.15185 m/z. **[α]_D²⁰** = - 73.0 (c 0.65, CHCl₃).

The relative stereochemistry was verified by NOE experiment:

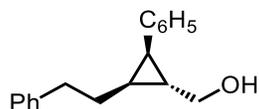




((1*R*,2*S*,3*R*)-2-phenethyl-3-(*p*-tolyl)cyclopropyl)methanol (5ab)

Synthesized from ((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-phenethylcyclopropyl)methanol (**4a**) (109.1 mg, 0.36 mmol, 1.0 equiv) and 4-tolylboronic acid (75.9 mg, 0.54 mmol, 1.5 equiv) using the general procedure for the Suzuki-Miyaura cross-coupling. Flash chromatography (using 4% diethyl ether in dichloromethane as eluent) yielded the product as a yellow solid (76.0 mg, 0.29 mmol, 79%). **R_f** = 0.19 (20% ethyl acetate in hexanes). **mp**: 50 - 52 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.24 (m, 2H, ArH), 7.22 – 7.16 (m, 1H, ArH), 7.15 – 7.04 (m, 6H, ArH), 3.66 (dd, *J* = 11.2, 6.7 Hz, 1H, CHHOH), 3.56 (dd, *J* = 11.2, 7.0 Hz, 1H, CHHOH), 2.69 – 2.53 (m, 2H, PhCH₂), 2.36 (s, 3H, ArCH₃), 2.03 (dd, *J* = 9.3, 5.2 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}Ar), 1.64 – 1.50 (m, 1H, CH_{cyclopropyl}CH₂OH), 1.45 – 1.26 (m, 3H, PhCH₂CH₂+OH), 1.11 – 0.97 (m, 1H, CH_{cyclopropyl}CH₂CH₂Ph). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 142.25 (Cq), 135.57 (Cq), 135.12 (Cq), 128.91 (CH), 128.89 (CH), 128.59 (CH), 128.41 (CH), 125.90 (CH), 66.78 (CH₂), 35.62 (CH₂), 29.87 (CH₂), 26.47 (CH), 26.16 (CH), 24.31 (CH), 21.14 (CH₃). **FTIR (cm⁻¹) (neat)**: 3320, 2925, 2860, 1448, 1021, 820, 746, 696, 563, 476. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₉H₂₂O₁Na [M+Na]⁺: 289.156286 m/z, found 289.15728 m/z. **[α]_D²⁰** = - 83.4 (c 0.92, CHCl₃).

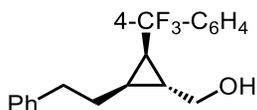


((1*R*,2*S*,3*R*)-2-phenethyl-3-phenylcyclopropyl)methanol (5ac)

Synthesized from ((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-phenethylcyclopropyl)methanol (**4a**) (92.1 mg, 0.31 mmol, 1.0 equiv, 1.0 equiv) and phenylboronic acid (56.2 mg, 0.46 mmol, 1.5 equiv) using the general procedure for the Suzuki-Miyaura cross-coupling. Flash chromatography (using 4%

diethyl ether in dichloromethane as eluent) yielded the product as a yellow oil (58.0 mg, 0.23 mmol, 75%). **Rf** = 0.17 (20% ethyl acetate in hexanes).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.13 (m, 8H, ArH), 7.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, ArH), 3.66 (dd, *J* = 11.2, 6.6 Hz, 1H, CHHOH), 3.57 (dd, *J* = 11.2, 7.0 Hz, 1H, CHHOH), 2.67 – 2.51 (m, 2H, PhCH₂), 2.07 (dd, *J* = 9.3, 5.3 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}Ph), 1.55 (td, *J* = 14.2, 6.8 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}CH₂OH), 1.45 (ddd, *J* = 11.6, 5.7, 4.2 Hz, 2H, PhCH₂CH₂), 1.41 – 1.32 (app. m, 1H, OH), 1.08 (ddd, *J* = 12.9, 9.2, 7.1 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}CH₂CH₂Ph). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 142.19 (Cq), 138.29 (Cq), 129.02 (CH), 128.56 (CH), 128.42 (CH), 128.18 (CH), 126.08 (CH), 125.91 (CH), 66.67 (CH₂), 35.59 (CH₂), 29.88 (CH₂), 26.55 (CH), 26.42 (CH), 24.49 (CH). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3344, 2922, 2857, 1601, 1495, 1451, 1023, 743, 696. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₈H₂₄N₁O₁ [M+NH₄]⁺: 270.18524 m/z, found 270.18469 m/z. [**α**]_D²⁰ = - 86.0 (c 0.59, CHCl₃).

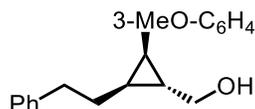


((1*R*,2*S*,3*R*)-2-phenethyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclopropyl)methanol (5ad)

Synthesized from ((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-phenethylcyclopropyl)methanol (**4a**) (100.5 mg, 0.33 mmol, 1.0 equiv) and (4-(trifluoromethyl)phenyl)boronic acid (95.4 mg, 0.50 mmol, 1.5 equiv) using the general procedure for the Suzuki-Miyaura cross-coupling. Flash column chromatography (using 4% diethyl ether in dichloromethane as eluent) yielded the product as a yellowish solid (89.0 mg, 0.28 mmol, 84%). **Rf** = 0.13 (20% ethyl acetate in hexanes). **mp**: 68 - 70 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, ArH), 7.33 – 7.23 (m, 4H, ArH), 7.23 – 7.14 (m, 1H, ArH), 7.08 – 7.00 (m, 2H, ArH), 3.66 (dd, *J* = 11.3, 6.6 Hz, 1H, CHHOH), 3.60 (dd, *J* = 11.3, 6.8 Hz, 1H, CHHOH), 2.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, PhCH₂), 2.11 (dd, *J* = 9.4, 5.3 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}Ar), 1.54 (td, *J* = 13.9, 7.1 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}CH₂OH), 1.50 – 1.44 (app. m, 1H, OH), 1.36 (dq, *J* = 14.1, 7.8 Hz, 2H, PhCH₂CH₂), 1.21 – 1.10 (m, 1H,

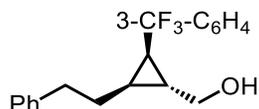
CH_{cyclopropyl}CH₂CH₂Ph). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 142.81 (Cq), 141.83 (Cq), 129.18 (CH), 128.51 (CH), 128.20 (Cq), 126.06 (CH), 125.09 (q, CH, *J*=3.7 Hz), 123.39 (Cq), 66.24 (CH₂), 35.53 (CH₂), 29.73 (CH₂), 26.82 (CH), 26.38 (CH), 24.93 (CH). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -63.29. FTIR (cm⁻¹) (neat): 3352, 2927, 1617, 1322, 1107, 742, 696. HRMS (ESI, Pos) calculated for C₁₉H₁₈F₃ [M+H-H₂O]⁺: 303.13550 m/z, found 303.13612 m/z. [α]_D²⁰ = -81.8 (c 1.07, CHCl₃).



((1*R*,2*R*,3*S*)-2-(3-methoxyphenyl)-3-phenethylcyclopropyl)methanol (5ae)

Synthesized from ((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-phenethylcyclopropyl)methanol (**4a**) (85.2 mg, 0.28 mmol, 1.0 equiv) and (3-methoxyphenyl)boronic acid (64.9 mg, 0.43 mmol, 1.5 equiv) using the general procedure for the Suzuki-Miyaura cross-coupling. Flash column chromatography (using 4% diethyl ether in dichloromethane as eluent) yielded the product as an orange oil (52.0 mg, 0.18 mmol, 65%). *R_f* = 0.13 (20% ethyl acetate in hexanes).

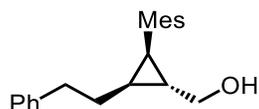
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.14 (m, 4H, ArH), 7.08 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, ArH), 6.86 – 6.72 (m, 3H, ArH), 3.83 (s, 3H, ArOCH₃), 3.65 (dd, *J* = 11.3, 6.6 Hz, 1H, CHHOH), 3.55 (dd, *J* = 11.2, 7.0 Hz, 1H, CHHOH), 2.69 – 2.53 (m, 2H, PhCH₂), 2.04 (dd, *J* = 9.3, 5.2 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}Ar), 1.59 (td, *J* = 14.3, 6.5 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}CH₂OH), 1.50 – 1.25 (m, 3H, PhCH₂CH₂+OH), 1.07 (dt, *J* = 14.3, 7.1 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}CH₂CH₂Ph). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.53 (Cq), 142.18 (Cq), 140.02 (Cq), 129.11 (CH), 128.58 (CH), 128.42 (CH), 125.91 (CH), 121.46 (CH), 115.02 (CH), 111.28 (CH), 66.61 (CH₂), 55.30 (CH₃), 35.62 (CH₂), 29.83 (CH₂), 26.60 (CH), 26.55 (CH), 24.53 (CH). FTIR (cm⁻¹) (neat): 3365, 2925, 2856, 1602, 1582, 1491, 1453, 1315, 1254, 1152, 1040, 747, 696. HRMS (ESI, Pos) calculated for C₁₉H₂₂O₂Na [M+Na]⁺: 305.1512 m/z, found 305.15168 m/z. [α]_D²⁰ = -82.8 (c 0.60, CHCl₃).



((1R,2S,3R)-2-phenethyl-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)cyclopropyl)methanol (5af)

Synthesized from ((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-phenethylcyclopropyl)methanol (**4a**) (108.6 mg, 0.36 mmol, 1.0 equiv) and (3-(trifluoromethyl)phenyl)boronic acid (102.8 mg, 0.54 mmol, 1.5 equiv) using the general procedure for the Suzuki-Miyaura cross-coupling. Flash column chromatography (using 4% diethyl ether in dichloromethane as eluent) yielded the product as a yellow oil (83.0 mg, 0.26 mmol, 72%). **R_f** = 0.13 (20% ethyl acetate in hexanes).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.51 – 7.45 (m, 2H, ArH), 7.44 – 7.36 (m, 2H, ArH), 7.30 – 7.23 (m, 2H, ArH), 7.19 (ddd, *J* = 7.3, 3.9, 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.10 – 7.02 (m, 2H, ArH), 3.66 (dd, *J* = 11.3, 6.6 Hz, 1H, CHHOH), 3.61 (dd, *J* = 11.3, 6.8 Hz, 1H, CHHOH), 2.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, PhCH₂), 2.11 (dd, *J* = 9.3, 5.3 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}Ar), 1.54 (td, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}CH₂OH), 1.50 – 1.43 (m, 1H, PhCH₂CHH), 1.40 (br, 1H, OH), 1.37 – 1.31 (m, 1H, PhCH₂CHH), 1.14 (dddd, *J* = 9.3, 7.8, 6.5, 5.3 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}CH₂CH₂Ph). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 141.84 (Cq), 139.57 (Cq), 132.31 (CH), 130.57 (q, Cq), 128.61 (CH), 128.51 (CH), 128.49 (CH), 126.04 (CH), 125.66 (d, *J* = 3.7 Hz, CH), 123.26 (Cq), 122.94 (d, *J* = 3.8 Hz, CH), 66.23 (CH₂), 35.53 (CH₂), 29.80 (CH₂), 26.68 (CH), 26.31 (CH), 24.63 (CH). **¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃)** δ -63.56. **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3329, 2925, 1603, 1453, 1324, 1119, 1019, 746, 698. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₉H₁₈F₃ [M+H-H₂O]⁺ : 303.13550 m/z, found 303.13658 m/z. **[α]_D²⁰** = - 75.1 (c 0.58, CHCl₃).

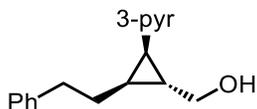


((1R,2R,3S)-2-mesityl-3-phenethylcyclopropyl)methanol (5ag)

Synthesized from ((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-phenethylcyclopropyl)methanol (**4a**) (111.3 mg, 0.37 mmol, 1.0 equiv) and mesitylboronic acid (91.1 mg, 0.56 mmol, 1.5 equiv) using the general

procedure for the Suzuki-Miyaura cross-coupling. Flash column chromatography (using 4% diethyl ether in dichloromethane as eluent) yielded the product as a yellow solid (80.0 mg, 0.27 mmol, 74%). **Rf** = 0.26 (20% ethyl acetate in hexanes). **mp**: 98 - 100 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.25 (m, 2H, ArH), 7.24 – 7.12 (m, 3H, ArH), 6.84 (s, 2H, ArH), 3.93 (dd, *J* = 11.3, 5.6 Hz, 1H, CHHOH), 3.46 (dd, *J* = 11.3, 7.8 Hz, 1H, CHHOH), 2.80 – 2.61 (m, 2H, PhCH₂), 2.36 (s, 6H, ArCH₃), 2.27 (s, 3H, ArCH₃), 1.92 (dtd, *J* = 10.7, 7.5, 3.4 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}Ar), 1.73 (dd, *J* = 8.5, 6.4 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}CH₂OH), 1.39 (br, 1H, OH), 1.27 – 1.18 (m, 1H, PhCH₂CHH), 1.18 – 1.07 (m, 1H, PhCH₂CHH), 0.79 – 0.64 (m, 1H, CH_{cyclopropyl}CH₂CH₂Ph). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 142.15 (Cq), 138.54 (Cq), 135.47 (Cq), 131.87 (Cq), 129.09 (CH), 128.63 (CH), 128.49 (CH), 126.00 (CH), 67.01 (CH₂), 35.98 (CH₂), 30.44 (CH₂), 29.85 (CH), 23.61 (CH), 23.52 (CH), 20.92 (CH₃). **FTIR (cm⁻¹) (neat)**: 3365, 2930, 1601, 1445, 1017, 743, 697. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₂₁H₃₀N₁O₁ [M+NH₄]⁺: 312.23219 m/z, found 312.2315 m/z. **[α]_D²⁰** = -103.2 (c 0.56, CHCl₃).

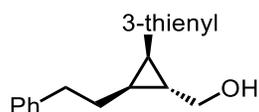


((1*R*,2*S*,3*R*)-2-phenethyl-3-(pyridin-3-yl)cyclopropyl)methanol (5ah)

Synthesized from ((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-phenethylcyclopropyl)methanol (**4a**) (100.2 mg, 0.33 mmol) and 3-pyridinylboronic acid (68.1 mg, 0.50 mmol, 1.5 equiv) using the general procedure for the Suzuki-Miyaura cross-coupling. Flash column chromatography (using a gradient from 0% to 10% methanol in dichloromethane as eluent) yielded the product as a yellow oil (69.0 mg, 0.27 mmol, 82%). **Rf** = 0.41 (10% methanol in dichloromethane).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.60 – 8.23 (m, 2H, PyrH), 7.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, PyrH), 7.25 – 7.08 (m, 4H, PyrH+ArH), 7.07 – 6.96 (m, 2H, ArH), 3.66 – 3.54 (m, 2H, CH₂OH), 2.60 – 2.53 (m, 2H, PhCH₂), 2.48 (br, 1H, OH), 1.99 (dd, *J* = 9.2, 5.3 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}Pyr), 1.49 (dt, *J* = 14.0, 7.1 Hz, 1H, PhCH₂CHH), 1.44 – 1.37 (m, 1H, CH_{cyclopropyl}CH₂OH), 1.32 (dq, *J* = 14.1, 7.8 Hz, 1H, PhCH₂CHH), 1.16 – 1.06 (m, 1H, CH_{cyclopropyl}CH₂CH₂Ph). **¹³C NMR (126**

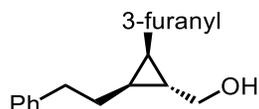
MHz, CDCl₃) δ 150.39 (CH), 147.10 (CH), 141.74 (Cq), 136.27 (CH), 134.39 (Cq), 128.48 (CH), 128.46 (CH), 126.02 (CH), 123.07 (CH), 65.97 (CH₂), 35.50 (CH₂), 29.82 (CH₂), 26.37 (CH), 24.39 (CH), 23.97 (CH). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3286, 2923, 2855, 1451, 1415, 1025, 732, 698. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₇H₂₀N₁O₁ [M+H]⁺: 254.15394 m/z, found 254.15325 m/z. **[α]_D²⁰** = - 77.5 (c 0.42, CHCl₃).



((1R,2S,3R)-2-phenethyl-3-(thiophen-3-yl)cyclopropyl)methanol (5ai)

Synthesized from ((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-phenethylcyclopropyl)methanol (**4a**) (103.8 mg, 0.34 mmol) and 3-thienylboronic acid (68.3 mg, 0.52 mmol, 1.5 equiv) using the general procedure for the Suzuki-Miyaura cross-coupling. Flash column chromatography (using 4% diethyl ether in dichloromethane as eluent) yielded the product as an orange oil (70.0 mg, 0.27 mmol, 79%). **R_f** = 0.15 (20% ethylacetate in hexanes).

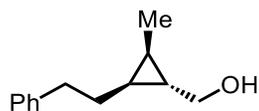
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (ddd, *J* = 7.6, 4.6, 1.6 Hz, 3H, ArH), 7.20 (ddd, *J* = 7.3, 3.8, 1.3 Hz, 1H, CH_{thienyl}), 7.12 – 7.04 (m, 2H, ArH), 6.98 (dd, *J* = 4.9, 1.3 Hz, 1H, CH_{thienyl}), 6.95 – 6.90 (m, 1H, CH_{thienyl}), 3.65 (dd, *J* = 11.2, 6.7 Hz, 1H, CHHOH), 3.56 (dd, *J* = 11.2, 6.9 Hz, 1H, CHHOH), 2.70 – 2.52 (m, 2H, PhCH₂), 2.01 (dd, *J* = 9.0, 5.1 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl-thienyl}), 1.62 – 1.43 (m, 2H, PhCH₂CH₂), 1.40 – 1.27 (m, 2H, CH_{cyclopropyl}CH₂OH+OH), 1.03 (dtd, *J* = 9.0, 7.1, 5.2 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}CH₂CH₂Ph). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 142.21 (Cq), 139.50 (Cq), 129.00 (CH), 128.55 (CH), 128.44 (CH), 125.92 (CH), 125.20 (CH), 120.78 (CH), 66.54 (CH₂), 35.65 (CH₂), 30.02 (CH₂), 27.88 (CH), 24.24 (CH), 21.84 (CH). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3340, 2922, 2856, 1451, 1018, 781, 747, 696. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₆H₁₈O₁S₁Na [M+Na]⁺: 281.09706 m/z, found 281.09721 m/z. **[α]_D²⁰** = - 54.7 (c 0.30, CHCl₃).



((1R,2R,3S)-2-(furan-3-yl)-3-phenethylcyclopropyl)methanol (5aj)

Synthesized from ((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-phenethylcyclopropyl)methanol (**4a**) (115.3 mg, 0.38 mmol) and 3-furanylboronic acid (67.9 mg, 0.58 mmol, 1.5 equiv) using the general procedure for the Suzuki-Miyaura cross-coupling. Flash column chromatography (using 20% ethyl acetate in petroleum ether as eluent) yielded the product as a yellow oil (31.0 mg, 0.13 mmol, 34%). **R_f** = 0.13 (20% ethyl acetate in hexanes).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, CH_{furanyl}), 7.29 – 7.22 (m, 2H, ArH), 7.20 (dt, *J* = 1.7, 0.9 Hz, 1H, CH_{furanyl}), 7.17 (ddd, *J* = 7.3, 3.9, 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.09 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 2H, ArH), 6.25 (dd, *J* = 1.7, 0.7 Hz, 1H, CH_{furanyl}), 3.59 (dd, *J* = 11.2, 6.7 Hz, 1H, CHHOH), 3.50 (dd, *J* = 11.3, 7.0 Hz, 1H, CHHOH), 2.71 – 2.52 (m, 2H, PhCH₂), 1.72 (dd, *J* = 8.9, 5.0 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl-furanyl}), 1.62 – 1.43 (m, 2H, PhCH₂CH₂), 1.23 (br, 1H, OH), 1.11 (tt, *J* = 6.8, 5.1 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl-CH₂OH}), 0.95 (dtd, *J* = 9.0, 7.1, 5.2 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl-CH₂CH₂Ph}). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 142.78 (CH), 142.22 (C_q), 140.09 (CH), 128.57 (CH), 128.47 (CH), 125.96 (CH), 122.67 (C_q), 111.88 (CH), 66.54 (CH₂), 35.66 (CH₂), 30.04 (CH₂), 27.50 (CH), 23.43 (CH), 16.82 (CH). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3353, 3024, 2923, 1497, 1457, 1021, 748, 697, 597. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₆H₁₈O₂ [M+H]⁺: 243.13796 m/z, found 243.13829 m/z. **[α]_D²⁰** = - 31.5 (c 0.33, CHCl₃).

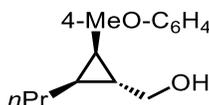


((1*S*,2*R*,3*S*)-2-methyl-3-phenethylcyclopropyl)methanol (5ak)

Synthesized from ((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-phenethylcyclopropyl)methanol (**4a**) (109.1 mg, 0.36 mmol) and methylboronic acid (33.9 mg, 0.55 mmol, 1.5 equiv) using the general procedure for the Suzuki-Miyaura cross-coupling. Flash column chromatography (using 4% diethyl ether in

dichloromethane as eluent) yielded 36% of the desired product (determined by ^1H NMR) as a mixture 1:1 with the dehalogenation byproduct.

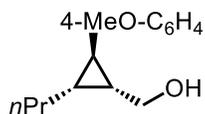
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (peaks corresponding to the desired product **6ak**) δ 7.33 – 7.26 (m, 2H, ArH), 7.24 – 7.16 (m, 3H, ArH), 3.50 – 3.31 (m, 2H, CH_2OH), 2.81 – 2.61 (m, 2H, PhCH_2), 1.73 (ddd, $J = 20.9, 8.4, 6.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclopropyl-CH}_3}$), 1.68 – 1.48 (m, 2H, PhCH_2CH_2), 1.32 (br, 1H, OH), 1.06 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3), 0.71 (ddt, $J = 12.3, 10.9, 6.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclopropyl-CH}_2\text{OH}}$), 0.54 – 0.42 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclopropyl-CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}}$).



((1R,2R,3S)-2-(4-methoxyphenyl)-3-propylcyclopropyl)methanol (5ba)

Synthesized from ((1S,2R,3R)-2-iodo-3-propylcyclopropyl)methanol (**4b**) (93.3 mg, 0.39 mmol) and (4-methoxyphenyl)boronic acid (88.6 mg, 0.58 mmol, 1.5 equiv) using the general procedure for the Suzuki-Miyaura cross-coupling. Flash column chromatography (using a gradient from 10% to 20% of ethyl acetate in hexanes as eluent) yielded the product as a yellow oil (63.0 mg, 0.29 mmol, 74%). **Rf** = 0.19 (20% ethyl acetate in hexanes).

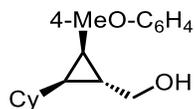
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), 6.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 3.79 (s, 3H, ArOCH_3), 3.63 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2OH), 2.01 – 1.89 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclopropyl-Ar}}$), 1.47 (br, 1H, OH), 1.38 – 1.24 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2 + \text{CH}_{\text{cyclopropyl-CH}_2\text{OH}}$), 1.19 (dd, $J = 13.7, 8.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclopropane-Pr}}$), 1.02 – 0.86 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.81 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 157.94 (Cq), 130.61 (Cq), 130.05 (CH), 113.54 (CH), 67.03 (CH_2), 55.38 (CH_3), 30.10 (CH_2), 26.52 (CH), 25.94 (CH), 24.45 (CH), 22.71 (CH_2), 14.07 (CH_3). **FTIR (cm $^{-1}$) (neat):** 3348, 2955, 2927, 1512, 1244, 1031, 830. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 243.13555 m/z, found 243.13639 m/z. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -94.6$ (c 1.15, CHCl_3).



((1*R*,2*R*,3*R*)-2-(4-methoxyphenyl)-3-propylcyclopropyl)methanol (5ca)

Synthesized from ((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-propylcyclopropyl)methanol (**4c**) (74.6 mg, 0.31 mmol) and (4-methoxyphenyl)boronic acid (71.0 mg, 0.47 mmol, 1.5 equiv) using the general procedure for the Suzuki-Miyaura cross-coupling. Flash column chromatography (using a gradient from 10% to 20% of ethyl acetate in hexanes as eluent) yielded the product as a yellow oil (27.0 mg, 0.12 mmol, 39%). **R_f** = 0.17 (20% ethyl acetate in hexanes).

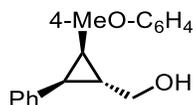
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.03 – 6.95 (m, 2H, ArH), 6.84 – 6.77 (m, 2H, ArH), 3.83 (dd, *J* = 11.4, 6.7 Hz, 1H, CHHOH), 3.78 (s, 3H, ArOCH₃), 3.75 – 3.66 (m, 1H, CHHOH), 1.65 – 1.54 (m, 1H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 1.54 – 1.41 (m, 5H, CH₃CH₂CH₂+OH), 1.42 – 1.32 (m, 1H, CH_{cyclopropyl}-CH₂OH), 1.22 – 1.11 (m, 1H, CH_{cyclopropyl}-Pr), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 157.81 (Cq), 134.98 (Cq), 127.03 (CH), 113.96 (CH), 62.79 (CH₂), 55.48 (CH₃), 30.74 (CH₂), 29.14 (CH), 27.87 (CH), 27.43 (CH), 23.28 (CH₂), 14.19 (CH₃). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3342, 2955, 2870, 1513, 1463, 1243, 1031, 824, 524. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₄H₂₀O₂Na [M+Na]⁺: 243.13555 m/z, found 243.1363 m/z. **[α]_D²⁰** = - 11.1 (c 0.20, CHCl₃).



((1*R*,2*S*,3*R*)-2-cyclohexyl-3-(4-methoxyphenyl)cyclopropyl)methanol (5da)

Synthesized from ((1*S*,2*R*,3*R*)-2-iodo-3-cyclohexylcyclopropyl)methanol (**4d**) (91.0 mg, 0.32 mmol) and (4-methoxyphenyl)boronic acid (74.4 mg, 0.49 mmol, 1.5 equiv) using the general procedure for the Suzuki-Miyaura cross-coupling. Flash column chromatography (using a gradient from 10% to 20% of ethyl acetate in hexanes as eluent) yielded the product as a yellow oil (54.0 mg, 0.21 mmol, 74%). **R_f** = 0.20 (20% ethyl acetate in hexanes).

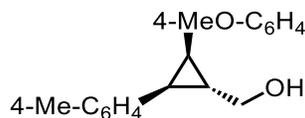
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ArH), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH), 3.79 (s, 3H, ArOCH₃), 3.65 (dd, *J* = 11.2, 6.8 Hz, 1H, CHHOH), 3.54 (dd, *J* = 11.2, 7.1 Hz, 1H, CHHOH), 1.99 (dd, *J* = 9.1, 5.3 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 1.81 – 1.59 (m, 2H, CyH), 1.59 – 1.34 (m, 5H, CyH+OH), 1.20 – 1.00 (m, 3H, CyH+CH_{cyclopropyl}-CH₂OH), 0.98 – 0.79 (m, 2H, CyH), 0.74 (td, *J* = 9.6, 5.2 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}-Cy), 0.68 – 0.50 (m, 1H, CyH). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 157.85 (Cq), 130.49 (Cq), 129.73 (CH), 113.50 (CH), 67.10 (CH₂), 55.37 (CH₃), 35.77 (CH), 33.51 (CH₂), 32.57 (CH₂), 32.01 (CH), 26.51 (CH₂), 26.29 (CH₂), 26.22 (CH), 25.99 (CH₂), 25.02 (CH). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3251, 2919, 2845, 1512, 1246, 1034, 831. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₇H₂₄O₂Na [M+Na]⁺: 283.16685 m/z, found 283.16704 m/z. **[α]_D²⁰** = - 76.1 (c 0.53, CHCl₃).



((1*R*,2*R*,3*S*)-2-(4-methoxyphenyl)-3-phenylcyclopropyl)methanol (5ea)

Synthesized from ((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-phenylcyclopropyl)methanol (**4e**) (104.4 mg, 0.38 mmol) and (4-methoxyphenyl)boronic acid (76.1 mg, 0.49 mmol, 1.5 equiv) using the general procedure for the Suzuki-Miyaura cross-coupling. Flash column chromatography (using a gradient from 10% to 20% of EtOAc in Hexanes as eluent) yielded the product as a yellowish solid (47.0 mg, 0.18 mmol, 52%). **R_f** = 0.10 (20% ethyl acetate in hexanes). **mp**: 88 - 90 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 – 7.02 (m, 3H, ArH), 6.95 – 6.89 (m, 2H, ArH), 6.89 – 6.83 (m, 2H, ArH), 6.70 – 6.61 (m, 2H, ArH), 3.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂OH), 3.71 (s, 3H, ArOCH₃), 2.45 – 2.28 (m, 2H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 2.11 – 1.94 (m, 1H, CH_{cyclopropyl}-CH₂OH), 1.62 (br, 1H, OH). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 157.92 (Cq), 137.74 (Cq), 130.20 (CH), 129.33 (Cq), 128.92 (CH), 127.92 (CH), 125.88 (CH), 113.44 (CH), 66.57 (CH₂), 55.26 (CH₃), 29.34 (CH), 29.16 (CH), 28.06 (CH). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3285, 2912, 2833, 1513, 1458, 1247, 1018, 737, 696, 541. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₇H₁₈O₂Na [M+Na]⁺: 277.1199 m/z, found 277.12108 m/z. **[α]_D²⁰** = + 22.1 (c 0.51, CHCl₃).



