

Université de Montréal

**Les esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques et les
dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués : synthèses et
applications**

par

Sébastien R. Goudreau

Département de chimie, Université de Montréal

Faculté des Arts et Sciences

Thèse présentée à la Faculté des Arts et Sciences

en vue de l'obtention du grade de

Philosophæ Doctor (Ph. D.) en chimie

Juillet 2010

© Sébastien R. Goudreau, 2010

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :

Les esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques et les dérivés cyclopropaniques 1,2,3-
substitués : synthèses et applications

Présentée par :
Sébastien R. Goudreau

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Hélène Lebel, présidente-rapporteuse et représentante du doyen de la FES
André B. Charette, directeur de recherche
Richard Giasson, membre du jury
Thierry Ollevier, examinateur externe

Résumé

Les cyclopropanes sont des motifs d'une grande importance puisqu'ils sont présents dans plusieurs molécules biologiquement actives en plus d'être de puissants intermédiaires dans la synthèse de molécules complexes. Au cours de cet ouvrage, nous avons développé une nouvelle méthode générale pour la synthèse d'ylures d'iodonium de malonates, soit d'importants précurseurs d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques. Ainsi, à l'aide de ces ylures, une méthode très efficace pour la synthèse d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques racémiques a été développée. Des travaux ont aussi été entrepris pour la synthèse énantiosélective de ces composés. Par ailleurs, les esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques ont été utilisés dans le développement de deux nouvelles méthodologies, soit dans une réaction de cycloaddition (3+3) avec des imines d'azométhines et dans la formation d'allènes par l'addition-1,7 de cuprates.

Nous avons aussi poursuivi l'étude synthétique du cylindrocyclophane F impliquant l'utilisation de cyclopropanes pour le contrôle des centres chiraux. Ainsi l'addition-1,5 d'un cuprate sur un ester cyclopropane-1,1-dicarboxylique a été utilisée comme l'une des étapes clés de notre synthèse. L'autre centre chiral a pu être contrôlé par l'hydrogénolyse sélective d'un cyclopropylméthanol. Ces études ont, par ailleurs, mené au développement d'une nouvelle réaction d'arylcyclopropanation énantiosélective utilisant des carbénoïdes de zinc générés *in situ* à partir de réactifs diazoïques. Cette méthode permet d'accéder très efficacement aux cyclopropanes 1,2,3-substitués. De plus, nous avons développé la première réaction de Simmons-Smith catalytique en zinc menant à un produit énantioenrichi.

Mots-clés : cyclopropane, esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques, ylure d'iodonium, dimère de rhodium, complexe cuivre/bisoxazoline, imines d'azométhine, ylures de quinolinium, cycloaddition (3+3), allène, cylindrocyclophane F, cyclopropane 1,2,3-substitué, arylcyclopropanation, phényldiazométhane, Simmons-Smith, zinc

Abstract

Cyclopropanes are important scaffolds as they are present in many biologically active compounds and they are useful intermediates in the synthesis of complex molecules. In this thesis, we developed a novel general method for the synthesis of iodonium ylides of malonates, which are important precursors in the synthesis of cyclopropane-1,1-dicarboxylic esters. From these ylides, a method to generate racemic cyclopropane-1,1-dicarboxylic esters very efficiently was developed. Further work was also achieved on an asymmetric version of this reaction. Cyclopropane-1,1-dicarboxylic esters were used to develop two new methods: a (3+3) cycloaddition reaction with azomethine imines and the formation of allenes by the 1,7-addition of cuprates.

We also continued our studies towards the total synthesis of cylindrocyclophane F, which uses the cyclopropanes to control all chiral centers. The 1,5-addition of a cuprate on a cyclopropane-1,1-dicarboxylic ester was utilized as one of the key steps of our synthesis. The other chiral center was controlled by the hydrogenolysis of a cyclopropylmethanol. Moreover, these studies led to the development of a novel highly enantioselective arylcyclopropanation reaction using zinc carbenoids generated *in situ* from diazo compounds. This method allows the efficient access to 1,2,3-substituted cyclopropanes. Moreover, we developed the first Simmons-Smith reaction using a catalytic amount of zinc to produce an enantioenriched product.

Keywords : cyclopropane, cyclopropane-1,1-dicarboxylic ester, iodonium ylide, rhodium dimer, copper/bisoxazoline complex, azomethine imine, quinolinium ylide, (3+3) cycloaddition, allene, cylindrocyclophane F, 1,2,3-substituted cyclopropane, arylcyclopropanation, phenyldiazomethane, Simmons-Smith, zinc

Table des matières

Chapitre 1 : Introduction.....	1
1.1 But de la thèse.....	2
1.2 Historique des découvertes.....	3
Chapitre 2 : Synthèse d'ylures d'iodonium dérivés de malonates.....	6
2.1 Introduction.....	6
2.1.1 Les ylures d'iodonium.....	6
2.1.2 Cyclopropanation.....	8
2.2 Résultats et discussions.....	12
2.3 Mécanisme.....	19
2.4 Conclusions.....	20
2.5 Travaux futurs.....	21
Chapitre 3 : Synthèse d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques à partir d'ylures d'iodonium de malonates.....	22
3.1 Introduction.....	22
3.2 Synthèse d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques racémiques.....	23
3.2.1 Introduction.....	23
3.2.2 Résultats et discussion.....	32
3.2.3 Mécanisme réactionnel de la cyclopropanation.....	37
3.2.4 Conclusion.....	39
3.2.5 Travaux futurs.....	39
3.3 Synthèse énantiosélective d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques.....	41
3.3.1 Introduction.....	41
3.3.2 Résultats et discussions.....	49
3.3.3 Considérations mécanistiques.....	59
3.3.4 Travaux futurs.....	84
3.4 Conclusion.....	85
Chapitre 4 : Applications synthétiques des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques.....	86

4.1 Introduction	86
4.1 : Cycloaddition d'azométhine imines aromatiques avec des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques.....	88
4.1.1 Introduction	88
4.2.2 Résultats et discussions	89
4.2.3 Mécanisme.....	93
4.2.4 Conclusion	98
4.3 Synthèse d'allènes énantiométrisés à partir d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques	99
4.3.1 Introduction	99
4.3.2 Résultats et discussions	101
4.3.3 Mécanisme.....	106
4.3.4 Conclusion	106
4.4 Conclusion	107
Chapitre 5 : Étude synthétique du cylindrocyclophane F.....	108
5.1 Introduction	108
5.1.1 Les paracyclophanes naturels	108
5.1.2 Synthèses précédentes	110
5.2 Travaux de maîtrise	115
5.2.1 Rétrosynthèse.....	115
5.2.2 Synthèse.....	116
5.2.3 Conclusion des travaux de maîtrise	122
5.3 Résultats et discussions	124
5.3.1 Séquence synthétique finale	124
5.3.2 Optimisation de la synthèse du cyclopropane A.....	127
5.3.3 Optimisation de la synthèse du cyclopropane B.....	131
5.3.4 Nouvelle voie de synthèse	135
5.4 Conclusion	141
5.5 Travaux futurs.....	144

Chapitre 6 : Synthèse asymétrique de cyclopropanes 1,2,3-substitués à partir de carbénoïdes de zinc	149
6.1 Introduction	149
6.2 Résultats et discussions	150
6.3 Mécanisme	157
6.4 Réaction de Simmons-Smith catalytique en zinc	159
6.4.1 Cyclopropanation catalytique formant un produit racémique	159
6.4.2 Cyclopropanation diastéréosélective catalytique.....	161
6.4.2 Cyclopropanation énantiosélective catalytique	162
6.4.3 Acides chiraux	168
6.5 Conclusion	170
6.6 Travaux futurs.....	170
Chapitre 7 : Conclusion	171
Partie Expérimentale.....	176
Bibliographie	179

Liste des figures

Figure 1. Molécules complexes possédant des unités cyclopropaniques	1
Figure 2. Molécules naturelles synthétisées à partir de cyclopropanes	2
Figure 3. Le cylindrocyclophane F	3
Figure 4. Structure du $Rh_2(esp)_2$	36
Figure 5. Conformation du carbène de type $Rh_2(O_2CR)_2$	39
Figure 6. Structures de différents dimères de rhodium(II) chiraux	48
Figure 7. Différentes conformations possibles d'un carbène métallique dérivé du malonate lié par le métal à des ligands chiraux	63
Figure 8. États de transitions calculés par DFT pour la réaction du styrène avec EDA catalysée par $Rh_2(O_2CH)_4$ ⁸⁴	69
Figure 9. Tolérance de l'encombrement stérique des différents substituants de l'alcènes ..	74
Figure 10. Produits structurellement variés synthétisés à partir d'esters cyclopropane-1,1- dicarboxyliques	87
Figure 11. Représentation ORTEP des deux diastéréomères du produit 46	93
Figure 12. [n.n]Paracyclophanes naturels	109
Figure 13. Les cylindrocyclophanes A et F	110
Figure 14. Cyclopropanation asymétrique de Simmons-Smith catalytique	163
Figure 15. Différentes approches utilisées pour la réaction de Simmons-Smith asymétrique	164

Liste des tableaux

Tableau 1. L'utilisation d'ylures d'iodonium en cyclopropanation intermoléculaire.....	9
Tableau 2. Optimisation de la synthèse d'ylure d'iodonium du malonate de diisopropyle	14
Tableau 3. Synthèse d'ylures d'iodonium d'esters de malonates.....	16
Tableau 4. Optimisation de la synthèse de l'ylure d'iodonium du malonate de diméthyle	17
Tableau 5. Étude de la portée de la méthode de synthèse des ylures d'iodonium.....	18
Tableau 6. Cyclopropanation du styrène avec les ylures d'iodonium vs les diazomalونات catalysés au Rh ou au Cu.....	34
Tableau 7. Portée de la cyclopropanation en utilisant le $Rh_2(esp)_2$ et l'ylure 7	36
Tableau 8. Synthèse énantiosélective du dérivé cyclopropanique 11 à partir du styrène et différents dimères de rhodium chiraux.....	49
Tableau 9. Synthèse énantiosélective des dérivés cyclopropaniques 11 et 28 à partir du styrène et du catalyseur $Rh_2(Br-NTTL)_4$	50
Tableau 10. Synthèse énantiosélective de l'ester cyclopropane-1,1-dicarboxylique 11 : optimisation du ligand.....	53
Tableau 11. Synthèse énantiosélective de l'ester cyclopropane-1,1-dicarboxylique 11 : optimisation du solvant.....	54
Tableau 12. Synthèse énantiosélective de l'ester cyclopropane-1,1-dicarboxylique 11 : optimisation de la source de cuivre.....	56
Tableau 13. Synthèse énantiosélective de l'ester cyclopropane-1,1-dicarboxylique 11 : optimisation de la température.....	57
Tableau 14. Synthèse énantiosélective d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques : optimisation de la structure du malonate.....	58
Tableau 15. Synthèse énantiosélective de l'esters cyclopropane-1,1-dicarboxylique 24	59
Tableau 16. Synthèse énantiosélective de cyclopropanes utilisant des carbènes de Cu/bisoxazolines.....	60

Tableau 17. Cyclopropanation du styrène à l'aide de diazocyanocarbonyles et de diazohydrocarbonyles catalysée par des dimères de rhodium.....	67
Tableau 18. Cyclopropanations d'alcènes utilisant différents réactifs diazoïques catalysées par les dimères de rhodium de Davies.....	71
Tableau 19. Effet de la densité électronique du rhodium sur la diastéréosélectivité.....	75
Tableau 20. Échelle d'efficacité proposée des différentes propriétés des groupements d'un carbène métallique de Rh ou de Cu.....	77
Tableau 21. Réaction entre l'ylure de quinolinium 39 et le dérivé cyclopropanique 40 : optimisation ^a	90
Tableau 22. Formation de dérivés dihydroquinolines 6,6,6-tricycliques: étude de la portée de la réaction.....	92
Tableau 23. Formation d'allènes : optimisation.....	102
Tableau 24. Formation d'allènes : étude de la portée de la réaction.....	104
Tableau 25. Double métathèse.....	126
Tableau 26. Synthèse énantiosélective du cyclopropane B.....	134
Tableau 27. Couplage de Suzuki : optimisation.....	140
Tableau 28. Méthode racémique : optimisation.....	153
Tableau 29. Réaction de Simmons-Smith énantiosélective utilisant le phényldiazométhane : optimisation.....	154
Tableau 30. Réaction de Simmons-Smith énantiosélective utilisant des aryldiazométhanes : étude de la portée de la réaction.....	156
Tableau 31. Réaction de Simmons-Smith diastéréosélective ¹⁶²	161
Tableau 32. Cyclopropanation de Simmons-Smith énantiosélective catalytique en zinc.....	167

Liste des Schémas

Schéma 1. Résumé schématique de la thèse	5
Schéma 2. Différentes représentations des ylures d'iodonium explicitant leurs réactivités ..	6
Schéma 3. Synthèse d'ylures d'iodonium.....	7
Schéma 4. Réactivité des ylures d'iodonium	8
Schéma 5. Synthèse d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques	9
Schéma 6. L'utilisation d'ylures d'iodonium de dérivés cétoniques en cyclopropanation intramoléculaire. ^{17a,b,j}	10
Schéma 7. L'utilisation d'ylures d'iodonium de malonates en cyclopropanation intramoléculaire. ^{17e}	10
Schéma 8. Réaction de dégradation des ylures d'iodonium de malonates	11
Schéma 9. Tentatives de synthèse des ylures d'iodonium d'ester de malonate en utilisant les conditions rapportées précédemment. ^{15,17}	11
Schéma 10. Mécanisme proposé pour la synthèse de l'ylure 7	20
Schéma 11. Proposition : insertion C–H.....	21
Schéma 12. Proposition : tosylate comme précurseur de carbènes métalliques	21
Schéma 13. Cycloaddition (1+1+1) : synthèse d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques ²⁷	24
Schéma 14. Cycloaddition (2+1) utilisant l'approche carbène pour former des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques ^{28,29,30,31}	26
Schéma 15. Cycloaddition (2+1) utilisant l'approche <i>gem</i> -dinucléophile pour former des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques. ³²	27
Schéma 16. Cycloaddition (2+1) utilisant l'approche <i>gem</i> -diélectrophile pour former des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques. ³³	28
Schéma 17. Cyclisation (3+0) utilisant l'approche « cyclisation anionique » pour former des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques. ^{34,35}	29

Schéma 18. Cyclisation (3+0) utilisant les approches « cyclisation cationique » et « contraction de cycle » pour former des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques. ^{31,36}	30
Schéma 19. Dérivatisation de cyclopropènes ³⁷	31
Schéma 20. Fonctionnalisation de cyclopropanes ³⁸	32
Schéma 21. Préparation de 11 à partir du malonate de diméthyle: méthode <i>in situ</i> vs l'ylure d'iodonium isolé.	33
Schéma 22. Mécanisme proposé de la cyclopropanation utilisant un dimère de rhodium de type Rh ₂ (esp) ₂	38
Schéma 23. Cyclopropénation d'alcyne avec le Rh ₂ (esp) ₂	40
Schéma 24. Synthèse d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques énatioenrichis : approche diastéréosélective ^{48,51,54}	42
Schéma 25. Synthèse d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques énatioenrichis : approche stéréospécifique ^{55,58}	43
Schéma 26. Synthèse d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques énatioenrichis : approche utilisant des auxiliaires chiraux ^{50,53,56}	43
Schéma 27. Synthèse d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques énatioenrichis : dédoublement d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques ^{61,62}	44
Schéma 28. Synthèse d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques : approche énantiosélective ^{49,52,57,59}	46
Schéma 29. Synthèse asymétrique d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques ^{60,61}	47
Schéma 30. Synthèse énantiosélective d'esters 1-nitrocyclopropane-1-carboxylique ⁷⁰	51
Schéma 31. Interprétation du modèle proposé par Salvatella pour la cyclopropanation du styrène à partir d'EDA catalysée par le complexe Cu(I)/bisoxazolines	61
Schéma 32. Structure de l'état de transition de la cyclopropanation catalysée au Cu(I) et au Rh(II) avec des diazoacétates comme précurseurs de carbènes métalliques.	63
Schéma 33. Structures des états de transition d'une cyclopropanation impliquant un carbène métallique de malonate de Cu(I) ou de Rh(II)	64

Schéma 34. Structure des états de transition d'une cyclopropanation impliquant un carbène métallique possédant deux groupements électro-attracteurs différents à base de Cu(I) ou de Rh(II)	64
Schéma 35. Diagramme énergétique de la cyclopropanation utilisant un carbène métallique diattracteur selon le modèle précédemment proposé.....	66
Schéma 36. Diagramme énergétique de la cyclopropanation du styrène à l'aide de diazocyanocarbonyles et de l'EDA catalysée par un métal.....	68
Schéma 37. Comparaison du recouvrement orbitalaire des approches de l'alcène en fonction de l'angle	70
Schéma 38. Projection de Newman de différentes approches de l'alcène.....	72
Schéma 39. Diagramme énergétique du nouveau modèle proposé	73
Schéma 40. Différents points de vue de la séquence réactionnelle entre un le styrène et un carbène métallique diattracteur.....	79
Schéma 41. Modèle proposé pour la formation d'esters 1,1-nitrocyclopropanecarboxyliques catalysé par un complexe Cu(I)/bisoxazoline	81
Schéma 42. Diagramme énergétique du modèle proposé pour la formation d'esters 1,1-nitrocyclopropanecarboxyliques catalysé par un complexe Cu(I)/bisoxazoline	82
Schéma 43. Modèle proposé pour la formation d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques catalysé par un complexe Cu(I)/bisoxazoline.....	83
Schéma 44. Diagramme énergétique du modèle proposé pour la formation d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques catalysé par un complexe Cu(I)/bisoxazoline.....	84
Schéma 45. Réactivité et applications synthétiques des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques.....	87
Schéma 46. Cycloaddition du de l'ylure d'isoquinolinium 55 avec le cyclopropane 11	93
Schéma 47. Indices sur le mécanisme.....	94
Schéma 48. Détermination de la configuration absolue du dérivé dihydroquinoline (<i>S</i>)- 46 synthétisé à partir du cyclopropane (<i>R</i>)- 11	96
Schéma 49. Mécanisme proposé.....	97
Schéma 50. Modèle des deux approches possibles pour l'étape de cyclisation	98

Schéma 51. Utilités synthétiques de la structure allénique 60	100
Schéma 52. Synthèse formelle de l'allène naturel 75	105
Schéma 53. Mécanisme proposé.....	106
Schéma 54. Synthèse du précurseur de Horner-Wadworth-Emmons 81 ¹²²	111
Schéma 55. Dernières étapes de la synthèse du cylindrocyclophane A de Hoye ¹²²	112
Schéma 56. Synthèse du syloxyacétylène 86 ¹²¹	113
Schéma 57. Synthèse de la cyclobuténone 89 ¹²¹	113
Schéma 58. Dernières étapes de la 2 ^e génération de la synthèse du cylindrocyclophane F de Smith III ¹²¹	114
Schéma 59. Rétrosynthèse du (-)-cylindrocyclophane F.....	116
Schéma 60. Formation du cyclopropyle méthanol 94 ¹²⁸	117
Schéma 61. Formation du cyclopropylméthanol 94 racémique ¹²⁸	118
Schéma 62. Synthèse du styrène 100 ¹²⁸	119
Schéma 63. Formation du produit d'addition-1,5 102 ¹²⁸	120
Schéma 64. Synthèse du diol 104 ¹²⁸	121
Schéma 65. Séquence synthétique finale proposée.....	122
Schéma 66. Voie de synthèse du cylindrocyclophane F proposée suite aux travaux de maîtrise ¹²⁸	123
Schéma 67. Séquence synthétique finale proposée.....	125
Schéma 68. Analyse rétrosynthétique du cyclopropane A.....	128
Schéma 69. Synthèse du cyclopropane A par arylcyclopropanation.....	129
Schéma 70. Précurseurs potentiels du cyclopropane A.....	130
Schéma 71. Nouvelle synthèse du dérivé styrénique 100	131
Schéma 72. Stratégie pour augmenter le ratio diastéréomère du diol 104	132
Schéma 73. Nouvelle rétrosynthèse du cylindrocyclophane F.....	136
Schéma 74. Synthèse du dérivé styrénique 123	136
Schéma 75. Synthèse de l'ester cyclopropane-1,1-dicarboxylique 24	137
Schéma 76. Synthèse de l'ester boronique 130	138
Schéma 77. Synthèse de l'iodocyclopropane.....	139

Schéma 78. Synthèse du diol 104	141
Schéma 79. La nouvelle voie de synthèse du cylindrocyclophane F	143
Schéma 80. Synthèse du cyclopropane B	145
Schéma 81. Approches proposées pour la synthèse énantiosélective du cyclopropane 24	146
Schéma 82. Rétrosynthèse proposée du cylindrocyclophane A	147
Schéma 83. Synthèse du nostocyclophane D	148
Schéma 84. Synthèse de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués utilisant des carbénoïdes de zinc	150
Schéma 85. Tentative initiale d'arylcyclopropanation asymétrique	151
Schéma 86. Synthèse de carbénoïdes substitués par un aryle	151
Schéma 87. Exemple de la méthode de Closs ^{155e}	152
Schéma 88. Mécanisme proposé pour l'arylcyclopropanation	158
Schéma 89. Cycle catalytique de la cyclopropanation de Simmons-Smith catalysée au ZnI ₂	160
Schéma 90. Cycle catalytique de la cyclopropanation de Simmons-Smith catalysée au ZnI ₂	160
Schéma 91. Cyclopropanation de Simmons-Smith diastéréosélective catalysée au ZnI ₂ ..	162
Schéma 92. Cyclopropanation de Simmons-Smith diastéréosélective catalysée au ZnI ₂ ...	166
Schéma 93. Nouvelle approche proposée pour induire de l'énantiosélectivité	168
Schéma 94. Cyclopropanation de Simmons-Smith utilisant un acide chiral	169
Schéma 95. Cyclopropanation énantiosélective utilisant un carboxylate de zinc chiral comme précurseur de carbénoïdes	169
Schéma 96. Chapitre 2	171
Schéma 97. Chapitre 3	172
Schéma 98. Chapitre 4	173
Schéma 99. Chapitre 5	174
Schéma 100. Chapitre 6	175

Liste des abréviations

°C	degré Celsius
[o]	oxydation
$[\alpha]_D^{20}$	rotation optique à 20 °C; raie D du sodium
15-crown-5	éther couronne; CAS [33100-27-5]
Ac	acétate
acac	acétylacétone
acam	acetamide
aq.	aqueux
Aux	auxiliaire
Bn	benzyle
Box	bisoxazoline
Bz	benzoyle
c	concentration
CAM	molybdate d'ammonium et sulfate cérique
CAN	nitrate d'ammonium cérique
cat.	catalyseur
COD	1,5-cyclooctadiène
Cp	cyclopentadiényle
Cy	cyclohexyle
d	doublet
δ	déplacement chimique
DavePhos	2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-diméthylamino)biphényle
dba	<i>trans,trans</i> -dibenzylidène acétone
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCM	dichlorométhane
dd	doublet de doublet
DFT	<i>density functional theory</i>
DIBAL	diisobutylaluminium
Dioxane	1,4-dioxane
DMAP	4-(diméthylamino)pyridine
DMF	formamide de diméthyle
DMP	Periodinane de Dess-Martin (<i>Dess-Martin periodinane</i>)
DMS	sulfure de diméthyle
DMSO	sulfoxyde de diméthyle

DOSP	<i>N</i> -(dodécylbenzènesulfonyl)prolinate
dr	ratio diastéréomérique (<i>diastereomeric ratio</i>)
dt	doublet de triplets
dtbpy	4,4'-di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-dipyridyl
<i>E</i>	<i>entgegen</i>
é	électron
EDA	diazoacétate d'éthyle (<i>ethyl diazoacetate</i>)
ee	excès énantiomérique
<i>ent</i>	énantiomère (désigne l'énantiomère d'un produit)
équiv	équivalent
ESI	electrospray ionisation
esp	espino
Et	éthyle
g	gramme
GC	chromatographie en phase gazeuse haute performance
GEA	groupement électro-attracteur
Glu	glucose
h	heure
HOMO	plus haute orbitale moléculaire occupée (<i>highest occupied molecular orbital</i>)
HPLC	chromatographie en phase liquide haute performance
HRMS	spectre de masse haute résolution
Hz	hertz
i-Pr	isopropyle
IBX	acide 2-iodoxybenzoïque
imid	imidazole
Ipc	isopinocamphéyle
IR	infra rouge
IYDMM	ylure d'iodonium 7 (<i>iodonium ylide of dimethyl malonate</i>)
<i>J</i>	constante de couplage
KHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
L.A.	acide de Lewis
LAH	tétrahydruroaluminate de lithium (<i>lithium aluminum hydride</i>)
LDA	diisopropylamidure de lithium (<i>lithium diisopropylamide</i>)
LG	groupement partant (<i>leaving group</i>)
lit.	littérature

LUMO	plus basse orbitale moléculaire inoccupée (<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>)
Me	méthyle
mg	milligramme
min	minute
MIRC	fermeture de cycle initiée par addition de Michael (<i>Michael-initiated ring-closure</i>)
mL	millilitre
mmol	millimole
mol	mole
mol %	pourcentage molaire
mp	point de fusion (<i>melting point</i>)
MS	tamis moléculaire (de l'anglais : <i>molecular sieve</i>)
N	normalité de la solution
<i>n</i> -Bu	butyle normale
NaHMDS	bis(trimethylsilyl)amidure de sodium
NAQBz	ylure de <i>N</i> -benzoyliminoquinolinium
NMO	<i>N</i> -oxyde de 4-méthylmorpholine (<i>4-methylmorpholine N-oxide</i>)
NMR	nuclear magnetic resonance
oct	octanoate
pfb	perfluorobutanoate
Ph	phényle
pH	potentiel hydrogène
PhMe ₂ Box	bisoxazoline 36
Piv	pivaloyle
ppm	partie par million
psi	livre par pouce carré (<i>pound per square inch</i>)
Pybox	bis(oxazoline) de pyridine
q	quadruplet
quant.	quantitatif
<i>R</i>	<i>Rectus</i>
rac	racémique
rdt	rendement
réf.	référence
<i>R_f</i>	rapport frontal
s	singulet (singlet)
<i>S</i>	<i>Sinister</i>

Salen	<i>N,N'</i> -bis(salicylidène)éthylène diamine
SFC	chromatographie en phase super critique
S _N 2	substitution nucléophile bimoléculaire
t	triplet
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
TBAF	fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium (<i>tetra-n-butylammonium fluoride</i>)
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyle
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
temp.	température
Tf	triflyle
Th	2-thiényle
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle
TM	tamis moléculaire
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilyle
tp	température de la pièce / température ambiante
<i>t_r</i>	temps de rétention
UV	ultra violet
<i>vs</i>	<i>versus</i>
<i>Z</i>	<i>zusammen</i>
ΔG _{aa}	ΔG de l'angle d'approche
ΔG _c	ΔG de la conformation
ΔG _{ee}	ΔG de l'énantiosélectivité
ΔG _{sf}	ΔG de la sélectivité faciale
μonde	micro-onde

À mes parents

*« La croyance forte ne démontre que sa
force, et non sa véracité » – Friedrich
Nietzsche*

Remerciements

Cette thèse n'aurait pas été possible sans l'aide de plusieurs personnes que je tiens à remercier.

Premièrement, je voudrais remercier le professeur André B. Charette pour m'avoir fait confiance et m'avoir choisi dans son groupe de recherche. André m'a donné les outils essentiels à mon développement et je lui en suis très reconnaissant. En particulier, l'environnement stimulant et dynamique qu'il a mis à ma disposition m'a poussé à me surpasser et j'ai également beaucoup apprécié toute la liberté qu'il m'a laissée dans mes recherches.

Je voudrais aussi remercier Barbara Bessis pour tout le support qu'elle m'a apporté au cours de mes études graduées. Barbara est « l'héroïne de l'ombre » du groupe Charette, car bien que son travail passe parfois inaperçu, elle est un élément essentiel au bon fonctionnement du groupe. J'ai particulièrement apprécié sa grande humanité, sa compétence, son jugement et sa grande (parfois trop grande) dévotion.

Je tiens à remercier le personnel de l'Université de Montréal et en particulier le personnel du service de spectrométrie de masse, de RMN et de l'atelier mécanique qui n'économisent jamais leur temps quand il s'agit de nous rendre service. Un grand merci à Lyne Laurin pour m'avoir donné un accès humain à la bureaucratie de l'Université de Montréal. Je suis particulièrement reconnaissant des grands efforts qu'elle a faits lors du dépôt de mon mémoire de maîtrise.

Je voudrais remercier tous les collègues de laboratoires que j'ai eus au cours de mes nombreuses années dans le groupe Charette. Ils ont contribué à rendre mes études stimulantes et enrichissantes en plus de rendre les nombreuses heures de travail plaisantes. Un merci particulier à mes nombreux collaborateurs : Christian Perreault, Lucie Zimmer, David Marcoux, Pascal Cérat et Philipp Gritsch. Merci à Arnaud Voituriez pour ses nombreux conseils. Un grand merci à tous mes correcteurs de chapitres de thèse (Vincent

Lindsay, Gérald Lemonnier, Marie-Noelle Roy, Pascal Cérat et Lucie Zimmer) mais également à tous ceux qui ont relu mes publications, demandes de bourses, etc. Je pense en particulier à James Mousseau et à Jean-Nicolas Desrosiers.

Je voudrais aussi remercier tous mes amis pour leur soutien et leur compréhension au cours de ces années de sacrifices personnels. Merci à mes parents qui ont toujours cru en moi et qui m'ont donné tous les moyens nécessaires pour atteindre mes objectifs. Cette thèse est un hommage à mes parents.

Finalement je voudrais remercier Lucie pour tout son soutien. Elle a su me remettre sur le droit chemin lorsque je tendais à m'égarer dans mes projets et elle a su me motiver pour en achever plusieurs. Sans elle, ma thèse ne serait pas ce qu'elle est. Elle a su m'inspirer par son travail, sa discipline et son éthique de travail, mais avant tout, merci d'avoir été là pour moi. Merci d'être la meilleure chérie.

Chapitre 1 : Introduction

Les cyclopropanes intéressent les chimistes depuis bien des années.¹ En effet, la remarquable stabilité de ces composés jumelée à la grande tension de cycle qui leur est associée fascine. Afin d'expliquer la viabilité de ces composés, il a été proposé que la tension de cycle est minimisée par la nature « banane » des liens, expliquant ainsi également leur réactivité très particulière pour un cycloalcane.

Les dérivés cyclopropaniques sont des molécules de grand intérêt du point de vue de la chimie médicinale, puisqu'on les retrouve dans de nombreux produits naturels et molécules biologiquement actives.^{1,2,3} Une grande variété de cyclopropanes ont par ailleurs été synthétisés afin d'étudier les modes d'interactions de ces dérivés, particulièrement pour l'inhibition d'enzymes.⁴ Ainsi, plusieurs synthèses de molécules complexes possédant des unités cyclopropaniques ont été rapportées, notamment le curacine A,⁵ le néohalicholactone⁶ et le FR-900848 (Figure 1).⁷

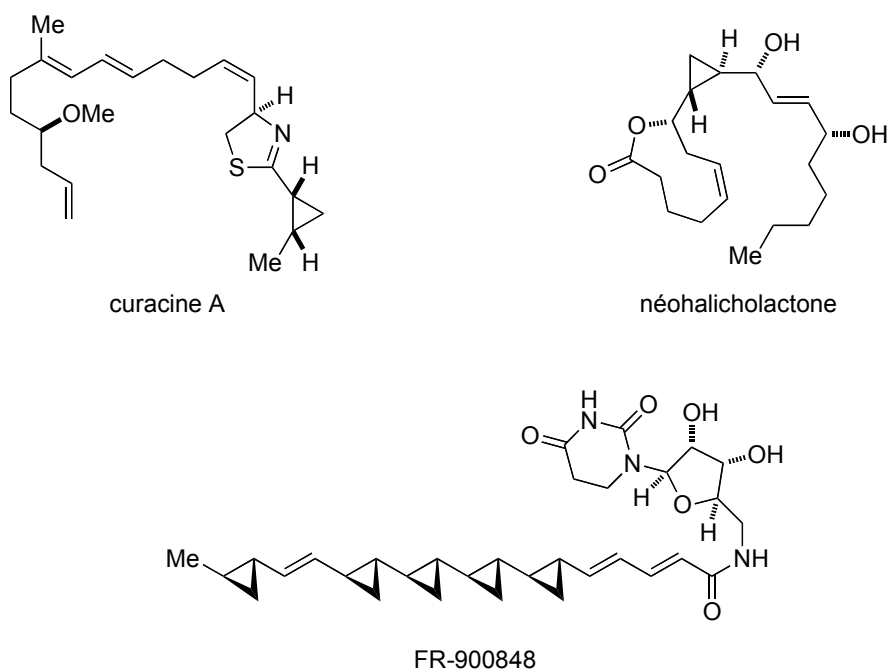


Figure 1. Molécules complexes possédant des unités cyclopropaniques

L'intérêt des cyclopropanes ne réside pas seulement comme unité structurale dans une molécule cible, mais aussi dans leur utilisation comme intermédiaires synthétiques.⁸ En effet, la réactivité unique de ces cycloalcanes a été exploitée abondamment pour préparer une multitude de structures chirales complexes. Cette stratégie a entre autres été utilisée pour la synthèse de plusieurs molécules naturelles comme le taxusine,⁹ le spirotryprostatine B¹⁰ et le nakadomarine A (Figure 2).¹¹

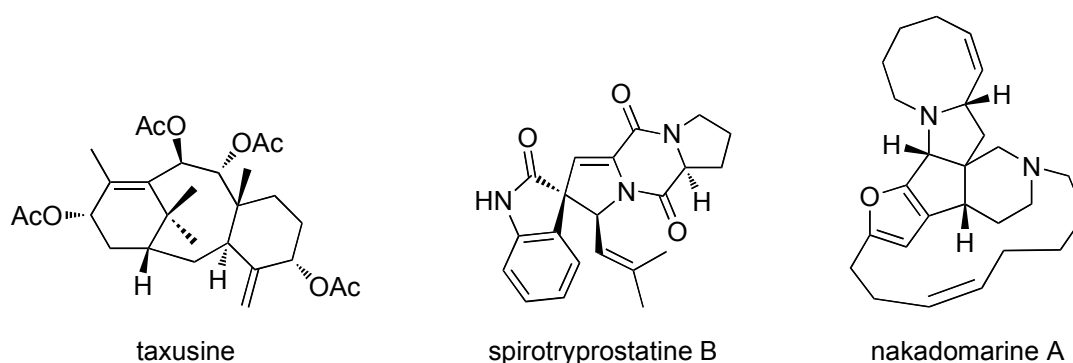


Figure 2. Molécules naturelles synthétisées à partir de cyclopropanes

Par conséquent, le développement de nouvelles méthodes de synthèse de cyclopropanes ainsi que leur valorisation dans le développement de nouvelles réactions, en particulier celles permettant l'introduction et/ou le contrôle de centres stéréogéniques, est d'un grand intérêt.

1.1 But de la thèse

L'objectif général de mes travaux de maîtrise et de doctorat a été de valoriser l'utilisation des dérivés cyclopropanique en synthèse. Nous avons donc envisagé

d'accomplir la synthèse d'une molécule complexe possédant plusieurs centres chiraux et dont ceux-ci proviendraient uniquement de la chimie des dérivés cyclopropaniques. Le cylindrocyclophane F nous a semblé très attrayant pour atteindre cet objectif (**Figure 3**). Nous avons donc entrepris la synthèse de cette molécule.

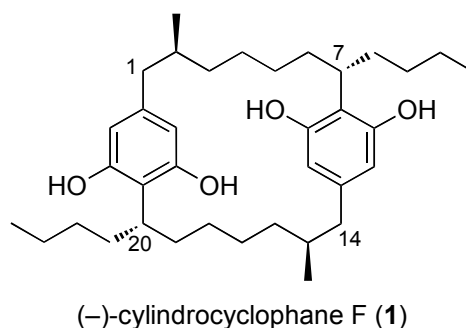


Figure 3. Le cylindrocyclophane F

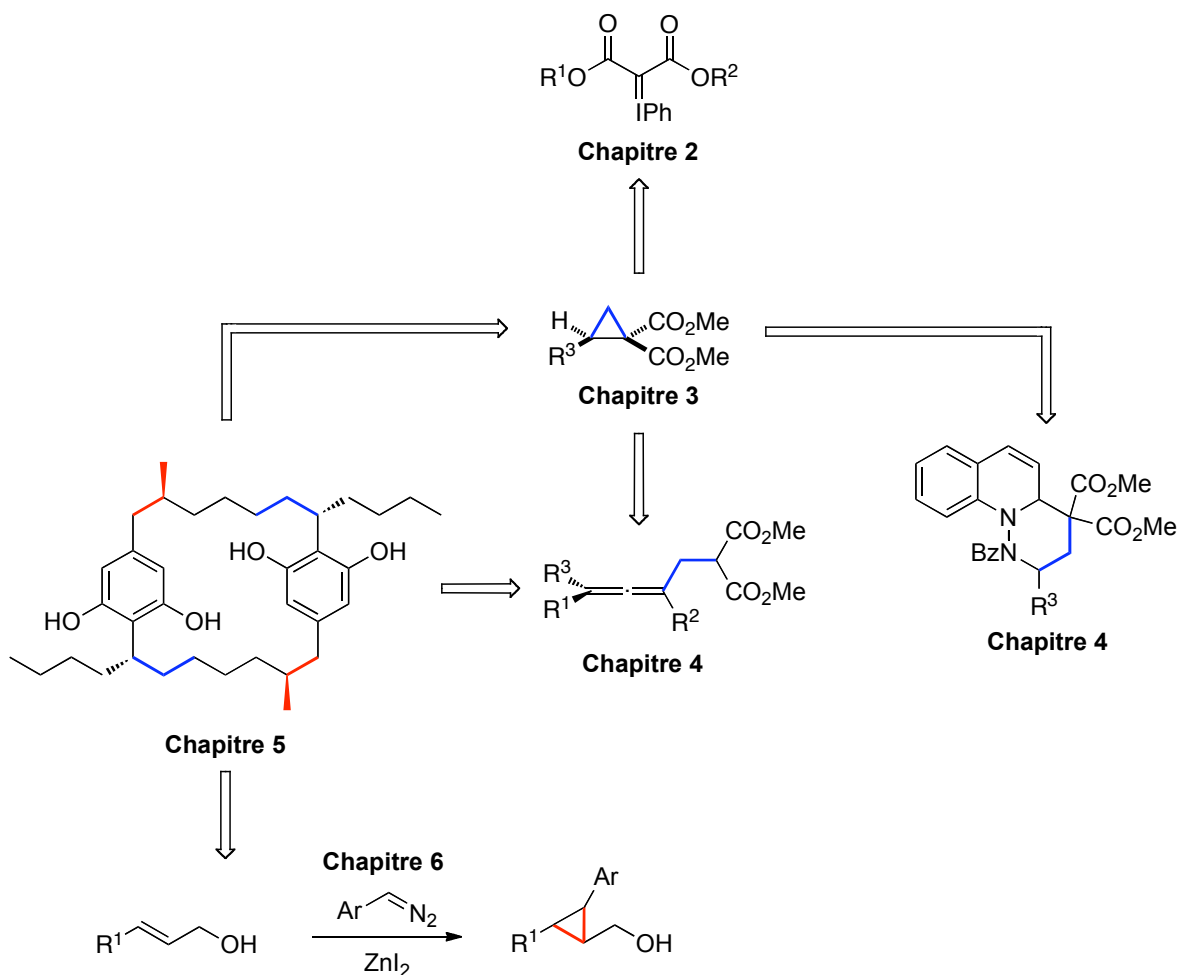
Cependant, lors de mes travaux de maîtrise, nous avons constaté que les méthodes existantes ne nous permettaient pas d'obtenir efficacement les cyclopropanes désirés (Chapitre 5). Par conséquent, lors de mes travaux de doctorat, nous avons entrepris le développement de nouvelles méthodologies de cyclopropanation. Ces études, ouvrant la porte sur de nouvelles possibilités, nous ont amenés à découvrir de nouvelles méthodologies qui, dans certain cas, n'avaient aucun lien avec la synthèse du cylindrocyclophane F. Ainsi, la synthèse totale est devenue un objectif secondaire. Pour cette raison, cette thèse est présentée en mettant l'emphase sur les méthodologies développées et non la synthèse du cylindrocyclophane F. Il n'en reste pas moins que les liens entre tous ces projets découlent de l'étude synthétique du cylindrocyclophane F.

1.2 Historique des découvertes

Afin de bien mettre en contexte les différents projets présentés dans cette thèse, il est intéressant de connaître l'historique de ceux-ci (**Schéma 1**). Comme mentionné ci-haut,

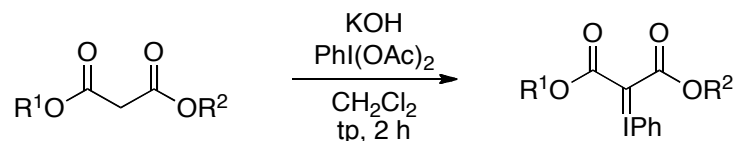
nous avons débuté nos recherches en tentant de synthétiser le cylindrocyclophane F. Après avoir synthétisé plusieurs dérivés cyclopropaniques qui auraient pu agir comme précurseurs adéquats pour introduire le centre chiral lié au butyle (carbones 7 et 20, **Figure 3**), nous avons déterminé que le candidat idéal était un ester cyclopropane-1,1-dicarboxylique (Chapitre 5). Cependant, aucune méthode rapportée pour sa synthèse donnait des énantiosélectivités élevées. Nous avons donc entrepris le développement d'une nouvelle méthode asymétrique pour synthétiser ces produits (Chapitre 3). La réaction qui en a résulté nécessitait l'utilisation d'ylures d'iodonium de malonates. Cependant, les méthodes connues pour obtenir ces ylures donnaient soit des rendements non reproductibles soit ne fournissaient pas le produit. En étudiant la formation de ces ylures, nous avons réussi à développer une méthode efficace et générale pour la synthèse des ylures d'iodonium de malonates (Chapitre 2). Ainsi, en facilitant l'accès à ces précurseurs, nous avons facilité aussi l'accès aux esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques racémiques (Chapitre 3). Ayant ceux-ci en main, nous nous sommes intéressés à leur utilisation comme substrats de départ dans quelques réactions. Nous avons donc étudié la réaction de cycloaddition entre un ester cyclopropane-1,1-dicarboxylique et un imine d'azométhine aromatique (Chapitre 4). De plus, nous avons démontré que des allènes énantioenrichis polysubstitués pouvaient être obtenus à partir de dérivés alcynylcyclopropaniques (Chapitre 4). En effet, les ester 2-alcynylcyclopropane-1,1-dicarboxyliques en présence de cuprates génèrent le produit d'addition-1,7 soit l'allène. Toutefois, initialement nous espérions obtenir le produit d'addition-1,5, ce qui nous aurait permis d'obtenir le centre chiral lié au butyle du cylindrocyclophane F. Finalement, dans le but d'optimiser la cyclopropanation menant au centre chiral lié au méthyle, nous avons développé une nouvelle méthode énantiosélective d'arylcyclopropanation utilisant des carbénoïdes de zinc générés à partir de réactifs diazoïques (Chapitre 6).

Schéma 1. Résumé schématique de la thèse



Pour que la lecture de cette thèse soit plus compréhensible, nous présenterons ces projets dans un ordre différent. Nous discuterons premièrement de la synthèse d'ylures d'iodonium dérivés de malonates, deuxièmement de la synthèse d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques, troisièmement des applications synthétiques des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques, quatrièmement de l'étude synthétique du cylindrocyclophane F et finalement de la synthèse asymétrique de cyclopropanes 1,2,3-substitués à partir de carbénoïdes de zinc.

Chapitre 2 : Synthèse d'ylures d'iodonium dérivés de malonates

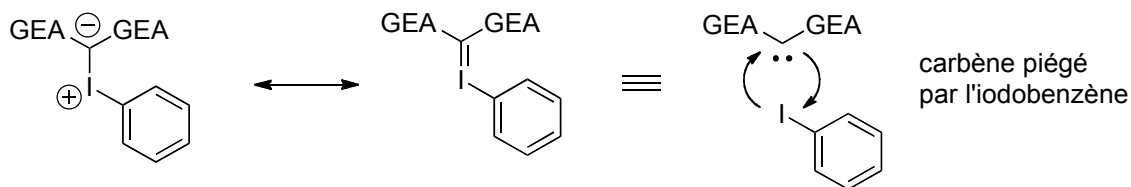


2.1 Introduction

2.1.1 Les ylures d'iodonium

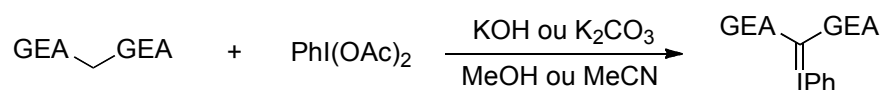
Les ylures d'iodonium se caractérisent comme étant des molécules neutres composées d'un atome d'iode lié à un atome de carbone lequel possède une charge négative et l'iode, une charge positive (**Schéma 2**). Ces molécules sont généralement représentées par un iode faisant un lien double avec un carbone. Dans la majorité des cas, l'iode hypervalent est aussi lié à un groupement aryle, ce qui stabilise ces composés. De plus, pour que ces ylures soient stables, le carbone possédant la charge négative est nécessairement aussi lié à un ou deux groupements électro-attracteurs. Par conséquent, tous les ylures d'iodonium ayant pu être isolés à ce jour possèdent deux groupements électro-attracteurs.^{12,13} Il y a donc une corrélation entre le pK_a du précurseur et la stabilité de l'ylure d'iodonium correspondant. Cependant, leur stabilité est régie par d'autres facteurs de sorte qu'il est difficile de prédire lesquels sont stables et encore plus difficile d'en expliquer la cause (section 2.2).

Schéma 2. Différentes représentations des ylures d'iodonium explicitant leurs réactivités



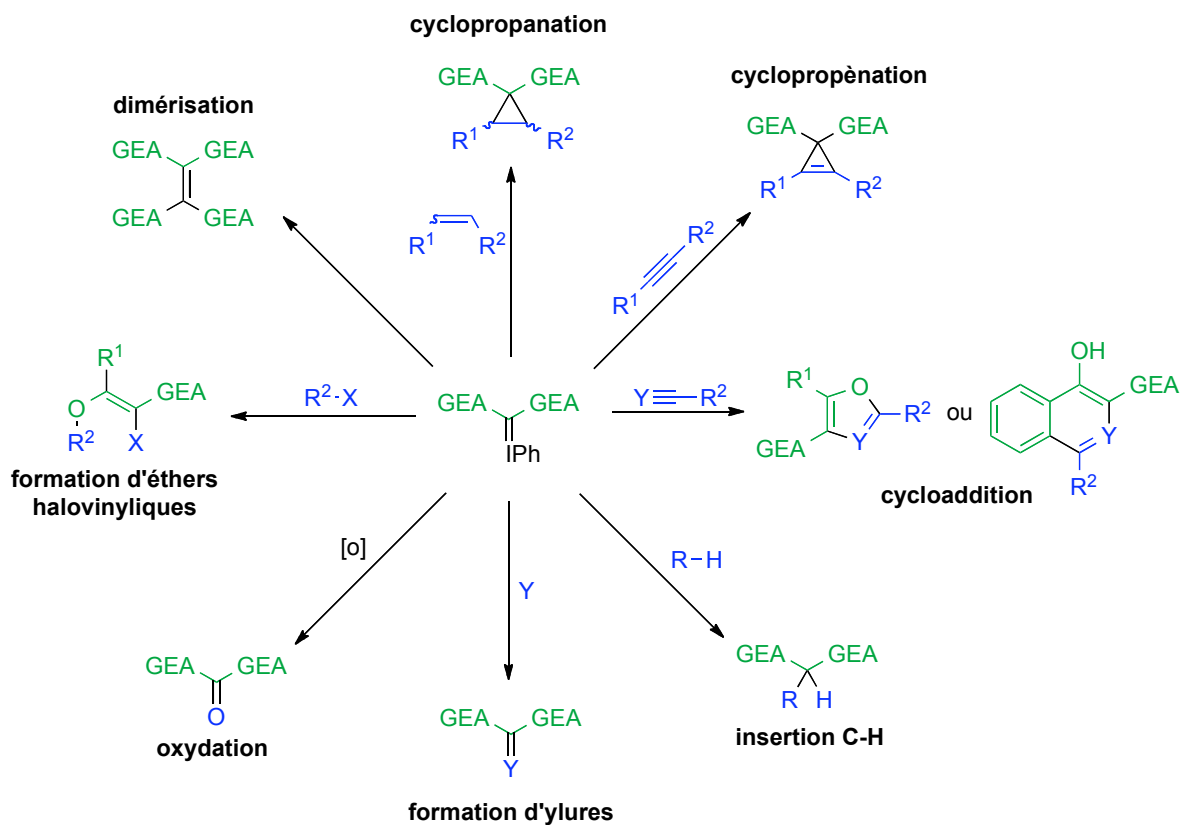
La première synthèse d'un ylure d'iodonium a été rapportée par le groupe de Neiland en 1957¹⁴ et depuis, un grand nombre de ces composés ont fait leur apparition.^{12,13} De façon générale, les ylures d'iodonium sont synthétisés à partir du diacétate d'iodosobenzène dans un solvant polaire (MeOH, MeCN) et en présence d'une base (KOH, Na₂CO₃) (**Schéma 3**).¹⁵

Schéma 3. Synthèse d'ylures d'iodonium



La réactivité des ylures d'iodonium peut s'expliquer en considérant ceux-ci comme des carbènes piégés par de l'iodobenzène (**Schéma 2**). Il n'est donc pas surprenant de constater que les principales applications de ces composés proviennent de la chimie des carbènes métalliques. Les ylures d'iodonium ont été utilisés dans une multitude de réactions telles que des réactions de cyclopropanation, de cyclopropénation, de cycloaddition, d'insertion C-H, de formation d'ylures, d'oxydation, de formation d'éthers halovinyliques ou de dimérisation (**Schéma 4**).^{12,13} La réactivité de ces composés est donc très similaire à celle des composés diazoïques correspondants.

Schéma 4. Réactivité des ylures d'iodonium



2.1.2 Cyclopropanation

Les cyclopropanes possédant deux groupement géminaux électro-attracteurs représentent une importante classe de molécules agissant comme électrophiles ou pouvant être impliqués dans des réactions de cycloaddition (Chapitre 4). L'approche la plus directe et convergente pour accéder à ces cyclopropanes demeure la réaction impliquant des oléfines avec des carbènes métalliques, lesquels proviennent de la décomposition de composés diazoïques ou d'ylures d'iodonium (**Schéma 5**).^{16,17} Dans le cas de la synthèse des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques, la décomposition de diazomalonates est bien connue et a démontré son efficacité (chapitre 3).¹⁸ Cependant, les diazomalonates

démontrent une faible réactivité et, à température ambiante, seuls les catalyseurs à base de rhodium peuvent être utilisés pour leur décomposition en carbènes de rhodium.^{17e}

Schéma 5. Synthèse d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques

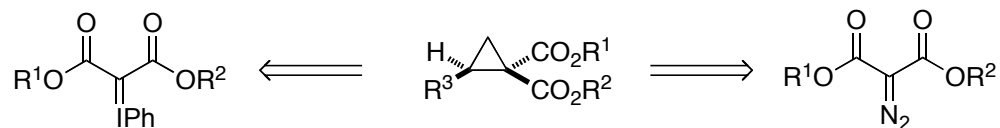


Tableau 1. L'utilisation d'ylures d'iodonium en cyclopropanation intermoléculaire.

entrée	X	Y	ylure d'iodonium	réf.
1	SO ₂ Ph	SO ₂ Ph	isolé	17a,j
2	CO ₂ Me	CO ₂ Me	isolé et <i>in situ</i>	17b,c,d,e,f,g,j,k,l,m,p,r
3			isolé et <i>in situ</i>	17g,h,j,k,l,m,p,r
4	NO ₂	CO ₂ Me	<i>in situ</i>	17i,n
5	NO ₂	COR	<i>in situ</i>	17i,o
6	CN	COR	<i>in situ</i>	17o
7	NO ₂	H	<i>in situ</i>	17q

Schéma 6. L'utilisation d'ylures d'iodonium de dérivés cétoniques en cyclopropanation intramoléculaire.^{17a,b,j}

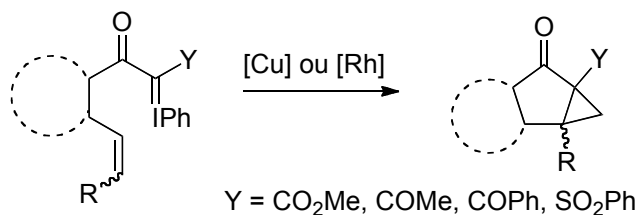
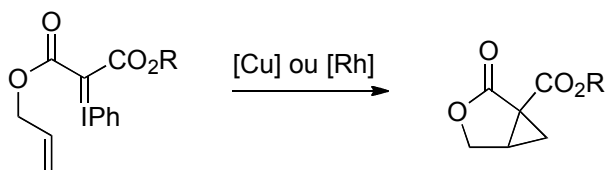
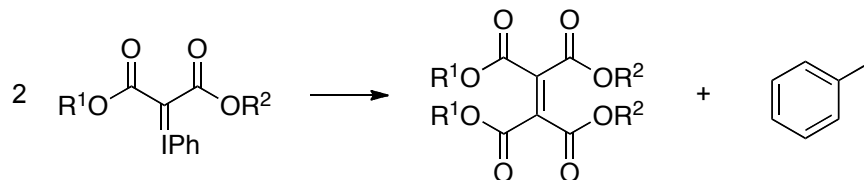


Schéma 7. L'utilisation d'ylures d'iodonium de malonates en cyclopropanation intramoléculaire.^{17e}

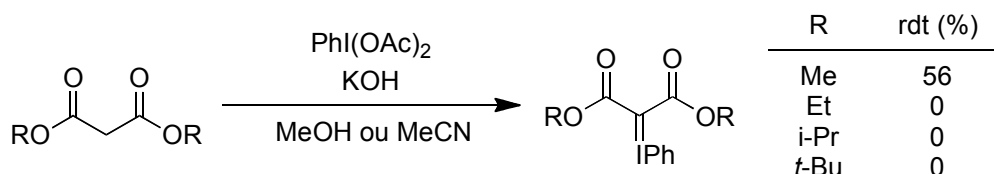


Récemment l'utilisation d'ylures d'iodonium en cyclopropanation a démontré une intéressante réactivité complémentaire aux composés diazoïques. En effet, ceux-ci ont pu être utilisés efficacement en cyclopropanation intermoléculaire (**Tableau 1**) et intramoléculaire (**Schéma 6** et **Schéma 7**).¹⁷ De plus, la plus grande réactivité des ylures d'iodonium comparée à celle des composés diazoïques a permis la cyclopropanation dans des conditions plus douces, menant au développement de méthodes donnant des énantiosélectivités élevées.¹⁹ Cette stratégie a aussi été utilisée dans notre groupe pour la synthèse d'esters 1-nitrocyclopropane-1-carboxyliques.¹⁷ⁿ Cependant, le défi principal associé aux ylures d'iodonium de malonate est leur faible stabilité. En effet, ceux-ci se dégradent rapidement en solution pour générer de l'iodobenzène et le dimère de malonate correspondant (**Schéma 8**).

Schéma 8. Réaction de dégradation des ylures d'iodonium de malonates

Conséquemment, très peu de ces composés ont été isolés. Pour surmonter ce problème, la génération *in situ* d'ylures d'iodonium a été utilisée. Bien que cette approche puisse être une alternative efficace, une plus grande quantité de catalyseur et des rendements plus bas ont été observés dans des réactions de cyclopropanation utilisant le diméthyle malonate (section 3.2.2). Les conditions basiques oxydantes nécessaires pour générer l'ylure *in situ* sont exigeantes et parfois non compatibles avec le catalyseur de cyclopropanation. Par conséquent, dans plusieurs réactions où l'ylure a été utilisé avec succès, celui-ci avait été préformé et isolé.^{13,17a,f}

Lors de nos efforts pour développer une réaction de cyclopropanation énantiosélective pour former des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques catalysée au cuivre, nous avons constaté que l'utilisation d'ylures d'iodonium préformés était nécessaire pour obtenir de bonnes conversions (section 3.3.2). Cependant, lorsque nous avons tenté de synthétiser les ylures d'iodonium de malonates de diéthyle, de diisopropyle et de di-*tert*-butyle en utilisant les conditions standards, aucun produit n'a été obtenu (**Schéma 9**).^{15,17}

Schéma 9. Tentatives de synthèse des ylures d'iodonium d'ester de malonate en utilisant les conditions rapportées précédemment.^{15,17}

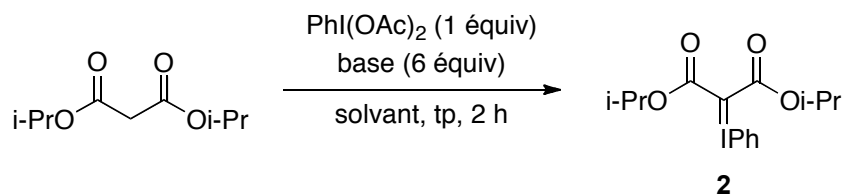
Le développement d'une méthode générale pour accéder aux ylures d'iodonium de malonates était donc nécessaire afin d'avoir accès à ces composés.^{20,21,22}

2.2 Résultats et discussions

Nous avons décidé d'optimiser les conditions réactionnelles en utilisant le malonate de diisopropyle, car celui-ci est peu dispendieux et représente un certain défi au niveau de l'encombrement stérique en comparaison avec les autres malonates. En se basant sur les précédents de la littérature,^{17e} les premières conditions qui ont été testées sont le traitement du malonate de diisopropyle avec l'iodosobenzène de diacétate et du KOH dans l'acétonitrile (**Tableau 2**, entrée 1). Malheureusement, le produit désiré n'a pas pu être isolé. Cependant, ce dernier semblait s'être formé, car les produits de départ étaient consommés et le mélange réactionnel devenait jaune, soit la couleur caractéristique de ces composés en solution. Étant donné que cette couleur disparaissait au cours de la concentration du mélange réactionnel sous pression réduite à une température relativement élevée (>40 °C), nous avons envisagé que la décomposition de l'ylure se produisait lors de cette étape. Heureusement, le changement du solvant pour le dichlorométhane a mené à l'isolement du produit désiré, toutefois avec un rendement modeste (entrée 2). Nous avons aussi observé que l'ylure se décomposait en présence d'eau. Par conséquent, nous avons prédit que des rendements supérieurs pourraient être obtenus si le traitement aqueux était omis. En effet, la filtration du mélange réactionnel sur coton pour enlever les sous-produits salins suivie de la concentration du filtrat a permis l'obtention de l'ylure désiré dans un rendement de 54% (entrée 3). La quantité de malonate a été optimisée et des rendements reproductibles ont été obtenus en utilisant 1,2 équivalents (entrée 4).

En collaboration avec David Marcoux, plusieurs solvants ont été testés dans la réaction, mais peu se sont montrés compatibles avec les conditions réactionnelles (entrées 5-7). Le dichlorométhane est demeuré le choix optimal, car les sels formés pendant la réaction précipitent efficacement et le solvant est facile à enlever sous pression réduite à faible température, facilitant l'isolement de l'ylure. En effet, la concentration à plus haute

température donne des rendements significativement moins élevés. Différentes bases ont aussi été testées. Lorsque le *t*-BuOK, le Al₂O₃ ou le K₂CO₃ ont été utilisés, des rendements <20% ont été obtenus. Fait surprenant, le MgO qui est connu pour augmenter le rendement des réactions de cyclopropanation où l'ylure d'iodonium du malonate de diméthyle est généré *in situ*,^{17k} n'a conduit qu'à 7% de rendement (entrée 9). L'utilisation du NaOH comme base (entrée 8) ou l'iodosobenzène comme oxydant (entrée 10) n'a pas amélioré le rendement. En optimisant la température, il a été démontré que des rendements similaires sont obtenus si la réaction est conduite à 0 °C (entrée 11). Finalement, 2 h s'est avérée être la durée optimale.

Tableau 2. Optimisation de la synthèse d'ylure d'iodonium du malonate de diisopropyle

entr\u00e9e	base	solvant	diisopropyl malonate (\u00e9quiv)	rdt (%) ^{a,b}	traitement ^c
1	KOH	MeCN	1.0	0	A
2	KOH	CH ₂ Cl ₂	1.0	40	A
3	KOH	CH ₂ Cl ₂	1.0	54	B
4	KOH	CH ₂ Cl ₂	1.2	76 ^d	B
5	KOH	MeCN	1.2	64	B
6	KOH	Et ₂ O	1.2	35	B
7	KOH	hexane	1.2	37	B
8	NaOH	CH ₂ Cl ₂	1.2	55	B
9	MgO	CH ₂ Cl ₂	1.2	7 ^d	B
10 ^e	KOH	CH ₂ Cl ₂	1.2	63	B
11 ^f	KOH	CH ₂ Cl ₂	1.2	72	B

^a Moyenne de deux exp\u00e9riences. ^b Les rendements ont \u00e9t\u00e9 d\u00e9termin\u00e9 par RMN ¹H \u00e0 l'aide d'un standard interne, sauf sp\u00e9cification contraire. ^c Traitement A : ajouter de l'eau et extraire dans le CH₂Cl₂. Traitement B : filtration sur coton. ^d Rendement isol\u00e9. ^e Le PhI=O a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9 au lieu du PhI(OAc)₂. ^f Effectu\u00e9 \u00e0 0 \u00b0C.

Bien que l'ylure brut soit contamin\u00e9 avec une faible quantit\u00e9 d'iodobenz\u00e8ne et du dim\u00e8re de malonate, il peut \u00eatre utilis\u00e9 directement²³ et peut \u00eatre gard\u00e9 \u00e0 -20 \u00b0C pendant une semaine sans d\u00e9composition significative. Cependant, une importante d\u00e9composition a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e apr\u00e8s 1 h \u00e0 la temp\u00e9rature de la pi\u00e8ce.

Les conditions optimis\u00e9es ont \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9es pour synth\u00e9tiser les ylures d'iodonium d\u00e9riv\u00e9s d'autres esters de malonate. La m\u00e9thode s'est montr\u00e9e efficace, fournissant les

ylures désirés avec des rendements modérés à bons (**Tableau 3**). Les ylures, à l'exception de ceux dérivés du malonate de dibenzyle, ont été obtenus sous forme de solide amorphe blanc après précipitation ou trituration.²⁴ À l'inverse du produit dérivé du malonate de diisopropyle, ces ylures se décomposent lentement à la température pièce et ils peuvent être conservés pendant plusieurs semaines à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. L'ylure d'iodonium de l'acide de Meldrum est une exception puisqu'il est stable à la température de la pièce pour plusieurs semaines. Étonnamment, un rendement modeste de 25% a été obtenu avec le malonate de diméthyle (entrée 6).²⁵ Comme l'ylure **7** précipite partiellement dans les conditions réactionnelles optimisées, il a été envisagé de préparer ce réactif en isolant le produit par filtration plutôt que par concentration du filtrat. L'addition d'eau au mélange réactionnel pour dissoudre les sous-produits salins suivie par la filtration du produit précipité a mené avec satisfaction à l'ylure d'iodonium désiré avec 40% de rendement (**Tableau 4**, entrée 1). Une optimisation subséquente de la base, de la température réactionnelle et du solvant a mené à l'utilisation du KOH et de l'acétonitrile à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Sous ces conditions, un rendement satisfaisant de 78% de l'ylure d'iodonium **7** a été obtenu (**Tableau 4**, entrée 5). Un rendement similaire a été observé quand la réaction a été menée sur une échelle de 60 mmol.²¹

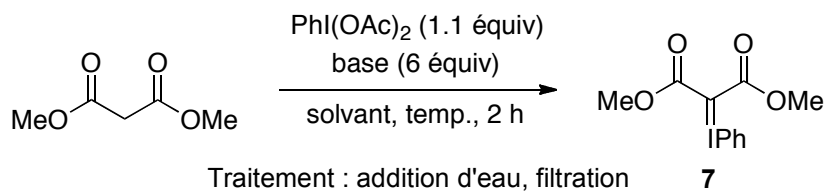
Tableau 3. Synthèse d'ylures d'iodonium d'esters de malonates

$$\text{R}^1\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^2 \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{tp}, 2 \text{ h}]{\text{PhI}(\text{OAc})_2 (1 \text{ \u00e9quiv}), \text{KOH} (6 \text{ \u00e9quiv})} \text{R}^1\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{I})(\text{Ph})-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^2$$

2-8

entr\u00e9e	R ¹	R ²	produit	rdt (%) ^a
1	i-Pr	i-Pr	2	76
2	Et	Et	3	38
3	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	4	75
4	Bn	Bn	5	53 ^b
5	Et	<i>t</i> -Bu	6	73
6	Me	Me	7	25 ^c
7			8	70

^a Rendement isol\u00e9. ^b D\u00e9termin\u00e9 par RMN ¹H. ^c Le produit \u00e9tait partiellement soluble dans le CH₂Cl₂.

Tableau 4. Optimisation de la synthèse de l'ylure d'iodonium du malonate de diméthyle

entrée	base	solvant	temp.	rdt (%) ^a
1	KOH	CH ₂ Cl ₂	rt	40
2	KOH	MeOH	rt	0
3	KOH	Et ₂ O	rt	67
4	KOH	MeCN	rt	75
5	KOH	MeCN	0 °C	78
6	NaOH	MeCN	rt	56
7 ^b	KOH	MeCN	rt	68
8 ^{b,c}	KOH	MeCN	rt	58
9 ^d	KOH	MeCN	rt	54

^a Rendement isolé (moyenne de deux expériences). ^b 1.0 équiv de PhI(OAc)₂ a été utilisé. ^c 2.0 équiv de malonate ont été utilisés. ^d Le PhI=O a été utilisé à la place du PhI(OAc)₂.

Ayant en main deux nouvelles conditions réactionnelles pour la synthèse d'ylures d'iodonium, nous avons voulu étudier la portée de celles-ci avec des substrats autres que des malonates (**Tableau 5**). Les méthodes ont donc été testées sur des molécules ayant des *p*K_a similaires. Bien que sans surprise l'acétate d'éthyle s'est montré complètement inerte dans ces conditions (entrée 1), le nitrométhane a semblé générer de l'ylure, mais il a été impossible de l'isoler (entrée 2). Dans les cas du nitroester et du cyanoester, nous avons

réussi à observer l'ylure par RMN ^1H du mélange réactionnel brut. Cependant, les rendements étaient inférieurs à 10% (entrées 3 et 4) et toutes les tentatives menées pour les isoler se sont avérées sans succès. Le phosphonoester et l'amidoester, quant à eux, n'ont généré aucune trace d'ylure (entrées 5 et 6). De meilleurs résultats ont été obtenus avec le cétoester et le sulphonoester, donnant des rendements de 27% et 48% respectivement (entrées 7 et 8). Malheureusement, il a été impossible d'obtenir les ylures correspondants purs. L'utilisation de l'acétonitrile comme solvant (**Tableau 4**) n'a guère donné de meilleurs résultats. En effet, à l'exception de l'isolement de l'ylure d'iodonium du malonate de diméthyle, l'utilisation de l'acétonitrile s'est avérée complètement inefficace dans tous les autres cas.

Tableau 5. Étude de la portée de la méthode de synthèse des ylures d'iodonium

$$\text{Y}-\text{C}=\text{C}-\text{Z} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{tp}, 2 \text{ h}]{\text{PhI(OAc)}_2 (1 \text{ équiv}), \text{KOH} (6 \text{ équiv})} \text{Y}-\text{C}=\text{C}(\text{I}^+\text{Ph})-\text{Z}$$

entrée	Y	Z	rdt (%) ^a
1	CO ₂ Et	H	0 ^b
2	NO ₂	H	0 ^c
3	NO ₂	CO ₂ Me	<10 ^c
4	CN	CO ₂ Et	<10 ^c
5	PO(OMe) ₂	CO ₂ Me	0 ^c
6	CON(Me) ₂	CO ₂ Me	0 ^c
7	CH ₃ CO	CO ₂ Me	27 ^c
8	SO ₂ Ph	CO ₂ Me	48 ^c

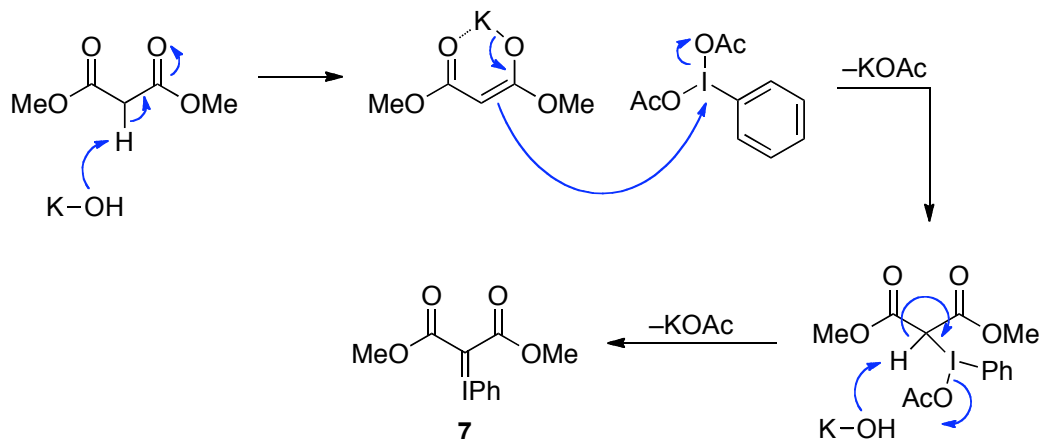
^a Déterminé par RMN ^1H . ^b Le produit de départ n'est pas consommé. ^c Le produit de départ est consommé.

Puisque les ylures d'iodonium ont une réactivité similaire aux dérivés diazoïques, nous nous sommes intéressés à la stabilité relative de ces composés. Les analyses de calorimétrie par balayage différentiel [*Differential Scanning Calorimetry* (DSC)] ont indiqué que l'ylure d'iodonium dérivé du malonate de diméthyle est plus sûr que le diazomalonate correspondant.²⁶ Bien que celui-ci se dégrade à une plus basse température, l'énergie relâchée lors de la dégradation est significativement plus basse.²⁶ De plus, lorsque l'ylure d'iodonium se dégrade, celui-ci n'explose pas, mais fait simplement se liquéfier. Un autre avantage est que, contrairement au diazomalonate de diméthyle, sa synthèse ne nécessite pas l'utilisation d'azotures activés, lesquels sont aussi connus pour être explosifs.^{1b,e,f} Globalement, l'ylure d'iodonium du diméthyle malonate est une alternative plus sûre que les composés diazoïques correspondants.

2.3 Mécanisme

Le mécanisme réactionnel proposé pour la formation d'ylures d'iodonium d'esters de malonates commence par la déprotonation du malonate pour former un sel de potassium. Par la suite celui-ci peut faire une attaque nucléophile sur l'iode de l'iodosobenzène de diacétate pour éjecter de l'acétate de potassium et former le lien C-I. Une autre molécule d'hydroxyde de potassium peut ensuite déprotoner à nouveau le malonate pour former le deuxième lien C-I, éjecter une autre molécule d'acétate de potassium et ainsi former l'ylure d'iodonium.

Schéma 10. Mécanisme proposé pour la synthèse de l'ylure **7**



2.4 Conclusions

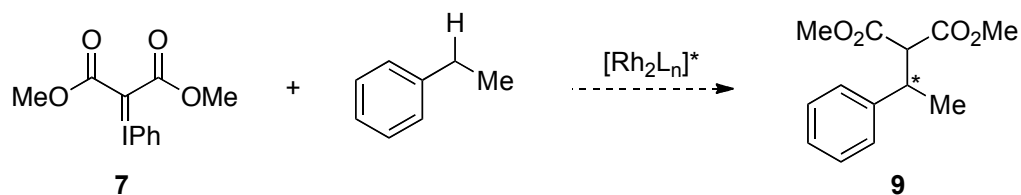
Il est important de noter qu'un accès facile aux ylures d'iodonium d'esters de malonate permet de simplifier la préparation des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques et d'améliorer les rendements globaux à partir des esters de malonates. De plus, l'ylure d'iodonium du malonate de diméthyle ayant été utilisé dans des réactions de cyclopropénation, de cycloaddition, d'insertion C-H et de formation d'ylures, les produits de ces réactions deviennent eux aussi plus facilement accessibles. D'ailleurs, il est probable que la facilité de préparation de ces ylures permette à de nouvelles méthodologies les utilisant de voir le jour.

En conclusion, dans ce chapitre nous avons montré le développement d'une méthode générale pour la synthèse d'ylures d'iodonium dérivés d'ester de malonates en plus de l'amélioration de la synthèse de l'ylure d'iodonium du malonate de diméthyle. Cette dernière permet l'obtention du produit par une simple filtration du mélange réactionnel. Le chapitre 3 traitera de l'utilisation de ces ylures pour la synthèse d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques.

2.5 Travaux futurs

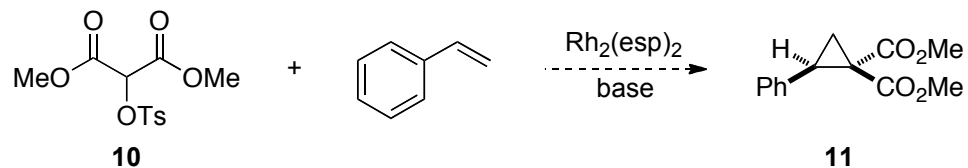
Ayant un accès facile à l'ylure d'iodonium **7** sur grande échelle, celui-ci pourrait être utilisé pour développer de nouvelles méthodologies. Une voie prometteuse est l'insertion dans un C–H via un carbène métallique. En effet, on peut penser qu'en traitant l'éthylbenzène en présence de l'ylure d'iodonium **7** et d'un catalyseur de rhodium chiral on puisse synthétiser des dérivés chiraux de type **9**. Ce type de chimie pourrait aussi être utilisée pour effectuer l'insertion de malonate dans des liens O–H, N–H, Si–H, etc.

Schéma 11. Proposition : insertion C–H

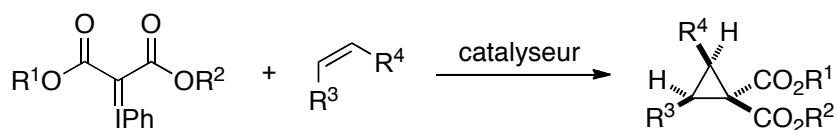


Une autre avenue intéressante serait de trouver d'autres précurseurs aux carbènes métalliques de malonates. Entre autre, l'utilisation d'un malonate substitué par un tosylate en présence d'un alcène pourrait fournir le cyclopropane correspondant lorsque traité avec une base et un catalyseur de rhodium.

Schéma 12. Proposition : tosylate comme précurseur de carbènes métalliques



Chapitre 3 : Synthèse d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques à partir d'ylures d'iodonium de malonates



3.1 Introduction

Les dérivés cyclopropaniques possédant deux groupements géminaux électro-attracteurs représentent une importante classe de molécules agissant comme électrophiles ou pouvant être impliquées dans des réactions de cycloadditions (chapitre 4). Parmi ceux-ci, les esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques ont attirés considérablement d'attention et sont en quelque sorte les porte-étendards de cette chimie. Ceci est dû en partie à la grande polyvalence du groupement ester, la facilité d'accès à ces molécules sous forme racémique et au fait que le carbone lié aux deux esters n'est pas stéréogène. Il existe plusieurs méthodes pour synthétiser ces importants dérivés cyclopropaniques. Dans ce chapitre, nous présenterons nos travaux sur l'utilisation d'ylures d'iodonium de malonates pour la synthèse d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques. Ces travaux se divisent selon deux classes : (1) la synthèse d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques racémiques et (2) la synthèse énantiosélective d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques.

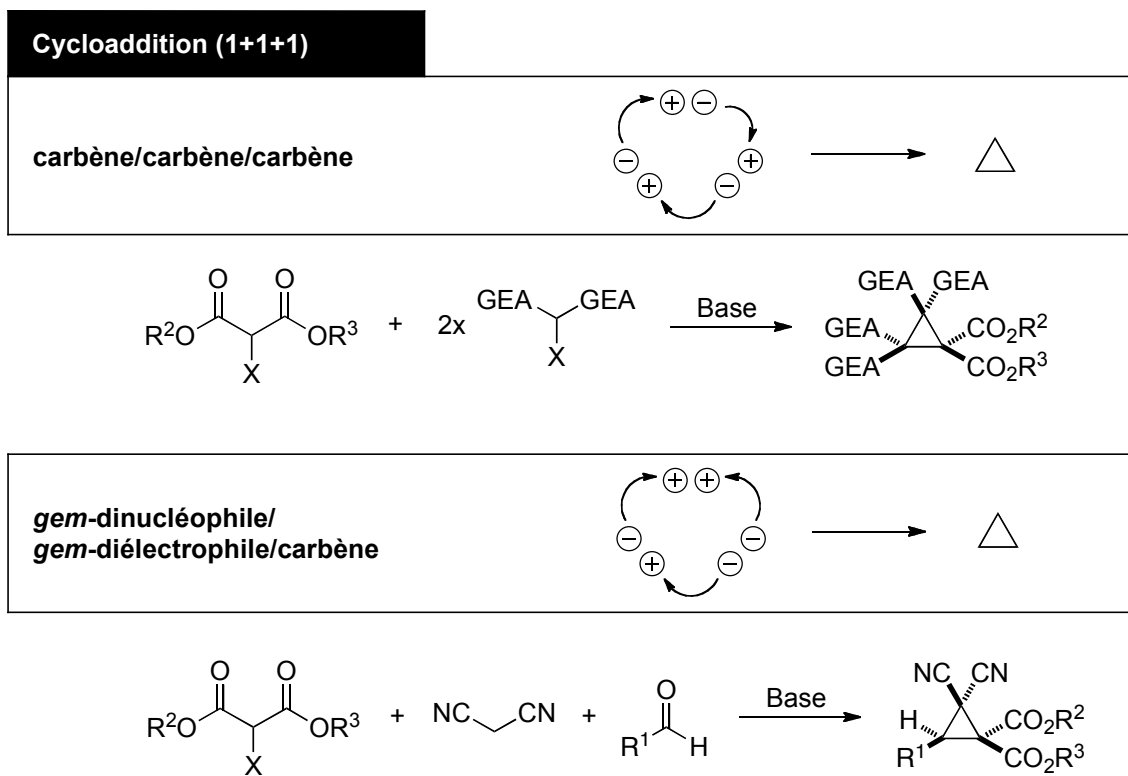
3.2 Synthèse d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques racémiques

3.2.1 Introduction

Afin de bien mettre en contexte l'utilisation des ylures d'iodonium dans la synthèse des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques, il est important de connaître les principales voies d'accès à ces molécules. En effet, une très grande quantité de méthodes ont été rapportées pour la synthèse d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques achiraux ou racémiques. Il existe cinq grandes voies d'accès aux dérivés cyclopropaniques : (1) cycloaddition (1+1+1), (2) cycloaddition (2+1), (3) cyclisation (3+0), (4) dérivatisation de cyclopropènes et (5) fonctionnalisation de cyclopropanes ; classées selon le processus formel.

Quelques exemples ont été rapportés employant des réactions de cycloaddition de type (1+1+1). Ceux-ci se divisent en deux catégories, soit l'approche « carbène + carbène + carbène » et l'approche « *gem*-dinucléophile + *gem*-diélectrophile + carbène » (**Schéma 13**) lesquelles se caractérisent selon les rôles formels joués par les carbones formant le cycle à trois chaînons.²⁷ Les méthodes de cycloaddition (1+1+1) sont en théorie les plus efficaces puisque que les trois liens C–C du cycle sont formés en une seule étape. En général, ces réactions ne sont pas concertées. Il y a une première condensation pour former un intermédiaire, puis une réaction de type « cycloaddition (2+1) » (concertée ou non) pour générer le cycle à trois.

Schéma 13. Cycloaddition (1+1+1) : synthèse d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques²⁷



Il est également possible d'utiliser des réactions de cycloaddition (2+1). Ces dernières sont divisées en trois sous-catégories : l'approche (1) carbène, (2) *gem*-dinucléophile, (3) *gem*-diélectrophile (**Schéma 14**). L'approche carbène, occupant une très grande place en cyclopropanation se divise aussi en sous-catégories selon leur mécanisme réactionnel : (A) carbènes libres, (B) carbénoïdes (C) carbènes métalliques, (D) MIRC, (E) autres.

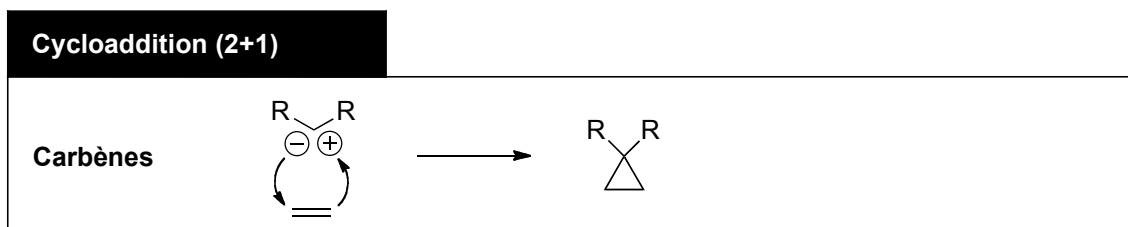
La stratégie de synthèse utilisant des carbènes est sans aucun doute la plus commune et la plus utilisée pour la synthèse d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques. Toutefois, on y retrouve seulement quelques exemples utilisant des carbènes libres²⁸ et aucun exemple utilisant des carbénoïdes. Par contre, de nombreuses méthodes employant

des carbènes métalliques en présence d'oléfines ont été rapportés.²⁹ Les principaux précurseurs de carbènes métalliques sont les diazomalonates, mais des ylures d'iodonium, des dibromo- et bromomalonates ont également permis de former avec succès les dérivés cyclopropaniques désirés. Les principaux catalyseurs métalliques utilisés pour la dégradation de ces espèces sont les dimères de rhodium(II) et les complexes de cuivre(I) et (II). Plusieurs oléfines étant commercialement disponibles et/ou facilement accessibles, cette méthode est considérée comme étant l'une des plus efficaces puisqu'elle mène à une vaste étendue de produits.

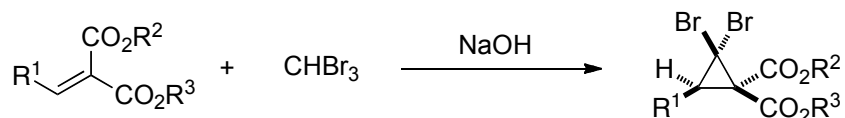
Complémentaires à la chimie des carbènes métalliques et d'une efficacité comparable, les réactions de fermeture de cycle initiée par addition de Michael (MIRC) ont aussi été énormément utilisées.³⁰ Contrairement aux réactions de cyclopropanation utilisant des carbènes métalliques, la réaction de MIRC ne conserve pas l'information stéréogénique de l'oléfine. Toutefois, dans plusieurs exemples de MIRC, d'excellentes diastéréosélectivités ont été obtenues.

De nombreuses autres réactions ont été sporadiquement utilisées. On retrouve par exemple les réactions de cycloaddition (3+2) de dérivés diazoïques suivies d'une extrusion d'azote, ce qui donne formellement une réaction de cycloaddition (2+1).³¹ Ces réactions sont d'une efficacité similaire aux réactions de type « carbène métallique », puisqu'elles utilisent les mêmes précurseurs.

Schéma 14. Cycloaddition (2+1) utilisant l'approche carbène pour former des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques^{28,29,30,31}



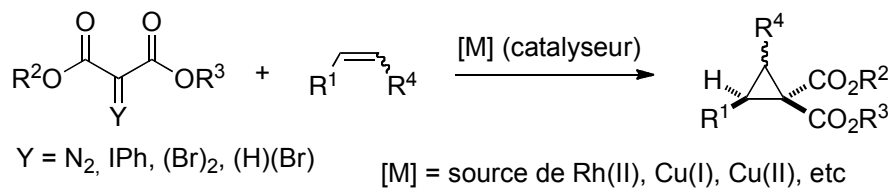
Carbène libre



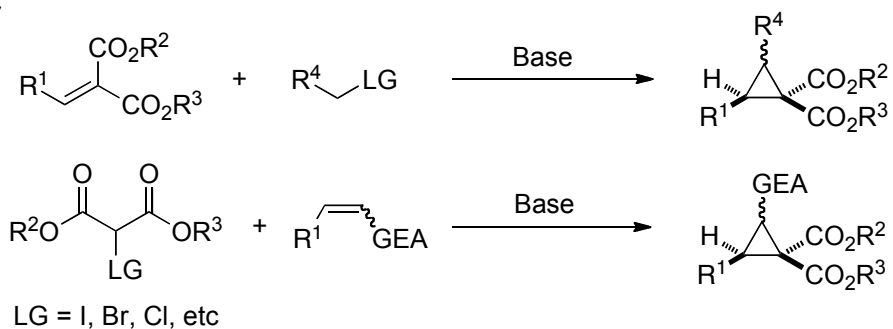
Carbénolide

aucun exemple

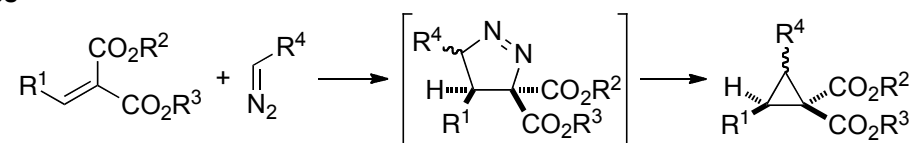
Carbène métallique



MIRC

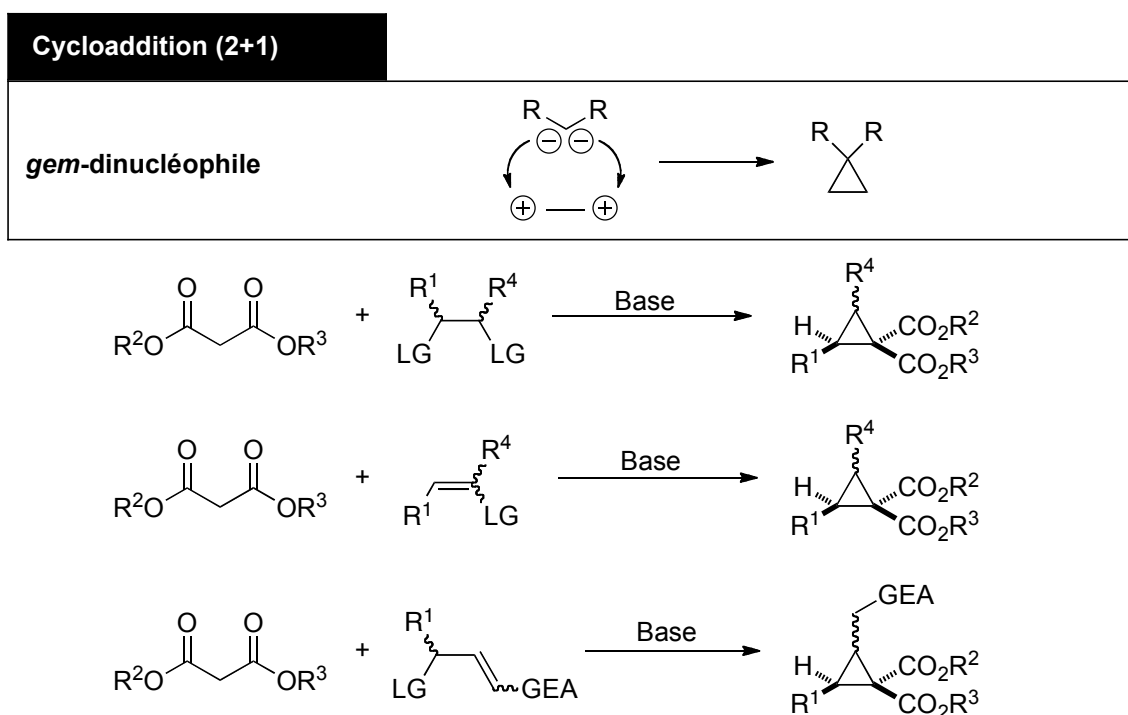


Autres



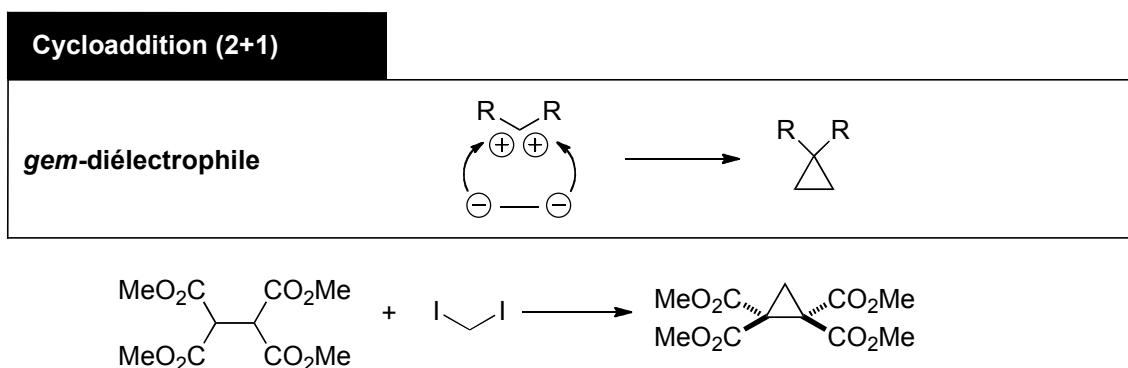
Parmi les autres approches de cycloaddition (2+1), il est également possible d'utiliser des réactifs de type « *gem*-dinucléophile ». Cette stratégie se caractérise par une double addition nucléophile à partir du même carbone sur un diélectrophile-1,2 (**Schéma 15**).³² Dans tous les exemples répertoriés, le carbone nucléophile était le méthylène activé du malonate. Les électrophiles-1,2 sont soit des molécules ayant deux groupements partants vécinaux, soit des oléfines liées à un groupement partant, soit un groupement partant en position α d'une oléfine électrophile. Ces méthodes demeurent synthétiquement efficaces si le substrat électrophile est facilement accessible, ce qui est plutôt rare. Plusieurs étapes de synthèse sont généralement nécessaires pour les synthétiser et les rendements vont de modestes à bons.