((1*R*,2*R*,3*S*)-2-(4-methoxyphenyl)-3-(*p*-tolyl)cyclopropyl)methanol (5fa)

Synthesized from ((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-(*p*-tolyl)cyclopropyl)methanol (**4f**) (110.1 mg, 0.38 mmol) and (4-methoxyphenyl)boronic acid (87.4 mg, 0.57 mmol, 1.5 equiv) using the general procedure for the Suzuki-Miyaura cross-coupling. Flash column chromatography (using a gradient from 10% to 20% of EtOAc in hexanes as eluent) yielded the product as an orange oil (39.0 mg, 0.15 mmol, 38%) lated in 38% yield as an orange oil. **Rf** = 0.12 (20% ethyl acetate in hexanes).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, ArH), 6.89 – 6.84 (m, 2H, ArH), 6.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, ArH), 6.70 – 6.63 (m, 2H, ArH), 3.86 – 3.77 (m, 2H, CH₂OH), 3.72 (s, 3H, ArOCH₃), 2.37 – 2.25 (m, 2H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 2.23 (s, 3H, ArCH₃), 2.03 – 1.92 (m, 1H, CH_{cyclopropyl}-CH₂OH), 1.67 (br, 1H, OH). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 157.87 (Cq), 135.32 (Cq), 134.56 (Cq), 130.16 (CH), 129.54 (Cq), 128.79 (CH), 128.66 (CH), 113.43 (CH), 66.66 (CH₂), 55.26 (CH₃), 29.06 (CH), 29.02 (CH), 28.11 (CH), 21.10 (CH₃). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3336, 3005, 2921, 1513, 1245, 1031, 827, 767, 526. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₈H₂₀O₂Na [M+Na]⁺: 291.13555 m/z, found 291.13599 m/z. [**α**]_D²⁰ = + 14.7 (c 0.46, CHCl₃).

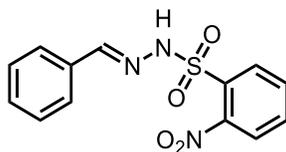
Annexe 3 : Partie expérimentale du chapitre 3

General procedure for *N*-nosylhydrazones synthesis

According to a procedure previously developed in our group.⁶

To a 20 mL glass vial containing a suspension of *o*-nitrobenzenesulfonylhydrazide (1.00 equiv) in EtOH (0.67 M) were added the chosen aldehyde (1.01 or 1.05 equiv) in one portion and acetic acid (0.05 equiv). The heterogeneous mixture was vigorously stirred for 2 hours. The reaction mixture was then concentrated under vacuum until about 1/10th of the original volume remains and excess hexanes was added, causing precipitation. The solid was recovered by filtration on a fritted glass filter then thoroughly washed with hexanes. The resulting solid was dried under reduced pressure overnight to give the pure desired *N*-nosylhydrazones.

Characterization data



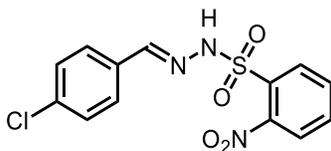
(*E*)-*N'*-benzylidene-2-nitrobenzenesulfonohydrazide (11da)

Synthesized from benzaldehyde (440 μ L, 4.31 mmol, 1.01 equiv), acetic acid (13 μ L, 0.213 mmol, 0.05 equiv) and *o*-nitrobenzenesulfonylhydrazide (927 mg, 4.27 mmol, 1.00 equiv) using the general procedure for *N*-nosylhydrazones synthesis. The product was obtained as a yellow solid (1.28 g, 4.23 mmol, 99%). Characterization data match the literature.⁷

⁶ Lévesque, E.; Laporte, S. T.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 837.

⁷ (a) Liu, Z.; Li, Q.; Liao, P.; Bi, X. *Chem. – Eur. J.* **2017**, *23*, 4756. (b) Liu, Z.; Li, Q.; Yang, Y.; Bi, X. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2503.

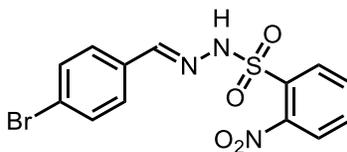
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.12 (s, 1H, NH), 8.07 – 8.05 (m, 2H, ArH+ArCH=N), 8.02 – 8.00 (m, 1H, ArH), 7.91 – 7.86 (m, 2H, ArH), 7.58 (dd, *J* = 6.8, 3.0 Hz, 2H, ArH), 7.42 – 7.38 (m, 3H, ArH). **¹³C NMR (126 MHz, DMSO)** δ 147.87 (Cq), 147.75 (CH), 134.79 (CH), 133.38 (Cq), 132.60 (CH), 130.90 (Cq), 130.50 (CH), 130.36 (CH), 128.83 (CH), 126.93 (CH), 124.52 (CH).



(*E*)-*N'*-(4-chlorobenzylidene)-2-nitrobenzenesulfonohydrazide (11db)

Synthesized from 4-chlorobenzaldehyde (630 μL, 4.65 mmol, 1.01 equiv), acetic acid (13 μL, 0.23 mmol, 0.05 equiv) and *o*-nitrobenzenesulfonylhydrazide (1.00 g, 4.60 mmol, 1.00 equiv) using the general procedure for *N*-nosylhydrazones synthesis. The product was obtained as a white solid (1.30 g, 3.82 mmol, 83%). Characterization data match the literature.⁷

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.24 (s, 1H, NH), 8.07 – 8.00 (m, 3H, ArH+ArCH=N), 7.92 – 7.87 (m, 2H, ArH), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, ArH), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, ArH). **¹³C NMR (126 MHz, DMSO)** δ 147.85 (Cq), 146.45 (CH), 134.84 (CH), 132.63 (CH), 132.33 (Cq), 130.86 (Cq), 130.47 (CH), 128.93 (CH), 128.58 (CH), 124.56 (CH).

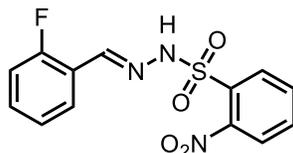


(*E*)-*N'*-(4-bromobenzylidene)-2-nitrobenzenesulfonohydrazide (11dc)

Synthesized from 4-bromobenzaldehyde (860 mg, 4.65 mmol, 1.01 equiv), acetic acid (13 μL, 0.23 mmol, 0.05 equiv) and *o*-nitrobenzenesulfonylhydrazide (1.00 g, 4.60 mmol, 1.00 equiv)

using the general procedure for *N*-nosylhydrazones synthesis. The product was obtained as a yellowish solid (1.62 g, 4.23 mmol, 92%). **mp**: 154 - 158 °C (degradation).

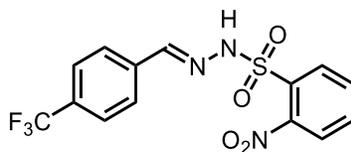
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.24 (s, 1H, NH), 8.06 – 8.00 (m, 3H, ArH+ArCH=N), 7.91 – 7.86 (m, 2H, ArH), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH). **¹³C NMR (126 MHz, DMSO)** δ 147.84 (Cq), 146.53 (CH), 134.84 (CH), 132.67 (Cq), 132.64 (CH), 131.84 (CH), 130.87 (Cq), 130.46 (CH), 128.79 (CH), 124.57 (CH), 123.64 (Cq). **FTIR (cm⁻¹) (neat)**: 3237, 1529, 1369, 1181, 936, 819, 583. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₃H₁₀BrN₃O₄S [M+H]⁺: 383.9648 m/z, found 383.9652 m/z.



(*E*)-*N'*-(2-fluorobenzylidene)-2-nitrobenzenesulfonohydrazide (11dd)

Synthesized from 2-fluorobenzaldehyde (490 μL, 4.65 mmol, 1.01 equiv), acetic acid (13 μL, 0.23 mmol, 0.05 equiv) and *o*-nitrobenzenesulfonylhydrazide (1.00 g, 4.60 mmol, 1.00 equiv) using the general procedure for *N*-nosylhydrazones synthesis. The product was obtained as a yellow solid (1.32 g, 4.09 mmol, 89%). **mp**: 168 - 170 °C.

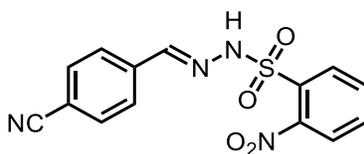
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.29 (br, 1H, NH), 8.26 (s, 1H, ArCH=N), 8.07 – 8.01 (m, 2H, ArH), 7.94 – 7.84 (m, 2H, ArH), 7.70 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, ArH), 7.47 – 7.45 (m, 1H, ArH), 7.28 – 7.21 (m, 2H, ArH). **¹³C NMR (101 MHz, DMSO)** δ 160.55 (d, *J* = 250.5 Hz, Cq), 147.79, 140.46 (d, *J* = 4.6 Hz), 134.87, 132.66, 132.35 (d, *J* = 8.3 Hz), 130.80, 130.58, 126.16, 124.91, 124.58, 120.90 (d, *J* = 9.9 Hz), 116.03 (d, *J* = 20.8 Hz). **¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO)** δ 4.14 (dd, *J* = 10.2, 5.7 Hz). **FTIR (cm⁻¹) (neat)**: 3236, 1529, 1175, 1038, 768, 585. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₃H₁₀FN₃O₄S [M+H]⁺: 324.0449 m/z, found 324.0454 m/z.



(E)-2-nitro-N'-(4-(trifluoromethyl)benzylidene)benzenesulfonylhydrazide (11de)

Synthesized from 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde (633 μL , 4.64 mmol, 1.01 equiv), acetic acid (13 μL , 0.23 mmol, 0.05 equiv) and *o*-nitrobenzenesulfonylhydrazide (997 mg, 4.59 mmol, 1.00 equiv) using the general procedure for *N*-nosylhydrazones synthesis. The product was obtained as a white solid (1.45 g, 3.90 mmol, 85%). **mp**: 118 - 120 $^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.44 (br, 1H, NH), 8.15 (s, 1H, ArCH=N), 8.09 – 8.07 (m, 1H, ArH), 8.03 – 8.01 (m, 1H, ArH), 7.92 – 7.87 (m, 2H, ArH), 7.78 (dd, J = 17.9, 8.1 Hz, 4H, ArH). **^{13}C NMR (101 MHz, DMSO)** δ 147.81, 145.90, 137.32, 134.89, 132.67, 130.84, 130.46, 130.09, 129.78, 127.53, 125.71 (dd, J = 7.5, 3.7 Hz, Cq), 124.59. **^{19}F NMR (376 MHz, DMSO)** δ -61.27. **FTIR (cm^{-1}) (neat)**: 3206, 1537, 1310, 1066, 941, 833, 577. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 374.0417 m/z, found 374.0427 m/z.

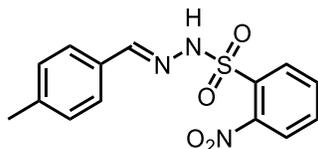


(E)-N'-(4-cyanobenzylidene)-2-nitrobenzenesulfonylhydrazide (11df)

Synthesized from 4-cyanobenzaldehyde (609 mg, 4.65 mmol, 1.01 equiv), acetic acid (13 μL , 0.23 mmol, 0.05 equiv) and *o*-nitrobenzenesulfonylhydrazide (999 mg, 4.60 mmol, 1.00 equiv) using the general procedure for *N*-nosylhydrazones synthesis. The product was obtained as a yellow solid (1.39 g, 4.19 mmol, 91%). Characterization data match the literature.⁷

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.51 (br, 1H, NH), 8.12 (s, 1H, ArCH=N), 8.10 – 8.05 (m, 1H, ArH), 8.05 – 7.99 (m, 1H, ArH), 7.90 – 7.85 (m, 4H, ArH), 7.77 – 7.76 (m, 2H, ArH). **^{13}C**

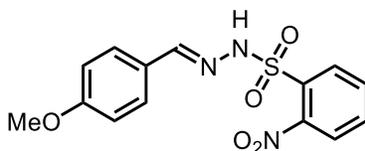
NMR (101 MHz, DMSO) δ 147.78, 145.57, 137.76, 134.93, 132.72, 132.66, 130.75, 130.52, 127.46, 124.56, 118.51, 112.17.



(E)-N'-(4-methylbenzylidene)-2-nitrobenzenesulfonohydrazide (11dg)

Synthesized from 4-methylbenzaldehyde (437 μ L, 4.69 mmol, 1.01 equiv), acetic acid (13 μ L, 0.23 mmol, 0.05 equiv) and *o*-nitrobenzenesulfonylhydrazide (1.00 g, 4.64 mmol, 1.00 equiv) using the general procedure for *N*-nosylhydrazones synthesis. The product was obtained as a yellow solid (1.18 g, 3.71 mmol, 80%). **mp**: 133 - 140 $^{\circ}$ C.

1 H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H, NH), 8.13 – 7.94 (m, 3H, ArH+ ArCH=N), 7.94 – 7.79 (m, 2H, ArH), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H, ArH), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 2H, ArH), 2.30 (s, 3H, ArCH₃). **13 C NMR (126 MHz, DMSO)** δ 147.97 (CH), 147.93 (Cq), 140.31 (Cq), 134.77 (CH), 132.60 (CH), 130.99 (Cq), 130.73 (Cq), 130.53 (CH), 129.45 (CH), 126.96 (CH), 124.54 (CH), 21.03 (CH₃). **FTIR (cm⁻¹) (neat)**: 3265, 1533, 1367, 1176, 740, 570. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₄H₁₄N₃O₄S [M+H]⁺: 320.0700 m/z, found 320.0706 m/z.

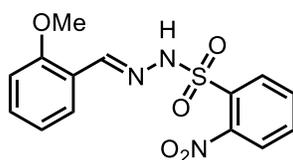


(E)-N'-(4-methoxybenzylidene)-2-nitrobenzenesulfonohydrazide (11dh)

Synthesized from 4-methoxybenzaldehyde (570 μ L, 4.67 mmol, 1.01 equiv), acetic acid (13 μ L, 0.23 mmol, 0.05 equiv) and *o*-nitrobenzenesulfonylhydrazide (1.00 g, 4.63 mmol, 1.00 equiv)

using the general procedure for *N*-nosylhydrazones synthesis. The product was obtained as an orange solid (1.35 g, 4.03 mmol, 87%). **mp**: 94 - 100 °C.

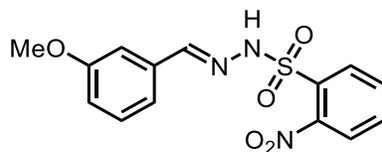
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.91 (s, 1H, NH), 8.06 – 8.04 (m, 1H, ArH), 8.01 – 7.99 (m, 2H, ArH+ArCH=N), 7.89 – 7.87 (m, 2H, ArH), 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 3.77 (s, 3H, ArOCH₃). **¹³C NMR (126 MHz, DMSO)** δ 160.99 (Cq), 147.92 (Cq), 147.81 (CH), 134.68 (CH), 132.52 (CH), 130.98 (Cq), 130.47 (CH), 128.59 (CH), 125.97 (Cq), 124.47 (CH), 114.30 (CH), 55.30 (CH₃). **FTIR (cm⁻¹) (neat)**: 3252, 1545, 1464, 1174, 1126, 810, 735, 570. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₄H₁₄N₃O₅S [M+H]⁺: 336.0649 m/z, found 336.0643 m/z.



((*E*)-*N'*-(2-methoxybenzylidene)-2-nitrobenzenesulfonohydrazide (11di))

Synthesized from 2-methoxybenzaldehyde (560 μL, 4.64 mmol, 1.01 equiv), acetic acid (13 μL, 0.23 mmol, 0.05 equiv) and *o*-nitrobenzenesulfonylhydrazide (1.00 g, 4.60 mmol, 1.00 equiv) using the general procedure for *N*-nosylhydrazones synthesis. The product was obtained as a yellow solid (1.39 g, 4.14 mmol, 90%). **mp**: 159 - 162 °C.

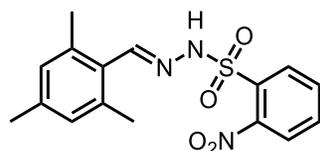
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H, NH), 8.39 (s, 1H, ArCH=N), 8.02 (dd, *J* = 15.5, 3.5 Hz, 2H, ArH), 7.94 – 7.80 (m, *J* = 2.6 Hz, 2H, ArH), 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.39 (t, *J* = 7.37 Hz, 1H, ArH), 7.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, ArH), 6.94 (t, *J* = 7.35 Hz, 1H, ArH), 3.82 (s, 3H, ArOCH₃). **¹³C NMR (126 MHz, DMSO)** δ 157.60 (Cq), 147.86 (Cq), 143.30 (CH), 134.75 (CH), 132.60 (CH), 131.95 (CH), 130.95 (Cq), 130.52 (CH), 125.27 (CH), 124.53 (CH), 121.33 (Cq), 120.70 (CH), 111.87 (CH), 55.71 (CH₃). **FTIR (cm⁻¹) (neat)**: 3252, 1531, 1375, 1177, 766, 574. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₄H₁₄N₃O₅S [M+H]⁺: 336.0649 m/z, found 336.0652 m/z.



(E)-N'-(3-methoxybenzylidene)-2-nitrobenzenesulfonylhydrazide (11dj)

Synthesized from 3-methoxybenzaldehyde (570 μL , 4.65 mmol, 1.01 equiv), acetic acid (13 μL , 0.23 mmol, 0.05 equiv) and *o*-nitrobenzenesulfonylhydrazide (1.00 g, 4.60 mmol, 1.00 equiv) using the general procedure for *N*-nosylhydrazones synthesis. The product was obtained as a white solid (1.31 g, 3.82 mmol, 83%). Characterization data match the literature.⁷

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.13 (s, 1H, NH), 8.10 – 8.04 (m, 1H, ArH), 8.04 – 7.97 (m, 2H, ArH+ArCH=N), 7.95 – 7.84 (m, 2H, ArH), 7.31 (t, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.21 – 7.08 (m, 2H, ArH), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H, ArH), 3.76 (s, 3H, ArOCH₃). **¹³C NMR (126 MHz, DMSO)** δ 159.51 (Cq), 147.98 (Cq), 147.64 (CH), 134.91 (CH), 134.85 (Cq), 132.60 (CH), 130.81 (Cq), 130.60 (CH), 130.03 (CH), 124.50 (CH), 119.66 (CH), 116.37 (CH), 111.55 (CH), 55.20 (CH₃).

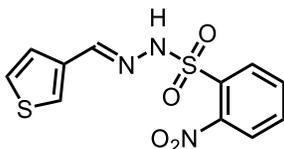


(E)-2-nitro-N'-(2,4,6-trimethylbenzylidene)benzenesulfonylhydrazide (11dk)

Synthesized from mesitaldehyde (690 μL , 4.69 mmol, 1.02 equiv), acetic acid (13 μL , 0.23 mmol, 0.05 equiv) and *o*-nitrobenzenesulfonylhydrazide (1.00 g, 4.60 mmol, 1.00 equiv) using the general procedure for *N*-nosylhydrazones synthesis. The product was obtained as a yellowish solid (1.51 g, 4.37 mmol, 95%). **mp**: 128 - 130 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.89 (s, 1H, NH), 8.36 (s, 1H, ArCH=N), 8.06 – 8.03 (m, 1H, ArH), 8.02 – 7.99 (m, 1H, ArH), 7.92 – 7.86 (m, 2H, ArH), 6.85 (s, 2H, ArMesH), 2.20 (s, 3H, ArCH₃), 2.16 (s, 6H, ArCH₃). **¹³C NMR (101 MHz, DMSO)** δ 148.04, 147.90, 138.58, 137.07, 134.72, 132.46, 130.88, 130.79, 129.34, 127.40, 124.50, 20.63 (CH₃), 20.60 (CH₃). **FTIR (cm⁻¹)**

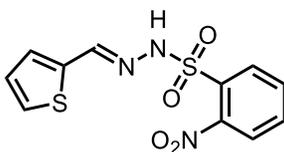
1) (**neat**): 3236, 1533, 1369, 1177, 782, 578. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₆H₁₇N₃O₄S [M+H]⁺: 348.1013 m/z, found 348.1021 m/z.



(E)-2-nitro-N'-(thiophen-3-ylmethylene)benzenesulfonylhydrazide (11dl)

Synthesized from 3-thiophenecarboxaldehyde (410 μ L, 4.69 mmol, 1.01 equiv), acetic acid (13 μ L, 0.23 mmol, 0.05 equiv) and *o*-nitrobenzenesulfonylhydrazide (1.00 g, 4.65 mmol, 1.00 equiv) using the general procedure for *N*-nosylhydrazones synthesis. The product was obtained as a yellow solid (1.19 g, 3.81 mmol, 82%). Characterization data match the literature.⁷

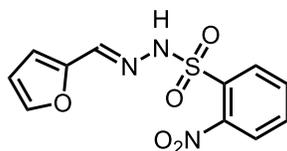
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.95 (s, 1H, NH), 8.08 (s, 1H, ArCH=N), 8.05 – 8.03 (m, 1H, ArH), 8.01 – 7.98 (m, 1H, ArH), 7.88 – 7.87 (m, 3H, ArH+thienylH), 7.57 – 7.55 (m, 1H, thienylH), 7.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H, thienylH). **¹³C NMR (126 MHz, DMSO)** δ 147.91 (Cq), 143.55 (CH), 136.55 (Cq), 134.76 (CH), 132.57 (CH), 130.90 (Cq), 130.56 (CH), 128.82 (CH), 127.80 (CH), 124.50 (CH), 124.35 (CH).



(E)-2-nitro-N'-(thiophen-2-ylmethylene)benzenesulfonylhydrazide (11dm)

Synthesized from 2-thiophenecarboxaldehyde (435 μ L, 4.65 mmol, 1.01 equiv), acetic acid (13 μ L, 0.23 mmol, 0.05 equiv) and *o*-nitrobenzenesulfonylhydrazide (1.00 g, 4.61 mmol, 1.00 equiv) using the general procedure for *N*-nosylhydrazones synthesis. The product was obtained as a yellow solid (1.08 g, 3.46 mmol, 75%). **mp**: 122 - 128 $^{\circ}$ C.

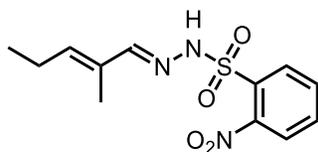
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31– 8.26 (m, 2H, ArH), 8.14 (s, 1H, ArCH=NH), 7.85 – 7.83 (m, 1H, ArH), 7.79 – 7.75 (m, 2H, ArH+thienylH), 7.37 (d, *J* = 4.72 Hz, 1H, thienylH), 7.02 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, thienylH), 1.68 (br, 1H, NH). **¹³C NMR (126 MHz, DMSO)** δ 147.82 (Cq), 142.95 (CH), 137.86 (Cq), 134.77 (CH), 132.57 (CH), 131.34 (CH), 130.91 (Cq), 130.44 (CH), 129.19 (CH), 127.88 (CH), 124.60 (CH). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3245, 1529, 1349, 1173, 718, 570. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₁H₉N₃O₄S₂ [M+H]⁺: 312.0107 m/z, found 312.0111 m/z.



(*E*)-*N'*-(furan-2-ylmethylene)-2-nitrobenzenesulfonylhydrazide (11dn)

Synthesized from 2-furaldehyde (310 μL, 3.75 mmol, 1.01 equiv), acetic acid (13 μL, 0.23 mmol, 0.05 equiv) and *o*-nitrobenzenesulfonylhydrazide (806 mg, 3.71 mmol, 1.00 equiv) using the general procedure for *N*-nosylhydrazones synthesis. The product was obtained as a yellow solid (905 mg, 3.08 mmol, 83%). **mp:** 82 - 89 °C.

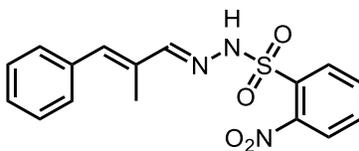
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.10 (br, 1H, NH), 8.04 – 7.99 (m, 2H, ArH), 7.95 (s, 1H, ArCH=N), 7.95 – 7.86 (m, 2H, ArH), 7.77 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, furylH), 6.87 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, furylH), 6.58 (dd, *J* = 3.4, 1.8 Hz, 1H, furylH). **¹³C NMR (75 MHz, DMSO)** δ 148.30 (Cq), 147.82 (Cq), 145.38 (CH), 137.60 (CH), 134.73 (CH), 132.74 (CH), 131.09 (Cq), 130.37 (CH), 124.73 (CH), 114.65 (CH), 112.12 (CH). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3229, 1530, 1362, 1172, 736, 583, 519. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₁H₉N₃O₅S [M+H]⁺: 296.0336 m/z, found 296.0338 m/z.



***N'*-((1*E*,2*E*)-2-methylpent-2-en-1-ylidene)-2-nitrobenzenesulfonylhydrazide (11do)**

Synthesized from 2-methyl-2-pentenal (530 μL , 4.65 mmol, 1.01 equiv), acetic acid (13 μL , 0.23 mmol, 0.05 equiv) and *o*-nitrobenzenesulfonylhydrazide (1.00 g, 4.60 mmol, 1.00 equiv) using the general procedure for *N*-nosylhydrazones synthesis. The product was obtained as a white solid (1.13 g, 3.77 mmol, 82%). **mp**: 108 - 110 $^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.26 – 8.23 (m, 1H, ArH), 8.09 (br, 1H, NH), 7.84 – 7.81 (m, 1H, ArH), 7.78 – 7.74 (m, 2H, ArH), 7.52 (s, 1H, ArCH=N), 5.80 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, CHalkenyl), 2.19 (quin, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_3CH_2), 1.70 (s, 3H, CH_3), 1.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3CH_2). **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 155.94 (CH), 148.41 (Cq), 144.39 (CH), 134.28 (CH), 133.23 (CH), 132.64 (CH), 132.11 (Cq), 131.75 (Cq), 125.21 (CH), 21.91 (CH_2), 13.45 (CH_3), 11.14 (CH_3). **FTIR (cm^{-1}) (neat)**: 3203, 1541, 1440, 1174, 604. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 298.08560 m/z , found 298.08546 m/z .

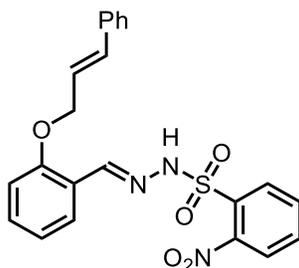


***N'*-((1*E*,2*E*)-2-methyl-3-phenylallylidene)-2-nitrobenzenesulfonylhydrazide (11dp)**

Synthesized from α -methyl-*trans*-cinnamaldehyde (650 μL , 4.65 mmol, 1.01 equiv), acetic acid (13 μL , 0.23 mmol, 0.05 equiv) and *o*-nitrobenzenesulfonylhydrazide (1.00 g, 4.60 mmol, 1.00 equiv) using the general procedure for *N*-nosylhydrazones synthesis. The product was obtained as a white solid (1.23 g, 3.54 mmol, 77%). **mp**: 148 - 150 $^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.30 – 8.28 (m, 1H, ArH), 8.26 (br, 1H, NH), 7.87 – 7.83 (m, 1H, ArH), 7.79 – 7.75 (m, 2H, ArH), 7.70 (s, 1H, ArCH=N), 7.38 – 7.33 (m, 4H, ArH), 7.31 –

7.27 (m, 1H, ArH), 6.72 (s, 1H, CHalkenyl), 2.01 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 155.63 (CH), 148.46 (Cq), 139.31 (CH), 136.10 (Cq), 134.41 (CH), 133.66 (Cq), 133.21 (CH), 132.74 (CH), 131.78 (Cq), 129.53 (CH), 128.57 (CH), 128.24 (CH), 125.31 (CH), 13.00 (CH₃). FTIR (cm⁻¹) (neat): 3200, 1542, 1365, 1171, 1021, 854, 579, 556. HRMS (ESI, Pos) calculated for C₁₆H₁₅N₃O₄S [M+H]⁺: 346.0856 m/z, found 346.0859 m/z.



***N'*-((*E*)-2-(cinnamyloxy)benzylidene)-2-nitrobenzenesulfonylhydrazide (11q)**

Synthesized from 2-(cinnamyloxy)benzaldehyde (436 mg, 1.83 mmol, 1.02 equiv), acetic acid (5 μ L, 0.90 mmol, 0.05 equiv) and *o*-nitrobenzenesulfonylhydrazide (390 mg, 1.80 mmol, 1.00 equiv) using the general procedure for *N*-nosylhydrazones synthesis. The product was obtained as a yellow solid (684 mg, 1.57 mmol, 87%). mp: 158 – 162 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 1H, ArCH=N), 8.36 (br, 1H, NH), 8.32 – 8.30 (m, 1H, ArH), 7.83 – 7.78 (m, 2H, ArH), 7.77 – 7.72 (m, 2H, ArH), 7.42 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, ArH), 7.36 – 7.27 (m, 4H, ArH), 6.94 – 6.91 (m, 2H, ArH), 6.70 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, PhCHalkenyl), 6.39 (dt, $J = 16.1, 5.9$ Hz, 1H, CHalkenylCH₂OAr), 4.72 (dd, $J = 5.89, 1.14$ Hz, 2H, CHalkenylCH₂OAr). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.37 (Cq), 146.45 (CH), 136.20 (Cq), 134.33 (CH), 133.85 (CH), 133.14 (CH), 132.87 (CH), 132.36 (CH), 132.10 (Cq), 128.85 (CH), 128.35 (CH), 126.92 (CH), 126.78 (CH), 125.32 (CH), 123.76 (CH), 121.67 (Cq), 121.13 (CH), 112.53 (CH), 69.37 (CH₂). FTIR (cm⁻¹) (neat): 3276, 2868, 1528, 1379, 1254, 1179, 749, 596, 581. HRMS (ESI, Pos) calculated for C₂₂H₁₉N₃O₅S [M+K]⁺: 476.0677 m/z, found 476.0682 m/z.

General procedures for the cyclopropanes synthesis

General procedure A for the cyclopropanation reaction at room temperature:

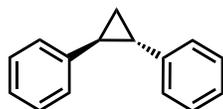
The chosen 2-nosylhydrazone (0.50 mmol, 1.0 equiv) was weighed in an oven-dried 20 mL glass microwave vial equipped with a magnetic stirrer. The flask was then capped with a septum and flushed with argon for few minutes, after which the freshly distilled CH_2Cl_2 (10 mL, (0.05 M)) was added. The reaction mixture was cooled down to 0 °C using a water/ice bath and the flask was briefly opened to add NaH 50 wt% (36.0 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv), and the reaction mixture was stirred at this temperature for 1 hour. The chosen styrene (2.6 mmol, 5.2 equiv) was then added via syringe and $\text{ClFe}(\text{TPP})$ (35.2 mg, 0.05 mmol, 10 mol%) was added in one portion. The ice-bath was removed and the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and to stir under an argon atmosphere for 24 hours. The reaction mixture was then quenched with a 2 M HCl aqueous solution and diluted with CH_2Cl_2 . The biphasic mixture was filtered over celite® to remove the iron residues, and the cake was washed several times with CH_2Cl_2 . The layers were separated and the aqueous one was extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by silica gel chromatography.

General procedure A' for the cyclopropanation reaction at 40 °C:

The chosen 2-nosylhydrazone (0.50 mmol, 1.0 equiv) was weighed in an oven-dried 20 mL glass microwave vial equipped with a magnetic stirrer. The flask was then capped with a septum and flushed with argon for few minutes, after which the freshly distilled CH_2Cl_2 (10 mL, (0.05 M)) was added. The reaction mixture was cooled down to 0 °C using a water/ice bath and the flask was briefly opened to add NaH 50 wt% (36.0 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv), and the reaction mixture was stirred at this temperature for 1 hour. The chosen styrene (2.6 mmol, 5.2 equiv) was then added via syringe and $\text{ClFe}(\text{TPP})$ (35.2 mg, 0.05 mmol, 10 mol%) was added in one portion. The ice-bath was removed and the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature. The flask was then sealed with a pressure cap, put into a 40 °C oil bath and the reaction was stirred at this temperature for 24 hours. The reaction mixture was cooled down to room temperature, quenched with a 2 M HCl aqueous solution and diluted with CH_2Cl_2 . The

biphasic mixture was filtered over celite® to remove the iron residues, and the cake was washed several times with CH₂Cl₂. The layers were separated and the aqueous one was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by silica gel chromatography.

Characterization data



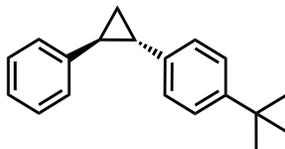
(±)-(1*S*,2*S*)-1,2-diphenylcyclopropane (12aa)

Synthesized from (*E*)-*N*'-benzylidene-2-nitrobenzenesulfonylhydrazide (**11da**) (153 mg, 0.500 mmol, 1.0 equiv) and styrene (300 μL, 2.61 mmol, 5.22 equiv) using the general procedure A for the cyclopropanation reaction at room temperature. The product was observed in 99% yield (determined by ¹H NMR) and isolated by flash chromatography (100% petroleum ether) yielded the product as a clear oil (89.5 mg, 0.460 mmol, 92%) (volatile compound) as a mixture of diastereomers *trans/cis*: 91/9. **Rf** (100% petroleum ether) = 0.39. Characterization data match the literature.⁸

Characterization data for the major diastereomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.29 (m, 4H, ArH), 7.22 – 7.15 (m, 6H, ArH), 2.21 – 2.17 (m, 2H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 1.47 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 2H, CH₂cyclopropyl). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 142.67 (Cq), 128.53 (CH), 125.91 (CH), 28.16 (CH), 18.35 (CH₂).

⁸ Aggarwal, V. K.; de Vicente, J.; Bonnert, R. V. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2785.

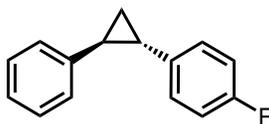


(±)-1-(tert-butyl)-4-((1S,2S)-2-phenylcyclopropyl)benzene (12ba)

Synthesized from (*E*)-*N*¹-benzylidene-2-nitrobenzenesulfonylhydrazide (**11da**) (153 mg, 0.501 mmol, 1.0 equiv) and 4-tert-butylstyrene (480 μ L, 2.61 mmol, 5.22 equiv) using the general procedure A for the cyclopropanation reaction at room temperature. Flash chromatography (100% petroleum ether) yielded the product as a clear oil (124 mg, 0.496 mmol, 99%) as a mixture of diastereomers *trans/cis*: 92/8. **R_f** = 0.70 (100% petroleum ether).

Characterization data for the major diastereomer:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ArH), 7.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, ArH), 7.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, ArH), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, ArH), 7.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH), 2.19 – 2.13 (m, 2H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 1.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂cyclopropyl), 1.33 (s, 9H, CH₃). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 148.80 (Cq), 142.84 (Cq), 139.65 (Cq), 128.50 (CH), 125.89 (CH), 125.79 (CH), 125.59 (CH), 125.44 (CH), 34.52 (Cq), 31.54 (CH₃), 27.99 (CH), 27.80 (CH), 18.26 (CH₂). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3027, 2959, 2925, 1604, 1499, 820, 746, 695, 552. **HRMS (APCI, Pos)** calculated for C₁₉H₂₃ [M+H]⁺: 251.17943 m/z, found 251.18066 m/z.



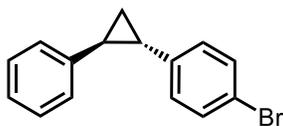
(±)-1-fluoro-4-((1S,2S)-2-phenylcyclopropyl)benzene (12ca)

Synthesized from (*E*)-*N*¹-benzylidene-2-nitrobenzenesulfonylhydrazide (**11da**) (154 mg, 0.503 mmol, 1.0 equiv) and 4-fluorostyrene (310 μ L, 2.62 mmol, 5.20 equiv) using the general procedure A for the cyclopropanation reaction at room temperature. Flash chromatography

(100% petroleum ether) yielded the product as a clear oil (85.0 mg, 0.402 mmol, 80%) as a mixture of diastereomers *trans/cis*: 91/9. **Rf** = 0.17 (100% petroleum ether).

Characterization data for the major diastereomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.29 (m, 2H, ArH), 7.20 (tt, *J* = 7.34, 1.95 or 1.34 Hz, 1H, ArH), 7.16 – 7.09 (m, 4H, ArH), 7.02 – 6.96 (m, 2H, ArH), 2.19 – 2.10 (m, 2H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 1.47 – 1.38 (m, 2H, CH₂cyclopropyl). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 161.38 (d, *J* = 243.6 Hz, Cq), 142.45 (Cq), 138.20 (d, *J* = 3.0 Hz, Cq), 128.57 (CH), 127.39 (d, *J* = 7.8 Hz, CH), 125.96 (CH), 125.86 (CH), 115.28 (d, *J* = 21.3 Hz, CH), 27.92 (CH), 27.36 (CH), 18.18 (CH₂). **¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃)** δ -117.55 – -117.65 (m). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3027, 1603, 1510, 1227, 1208, 1158, 820, 763, 751, 695, 518. **HRMS (APCI, Pos)** calculated for C₁₅H₁₃F [M]⁺: 212.1001 m/z, found 212.0993 m/z.



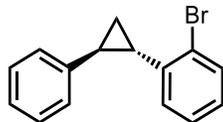
(±)-1-bromo-4-((1*S*,2*S*)-2-phenylcyclopropyl)benzene (12da = 12ac)

Synthesized from (*E*)-*N*'-benzylidene-2-nitrobenzenesulfonylhydrazide (**11da**) (153 mg, 0.501 mmol, 1.0 equiv) and 4-bromostyrene (340 μL, 2.61 mmol, 5.22 equiv) using the general procedure A for the cyclopropanation reaction at room temperature. Flash chromatography (100% petroleum ether) yielded the product as a clear oil (119.4 mg, 0.436 mmol, 87%) as a mixture of diastereomers *trans/cis*: 91/9. **Rf** = 0.39 (100% petroleum ether).

Characterization data for the major diastereomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, ArH), 7.22 – 7.18 (m, 1H, ArH), 7.14 (d, *J* = 7.58 Hz, 2H, ArH), 7.01 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H, ArH), 2.16 – 2.10 (m, 2H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 1.51 – 1.39 (m, 2H, CH₂cyclopropyl). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 142.20 (Cq), 141.71 (Cq), 131.52 (CH), 128.59 (CH), 127.65 (CH), 126.05 (CH), 125.88 (CH), 119.42 (Cq), 28.27 (CH), 27.59 (CH), 18.33 (CH₂). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3025,

2923, 2852, 1603, 1488, 1073, 1008, 811, 742, 695, 516. **HRMS (APPI, Pos)** calculated for $C_{15}H_{13}Br$ $[M]^+$: 272.01951 m/z, found 272.01923 m/z.

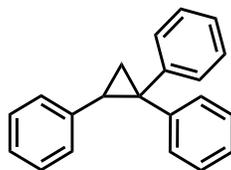


(±)-1-bromo-2-((1S,2S)-2-phenylcyclopropyl)benzene (12ea)

Synthesized from (*E*)-*N*'-benzylidene-2-nitrobenzenesulfonylhydrazide (**11da**) (154 mg, 0.505 mmol, 1.0 equiv) and 2-bromostyrene (320 μ L, 2.56 mmol, 5.07 equiv) using the general procedure A for the cyclopropanation reaction at room temperature. Flash chromatography (100% petroleum ether) yielded the product as a clear oil (105 mg, 0.384 mmol, 76%) as a mixture of diastereomers *trans/cis*: 91/9. **R_f** (100% petroleum ether) = 0.29.

Characterization data for the major diastereomer:

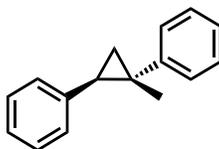
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H, ArH), 7.38 – 7.32 (m, 2H, ArH), 7.30 – 7.23 (m, 4H, ArH), 7.14 – 7.09 (m, 2H, ArH), 2.54 – 2.49 (m, 1H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 2.19 – 2.15 (m, 1H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 1.49 (t, J = 7.39 Hz, 2H, CH₂cyclopropyl). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 142.31 (Cq), 141.50 (Cq), 132.66 (CH), 128.49 (CH), 127.57 (CH), 127.50 (CH), 127.04 (CH), 126.25 (Cq), 126.21 (CH), 126.01 (CH), 28.06 (CH), 27.01 (CH), 17.25 (CH₂). **FTIR (cm⁻¹) (neat)**: 3026, 2924, 1603, 1475, 1022, 740, 694. **HRMS (APCI, Pos)** calculated for $C_{15}H_{14}Br$ $[M+H]^+$: 273.0273 m/z, found 273.025 m/z.



cyclopropane-1,1,2-triyltribenzene (12fa)

Synthesized from (*E*)-*N'*-benzylidene-2-nitrobenzenesulfonohydrazide (**11da**) (154 mg, 0.503 mmol, 1.0 equiv) and 1,1-diphenylethylene (460 μ L, 2.61 mmol, 5.18 equiv) using the general procedure A for the cyclopropanation reaction at room temperature. Flash chromatography (100% petroleum ether) yielded the product as a clear oil (128.2 mg, 0.473 mmol, 94%). **Rf** = 0.23 (2% ethyl acetate in hexanes). Characterization data match the literature.⁹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.26 (m, 4H, ArH), 7.20 – 7.16 (m, 1H, ArH), 7.15 – 7.03 (m, 8H, ArH), 6.89 – 6.87 (m, 2H, ArH), 2.87 (dd, *J* = 9.0, 6.6 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 2.00 (dd, *J* = 6.6, 5.4 Hz, 1H, CHH_{cyclopropyl}), 1.82 (dd, *J* = 9.0, 5.4 Hz, 1H, CHH_{cyclopropyl}).
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 147.14 (Cq), 140.33 (Cq), 138.83 (Cq), 131.32 (CH), 128.48 (CH), 128.06 (CH), 127.77 (CH), 127.55 (CH), 126.37 (CH), 126.04 (CH), 125.72 (CH), 39.46 (Cq), 32.53 (CH), 21.03 (CH₂).



(±)-((1*S*,2*R*)-1-methylcyclopropane-1,2-diyl)dibenzene (12ga)

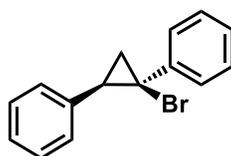
Synthesized from (*E*)-*N'*-benzylidene-2-nitrobenzenesulfonohydrazide (**11da**) (152 mg, 0.498 mmol, 1.0 equiv) and α -methylstyrene (520 μ L, 2.60 mmol, 5.22 equiv) using the general procedure A' for the cyclopropanation reaction at 40 °C. Flash chromatography (100%

⁹ Nakano, T.; Endo, K.; Ukaji, Y. *Synlett* **2015**, 26, 671.

petroleum ether) yielded the product as a clear oil (89.9 mg, 0.433 mmol, 87%) as a mixture of diastereomers *trans/cis*: 90/10. **Rf** (100% petroleum ether) = 0.35. Characterization data match the literature.¹⁰

Characterization data for the major diastereomer:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.29 (m, 8H, ArH), 7.26 – 7.20 (m, 2H, ArH), 2.44 – 2.41 (m, 1H CH_{cyclopropyl}-Ar), 1.47 (dd, *J* = 8.7, 5.1 Hz, 1H, CHH_{cyclopropyl}), 1.26 (t, *J* = 5.77 Hz, 1H, CHH_{cyclopropyl}), 1.13 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 147.98 (Cq), 139.24 (Cq), 129.30 (CH), 128.50 (CH), 128.22 (CH), 127.04 (CH), 126.14 (CH), 125.86 (CH), 31.53 (CH), 27.06 (Cq), 21.12 (CH₃), 18.78 (CH₂).



(±)-((1*R*,2*R*)-1-bromocyclopropane-1,2-diyl)dibenzene (12ha)

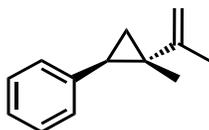
Synthesized from (*E*)-*N*⁷-benzylidene-2-nitrobenzenesulfonohydrazide (**11da**) (154 mg, 0.503 mmol, 1.0 equiv) and α-bromostyrene (341 μL, 2.63 mmol, 5.22 equiv) using the general procedure A' for the cyclopropanation reaction at 40 °C. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 99.5:0.5 hexanes/ethyl acetate) yielded the product as a yellowish oil (112 mg, 0.412 mmol, 82%) as a mixture of diastereomers *trans/cis*: 72/28. **Rf** = 0.51 (2% ethyl acetate in hexanes).

Characterization data for the major diastereomer:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.60 – 7.57 (m, 2H, ArH), 7.43 – 7.36 (m, 6H, ArH), 7.35 – 7.28 (m, 2H, ArH), 2.53 (dd, *J* = 9.8, 7.9 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 1.96 – 1.87 (m, 2H, CH₂_{cyclopropyl}). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 144.47 (Cq), 138.00 (Cq), 129.44 (CH), 128.80

¹⁰ Müller, D. S.; Marek, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15414.

(CH), 128.68 (CH), 128.24 (CH), 128.15 (CH), 127.14 (CH), 41.88 (Cq), 31.16 (CH), 21.21 (CH₂). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3059, 3027, 1601, 1496, 1446, 1029, 765, 692, 571, 550. Methods available to us did not allow correct product ionization.



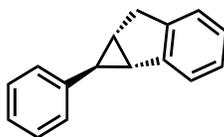
(±)-((1*R*,2*S*)-2-methyl-2-(prop-1-en-2-yl)cyclopropyl)benzene (12ia)

Synthesized from (*E*)-*N*-benzylidene-2-nitrobenzenesulfonohydrazide (**11da**) (153 mg, 0.502 mmol, 1.0 equiv) and 2,3-dimethyl-1,3-butadiene (300 μL, 2.66 mmol, 5.30 equiv) using the general procedure A' for the cyclopropanation reaction at 40 °C. Flash chromatography (100% petroleum ether) yielded the product as a clear oil (24.1 mg, 0.141 mmol, 28%) as a mixture of diastereomers *trans/cis*: 73/27. **R_f** = 0.68 (100% petroleum ether). Characterization data match the literature.⁸

Characterization data for the major diastereomer:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30 – 7.27 (m, 2H, ArH), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, ArH), 4.86 – 4.85 (m, 1H, C=CHH), 4.79 – 4.78 (m, 1H, C=CHH), 2.17 (dd, *J* = 8.7, 6.4 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 1.83 – 1.81 (m, 3H, CH₃C=CH₂), 1.23 (dd, *J* = 8.8, 4.9 Hz, 1H, CHH_{cyclopropyl}), 0.95 (dd, *J* = 6.2, 5.1 Hz, 1H, CHH_{cyclopropyl}), 0.88 (s, 3H, C_{cyclopropyl}-CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 150.40 (Cq), 139.52 (Cq), 129.28 (CH), 128.11 (CH), 125.93 (CH), 109.43 (Cq), 29.32 (CH₃), 28.66 (Cq), 20.48 (CH), 18.63 (CH₃), 17.24 (CH₂).

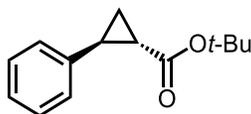


(±)-(1S,1aS,6aS)-1-phenyl-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[a]indene (12ja)

Synthesized from (*E*)-*N*'-benzylidene-2-nitrobenzenesulfonylhydrazide (**11da**) (153 mg, 0.502 mmol, 1.0 equiv) and indene (300 μ L, 2.58 mmol, 5.14 equiv) using the general procedure A' for the cyclopropanation reaction at 40 °C. Flash chromatography (100% petroleum ether) yielded the product as a yellow solid (with a very low melting point) (38.6 mg, 0.186 mmol, 37%) as a mixture of diastereomers *trans/cis*: 84/16. **Rf** (100% petroleum ether) = 0.21.

Characterization data for the major diastereomer:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.55 – 7.52 (m, 1H, ArH), 7.38 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, ArH), 7.30 – 7.27 (m, 2H, ArH), 7.16 – 7.13 (m, 2H, ArH), 7.08 – 7.05 (m, 2H, ArH), 3.36 (dd, *J* = 17.3, 6.6 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 3.16 (app. d, *J* = 17.3 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 2.71 – 2.68 (m, 1H, CHHAr), 2.23 – 2.19 (m, 1H, CHHAr), 1.52 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}-CH₂Ar). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 142.56 (Cq), 142.47 (Cq), 137.47 (Cq), 128.83 (CH), 128.49 (CH), 127.77 (CH), 126.65 (CH), 125.43 (CH), 123.68 (CH), 36.44 (CH₂), 34.54 (CH), 27.87 (CH). **FTIR (cm⁻¹) (neat)**: 3025, 2954, 2921, 2852, 1601, 1477, 961, 748, 694, 522, 429. **HRMS (APCI, Pos)** calculated for C₁₆H₁₅ [M+H]⁺ : 207.1168 m/z, found 207.1176 m/z.



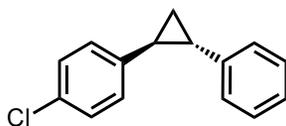
(±)-tert-butyl (1S,2S)-2-phenylcyclopropane-1-carboxylate (12ka)

Synthesized from (*E*)-*N*'-benzylidene-2-nitrobenzenesulfonylhydrazide (**11da**) (153 mg, 0.502 mmol, 1.0 equiv) and tert-butyl acrylate (370 μ L, 2.55 mmol, 5.07 equiv) using the general procedure A for the cyclopropanation reaction at room temperature. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 98:2 hexanes/ethyl acetate) yielded the product as a red

oil (52.3 mg, 0.241 mmol, 48%) as a mixture of diastereomers *trans/cis*: 72/28. **Rf** = 0.30 (2% ethyl acetate in hexanes).

Characterization data for the major diastereomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.30 (m, 2H, ArH), 7.22 (tt, *J* = 7.37, 2.07 or 1.29 Hz, 1H, ArH), 7.13 – 7.11 (m, 2H, ArH), 2.49 – 2.45 (m, 1H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 1.88 – 1.85 (m, 1H, CH_{cyclopropyl}-CO₂*t*-Bu), 1.58 – 1.54 (m, 1H, CHH_{cyclopropyl}), 1.50 (s, 9H, CH₃), 1.28 – 1.24 (m, 1H, CHH_{cyclopropyl}). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 172.72 (Cq), 140.67 (Cq), 128.56 (CH), 126.46 (CH), 126.21 (CH), 80.70 (Cq), 28.31 (CH₃), 25.88 (CH), 25.43 (CH), 17.20 (CH₂). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 2977, 1716, 1146, 843, 695. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₄H₁₈O₂Na [M+Na]⁺: 241.1199 m/z, found 241.1194 m/z.



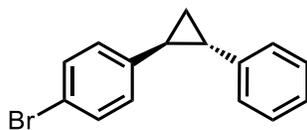
(±)-1-chloro-4-((1*S*,2*S*)-2-phenylcyclopropyl)benzene (12ab)

Synthesized from (*E*)-*N*'-(4-chlorobenzylidene)-2-nitrobenzenesulfonylhydrazide (**11db**) (170 mg, 0.500 mmol, 1.0 equiv) and styrene (300 μL, 2.61 mmol, 5.22 equiv) using the general procedure A for the cyclopropanation reaction at room temperature. Flash chromatography (100% petroleum ether) yielded the product as a clear oil (99.7 mg, 0.435 mmol, 87%) as a mixture of diastereomers *trans/cis*: 89/11. **Rf** (100% petroleum ether) = 0.54.

Characterization data for the major diastereomer:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, ArH), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.21 – 7.18 (m, 1H, ArH), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, ArH), 7.08 – 7.05 (m, 2H, ArH), 2.16 – 2.11 (m, 2H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 1.48 – 1.44 (m, 1H, CHH_{cyclopropyl}), 1.43 – 1.39 (m, 1H, CHH_{cyclopropyl}). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 142.25 (Cq), 141.17 (Cq), 131.50 (Cq), 128.60 (CH), 127.27 (CH), 126.05 (CH), 125.89 (CH), 28.26 (CH), 27.54 (CH), 18.35 (CH₂).

FTIR (cm⁻¹) (neat): 3027, 2923, 2853, 1582, 1493, 1091, 1013, 816, 745, 695, 520. **HRMS (APPI, Pos)** calculated for C₁₅H₁₃Cl [M]⁺ : 228.0706 m/z, found 228.0721 m/z.

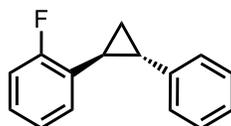


(±)-1-bromo-4-((1S,2S)-2-phenylcyclopropyl)benzene (12ac = 12da)

Synthesized from (*E*)-*N*-(4-bromobenzylidene)-2-nitrobenzenesulfonylhydrazide (**11dc**) (192 mg, 0.499 mmol, 1.0 equiv) and styrene (300 μL, 2.61 mmol, 5.22 equiv) using the general procedure A for the cyclopropanation reaction at room temperature. Flash chromatography (100% petroleum ether) yielded the product as a clear oil (115.2 mg, 0.424 mmol, 85%) as a mixture of diastereomers *trans/cis*: 91/9. **R_f** = 0.39 (100% petroleum ether).

Characterization data for the major diastereomer:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.40 (m, 2H, ArH), 7.32 – 7.29 (m, 2H, ArH), 7.22 – 7.19 (m, 1H, ArH), 7.15 – 7.13 (m, 2H, ArH), 7.03 – 7.01 (m, 2H, ArH), 2.16 – 2.11 (m, 2H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 1.50 – 1.45 (m, 1H, CHH_{cyclopropyl}), 1.44 – 1.40 (m, 1H, CHH_{cyclopropyl}). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 142.20 (C_q), 141.72 (C_q), 131.53 (CH), 128.59 (CH), 127.66 (CH), 126.06 (CH), 125.88 (CH), 119.43 (C_q), 28.28 (CH), 27.60 (CH), 18.34 (CH₂). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3025, 2923, 2852, 1603, 1488, 1073, 1008, 812, 742, 695, 516. **HRMS (APPI, Pos)** calculated for C₁₅H₁₃Br [M]⁺ : 272.0201 m/z, found 272.0232 m/z.

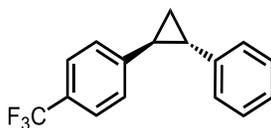


(±)-1-fluoro-2-((1S,2S)-2-phenylcyclopropyl)benzene (12ad)

Synthesized from (*E*)-*N'*-(2-fluorobenzylidene)-2-nitrobenzenesulfonylhydrazide (**11dd**) (161 mg, 0.499 mmol, 1.0 equiv) and styrene (300 μ L, 2.61 mmol, 5.22 equiv) using the general procedure A for the cyclopropanation reaction at room temperature. Flash chromatography (100% petroleum ether) yielded the product as a clear oil (85.9 mg, 0.404 mmol, 81%) as a mixture of diastereomers *trans/cis*: 90/10. **R_f** = 0.51 (100% petroleum ether). Characterization data match the literature.¹¹

Characterization data for the major diastereomer:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.30 (m, 2H, ArH), 7.22 – 7.19 (m, 3H, ArH), 7.17 – 7.14 (m, 1H, ArH), 7.11 – 7.08 (m, 1H, ArH), 7.05 – 7.01 (m, 2H, ArH), 2.40 – 2.36 (m, 1H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 2.24 – 2.20 (m, 1H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 1.48 – 1.45 (m, 2H, CH₂cyclopropyl).
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 161.84 (d, *J* = 245.3 Hz, Cq), 142.26 (Cq), 129.55 (d, *J* = 14.4 Hz, Cq), 128.55 (CH), 127.76 (CH), 127.15 (d, *J* = 8.1 Hz, CH), 126.34 (d, *J* = 4.2 Hz, CH), 126.20 (CH), 126.06 (CH), 124.14 (d, *J* = 3.5 Hz, CH), 115.26 (d, *J* = 22.1 Hz, CH), 26.69 (CH), 20.89 (d, *J* = 4.7 Hz, CH), 17.00 (CH₂).



(±)-1-((1S,2S)-2-phenylcyclopropyl)-4-(trifluoromethyl)benzene (12ae)

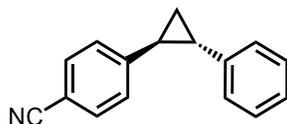
Synthesized from (*E*)-2-nitro-*N'*-(4-(trifluoromethyl)benzylidene)benzenesulfonylhydrazide (**11de**) (186 mg, 0.499 mmol, 1.0 equiv) and styrene (300 μ L, 2.61 mmol, 5.22 equiv) using

¹¹ Wang, Y.; Wen, X.; Cui, X.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1049.

the general procedure A for the cyclopropanation reaction at room temperature. Flash chromatography (100% petroleum ether) yielded the product as a clear oil (127 mg, 0.484 mmol, 97%) as a mixture of diastereomers *trans/cis*: 91/9. **Rf** = 0.64 (100% petroleum ether).

Characterization data for the major diastereomer:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, ArH), 7.33 – 7.30 (m, 2H, ArH), 7.24 – 7.21 (m, 3H, ArH), 7.16 – 7.14 (m, 2H, ArH), 2.22 (t, 2H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 1.57 – 1.47 (m, 2H, CH₂cyclopropyl). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 146.93 (Cq), 141.89 (Cq), 128.65 (CH), 126.22 (CH), 126.03 (CH), 125.94 (CH), 125.47 (q, *J* = 7.4, 3.7 Hz, Cq), 28.84 (CH), 27.91 (CH), 18.73 (CH₂). **¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃)** δ -63.24. **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3028, 2926, 2855, 1619, 1322, 1162, 1114, 1066, 1015, 823, 695, 517. **HRMS (APPI, Pos)** calculated for C₁₆H₁₃F₃ [M]⁺: 262.0969 m/z, found 298.0989 m/z.



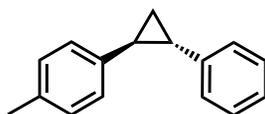
(±)-4-((1*S*,2*S*)-2-phenylcyclopropyl)benzonitrile (12af)

Synthesized from (*E*)-*N'*-(4-cyanobenzylidene)-2-nitrobenzenesulfonohydrazide (**11df**) (163 mg, 0.495 mmol, 1.0 equiv) and styrene (300 μL, 2.61 mmol, 5.22 equiv) using the general procedure A' for the cyclopropanation reaction at 40 °C. Flash chromatography (100% petroleum ether) yielded the product as a clear oil (103 mg, 0.470 mmol, 95%) as a mixture of diastereomers *trans/cis*: 85/15. **Rf** = 0.42 (10% ethyl acetate in hexanes).

Characterization data for the major diastereomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 – 7.56 (m, 2H, ArH), 7.33 – 7.29 (m, 2H, ArH), 7.24 – 7.19 (m, 3H, ArH), 7.15 – 7.13 (m, 2H, ArH), 2.25 – 2.17 (m, 2H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 1.62 – 1.56 (m, 1H, CHH_{cyclopropyl}), 1.53 – 1.48 (m, 1H, CHH_{cyclopropyl}). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 148.60 (Cq), 141.44 (Cq), 132.36 (CH), 128.68 (CH), 126.39 (CH), 125.93 (CH),

119.25 (Cq), 109.41 (Cq), 29.40 (CH), 28.23 (CH), 19.09 (CH₂). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3027, 2924, 2224, 1604, 1497, 1179, 821, 750, 696, 549. **HRMS (APPI, Pos)** calculated for C₁₆H₁₃N [M]⁺ : 220.1121 m/z, found 220.1149 m/z.