Schéma 15. Cycloaddition (2+1) utilisant l'approche *gem*-dinucléophile pour former des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques.³²



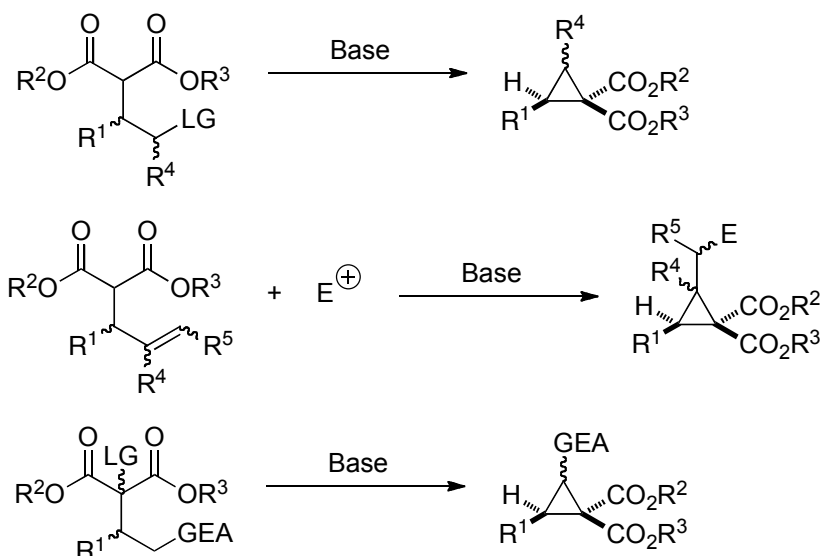
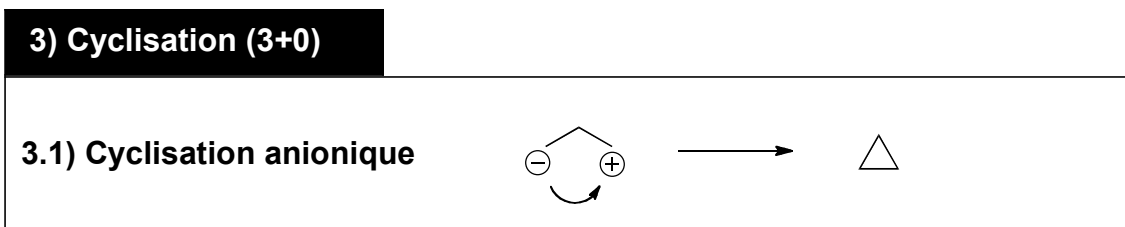
Enfin, il est également possible d'utiliser une approche *gem*-diélectrophile (**Schéma 16**).³³ Peu d'exemples ont été répertoriés, mais on retrouve entre autres la double addition d'un dimalonate sur le diiodométhane.

Schéma 16. Cycloaddition (2+1) utilisant l'approche *gem*-diélectrophile pour former des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques.³³



La troisième grande voie de synthèse des esters cyclopropane-1,1-dicarboxylique est la cyclisation (3+0) où un lien C–C du cycle à trois est formé. Cette voie est donc en théorie moins efficace que les cycloadditions (2+1) où deux liens C–C sont formés. Les cyclisations (3+0) se divisent en trois catégories soit : (1) la cyclisation anionique, (2) la cyclisation cationique et (3) la contraction de cycle. Parmi celles-ci, la cyclisation anionique est de loin la plus rapportée (**Schéma 17**).^{34,35} D'ailleurs, il est à noter que toutes les cycloadditions (2+1) de type MIRC (carbène), *gem*-dinucléophile et *gem*-diélectrophile passent par la cyclisation anionique. Dans bien des cas, cette réaction est utilisée pour valider le mécanisme de la réaction de cycloaddition (2+1). Cette méthode est d'une efficacité modérée puisqu'il faut préalablement synthétiser un substrat possédant une certaine complexité.

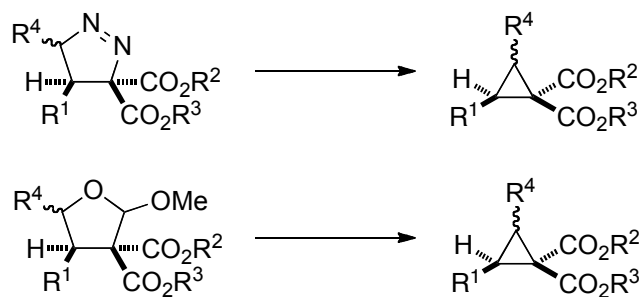
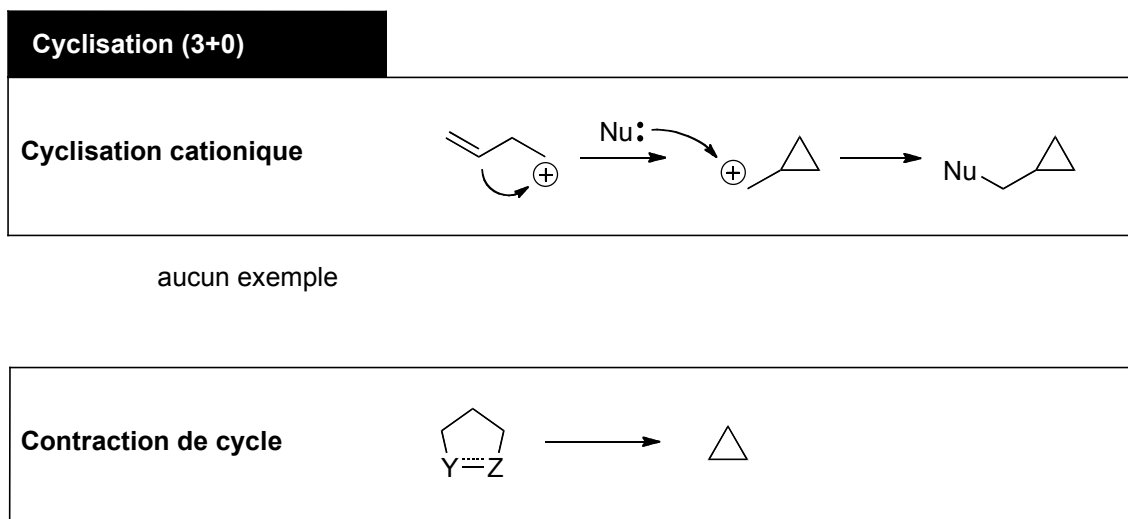
Schéma 17. Cyclisation (3+0) utilisant l'approche « cyclisation anionique » pour former des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques.^{34,35}



Aucun exemple de cyclisation cationique n'a été répertorié pour la synthèse d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques. On rapporte cependant plusieurs réactions de contraction de cycle (**Schéma 18**).^{31,36} La majorité de ces réactions proviennent de la chimie des dérivés diazoïques et donc de l'extrusion d'azote de pyrazolines pour former des cyclopropanes. Cependant, ces réactions se font généralement unipot à partir de l'oléfine et du dérivé diazoïque correspondant (voir cycloaddition (2+1), carbènes, autres). Un exemple a aussi été rapporté utilisant des dérivés du 2-méthoxytétrahydrofurane comme précurseurs de cyclopropyles par contraction de cycle.³⁶ Encore une fois, la contraction de cycle est

d'une efficacité modérée puisqu'il faut préalablement synthétiser un substrat possédant une certaine complexité.

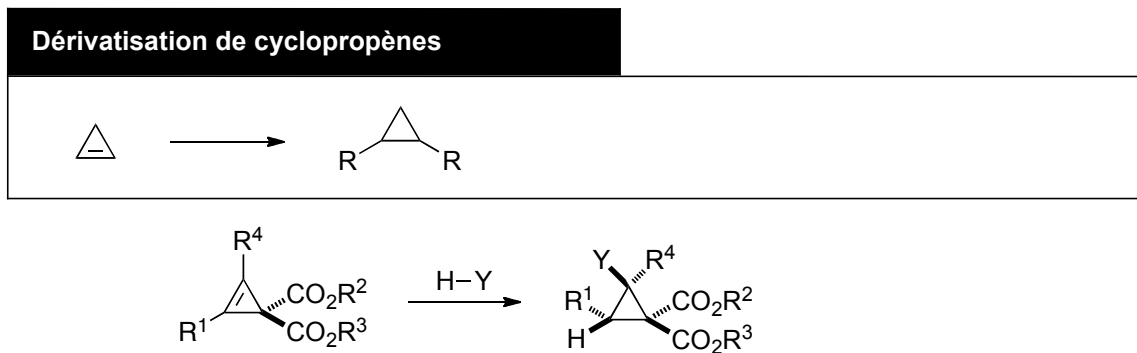
Schéma 18. Cyclisation (3+0) utilisant les approches « cyclisation cationique » et « contraction de cycle » pour former des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques.^{31,36}



La quatrième grande voie de synthèse des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques est la dérivation de cyclopropènes (**Schéma 19**).³⁷ Dans ce cas, aucun lien C–C du cycle à trois n'est formé, donc le cycle à trois est présent, mais la fonction cyclopropyle ne l'est pas. Des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques ont été obtenus par hydrogénation, hydroformylation, hydroboration, hydrophosphorylation et hydrophosphinylation d'esters

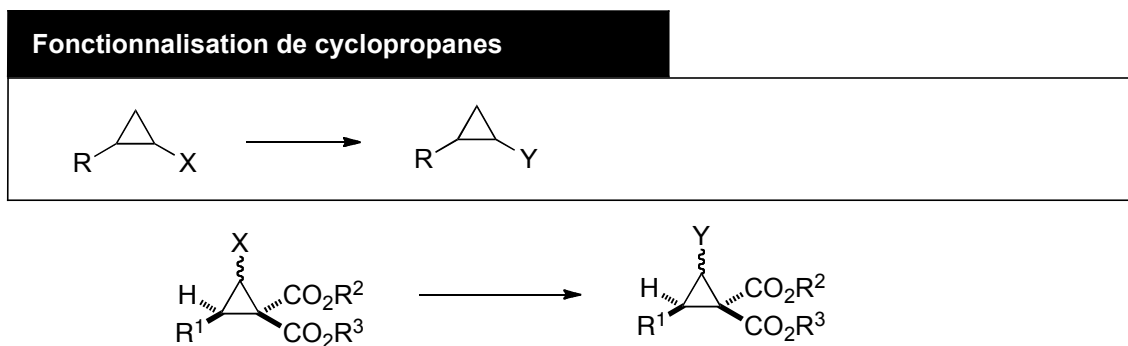
cyclopropène-1,1-dicarboxyliques. L'aspect attrayant de la dérivation de cyclopropènes est la formation de centres stéréogènes lors de cette étape. La formation du cycle à 3 chaînons et l'introduction de la chiralité sont alors deux étapes distinctes qui peuvent être abordées de façon indépendante. La synthèse peut donc en être facilitée.

Schéma 19. Dérivation de cyclopropènes³⁷



Finalement la cinquième grande voie de synthèse des dérivés cyclopropaniques est la fonctionnalisation de cyclopropanes (**Schéma 20**).³⁸ Cette approche est la moins efficace théoriquement, puisque la fonction cyclopropyle ainsi que la chiralité est présente dans le substrat et donc aucun lien C–C du cycle à trois n'est formé. Il n'en reste pas moins que cette voie synthétique est extrêmement utile. De plus, on retrouve très peu d'exemples impliquant la formation ou la fonctionnalisation d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques.

Schéma 20. Fonctionnalisation de cyclopropanes³⁸



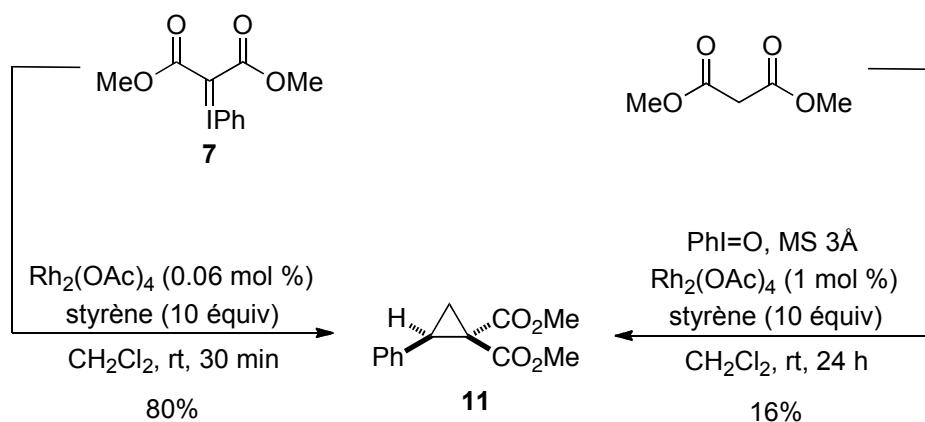
D'un point de vue pratique, on constate qu'en général les deux meilleures approches pour la formation d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques sont l'utilisation de carbènes métalliques ou la MIRC. Bien que les carbènes métalliques aient un léger avantage, l'efficacité de cette approche dépend de l'accessibilité aux précurseurs, soit principalement les diazomalonates et les ylures d'iodonium de malonate. Par conséquent, en améliorant l'accès à ces derniers (chapitre 2), nous avons augmenté l'efficacité de la synthèse des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques achiraux ou racémiques. Toutefois, il fallait en faire la démonstration pratique.

3.2.2 Résultats et discussion

Préalablement, l'une des voies qui avait été utilisée pour faciliter l'accès aux ylures d'iodonium de malonate est leur génération *in situ*. Bien que d'un point de vue théorique cette approche soit très attrayante, nous avons voulu comparer son efficacité pratique à l'utilisation d'ylures isolés. La synthèse du cyclopropane **11** à partir du styrène en utilisant les conditions rapportées dans la littérature pour la formation *in situ* de l'ylure³⁹ a donné 16% de rendement⁴⁰ avec 1 mol % de l'acétate de rhodium (**Schéma 21**).²⁰ La même

réaction utilisant l'ylure préformé a donné 80% de rendement avec seulement 0.06 mol % du même catalyseur, démontrant l'avantage de cette approche. De plus, une grande quantité de tamis moléculaire est nécessaire pour la réaction *in situ*, rendant cette procédure peu pratique sur plus grande échelle.

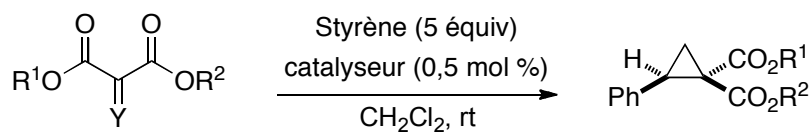
Schéma 21. Préparation de **11** à partir du malonate de diméthyle: méthode *in situ* vs l'ylure d'iodonium isolé.



Ayant montré au cours du chapitre 2 que les ylures d'iodonium de malonates sont plus facilement accessibles et moins dangereux que les dérivés diazoïques correspondant, nous avons voulu démontrer qu'ils réagissent de façon équivalente. En collaboration avec David Marcoux, ceux-ci ont donc été testés dans des réactions de cyclopropanation avec du styrène en utilisant une variété de catalyseurs. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus en utilisant le réactif diazoïque correspondant (**Tableau 6**). Comme prévu, les ylures d'iodonium se sont montrés plus réactifs que les diazomalonates. Cette plus grande réactivité permet l'utilisation de catalyseurs de cuivre moins réactif dans ces réactions. Cet avantage est illustré en utilisant le diazomalonate de diisopropyle (entrées 5-8). Lorsque que $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ a été employé comme catalyseur, le produit principalement observé fut la β -lactone issue de l'insertion C-H du carbène dans un lien C-H de l'un des groupements méthyles,⁴¹ tandis que le CuOTf ⁴² n'était pas apte à dégrader le dérivé diazoïque. Cependant, lorsque l'ylure d'iodonium a été utilisé, un rendement de 61% du dérivé

cyclopropanique correspondant a été obtenu en utilisant le CuOTf (entrée 8). Par ailleurs, les ylures d'iodonium de malonate de diéthyle, di-*tert*-butyle, dibenzyle et éthyle *tert*-butyle ont été soumis aux conditions de cyclopropanation et des rendements modestes ont été obtenus (entrées 9-13).

Tableau 6. Cyclopropanation du styrène avec les ylures d'iodonium vs les diazomalونات catalysés au Rh ou au Cu.



entrée	R ¹	R ²	Y	catalyseur ^a	produit	rdt (%) ^b
1	Me	Me	N ₂	Rh ₂ (OAc) ₄	11	39
2	Me	Me	N ₂	CuOTf	11	5
3	Me	Me	IPh	Rh ₂ (OAc) ₄	11	80
4	Me	Me	IPh	CuOTf	11	57
5	iPr	iPr	N ₂	Rh ₂ (OAc) ₄	12	9
6	iPr	iPr	N ₂	CuOTf	12	<5
7	iPr	iPr	IPh	Rh ₂ (OAc) ₄	12	19
8	iPr	iPr	IPh	CuOTf	12	61
9	Et	Et	IPh	Rh ₂ (OAc) ₄	13	49
10	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	IPh	Rh ₂ (OAc) ₄	14	47
11	Bn	Bn	IPh	Rh ₂ (OAc) ₄	15	19 ^c
12	Bn	Bn	IPh	CuOTf	15	25 ^c
13	<i>t</i> -Bu	Et	IPh	Rh ₂ (OAc) ₄	16	40 ^d

^a Source de CuOTf = (CuOTf)₂•C₆H₆. ^b Rendement isolé. ^c Rendement sur deux étapes. ^d 85:15 dr : déterminé par RMN ¹H.

Récemment, il a été démontré que le $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ est un meilleur catalyseur pour former des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques à partir du diazomalonate de diméthyle.¹⁸ À notre satisfaction, une efficacité similaire a été obtenue en utilisant les conditions rapportées précédemment en substituant le diazomalonate pour l'ylure d'iodonium (**Tableau 7**).^{20,43} La réaction tolère des alcènes aromatiques, aliphatiques, alcyniques⁴⁴ et substitués-1,2. Fait remarquable, 94% de rendement a été obtenu en utilisant 1 équiv de 1-hexène comme substrat et seulement 1,3 équiv de l'ylure (entrée 5). En effet, la majorité des réactions de cyclopropanation de type « carbène métallique » nécessitent un large excès de l'alcène ou du précurseur du carbène métallique afin d'obtenir de bons rendements. Ceci est généralement nécessaire afin de minimiser la réaction compétitive entre le carbène métallique et son précurseur pour former un dimère. Par conséquent, lorsque l'alcène est peu réactif, comme c'est le cas des alcènes aliphatiques, la réaction de dimérisation est plus favorable et un large excès de l'oléfine ainsi qu'une addition lente du précurseur de carbène métallique est nécessaire pour obtenir des rendements acceptables du produit. Dans le cas du carbène de $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ du malonate de diméthyle (provenant de l'ylure d'iodonium ou dérivé diazoïque correspondant), la réaction de dimérisation semble très peu favorable par rapport à la cyclopropanation, bien que celle-ci se produise rapidement lorsqu'il n'y a pas d'alcène dans le mélange réactionnel. De plus, il a été possible d'obtenir 91% de rendement avec un chargement de catalyseur aussi bas que 0.005 mol % (entrée 1).⁴⁵ Le dérivé cyclopropanique **11** a aussi été obtenu avec 93% de rendement en effectuant la réaction sur une échelle de 40 mmol.⁴⁶ Cette méthode, combinée à la synthèse de l'ylure d'iodonium est sans aucun doute la plus efficace pour obtenir ce type de dérivés cyclopropaniques.

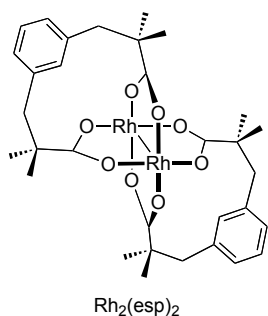
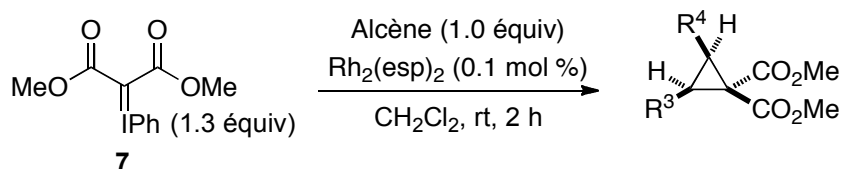


Figure 4. Structure du $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$

Tableau 7. Portée de la cyclopropanation en utilisant le $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ et l'ylure **7**



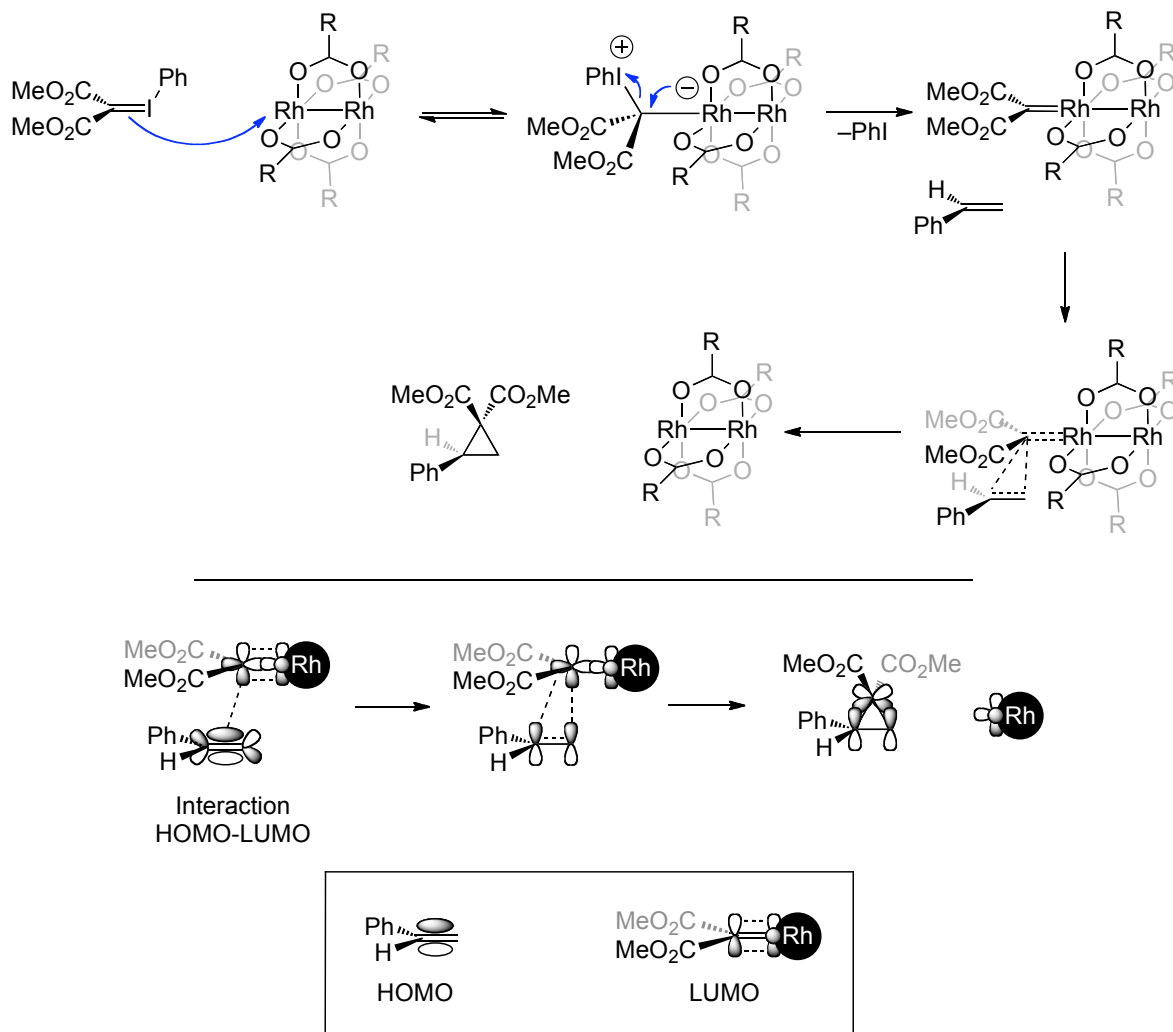
entrée	produit	rdt (%) ^a	entrée	produit	rdt (%) ^a
1	11	91 ^b (93) ^c	7	22	69
2	17	78	8 ^d	23	84
3	18	95	9	24	88
4	19	95	10 ^c	25	66
5	20	94	11 ^e	26	59
6	21	93	12 ^c	27	55

^a Rendement isolé. ^b 0,005 mol % de catalyseur a été utilisé. ^c Effectué sur une échelle de 40 mmol en utilisant 1,2 équiv de l'ylure **7**. ^d Temps de réaction = 16 h. ^e 1,5 équiv de l'ylure **7** a été utilisé.

3.2.3 Mécanisme réactionnel de la cyclopropanation

Le mécanisme proposé pour la cyclopropanation utilisant le $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ débute par la complexation du carbone de l'ylure sur une des deux faces du dimère de rhodium(II) (**Schéma 22**). Le rhodium passe ainsi de 16é à 18é. L'étape limitante proposée est le départ de l'iodobenzène par analogie avec les cyclopropanations utilisant des réactifs diazoïques où le départ de N_2 est reconnu comme étant l'étape limitante.²¹ Cette proposition prend tout son sens en considérant que la formation du carbène de cuivre de malonate se fait plus facilement à partir de l'ylure d'iodonium (section 3.2.2). Lors de ce processus, la charge positive se développant sur le carbone lié au métal est stabilisée par rétrodonation. Les dimères de rhodium(II) étant de bons accepteurs σ et de mauvais donneurs π , une charge partielle positive se situe sur le carbone lié au rhodium ce qui explique le réactivité de ce carbène métallique (carbène de Fischer). La LUMO relativement basse du carbène de rhodium peut donc interagir avec la HOMO de l'alcène pour ainsi initier la cycloaddition (2+1) asynchrone (**Schéma 22**). L'interaction entre la HOMO du carbène de rhodium et la LUMO de l'alcène s'amplifiera pour finalement produire le déplacement inverse du rhodium⁴⁷ et ainsi conduire au cyclopropane et régénérer l'espèce de rhodium à 16é.

Schéma 22. Mécanisme proposé de la cyclopropanation utilisant un dimère de rhodium de type $Rh_2(esp)_2$



En analysant la conformation du carbène métallique, on constate que les esters du malonate se situent entre les oxygènes des acétates, ceci afin de maximiser la rétrodonation en alignant une orbitale d non liante du rhodium avec l'orbitale vide du carbone lié au métal (**Figure 5**).²¹ Nous avons toutefois omis de spécifier la conformation des esters, c'est-à-dire s'ils se situent dans le plan du lien C–M ou hors plan. Ceci sera discuté plus en détails dans la section 3.3.3.

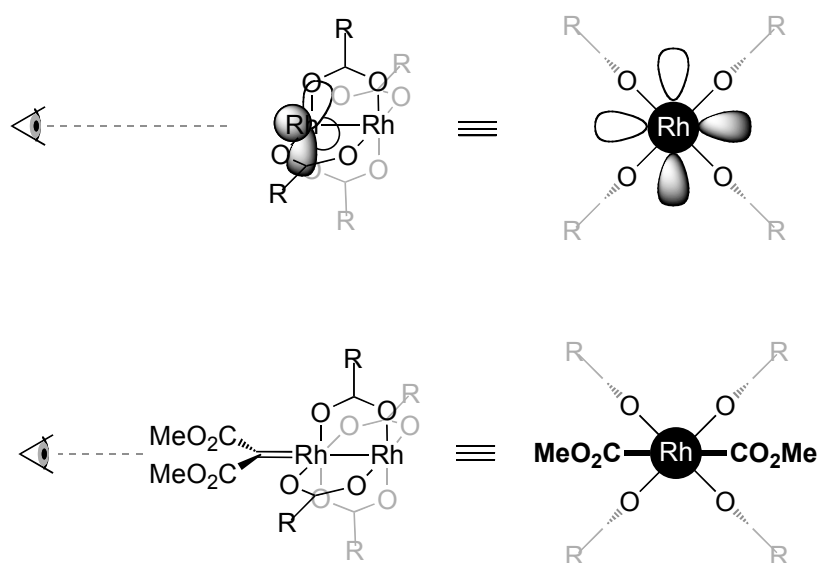


Figure 5. Conformation du carbène de type $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CR})_2$.

3.2.4 Conclusion

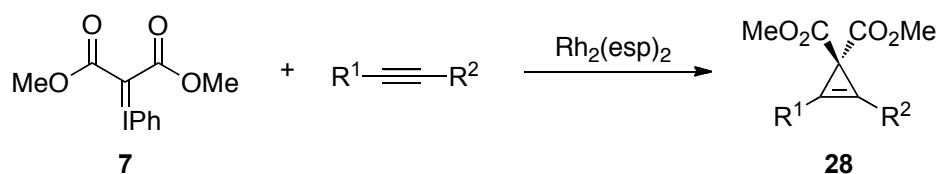
En somme, nous avons montré que les ylures d'iodonium de malonates préformés sont d'excellents précurseurs aux esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques racémiques. De plus, il a été démontré que l'utilisation du $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ en combinaison avec l'ylure d'iodonium du malonate de diméthyle permet la cyclopropanation d'alcènes avec une efficacité exceptionnelle. Ayant développé une voie très efficace aux esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques racémiques, nous avons entrepris la synthèse énantiosélective de ceux-ci.

3.2.5 Travaux futurs

Puisque que l'utilisation du catalyseur achiral $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ ne peut induire d'énantiosélectivité, son efficacité pourrait être utilisée pour former des molécules achirales. En effet, traiter l'ylure d'iodonium **7** avec le $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ en présence d'alcynes

devrait fournir les cyclopropènes correspondants, lesquels sont achiraux. Un exemple a d'ailleurs été rapporté par Gonzales-Bobes^{29s} utilisant le diazomalonate de diméthyle, mais il n'y a aucun exemple utilisant des ylures d'iodonium. Avec l'intérêt grandissant de la chimie des cyclopropènes dont les esters cyclopropène-1,1-dicarboxyliques,³⁷ un accès facile et efficace à ces composés serait très utile.

Schéma 23. Cyclopropénation d'alcynes avec le $Rh_2(esp)_2$



3.3 Synthèse énantiosélective d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques

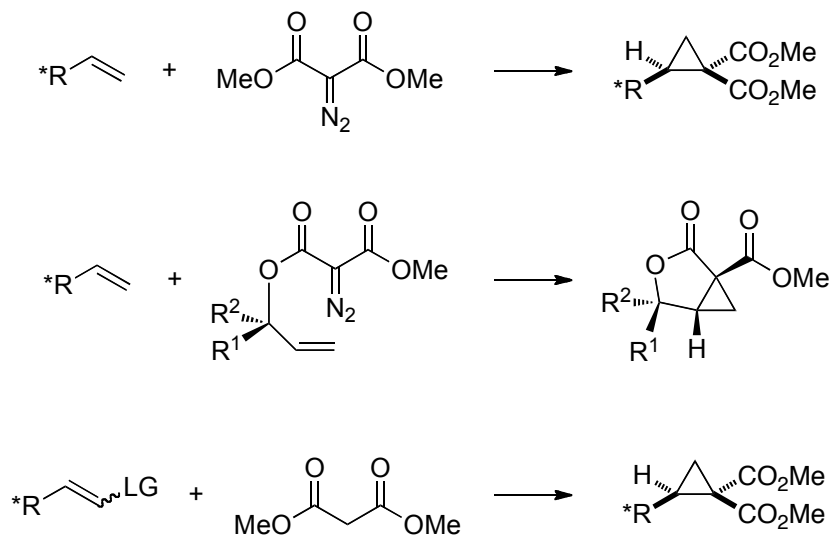
3.3.1 Introduction

Comme nous l'avons mentionné précédemment, l'intérêt pour les esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques est grandissant (sections 2.1 et 3.1). Ceci est dû au fait qu'ils peuvent être utilisés comme substrats dans une multitude de réactions et que dans la majorité des cas, il y a conservation totale de l'information stéréogénique du cyclopropane (chapitre 4). Avoir un accès facile aux esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques possédant des énantiosélectivités élevés permet donc l'accès direct à une multitude de structures complexes chirales énantioenrichies d'une grande utilité en synthèse totale.

Toutefois, la synthèse asymétrique des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques reste encore un défi important. Plusieurs synthèses de ces produits énantioenrichis ont été rapportées dans la littérature. Parmi elles, les cycloadditions (2+1), les carbènes métalliques^{48,49} et la MIRC^{50,51,52} ont été grandement utilisés. On retrouve aussi beaucoup d'exemples de cycloadditions (2+1) *gem*-dinucléophiles.^{53,54,55} Pour ce qui est des cyclisations (3+0), les méthodes rapportées sont principalement des cyclisations anioniques.^{56,57,58} La dérivatisation de cyclopropènes qui est en pleine expansion ne comporte que quelques exemples pour l'instant.⁵⁹ Finalement, la fonctionnalisation de cyclopropanes est l'une des voies les plus utilisées pour la synthèse d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques énantioenrichis.^{60,61}

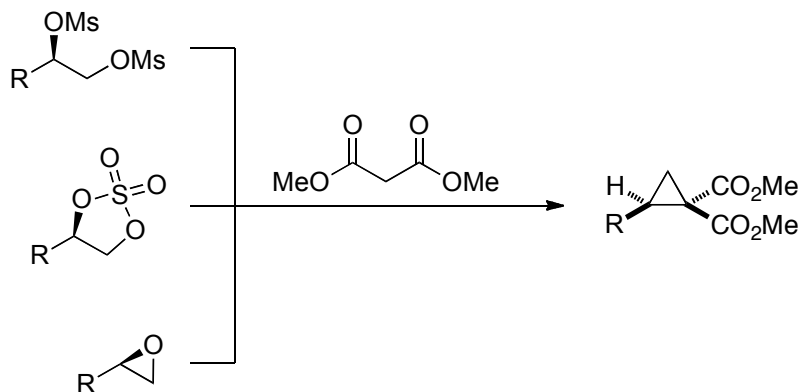
Le contrôle de la configuration absolue dans tous ces exemples se fait selon cinq approches, soit (1) l'approche énantiosélective, (2) l'utilisation d'auxiliaires chiraux, (3) l'approche diastéréosélective, (4) l'approche stéréospécifique et (5) par dédoublement. Bien qu'elle soit d'un grand intérêt synthétique, nous ne nous attarderons pas à l'approche diastéréosélective, puisqu'elle ne permet pas d'accéder aux cyclopropanes énantioenrichis possédant des centres chiraux uniquement sur les carbones du cycle à 3 chaînons (**Schéma 24**).^{48,51,54}

Schéma 24. Synthèse d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques énanti enrichis :
 approche diastéréosélective^{48,51,54}



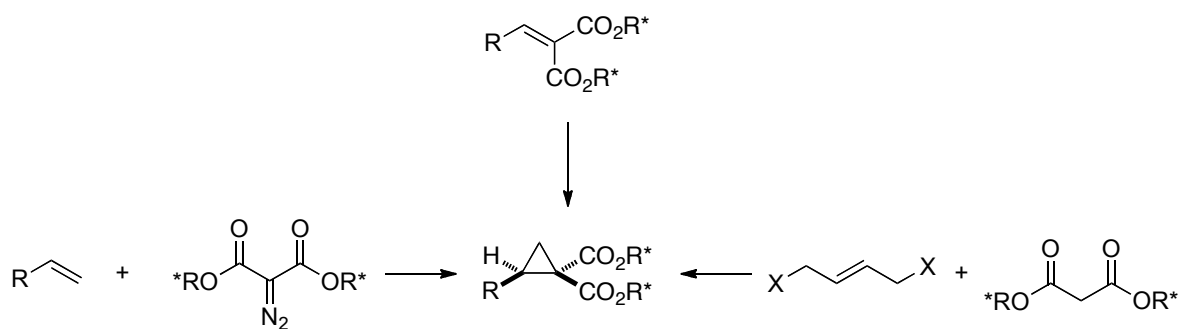
L'approche stéréospécifique, soit l'utilisation de centres chiraux prédéfinis et impliqués dans la réaction, est l'approche la plus générale et la plus sûre à ces composés. Ce sont principalement des cycloadditions (2+1) *gem*-dinucléophiles où le malonate réagit avec des alcools activés en position-1,2, lesquels proviennent de la dihydroxylation ou de l'époxydation de Sharpless (**Schéma 25**).^{55,58}

Schéma 25. Synthèse d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques énantiométriques : approche stéréospécifique^{55,58}



L'utilisation d'auxiliaires chiraux a été grandement étudiée, mais sans grand succès (**Schéma 26**).^{50,53,56} On note principalement le manque de sélectivité ou la faible portée de la réaction. De plus, comme l'auxiliaire doit être enlevé par la suite, il n'y a pas de gains significatifs d'étapes par rapport à l'approche stéréospécifique et cette dernière est beaucoup plus efficace.

Schéma 26. Synthèse d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques énantiométriques : approche utilisant des auxiliaires chiraux^{50,53,56}

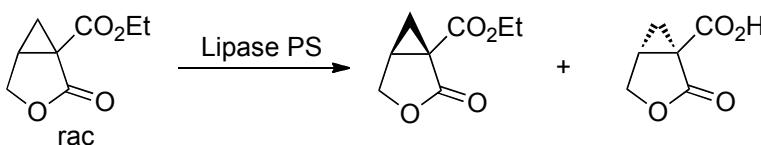
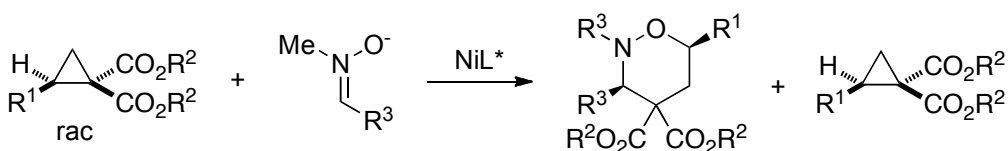


Le dédoublement des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques est une approche peu efficace en théorie puisqu'un maximum de 50% de rendement peut être obtenu.⁶² Toutefois,

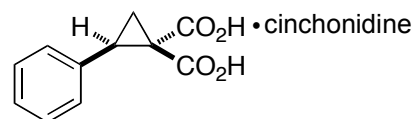
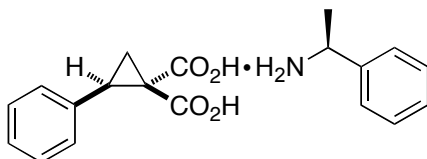
comme les esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques racémiques sont facilement accessibles, cette voie est souvent privilégiée, car elle permet un accès rapide au produit énantiopur (**Schéma 27**). Plusieurs stratégies de dédoublements ont été décrites, soit le dédoublement cinétique,^{61a,b} la co-cristallisation avec des amines chirales,^{61c,d} la formation de diastéréomères par couplage avec un auxiliaire chiral suivi d'une séparation par chromatographie sur gel de silice^{61e} et la séparation par SFC préparative sur phase stationnaire chirale.^{61f}

Schéma 27. Synthèse d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques énantiométriques : dédoublement d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques^{61a,b}

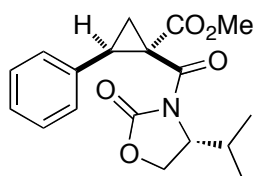
résolution cinétique



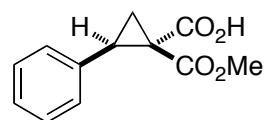
Co-cristallisation



Formation de diastéréomères séparables par chromatographie



Séparation par SFC préparative sur phase stationnaire chirale

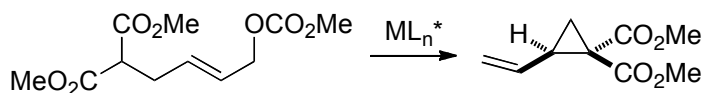
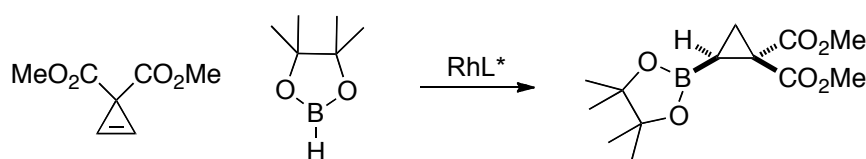
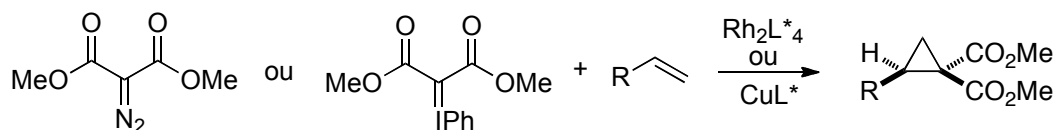


L'approche énantiosélective est en théorie la plus efficace pour synthétiser des dérivés cyclopropaniques où les centres chiraux se retrouvent uniquement sur le cycle à 3

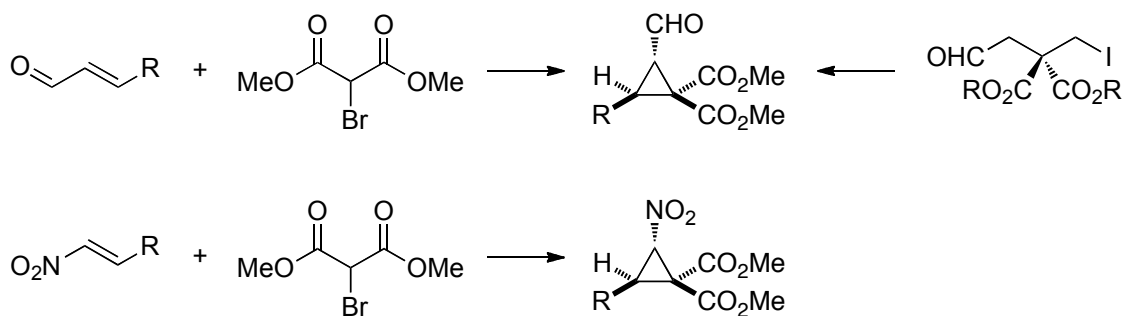
chaînon. En effet, en une seule étape, le cyclopropane et les centres chiraux peuvent être générés. Il y a toutefois peu d'exemples dans la littérature de ce type de réactions pour former des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques (**Schéma 28**). D'une part, la catalyse par des complexes métalliques chiraux permet la cyclopropanation d'alcènes à l'aide de carbènes métalliques de malonates,⁴⁹ l'hydroboration d'esters 1,1-cyclopropènedicarboxyliques^{59a,b} et l'addition allylique asymétrique intramoléculaire de malonates.^{57a,c} D'autre part, des travaux en organocatalyse asymétrique ont conduit à des méthodes impliquant l'addition du bromomalonate sur des aldéhydes α,β -insaturés^{52a,b,d} ou des nitroalcènes^{52c,e} suivit d'une fermeture de cycle ainsi que la réaction de cyclisation d'iodoaldéhydes.^{57b} Toutefois une faible proportion de ces méthodes donne des énantiosélectivités synthétiquement utiles et l'étendue des produits pouvant être obtenus est restreinte.

Schéma 28. Synthèse d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques : approche énantiosélective^{49,52,57,59}

Catalyse métallique



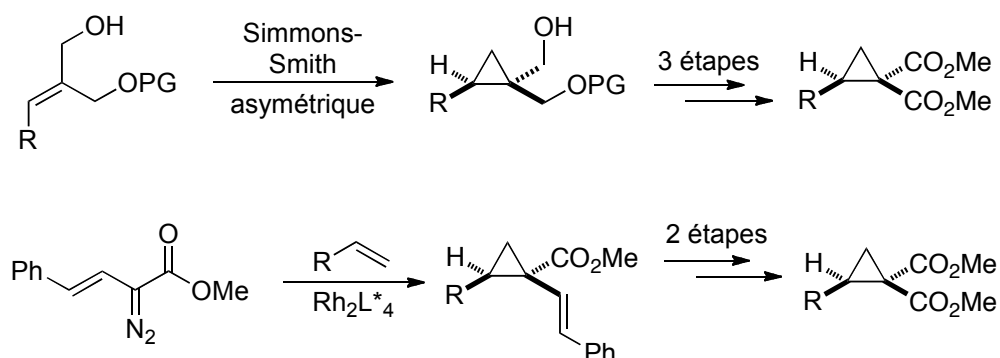
Organocatalyse



Pour ces raisons, plusieurs approches énantiosélectives impliquant la fonctionnalisation de cyclopropanes ont été rapportées (**Schéma 29**).^{60,61} La cyclopropanation énantiosélective est préalablement exécutée avec des groupements esters masqués, puis ensuite dans des étapes subséquentes le ou les esters sont introduits. À l'aide de cette stratégie, des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques ont été obtenus avec des

énantiosélectivités élevées par une réaction asymétrique de Simmons-Smith^{60d} ainsi que via la cyclopropanation de Davies catalysée au Rh(II)^{60a,b,c} en quatre et trois étapes respectivement à partir de l'alcène correspondant.

Schéma 29. Synthèse asymétrique d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques^{60,61}



En résumé, les réactions de type MIRC organocatalysées impliquant des aldéhydes α,β -insaturés ou des nitroalcènes sont à ce jour les méthodes les plus efficaces pour avoir accès à des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques énantiomériquement enrichis. Cependant, la portée de ces réactions est limitée par la nécessité d'avoir des groupements aldéhyde ou nitro sur l'alcène. Pour accéder aux autres dérivés, la voie la plus efficace d'un point de vue théorique est la réaction entre un carbène métallique de malonate et un alcène. Cependant, encore aucune méthode utilisant cette stratégie n'a donné des énantiosélectivités élevées. En effet, le meilleur résultat rapporté à ce jour pour la formation du cyclopropane **11** à partir du styrène est 82% ee,⁶³ soit en utilisant le catalyseur Rh₂(S-Br-NTTL)₄ en présence d'ylure d'iodonium généré *in situ* (Tableau 8, entrée 1).⁶⁴ Le plus proche compétiteur est le Rh₂(S-MEAZ)₄ accomplissant cette réaction en présence de diazomalonate de diméthyle avec seulement 44% ee (entrée 4).^{66,67} Plusieurs autres complexes chiraux de Rh(II) ont aussi été utilisés, mais sans succès. Le développement d'une méthode donnant des énantiosélectivités élevées pour générer des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques à partir d'ylures d'iodonium de malonates serait donc d'une grande utilité.

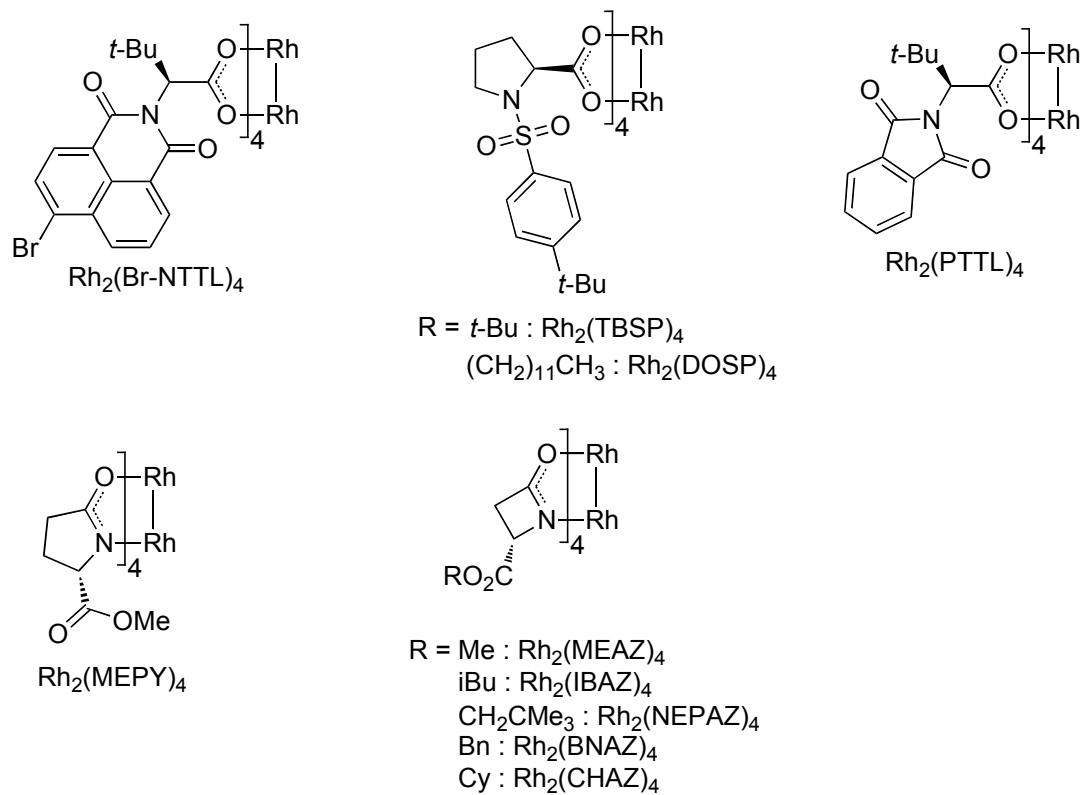
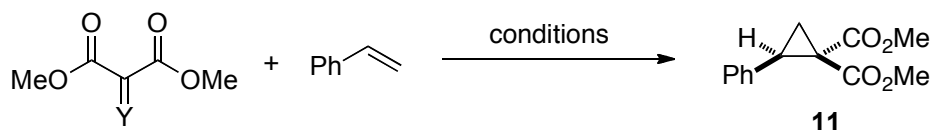


Figure 6. Structures de différents dimères de rhodium(II) chiraux

Tableau 8. Synthèse énantiosélective du dérivé cyclopropanique **11** à partir du styrène et différents dimères de rhodium chiraux



entrée	Y	catalyseur	solvant	rdt (%) ^a	ee (%) ^b	réf.
1	IPh (<i>in situ</i>)	Rh ₂ (Br-NTTL) ₄	CH ₂ Cl ₂	75	82	64
2	N ₂	Rh ₂ (TBSP) ₄	Pentane	63	7	65
3	N ₂	Rh ₂ (PTTL) ₄	CH ₂ Cl ₂	88	23	66
4	N ₂	Rh ₂ (MEPY) ₄	CH ₂ Cl ₂	0	na	67
5	N ₂	Rh ₂ (MEAZ) ₄	CH ₂ Cl ₂	97	44	66,67
6	N ₂	Rh ₂ (IBAZ) ₄	CH ₂ Cl ₂	87	38	66
7	N ₂	Rh ₂ (NEPAZ) ₄	CH ₂ Cl ₂	91	36	66
8	N ₂	Rh ₂ (BNAZ) ₄	CH ₂ Cl ₂	88	23	66
9	N ₂	Rh ₂ (CHAZ) ₄	CH ₂ Cl ₂	92	19	66

^a Rendements isolés. ^b Déterminé par HPLC ou GC.

3.3.2 Résultats et discussions

A) Cyclopropanation asymétrique catalysée au Rh(II)

Dans un premier temps, nous étions intéressés à savoir si une amélioration des résultats serait obtenue en utilisant l'ylure d'iodonium isolé plutôt que l'ylure généré *in situ* avec le catalyseur Rh₂(Br-NTTL)₄ développé par Ghanem.⁶⁴ Nous avons donc effectué cette réaction et à notre grande surprise, de très faibles ee ont pu être obtenus à l'aide de l'ylure isolé (**Tableau 9**, entrée 1). De plus, en utilisant les conditions rapportées, soit en générant l'ylure *in situ*, aucun produit n'a été obtenu (entrée 2). Nous avons alors tenté de

reproduire les résultats obtenus par Ghanem avec le même catalyseur, mais cette fois-ci à partir de l'acide de Meldrum. Les résultats rapportés pour cette transformation utilisant l'ylure d'iodonium généré *in situ* sont de 92% ee.⁶⁴ Pour notre part, le dérivé cyclopropanique a pu être obtenu à partir de l'ylure isolé ainsi que de l'ylure généré *in situ*, mais dans les deux cas les ee n'ont pas dépassé 30% (entrées 3,4).

Tableau 9. Synthèse énantiosélective des dérivés cyclopropaniques **11** et **28** à partir du styrène et du catalyseur Rh₂(Br-NTTL)₄.

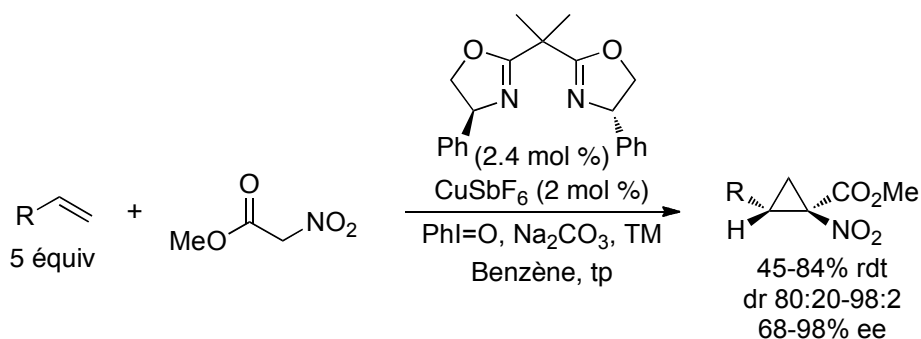
entrée	Temp. (°C)	Y	R ¹	R ²	rdt (%) ^a	ee (%) ^b	réf.
1	tp	IPh	Me	Me	38	10	-
2	tp	(H) ₂ ^{c,d}	Me	Me	>5 (75) ^f	nd (82) ^f	64
3	30	IPh			47	26	-
4	30	(H) ₂ ^{c,e}			66 (76)^f	30 (92)^f	64

^a Rendements isolés. ^b Déterminé par GC. ^c Accomplie avec PhI=O (1,4 équiv) et TM 4 Å (25 mg/mmol). ^d Accomplie avec MgO (2,3 équiv). ^e Accomplie avec Al₂O₃ (2,3 équiv). ^f Entre parenthèses : résultats obtenus par Ghanem.

À partir de ces résultats et des précédents de la littérature (**Tableau 8** et **Tableau 9**), nous en avons conclu que les catalyseurs de rhodium n'étaient peut-être pas les mieux adaptés pour la synthèse énantiosélective d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques à partir de précurseurs dérivés de malonates et que nous devrions par conséquent examiner d'autres métaux. Puisque des catalyseurs de cuivre s'étaient montrés efficaces pour la synthèse d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques racémiques à partir d'ylures d'iodonium de malonates (section 3.2),⁶⁸ nous avons entrepris l'étude de cette réaction en utilisant des complexes de cuivre chiraux. Il existe très peu d'exemples dans la littérature de cyclopropanations catalysées par ceux-ci pour former des dérivés cyclopropaniques

possédant deux groupements électro-attracteurs géminaux énanti enrichis.⁶⁹ La seule méthode donnant des ee synthétiquement utiles a été rapportée par le groupe Charette et décrit la formation énantio- et diastérosélective d'esters 1-nitrocyclopropane-1-carboxyliques utilisant un complexe Cu(I)/bisoxazoline (**Schéma 30**).⁷⁰ Dans ce cas, l'utilisation d'ylures d'iodonium a été la clé pour l'obtention de bons résultats, car le dérivé diazoïque correspondant réagissait faiblement. Nous avons donc envisagé que cette méthode pourrait s'appliquer aux ylures d'iodonium de malonates et que des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques pourraient ainsi être obtenus à l'aide d'un complexe Cu(I)/bisoxazoline.

Schéma 30. Synthèse énantiosélective d'esters 1-nitrocyclopropane-1-carboxylique⁷⁰

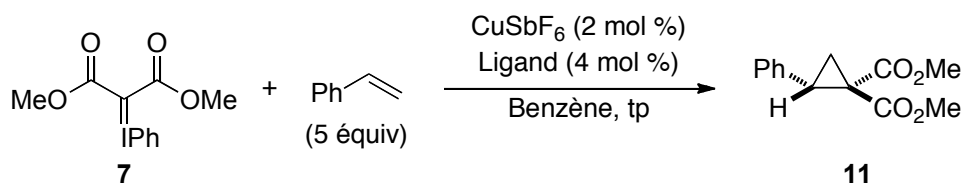
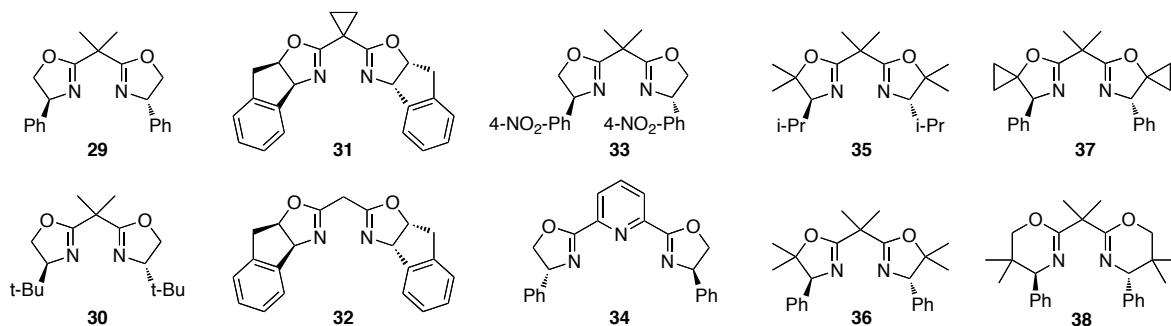


B) Cyclopropanation asymétrique catalysée au Cu(I)

Comme point de départ, nous avons testé les conditions développées par Benoît Moreau dans le groupe Charette⁷⁰ en tentant de générer l'ylure de malonate *in situ*, mais aucun produit n'a pu être obtenu. Toutefois, en utilisant l'ylure d'iodonium isolé en combinaison avec la bisoxazoline **29** et du CuSbF₆, nous avons pu obtenir le produit désiré avec 60% ee et 71% de rendement (**Tableau 10**, entrée 1), devançant ainsi à notre grand plaisir toutes les autres méthodes déjà rapportées.^{66,67} Ayant des résultats prometteurs en main, nous avons entrepris une étude de ligands afin d'augmenter davantage la sélectivité (entrées 2-10). La bisoxazoline **30** s'est montrée aussi efficace que **29** fournissant le

cyclopropane désiré avec 60% ee (entrées 1 et 2). Il a été présumé que la diminution du rendement obtenu avec **30** (31% vs 71%) était le résultat du grand encombrement stérique généré par le ligand. L'optimisation subséquente a démontré que le ligand **36** améliorait l'énantiosélectivité de 60 à 66% (entrée 8).

Tableau 10. Synthèse énantiosélective de l'ester cyclopropane-1,1-dicarboxylique **11** : optimisation du ligand.



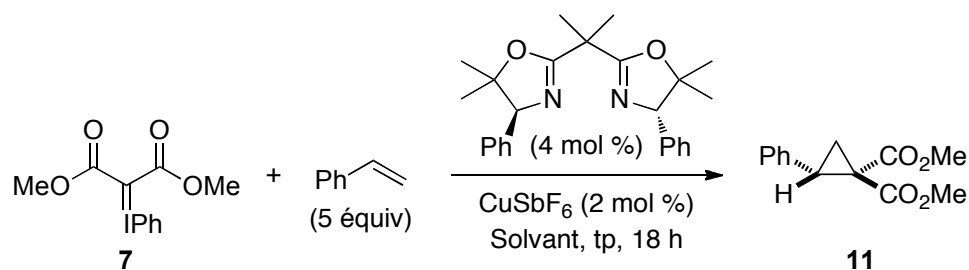
entrée	ligand	temps (h)	rdt ^a (%)	ee ^b (%)
1	29	1	71	60
2	30	1	31	60
3	31	5	21	62
4	32	16	17	50
5	33	2,5	12	47
6	34	16	38	rac
7	35	1	56	42
8	36	18	60	66
9	37	18	30	62
10	38	18	14	31

^a Rendements isolés. ^b Déterminés par GC.

Par la suite, nous avons entrepris l'optimisation du solvant réactionnel. Parmi tous les solvants étudiés conjointement au ligand **36** (**Tableau 11**), aucune augmentation significative de l'énantiosélectivité n'a été observée comparativement au benzène. Malgré la variation des ee, aucune tendance claire en fonction des types de solvants n'en ressort. Le

toluène s'est toutefois montré meilleur que le benzène améliorant le rendement de 60 à 70% (entrée 4,5).

Tableau 11. Synthèse énantiosélective de l'ester cyclopropane-1,1-dicarboxylique **11** : optimisation du solvant.

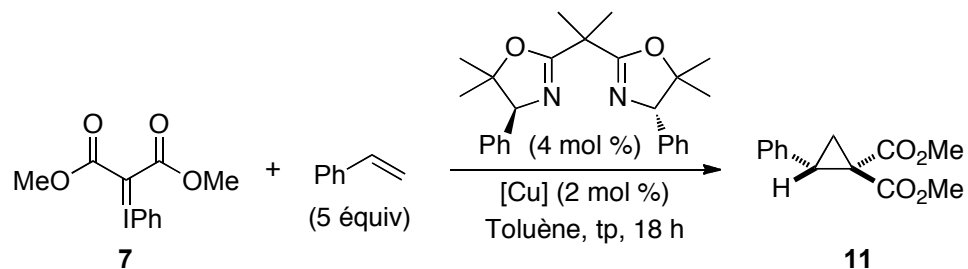


entrée	solvant	rdt (%) ^a	ee (%) ^b
1	CH ₂ Cl ₂	60	51
2	CHCl ₃	33	57
3	DCE	53	48
4	Benzène	60	66
5	Toluène	70	67
6	σ-Xylène	43	64
7	PhCl	49	60
8	PhNO ₂	53	51
9	PhOMe	51	60
10	PhCF ₃	55	63
11	Et ₂ O	57	67
12	THF	6	59
13	Dioxane	38	57
14	DME	25	57
15	Hexane	50	55
16	MeCN	17	26
17	MeOH	>5	34
18	Et ₂ O / Toluène 1:1	48	66

^a Rendements isolés. ^b Déterminés par GC.

Une variété de sources de cuivre et de contre-ions ont par la suite été considérées (**Tableau 12**). Bien que Cu(I)SbF_6 soit très efficace, le complexe de $\text{Cu(II)(SbF}_6)_2$ a donné de mauvais résultats (entrée 2). On constate aussi que les contre-ions coordinants ont annihilé l'énantiosélectivité, fournissant l'ester cyclopropane-1,1-dicarboxylique **11** sous forme racémique (entrées 3-7). Les contre-ions non coordinants, quant à eux, ont donné les meilleurs énantiosélectivités, sans toutefois surpasser le SbF_6^- (entrées 8-11). Considérant que le CuSbF_6 est généré *in situ* à partir de CuCl et de AgSbF_6 , des tests ont été menés afin de déterminer leur rôle si éventuellement ceux-ci se retrouvaient présents lors de la réaction. Une expérience de contrôle a montré que le CuCl catalyse bien la réaction, mais le produit racémique est obtenu en présence du ligand chiral (entrée 3, 14). De plus, nous avons montré que le AgSbF_6 n'est pas un catalyseur efficace dans cette réaction (entrée 12). Ces résultats suggèrent une importante réaction parasite si le complexe n'est pas préformé convenablement et nous confortent dans l'utilisation d'un excès du sel d'argent par rapport au CuCl . Notons aussi que la réaction ne se produit pas sans métaux (entrées 13, 15).

Tableau 12. Synthèse énantiosélective de l'ester cyclopropane-1,1-dicarboxylique **11** : optimisation de la source de cuivre.

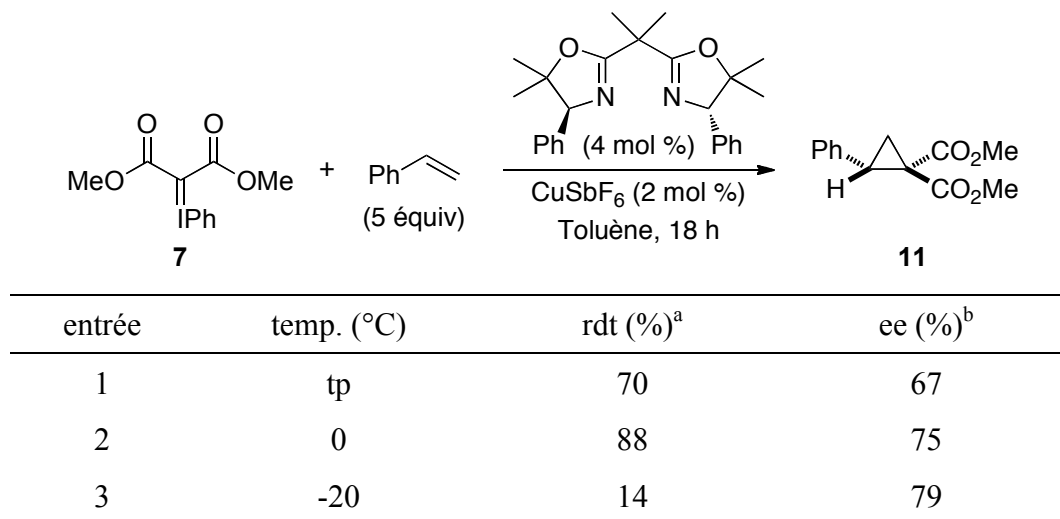


entrée	Source de Cu	rdt (%) ^a	ee (%) ^b
1	CuSbF ₆ ^c	70	67
2	Cu(SbF ₆) ₂ ^c	< 5	23
3	CuCl	54	0
4	CuNO ₃	56	0
5	(Cu) ₃ PO ₄	23	0
6	CuOAc	43	0
7	CuO ₂ CCF ₃ ^c	12	0
8	CuOTf ^d	81	63
9	CuClO ₄ ^c	43	59
10	CuBF ₄ ^c	5	50
11	CuPF ₆ ^c	55	57
12	AgSbF ₆	< 5	-
13	aucun	< 5	-
14 ^e	CuCl	65	0
15 ^e	aucun	< 5	-

^a Rendements isolés. ^b Déterminés par GC. ^c Généré à partir de CuCl (2 mol %) et AgX (2,4 mol %). ^d Source : (CuOTf)•benzène. ^e Accomplie sans ligand.

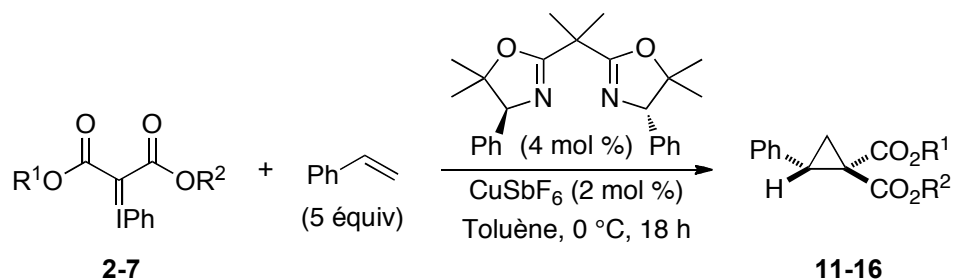
Finalement, l'abaissement de la température à 0 °C conduit au dérivé cyclopropanique désiré avec 88% de rendement et 75% ee (**Tableau 13**), tandis que des températures plus basses ont mené à la diminution du rendement (< 20%). Différents malonates symétriques et asymétriques ont été considérés, mais aucun n'a mené à de meilleures énantiosélectivités (**Tableau 14**). Néanmoins, les résultats obtenus avec le ligand **36** (entrée 1) représente l'énantiosélectivité la plus élevée rapportée à ce jour pour la cyclopropanation du styrène catalysé au Cu(I) avec un précurseur de carbène métallique de malonate.

Tableau 13. Synthèse énantiosélective de l'ester cyclopropane-1,1-dicarboxylique **11** : optimisation de la température.



^a Rendements isolés. ^b Déterminés par GC.

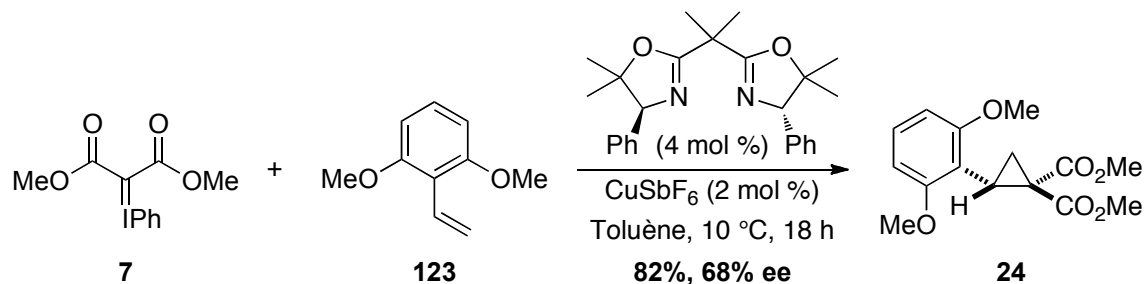
Tableau 14. Synthèse énantiosélective d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques : optimisation de la structure du malonate.



entry	R ¹	R ²	rdt (%) ^a	ee (%) ^b	dr
1	Me	Me	88	75	-
2	Et	Et	23	34	-
3	i-Pr	i-Pr	41	35	-
4	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	77	7	-
5	<i>t</i> -Bu	Et	60	54	85:15

^a Rendements isolés. ^b Déterminés par GC.

Une analyse plus poussée de la portée de la réaction ne nous semblait pas nécessaire, puisque que l'énantiosélectivité de la cyclopropanation n'atteignait malheureusement pas un niveau synthétiquement utile. Il est toutefois intéressant de noter que le dérivé styrénique **123** très encombré a fourni le cyclopropane correspondant avec 82% de rendement et 68% ee (**Tableau 15**).

Tableau 15. Synthèse énantiosélective de l'esters cyclopropane-1,1-dicarboxylique **24**

Afin d'accomplir un procédé plus énantiosélectif, il a été envisagé d'utiliser d'autres métaux de transition connus pour donner de bons résultats avec le diazoacétate d'éthyle. Toutefois, les complexes de Co(II)/Salen^{71b,c} et de Ru(II)/Pybox^{71a,c} se sont montrés inefficaces pour décomposer le diazomalonate ou l'ylure d'iodonium **11** à température ambiante. Bien que nous n'ayons pas réussi à développer une méthode de synthèse des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques donnant des énantiosélectivités élevées, l'information recueillie au cours de cette étude s'est avérée déterminante dans la compréhension du mécanisme réactionnel de ce type de réaction.

3.3.3 Considérations mécanistiques

A) Analyse des données empiriques

Étrangement, la méthode que nous avons développée pour former des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques énantioenrichis fait partie des rares exemples où le complexe Cu(I)/bisoxazoline donne des ee modérés en cyclopropanation (**Tableau 16**). En effet, on constate que les réactions impliquant des carbènes métalliques possédant deux groupements différents donnent d'excellents ee (entrées 2-5). Toutefois, les dr sont

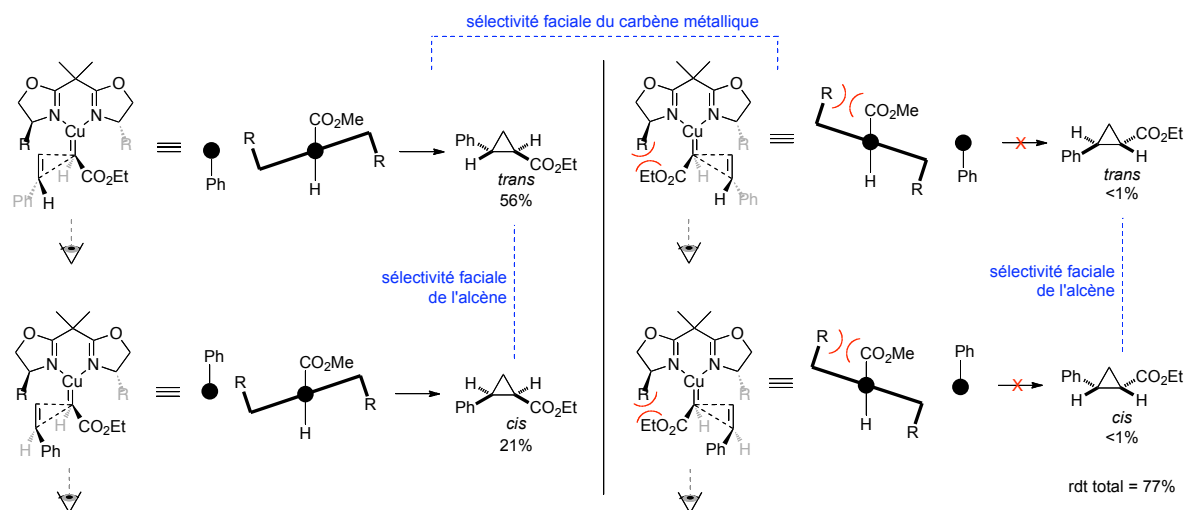
généralement modérés. Une autre remarque intéressante est que les stéréochimies absolues des carbones en position 2 des diastéréomères sont opposées. On peut donc en conclure que la sélectivité faciale du carbène métallique est excellente, mais que la sélectivité faciale de l'alcène est modérée (**Schéma 31**). Par conséquent, dans le cas des malonates, l'obtention de ee modérés est causée par une mauvaise sélectivité faciale de l'alcène. Dans ce cas, la réaction a conduit à la formation de l'autre énantiomère plutôt que l'autre diastéréomère ce qui abaisse l'énantiosélectivité au lieu de la diastéréosélectivité.

Tableau 16. Synthèse énantiosélective de cyclopropanes utilisant des carbènes de Cu/bisoxazolines.

entrée	R ¹	R ²	Y	rdt (%) ^a	ee (%) ^b	<i>trans</i> : <i>cis</i>	réf.
1	CO ₂ Me	CO ₂ Me	IPh	88	75	-	20
2	NO ₂	CO ₂ Me	IPh	82	91/nd ^c	94:6	70
3	CO ₂ Et	H	N ₂	77	99/97	73:27	72
4	SO ₂ CH ₂ CMe ₃	H	N ₂	90	92/79	86:14	73
5	PO(OMe) ₂	H	N ₂	74	93/99	86:14	74

^a Rendements isolés. ^b Les résultats sont présentés comme ceci : ee du produit *trans*/ee du produit *cis*. ^c La stéréochimie absolue de l'isomère *cis* a été déterminée comme étant celle représentée ci-dessus, bien que la valeur de l'excès énantiomérique ne soit pas connue.⁷⁵

Schéma 31. Interprétation du modèle proposé par Salvatella pour la cyclopropanation du styrène à partir d'EDA catalysée par le complexe Cu(I)/bisoxazolines⁷⁶



En supposant que cette hypothèse est valide, d'excellents ee devraient aussi être obtenus si un ester de l'ylure d'iodonium de malonate était remplacé par une sulfone, un phosphonate ou un amide, par analogie avec les entrées 2, 4 et 5. Malheureusement les complexes de cuivre se sont montrés peu réactifs en présence de ces dérivés diazoïques possédant deux groupements électro-attracteurs et les essais préliminaires utilisant les ylures d'iodonium correspondants se sont avérés non-concluants. En effet, les ylures d'iodonium testés étaient trop instables pour être isolés (**Tableau 5**) et leur génération *in situ* ne menait qu'à des traces du produit désiré.⁷⁷

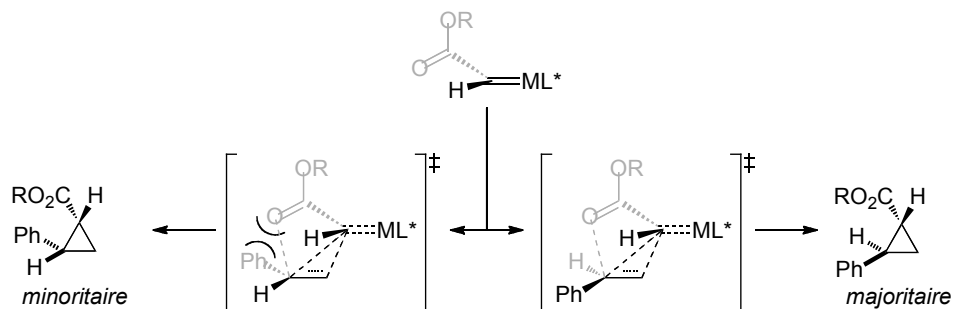
Cependant, puisqu'il est reconnu que la cyclopropanation catalysée par des complexes de Cu et de Rh passe par un intermédiaire carbène métallique suivi d'une cycloaddition (2+1) asynchrone,⁷⁸ nous avons envisagé que ce problème de sélectivité faciale pouvait aussi s'appliquer à ces métaux. Ceci expliquait entre autre pourquoi les dimères de rhodium chiraux donnaient aussi de mauvais ee avec les malonates. Puisque que le Rh(II) catalyse la dégradation des dérivés diazoïques possédant deux groupements électro-attracteurs et que ceux-ci sont facilement accessibles, nous avons continué notre étude à l'aide de ce métal. Ces travaux, menés par David Marcoux du groupe Charette ont

démontré qu'une excellente sélectivité faciale du carbène métallique pouvait être obtenue à l'aide d'un dimère de rhodium. En effet, en utilisant le catalyseur $\text{Rh}_2(\text{NTTL})_4$ en présence du styrène et d'un diazo- β -amidoester, le cyclopropane correspondant a été obtenu avec 97% ee comparativement à 37% ee lorsque le diazomalonate est utilisé.^{20,79} Cette méthode représente la première cyclopropanation donnant des énantiosélectivités élevées réagissant via un carbène de rhodium possédant deux groupements électro-attracteurs. Ces résultats démontraient pour la première fois que les dimères de rhodium pouvaient aussi générer une excellente sélectivité faciale du carbène métallique. Fait intéressant, la diastéréosélectivité, soit la différenciation faciale de l'alcène, était aussi très bonne. L'utilisation d'un groupement amide n'était toutefois pas un hasard. Celui-ci avait préalablement été identifié comme étant un bon groupement *trans*-directeur. Pour bien comprendre ce concept, une analyse détaillée du mécanisme réactionnel est nécessaire.

B) Modèle proposé par David Marcoux (groupe Charette)

Lors d'une cyclopropanation utilisant des réactifs de type diazoacétate, il a été proposé par Doyle que l'ester sur le carbène métallique adopte une conformation hors-plan (« out », à l'opposé de coplanaire : « in ») qui place le groupement carbonyle dans une position pouvant stabiliser la charge partielle positive se développant lors de l'état de transition. (**Schéma 32**).^{78c} Le plus gros substituant sur l'alcène est donc orienté pour minimiser les interactions stériques fournissant l'isomère *trans* majoritaire. L'ester peut donc être décrit comme un groupement *trans*-directeur. Dans le cas des carbènes possédant deux groupements électro-attracteurs, le système est plus complexe, car au moins trois différentes conformations peuvent être envisagées pour les carbènes dérivés de malonates (« out-out », « in-out », « in-in », **Figure 7**).

Schéma 32. Structure de l'état de transition de la cyclopropanation catalysée au Cu(I) et au Rh(II) avec des diazoacétates comme précurseurs de carbènes métalliques.



La face pro-S du carbène métallique est bloquée par L*

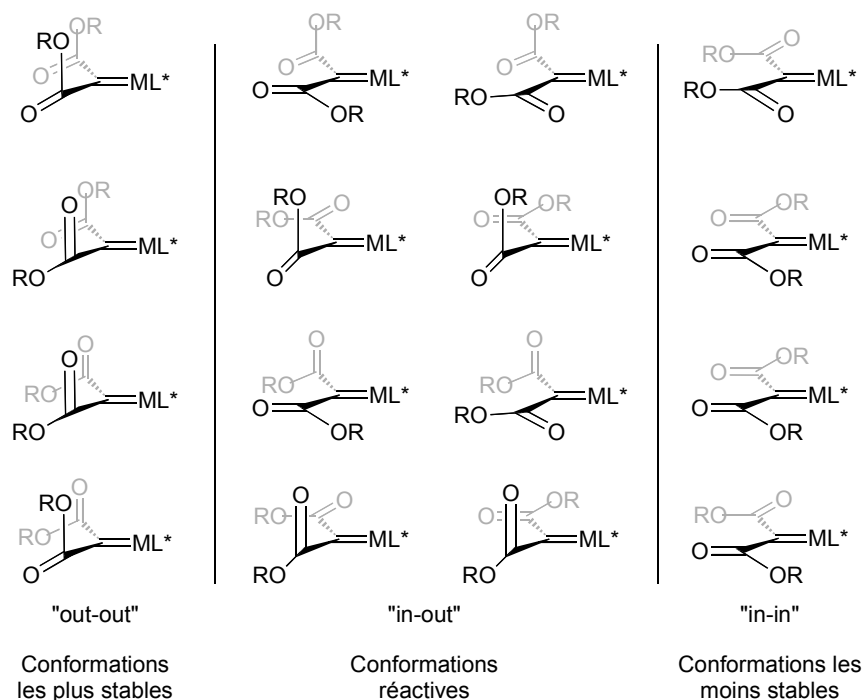
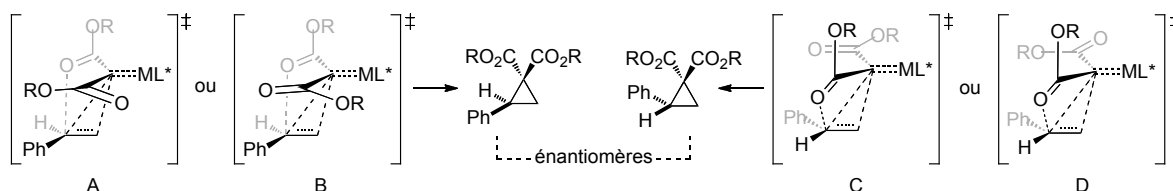


Figure 7. Différentes conformations possibles d'un carbène métallique dérivé du malonate lié par le métal à des ligands chiraux.

La conformation « out-out » est proposée comme étant l'état fondamental. Ceci est d'ailleurs corroboré par la structure obtenue par diffraction des rayons X d'un carbène-Ru de malonate rapportée par Nishiyama.⁸⁰ David Marcoux a postulé que cette conformation

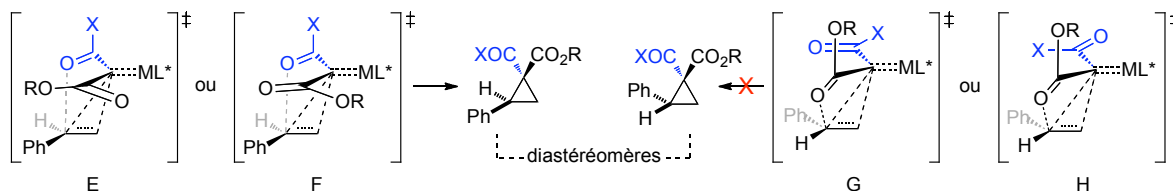
est non-réactive dans les cas du Cu et du Rh à cause de la répulsion stérique avec l'alcène approchant. La conformation « in-out » serait opérationnelle en plaçant un groupement dans le même plan que le carbène métallique, augmentant l'électrophilie du carbène métallique et libérant de l'espace pour qu'un alcène puisse approcher. Le substituant hors-plan peut alors agir comme un groupement *trans*-directeur et, dans le cas des malonates, les structures d'états de transition A à D seraient plausibles (**Schéma 33**). En supposant que l'utilisation d'un catalyseur chiral pourrait être efficace en bloquant la face pro-*S*, les quatre structures d'états de transition possibles mèneraient aux deux énantiomères (**Schéma 33**).

Schéma 33. Structures des états de transition d'une cyclopropanation impliquant un carbène métallique de malonate de Cu(I) ou de Rh(II)



Toutefois, si l'un des esters est remplacé par un groupement ayant une capacité *trans*-directrice supérieure, la face d'attaque de l'alcène ainsi que la face d'attaque du carbène métallique sont contrôlées et donc un seul isomère est obtenu (**Schéma 34**). L'utilisation d'un groupement *trans*-directeur efficace serait donc essentielle pour obtenir de bons résultats.

Schéma 34. Structure des états de transition d'une cyclopropanation impliquant un carbène métallique possédant deux groupements électro-attracteurs différents à base de Cu(I) ou de Rh(II)



Selon le modèle proposé par Doyle, l'efficacité d'un groupement *trans*-directeur provient principalement de sa capacité à stabiliser la charge positive se développant lors de

l'état de transition de la cycloaddition (2+1) asynchrone. Par conséquent, plus un groupement est basique selon Lewis, meilleure est sa capacité *trans*-directrice. Des études menées par le groupe Charette ont d'ailleurs démontré clairement que le modèle de Doyle s'appliquait très bien aux carbènes de rhodium possédants deux groupements électro-attracteurs. L'habileté *trans*-directrice relative de différents groupements a donc pu être établie. Ces travaux ont permis de constater que l'amide est, à ce jour, le meilleur groupement *trans*-directeur carbonyle.^{20,Erreur! Signet non défini.b,79} L'introduction d'un groupement amide permet donc d'obtenir une excellente sélectivité faciale de l'alcène. Ceci explique les excellents résultats obtenus pour la cyclopropanation impliquant des diazo- β -amidoesters. Finalement, pour valider la stabilisation de la charge de Markovnikov par le groupement hors-plan, David Marcoux a accompli une réaction avec un précurseur figé dans conformation coplanaire. Dans ce cas, le groupement carbonyle ne pouvant pas stabiliser la charge positive lors de l'état de transition, une mauvaise diastéréosélectivité est attendue et effectivement, seul un ratio diastéromérique de 58:42 a été obtenu.²⁰ Une application de ces études ont permis de développer une méthode énantiosélective pour former des 1,1-cyanocyclopropanecarboxamides en prenant avantage de l'habileté *trans*-directrice de l'amide.⁸¹

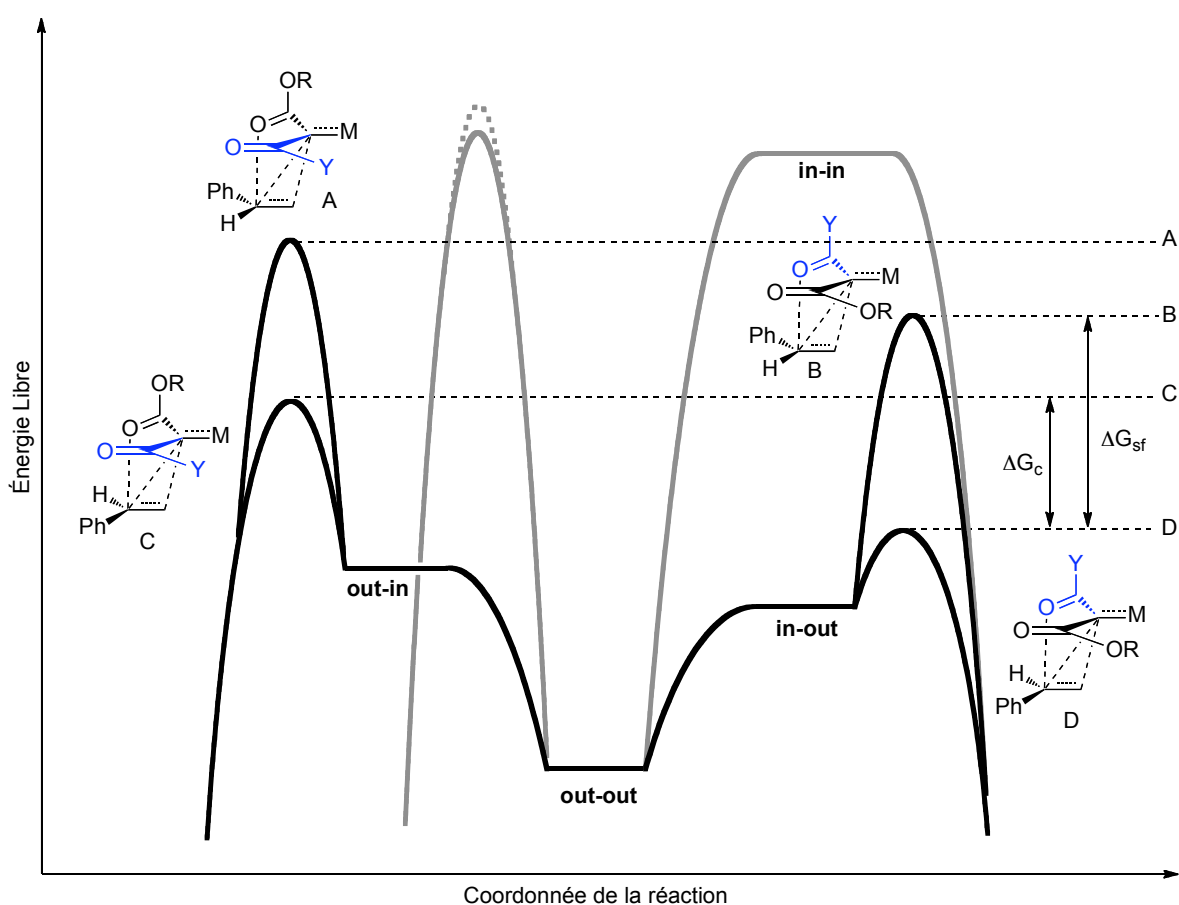
C) Limitations du modèle précédemment proposé

Bien que le mécanisme proposé soit très efficace pour expliquer les résultats impliquant des carbènes métalliques possédants deux groupements électro-attracteurs, celui-ci comporte quelques lacunes. En effet, trois points problématiques ont été identifiés dans le mécanisme proposé : (1) la conformation réactive « in-out », (2) le recouvrement orbitalaire du groupement basique lors d'une approche de l'alcène parallèle au lien C-M, (3) le fait que le modèle soit limité aux carbènes métalliques possédants deux groupements électro-attracteurs. Chacun de ces points sera discuté.

Premièrement, selon le modèle précédent, lorsqu'un groupement du carbène est hors-plan, il est très difficile pour l'alcène d'approcher le carbène avec son gros substituant

face à ce groupement. La diastéréosélectivité observée provient seulement du ratio « in-out » : « out-in » qui est proportionnel à la basicité de Lewis relative des deux groupements. Donc selon le diagramme énergétique de la réaction, la diastéréosélectivité observée devrait uniquement être régie par le ΔG_c (c = conformation) et non le ΔG_{sf} (sf = sélectivité faciale) (Schéma 35). Entre d'autres termes, le ΔG_{sf} devrait être beaucoup plus élevé que le ΔG_c .

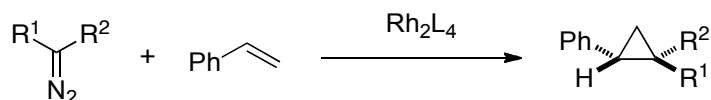
Schéma 35. Diagramme énergétique de la cyclopropanation utilisant un carbène métallique diattracteur selon le modèle précédemment proposé



Or, ceci est en contradiction avec les résultats obtenus en utilisant les dérivés cyanocarbonyliques (Tableau 17). Dans ces exemples, le groupement nitrile ne peut pas se placer dans une conformation hors-plan. Donc, quelque soit la nature du groupement carbonylé adjacent, ce dernier est le seul à pouvoir stabiliser l'état de transition.

D'excellentes diastéréosélectivités devraient donc être obtenues avec ces dérivés et ce, indépendamment de la basicité du carbonyle. Cependant, ce n'est pas ce qui a été observé, l'amidonitrile donne une bien meilleure diastéréosélectivité que le cyanoester (entrées 1, 3). On doit donc en conclure que la sélectivité faciale de l'alcène d'un groupement proximal basique varie selon la basicité de Lewis de celui-ci. Si l'on se réfère au diagramme énergétique de cette réaction, ceci signifie qu'il n'y a pas de ΔG_c , puisque la seule conformation réactive disponible est « in-out » (**Schéma 36**). Par conséquent, la diastéréosélectivité doit être régie par le ΔG_{sf} . La basicité de Lewis d'un groupement influe donc sur le ΔG_{sf} , puisque la diastéréosélectivité observée est en corrélation avec l'habileté *trans*-directrice de celui-ci.

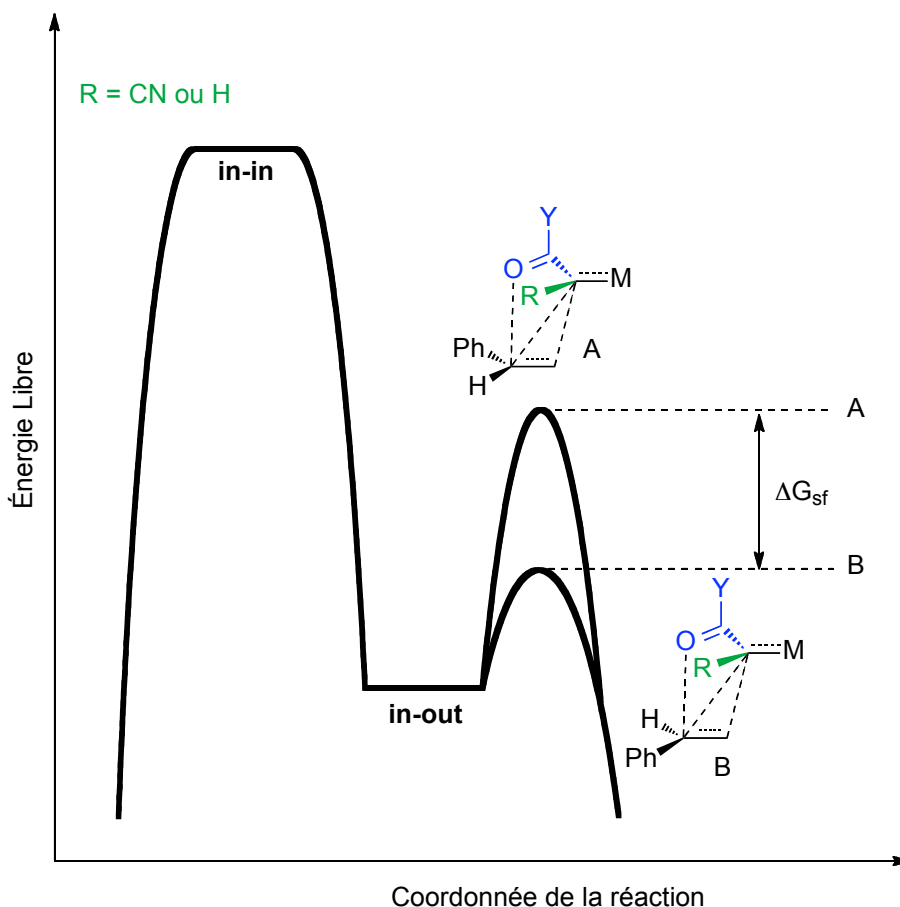
Tableau 17. Cyclopropanation du styrène à l'aide de diazocyanocarbonyles et de diazohydrocarbonyles catalysée par des dimères de rhodium



entrée	R ¹	R ²	[Rh]	rdt (%) ^a	<i>trans</i> : <i>cis</i>	réf.
1	CO ₂ Et	CN	Rh ₂ (oct) ₄	79	60:40	81
2	CO ₂ CH ₂ CF ₃	CN	Rh ₂ (oct) ₄	77	55:45	81
3	CONMe ₂	CN	Rh ₂ (oct) ₄	61	91:9	81
4	CO ₂ Et	H	Rh ₂ (OAc) ₄	93	62:38	82
5	CON(iPr) ₂	H	Rh ₂ (OAc) ₄	53	98:2	83

^a Rendements isolés.

Schéma 36. Diagramme énergétique de la cyclopropanation du styrène à l'aide de diazocyanocarbonyles et de l'EDA catalysée par un métal



D'autres observations impliquant des carbènes métalliques monoattracteurs appuient ces conclusions. En effet, comme il a été stipulé ci-dessus, l'hypothèse que les conformations « in-out » ou « out-in » soient productives se base sur la supposition que les substituants de l'alcène génèrent trop d'encombrement stérique avec les groupements hors-plan du carbène pour que ce dernier puisse approcher. Selon cette hypothèse, si l'EDA réagissait avec son ester hors-plan, la diastéréosélectivité devrait être excellente. Or ce n'est pas le cas. Bien que des calculs aient reconnu que celui-ci réagit avec l'ester hors-plan,^{76,84} la diastéréosélectivité de ce réactif est peu élevée (**Tableau 16**, entrée 3 et **Tableau 17**, entrée 4). Ceci signifie que l'interaction entre le gros substituant de l'alcène et l'ester hors-plan est faible (**Schéma 31** et **Figure 8**). Par conséquent, dans les cas où il y a un carbène

métallique avec deux groupements électro-attracteurs hors-plan dont un ester, l'alcène devrait pouvoir approcher le carbène. Étant donné que les autres groupements électro-attracteurs comme les sulfones, les phosphonates et les nitro donnent aussi une diastéréosélectivité modérée lorsque l'autre groupement du carbène est un hydrogène (**Tableau 16**), nous en concluons par analogie avec l'EDA que ces groupements doivent aussi générer une faible interaction avec le gros substituant de l'alcène. Il est donc très probable que tous les carbènes métalliques diattracteurs réagissent dans la conformation « out-out » lorsque celle-ci est accessible.

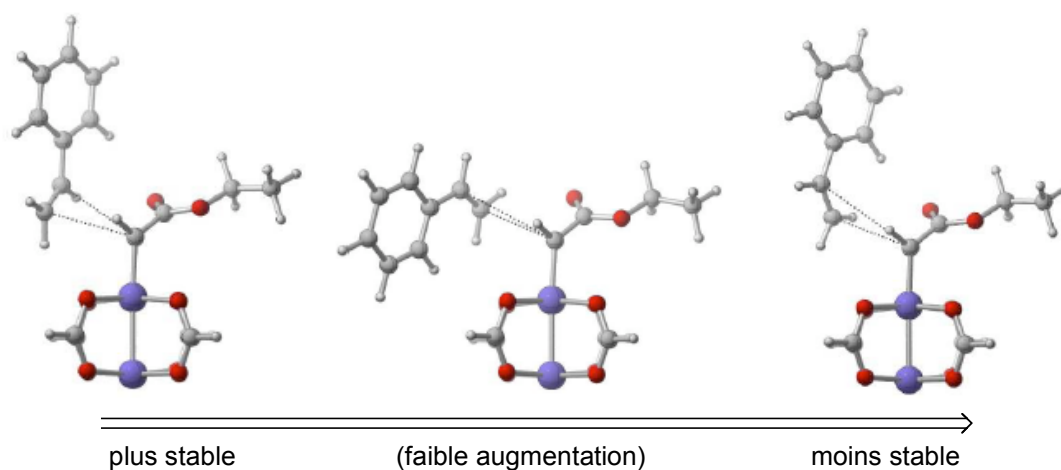


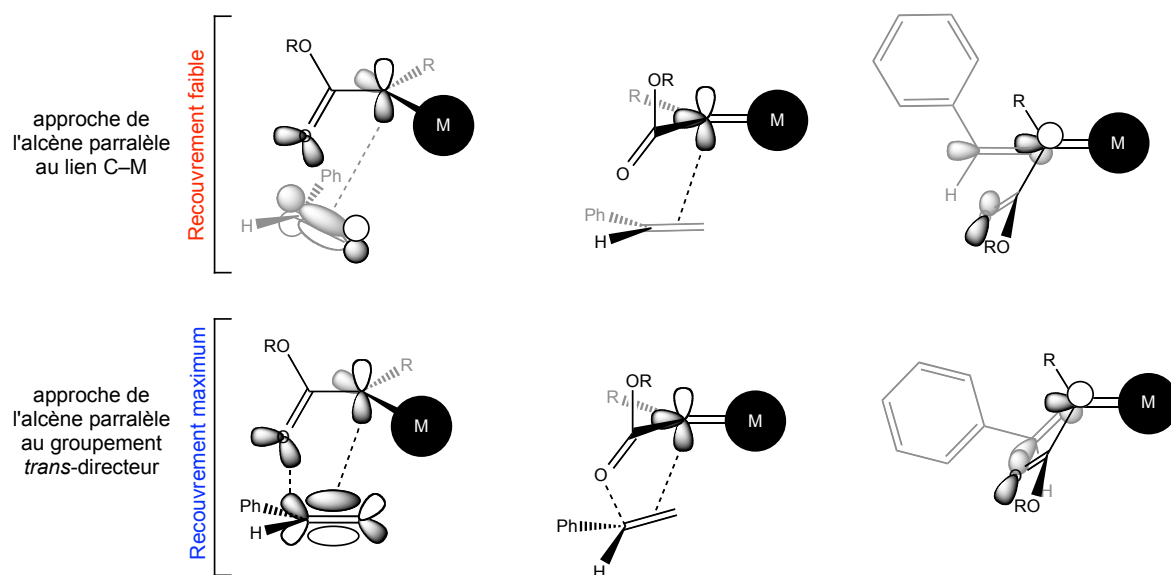
Figure 8. États de transitions calculés par DFT pour la réaction du styrène avec EDA catalysée par $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CH})_4$ ⁸⁴

Finalement, pour appuyer nos conclusions sur la conformation réactive, il a été observé que les dérivés de diazonitriles sont généralement beaucoup plus réactifs face aux alcènes que les autres dérivés diazoïques diattracteurs. Ceci, en plus de ce qui a été mentionné ci-haut, appuie fortement l'hypothèse que les carbènes métalliques de cyanocarbonyles réagissent dans la conformation « in-out » plus réactive, mais que les autres carbènes métalliques diattracteurs réagissent dans la conformation « out-out » moins réactive.

Le deuxième point problématique est le recouvrement orbitalaire du groupement *trans*-directeur avec la charge en développement sur l'alcène lors de la cyclopropanation.

Comme cette interaction est la clé pour expliquer les diastéréosélectivités observées, la géométrie de l'état de transition devrait maximiser le recouvrement orbitalaire de celle-ci (**Schéma 37**). Or le modèle ne tient pas vraiment compte des angles nécessaires pour maximiser ce recouvrement. En effet, pour obtenir un recouvrement maximum, l'alcène doit être parallèle au groupement proximal basique et non au lien C–M, à l'instar de ce qui a été proposé par Doyle.^{78c}

Schéma 37. Comparaison du recouvrement orbitalaire des approches de l'alcène en fonction de l'angle



Le troisième point problématique est le manque de généralité du modèle. Bien que celui-ci fournit une explication appropriée pour les carbènes métalliques diattracteurs, il est complètement inefficace pour expliquer les sélectivités observées avec les autres types de carbènes métalliques. Or il est fort probable que toutes ces réactions passent par le même mécanisme et donc, un modèle unique devrait pouvoir expliquer les sélectivités obtenues quels que soient les substituants du carbène métallique. Les résultats obtenus par Davies témoignent d'ailleurs de ce problème (**Tableau 18**). En utilisant le diazoacétate de méthyle, un ratio diastéréomérique de 55:45 est obtenu, favorisant faiblement le produit où l'hydrogène est *cis* au gros groupement R^3 de l'alcène (entrée 1). Le remplacement de cet hydrogène par un méthyle devrait être encore plus néfaste pour la diastéréosélectivité, mais

ce n'est pas le cas. En effet, lorsque R^2 est un méthyle, un ratio diastéréomérique de 80:20 est obtenu (entrée 2)⁸⁵ et lorsque R^2 est un phényle, ce dernier atteint les 98:2 (entrée 3). Ce dernier résultat pourrait s'expliquer par l'empilement π favorable entre les deux groupements phényles lors de l'approche de l'alcène, cependant de très bonnes diastéréosélectivités sont également obtenues lorsque R^3 est aliphatique (entrées 4, 5). De plus, lorsque le phényldiazométhane est utilisé, l'isomère *trans* est favorisé montrant clairement que l'interaction dominante du phényle lors de cette réaction est l'encombrement stérique et non l'empilement π (entrée 6).

Tableau 18. Cyclopropanations d'alcènes utilisant différents réactifs diazoïques catalysées par les dimères de rhodium de Davies⁸⁶

entrée	R^1	R^2	R^3	[Rh]	rdt (%) ^a	<i>trans:cis</i>
1	CO ₂ Me	H	Ph	Rh ₂ (TBSP) ₄	80	55:45
2	CO ₂ Me	Me	Ph	Rh ₂ (DOSP) ₄	45	80:20
3	CO ₂ Me	Ph	Ph	Rh ₂ (DOSP) ₄	90	98 :2
4	CO ₂ Me	Ph	CH ₂ OAc	Rh ₂ (DOSP) ₄	85	97 :3
5	CO ₂ Me	Ph	Et	Rh ₂ (DOSP) ₄	86	93 :7
6	H	Ph	Ph	Rh ₂ (DOSP) ₄	<10	35:65

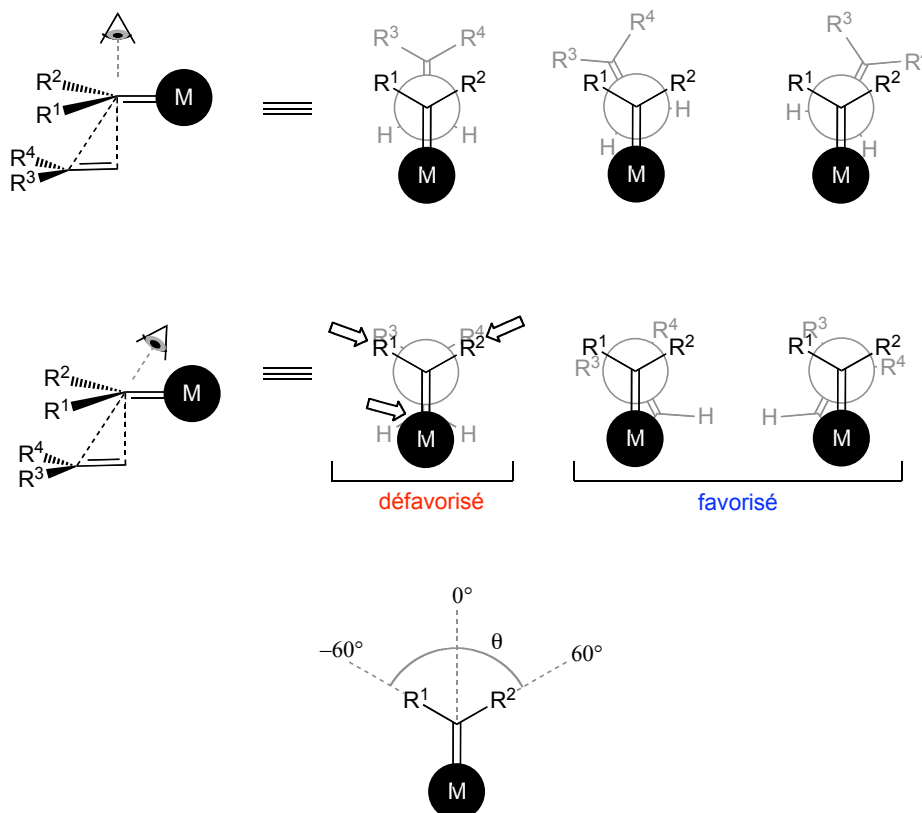
^a Rendements isolés.

D) Modèle proposé

Jusqu'à maintenant, plusieurs théories ont été élaborées pour tenter d'expliquer les résultats obtenus lors des réactions de cyclopropanation utilisant des carbènes métalliques, mais aucune à ce jour ne s'est montrée générale. Le modèle que nous proposons dans cette thèse vise à expliquer la diastéréosélectivité quelle que soit la nature du carbène métallique.

Ce nouveau modèle est en quelque sorte la fusion entre l'ancien modèle et le modèle de Casey.⁸⁷ Selon notre proposition, l'oléfine n'est pas parallèle au lien C–M lors de l'état de transition, mais l'approche du carbène métallique se ferait avec un angle se situant entre 60 et -60° . L'angle entre le lien C=C de l'alcène et le lien C–M du carbène métallique permet ainsi de minimiser les interactions stériques lors de l'approche (**Schéma 38**). Ainsi, en approchant le carbène métallique, l'alcène se tournera soit d'un côté ou de l'autre. La diastéréosélectivité observée dépendra donc de trois facteurs, soit (1) l'angle d'approche, (2) la sélectivité faciale de l'alcène en fonction de l'angle d'approche et (3) la stabilisation de l'état de transition. Ces trois facteurs seront évidemment régis par la nature des groupements présents sur le carbène métallique.

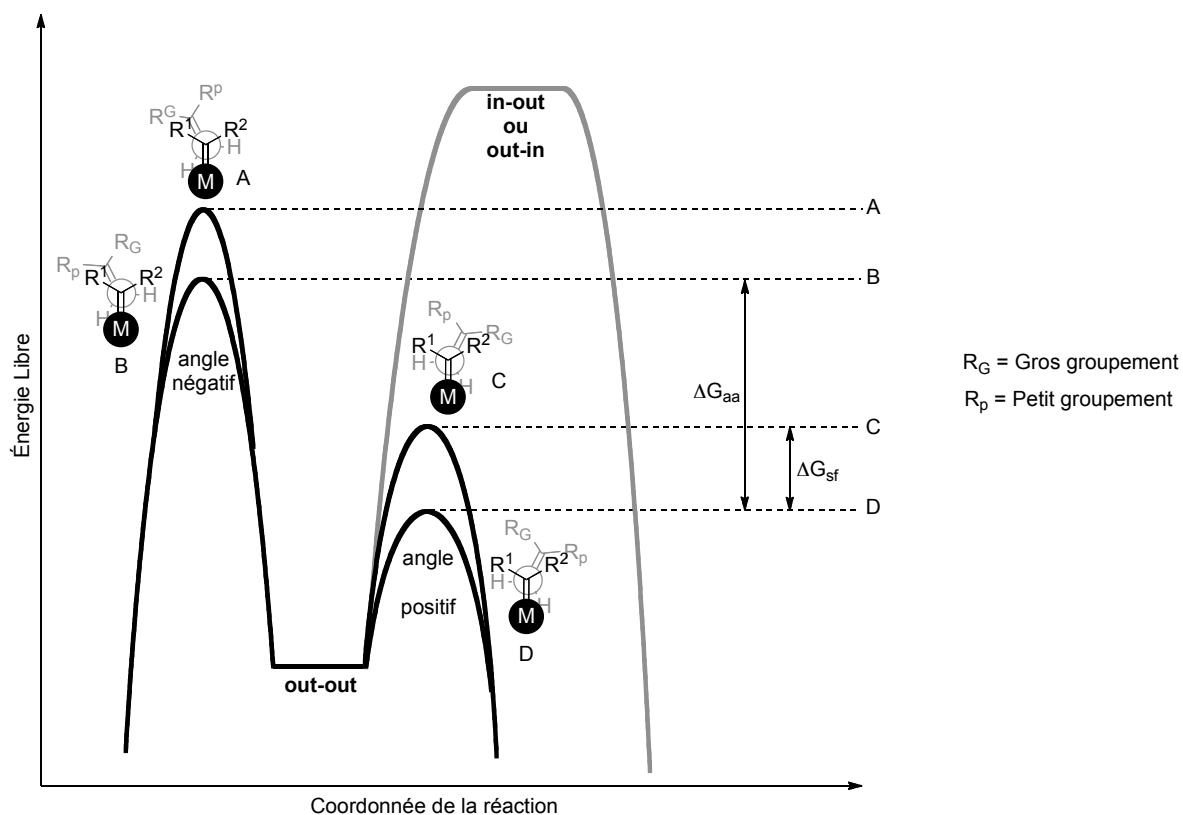
Schéma 38. Projection de Newman de différentes approches de l'alcène



Premièrement, l'angle d'approche de l'alcène par rapport au lien C–M sera influencé par les groupements sur le carbène en dirigeant l'alcène soit vers ceux-ci ou loin

de ceux-ci (**Schéma 38**). Selon le diagramme énergétique, cette sélectivité représente le ΔG_{aa} (aa = angle d'approche) (**Schéma 39**). Plus le groupement R^2 génère de l'encombrement stérique, plus l'angle devrait être négatif pour minimiser cette répulsion. Plus le groupement R^2 est une base de Lewis forte, plus l'angle devrait être positif afin de pouvoir stabiliser la charge de Markovnikov lors de l'état de transition. Le groupement R^1 pourra aussi influencer l'angle d'approche de l'alcène de la même façon. De bonnes sélectivités seront observées principalement si un angle d'approche est largement favorisé par rapport à l'autre, soit si le ΔG_{aa} est élevé. Les meilleurs résultats seront donc obtenus si les groupements R^1 et R^2 favorisent le même angle d'approche.

Schéma 39. Diagramme énergétique du nouveau modèle proposé



Deuxièmement, en fonction de l'angle d'approche de l'alcène, celui-ci se positionnera afin de minimiser les interactions stériques (**Figure 9**). Dans le cas général, l'encombrement stérique ressenti par les différents groupements de l'alcène varieront selon

l'ordre suivant : $R^4 > R^3 \ggg R^2 > R^1$. Cependant, si X génère beaucoup plus de répulsion stérique que Y, l'encombrement stérique ressenti par les différents groupements de l'alcène changera et variera selon l'ordre suivant : $R^4 > R^3 \ggg R^1 > R^2$. Cette analyse concorde bien avec l'observation que les alcènes terminaux sont plus réactifs que les autres. En effet, ceux-ci peuvent approcher le carbène métallique avec leur gros substituants en position R^1 et/ou R^2 en évitant ainsi les positions R^3 et R^4 . Dans les cas des alcènes *cis* ou *trans*, ceux-ci devraient nécessairement approcher le carbène avec un groupement en position R^3 ou R^4 . Lorsque $X \gg Y$, les alcènes *trans* devraient être plus réactifs. Cependant, dans les autres cas ($X > Y$ et $X \leq Y$), les alcènes *cis* devraient être plus réactifs, car un minimum de répulsion stérique sera obtenu en plaçant les substituants en position R^1 et R^3 . Ceci concorde avec les données expérimentales puisque de façon générale, les alcènes *cis* sont beaucoup mieux tolérés que les alcènes *trans*.^{78a,c,86} Il est à noter qu'un modèle proposant un angle d'approche parallèle au lien C–M ne peut expliquer une différence de réactivité entre les alcènes *cis* et *trans*. Dans le cas des alcènes terminaux, la sélectivité faciale de l'alcène se joue sur la différence d'encombrement entre les positions R^1 et R^2 . De façon générale, la position 1 sera la moins encombrée. Cependant, si $X \gg Y$, la sélectivité peut être renversée et la position 2 peut devenir celle ressentant le moins de répulsions stériques.

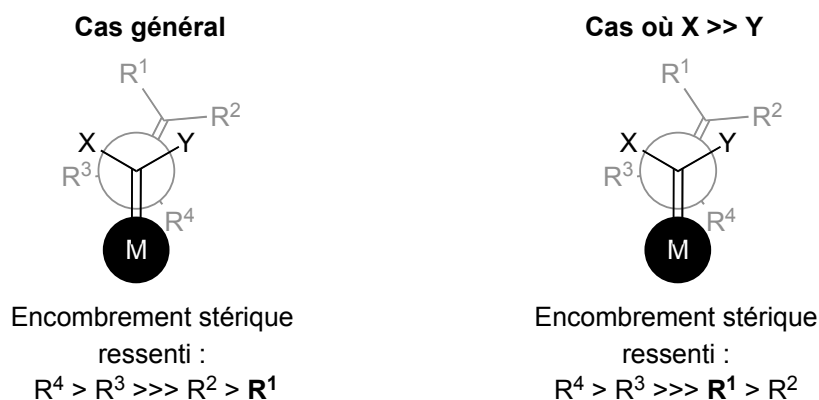


Figure 9. Tolérance de l'encombrement stérique des différents substituants de l'alcènes.

Troisièmement, il faut considérer la stabilisation de l'état de transition. Les carbènes métalliques de Rh(II) et de Cu(I) ou (II) étant des espèces hautement énergétiques, l'état de

transition lors d'une cyclopropanation est généralement tôt. Par conséquent, l'encombrement stérique est peu ressenti lors de celui-ci. Cette répulsion stérique peut être mieux ressentie en abaissant la LUMO du carbène métallique, ce qui diminue davantage l'énergie de l'état de transition subissant le moins de répulsion stérique. En effet, la stabilisation du carbène métallique a pour effet de rendre l'état de transition plus tard, ce qui augmente le ΔG_{aa} et le ΔG_{sf} et ainsi une meilleure sélectivité en résulte. Ceci est d'ailleurs corroboré par des résultats expérimentaux. On constate par exemple qu'utiliser un dimère de Rh plus riche en électron ($\text{Rh}_2(\text{acam})_4$) génère une meilleure diastéréosélectivité que le $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$ pauvre en électron, car il stabilise mieux le carbène métallique (**Tableau 19**).^{88,89} De la même façon, les groupements aryles et vinyles sur un carbène métallique peuvent donner de leur charge électronique afin d'augmenter la LUMO du carbène. Ces groupements, principalement exploités par Davies, favorisent ainsi de bonnes sélectivités (**Tableau 18**). Selon la même logique, plus un groupement stabilisera la charge positive partielle lors de l'état de transition, plus celui-ci sera bas en énergie et meilleure sera la sélectivité. Donc le ΔG_{sf} devrait être proportionnel à la basicité de Lewis du groupement stabilisateur.

Tableau 19. Effet de la densité électronique du rhodium sur la diastéréosélectivité

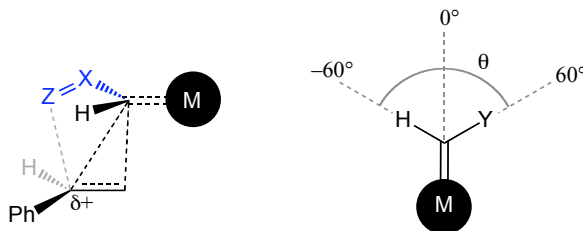
entrée	[Rh]		rdt (%) ^a	dr	réf.
1	$\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$	pfb = $\text{O}_2\text{C}(\text{CF}_2)_2\text{CF}_3$	88	52:48	88
2	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	OAc = O_2CMe	93	62:38	89
3	$\text{Rh}_2(\text{acam})_4$	acam = NHCOCH_3	86	68:32	88

^a Rendements isolés.

Globalement, chaque substituant du carbène métallique aura plusieurs effets sur la sélectivité de la réaction. Afin de mieux comprendre l'effet de chaque groupement, nous avons établi une échelle d'efficacité de leurs différentes propriétés en utilisant l'hydrogène

comme référence (**Tableau 20**). Les alkyles génèrent plus d'encombrement stérique et stabilisent mieux le carbène, cependant ils n'ont aucune basicité de Lewis (entrée 2). Les aryles, vinyles, alcynes peuvent quant à eux stabiliser la charge de Markovnikov en tant que base de Lewis, mais cette interaction est considérée comme faible (entrée 3). Ceux-ci génèrent cependant de l'encombrement stérique et stabilisent énormément le carbène. Les groupements basiques selon Lewis stabilisent grandement la charge de Markovnikov générée lors de l'état de transition et génèrent de l'encombrement stérique (entrée 4). Par contre, ils déstabilisent le carbène par effet inductif. Le nitrile stabilise probablement faiblement la charge de Markovnikov, génère de l'encombrement stérique et déstabilise grandement le carbène métallique (entrée 5).

Tableau 20. Échelle d'efficacité proposée des différentes propriétés des groupements d'un carbène métallique de Rh ou de Cu



entrée	Y	Stabilisation de la charge positive partielle	Répulsion stérique	Stabilisation du carbène	effet global sur θ
1	H	-	-	-	-
2	Alkyle	aucune	moyenne à élevée	faible	angle négatif
3	Aryle, vinyle, alkyne	faible	moyenne à élevée	moyenne à élevée	angle négatif
4	Base de Lewis (nitro, amide, etc.)	moyenne à élevée	moyenne à élevée	déstabilisation faible à moyenne	variable
5	CN	très faible	moyenne	déstabilisation élevée	angle négatif

^a Rendements isolés.

On constate donc que chaque type de carbènes métalliques réagira différemment en fonction de la combinaison de ses substituants. Dans le cas du carbène métallique produit à partir de l'EDA, un des substituant est un hydrogène ce qui génère très peu de répulsion stérique. L'ester étant un groupement basique faible selon Lewis, il y aura une compétition entre la stabilisation de la charge positive partielle et la répulsion stérique de l'ester. Il en résultera que le ΔG_{aa} sera faible et donc l'approche où l'alcène est tourné vers l'ester sera énergétiquement similaire à celle où il est tourné vers l'hydrogène. De plus, la proportion d'alcène approchant le carbène vers l'hydrogène devrait avoir une mauvaise sélectivité faciale (ΔG_{sf} faible) puisque que l'hydrogène génère très peu de répulsion stérique. Trois

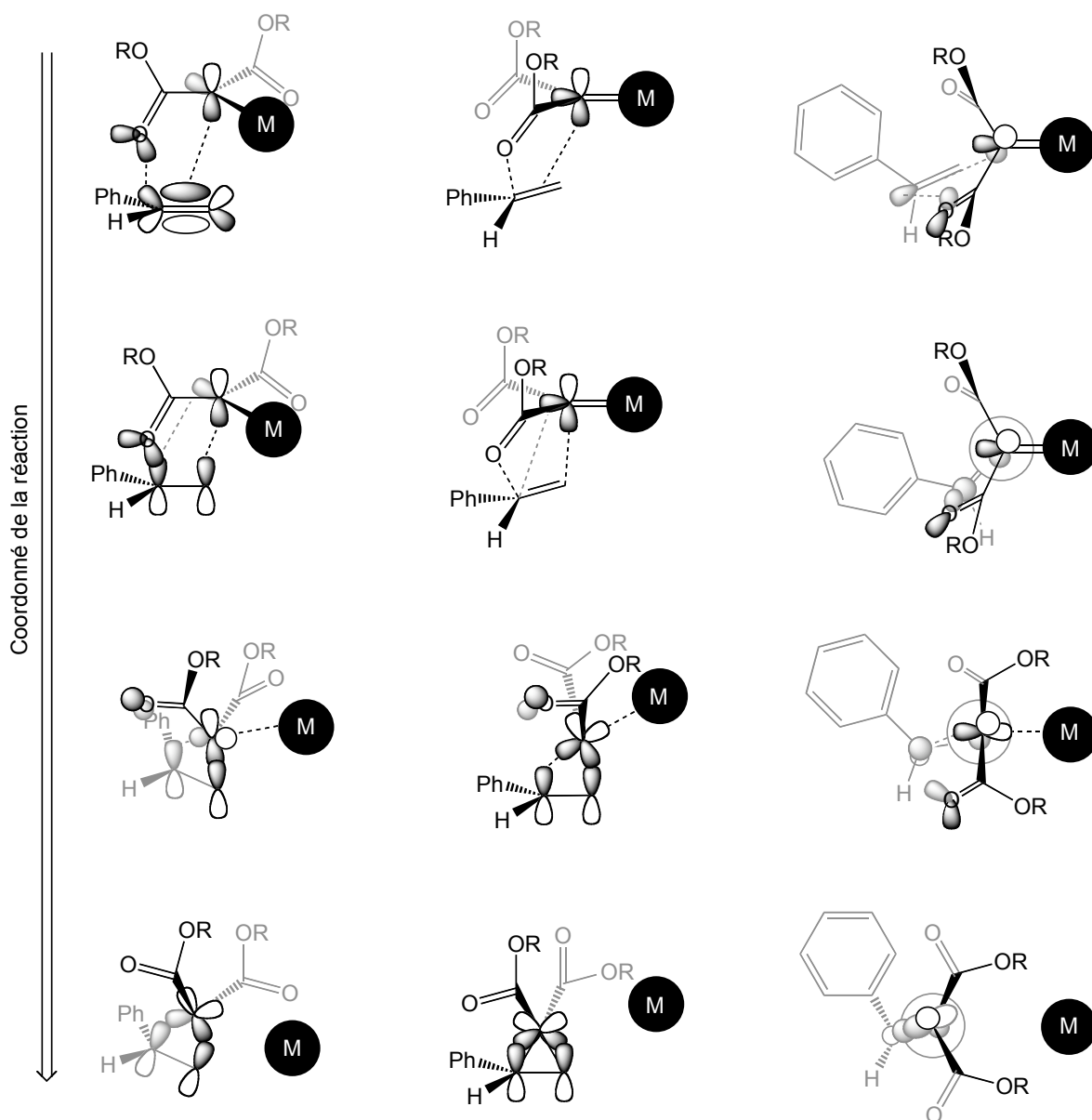
structures d'état de transition devraient donc avoir des énergies libres similaires, ce qui explique la faible diastéréosélectivité observée pour cette réaction (**Tableau 19**). Ces structures ont d'ailleurs été corroborées par des calculs DFT (**Figure 8**).⁷⁶ Si l'ester est remplacé par un groupement amide, l'approche de l'alcène tourné vers le groupement amide sera beaucoup plus favorisée, car celui-ci est une bien meilleure base de Lewis (augmente le ΔG_{aa}). Étant donné que l'amide génère suffisamment d'encombrement stérique et qu'il stabilise l'état de transition, la sélectivité faciale de l'alcène sera bonne (ΔG_{sf} élevé) et par conséquent, la diastéréosélectivité sera bonne aussi (**Tableau 17**, entrée 5).

En remplaçant l'hydrogène de l'EDA par un méthyle, on constate que de meilleurs résultats peuvent être obtenus, car le méthyle pousse l'alcène vers l'ester (augmente le ΔG_{aa}) et celui-ci génère une bien meilleure sélectivité faciale que l'hydrogène (ΔG_{sf} plus élevé) (**Tableau 18**, entrée 2). Lorsque le méthyle est remplacé par un phényle, nous avons l'une des meilleures combinaisons. Le phényle pousse l'alcène vers l'ester et stabilise le carbène, l'ester tire l'alcène vers lui et stabilise la charge de Markovnikov. Le ΔG_{aa} et le ΔG_{sf} sont donc très élevés et la diastéréosélectivité est excellente (entrée 3 à 5). Dans le cas du phényldiazométhane, le phényle pousse l'alcène vers l'hydrogène (ΔG_{aa} élevé), mais l'hydrogène génère une mauvaise sélectivité faciale (ΔG_{sf} faible), ce qui explique les mauvaises sélectivités (entrée 6).

Pour ce qui des carbènes métalliques diattracteurs, nous proposons que la cyclopropanation se produit dans la conformation « out-out » (**Schéma 40**). L'interaction de l'alcène avec la LUMO du carbène métallique commencera à former les nouveaux liens C-C. La création du lien avec le carbone terminal de l'oléfine se faisant plus rapidement, l'oléfine pourra alors pivoter vers le groupement le plus basique afin que celui-ci puisse stabiliser la charge positive se développant. Le groupement le plus encombrant de l'alcène préférera éviter la répulsion stérique du groupement basique, il se placera donc dans une position *trans* par rapport à celui-ci. Par la suite, plus les liens du cyclopropane se

formeront, plus le groupement basique s'éloignera et plus l'oléfine tournera pour revenir parallèle au lien C–M. Ainsi, lorsque le substituant le plus stériquement demandant de l'oléfine se dirigera vers l'autre groupement du carbène métallique, celui-ci s'en éloignera minimisant les interactions stériques.

Schéma 40. Différents points de vue de la séquence réactionnelle entre un le styrène et un carbène métallique diattracteur



À partir de ce modèle, il est maintenant possible d'expliquer la sélectivité obtenue avec les complexes Cu(I)/bisoxazolines dans la formation d'esters 1,1-nitrocyclopropanecarboxyliques.⁷⁰ En négligeant l'orientation de l'ester, huit approches de l'alcène ont été identifiées (**Schéma 41**) en se basant sur le modèle de Salvatela (**Schéma 31**). Seules les approches A à D permettent logiquement d'expliquer la distribution des produits obtenus. On en conclut donc que le ΔG_{aa} est très élevé par rapport au ΔG_{sf} (**Schéma 42**). Étant donné que l'énantiosélectivité est excellente et que la diastéréosélectivité est très bonne, on en conclue que le ΔG_{ee} est très élevé et que le ΔG_{sf} est aussi élevé. La bonne sélectivité faciale de l'alcène est donc due à la basicité de Lewis du groupement nitro qui est supérieure à celle du groupement ester.

Schéma 41. Modèle proposé pour la formation d'esters 1,1-nitrocyclopropanecarboxyliques catalysé par un complexe Cu(I)/bisoxazoline

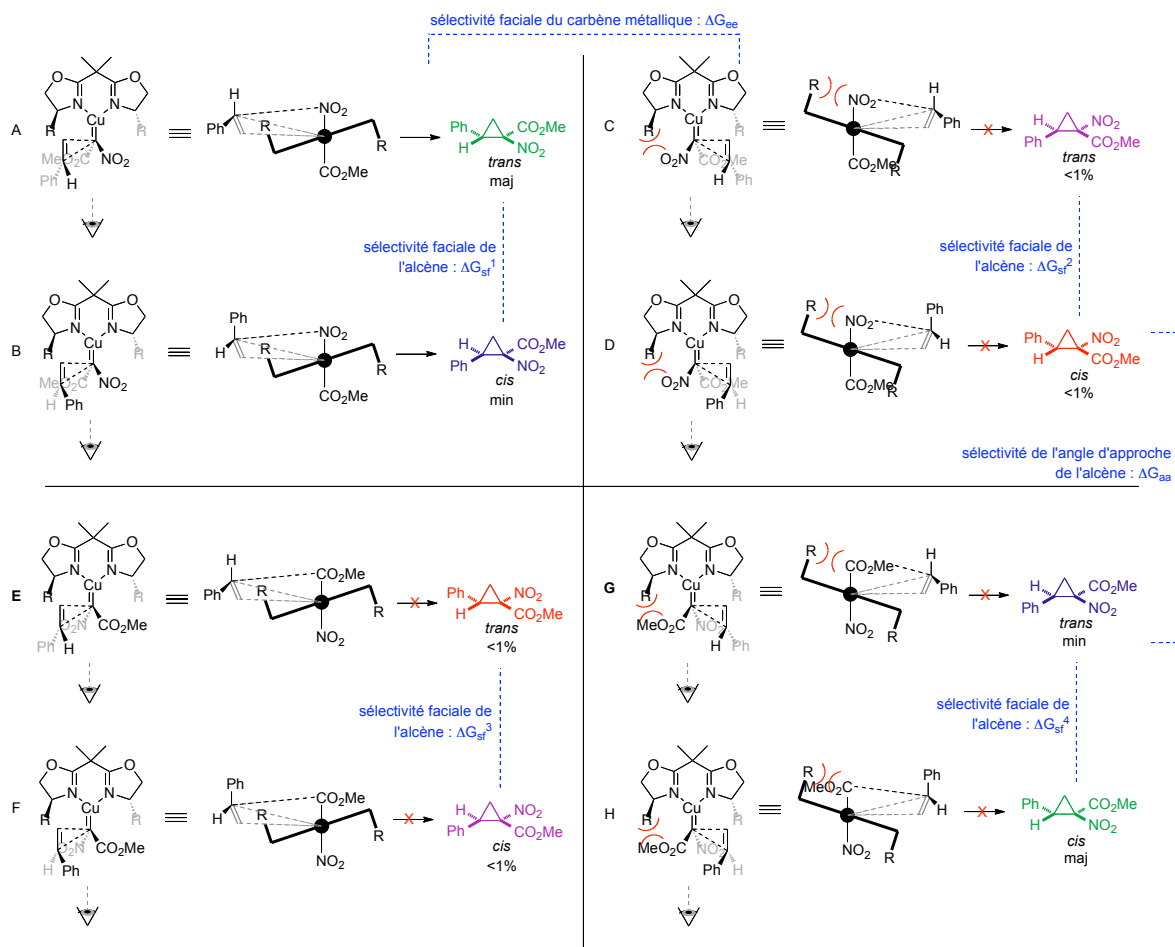
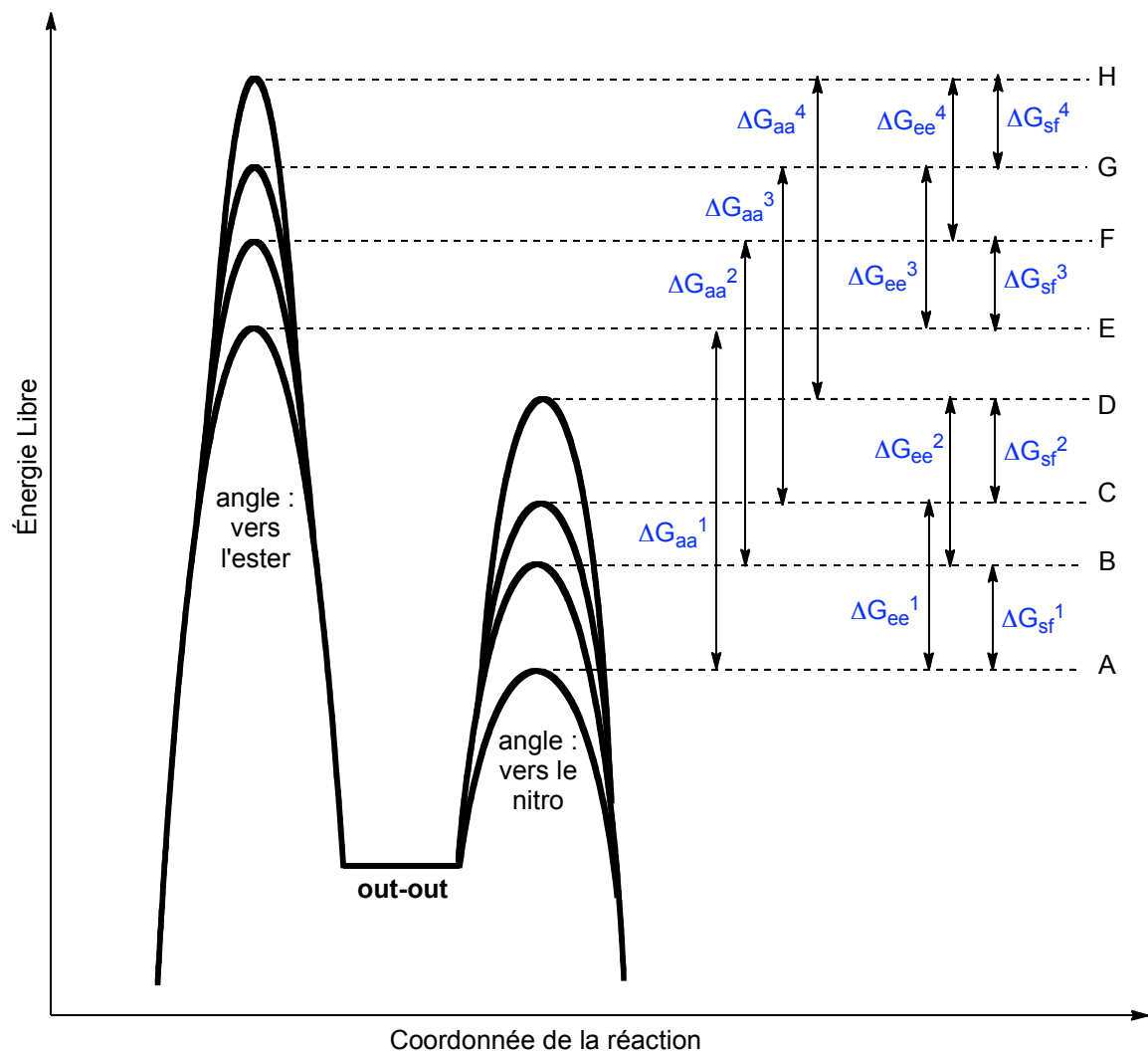


Schéma 42. Diagramme énergétique du modèle proposé pour la formation d'esters 1,1-nitrocyclopropanecarboxyliques catalysé par un complexe Cu(I)/bisoxazoline



Dans le cas des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques, les substituants étant identiques, les deux angles d'approche sont équivalents. Seules les approches A à D sont donc considérées. De plus, dans ce cas-ci, l'approche B ne mène non pas à l'autre énantiomère, mais à l'autre diastéréomère. Les approches B et C résulteront donc toutes les deux en une baisse de l'énantiosélectivité. En supposant que le ΔG_{ee} est élevé par analogie avec les esters 1,1-nitrocyclopropanecarboxyliques, l'énantiosélectivité observée devrait être régie principalement par le ΔG_{sf} . Comme l'ester est une base de Lewis moyenne, la

stabilisation de l'état de transition est plutôt faible et donc le ΔG_{sf} est peu élevé. Il en résulte que l'énantiosélectivité observée est modérée.

Schéma 43. Modèle proposé pour la formation d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques catalysé par un complexe Cu(I)/bisoxazoline

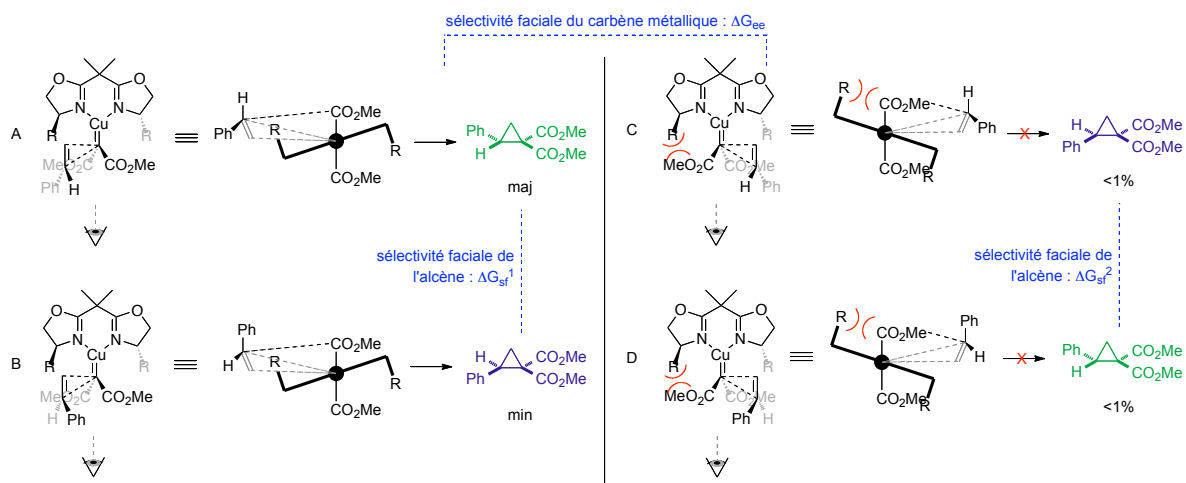
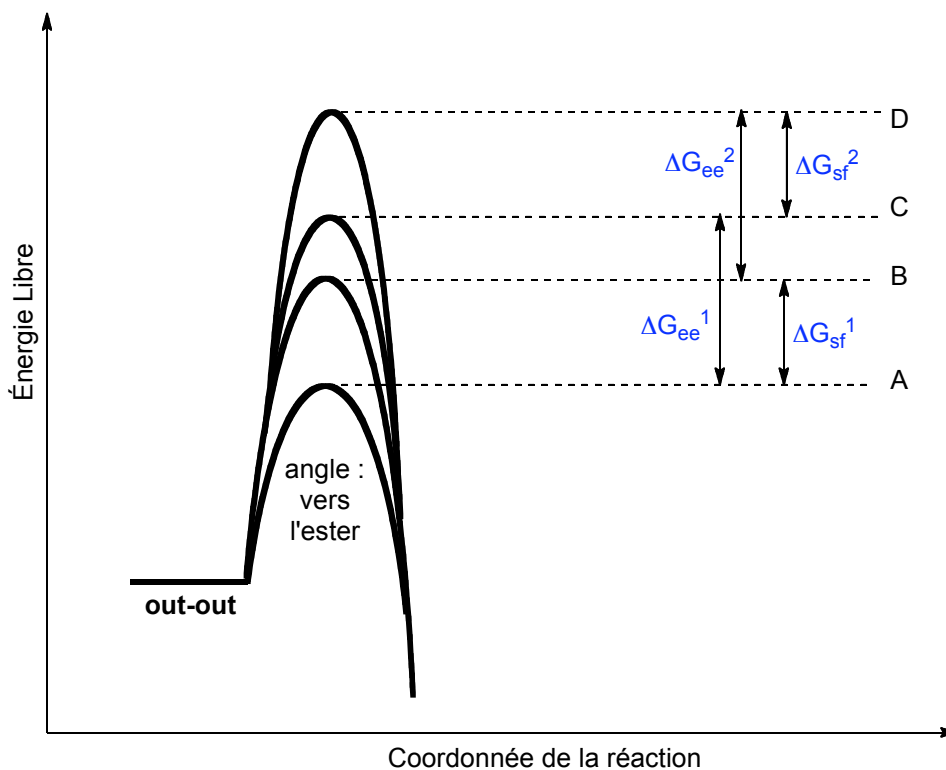


Schéma 44. Diagramme énergétique du modèle proposé pour la formation d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques catalysé par un complexe Cu(I)/bisoxazoline



3.3.4 Travaux futurs

Afin de valider notre nouveau modèle pour la cyclopropanation à l'aide de carbènes métalliques, il serait intéressant de faire des calculs DFT de tous les différents types de carbènes décrits ci-dessus. D'ailleurs, selon ce que nous avons proposé pour la synthèse d'esters 1,1-nitrocyclopropanecarboxyliques et 1,1-cyclopropanedicarboxyliques catalysée par un complexe Cu(I)/bisoxazoline, l'utilisation du carbène de dinitrométhane devrait donner de meilleurs ee qu'avec les malonates, puisque le ΔG_{sf} devrait être plus élevé. Par analogie, la cyclopropanation d'alcène à partir d'un diazodiamide catalysé par $Rh_2(NTTL)_4$ devrait aussi donner une meilleure énantiosélectivité. Si tel est bien le cas, on pourrait supposer que la façon d'induire la sélectivité est comparable dans les deux systèmes.

3.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons montré que les ylures d'iodonium de malonates préformés sont d'excellents précurseurs aux esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques racémiques. De plus, il a été démontré que l'utilisation du $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ en combinaison avec l'ylure d'iodonium du malonate de diméthyle permet la cyclopropanation d'alcènes avec une efficacité exceptionnelle. Par la suite, nous avons développé une version asymétrique de cette méthode catalysée par un complexe $\text{Cu(I)}/\text{bisoxazolines}$. Bien que l'énantiosélectivité de cette méthode se soit avérée modérée, l'étude de celle-ci nous a permis de mieux comprendre les facteurs régissant la sélectivité de ces transformations. Les informations recueillies ont conduit au développement de la première réaction hautement énantiosélective catalysée au rhodium utilisant des précurseurs de carbènes métalliques diattracteurs. Ces travaux, menés par David Marcoux, ont permis l'élaboration d'un modèle expliquant les diastéréosélectivités observées avec les carbènes métalliques diattracteurs. Ce modèle a, par ailleurs, mis en lumière l'habileté *trans*-directrice du groupement amide. Finalement un nouveau modèle, pouvant s'appliquer à tous les types de carbènes métalliques de Rh et de Cu, a été développé afin d'expliquer les différentes diastéréo- et énantiosélectivités obtenues.

Chapitre 4 : Applications synthétiques des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques

4.1 Introduction

Ayant développé des méthodes pour synthétiser les esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques, nous nous sommes intéressés à leur application en synthèse. Récemment, il y a eu un intérêt grandissant pour ces dérivés cyclopropaniques. En effet, ceux-ci ont été utilisés dans des réactions de cycloaddition avec des imines, des aldéhydes, des *N*-oxydes d'imes et autres, pour générer une variété de dérivés synthétiques utiles (**Schéma 45**).^{61f,90,91,92,93,94,95,96,97} Les esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques réagissent également avec les amines, les thiolates et les organocuprates via l'ouverture du cycle à trois chaînons pour ainsi fournir les produits d'addition-1,5 correspondants (**Schéma 45**).^{17o,90a,98} De plus, dans le cas où R¹ est un vinyle, le produit d'addition-1,7 est observé en présence de cuprates. Fait remarquable, dans la majorité de ces transformations, l'information stéréogénique du cyclopropane est complètement conservée. Le potentiel synthétique de ces méthodes a d'ailleurs été exploité par plusieurs groupes en utilisant celles-ci comme étapes clés dans la synthèse de molécules chirales structurellement complexes (**Figure 10**).^{99,100} Les esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques sont aussi d'une grande utilité dans la synthèse de cyclopropanes énantiopurs d'intérêt biologique comme les acides α -aminés et β -aminés cyclopropaniques (**Schéma 45**).

Schéma 45. Réactivité et applications synthétiques des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques

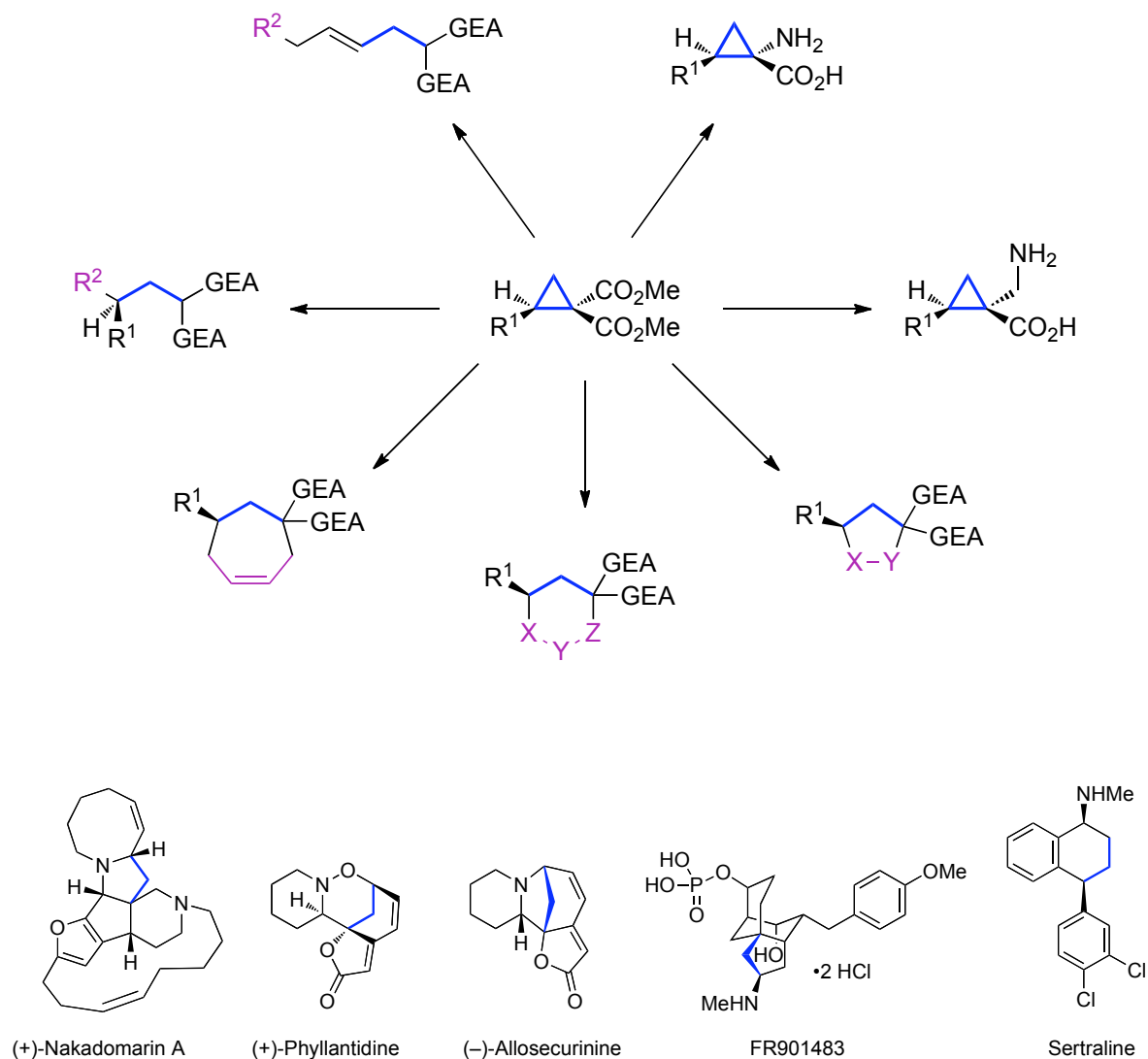
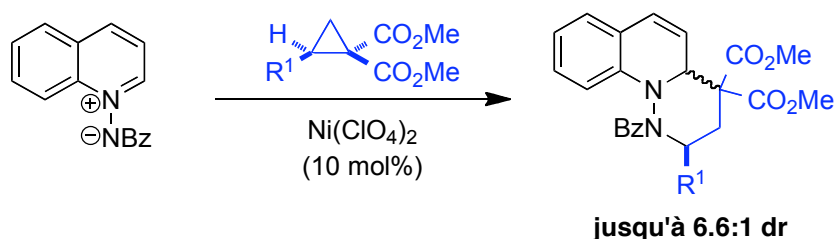


Figure 10. Produits structurellement variés synthétisés à partir d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques.

Les esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques ayant un énorme potentiel synthétique, le développement de nouvelles méthodes utilisant ceux-ci est donc souhaitable. Ainsi, nous avons développé deux nouvelles applications pour ces cyclopropanes soit la formation de dérivés dihydroquinolines 6,6,6-tricycliques (Section 4.2) ainsi que la formation d'allènes (Section 4.3). Le développement de ces méthodes sera présenté dans le présent chapitre.

4.1 : Cycloaddition d'azométhine imines aromatiques avec des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques



4.1.1 Introduction

En plus d'être des intermédiaires synthétiques utiles, les sous-unités di- et tétrahydroquinolines se retrouvent dans plusieurs alcaloïdes et autres composés biologiquement actifs.¹⁰¹ Conséquemment, beaucoup d'efforts ont été investis dans le développement de méthodologies synthétiques pour accéder à de nouveaux dérivés chiraux et de nouvelles voies pour fonctionnaliser ces motifs. Les principales méthodes pour accéder aux di- et tétrahydroquinolines énantiométriques sont basées sur l'addition asymétrique de nucléophiles à des quinolines acylées. Toutefois, peu de méthodes se sont montrées efficaces, tant au niveau du rendement que de l'énantiosélectivité.¹⁰²

Un des intérêts de recherche du groupe Charette est la synthèse et les réactions impliquant les ylures de *N*-iminopyridinium, *N*-iminoquinolinium, *N*-iminoisoquinolinium.¹⁰³ Il a entre autres été démontré que les ylures de *N*-benzoyliminopyridinium peuvent subir une hydrogénation énantiosélective¹⁰⁴ ou des

additions de Grignard diastéréosélectives¹⁰⁵ pour donner des dérivés pipéridines énantiopurs. Ceux-ci se sont aussi avérés très efficaces dans une variété de réactions de couplages croisés par fonctionnalisation C–H.

Nous avons envisagé l'exploration d'une nouvelle réactivité de ces ylures en les faisant réagir avec des dérivés cyclopropaniques électrophiles dans une réaction de cycloaddition (3+3). Ceci a permis la préparation de nouveaux dérivés dihydroquinolines 6,6,6-tricycliques énatioenrichis. En plus d'augmenter la diversité moléculaire, ces nouvelles molécules pourraient devenir d'importants motifs en chimie médicinale.^{101f}

4.2.2 Résultats et discussions

Christian Perreault a examiné initialement la réaction du NAQBz **39** avec le cyclopropane **40** en présence d'une variété d'acides de Lewis qui sont généralement utilisés pour activer des espèces 1,3-dicarbonyles (**Tableau 21**, entrées 2-8). Alors que le Sc(OTf)₃ et le Mg(ClO₄)₂ se sont montrés de bon catalyseurs (entrées 5-7), le MgI₂, le Yb(OTf)₃, le Cu(OTf)₂ et le Cu(ClO₄)₂ ont donné peu ou aucune conversion (entrées 2-4, 6). Le meilleur résultat a été obtenu avec le Ni(ClO₄)₂, donnant 96% de conversion et 3.3:1 dr (entrée 8). D'ailleurs, le Ni(ClO₄)₂ a l'avantage d'être relativement peu coûteux et facile à manipuler. Une expérience contrôle a établi que l'acide de Lewis est nécessaire pour activer le cyclopropane, car aucune conversion n'est observée sans celui-ci (entrée 1).

Tableau 21. Réaction entre l'ylure de quinolinium **39** et le dérivé cyclopropanique **40** : optimisation^a

C1=CC=C2C=CC=CC=C2N1[+]([O-])C(=O)c1cccnc1 + COC(=O)C1(C)C1C(=O)OC

Acide de Lewis (10 mol %)
 M.S. 3 Å
 THF, 2 jours, tp

COC(=O)C1(C)C1C(=O)OC

entrée	Acide de Lewis	conversion (%) ^b	dr (<i>cis:trans</i>) ^b
1	-	0	-
2	MgI ₂	0	-
3	Yb(OTf) ₃	3	1:1
4	Cu(OTf) ₂	4	1:1
5	Sc(OTf) ₃	79	3.2:1
6	Cu(ClO ₄) ₂	0	-
7	Mg(ClO ₄) ₂	71	2.4:1
8 ^c	Ni(ClO ₄) ₂	96	3.3:1
9 ^{c,d}	Ni(ClO ₄) ₂	94	3.3:1
10 ^{c,e}	Ni(ClO ₄) ₂	20	3.3:1
11 ^{c,f}	Ni(ClO ₄) ₂	57	3.3:1

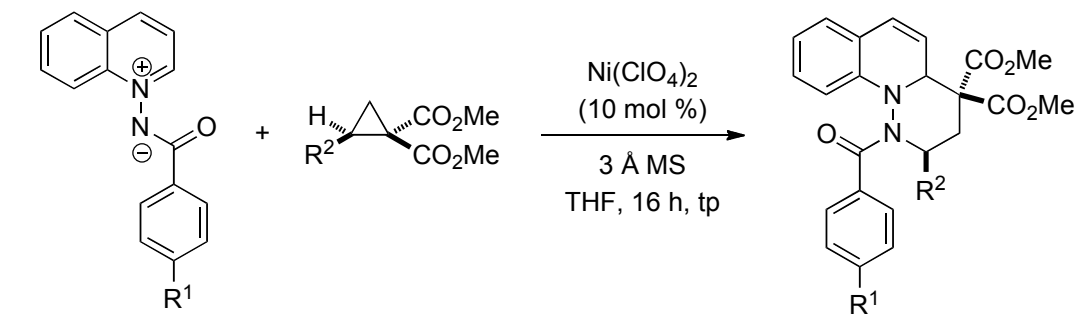
^a Tous les réactions ont été accomplies en utilisant un ratio ylure/cyclopropane de 1:1. ^b Déterminé par RMN ¹H en utilisant le triméthoxybenzène comme standard interne. ^c Temps de réaction = 18 h. ^d Accomplie à -10 °C. ^e Accomplie à -40 °C. ^f 5 mol % de l'acide de Lewis a été utilisé.

Afin d'augmenter la diastéréosélectivité, la réaction a été effectuée à plus basse température. À -10 °C, aucun ou peu de changements des dr n'a été observé. À -40 °C, les dr restent les mêmes, mais la conversion chute significativement. De même, réduire le charge de catalyseur à 5 mol % entraîne une diminution de la conversion et un ratio diastéréomérique inchangé. Finalement, la présence d'eau a eu un effet néfaste sur le rendement. En effet, la réaction conduite sans tamis moléculaire 3 Å a donné 45% de conversion. L'addition d'eau (30 équiv) dans le mélange réactionnel a aussi inhibé la

formation du produit désiré, donnant 7% de rendement. Par la suite, nous avons examiné l'effet du groupement protecteur sur l'ylure de quinolinium (**Tableau 22**, entrées 1-3). De faibles conversions ont été observées avec les groupements pivaloyles et triflyles. Les quinoliniums *N*-oxyde ont aussi donné de mauvais résultats. Finalement, le groupement protecteur benzoyle initial s'est montré le plus efficace. Il semble que sa nature électronique rend l'azote assez nucléophile pour s'additionner sur le cyclopropane en plus d'activer de la même occasion le quinolinium pour promouvoir la cyclisation. L'effet électronique de ce groupement protecteur a donc été examiné. Un substituant électro-attracteur sur le groupement benzoyle donne une meilleure conversion et une diastéréosélectivité plus élevée (entrée 3), tandis qu'un substituant électro-donneur a donné une diastéréosélectivité légèrement plus élevée, mais une conversion plus faible (entrée 2). Un rendement de 58% a été obtenu en utilisant 10 équiv du cyclopropane, lequel est disponible dans le commerce.

Par la suite, la portée de la réaction a été évaluée en soumettant une variété d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques aux conditions optimisées (**Tableau 22**, entrées 4-9). En général, de bons résultats ont été obtenus avec des cyclopropanes substitués par des aryles riches en électrons. Dans le meilleur cas, soit avec un 4-MeO-Ph (**50**), 87% de rendement et 6.6:1 dr ont été obtenus. En contraste, un aryle pauvre en électron substitué par un groupement nitro a fourni le produit dans un rendement substantiellement plus bas, mais avec un bon dr. La réaction fonctionne bien aussi avec des vinyles cyclopropanes, mais un rendement et un dr modeste sont obtenus (entrée 8). Même constatation dans le cas de l'ester cyclopropane-1,1-dicarboxylique non-substitué (**45**), lequel a donné 32% de rendement (entrée 9).

Tableau 22. Formation de dérivés dihydroquinolines 6,6,6-tricycliques: étude de la portée de la réaction



entrée	R ¹	R ²	produit	rdt (%) ^a	dr (<i>cis:trans</i>) ^b
1	H (39)	Ph (16)	46	79	3.3:1
2	OMe (40)	Ph (16)	47	54	3.8:1
3	CF ₃ (41)	Ph (16)	48	84	4.3:1
4	H (39)	4- <i>t</i> Bu-Ph (42)	49	76	3.3:1
5	H (39)	4-MeO-Ph (17)	50	87	6.6:1
6	H (39)	4-F-Ph (18)	51	81	4.4:1
7	H (39)	4-NO ₂ -Ph (43)	52	11	5.9:1
8	H (39)	vinyl (44)	53	31	2.6:1
9	H (39)	H (45)	54	32	n/a

^a Rendement après purification correspondant au mélange des produit *cis* et *trans*. ^b Déterminé par RMN ¹H

La stéréochimie des deux diastéréomères du composé **46** a été établie sans ambiguïté par analyse cristallographique par rayons X (**Figure 11**).

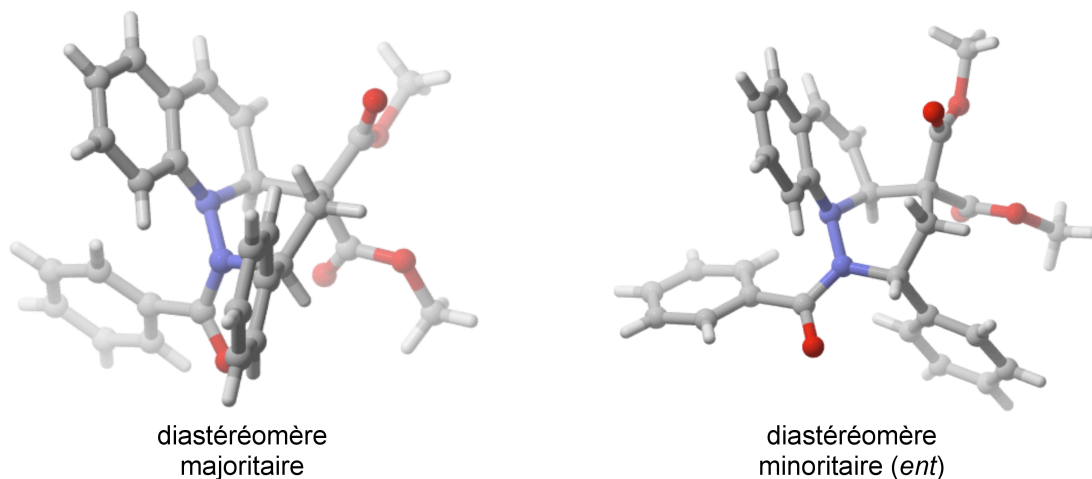
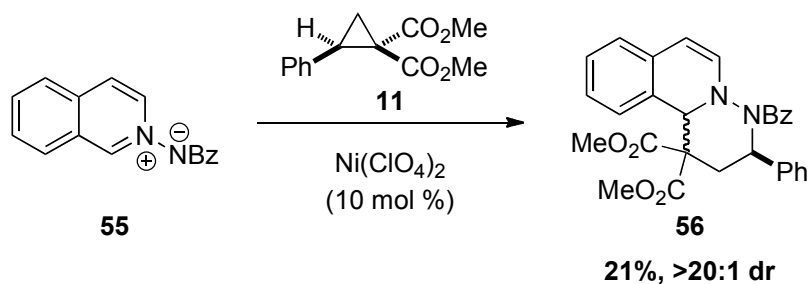


Figure 11. Représentation ORTEP des deux diastéréomères du produit **46**

L'ylure de *N*-benzoyliminoisoquinolinium a aussi été soumis aux conditions réactionnelles standard en présence du cyclopropane **11**.¹⁰⁶ L'adduit de cycloaddition a été obtenu dans des rendements modestes, mais un seul diastéréomère et régioisomère a été détecté.

Schéma 46. Cycloaddition du de l'ylure d'isoquinolinium **55** avec le cyclopropane **11**

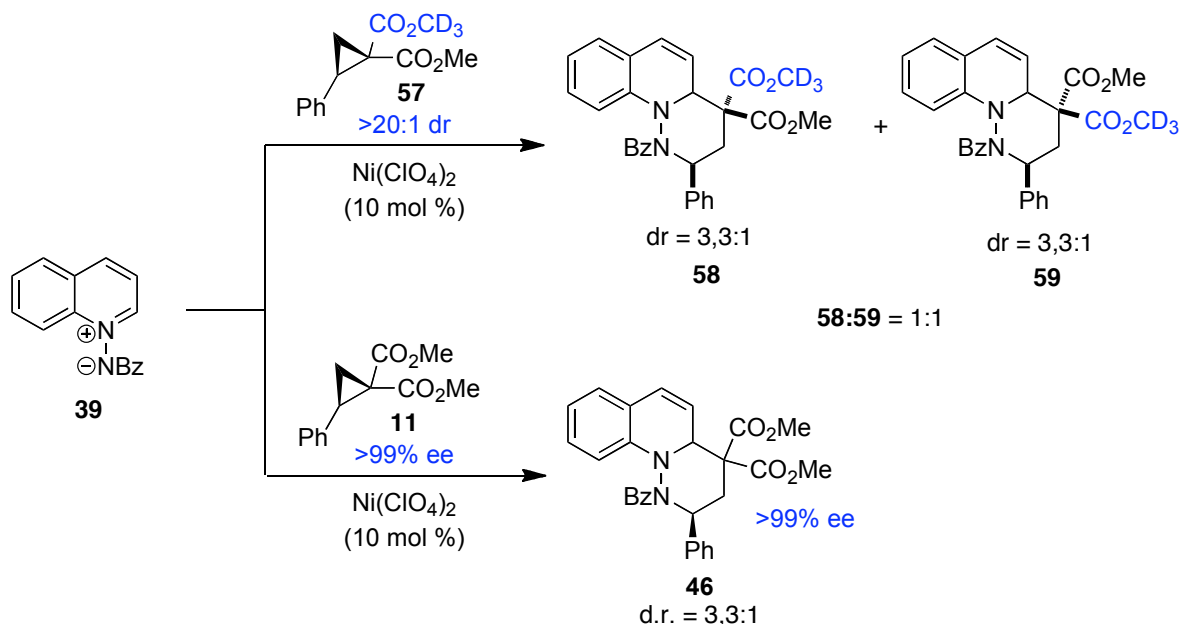


4.2.3 Mécanisme

Plusieurs mécanismes ont été suggérés pour les réactions de cycloaddition de l'ester cyclopropane-1,1-dicarboxylique.^{107,108} Les chemins possibles pour la réaction de cycloaddition avec des azométhine imines inclus : (1) un procédé étape par étape

impliquant une ouverture du cyclopropane assisté par un acide de Lewis, suivi soit par l'attaque nucléophile de l'anion stabilisé sur l'imine soit par l'attaque de l'azote nucléophile sur le cation benzylique, puis fermeture de cycle subséquente;^{108b} (2) un processus S_N2 étape par étape où l'azote de l'ylure agit comme nucléophile, suivit par une réaction de fermeture de cycle pour former le cycle à six chaînons; et (3) un processus concerté. Dans un effort d'élucider le mécanisme réactionnel, Christian Perreault a conduit une expérience de marquage et une réaction avec un cyclopropane énantiopur.

Schéma 47. Indices sur le mécanisme

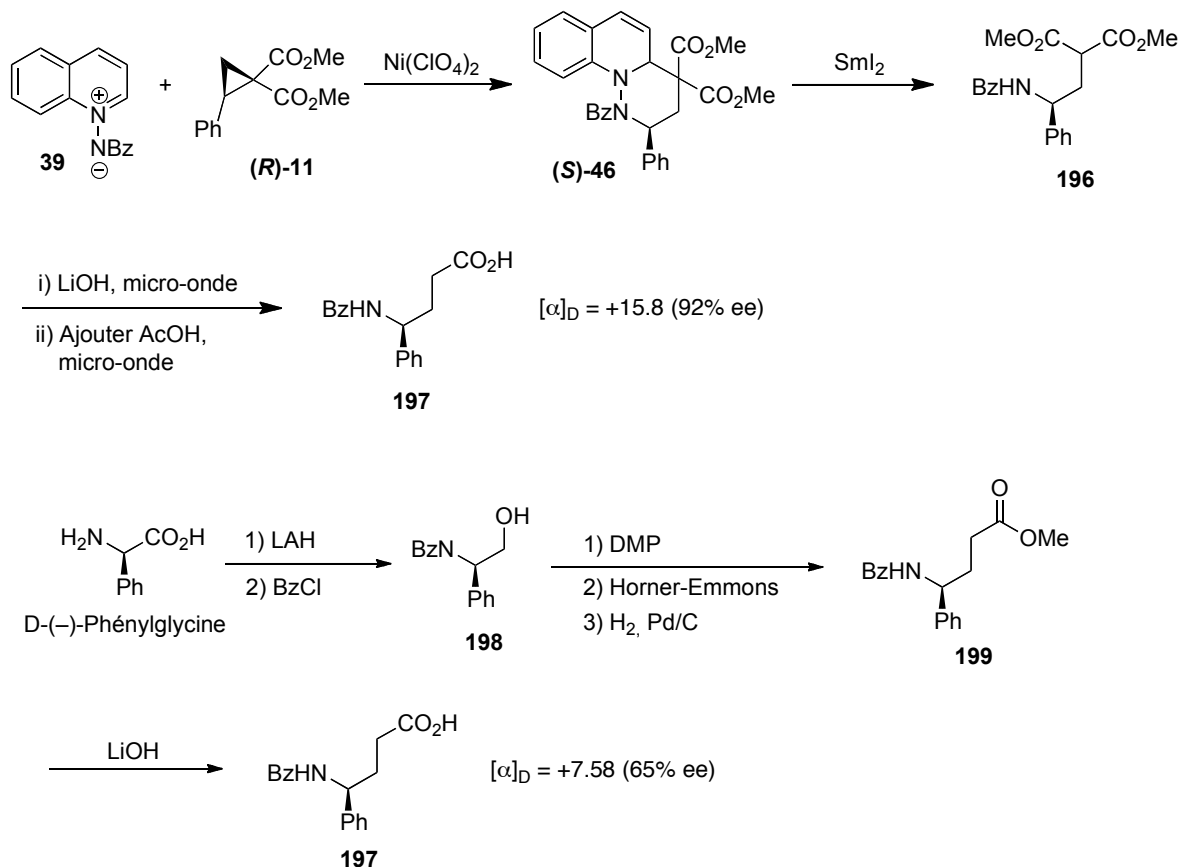


Faire réagir l'ylure **39** avec le cyclopropane deutéré **57** a mené à une perte complète de l'information stéréogénique sur le carbone portant les deux esters (Scéma 1). En contraste, accomplir la réaction avec le cyclopropane **11** énantiopur a fourni le produit énantiopur avec une conservation totale de l'information stéréogénique. Ces expériences éliminent la possibilité du mécanisme (1), car un mélange racémique de produits aurait été

observé. De plus, le produit dérivé de l'expérience de marquage ne corrobore pas l'hypothèse du mécanisme concerté (3). Toutefois, il est possible que la réaction se déroule par un processus concerté et que le produit correspondant subit une ouverture/fermeture de cycle selon une réaction de type rétro-Mannich pour former les deux diastéréomères. Pour tester cette possibilité, le diastéréomère majoritaire **58** a été soumis aux conditions réactionnelles, mais le diastéréomère minoritaire n'a pas été observé. Par conséquent, la possibilité d'un mécanisme concerté suivi par un processus d'ouverture de cycle réversible a été éliminée.

Des études de dégradation du produit **46** réalisées conjointement avec Lucie Zimmer du groupe Charette ont d'ailleurs indiqué que la première étape de la réaction se fait avec une inversion complète de la configuration (**Schéma 48**).²⁴ En effet, en traitant le dérivé dihydroquinoline (*S*)-**46** obtenu à partir du cyclopropane (*R*)-**11** avec du SmI₂, le malonate **196** est obtenu. Celui-ci fournit ensuite l'acide **197** lorsque soumis à des conditions d'hydrolyse et de décarboxylation unipot. Le même énantiomère de l'acide **197** a aussi été généré à partir de la D-(–)-phénylglycine en 6 étapes démontrant ainsi la configuration absolue du composé **46**.

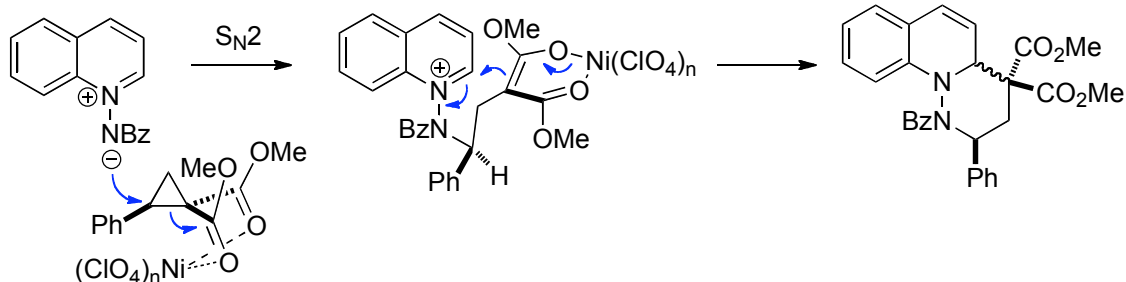
Schéma 48. Détermination de la configuration absolue du dérivé dihydroquinoline (*S*)-**46** synthétisé à partir du cyclopropane (*R*)-**11**



À partir de ces observations expérimentales, un seul mécanisme demeure valable. La première étape serait une ouverture nucléophile du cyclopropane où l'azote de l'ylure agit comme un nucléophile et inverse le centre stéréogénique du cyclopropane (Schéma 2). Cet intermédiaire d'une durée de vie relativement longue pourrait ensuite attaquer l'une des deux faces de la partie quinolinium, résultant à la formation des deux diastéréomères. Ce mécanisme est cohérent avec ce qui avait été proposé par Johnson pour la cycloaddition d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques avec des aldéhydes.¹⁰⁸ Ces résultats appuient

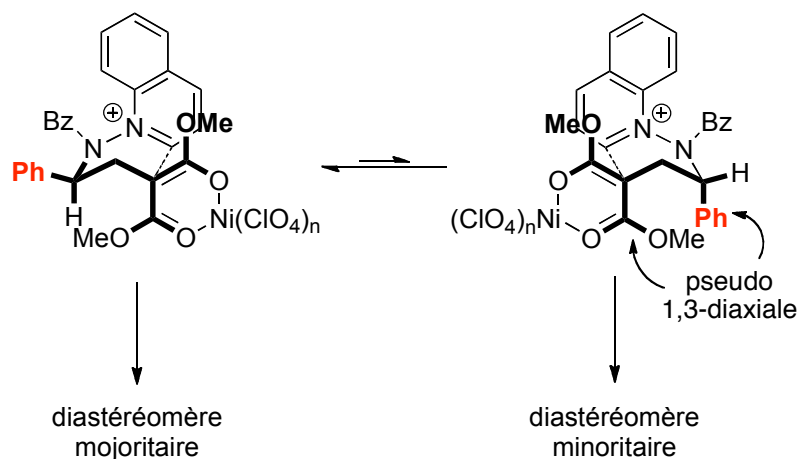
aussi le processus en deux étapes proposé par Kerr pour la cycloaddition diastéréosélective d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques avec des nitrones.¹⁰⁷

Schéma 49. Mécanisme proposé



Dans le système des azométhines imines, la diastéréosélectivité modérée peut être expliquée partiellement par une interaction pseudo 1,3-diaxiale entre le substituant sur le cyclopropane et un des ester dans un état de transition bateau (Schéma 3). Des preuves solides de cette proposition ont été obtenues à partir des analyses par diffraction des rayons X de mono cristaux, lesquelles démontrent que la conformation bateau est favorisée pour les deux diastéréomères (Figure 1). Cependant, ce n'est pas clair à ce moment de savoir comment l'effet électronique du groupement aromatique peut affecter la diastéréosélectivité.

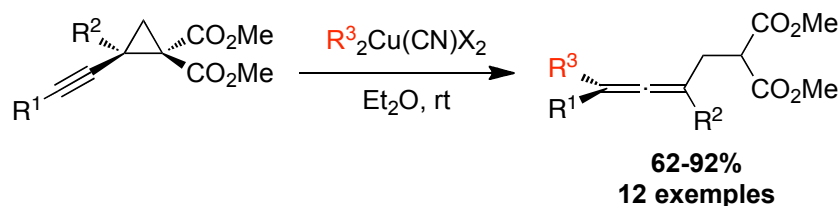
Schéma 50. Modèle des deux approches possibles pour l'étape de cyclisation



4.2.4 Conclusion

Une réaction de cycloaddition (3+3) entre des azométhines imines aromatiques et des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques a été développée en utilisant le $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$ comme catalyseur. Cette méthodologie permet d'accéder à des dérivés dihydroquinolines cycliques de structure unique avec des ratios diastéréomériques allant jusqu'à 6,6:1. Une rétention complète de l'énantiosélectivité a été observée pour cette transformation. Le mécanisme proposé consiste à l'ouverture nucléophile du cyclopropane avec inversion de configuration suivi par une fermeture de cycle diastéréosélective.

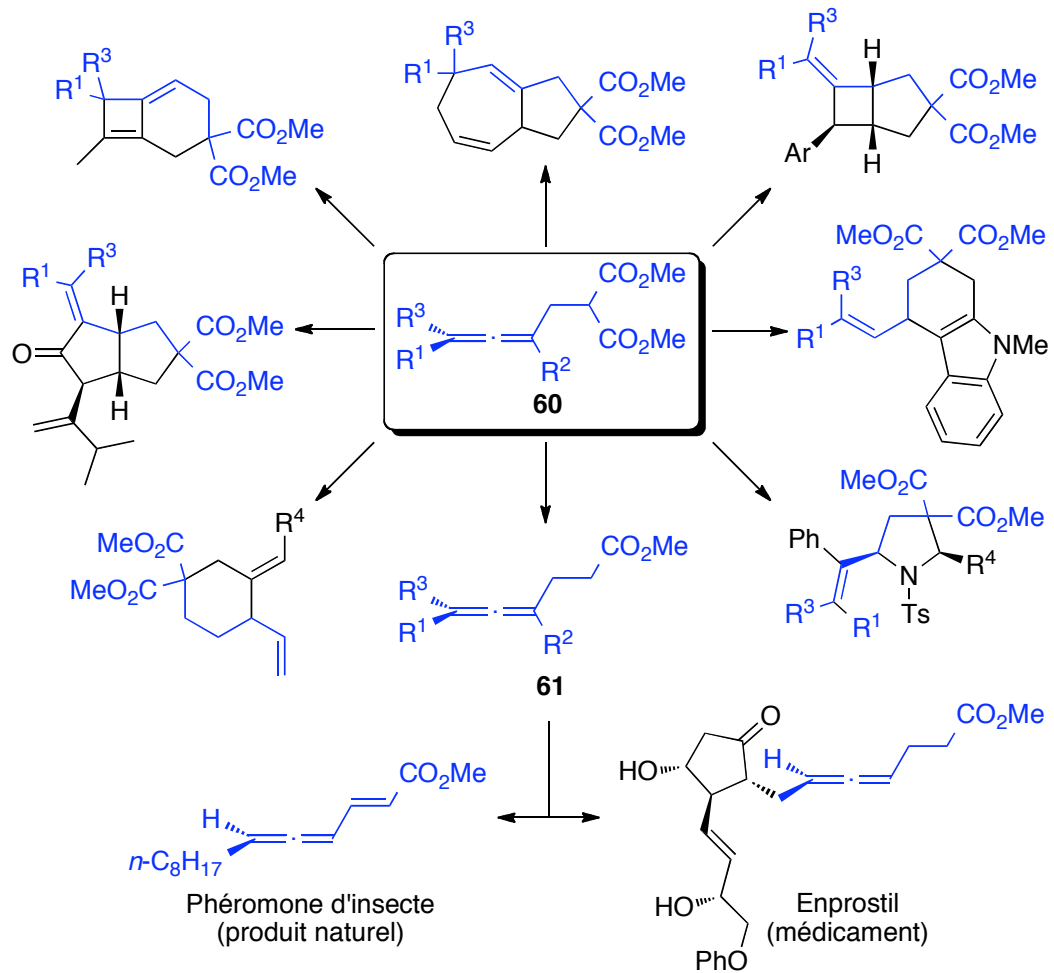
4.3 Synthèse d'allènes énantioenrichis à partir d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques



4.3.1 Introduction

Comme présenté à la section 4.1, les esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques ont été utilisés comme électrophiles dans des réactions d'addition de cuprates. Généralement, l'addition-1,5 est observée dans ces procédés à l'exception du cas particulier de l'addition d'organocuprates sur un vinylocyclopropane, où seul le produit d'addition-1,7 a été obtenu.^{109,110} À partir de cette observation, il a été envisagé que la synthèse d'allènes énantioenrichis pourrait être accomplie par l'addition d'organocuprates à des alcynylcyclopropanes optiquement actifs.