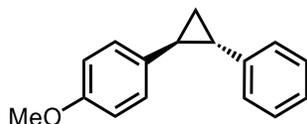
(±)-1-methyl-4-((1S,2S)-2-phenylcyclopropyl)benzene (12ag)

Synthesized from (*E*)-*N*'-(4-methylbenzylidene)-2-nitrobenzenesulfonylhydrazide (**11dg**) (159 mg, 0.499 mmol, 1.0 equiv) and styrene (300 μL, 2.61 mmol, 5.22 equiv) using the general procedure A for the cyclopropanation reaction at room temperature. Flash chromatography (100% hexanes) yielded the product as a clear oil (23 mg, 0.110 mmol, 22%) as a mixture of diastereomers *trans/cis*: 92/8.

Synthesized from (*E*)-*N*'-(4-methylbenzylidene)-2-nitrobenzenesulfonylhydrazide (**11dg**) (160 mg, 0.502 mmol, 1.0 equiv) and styrene (300 μL, 2.61 mmol, 5.22 equiv) using the general procedure A' for the cyclopropanation reaction at 40 °C. Flash chromatography (100% petroleum ether) yielded a clear oil (95.3 mg, 0.457 mmol, 91%) as a mixture of diastereomers *trans/cis*: 90/10. **R_f** = 0.67 (100% petroleum ether).

Characterization data for the major diastereomer:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, ArH), 7.20 – 7.11 (m, 5H, ArH), 7.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, ArH), 2.34 (s, 3H, ArCH₃), 2.17 – 2.12 (m, 2H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 1.43 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂cyclopropyl). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 142.83 (Cq), 139.59 (Cq), 135.42 (Cq), 129.21 (CH), 128.51 (CH), 125.87 (CH), 125.84 (CH), 125.80 (CH), 27.98 (CH), 27.88 (CH), 21.12 (CH₃), 18.16 (CH₂). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3025, 2922, 2854, 1603, 1498, 809, 750, 695, 512. **HRMS (APPI, Pos)** calculated for C₁₆H₁₆ [M]⁺ : 208.1252 m/z, found 208.1259 m/z.

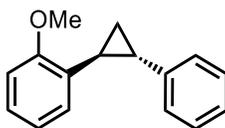


(±)-1-methoxy-4-((1*S*,2*S*)-2-phenylcyclopropyl)benzene (12ah)

Synthesized from (*E*)-*N'*-(4-methoxybenzylidene)-2-nitrobenzenesulfonylhydrazide (**11dh**) (169 mg, 0.504 mmol, 1.0 equiv) and styrene (300 μ L, 2.61 mmol, 5.22 equiv) using the general procedure A' for the cyclopropanation reaction at 40 °C. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 98:2 hexanes/ethyl acetate) yielded the product as a red oil (95.4 mg, 0.423 mmol, 84%) as a mixture of diastereomers *trans/cis*: 89/11. **R_f** = 0.52 (2% ethyl acetate in hexanes). Characterization data match the literature.¹¹

Characterization data for the major diastereomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.28 (m, 2H, ArH), 7.22 – 7.13 (m, 3H, ArH), 7.11 – 7.07 (m, 2H, ArH), 6.87 – 6.83 (m, 2H, ArH), 3.80 (s, 3H, ArOCH₃), 2.17 – 2.07 (m, 2H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 1.42 – 1.38 (m, 2H, CH₂cyclopropyl). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 158.00 (Cq), 142.88 (Cq), 134.66 (Cq), 128.51 (CH), 127.06 (CH), 125.84 (CH), 125.78 (CH), 114.00 (CH), 55.48 (CH₃), 27.65 (CH), 27.47 (CH), 17.95 (CH₂).



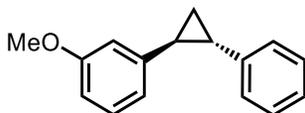
(±)-1-methoxy-2-((1*S*,2*S*)-2-phenylcyclopropyl)benzene (12ai)

Synthesized from ((*E*)-*N'*-(2-methoxybenzylidene)-2-nitrobenzenesulfonylhydrazide (**11di**) (169 mg, 0.504 mmol, 1.0 equiv) and styrene (300 μ L, 2.61 mmol, 5.22 equiv) using the general procedure A for the cyclopropanation reaction at room temperature. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 98:2 hexanes/ethyl acetate) yielded the product as an orange oil (68.0 mg, 0.302 mmol, 60%) as a mixture of diastereomers *trans/cis*: 89/11.

Synthesized from ((*E*)-*N'*-(2-methoxybenzylidene)-2-nitrobenzenesulfonohydrazide (**11di**) (168 mg, 0.501 mmol, 1.0 equiv) and styrene (300 μ L, 2.61 mmol, 5.22 equiv) using the general procedure A' for the cyclopropanation reaction at 40 °C. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 98:2 hexanes/ethyl acetate) yielded the product as a redish oil (108.0 mg, 0.481 mmol, 96%) as a mixture of diastereomers *trans/cis*: 86/14. **Rf** = 0.59 (2% ethyl acetate in hexanes). Characterization data match the literature.¹¹

Characterization data for the major diastereomer:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, ArH), 7.22 – 7.16 (m, 4H, ArH), 6.99 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, ArH), 6.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 6.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, ArH), 3.84 (s, 3H, ArOCH₃), 2.53 – 2.47 (m, 1H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 2.17 – 2.13 (m, 1H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 1.43 – 1.37 (m, 2H, CH₂cyclopropyl). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 158.30 (Cq), 143.14 (Cq), 130.99 (Cq), 128.42 (CH), 126.77 (CH), 126.27 (CH), 125.72 (CH), 125.22 (CH), 120.64 (CH), 110.44 (CH), 55.65 (CH₃), 26.67 (CH), 21.77 (CH), 17.18 (CH₂).



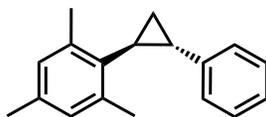
(±)-1-methoxy-3-((1*S*,2*S*)-2-phenylcyclopropyl)benzene (12aj**)**

Synthesized from (*E*)-*N'*-(3-methoxybenzylidene)-2-nitrobenzenesulfonohydrazide (**11dj**) (168 mg, 0.502 mmol, 1.0 equiv) and styrene (300 μ L, 2.61 mmol, 5.22 equiv) using the general procedure A' for the cyclopropanation reaction at 40 °C. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 98:2 hexanes/ethyl acetate) yielded the product as a red oil (94.0 mg, 0.417 mmol, 83%) as a mixture of diastereomers *trans/cis*: 90/10. **Rf** = 0.43 (2% ethyl acetate in hexanes). Characterization data match the literature.¹¹

Characterization data for the major diastereomer:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (dt, *J* = 9.5, 1.7 Hz, 2H, ArH), 7.24 – 7.19 (m, 2H, ArH), 7.16 – 7.14 (m, 2H, ArH), 6.76 – 6.73 (m, 2H, ArH), 6.71 – 6.70 (m, 1H, ArH), 3.81 (s, 3H,

ArOCH₃), 2.21 – 2.13 (m, 2H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 1.46 (t, 2H, CH₂cyclopropyl). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.89 (Cq), 144.41 (Cq), 142.59 (Cq), 129.51 (CH), 128.53 (CH), 125.90 (CH), 118.30 (CH), 111.81 (CH), 111.16 (CH), 55.32 (CH₃), 28.22 (CH), 28.18 (CH), 18.34 (CH₂).

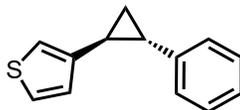


(±)-1,3,5-trimethyl-2-((1S,2S)-2-phenylcyclopropyl)benzene (12ak)

Synthesized from (*E*)-2-nitro-*N'*-(2,4,6-trimethylbenzylidene)benzenesulfonohydrazide (**11dk**) (173 mg, 0.499 mmol, 1.0 equiv) and styrene (300 μL, 2.61 mmol, 5.22 equiv) using the general procedure A' for the cyclopropanation reaction at 40 °C. Flash chromatography (100% petroleum ether) yielded the product as a clear oil (70.0 mg, 0.294 mmol, 59%) as a mixture of diastereomers *trans/cis*: 71/29. **R_f** = 0.28 (100% petroleum ether).

Characterization data for the major diastereomer:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (dd, *J* = 10.8, 4.4 Hz, 2H, ArH), 7.22 – 7.18 (m, 3H, ArH), 6.86 (s, 2H, ArH), 2.37 (s, *J* = 10.9 Hz, 6H, ArCH₃), 2.27 (s, 3H, ArCH₃), 2.05 – 1.98 (m, 2H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 1.47 – 1.43 (m, 1H, CHH_{cyclopropyl}), 1.28 – 1.24 (m, 1H, CHH_{cyclopropyl}). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 143.40 (Cq), 138.79 (Cq), 136.01 (Cq), 135.46 (Cq), 128.89 (CH), 128.51 (CH), 125.69 (CH), 125.59 (CH), 26.03 (CH), 25.02 (CH), 20.98 (CH₃), 20.95 (CH₃), 19.67 (CH₂). FTIR (cm⁻¹) (neat): 3026, 2918, 2859, 1604, 1496, 1458, 1445, 1376, 1029, 849, 741, 695, 530. HRMS (APCI, Pos) calculated for C₁₈H₂₁ [M+H]⁺: 237.16378 m/z, found 237.16459 m/z.



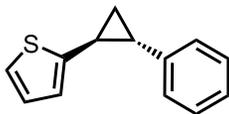
(±)-3-((1*S*,2*S*)-2-phenylcyclopropyl)thiophene (12aI)

Synthesized from (*E*)-2-nitro-*N*'-(thiophen-3-ylmethylene)benzenesulfonohydrazide (**11dl**) (157 mg, 0.504 mmol, 1.0 equiv) and styrene (300 μ L, 2.62 mmol, 5.22 equiv) using the general procedure A for the cyclopropanation reaction at room temperature. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 98:2 hexanes/ethyl acetate) yielded the product as a redish oil (41 mg, 0.207 mmol, 41%) as a mixture of diastereomers *trans/cis*: 92/8.

Synthesized from (*E*)-2-nitro-*N*'-(thiophen-3-ylmethylene)benzenesulfonohydrazide (**11dl**) (156 mg, 0.500 mmol, 1.0 equiv) and styrene (300 μ L, 2.61 mmol, 5.22 equiv) using the general procedure A' for the cyclopropanation reaction at 40 °C. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 98:2 hexanes/ethyl acetate) yielded the product as a redish oil (68.5 mg, 0.340 mmol, 68%) as a mixture of diastereomers *trans/cis*: 89/11. **Rf** = 0.72 (2% ethyl acetate in hexanes).

Characterization data for the major diastereomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.27 (m, 3H, ArH), 7.22 – 7.17 (tt, *J* = 7.3, 1.3, 1H, ArH), 7.14 (dd, *J* = 5.3, 3.4 Hz, 2H, ArH+CH_{furanyl}), 6.95 (ddd, *J* = 3.0, 1.3, 0.5 Hz, 1H, CH_{furanyl}), 6.92 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H, CH_{furanyl}), 2.26 – 2.21 (ddd, *J* = 8.5, 6.1, 4.6 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl-furanyl}), 2.17 – 2.13 (m, 1H, CH_{cyclopropyl-Ar}), 1.45 – 1.37 (m, 2H, CH_{2cyclopropyl}). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 143.83 (Cq), 142.52 (Cq), 128.53 (CH), 126.28 (CH), 125.88 (CH), 125.84 (CH), 125.70 (CH), 118.49 (CH), 27.38 (CH), 23.86 (CH), 18.25 (CH₂). **FTIR (cm⁻¹) (neat)**: 3025, 2924, 2853, 1604, 1499, 775, 746, 695, 635, 506. **HRMS (APCI, Pos)** calculated for C₁₃H₁₃S [M+H]⁺: 201.0732 m/z, found 201.0735 m/z.

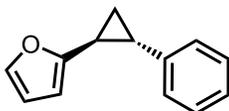


(±)-2-((1S,2S)-2-phenylcyclopropyl)thiophene (12am)

Synthesized from (*E*)-2-nitro-*N'*-(thiophen-2-ylmethylene)benzenesulfonohydrazide (**11dm**) (155 mg, 0.498 mmol, 1.0 equiv) and styrene (300 μ L, 2.60 mmol, 5.22 equiv) using the general procedure A' for the cyclopropanation reaction at 40 °C. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 99:1 hexanes/ethyl acetate) yielded the product as a redish oil (57.4 mg, 0.289 mmol, 58%) as a mixture of diastereomers *trans/cis*: 89/11. **Rf** = 0.54 (4% ethyl acetate in hexanes).

Characterization data for the major diastereomer:

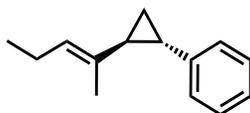
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, ArH), 7.22 – 7.19 (m, 1H, ArH), 7.16 – 7.14 (m, 2H, ArH), 7.09 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H, CH_{furanyl}), 6.93 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H, CH_{furanyl}), 6.84 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, CH_{furanyl}), 2.39 – 2.36 (m, 1H, CH_{cyclopropyl-furanyl}), 2.25 – 2.21 (m, 1H, CH_{cyclopropyl-Ar}), 1.52 – 1.44 (m, 2H, CH₂cyclopropyl). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 147.13 (Cq), 141.96 (Cq), 128.58 (CH), 127.00 (CH), 126.08 (CH), 125.94 (CH), 122.89 (CH), 122.40 (CH), 28.79 (CH), 23.27 (CH), 19.27 (CH₂). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3026, 2924, 2852, 1604, 1499, 750, 510. **HRMS (APCI, Pos)** calculated for C₁₃H₁₃S [M+H]⁺ : 201.0732 m/z, found 201.0728 m/z.



(±)-2-((1S,2S)-2-phenylcyclopropyl)furan (12an)

Synthesized from (*E*)-*N'*-(furan-2-ylmethylene)-2-nitrobenzenesulfonohydrazide (**11dn**) (59.3 mg, 201 μ mol, 1.0 equiv) and styrene (120 μ L, 1.05 mmol, 5.22 equiv) using the general

procedure A' for the cyclopropanation reaction at 40 °C. The product was observed in 44% yield (determined by ¹H NMR). This compound is unstable on silica gel.



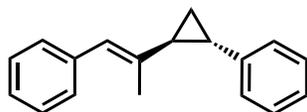
(±)-((1S,2S)-2-((E)-pent-2-en-2-yl)cyclopropyl)benzene (12ao)

Synthesized from *N*'-((1*E*,2*E*)-2-methylpent-2-en-1-ylidene)-2-nitrobenzenesulfonylhydrazide (**11do**) (149 mg, 0.502 mmol, 1.0 equiv) and styrene (300 μL, 2.62 mmol, 5.22 equiv) using the general procedure A' for the cyclopropanation reaction at 40 °C. Flash chromatography (100% petroleum ether) yielded the product as a clear oil (28.3 mg, 0.151 mmol, 30%) as a mixture of diastereomers *trans/cis*: 94/6.

Synthesized from *N*'-((1*E*,2*E*)-2-methylpent-2-en-1-ylidene)-2-nitrobenzenesulfonylhydrazide (**11do**) (149 mg, 0.502 mmol, 1.0 equiv) and styrene (300 μL, 2.61 mmol, 5.22 equiv) using the general procedure A' for the cyclopropanation reaction at 40 °C (with a reaction time of 48 hours). Flash chromatography (100% petroleum ether) yielded the product as a clear oil (51.5 mg, 0.276 mmol, 55%) as a mixture of diastereomers *trans/cis*: 91/9. **R_f** = 0.86 (100% petroleum ether).

Characterization data for the major diastereomer:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28 – 7.24 (m, 2H, ArH), 7.20 – 7.13 (m, 1H, ArH), 7.13 – 7.07 (m, 2H, ArH), 5.25 (td, *J* = 7.0, 1.1 Hz, 1H, CH_{alkenyl}), 2.09 – 2.00 (m, 2H, CH₃CH₂), 1.90 (dt, *J* = 8.7, 4.3 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl-Ar}), 1.67 – 1.62 (m, 1H, CH_{cyclopropyl-alkenyl}), 1.60 (s, 3H, CH₃), 1.22 – 1.17 (m, 1H, CH_{Hcyclopropyl}), 1.02 (dtd, *J* = 6.4, 5.4, 1.4 Hz, 1H, CH_{Hcyclopropyl}), 0.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃CH₂-alkenyl). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 143.55 (Cq), 133.89 (Cq), 128.40 (CH), 126.02 (CH), 125.86 (CH), 125.49 (CH), 31.64, 29.86, 23.28, 21.32, 14.60, 14.47. **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3064, 2961, 2928, 1655, 1499, 1458, 750, 695, 515. **HRMS (APCI, Pos)** calculated for C₁₄H₁₉ [M+H]⁺: 187.1481 m/z, found 187.1480 m/z.

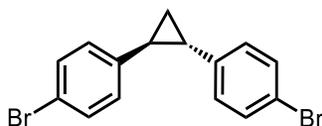


(±)- ((E)-2-((1S,2S)-2-phenylcyclopropyl)prop-1-en-1-yl)benzene (12ap)

Synthesized from *N'*-((1*E*,2*E*)-2-methyl-3-phenylallylidene)-2-nitrobenzenesulfonohydrazide (**11dp**) (173 mg, 0.501 mmol, 1.0 equiv) and styrene (300 μ L, 2.61 mmol, 5.22 equiv) using the general procedure A' for the cyclopropanation reaction at 40 °C (with a reaction time of 48 hours). Flash chromatography (100% petroleum ether) yielded the product as a clear oil (86.0 mg, 0.366 mmol, 73%) as a mixture of diastereomers *trans/cis*: 86/14. **Rf** = 0.65 (100% petroleum ether).

Characterization data for the major diastereomer:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.33 (m, 3H, ArH), 7.32 – 7.28 (m, 3H, ArH), 7.25 – 7.22 (m, 2H, ArH), 7.18 (d, *J* = 7.88 Hz, 2H, ArH), 6.42 (s, 1H, CH_{alkene}), 2.10 – 2.15 (m, 1H, CH_{cyclopropaneAr}), 1.89 (m, 3H, CH₃+CH_{cyclopropanealkene}), 1.44 – 1.38 (m, 1H, CH_{cyclopropane}), 1.25 – 1.20 (m, 1H, CH_{cyclopropane}). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 143.03 (Cq), 138.42 (Cq), 138.31 (Cq), 128.98 (CH), 128.50 (CH), 128.20 (CH), 126.05 (CH), 125.96 (CH), 125.74 (CH), 124.25 (CH), 32.62 (CH), 23.90 (CH), 16.07 (CH₃), 15.05 (CH₂). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3023, 2924, 2854, 1600, 1494, 1441, 733, 694, 516. **HRMS (APCI, Pos)** calculated for C₁₈H₁₉ [M+H]⁺ : 235.14813 m/z, found 235.1472 m/z.



(±)-(1S,2S)-1,2-bis(4-bromophenyl)cyclopropane (12dc)

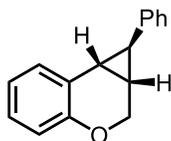
Synthesized from (*E*)-*N'*-(4-bromobenzylidene)-2-nitrobenzenesulfonohydrazide (**11dc**) (192 mg, 0.501 mmol, 1.0 equiv) and 4-bromostyrene (340 μ L, 2.61 mmol, 5.22 equiv) using the general procedure A for the cyclopropanation reaction at room temperature. Flash

chromatography (100% petroleum ether) yielded the product as a clear oil (153 mg, 0.436 mmol, 87%) as a mixture of diastereomers *trans/cis*: 92/8. **Rf** = 0.67 (100% petroleum ether). The characterization data match the literature.¹²

Characterization data for the major diastereomer:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.39 (m, 4H, ArH), 7.01 – 6.98 (m, 4H, ArH), 2.08 (t, *J* = 7.49 or 7.28 Hz, 2H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 1.43 (t, *J* = 7.49 or 7.28 Hz, 2H, CH₂cyclopropyl). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 141.25 (Cq), 131.59 (CH), 127.64 (CH), 119.62 (Cq), 27.71 (CH), 18.30 (CH₂).

Procedure for the intramolecular cyclopropanation reaction



(±)-(1*R*,1*aS*,7*bR*)-1-phenyl-1,1*a*,2,7*b*-tetrahydrocyclopropa[*c*]chromene (13)

N'-((*E*)-2-(cinnamyloxy)benzylidene)-2-nitrobenzenesulfonylhydrazide (**11ds**) (220 mg, 0.503 mmol, 1.0 equiv) was weighed in an oven-dried 20 mL glass microwave vial equipped with a magnetic stirrer was weighted. The flask was then flushed with argon for few minutes and freshly distilled CH₂Cl₂ (10 mL, (0.05 M)) was added. The reaction mixture was then cooled down to 0 °C with a water/ice bath and the flask was briefly opened to add NaH 50 wt% (36.0 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv), and the reaction mixture was stirred at this temperature for 1 hour. ClFe(TPP) (35.2 mg, 0.05 mmol, 10 mol%) was then added in one portion. The ice-bath was removed and the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature. The flask was sealed with a pressure cap, put into a 40 °C oil bath and stirred for 24 hours. The reaction mixture was then cooled down to room temperature, quenched with an aqueous solution of HCl 2 M,

¹² WO2010117635 A1, **2010**, Bristol-Myers Squibb Company.

diluted with CH₂Cl₂ and filtered over celite® with copious CH₂Cl₂ washing. The layers were separated and the aqueous one extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 98:2 hexanes/ethyl acetate) yielded the product as a brown oil (99.5 mg, 0.448 mmol, 89%) as a single diastereomer. **Rf** = 0.52 (2% ethyl acetate in hexanes). The characterization data match the literature.^{13,14}

The diastereomeric ratio (96:4) was determined by ¹H NMR on the crude mixture.

Characterization data for the major diastereomer:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, ArH), 7.24 – 7.19 (m, 2H, ArH), 7.13 – 7.09 (m, 3H, ArH), 6.94 – 6.91 (m, 1H, ArH), 6.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, ArH), 4.47 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, CHHOAr), 3.98 – 3.95 (app. m, 1H, CHHOAr), 2.56 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 2.28 (dd, *J* = 8.8, 3.8 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}-Ar), 2.17 – 2.14 (m, 1H, CH_{cyclopropaneCH₂OAr}). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 152.57 (Cq), 141.12 (Cq), 128.67 (CH), 128.54 (CH), 126.65 (CH), 126.38 (Cq), 126.08 (CH), 125.82 (CH), 121.81 (CH), 117.43 (CH), 62.30 (CH₂), 28.11 (CH), 27.41 (CH), 24.90 (CH).

¹³ Sun, B.; Adachi, K.; Noguchi, M. *Synthesis* **1997**, *1*, 53.

¹⁴ Liu, Z.; Zhang, X.; Zanoni, G.; Bi, X. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6646.

Annexe 4 : Partie expérimentale du chapitre 4

The starting dimethyl tosylhydrazone **14aa** was synthesized according a literature procedure.¹⁵

General procedure for *gem*-dimethyl cyclopropanes synthesis

In an oven-dried 5 mL glass microwave vial equipped with a magnetic stirrer were weighed the dimethyl tosylhydrazone **14aa** (56.6 mg, 0.25 mmol, 1 equiv) and Cs₂CO₃ (122.0 mg, 0.375 mmol, 1.5 equiv). The flask was then sealed and flushed with argon for few minutes, after which the freshly distilled 1,4-dioxane (1.0 mL, 0.25 M) and the desired styrene (1.25 mmol, 5.0 equiv) were added. The reaction mixture was then put into a 130 °C oil bath and stirred at this temperature for the desired time. The reaction mixture was then cooled down to room temperature, filtered over celite® and the cake was washed several times with CH₂Cl₂. The crude mixture was concentrated under vacuum and the yield was determined by ¹H NMR using 1,3,5-trimethoxybenzene as the internal standard. Characterization data match the literature.¹⁶

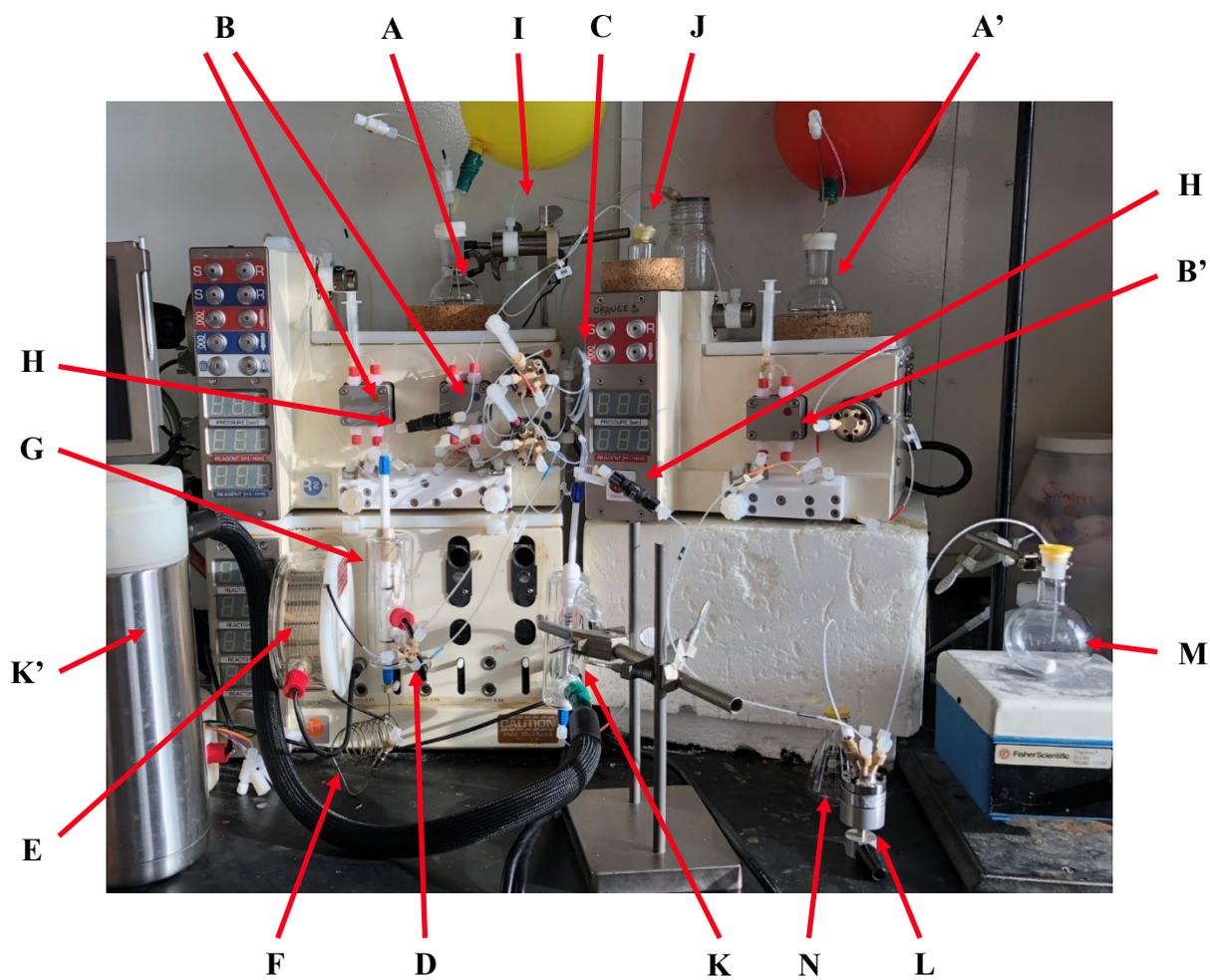
¹⁵ Allwood, D. M.; Blakemore, D. C.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3064.

¹⁶ Cheng, D.; Huang, D.; Shi, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5588.