Des efforts continus ont été investis dans la synthèse des allènes et de multiples stratégies existent pour accéder à cette structure chirale unique.^{111,112} Bien que quelques méthodes catalytiques énantiosélectives ont été rapportées à ce jour, la synthèse expéditive d'allènes énantioenrichis demeure un défi. Les allènes peuvent être synthétisés par un déplacement S_N2' formel d'un alcool propargylique, quoique plusieurs autres groupements partants ont été utilisés comme des carbonates, sulfonates, éthers, β -lactones, halogénures, époxydes et aziridines.¹¹¹ Les allènes sont présents dans plusieurs composés biologiquement actifs et ils se sont montrés être de précieux substrats dans la synthèse de molécules complexes (**Schéma 51**).^{111,113,114}

Schéma 51. Utilités synthétiques de la structure allénique **60**

Une nouvelle méthodologie permettant de synthétiser des allènes à partir d'alcynylcyclopropanes par une addition S_N2' d'organocuprates est donc désirable. La rétention de la pureté énantiomérique pendant le processus permettrait la synthèse d'allènes énantioenrichis.

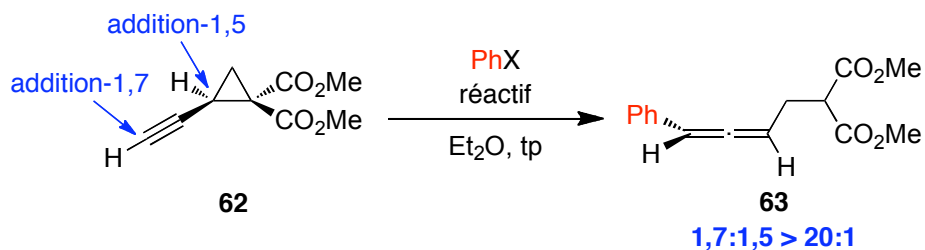
4.3.2 Résultats et discussions

L'étude a débuté par l'addition sur l'alcynylcyclopropane **62** (Chapitre 3) de différents réactifs organométalliques possédant au moins un phényle nucléophile. Puisque les réactions de cycloaddition rapportées précédemment utilisant le cyclopropane **62** comme substrat avaient mené à de mauvais résultats,¹¹⁵ nous étions soucieux de la compatibilité du substrat dans des conditions d'addition nucléophile et du manque de sélectivité d'addition-1,5 vs -1,7.

Inspirés par les travaux rapportés sur l'addition de réactifs organométalliques sur les esters 2-vinyl-1,1-cyclopropanedicarboxyliques,¹¹⁰ nous avons débuté en criblant les cuprates d'ordre supérieur comme source de nucléophile mou. Ces travaux ont été débutés par Philipp Gritsch lorsqu'il était mon stagiaire et ont été poursuivis par Pascal Cérat sous ma supervision. Former le réactif à partir de 2,2 equiv de PhMgBr et 1,1 equiv de CuBr•DMS a mené à des résultats très prometteurs : 52% de rendement de l'allène **63** a été obtenu comme seul produit détectable (**Tableau 23**, entrée 1). D'autres sources de cuivre ont été étudiées et les meilleurs résultats ont été obtenus avec le CuCN donnant un rendement de 92% sans que le produit d'addition-1,5 ne soit observé (entrée 3). Modifier la nature du réactif en utilisant 1,1 equiv de PhMgBr avec 1,1 equiv de CuCN a été néfaste à la réaction, fournissant seulement 59% de rendement. Les espèces lithiées peuvent aussi être employées comme alternative aux réactifs de Grignard sans altérer significativement le rendement (89%, entrée 7). Tel qu'attendu, les expériences contrôles utilisant le PhMgBr ou le PhLi sans source de cuivre ont mené à un mélange de produits d'addition-1,2 et aucun composé allénique n'a été observé (entrées 6,8).¹¹⁰ Fait intéressant, le zincate de phényle donne aussi le produit d'addition-1,7 sur le dérivé cyclopropanique **62** pour générer l'allène **63**, cependant avec un rendement modeste (49%, entrée 9). Le diphenyle zinc n'a pas produit l'allène dans ces conditions, mais l'utilisation du CuCN ou du CuOTf comme catalyseur a fourni le produit désiré avec 51% et 49% de rendement respectivement (entrées 11,12). Globalement, après optimisation de la température, du solvant et de la quantité de réactifs, nous avons déterminé que les meilleures conditions réactionnelles étaient

l'utilisation de 2,2 équiv de Grignard ou d'organolithiens avec 1,1 équiv de CuCN dans l'éther éthylique à tp.

Tableau 23. Formation d'allènes : optimisation



entrée	PhX	réactif	rdt (%) ^a
1	PhMgBr (2.2 equiv)	CuBr•DMS (1.1 equiv)	52
2	PhMgBr (2.2 equiv)	CuI (1.1 equiv)	76
3	PhMgBr (2.2 equiv)	CuCN (1.1 equiv)	92
4	PhMgBr (1.1 equiv)	CuCN (1.1 equiv)	59
5	PhMgBr (1.1 equiv)	(2-Th)Cu(CN)Li (1.1 equiv)	46
6	PhMgBr (2.2 equiv)	---	0
7	PhLi (2.2 equiv)	CuCN (1.1 equiv)	89
8	PhLi (2.2 equiv)	---	0
9	PhMgBr (1.1 equiv)	Ph ₂ Zn (1.1 equiv)	49
10	Ph ₂ Zn (1.1 equiv)	---	0
11	Ph ₂ Zn (1.1 equiv)	CuCN (5 mol %)	51
12	Ph ₂ Zn (1.1 equiv)	CuOTf (5 mol %)	49

^a Rendement isolé.

Ayant ces conditions optimales en main, nous avons étudié la portée de la réaction. Différents cuprates d'aryle ou d'alkyle ont été effectués avec succès l'addition-1,7 (Tableau 24, entrée 1-7). Les cuprates d'alkyle primaire, secondaire et même tertiaire sont bien tolérés,

fournissant les allènes correspondants avec des rendements allant de 78% à 89% (entrée 3-7). Les alcynes substitués ont aussi été étudiés avec l'addition du cuprate de méthyle : 84% et 73% de rendement ont été obtenus respectivement avec un alcyne substitué par un aryle ou un alkyle (entrées 8,9). Dans le premier cas, un ratio 1,7:1,5 de 5:1 a été obtenu; cependant, en utilisant le MeCu(CN)MgBr en présence de *n*-Bu₃P, ce ratio augmente à 10:1. Observation intéressante, un groupement silyle encombré a conduit à l'allène avec un bon rendement sans addition-1,5 détectable (entrée 10). Les allènes tétrasubstitués sont également accessibles par cette méthode puisque 77% de rendement a été obtenu suite à l'addition du cuprate d'éthyle au dérivé cyclopropanique correspondant (R¹ = Ph, R² = Me, entrée 11).

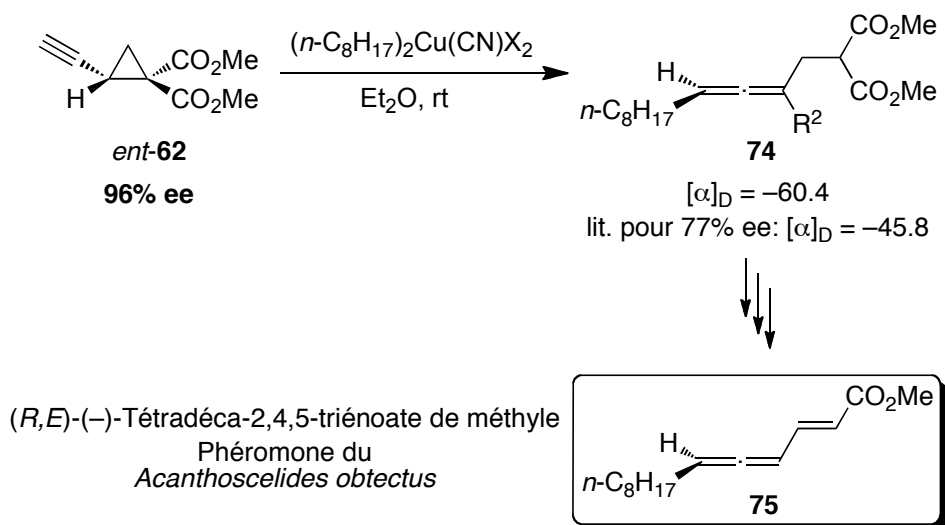
Tableau 24. Formation d'allènes : étude de la portée de la réaction

entrée	produit	X	rdt (%) ^a	1,7:1,5 ^b
1		63	MgBr 92 (96% ee) ^c	>20:1
2		64	Li 79	>20:1
3		65	MgBr 86	>20:1
4		66	MgBr 78	>20:1
5		67	Li 79	>20:1
6		68	MgBr 82	>20:1
7		69	Li 89	>20:1
8		70	MgBr 84	>20:1
9		71	MgBr 73	5:1 ^d
10		72	MgBr 62	>20:1
11		73	MgBr 77	18:1

^a Rendement isolé. ^b Ratio entre les produits d'addition-1,7 et -1,5 déterminé par RMN ¹H. ^c *ent*-**63** a été obtenu avec 96% ee à partir du cyclopropane *ent*-3a avec 96% ee. ^d Un ratio de 10:1 a été obtenu lorsque MeCu(CN)MgBr (1.1 équiv) en présence de *n*Bu₃P (2.2 équiv) ont été utilisés.

Considérant l'importance des allènes énantiométriques, nous nous sommes demandés si ces conditions procédaient avec rétention de la pureté énantiomérique du dérivé cyclopropanique de départ. Bien qu'il soit connu que l'addition S_N2' sur des groupements partants propargyliques conserve l'information stéréogénique,^{111,112a} il n'y a pas d'exemples avec des alcynylcyclopropanes et la rétention de l'information stéréogénique n'a pas été rapportée dans le cas de l'addition-1,7 sur des vinylcyclopropanes. À notre satisfaction, l'utilisation du cyclopane *ent*-**62** à 96% ee a fourni l'allène *ent*-**63** avec 96% ee (**Tableau 24**, entrée 1), démontrant le potentiel élevé de cette méthode en synthèse énantiosélective. De plus, nous avons synthétisé l'allène **74**, un intermédiaire dans la synthèse du (*R,E*)-(-)-tétradéca-2,4,5-triénoate de méthyle (phéromone de l'*Acanthoscelides obtectus*), avec 86% de rendement et rétention de la pureté énantiomérique (**Schéma 52**). Cette synthèse énantiosélective formelle a aussi confirmé la stéréochimie absolue de l'allène et par conséquent, la sélectivité *anti* de l'addition.

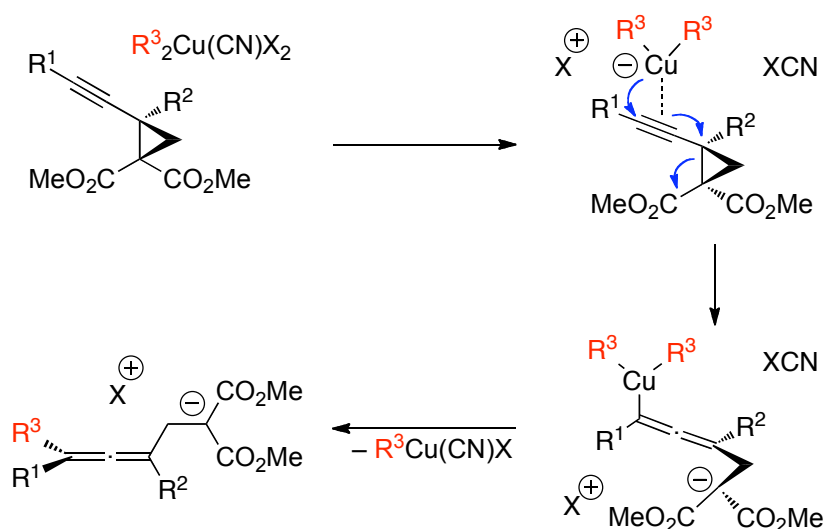
Schéma 52. Synthèse formelle de l'allène naturel **75**



4.3.3 Mécanisme

Le mécanisme proposé pour cette transformation commence avec la complexation du réactif de cuivre au lien triple (**Schéma 53**). Il s'en suit une ouverture antipériplanaire du cyclopropane formant l'allénylénolate de cuivre qui subit une élimination réductrice pour générer l'allène substitué. Ce mécanisme, proposé précédemment pour l'addition S_N2' de cuprates sur des dérivés propargyliques,^{111c,116} concorde avec la rétention de la pureté énantiomérique du produit de départ et la stéréochimie absolue observée.

Schéma 53. Mécanisme proposé



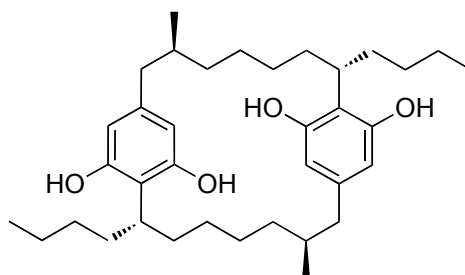
4.3.4 Conclusion

La synthèse d'allènes par addition S_N2' d'organocuprates sur des alcyne cyclopropanes a été décrite. Cette nouvelle méthode permet la synthèse d'allènes tétrasubstitués énantiorenrichis. Cette transformation a d'ailleurs été utilisée pour la synthèse formelle du (*R,E*)-(-)-tétradéca-2,4,5-triénoate de méthyle, une phéromone d'insectes. Un mécanisme impliquant l'addition du cuprate sur la face de l'alcyne *anti* au cyclopropane a été proposé.

4.4 Conclusion

Une réaction de cycloaddition (3+3) entre des azométhines imines aromatiques et des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques a été développée en utilisant le $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$ comme catalyseur. Cette méthodologie permet d'accéder à des dérivés dihydroquinolines cycliques de structure unique avec des dr allant jusqu'à 6,6:1. Une rétention complète de l'énantiosélectivité a été observée pour cette transformation. Le mécanisme proposé consiste en l'ouverture nucléophile du cyclopropane avec inversion de configuration suivi par une fermeture de cycle diastéréosélective. De plus, la synthèse d'allènes par addition $\text{S}_{\text{N}}2'$ d'organocuprates sur des alcynylcyclopropanes a été décrite permettant la synthèse d'allènes tétrasubstitués énantioenrichis. Cette transformation a d'ailleurs été utilisée pour la synthèse formelle d'une phéromone d'insectes, soit le (*R,E*)-(-)-tétradéca-2,4,5-triénoate de méthyle. Le mécanisme proposé implique l'addition du cuprate sur la face de l'alcyne *anti* au cyclopropane.

Chapitre 5 : Étude synthétique du cylindrocyclophane F



(-)-Cylindrocyclophane F

5.1 Introduction

5.1.1 Les paracyclophanes naturels

Bien que les chimistes s'intéressent aux [n.n]paracyclophanes depuis 1949,¹¹⁷ ce n'est qu'en 1990 que les premiers [n.n]paracyclophanes naturels ont été rapportés. Ceux-ci ont été isolés par le groupe de Moore¹¹⁸ à partir d'une espèce de cyanobactérie Nostocaceae, le *Cylindrospermum licheniforme*. À partir de cette algue bleue, onze molécules ont pu être identifiées et ont été classées selon deux familles, soit les cylindrocyclophanes (A à F) et les nostocyclophanes (A à D) (**Figure 12**). Plusieurs années plus tard, soit en 2007, le groupe de Mundt a rapporté une nouvelle famille de [n.n]paracyclophanes naturels soit les carbamidocyclophanes.^{119,120} Ces molécules sont très similaires aux cylindrocyclophanes, mais elles se différencient par la présence d'atomes de chlore sur les chaînes butyles (**Figure 12**). Ces trois familles de composés sont toutes des [7.7]paracyclophanes formant donc des macrocycles à 22 chaînons.

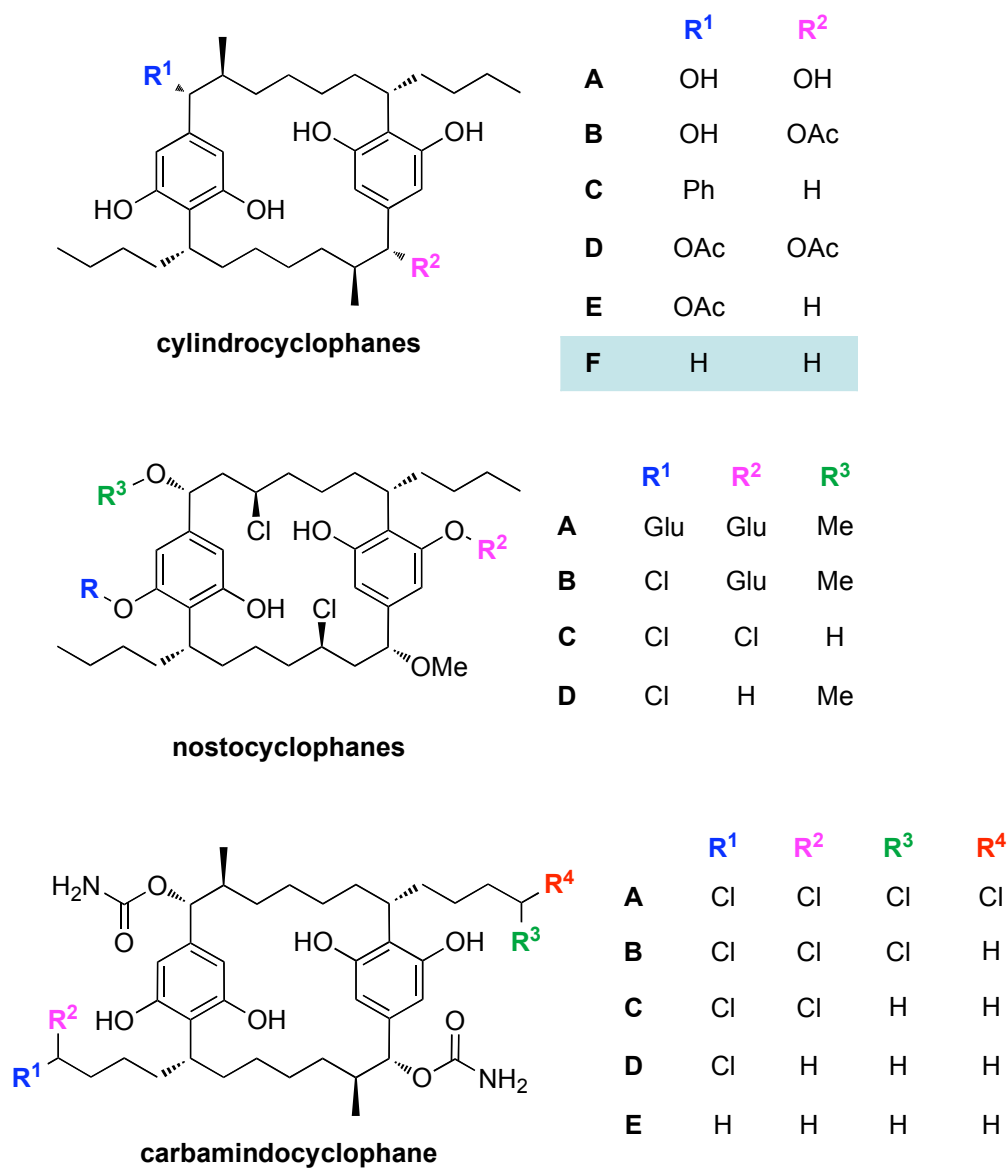


Figure 12. [n.n]Paracyclophanes naturels

Les cylindrocyclophanes et les nostocyclophanes possèdent une activité cytotoxique modérée *in vitro* contre les lignées de cellules cancéreuses KB et LoVo.^{118a,b} Les carbamindocyclophanes quant à eux possèdent des activités antibiotiques.¹¹⁹ Jusqu'à maintenant, les cylindrocyclophanes A et F sont les seuls [n.n]paracyclophanes naturels

dont les synthèses totales ont été rapportées.^{121,122} Le cylindrocyclophane A possède six centres chiraux dont quatre sont dépourvus d'hétéroatomes (**Figure 13**). Le cylindrocyclophane F est très similaire au cylindrocyclophane A. Il n'en diffère que par l'absence des deux groupements hydroxyles. Il ne possède donc que 4 centres chiraux au lieu de 6 (**Figure 13**).

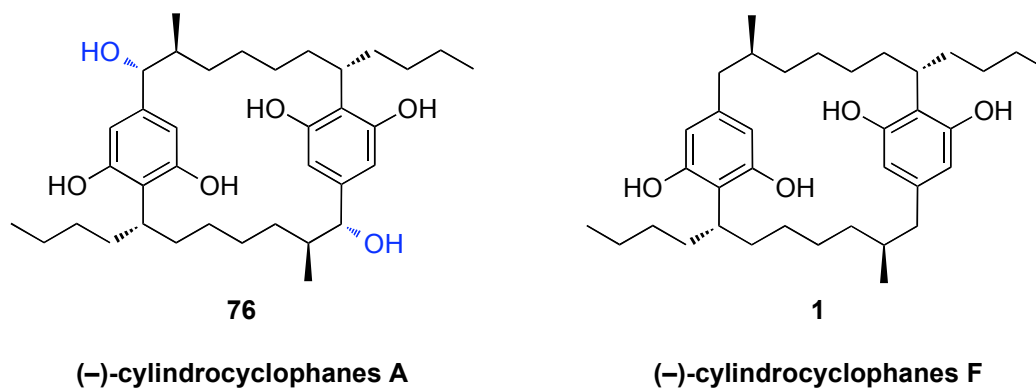


Figure 13. Les cylindrocyclophanes A et F

Les cylindrocyclophanes A et F présentent une symétrie de type C_2 . Il est donc possible d'obtenir ces molécules à partir d'une dimérisation, ce qui, du point de vue synthétique, est grandement avantageux, car le nombre de centres chiraux à contrôler est alors réduit de moitié. D'ailleurs, cette approche a précédemment été utilisée pour les synthèses totales de ces molécules.^{121,122}

5.1.2 Synthèses précédentes

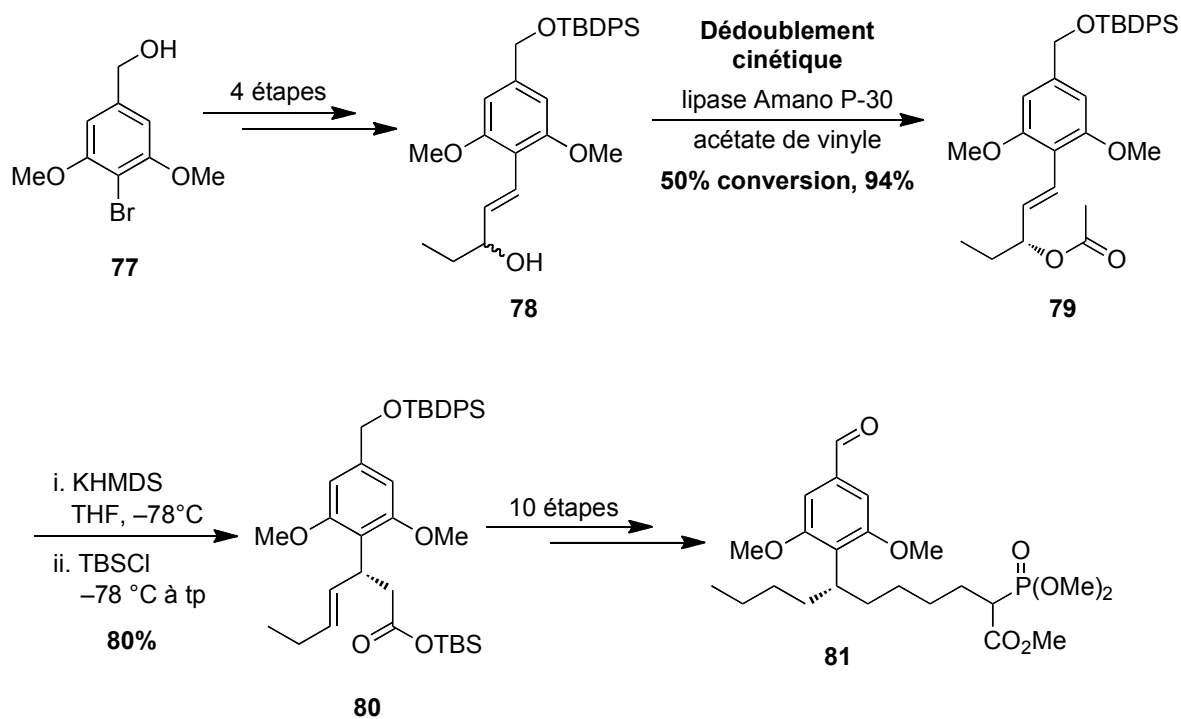
Jusqu'à présent, deux groupes de recherche ont publié des synthèses totales des membres de la famille des cylindrocyclophanes,¹²³ mais aucune n'a été rapportée pour les membres des nostocyclophanes et des carbamidocyclophanes. La première synthèse d'un [n.n]paracyclophane naturel, soit le cylindrocyclophane F, a été publiée par Smith III en 1999.^{121a,b} La synthèse du cylindrocyclophane A a ensuite été rapportée simultanément par les groupes de Hoye¹²² et Smith III,^{121b} selon deux approches complètement différentes. Par

ailleurs, c'est au cours de cet article que Smith III propose une deuxième approche pour la synthèse du cylindrocyclophane F, soit l'utilisation d'une double métathèse pour la formation du macrocycle.

A) La synthèse du cylindrocyclophane A de Hoye

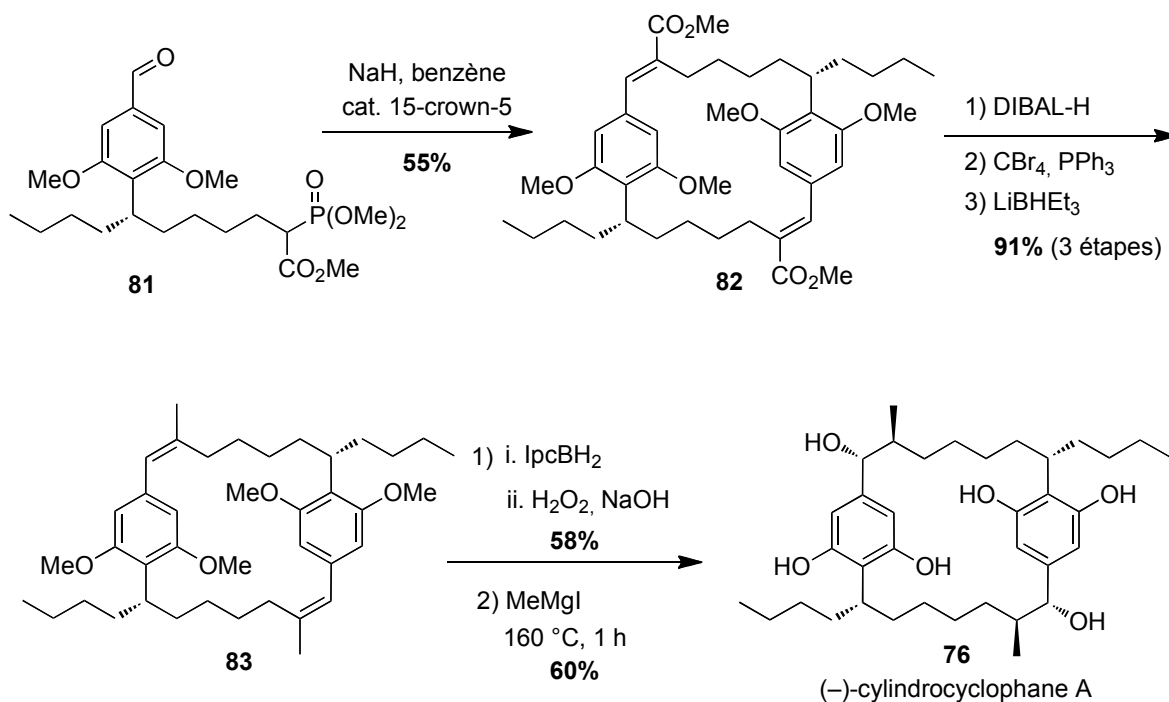
L'approche de Hoye¹²² pour obtenir le cylindrocyclophane A consiste en la synthèse d'un fragment contenant un β -phosphonoester et un aldéhyde qui pourra être dimérisé par une double oléfination de Horner-Wadworth-Emmons pour former le macrocycle. L'alcool benzylique **77** a été utilisé comme substrat de départ pour cette synthèse. Cet alcool a pu être transformé en 4 étapes pour obtenir un mélange racémique de l'alcool allylique **78** (Schéma 54). L'acétate **79** énantiopur a ensuite été obtenu par dédoublement cinétique à l'aide d'une enzyme avec 94% de rendement basé sur 50% de conversion.

Schéma 54. Synthèse du précurseur de Horner-Wadworth-Emmons **81**¹²²



Par la suite, un transfert total d'information stéréogénique a été observé après le réarrangement d'Ireland-Claisen, ce qui a permis d'obtenir le centre chiral lié au butyle avec la bonne stéréochimie absolue. L'ester **80** ainsi obtenu a par la suite été engagé dans une séquence de 10 étapes pour obtenir le phosphonoester **81** comme précurseur de la double Horner-Wadworth-Emmons. La macrocyclisation a ensuite été obtenue avec un rendement de 55% (**Schéma 55**). Quelques transformations subséquentes ont mené au diène **83** et une hydroboration asymétrique dans les conditions de Brown¹²⁴ a été utilisée pour contrôler les quatre derniers centres chiraux. Une dernière étape de déprotection a conduit au (-)-cylindrocyclophane A. Cette synthèse comporte 22 étapes pour un rendement global de 3,0%.

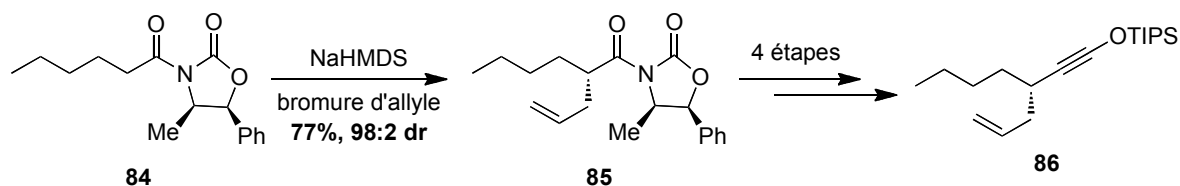
Schéma 55. Dernières étapes de la synthèse du cylindrocyclophane A de Hoye¹²²



B) La synthèse du cylindrocyclophane F de Smith III

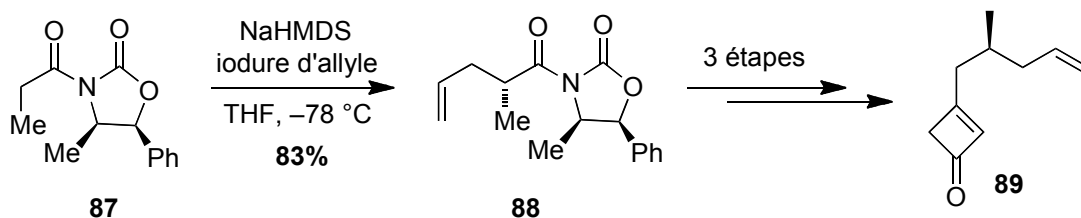
L'approche de Smith III¹²¹ du cylindrocyclophane F est très similaire à son approche du cylindrocyclophane A. En effet, il propose une voie convergente pour la formation de l'aryle et une double métathèse pour former le macrocycle. Un des deux substrats de départ est le dérivé de l'oxazolidinone d'Evans **84**. L'alkylation diastéréosélective de ce dernier avec le bromure d'allyle a fourni l'alcène **85** avec un dr >98:2, fixant ainsi la stéréochimie absolue du centre chiral lié au butyle. Le siloxylacétylène **86** a ensuite pu être obtenu en 4 étapes.

Schéma 56. Synthèse du syloxyacétylène **86**¹²¹



Le contrôle de la stéréochimie absolue du centre chiral lié au méthyle a également pu être effectué à l'aide de l'auxiliaire d'Evans¹²⁵ en partant du produit **87** énantiopur. Ce dernier a été alkylé en présence de l'iodure d'allyle avec une excellente diastéréosélectivité (dr >99:1 après recristallisation) pour ainsi former l'alcène **88**. Après trois étapes réactionnelles, la cyclobuténone **89** a pu être obtenue.

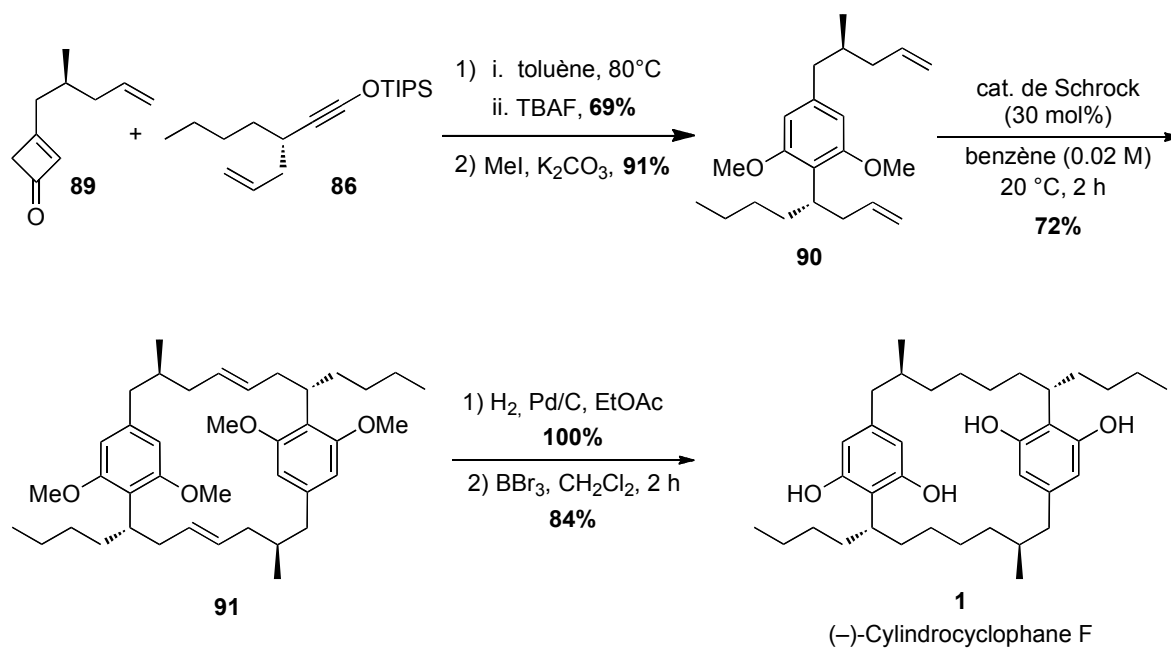
Schéma 57. Synthèse de la cyclobuténone **89**¹²¹



Ayant en main les précurseurs **86** et **89**, l'aryle tétrasubstitué a pu être généré à l'aide d'une benzannulation de Danheiser¹²⁶ avec 69% de rendement après un traitement au

TBAF. La méthylation des deux phénols a permis la formation du précurseur de métathèse **90**.¹²⁷ L'utilisation de 30 mol % du catalyseur de Schrock a été nécessaire pour obtenir le macrocycle **91** dans un rendement de 72% avec l'isomère *EE* comme seule molécule observée. Smith a d'ailleurs démontré que cette réaction était réversible et que le macrocycle *EE* était le produit thermodynamiquement favorisé.^{121c} Par ailleurs, le catalyseur de Grubbs deuxième génération a donné un rendement inférieur, soit 58% en utilisant 15 mol % de catalyseur.^{121d} Le cylindrocyclophane F a ainsi pu être obtenu après hydrogénation des alcènes et déprotection des phénols. La synthèse comporte, pour la plus longue séquence linéaire, 10 étapes avec un rendement global de 21%.

Schéma 58. Dernières étapes de la 2^e génération de la synthèse du cylindrocyclophane F de Smith III¹²¹



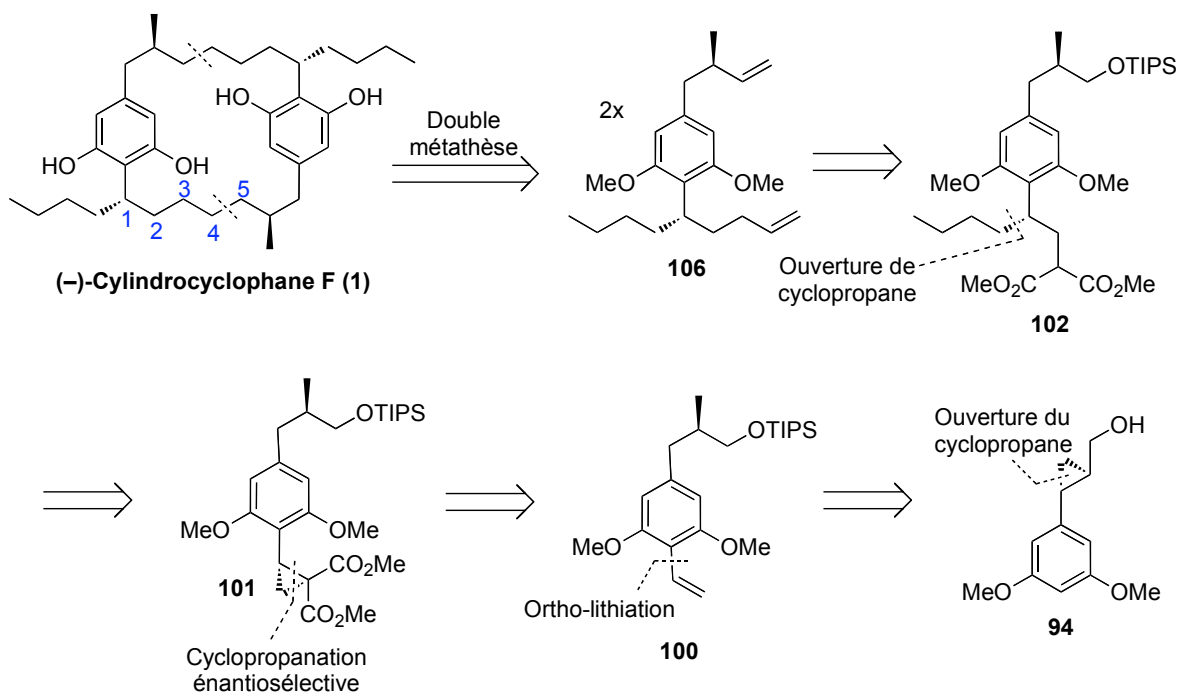
5.2 Travaux de maîtrise

Au cours de mes travaux de maîtrise, plusieurs approches synthétiques du cylindrocyclophane F ont été étudiées.¹²⁸ Nous avons ainsi élaboré une voie de synthèse prometteuse pour cette molécule, mais celle-ci comportait tout de même plusieurs lacunes.

5.2.1 Rétrosynthèse

Selon l'analyse rétrosynthétique du cylindrocyclophane F, il a été envisagé que ce macrocycle pourrait provenir du diène **106** par double métathèse (**Schéma 59**). Bien que similaire aux travaux de Smith III,¹²¹ la double métathèse proposée est différente, car elle doit se produire entre les carbones 4 et 5 plutôt qu'entre les carbones 3 et 4 (**Schéma 58**). Ainsi, il est possible que l'environnement chimique différent permette de diminuer le chargement de catalyseur nécessaire à cette transformation, soit 30 mol % du catalyseur de Schrock ou 15 mol % du catalyseur de Grubbs II. Le précurseur de métathèse **106** pourrait quant à lui être obtenu à partir de la molécule **102** par décarboxylation suivie de quelques transformations. Le diméthyle malonate **102** possédant le centre chiral lié au butyle pourrait provenir de l'ouverture de l'ester cyclopropane-1,1-dicarboxylique **101** à l'aide du cuprate de *n*-butyle. Ce dernier pourrait être obtenu par cyclopropanation énantiosélective du styrène **100**. Finalement, l'aryle pourrait être fonctionnalisé par ortho-lithiation et le centre chiral lié au méthyle pourrait provenir de l'ouverture du cycle à trois chaînons du cyclopropylméthanol énantioenrichi **94**.

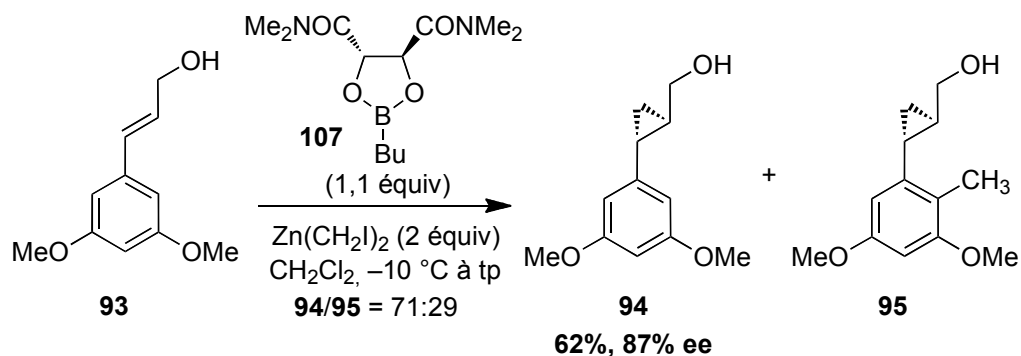
Schéma 59. Rétrosynthèse du (-)-cylindrocyclophane F



5.2.2 Synthèse

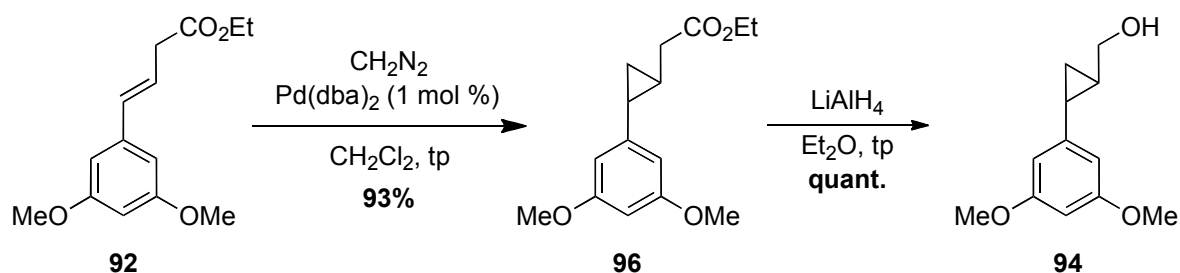
A) Cyclopropanation énantiosélective de l'alcool allylique

L'alcool allylique **93**, dont la synthèse a déjà été rapportée,¹²⁹ a été choisi comme produit de départ, car celui-ci fournit le cyclopropylméthanol **94** lorsque soumis aux conditions de cyclopropanation de Simmons-Smith asymétrique développées par le groupe Charette.¹³⁰ Cependant, en traitant l'alcool allylique **93** avec le carbénoïde de zinc $Zn(CH_2I)_2$ en présence du dioxaborolane **107** pendant 5 heures (Schéma 60), le cyclopropane **94** n'a été obtenu qu'avec 62% de rendement et 87% ee. De plus le cyclopropane désiré était grandement contaminé avec le produit méthylé **95**, lequel était difficile à séparer par chromatographie sur gel de silice.

Schéma 60. Formation du cyclopropyle méthanol **94**¹²⁸

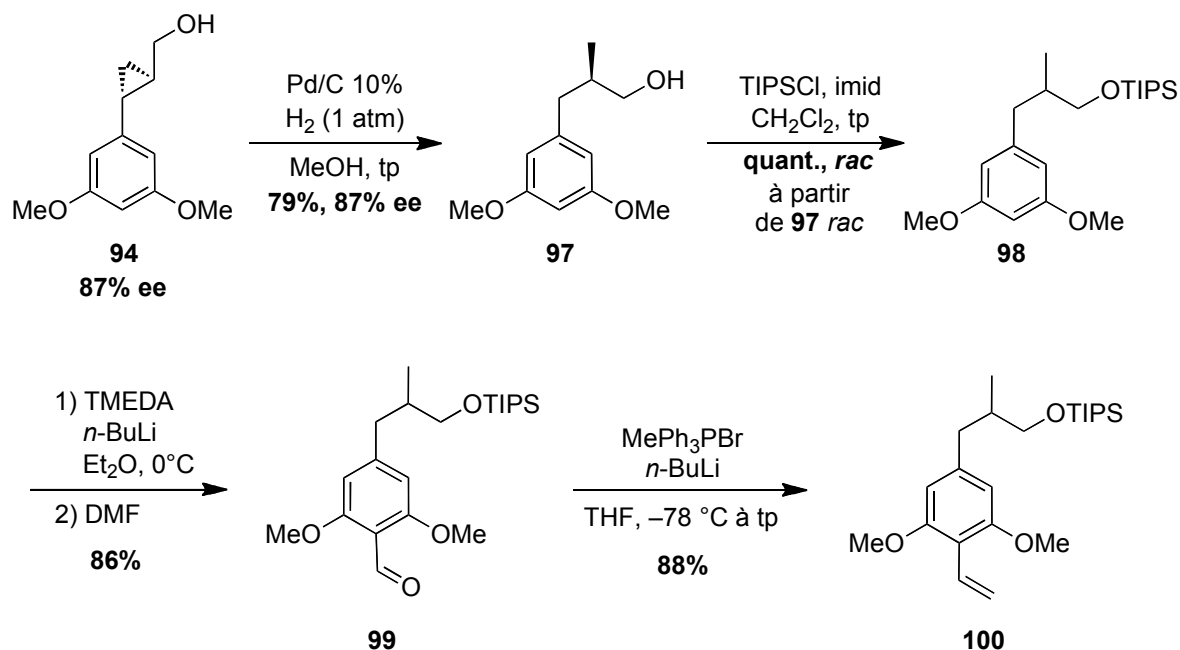
À la fin de cette réaction, le produit brut comporte un mélange du cyclopropane **94** et du cyclopropane méthylé **95** dans un ratio de 71:29 (**Schéma 60**). Le ratio énantiomère du produit **95** est >99:1. Nous avons démontré que ce résultat inattendu provenait d'un dédoublement cinétique anti-productive du produit désiré **94**.¹²⁸ Ainsi, l'énantiomère désiré du cyclopropane **94** se fait méthylé sélectivement dans les conditions réactionnelles ce qui abaisse l'excès énantiomère observé. Il est à noter d'une part qu'aucun produit de méthylation de l'alcool cinnamylique n'a été observé, d'autre part, la possibilité de méthylé un aryle riche en électron par la séquence cyclopropanation/déplacement d'hydrure-1,2 a déjà été rapporté.¹³¹

Malheureusement, cette réaction représente un énorme problème pour cette voie de synthèse. En effet, étant la première étape, celle-ci doit être effectuée sur grande échelle. Puisque l'énantiosélectivité varie avec la conversion, que les rendements sont modestes et que la purification est fastidieuse, beaucoup d'efforts ont été investis au cours de mon doctorat afin de contourner ce problème. Ces alternatives seront discutées à la section 5.3.2. Une solution provisoire a été de générer le cyclopropylméthanol **94** sous forme racémique en traitant l'ester α,β -insaturé **92** avec du diazométhane et un catalyseur de palladium (**Schéma 61**).¹²⁸ Une réduction au LiAlH₄ nous a permis de générer le cyclopropylméthanol désiré afin de soutenir la synthèse d'intermédiaires avancés.

Schéma 61. Formation du cyclopropylméthanol **94** racémique¹²⁸

B) Synthèse du dérivé styrénique

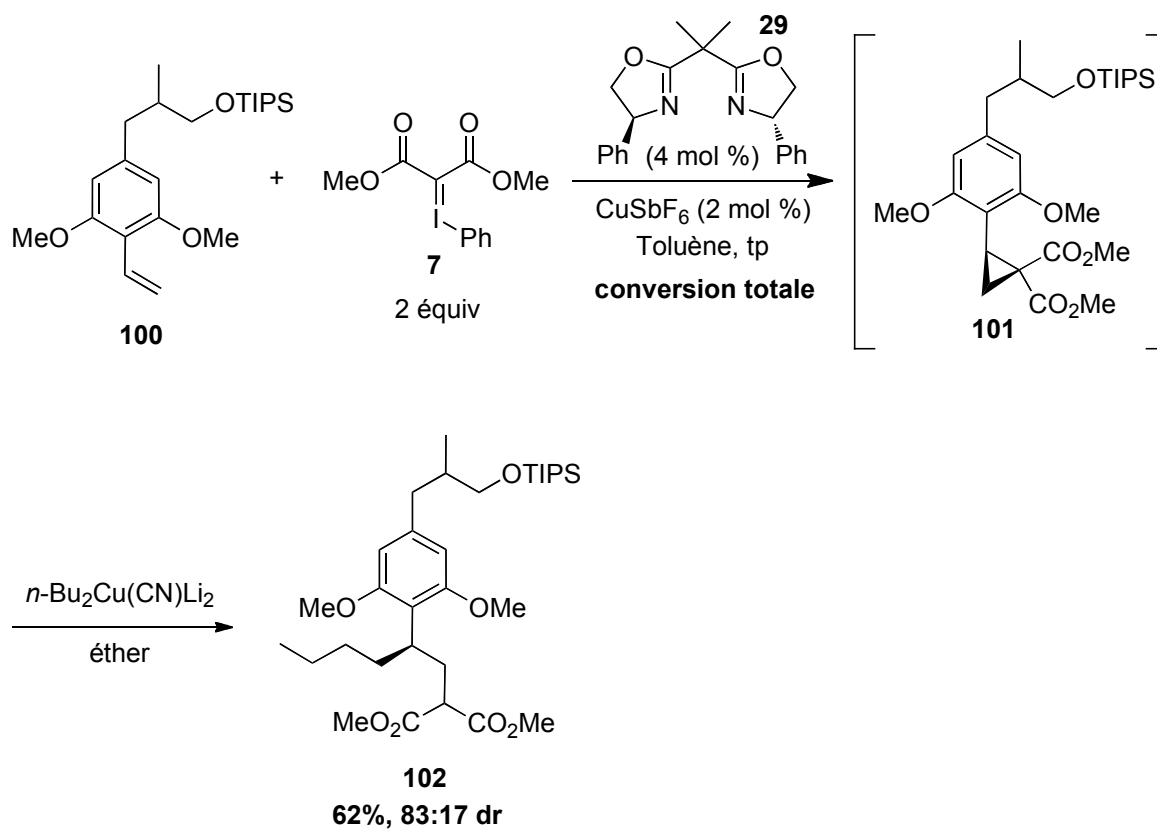
Ayant en main le cyclopropylméthanol **94** énantiométrique, il était possible de tester l'ouverture du cyclopropane. La molécule **94** a donc été traitée en présence de palladium sur charbon et d'hydrogène gazeux^{132,133} pendant 3 heures ce qui a fourni le produit désiré **97** avec 79% de rendement et 87% ee, soit le même excès énantiomère que le produit de départ (**Schéma 62**). La prochaine étape était la fonctionnalisation de l'aryle dans le but d'installer le butyle. La synthèse a été poursuivie sur grande échelle à l'aide de l'alcool **97** racémique. Ce dernier a donc été protégé à l'aide d'un groupement TIPS et le silane ainsi obtenu a été lithié sélectivement entre les deux éthers méthyliques aromatiques.¹³⁴ Le parachèvement à l'aide du DMF a par la suite fourni l'aldéhyde **99** avec un rendement de 86 %. Le dérivé styrénique correspondant a finalement été obtenu par une réaction de Wittig dans un rendement de 88%.

Schéma 62. Synthèse du styrène **100**¹²⁸

C) Synthèse de l'ester cyclopropane-1,1-dicarboxylique et ouverture du cyclopropane

Le styrène **100** a alors été traité à l'aide de l'ylure d'iodonium **7** et d'un complexe Cu/bisoxazoline comme catalyseur afin de fournir le cyclopropane **101** (Schéma 63) (section 3.3.2).²⁰ Le cuprate de butyle a été ajouté directement au mélange réactionnel afin d'éviter l'épimérisation du cyclopropane et le produit d'addition-1,5 **102** a été obtenu avec 62% de rendement et un ratio diastéréomérique de 83:17 à partir du dérivé styrénique (Schéma 63).^{135,136} Cependant, la faible diastéréosélectivité de la cyclopropanation est problématique puisque les diastéréomères ne peuvent pas être séparés par chromatographie sur gel de silice. La synthèse a donc été poursuivie avec le mélange de diastéréomères. Des efforts ont été investis au cours de mon doctorat afin de solutionner ce problème (section 5.3.3).

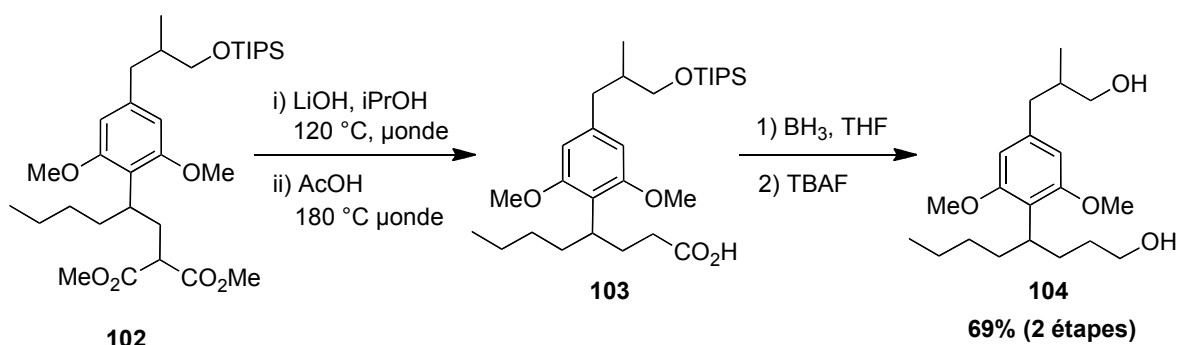
Schéma 63. Formation du produit d'addition-1,5 **102**¹²⁸



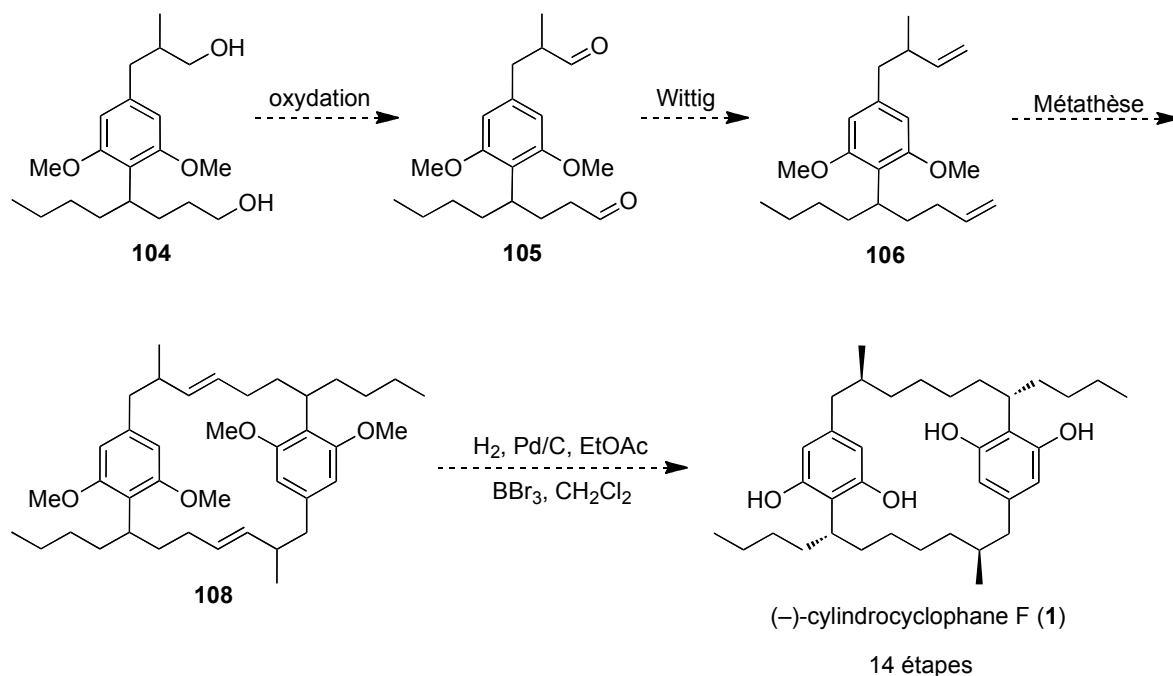
D) Synthèse du diol

Ayant le produit d'addition-1,5 **102**, il ne restait plus qu'à effectuer la décarboxylation pour obtenir le squelette carboné du diène **106**, précurseur de la double métathèse. En traitant la molécule **102** en présence de LiOH dans l'isopropanol à 120 °C sous l'action des micro-ondes, le dicarboxylate de lithium a pu être obtenu. L'addition d'acide acétique suivie d'un chauffage à 180 °C sous l'action des micro-ondes a conduit à l'acide **103** (Schéma 64). Le diol **104** a été fourni par une réduction au borane suivie d'un traitement au TBAF avec 69% de rendement sur deux étapes.

Schéma 64. Synthèse du diol **104**¹²⁸



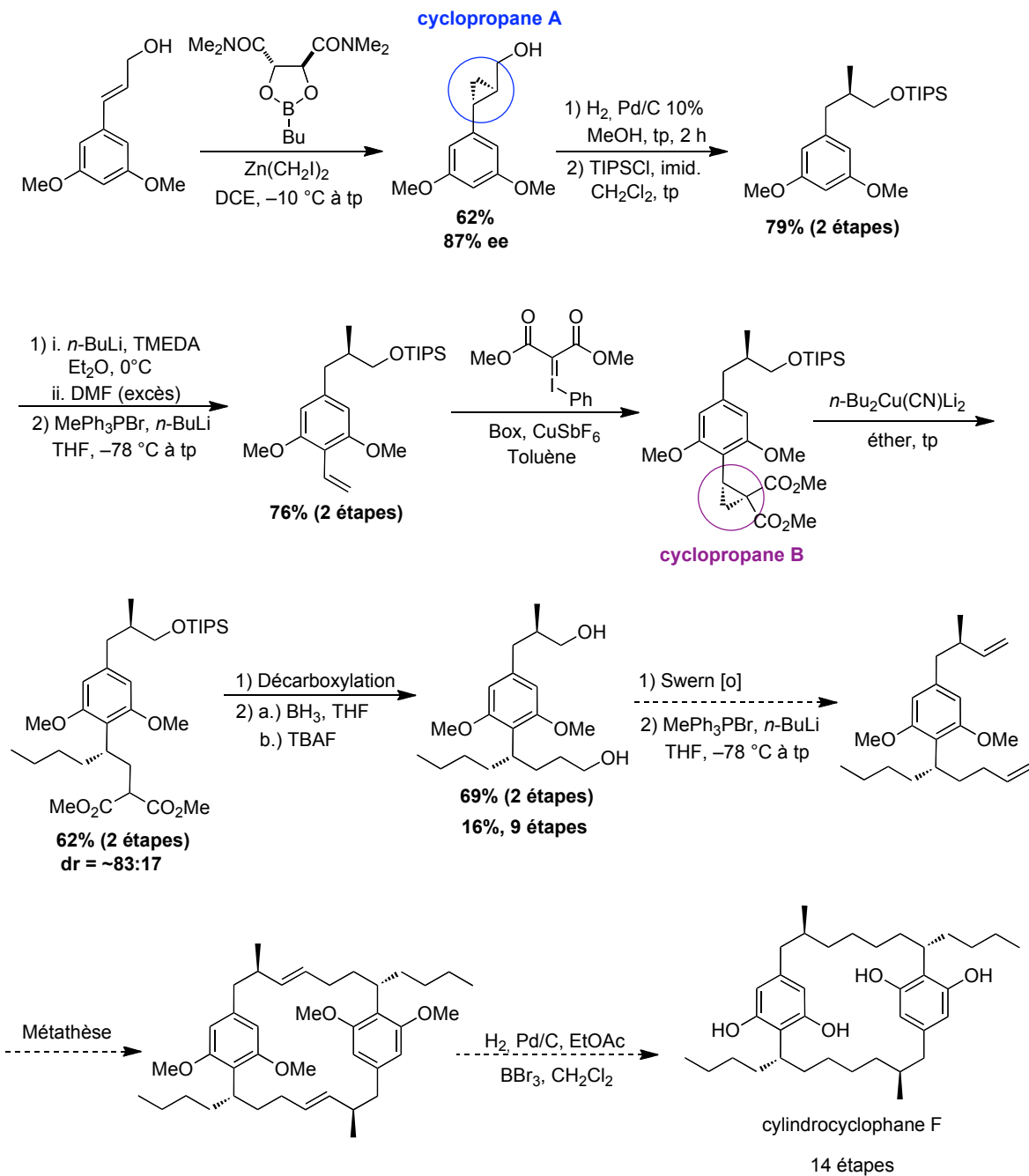
Malheureusement, faute de temps, les dernières étapes n'ont pas pu être tentées. Ainsi le diol **104** pourrait être oxydé pour former le dialdéhyde **105**. Ce dernier pourrait être traité dans les conditions de Wittig pour obtenir le diène **106** (Schéma 65). Ensuite, le macrocyle **108** pourrait être obtenu par double métathèse. L'hydrogénation de **108** et la déprotection des phénols pourraient finalement permettre d'obtenir le (-)-cylindrocyclophane F.

Schéma 65. Séquence synthétique finale proposée

5.2.3 Conclusion des travaux de maîtrise

Le diol **104** a pu être obtenu en 9 étapes avec un rendement total de 16%, soit 82% de rendement en moyenne par étape (**Schéma 67**). De plus, nous avons démontré que notre approche permet de contrôler la stéréochimie absolue de tous les centres chiraux.

Schéma 66. Voie de synthèse du cylindrocyclophane F proposée suite aux travaux de maîtrise¹²⁸



Comme il a été mentionné précédemment, cette synthèse comporte deux étapes problématiques, soit les deux réactions de cyclopropanation. En effet, la synthèse du cyclopropane A (**Schéma 66**) étant peu efficace et difficilement reproductible à grande échelle, il est très difficile de générer suffisamment de produit pour soutenir les efforts de synthèse à un bon rythme. De plus, la synthèse du cyclopropane B étant de sélectivité modérée (**Schéma 66**), même si la séquence synthétique a été exécutée sur un mélange énantiomériquement enrichi, le diène **106** n'a pas pu être obtenu sous la forme d'un seul isomère. Ainsi, afin de faciliter l'optimisation de chaque étape de la synthèse, celle-ci a été effectuée sur un mélange racémique. Le diol **104** a donc été obtenu en quantité raisonnable sous la forme d'un mélange racémique avec un dr de 1:1. Il est important de réaliser qu'une double métathèse tentée sur le diène **106** obtenu à partir d'un tel mélange peu, statistiquement, générer 16 produits (64 produits si la stéréochimie des liens double n'est pas *EE*). Il était donc nécessaire d'obtenir le diène **106** sous la forme d'un seul isomère.

5.3 Résultats et discussions

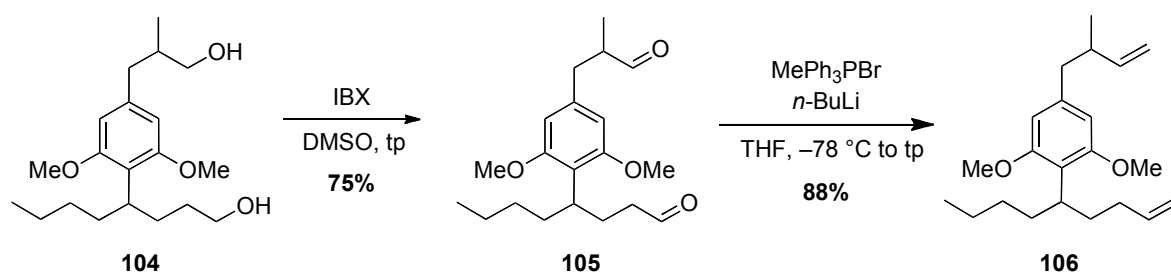
Suite à mes travaux de maîtrise, nous avons poursuivi nos études synthétiques du cylindrocyclophane F. Nos efforts ont été principalement concentrés dans l'amélioration de la synthèse des cyclopropanes A (section 5.3.2) et B (section 5.3.3) (**Schéma 66**). Dans un premier temps, nous avons voulu poursuivre la synthèse avec le diol **104** sous la forme d'un mélange équimolaire de tous les énantiomères et diastéréomères afin de tester la double métathèse.

5.3.1 Séquence synthétique finale

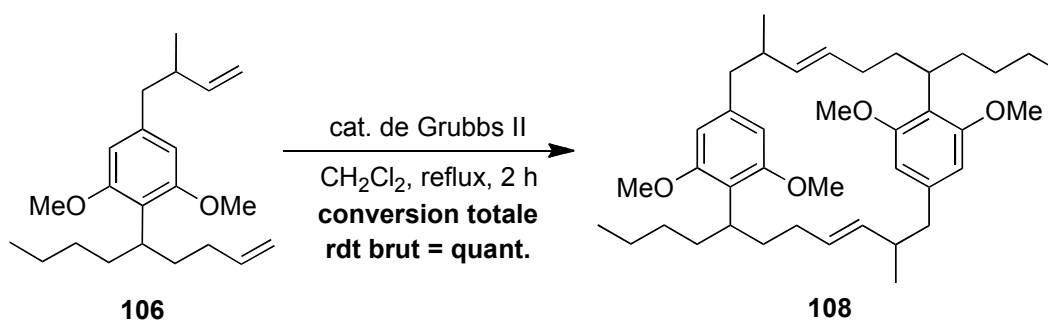
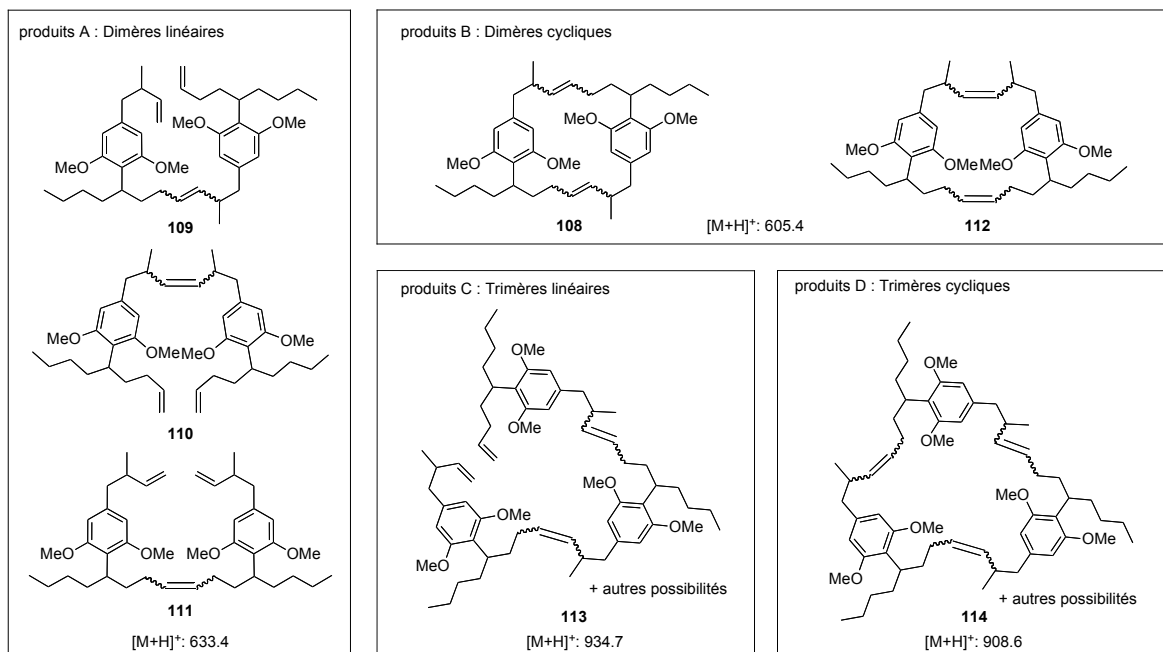
Ayant en main un mélange racémique avec un dr de 1:1 du diol **104**, la séquence synthétique finale a été poursuivie. Ceci permettait premièrement de valider notre approche synthétique au diène **106** et deuxièmement d'obtenir un maximum d'informations sur la

réaction de double métathèse. Le diol **104** a donc été traité avec IBX dans le DMSO pour conduire au dialdéhyde avec 75% de rendement (**Schéma 67**). Par la suite une double méthylation dans les conditions de Wittig a fourni le diène **106** racémique, 1:1 dr avec 70% de rendement.

Schéma 67. Séquence synthétique finale proposée



La double métathèse a été tentée avec différentes charges du catalyseur de Grubbs II dans le dichlorométhane à reflux (**Tableau 25**). Dans tous les cas, le produit de départ était complètement consommé après 2 h. En analysant le mélange réactionnel par spectroscopie de masse, nous avons observé avec satisfaction que le pic majoritaire avait la masse du produit attendu. La masse du trimère a aussi été détectée, mais il ne semble être présent qu'en faible quantité. L'utilisation d'une charge de catalyseur de 5 mol % (entrée 2) s'est montrée optimal puisque les masses des dimères et trimères linéaires ont été observées avec 2,5 mol % (entrée 3).

Tableau 25. Double métathèse

entrée	cat. de Grubbs II (mol %)	produits majoritaires ^a	produits détectés ^a
1	30	B	B et D
2	5.0	B	B et D
3	2.5	B	A, B, C, D

^a Déterminé par MS.

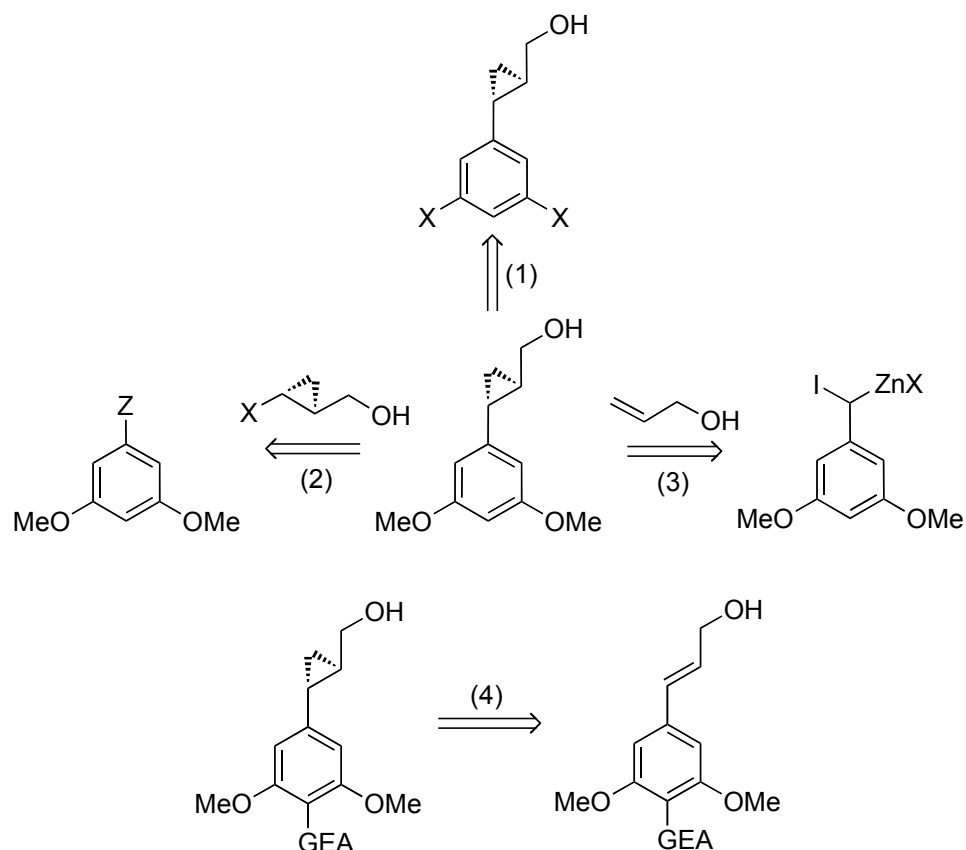
Le spectre RMN ^1H du produit après chromatographie sur gel de silice correspondait à celui attendu, à l'exception que tous les pics sont très élargis.¹³⁷ Comme il a été mentionné précédemment, la réaction de double métathèse à partir du diène **106** racémique avec 1:1 dr peut mener à un mélange racémique de 32 diastéréomères du macrocycle **108**. Nous pensons donc que les pics élargis témoignent de ce problème. Puisque qu'après l'hydrogénation des liens doubles ce nombre diminue à 8 diastéréomères, nous avons effectué cette réaction. Malheureusement, bien que nous détectons encore la bonne masse, les pics du spectre RMN restent toujours très élargis. Il est donc impossible de déterminer si le produit obtenu avec la bonne masse est **108**, **112** ou un mélange de ces deux composés.

Bien que décevantes, ces expériences nous fournissaient tout de même beaucoup d'informations utiles. Premièrement, le produit majoritaire possède la bonne masse. Deuxièmement, la double métathèse ne semble pas diastéréosélective. Troisièmement, la réaction fonctionne bien avec seulement 5 mol % de catalyseur de Grubbs II. Ces résultats, très encourageant, semblent donc indiquer que la double métathèse pourrait fonctionner avec le diène **106** isomériquement pur. Ils justifient donc l'investissement d'énergie dans le développement de méthodes efficaces pour obtenir les cyclopropanes A et B.

5.3.2 Optimisation de la synthèse du cyclopropane A

Comme nous l'avons décrit précédemment (section 5.2.2.A), la formation du cyclopropane A (**Schéma 66**) est problématique parce que l'aryle qui lui est lié est trop riche en électrons et se fait donc méthyler dans les conditions réactionnelles. Quatre alternatives ont été identifiées afin de contourner ce problème (**Schéma 68**). Il s'agit de (1) remplacer les éthers méthyliques par d'autres groupements moins électro-donneurs, (2) générer un cyclopropylméthanol fonctionnalisé qui pourrait par la suite être couplé à l'aryle désiré, (3) produire une arylcyclopropanation énantiosélective, ou bien, (4) ajouter un groupement électro-attracteur à l'aryle.

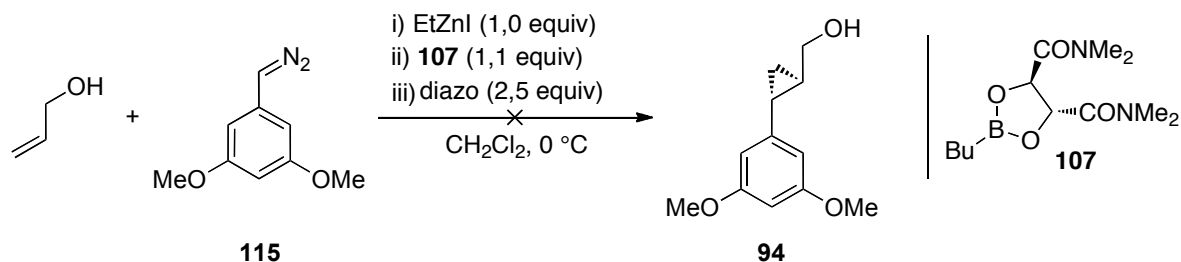
Schéma 68. Analyse rétrosynthétique du cyclopropane A



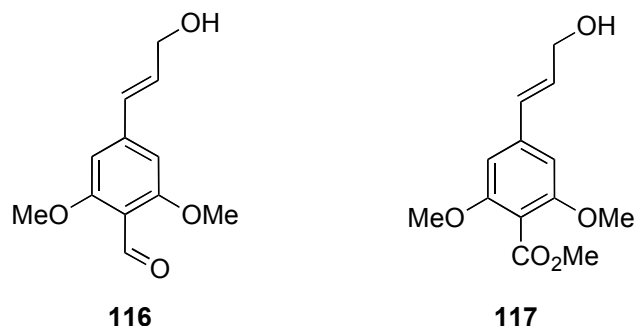
Après l'analyse de chacune de ces possibilités, la première alternative semble être la moins attrayante. En effet, l'utilisation de groupements électro-attracteurs pour protéger les phénols tout au long de la synthèse ne serait probablement pas compatible avec les différentes conditions réactionnelles. Des étapes de protection/déprotection seraient donc nécessaires, ce qui mènerait inévitablement à une augmentation du nombre de transformations. La deuxième possibilité, soit de former le cyclopropane A avant de le coupler avec l'aryle, semble être une excellente alternative. Cette approche a d'ailleurs été utilisée avec succès (section 5.3.4). La troisième possibilité, qui consiste à l'arylcyclopropanation énantiosélective de l'alcool allylique, semble aussi une alternative intéressante. Effectivement, une telle méthode serait très expéditive pour obtenir le

cyclopropylméthanol **94**. Cependant, aucune réaction connue ne permettait d'effectuer cette transformation. Ainsi, afin de tester cette alternative, nous avons développé une nouvelle méthodologie d'arylcyclopropanation énantiosélective utilisant des aryldiazométhanes comme précurseur (Chapitre 6). Toutefois, lorsque nous l'avons appliquée à la synthèse du cyclopropylméthanol **94**, aucun cyclopropane n'a été observé (**Schéma 69**). Il est probable que le produit désiré **94** se forme, mais que celui-ci subit encore une fois une réaction parasite qui, dans ce cas, mène à la dégradation du produit.

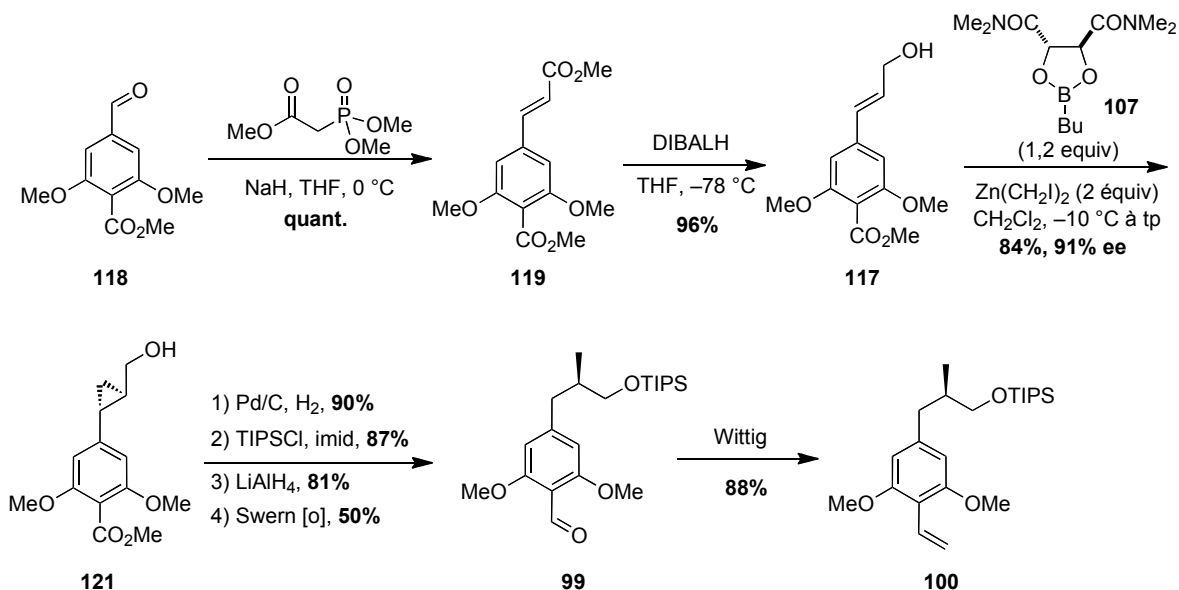
Schéma 69. Synthèse du cyclopropane A par arylcyclopropanation



Finalement, la quatrième possibilité, soit d'installer un groupement électro-attracteur sur l'aryle a aussi été tentée. En effet, notre approche synthétique incluait déjà l'introduction d'un groupement électro-attracteur sur l'aryle, en l'occurrence un aldéhyde, afin de fonctionnaliser celui-ci (**Schéma 66**). L'idée était donc d'introduire cette fonctionnalité plus tôt dans la synthèse. Cependant, comme il était difficile d'élaborer une synthèse efficace de l'alcool allylique **116** avec un aldéhyde, l'alcool allylique **117** fonctionnalisé d'un ester a été identifié comme cible pour tenter la cyclopropanation (**Schéma 70**).

Schéma 70. Précurseurs potentiels du cyclopropane A

Nous avons donc synthétisé l'ester α,β -insaturé **119**, lequel provenait de l'aldéhyde **118** dont la synthèse a été rapportée dans la littérature (**Schéma 71**).¹³⁸ Cet ester a été réduit sélectivement à l'aide de DIBAL-H pour obtenir l'alcool allylique **117** avec 96% de rendement. Le traitement de cet alcène dans les conditions de cyclopropanation asymétrique de Simmons-Smith-Charette a fourni avec satisfaction le cyclopropylméthanol **121** avec 84% de rendement et 91% ee. Seul <5% du produit de méthylation a été observé par RMN. Par la suite, des modifications simples des groupements fonctionnels ont fourni l'aldéhyde **99**, soit un intermédiaire commun à la voie de synthèse précédente (**Schéma 66**).

Schéma 71. Nouvelle synthèse du dérivé styrénique **100**

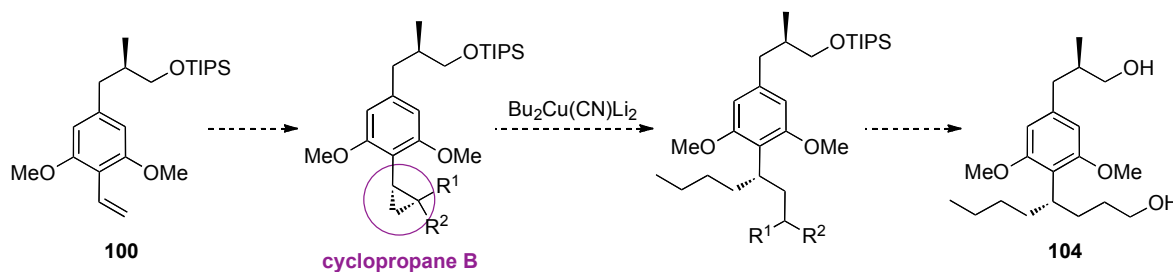
Bien que cette approche facilite grandement la synthèse du styrène **100** énantioenrichi, celle-ci est loin d'être parfaite. En effet, l'aldéhyde de départ nécessite plusieurs étapes de synthèse, ce qui rend cette approche peu compétitive avec celle de Smith III. Le principal problème n'est cependant plus l'obtention du cyclopropane A, mais l'obtention du cyclopropane B sous la forme d'un seul isomère.

5.3.3 Optimisation de la synthèse du cyclopropane B

Un problème majeur de notre approche synthétique au cylindrocyclophane F est la faible diastéréosélectivité obtenue pour la synthèse du cyclopropane B (**Schéma 66**). En effet, selon cette approche, il est impossible de séparer les diastéréomères par chromatographie sur gel de silice ou d'induire une sélectivité à partir de l'autre centre chiral, car celui-ci est trop éloigné. Nous devons donc utiliser une méthode de

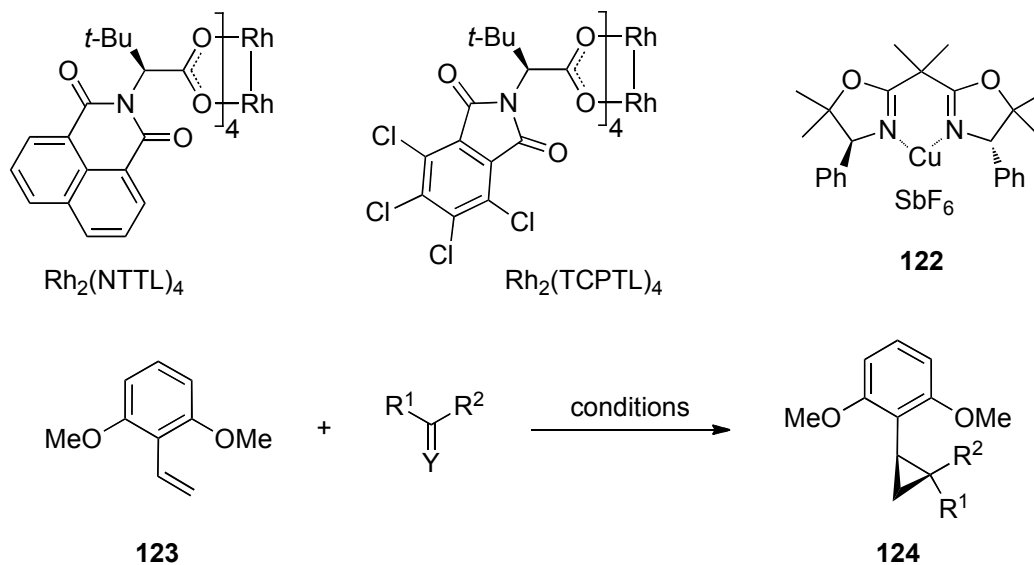
cyclopropanation asymétrique. Cependant, puisqu'aucune méthodologie ne permet la formation d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques avec des énantiosélectivités élevées en une étape, nous avons considéré l'utilisation d'autres cyclopropanes 1,1-diattracteurs possédant une réactivité similaire. En effet, ces dernières années, plusieurs méthodes de cyclopropanation asymétrique permettant de générer des cyclopropanes 1,1-diattracteurs hautement énantioenrichis ont été rapportées.^{20,70,81,139,140} Ainsi le cyclopropane B 1,1-substitué avec deux groupements électro-attracteurs pourrait être obtenu, ce qui conduirait, après l'addition du cuprate de butyle, au produit d'ouverture du cycle à trois chaînons (**Schéma 72**). Il suffirait ensuite d'éliminer un des deux groupements électro-attracteurs puis de transformer l'autre en hydroxyméthyle. Cette séquence conduirait donc au diol **104** avec un excellent ratio diastéréomère.

Schéma 72. Stratégie pour augmenter le ratio diastéréomère du diol **104**



Afin de valider notre nouvelle stratégie, plusieurs méthodes de cyclopropanation ont été essayées sur le substrat test **123** (**Schéma 74**). Malheureusement, dans tous les cas utilisant des dimères de rhodium chiraux, de très faibles conversions ont été observées (entrées 1-3). Nous en avons conclu que l'encombrement stérique généré par les deux éthers méthyliques en *ortho* de l'alcène nuisait à ces catalyseurs. Seul le complexe Cu(I)/bisoxazoline a permis une conversion élevée du dérivé styrenique (entrées 4, 5). Cependant, dans le cas utilisant un nitroester, le produit n'a pas pu être isolé (entrée 4). En effet, il est connu que les esters 1,1-nitrocyclopropanecarboxyliques se transforment facilement en *N*-oxyde d'isoxazoline, surtout lorsqu'ils sont substitués par un groupement

électro-donneur.^{70,98h} La méthode pour former des esters 1-nitrocyclopropane-1-carboxyliques développée par Zhang¹⁴⁰ n'a d'ailleurs pas été tentée puisque le même résultat était attendu. Finalement, la meilleure méthode connue à ce jour pour effectuer la synthèse du cyclopropane **124** en une étape est l'utilisation de l'ylure d'iodonium du malonate de diméthyle en présence du complexe Cu(I)/bisoxazoline **122**, laquelle fournit le produit avec 82% de rendement et 68% ee.

Tableau 26. Synthèse énantiosélective du cyclopropane B

entrée	R ¹	R ²	Y	catalyseur	rdt (%) ^a	ee (%)	dr	réf.
1		CO ₂ Me	N ₂	Rh ₂ (NTTL) ₂	<5	nd	nd	20,Erreur ! Signet non défini.b,79
2		CN	N ₂	Rh ₂ (NTTL) ₂	<5	nd	nd	81
3		NO ₂	N ₂	Rh ₂ (TCPTL) ₂	<5	nd	nd	139
4	NO ₂	CO ₂ Me	(H) ₂	122	<5	nd	nd	70
5	CO ₂ Me	CO ₂ Me	IPh	122	82	68	-	20

^a Rendements isolés.