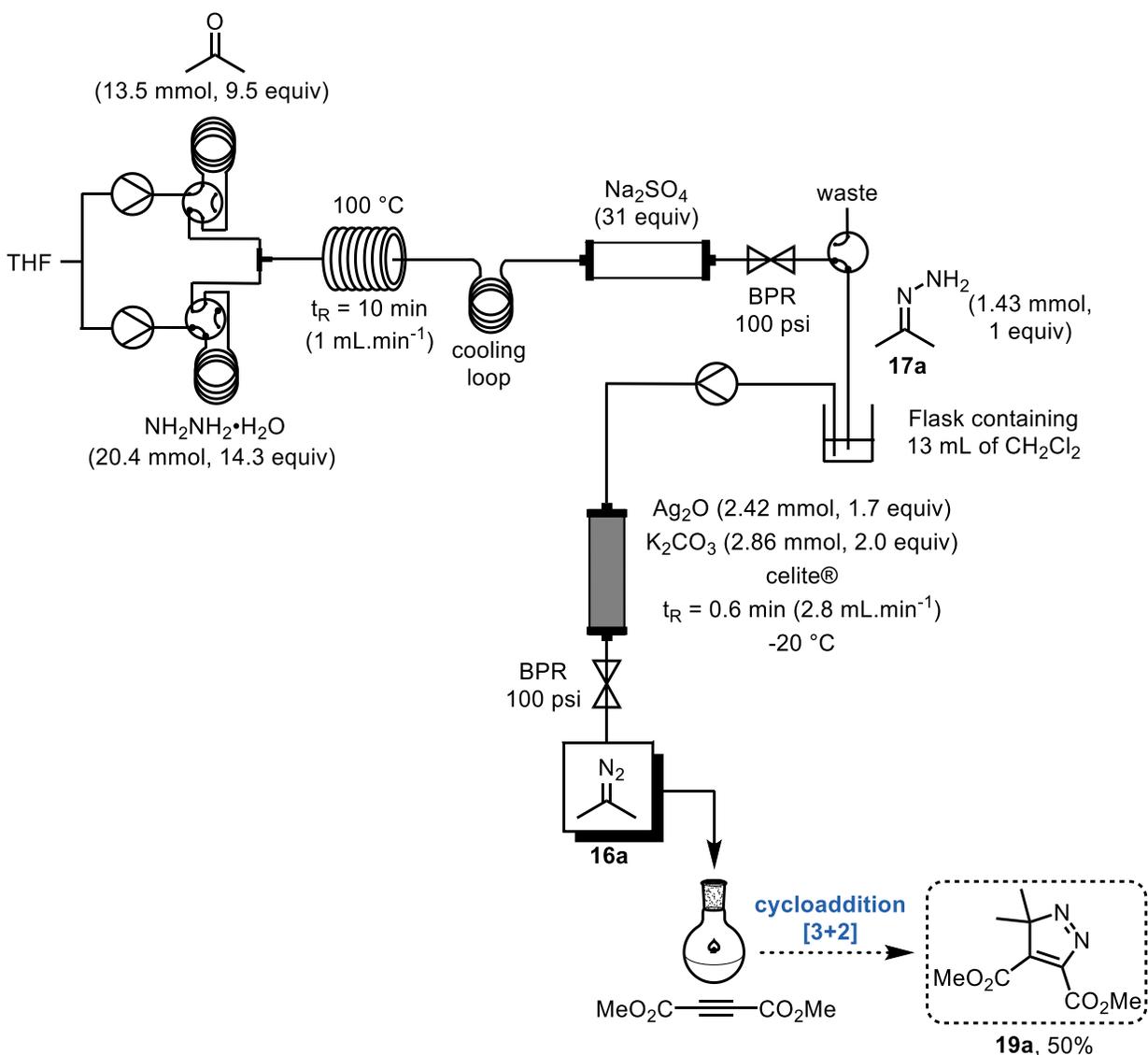
Annexe 5 : Partie expérimentale du chapitre 5

Caution: Diazoalkanes are toxic, irritating and explosive (shock-sensitive), therefore extreme care should be taken when handling them. No incident occurred during these studies as the diazo compounds that were generated were consumed right away in the subsequent reaction. Moreover, alkyl diazo compounds decompose very rapidly at room temperature, hence allowing to bypass the quench step. Nevertheless, if traces are believed to remain, reactions must be quenched using a hydrochloric acid solution prior to work-up.

Procedure for the telescoped synthesis of 16a using a Ag₂O column



A/A': THF feeding / CH₂Cl₂ feeding; **B**: Pumps of the Vapourtec® 1 module; **B'**: Pump of the Vapourtec® 2 module; **C**: 1 mL injection loops; **D**: T-mixer; **E**: Heated reactor; **F**: 100 cm stainless cooling loop; **G**: Sodium sulfate column; **H**: 100 psi Back Pressure Regulator (BPR); **I**: 3-way valve; **J**: Hydrazone collection flask (charged with 13 mL of dry CH₂Cl₂) / Bottle reagent of the Vapourtec® 2 module; **K**: Silver oxide column; **K'**: Dewar filled with dry ice; **L**: 6-way valve; **M**: Post-oxidation collection flask (reaction flask); **N**: Waste containing acetic acid.



Prior to the reaction, all tubing reactors and connecting tubings of the Vapourtec® 1 module were filled with anhydrous THF. Neat acetone (1.0 mL, 13.5 mmol, 9.5 equiv) and hydrazine monohydrate (1.0 mL, 20.5 mmol, 14.3 equiv) were each introduced into one of the two 1 mL loops of the Vapourtec 1 module. The contents of the two loops were pushed through the system using anhydrous THF with flow rates of 0.5 mL.min⁻¹ each (for a total flow rate of 1.0 mL.min⁻¹ at the inlet of the coil reactor) into a T-mixer and then into a 10-mL reactor heated at 100 °C. This first step of the telescoped reaction proceeded with a residence time of 10 min. The output of the heated reactor was pushed through a 100 cm-stainless cooling loop and an Omnifit® column (10 mm i.d.) charged with 6.2 g of Na₂SO₄ (31 equiv). The volume of hydrazone needed for the next step of the reaction was collected into the bottle reagent flask of the Vapourtec® 2 module containing dry CH₂Cl₂ in order to have a 0.1 M solution of hydrazone. In this example, from 16.5 to 16.65 min, 150 µL were collected (theoretically composed of 114,0 µL of hydrazone generated (1.43 mmol, 1 equiv) and 35,0 µL (0.72 mmol, 0.5 equiv) of the excess hydrazine) in 13.0 mL of CH₂Cl₂. In parallel, on the Vapourtec® 2 module, an Omnifit® column (6.6 mm i.d.) pre-packed with a mixture of oven-dried celite® (500 mg), Ag₂O (567 mg, 2.42 mmol, 1.7 equiv) and anhydrous K₂CO₃ (390 mg, 2.85 mmol, 2.0 equiv) (for a total packing volume of 1.7 mL) was connected at the bottom (inlet) to the reagent (collection flask of the step 1) / solvent feed, and at the top (outlet) to a 100 psi BPR and then a 6-way valve for final collection. The column and the connecting tubings of this system were filled with anhydrous CH₂Cl₂ before starting reaction. The pre-activation of the silver column was achieved by flowing 3 mL of a 10 mol % solution of hydrazine in CH₂Cl₂ (3 mL) through the column at 19 °C using a flow rate of 0.5 mL.min⁻¹ prior to the reaction. Once all the needed hydrazone collected, the second part of the telescoped process proceeded by pumping the above-mentioned solution through the cooled column (-20 °C) at a flow-rate of 2.8 mL.min⁻¹ (t_R = 36 s). The post-oxidation stream was then immediately dropped into the collection flask containing dimethyl acetylenedicarboxylate (354.0 µL, 2.85 mmol, 2 equiv). The crude mixture was concentrated under vacuum. In agreement with the amount of [3+2]-cycloadduct 3,3-dimethyl-3*H*-pyrazole-4,5-dicarboxylate **19a** observed, 50% of the diazo compound **16a** were generated (determined by NMR ¹H using triphenylmethane as the internal standard).

Experimental part for the iodosylbenzene mediated reactions

Starting materials synthesis

Procedure for iodosylbenzene synthesis:

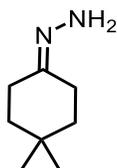
Following a modified literature procedure,¹⁷ iodosylbenzene diacetate (6.0 g, 18.3 mmol, 1.0 equiv) was placed in a 150 mL Erlenmeyer flask, and 110 mL of a 3 M sodium hydroxide solution (329 mmol, 18.0 equiv) was added over a 5-minute period under vigorous stirring. The reaction mixture was stirred for an additional 45 minutes. The crude solid was then collected on a fritted funnel and washed with water until neutral pH, and the residual solid was then copiously washed with CHCl₃ (250 mL). After being thoroughly dried under reduced pressure overnight, the solid was grounded and put back under strong vacuum for 2 hours. The iodosylbenzene was therefore obtained as a slightly yellow solid (3.21 – 3.29 g, 14.6 – 15.0 mmol, 80 – 82%). Characterization data match the literature.¹⁷

Hydrazones synthesis:

Hydrazones **17a**, **17b**, **17c**, **17d**, **17e**, **17g**, **17h**, **17i**, **17j**, **17k**, **17l**, **17m**, **17n**, **17o**, **17p**, **17q**, **17r** and **17s** were synthesized according to literature procedures. Characterization data match the literature. Crude hydrazones were used directly in the next step without further purification. Some hydrazones may be contaminated by small amounts of the unwanted azines along with traces of solvent (more thorough evaporation would lead to the preferential formation of the azine). Purities were determined by ¹H NMR prior to use and taken into account for the following steps.

¹⁷ Saltzman, H.; Sharefkin, J. G. *Org. Synth.* **1963**, *43*, 60.

Procedure for hydrazone 17f synthesis:



(4,4-dimethylcyclohexylidene)hydrazine (17f)

To a flame-dried 20 mL glass microwave vial equipped with a magnetic stirrer containing hydrazine monohydrate (5.0 mL, 100.0 mmol, 10 equiv) was added dropwise 4,4-dimethylcyclohexanone (1.4 mL, 10.0 mmol, 1 equiv). The vial was then sealed with a pressure cap, put into a 100 °C oil bath and the mixture was stirred at this temperature overnight. The reaction was then cooled down to room temperature, poured into water and extracted with CH₂Cl₂ (x3). The combined organic layers were washed with brine (x3), dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum at room temperature to give 1.18 g (8.4 mmol, 84%) of the crude hydrazone as a yellow liquid (75% purity by ¹H NMR).

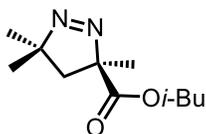
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.87 (br, 1H), 2.24 (td, *J* = 6.6, 4.4 Hz, 4H), 1.45 (dt, *J* = 9.1, 6.9 Hz, 4H), 0.99 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155.26 (Cq), 39.19 (CH₂), 37.81 (CH₂), 31.29 (CH₂), 30.41 (Cq), 27.94 (CH₃), 20.70 (CH₂).

General procedure for the [3+2] cycloaddition reaction

In an oven-dried 5 mL glass microwave vial equipped with a magnetic stirrer were weighed the iodosylbenzene (133.0 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv) along with the chosen substrate (0.40 mmol, 1.0 equiv) if solid. The flask was then capped and flushed with argon for few minutes, after which the chosen solvent (2 mL) was added. If liquid, the chosen substrate was added at this moment using a micropipette, and the flask was purged again with argon for few minutes. A freshly prepared 2 mL hydrazone solution (0.60 mmol, 1.5 equiv) in the chosen solvent was then added over 30 minutes using a syringe pump set to 4 mL/hour (= 66 μL/min = 0.020 mmol/min) (causing an instantaneous gas evolution). Once the addition over, the reaction

mixture was then vigorously stirred for 30 minutes (for the Michael acceptors scope) or for 2 hours (for the hydrazones scope). The reaction mixture was then filtrated over a short pad of celite® and copiously washed with the chosen solvent, followed by evaporation under reduced pressure. For more stable diazo compounds (products **21fp**, **21fq**, **21fr**, **21fs**), an acidic work-up was necessary: the reaction mixture was quenched with a 2M HCl aqueous solution and diluted with the chosen solvent. The layers were separated and the aqueous one was extracted three times with the chosen solvent. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified by silica gel chromatography.

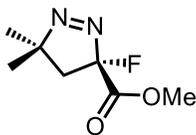
Characterization data



(±)-isobutyl (*R*)-3,5,5-trimethyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrazole-3-carboxylate (**20aa**)

Synthesized in EtOAc from acetone hydrazone **17a** (84.7% purity) (50.9 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv) and isobutyl methacrylate (64 μL, 0.40 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 10% ethyl acetate in hexanes) yielded the product as a yellowish oil (73.4 mg, 0.346 mmol, 87%). **Rf** (10% ethyl acetate in hexanes) = 0.33.

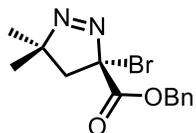
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, CO₂CH₂*i*-Bu), 2.02 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, CHH_{pyrazoline}), 1.96 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H, CH*i*-Bu), 1.63 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}), 1.45 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}), 1.41 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}), 1.32 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, CHH_{pyrazoline}), 0.93 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H, CH₃*i*-Bu), 0.92 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H, CH₃*i*-Bu). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 171.37 (Cq), 96.47 (Cq), 92.20 (Cq), 71.84 (CH₂), 41.76 (CH₂), 27.84 (CH), 27.69 (CH₃), 26.80 (CH₃), 23.96 (CH₃), 19.13 (CH₃). **HRMS (ESI, Pos)** calcd for C₁₁H₂₁N₂O₂ [M+H]⁺: 213.15975 *m/z*, found: 213.15957 *m/z*. **FTIR (cm⁻¹) (neat)**: 2968, 2875, 1733, 1564, 1454, 1377, 1287, 1242, 1157, 992, 890.



(±)-methyl (S)-3-fluoro-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3H-pyrazole-3-carboxylate (20ba)

Synthesized in CH₂Cl₂ from acetone hydrazone **17a** (94.3% purity) (45.5 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv) and methyl 2-fluoroacrylate (39 μL, 0.40 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 10% ethyl acetate in hexanes) yielded the product as a yellow oil (49.7 mg, 0.285 mmol, 71%). **Rf** (10% ethyl acetate in hexanes) = 0.36. The characterization data match the literature.⁸

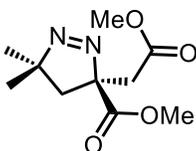
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.90 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.09 (dd, *J* = 22.5, 14.4 Hz, 1H, CHH_{pyrazoline}), 1.75 (dd, *J* = 25.6, 14.4 Hz, 1H, CHH_{pyrazoline}), 1.52 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}), 1.49 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 166.38 (d, *J* = 30.0 Hz, Cq), 122.96 (d, *J* = 221.1 Hz, Cq), 93.32 (Cq), 53.64 (CH₃), 39.86 (d, *J* = 21.7 Hz, CH₂), 27.07 (CH₃), 25.84 (d, *J* = 4.1 Hz, CH₃). **¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃)** δ -123.7 (t, *J* = 23.7 Hz). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 2923, 1769, 1748, 1564, 1462, 1286, 1181, 1141, 1051. **HRMS (ESI, Pos)** calcd for C₇H₁₂FO₂ [M+H]⁺ (-N₂): 147.08160 m/z, found: 147.08150 m/z.



(±)-benzyl (S)-3-bromo-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3H-pyrazole-3-carboxylate (20ca)

Synthesized in CH₂Cl₂ from acetone hydrazone **17a** (84.7% purity) (51.4 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv) and benzyl 2-bromoacrylate (97.1 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 10% ethyl acetate in hexanes) yielded the product as a yellow oil (61.9 mg, 0.199 mmol, 50%). **Rf** (10% ethyl acetate in hexanes) = 0.30.

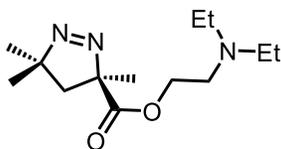
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.32 (m, 5H, ArH), 5.31 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, CO₂CH₂Ph), 2.40 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, CHH_{pyrazoline}), 2.18 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, CHH_{pyrazoline}), 1.51 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}), 1.43 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 166.45 (Cq), 134.71 (Cq), 128.82 (CH), 128.33 (CH), 92.31 (Cq), 91.33 (Cq), 68.97 (CH₂), 44.52 (CH₂), 26.91 (CH₃), 25.13 (CH₃). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 2975, 2930, 2874, 1719, 1454, 1381, 1270, 594. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₃H₁₅Br₁O₂Na [M+Na]⁺ (-N₂): 305.01476 m/z, found 305.01531 m/z.



(±)-methyl (*S*)-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrazole-3-carboxylate (20da)

Synthesized in EtOAc from acetone hydrazone **17a** (82.0% purity) (54.2 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv) and dimethyl itaconate (57 μL, 0.40 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 30% ethyl acetate in hexanes) yielded the product as a yellow oil (82.0 mg, 0.359 mmol, 90%). **R_f** (30% ethyl acetate in hexanes) = 0.32.

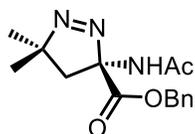
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.78 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.69 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.55 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, CHHCO₂Me), 2.64 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, CHHCO₂Me), 2.26 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, CHH_{pyrazoline}), 1.48 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}), 1.47 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, CHH_{pyrazoline}), 1.44 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 170.25 (Cq), 169.64 (Cq), 98.35 (Cq), 93.65 (Cq), 53.29 (CH₃), 52.18 (CH₃), 41.08 (CH₂), 39.25 (CH₂), 27.79 (CH₃), 26.66 (CH₃).



**(±)-2-(diethylamino)ethyl (*R*)-3,5,5-trimethyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrazole-3-carboxylate
(20ea)**

Synthesized in EtOAc from acetone hydrazone **17a** (82.0% purity) (52.6 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv) and 2-(diethylamino)ethyl methacrylate (81 μ L, 0.40 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. Flash chromatography (using a gradient from 100% dichloromethane to 10% methanol in dichloromethane) yielded the product as a reddish oil (90.6 mg, 0.355 mmol, 89%). **Rf** (10% methanol in dichloromethane) = 0.31.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.27 – 4.19 (m, 2H, CO₂CH₂), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₂), 2.56 (q, J = 7.0 Hz, 4H, N(CH₂CH₃)₂), 2.03 (d, J = 13.0 Hz, 1H, CHH_{pyrazoline}), 1.62 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}), 1.44 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}), 1.41 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}), 1.31 (d, J = 13.0 Hz, 1H, CHH_{pyrazoline}), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 6H, N(CH₂CH₃)₂). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 171.40 (Cq), 96.30 (Cq), 92.15 (Cq), 63.93 (CH₂), 51.09 (CH₂), 47.66 (CH₂), 41.71 (CH₂), 27.67 (CH₃), 26.79 (CH₃), 23.99 (CH₃), 12.08 (CH₃). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 2969, 2933, 2873, 1734, 1564, 1454, 1376, 1292, 1244, 1160, 1067. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₃H₂₆NO₂ [M+H]⁺ (-N₂): 228.19581 m/z, found 228.19654 m/z.

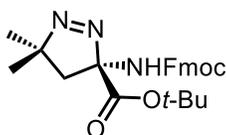


(±)-benzyl (*R*)-3-acetamido-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrazole-3-carboxylate (20fa)

Synthesized in EtOAc from acetone hydrazone **17a** (95.9% purity) (45.8 mg, 0.61 mmol, 1.5 equiv) and benzyl 2-acetamidoacrylate (89.1 mg, 0.405 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. Flash chromatography (using a gradient from

100% hexanes to 50% ethyl acetate in hexanes) yielded the product as a yellow solid (110.5 mg, 0.382 mmol, 94%). **Rf** (50% ethyl acetate in hexanes) = 0.26.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.33 (m, 3H, ArH), 7.30 – 7.28 (m, 2H, ArH), 7.17 (br, 1H, NH), 5.26 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CO₂CHHOBn), 5.16 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CO₂CHHOBn), 2.05 (s, 3H, CH₃CONH), 1.95 (d, *J* = 1.02 Hz, 2H, CH₂pyrazoline), 1.65 (s, 3H, CH₃Cpyrazoline), 1.38 (s, 3H, CH₃Cpyrazoline). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 169.18 (Cq), 167.80 (Cq), 134.23 (Cq), 129.07 (CH), 128.89 (CH), 128.63 (CH), 104.09 (Cq), 95.20 (Cq), 69.03 (CH₂), 38.40 (CH₂), 26.38 (CH₃), 26.20 (CH₃), 23.89 (CH₃). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3277, 2974, 1743, 1665, 1500, 1455, 1372, 1289, 1245, 1197, 1141, 699. **HRMS (ESI, Pos)** calcd for C₁₅H₂₀N₃O₃ [M+H]⁺: 290.14264 m/z, found: 290.14853 m/z

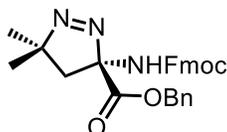


(±)-*tert*-butyl (*R*)-3-(((9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrazole-3-carboxylate (20ga)

Synthesized in CH₂Cl₂ from acetone hydrazone **17a** (84.7% purity) (50.7 mg, 0.47 mmol, 1.5 equiv) and *tert*-butyl 2-(((9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)acrylate (115.0 mg, 0.316 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 20% ethyl acetate in hexanes) yielded the product as a white solid (129.0 mg, 0.296 mmol, 94%). **Rf** (20% ethyl acetate in hexanes) = 0.48. **mp**: 56 – 110 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, ArHFmoc), 7.59 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H, ArHFmoc), 7.40 (tt, *J* = 7.5, 0.82 Hz, 2H, ArHFmoc), 7.31 (tt, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 2H, ArHFmoc), 6.73 (br, 1H, NH), 4.38 – 4.30 (m, 2H, CH₂Fmoc), 4.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, CHFmoc), 1.91 (app. s, 2H, CH₂pyrazoline), 1.68 (s, 3H, CH₃Cpyrazoline), 1.50 (s, 3H, CH₃Cpyrazoline), 1.49 (s, 9H, (CH₃)₃). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 166.77 (Cq), 153.79 (Cq), 143.97 (Cq), 143.73 (Cq),

141.45 (Cq), 127.88 (CH), 127.23 (CH), 125.29 (CH), 125.25 (CH), 120.14 (CH), 104.20 (Cq), 94.43 (Cq), 85.24 (Cq), 67.12 (CH₂), 47.13 (CH), 38.57 (CH₂), 27.93 (CH₃), 26.56 (CH₃), 26.33 (CH₃). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3413, 2977, 1725, 1495, 1314, 1147, 739. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₂₅H₃₀N₃O₄ [M+H]⁺ : 436.22308 m/z, found 436.2226 m/z.



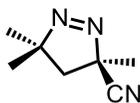
(±)-benzyl (R)-3-((((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3H-pyrazole-3-carboxylate (20ha)

Procedure for the 7-fold scale-up reaction:

In a flame-dried 25 mL round-bottomed flask equipped with a magnetic stirrer were weighed iodosylbenzene (926.0 mg, 4.17 mmol, 1.5 equiv) and the benzyl 2-((((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)acrylate (synthesized according a literature procedure¹⁸) (1.11 g, 2.78 mmol, 1.0 equiv). The flask was then capped and flushed with argon during few minutes, after which 16 mL of CH₂Cl₂ were added. A freshly prepared 16 mL acetone hydrazone **17a** solution (441.0 mg, 4.17 mmol, 1.5 equiv) in CH₂Cl₂ was then added using a syringe pump set to 4 mL/hour (= 66 μL/min, 0.020 mmol/min), causing an instantaneous gas evolution. The reaction mixture was vigorously stirred for 2 hours. The reaction mixture was then filtered over a short pad of celite®. The resulting cake was copiously washed with CH₂Cl₂ and the filtrate was evaporated under reduced pressure. Flash chromatography (using 20% ethyl acetate in hexanes as eluent) yielded the product as a sticky white paste (1.23 g, 2.62 mmol, 94%). **Rf** (20% ethyl acetate in hexanes) = 0.28.

¹⁸ Kessler, H.; Wittmann, V.; Koeck, M.; Kottenhahn, M. *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 874.

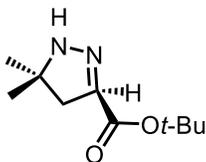
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, ArH_{Fmoc}), 7.58 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H, ArH_{Fmoc}), 7.43 – 7.28 (m, 9H, ArH_{Fmoc}), 6.66 (br, 1H, NH), 5.32 – 5.22 (app. m, 1H, CO₂CHHOBn), 5.23 – 5.10 (app. m, 1H, CO₂CHHPh), 4.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂Fmoc), 4.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, CHFmoc), 2.01 – 1.86 (app. m, 2H, CH₂pyrazoline), 1.55 (s, 3H, CH₃Cpyrazoline), 1.39 (s, 3H, CH₃Cpyrazoline). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 167.50 (Cq), 153.80 (Cq), 143.84 (Cq), 143.66 (Cq), 141.42 (Cq), 134.19 (Cq), 129.05 (CH), 128.86 (CH), 128.64 (CH), 127.88 (CH), 127.21 (CH), 125.19 (CH), 120.13 (CH), 120.12 (CH), 104.09 (Cq), 94.91 (Cq), 69.03 (CH₂), 67.19 (CH₂), 47.07 (CH), 38.56 (CH₂), 26.42 (CH₃), 26.27 (CH₃). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3402, 2957, 1729, 1499, 1248, 1147, 759. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₂₈H₂₈NO₄ [M+H]⁺ (-N₂): 442.20128 m/z, found 422.2015 m/z.



(±)-(R)-3,5,5-trimethyl-4,5-dihydro-3H-pyrazole-3-carbonitrile (20ia)

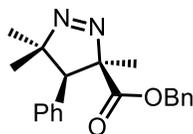
Synthesized in CH₂Cl₂ from acetone hydrazone **17a** (82.0% purity) (53.5 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv) and methacrylonitrile (34 μL, 0.405 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 10% ethyl acetate in hexanes) yielded the product as a yellow oil (37.1 mg, 0.270 mmol, 67%). **R_f** (10% ethyl acetate in hexanes) = 0.13.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.13 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, CHH_{pyrazoline}), 1.80 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}), 1.52 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}), 1.45 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}), 1.43 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, CHH_{pyrazoline}). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 119.32 (Cq), 94.18 (Cq), 83.76 (Cq), 43.35 (CH₂), 27.15 (CH₃), 26.22 (CH₃), 25.39 (CH₃). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 2960, 2929, 2874, 2230, 1568, 1450, 1384, 1211, 1116. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₇H₁₂N₃ [M+H]⁺ : 138.10257 m/z, found 138.102 m/z.



(±)-*tert*-butyl 5,5-dimethyl-4,5-dihydro-1*H*-3λ⁵-pyrazole-3-carboxylate (20ja)

Synthesized in CH₂Cl₂ from acetone hydrazone **17a** (77.5% purity) (55.8 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv) and *tert*-butyl acrylate (58 μL, 0.40 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. The desired product was observed in 27% (determined by ¹H NMR, using triphenylmethane as internal standard). However full conversion of the starting material was confirmed by ¹H NMR.

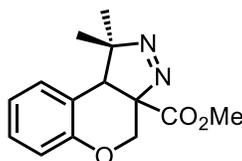


(±)-benzyl (3*R*,4*S*)-3,5,5-trimethyl-4-phenyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrazole-3-carboxylate (20ka)

Synthesized in EtOAc from acetone hydrazone **17a** (95.9% purity) (45.5 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv) and *trans*-β-methylstyrene (116 μL, 0.40 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 4% ethyl acetate in hexanes) yielded the product as a yellow oil (61.9 mg, 0.192 mmol, 48%). **Rf** (4% ethyl acetate in hexanes) = 0.14.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38–7.30 (m, 5H, ArH), 7.27–7.24 (m, 3H, ArH), 6.97–6.93 (m, 2H, ArH), 5.25 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CO₂CHHPh), 5.20 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CO₂CHHPh), 3.27 (s, 1H, CH_{pyrazoline}), 1.54 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}), 1.33 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}), 1.31 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 172.12 (Cq), 135.44 (Cq), 135.42 (Cq), 130.95 (CH), 128.73 (CH), 128.57 (CH), 128.40 (CH), 128.28 (CH), 127.47 (CH), 96.64 (Cq), 92.21 (Cq), 67.56 (CH₂), 55.49 (CH), 27.56 (CH₃), 23.51 (CH₃), 20.00 (CH₃). **FTIR (cm⁻¹)**

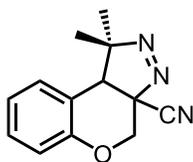
(neat): 3063, 2974, 2932, 2871, 1731, 1551, 1455, 1377, 1106, 751, 697. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₂₀H₂₃N₂O₂ [M+H]⁺ : 323.1754 m/z, found 323.1748 m/z.



(±)-methyl 1,1-dimethyl-1,9b-dihydrochromeno[3,4-c]pyrazole-3a(4H)-carboxylate (20ia)

Synthesized in EtOAc from acetone hydrazone **17a** (89.0% purity) (48.7 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv) and methyl 2*H*-chromene-3-carboxylate (76.2 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 10% ethyl acetate in hexanes) yielded the product as a yellowish solid (93.0 mg, 0.357 mmol, 89%). **Rf** (10% ethyl acetate in hexanes) = 0.36. **mp**: 70 - 76 °C.

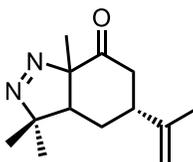
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (td, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H, ArH), 7.07 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, ArH), 6.99 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, ArH), 6.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, ArH), 4.64 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CHHOAr), 4.32 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CHHOAr), 3.85 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.37 (s, 1H, CHpyrazoline), 1.65 (s, 3H, CH₃Cpyrazoline), 0.94 (s, 3H, CH₃Cpyrazoline). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 168.56 (Cq), 155.48 (Cq), 129.94 (CH), 128.43 (CH), 123.23 (Cq), 122.90 (CH), 117.76 (CH), 101.09 (Cq), 97.32 (Cq), 68.52 (CH₂), 53.52 (CH₃), 43.97 (CH), 28.86 (CH₃), 23.68 (CH₃). **FTIR (cm⁻¹) (neat)**: 2977, 2927, 2854, 1732, 1490, 1454, 1433, 1273, 1220, 1023, 954, 760. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₄H₁₇N₂O₃ [M+H]⁺ : 261.12337 m/z, found 261.12217 m/z.



(±)-1,1-dimethyl-1,9b-dihydrochromeno[3,4-c]pyrazole-3a(4H)-carbonitrile (20ma)

Synthesized in EtOAc from acetone hydrazone **17a** (89% purity) (48.9 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv) and 2*H*-chromene-3-carbonitrile (63.2 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 10% ethyl acetate in hexanes) yielded the product as a white solid (80.0 mg, 0.352 mmol, 88%). **Rf** (10% ethyl acetate in hexanes) = 0.44. **mp**: 52 - 56 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.23 – 7.20 (m, 1H, ArH), 7.08 – 7.03 (m, 2H, ArH), 6.95 – 6.93 (m, 1H, ArH), 4.61 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CHHOAr), 4.28 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CHHOAr), 3.29 (s, 1H, CH_{pyrazoline}), 1.68 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}), 1.03 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 154.69 (Cq), 129.92 (CH), 129.22 (CH), 123.50 (CH), 120.47 (Cq), 118.24 (CH), 116.40 (Cq), 98.61 (Cq), 87.78 (Cq), 68.35 (CH₂), 46.30 (CH), 28.99 (CH₃), 23.57 (CH₃). **FTIR (cm⁻¹) (neat)**: 2956, 2922, 2851, 1459, 1225, 1036, 1024, 761. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₃H₁₃N₁O₁Na [M+Na]⁺ (-N₂): 222.08894 m/z, found 222.08917 m/z.