Comme nous l'avons décrit précédemment, d'autres méthodes pour obtenir des cyclopropanes 1,1-diattracteurs énantioenrichis ont déjà été rapportées. Cependant, elles nécessitent toutes plusieurs étapes de synthèse (section 3.1). Ainsi, le cyclopropane B

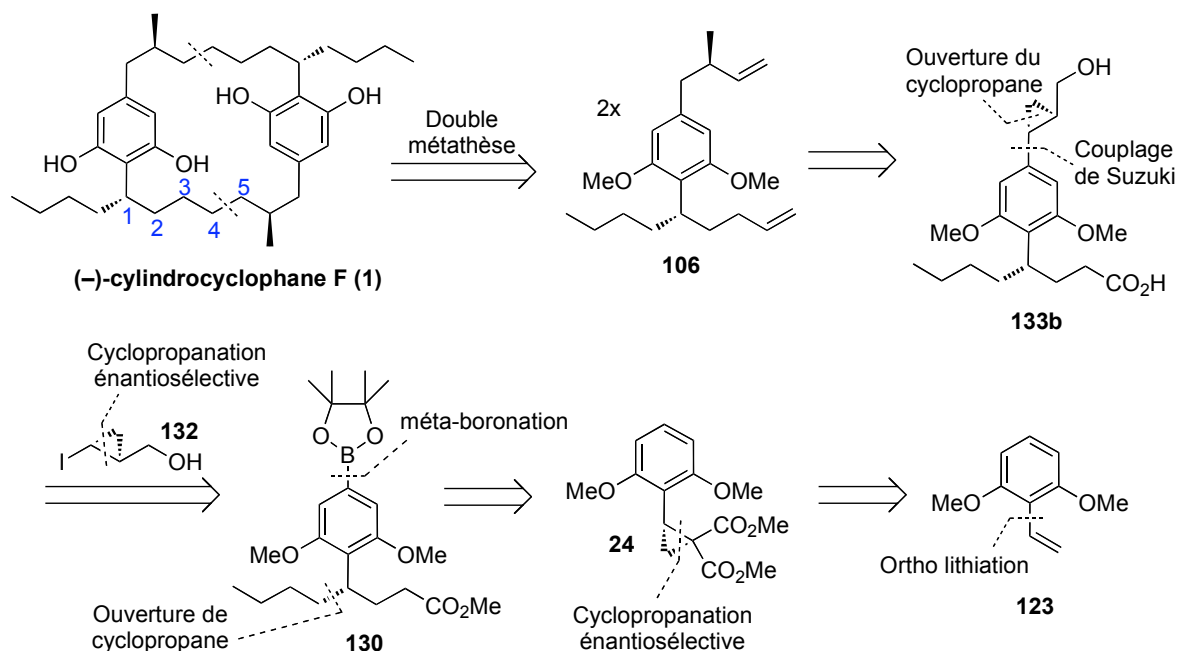
pourrait être obtenu par une séquence utilisant la dihydroxylation de Sharpless comme source d'induction chirale soit simplement par le dédoublement des diastéréomères. Ces options ne sont toutefois pas intéressantes, car en plus d'être peu efficaces et exigeantes en temps, elles rendent la synthèse non compétitive par rapport à celle de Smith III et diminuent ainsi l'intérêt académique de celle-ci. Cette voie de synthèse se trouve donc dans une impasse.

5.3.4 Nouvelle voie de synthèse

Étant non satisfait de la solution trouvée pour générer le cyclopropane A et compte tenu que l'obtention du cyclopropane B demeurerait problématique, nous avons décidé d'élaborer une nouvelle voie de synthèse plus convergente où les deux cyclopropanes seraient générés indépendamment. Ainsi les deux synthons chiraux pourraient être couplés ensemble pour former un intermédiaire avancé. Les réactions asymétriques seraient donc exécutées sur des substrats plus simples ce qui faciliterait l'optimisation des réactions et l'obtention des produits sous la forme d'un seul isomère.

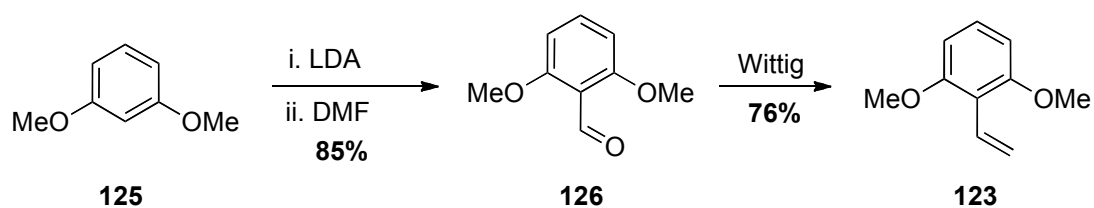
Selon cette nouvelle analyse rétrosynthétique, le cylindrocyclophane F proviendrait toujours du diène **106** par double métathèse (**Schéma 73**), mais le centre chiral lié au méthyle serait introduit par l'hydrogénolyse du cycle à trois chaînons de l'intermédiaire avancé **133b**. Ce dernier serait obtenu par un couplage de Suzuki entre l'ester boronique **130** et l'iodocyclopropane **132**, dont la synthèse énantiosélective a déjà été rapportée. L'introduction du boronate proviendrait d'une réaction de méta-boration et le butyle proviendrait de l'addition-1,5 d'un cuprate sur l'ester cyclopropane-1,1-dicarboxylique **24**. Ce dernier pourrait être obtenu par une réaction de cyclopropanation énantiosélective du styrène **123**, lequel proviendrait d'une fonctionnalisation du 1,3-diméthoxybenzène par ortho-lithiation.

Schéma 73. Nouvelle rétrosynthèse du cylindrocyclophane F



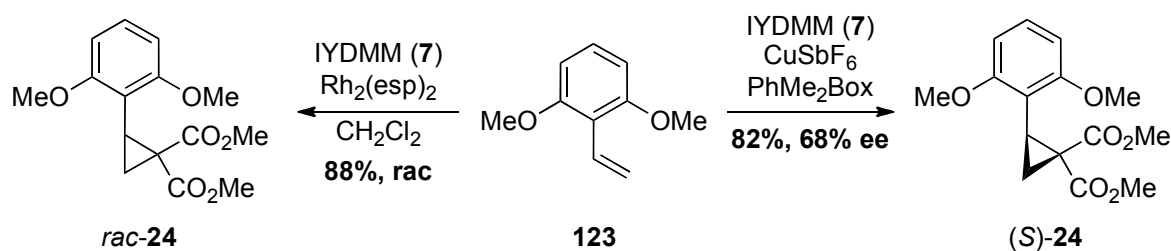
Cette nouvelle approche a donc débuté avec la formation de l'aldéhyde **126** à partir du 1,3-diméthoxybenzène (**125**), un produit disponible dans le commerce et très peu dispendieux (**Schéma 74**). Par la suite, une réaction de Wittig a conduit au dérivé styrénique **123** avec 76% de rendement.

Schéma 74. Synthèse du dérivé styrénique **123**



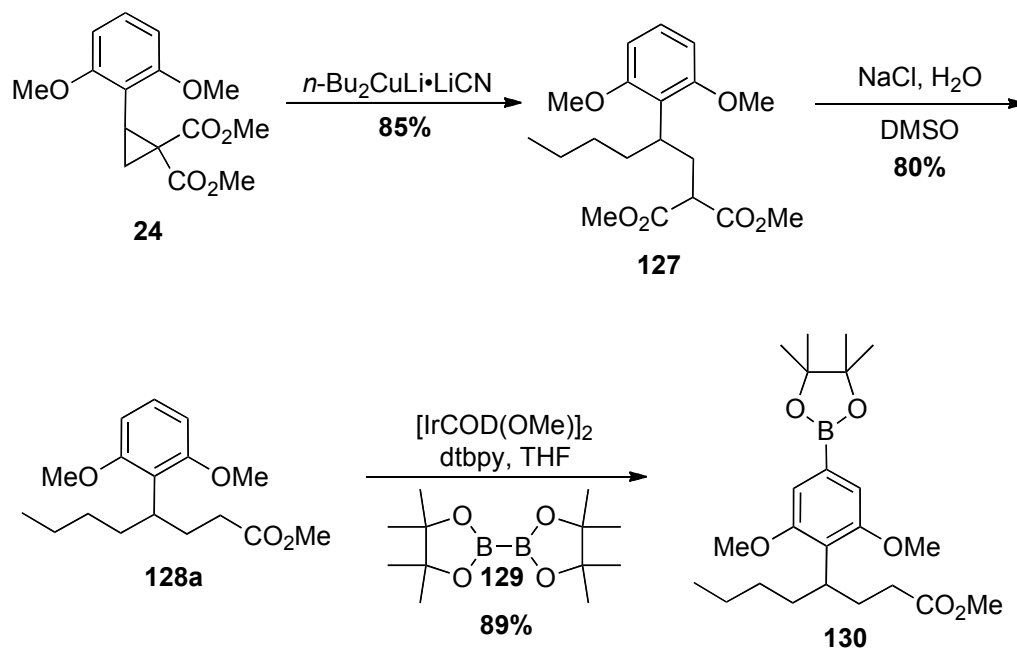
Comme décrit précédemment (**Tableau 26**), l'alcène **123** peut subir une réaction de cyclopropanation énantiosélective pour fournir l'ester cyclopropane-1,1-dicarboxylique **24** avec 82% de rendement et 68% ee (**Schéma 75**). Toutefois comme l'énantiosélectivité n'était pas à un niveau synthétiquement utile, la synthèse a été poursuivie sur un mélange racémique. En effet, notre objectif initial était de valider rapidement la voie synthétique. L'ester cyclopropane-1,1-dicarboxylique **24** a donc été généré à l'aide du $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ avec 88% de rendement. Seul 1 mg de $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ s'est avéré nécessaire pour produire 8 g de produit.

Schéma 75. Synthèse de l'ester cyclopropane-1,1-dicarboxylique **24**



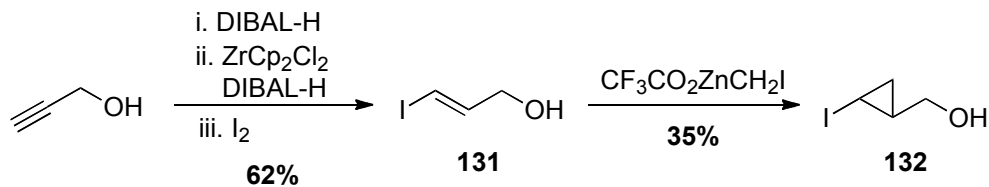
L'addition du cuprate de butyle sur le cyclopropane **24** a fourni le produit d'addition-1,5 avec 85% de rendement. L'ester **128a** a ensuite été obtenu par une réaction de décarboxylation de Krapcho avec 80% de rendement. Lorsque soumis aux conditions de méta-boronation développées par Hartwig,¹⁴¹ ce dernier a conduit à l'ester boronique **130** avec 89% de rendement. Ce partenaire de couplage étant prêt, nous avons entrepris la synthèse de l'iodocyclopropane **132**.

Schéma 76. Synthèse de l'ester boronique **130**

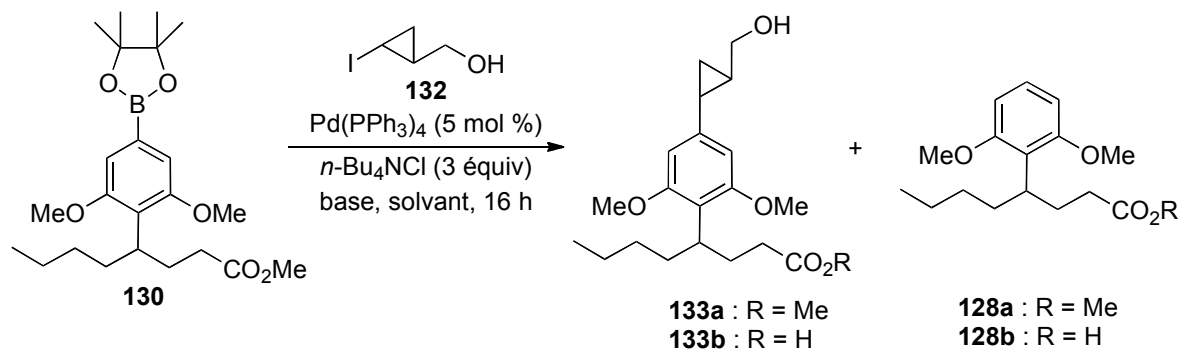


Selon les travaux du groupe Charette, l'iodocyclopropane **132** énanti enrichi peut être obtenu selon deux méthodes, soit à partir de l'iodoalcène **131**,^{130b} soit à partir de l'alcool allylique via une réaction d'iodocyclopropanation.¹⁴² Toutefois, comme notre objectif était de valider les étapes subséquentes, nous avons synthétisé l'iodocyclopropane **132** racémique afin d'économiser du temps. Une réaction d'hydrozirconation de l'alcool propargylique suivie d'un traitement à l'iode a conduit à l'alcool allylique **131** avec 62% de rendement. Ce substrat a ensuite été soumis à la réaction de Simmons-Smith pour fournir l'iodocyclopropane désiré.

Schéma 77. Synthèse de l'iodocyclopropane



Ayant en main les deux partenaires, nous avons tenté la réaction de couplage de Suzuki. Initialement nous avons tenté les conditions développées par André Giroux du groupe Charette pour coupler des iodocyclopropanes avec des dérivés d'acides boroniques,¹⁴³ soit l'utilisation du Pd(PPh₃)₄ comme catalyseur en présence de *n*-Bu₄NCl et de K₂CO₃ dans le DMF à 90 °C pour 16 h. Malheureusement, de très faibles conversions ont été observées (**Tableau 27**, entrée 1, 2). Inspiré par les travaux de Sébastien Nolet du groupe Charette,¹⁴⁴ nous avons par la suite tenté la réaction dans le dioxane à 110 °C avec le complexe Pd/DavePhos et le complexe Pd(PPh₃)₄ comme catalyseurs (entrées 3 et 4). Dans le premier cas, presque aucun produit de couplage n'a été détecté (entrée 3). Cependant, une amélioration de la conversion a été observé avec le Pd(PPh₃)₄ dans le dioxane (entrée 4). Celle-ci demeurait toutefois modeste, soit 25% de conversion. Sachant que l'utilisation d'une base forte, en l'occurrence le KOH aq. 3N, était nécessaire pour l'obtention de bons résultats dans la méthode de couplage de cyclopropylborinates développée par Lucie Zimmer du groupe Charette, la réaction a été tentée en utilisant le KOH comme base plutôt que le K₂CO₃ (entrée 5). Ainsi, le produit de couplage **133b** a pu être obtenu avec 86% de rendement. La réaction a aussi été tentée dans le toluène, mais sans succès (entrée 6). Finalement, les derniers tests ont démontrés que la quantité d'iodocyclopropane pouvait être diminuée à 1,5 équiv sans altérer le rendement (entrées 7 et 8).

Tableau 27. Couplage de Suzuki : optimisation

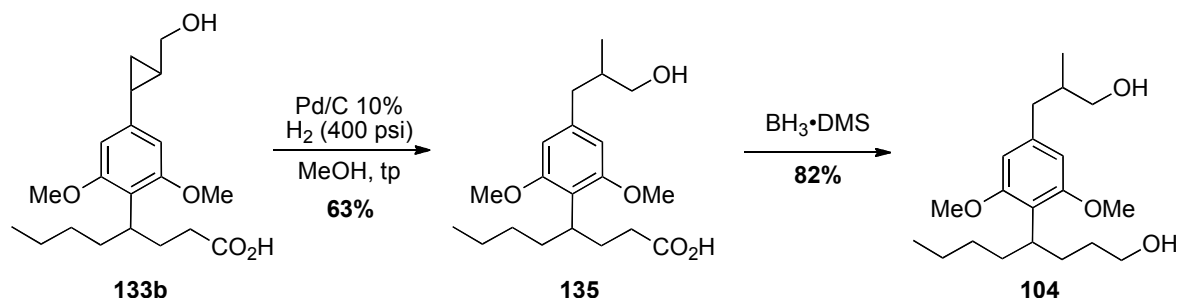
entr\u00e9e	R	base	132 (\u00e9quiv)	Solvant/H ₂ O (4:1)	temp. (\u00b0C)	yield (%) ^a		
						133	130	128
1	Me	K ₂ CO ₃	1.0	DMF	90	15	56	6
2	Me	K ₂ CO ₃	2.0	DMF	90	12	22	5
3 ^c	Me	K ₂ CO ₃	2.0	Dioxane	110	< 5	50	22
4	Me	K ₂ CO ₃	2.0	Dioxane	110	25	29	7
5	H	KOH 3N	2.0	Dioxane	110	86^b	< 2	10
6	H	KOH 3N	2.0	Tolu\u00e8ne	110	32	30	11
7	H	KOH 3N	1.5	Dioxane	110	86^b	< 2	9
8	H	KOH 3N	1.0	Dioxane	110	21	50	17

^a D\u00e9termin\u00e9 par RMN ¹H \u00e0 l'aide d'un standard interne. ^b Rendement isol\u00e9. ^c Accomplie avec Pd(dba)₂ (5 mol %), Davephos (20 mol %) et sans *n*-Bu₄NCl.

Avec le produit de couplage en main, il ne restait plus qu'\u00e0 ouvrir le cyclopropane et r\u00e9duire l'acide pour arriver au diol **104**, soit un interm\u00e9diaire commun \u00e0 la premi\u00e8re voie de synth\u00e8se. Le cyclopropylm\u00e9thanol **133b** a donc \u00e9t\u00e9 soumis aux conditions d'hydrog\u00e9nolyse et le produit d'ouverture du cycle \u00e0 trois cha\u00eenes a \u00e9t\u00e9 obtenu avec un rendement non optimis\u00e9 de 63%. La r\u00e9action \u00e9tait toutefois plus exigeante, puisqu'une

pression de 400 psi d'hydrogène a été nécessaire pour accomplir cette transformation. Néanmoins la molécule **135** ainsi générée a pu être réduite au diol **104**, soit un intermédiaire commun à la première voie de synthèse.

Schéma 78. Synthèse du diol **104**



Puisque nous travaillions sur un mélange racémique avec un ratio diastéréomérique de 1:1, nous n'avons pas poursuivi la synthèse jusqu'au cylindrocyclophane F. Cependant, nous avons démontré que cette voie de synthèse était efficace pour synthétiser le diène **106**. Ainsi, si les deux cyclopropanes pouvaient être obtenus avec des énantiosélectivités élevées, le diène **106** pourrait être généré efficacement sous la forme d'un seul isomère. Cependant, au moment d'écrire cette thèse, la séquence synthétique n'a toujours pas été tentée avec les cyclopropanes énantioenrichis.

5.4 Conclusion

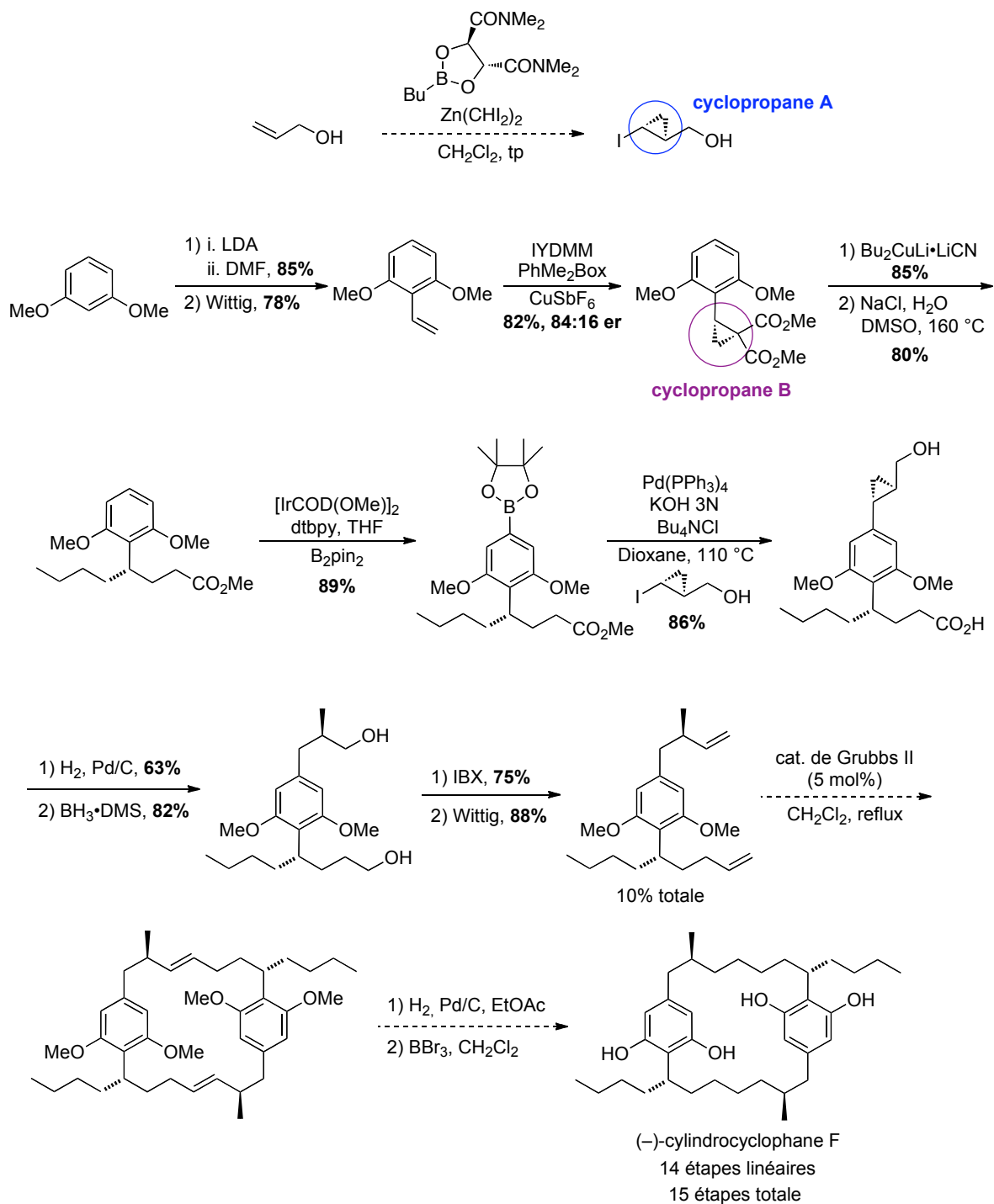
L'étude synthétique du cylindrocyclophane F initialement conduite au cours de mes travaux de maîtrise a démontré qu'un précurseur chiral avancé pouvait être obtenu en contrôlant la stéréochimie absolue de ses centres chiraux à partir de cyclopropanes. Cependant, cette approche comportait plusieurs problématiques importantes, soit principalement la génération des cyclopropanes A et B. Une alternative avait alors été développée, soit l'introduction d'un ester sur l'aryle riche en électron afin de diminuer la réaction de méthylation parasite. Malheureusement, cette approche nécessitait beaucoup

d'étapes pour obtenir les produits de départ et la synthèse du cyclopropane B demeurerait toujours problématique.

Une nouvelle approche a donc été développée afin de solutionner ces problèmes (**Schéma 79**). En effet, celle-ci facilite grandement l'accès au produit de départ en plus de contourner le problème liée à la méthylation de l'aryle lors de la réaction de Simmons-Smith. Malheureusement, la synthèse du cyclopropane B demeure toujours un problème non résolu. Cependant, comme son précurseur styrénique est dorénavant accessible en grande quantité, il sera plus facile et surtout moins coûteux en temps d'accéder au produit énantiopur. Ainsi la synthèse pourra être achevée en attendant le développement d'une meilleure méthode pour synthétiser le cyclopropane B.

La synthèse du cylindrocyclophane F que nous proposons comporte 15 étapes et la plus longue séquence linéaire comporte 14 étapes à partir du 1,3-diméthoxybenzène, un produit commercial peu coûteux. Jusqu'à maintenant, le diène **106** a été obtenu avec un rendement global de 10% sur 11 étapes. À titre comparatif la synthèse de Smith III comporte 14 étapes au total et la plus longue séquence linéaire comporte 10 étapes à partir d'un dérivé lié à un auxiliaire d'Evans. Le rendement global est de 21% sur 10 étapes. Finalement, notre synthèse s'appuie sur 4 réactions/concepts clés, soit (1) l'utilisation en synthèse de cyclopropanes pour introduire des centres chiraux, (2) la méta-fonctionnalisation d'aryles, (3) le couplage de cyclopropanes et (4) la double métathèse.

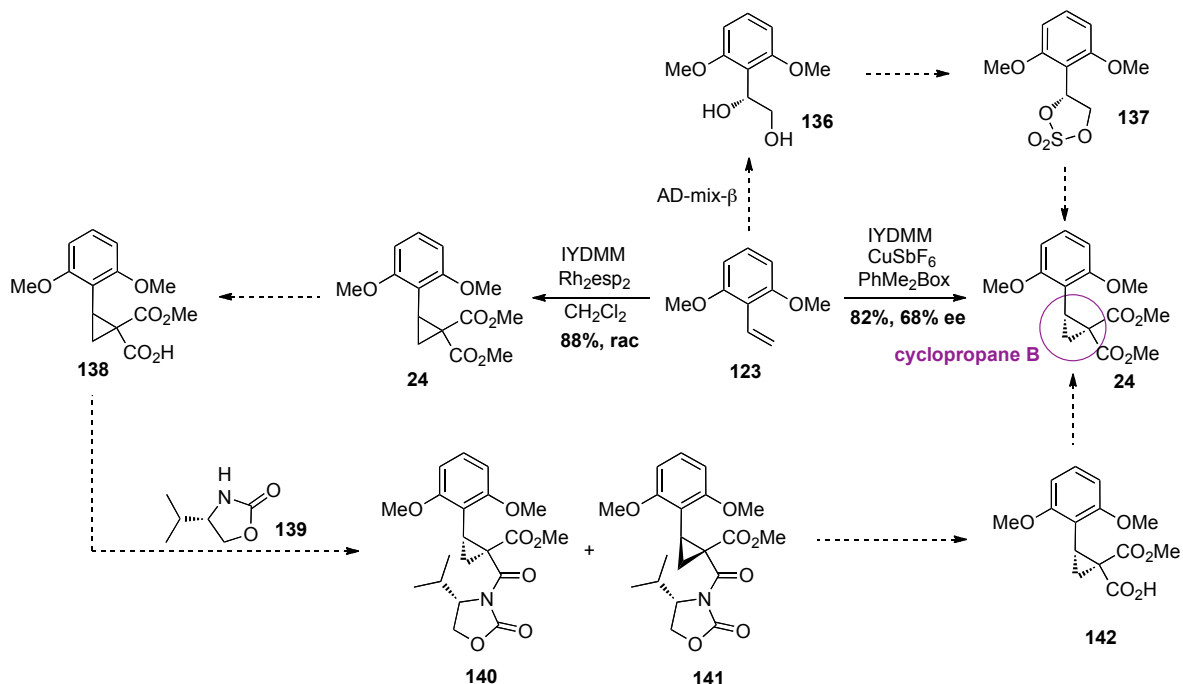
Schéma 79. La nouvelle voie de synthèse du cylindrocyclophane F



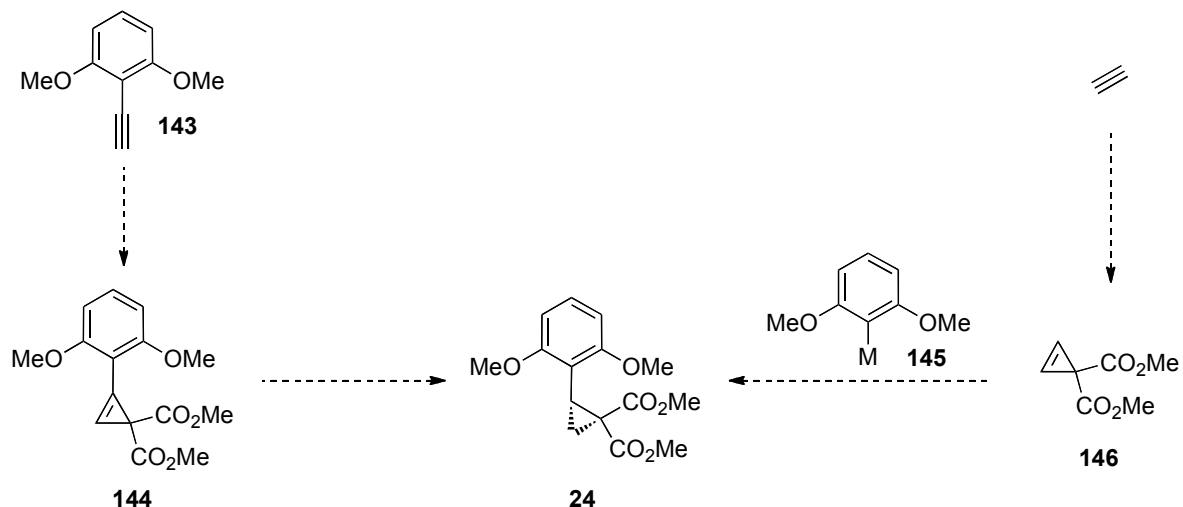
5.5 Travaux futurs

Afin de finaliser la synthèse du cylindrocyclophane F, les cyclopropanes A et B devront être obtenus sous forme énanti enrichie. Ainsi, le diène **106** pourra être synthétisé sous la forme d'un seul isomère, ce qui devrait donner un seul produit de double métathèse. Bien qu'il n'existe toujours pas de méthode directe pour synthétiser l'ester cyclopropane-1,1-dicarboxylique **24**, celui-ci pourrait être obtenu par des voies moins directes. En ce sens, deux possibilités pourraient être utilisées. La première consiste à utiliser la dihydroxylation de Sharpless⁵⁵ suivie de la formation d'un sulfate cyclique (**Schéma 80**). Par la suite, la double addition du malonate devrait fournir le cyclopropane **24** désiré de façon hautement énanti enrichie. Toutefois, le rendement global devrait être modéré. Cependant, étant donné que le styrène **123** est facilement accessible en grande quantité, ceci ne devrait pas poser de problèmes.

Schéma 80. Synthèse du cyclopropane B

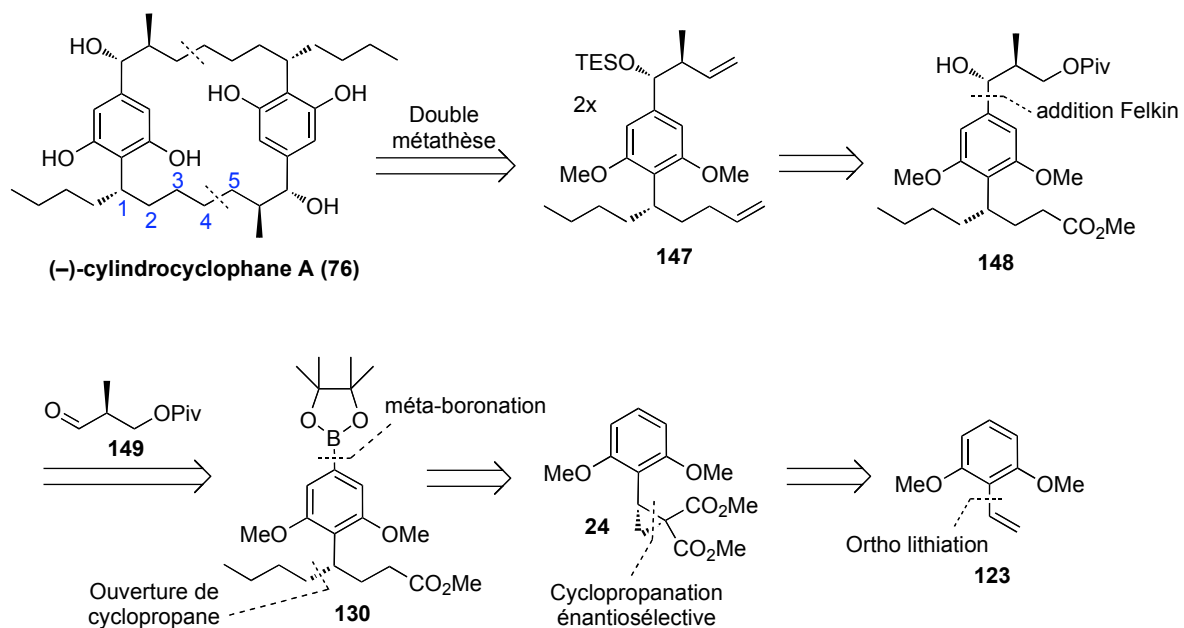


La deuxième possibilité consiste à générer l'ester cyclopropane-1,1-dicarboxylique **24** racémique puis à hydrolyser l'ester *trans* (Schéma 80). L'acide ainsi obtenu pourra être couplé à une oxazolidinone d'Evans et le mélange de diastéréomères devrait se séparer par chromatographie sur gel de silice.^{61e} Par la suite, l'auxiliaire chiral pourrait être enlevé et l'estérification de l'acide mènerait au produit **24** désiré énantio pur. Loin d'être idéales, ces solutions pourront être utilisées temporairement afin de tester la double métathèse. Ainsi parallèlement, les études sur la synthèse énantiosélective d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques pourront être poursuivies. En ce sens, le développement de méthodes permettant l'hydrogénation énantiosélective du cyclopropène **144** ou l'addition énantiosélective du réactif organométallique **145** sur le cyclopropène **146** seraient grandement utiles.

Schéma 81. Approches proposées pour la synthèse énantiosélective du cyclopropane **24**

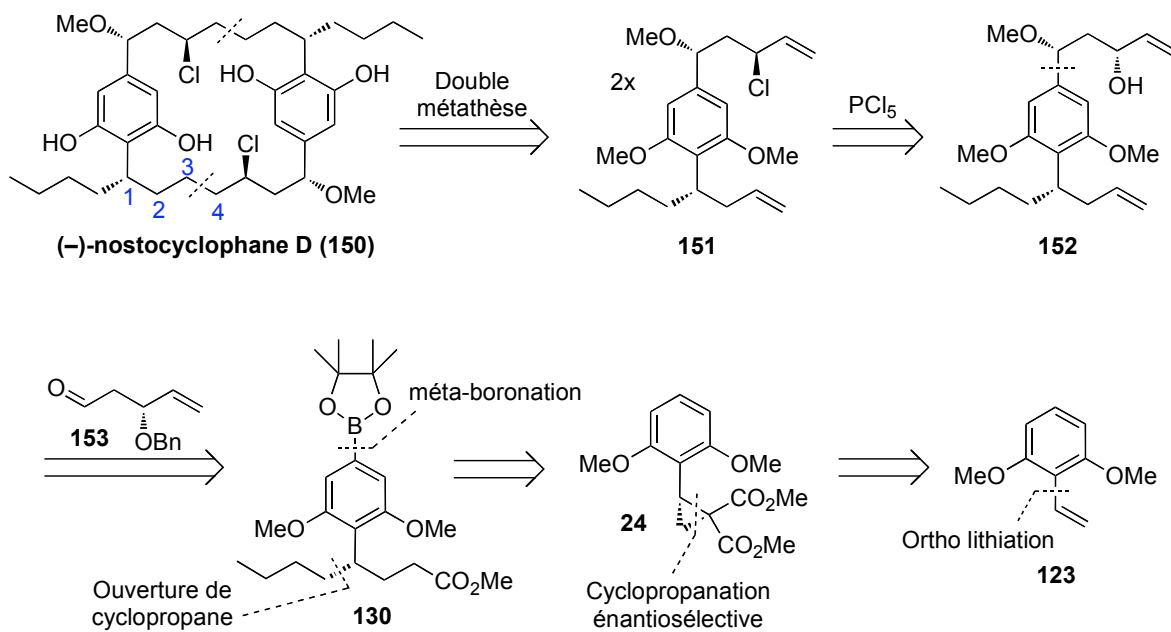
Notre approche synthétique pourrait aussi être utilisée pour la synthèse des autres [7.7]paracyclophanes naturels. Ainsi le cylindrocyclophane A (**76**) et le nostocyclophane D (**150**) pourraient être obtenus en utilisant le même intermédiaire que dans la synthèse du cylindrocyclophane F, soit l'ester boronique **130**. Dans le cas du cylindrocyclophane A, une addition Felkin de ce dernier sur l'aldéhyde **149** devrait fournir l'intermédiaire avancé **148** avec tous les centres chiraux dans les bonnes configurations (**Schéma 82**). Quelques transformations des groupements fonctionnels pourraient mener au diène **147**, lequel fournirait le macrocycle après une double métathèse. Le carbamidocyclophane A pourrait être obtenu de façon similaire en utilisant un cuprate de butyle substitué par des chlores.

Schéma 82. Rétrosynthèse proposée du cylindrocyclophane A



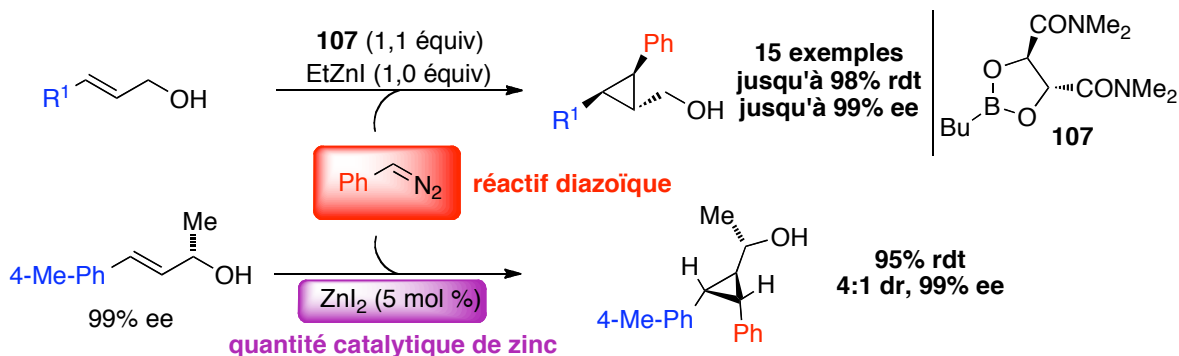
Dans le cas du nostocyclophane D, celui-ci pourrait provenir du diène **151** (Schéma **83**). Le centre chiral lié au chlore pourrait être obtenu en traitant l'alcool allylique **152** avec du PCl_5 . Ce dernier pourrait être généré à partir de l'addition diastéréosélective de l'ester boronique **130** sur l'aldéhyde **153**.

Schéma 83. Synthèse du nostocyclophane D



Chapitre 6 : Synthèse asymétrique de cyclopropanes

1,2,3-substitués à partir de carbénoïdes de zinc



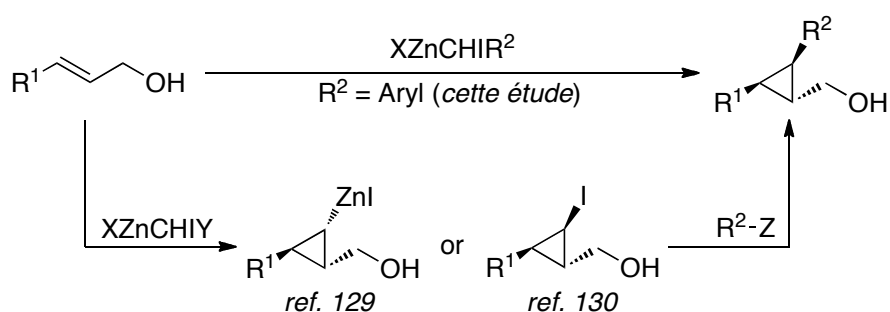
6.1 Introduction

La réaction de Simmons-Smith est un outil puissant pour la synthèse de dérivés cyclopropaniques.¹⁴⁵ En effet, la tolérance aux alcènes riches non terminaux et la conservation de la stéréochimie de l'alcène lors de cyclopropanations font de l'utilisation des carbénoïdes de zinc une approche complémentaire à l'utilisation des carbènes métalliques et à la MIRC. Depuis la publication initiale de Simmons et Smith,¹⁴⁶ plusieurs méthodes ont été rapportées pour générer des carbénoïdes de zinc. Parmi celles-ci, la réaction entre des *gem*-dihaloalcanes et le diéthylzinc est de loin la plus utilisée.¹⁴⁷ Par conséquent, l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de zinc est généralement inévitable. Il en résulte qu'au meilleur de notre connaissance, aucune réaction de Simmons-Smith utilisant une quantité catalytique de zinc ne s'est montrée efficace pour la synthèse de dérivés cyclopropaniques énanti enrichis.¹⁴⁵

Les cyclopropanes 1,2,3-substitués sont des sous-unités présentes dans plusieurs molécules naturelles et autres molécules synthétiques d'intérêts biologiques. De plus, ce sont des intermédiaires qui peuvent être très utiles dans la synthèse de molécules complexes.^{145,148} Plusieurs approches ont été rapportées pour préparer ces composés,¹⁴⁹ notamment par des réactions de cycloadditions (2+1) carbéniques¹⁴⁵ et par carbométallation de cyclopropènes.¹⁵⁰ Les carbénoïdes de zinc ont été utilisés avec succès pour synthétiser

des cyclopropanes 1,2,3-substitués avec des énantiosélectivités élevées.^{151,152,153} Toutefois, la préactivation du cycle à trois chaînons est généralement requise pour introduire la fonctionnalité désirée (**Schéma 84**). En effet, ces méthodes utilisent des carbénoïdes de zinc monosubstitués par un iode¹⁵² ou par un second atome de zinc.¹⁵¹ Les cyclopropanes ainsi obtenus peuvent par la suite être employés dans diverses réactions de couplage.

Schéma 84. Synthèse de dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués utilisant des carbénoïdes de zinc.



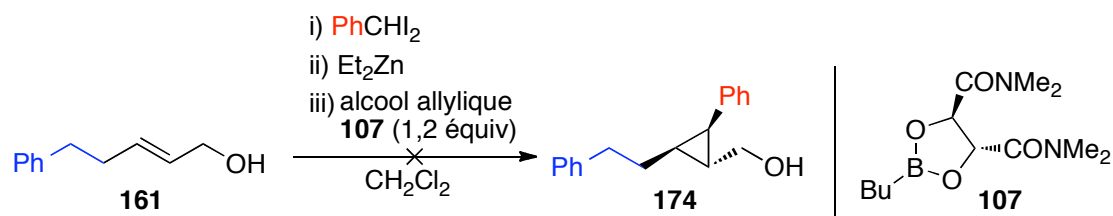
Une approche plus expéditive serait donc d'employer des carbénoïdes de zinc déjà substitués par le groupement désiré. Ainsi celui-ci serait directement introduit lors de la formation du cycle à 3 chaînons. L'utilisation de carbénoïdes de zinc monosubstitués par des alkyles a d'ailleurs été rapportée par Jacinthe Lemay dans le groupe Charette.¹⁵³ Toutefois, aucune méthode énantiosélective utilisant des carbénoïdes de zinc monosubstitués par des aryles n'a été rapportée.¹⁵⁴ Le développement d'une telle méthode est donc souhaitable.

6.2 Résultats et discussions

À première vue, le développement d'une arylcyclopropanation énantiosélective semblait simple, car l'utilisation non-asymétrique des carbénoïdes de zinc monosubstitués

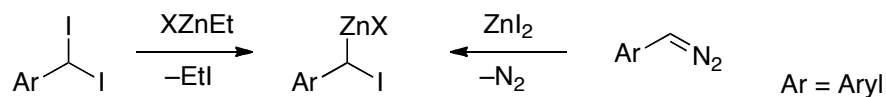
par des aryles a déjà été rapportée.^{155e,156} Il suffisait donc d'employer ces carbénoïdes dans les conditions de Simmons-Smith asymétriques. Malheureusement, lorsqu'une solution de l'alcool allylique **161** et du ligand chiral **107** a été mise en présence du carbénoïde préformé à partir du PhCHI₂ et du Et₂Zn, aucun produit n'a été observé (**Schéma 85**).

Schéma 85. Tentative initiale d'arylcyclopropanation asymétrique



Or, selon nos études préliminaires et les précédents de la littérature,^{155,156} les carbénoïdes monosubstitués par des aryles sont trop instables pour être préformés. Le dérivé cyclopropanique désiré est donc obtenu seulement si le carbénoïde est formé *in situ* et donc en présence de l'alcène. Cependant, la préformation indépendante du carbénoïde est cruciale dans les cyclopropanations de Simmons-Smith énantiosélectives pour obtenir de bons résultats.^{157,158} En effet, les réactifs de type XZnEt généralement utilisés pour synthétiser les carbénoïdes de zinc ne sont pas compatibles avec la majorité des ligands chiraux (**Schéma 86**). Par ailleurs, les précurseurs de ces carbénoïdes, soit les aryl-*gem*-diiodométhanes sont des composés instables et difficilement accessibles.

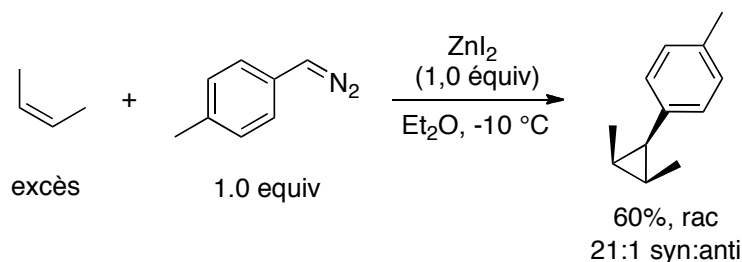
Schéma 86. Synthèse de carbénoïdes substitués par un aryle



Face à cette problématique, nous avons cherché une nouvelle méthode pour générer les carbénoïdes de zinc arylés, laquelle serait compatible avec les conditions de Simmons-

Smith asymétriques. Inspirés par les travaux de Wittig,^{155a,b,c} nous avons envisagé que la formation d'un carbénoïde à partir d'iodure de zinc et d'un réactif diazoïque pourrait être compatible avec les procédures énantiosélectives (**Schéma 86**). Cependant, bien que les composés diazoïques occupent un vaste champ de recherche en cyclopropanation, seuls quelques exemples ont été rapportés concernant leur utilisation en cyclopropanation de Simmons-Smith.¹⁵⁵ Parmi celles-ci, on retrouve l'arylcyclopropanation d'alcènes, rapportée par Closs en 1969, qui utilise des carbénoïdes de zinc générés *in situ* à partir d'aryldiazométhane.^{155e} Cette réaction qui nécessite un excès d'alcène, donne accès à plusieurs cyclopropanes avec des diastéréosélectivités variant de faibles à très bonnes (**Schéma 87**).

Schéma 87. Exemple de la méthode de Closs^{155e}



Toutefois, avant que cette approche ne soit applicable au système énantiosélectif, quelques points devaient être vérifiés. En effet, les méthodes modernes de Simmons-Smith asymétriques sont incompatibles avec les solvants complexant comme l'éther diéthylique. De plus, l'alcène, généralement un alcool allylique, doit être utilisé comme réactif limitant et non en large excès. La méthode de Closs a donc été tentée dans des conditions comparables à celles des réactions de Simmons-Smith asymétriques modernes. L'addition lente du phényldiazométhane sur un mélange de l'alcool allylique **161** et de ZnI₂ dans le dichlorométhane à 0 °C a fourni avec succès le cyclopropane désiré avec 86% de conversion (**Tableau 28**, entrée 1). La présence de l'iodure de benzyle a toutefois été observée dans le brut réactionnel. Ceci signifie qu'une partie du carbénoïde de zinc est

dégradé avant de déprotonner l'alcool allylique pour former l'alcoxyde de zinc correspondant. Nous avons donc tenté la réaction en traitant préalablement l'alcool allylique avec du NaH et, effectivement, une meilleure conversion a été obtenue (entrée 2). Finalement, la diminution de la température et du nombre d'équivalents de ZnI₂ a conduit aux conditions optimales (entrées 3 et 4). Ainsi, lorsque l'alcool **161** est traité à -20 °C dans le CH₂Cl₂ avec 1,0 équiv de NaH, 1,0 équiv of ZnI₂ et 2,5 équiv de phényldiazométhane, un rendement de 99% est obtenu (entrée 4).

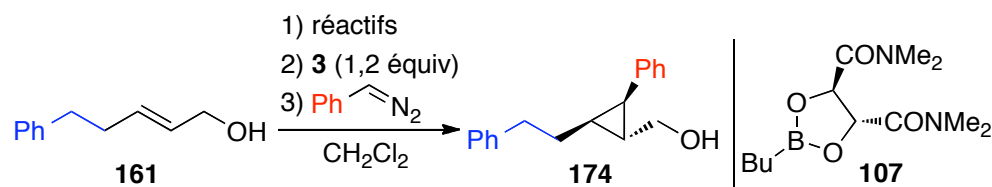
Tableau 28. Méthode racémique : optimisation

entrée	PhCHN ₂ (équiv)	ZnI ₂ (équiv)	NaH (équiv)	temp. (°C)	conv. ^a (%)
1	2,5	2,5	-	0	86
2	2,5	2,5	1.0	0	92
3	2,5	2,5	1.0	-20	95
4	2,5	1,0	1.0	-20	99 ^b

^a Déterminée par RMN ¹H. ^b Rendement isolé, 88:12 dr (déterminé par RMN ¹H).

Cependant, lorsque 1,2 équiv du ligand chiral **107**^{151b,152c,153,159} ont été utilisés dans les mêmes conditions, une chute drastique de la conversion a été observée (**Tableau 29**, entrée 1). Heureusement, l'utilisation du KH au lieu du NaH a permis d'augmenter la conversion à 34% avec un dr de >95:5 et 94% ee (entrée 2), prouvant la compatibilité de cette méthode avec le ligand **107**. Diverses bases et sources de zinc ont donc été utilisées. En particulier, l'utilisation de EtZnI a permis d'obtenir 52% de conversion avec un dr de >95:5 et 95% ee (entrée 3). L'augmentation de la température de la réaction à 0 °C et la diminution de la quantité du ligand **107** à 1,1 équiv a conduit au meilleur compromis entre les conversions, les dr et les ee (entrée 4).

Tableau 29. Réaction de Simmons-Smith énantiosélective utilisant le phényldiazométhane : optimisation



entrée	réactif 1 (1,0 équiv)	réactif 2 (1,0 équiv)	T (°C)	conv. ^b (%)	dr ^b	ee ^c (%)
1	NaH	ZnI ₂	-20	5	nd	nd
2	KH	ZnI ₂	-20	34	>95:5	94
3	EtZnI	-	-20	52	>95:5	95
4 ^d	EtZnI	-	0	72	>95:5	94
5	EtZnI	-	20	78	>95:5	93

^a Les réactions ont été accomplies en utilisant 2,5 équiv de phényldiazométhane.

^b Déterminée par RMN ¹H. ^c Déterminé par analyse SFC sur phase stationnaire chirale. ^d 1,1 équiv de **107** a été utilisé.

Avec ces conditions en main, nous avons ensuite étudié la portée de la réaction racémique et énantiosélective (**Tableau 30**). Les conditions menant au produit racémique se sont montrées générales pour une variété d'alcools allyliques et de réactifs diazoïques (**Tableau 30**).¹⁶⁰ Dans le cas de la méthode asymétrique, l'arylcyclopropanation des dérivés de l'alcool cinnamylique à l'aide du phényldiazométhane a mené à une conversion complète, des ee excellents et un seul diastéréomère a été détecté dans tous les cas (**Tableau 30**, entrées 1-7). Les conditions réactionnelles se sont avérées compatibles avec des halogènes aromatiques en position *para* ou *ortho* menant à d'excellents rendements et d'excellentes énantiosélectivités (entrées 1-4). L'utilisation de l'alcool **158** (4-CF₃-Ph) pauvre en électron a mené au produit désiré avec 98% de rendement, >95:5 de dr et 99% ee. D'excellents résultats ont également été obtenus avec l'alcool **159** (4-Me-Ph) (entrée 6)

et l'alcool encombré **160** (2,6-Me₂-Ph) (entrée 7). Les alcools allyliques substitués par des alkyles ont donné de bons rendements, de bonnes diastéréosélectivités et d'excellentes énantiosélectivités, même s'ils se sont avérés moins réactifs (entrées 8-12). La réaction tolère les alkyles primaires (entrées 8 et 10), les alkyles secondaires (entrée 9) ainsi que les alkyles fonctionnalisés (entrée 11). D'autres réactifs aryldiazoïques se sont aussi montrés efficaces dans ces conditions (entrées 13-15): de bons rendements, d'excellentes énantiosélectivités et seul un diastéréomère ont été obtenus. Globalement, cette nouvelle méthodologie, qui génère deux nouveaux liens C-C et trois centres stéréogéniques en une seule transformation, est générale.

Tableau 30. Réaction de Simmons-Smith énantiosélective utilisant des aryldiazométhanes : étude de la portée de la réaction

1) EtZnI (1,0 équiv)
 2) **107** (1,1 équiv)
 3) $R^2 \text{CH=CHN}_2$ (2.5 équiv)

$R^1 \text{CH=CHCH}_2\text{OH}$

$\xrightarrow{\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C}}$

entrée	R ¹	racémique		éantiosélectif			
		rdt (%) ^a	dr ^b	rdt (%) ^a	dr ^b	ee (%) ^c	
1		167	77	>95:5	93	>95:5	96
2		168	87	>95:5	94	>95:5	97
3		169	84	>95:5	93	>95:5	96
4		170	80	>95:5	93	>95:5	96
5		171	86	>95:5	98	>95:5	99
6		172	84 ^d	>95:5	86	>95:5	92
7		173	99	>95:5	98	>95:5	97
8		174	99	88:12	67 ^e	>95:5	94
9		175	90	78:22	49 ^e	94:6	96
10		176	87	82:18	84	89:11	91

suite du tableau à la page suivante

Tableau 30 suite. Réaction de Simmons-Smith énantiosélective utilisant des aryldiazométhane : étude de la portée de la réaction

1) EtZnI (1,0 équiv)
 2) **107** (1,1 équiv)
 3) R^2 -C₆H₄-N₂ (2.5 équiv)

entrée	R ¹	racémique		énantiosélectif			
		rdt (%) ^a	dr ^b	rdt (%) ^a	dr ^b	ee (%) ^c	
11		177	73	82:18	59 ^e	88:12	86
12		178	50	85:15	42	93:7	90
13		170	98	>95:5	75	>95:5	96
14		167	87	>95:5	82	>95:5	98
15		171	72	>95:5	82	>95:5	99

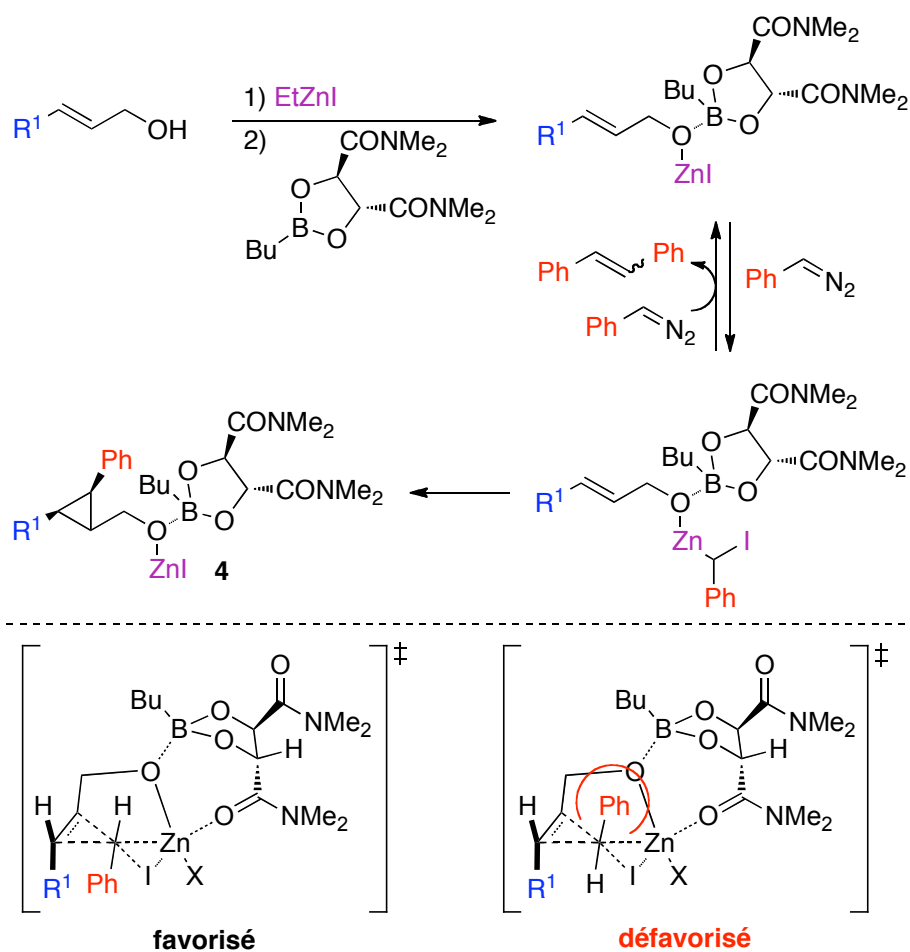
^a Rendement après purification. ^b Déterminé par RMN ¹H du mélange réactionnel brut. ^c Déterminé par SFC sur phase stationnaire chirale. ^d 1,25 équiv de phényldiazométhane a été utilisé. ^e L'alcool allylique non consommé est détruit par une réaction de dihydroxylation.

6.3 Mécanisme

Le mécanisme proposé pour cette réaction débute par la déprotonation de l'alcool par l'EtZnI suivie de la complexation du ligand dioxaborolane, après son addition, avec l'alcoxyde de zinc ainsi généré (**Schéma 88**). Par la suite, le phényldiazométhane réagit

avec le sel d'iodure de zinc pour générer le carbénoïde substitué par un phényle. Ce carbénoïde est, par la suite, livré sélectivement sur l'une des deux faces de l'alcène grâce à la présence du dioxaborolane chiral. La diastéréosélectivité observée est expliquée par l'empilement π favorable lorsque R^1 est un aryle et par la répulsion stérique générée par le groupement directeur. En effet, des ratios diastéréomériques plus élevés sont obtenus lorsque le ligand **107** est utilisé (entrées 8-12), ce qui correspond aux observations précédemment rapportées par le groupe Charette.^{152c,153}

Schéma 88. Mécanisme proposé pour l'arylcyclopropanation

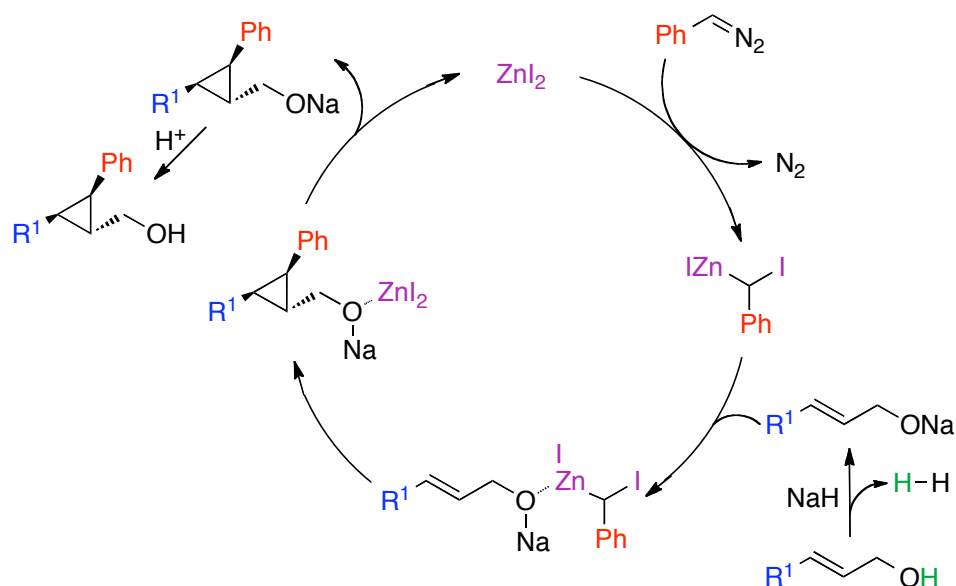


D'après le mécanisme proposé, on constate que le carbénoïde peut réagir soit avec l'alcène ou le réactif diazoïque et dans les deux cas le sel d'iodure de zinc est régénéré. En effet, selon notre méthode, tout le réactif diazoïque (2,5 équiv) est dégradé par l'iodure de zinc (1,0 équiv), ce qui démontre que ce dernier possède une activité catalytique. Se basant sur ces observations, nous avons investigué cette transformation en utilisant une quantité catalytique de sels de zinc.

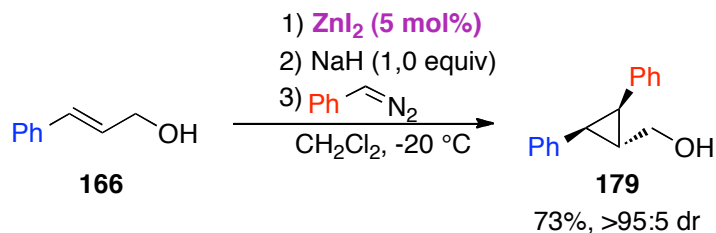
6.4 Réaction de Simmons-Smith catalytique en zinc

6.4.1 Cyclopropanation catalytique formant un produit racémique

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'utilisation de l'iodure de zinc comme catalyseur.¹⁶¹ En effet, nous avons envisagé que le ZnI_2 pourrait réagir avec le phényldiazométhane pour former le carbénoïde désiré qui pourrait à son tour réagir avec un alcoolate allylique pour former le cyclopropane et du ZnI_2 (**Schéma 89**). Ce dernier pourrait alors être libéré pour accomplir un autre cycle catalytique.

Schéma 89. Cycle catalytique de la cyclopropanation de Simmons-Smith catalysée au ZnI_2 

Ainsi, l'utilisation de seulement 5 mol % d'iodure de zinc dans le CH_2Cl_2 en présence de NaH (1,0 équiv) a permis la cyclopropanation de l'alcool cinnamylique avec 73% de rendement (**Schéma 92**). Lorsque la réaction a été tentée en présence d'une quantité catalytique de zinc et du ligand dioxaborolane **107** en quantité stœchiométrique ou catalytique, aucune conversion n'a été observée. Ceci est probablement causé par les groupements amides présents sur le ligand **107** pouvant coordonner le zinc et par conséquent empêcher son relâchement et donc son activité catalytique.

Schéma 90. Cycle catalytique de la cyclopropanation de Simmons-Smith catalysée au ZnI_2 

6.4.2 Cyclopropanation diastéréosélective catalytique

Nous avons ensuite envisagé que ces conditions pourraient être appliquées dans une réaction de Simmons-Smith diastéréosélective. Le groupe Charette a déjà montré que la cyclopropanation diastéréosélective du (3*E*)-4-phenylbut-3-én-2-ol (R = Me) en utilisant Zn(CH₂I)₂ donne le cyclopropane disubstitué-1,2 correspondant avec un ratio diastéréomérique de 3,2:1 (entrée 1), ce qui représente un des substrats les moins sélectifs (**Tableau 31**).¹⁶² En effet, lorsque le groupement R est un peu plus encombrant, soit un éthyle, le ratio diastéréomérique augmente considérablement (entrée 3).

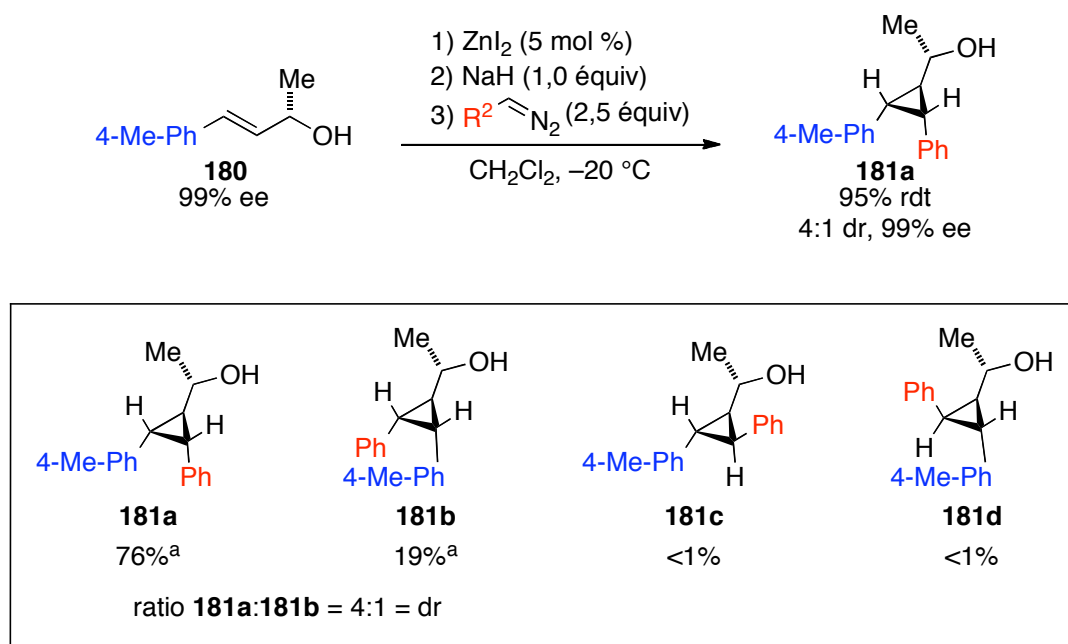
Tableau 31. Réaction de Simmons-Smith diastéréosélective¹⁶²

entrée	réactif	R	rtd (%)	dr
1	Zn(CH ₂ I) ₂	Me	>95	3,2:1
2	EtZnCH ₂ I	Me	>95	7:1
3	EtZnCH ₂ I	Et	>95	>130:1

Dans le but de connaître les limites de notre système, nous avons accompli la cyclopropanation sur un alcène similaire. Ainsi, le traitement de l'alcool allylique **180** avec 5 mol % de ZnI₂ et seulement 1,25 équiv de phényldiazométhane a fourni le cyclopropane **181a** avec 95% de rendement et 4:1 dr (**Schéma 91**). Il a été déterminé par analogie avec les résultats précédents (**Tableau 30**) et l'analyse RMN que les deux produits formés correspondaient à **181a** et **181b**, soit avec le phényle *cis* au groupement 4-Me-Ph. Le cyclopropane majoritaire **181a** a été déterminé par analogie avec les résultats d'Hélène Lebel dans le groupe Charette, (**Tableau 31**).¹⁶² Celui-ci est favorisé parce qu'il provient de

la cyclopropanation dirigée par l'alcoxyde de zinc avec la tension allylique-1,3 minimale. Le niveau similaire de diastéréosélectivité (**Tableau 31**) démontre donc le potentiel de cette réaction pour la cyclopropanation diastéréosélective. De plus, cette réaction est la première réaction de Simmons-Smith rapportée utilisant une quantité catalytique de zinc pour former un cyclopropane énantiorenrichi rapportée.

Schéma 91. Cyclopropanation de Simmons-Smith diastéréosélective catalysée au ZnI_2

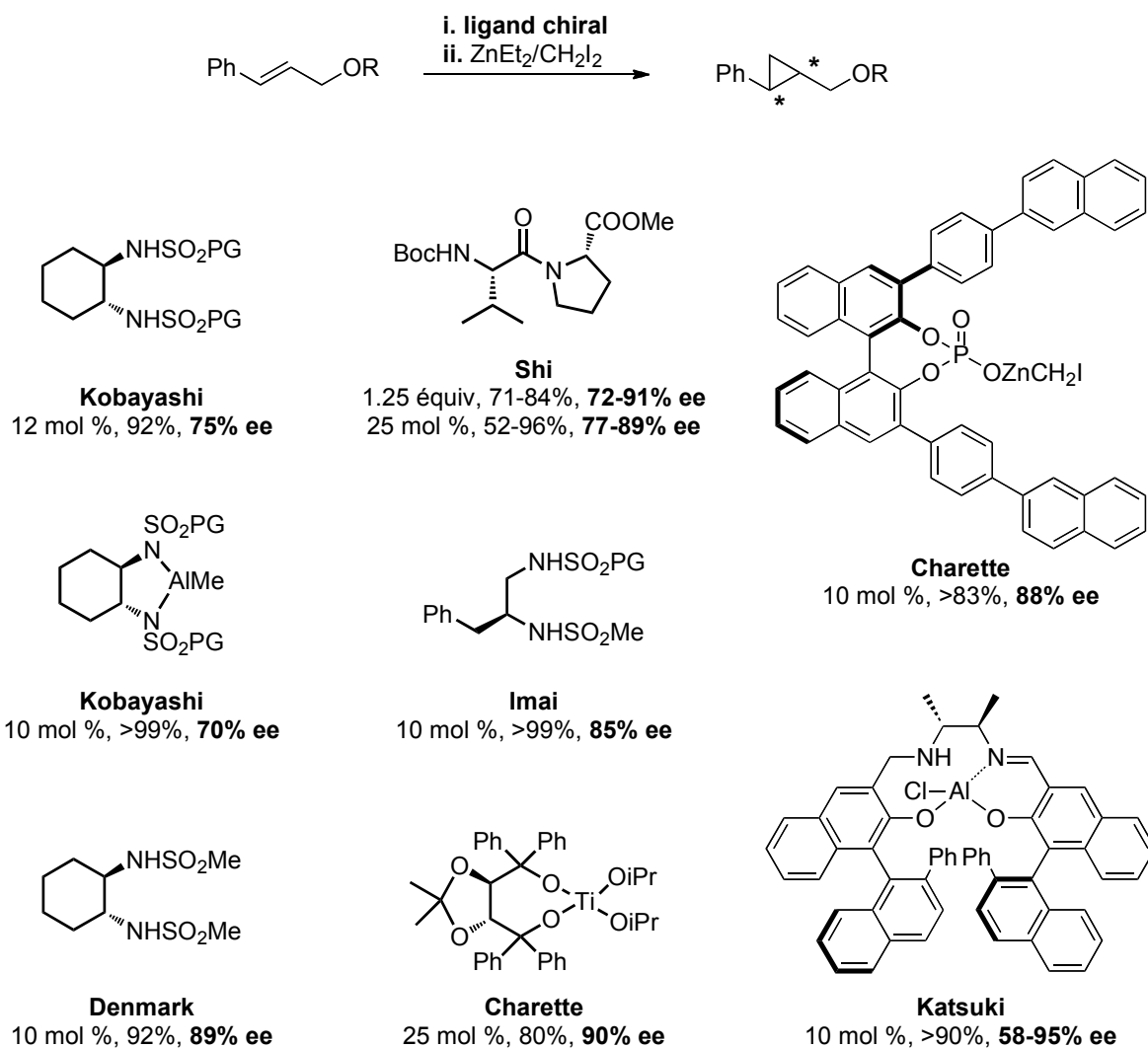


^a Déterminé par RMN ^1H et à partir du rendement

6.4.2 Cyclopropanation énantiosélective catalytique

Plusieurs réactions de Simmons-Smith asymétriques catalytiques ont été développées, notamment par Kobayashi,¹⁶³ Denmark,¹⁶⁴ Imai,¹⁶⁵ Charette,¹⁶⁶ Shi¹⁶⁷ et Katsuki¹⁶⁸ (**Figure 14**). Cependant, aucune de ces méthodes n'utilise une quantité catalytique de zinc. Par ailleurs, de nombreuses lacunes sont encore présentes au sein de ces méthodes asymétriques catalytiques. En effet, elles nécessitent toutes des charges de

catalyseur assez élevées (minimum 10 mol %), les portées des réactions sont souvent limitées et la plupart nécessitent de multiples additions de carbénoïde.



Les résultats sont présentés comme suit : auteur, charge du catalyseur, rendement, ee.

Figure 14. Cyclopropanation asymétrique de Simmons-Smith catalytique

La récurrence de ces inconvénients dans toutes les méthodes catalytiques asymétriques rapportées peuvent s'expliquer par la nature même des carbénoïdes. En effet,

les carbénoïdes de zinc sont plus réactifs lorsque la densité électronique sur le zinc est faible. Or, quatre approches ont été rapportées pour la réaction de Simmons-Smith asymétrique, soit (A) l'utilisation d'un auxiliaire chiral sur l'alcène, (B) l'utilisation d'un acide de Lewis chiral se liant à un groupement directeur, (C) l'utilisation d'un ligand chiral sur le zinc et (D) l'utilisation d'un acide de Lewis chiral activant le carbénoïde (**Figure 15**).



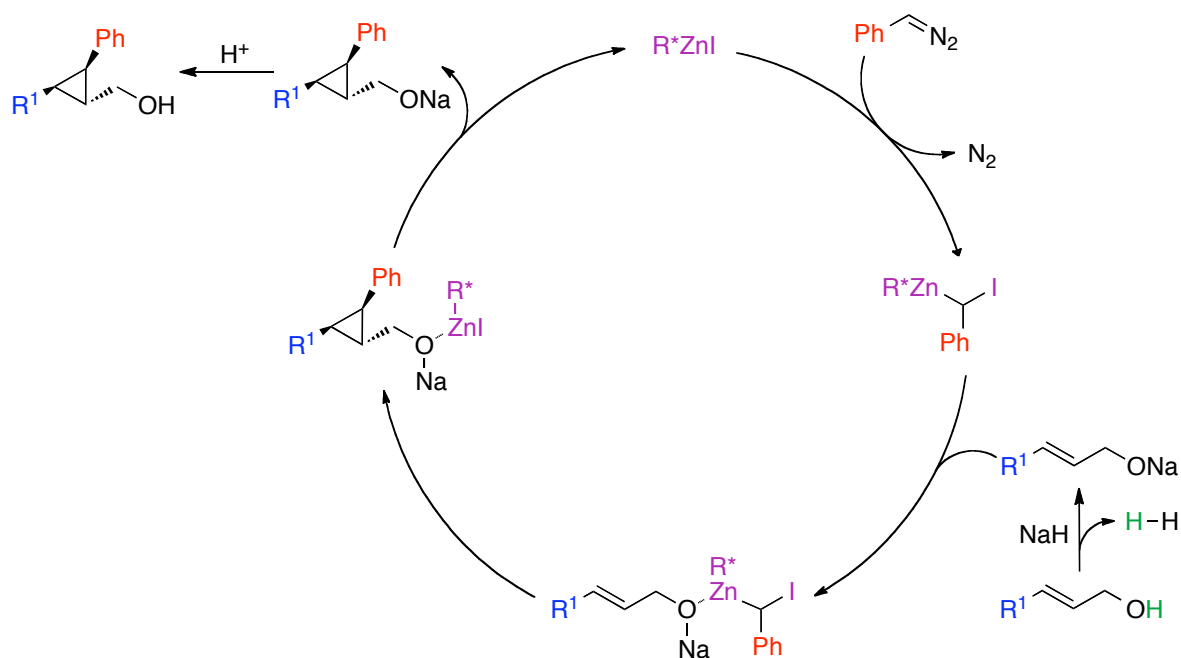
Figure 15. Différentes approches utilisées pour la réaction de Simmons-Smith asymétrique

Seules trois approches, soit B, C et D, peuvent être théoriquement utilisées en catalyse asymétrique, car l'approche A implique un auxiliaire chiral. Cependant, l'utilisation d'un ligand chiral lié au groupement directeur (approche B) est peu prometteuse en catalyse. En effet les alcènes sont plus réactifs lorsqu'ils sont riches en électron et peu encombré, soit l'inverse de ce que le ligand génère. Ainsi, s'il y a une quantité catalytique de ligand chiral, le carbénoïde préférera réagir lorsque celui-ci n'est pas coordonné au groupement directeur. Cette stratégie a donc peu de chance de fonctionner lors de l'utilisation d'une quantité sous-stœchiométrique de ligand. D'ailleurs cette méthode s'est montrée efficace en catalyse seulement lorsqu'elle a été combinée à l'approche C.¹⁶⁸ L'approche C, soit l'utilisation d'un ligand chiral coordonné au zinc, est la stratégie qui a été le plus utilisée pour la réaction asymétrique de Simmons-Smith catalytique.¹⁶⁹ Cependant, comme il a été mentionné ci-dessus, les carbénoïdes de zinc sont plus réactifs lorsque l'atome de zinc est pauvre en électron et peu encombré. Les ligands chiraux utilisés doivent donc être peu basiques et donc extrêmement labiles. L'utilisation d'un ligand chiral en quantité catalytique en présence d'une quantité stœchiométrique de zinc est donc problématique, car les carbénoïdes non chiraux grandement majoritaires, réagissent avec les alcènes même si leur réactivité est moindre, ce qui diminue les ee. Il faut

donc, soit augmenter la réactivité des carbénoïdes chiraux soit diminuer la réactivité des carbénoïdes achiraux. D'une part, la réactivité des carbénoïdes de zinc chiraux peut être augmentée jusqu'à un certain point, car pour cela, il faut augmenter la labilité du ligand, ce qui peut devenir contre-productif pour les excès énantiomériques. D'autre part, la diminution de la réactivité des carbénoïdes achiraux a aussi ses limites, car l'addition de réactifs trop basiques peut simplement inhiber l'échange de ligands. Ainsi une quantité élevée de catalyseur est nécessaire afin de minimiser les réactions secondaires. L'utilisation d'une quantité catalytique d'acide de Lewis chiral pour activer le carbénoïde (approche D) a été une solution ingénieuse pour contourner les problèmes de l'approche C. Malheureusement, lorsqu'une quantité stœchiométrique de zinc est utilisée, une grande quantité de sels de zinc non chiraux se forment au cours de la réaction. Puisque que ceux-ci sont aussi des acides de Lewis pouvant catalyser la réaction, ils finissent par accélérer la réaction non-asymétrique de façon significative diminuant ainsi les excès énantiomériques. Encore une fois, une quantité élevée de catalyseur est nécessaire afin de minimiser cette réaction secondaire. On constate donc que quelle que soit l'approche, l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de zinc demeure problématique pour la réaction de Simmons-Smith catalytique.

Étant donné que notre méthode permet l'utilisation d'une quantité catalytique de zinc, nous avons envisagé que celle-ci pourrait être appliquée à la synthèse énantiosélective de cyclopropanes. En effet, selon le cycle catalytique proposé (**Schéma 92**), un ligand chiral pourrait remplacer un des deux atomes d'iode du ZnI_2 pour ainsi induire de l'énantiosélectivité. L'avantage de cette approche est qu'aucune autre espèce de zinc achirale ne devrait être présente dans le mélange réactionnel pour produire des réactions secondaires. Par conséquent, la charge de catalyseur devrait pouvoir être diminué et les excès énantiomériques résultants devraient être augmentés.

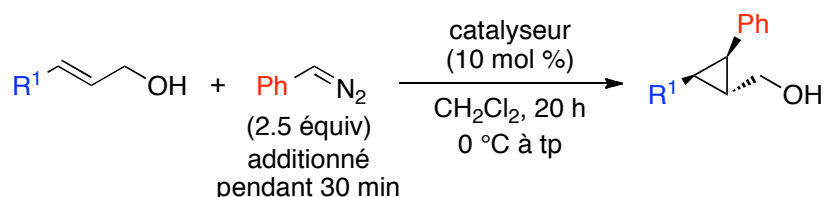
Schéma 92. Cyclopropanation de Simmons-Smith diastéréosélective catalysée au ZnI_2



Inspirés par les travaux du groupe Charette,^{166d} nous avons envisagé l'utilisation d'acides phosphoriques chiraux comme ligand, soit l'utilisation de complexes de zinc de type $(\text{R}^*\text{O})_2\text{PO}_2\text{ZnI}$ comme catalyseur. Nous avons donc effectué des tests préliminaires afin de déterminer si les complexes de zinc dérivés d'acides phosphoriques étaient compatibles. La cyclopropanation de l'alcool cinnamylique a donc été tentée en présence de 10 mol % du complexe de zinc achiral $(\text{PhO})_2\text{PO}_2\text{ZnI}$. Dans ce cas, le complexe a été difficile à générer à cause de la faible solubilité de l'acide phosphorique et donc seulement 54 % de rendement a été obtenu (**Tableau 32**, entrée 2). Un bien meilleur rendement a pu être obtenu en utilisant le complexe $(\text{PhO})_2\text{PO}_2\text{ZnI}\cdot 2\text{Et}_2\text{O}$ (entrée 3), démontrant l'efficacité de ce catalyseur. La réaction a donc été tentée sur l'alcool 4-chlorocinnamylique en utilisant un acide phosphorique dérivé du TADDOL (entrée 4). Le cyclopropane 1,2,3-substitué correspondant a été obtenu avec 84% de rendement et 16% ee. Ce résultat est prometteur compte tenu que l'acide phosphorique chiral utilisé n'est pas le ligand optimal

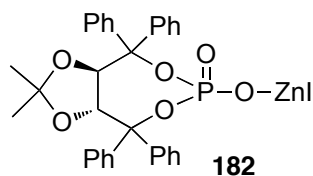
et que, selon la méthodologie précédemment développée dans le groupe Charette, les excès énantiomériques sont significativement plus bas lorsque l'alcool n'est pas protégé.^{166d}

Tableau 32. Cyclopropanation de Simmons-Smith énantiosélective catalytique en zinc



entrée	R ¹	base	base (équiv)	catalyseur	conv. (%) ^a	dr ^a	ee (%) ^b
1	Ph	NaH	1.0	ZnI ₂	>98	>95:5	-
2	Ph	NaH	1.0	(PhO) ₂ PO ₂ ZnI	54	>95:5	-
3	Ph	NaH	1.0	(PhO) ₂ PO ₂ ZnI•2Et ₂ O	>98	90:10	-
4	4-Cl-Ph	NaH	1.0	TADDOLPO ₂ ZnI 182	>98 (84) ^c	>95:5	16

^a Déterminée par RMN ¹H. ^b Déterminé par SFC. ^c Rendement isolé.



Malheureusement, faute de temps, ces travaux n'ont pas été poursuivis. Bien que l'excès énantiomérique soit faible, cet exemple représente la première réaction de cyclopropanation de Simmons-Smith énantiosélective utilisant une quantité catalytique de zinc.

6.4.3 Acides chiraux

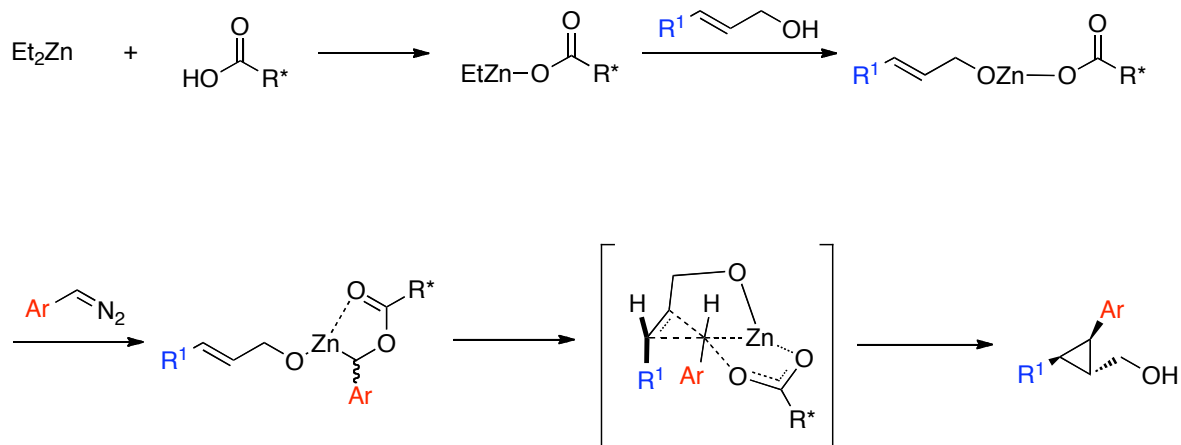
Comme nous l'avons mentionné précédemment, quatre stratégies ont été rapportées pour introduire la chiralité dans les réactions de Simmons-Smith asymétriques. Une approche différente consisterait à utiliser un groupement partant chiral directement lié au méthylène impliqué dans la cyclopropanation (**Schéma 93**). Toutefois, aucun exemple utilisant cette stratégie n'a été rapporté, probablement parce que le groupement partant est généralement un halogène et très majoritairement un iode.

Schéma 93. Nouvelle approche proposée pour induire de l'énantiosélectivité



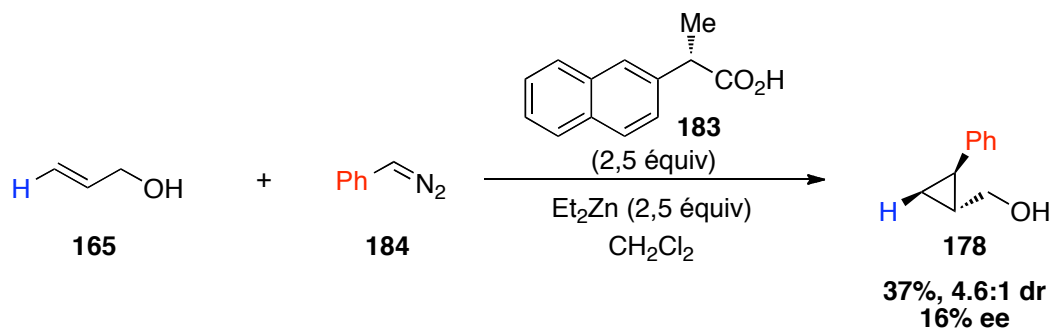
Inspirés par les travaux de Wittig,^{155d} nous avons envisagé que Y* pourrait être un carboxylate chiral. Ainsi le réactif de zinc pourrait être synthétisé en traitant du diéthylzinc avec un acide chiral (**Schéma 94**). Le complexe résultant réagirait avec un alcool allylique pour former l'alcoxyde de zinc chiral correspondant. L'ajout de l'aryldiazométhane à cette espèce générerait le carbénoïde de zinc, lequel pourrait réagir énantiosélectivement avec un alcène pour former le cyclopropane désiré.

Schéma 94. Cyclopropanation de Simmons-Smith utilisant un acide chiral



Afin de démontrer l'efficacité de cette approche, des tests préliminaires ont été tentés. Ainsi, l'utilisation du complexe de zinc chiral formé à partir de l'acide **183** a conduit à la cyclopropanation de l'alcool allylique à partir du phényldiazométhane avec 37% de rendement, 4,6:1 dr et 16% ee (**Schéma 95**). Bien que l'énantiosélectivité soit modeste, cet exemple représente la première Simmons-Smith asymétrique utilisant cette stratégie d'induction chirale. Cette méthode a d'ailleurs un énorme potentiel en catalyse, mais encore une fois, faute de temps, il n'a pas été possible de poursuivre l'optimisation de cette réaction.

Schéma 95. Cyclopropanation énantiosélective utilisant un carboxylate de zinc chiral comme précurseur de carbénoïdes



6.5 Conclusion

En conclusion de ce chapitre, nous avons développé une nouvelle réaction d'arylcyclopropanation hautement énantiosélective utilisant des carbénoïdes de zinc générés *in situ* à partir de réactifs diazoïques. Cette méthode est la première réaction de Simmons-Smith énantiosélective à utiliser des dérivés diazoïques comme précurseurs de carbénoïdes de zinc. Par ailleurs, en utilisant une quantité catalytique de zinc, il est possible d'obtenir la cyclopropanation diastéréosélective d'alcools allyliques chiraux très efficacement. De plus, nous avons développé le premier exemple de Simmons-Smith énantiosélective utilisant une quantité catalytique de zinc. Finalement, l'utilisation de carboxylates de zinc chiraux a permis de démontrer l'efficacité d'une nouvelle approche d'induction chirale pour la réaction de Simmons-Smith.

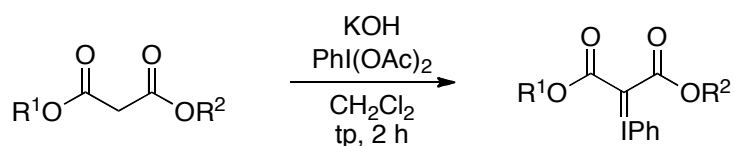
6.6 Travaux futurs

La réaction de Simmons-Smith énantiosélective utilisant une quantité catalytique de zinc devrait être explorée davantage. En effet, celle-ci démontre un énorme potentiel et de nombreux aspects de cette réaction doivent encore être étudiés. Par ailleurs, la méthodologie utilisant des carboxylates de zinc chiraux est aussi d'un grand intérêt. Un criblage intensif de différents acides chiraux devrait être conduit. Nous croyons fermement que ces travaux déboucheront sur des résultats intéressants.

Chapitre 7 : Conclusion

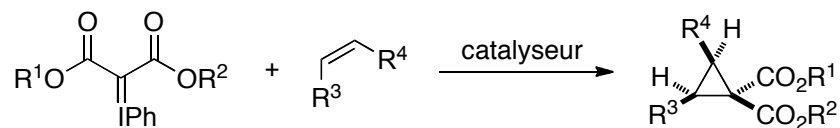
Au cours de cette thèse, nous avons montré le développement d'une méthode générale pour la synthèse d'ylures d'iodonium dérivés d'esters de malonates en plus de l'amélioration de la synthèse de l'ylure d'iodonium du malonate de diméthyle.

Schéma 96. Chapitre 2



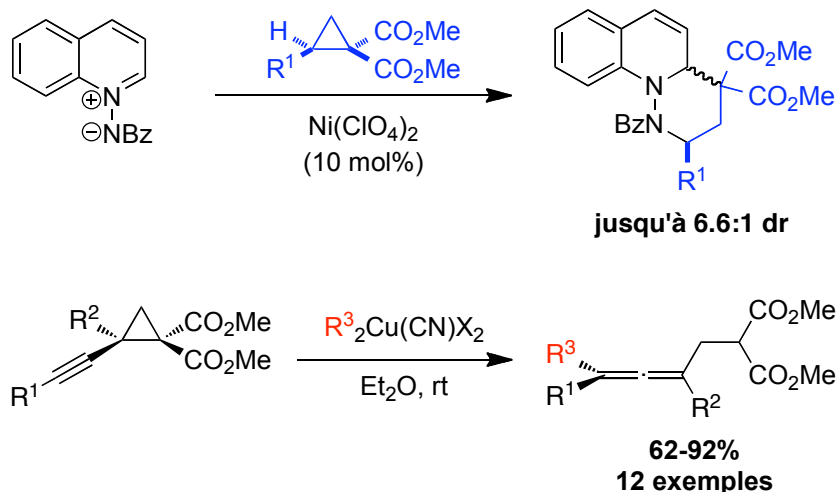
Ainsi, nous avons montré que ces ylures d'iodonium de malonates préformés sont d'excellents précurseurs aux esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques racémiques. En effet, il a été démontré que l'utilisation du Rh_2esp_2 en combinaison avec l'ylure d'iodonium du malonate de diméthyle permet la cyclopropanation d'alcènes avec une efficacité exceptionnelle. Par la suite, nous avons développé une version asymétrique de cette méthode catalysée par un complexe $\text{Cu}(\text{I})/\text{bisoxazolines}$. Bien que l'énantiosélectivité de cette méthode se soit avérée modérée, l'étude de celle-ci nous a permis de mieux comprendre les facteurs régissant la sélectivité de ces transformations. Les informations recueillies ont conduit au développement de la première réaction donnant des énantiosélectivités élevées catalysée au rhodium utilisant des précurseurs de carbènes métalliques diattracteurs. Ces travaux, menés par David Marcoux, ont permis l'élaboration d'un modèle expliquant les diastéréosélectivités observées avec les carbènes métalliques diattracteurs. Ce modèle a, par ailleurs, mis en lumière l'habileté *trans*-directrice du groupement amide. Finalement un nouveau modèle, pouvant s'appliquer à tous les types de carbènes métalliques de Rh et de Cu, a été développé afin d'expliquer les différentes diastéreo- et énantiosélectivités obtenues.

Schéma 97. Chapitre 3



Par la suite, une réaction de cycloaddition (3+3) entre des imines azométhines aromatiques et des esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques a été développée en utilisant le $Ni(ClO_4)_2$ comme catalyseur. Cette méthodologie permet d'accéder à des dérivés dihydroquinolines cycliques de structure unique avec des diastéréosélectivités allant jusqu'à 6,6:1. Une rétention complète de l'énantiosélectivité a été observée pour cette transformation. Le mécanisme proposé consiste à l'ouverture nucléophile du cyclopropane avec inversion de configuration suivie par une fermeture de cycle diastéréosélective. De plus, la synthèse d'allènes par addition S_N2' d'organocuprates sur des propargylcyclopropanes a été décrite permettant la synthèse d'allènes tétrasubstitués énantioenrichis. Cette transformation a d'ailleurs été utilisée pour la synthèse formelle d'un phéromone d'insectes, soit le (*R,E*)-(-)-tétradéca-2,4,5-triénoate de méthyle. Le mécanisme proposé implique l'addition du cuprate sur la face de l'alcyne *anti* au cyclopropane.

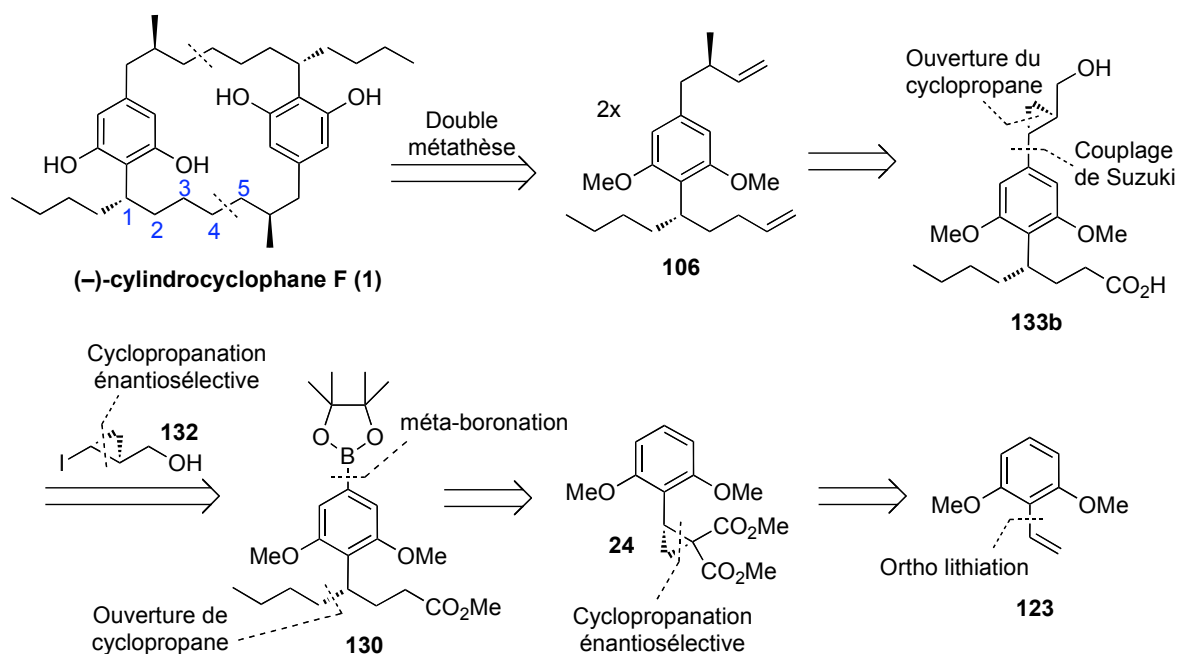
Schéma 98. Chapitre 4



À partir de ces travaux, une nouvelle approche synthétique du cylindrocyclophane F a été développée afin de solutionner les problèmes des voies de synthèses précédentes. En effet, l'étude synthétique du cylindrocyclophane F initialement conduite au cours de mes travaux de maîtrise a démontré qu'un précurseur chiral avancé pouvait être obtenu en contrôlant la stéréochimie absolue de ses centres chiraux à partir de cyclopropanes. Cependant, cette approche comportait plusieurs problématiques importantes, soit principalement la génération des cyclopropanes nécessaires à l'installation des centres chiraux. Une alternative avait alors été développée, soit l'introduction d'un ester sur l'aryle riche en électron afin de diminuer la réaction de méthylation parasite. Malheureusement, cette approche nécessitait beaucoup d'étapes pour obtenir les produits de départ et la synthèse du cyclopropane menant aux butyles demeurait toujours problématique. La nouvelle approche facilite donc grandement l'accès au produit de départ en plus de contourner la problématique liée à la méthylation de l'aryle lors de la réaction de Simmons-Smith. Malheureusement, la synthèse du cyclopropane **24** menant aux butyles demeure toujours un problème non résolu. Cependant, comme son précurseur styrénique **123** est dorénavant accessible en grande quantité, il sera plus facile et surtout moins coûteux en

temps d'accéder au produit **24** énantiopur par diverses méthodes moins élégantes. Ainsi la synthèse pourra être achevée en attendant le développement d'une meilleure méthode pour synthétiser ce cyclopropane. La synthèse du cylindrocyclophane F que nous avons proposée comporte 15 étapes et la plus longue séquence linéaire comporte 14 étapes à partir du 1,3-diméthoxybenzène, un produit commercial peu coûteux. Jusqu'à maintenant, le diène **106** a été obtenu avec un rendement global de 10% sur 11 étapes. Notre synthèse s'appuie sur 4 réactions/concepts clés, soit (1) l'utilisation en synthèse de cyclopropanes pour introduire des centres chiraux, (2) la méta-fonctionnalisation d'aryles, (3) le couplage de cyclopropanes et (4) la double métathèse.

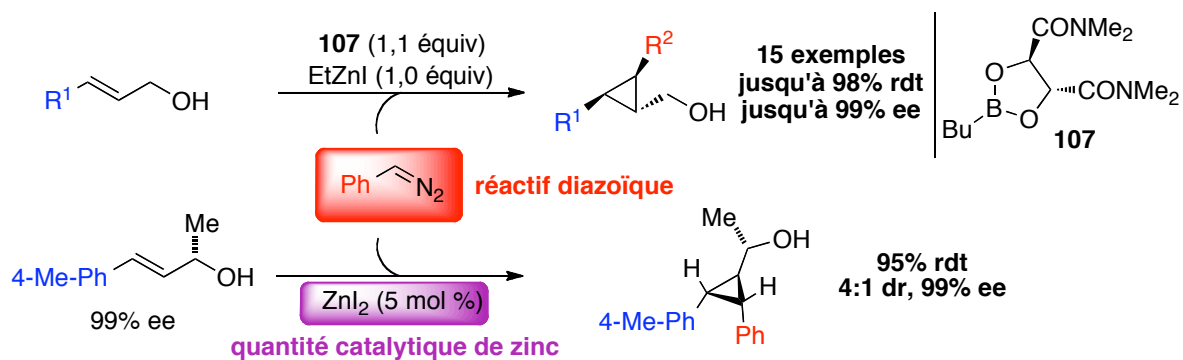
Schéma 99. Chapitre 5



Finalement, nous avons développé une nouvelle réaction d'arylcyclopropanation énantiosélective utilisant des carbénoïdes de zinc générés *in situ* à partir de réactifs

diazoïques. Cette méthode est la première réaction de Simmons-Smith énantiosélective à utiliser des dérivés diazoïques comme précurseurs de carbénoïdes de zinc. Par ailleurs, en utilisant une quantité catalytique de zinc il est possible d'obtenir la cyclopropanation diastéréosélective d'alcools allyliques chiraux très efficacement, ce qui constitue le premier exemple de Simmons-Smith énantiosélective utilisant une quantité catalytique de zinc. Finalement, l'utilisation de carboxylates de zinc chiraux a permis de démontrer l'efficacité d'une nouvelle approche d'induction chirale pour la réaction de Simmons-Smith.

Schéma 100. Chapitre 6



Partie Expérimentale

Général : Les réactions sous atmosphère d'argon ont été effectuées avec de la verrerie séchée à la flamme et refroidie sous argon.^I Les solvants (THF, CH₂Cl₂, DMF, Et₂O, benzène, toluène, CH₃CN, hexanes) ont été séchés par un système de filtration de solvants GlassContour constitué de deux colonnes de zéolites sous pression d'argon. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice sur support de verre imprégnées d'un indicateur de fluorescence. Après l'élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants : UV, iode/SiO₂, solution aqueuse de molybdate d'ammonium cérique (CAM) et solution aqueuse de permanganate de potassium. Les purifications par chromatographie éclair ont été réalisées avec le gel de silice (40-63 μm; 230-240 mesh) selon les techniques standard.^{II} Les points de fusion ont été obtenus avec un appareil à point de fusion et ne sont pas corrigés. Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un appareil FTIR et sont rapportés en cm⁻¹. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (¹H, ¹³C, ³¹P, ¹⁹F, DEPT 135, COSY, HMQC, NOESY) ont été enregistrés sur un spectromètre 300 ou 400 MHz. Les déplacements chimiques pour les spectres ¹H sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne du solvant résiduel non deutéré (chloroforme, 7.26 ppm). L'analyse des spectres est présentée en spécifiant le déplacement chimique, suivie de la multiplicité, de la constante de couplage en Hz et de l'intégration. Les déplacements chimiques des spectres ¹³C sont exprimés en ppm en utilisant le pic central du deutérochloroforme (77.00 ppm) comme référence interne. Tous les spectres ¹³C ont été obtenus avec découplage complet des protons. Lorsque l'analyse est ambiguë, l'assignement des protons et des carbones a été établi en utilisant les expériences COSY, HMQC et DEPT. Les analyses par chromatographie en phase gazeuse ont été effectuées à l'aide d'un chromatographe équipé avec un injecteur « splitless mode

^I Shriver, D. F.; Drezdson, M. A. *The manipulation of air-sensitive compounds*; 2nd Edition ed.; Wiley: New York, 1986.

^{II} Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

capillary » et un ionisateur à flamme. Sauf si spécifié autrement, la température de l'injecteur et du détecteur était 250 °C et l'hydrogène a été utilisé comme phase mobile (63 psi). Les données sont rapportées comme ceci : (type de colonne, longueur de la colonne, température initiale, taux de variation de la température, température finale, temps finale : temps de rétention (t_r)). Les analyses et préparations par chromatographie avec fluide supercritique ont été effectuées sur un chromatographe équipé d'un détecteur UV de barrette de diodes. Les résultats sont présentés comme ceci : (type de colonne, éluant, débit, pression, température : temps de rétention (t_r)). Les pouvoirs rotatoires ont été enregistrés sur un polarimètre à une longueur d'onde de 589 (Na). Toutes les mesures ont été effectuées à température ambiante, et la concentration est exprimée en g/100 mL. Les analyses élémentaires ont été effectuées au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal. Les spectres de masse basse résolution ont été enregistrés soit au Centre régional de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal. Les analyses et préparations par chromatographie avec fluide supercritique ont été effectuées sur un chromatographe équipé d'un détecteur UV de barrette de diodes. Les résultats sont présentés comme ceci : (type de colonne, éluant, débit, pression, température : temps de rétention (t_r)).

Réactifs: Sauf si spécifié autrement, les réactifs commerciaux ont été utilisés sans purification. $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, les esters de malonates, les alcènes, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$, $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_6$, étaient disponibles dans le commerce. $\text{PhI}=\text{O}$ a été synthétisé selon une procédure rapportée précédemment.^{III} Le diazomalonate de diméthyle et le diazomalonate de diisopropyle ont été synthétisés selon une procédure précédemment rapportée.^{IV} Les sels de cuivre, les sels d'argent et les ligands bisoxazolines **29**, **30**, **31**, **32** et le ligand **34** été disponible dans le commerce. Les ligands bisoxazolines **33**,^V **35**^V et **36**^{VI} ont été synthétisés selon une procédure précédemment rapportée. Les alcènes de départ, le cyclopropane **45**, le

^{III} Saltzman, H.; Sharefkin, J. G. *Org. Synth.* **1973**, *5*, 658; **1963**, *43*, 60.

^{IV} Tallis, J. S.; Helquist, P. *Org. Synth.* **1998**, *74*, 229.

^V Itagaki, M.; Masumoto, K.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3292-3295.

^{VI} Barrett, I. M.; Breeden, S. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3015-3017.

méthanol deutéré et les chlorures d'acide (**194** et **195**) étaient disponibles dans le commerce. Les composés **39**^{VII} et **55**^{VII} ont été synthétisés selon ce qui a été rapporté dans la littérature. L'acétylène, TBDPSCl, PhI(OAc)₂, le malonate de diméthyle, EtNH₂, le bromure de vinyle, CuI, CuBr•DMS, (CuOTf)₂•PhMe, MeMgBr, EtMgBr, i-PrMgBr, *n*-BuLi, *t*-BuLi, PhMgBr étaient disponibles dans le commerce. ZnI₂, I₂, Et₂Zn étaient commercialement disponibles. Le Et₂Zn a été utilisé pur. Le Ph₂Zn,^{VIII} les tosylhydrazones,^{IX,X} le ligand dioxaborolane **3**^{XI} et les alcools allyliques^{XII} ont été synthétisés selon des procédures précédemment rapportées.

^{VII} Legault, C.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7119.

^{VIII} Côté, A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2771.

^{IX} Creary, X. *Org. Synth.* **1986**, *64*, 207.

^X Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Bae, I.; Hynd, G.; Lydon, K. M.; Palmer, M. J.; Patel, M.; Porcelloni, M.; Richardson, J.; Stenson, R. A.; Studley, J. R.; Vasse, J. L.; Winn, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10926-10940.

^{XI} Charette, A. B.; Lebel, H. *Org. Synth.* **1999**, *76*, 86-100.

^{XII} Beaulieu, L.-P. B.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11829-11832.

Bibliographie

- (1) Pour des revues, voir : (a) Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*; Wiley & Sons: New York, 1987. (b) Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T., *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylides*. Wiley: New York, 1998. (c) *Small Ring Compounds in Organic Synthesis VI*; de Meijere, A., Ed.; Springer: Berlin, Germany, 2000; Vol. 207. (d) *Houblen-Weyl Methods of Organic Chemistry*; Thieme: Stuttgart, 1997; Vol. E 17c. (e) Lebel, H.; Marcoux, J. F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977-1050. (f) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7041-7095. (g) Gagnon, A.; Duplessis, M.; Fader, L. *Org. Prep. Proced. Int.* **2010**, *42*, 1-69.
- (2) 13 des 200 médicaments ayant générés le plus de recettes en 2008 contiennent un dérivé cyclopropanique. « *Top 200 Brand-Name Drugs by Retail Dollars in 2008.* » Compilé et produit par le groupe de Njardarson (Cornell University): Matthew Brichacek, Nicholas McGrath, Dan Mack, Jón T. Njardarson
- (3) (a) Elliott, M.; Janes, N. F. *Chem. Soc. Rev.* **1978**, *7*, 473-505. (b) Donaldson, W. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8589-8627.
- (4) (a) de Meijere, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1979**, *18*, 809. (b) Suckling, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1988**, *27*, 537. (c) de Meijere, A.; Wessjohann, L. *Synlett* **1990**, *20*. (d) Wiberg, K. B. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 229.
- (5) (a) White, J. D.; Kim, T.-S.; Nambu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5612-5613. (b) Hoemann, M. Z.; Agrios, K. A.; Aubé, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 953-956. (c) Ito, H.; Imai, N.; Tanikawa, S.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1795-1798. (d) Lai, J.-Y.; Yu, J.; Mekonnen, B.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7167-7170. (e) Onoda, T.; Shirai, R.; Koiso, Y.; Iwasaki, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4397-4400. (f) Onoda, T.; Shirai, R.; Koiso, Y.; Iwasaki, S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14543-14562. (g) Wipf, P.; Xu, W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6556-6562. (h)

-
- Hoemann, M. Z.; Agrios, K. A.; Aubé, J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11087-11098. (i)
White, J. D.; Kim, T.-S.; Nambu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 103-111. (j)
Muir, J. C.; Pattenden, G.; Ye, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2861-2864.
- (6) (a) Critcher, D. J.; Connolly, S.; Mahon, M. F.; Wills, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 139-140. (b) Critcher, D. J.; Connolly, S.; Wills, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3763-3766. (c) Critcher, D. J.; Connolly, S.; Wills, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6638-6657.
- (7) (a) Barrett, A. G. M.; Kasdorf, K. *Chem. Commun.* **1996**, 325-326. (b) Barrett, A. G. M.; Kasdorf, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11030-11037.
- (8) Pour la synthèse de produits naturels à partir de cyclopropanes, voir : Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3051-3060.
- (9) Hara, R.; Furukawa, T.; Horiguchi, Y.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9186.
- (10) (a) Meyers, C.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 694-696. (b) Marti, C.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11505-11515.
- (11) (a) Ono, K.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2020-2023. (b) Young, I. S.; Kerr, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1465-1469.
- (12) Pour des revues, voir : (a) Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123-1178. (b) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523-2584.
- (13) (a) Adam, W.; Bosio, S. G.; Gogonas, E. P.; Hadjiarapoglou, L. P. *Synthesis* **2002**, 2084-2090. (b) Batsila, C.; Kostakis, G.; Hadjiarapoglou, L. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5997-6000. (c) Gallos, J. K.; Koftis, T. V.; Massen, Z. S.; Dellios, C. C.; Mourtzinis, I. T.; Coutouli-Argyropoulou, E.; Koumbis, A. E. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8043-8053. (d) Lee, Y. R.; Jung, Y. U. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1309-1313. (e) Müller, P.; Boléa, C. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 483-494. (f) Adam,

W.; Gogonas, E. P.; Hadjiarapoglou, L. P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9155-9158. (g) Adam, W.; Gogonas, E. P.; Hadjiarapoglou, L. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1064-1068. (h) Adam, W.; Gogonas, E. P.; Hadjiarapoglou, L. P. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7929-7934. (i) Adam, W.; Gogonas, E. P.; Hadjiarapoglou, L. P. *Synlett* **2003**, 1165-1169. (j) Batsila, C.; Gogonas, E. P.; Kostakis, G.; Hadjiarapoglou, L. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1511-1514. (k) Müller, P.; Allenbach, Y.; Robert, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 779-786. (l) Müller, P.; Allenbach, Y. F.; Ferri, M.; Bernardinelli, G. *ARKIVOC* **2003**, 80-95. (m) Gogonas, E. P.; Nyxas, I.; Hadjiarapoglou, L. P. *Synlett* **2004**, 2563-2565. (n) Lee, Y. R.; Yoon, S. H.; Seo, Y.; Kim, B. S. *Synthesis* **2004**, 2787-2798. (o) Gololobov, Y.; Golding, I.; Galkina, M.; Lokshin, B.; Garbuzova, I.; Petrovskii, P.; Starikova, Z.; Averkiev, B. *Russ. Chem. Bull.* **2006**, *55*, 883-891. (p) Lee, Y. R.; Yoon, S. H. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1941-1951. (q) Adam, W.; Gogonas, E. P.; Nyxas, I. A.; Hadjiarapoglou, L. P. *Synthesis* **2007**, 3211-3218. (r) Telu, S.; Durmus, S.; Koser, G. F. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1863-1866. (s) Huang, X.-C.; Liu, Y.-L.; Liang, Y.; Pi, S.-F.; Wang, F.; Li, J.-H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1525-1528. (t) Moriarty, R. M.; Tyagi, S.; Ivanov, D.; Constantinescu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7564-7565. (u) Ochiai, M.; Okada, T.; Tada, N.; Yoshimura, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1425-1428. (v) Li, H.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4462-4465. (w) Wang, J.-Y.; Wang, X.-P.; Yu, Z.-S.; Yu, W. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2063-2066.

(14) Gudrinietse, E.; Neiland, O.; Vanag, G. *Zh. Obshch. Khim.* **1957**, *27*, 2737.

(15) (a) Neiland, O. *Zh. Org. Khim.* **1965**, *1*, 1888-1892. (b) Karele, F.; Neiland, O. *Zh. Org. Khim.* **1968**, *4*, 1755-1758. (c) Semenov, V. V.; Shevelev, S. A.; Fainzil'berg, A. A. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1978**, *27*, 2080-2086. (d) Schank, K.; Lick, C. *Synthesis* **1983**, *1983*, 392-395.

(16) (a) Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T., *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylides*. Wiley: New

York, 1998. (b) Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977-1050. (c) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7041-7095.

- (17) (a) Pour des exemples de cyclopropanation utilisant des ylures d'iodonium, voir : (a) Moriarty, R. M.; Vaid, R. K. *Synthesis* **1990**, 431-447. (b) Müller, P.; Fernandez, D. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 947-958. (c) Dauban, P.; Saniere, L.; Tarrade, A.; Dodd, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7707-7708. (d) Georgakopoulou, G.; Kalogiros, C.; Hadjiarapoglou, L. P. *Synlett* **2001**, 1843-1846. (e) Müller, P.; Boléa, C. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 1093-1111. (f) Batsila, C.; Kostakis, G.; Hadjiarapoglou, L. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5997-6000. (g) Müller, P.; Allenbach, Y.; Robert, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 779-785. (h) Müller, P.; Ghanem, A. *Synlett* **2003**, 1830-1833. (i) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2327-2329. (j) Müller, P. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 243-251. (k) Müller, P.; Ghanem, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4347-4350. (l) Ghanem, A.; Aboul-Enein, H. Y.; Müller, P. *Chirality* **2005**, *17*, 44-50. (m) Ghanem, A.; Lacrampe, F.; Schurig, V. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 216-239. (n) Moreau, B.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18014-18015. (o) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2313-2316. (p) Müller, P.; Allenbach, Y. F.; Chappellet, S.; Ghanem, A. *Synthesis* **2006**, *2006*, 1689-1696. (q) Bonge, H. T.; Hansen, T. *Synlett* **2007**, 55-58. (r) Ghanem, A.; Gardiner, M. G.; Williamson, R. M.; Müller, P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3291-3295.
- (18) Gonzalez-Bobes, F.; Fenster, M. D. B.; Kiau, S.; Kolla, L.; Kolotuchin, S.; Soumeillant, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 813-816.
- (19) Malheureusement, nous n'avons pas pu reproduire ces résultats (section 3.3).
- (20) Goudreau, S. R.; Marcoux, D.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 470-473.
- (21) Goudreau, S. R.; Marcoux, D.; Charette, A. B. *Org. Synth.* **2010**, *87*, 115-125.

-
- (22) Plusieurs réactions d'optimisation ont été accomplies par David Marcoux, en plus d'avoir dupliqué une bonne partie des expériences.
- (23) Puisque ces produit secondaires sont généralement formés lors de la réaction subséquente, ceux-ci n'interfèrent pas dans la réaction de cyclopropanation. En effet, aucune différence significative n'a été observée en cyclopropanation lorsque l'ylure brut a été utilisé.
- (24) Voir la partie expérimentale.
- (25) Müller et Hadjiarapoglou ont rapporté la synthèse de cet ylure d'iodonium avec 56 et 61% de rendement respectivement (voir réf. 17b et 17f).
- (26) Voir annexe 2.
- (27) (a) Warner, D. T. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1536-1539. (b) Regan, T. H. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2236-2237. (c) Nikishin, G. I.; Élinson, M. N.; Fedukovich, S. K. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1986**, *35*, 1749-1750. (d) Elinson, M. N.; Feducovich, S. K.; Vereshchagin, A. N.; Gorbunov, S. V.; Belyakov, P. A.; Nikishin, G. I. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9129-9133.
- (28) (a) Jones, M.; Ando, W.; Hendrick, M. E.; Kulczycki, A.; Howley, P. M.; Hummel, K. F.; Malament, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7469-7479. (b) Baird, M. S.; Gerrard, M. E.; Searle, R. J. G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6353-6356. (c) Werner, M.; Stephenson, D. S.; Szeimies, G. n. *Liebigs Annalen* **1996**, 1705-1715.
- (29) (a) Wenkert, E.; Alonso, M. E.; Buckwalter, B. L.; Chou, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4778-4782. (b) Kawabata, N.; Tanimoto, M. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3517-3522. (c) Kawabata, N.; Yano, S.; Hashimoto, J.; Yoshida, J.-i. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 2539-2540. (d) Kawabata, N.; Yanao, S.; Yoshida, J.-i. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 2687-2688. (e) Hudlicky, T.; Reddy, D. B.; Govindan, S. V.;

-
- Kulp, T.; Still, B.; Sheth, J. P. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3422-3428. (f) Alonso, M. E.; Hernandez, M. I.; Gomez, M.; Jano, P.; Pekerar, S. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2347-2354. (g) Alonso, M. E.; Pekerar, S. V.; Borgo, M. L. *Magn. Reson. Chem.* **1990**, *28*, 956-962. (h) Koskinen, A. M. P.; Munoz, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 879-886. (i) Fukuyama, T.; Chen, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3125-3126. (j) Huval, C. C.; Singleton, D. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2020-2024. (k) Chelucci, G.; Saba, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4673-4676. (l) Sezer, Ö.; Daut, A.; Anaç, O. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 2036-2041. (m) Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Fall, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4133-4136. (n) Talinli, N.; Karliga, B.; Anaç, O. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 966-971. (o) Pellicciari, R.; Marinozzi, M.; Camaioni, E.; del Carmen Nunez, M.; Costantino, G.; Gasparini, F.; Giorgi, G.; Macchiarulo, A.; Subramanian, N. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5497-5507. (p) Ma, S.; Lu, L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7629-7633. (q) Kagawa, N.; Ihara, M.; Toyota, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 875-878. (r) Karadeolian, A.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10251-10253. (s) Gonzalez-Bobes, F.; Fenster, M. D. B.; Kiau, S.; Kolla, L.; Kolotuchin, S.; Soumeillant, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 813-816. (t) Jenks, W. S.; Heying, M. J.; Rockafellow, E. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 955-958.
- (30) (a) Gaudemar-Bardonne, F.; Gaudemar, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 3467-3472. (b) Chen, C.; Yi, L.; Huang, Y.-Z. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3011-3020. (c) Chen, C.; Yi, L.; Huang, Y.-Z. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3011-3020. (d) Menn, J.-C. L.; Tallec, A.; Sarrazin, J. *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 761-767. (e) Bojilova, A.; Trendafilova, A.; Ivanov, C.; Rodios, N. A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2275-2286. (f) Hiroi, K.; Arinaga, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 153-156. (g) Jubault, P.; Goumain, S.; Feasson, C.; Collignon, N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14767-14778. (h) Ahmad, S.; Doweiko, L. M.; Dugar, S.; Grazier, N.; Ngu, K.; Wu, S. C.; Yost, K. J.; Chen, B.-C.; Gougoutas, J. Z.; DiMarco, J. D.; Lan, S.-J.; Gavin, B. J.; Chen, A. Y.; Dorso, C. R.; Serafino, R.; Kirby, M.; Atwal, K. S. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3302-3310. (i) Guervenou, J.; Couthon-Gourvès, H.; Gourvès, J.-P.; Corbel, B. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1543 -

-
1548. (j) Brebion, F.; Delouvrié, B.; Najera, F.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Vaissermann, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5342-5345. (k) Shchepin, V. V.; Kalyuzhnyi, M. M.; Shchepin, R. V.; Vakhrin, M. I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2003**, *73*, 758-759. (l) Miura, K.; Fujisawa, N.; Hosomi, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2427-2430. (m) Shchepin, V.; Stepanyan, Y.; Silaichev, P.; Kodess, M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, *76*, 1919-1921. (n) Wedel, T.; Podlech, J. *Synlett* **2006**, 2043-2046. (o) Rios, R.; Sundén, H.; Vesely, J.; Zhao, G.-L.; Dziedzic, P.; Cordova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1028-1032. (p) Xie, H.; Zu, L.; Li, H.; Wang, J.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10886-10894. (q) Ibrahim, I.; Zhao, G.-L.; Rios, R.; Vesely, J.; Sundén, H.; Dziedzic, P.; Cordova, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7867-7879. (r) Shchepin, V.; Stepanyan, Y.; Silaichev, P. *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, *78*, 929-932. (s) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 777-779. (t) Xuan, Y.-n.; Nie, S.-z.; Dong, L.-t.; Zhang, J.-m.; Yan, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1583-1586.
- (31) (a) Abdallah, H.; Grée, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2239-2242. (b) Martelli, J.; Grée, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 355-356. (c) Martelli, J.; Grée, R.; Carrié, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1953-1956. (d) Abdallah, H.; Grée, R.; Carrié, R. *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 217-223. (e) Molchanov, A. P.; Stepakov, A. V.; Boitsov, V. M.; Kostikov, R. R. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 1666-1670. (f) Muray, E.; Illa, O.; Castillo, J. A.; Alvarez-Larena, A.; Bourdelande, J. L.; Branchadell, V.; Ortuno, R. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4906-4911. (g) Ivanova, O. A.; Budynina, E. M.; Averina, E. B.; Kuznetsova, T. S.; Grishin, Y. K.; Zefirov, N. S. *Synthesis* **2007**, 2009-2013.
- (32) (a) Brunner, O. *Monatsh. Chem.* **1954**, *85*, 918-920. (b) Korte, F.; Scharf, D.; Büchel, K.-H. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *664*, 97-113. (c) Chow, Y. L.; Bakker, B. H.; Iwai, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 521-522. (d) Johnson, C. R.; Lockard, J. P.; Kennedy, E. R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 264-271. (e) Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Rawlings, B. J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 481-484. (f) Gao, Y.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7538-7539. (g) Rigby, J. H.; Cuisiat, S. V. *J.*

Org. Chem. **1993**, *58*, 6286-6291. (h) Watanabe, Y.; Ueno, Y.; Toru, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 2042-2047. (i) Taguchi, T.; Sasaki, H.; Shibuya, A.; Morikawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 913-916. (j) Lim, D.; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9382-9384. (k) Toth, G.; Tamas, T.; Borbély, I. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3659-3665. (l) Goudreau, N.; Brochu, C.; Cameron, D. R.; Duceppe, J.-S.; Faucher, A.-M.; Ferland, J.-M.; Grand-Maitre, C.; Poirier, M.; Simoneau, B.; Tsantrizos, Y. S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6185-6201. (m) Rancourt, J.; Cameron, D. R.; Gorys, V.; Lamarre, D.; Poirier, M.; Thibeault, D.; Llinas-Brunet, M. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2511-2522. (n) Lloyd-Jones, G. C.; Wall, P. D.; Slaughter, J. L.; Parker, A. J.; Laffan, D. P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11402-11412. (o) Karadeolian, A.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10251-10253. (p) Leduc, A. B.; Kerr, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7945-7948.

(33) (a) Kötz, A.; Spiess, P. *J. Prakt. Chem.* **1903**, *68*, 153-155.

(34) (a) Kohler, E. P.; Darling, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 1174-1181. (b) Darling, S. F.; Spanagel, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 1117-1120. (c) Allen, C. F. H.; Cressman, H. W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 2953-2960. (d) Gosselck, J.; Schmidt, G. *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 439-440. (e) Eichenauer, U.; Huisgen, R.; Mitra, A.; Moran, J. R. *Heterocycles* **1970**, *25*, 129-132. (f) Gosselck, J.; Winkler, A. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 2437-2440. (g) Vinogradov, M. G.; Dolinko, V. I.; Nikishin, G. I. *Russ. Chem. Bull.* **1984**, *33*, 1884-1887. (h) Krief, A.; Devos, M.-J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6115-6116. (i) Krief, A.; Devos, M.-J.; Sevrin, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2283-2286. (j) Élinson, M. N.; Fedukovich, S. K.; Nikishin, G. I. *Russ. Chem. Bull.* **1987**, *36*, 206-208. (k) Huisgen, R.; Eichenauer, U.; Langhals, E.; Mitra, A.; Moran, J. R. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 153-158. (l) Trost, B. M.; Tometzki, G. B.; Hung, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2176-2177. (m) Élinson, M. N.; Fedukovich, S. K.; Lindeman, S. V.; Aleksanyan, M. S.; Struchkov, Y. T.; Nikishin, G. I. *Russ. Chem. Bull.* **1989**, *38*, 1467-1471. (n) Gaudemar-bardone, F.; Mladenova, M.; Gaudemar, M. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 141-146. (o)

-
- (p) Bojilova, A. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1967-1976. (q) Elinson, M. N.; Fedukovich, S. K.; Nikishin, G. I. *Russ. Chem. Bull.* **1990**, *39*, 2523-2529. (r) Kostyanovsky, R. G.; Krutius, O. N.; El'natanov, Y. I. *Russ. Chem. Bull.* **1994**, *43*, 2065-2069. (s) Krief, A.; Provins, L.; Froidbise, A. *Synlett* **1999**, 1936-1938. (t) Bourgeois, M.-J.; Montaudon, E. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 2430-2438. (u) Okimoto, M.; Takahashi, Y. *Synthesis* **2002**, 2215-2219. (v) Toth, G.; Tamas, T.; Borbély, I. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3659-3665. (w) Frick, J. A.; Klassen, J. B.; Rapoport, H. *Synthesis* **2005**, 1751-1756. (x) McCooey, S. a. H.; McCabe, T.; Connon, S. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7494-7497. (y) Campbell, M. J.; Pohlhaus, P. D.; Min, G.; Ohmatsu, K.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9180-9181. (z) Fan, R.; Ye, Y.; Li, W.; Wang, L. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2488-2492. (aa) Xuan, Y.-n.; Nie, S.-z.; Dong, L.-t.; Zhang, J.-m.; Yan, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1583-1586. (bb) Ye, Y.; Zheng, C.; Fan, R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3156-3159.
- (35) (a) Fournet, G.; Balme, G.; Goré, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4533-4536. (b) Inoue, T.; Kitagawa, O.; Ochiai, O.; Taguchi, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 691-692. (c) Tishkov, A. A.; Kozintsev, A. V.; Lyapkalo, I. M.; Ioffe, S. L.; Kachala, V. V.; Strelenko, Y. A.; Tartakovsky, V. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5075-5078. (d) Ma, S.; Zhao, S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2495-2497. (e) Smirnov, V. O.; Tishkov, A. A.; Lyapkalo, I. M.; Ioffe, S. L.; Kachala, V. V.; Strelenko, Y. A.; Tartakovsky, V. A. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, *50*, 2433-2440. (f) Danilenko, V. M.; Tishkov, A. A.; Ioffe, S. L.; Lyapkalo, I. M.; Strelenko, Y. A.; Tartakovsky, V. A. *Synthesis* **2002**, 635-647. (g) Ma, S.; Jiao, N.; Zhao, S.; Hou, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2837-2847. (h) Oh, C. H.; Rhim, C. Y.; Song, C. H.; Ryu, J. H. *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 1140-1141.
- (36) (a) Ferrié, L.; Bouyssi, D.; Balme, G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3143-3146.
- (37) (a) Nalesnik, T. E.; Freudenberger, J. H.; Orchin, M. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *236*, 95-100. (b) Maier, G. n.; Wolf, B. *Synthesis* **1985**, *1985*, 871-873. (c) Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7198-7199. (d) Rubin, M.;

-
- Gevorgyan, V. *Synthesis* **2004**, 796-800. (e) Alnasleh, B. K.; Sherrill, W. M.; Rubin, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3231-3234.
- (38) (a) Maier, G. n.; Wolf, B. *Synthesis* **1985**, 871-873. (b) Bernard, A. M.; Cerioni, G.; Piras, P. P.; Seu, G. *Synthesis* **1990**, 871-874. (c) Boitsov, V. M.; Kostikov, R. R.; Molchanov, A. P.; Stepanov, A. V.; Baird, M. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 1760-1763. (d) Baird, M. S.; Boitsov, V. M.; Stepanov, A. V.; Molchanov, A. P.; Kopf, J.; Rajaratnam, M.; Kostikov, R. R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7717-7726.
- (39) Müller, P.; Ghanem, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4347-4350.
- (40) 5% de rendement a été obtenu lorsque du MgO a été ajouté.
- (41) Lee, E.; Jung, K. W.; Kim, Y. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1023-1026.
- (42) Le complexe $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_6$ a été utilisé.
- (43) Cérat, P.; Gritsch, P. J.; Goudreau, S. R.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 564-567.
- (44) Les réactions de cyclopropanation formant des cyclopropanes propargyliques ont été accomplies par Pascal Cérat.
- (45) Accomplie par David Marcoux.
- (46) Goudreau, S. R.; Marcoux, D.; Charette, A. B. *Org. Synth.* **2010**, *87*, 115-125.
- (47) (a) Brookhart, M.; Liu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 939-944. (b) Casey, C. P.; Vosejka, L. J. S. *Organometallics* **1992**, *11*, 738-744.
- (48) Pour des exemples de cyclopropanations diastéréosélectives, voir : (a) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4014-4015. (b) Danishefsky, S.; McKee, R.; Singh, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7711-7713. (c) Fukuyama, T.; Chen, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3125-3126. (d) Kagawa, N.; Ihara, M.; Toyota, M.

J. Org. Chem. **2006**, *71*, 6796-6805. (e) Kagawa, N.; Ihara, M.; Toyota, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 875-878.

- (49) Pour des exemples de cyclopropanations énantiosélectives, voir : (a) Müller, P.; Boléa, C. *Synlett* **2000**, 826-828. (b) Müller, P.; Boléa, C. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 1093-1111. (c) Müller, P.; Ghanem, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4347-4350. (d) Ghanem, A.; Lacrampe, F.; Aboul-Enein, H. Y.; Schurig, V. *Monatsh. Chem.* **2005**, *136*, 1205-1219. (e) Ghanem, A.; Lacrampe, F.; Schurig, V. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 216-239. (f) Müller, P.; Allenbach, Y. F.; Chappellet, S.; Ghanem, A. *Synthesis* **2006**, 1689-1696.
- (50) Pour des exemples de cyclopropanations utilisant des auxiliaires chiraux, voir : (a) Mukaiyama, T.; Fujimoto, K.; Takeda, T. *Chem. Lett.* **1979**, *8*, 1207-1210. (b) Meyers, A. I.; Romine, J. L.; Fleming, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7245-7247. (c) Romo, D.; Romine, J. L.; Midura, W.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4951-4994. (d) Es-Sayed, M.; Devine, P.; Burgess, L. E.; Meijere, A. d.; Meyers, A. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 141-142. (e) Yamazaki, S.; Kataoka, H.; Yamabe, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2367-2374.
- (51) Pour un exemple de cyclopropanation diastéréosélective, voir : (a) Krief, A.; Provins, L.; Froidbise, A. *Synlett* **1999**, *1999*, 1936-1938.
- (52) Pour des exemples de cyclopropanations énantiosélectives, voir : (a) Rios, R.; Sundén, H.; Vesely, J.; Zhao, G.-L.; Dziedzic, P.; Cordova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1028-1032. (b) Xie, H.; Zu, L.; Li, H.; Wang, J.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10886-10894. (c) Fan, R.; Ye, Y.; Li, W.; Wang, L. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2488-2492. (d) Ibrahim, I.; Zhao, G.-L.; Rios, R.; Vesely, J.; Sundén, H.; Dziedzic, P.; Cordova, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7867-7879. (e) Xuan, Y.-n.; Nie, S.-z.; Dong, L.-t.; Zhang, J.-m.; Yan, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1583-1586.

-
- (53) Pour des exemples de cyclopropanations utilisant des auxiliaires chiraux, voir : (a) Quinkert, G.; Schwartz, U.; Stark, H.; Weber, W.-D.; Baier, H.; Adam, F.; Dürner, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 1029-1030. (b) Quinkert, G.; Adam, F.; Dürner, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 856. (c) Quinkert, G.; Schwartz, U.; Stark, H.; Weber, W.-D.; Adam, F.; Baier, H.; Frank, G.; Dürner, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1999-2040. (d) Quinkert, G.; Schmalz, H.-G. n.; Dzierzynski, E. M.; Dürner, G.; Bats, J. W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 992-993. (e) Bagnoli, L.; Scarponi, C.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1506-1514.
- (54) Pour des exemples de cyclopropanations diastéréosélectives, voir : (a) Kocor, M.; Kroszczyński, W.; Pietrzak, J. *Synthesis* **1980**, 742-743. (b) Yannopoulos, C. G.; Zhou, W.-Q.; Nower, P.; Peoc'h, D.; Sanghvi, Y. S.; Just, G. *Synlett* **1997**, 378-380.
- (55) Pour des exemples de cyclopropanations utilisant l'approche stéréospécifique, voir : (a) Baldwin, J. E.; Black, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1029-1040. (b) Pirrung, M. C.; Dunlap, S. E.; Trinks, U. P. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1301-1310. (c) Burgess, K.; Ho, K. K.; Ke, C. Y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3767-3768. (d) Chang, H. S.; Bergmeier, S. C.; Frick, J. A.; Bathe, A.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5336-5342. (e) Toshima, H.; Ichihara, A. *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **1995**, *59*, 497-500. (f) Lim, D.; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9382-9384. (g) Hercouet, A.; Godbert, N.; Le Corre, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2233-2234. (h) Kitaori, K.; Mikami, M.; Furukawa, Y.; Yoshimoto, H.; Otera, J. *Synlett* **1998**, 499-500. (i) Park, A.-Y.; Moon, H. R.; Kim, K. R.; Chun, M. W.; Jeong, L. S. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4065-4067. (j) Moon, H. R.; Park, A.-Y.; Kim, K. R.; Chun, M. W.; Jeong, L. S. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2007**, *26*, 1653 - 1657. (k) Ok, T.; Jeon, A.; Lee, J.; Lim, J. H.; Hong, C. S.; Lee, H.-S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7390-7393. (l) Sapeta, K.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8597-8599. (m) Jackson, S. K.; Karadeolian, A.; Driega, A. B.; Kerr, M. A. *J. Am.*

-
- Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4196-4201. (n) Watanabe, K.; Hotta, K.; Nakaya, M.; Praseuth, A. P.; Wang, C. C. C.; Inada, D.; Takahashi, K.; Fukushi, E.; Oguri, H.; Oikawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9347-9353.
- (56) Pour un exemple de cyclopropanation utilisant un auxiliaire chiral, voir : Inoue, T.; Kitagawa, O.; Ochiai, O.; Taguchi, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 691-692.
- (57) Pour des exemples de cyclopropanations énantiosélectives, voir : (a) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 669-672. (b) Vignola, N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *126*, 450-451. (c) Gnamm, C.; Förster, S.; Miller, N.; Brödner, K.; Helmchen, G. *Synlett* **2007**, 790-794.
- (58) Pour des exemples de cyclopropanations utilisant l'approche stéréospécifique, voir : (a) Schultz, A. G.; Godfrey, J. D.; Arnold, E. V.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1276-1277. (b) Bäckvall, J. E.; Vågberg, J. O.; Genêt, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 159-160. (c) Funaki, I.; Bell, R. P. L.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12253-12274.
- (59) Pour des exemples, voir : (a) Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7198-7199. (b) Rubin, M.; Gevorgyan, V. *Synthesis* **2004**, 796-800. (c) Liu, X.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5600-5601.
- (60) Pour des exemples, voir : (a) Corey, E. J.; Gant, T. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5373-5376. (b) Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Fall, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4133-4136. (c) Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Lake, D. H.; Kong, N.; Fall, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6897-6907. (d) Trost, B. M.; Hu, Y.; Horne, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11781-11790.
- (61) Pour des exemples impliquant des résolutions, voir : (a) Tsuji, T.; Onishi, T.; Sakata, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3819-3825. (b) Kang, Y.-B.; Sun, X.-L.; Tang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3918-3921. (c) Parsons, A. T.; Campbell,

M. J.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2541-2544. (d) Pohlhaus, P. D.; Sanders, S. D.; Parsons, A. T.; Li, W.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8642-8650. (e) Korotkov, V. S.; Larionov, O. V.; Hofmeister, A.; Magull, J. r.; de Meijere, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7504-7510. (f) Perreault, C.; Goudreau, S. R.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 689-692.

- (62) À l'exception des dédoublements cinétiques dynamiques. Cependant aucun exemple n'a été rapporté.
- (63) Après le dépôt de cette thèse, une nouvelle méthode de synthèse énantiosélective d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques à partir du diazomalonate de diméthyle catalysée par un complexe de Rh(I) a été rapportée : Nishimura, T.; Maeda, Y.; Hayashi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 7324-7327.
- (64) Müller, P.; Ghanem, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4347-4350.
- (65) Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Fall, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4133-4136.
- (66) Doyle, M. P.; Hu, W. *ARKIVOC* **2003**, 15-22.
- (67) Doyle, M. P.; Davies, S. B.; Hu, W. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1145-1147.
- (68) Dauban, P.; Sanière, L.; Tarrade, A.; Dodd, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7707-7708.
- (69) (a) Müller, P.; Boléa, C. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 1093-1111. (b) Müller, P. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 243-251.
- (70) Moreau, B.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18014-18015.
- (71) (a) Nishiyama, H.; Itoh, Y.; Matsumoto, H.; Park, S.-B.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2223-2224. (b) Niimi, T.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Tetrahedron*

-
- Lett.* **2000**, *41*, 3647-3651. (c) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4531-4533.
- (72) Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726-728.
- (73) Ye, T.; Zhou, C. *New J. Chem.* **2005**, *29*, 1159-1163.
- (74) Charette, A. B.; Bouchard, J.-E. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 533-542.
- (75) Alberico, D.; Charette A. B. résultats non publiés.
- (76) Fraile, J. M.; Garcia, J. I.; Martinez-Merino, V.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7616-7625.
- (77) La cyclopropanation du styrène à partir de l'ylure d'iodonium de β -cyanoesters générés *in situ* a fourni le cyclopropane désiré avec un rendement moyen, une énantiosélectivité et une diastéréosélectivité faibles (résultats non publiés). Ceci est cohérent avec le modèle proposé à la section 3.3.3.D
- (78) (a) Doyle, M. P.; Griffin, J. H.; Bagheri, V.; Dorow, R. L. *Organometallics* **1984**, *3*, 53-61. (b) Alonso, M. E.; Hernandez, M. I.; Gomez, M.; Jano, P.; Pekerar, S. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2347-2354.
- (79) Marcoux, D.; Charette, A. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 10155-10158.
- (80) (a) Park, S.-B.; Sakata, N.; Nishiyama, H. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 303. b) Nishiyama, H.; Aoki, K.; Itoh, H.; Iwamura, T.; Sakata, N.; Kurihara, O.; Motoyama, Y. *Chem. Lett.* **1996**, 1071.
- (81) Marcoux, D.; Azzi, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6970-6972.

-
- (82) Doyle, M. P.; Griffin, J. H.; Bagheri, V.; Dorow, R. L. *Organometallics* **1984**, *3*, 53-61.
- (83) Doyle, M. P.; Loh, K.-L.; DeVries, K. M.; Chinn, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 833-836.
- (84) (a) Nowlan, D. T.; Gregg, T. M.; Davies, H. M. L.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15902-15911. (b) Bonge, H. T.; Hansen, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2309-2320.
- (85) Étant donné que le $\text{Rh}_2(\text{DOSP})_4$ est très similaire au $\text{Rh}_2(\text{T BSP})_4$, le changement de catalyseur n'est probablement pas un facteur déterminant pour expliquer la différence de diastéréosélectivité.
- (86) Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Fall, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4133-4136.
- (87) Casey, C. P.; Vosejпка, L. J. S. *Organometallics* **1992**, *11*, 738-744.
- (88) Doyle, M. P.; Bagheri, V.; Wandless, T. J.; Harn, N. K.; Brinker, D. A.; Eagle, C. T.; Loh, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1906-1912.
- (89) Doyle, M. P.; Dorow, R. L.; Buhro, W. E.; Griffin, J. H.; Tamblyn, W. H.; Trudell, M. L. *Organometallics* **1984**, *3*, 44-52.
- (90) Pour des revues, voir : (a) Danishefsky, S. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 66-72. (b) Wenkert, E. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 27-31. (c) Paquette, L. A. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 733-750. (d) Wong, H. N. C.; Hon, M. Y.; Tse, C. W.; Yip, Y. C.; Tanko, J.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165-198. (e) Kulinkovich, O. G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2597-2632. (f) Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151-1196. (g) Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 321-347. (h) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117-3179. (i) Agrawal, D.; Yadav, V. K. *Chem. Commun.* **2008**, 6471-6488. (j) Carson, C. A.; Kerr, M. A.

Chem. Soc. Rev. **2009**, 38, 3051-3060. (h) De Simone, F.; Waser, J. *Synthesis* **2009**, 3353-3374. (i) Parsons, A. T.; Smith, A. G.; Neel, A. J.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 9688-9692.

- (91) Pour des exemples de (3+2) avec des liens C=C, voir : (a) Kerr, M. A.; Keddy, R. G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5671-5675. (b) England, D. B.; Kuss, T. D. O.; Keddy, R. G.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4704-4709. (c) Korotkov, V. S.; Larionov, O. V.; de Meijere, A. *Synthesis* **2006**, 3542-3546. (d) Venkatesh, C.; Singh, P. P.; Ila, H.; Junjappa, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 5378-5386. (e) Fang, J.; Ren, J.; Wang, Z. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6659-6662. (f) Chagarovskiy, A. O.; Budynina, E. M.; Ivanova, O. A.; Grishin, Y. K.; Trushkov, I. V.; Verteletskii, P. V. *Tetrahedron* **2009**, 65, 5385-5392. (g) Qu, J.-P.; Deng, C.; Zhou, J.; Sun, X.-L.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7684-7689.
- (92) Pour des exemples de (3+2) avec des liens C=O, voir : (a) Sugita, Y.; Kawai, K.; Yokoe, I. *Heterocycles* **2000**, 53, 657-664. (b) Sugita, Y.; Kawai, K.; Yokoe, I. *Heterocycles* **2001**, 55, 135-144. (c) Christie, S. D. R.; Davoile, R. J.; Elsegood, M. R. J.; Fryatt, R.; Jones, R. C. F.; Pritchard, G. J. *Chem. Commun.* **2004**, 2474-2475. (d) Pohlhaus, P. D.; Johnson, J. S. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1057-1059. (e) Pohlhaus, P. D.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16014-16015. (f) Gupta, A.; Yadav, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8043-8047. (g) Pohlhaus, P. D.; Sanders, S. D.; Parsons, A. T.; Li, W.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8642-8650. (h) Campbell, M. J.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10370-10371. (i) Christie, S. D. R.; Cummins, J.; Elsegood, M. R. J.; Dawson, G. *Synlett* **2009**, 257-259. (j) Parsons, A. T.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3122-3123. (k) Sanders, S. D.; Ruiz-Olalla, A.; Johnson, J. S. *Chem. Commun.* **2009**, 5135-5137.
- (93) Pour des exemples de (3+2) avec des liens C=N et N=N, voir : (a) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8242-8244. (b) Christie, S. D. R.; Davoile, R. J.;

Jones, R. C. F. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2683-2684. (c) Kang, Y.-B.; Tang, Y.; Sun, X.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 299-301. (d) Korotkov, V. S.; Larionov, O. V.; Hofmeister, A.; Magull, J. r.; de Meijere, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7504-7510.

(94) Pour des exemples de (3+3), voir : (a) Young, I. S.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2003**, *6*, 139-141. (b) Young, I. S.; Kerr, M. A. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3131-3134. (c) Ganton, M. D.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8554-8557. (d) Cardona, F.; Goti, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7832-7835. (e) Sibi, M. P.; Ma, Z.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5764-5765. (f) Young, I. S.; Williams, J. L.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 953-955. (g) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6560-6563. (h) Lebold, T. P.; Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Synlett* **2006**, *2006*, 0364-0368. (i) Kang, Y.-B.; Sun, X.-L.; Tang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3918-3921. (j) Karadeolian, A.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10251-10253. (k) Sapeta, K.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8597-8599. (l) Young, I. S.; Kerr, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1465-1469. (m) Johansen, M. B.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3497-3500. (n) Ding, Q.; Wang, Z.; Wu, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 198-200.

(95) Pour des exemples de (4+3), voir : (a) Ivanova, O. A.; Budynina, E. M.; Grishin, Y. K.; Trushkov, I. V.; Verteletskii, P. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1107-1110. (b) Ivanova, O. A.; Budynina, E. M.; Grishin, Y. K.; Trushkov, I. V.; Verteletskii, P. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 5329-5335.

(96) (3+3) intramoléculaire, voir : (a) Dias, D. A.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3694-3697.

(97) (3+2) intramoléculaire, voir : (a) Beal, R. B.; Dombroski, M. A.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4391-4399. (b) Jackson, S. K.; Karadeolian, A.; Driega, A. B.; Kerr, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4196-4201. (c) Leduc, A. B.; Kerr, M. A.

Angew. Chem., Int. Ed. **2008**, *47*, 7945-7948. (d) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 777-779. (e) Lebold, T. P.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4354-4357. (f) Xing, S.; Pan, W.; Liu, C.; Ren, J.; Wang, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3215-3218.

- (98) Pour des exemples, voir : (a) Daviaud, G.; Miginiac, P. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 997-1000. (b) Grieco, P. A.; Finkelhor, R. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2100-2101. (c) Blanchard, L. A.; Schneider, J. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1372-1374. (d) Zefirov, N. S.; Kozhushkov, S. I.; Kuznetsova, T. S.; Ershov, B. A.; Selivanov, S. I. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 709-713. (e) Burgess, K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2046-2051. (f) Seebach, D.; Häner, R.; Vettiger, T. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1507-1515. (g) Bambal, R.; Kemmitt, R. D. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 734-735. (h) O'Bannon, P. E.; Dailey, W. P. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7341-7358. (i) Vettiger, T.; Seebach, D. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, *1990*, 195-201. (j) Corey, E. J.; Gant, T. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5373-5376. (k) Corey, E. J.; Gant, T. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5373-5376. (l) Trost, B. M.; Tanimori, S.; Dunn, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2735-2736. (m) England, D. B.; Woo, T. K.; Kerr, M. A. *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 992-998. (n) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2313-2316. (o) Budynina, E. M.; Ivanova, O. A.; Averina, E. B.; Kuznetsova, T. S.; Zefirov, N. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 647-649. (p) Sebelius, S.; Olsson, V. J.; Wallner, O. A.; Szabó, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8150-8151. (q) Yang, Y.-H.; Shi, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1709-1712. (r) Shi, M.; Tang, X.-Y.; Yang, Y.-H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4017-4020. (s) Lifchits, O.; Alberico, D.; Zakharian, I.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6838-6840. (t) Lifchits, O.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2809-2812. (u) Sapeta, K.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2081-2084.

- (99) Revue : Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3051-3060.

- (100) (a) England, D. B.; Kuss, T. D. O.; Keddy, R. G.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4704-4709. (b) Young, I. S.; Williams, J. L.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*,

953-955. (c) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6560-6563. (d) Young, I. S.; Kerr, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1465-1469. (e) Leduc, A. B.; Kerr, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7945-7948. (f) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 777-779.

- (101) Pour des exemples, voir : (a) Jacquemond-Collet, I.; Hannedouche, S.; Fabre, N.; Fourasté, I.; Moulis, C. *Phytochemistry* **1999**, *51*, 1167-1169. (b) van Straten, N. C. R.; van Berkel, T. H. J.; Demont, D. R.; Karstens, W.-J. F.; Merckx, R.; Oosterom, J.; Schulz, J. r.; van Someren, R. G.; Timmers, C. M.; van Zandvoort, P. M. *J. Med. Chem.* **2004**, *48*, 1697-1700. (c) Daly, J. W.; Spande, T. F.; Garraffo, H. M. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1556-1575. (d) Fensome, A.; Bender, R.; Chopra, R.; Cohen, J.; Collins, M. A.; Hudak, V.; Malakian, K.; Lockhead, S.; Olland, A.; Svenson, K.; Terefenko, E. A.; Unwalla, R. J.; Wilhelm, J. M.; Wolfrom, S.; Zhu, Y.; Zhang, Z.; Zhang, P.; Winneker, R. C.; Wrobel, J. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5092-5095. (e) Nallan, L.; Bauer, K. D.; Bendale, P.; Rivas, K.; Yokoyama, K.; Hornéy, C. P.; Pendyala, P. R.; Floyd, D.; Lombardo, L. J.; Williams, D. K.; Hamilton, A.; Sebti, S.; Windsor, W. T.; Weber, P. C.; Buckner, F. S.; Chakrabarti, D.; Gelb, M. H.; Van Voorhis, W. C. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3704-3713. (f) Yokomoto, M.; Yazaki, A.; Hayashi, N.; Hatono, S.; Inoue, S.; Kuramoto, Y. European Patent EP 0470578, 1992.
- (102) (a) Takamura, M.; Funabashi, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6327-6328. (b) Takamura, M.; Funabashi, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6801-6808. (c) Yang, P.-Y.; Zhou, Y.-G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1145-1149. (d) Yamaoka, Y.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6686-6687. (e) Wang, D.-W.; Wang, X.-B.; Wang, D.-S.; Lu, S.-M.; Zhou, Y.-G.; Li, Y.-X. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2780-2787 ainsi que les références qui y sont citées.
- (103) Legault, C.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7119-7122.

-
- (104) Legault, C. Y.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8966-8967.
- (105) Legault, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6360-6361.
- (106) Accomplie par Christian Perreault
- (107) Wnapun, D.; Van Gorp, K. A.; Mosey, N. J.; Kerr, M. A.; Woo, T. K. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 1752.
- (108) (a) Pohlhaus, P. D.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16014-16015. (b) Korotkov, V. S.; Larionov, O. V.; Hofmeister, A.; Magull, J. r.; de Meijere, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7504-7510.
- (109) Danishefsky, S. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 66-72.
- (110) (a) Daviaud, G.; Miginiac, P. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 997-1000. (b) Grieco, P. A.; Finkelhor, R. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2100-2101.
- (111) Pour des revues, voir : (a) Sydnes, L. K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1133-1150. (b) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196-1216. (c) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11671-11694. (d) Brummond, K. M.; DeForrest, J. E. *Synthesis* **2007**, 795-818. (e) Ogasawara, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 259-271.
- (112) (a) Myers, A. G.; Zheng, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4492-4493. (b) Wan, Z.; Nelson, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10470-10471. (c) Fürstner, A.; Méndez, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5355-5357. (d) Pu, X.; Ready, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10874-10875. (e) Kolakowski, R. V.; Manpadi, M.; Zhang, Y.; Emge, T. J.; Williams, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12910-12911.
- (113) Ma, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829-2872.

-
- (114) Pour des exemples, voir : (a) Wender, P. A.; Glorius, F.; Husfeld, C. O.; Langkopf, E.; Love, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5348-5349. (b) Brummond, K. M.; Chen, H.; Sill, P.; You, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15186-15187. (c) Ma, S.; Jiao, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4737-4740. (d) Zhu, G.; Zhang, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4041-4044. (e) Wender, P. A.; Croatt, M. P.; Deschamps, N. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2459-2462. (f) Zhang, Z.; Liu, C.; Kinder, R. E.; Han, X.; Qian, H.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066-9073. (g) Luzung, M. R.; Mauleón, P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12402-12403. (h) Trillo, B.; López, F.; Gulías, M.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 951-954. (i) Saito, N.; Tanaka, Y.; Sato, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4124-4126.
- (115) (a) Christie, S. D. R.; Davoile, R. J.; Elsegood, M. R. J.; Fryatt, R.; Jones, R. C. F.; Pritchard, G. J. *Chem. Commun.* **2004**, 2474-2475. (b) Christie, S. D. R.; Davoile, R. J.; Jones, R. C. F. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2683-2684. (c) Lebold, T. P.; Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Synlett* **2006**, 364-368.
- (116) Elsevier, C. J.; Vermeer, P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3726-3730.
- (117) Brown, C. J.; Farthing A. C. *Nature* **1949**, *164*, 915-916.
- (118) (a) Moore, B. S.; Chen, J.-L.; Patterson, G. M.; Moore, R. E.; Brinen, L. S.; Kato, Y.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4061-4063. (b) Chen, J.-L.; Moore, R. E.; Patterson, G. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4360-4364. (c) Moore, B. S.; Chen, J.-L.; Patterson, G. M.; Moore, R. E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3001-3006. (d) Bobzin, S. C.; Moore, R. E. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7615-7626.
- (119) Bui, H. T. N.; Jansen, R.; Pham, H. T. L.; Mundt, S. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 499-503.

-
- (120) Après le dépôt de cette thèse, un nouvel article sur l'isolation du cylindrocyclophane F a été rapporté : Un Chlipala, G. E.; Sturdy, M.; Kronic, A.; Lantvit, D. D.; Shen, Q.; Porter, K.; Swanson, S. M.; Orjala, J. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1529-1537.
- (121) (a) Smith, A.B. III; Kozmin, S. A.; Paone, D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7423-7424. (b) Smith, A.B. III; Kozmin, S. A.; Adams, C. M.; Paone, D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4984-4985. (c) Smith, A.B. III; Adams, C. M.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 990-991. (d) Smith, A.B. III; Adams, C. M.; Kozmin, S. A.; Paone, D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5925-5937.
- (122) Hoye, T. R.; Humpal, P. E.; Moon, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4982-4983.
- (123) Au moment de déposer cette thèse, une nouvelle synthèse des cylindrocyclophanes A et F a été rapportée : Nicolaou, K. C.; Sun, Y.-P.; Korman, H.; Sarlah, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5875-5878.
- (124) Brown, H. C.; Jadhav, P. K.; Mandal, A. K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5074-5083.
- (125) (a) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737-1739. (b) Evans, D. A.; Bender, S. L.; Morris, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2506-2526.
- (126) (a) Danheiser, R. L.; Gee, S. K. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1672-1674. (b) Danheiser, R. L.; Gee, S. K.; Perez, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 806-810. (c) Danheiser, R. L.; Nishida, A.; Savariar, S.; Trova, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4917-4920. (d) Danheiser, R. L.; Casebier, D. S.; Huboux, A. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4844-4848.
- (127) (a) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Reagan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875. (b) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.;

Grubbs, R. H. *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039. (c) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H.; *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.

- (128) Goudreau, S. R. *Mémoire de Maîtrise*, Université de Montréal, 2006.
- (129) Klemm, L. H.; Klemm, R. A.; Santhanam, P. S.; White, D. V. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2169-2172.
- (130) (a) Charette, A. B.; Juteau, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2651-2652. (b) Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943-11952. (c) Charette, A. B.; Lebel, H. *Org. Synth.* **1998**, *76*, 86-100.
- (131) Charette, A. B.; Beauchemin, A. "Simmons-Smith cyclopropanation reaction." Dans *Organic Reactions*; Overman, L. E. (Ed.); Wiley: Chichester, 2001; Vol. 58, pp 3-65.
- (132) Côté, B.; Charette, A. B. résultats non publiés.
- (133) Roje, M.; Vinkovic, V.; Sunjic, V.; Solladié-Cavallo, A.; Diep-Vohuule, A.; Isarno, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9123-9128.
- (134) Lesch, B.; Toräng, J.; Nieger, M.; Bräse, S. *Synthesis* **2005**, 1888-1900.
- (135) Des tests subséquents ont démontré que le dérivé cyclopropanique isolé n'épimérisait pas après une semaine à température ambiante.
- (136) Corey, E. J.; Gant, T. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5373-5376.
- (137) Il est très peu probable que l'élargissement des pics soit dû à la présence de ruthénium.
- (138) Azzena, U.; Melloni, G.; Piroddi, A. M.; Azara, E.; Contini, S.; Fenude, E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3101-3106.

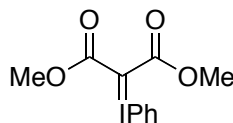
-
- (139) Lindsay, V. N. G.; Lin, W.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16383-16385.
- (140) Zhu, S.; Perman, J. A.; Zhang, X. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8460-8463.
- (141) Murphy, J. M.; Liao, X.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15434-15435.
- (142) Beaulieu, L.-P. B.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11829-11832.
- (143) Charette, A. B.; Giroux, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8718-8719.
- (144) Nolet, S.; Charette, A. B. résultats non publiés.
- (145) (a) Simmons, H. E.; Cairns, T. L.; Vladuchick, S. A.; Hoiness, C. M. *Org. React.* **1973**, *20*, 2-132. (b) Charette, A. B.; Beauchemin, A. *Org. React.* **2001**, *58*, 1-395. (c) Lebel, H.; Marcoux, J. F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977-1050. (d) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7041-7095.
- (146) (a) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323-5324. (b) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256-4264.
- (147) (a) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 3353-3354. (b) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 53-58.
- (148) (a) Elliott, M.; Janes, N. F. *Chem. Soc. Rev.* **1978**, *7*, 473-505. (b) Donaldson, W. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8589-8627.
- (149) Zimmer, L. E. *Thèse de Doctorat*, Université de Montréal, 2009.
- (150) (a) Liu, X.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5600-5601. (b) Levin, A.; Marek, I. *Chem. Commun.* **2008**, 4300-4302. (c) Tarwade, V.; Liu, X.; Yan, N.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5382-5383.

-
- (151) Pour l'utilisation de carbénoïdes *gem*-dizincique, voir : (a) Fournier, J.-F.; Mathieu, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13140-13141. (b) Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15624-15626.
- (152) Pour l'utilisation de l'iodocyclopropanation, voir : (a) Kim, H. Y.; Lurain, A. E.; Garcia-Garcia, P.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13138-13139. (b) Beaulieu, L.-P. B.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11829-11832. (c) Kim, H. Y.; Salvi, L.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 954-962.
- (153) Pour l'utilisation de carbénoïdes monosubstitués par des alkyles, voir : Charette, A. B.; Lemay, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1090-1092.
- (154) Pour des exemples de cyclopropanations énantiosélectives par transfert d'arylméthylène, voir : (a) Aggarwal, V. K.; Smith, H. W.; Jones, R. V. H.; Fieldhouse, R. *Chem. Commun.* **1997**, 1785-1786. (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**, 3267-3276. (c) Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Fang, G.; Ferrara, M.; Hynd, G.; Porcelloni, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1433-1436. (d) Aggarwal, V. K.; de Vicente, J.; Bonnert, R. V. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2785-2788. (e) Aggarwal, V. K.; Winn, C. L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 611-620.
- (155) Pour des études sur l'utilisation de réactifs diazoïques et de sels de zinc en cyclopropanation, voir : (a) Wittig, G.; Schwarzenbach, K. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 652. (b) Wittig, G.; Schwarzenbach, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *650*, 1-20. (c) Wittig, G.; Wingler, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *656*, 18-21. (d) Wittig, G.; Jautelat, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *702*, 24-37. (e) Goh, S. H.; Closs, L. E.; Closs, G. L. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 25-31. (f) Altman, L. J.; Kowerski, R. C.; Rilling, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1782-1783. (g) Altman, L. J.; Kowerski, R. C.; Laungani, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6174-6182.

-
- (156) Groth, U.; Schöllkopf, U.; Tiller, T. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, *1991*, 857-860.
- (157) Denmark, S. E.; Christenson, B. L.; Coe, D. M.; Oconnor, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2215-2218.
- (158) Shitama, H.; Katsuki, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2450-2453.
- (159) (a) Charette, A. B.; Juteau, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2651-2652. (b) Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943-11952.
- (160) Goudreau, S. R.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15633-15635.
- (161) Pour l'étude initiale sur la réaction de Simmons-Smith utilisant une quantité catalytique de zinc, voir la référence 155e.
- (162) Charette, A. B.; Lebel, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2966-2967.
- (163) (a) Takahashi, H.; Yoshioka, M.; Ohno, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2575-2578. (b) Imai, N.; Takahashi, H.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1994**, *23*, 177-180.
- (164) Denmark, S. E.; Christenson, B. L.; Coe, D. M.; O'Connor, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2215-2218.
- (165) Imai, N.; Sakamoto, K.; Maeda, M.; Kouge, K.; Yoshizane, K.; Nokami, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1423-1426.
- (166) (a) Charette, A. B.; Brochu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11367-11368. (b) Charette, A. B.; Molinaro, C.; Brochu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12160-12167. (c) Charette, A. B.; Molinaro, C.; Brochu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12168-12175. (d) Lacasse, M.-C.; Poulard, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12440-12441.

-
- (167) (a) Long, J.; Yuan, Y.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13632-13633. (b) Long, J.; Du, H.; Li, K.; Shi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2737-2740.
- (168) Shitama, H.; Katsuki, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2450-2453.
- (169) Il n'est pas impossible que la source d'énantiosélectivité provienne d'un mécanisme basée sur la l'approche D, c'est-à-dire que le complexe de zinc sert d'acide de Lewis chiral.

Annexe 1 : partie expérimentale



Synthesis of Bis(methoxycarbonyl)(phenyliodonio)methanide (7)

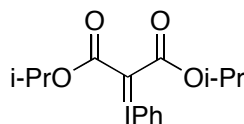
In a 50-mL flask under argon were added KOH (2.00 g, 36.0 mmol), MeCN (20 mL) and dimethyl malonate (693 μ L, 6.00 mmol). The heterogeneous mixture was cooled at 0 °C (ice/water bath) and was stirred vigorously for 5 min to produce a milky white suspension. $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (2.13 g, 6.60 mmol) was then added in one portion and the reaction mixture was stirred vigorously for 2.0 h at 0 °C. The reaction mixture gradually became a thick creamy mixture. Water (10 mL) was then added and the mixture was stirred for 1 min. The beige/yellow biphasic solution containing a fluffy white suspension was filtered. The solid was washed with water (2 x 5 mL). It is important that the solvent be completely removed between each wash. The solid was finally washed with Et_2O (10 mL) then dried under high vacuum to yield **7** as an off-white solid (1.56 g, 78%): mp 100 °C (decomposition); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77-7.72 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 3.74 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.3 (2), 131.6 (2), 131.5 (2), 131.3, 114.3, 52.4 (2); IR (neat) 3081, 2982, 2948, 2899, 1668, 1585, 1575, 1562, 1435, 1425, 1320, 1060, 990 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{IO}_4$: C, 39.54; H, 3.35; found: C, 39.05; H, 3.34. The spectral data were consistent with that previously reported.¹ The product partially degraded during the preparation of the NMR sample.

General procedure for the synthesis of iodonium ylides:

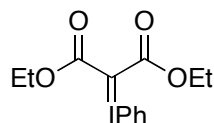
In a 100 mL flask under argon were added KOH (2.00 g, 36.0 mmol), CH_2Cl_2 (20 mL) and the malonate (7.20 mmol). The heterogeneous mixture was put in a room temperature water bath (20 °C) and was stirred vigorously for 5 min to produce a milky white suspension. $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.93 g, 6.00 mmol) was then added in one portion and the reaction mixture was

¹ Müller, P.; Fernández, D. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 947.

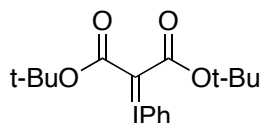
stired vigorously for 2.0 h at room temperature. The reaction mixture gradually became yellow. The heterogeneous mixture was then filtered on a cotton plug and the flask was washed five times with CH₂Cl₂ (5 mL). The yellow solution was then concentrated under reduced pressure at room temperature (20 °C) and then put under high vacuum for 1 h.



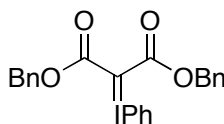
Bis(isopropoxycarbonyl)(phenyliodinio)methanide (2). Purification: dissolved in a minimum of CH₂Cl₂, crystallized by adding hexane, filtered on Büchner and washed with hexane to yield 1.78 g (76% yield) of a white solid: mp 105 °C (decomposition); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76-7.71 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 4.99 (septet, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.2 Hz, 12H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.3 (2), 131.6 (2), 131.0 (2), 130.2, 114.6, 67.7 (2), 22.3 (4); IR (neat) 3043, 2979, 2936, 1599, 1568, 1366, 1301, 1054, 1000, 992 cm⁻¹; Anal. calcd for C₁₅H₁₉IO₄: C, 46.17; H, 4.91; found: C, 46.16; H, 4.81. The product partially degraded during the preparation of the NMR sample.



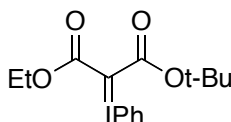
Bis(ethoxycarbonyl)(phenyliodinio)methanide (3). Purification: dissolved in a minimum of CH₂Cl₂, crystallized by adding hexane, filtered on Büchner and washed with hexane to yield 826 mg (38% yield) of a white solid: mp 72 °C (decomposition); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75-7.70 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.9 (2), 131.6 (2), 131.4 (2), 131.2, 114.4, 60.8 (2), 14.7 (2); IR (neat) 3581, 3515, 3042, 2980, 1600, 1566, 1364, 1321, 1295, 1223, 1163, 1069, 1038, 991 cm⁻¹; Anal. calcd for C₁₃H₁₅IO₄: C, 43.11; H, 4.17; found: C, 42.68; H, 4.24. The product partially degraded during the preparation of the NMR sample.



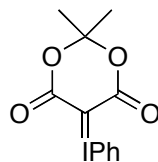
Bis(*tert*-butoxycarbonyl)(phenyliodinio)methanide (4). Purification: triturated in hexane, filtered on Büchner and washed with hexane to yield 1.88 g (75% yield) of a beige solid: mp 94 °C (decomposition); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.60 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 1.36 (s, 18H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.1 (2), 131.0 (2), 130.7 (2), 130.6, 114.5, 79.5 (2), 28.5 (6); IR (neat) 2982, 2937, 1750, 1738, 1368, 1272, 1255, 1146 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{IO}_4$: C, 48.82; H, 5.54; found: C, 49.21; H, 5.63. The product partially degraded during the preparation of the NMR sample.



Bis(benzyloxy)(phenyliodinio)methanide (5). Trimethoxybenzene was added as internal standard before concentration to determine the yield (determined from the pic at 3.78 ppm (trimethoxybenzene) and the pic at 5.21 ppm (**5**)). Crude brown oil (53% yield) was obtained: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.64 (m, 2H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.40-7.21 (m, 12H), 5.21 (s, 4H). The product partially degraded during the preparation of the NMR sample.



(*tert*-Butoxycarbonyl)(ethoxycarbonyl)(phenyliodinio)methanide (6). Purification: triturated in hexane, filtered on Büchner and washed with hexane to yield 1.71 g (73% yield) of a beige solid: mp 105 °C (decomposition); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71-7.65 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.2, 164.8, 131.2 (2), 131.1 (2), 130.8, 114.5, 79.7, 60.6, 28.4 (3), 14.6; IR (neat) 3058, 2991, 2971, 2927, 1618, 1325, 1215, 1162, 1059, 1045, 1011, 989 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{IO}_4$: C, 46.17; H, 4.91; found: C, 46.39; H, 4.86. The product partially degraded during the preparation of the NMR sample.



2-Phenyliodonio-5,5-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxocyclohexane methylide (8).

Purification: triturated in hexane, filtered on Büchner and washed with hexane to yield 1.46 g (70% yield) of a white solid: mp 92 °C (decomposition), [lit.² 97 °C (decomposition)]; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92-7.86 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 1.70 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.7 (2), 132.9 (2), 131.5, 131.4 (2), 114.6, 104.3, 56.1, 25.6 (2); IR (neat) 2982, 2844, 1622, 1283, 1192, 1026, 991, 908 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₁IO₄ [M+H]⁺: 346.9778, found 346.9775. The spectral data were consistent with that previously reported.³

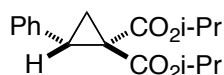
General procedure for the cyclopropanation of styrene with iodonium ylides or diazomalonates catalyzed by rhodium or copper: Racemic cyclopropanes **11-16** were prepared according to the following general procedure. In a 10 mL flask was added styrene (573 μL, 5.00 mmol), CH₂Cl₂ (2.0 mL) and the catalyst (5.0 μmol, 0.5 mol %). The iodonium ylide or the diazomalonate (1.00 mmol) was then added in one portion (iodonium ylide) or over 1 h (diazomalonate) at room temperature. Reaction mixture was stirred for 3 h. The solution was then concentrated and purified by flash chromatography on silica gel.

General procedure for the enantioselective cyclopropanation of styrene with iodonium ylides: Cyclopropanes **11-15** and **24** were prepared according to the following general procedure. In a 10 mL μwave tube in a glove box were added CuCl (1.0 mg, 0.010 mmol), AgSbF₆ (4.1 mg, 0.012 mmol) and the ligand (0.020 mmol). The flask was covered with a rubber septum, taken out of the glove box and put under argon. Toluene (2.0 mL) was then added and the mixture was stirred for 1 h. The mixture was cooled at 0 °C (cryostat), styrene

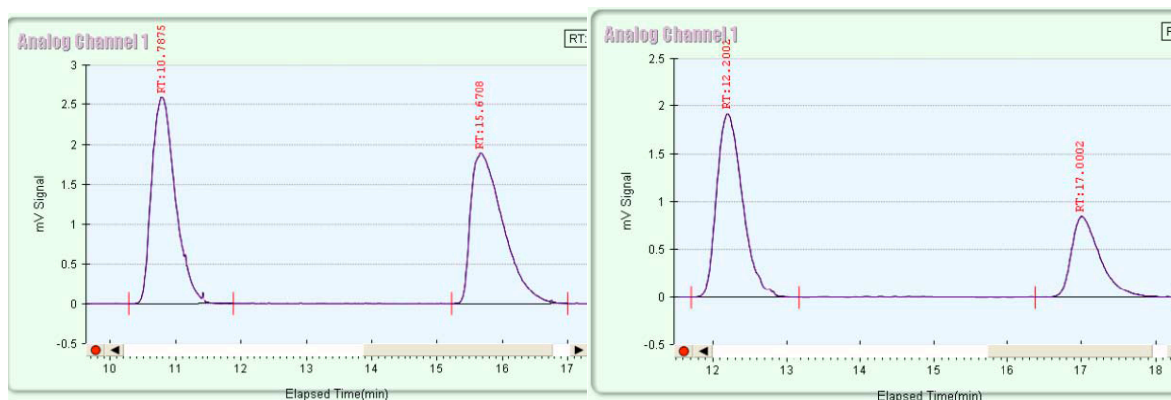
² Schank, K.; Lick, C. *Synthesis* **1983**, 392.

³ Müller, P.; Allenbach, Y.; Robert, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 779.

(286 μL , 2.50 mmol) was added, the septum was then removed, the iodonium ylide (0.500 mmol) was added in one portion and the septum was put back quickly. Reaction mixture was stirred for 18 h at 0 $^{\circ}\text{C}$. The resulting solution was filtered on a pad of silica gel, eluting with Et_2O . The filtrate was then concentrated and purified by chromatography on silica gel.

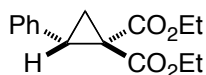


Diisopropyl 2-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylate (12). Iodonium ylide **2** was used. Racemic: $(\text{CuOTf})\cdot\text{C}_6\text{H}_6$ was used, yield: 61% (177 mg). Enantioselective: yield: 41%, enantiomeric excess (35% ee) was determined on the diol **188** after reduction of **12**. Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc /hexane) to yield colorless oil: R_f 0.38 (10% EtOAc /hexane); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -41.2^{\circ}$ (c 1.68, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.17 (m, 5H), 5.09 (septet, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.72 (septet, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.13 (dd, $J = 8.0, 5.2$ Hz, 1H), 1.64 (dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 1H), 1.28 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.68 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.5, 166.2, 134.7, 128.5 (2), 128.0 (2), 127.1, 69.2, 68.5, 37.8, 31.7, 21.7, 21.6, 21.2, 21.0, 18.3; IR (neat) 2980, 2937, 1717, 1374, 1315, 1275, 1215, 1099 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 313.1410, found 313.1413.

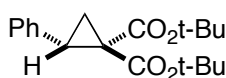
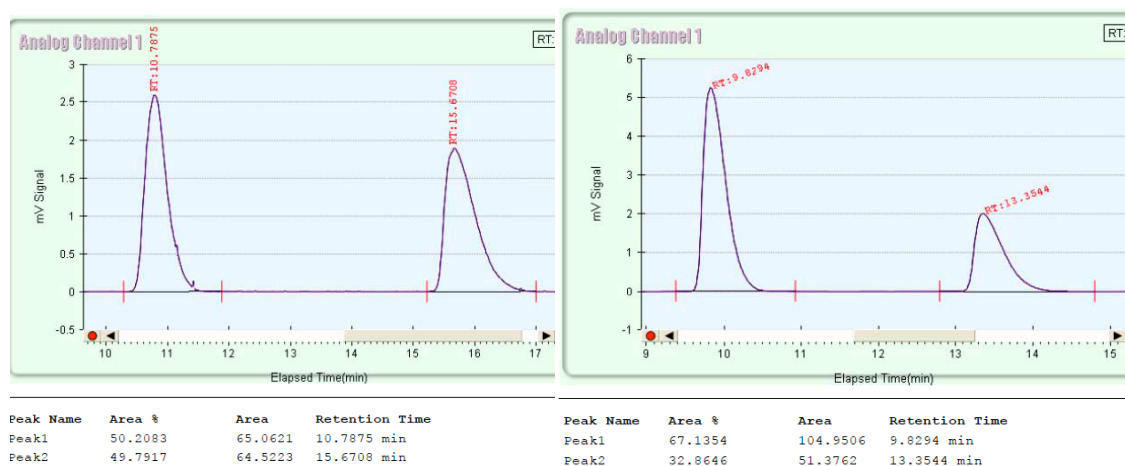


Peak Name	Area %	Area	Retention Time
Peak1	50.2083	65.0621	10.7875 min
Peak2	49.7917	64.5223	15.6708 min

Peak Name	Area %	Area	Retention Time
Peak1	67.2478	46.3694	12.2002 min
Peak2	32.7522	22.5836	17.0002 min



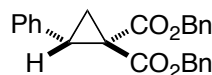
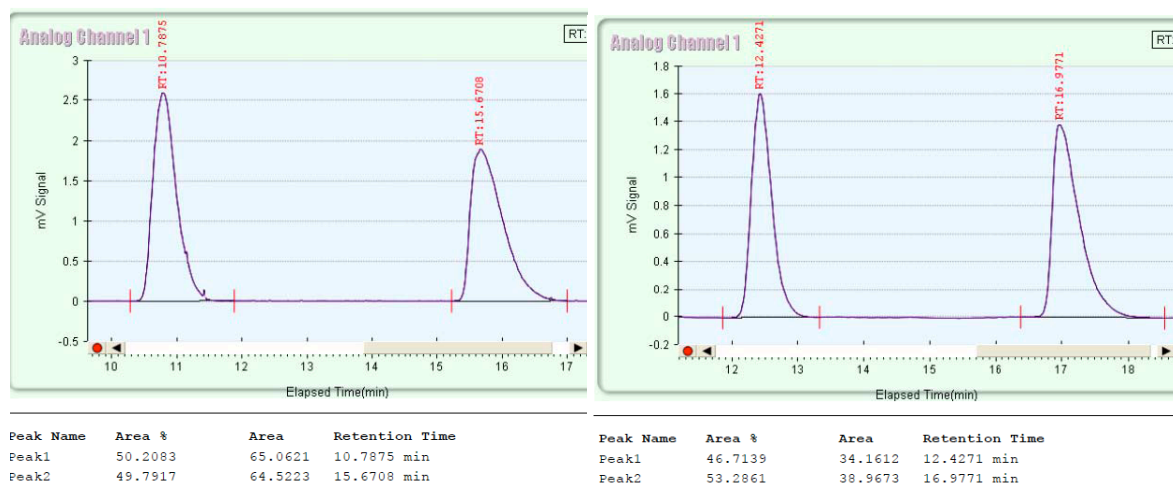
Diethyl 2-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylate (13). Iodonium ylide **3** (0.85 mmol) was used. Racemic: $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ was used., yield: 49% (108 mg). Enantioselective: yield: 23%, enantiomeric excess (34% ee) was determined on the diol **188** after reduction of **13**. Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to yield a colorless oil: R_f 0.34 (10% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} -44.5^\circ$ (c 1.13, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.19 (m, 5H), 4.32-4.18 (m, 2H), 3.85 (qd, $J = 7.2, 0.4$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.18 (dd, $J = 8.0, 5.2$ Hz, 1H), 1.71 (dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 1H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.9, 166.6, 134.6, 128.5 (2), 128.1 (2), 127.3, 61.7, 61.1, 37.4, 32.1, 18.7, 14.1, 13.6; IR (neat) 2982, 1720, 1321, 1273, 1213, 1188, 1129 cm^{-1} . The spectral data were consistent with that previously reported.⁴



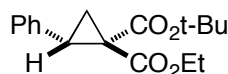
Di-tert-butyl 2-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylate (14). Iodonium ylide **4** was used. Racemic: $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ was used., yield: 47% (74.7 mg). Enantioselective: Yield: 77%, enantiomeric excess (7% ee) was determined on the diol **188** after reduction of **14**. Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to yield a white solid: mp 101-103 $^\circ\text{C}$; R_f 0.47 (10% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} +4.03^\circ$ (c 1.29, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.18 (m, 5H), 3.10 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.03 (dd, $J = 7.8, 5.0$ Hz, 1H), 1.53

⁴ Watanabe, S.; Nakayama, I.; Kataoka, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1493.

(dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.10 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.2, 165.8, 134.9, 128.7 (2), 127.9 (2), 126.9, 81.6, 80.8, 39.2, 30.8, 28.0 (3), 27.4 (3), 17.6; IR (neat) 2977, 2932, 1715, 1367, 1333, 1289, 1165, 1126 cm^{-1} . The spectral data were consistent with that previously reported.⁵



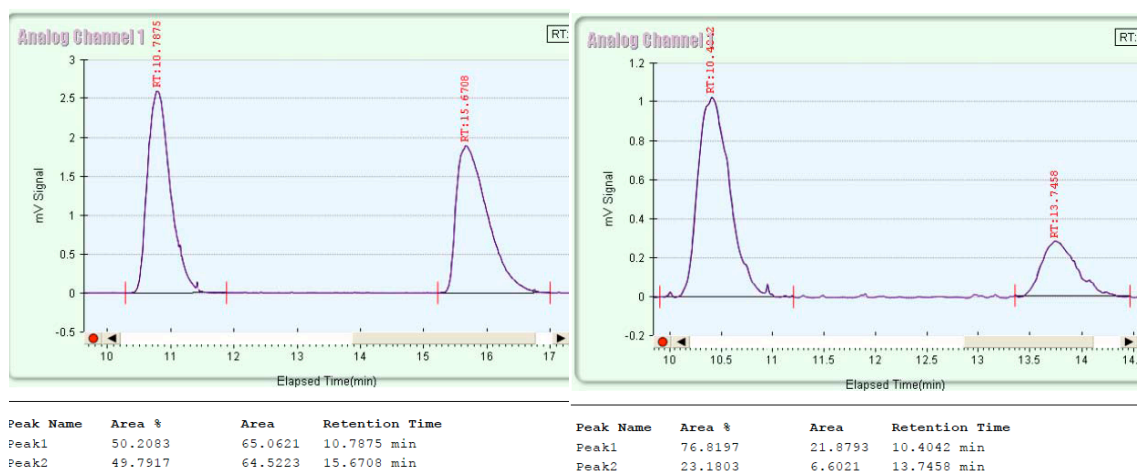
Dibenzyl 2-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylate (15). Iodonium ylide **5** (crude mixture) and $(\text{CuOTf})\cdot\text{C}_6\text{H}_6$ was used. Purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to yield 97 mg (25% yield, 2 steps) of a white solid: mp 67-69 °C (lit.⁴ 67-69 °C); R_f 0.30 (10% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.18 (m, 13H), 6.97-6.92 (m, 2H), 5.28 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.29 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.24 (dd, $J = 8.1, 5.2$ Hz, 1H), 1.78 (dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.5, 166.3, 135.3, 135.0, 134.3, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.3, 67.2, 67.1, 37.4, 32.6, 19.1; IR (neat) 3032, 2952, 1721, 1320, 1270, 1212, 1178, 1125 cm^{-1} . The spectral data were consistent with that previously reported.⁴



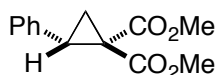
1-tert-Butyl 1-ethyl (1S,2S)-2-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylate (16). Iodonium ylide **6** was used. Racemic: $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ was used., yield: 40% (58.0 mg). Enantioselective:

⁵ Doyle, M. P.; Hu, W. *ARKIVOC* **2003**, 7, 15.