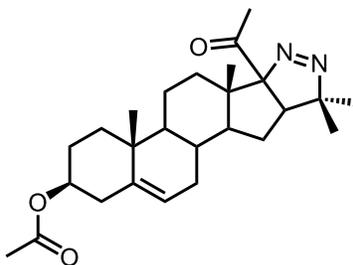


(5*R*)-3,3,7a-trimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)-3,3a,4,5,6,7a-hexahydro-7*H*-indazol-7-one (20na)

Synthesized in CH₂Cl₂ from acetone hydrazone **17a** (77.5% purity) (55.2 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv) and (*R*)-(-)-carvone (62 μL, 0.40 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to

30% ethyl acetate in hexanes) yielded the product as a yellow oil (39.5 mg, 0.179 mmol, 45%).
Rf (10% ethyl acetate in hexanes) = 0.07.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.81 (s, 1H, C=CHH), 4.72 (s, 1H, C=CHH), 2.55 – 2.39 (m, 3H, CH_{cyclohexyl}), 1.90 – 1.75 (m, 3H, CH_{cyclohexyl}+CH_{pyrazoline}), 1.73 (s, 3H, CH₃C=CH₂), 1.69 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}), 1.48 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}), 1.24 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 208.79 (Cq), 146.51 (Cq), 110.82 (CH₂), 96.51 (Cq), 92.14 (Cq), 48.34 (CH), 43.60 (CH₂), 41.18 (CH), 28.02 (CH₃), 27.21 (CH₂), 24.02 (CH₃), 21.76 (CH₃), 20.50 (CH₃). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3078, 2970, 2928, 2871, 1711, 1645, 1552, 1453, 1373, 1230, 1101, 892. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₃H₂₁N₂O₁ [M+H]⁺ : 221.16484 m/z, found 221.16428 m/z.

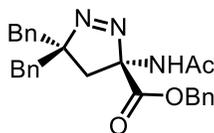


(4S,6aR,8aS)-8b-acetyl-6a,8a,11,11-tetramethyl-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,8b,11,11a,12,12a,12b-hexadecahydronaphtho[2',1':4,5]indeno[1,2-c]pyrazol-4-yl acetate (20oa)

Synthesized in EtOAc from acetone hydrazone **17a** (77.5% purity) (56.8 mg, 0.61 mmol, 1.5 equiv) and (3S,10R,13S)-17-acetyl-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl acetate (145 mg, 0.41 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 20% ethyl acetate in hexanes) yielded the product as a yellowish solid (83.5 mg, 0.196 mmol, 48%). **Rf** (20% ethyl acetate in hexanes) = 0.43. **mp:** 138 - 142 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.32 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, HC=C), 4.60 – 4.53 (m, 1H, CHOAc), 2.60 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H, COCH₃), 2.33 – 2.21 (m, 3H), 2.14 (td, *J* = 13.0, 3.6 Hz,

1H, CH_{pyrazoline}), 2.02 (s, 3H, OCOCH₃), 1.95 (ddd, *J* = 11.7, 4.9, 2.2 Hz, 1H), 1.87 – 1.82 (m, 2H), 1.70 – 1.65 (m, 2H), 1.61 – 1.52 (m, 2H), 1.50 – 1.45 (m, 2H), 1.44 (s, 3H, CH₃), 1.26 – 1.19 (m, 1H), 1.14 – 1.07 (m, 1H), 1.01 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}), 1.00 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}), 0.93 – 0.82 (m, 1H), 0.78 (s, 3H, CH₃), 0.51 (ddd, *J* = 13.9, 10.0, 5.9 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 203.45 (Cq), 170.64 (Cq), 139.91 (Cq), 121.94 (CH), 121.30 (Cq), 91.40 (Cq), 73.85 (CH), 51.76 (CH), 49.27 (CH), 48.32 (Cq), 42.32 (CH), 38.10 (CH₂), 37.01 (CH₂), 36.63 (Cq), 33.67 (CH₂), 31.85 (CH₂), 31.38 (CH₃), 29.98 (CH), 27.95 (CH₂), 27.85 (CH₃), 27.77 (CH₂), 21.86 (CH₃), 21.54 (CH₃), 20.88 (CH₂), 19.34 (CH₃), 15.74 (CH₃). FTIR (cm⁻¹) (neat): 2958, 2924, 2852, 1731, 1707, 1555, 1455, 1361, 1244, 1031, 805. HRMS (ESI, Pos) calculated for C₂₆H₃₉N₂O₃ [M+H]⁺: 427.29552 m/z, found 427.29567 m/z.

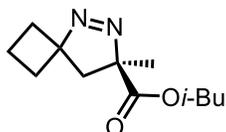


(±)-benzyl (*R*)-3-acetamido-5,5-dibenzyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrazole-3-carboxylate (20fb)

Synthesized in EtOAc from dibenzyl ketone hydrazone **17b** (93.9% purity) (145.0 mg, 0.61 mmol, 1.5 equiv) and benzyl 2-acetamidoacrylate (88.7 mg, 0.405 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 50% ethyl acetate in hexanes) yielded the product as a yellow oil (160.6 mg, 0.364 mmol, 90%). *R_f* (50% ethyl acetate in hexanes) = 0.68.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.30 (m, 3H, ArH), 7.28 – 7.22 (m, 8H, ArH), 7.19 – 7.16 (m, 2H, ArH), 7.00 – 6.98 (m, 2H, ArH), 5.08 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CO₂CHHPh), 5.04 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CO₂CHHPh), 4.65 (br, 1H, NH), 3.62 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, CHHPh), 3.30 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, CHHPh), 3.14 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, CHHPh), 2.83 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, CHHPh), 2.42 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, CHH_{pyrazoline}), 1.58 (s, 3H, CH₃CONH), 1.55 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, CHH_{pyrazoline}). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 168.84 (Cq), 166.71 (Cq), 136.27 (Cq), 135.69 (Cq), 135.20 (Cq), 131.37 (CH), 130.89 (CH), 128.68 (CH), 128.57 (CH), 128.51 (CH), 128.46

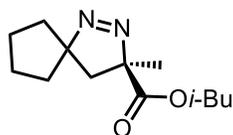
(CH), 128.34 (CH), 127.26 (CH), 127.15 (CH), 104.21 (Cq), 101.99 (Cq), 68.23 (CH₂), 44.91 (CH₂), 43.19 (CH₂), 33.44 (CH₂), 22.75 (CH₃). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3263, 3029, 2955, 2924, 2854, 1737, 1658, 1495, 1454, 1371, 1276, 1255, 1215, 1116, 752, 735, 696. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₂₇H₂₈N₃O₃ [M+H]⁺ : 442.21252 m/z, found 442.21263 m/z.



(±)-isobutyl (*R*)-7-methyl-5,6-diazaspiro[3.4]oct-5-ene-7-carboxylate (20ac)

Synthesized in EtOAc from cyclobutanone hydrazone **17c** (81.8% purity) (61.5 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv) and isobutyl methacrylate (64 μL, 0.40 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 10% ethyl acetate in hexanes) yielded the product as a yellow liquid (55.6 mg, 0.248 mmol, 62%). **Rf** (10% ethyl acetate in hexanes) = 0.37.

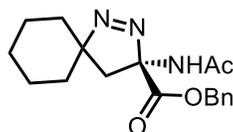
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.92 (dd, *J* = 8.2, 4.4 Hz, 1H, CO₂CHH*i*-Bu), 3.89 (dd, *J* = 8.2, 4.3 Hz, 1H, CO₂CHH*i*-Bu), 2.68 – 2.61 (m, 2H, CH_{cyclobutyl}), 2.45 – 2.37 (m, 1H, CH_{cyclobutyl}), 2.27 – 2.19 (m, 2H, CH_{cyclobutyl}), 2.16 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, CHH_{pyrazoline}), 2.04 – 1.97 (m, 1H, CH*i*-Bu ou CH_{cyclobutyl}), 1.97 – 1.89 (m, 1H, CH*i*-Bu ou CH_{cyclobutyl}), 1.54 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, CHH_{pyrazoline}), 1.52 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}), 0.91 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, CH₃*i*-Bu), 0.90 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, CH₃*i*-Bu). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 171.00 (Cq), 94.45 (Cq), 94.12 (Cq), 71.74 (CH₂), 41.29 (CH₂), 32.94 (CH₂), 32.80 (CH₂), 27.81 (CH), 22.60 (CH₃), 19.11 (CH₃), 19.10 (CH₃), 16.49 (CH₂). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 2962, 2935, 2875, 1733, 1546, 1469, 1455, 1262, 1169, 1129, 990, 893. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₂H₂₁O₂ [M+H]⁺ (-N₂): 197.15361 m/z, found 197.15372 m/z.



(±)-isobutyl (*R*)-3-methyl-1,2-diazaspiro[4.4]non-1-ene-3-carboxylate (20ad)

Synthesized in EtOAc from cyclopentanone hydrazone **17d** (86.2% purity) (68.1 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv) and isobutyl methacrylate (64 μ L, 0.40 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 10% ethyl acetate in hexanes) yielded the product as a yellowish liquid (83.9 mg, 0.352 mmol, 88%). **Rf** (10% ethyl acetate in hexanes) = 0.42.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.94 (dd, $J = 7.7, 3.7$ Hz, 1H, CO₂CH*H*_{*i*}-Bu), 3.91 (dd, $J = 7.7, 3.7$ Hz, 1H, CO₂CH*H*_{*i*}-Bu), 2.18 – 2.08 (m, 2H, CH_{cyclopentyl}), 2.10 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, CH*H*_{pyrazoline}), 2.06 – 1.97 (m, 2H, CH_{cyclopentyl}), 1.99 – 1.92 (m, 1H, CH*i*-Bu), 1.83 – 1.74 (m, 2H, CH_{cyclopentyl}), 1.68 – 1.61 (m, 2H, CH_{cyclopentyl}), 1.58 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}), 1.44 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, CH*H*_{pyrazoline}), 0.93 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, CH₃_{*i*}-Bu), 0.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, CH₃_{*i*}-Bu). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 171.42 (C_q), 100.74 (C_q), 94.89 (C_q), 71.75 (CH₂), 41.66 (CH₂), 39.09 (CH₂), 38.60 (CH₂), 27.84 (CH), 25.95 (CH₂), 25.73 (CH₂), 23.10 ((CH₃)), 19.14 ((CH₃)), 19.13 ((CH₃)). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 2959, 2874, 1733, 1556, 1449, 1376, 1176, 1145, 991, 890. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₃H₂₃N₂O₂ [M+H]⁺ : 239.1754 m/z, found 239.17501 m/z.

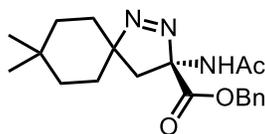


(±)-benzyl (*R*)-3-acetamido-1,2-diazaspiro[4.5]dec-1-ene-3-carboxylate (20fe)

Synthesized in EtOAc from cyclohexanone hydrazone **17e** (70.7% purity) (96.7 mg, 0.61 mmol, 1.5 equiv) and benzyl 2-acetamidoacrylate (89.6 mg, 0.41 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. Flash chromatography (using a gradient from

100% hexanes to 30% ethyl acetate in hexanes) yielded the product as a yellowish oil (122.6 mg, 0.372 mmol, 91%). **Rf** (50% ethyl acetate in hexanes) = 0.53.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.33 (m, 3H, ArH), 7.29 – 7.27 (m, 2H, ArH), 7.12 (br, 1H, NH), 5.27 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CO₂CHHPh), 5.14 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CO₂CHHPh), 2.23 – 2.15 (m, 1H, CH_{cyclohexyl}), 2.04 (s, 3H, CH₃CONH), 1.99 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, CHHpyrazoline), 1.97 – 1.88 (m, 3H, CH_{cyclohexyl}), 1.88 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, CHHpyrazoline), 1.83 – 1.77 (m, 1H, CH_{cyclohexyl}), 1.49 – 1.39 (m, 2H, CH_{cyclohexyl}), 1.34 – 1.24 (m, 3H, CH_{cyclohexyl}). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 169.25 (Cq), 167.79 (Cq), 134.35 (Cq), 128.99 (CH), 128.85 (CH), 128.53 (CH), 102.83 (Cq), 99.64 (Cq), 68.90 (CH₂), 36.34 (CH₂), 34.50 (CH₂), 34.32 (CH₂), 25.33 (CH₂), 23.86 (CH₃), 23.56 (CH₂), 23.18 (CH₂). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3268, 3033, 2929, 2855, 1730, 1660, 1519, 1447, 1372, 1302, 1272, 1236, 1161, 1141, 736, 697. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₈H₂₄N₃O₃ [M+H]⁺ : 330.18122 m/z, found 330.18103 m/z.

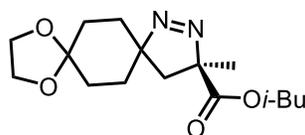


(±)-benzyl (*R*)-3-acetamido-1,2-diazaspiro[4.5]dec-1-ene-3-carboxylate (20ff)

Synthesized in EtOAc from 4,4-dimethyl cyclohexanone hydrazone **17f** (75.0% purity) (113.0 mg, 0.606 mmol, 1.5 equiv) and benzyl 2-acetamidoacrylate (88.6 mg, 0.404 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 50% ethyl acetate in hexanes) yielded the product as a yellowish oil (121.9 mg, 0.341 mmol, 84%). **Rf** (10% ethyl acetate in hexanes) = 0.60.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.30 (m, 3H, ArH), 7.27 – 7.25 (m, 2H, ArH), 5.25 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CO₂CHHPh), 5.13 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CO₂CHHPh), 2.35 – 2.28 (m, 1H, CH_{cyclohexyl}), 2.10 – 2.06 (m, 1H, CH_{cyclohexyl}), 2.01 (s, 3H, CH₃CONH), 2.01 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, CHHpyrazoline), 1.84 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, CHHpyrazoline), 1.82 – 1.77 (m, 1H, CH_{cyclohexyl}), 1.63 – 1.58 (m, 1H, CH_{cyclohexyl}), 1.54 – 1.49 (m, 1H, CH_{cyclohexyl}), 1.40 – 1.35

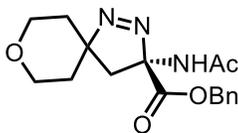
(m, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclohexyl}}$), 1.21 – 1.12 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{cyclohexyl}}$), 1.02 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_{\text{cyclohexyl}}$), 0.92 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_{\text{cyclohexyl}}$). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.25 (Cq), 167.77 (Cq), 134.37 (Cq), 128.98 (CH), 128.84 (CH), 128.51 (CH), 102.83 (Cq), 99.62 (Cq), 68.89 (CH_2), 36.33 (CH_2), 36.27 (CH_2), 35.96 (CH_2), 30.58 (CH_2), 30.50 (CH_2), 29.38 (Cq), 23.80 (CH_3). FTIR (cm^{-1}) (neat): 3282, 3033, 2946, 2927, 2863, 1741, 1661, 1519, 1454, 1367, 1302, 1269, 1239, 1129, 735, 697. HRMS (ESI, Neg) calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_1\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^-$ ($-\text{N}_2$): 328.19182 m/z, found 328.19111 m/z.



(±)-isobutyl (*R*)-3-methyl-9,12-dioxo-1,2-diazadispiro[4.2.4⁸.2⁵]tetradec-1-ene-3-carboxylate (20ag)

Synthesized in EtOAc from cyclohexanedione monoethylene ketal hydrazone **17g** (81.1% purity) (127.0 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv) and isobutyl methacrylate (64 μL , 0.40 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 10% ethyl acetate in hexanes) yielded the product as a yellowish oil (113.0 mg, 0.364 mmol, 91%). **Rf** (10% ethyl acetate in hexanes) = 0.17.

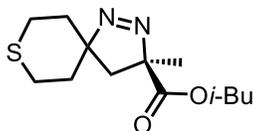
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.03 – 3.95 (m, 4H, $(\text{CH}_2\text{O})_2$), 3.93 (app. d, $J = 6.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_{i\text{-Bu}}$), 2.21 – 2.06 (m, 4H, $\text{CH}_{\text{cyclohexyl}}$), 2.03 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, $\text{CHH}_{\text{pyrazoline}}$), 1.95 (sept, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_{i\text{-Bu}}$), 1.69 – 1.63 (m, 4H, $\text{CH}_{\text{cyclohexyl}}$), 1.63 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_{\text{pyrazoline}}$), 1.31 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, $\text{CHH}_{\text{pyrazoline}}$), 0.92 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, $\text{CH}_3_{i\text{-Bu}}$), 0.91 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, $\text{CH}_3_{i\text{-Bu}}$). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 171.25 (Cq), 107.98 (Cq), 95.31 (Cq), 95.13 (Cq), 71.88 (CH_2), 64.58 (CH_2), 64.54 (CH_2), 39.46 (CH_2), 34.52 (CH_2), 33.41 (CH_2), 32.22 (CH_2), 32.12 (CH_2), 27.83 (CH), 24.18 (CH_3), 19.12 (CH_3). FTIR (cm^{-1}) (neat): 2957, 2876, 1732, 1561, 1445, 1372, 1267, 1236, 1164, 1144, 1098, 1036, 889, 662. HRMS (ESI, Pos) calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($-\text{N}_2$): 283.19039 m/z, found 283.19072 m/z.



(±)-benzyl (*R*)-3-acetamido-8-oxa-1,2-diazaspiro[4.5]dec-1-ene-3-carboxylate (20fh)

Synthesized in EtOAc from tetrahydro-4H-pyran-4-one hydrazone **17h** (44.3% purity) (158.0 mg, 0.615 mmol, 1.5 equiv) and benzyl 2-acetamidoacrylate (89.9 mg, 0.410 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 50% ethyl acetate in hexanes) yielded the product as a yellowish solid (110.1 mg, 0.332 mmol, 81%). **R_f** (50% ethyl acetate in hexanes) = 0.17. **mp**: 82 - 86 °C.

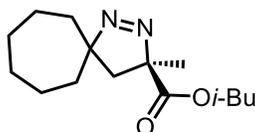
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.34 (m, 3H, ArH), 7.27 – 7.25 (m, 2H, ArH), 5.27 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CO₂CHHPh), 5.14 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CO₂CHHPh), 4.15 (ddd, *J* = 11.7, 6.1, 3.9 Hz, 1H, OCH_{cyclohexyl}), 4.02 (ddd, *J* = 11.6, 6.2, 3.9 Hz, 1H, CHO_{cyclohexyl}), 3.62 – 3.50 (m, 2H, OCH_{cyclohexyl}), 2.52 – 2.45 (m, 1H, CH_{cyclohexyl}), 2.11 – 2.07 (m, 1H, CH_{cyclohexyl}), 2.05 (s, 3H, CH₃CONH), 2.03 – 2.00 (m, 1H, CHH_{pyrazoline}), 1.98 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H, CH_{cyclohexyl}), 1.57 – 1.51 (m, 1H, CHH_{pyrazoline}). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 169.29 (Cq), 167.48 (Cq), 134.04 (Cq), 129.22 (CH), 128.94 (CH), 128.62 (CH), 102.83 (Cq), 96.32 (Cq), 69.19 (CH₂), 65.41 (CH₂), 65.28 (CH₂), 36.62 (CH₂), 35.20 (CH₂), 34.78 (CH₂), 23.91 (CH₃). **FTIR (cm⁻¹) (neat)**: 3280, 2961, 2923, 2851, 1741, 1678, 1512, 1303, 1249, 1208, 1142, 1102, 956, 841, 754, 696, 584, 492. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₇H₂₂N₃O₄ [M+H]⁺: 332.16048 m/z, found 332.16168 m/z.



(±)-isobutyl (*R*)-3-methyl-8-thia-1,2-diazaspiro[4.5]dec-1-ene-3-carboxylate (20ai)

Synthesized in EtOAc from tetrahydrothiopyran-4-one hydrazone **17i** (83.7% purity) (93.1 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv) and isobutyl methacrylate (64 μ L, 0.40 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 10% ethyl acetate in hexanes) yielded the product as a yellowish oil (96.7 mg, 0.358 mmol, 90%). **Rf** (10% ethyl acetate in hexanes) = 0.45.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.95 (dd, $J = 7.8, 3.9$ Hz, 1H, CO₂CH*H**i*-Bu), 3.92 (dd, $J = 7.8, 3.8$ Hz, 1H, CO₂CH*H**i*-Bu), 3.09 – 2.99 (m, 2H, SCH_{cyclohexyl}), 2.66 – 2.59 (m, 2H, SCH_{cyclohexyl}), 2.32 – 2.22 (m, 2H, CH_{cyclohexyl}), 2.01 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, CH*H*pyrazoline), 2.01 – 1.91 (m, 1H, CH*i*-Bu), 1.82 – 1.76 (m, 2H, CH_{cyclohexyl}), 1.64 (s, 3H, CH₃Cpyrazoline), 1.25 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, CH*H*pyrazoline), 0.93 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, CH₃*i*-Bu), 0.91 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, CH₃*i*-Bu). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 171.03 (Cq), 95.83 (Cq), 95.26 (Cq), 72.00 (CH₂), 39.93 (CH₂), 37.62 (CH₂), 36.41 (CH₂), 27.84 (CH), 25.44 (CH₂), 25.43 (CH₂), 24.32 (CH₃), 19.12 (CH₃). **FTIR (cm⁻¹) (neat)**: 2959, 2933, 2874, 1731, 1562, 1431, 1377, 1273, 1173, 1147, 1116, 988, 892. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₃H₂₃O₂S₁ [M+H]⁺ (-N₂): 243.14133 m/z, found 243.14077 m/z.

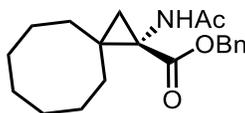


(±)-isobutyl (*R*)-3-methyl-1,2-diazaspiro[4.6]undec-1-ene-3-carboxylate (20aj)

Synthesized in EtOAc from cycloheptanone hydrazone **17j** (83.1% purity) (90.8 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv) and isobutyl methacrylate (64 μ L, 0.40 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. Flash chromatography (using a gradient from 100%

hexanes to 10% ethyl acetate in hexanes) yielded the product as a yellow liquid (95.0 mg, 0.357 mmol, 89%). **Rf** (10% ethyl acetate in hexanes) = 0.58.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.92 (app. d, *J* = 6.6 Hz, 2H, CO₂CH₂*i*-Bu), 2.11 (ddd, *J* = 14.3, 10.3, 2.2 Hz, 1H, CH_{cycloheptyl}), 2.06 – 2.00 (m, 1H, CH_{cycloheptyl}), 2.02 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, CHH_{pyrazoline}), 1.95 (sept, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 1H, CH*i*-Bu), 1.93 – 1.83 (m, 2H, CH_{cycloheptyl}), 1.74 – 1.56 (m, 4H, CH_{cycloheptyl}), 1.61 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}), 1.54 – 1.48 (m, 4H, CH_{cycloheptyl}), 1.30 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, CHH_{pyrazoline}), 0.93 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, CH₃*i*-Bu), 0.91 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, CH₃*i*-Bu). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 171.64 (Cq), 99.48 (Cq), 95.27 (Cq), 71.79 (CH₂), 41.07 (CH₂), 39.46 (CH₂), 38.24 (CH₂), 29.57 (CH₂), 29.54 (CH₂), 27.83 (CH), 24.08 (CH₃), 23.96 (CH₂), 23.85 (CH₂), 19.13 (CH₃). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 2926, 2856, 1733, 1561, 1453, 1264, 1155, 991, 855. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₅H₂₇N₂O₂ [M+H]⁺: 267.2067 m/z, found 267.2059 m/z.

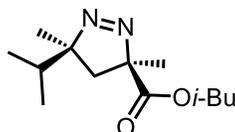


(±)-benzyl (*S*)-1-acetamidospiro[2.7]decane-1-carboxylate (20fk)

Synthesized in EtOAc from cyclooctatone hydrazone **17k** (88.9% purity) (95.4 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv) and benzyl 2-acetamidoacrylate (88.4 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 50% ethyl acetate in hexanes) yielded the product as a yellowish solid (81.8 mg, 0.25 mmol, 62%). **Rf** (50% ethyl acetate in hexanes) = 0.51. **mp**: 58 - 62 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.29 (m, 5H, ArH), 5.97 (br, 1H, NH), 5.15 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CO₂CHHPh), 5.09 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CO₂CHHPh), 1.98 (s, 3H, CH₃CONH), 1.90 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, CHH_{cyclopropyl}), 1.74 – 1.36 (m, 14H, CH_{cyclooctyl}), 1.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, CHH_{cyclopropyl}). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 171.33 (Cq), 135.95 (Cq), 128.65 (CH), 128.44 (CH), 128.36 (CH), 67.29 (CH₂), 44.32 (Cq), 35.37 (Cq), 33.50 (CH₂), 29.33 (CH₂),

28.76 (CH₂), 27.50 (CH₂), 26.03 (CH₂), 25.54 (CH₂), 25.41 (CH₂), 24.37 (CH₂), 23.44 (CH₃). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3237, 3034, 2922, 2853, 1727, 1637, 1543, 1449, 1373, 1284, 1164, 725, 692, 460. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₂₀H₂₈N₁O₃ [M+H]⁺ : 330.20637 m/z, found 330.20547 m/z.



**(±)-isobutyl (3*R*,5*S*)-5-isopropyl-3,5-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrazole-3-carboxylate
(20a)**

Synthesized in EtOAc from 3-methylbutan-2-one hydrazone **17I** (91.6% purity) (65.4 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv) and isobutyl methacrylate (64 μL, 0.40 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 10% ethyl acetate in hexanes) yielded the product as a yellow liquid (84.6 mg, 0.352 mmol, 88%) as a mixture of diastereomers (1.4:1). **R_f** (10% ethyl acetate in hexanes) = 0.65, 0.59.

FTIR (cm⁻¹) (neat): 2963, 2935, 2875, 1733, 1562, 1467, 1375, 1172, 1145, 991, 896. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₃H₂₅N₂O₂ [M+H]⁺ : 241.19105 m/z, found 241.19186 m/z.

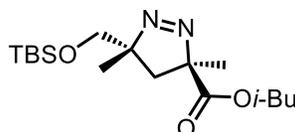
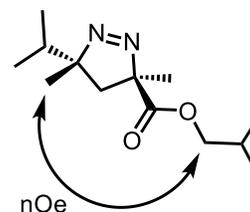
Characterization data for the major diastereomer:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.93 (app. d, *J* = 6.6 Hz, 2H, CO₂CH₂*i*-Bu), 2.22 – 2.12 (m, 1H, CH_{*i*}-Pr), 2.01 – 1.92 (m, 1H, CH_{*i*}-Bu), 1.82 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, CHH_{pyrazoline}), 1.65 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}), 1.31 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, CHH_{pyrazoline}), 1.30 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}), 1.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃*i*-Bu), 0.94 – 0.92 (app. m, 6H, CH₃*i*-Pr), 0.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃*i*-Bu). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 171.57 (C_q), 99.57 (C_q), 95.85 (C_q), 71.88 (CH₂), 36.51 (CH₂), 35.36 (CH), 27.85 (CH), 23.39 (CH₃), 22.68 (CH₃), 19.15 (CH₃), 18.05 (CH₃), 18.02 (CH₃).

Characterization data for the minor diastereomer:

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3.96 (dd, $J = 6.7, 2.9$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2i\text{-Bu}$), 2.22 – 2.12 (m, 1H, $\text{CH}_i\text{-Pr}$), 2.07 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclopropyl}}$), 2.01 – 1.92 (m, 1H, $\text{CH}_i\text{-Bu}$), 1.60 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{Cpyrazoline}$), 1.32 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{Cpyrazoline}$), 1.17 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclopropyl}}$), 1.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $\text{CH}_3i\text{-Bu}$), 0.94 – 0.92 (app. m, 6H, $\text{CH}_3i\text{-Pr}$), 0.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_3i\text{-Bu}$).
 $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 171.71 (Cq), 98.73 (Cq), 95.79 (Cq), 71.86 (CH_2), 36.50 (CH_2), 35.52 (CH), 27.85 (CH), 24.22 (CH_3), 23.39 (CH_3), 19.15 (CH_3), 17.98 (CH_3), 17.91 (CH_3).

The relative stereochemistry was verified by NOE experiment:



(±)-isobutyl (3*R*,5*R*)-5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3,5-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrazole-3-carboxylate (20am)

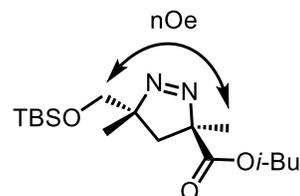
Synthesized in EtOAc from (1-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)propan-2-ylidene)hydrazine **17m** (82.0% purity) (148.0 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv) and isobutyl methacrylate (64 μL , 0.40 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 10% ethyl acetate in hexanes) yielded the product as a yellow liquid (122.0 mg, 0.356 mmol, 89%) as a mixture of diastereomers (2.4:1). **R_f** (10% ethyl acetate in hexanes) = 0.26, 0.39.

FTIR (cm^{-1}) (**neat**): 2957, 2931, 2858, 1736, 1471, 1463, 1289, 1167, 1103, 834, 776. **HRMS** (**ESI, Pos**) calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 343.24169 m/z , found 343.24270 m/z .

Characterization data for the major diastereomer:

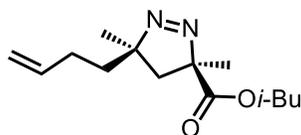
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.20 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CHHOTBS), 3.93 (dd, *J* = 6.6, 2.2 Hz, 2H, CO₂CH₂*i*-Bu), 3.58 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CHHOTBS), 2.03 – 1.90 (app. m, 1H, CH*i*-Bu), 1.82 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, CHHpyrazoline), 1.69 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, CHHpyrazoline), 1.65 (s, 3H, CH₃Cpyrazoline), 1.32 (s, 3H, CH₃Cpyrazoline), 0.93 (app. s, 3H, CH₃*i*-Bu), 0.90 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, CH₃*i*-Bu), 0.86 (s, 9H, (CH₃)₃TMS), 0.05 (s, 3H, CH₃TMS), 0.02 (s, 3H, CH₃TMS). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 171.59 (Cq), 97.53 (Cq), 97.24 (Cq), 71.81 (CH₂), 67.46 (CH₂), 35.88 (CH₂), 27.88 (CH), 26.04 (CH₃), 22.71 (CH₃), 21.56 (CH₃), 19.17 (CH₃), 19.15 (CH₃), 18.57 (CH₂), -5.19 (CH₃), -5.39 (CH₃).

The relative stereochemistry was verified by NOE experiment:



Characterization data for the minor diastereomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.99 (dd, *J* = 10.6, 6.8 Hz, 1H, CO₂CHH*i*-Bu), 3.90 (dd, *J* = 10.6, 6.7 Hz, 1H, CO₂CHH*i*-Bu), 3.85 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CHHOTBS), 3.70 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CHHOTBS), 2.34 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, CHHpyrazoline), 2.03 – 1.90 (app. m, 1H, CH*i*-Bu), 1.62 (s, 3H, CH₃Cpyrazoline), 1.38 (s, 3H, CH₃Cpyrazoline), 1.20 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, CHHpyrazoline), 0.95 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, CH₃*i*-Bu), 0.94 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, CH₃*i*-Bu), 0.85 (s, 9H, (CH₃)₃TMS), 0.03 (s, 3H, CH₃TMS), 0.01 (s, 3H, CH₃TMS). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 171.51 (Cq), 96.64 (Cq), 96.24 (Cq), 71.67 (CH₂), 67.53 (CH₂), 36.25 (CH₂), 27.88 (CH), 25.96 (CH₃), 25.19 (CH₃), 22.51 (CH₃), 19.20 (CH₃), -5.15 (CH₃), -5.35 (CH₃).



(±)-isobutyl (3R,5R)-5-(but-3-en-1-yl)-3,5-dimethyl-4,5-dihydro-3H-pyrazole-3-carboxylate (20an)

Synthesized in EtOAc from hex-5-en-2-ylidenehydrazine **17n** (87.5% purity) (76.7 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv) and isobutyl methacrylate (64 μ L, 0.40 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 10% ethyl acetate in hexanes) yielded the product as an orange liquid (88.1 mg, 0.349 mmol, 87%) as a mixture of diastereomers (1:1). **R_f** (10% ethyl acetate in hexanes) = 0.40, 0.50.

FTIR (cm⁻¹) (neat): 2966, 2934, 2875, 1733, 1642, 1560, 1452, 1376, 1288, 1160, 992, 910.

HRMS (ESI, Pos) calculated for C₁₄H₂₅N₂O₂ [M+H]⁺ : 253.19160 m/z, found 253.19139 m/z.

Characterization data for one diastereomer:

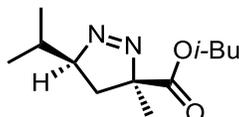
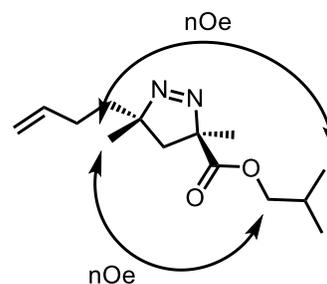
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.86 – 5.76 (app. m, 1H, CH=CH₂), 5.07 – 4.95 (app. m, 2H, CH=CH₂), 3.96 – 3.93 (app. m, 2H, CO₂CH₂*i*-Bu), 2.21 – 2.12 (app. m, 1H, CH*i*-Bu), 2.09 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, CHH_{pyrazoline}), 2.05 – 1.76 (app. m, 4H, CH₂CH₂), 1.65 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}), 1.41 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}), 1.27 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, CHH_{pyrazoline}), 0.94 (app. s, 3H, CH₃*i*-Bu), 0.92 (app. s, 3H, CH₃*i*-Bu). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 171.35 (Cq), 137.85 (CH), 115.20 (CH₂), 96.29 (Cq), 95.53 (Cq), 71.91 (CH₂), 39.49 (CH₂), 39.26 (CH₂), 28.96 (CH₂), 27.85 (CH), 24.84 (CH₃), 23.76 (CH₃), 19.16 (CH₃).

Characterization data for the other diastereomer:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.86 – 5.76 (app. m, 1H, CH=CH₂), 5.07 – 4.95 (app. m, 2H, CH=CH₂), 3.96 – 3.93 (app. m, 2H, CO₂CH₂*i*-Bu), 2.21 – 2.12 (app. m, 1H, CH*i*-Bu), 1.96 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, CHH_{pyrazoline}), 2.05 – 1.76 (app. m, 4H, CH₂CH₂), 1.61 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}), 1.38 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}), 1.35 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, CHH_{pyrazoline}), 0.94 (app. s, 3H, CH₃*i*-Bu), 0.93 (app. s, 3H, CH₃*i*-Bu). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 171.42 (Cq), 137.98 (CH),

115.01 (CH₂), 96.34 (C_q), 95.14 (C_q), 71.91 (CH₂), 39.40 (CH₂), 38.72 (CH₂), 28.80 (CH₂), 27.85 (CH), 25.67 (CH₃), 24.14 (CH₃), 19.16 (CH₃).

The relative stereochemistry was verified by NOE experiment:



(±)-isobutyl (3*R*,5*S*)-5-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrazole-3-carboxylate (20ao)

Synthesized in EtOAc from isobutyraldehyde hydrazone **17o** (78.0% purity) (66.1 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv) and isobutyl methacrylate (64 μ L, 0.40 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 10% ethyl acetate in hexanes) yielded the product as a yellow liquid (70.7 mg, 0.31 mmol, 78%) as a mixture of diastereomers (1.4:1). **R_f** (10% ethyl acetate in hexanes) = 0.65.

FTIR (cm⁻¹) (neat): 2962, 2935, 2875, 1734, 1557, 1468, 1371, 1281, 1173, 1147, 991, 891.

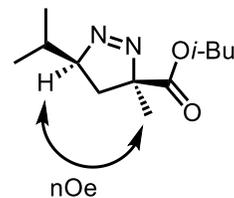
HRMS (ESI, Pos) calculated for C₁₂H₂₃N₂O₂ [M+H]⁺ : 227.1754 m/z, found 227.17578 m/z.

Characterization data for the major diastereomer:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.32 (td, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H, CH_{pyrazoline}), 4.00 (dd, J = 8.2, 4.3 Hz, 1H, CO₂CHH_{*i*-Bu}), 3.97 (dd, J = 8.2, 4.2 Hz, 1H, CO₂CHH_{*i*-Bu}), 2.21 – 2.14 (m, 1H, CH_{*i*-Bu}), 2.02 – 1.89 (m, 1H, CH_{*i*-Pr}), 1.73 – 1.69 (app. m, 1H, CHH_{pyrazoline}), 1.65 – 1.60 (app. m, 1H, CHH_{pyrazoline}), 1.42 (s, 3H, CH₃C_{pyrazoline}), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH₃_{*i*-Pr}), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃_{*i*-Pr}), 0.94 (d, J = 1.5 Hz, 3H, CH₃_{*i*-Bu}), 0.93 (d, J = 1.5 Hz, 3H, CH₃_{*i*-Bu}).

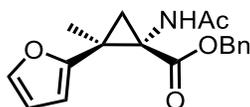
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 171.68 (Cq), 95.18 (CH), 94.39 (Cq), 71.78 (CH_2), 31.50 (CH_2), 31.42 (CH), 27.86 (CH), 21.14 (CH_3), 20.28 (CH_3), 19.15 (CH_3), 19.14 (CH_3), 19.11 (CH_3).

The relative stereochemistry was verified by NOE experiment:



Characterization data for the minor diastereomer:

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.40 (td, $J = 8.7, 7.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{pyrazoline}}$), 3.90 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H, $\text{CO}_2\text{CHH}_{i\text{-Bu}}$), 3.87 (dd, $J = 7.9, 3.9$ Hz, 1H, $\text{CO}_2\text{CHH}_{i\text{-Bu}}$), 2.24 – 2.14 (app. m, 2H, $\text{CH}_{i\text{-Bu}} + \text{CH}_{i\text{-Pr}}$), 2.02 – 1.89 (m, 1H, $\text{CHH}_{\text{pyrazoline}}$), 1.72 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_{\text{pyrazoline}}$), 1.19 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}_{i\text{-Pr}}$), 1.01 (dd, $J = 13.0, 8.9$ Hz, 1H, $\text{CHH}_{\text{pyrazoline}}$), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_{i\text{-Pr}}$), 0.91 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, $\text{CH}_{3i\text{-Bu}}$), 0.90 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, $\text{CH}_{3i\text{-Bu}}$). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.52 (Cq), 97.28 (CH), 95.37 (Cq), 71.71 (CH_2), 32.57 (CH_2), 31.54 (CH), 27.81 (CH), 22.86 (CH_3), 20.25 (CH_3), 19.27 (CH_3), 19.19 (CH_3), 19.11 (CH_3).



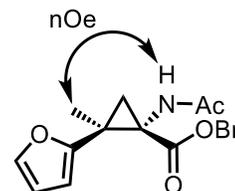
(±)-benzyl (1*S*,2*S*)-1-acetamido-2-(furan-2-yl)-2-methylcyclopropane-1-carboxylate
(21fp)

Synthesized in EtOAc from 1-(furan-2-yl)ethan-1-one hydrazone **17p** (97.7% purity) (76.5 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv) and benzyl 2-acetamidoacrylate (88 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. The crude mixture was purified by flash chromatography using a gradient from 100% hexanes to 50% ethyl acetate in hexanes.

The major cyclopropane was isolated as an orange oil (93.6 mg, 0.296 mmol, 74%). **R_f** (50% ethyl acetate in hexanes) = 0.26.

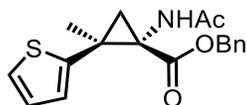
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.28 (m, 3H, ArH), 7.16 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H, CH_{furanyl}), 7.14 (dd, *J* = 7.3, 2.2 Hz, 2H, ArH), 6.26 (br, 1H, NH), 6.20 (dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz, 1H, CH_{furanyl}), 6.08 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H, CH_{furanyl}), 4.99 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CO₂CHHPh), 4.73 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CO₂CHHPh), 2.49 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}), 2.05 (s, 3H, CH₃CONH), 1.53 (s, 3H, CH₃C_{cyclopropyl}), 1.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 171.48 (Cq), 169.52 (Cq), 154.04 (Cq), 141.46 (CH), 135.58 (Cq), 128.48 (CH), 128.38 (CH), 128.23 (CH), 110.35 (CH), 107.52 (CH), 67.34 (CH₂), 43.63 (Cq), 29.47 (Cq), 26.33 (CH₂), 23.47 (CH₃), 20.40 (CH₃). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3266, 3035, 2931, 2855, 1728, 1665, 1526, 1501, 1455, 1372, 1311, 1265, 1186, 1159, 1111, 1098, 730, 696. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₈H₂₀N₁O₄ [M+H]⁺ : 314.13868 m/z, found 314.13799 m/z.

The relative stereochemistry was verified by NOE experiment:



The minor cyclopropane was isolated as a yellow oil (19.2 mg, 0.06 mmol, 15%). **Rf** (50% ethyl acetate in hexanes) = 0.38.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.30 (m, 6H, ArH+CH_{furanyl}), 6.35 (dd, *J* = 3.3, 1.9 Hz, 1H, CH_{furanyl}), 6.16 (dd, *J* = 3.3, 0.8 Hz, 1H, CH_{furanyl}), 5.54 (br, 1H, NH), 5.20 (d, *J* = 12.54 Hz, 1H, CO₂CHHPh), 5.17 (d, *J* = 12.54 Hz, 1H, CO₂CHHPh), 2.17 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}), 1.84 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}), 1.81 (s, 3H, CH₃CONH), 1.50 (s, 3H, CH₃C_{cyclopropyl}). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 170.96 (Cq), 169.92 (Cq), 153.97 (Cq), 142.20 (CH), 135.81 (Cq), 128.69 (CH), 128.43 (CH), 128.34 (CH), 110.85 (CH), 108.09 (CH), 67.55 (CH₂), 43.83 (Cq), 30.09 (Cq), 26.69 (CH₂), 23.04 (CH₃), 17.10 (CH₃). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3292, 3034, 2926, 2854, 1723, 1668, 1499, 1321, 1263, 1175, 1124, 732, 697, 597. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₈H₂₀N₁O₄ [M+H]⁺ : 314.13868 m/z, found 314.1374 m/z.



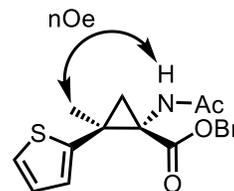
**(±)-benzyl (1*S*,2*S*)-1-acetamido-2-methyl-2-(thiophen-2-yl)cyclopropane-1-carboxylate
(21fq)**

Synthesized in EtOAc from 1-(furan-2-yl)ethan-1-one **17q** (97.0% purity) (88.1 mg, 0.61 mmol, 1.5 equiv) and benzyl 2-acetamidoacrylate (89.1 mg, 0.406 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. The crude mixture was purified by flash chromatography using a gradient from 100% hexanes to 50% ethyl acetate in hexanes.

The major cyclopropane was isolated as a yellow oil (113.1 mg, 0.341 mmol, 84%). **Rf** (50% ethyl acetate in hexanes) = 0.44.

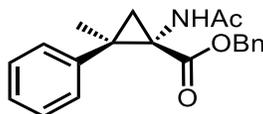
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30 – 7.26 (m, 3H, ArH), 7.09 (dd, *J* = 4.3, 2.1 Hz, 1H, CH_{thienyl}), 7.05 (dd, *J* = 6.5, 3.0 Hz, 2H, ArH), 6.86 – 6.80 (m, 2H, CH_{thienyl}), 6.28 (br, 1H, NH), 4.91 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CO₂CHHPh), 4.65 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CO₂CHHPh), 2.52 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}), 2.06 (s, 3H, CH₃CONH), 1.59 (s, 3H, CH₃C_{cyclopropyl}), 1.46 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 171.46 (Cq), 169.56 (Cq), 145.11 (Cq), 135.46 (Cq), 128.48 (CH), 128.45 (CH), 128.23 (CH), 126.63 (CH), 126.11 (CH), 124.41 (CH), 67.36 (CH₂), 44.93 (Cq), 31.31 (Cq), 27.86 (CH₂), 24.28 (CH₃), 23.47 (CH₃). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3274, 3034, 2928, 1726, 1665, 1524, 1454, 1372, 1307, 1266, 1178, 1111, 732, 694. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₈H₂₀N₁O₃S₁ [M+H]⁺ : 330.11584 m/z, found 330.11622 m/z.

The relative stereochemistry was verified by NOE experiment:



The minor cyclopropane was isolated as a yellow oil (23.1 mg, 0.069 mmol, 17%). **Rf** (10% ethyl acetate in hexanes) = 0.33.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.30 (m, 5H, ArH), 7.22 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H, CH_{thienyl}), 6.99 (dd, *J* = 5.2, 3.6 Hz, 1H, CH_{thienyl}), 6.86 (dd, *J* = 3.6, 1.2 Hz, 1H, CH_{thienyl}), 5.50 (br, 1H, NH), 5.21 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, CO₂CHHPh), 5.18 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, CO₂CHHPh), 2.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}), 1.79 (s, 3H, CH₃CONH), 1.75 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}), 1.58 (s, 3H, CH₃C_{cyclopropyl}). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 170.94 (Cq), 170.01 (Cq), 144.55 (Cq), 135.84 (Cq), 128.69 (CH), 128.42 (CH), 128.33 (CH), 127.41 (CH), 126.07 (CH), 125.05 (CH), 67.55 (CH₂), 44.05 (Cq), 31.38 (Cq), 28.69 (CH₂), 22.96 (CH₃), 20.76 (CH₃). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3304, 3033, 2926, 2873, 1723, 1669, 1497, 1455, 1373, 1310, 1254, 1172, 1112, 736, 697. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₈H₂₀N₁O₃S₁ [M+H]⁺ : 330.11584 m/z, found 330.11639 m/z.



(±)-benzyl (1*S*,2*R*)-1-acetamido-2-methyl-2-phenylcyclopropane-1-carboxylate (21fr)

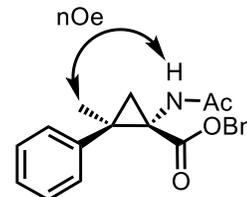
Synthesized in EtOAc from acetophenone hydrazone **17r** (95.7% purity) (85.2 mg, 0.608 mmol, 1.5 equiv) and benzyl 2-acetamidoacrylate (88.8 mg, 0.405 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. The crude mixture was purified by flash chromatography using a gradient from 100% hexanes to 50% ethyl acetate in hexanes.

The major cyclopropane was isolated as a yellowish oil (99.7 mg, 0.308 mmol, 76%). **R_f** (50% ethyl acetate in hexanes) = 0.35.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 – 7.17 (m, 8H, ArH), 6.90 (dd, *J* = 6.7, 2.5 Hz, 2H, ArH), 6.21 (br, 1H, NH), 4.83 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CO₂CHHPh), 4.48 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CO₂CHHPh), 2.39 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}), 2.09 (s, 3H, CH₃CONH), 1.52 (s, 3H, CH₃C_{cyclopropyl}), 1.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 171.61 (Cq), 170.40 (Cq), 141.97 (Cq), 135.39 (Cq), 128.57 (CH), 128.48 (CH), 128.37 (CH), 128.12 (CH), 127.02 (CH), 67.10 (CH₂), 43.86 (Cq), 37.26 (Cq), 26.52 (CH₂), 24.37 (CH₃),

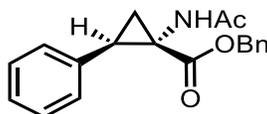
23.48 (CH₃). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3281, 3059, 3029, 2922, 1725, 1665, 1526, 1496, 1446, 1309, 1265, 1185, 1084, 732, 697. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₂₀H₂₂N₁O₃ [M+H]⁺ : 324.15942 m/z, found 324.1588 m/z.

The relative stereochemistry was verified by NOE experiment:



The minor cyclopropane was isolated as a yellowish oil (24.2 mg, 0.073 mmol, 18%). **R_f** (50% ethyl acetate in hexanes) = 0.56.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.28 (m, 8H, ArH), 7.25 – 7.19 (m, 2H, ArH), 5.28 (br, 1H, NH), 5.23 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CO₂CHHPh), 5.20 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CO₂CHHPh), 2.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}), 1.69 (s, 3H, CH₃CONH), 1.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}), 1.49 (s, 3H, CH₃C_{cyclopropyl}). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 170.69 (Cq), 170.44 (Cq), 140.51 (Cq), 136.01 (Cq), 129.37 (CH), 128.68 (CH), 128.38 (CH), 128.35 (CH), 128.16 (CH), 127.72 (CH), 67.44 (CH₂), 42.82 (Cq), 35.86 (Cq), 26.73 (CH₂), 22.95 (CH₃), 21.24 (CH₃). **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 3272, 3059, 3031, 2957, 2927, 2854, 1724, 1668, 1496, 1454, 1446, 1253, 1170, 1123, 1080, 1066, 735, 697. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₂₀H₂₂N₁O₃ [M+H]⁺ : 324.15942 m/z, found 324.15828 m/z.



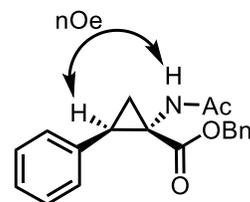
(±)-benzyl (1*S*,2*R*)-1-acetamido-2-phenylcyclopropane-1-carboxylate (21fs)

Synthesized in EtOAc from benzaldehyde hydrazone **17s** (93.4% purity) (78.8 mg, 0.612 mmol, 1.5 equiv) and benzyl 2-acetamidoacrylate (89.5 mg, 0.408 mmol, 1.0 equiv) using the general procedure for the [3+2] cycloaddition reaction. The crude mixture was purified by flash chromatography using a gradient from 100% hexanes to 50% ethyl acetate in hexanes.

The major cyclopropane was isolated as an orangish solid (101.2 mg, 0.326 mmol, 80%). **Rf** (50% ethyl acetate in hexanes) = 0.24. **mp**: 80 - 84 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34 – 7.33 (m, 2H, ArH), 7.25 – 7.21 (m, 6H, ArH), 6.93 – 6.91 (m, 2H, ArH), 6.32 (br, 1H, NH), 4.87 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CO₂CHHPh), 4.66 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CO₂CHHPh), 2.85 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}), 2.25 (dd, *J* = 8.5, 5.6 Hz, 1H, CHH_{cyclopropyl}), 2.04 (s, 3H, CH₃CONH), 1.63 (dd, *J* = 9.7, 5.6 Hz, 2H, CHH_{cyclopropyl}+NH). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 171.28 (Cq), 169.71 (Cq), 135.45 (Cq), 135.29 (Cq), 129.49 (CH), 128.40 (CH), 128.24 (CH), 128.21 (CH), 128.10 (CH), 127.25 (CH), 67.06 (CH₂), 40.70 (Cq), 35.01 (CH), 23.40 (CH₃), 20.70 (CH₂). **FTIR (cm⁻¹) (neat)**: 3320, 3058, 3033, 2957, 2923, 2853, 1725, 1650, 1527, 1277, 1213, 1163, 752, 726, 699, 587. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₉H₂₀N₁O₃ [M+H]⁺ : 310.14377 m/z, found 310.14439 m/z.

The relative stereochemistry was verified by NOE experiment:

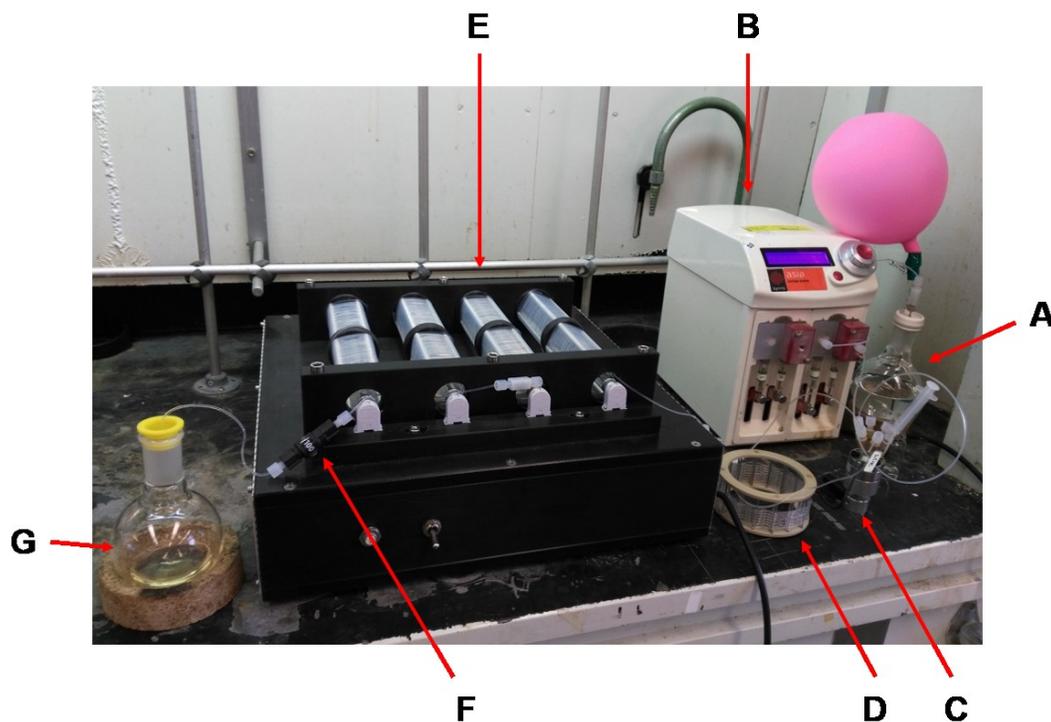


The minor cyclopropane was isolated as a yellow solid (18.6 mg, 0.061 mmol, 15%). **Rf** (50% ethyl acetate in hexanes) = 0.38. **mp**: 64 - 68 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.27 (m, 8H, ArH), 7.17 – 7.14 (m, 2H, ArH), 5.34 (br, 1, NH), 5.19 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, CO₂CHHPh), 5.16 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, CO₂CHHPh), 2.96 (t, *J* = 8.92 Hz, 1H, CH_{cyclopropyl}), 2.26 (dd, *J* = 9.6, 6.0 Hz, 1H, CHH_{cyclopropyl}), 1.83 (s, 3H, CH₃CONH), 1.76 (dd, *J* = 8.1, 6.0 Hz, 1H, CHH_{cyclopropyl}). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 171.65 (Cq), 171.42 (Cq), 135.79 (Cq), 134.29 (Cq), 128.81 (CH), 128.72 (CH), 128.65 (CH), 128.40 (CH), 128.06 (CH), 127.69 (CH), 67.49 (CH₂), 39.27 (Cq), 32.65 (CH), 23.09 (CH₃), 21.37 (CH₂). **FTIR (cm⁻¹) (neat)**: 3340, 2953, 2920, 2853, 1716, 1660, 1515, 1455, 1391, 1330, 1264, 1250, 1159, 746, 698, 603, 579. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₉H₂₀N₁O₃ [M+H]⁺ : 310.14377 m/z, found 310.14301 m/z.

General procedure for the UV-C mediated 1-pyrazolines ring contractions

The photoreactor used was initially developed by members of Prof. Hélène Lebel's research group at Université de Montréal.¹⁹



A: CH₂Cl₂ feeding; **B:** Syrris Asia pump; **C:** 6-way valve; **D:** 3.5 mL injection loop; **E:** 33.6 mL photoreactor; **F:** 100 psi back pressure regulator (BPR); **G:** Collection flask.

- Syrris Asia pump.

- 3.5 mL injection loop of PFA tubing purchased from Fisher Scientific.

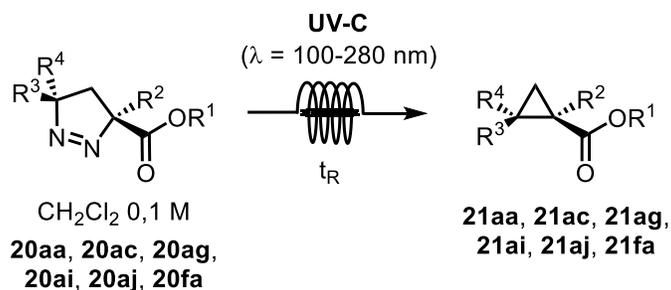
- Homemade photoreactor comprising:

4 UV-C lamps (8 Watt) purchased from Luzchem (LZC-UVC)

4 * 50 ft FEP tubing (1/16"OD*0.031"ID) purchased from Saint-Gobain (Versilon Fluid Performance). Total volume of reactor: 33.6 mL.

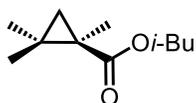
- Back pressure regulator (100 psi).

¹⁹ Lebel, H.; Piras, H.; Borduy, M. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1109.



The flow reaction was conducted in the homemade photoreactor (33.6 mL) described above. A solution of the chosen 1-pyrazoline in freshly distilled dichloromethane (0.1 M) was loaded in the 3.5 mL injection loop. The reaction mixture was then injected into the photoreactor for the desired residence time by adjusting the flow rate accordingly. The crude mixture recovered in the end was concentrated under vacuum and the product was purified by flash chromatography on silica gel to obtain the desired cyclopropane.

Characterization data

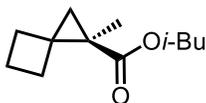


(±)-isobutyl (R)-1,2,2-trimethylcyclopropane-1-carboxylate (21aa)

Synthesized from (±)-isobutyl (R)-3,5,5-trimethyl-4,5-dihydro-3H-pyrazole-3-carboxylate (**20aa**) (35.6 mg, 0.168 mmol) in 1.7 mL of dichloromethane, using a residence time of 30 minutes (flow rate = 1.12 mL/min). Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 5% ethyl acetate in hexanes) yielded the desired cyclopropane (30.1 mg, 0.163 mmol, 97%) as a colorless liquid. $R_f = 0.43$ (4% EtOAc in hexanes).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2i\text{-Bu}$), 1.93 (sept, 1H, $\text{CH}i\text{-Bu}$), 1.31 (app. m, 4H, $\text{CH}_3\text{Cyclopropyl} + \text{CHHcyclopropyl}$), 1.16 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{Cyclopropyl}$), 1.11 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{Cyclopropyl}$), 0.94 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_3i\text{-Bu}$), 0.93 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_3i\text{-Bu}$), 0.42 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, CHHcyclopropyl). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 174.90 (Cq), 70.70 (CH_2), 28.96 (Cq), 27.93 (CH), 26.97 (CH_2), 24.39 (Cq), 21.93 (CH_3), 21.27 (CH_3), 19.33 (CH_3), 19.29 (CH_3), 16.87 (CH_3). **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2961, 2875, 1721, 1459, 1377, 1306, 1243, 1140,

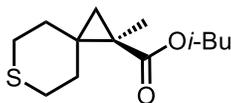
1111. HRMS (ESI, Pos) calculated for C₁₁H₂₁O₂ [M+H]⁺: 185.15361 m/z, found: 185.15433 m/z.