Yield: 60%, diastereomeric ratio (85:15) was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (54% ee) was determined on the diol **188** after reduction of **16**. Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to yield colorless oil: R_f 0.43 (10% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -57.9° (c 1.42, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.18 (m, 5H), 3.94-3.77 (m, 2H), 3.15 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.11 (dd, $J = 7.9, 5.1$ Hz, 1H), 1.64 (dd, $J = 9.2, 5.1$ Hz, 1H), 1.51 (s, 9H), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.7, 166.9, 134.9, 128.4 (2), 128.0 (2), 127.0, 81.9, 60.8, 38.4, 31.3, 27.9 (3), 18.2, 13.7; IR (neat) 2979, 2934, 1716, 1368, 1288, 1165, 1126 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 313.1410, found 313.1411.

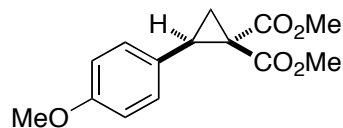
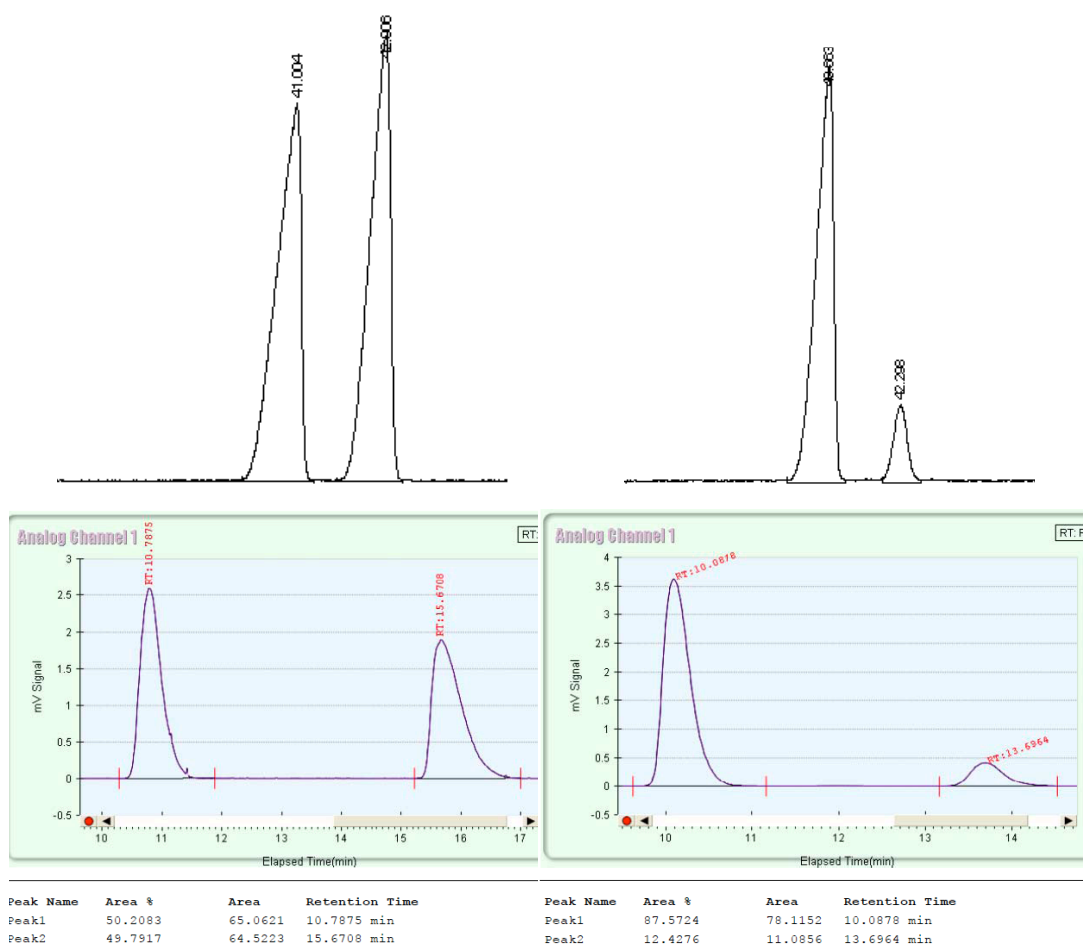


General procedure for the synthesis of 1,1-cyclopropanediester using $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$: Cyclopropanes **11**, **17-27** were prepared according to the following general procedure. In a 25 mL flask under argon were added $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (2.0 mg, 2.5 μmol), CH_2Cl_2 (5.0 mL) and the alkene (2.50 mmol). The reaction mixture was cooled at 0 $^\circ\text{C}$ (ice/water bath) and the iodonium ylide **7** (1.09 g, 3.25 mmol) was added in one portion (or in small portions if it reacts too quickly). Reaction mixture was stirred for 15 min at 0 $^\circ\text{C}$ and then 2 h at room temperature. The solution was then concentrated and purified by chromatography on silica gel.



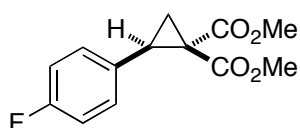
Dimethyl 2-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylate (11). Racemic: 0.005 mol % of $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ was used and the reaction was performed on a 5 mmol scale, yield: 91% (1.07 g).

Enantioselective: Yield: 88%, enantiomeric excess (75% ee) was determined by GC analysis (β -dex, 30 m, 130 °C isotherm, t_r (major) 41 min, t_r (minor) 42 min) and on the diol **188** after reduction of **11**. Purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to yield a colorless oil: R_f 0.53 (20% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -101.3 (c 1.52, CHCl_3), lit: $+130.6$ (c 1.40, CHCl_3 , $>99\%$ ee)⁶; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.17 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.23 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.19 (dd, $J = 8.0, 5.2$ Hz, 1H), 1.73 (dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 166.9, 134.5, 128.3 (2), 128.0 (2), 127.3, 52.6, 52.0, 37.1, 32.4, 19.0; IR (neat) 2953, 1726, 1436, 1332, 1277, 1217, 1130 cm^{-1} . The spectral data were consistent with that previously reported.⁶

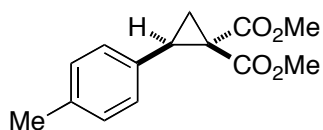


⁶ Perreault, C.; Goudreau, S. R.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 689.

Dimethyl 2-(4-methoxyphenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (17). Purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to yield 515 mg (78% yield) of a colorless oil: R_f 0.41 (20% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12-7.09 (m, 2H), 6.81-6.77 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.14 (dd, $J = 8.0, 5.2$ Hz, 1H), 1.71 (dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.2, 167.1, 158.8, 129.5 (2), 126.3, 113.5 (2), 55.1, 52.7, 52.2, 37.0, 32.1, 19.2; IR (neat) 3002, 2953, 2838, 1721, 1612, 1516, 1435, 1276, 1247, 1216, 1174, 1128 cm^{-1} . The spectral data were consistent with that previously reported.⁶

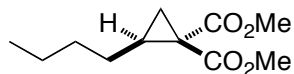


Dimethyl 2-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (18). Purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to yield 600 mg (95% yield) of colorless oil: R_f 0.25 (10% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19-7.14 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.15 (dd, $J = 8.0, 5.6$ Hz, 1H), 1.74 (dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 166.9, 162.1 (d, $J = 240$ Hz), 130.3, 130.2 (d, $J = 10$ Hz, 2C), 115.1 (d, $J = 20$ Hz, 2C), 52.8, 52.3, 37.0, 31.7, 19.2.; IR (neat) 2954, 1723, 1514, 1436, 1277, 1217, 1129 cm^{-1} ; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{FO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 275.0690, found 275.0695. The spectral data were consistent with that previously reported.⁶

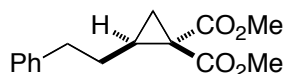


Dimethyl 2-(4-methylphenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (19). Purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to yield 589 mg (95% yield) of colorless oil: R_f 0.41 (20% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.07 (s, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.20 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (dd, $J = 8.0, 5.1$ Hz, 1H), 1.72 (dd, $J = 9.3, 5.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.2, 167.0, 136.9, 131.3, 128.8 (2), 128.2 (2), 52.6, 52.1, 37.0, 32.3, 20.9, 19.0; IR (neat) 2952, 2866, 2844,

1722, 1435, 1331, 1274, 1213, 1127 cm^{-1} . The spectral data were consistent with that previously reported.⁷



Dimethyl 2-butylcyclopropane-1,1-dicarboxylate (20). Purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to yield 504 mg (94% yield) of a colorless oil: R_f 0.52 (20% EtOAc/hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.51-1.24 (m, 7H), 1.21-1.09 (m, 1H), 0.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 168.7, 52.5, 52.4, 33.8, 30.9, 28.7, 28.3, 22.2, 21.3, 13.9; IR (neat) 2955, 2932, 2862, 1723, 1435, 1278, 1209, 1129 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 237.1097, found 237.1093.



Dimethyl 2-(2-phenylethyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (21). Purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to yield 610 mg (93% yield) of a colorless oil: R_f 0.43 (20% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.27 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.82-2.69 (m, 2H), 1.97 (qn, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.47-1.38 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.7, 168.6, 141.3, 128.3 (4), 125.9, 52.5 (2), 35.1, 33.9, 30.7, 28.2, 21.2; IR (neat) 2951, 2863, 2844, 1722, 1436, 1327, 1285, 1210, 1132, 1032 cm^{-1} . The spectral data were consistent with that previously reported.⁸

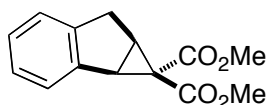


Dimethyl 2-[(benzyloxy)methyl]cyclopropane-1,1-dicarboxylate (22). Purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to yield 480 mg (69% yield) of

⁷ Müller, P.; Ghanem, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4347.

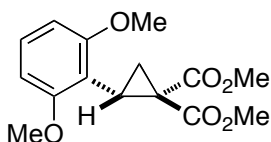
⁸ González-Bobes, F.; Fenster, M. D. B.; Kiau, S.; Kolla, L.; Kolotuchin, S.; Soumeillant, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 813.

colorless oil: R_f 0.29 (20% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.20 (m, 5H), 4.48-4.38 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.55 (dd, $J = 10.5, 5.6$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 10.5, 7.1$ Hz, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.55 (dd, $J = 7.6, 4.2$ Hz, 1H), 1.42 (dd, $J = 9.2, 4.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.2, 168.1, 137.8, 128.2 (2), 127.5 (3), 72.7, 67.6, 52.6, 52.4, 32.6, 27.3, 18.7; IR (neat) 3030, 2953, 2861, 1723, 1436, 1330, 1274, 1210, 1128 cm^{-1} . The spectral data were consistent with that previously reported.⁸



Dimethyl (1a*S,6a*S**)-6,6a-dihydrocyclopropa[α]indene-1,1(1a*H*)-dicarboxylate (23).**

Stired for 16 h. Purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to yield 517 mg (84% yield) of a colorless oil: R_f 0.38 (20% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.35 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.40-3.23 (m, 6H), 2.68 (td, $J = 6.2, 1.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.8, 165.9, 141.5, 140.1, 127.0, 126.7, 125.4, 124.8, 52.7, 51.9, 39.5, 39.3, 33.4, 31.5; IR (neat) 2951, 2844, 1723, 1435, 1331, 1311, 1260, 1225, 1155 cm^{-1} . The spectral data were consistent with that previously reported.⁸



Dimethyl (2*S*)-2-(2,6-dimethoxyphenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (S-24).

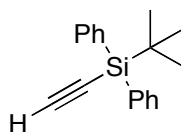
Racemic: 1.20 equiv of the iodonium ylide **7** and 0.021 mol % of $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ were used and the reaction was performed on a 31.7 mmol scale, yield: 89% (8.26 g). Enantioselective: 1.00 equiv of the styrene **123** and 2.00 of the iodonium ylide **7** were used and the reaction was performed on a 5.55 mmol scale, yield: 81%, enantiomeric excess (68% ee) was determined by SFC analysis (Chiralcel OB-H, 1% (50% MeOH/hexane)/ CO_2 , 1.5 mL/min, 150 bar, 40 $^\circ\text{C}$: (major)-**24** $t_r = 11.6$ min, (minor)-**24** $t_r = 12.8$ min). Purified by chromatography on silica gel (20% EtOAc/hexane) to yield a beige oil: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.40 (s, 3H), 2.93 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J = 8.7, 4.8$ Hz, 1H), 1.85 (dd, $J = 9.6, 4.8$ Hz, 1H).



Peak Name	Area %	Area	Retention Time
Peak1	50.015	24.9615	11.45 min
Peak3	49.985	24.9466	12.4833 min

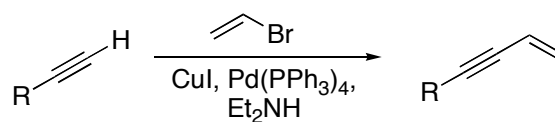


Peak Name	Area %	Area	Retention Time
Peak1	83.7828	32.0473	11.5917 min
Peak3	16.2172	6.2032	12.7667 min



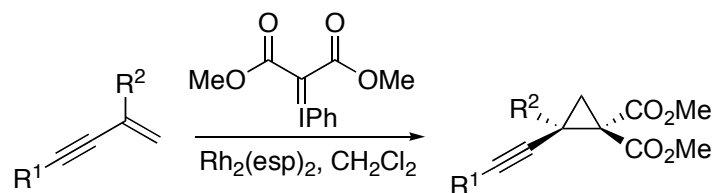
tert-Butyl(ethynyl)diphenylsilane (201): In a dry 250 mL flask under argon, at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, a flow of acetylene was passed into THF (75 mL) for 30 min. The flow of gas was then stopped, the reaction put under argon and *n*-BuLi (24.1 mL, 2.59 M, 62.4 mmol) was added dropwise at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 20 minutes. After the addition, the mixture was stirred for an additional 30 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ before adding slowly the TBDPSCI (12.0 mL, 12.87 g, 46.8 mmol). The reaction mixture became orange was then allowed to reach room temperature and stirred overnight. The mixture was diluted in ether (200 mL) and washed with water (3 x 100 mL). The combined organic phases were then dried over MgSO_4 , filtrated and concentrated under reduced pressure to afford 12.0 g of the title compound **201** as a white solid. The alkyne was used directly in the next step.

General procedure for the synthesis of enynes:

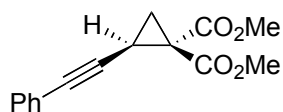


In a dry 100 mL flask was added CuI (1.5 mol%), Pd(PPh₃)₄ (0.25 mol%) and the desired alkyne (1 equiv). Distilled EtNH₂ (1.25 M) was then added to the mixture under argon. The reaction was cooled at 0 °C and vinyl bromide (2 M in THF, 1.3 equiv.) was added slowly to the reaction mixture. The reaction mixture was then stirred at 0 °C for an additional hour before being allowed to reach room temperature overnight. After 2 h, salts were observed in the mixture. The salts were dissolved by the addition of water to the reaction and the product was extracted three times with EtOAc. The organic layers were then washed two times with a solution of 1N HCl and once with brine. The yellow solution was then dried over MgSO₄, filtrated and concentrated under reduced pressure. The product was then passed through a pad of silica gel using hexane as eluent before being used into the cyclopropanation step.

General procedure for the cyclopropanation of enynes:

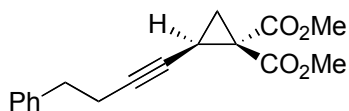


In a dry flask was added the enyne (1.0 eq.), CH₂Cl₂ (0.25 M) and the Rh₂(esp)₂ (0,1 mol%). The iodonium ylide (1.5 equiv.) was then added in one portion at 0 °C for 1 hour. Reaction was then allowed to reach room temperature overnight. The solution was then concentrated and purified by flash chromatography on silica gel.

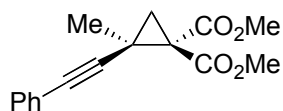


Dimethyl 2-(phenylethynyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (26). The general procedure for the cyclopropanation was followed using but-3-en-1-ynylbenzene (460 mg, 3.6 mmol). Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to yield 700 mg (76% yield) of a colorless oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.29 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.64 (dd, *J* = 7.2, 9.2 Hz, 1H), 1.93 (dd, *J* = 4.7, 7.2 Hz, 1H),

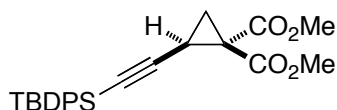
1.66 (dd, $J = 4.7, 9.2$ Hz, 1H), 1.04 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.9 (1), 166.7 (1), 131.6 (2), 128.15 (3), 122.5 (1), 85.1 (1), 80.4 (1), 52.9 (1), 52.8 (1), 36.2 (1), 22.3 (1), 17.6 (1); IR (neat) 3023, 3001, 2953, 2947, 1726, 1435, 1329, 1282, 1206, 1126, 755, 691 cm^{-1} ; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 259.0965, found 259.0954.



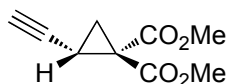
Dimethyl 2-(4-phenylbut-1-ynyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (27). The general procedure for the cyclopropanation was followed using hex-5-en-3-ynylbenzene (1.0 g, 6.4 mmol). Purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to yield 1.0 g (55% yield) of a colorless oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.23 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.73 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.43-2.34 (m, 3H), 1.76 (dd, $J = 4.6, 7.1$ Hz, 1H), 1.53 (dd, $J = 4.6, 9.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.2(1), 166.9 (1), 140.4 (1), 128.3 (2), 128.2 (2), 126.2 (1), 80.2 (1), 76.1 (1), 52.8 (1), 52.6 (1), 35.8 (1), 35.0 (1), 22.1 (1), 20.7 (1), 17.2 (1); IR (neat) 3029, 3002, 2953, 2926, 2851, 1732, 1436, 1333, 1278, 1211, 1154, 699, 630 cm^{-1} ; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 287.1278, found 287.1273.



Dimethyl 2-methyl-2-(phenylethynyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (189). The general procedure for the cyclopropanation was followed using (3-methylbut-3-en-1-ynyl)benzene (400 mg, 2.8 mmol). Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to yield 450 mg (59% yield) of a colorless oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.25 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.97 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 1.61 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 1.48 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.4 (1), 167.2 (1), 131.5 (2), 128.1 (2), 123.0 (1), 122.6 (1), 89.5 (1), 80.3 (1), 52.7 (2), 40.7 (1), 27.4 (1), 24.0 (1), 20.1 (1); IR (neat) 2952, 2849, 1731, 1435, 1306, 1279, 1235, 1115, 757, 733, 693 cm^{-1} ; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 273.1121, found 273.1111.



Dimethyl (2R)-2-[2-(tert-butyldiphenylsilyl)ethynyl]cyclopropane-1,1-dicarboxylate (25). The general procedure for the cyclopropanation was followed using but-3-en-1-ynyl(tert-butyl)diphenylsilane (7.0 g, 24.1 mmol). Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to yield 6.7 g (66% yield) of a colorless solid: mp 90-94 °C (colorless liquid); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76-7.71 (m, 4H), 7.40-7.32 (m, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.67 (dd, $J = 7.3, 9.2$ Hz, 1H), 1.98 (dd, $J = 4.6, 7.3$ Hz, 1H), 1.66 (dd, $J = 4.6, 9.2$ Hz, 1H), 1.04 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.0 (1), 166.6 (1), 135.5 (4), 133.0 (2), 129.5 (2), 127.6 (2), 105.5 (1), 80.8 (1), 53.1 (1), 52.8 (1), 36.3 (1), 26.3 (3), 22.3 (1), 18.4 (1), 17.8 (1); IR (neat) 3065, 2999, 2953, 2931, 2892, 2857, 2165, 1730, 1429, 1329, 1276, 1210, 1110, 741, 701 cm^{-1} ; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 421.1830, found 421.1824.

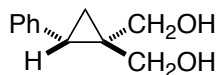
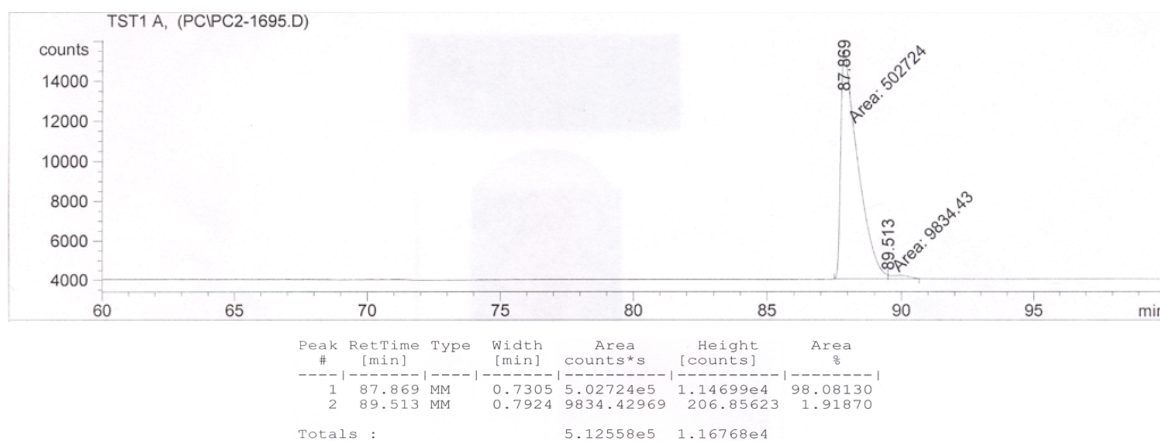
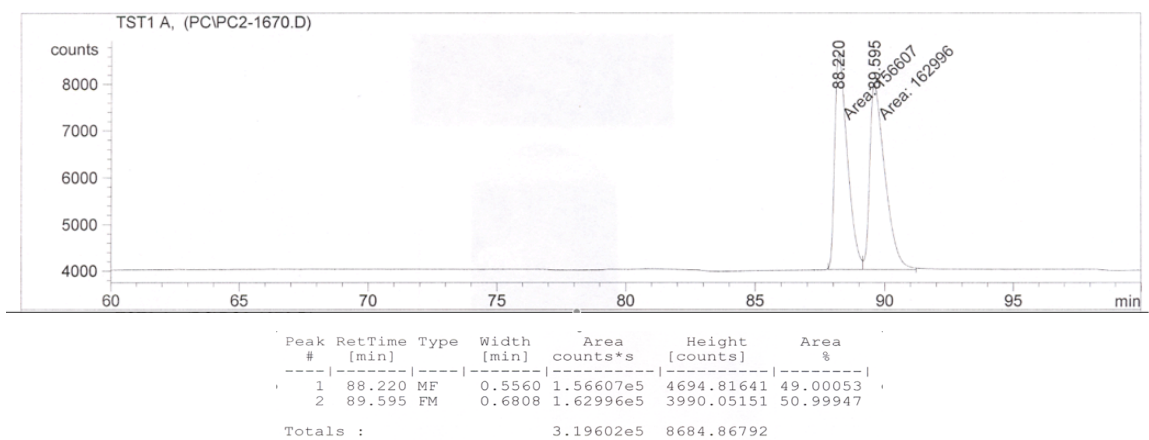


Synthesis of racemic dimethyl 2-ethynylcyclopropane-1,1-dicarboxylate (62): In a dry 100 mL flask was added **2e** (4.2 g, 10.0 mmol) in dry THF (50 mL). The reaction was cooled at 0 °C and TBAF (11.0 mL, 1.0 M, 11.0 mmol) was added slowly over 15 minutes. After the addition, the reaction is orange and is allowed to reach room temperature overnight. Water was then added to the orange mixture. The product was extracted with AcOEt (3 x 50 mL), washed with brine, dry over MgSO_4 , filtrated and concentrated under reduced pressure without heating. The cure orange oil obtained was purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to yield 1,6 g (88%) of a colorless oil.

Synthesis of (S)-dimethyl 2-ethynylcyclopropane-1,1-dicarboxylate ((S)-62): (S)-dimethyl 2-ethynylcyclopropane-1,1-dicarboxylate was synthesized according to a previously reported procedure.^{9,6} ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.44 (ddd, $J = 2.2, 7.3, 9.2$ Hz, 1H), 1.94 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 1.83 (dd, $J = 4.7, 7.3$ Hz, 1H),

⁹ Young, I.S.; Kerr, M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1465.

1.56 (dd, $J = 4.7, 9.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.8 (1), 166.6 (1), 79.52 (1), 68.5 (1), 52.9 (1), 52.8 (1), 35.7 (1), 21.8 (1), 16.2 (1); IR (neat) 2956, 2844, 1725, 1437, 1361, 1330, 1276, 1210, 1129, 994 cm^{-1} ; The spectral data were consistent with that previously reported.¹⁰ The ee (96%) was determined by GC analysis (Bêta Dex, 20 psi H_2 , 65°C for 40 min then 70°C for 60 min: (*S*)-**2a** $t_r = 88.2$ min, (*R*)-**2a** $t_r = 89.6$ min).

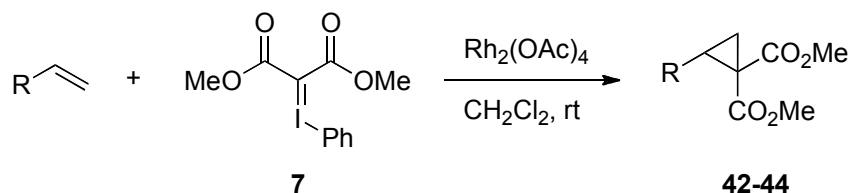


¹⁰ Christie, S. D. R.; Davoile, R. J.; Elsegood, M. R. J.; Fryatt, R.; Jones, R. C. F.; Pritchard, G. J. *Chem. Commun.* **2004**, 2474.

[(2*S*)-2-phenylcyclopropane-1,1-diyl]dimethanol (188). In a dry 10 mL flask under argon was added 1,1-cyclopropane diesters (~0.40 mmol) and CH₂Cl₂ (2.0 mL). The reaction mixture was cooled at 0 °C and LiAlH₄ (1 equiv) was added. The mixture was then stirred at room temperature for 30 min. The reaction was quenched with Na₂SO₄•*n*H₂O, filtered on silica gel, eluted with diethyl ether, and concentrated under reduce pressure to yield a white solid. Yields: > 90%, enantiomeric excess was determined by SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 10% MeOH, 3 mL/min, 40 °C, 20 psi, t_r (major) 11 min, t_r (minor) 14 min) (see the corresponding 1,1-cyclopropane diester **4a-e**): mp 78 °C; R_f 0.31 (70% EtOAc/hexane); [α]_D²⁰ -3.56 (c 2.16, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.19 (m, 5H), 3.77 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 3.01 (br, 1H), 2.26 (dd, *J* = 8.4, 6.1 Hz, 1H), 2.16 (br, 1H), 1.09 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 0.97 (dd, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.6, 128.8 (2), 128.3 (2), 126.4, 69.9, 65.2, 30.7, 26.7, 12.9; IR (neat) 3347, 2928, 1603, 1497, 1455, 1019 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₄O₂ [M+Na]⁺: 201.0886, found 201.0885.

General procedure for the synthesis of 1,1-cyclopropanediester **42** to **44**:

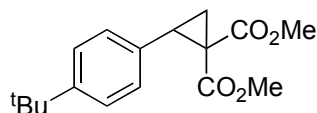
Cyclopropanes **42-44** were prepared according to the following general procedure, which was slightly modified from literature.¹¹



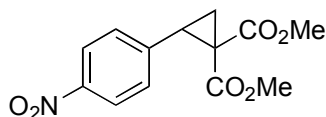
In a dry flask under argon were added the alkene, anhydrous CH₂Cl₂ and Rh₂(OAc)₄. The iodonium ylide **13** was added in small portion over 1 hour. Heat was generated during the reaction. Reaction mixture was stirred an additional 1h. Reaction was concentrated and purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane). In function of the value and the accessibility of the alkene, an excess of alkene or an excess of iodonium ylide were used. Generally, very small amount of Rh₂(OAc)₄ was used (~1 mg, the tip of a small

¹¹ Müller, P.; Fernandez, D. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 947-958.

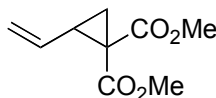
spatula). Yields are between 50-90% (calculated from the limiting reagent) except for the 4-nitrostyrene (20% yield using an excess of iodonium ylide).



Dimethyl 2-(4-tert-butylphenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (42). Colorless oil: R_f 0.24 (10% EtOAc/hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) d 7.28-7.23 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.17 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.15 (dd, $J = 8.1, 5.1$ Hz, 1H), 1.70 (dd, $J = 9.3, 5.1$ Hz, 1H), 1.26 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) d 170.2, 167.0, 150.2, 131.4, 128.0 (2), 125.0 (2), 52.7, 52.0, 37.1, 34.4, 32.2, 31.2 (3), 19.1; IR (neat) 2953, 1724, 1435, 1329, 1275, 1217, 1125 cm^{-1} ; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 291.1596, found 291.1599.



Dimethyl 2-(4-nitrophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (43). White solid: mp 127-129 $^{\circ}\text{C}$; R_f 0.17 (10% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 8.14 (dt, $J = 9.2, 2.2$ Hz, 2H), 7.36 (dd, $J = 11.2, 2.4$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.28 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.22 (dd, $J = 8.0, 5.6$ Hz, 1H), 1.83, (dd, $J = 9.0, 5.4$, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) d 169.5, 166.5, 147.2, 142.4, 129.3, 123.4, 53.1, 52.6, 37.7, 31.5, 19.3; IR (neat) 3115, 3086, 2958, 2847, 1731, 1599, 1516, 1437, 1343, 1278, 1212, 1135 cm^{-1} ; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 280.0829, found 280.0816.

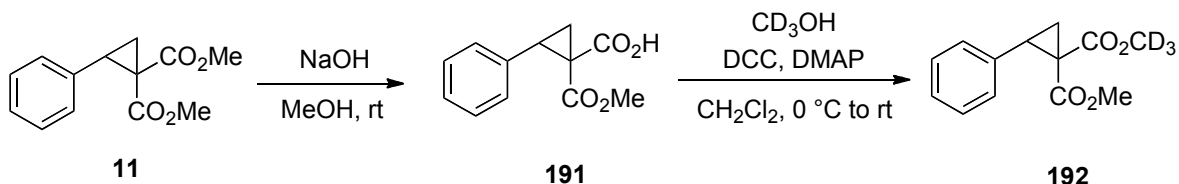


Dimethyl 2-vinylcyclopropane-1,1-dicarboxylate (44). Colorless oil: R_f 0.59 (20% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 5.47-5.38 (m, 1H), 5.30 (dd, $J = 17.0, 1.8$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 10.4, 1.2$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.59 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.72 (dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz, 1H), 1.59 (dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) d 2955,

1726, 1437, 1330, 1273, 1210, 1130 cm^{-1} ; IR (neat) 2955, 1726, 1437, 1330, 1273, 1210, 1130. The spectral data were consistent with that previously reported.¹²

Synthesis of deuterated dimethyl 2-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylate (192):

The preparation of labeled cyclopropane **192** consists of a two-step sequence, where the first step is the selective saponification of the *trans* ester of cyclopropane **11**, and the second step is a DCC coupling with deuterated methanol.



Step one: selective saponification of the trans ester of cyclopropane 11

(1R,2R)-1-(methoxycarbonyl)-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid (191):

In a dry 25 mL flask under argon were added 1,1-cyclopropanediester **11** (1.0 g, 4.3 mmol), MeOH (3.0 mL) and 1.7 N aqueous NaOH (3.0 mL, 5.1 mmol). Reaction mixture was stirred for 1.5 h then was diluted with EtOAc and water and layers were separated. The pH 14 aqueous solution was washed one more time with EtOAc. The aqueous layer was then acidified with HCl 10% to reach pH 2 then extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to yield yellow solid. The crude product was then filtered through a silica pad (80% EtOAc/hexane) then concentrated to yield 0.92 g (98%) of white solid. mp 96-98 °C, lit: 60-62 °C¹³; R_f 0.38 (100% CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{20} +107.84^\circ$ (c 1.14, CHCl_3), 142.9° (c 1.09, PhH), lit. for ent.: -146.2° (c 1.1, PhH)¹³; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.35-7.24 (m, 5H), 3.43 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.43 (dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 1H), 2.30 (dd, $J = 9.2, 4.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) d 173.0, 170.8, 134.0, 129.1, 128.2, 127.9, 52.5,

¹² Burgess, K. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2046.

¹³ Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Lake, D. H.; Kong, N.; Fall, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6897.

40.4, 33.7, 21.1; IR (neat) 3030, 2953, 1730, 1694, 1436, 1332, 1293, 1217, 1139 cm^{-1}

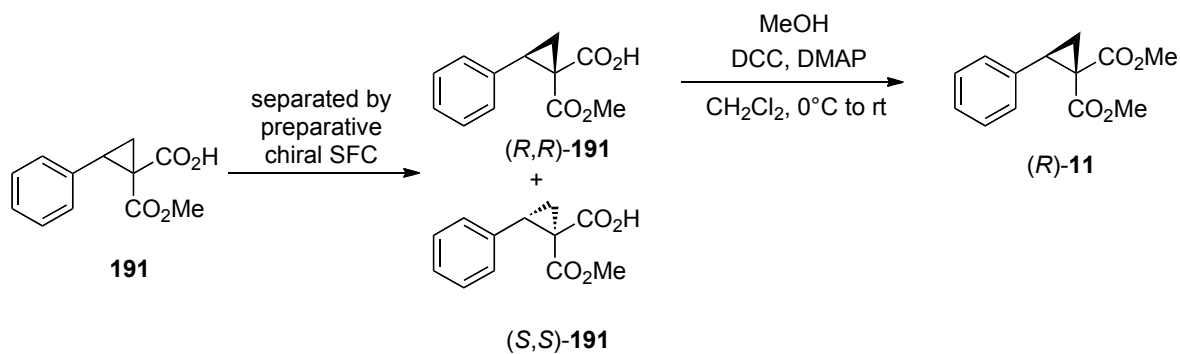
¹. The ee (99%) was determined by SFC analysis (Chiralpak AD-H, 5% i-PrOH/CO₂, 3.0 mL/min, 210 bar, 40 °C: (+)-**191** t_r = 6.02 min, (-)-**191** t_r = 8.53 min). The spectral data were consistent with that previously reported.¹³

Step two: DCC coupling with deuterated methanol

In a dry 10 mL flask under argon were added cyclopropane **191** (150 mg, 0.68 mmol), DMAP (98 mg, 0.54 mmol), CH₂Cl₂ (1.4 mL), and CD₃OD (80 μ L, 2.0 mmol). The mixture was stirred for 10 min at rt then it was cooled to 0 °C. DCC (155 mg, 0.75 mmol) was slowly added and the reaction mixture was stirred for 30 min. Reaction mixture was allowed to reach rt then stirred for 16 h. Reaction mixture was cooled to 0 °C and filtered through a pad of silica gel (100% CH₂Cl₂ and 100% EtOAc) and concentrated. The crude product was purified by chromatography on silica gel (100% CH₂Cl₂ to 20% EtOAc/CH₂Cl₂) to yield 151 mg (94%) of colorless oil. R_f 0.53 (20% EtOAc/hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.17 (m, 5H), 3.34 (s, 3H), 3.23 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.73 (dd, J = 9.2, 5.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 166.9, 134.5, 128.3 (2), 128.0 (2), 127.3, 52.6, 52.0, 37.1, 32.4, 19.0; IR (neat) 2953, 1726, 1436, 1332, 1277, 1217, 1130 cm^{-1} .

Synthesis of (*R*)-dimethyl 2-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylate ((*R*)-11**):**

The procedure for the preparation of the enantiopure cyclopropane (*R*)-**11** consists of the separation of the two enantiomers of cyclopropane **191** followed by a DCC coupling with methanol.



Step one : separation of the two enantiomers

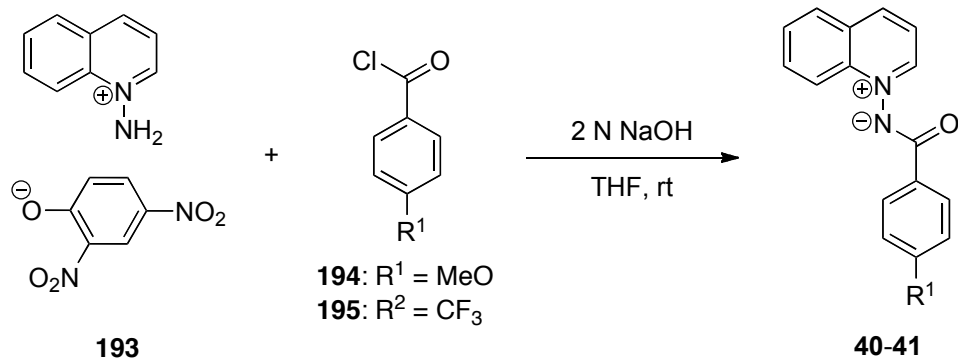
The two enantiomers of **191** were separated by preparative chiral SFC (Chiralpak AD-H, 16% i-PrOH/CO₂, 62 g/min, 210 bar, rt).

Step two: DCC coupling with methanol

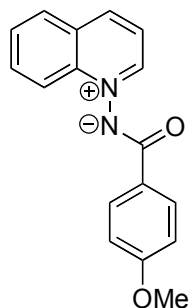
In a dry 10 mL flask under argon were added cyclopropane **191** (226 mg, 1.03 mmol), DMAP (110 mg, 0.80 mmol), CH₂Cl₂ (2.5 mL), and MeOH (140 μL, 3.4 mmol). The mixture was stirred for 10 min at rt then it was cooled to 0 °C. DCC (258 mg, 1.25 mmol) was slowly added and the reaction mixture was stirred for 30 min. Reaction mixture was allowed to reach rt then stirred for 16 h. Reaction mixture was concentrated. The crude product was purified by chromatography on silica gel (100% CH₂Cl₂ to 20% EtOAc/CH₂Cl₂) to yield 181 mg (75%, 99% ee) of colorless oil (see **11**). $[\alpha]_D^{20} +130.6^\circ$ (c 1.40, CHCl₃) and $[\alpha]_D^{20} +131.3^\circ$ (c 2.30, C₆H₆), lit.: -93.4 (c 0.8, C₆H₆)¹⁴.

General procedure for the synthesis of the quinolinium ylides: Compounds **40-41** were prepared according to the following general procedure.

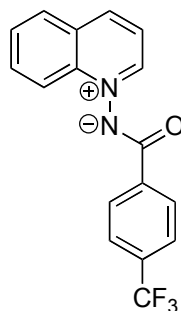
¹⁴ Korotkov, V. S.; Larionov, O. V.; Hofmeister, A.; Magull, J.; de Meijere, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7504.



In a 100 mL flask were added the quinolinium salt **193** (3.0 mmol), anhydrous THF (20 mL) and the acid chloride (3.7 mmol, 1.2 equiv). Reaction mixture was stirred for 5 min then 2 N aqueous NaOH (10 mL) was added. Reaction mixture was stirred for an additional 1 h then water and CH_2Cl_2 were added. Layers were separated and aqueous layer was extracted twice. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated. The crude solid was purified by chromatography on silica gel (5% MeOH/ CH_2Cl_2).



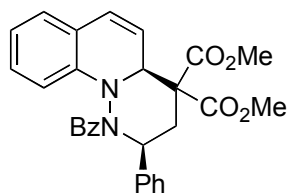
***N*-(4-methoxybenzoyl)iminoquinolinium ylide (40)**. Yellow solid (611 mg, 73% from **194**): mp 138-140 °C; R_f 0.23 (10% MeOH/ CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.22 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H), 8.29-8.25 (m, 2H), 8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.4, 7.6$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.4, 6.0$ Hz, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 3.87 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 161.3, 145.7, 139.8, 137.8, 133.1, 130.0, 129.9, 129.7 (2), 129.2, 128.5, 120.4, 120.3, 113.1 (2); IR (neat) 3398, 3072, 2837, 1592, 1543, 1508, 1334, 1301, 1248, 1175 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 279.1128, found 279.1128.



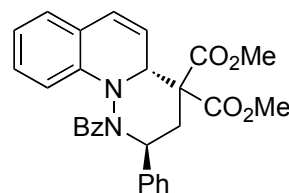
***N*-[4-(trifluoromethyl)benzoyl]iminoquinolinium ylide (41).** Yellow solid (774 mg, 82% from **195**): mp 166-168 °C; R_f 0.56 (10% MeOH/CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.18 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.41-8.37 (m, 3H), 7.96 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.86 (ddd, J = 8.8, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.73-7.61 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.8, 145.3, 141.0, 139.3, 138.4, 133.3, 131.5 (q, J = 32 Hz, 1C), 129.9, 129.3, 128.5, 128.4 (2), 124.7 (q, J = 3.5 Hz, 2C), 124.2 (q, J = 271 Hz), 120.2, 119.9; IR (neat) 3401, 3072, 1600, 1557, 1516, 1318, 1298, 1154, 1112, 1098, 1065 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₁N₂O₁F₃ [M+Na]⁺: 339.0716, found 339.0715.

General procedure for the synthesis of the dihydroquinolines derivatives: Compounds **46-54** and **56** were prepared according to the following general procedure.

In a dry 10 mL micro-wave tube under argon were added the cyclopropane (0.40 mmol), the quinolinium ylide (0.40 mmol), Ni(ClO₄)₂·H₂O (0.04 mmol), molecular sieves 3 Å (200 mg), and THF (4 mL). Reaction mixture was stirred for 16 h at rt. Reaction mixture is then filtered on a short pad of silica gel, eluted with CH₂Cl₂, and concentrated. The crude product was purified by chromatography on silica gel (20% EtOAc/hexane).



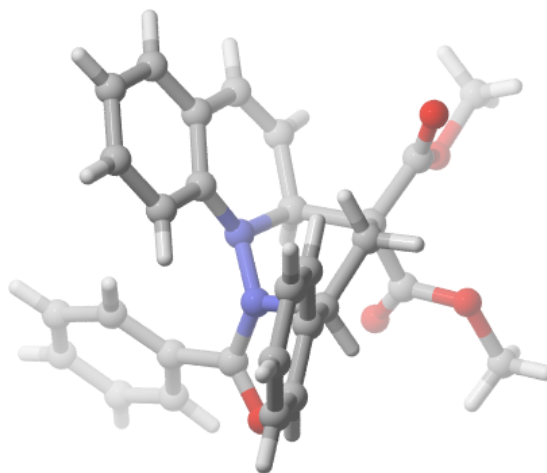
(S)-cis-46



(S)-trans-46

(4a*S*)-Dimethyl 1-benzoyl-2-phenyl- 2,3-dihydro-1 *H*-pyridazino[1,6-*a*]quinoline-4,4(4a*H*)-dicarboxylate ((*S*)-46**).** 153 mg (79%) was obtained from the quinolinium ylide **39** and the cyclopropane **11** in a *cis/trans* ratio of 3.3:1 (determined by ^1H NMR). Diastereoisomers were separated by preparative HPLC for characterization (C8, 40% MeCN/water to 100% MeCN, 20 mL/min). *cis*-**46**: White solid; mp 184-187 °C; R_f 0.21 (30% AcOEt/hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -216.9 (c 4.34, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) d 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.24-7.41 (m, 6H), 6.83-6.86 (m, 2H), 6.68 (td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.5$, 1H), 6.28 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 5.96$ Hz, 1H), 5.41 (dd, $J = 13.2, 4.4$ Hz, 1H), 5.31 (dd, $J = 10.0, 5.1$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.05 (t, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 14.3, 4.7$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) d 175.3, 170.3, 169.2, 143.6, 140.0, 135.0, 130.7, 129.3, 128.4, 128.0, 127.9, 127.6, 127.4, 127.3, 120.1, 120.0, 119.9, 112.8, 77.3, 61.2, 60.1, 55.2, 53.5, 52.7, 31.6 (4); IR (neat) 3031, 2952, 1730, 1664, 1486, 1455, 1271, 1211, 729, 697 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 483.1914, found 483.1899. The ee (99%) was determined by SFC analysis (Chiralpak AD-H, 20% i-PrOH/ CO_2 , 3.0 mL/min, 210 bar, rt: (+)-*cis*-**46** $t_r = 4.36$ min, (-)-*cis*-**46** $t_r = 5.05$ min). An X-ray crystal structure of compound *cis*-**46** was obtained to establish its relative configuration.

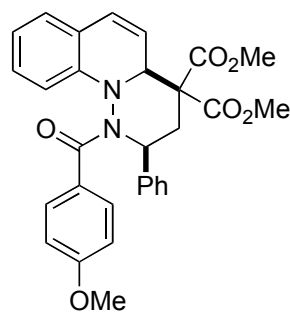
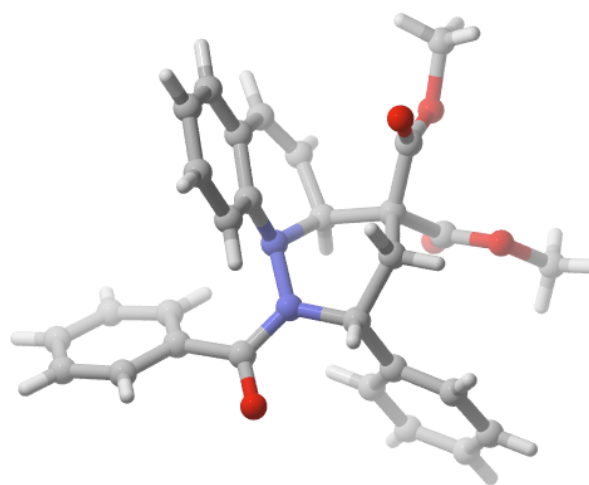
Figure 1. ORTEP representation of compound *cis*-**46**



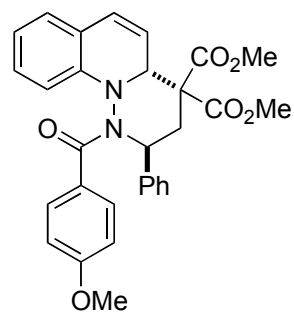
trans-**46**: White solid; mp 214-216 °C; R_f 0.23 (30% AcOEt/Hex); $[\alpha]_D^{20}$ +240.5 (c 1.19, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) d 7.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H),

7.34-7.40 (m, 3H), 7.21-7.28 (m, 4H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 6.79 (td, $J = 7.4, 0.9$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.90 (dd, $J = 9.9, 5.7$ Hz, 1H), 5.56 (dd, $J = 8.0, 4.2$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.99 (dd, $J = 14.2, 4.2$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 14.2, 8.1$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 170.3, 170.2, 143.4, 138.9, 134.0, 131.6, 129.9, 128.5, 128.2, 128.0, 127.3, 126.9, 126.3, 122.9, 122.1, 120.5, 110.4, 77.4, 59.9, 57.3, 53.5, 52.8, 52.5, 33.3 (3); IR (neat) 3030, 2953, 1732, 1662, 1352, 1264, 1240, 911, 730, 699 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 483.1914. Found 483.1909. The ee (99%) was determined by SFC analysis (Chiralpak AD-H, 30% i-PrOH/ CO_2 , 3.0 mL/min, 210 bar, 40 $^\circ\text{C}$: (-)-*trans*-**46** $t_r = 2.72$ min, (+)-*trans*-**46** $t_r = 6.46$ min). An X-ray crystal structure of compound *trans*-**46** was obtained to establish its relative configuration.

Figure 2. ORTEP representation of compounds *trans*-**46**



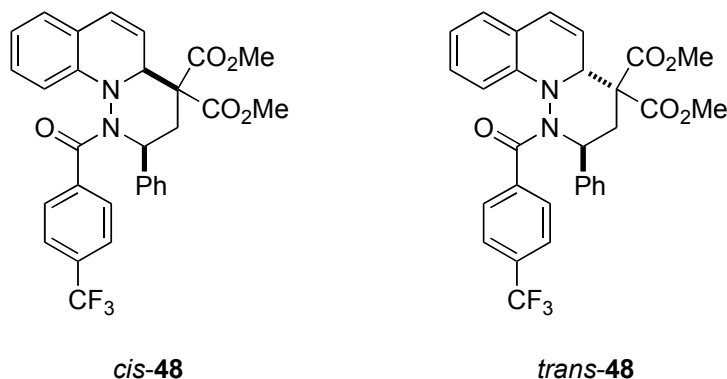
cis-**47**



trans-**47**

Dimethyl 1-(4-methoxybenzoyl)-2-phenyl- 2,3-dihydro-1 *H*-pyridazino[1,6-*a*]quinoline-4,4(4*aH*)-dicarboxylate (47). 111 mg (54%) was obtained from the quinolinium ylide **40** and the cyclopropane **11** in a *cis/trans* ratio of 3.8:1 (determined by ¹H NMR). Diastereoisomers were separated by preparative HPLC for characterization (C8, 40% MeCN/water to 100% MeCN, 20 mL/min). *cis*-**47**: White solids; mp 78-81 °C; *R_f* 0. (20% EtOAc/hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (dt, *J* = 9.6, 2.8 Hz, 2H), 7.53 (dd, *J* = 10, 3.2 Hz, 2H), 7.34-7.28 (m, 3H), 6.88-6.84 (m, 2H), 6.76 (dt, *J* = 9.6, 2.8 Hz, 2H), 6.69 (td, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 5.44 (dd, *J* = 13.4, 5.0 Hz, 2H), 5.36 (dd, *J* = 10, 5.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.04 (t, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 14.4, 4.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.1, 170.0, 169.0, 161.5, 143.6, 140.1, 129.7 (2), 129.2, 128.1 (4), 127.6, 127.4, 127.1, 126.3, 120.1, 119.8 (2), 113.0 (2), 112.4, 61.1, 59.7, 55.1, 54.8, 53.2, 52.4, 31.4; IR (neat) 2953, 2839, 1733, 1656, 1603, 1254, 1174 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₃₀H₂₈N₂O₆ [M+H]⁺: 513.2020, found 513.2020. The relative configuration was assigned by analogy with compound **46**.

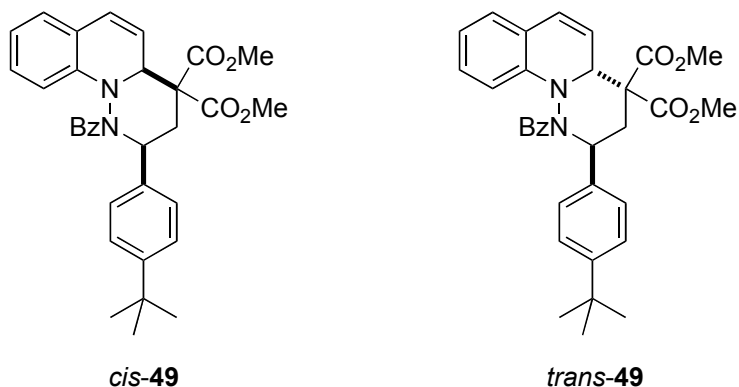
trans-**47**: White solids; mp 230-233 °C; *R_f* 0.10 (20% EtOAc/hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (dt, *J* = 9.6, 2.8 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H) 7.27-7.22 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.79 (td, *J* = 8.0, 0.4 Hz, 1H), 6.74 (dt, *J* = 9.8, 2.8 Hz, 2H), 5.92 (dd, *J* = 10.0, 5.6 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J* = 8.2, 3.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.96 (dd, *J* = 14.4, 4.0 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 14.4, 8.4, 1H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.1, 170.2, 170.1, 162.2, 143.3, 139.1, 130.4 (2), 129.8, 128.3 (2), 127.2, 127.0, 126.7, 126.1 (2), 125.8, 122.9, 121.9, 120.2, 113.1 (2), 110.2, 59.7, 57.2, 55.2, 53.4, 52.6, 52.3, 32.9; IR (neat) 3030, 2952, 2840, 1728, 1664, 1602, 1294, 1254, 1211, 1174 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₃₀H₂₈N₂O₆ [M+H]⁺: 513.2020, found 513.2029. The relative configuration was assigned by analogy with compound **46**.



Dimethyl 1-[4-(trifluoromethyl)benzoyl]-2-phenyl- 2,3-dihydro-1 *H*-pyridazino[1,6-*a*]quinoline-4,4(4*aH*)-dicarboxylate (48). 185 mg (84%) was obtained from the quinolinium ylide **41** and the cyclopropane **11** in a *cis/trans* ratio of 4.3:1 (determined by ^1H NMR). Diastereoisomers were separated by preparative HPLC for characterization (Column C8, 40% MeCN/water to 100% MeCN, 20 mL/min). *cis*-**48**: White solids; mp 70-73 °C; R_f 0.19 (20% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.55-7.51 (m, 4H), 7.36-7.28 (m, 3H), 6.87-6.81 (m, 2H), 6.69 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.45-5.36 (m, 2H), 5.31 (dd, $J = 10.0$, 5.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.08 (t, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 14.4$, 4.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) d 174.0, 170.2, 168.7, 143.1, 139.4, 138.6, 132.1 (t, $J = 32$ Hz, 1C), 129.2, 128.3 (4), 128.0, 127.6, 127.3 (3), 124.8 (t, $J = 3.4$ Hz, 2C), 123.8 (q, $J = 271$ Hz, 1C), 120.3, 119.8, 119.7, 112.6, 60.9, 60.0, 55.2, 53.3, 52.5, 31.1; IR (neat) 3035, 2954, 1732, 1666, 1321, 1263, 1240, 1210, 1168, 1126, 1110, 1066 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 551.1788, found 551.1788. The relative configuration was assigned by analogy with compound **46**.

trans-**48**: White solids; mp 89-92 °C; R_f 0.14 (20% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.39 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.31-7.23 (m, 3H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 7.4$, 1.4 Hz, 1H), 6.82 (td, $J = 7.6$, 0.8 Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.91 (dd, $J = 9.8$, 5.8 Hz, 1H), 5.58 (dd, $J = 8.0$, 4.4 Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.99 (dd, $J = 14.2$, 4.2 Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 14.0$, 8.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) d 171.3, 170.0, 169.8, 143.0, 138.3, 137.4, 132.8 (q, $J = 32$ Hz, 1C), 129.8, 128.4 (2), 128.2 (2), 127.4 (2), 126.8, 126.2 (2), 124.9 (q, $J = 3.4$ Hz, 2C), 123.7 (q, $J = 272$ Hz, 1C), 122.7, 122.1, 120.8, 110.1, 59.8,

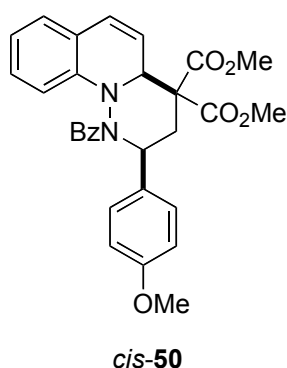
57.0, 53.6, 52.7, 52.3, 33.4; IR (neat) 3031, 2953, 1728, 1668, 1322, 1298, 1240, 1211, 1167, 1125, 1064 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 551.1788, found 551.1788. The relative configuration was assigned by analogy with compound **46**.



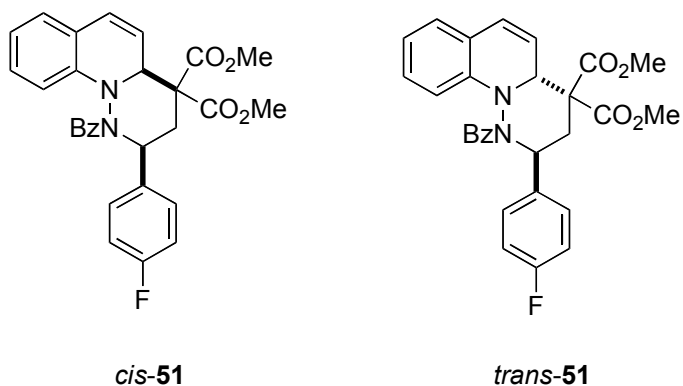
Dimethyl 1-benzoyl-2-(4-tert-butylphenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridazino[1,6-a]quinoline-4,4(4aH)-dicarboxylate (49). 163 mg (76%) was obtained from the quinolinium ylide **39** and the cyclopropane **42** in a *cis/trans* ratio of 3.3:1 (determined by ^1H NMR). Diastereoisomers were separated by preparative HPLC for characterization (Column C8, 60% MeCN/water to 100% MeCN, 20 mL/min). *cis-49*: White solid; mp 113-114 $^{\circ}\text{C}$; R_f 0.22 (20% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.61-7.57 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.38-7.22 (m, 3H), 6.90-6.84 (m, 3H), 6.71-6.63 (m, 2H), 6.28 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.43-5.31 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.04 (t, $J = 13.8$ Hz, 1H); 2.67 (dd, $J = 14.4, 4.4$ Hz, 1H), 1.33 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) d 175.0, 170.2, 169.0, 150.8, 143.6, 136.8, 134.9, 130.5, 129.1, 128.0 (2), 127.7 (2), 127.4, 127.2, 127.1 (2), 125.1, 120.1, 119.8 (2), 112.7, 61.2, 59.9, 54.9, 53.2, 52.5, 34.5, 31.7, 31.3 (3); IR (neat) 2954, 1733, 1661, 1263, 1240, 1209, 1172 cm^{-1} ; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 539.2546, found 539.2564. The relative configuration was assigned by analogy with compound **46**.

trans-49: White solids; mp 130-131 $^{\circ}\text{C}$; R_f 0.23 (20% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.69 (dt, $J = 9.2, 1.0$ Hz, 2H), 7.44-7.34 (m, 5H), 7.27-7.20 (m, 3H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 6.77 (td, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.90 (dd, $J = 9.8, 5.8$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J = 7.8, 4.2$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 5.6$ Hz,

1H); 3.46 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.97 (dd, $J = 14.2, 4.2$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 14.2, 7.8$ Hz, 1H), 1.31 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) d 172.6, 170.2, 170.0, 149.8, 143.3, 135.6, 133.9, 131.3, 129.7, 128.0 (2), 127.7 (2), 127.1, 126.7, 125.8 (2), 125.2 (2), 122.7, 121.9, 120.2, 110.2, 59.7, 57.3, 53.2, 52.5, 52.2, 34.4, 33.3, 31.3 (3); IR (neat) 2953, 1729, 1670, 1293, 1269, 1241, 1209, 1179 cm^{-1} ; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 539.2546, found 539.2564. The relative configuration was assigned by analogy with compound **46**.



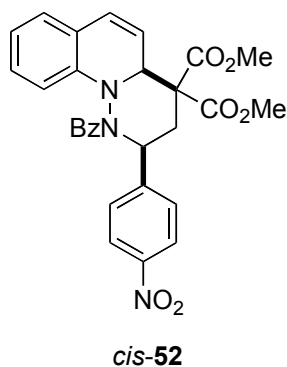
Dimethyl 1-benzoyl-2-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridazino[1,6-a]quinoline-4,4(4aH)-dicarboxylate (*cis*-50**)**. 179 mg (87%) was obtained from the quinolinium ylide **39** and the cyclopropane **17** in a *cis/trans* ratio of 6.6:1 (determined by ^1H NMR). Diastereoisomers were separated by preparative HPLC for characterization (Column C8, 40% MeCN/water to 100% MeCN, 20 mL/min). White solids, mp 190-192 $^\circ\text{C}$; R_f 0.14 (20% EtOAc/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) d 7.59 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.38 (tt, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 6.89 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.83-6.86 (m, $J = 7.6, 3\text{H}$), 6.69 (td, $J = 7.4, 0.9$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 5.35 (dd, $J = 14.0, 4.2$ Hz, 1H), 5.31 (dd, $J = 10.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.04 (t, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 14.3, 4.6$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 175.2, 170.4, 169.3, 159.3, 143.8, 135.1, 132.2, 130.7, 129.9, 129.4, 128.0, 127.7, 127.5, 127.3, 120.2, 120.1, 119.9, 113.6, 112.8, 61.5, 60.1, 55.5, 54.8, 53.5, 52.7, 31.8 (4); IR (neat) 3002, 2953, 2838, 1731, 1659, 1513, 1266, 1238, 1209, 1171 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$ $(\text{M}+\text{H})^+$: 513.2026, found 513.2033. The relative configuration was assigned by analogy with compound **46**.



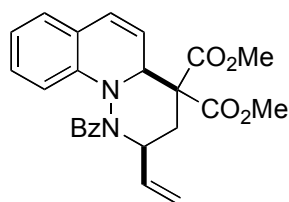
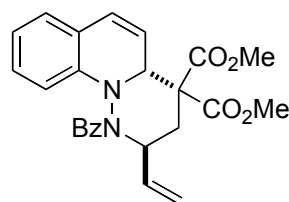
Dimethyl 1-benzoyl-2-(4-fluorophenyl)- 2,3-dihydro-1 *H*-pyridazino[1,6-*a*]quinoline-4,4(4a*H*)-dicarboxylate (3f**).** 162 mg (81%) was obtained from the quinolinium ylide **39** and the cyclopropane **18** in a *cis/trans* ratio of 4.4:1 (determined by ^1H NMR). Diastereoisomers were separated by preparative HPLC for characterization (Column C8, 40% MeCN/water to 100% MeCN, 20 mL/min). *cis*-**51**: White solids; mp 144-148 °C; R_f 0.11 (100% CH_2Cl_2); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) d 7.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J = 8.3, 5.4$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.99 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.85 (t, $J = 7.6$, 2H), 6.68 (td, $J = 7.4, 0.6$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J = 13.6, 4.5$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J = 10.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.01 (t, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 14.2, 4.7$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 175.3, 170.3, 169.1, 163.6, 161.2, 143.6, 135.9, 135.8, 134.8, 130.8, 130.4, 129.4, 128.0, 127.7, 127.5, 127.3, 120.2, 120.1, 119.8, 115.3, 115.1, 112.6, 77.4, 61.2, 60.0, 54.5, 53.6, 52.7, 31.5; IR (neat) 2953, 1732, 1660, 1510, 1352, 1262, 1227, 909, 847, 728 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 501.1826, found 501.1813. The relative configuration was assigned by analogy with compound **46**.

trans-**51**: White solid; mp 157-159 °C; R_f 0.09 (100% CH_2Cl_2); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) d 7.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.05-7.09 (m, 3H), 6.90 (dd, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 6.80 (t, $J = 7.4$

Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.90 (dd, $J = 9.9, 5.7$ Hz, 1H), 5.50 (dd, $J = 8.5, 3.8$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.94 (dd, $J = 14.1, 4.0$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 14.1, 8.5$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) d 173.2, 170.3, 170.1, 163.2, 160.7, 143.2, 134.7, 134.7, 133.8, 131.7, 130.0, 128.2, 128.1, 128.0, 127.4, 126.9, 122.8, 122.1, 120.6, 115.5, 115.2, 110.3, 77.4, 59.9, 57.2, 53.2, 52.9, 52.5, 33.3; IR (neat) 3029, 2952, 1728, 1667, 1600, 1510, 1238, 1214, 911, 728 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 501.1826, found 501.1816. The relative configuration was assigned by analogy with compound **46**.

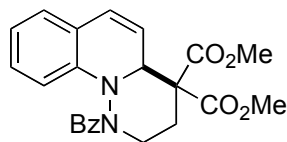


Dimethyl 1-benzoyl-2-(4-nitrophenyl)- 2,3-dihydro-1 *H*-pyridazino[1,6-*a*]quinoline-4,4(4*aH*)-dicarboxylate (cis-52). 24 mg (11%) was obtained from the quinolinium ylide **39** and the cyclopropane **43** in a *cis/trans* ratio of 5.9:1 (determined by ^1H NMR). Diastereoisomers were separated by preparative HPLC for characterization (Column C8, 40% MeCN/water to 100% MeCN, 20 mL/min). Yellow solids: mp 208-210 $^\circ\text{C}$; R_f 0.11 (20% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 8.19 (dt, $J = 9.2, 2.2$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.32-7.25 (5H), 6.89-6.83 (m, 2H), 6.71 (td, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.50-5.43 (m, 2H), 5.34 (dd, $J = 10.0, 5.2$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.03 (t, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 14.0, 4.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) d 175.2, 169.9, 168.7, 147.4, 147.1, 143.2, 134.1, 131.0 (2), 129.3 (2), 128.3, 127.9, 127.8, 127.4, 127.3 (2), 123.5 (2), 120.4, 120.0, 112.1, 60.7, 59.9, 54.6, 53.5, 52.7, 31.2; IR (neat) 2954, 1732, 1663, 1521, 1345, 1265, 1241, 1210, 1172 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 528.1771, found 528.1764. The relative configuration was assigned by analogy with compound **46**.

*cis*-**53***trans*-**53**

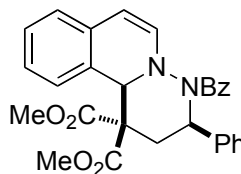
Dimethyl 1-benzoyl-2-vinyl- 2,3-dihydro-1 *H*-pyridazino[1,6-*a*]quinoline-4,4(4*aH*)-dicarboxylate (53). 54 mg (31%) was obtained from the quinolinium ylide **39** and the cyclopropane **44** in a *cis/trans* ratio of 2.6:1 (determined by ^1H NMR). Diastereoisomers were separated by chromatography on silica gel for characterization (20% EtOAc/hexane). *cis*-**53**: White solids: mp 64-66 °C; R_f 0.15 (20% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.61-7.57 (m, 2H), 7.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.29-7.10 (m, 3H), 6.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 6.75 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.30-6.28 (m, 1H), 6.11-6.02 (m, 1H), 5.44-5.33 (m, 3H), 5.26 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.75 (qn, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (s, 3H) 2.60-2.46 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) d 173.6, 170.1, 169.1, 144.1, 137.1, 134.7, 130.5, 129.4, 127.8 (2), 127.5, 127.2, 127.0 (2), 120.3, 120.1, 118.1, 111.9, 60.1, 59.9, 54.4, 53.3, 52.4, 32.1, 29.7; IR (neat) 2952, 1731, 1658, 1263, 1240, 1210, 1177 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 433.1764, found 433.1775. The relative configuration was assigned by analogy with compound **46**.

trans-**53**: Colorless oil; R_f 0.21 (20% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.59-7.55 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 3H), 6.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H), 6.50-6.27 (m, 1H), 5.84 (dd, $J = 10.0, 5.6$ Hz, 1H), 5.37 (dt, $J = 17.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.26 (dt, $J = 10.2, 1.2$ Hz, 1H), 4.84-4.75 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.52 (dd, $J = 14.0, 3.6$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J = 13.8, 10.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) d 173.8, 170.1 (2), 142.4, 136.4, 134.3, 131.2, 129.7, 127.8 (2), 127.6 (2), 127.0, 126.5, 122.9, 121.6, 120.1, 115.9, 110.6, 59.9, 56.3, 54.4, 52.7, 52.1, 33.2; IR (neat) 2952, 1726, 1666, 1290, 1251, 1211 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 433.1764, found 433.1775. The relative configuration was assigned by analogy with compound **46**.



54

Dimethyl 1-benzoyl-2,3-dihydro-1H-pyridazino[1,6-a]quinoline-4,4(4aH)-dicarboxylate (54). Obtained from the quinolinium ylide **39** and the cyclopropane **45** as a colorless oil (52 mg, 32%); R_f 0.28 (40% EtOAc/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) d 7.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.18 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.77 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.92 (dd, $J = 10.0, 5.6$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 13.5, 3.3$ Hz, 1H), 3.85 (td, $J = 12.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.44 (d(br), $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.12 (td, $J = 12.9, 5.1$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 172.5, 170.4, 169.9, 142.7, 133.7, 131.0, 129.8, 127.9, 127.6, 127.1, 126.9, 123.0, 122.0, 120.4, 110.8, 60.7, 54.2, 53.0, 52.2, 34.9, 30.0 (2); IR (neat) 2952, 1725, 1653, 1436, 1256, 1216, 1052, 1000, 916, 727 cm^{-1} ; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 407.1607, found 407.1607.



56

Dimethyl (3R*,11bR*)-4-benzoyl-3-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyridazino[6,1-a]isoquinoline-1,1(11bH)-dicarboxylate (56). 41 mg (21%) was obtained from the isoquinolinium ylide **55** and the cyclopropane **11** as in a *cis/trans* ratio >20:1 (determined by ^1H NMR). Colorless oil: R_f 0.23 (100% CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.66-7.63 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.42-7.29 (m, 6H), 7.09 (td, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 6.97-6.89 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J = 13.6, 4.8$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.24 (q, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.86 (dd, $J = 14.8, 4.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) d 172.8, 170.6,

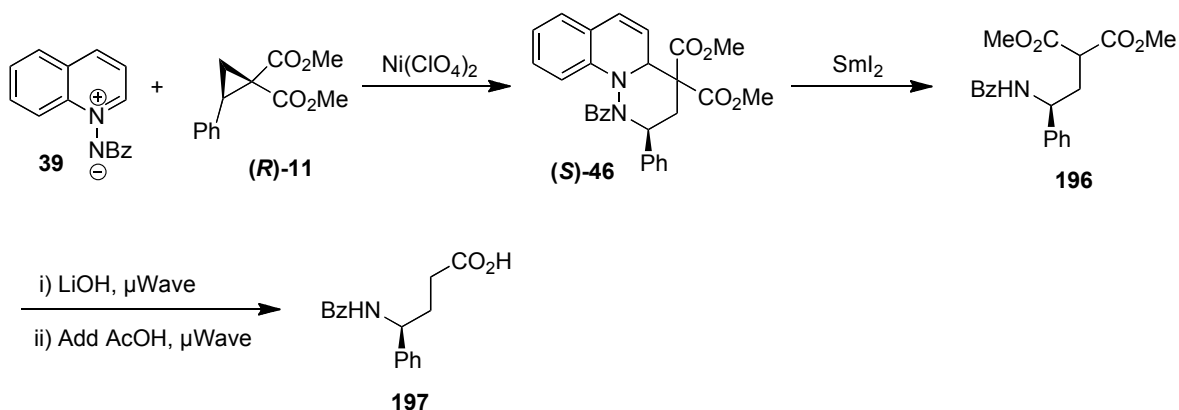
169.2, 140.8, 137.1, 134.6, 131.3, 130.5, 128.7 (2), 128.5, 128.1 (2), 127.9 (2), 127.8, 127.7 (2), 126.7 (2), 125.2, 124.1, 102.1, 62.3, 61.8, 55.7, 53.4, 52.3, 35.5; IR (neat) 3030, 2952, 1729, 1662, 1349, 1267, 1241, 1221, 1176 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 483.1920, found 483.1911. The relative configuration was assigned by analogy with compound **46**.

Determination of the absolute stereochemistry of (*S*)-**46**¹⁵

The absolute stereochemistry of (*S*)-**46** was determined by comparing the chiral SFC chromatogram of the acid **197** synthesized from (*S*)-**46** with the chromatogram of the acid **197** synthesized from D-(–)-phenylglycine.

Synthesis of (4*S*)-4-(benzoylamino)-4-phenylbutanoic acid (**197**) from (*S*)-**46**:

The procedure for the preparation of the acid **197** consists of a two-step sequence, where the first step is the cleavage of the N-N bond, which produced the malonate **196**, and the second step is a saponification-decarboxylation reaction.



Step one : cleavage of the N-N bond

¹⁵ These reactions were performed with Lucie E. Zimmer from Charette's group.

Dimethyl [(2S)-2-(benzoylamino)-2-phenylethyl]malonate (196):

At room temperature, 1.0 g of zinc dust (< 10 μm) (1.0 g, 15 mmol) was added to a solution of (*S*)-**46** (500 mg, 1.0 mmol) dissolved in glacial acetic acid (20 mL). After 20 h of stirring, the reaction mixture was filtered through a celite pad. The filtrate was diluted with ethyl acetate. The solution was washed with water, with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and then with a saturated aqueous solution of NaCl . The organic layer was dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The product was purified by flash chromatography (eluent: 30% EtOAc/hexanes) to afford 200 mg (54%) of a white solid. mp 139 $^\circ\text{C}$; R_f 0.34 (40% EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D^{20} +7.5^\circ$ (c 0.84, acetone); ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): 8.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.51-7.20 (m, 8H), 5.08 (dt, $J = 8.9, 5.5$ Hz) 3.63 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.57 (dd, $J = 8.7, 6.3$ Hz, 1H), 2.48-2.24 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO d_6): 169.3, 169.0, 166.0, 143.0 134.3 131.3, 128.5, 128.3, 127.4, 127.1, 126.5, 52.5, 52.5, 51.1, 48.9, 34.9; IR (cm^{-1}): 3352, 3032, 2951, 1731, 16490, 1526, 1251, 1159, 701; HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 356.1492. Found 356.1483.

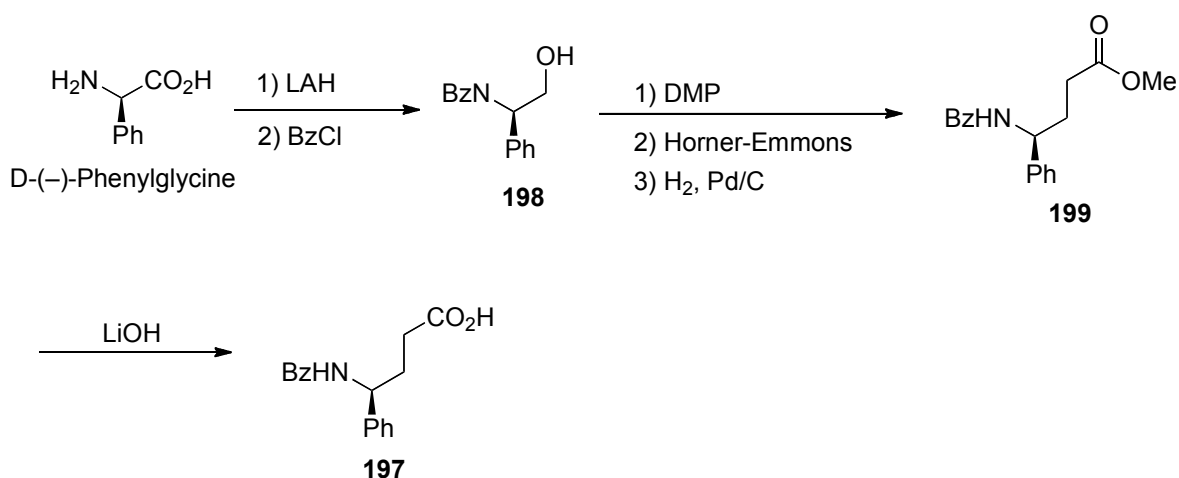
*Step two: saponification-decarboxylation***(4S)- 4-(benzoylamino)-4-phenylbutanoic acid (197):**

In a 5 mL microwave flask was added **196** (200 mg, 0.56 mmol), *i*PrOH (1.0 mL) and 1.0 N aqueous LiOH (1.13 mL, 1.13 mmol). Reaction was heated in the microwave apparatus at 120 $^\circ\text{C}$ for 5 min. AcOH (1.0 mL) was then added at room temperature and the reaction mixture was heated in the microwave apparatus at 160 $^\circ\text{C}$ for 5 min. The cooled solution was then diluted with water and diethylether then washed twice with diethylether. Aqueous layer was extracted three times with 2 N aqueous NaOH then the combined aqueous layers were acidified with a solution of HCl 50% in water and extracted three times with diethylether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The crude beige solid was purified by triturating in dichloromethane to yield 158 mg (79%) of a white solid. mp 150 $^\circ\text{C}$; R_f 0.21 (50% EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D^{20} +15.8$ (c 0.30, acetone); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 12.11 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.55-7.22 (m, 8H), 5.04 (td, $J = 8.8, 5.9$

Hz, 1H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 Hz, DMSO d_6): 174.1, 166.0, 143.7, 135.5, 131.1, 127.4, 126.8, 126.5, 52.6, 31.2, 31.0; IR (cm^{-1}): 3287, 3061, 3029, 2935, 1706, 1633, 1602, 1576, 1531, 1489, 1447, 1405, 1291, 1208, 1075, 1027, 696; HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 284.1281. Found 284.1283. The ee (92%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OJ-H, 10% iPrOH/ CO_2 , 5.0 mL/min, 150 bar, (*R*)-**197** t_r = 2.69 min, (*S*)-**197** t_r = 3.86 min [major product]).

Synthesis of (*S*)- 4-(benzoylamino)-4-phenylbutanoic acid (**15**) from D-(–)-phenylglycine:

The procedure for the preparation of the acid **197** consists of a six-step sequence, which is represented in the next scheme.



Step one-two : LAH reduction- benzylation of the amine

***N*-[(1*R*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]benzamide (**198**):**

The alcohol **198** was synthesized as described in the literature¹⁶ from D-(–)-phenylglycine. mp 148 °C, lit: 178-180 °C¹⁶; R_f 0.18 (50% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.83 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.56-7.33 (m, 8H), 6.94 (d, J = 5.4, 1H), 5.28 (dd, J = 11.0, 4.8

¹⁶ Denis, J.-N.; Correa, A.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6939.

Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 2.79 (br, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 167.7, 138.8, 133.9, 131.7, 128.8, 128.5, 127.8, 126.9, 126.6, 66.5, 56.1; IR (cm^{-1}): 3335, 1628, 1524, 1490, 1305, 1292, 1034, 1024, 698.

Step two-three-four : DMP oxidation- Horner-Emmons olefination

Methyl (4S)-4-(benzoylamino)-4-phenylbutanoate (199):

To **198** (664 mg, 2.75 mmol) in dichloromethane (40 mL) was added Dess-Martin periodinane¹⁷ (1.75 g, 4.13 mmol). The reaction mixture was stirred 4 h at room temperature. Then the crude mixture was filtered through a silica gel pad and concentrated under reduced pressure.

To trimethylphosphonoacetate (668 μL , 4.13 mmol) in THF (20 mL) at 0°C (ice-water bath) was added NaH (60% in oil) (165 mg, 4.13 mmol) over 5 min. The white mixture was stirred for 30 min. In another flask, the aldehyde was taken up in THF (10 mL) and added via cannula to the phosphonium ylide mixture and the reaction was stirred at room temperature for 4 h. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl . The mixture was extracted with diethyl ether. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and a saturated aqueous solution of NaCl . The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (20% EtOAc/hexanes) to give 282 mg of a white solid. ^1H NMR showed the presence of the undesired product **200** (see below) in a 3:1 ratio where the desired product is the major constituent.

The white solid was dissolved in MeOH (10 mL) and Pd/C (10% w/w) (270 mg) was added to the reaction mixture. Reaction mixture was put under vacuum (water trap) alternate with H_2 three times and was then stirred for 1 h. The reaction mixture was filtered through a silica gel pad and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (30% EtOAc/hexanes) to give 157 mg (19% yield over

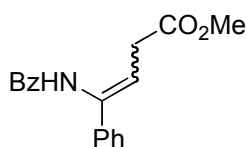
¹⁷ Boeckman, R. K. Jr.; Shao, P.; Mullins, J. J. *Org. Synth., Coll. Vol.* **2004**, *10*, 696; *Org. Synth.* **2000**, *77*, 141.

three steps) of a white solid. mp 117 °C; R_f 0.48 (50% EtOAc/hexanes); $[\alpha]_D^{20} +6.03^\circ$ (c 0.70, acetone), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.81-7.79 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.36-7.23 (m, 6H), 5.19 (dd, $J = 14.3, 8.0$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.43-2.38 (m, 2H), 2.27-2.17 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 173.8, 166.7, 141.4, 133.8, 131.0, 128.2, 128.0, 127.0, 126.8, 126.1, 53.2, 51.4, 30.7, 30.4; IR (cm^{-1}): 3311, 3061, 2950, 2342, 1736, 1635, 1602, 1579, 1532, 1490 1438, 1293, 1168, 1075, 1028, 765, 700; HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 298.1438. Found 284.1430.

Step six : saponification

(4S)- 4-(benzoylamino)-4-phenylbutanoïc acid (197):

17 (142 mg, 0.477 mmol) was dissolved in a 1:1 mixture of THF and aqueous NaOH 2N (40 mL). The solution was stirred 16 h. The solution was then washed with diethylether. The aqueous layer was acidified with HCl conc. until pH = 1 and extracted with dichloromethane. The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure to yield 135 mg (quant.). $[\alpha]_D^{20} +7.58$ (c 1.28, acetone). The ee (65%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OJ-H, 10% iPrOH/ CO_2 , 5.0 mL/min, 147 bar, (*R*)-**197** $t_r = 2.62$ min, (*S*)-**197** $t_r = 3.75$ min [major product]).

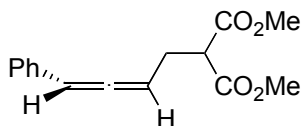


Methyl 4-(benzoylamino)-4-phenylbut-3-enoate (200):

Light orange solid: mp 125-129 °C; R_f 0.52 (50% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.34 (br, 1H), 7.96 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.61-7.34 (m, 8H), 5.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.30 (d, $J = 7.1$, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 172.63, 165.2, 137.7, 137.1, 133.6, 132.0, 128.7, 128.4, 127.3, 125.9, 114.7, 52.1, 33.6; IR (cm^{-1}): 3280, 3058, 2950, 1735, 1644, 1601, 1579, 1509, 1480, 1446, 1436, 1322, 1278, 1196, 1168, 1075, 1027, 949, 757, 710, 693; HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 296.1281. Found 296.1278.

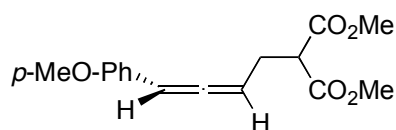
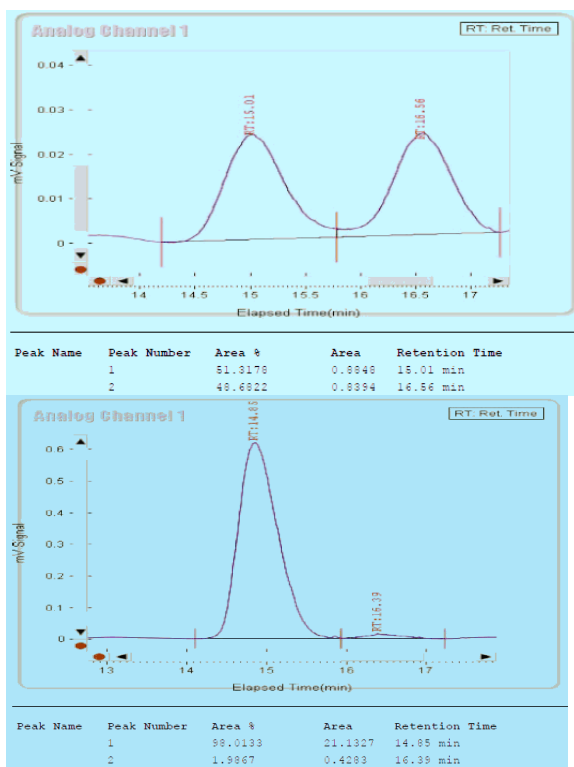
General procedure for the synthesis of allenes:

In a dry 25 mL flask under argon was added CuCN (41 mg, 0.45 mmol) and dry Et₂O (10 mL). The suspension was then placed at -78 °C and the grignard (0.91 mmol) was added dropwise. The solution was then let stirred at room temperature for 30 min. The 2-propargyl-1,1-cyclopropanediester dissolved in 2 mL of dry Et₂O was added slowly. The reaction was stirred overnight and become black after 1 hour of reaction. NH₄Cl (aq.) was then added into the reaction mixture and the product was extracted with Et₂O (3 x 20 mL). The combined organic layers were then washed once with brine, dry over MgSO₄, filtrated and concentrated yield the crude product.

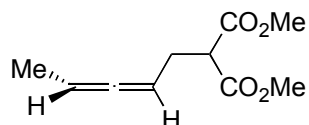


(S)-Dimethyl 2-(4-phenylbuta-2,3-dienyl)malonate ((S)-63): The general procedure was followed using **62** and phenylmagnesium bromide. Purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to yield 91 mg (92% yield) of a colorless oil (purity of 95%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.15 (m, 5H), 6.18 (td, *J* = 3.2, 6.4 Hz, 1H), 5.60 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.57 (dd, *J* = 6.9, 7.9 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.82-2.64 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 204.8 (1), 169.0 (1), 169.0 (1), 133.7 (1), 128.2 (2), 126.8 (1), 126.5 (2), 96.2 (1), 91.4 (1), 52.3 (1), 52.2 (1), 50.5 (1), 27.4 (1); IR (neat) 3029, 2997, 2953, 2947, 1730, 1435, 1334, 1278, 1231, 1204, 1027, 921, 730, 693 cm⁻¹; The spectral data were consistent with that previously reported¹⁸; The ee (96%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OB-K, 5% i-PrOH/CO₂, 1.0 mL/min, 180 bar, rt: (major)-**63** *t*_r = 14.8 min, (minor)-**63** *t*_r = 16.4 min).

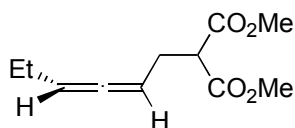
¹⁸ Ogasawara, M.; Ikeda, H.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1042.



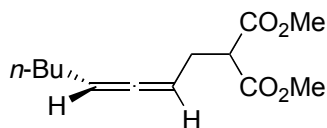
Dimethyl 2-(4-(4-methoxyphenyl)buta-2,3-dienyl)malonate (64). The general procedure was followed using **62** and (4-methoxyphenyl)magnesium bromide. Purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to yield 97 mg (79% yield) of a yellow oil (purity of 95%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.14 (dt, $J = 3.2, 6.4$ Hz, 1H), 5.57 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.59-3.54 (m, 4H), 2.79-2.61 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 204.2 (1), 169.0 (1), 168.8 (1), 158.5 (1), 127.6 (2), 126.0 (1), 113.7 (2), 95.7 (1), 91.3 (1), 55.0 (1), 52.3 (1), 52.1 (1), 50.5 (1), 27.6 (1); IR (neat) 3007, 2997, 2954, 2923, 2830, 1749, 1735, 1511, 1437, 1338, 1246, 1173, 1033, 911, 835, 735cm^{-1} ; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 291.1227, found 291.1239.



Dimethyl 2-(penta-2,3-dienyl)malonate (65). The general procedure was followed using **62** and methylmagnesium bromide. Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to yield 70 mg (86% yield) of a colorless oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.13-5.01 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.58-2.51 (m, 2H), 1.59 (dd, $J = 3.4, 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 204.7 (1), 169.3 (2), 87.6 (1), 86.8 (1), 52.4 (1), 51.1 (1), 27.7 (1), 14.2 (1); IR (neat) 2986, 2954, 2849, 1736, 1436, 1341, 1263, 1233, 1154, 1033 cm^{-1} ; The spectral data were consistent with that previously reported.¹⁹; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 199.10965, found 199.0956.



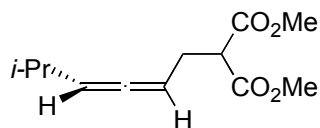
Dimethyl 2-(hexa-2,3-dienyl)malonate (66). The general procedure was followed using **62** and ethylmagnesium bromide. Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to yield 68 mg (78% yield) of a colorless oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.20-5.08 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.48 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.58-2.51 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 203.5 (1), 169.3 (2), 94.6 (1), 88.0 (1), 52.5 (1), 51.1 (1), 27.9 (1), 21.7 (1), 13.1 (1); IR (neat) 2955, 2928, 2870, 2845, 1735, 1436, 1340, 1263, 1231, 1153, 1032 cm^{-1} ; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 235.0941, found 235.0930.



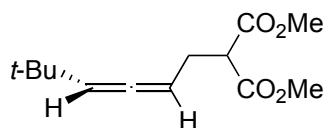
Dimethyl 2-(octa-2,3-dienyl)malonate (67). The general procedure was followed using **62** and butyllithium. Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to yield 78 mg (79% yield) of a colorless oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.13-5.04 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.48 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.59-2.50 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.37-1.27 (m, 4H), 0.87 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 203.9 (1), 169.3 (2), 92.9 (1), 87.2 (1), 52.4 (2), 51.1 (1), 31.1 (1), 28.4 (1), 27.9 (1), 22.0 (1), 13.8 (1); IR

¹⁹ Djahanbini, D.; Cazes, B.; Goré, J. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 3441.

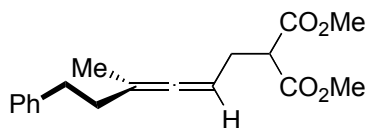
(neat) 2954, 2928, 2854, 1749, 1735, 1436, 1339, 1263, 1231, 1153, 1032 cm^{-1} ;
 HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 241.1434, found 241.1440.