(±)-isobutyl (*R*)-1-methylspiro[2.3]hexane-1-carboxylate (21ac)

Synthesized from (±)-isobutyl (*R*)-7-methyl-5,6-diazaspiro[3.4]oct-5-ene-7-carboxylate (**20ac**) (23.3 mg, 0.104 mmol) in 1.0 mL of dichloromethane, using a residence time of 40 minutes (flow rate = 0.84 mL/min). Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 40% ethyl acetate in hexanes) yielded the desired cyclopropane (16.3 mg, 0.083 mmol, 80%) as a clear oil. *R_f* = 0.51 (4% EtOAc in hexanes).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.86 – 3.74 (m, 2H, CO₂CH₂*i*-Bu), 2.38 – 2.28 (m, *J* = 18.3, 10.3 Hz, 1H, CH_{cyclobutyl}), 2.26 – 2.15 (m, 1H, CH_{cyclobutyl}), 2.15 – 1.99 (m, 2H, CH_{cyclobutyl}), 1.96 – 1.77 (m, 3H, CH_{*i*-Bu} + CH_{cyclobutyl}), 1.43 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, CHH_{cyclopropyl}), 1.15 (s, 3H, CH₃C_{cyclopropyl}), 0.93 (app. s, 3H, CH₃*i*-Bu), 0.91 (app. s, 3H, CH₃*i*-Bu), 0.65 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, CHH_{cyclopropyl}). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 174.57 (C_q), 70.52 (CH₂), 34.34 (C_q), 28.95 (CH₂), 28.19 (CH₂), 27.94 (s), 27.12 (CH₂), 26.79 (CH), 19.34 (CH₃), 16.10 (CH₃), 15.75 (CH₃). FTIR (cm⁻¹) (neat): 2960, 1717, 1462, 1310, 1170, 1126, 998.

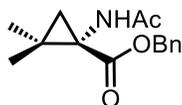


(±)-isobutyl (*R*)-1-methyl-6-thiaspiro[2.5]octane-1-carboxylate (21ai)

Synthesized from (±)-isobutyl (*R*)-3-methyl-8-thia-1,2-diazaspiro[4.5]dec-1-ene-3-carboxylate (**20ai**) (40.7 mg, 0.151 mmol) in 1.5 mL of dichloromethane, using a residence time of 40

minutes (flow rate = 0.84 mL/min). Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 4% ethyl acetate in hexanes) yielded the desired cyclopropane (30.8 mg, 0.127 mmol, 84%) as a clear oil. R_f = 0.43 (4% EtOAc in hexanes).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.88 (dd, J = 10.6, 6.8 Hz, 1H, $\text{CO}_2\text{CHH}_{i\text{-Bu}}$), 3.82 (dd, J = 10.6, 6.4 Hz, 1H, $\text{CO}_2\text{CHH}_{i\text{-Bu}}$), 2.74 – 2.66 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{thiopyran}}$), 2.66 – 2.59 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{thiopyran}}$), 2.58 – 2.48 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{thiopyran}}$), 1.94 (m, 1H, $\text{CH}_{i\text{-Bu}}$), 1.87 – 1.80 (m, 4H, $\text{CH}_{\text{thiopyran}}$), 1.36 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_{\text{cyclopropyl}}$), 1.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H, $\text{CHH}_{\text{cyclopropyl}}$), 0.95 (d, J = 2.1 Hz, 3H, $\text{CH}_3_{i\text{-Bu}}$), 0.94 (d, J = 2.2 Hz, 3H, $\text{CH}_3_{i\text{-Bu}}$), 0.47 – 0.39 (m, J = 4.8 Hz, 1H, $\text{CHH}_{\text{cyclopropyl}}$). **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 174.15 (Cq), 71.03 (CH_2), 33.61 (CH_2), 32.74 (CH_2), 30.21 (Cq), 29.52 (Cq), 28.16 (CH_2), 28.05 (CH_2), 27.92 (CH_3), 25.52 (CH_2), 19.34 (CH_3), 19.29 (CH_3), 16.27 (CH_3). **FTIR (cm^{-1}) (neat):** 2959, 1716, 1487, 1454, 1255, 1143, 1126, 998. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 243.14133 m/z, found: 243.14113 m/z.



(±)-benzyl (*R*)-1-acetamido-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylate (21fa)

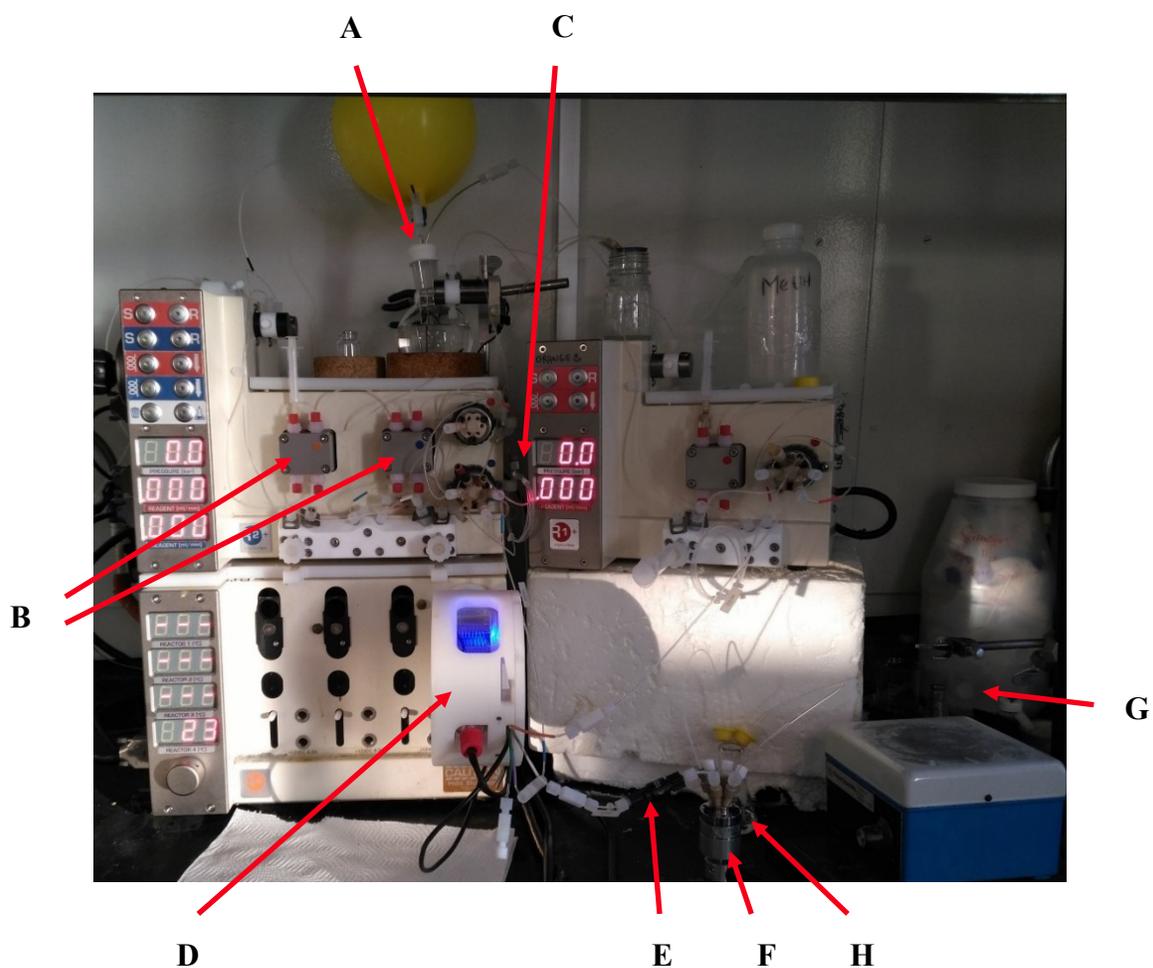
Synthesized from (±)-benzyl (*R*)-3-acetamido-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrazole-3-carboxylate (**20fa**) (59.0 mg, 0.204 mmol) in 2.0 mL of dichloromethane, using a residence time of 30 minutes (flow rate = 1.12 mL/min). Flash chromatography (using a gradient from 100% hexanes to 40% ethyl acetate in hexanes) yielded the desired cyclopropane (49.2 mg, 0.188 mmol, 92%) as a yellow oil. R_f = 0.16 (40% EtOAc in hexanes).

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.58 (bs, 1H, NH), 7.40 – 7.13 (m, 5H, ArH), 5.14 (d, J = 12.4 Hz, 1H, CO_2CHHOBn), 5.10 (d, J = 12.4 Hz, 1H, CO_2CHHOBn), 1.93 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_{\text{cyclopropyl}}$), 1.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H, $\text{CHH}_{\text{cyclopropyl}}$), 1.25 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_{\text{cyclopropyl}}$), 1.22 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_{\text{cyclopropyl}}$), 0.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H, $\text{CHH}_{\text{cyclopropyl}}$). **^{13}C NMR (126 MHz, MeOD)** δ 174.99 (Cq), 172.60 (Cq), 137.61 (Cq), 129.48 (CH), 129.11 (CH), 128.96 (CH), 67.85 (CH_2),

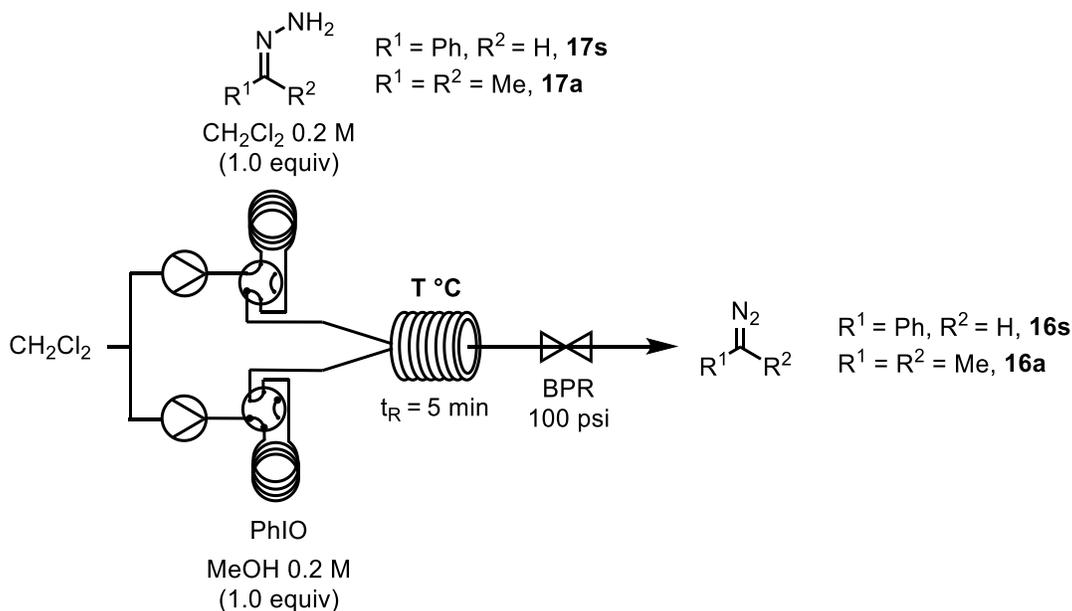
43.90 (Cq), 29.66 (CH₂), 29.11 (Cq), 22.56 (CH₃), 22.37 (CH₃), 19.93 (CH₃). **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3281, 2984, 2953, 1725, 1645, 1498, 1454, 1410, 1307, 1246, 1198, 1108, 736, 697. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C₁₅H₂₀NO₃ [M+H]⁺: 262.14377 m/z, found: 262.1439 m/z.

Procedures for continuous flow processes using iodosylbenzene as the oxidant

Using a coil reactor

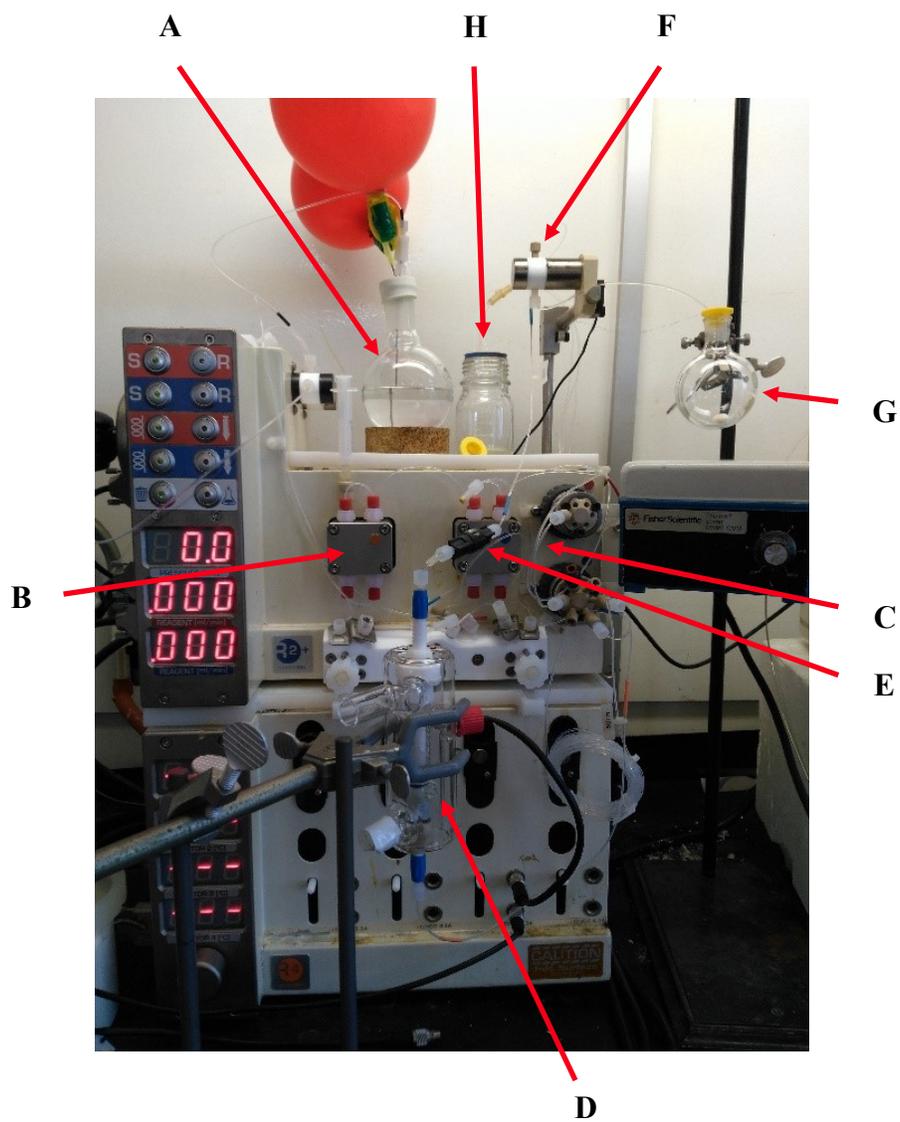


A: CH_2Cl_2 feeding; **B:** Pumps; **C:** 1 mL injection loops; **D:** Cooled tube reactor; **E:** 100 psi Back Pressure Regulator (BPR); **F:** 6-way valve; **G:** Post-oxidation collection flask (reaction flask); **H:** Waste containing acetic acid.

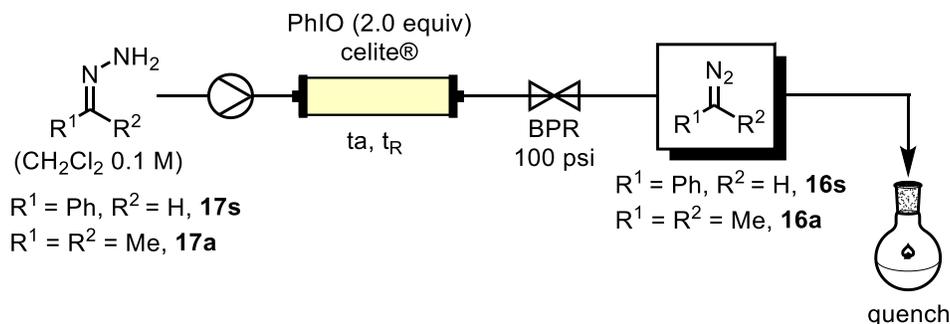


Prior to any reactions, all tubing reactors and connecting tubing were filled with anhydrous CH_2Cl_2 . A 1 mL solution of the desired hydrazone in CH_2Cl_2 (26.0 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv, 0.2 M) was charged into the first injection loop while the second one was charged with a 1 mL solution of iodosylbenzene in methanol (41.7 mg, 1.0 equiv, 0.2 M). The output of the two loops were pushed through the system using CH_2Cl_2 with a flow rate of $1 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ (total flow rate of $2 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) into a 10 mL coil reactor set at the desired temperature (room temperature for hydrazone **17s**, $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ for hydrazone **17a**). The reaction proceeded with a residence time of 5 minutes. The post-oxidation stream of diazo solution was immediately dropped into the collection flask containing benzoic acid (33.4 mg, 1.5 equiv) (for compound **16s**) or dimethyl acetylenedicarboxylate (38 μl , 2.0 equiv) (for compound **16a**). Decolorization indicating the full consumption of the diazo reagent was immediately observed in both cases. The crude mixture was then concentrated under vacuum. In agreement with the amount of ester **19s** or [3+2]-cycloadduct **18a** observed, compound **16s** was synthesized in 33% yield and compound **16a** in 40% yield (determined by ^1H NMR, using 1,3,5-trimethoxybenzene as the internal standard).

Using a packed bed reactor



A: CH₂Cl₂ feeding; **B:** Pump; **C:** 4 mL injection loops; **D:** Iodosylbenzene column; **E:** 100 psi Back Pressure Regulator (BPR); **F:** 3-way valve; **G:** Post-oxidation collection flask (reaction flask); **H:** Waste containing acetic acid.



An Omnifit® column (10 mm i.d.) was pre-packed with a mixture of the desired amount of oven-dried celite® and iodosylbenzene (182.0 mg, 0.8 mmol, 1.2 equiv). The inlet of the column (bottom) was then connected to the solvent stream and the outlet of the column (top) was connected to a 100 psi BPR. Prior to any reaction, all tubing reactors, connecting tubing, and the packed column were filled with anhydrous CH₂Cl₂. The packed bed reactor was cooled down before reactions when necessary. A 4 mL solution of the desired hydrazone in CH₂Cl₂ (0.40 mmol, 1.0 equiv, 0.1 M) was charged into a loop before being pushed through the column at the desired flow rate using CH₂Cl₂. The post-oxidation stream of diazo solution was immediately dropped into a collection flask containing benzoic acid (72.4 mg, 0.6 mmol, 1.5 equiv) (for compound **16s**) or dimethyl acetylenedicarboxylate (98.0 μl, 0.8 mmol, 2.0 equiv) (for compound **16a**). Decolorization indicating the full consumption of the diazo reagent was immediately observed in both cases. The crude mixture was then concentrated under vacuum and the yields determined by ¹H NMR using triphenylmethane as the internal standard.

Procedure for PS-ISB (2% DVB) 30' synthesis

PS-I (2% DVB) 29' synthesis:

Following a modified literature procedure,²⁰ a 50 mL round-bottomed flask equipped with a magnetic stirrer was charged with 2% cross-linked polystyrene (2.0g, 9.60 mmol/g, 1.0 equiv). 24 mL of CHCl₃ were added, followed by PIFA (5.0 g, 11.5 mmol, 0.6 equiv) and iodine (2.44 g, 9.62 mmol, 0.5 equiv). The resulting suspension was stirred for 48 hours at room temperature. The polymer was then collected on a fritted funnel, washed several times with CH₂Cl₂ and Et₂O and dried under vacuum to afford a yellow powder. Elemental analysis showed a composition of 42.02% and 2.98 % in carbon and hydrogen, respectively. This result indicates that 90-95% of the phenyl rings were iodinated, resulting in a loading of 3.91-4.12 mmol/g. **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 2904, 1480, 1003, 813, 535.

PS-DIB (2% DVB) 30' synthesis:

Following modified literature procedures,^{21,22} in a 20 mL oven-dried microwave vial equipped with a magnetic stirrer were combined 30% H₂O₂ (4.60 mL, 44.6 mmol, 10.0 equiv) and acetic anhydride (5.50 mL, 58.0 mmol, 13.0 equiv). The vial was sealed and the reaction mixture was stirred for 4 hours at 40 °C. Then, PS-I 29' (1.20 g, 3.91 mmol/g, 1.0 equiv) was added and the suspension was stirred at 40 °C for 48 hours. The polymer was then collected on a fritted funnel, washed several times with Et₂O and dried under vacuum overnight. Elemental analysis showed a composition of 39.22% and 3.27% in carbon and hydrogen, respectively. **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 2918, 1625, 1575, 1362, 1286, 1002, 755, 664, 517.

²⁰ Yudina, N. D.; Raida, V. S.; Vasil'eva, O. L.; Deniskin, V. V.; Stepanets, M. P.; Sitnikov, A. *S. Polymer Science U. S. S. R.* **1989**, *31*, 1318.

²¹ Togo, H.; Abe, S.; Nogami, G.; Yokoyama, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 2351.

²² Shang, Y.; But, T. Y. S.; Togo, H.; Toy, P. H. *Synlett* **2007**, 67.

PS-ISB (2% DVB) 31' synthesis:

Following a modified literature procedure,²³ 850 mg of the PS-DIB **30'** were placed in a 125 mL Erlenmeyer flask equipped with a magnetic stirrer and 14.6 mL of a 3 M NaOH solution was added over a 5-minute period under vigorous stirring. The suspension was then stirred for an additional 45 minutes and the polymer was collected on a fritted funnel and washed with water until neutral pH. The residual solid was then copiously washed with CHCl₃ and CH₂Cl₂ and finally dried under vacuum overnight. Elemental analysis showed a composition of 45.12% and 3.38% in carbon and hydrogen, respectively. **FTIR (cm⁻¹) (neat):** 2912, 1481, 1004, 816, 714.

Quantification of the active sites

PS-DIB (2% DVB) 30':

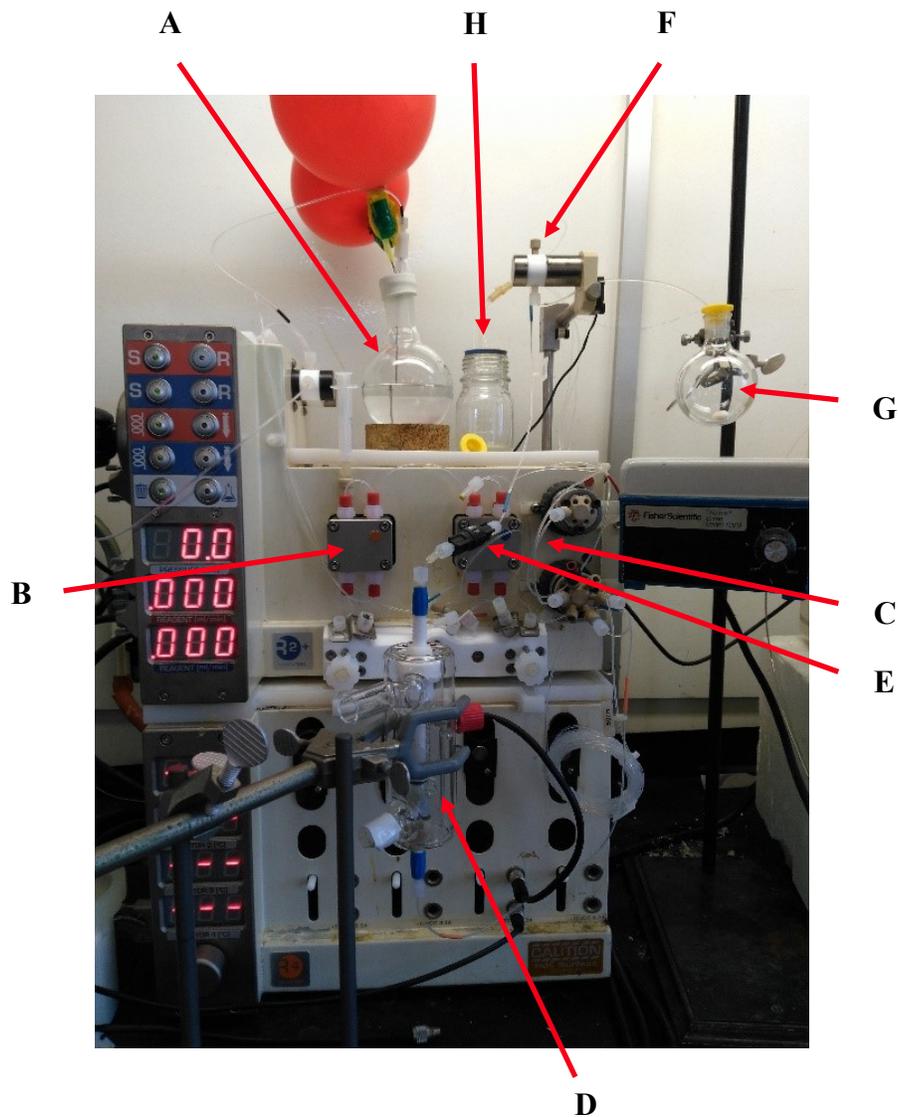
In a flame-dried 5 mL glass microwave vial equipped with a magnetic stirrer were weighed 96,8 mg (0.251 mmol, 1 equiv) of the PS-DIB (2% DVB) **30'** (2.59 mmol/g (2.87 mmol/g x 0.90) if we consider that all the iodine atoms were successfully oxidized) and 1,5 mL of MeOH were added followed by hydroquinone (27.6 mg, 0.251 mmol, 1 equiv). The suspension was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was then filtered and the filtrate evaporated. 1,4-benzoquinone was obtained in 54% yield (0.136 mmol) (determined by NMR ¹H, using triphenylmethane as the internal standard). This result means that there is at least 54% of active sites on the polymer **29'** translating into a loading of 1.55 mmol/g = 0.54 x 2.87 mmol/g (loading if all the monomers were transformed in the desired PS-DIB (2% DVB)).

²³ Saltzman, H.; Sharefkin, J. G. *Org. Synth.* **1963**, *43*, 60.

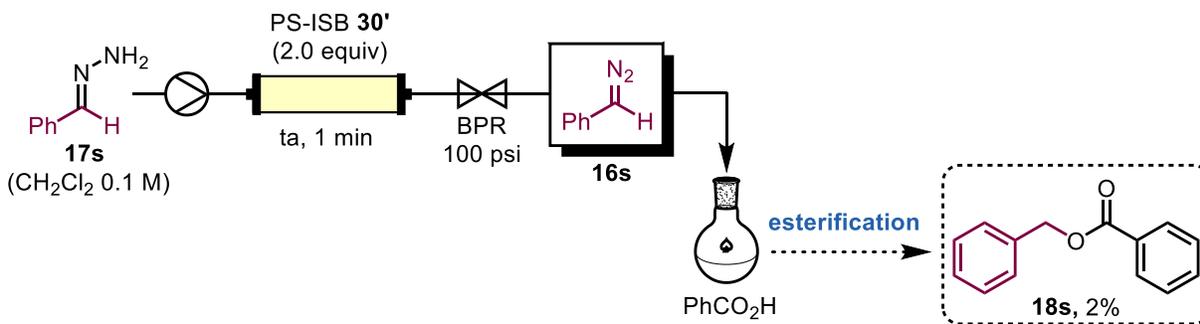
PS-IDB (2% DVB) **31'**:

In a flame-dried 5 mL glass microwave vial equipped with a magnetic stirrer were weighed 68.3 mg (0.250 mmol, 1 equiv) of the PS-IDB **31'** (3.66 mmol/g (4.07 mmol/g x 0.90) if we consider that all the iodine atoms were successfully oxidized and converted into PS-IDB) and 1.5 mL of MeOH were added followed by hydroquinone (27.3 mg, 0.250 mmol, 1 equiv). The suspension was then stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was then filtered and the filtrate evaporated. 1,4-benzoquinone was obtained in 40% yield (0.099 mmol) (determined by NMR ¹H, using triphenylmethane as the internal standard). This result means that there is at least 40% of active sites on the polymer **30'** translating into a loading of 1.63 mmol/g = 0.40 x 4.07 mmol/g (loading if all the monomers were transformed in the desired PS-IDB (2% DVB)).

Test of the resin 31' for the oxidation of 17s



A: CH_2Cl_2 feeding; **B:** Pump; **C:** 4 mL injection loops; **D:** Iodosylbenzene column; **E:** 100 psi Back Pressure Regulator (BPR); **F:** 3-way valve; **G:** Post-oxidation collection flask (reaction flask); **H:** Waste containing acetic acid.



An Omnifit® column (10 mm i.d.) was pre-packed with PS-IDB (2% DVB) **30'** (243.0 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv) (for a total packing volume of 0.314 mL). The inlet of the column (bottom) was then connected to the solvent stream and the outlet of the column (top) was connected to a 100 psi BPR. Prior to the reaction, all tubing reactors, connecting tubing, and the packed column were filled with anhydrous CH_2Cl_2 . A 2 mL solution of the hydrazone **17s** in CH_2Cl_2 (0.20 mmol, 1.0 equiv, 0.1 M) was charged into an injection loop before being pushed through the column using CH_2Cl_2 at a flow rate of $0.314 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$. The post-oxidation stream of diazo solution was immediately dropped into a collection flask containing benzoic acid (36.2 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv). The crude mixture was then concentrated under vacuum. In agreement with the amount of ester **18s** observed, 2% of the diazo compound **16s** were generated (determined by NMR ^1H using triphenylmethane as the internal standard).