Dimethyl 2-(5-methylhexa-2,3-dienyl)malonate (68). The general procedure was followed using **62** and isopropylmagnesium chloride. Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to yield 76 mg (82% yield) of a colorless oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.15-5.11 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.47 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.55 (td, $J = 4.7, 7.5$ Hz 2H), 2.27-2.17 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 202.3 (1), 169.3 (2), 100.3 (1), 88.5 (1), 52.4 (1), 51.2 (1), 28.0 (2), 22.2 (2); IR (neat) 2956, 2867, 1752, 1737, 1436, 1340, 1261, 1231, 1153, 1033 cm^{-1} ; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 227.1278, found 227.1269.

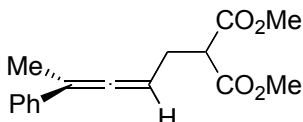


Dimethyl 2-(5,5-dimethylhexa-2,3-dienyl)malonate (69). The general procedure was followed using **62** and *tert*-butyllithium. Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to yield 88 mg (89% yield) of a colorless oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.16-5.10 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.45 (dd, $J = 7.4, 7.5$ Hz, 1H), 2.55 (ddd, $J = 3.5, 5.9, 7.5$ Hz, 2H), 0.97 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 201.1 (1), 169.3 (2), 104.7 (1), 89.1 (1), 52.4 (2), 51.1 (1), 31.6 (1), 29.8 (3), 28.1 (1); IR (neat) 2955, 2928, 2849, 1754, 1738, 1436, 1340, 1264, 1232, 1154, 1033 cm^{-1} ; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 241.1434, found 241.1424.

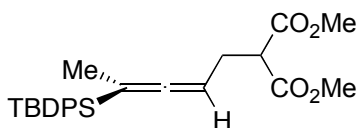


Dimethyl 2-(4-methyl-6-phenylhexa-2,3-dienyl)malonate (70). The general procedure was followed using **27** and methylmagnesium bromide. Purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to yield 104 mg (84% yield) of a colorless oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.20 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 2H), 5.06 (oct, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.71

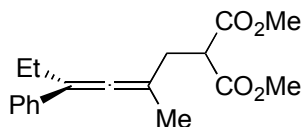
(s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.37 (dd, $J = 7.5, 7.6$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J = 7.9$ Hz 2H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.22-2.16 (m, 2H), 1.66 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 201.4 (1), 169.3 (2), 141.9 (1), 128.2 (2), 128.1 (2), 125.7 (1), 101.3 (1), 87.4 (1), 52.4 (1), 51.0 (1), 35.4 (1), 33.7 (1), 28.2 (1), 19.1 (1); IR (neat) 2952, 2918, 2849, 1753, 1736, 1436, 1339, 1267, 1233, 1153, 1032 cm^{-1} ; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 303.1591, found 303.1583.



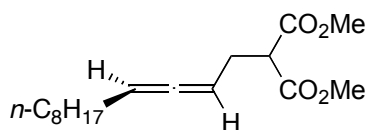
Dimethyl 2-(4-phenylpenta-2,3-dienyl)malonate (71). The general procedure was followed using **26** and methylmagnesium bromide. Purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to yield 82 mg (73% yield) of a colorless oil (purity of 90%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.13 (m, 5H), 7.19-7.10 (m, 2H), 5.48 (oct, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.56-3.51 (m, 4H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.04 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 203.4 (1), 169.3 (1), 169.1 (1), 131.6 (1), 131.6 (2), 126.7 (1), 125.7 (2), 102.8 (1), 89.7 (1), 52.4 (1), 52.3 (2), 50.8 (1), 28.0 (1), 17.0 (1); IR (neat) 2953, 2844, 1752, 1736, 1436, 1338, 1269, 1234, 1154, 630 cm^{-1} ; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 275.1278, found 275.1272.



Dimethyl 2-(4-(tert-butyldiphenylsilyl)penta-2,3-dienyl)malonate (72). The general procedure was followed using **25** and methylmagnesium bromide. Purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to yield 111 mg (62% yield) of a colorless oil (purity of 95%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.58 (m, 4H), 7.40-7.30 (m, 6H), 4.79 (dt, $J = 2.8, 6.7$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.40 (dd, $J = 7.6, 7.7$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 6.9, 7.5$ Hz, 2H), 1.60 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H), 1.07 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 208.9 (1), 169.1 (2), 135.9 (4), 133.5 (2), 128.9 (2), 127.2 (4), 87.9 (1), 80.9 (1), 52.2 (2), 51.4 (1), 27.6 (4), 18.7 (1), 18.4 (1); IR (neat) 2953, 2928, 2856, 1940, 1752, 1738, 1428, 1335, 1267, 1233, 1152, 1106, 912, 739, 702 cm^{-1} ; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 454.2408, found 454.2422.

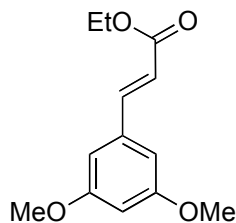


Dimethyl 2-(2-methyl-4-phenylhexa-2,3-dienyl)malonate (73). The general procedure was followed using **189** and ethylmagnesium bromide. Purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to yield 96 mg (77% yield) of a colorless oil (purity of 95%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.13 (m, 5H), 3.67 (s, 3H), 3.53 (dd, $J = 6.5, 8.3$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.73 (q, $J = 8.3$, 1H), 2.63 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.38 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.05 (t, $J = 7.3$, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 199.9 (1), 169.6 (1), 169.3 (1), 136.6 (1), 128.0 (2), 126.4 (1), 125.9 (2), 109.5 (1), 101.4 (1), 52.4 (1), 52.2 (1), 50.1 (1), 32.9 (1), 23.1 (1), 19.4 (1), 12.5 (1); IR (neat) 2956, 2934, 1752, 1736, 1436, 1333, 1267, 1237, 1150, 695 cm^{-1} ; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 303.1591, found 303.1591.

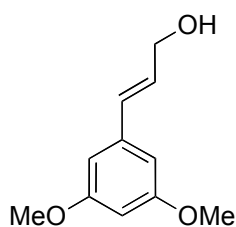


(R)-dimethyl 2-(dodeca-2,3-dienyl)malonate (74). The general procedure for the cyclopropanation was followed using **(S)-62** as the activated cyclopropane and octylmagnesium bromide. Purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to yield 100 mg (82% yield) of a colorless oil; $\alpha_{\text{D}}^{20} = -60.4$ (1.02 in hexanes). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.15-5.05 (m, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.53 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 2.59-2.52 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.39-1.24 (m, 12H), 0.85 (t, $J = 6.7$, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 203.8 (1), 169.4 (2), 93.2 (1), 87.4 (1), 52.6 (2), 51.2 (1), 31.8 (1), 29.3 (1), 29.2 (1), 29.0 (1), 28.7 (1), 27.9 (1), 22.5 (1), 14.0 (1); IR (neat) 3032, 2992, 2953, 2928, 2850, 1749, 1732, 1436, 1336, 1275, 1251, 1232, 1153, 1039, 695, 630 cm^{-1} ; The spectral data were consistent with that previously reported.²⁰

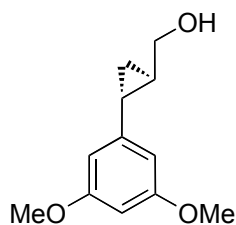
²⁰ Ogasawara, M.; Nagano, T.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5764.



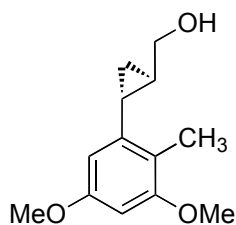
Ethyl (2*E*)-3-(3,5-dimethoxyphenyl)acrylate (92). Synthesised according to previously reported conditions.²¹



(2*E*)-3-(3,5-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-ol (93). Synthesised according to previously reported conditions.²¹

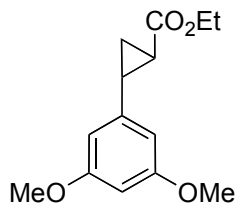


[(1*R*,2*R*)-2-(3,5-dimethoxyphenyl)cyclopropyl]methanol (94). Synthesised according to previously reported conditions.²¹

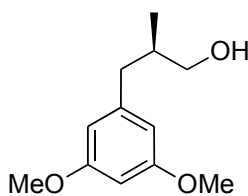


[(1*R*,2*R*)-2-(3,5-dimethoxy-2-methylphenyl)cyclopropyl]methanol (95). Synthesised according to previously reported conditions.²¹

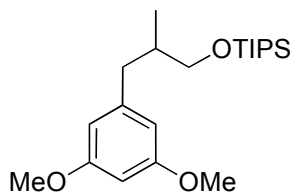
²¹ Goudreau, S. R. *Mémoire de Maîtrise*, Université de Montréal, 2006.



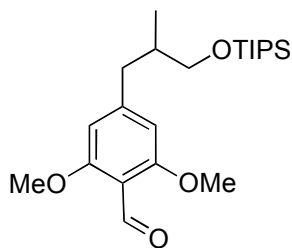
Ethyl 2-(3,5-dimethoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate (96). Synthesised according to previously reported conditions.²¹



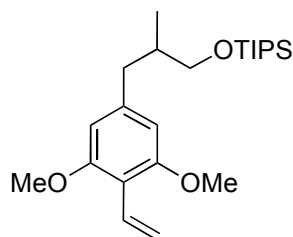
(2R)-3-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-methylpropan-1-ol (97). Synthesised according to previously reported conditions.²¹



{[3-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-methylpropyl]oxy}(triisopropyl)silane (98). Synthesised according to previously reported conditions.²¹

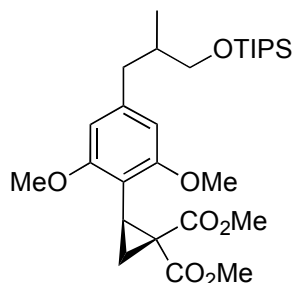


2,6-dimethoxy-4-{2-methyl-3-[(triisopropylsilyl)oxy]propyl}benzaldehyde (99). Synthesised according to previously reported conditions.²¹



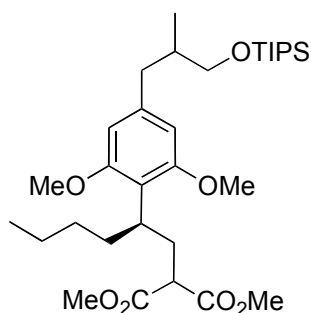
{[3-(3,5-dimethoxy-4-vinylphenyl)-2-methylpropyl]oxy}(triisopropyl)silane (100).

Synthesised according to previously reported conditions.²¹



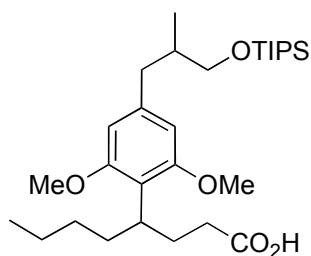
Dimethyl (2*S*)-2-(2,6-dimethoxy-4-{2-methyl-3-[(triisopropylsilyl)oxy]propyl}phenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (101).

Synthesised according to previously reported conditions.²¹



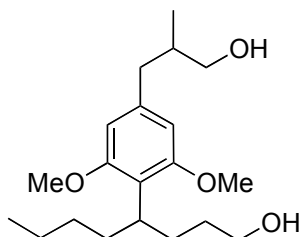
Dimethyl [(2*R*)-2-(2,6-dimethoxy-4-{2-methyl-3-[(triisopropylsilyl)oxy]propyl}phenyl)hexyl]malonate (102).

Synthesised according to previously reported conditions.²¹

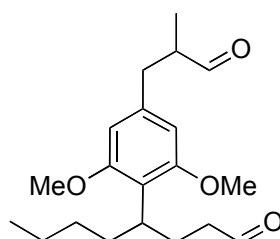


4-{4-[3-hydroxy-2-methylpropyl]-2,6-dimethoxyphenyl}octanoic acid (103).

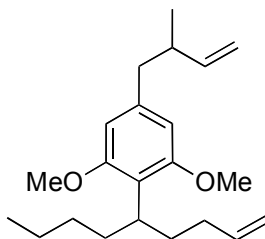
Synthesised according to previously reported conditions.²¹



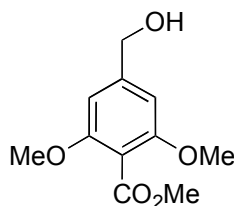
4-{4-[3-hydroxy-2-methylpropyl]-2,6-dimethoxyphenyl}octan-1-ol (104). Synthesised according to previously reported conditions.²¹



4-{2,6-dimethoxy-4-[2-methyl-3-oxopropyl]phenyl}octanal (105). In a 50 mL flask was added the diol **104** (240 mg, 0.709 mmol), DMSO (10 mL), and IBX (437 mg, 1.56 mmol). The reaction mixture was stirred for 16 h at rt. Water and Et₂O were added and the mixture was extracted three times with Et₂O. The combined organic layers were washed two times with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude oil was purified by chromatography on silica gel (20% EtOAc/hexane) to yield 175 mg (75%) of a colorless oil. *R_f* 0.26 (20% EtOAc/hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.73 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 9.62 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.33-3.24 (m, 1H), 3.04 (dd, *J* = 13.7, 6.2 Hz, 1H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.56 (dd, *J* = 13.7, 8.1 Hz, 1H), 2.30-2.09 (m, 3H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.33-1.14 (m, 3H), 1.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.09-1.00 (m, 1H), 0.83 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 204.4, 203.7, 159.1 (2), 138.1, 117.9, 104.9 (2), 55.6 (2), 47.9, 42.8, 37.2, 34.6, 33.2, 30.4, 26.0, 22.7, 14.0, 13.4; IR (neat) 2929, 2856, 2714, 1721, 1607, 1580, 1453, 1421, 1127, 1102 cm⁻¹.

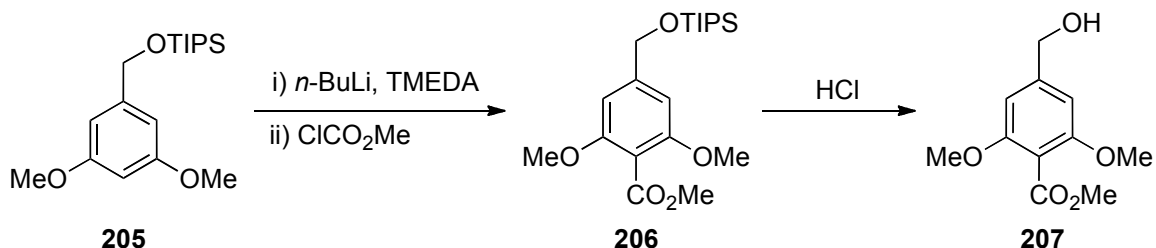


2-[1-butylpent-4-enyl]-1,3-dimethoxy-5-[2-methylbut-3-enyl]benzene (106). In a dry 50 mL flask under argon was added MePPh₃Br (545 mg, 1.52 mmol) and THF (10 mL). The mixture was cooled at -78 °C then *n*-BuLi 2.55 M in hexane (596 μ L, 1.52 mmol) was added slowly. The yellow mixture was then heated with a rt water bath and stirred 30 min at rt. In a dry 10 mL flask under argon was added the dialdehyde **105** (170 mg, 0.508 mmol) and THF (5.0 mL). This solution was added via canula in the other flask at rt and the reaction mixture was stirred for 1 h. A solution of NH₄Cl saturated was then added and the mixture was extracted 3 times with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude oil contaminated with triphenylphosphine oxide was purified by chromatography on silica gel (10% CH₂Cl₂/hexane) to yield 148 mg (88%) of a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.33 (s, 2H), 5.88-5.76 (m, 2H), 5.01-4.84 (m, 4H), 3.76 (s, 6H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 2H), 1.97-1.74 (m, 4H), 1.70-1.75 (m, 3H), 1.34-0.98 (m, 6H), 0.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 144.2, 140.0, 139.4, 118.9, 113.4 (2), 112.5 (2), 105.8, 43.6, 39.1, 34.7, 33.4, 33.1, 32.7, 30.5, 22.9, 19.3, 14.1.

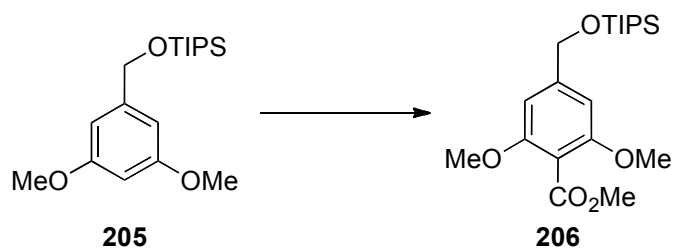


Methyl 4-(hydroxymethyl)-2,6-dimethoxybenzoate (207).

The cyclopropylmethanol **207** was synthesized according to a 2 steps sequence.

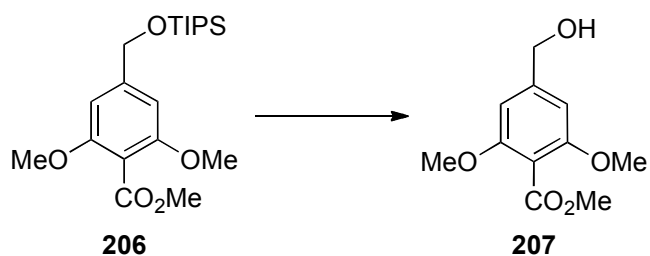


First step: formation of ester **206**:



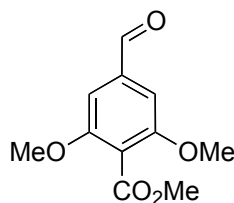
In a dry 500 mL flask under argon were added Et₂O (200 mL), TMEDA (6.36 mL, 42.4 mmol), and a solution of *n*-BuLi 2.77 M (15.3 mL, 42.4 mmol). The solution was stirred for 5 min and the mixture was cooled with a cold-water bath. The silane **205** (12.5 g, 38.5 mmol) was added with a syringe (rinsed with Et₂O) and the reaction mixture was stirred for 1 h at rt. The mixture was cooled at -78 °C (dry ice/acetone bath) and methyl chloroformate (5.95 mL, 77.0 mmol) was added in one portion, which resulted in the formation of a suspension. The reaction mixture was allowed to reach rt and was then quenched with a solution of NH₄Cl saturated. Water was added and the mixture was extracted 2 times with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to yield white solids. The crude product was used as such in the next step.

Second step: deprotection of the alcohol to yield the alcohol **207**:



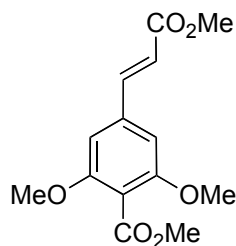
In a 1 L flask under argon were added the crude ester **206** (38.5 mmol), MeOH (270 mL), and a solution of HCl 10% (30 mL). The suspension was stirred at reflux for 1 h, which resulted in the dissolution of the white solids. Et₂O and a solution of NaHCO₃ saturated were added, and then the mixture was extracted 2 times with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (60% to 70% EtOAc/hexane) to yield 4.43 g (51% over 2 steps) of a white solid: mp 102-104 °C; R_f 0.22

(70% EtOAc/hexane); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.47 (s, 2H), 4.58 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 2.96 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 157.2 (2), 145.2, 111.3, 101.6 (2), 64.6, 55.8 (2), 52.3; **IR** (neat) 3418, 2946, 2843, 1713, 1610, 1585, 1457, 1416, 1325, 1267, 1230, 1124, 1087 cm^{-1} .

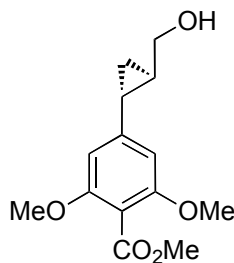


Methyl 4-formyl-2,6-dimethoxybenzoate (118). In a dry 500 mL flask under argon were added DMSO (3.05 mL, 42.7 mmol) and CH_2Cl_2 (100 mL). The solution was cooled at -78 $^\circ\text{C}$ (dry ice/acetone bath), oxalyl chloride (1.86 mL, 21.3 mmol) was slowly added, and the mixture was stirred for 1 min. The alcohol **207** (4.40 g, 19.4 mmol) and CH_2Cl_2 were added in a dry 50 mL flask under argon and this solution was added to the other flask via canula (rinsed with CH_2Cl_2). The reaction mixture was stirred for 5 min and then Et_3N (13.5 mL, 97.0 mmol) was added slowly. The mixture was stirred 1 h at -78 $^\circ\text{C}$ and then quenched with a solution of NH_4Cl saturated at -78 $^\circ\text{C}$. The mixture was allowed to reach rt and was extracted 3 times with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (40% to 50% EtOAc/hexane) to yield 4.10 g (94%) of a white solid: mp 107-108 $^\circ\text{C}$; R_f 0.43 (50% EtOAc/hexane); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.85 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 191.1, 165.6, 157.4 (2), 138.3, 117.9, 104.8 (2), 56.0 (2), 52.4; **IR** (neat) 3016, 2951, 2846, 2740, 1729, 1697, 1586, 1459, 1418, 1383, 1317, 1265, 1228, 1125, 1083 cm^{-1} . The spectral data were consistent with that previously reported.²²

²² Azzena, U.; Melloni, G.; Piroddi, A. M.; Azara, E.; Contini, S.; Fenude, E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3101-3106.

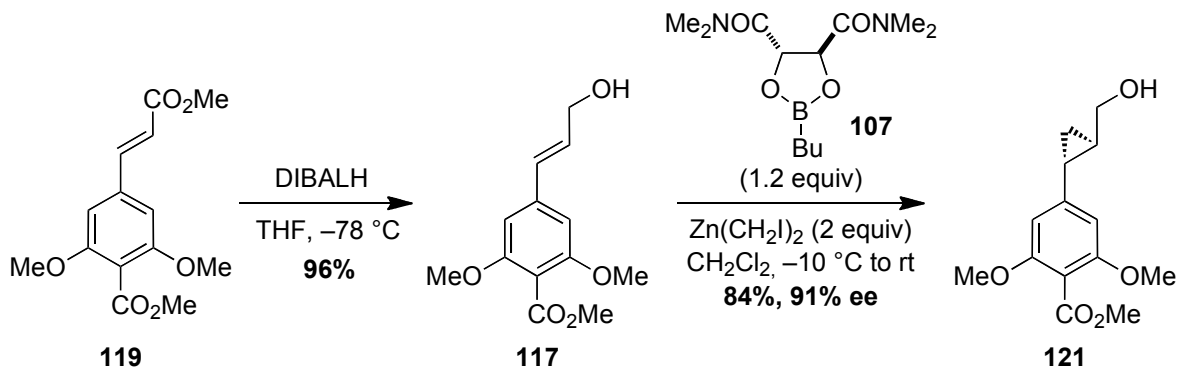


Methyl 2,6-dimethoxy-4-[(*E*)-3-methoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]benzoate (119). In a dry 250 mL flask under argon were added trimethyl phosphonoacetate (2.90 mL, 20.1 mmol) and THF (100 mL). The mixture was cooled at 0 °C (ice/water bath), NaH (482 mg, 20.1 mmol) was added in small portions, and the mixture was stirred for 5 min. In a dry 100 mL flask under argon were added the aldehyde **118** (3.75 g, 16.7 mmol) and THF (10 mL). This solution was added via canula in the other flask (rinsed with THF) and the reaction mixture was stirred for 3 h at rt. A solution of NH₄Cl saturated was added to quench the reaction and then water and Et₂O were added. The mixture was extracted 3 times with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (40% EtOAc/hexane) to yield 4.86 g (quant.) of a white solid: mp 131-132 °C; R_f 0.51 (50% EtOAc/hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.44 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 3.81 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.9, 166.3, 157.5 (2), 144.2, 137.2, 119.2, 114.5, 103.5 (2), 56.0 (2), 52.5, 51.8; IR (neat) 2950, 2843, 1716, 1577, 1414, 1270, 1237, 1171, 1126, 1088 cm⁻¹.

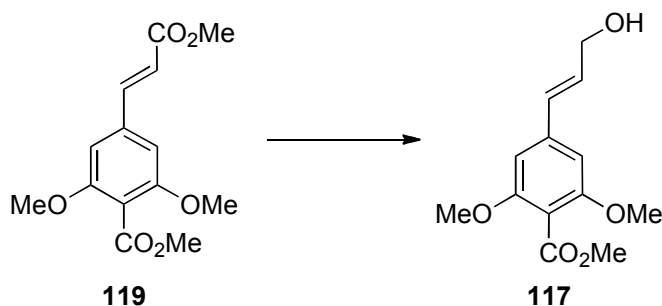


Methyl 4-[(1*R*,2*R*)-2-(hydroxymethyl)cyclopropyl]-2,6-dimethoxybenzoate (121).

The cyclopropylmethanol **121** was synthesized according to a 2 steps sequence.

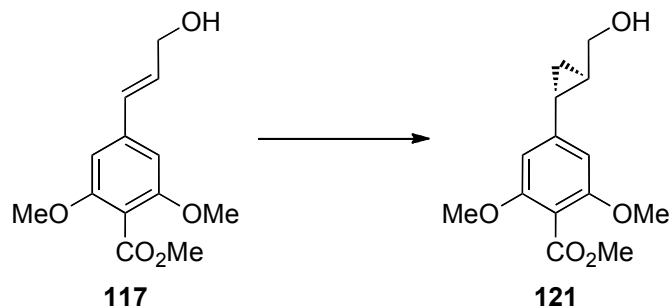


*First step: selective reduction of the α,β -unsaturated ester to yield the allyl alcohol **117**:*



In a dry 250 mL flask under argon was added the α,β -unsaturated ester **119** (4.68 g, 16.7 mmol) and THF (100 mL). The solution was cooled at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (dry ice/acetone bath). DIBAL-H (6.28 mL, 35.1 mmol) was added via canula in a dry 10 mL cylinder under argon and then added slowly via canula into the other flask. The temperature was monitored with a temperature probe so it never got higher than $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was stirred for 2 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, then it was allowed to reach rt and stirred for 1 h. The mixture was quenched with HCl 10% and stirred until two clear layers were obtained. These layers were extracted 2 times with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (60% to 70% EtOAc/hexane) to yield 4.05 g (96%) of a white solid.

*Second step: enantioselective cyclopropanation to yield the cyclopropylmethanol **121**:*



In a dry 500 mL flask under argon was added CH_2Cl_2 (100 mL) and 1,2-dimethoxyethane (3.31 mL, 31.8 mmol). The solution was cooled at $-10\text{ }^\circ\text{C}$ (ice/acetone bath) and Et_2Zn (3.26 mL, 31.8 mmol) was added. CH_2I_2 (5.12 mL, 63.6 mmol) was slowly added. In a dry 100 mL flask under argon was added the dioxaborolane **107** (5.13 g, 19.0 mmol) and CH_2Cl_2 (20 mL). This solution was added in the other flask via canula and the flask was rinsed with CH_2Cl_2 (5.0 mL). In another dry 100 mL flask under argon was added the allyl alcohol **117** (4.00 g, 15.9 mmol). This solution was added in the 500 mL flask via canula and the flask was rinsed with CH_2Cl_2 (5.0 mL). The reaction mixture was allowed to reach rt and was stirred for 19 h. The reaction was quenched with a solution of NH_4Cl saturated and HCl 10% was added. The mixture was stirred vigorously for 5 min to dissolve all solids and it was extracted 2 times with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (70% EtOAc/hexane) to yield 3.55 g (84%) of a white solid. The enantiomeric excess (91%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OD-H, 10% MeOH/ CO_2 , 3.0 mL/min, 150 bar, $40\text{ }^\circ\text{C}$: (major)-**121** $t_r = 15.1$ min, (minor)-**121** $t_r = 16.6$ min). mp $71\text{-}72\text{ }^\circ\text{C}$; R_f 0.29 (70% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} -52.6$ (c 1.69, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.25 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.61 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.88 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.49-1.41 (m, 1H), 0.95 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.0, 157.2 (2), 146.6, 110.3, 101.5 (2), 65.9, 55.8 (2), 52.2, 25.2, 21.8, 13.8; **IR** (neat) 3420, 3005, 2947, 1727, 1609, 1581, 1270, 1240, 1128, 1099 cm^{-1} .



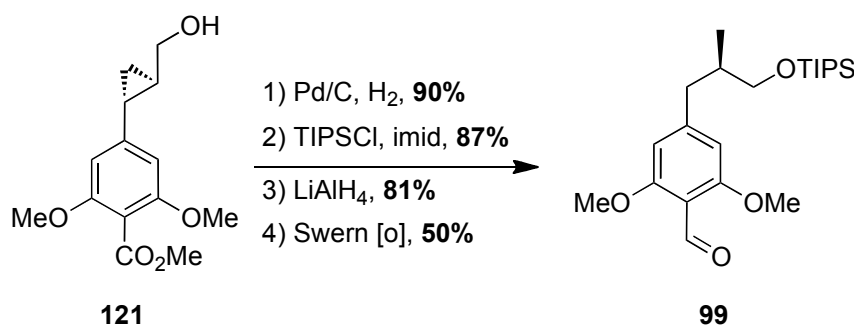
Peak Number	Area %	Area	Retention Time
1	95.4862	2.0388	15.08 min
2	4.5138	0.0964	16.64 min



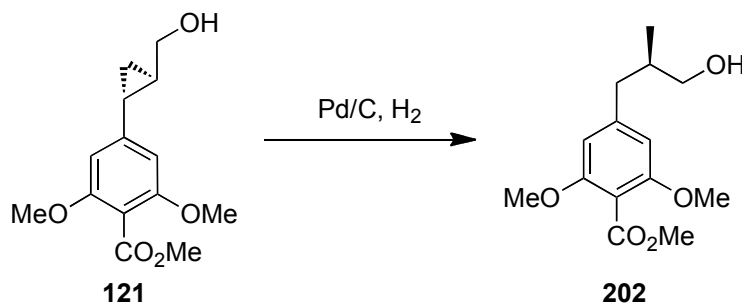
Peak Number	Area %	Area	Retention Time
1	49.6731	0.9249	15.6 min
2	50.3269	0.9371	17.09 min

Synthesis of the aldehyde **99** from the cyclopropane **121**:

The aldehyde **99** was synthesized according to a 4 steps sequence.

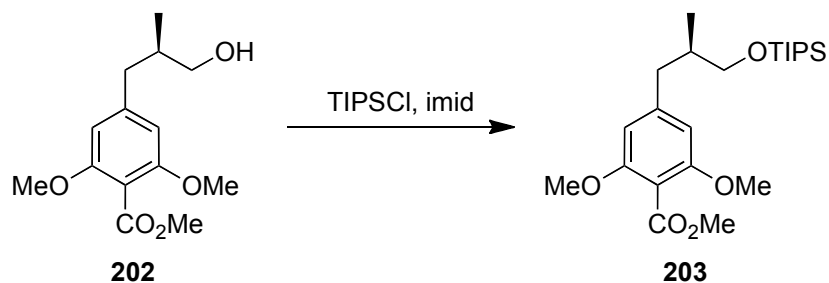


*First step: hydrogenolysis of the cyclopropane ring to yield the alcohol **202**:*



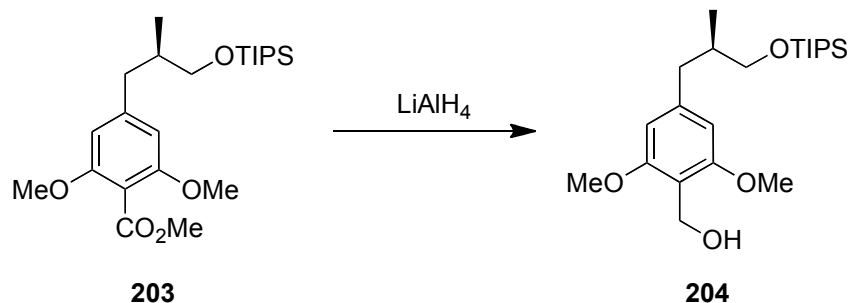
In a dry 250 mL flask under argon were added the cyclopropylmethanol **121** (3.45 g, 13.0 mmol), palladium on carbon 10% (863 mg, 2.5% wt/wt), and MeOH (65 mL). The flask was purged 3 times with H₂ alternated with vacuum (20 mmHg). The reaction mixture was stirred for 4.5 h and then it was filtered on celiteTM, eluted with CH₂Cl₂ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (60% EtOAc/hexane) to yield 3.15 g (90%) of a colorless oil.

Second step: protection of the alcohol to yield the silane 203:



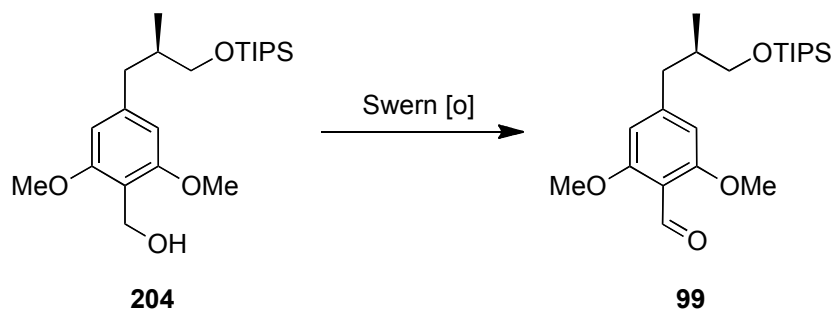
In a dry 250 mL flask under argon were added the alcohol **202** (3.09 g, 11.5 mmol), CH₂Cl₂ (60 mL), imidazole (940 mg, 13.8 mmol), and TIPSCl (2.45 g, 12.7 mmol). The reaction mixture was stirred at rt for 8 h then filtered on SiO₂, eluted with Et₂O, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (20% EtOAc/hexane) to yield 4.25 g (87%, quant. brsm) of a colorless oil.

Third step: reduction of the ester to yield the alcohol 204:

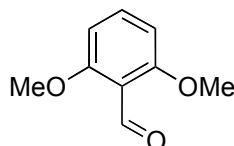


In a dry 250 mL flask under argon were added the ester **203** (3.87 g, 9.10 mmol) and Et₂O (75 mL). The mixture was cooled to 0 °C and LiAlH₄ (345 mg, 9.10 mmol) was added in small portions. The reaction mixture was allowed to reach rt and stirred for 4 h. The reaction was quenched with wet Na₂SO₄ and drops of a solution of HCl 10% were added. The mixture was stirred 30 min, filtered on MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (50% EtOAc/hexane) to yield 2.93 g (81%) of a colorless oil.

Third step: oxidation of the alcohol to yield the aldehyde 99:



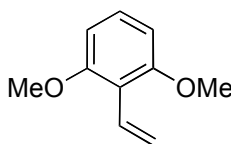
In a dry 250 mL flask under argon were added DMSO (1.23 g, 15.8 mmol) and CH_2Cl_2 (40 mL). The solution was cooled at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, oxalyl chloride (687 μL , 7.88 mmol) was slowly added and the solution was stirred for 1 min. In a dry 50 mL flask under argon were added the alcohol **204** (2.84 g, 7.16 mmol) and CH_2Cl_2 (40 mL). This solution was added to the other flask via canula and the resulting mixture was stirred for 5 min. Et_3N (4.99 mL, 35.8 mmol) was then slowly added and the mixture was stirred for 1 h. The reaction was quenched with a solution of NH_4Cl saturated and extracted 3 times with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure to yield 1.42 g (50%) of a colorless oil. The spectral data were consistent with that previously reported.²¹



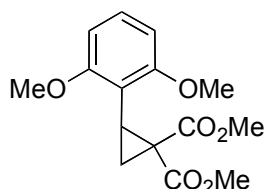
2,6-dimethoxy benzaldehyde (126). Synthesised according to a slightly modified previously reported conditions.²³ In a dry 2 L flask under argon were added Et_2O (800 mL), a solution of *n*-BuLi 2.32 M (73.0 mL, 169 mmol) and TMEDA (25.3 mL, 169 mmol). The solution was cooled at $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1,3-dimethoxybenzene (20.0 mL, 154 mmol) was added and the mixture was stirred 1 h at $0\text{ }^\circ\text{C}$ to produce a creamy mixture. DMF (120 mL, 1.54 mol) was added in one portion at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and the reaction mixture was stirred 16 h at rt. The mixture was cooled in a cold-water bath and the reaction was quenched with a solution of HCl 20%: production of exotherm and gas. The mixture was extracted 3 x Et_2O and the combined organic layers were washed with 3 x brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated

²³ Tani, F.; Matsu-ura, M.; Nakayama, S.; Ichimura, M.; Nakamura, N.; Naruta, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1133-1142.

under reduced pressure to yield wet yellow/white solids. The crude product was purified by recrystallisation from CH₂Cl₂/hexane to yield 21.7 g (85%) of white solids. The spectral data were consistent with that previously reported.²³



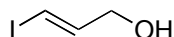
2,6-dimethoxystyrene (123). In a dry 3 L 3-necked flask under argon, mounted with an addition funnel, was added MePPh₃Br (51.4 g, 144 mmol) and THF (650 mL). A solution of *n*-BuLi 2.08 M in hexane (69.2 mL, 144 mmol) was added in a dry graduated cylinder under argon via canula and then transferred into the addition funnel via canula. The suspension in the 3 L flask was cooled at 0 °C and *n*-BuLi was added dropwise over 15 min. The yellow mixture was then stirred for another 15 min. In a dry 250 mL flask under argon was added the aldehyde **126** (21.7 g, 130 mmol) and THF (50 mL). This solution was added to the 3 L flask via canula and the 250 mL flask was rinsed with THF (20 mL). The reaction mixture was stirred 16 h at rt and then quenched with a solution of NH₄Cl saturated. The resulting mixture was extracted 3 times with Et₂O and the combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Hexane was then added to the resulting mixture and white solids (triphenylphosphine oxide) precipitated. The mixture was then filtered through celiteTM and eluted with hexane. The organic solution was then concentrated under reduce pressure. The crude oil was purified by distillation (bp 83-105 °C, 0.05 mmHg) to yield 16.1 g (75%) of a colorless oil. The spectral data were consistent with that previously reported.²⁴



Synthesis of racemic dimethyl 2-(2,6-dimethoxyphenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (24) on large scale. In a dry 500 mL flask under argon was added the

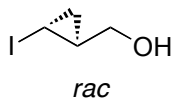
²⁴ Saa, J. M.; Martorell, G.; Garcia-Raso, A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 678-685.

styrene **123** (5.20 g, 31.7 mmol), CH₂Cl₂ (150 mL), and Rh₂(esp)₂ (5.0 mg, 0.021 mol %). The iodonium ylide **7** (12.7 g, 38.0 mmol) was added in small portion over 10 min, waiting for the ylide to dissolve between each additions. The reaction mixture was stirred an additional 1 h and then concentrated under reduced pressure. The crude oil was purified by chromatography on silica gel (20% to 30% EtOAc/hexane) to yield 8.26 g (89%) of a colorless oil. Spectral data: see **S-24**.



(2E)-3-iodoprop-2-en-1-ol (131). Synthesised according to slightly modified previously reported conditions.²⁵ In a dry 1 L flask under argon were added ZrCp₂Cl₂ (20.0 g, 68.4 mmol) and THF (310 mL). The mixture was cooled at 0 °C. DIBAL-H (12.2 mL, 68.4 mmol) was added into a dry graduated cylinder under argon via canula and then added slowly via canula to the 1 L flask. The mixture was stirred 30 min at 0 °C. Meanwhile, propargyl alcohol (3.26 mL, 62.2 mmol) and THF (30 mL) were added in a dry 100 mL flask under argon. The solution was cooled at 0 °C and DIBAL-H (11.1 mL, 62.2 mmol) was slowly added. This solution was then added via canula to the 1 L flask (rinsed with THF) and the resulting mixture was stirred for 1 h at rt to yield a black/orange solution. This mixture was cooled at -78 °C. I₂ (20.5 g, 80.9 mmol) and THF (30 mL) were added in a dry 100 mL flask under argon and this mixture was added via canula to the 1 L flask and the 100 mL flask was rinsed with THF. The reaction mixture was then stirred at rt for another 1 h. The mixture was cooled at -78 °C (very important!), quenched with a solution of HCl 10%, and extracted 3 times with Et₂O. The combined organic layers were washed with a solution of NaHSO₃ saturated, brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude oil was purified by chromatography on silica gel (20% EtOAc/hexane) to yield 7.67 g (67%) of a yellow/brown oil. The spectral data were consistent with that previously reported.²⁵

²⁵ Huang, Z.; Negishi, E.-i. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3675-3678.

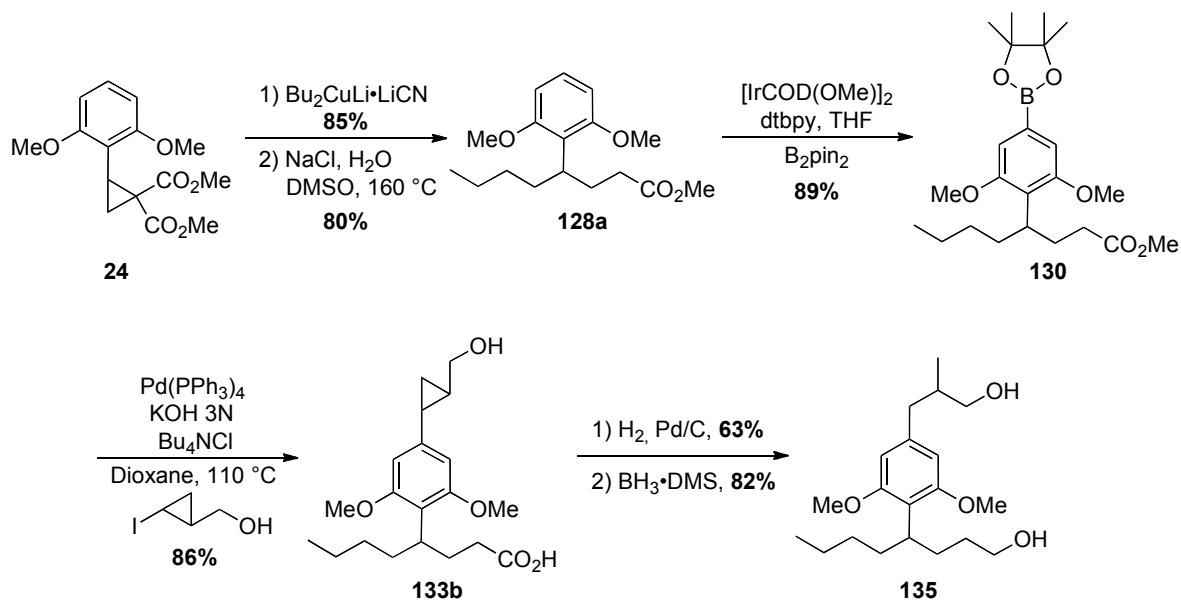


[(1*S,2*R**)-2-iodocyclopropyl]methanol (132).** Synthesised according to modified previously reported conditions.²⁶ In a dry 3-necked 250 mL flask under argon, mounted with an addition funnel, were added CH₂Cl₂ (50 mL) and Et₂Zn (2.65 mL, 25.9 mmol) and the solution was cooled at -78 °C (dry ice/acetone bath). Trifluoroacetic acid (1.98 mL, 25.9 mmol) and CH₂Cl₂ (10 mL) were added in the addition funnel and then added dropwise to the reaction mixture, which is stirred an additional 20 min. CH₂I₂ (2.09 mL, 25.9 mmol) and CH₂Cl₂ (10 mL) were added to the addition funnel, added dropwise to the reaction mixture, and then stirred for 20 min at 0 °C. The allyl alcohol **131** (1.59 g, 8.64 mmol) and CH₂Cl₂ (10 mL) were added in a dry 25 mL flask under argon and this solution was added via canula into the reaction mixture. The flask was rinsed with CH₂Cl₂ (5 mL) and the reaction mixture was stirred 16 h at rt. A solution of HCl 10% was added to quench the reaction, the mixture was stirred vigorously for 15 min to dissolve all solids, and it was extracted 3 times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The spectral data were consistent with that previously reported.²⁶

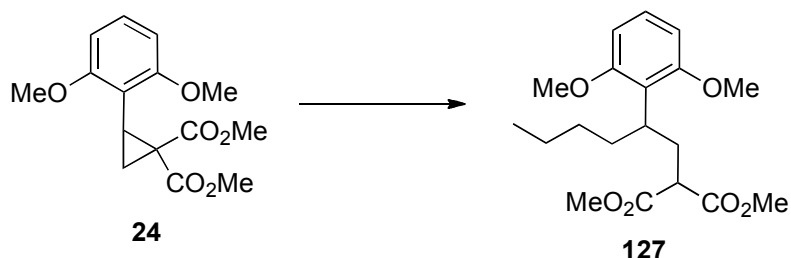
Synthesis of the diol 104 from the cyclopropane-1,1-dicarboxylic ester 24:

The diol **104** was synthesized according to a 6 steps sequence.

²⁶ Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943-11952.

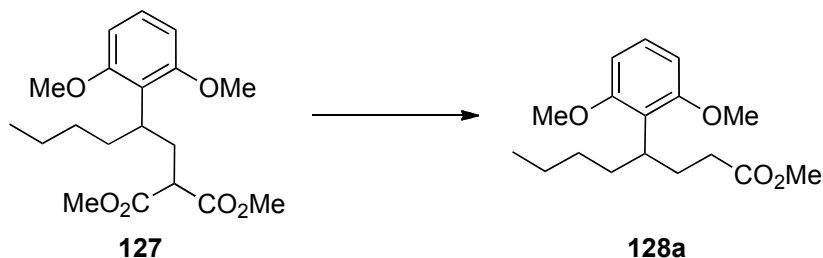


First step: addition on the cyclopropane to yield the malonate **127**:



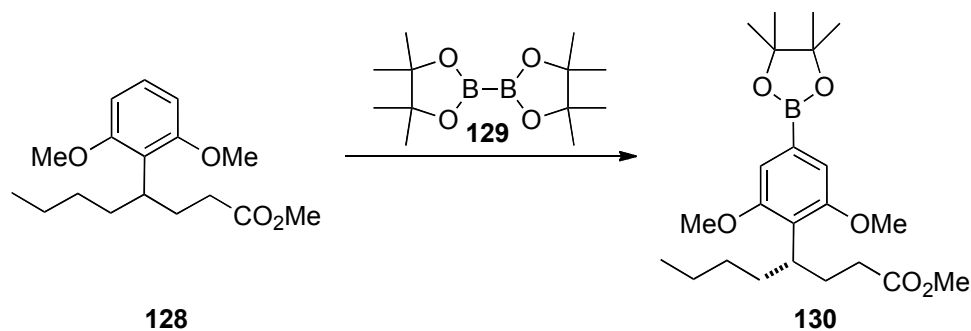
In a dry 500 mL flask under argon was added CuCN (2.77 g, 30.9 mmol) and Et_2O (140 mL). The suspension was cooled at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and a solution of $n\text{-BuLi}$ 2.55 M (24.2 mL, 61.7 mmol) was added. The mixture was heated to rt with a rt water bath and stirred vigorously for 15 min to dissolve all the CuCN . The yellow/brown solution was then cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. In a dry 100 mL flask under argon was added the cyclopropane **24** (8.26 g, 28.1 mmol) and Et_2O (20 mL). This solution was added to the other flask via canula and then rinsed with Et_2O (10 mL). The reaction mixture was allowed to reach rt and stirred for 16 h. A solution of NH_4Cl saturated was added to quench the reaction and the mixture was stirred vigorously for 15 min. The mixture was then filtered through celiteTM and extracted 3 times with Et_2O . The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude oil was purified by chromatography on silica gel (10% to 20% EtOAc /hexane) to yield 8.43 g (85%) of a colorless oil.

Second step: decarboxylation to yield the ester 128a:



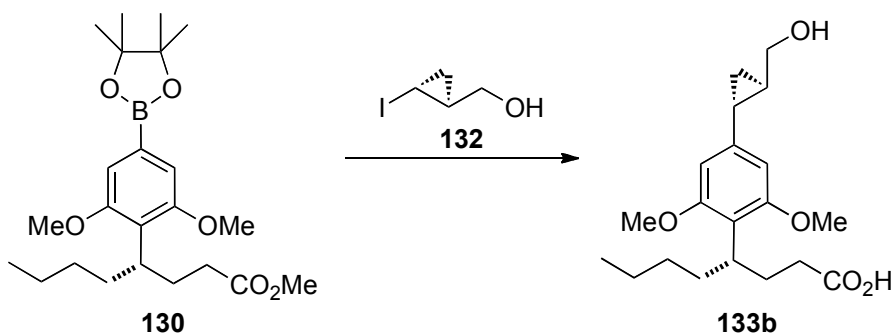
In a 500 mL flask was added the malonate **127** (8.43 g, 23.9 mmol), DMSO (160 mL), and brine (40 mL). The reaction mixture was stirred at 155 °C for 43 h. Et₂O and water were added and the mixture was extracted 2 times with Et₂O. The combined organic layers were washed 3 times with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to yield 5.60 g (80%) of a colorless oil.

Third step: meta-boronation to yield the boronate 130:



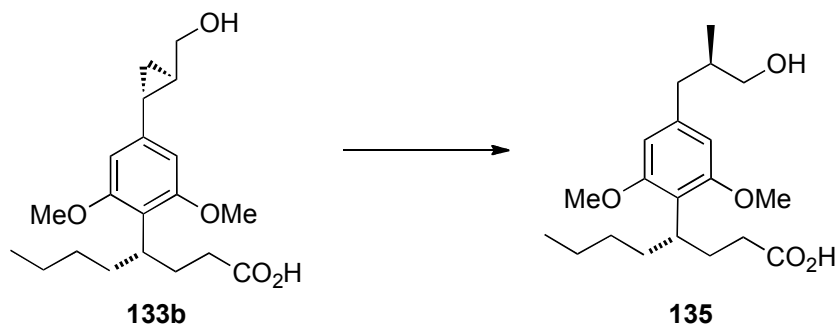
In a glove-box under argon, [IrCOD(OMe)]₂ (17 mg, 0.026 mmol), dtbpy (14 mg, 0.051 mmol), diboron **129** (2.60 g, 10.2 mmol), and the ester **128** (2.14 g, 5.10 mmol) were added in a 20 mL microwave flask. The flask was sealed with a rubber/aluminium stopper and the flask was removed from the glove-box. The reaction mixture was stirred for 16 h at 80 °C. Et₂O was added and the mixture was washed 3 times with a solution of NaOH 2 N. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (20% EtOAc/hexane) to yield 1.90 g (89%) of a colorless oil.

Fourth step: Suzuki coupling to yield the cyclopropylmethanol 133b:



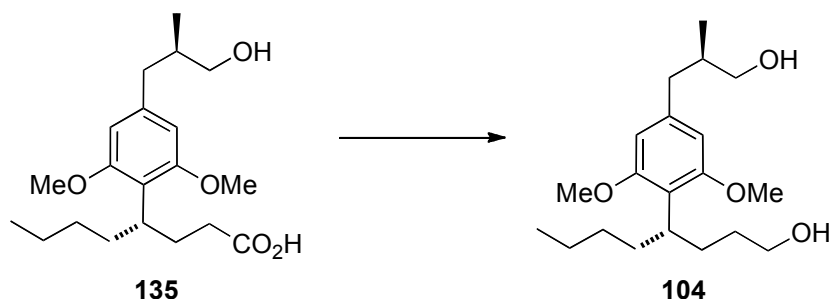
In a dry 100 mL flask under argon were added Pd(OAc)₂ (43.0 mg, 0.191 mmol), PPh₃ (250 mg, 0.953 mmol), *n*-Bu₄NCl (1.58 g, 11.4 mmol), the boronate **130** (1.60 g, 3.81 mmol), and the cyclopropane **132** (1.13 g, 5.71 mmol). The flask was then purged with argon and then dioxane (25 mL) was added. The mixture was stirred for 15 min then a degazed solution of KOH 3 N (6.35 mL, 19.1 mmol) was added. The flask was mounted with a condenser, purged with argon, and the reaction mixture was stirred at reflux for 16 h. Et₂O was added and the reaction mixture was extracted 3 times with a solution of NaOH 2 N. The combined aqueous layers were acidified with a solution of HCl 10% and extracted 3 times with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (40% EtOAc/hexane) to yield 1.15 g (86%) of a colorless oil.

Fifth step: hydrogenolysis of the cyclopropane to yield the carboxylic acid 135:



In a 50 mL hydrogenation bomb were added the cyclopropylmethanol **133b** (570 mg, 1.63 mmol), palladium on carbon 10% (285 mg, 5% wt/wt), and methanol (10 mL). The bomb was purged 3 times with H₂ (400 psi) and stirred 16 h at rt. The reaction mixture was filtered on celiteTM and then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (50% EtOAc/hexane) to yield 350 mg (63%) of a colorless oil.

Sixth step: reduction of the carboxylic acid to yield the diol **104**:



In a dry 50 mL flask under argon were added the carboxylic acid **135** (308 mg, 0.874 mmol) and Et₂O (10 mL). BH₃•DMS was slowly added: gas evolved. The reaction mixture was stirred for 1 h and then quenched slowly with water. A solution of NaOH 2 N and H₂O₂ 30% were added and the mixture was stirred vigorously for 15 min. The mixture was then extracted 3 times with Et₂O and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (50% EtOAc/hexane) to yield 274 mg (93%) of a colorless oil.

Preparation of aryl diazo reagents:²⁷

Phenyldiazomethane was synthesized according to a reported procedure.^{Erreur ! Signet non défini.} The crude phenyldiazomethane was dissolved in CH₂Cl₂ (100 mL, ~0.40 M) and KOH was added to prevent its decomposition.

1-(diazomethyl)-4-fluorobenzene and 1-(diazomethyl)-4-(trifluoromethyl)benzene were synthesized by pyrolysis in ethylene glycol according to a modified reported procedure. In a 250 mL flask was added ethylene glycol (60 mL) and tosylhydrazone (22.4 mmol). The mixture was cooled in a cold-water bath and NaH 60% dispersion in mineral oil was added (1.34 g, 33.6 mmol). The mixture was stirred until all NaH reacted. The mixture was heated

²⁷ Caution! Diazo compounds are presumed to be highly toxic and potentially explosive. All manipulations should be carried out in a hood. Although in numerous preparations we have never observed an explosion, all pyrolyses and distillations should routinely be carried out

at 90 °C for 15 min. The red solution is then cooled with a cold-water bath and CH₂Cl₂ was added. After vigorous stirring, the CH₂Cl₂ layer was transferred to a 250 mL flask via canula under reduce pressure. The heating/extraction process was repeated five times. The combined CH₂Cl₂ layers were washed with 2 x aqueous NaOH 2 N, dried over MgSO₄, filtered and partially concentrated to yield a red solution of aryldiazomethane in CH₂Cl₂ (~0.30 M). KOH pellets were added to prevent decomposition.

The concentration of the diazo reagent was determined by titration with I₂ in CH₂Cl₂ or in toluene. The diazo solutions are stable for weeks at –20 °C.

General procedure for the synthesis of racemic 1,2,3-substituted cyclopropanes:

In a dry 50 mL flask under argon atmosphere were added the allylic alcohol (1.0 mmol), ZnI₂ (319 mg, 1.0 mmol) and CH₂Cl₂ (10 mL). Reaction mixture was cooled at 0 °C (ice/water bath) and NaH 60% dispersion in mineral oil (40 mg, 1.0 mmol) was added. The mixture was stirred for 5 min while purging the flask with argon. The resulting white suspension was cooled to –20 °C and the diazo compound (2.5 mmol) was added over 30 min. The reaction was then allowed to reach room temperature and was stirred for 20 h. Aqueous HCl 10% was added and the mixture was extracted with 3 x CH₂Cl₂. The combined organic layers were then dried with MgSO₄, filtered, and concentrated under reduce pressure.

General procedure for the enantioselective synthesis of 1,2,3-trisubstituted cyclopropanes:

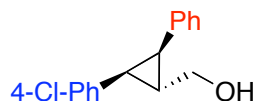
In a dry 50 mL under argon atmosphere was added I₂ (254 mg, 1.00 mmol) and CH₂Cl₂ (5.0 mL). Et₂Zn (102 μL, 1.00 mmol) was then added and the mixture was vigorously stirred for 15 min to produce a white suspension. The allylic alcohol (1.00 mmol) dissolved in CH₂Cl₂ (2.0 mL) in a 10 mL flask was added via canula (rinsed with 0.5 mL CH₂Cl₂) and the mixture was stirred for 5 min. The dioxaborolane ligand **107** (1.1 mmol) dissolved in CH₂Cl₂ (2.0 mL) in a 10 mL flask was then added via canula (rinsed with 0.5 mL CH₂Cl₂)

behind a safety shield.

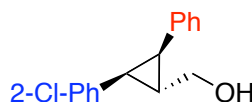
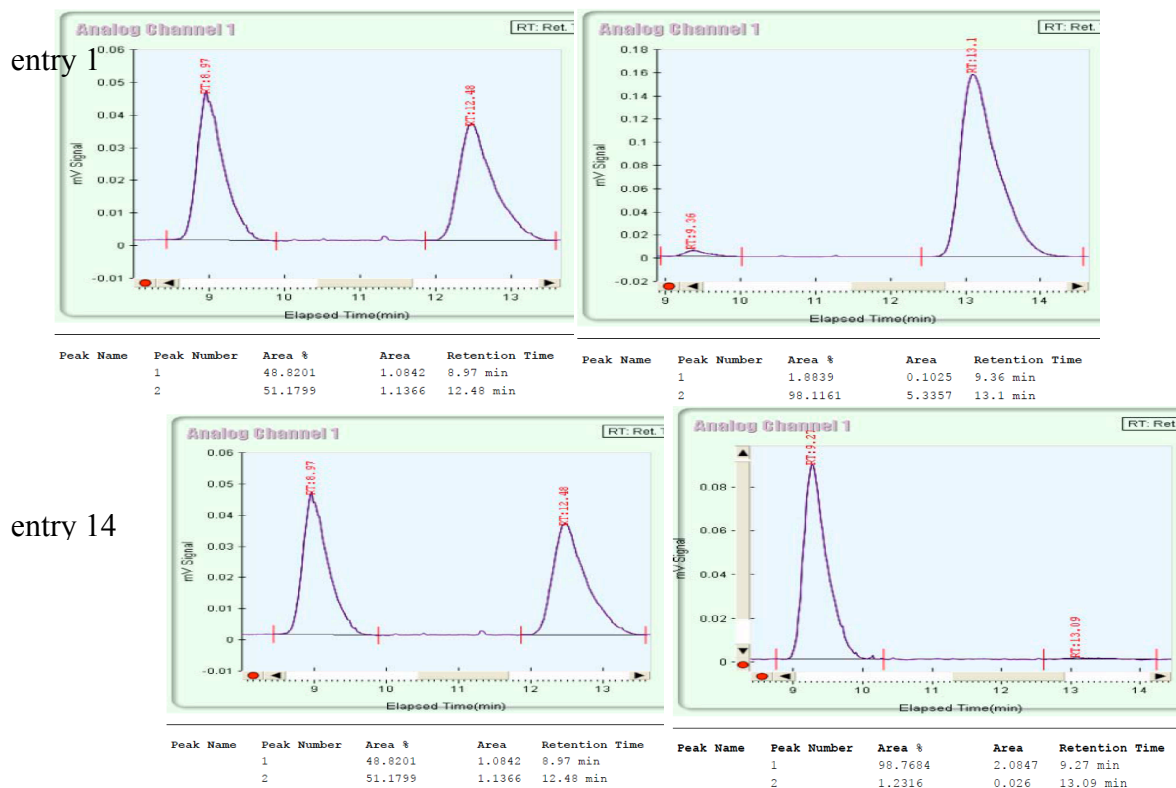
and the mixture was stirred vigorously for 15 min to obtain a clear solution. The solution was cooled at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the diazo compound (2.5 mmol) was added over 1 h. The reaction was then allowed to reach room temperature and was stirred for 20 h. Aqueous HCl 10% was added and the mixture was extracted 3 x CH_2Cl_2 . The combined organic layers were vigorously stirred in presence of aqueous NaOH 2 N and aqueous H_2O_2 30% for 15 min. The mixture was extracted 3 x CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried with MgSO_4 , filtered and concentrated.

General procedure for the removal of remaining allylic alcohol by dihydroxylation:

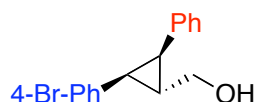
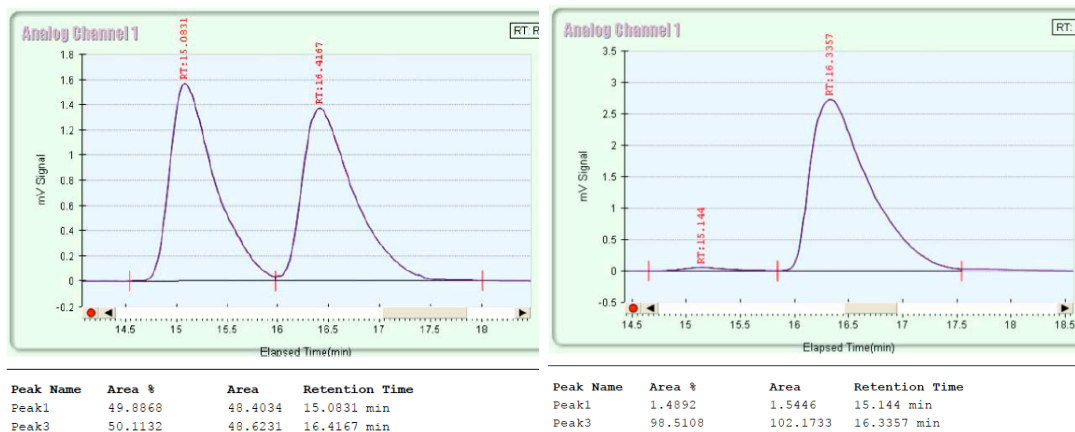
In a 50 mL flask was added the purified cyclopropane contaminated with the allylic alcohol (1.0 mmol), acetone (9 mL), water (1 mL), OsO_4 2% w/w. in *t*-BuOH (200 μL), and NMO (176 mg, 1.5 mmol). The reaction mixture was stirred 16 h at room temperature. Water and Et_2O are then added and the mixture was extracted 3 x Et_2O . The combined organic layers were washed with brine, dried MgSO_4 , filtered and concentrated under reduce pressure.



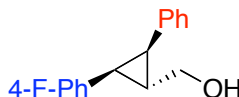
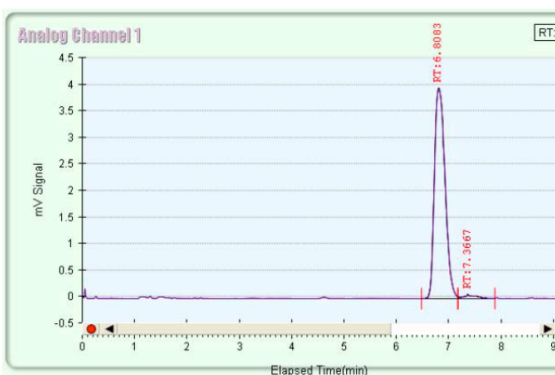
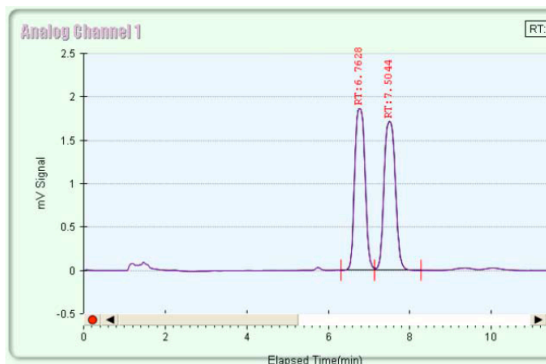
[(1*S*,2*S*,3*R*)-2-(4-chlorophenyl)-3-phenylcyclopropyl]methanol (167). Purified by chromatography on silica gel (20 to 30% EtOAc/hexane) to yield a white solid. Yield: 93%, diastereomeric ratio (>95:5) was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (96%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OD-H, 10% MeOH/ CO_2 , 3.0 mL/min, 150 bar, $40\text{ }^{\circ}\text{C}$: (minor)-**167** t_r = 9.36 min, (major)-**167** t_r = 13.1 min). mp $100\text{ }^{\circ}\text{C}$; R_f 0.14 (20% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20} +2.4$ (c 1.27, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.05 (m, 5H), 6.93 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.91-3.80 (m, 2H), 2.47-2.35 (m, 2H), 2.06 (qn, J = 6.1 Hz, 1H) 1.66-1.61 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 136.8, 136.0, 131.6, 130.1 (2), 128.9 (2), 127.9 (4), 126.1, 66.0, 29.5, 28.8, 27.7; IR (neat) 3297, 3025, 2921, 1493, 1091, 1030, 1014 cm^{-1} ; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 281.0704, found 281.0702. The absolute configuration was assigned by analogy with compound **178**. The relative configuration was assigned by analogy with compounds **173**, **178**, and **179**.



[(1*S*,2*S*,3*R*)-2-(2-chlorophenyl)-3-phenylcyclopropyl]methanol (168). Purified by chromatography on silica gel (20 to 30% EtOAc/hexane) to yield a colorless oil. Yield: 94%, diastereomeric ratio (>95:5) was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (97%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OJ-H, 4% MeOH/CO₂, 3.0 mL/min, 150 bar, 40 °C: (minor)-**168** t_r = 15.1 min, (major)-**168** t_r = 16.3 min). R_f 0.18 (20% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20}$ +75 (c 1.39, CHCl₃); ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.20 (m, 1H), 7.11-6.91 (m, 8H), 3.90 (br, 2H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.23 (qn, J = 6.1 Hz, 1H), 1.77 (br, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.1, 135.9, 134.8, 130.0, 129.0, 128.2 (2), 127.6 (2), 127.4, 126.0, 125.8, 66.0, 29.2, 28.7, 26.6; IR (neat) 3307, 3025, 2872, 1603, 1497, 1480, 1440, 1050, 1031 cm⁻¹; HRMS(ESI) calcd for C₁₆H₁₅ClO $[M+\text{Na}]^+$: 281.0704, found 281.0702. The absolute configuration was assigned by analogy with compound **178**. The relative configuration was assigned by analogy with compounds **173**, **178**, and **179**.



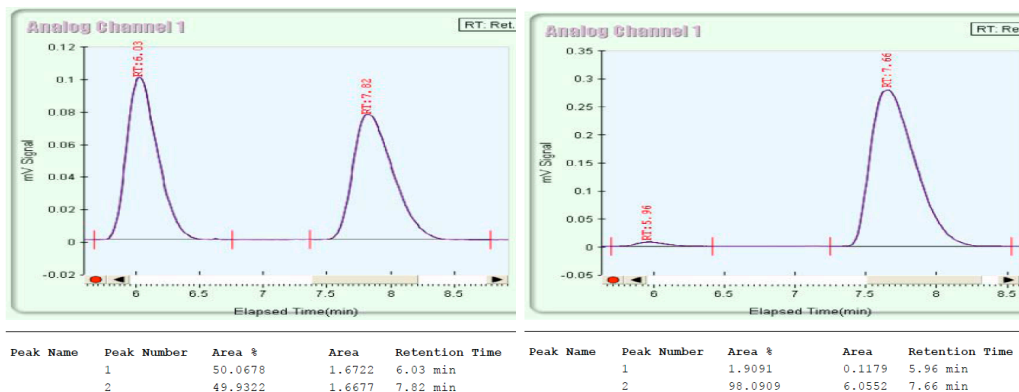
[(1S,2S,3R)-2-(4-bromophenyl)-3-phenylcyclopropyl]methanol (169). Purified by chromatography on silica gel (20 to 30% EtOAc/hexane) to yield a white solid. Yield: 93%, diastereomeric ratio (>95:5) was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (96%) was determined by SFC analysis (Chiralcel AD-H, 10% MeOH/ CO_2 , 3.0 mL/min, 150 bar, 35 $^\circ\text{C}$: (major)-**169** t_r = 6.81 min, (minor)-**169** t_r = 7.38 min). mp 98 $^\circ\text{C}$; R_f 0.21 (20% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -2.0 (c 1.22, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.20 (m, 2H), 7.17-7.07 (m, 3H), 6.96-6.92 (m, 2H), 6.82-6.78 (m, 2H), 3.90-3.81 (m, 2H), 2.45 (dd, J = 9.5, 5.7 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 9.5, 5.7 Hz, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.72 (br, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 136.8, 136.5, 130.8 (2), 130.5 (2), 128.9 (2), 128.0 (2), 126.1, 119.7, 66.0, 29.5, 28.9, 27.7; IR (neat) 3308, 3024, 2870, 1602, 1490, 1446, 1395, 1073, 1030, 1010 cm^{-1} ; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 325.0199, found 325.0190. The absolute configuration was assigned by analogy with compound **178**. The relative configuration was assigned by analogy with compounds **173**, **178**, and **179**.



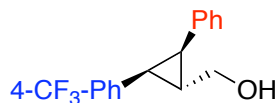
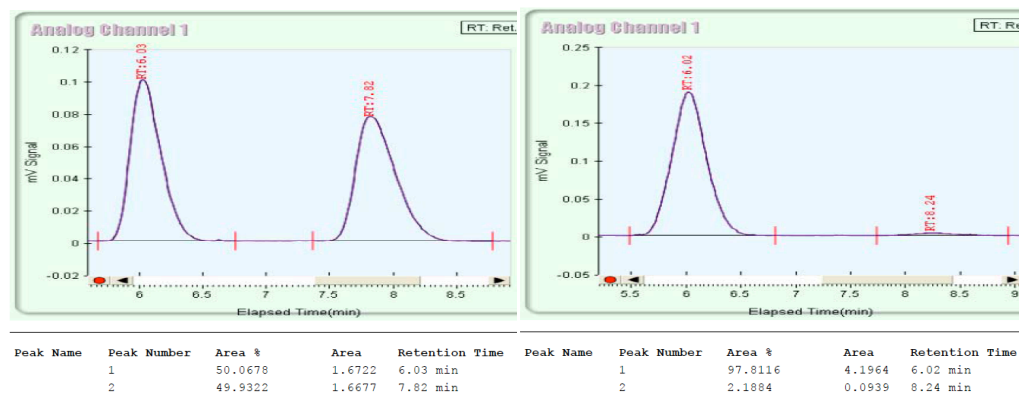
[(1S,2S,3R)-2-(4-fluorophenyl)-3-phenylcyclopropyl]methanol (170). Purified by chromatography on silica gel (20% EtOAc/hexane) to yield a white solid. Yield: 93%, diastereomeric ratio (>95:5) was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (96%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OD-H, 10% MeOH/CO₂, 3.0 mL/min, 150 bar, 40 °C: (minor)-**170** *t_r* = 5.96 min, (major)-**170** *t_r* = 7.66 min). mp 45 °C; *R_f* 0.14 (20% EtOAc/hexane); [α]_D²⁰ -11 (*c* 0.33, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14-7.05 (m, 3H), 6.93-6.87 (m, 4H), 6.83-6.77 (m, 2H), 3.90-3.81 (m, 2H), 2.40 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.59 (br, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.1 (d, *J* = 244 Hz, 1C), 137.1, 132.9 (d, *J* = 3.1 Hz, 1C), 130.3 (d, *J* = 7.9 Hz, 2C), 128.7 (2), 127.8 (2), 125.9, 114.6 (d, *J* = 21.2 Hz, 2C), 66.0, 29.2, 28.8, 27.7; IR (neat) 3305, 3026, 2870, 1603, 1510, 1220, 1157, 1029 cm⁻¹; HRMS(ESI) calcd for C₁₆H₁₅FO [M+H]⁺: 265.0999, found 265.0995. The absolute configuration was assigned by analogy

with compound **178**. The relative configuration was assigned by analogy with compounds **173**, **178**, and **179**.

entry 4



entry 13

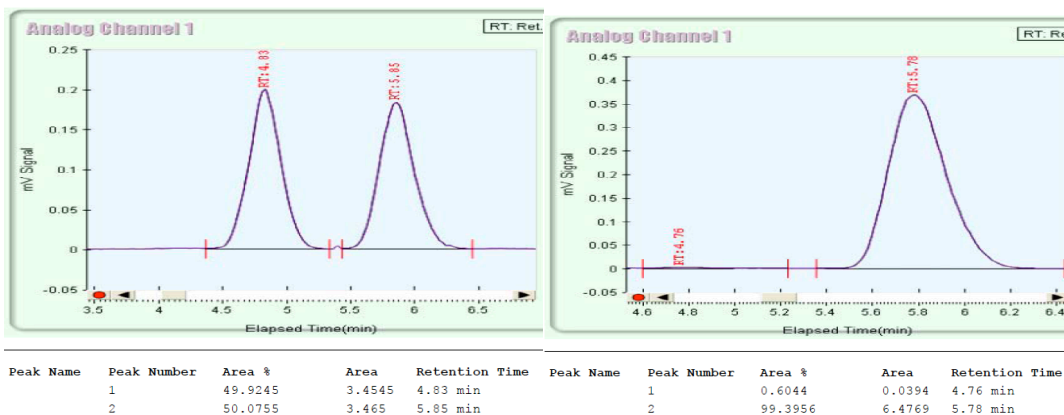


{(1*S*,2*S*,3*R*)-2-phenyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclopropyl}methanol (171).

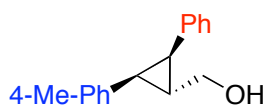
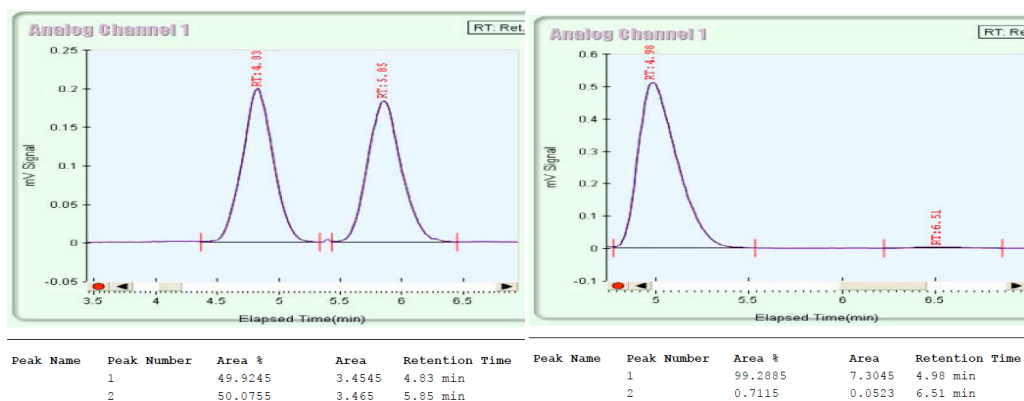
Purified by chromatography on silica gel (20% EtOAc/hexane) to yield a beige oil. Yield: 98%, diastereomeric ratio (>95:5) was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (99%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OD-H, 10% MeOH/CO₂, 3.0 mL/min, 150 bar, 40 °C: (minor)-**171** t_r = 4.76 min, (major)-**171** t_r = 5.78 min). R_f 0.12 (20% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20}$ +17 (c 1.24, CHCl₃); ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.34 (m, 2H), 7.18-7.08 (m, 3H), 7.03-6.94 (m, 4H), 3.94-3.84 (br, 2H), 2.54 (dd, J = 9.6, 5.8 Hz, 1H), 2.45 (dd, J = 9.6, 5.8 Hz, 1H), 2.14 (qn, J = 6.1 Hz, 1H), 1.61 (br,

1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 141.9, 136.4, 129.1 (2), 128.8 (2), 128.0 (2), 127.9 (q, $J = 32$ Hz, 1C), 126.3, 124.6 (q, $J = 3.8$ Hz, 2C), 124.3 (q, $J = 272$ Hz, 1C), 65.8, 30.1, 29.0, 28.0; IR (neat) 3298, 3027, 2872, 1617, 1322, 1162, 1111, 1068, 1016 cm^{-1} ; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 315.0967, found 315.0962. The absolute configuration was assigned by analogy with compound **178**. The relative configuration was assigned by analogy with compounds **173**, **178**, and **179**.

entry 5

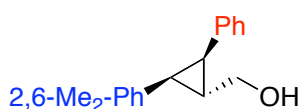
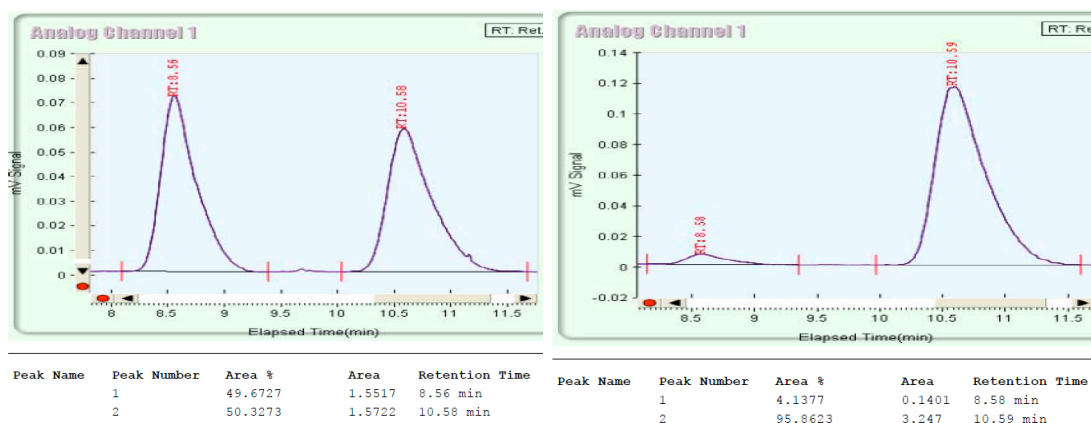


entry 15



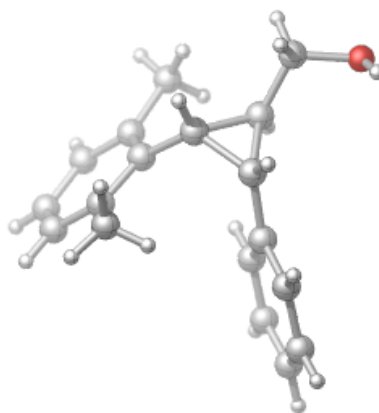
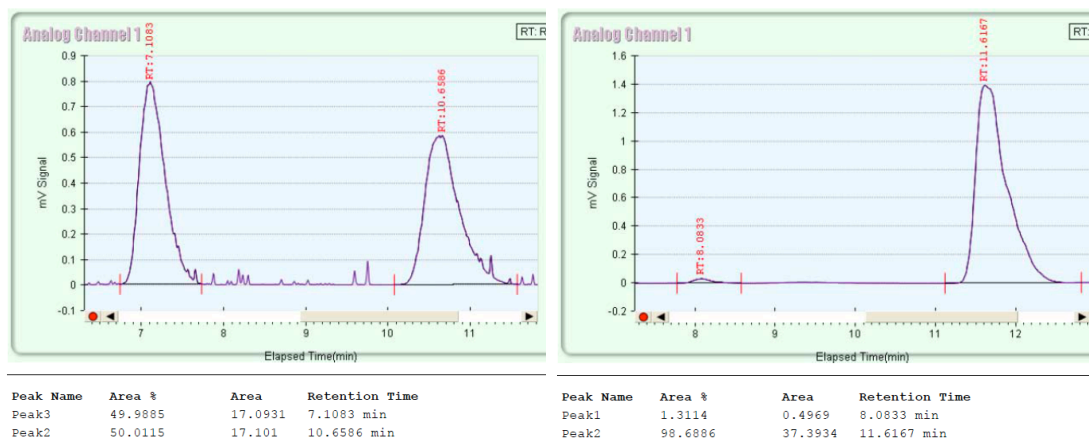
[(1S,2S,3R)-2-(4-methylphenyl)-3-phenylcyclopropyl]methanol (172). Purified by chromatography on silica gel (20% EtOAc/hexane) to yield a white solid. Yield: 86%, diastereomeric ratio (>95:5) was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (92%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OD-H, 10%

MeOH/CO₂, 3.0 mL/min, 150 bar, 35 °C: (minor)-**172** t_r = 8.58 min, (major)-**172** t_r = 10.6 min). mp 91 °C; R_f 0.15 (10% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -12 (c 1.02, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17-7.07 (m, 3H), 6.99-6.92 (m, 4H), 6.87-6.83 (m, 2H), 3.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.39 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.86 (br, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.3 (2), 131.6 (2), 131.0 (2), 130.2, 114.6, 67.7 (2), 22.3 (4); IR (neat) 3308, 3022, 2919, 2866, 1602, 1517, 1498, 1446, 1030 cm⁻¹; HRMS(ESI) calcd for C₁₇H₁₈O [M+Na]⁺: 261.1250, found 261.1246. The absolute configuration was assigned by analogy with compound **178**. The relative configuration was assigned by analogy with compounds **173**, **178**, and **179**.

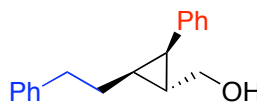


[(1S,2S,3R)-2-(2,6-dimethylphenyl)-3-phenylcyclopropyl]methanol (173). Purified by chromatography on silica gel (10 to 20% EtOAc/hexane) to yield a white solid. Yield: 86%, diastereomeric ratio (>95:5) was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (92%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OJ-H, 5% MeOH/CO₂, 3.0 mL/min, 150 bar, 40 °C: (minor)-**173** t_r = 8.08 min, (major)-**173** t_r = 11.6 min). mp 110 °C; R_f 0.19 (20% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -61 (c 1.98, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.05-6.98 (m, 4H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.65-6.59 (m, 2H), 4.10 (qn, J = 5.7 Hz, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 2.38-2.14 (m, 8H), 1.95- 1.85 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 139.6, 138.9(2), 132.9, 128.0 (2), 127.4 (2), 126.5 (2), 126.4,

125.3, 66.3, 32.3, 29.1, 27.9, 20.8 (2); **IR** (neat) 3308, 3019, 2920 2865, 1602, 1496, 1464, 1376, 1030 cm^{-1} ; **HRMS**(ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 275.1406, found 275.1401. The absolute configuration was assigned by analogy with compound **178**. The relative configuration was assigned by x-ray crystallography.

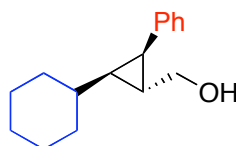
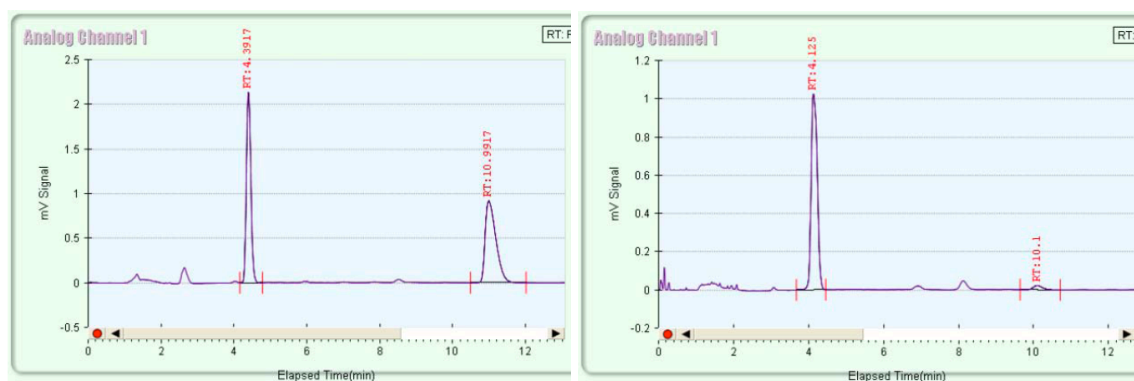


ORTEP representation of compound **173**



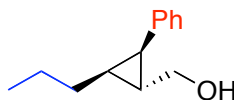
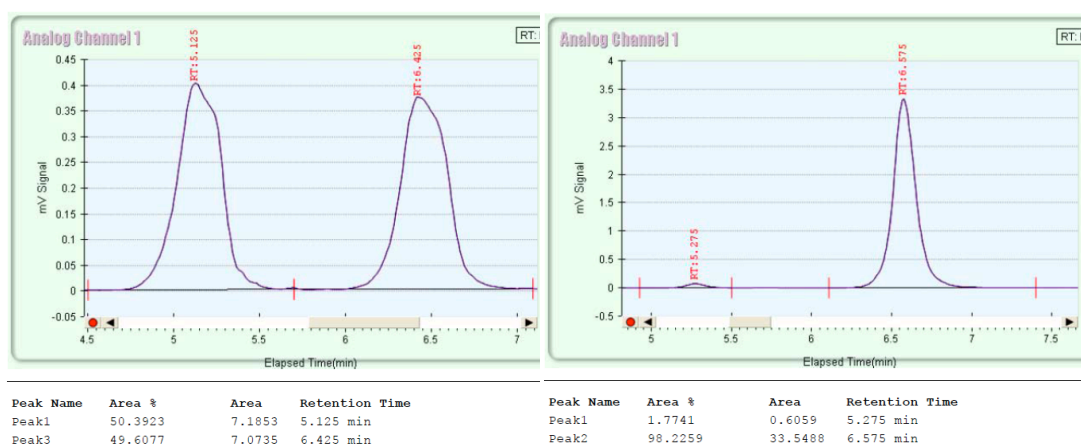
[(1R,2R,3S)-2-phenyl-3-(2-phenylethyl)cyclopropyl]methanol (174). Dihydroxylation was used to remove the remaining allylic alcohol. Purified by chromatography on silica gel

(20% EtOAc/hexane) to yield a slightly yellow oil. Yield: 67%, diastereomeric ratio (>95:5) was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (94%) was determined by SFC analysis (Chiralcel AD-H, 10% MeOH/ CO_2 , 3.0 mL/min, 150 bar, 40 °C: (major)-**174** t_r = 4.13 min, (minor)-**174** t_r = 10.1 min). R_f 0.14 (20% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -69 (c 0.83, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.15 (m, 8H), 7.07-7.03 (m, 2H), 3.64 (dd, J = 11, 6.9 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 11, 6.9 Hz, 1H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.06 (dd, J = 9.4, 5.3 Hz, 1H), 1.59-1.31 (m, 4H), 1.10-1.02 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 142.0, 138.1, 128.8 (2), 128.4 (2), 128.2 (2), 128.0 (2), 125.9, 125.7, 66.5, 35.4, 29.7, 26.4, 26.2, 24.3; IR (neat) 3349, 3024, 2925, 1602, 1496, 1453 cm^{-1} ; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 275.1406, found 275.1415. The absolute configuration was assigned by analogy with compound **178**. The relative configuration was assigned by analogy with compounds **173**, **178**, and **179**.



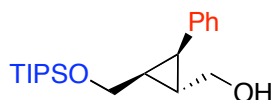
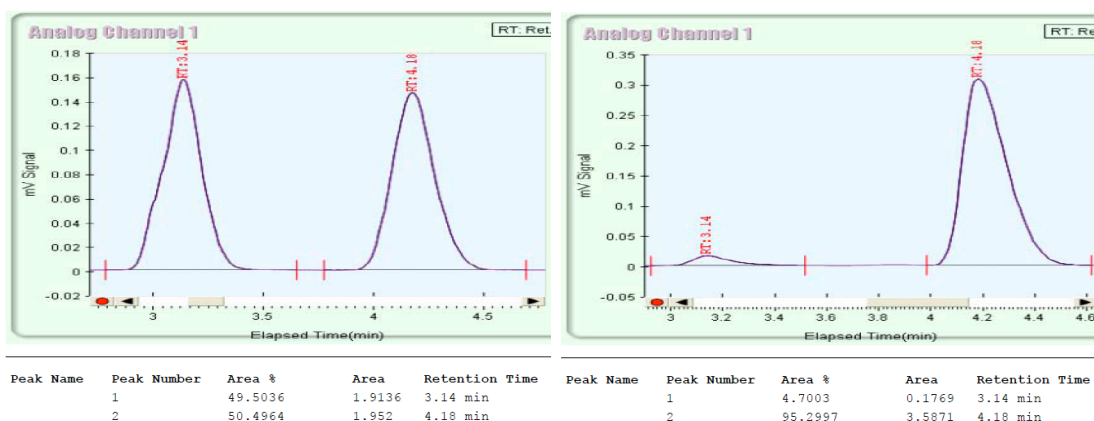
[(1R,2S,3R)-2-cyclohexyl-3-phenylcyclopropyl]methanol (175). Dihydroxylation was used to remove the remaining allylic alcohol. Purified by chromatography on silica gel (20% EtOAc/hexane) to yield a white solid. Yield: 49%, diastereomeric ratio (94:6) was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (96%) was determined by SFC analysis ((R,R) Whelk-O, 5% MeOH/ CO_2 , 3.0 mL/min, 150 bar, 40 °C: (minor)-**175** t_r = 5.28 min, (major)-**175** t_r = 6.58 min). mp 63 °C; R_f 0.15 (20%

EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -86 (c 0.88, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.15 (m, 5H), 3.70-3.53 (m, 2H), 2.05 (dd, $J = 9.2, 5.3$ Hz, 1H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.58-1.38 (m, 4H), 1.34 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.20-1.04 (m, 3H), 0.96-0.78 (m, 3H), 0.70-0.59 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.4, 128.6 (2), 127.9 (2), 125.7, 66.9, 35.5, 33.3, 32.3, 32.2, 26.8, 26.3, 26.1, 25.8, 24.9; **IR** (neat) 3324, 2921, 2848, 1602, 1497, 1448 cm^{-1} ; **HRMS**(ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 253.1563, found 253.1557. The absolute configuration was assigned by analogy with compound **178**. The relative configuration was assigned by analogy with compounds **173**, **178**, and **179**.



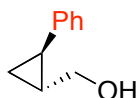
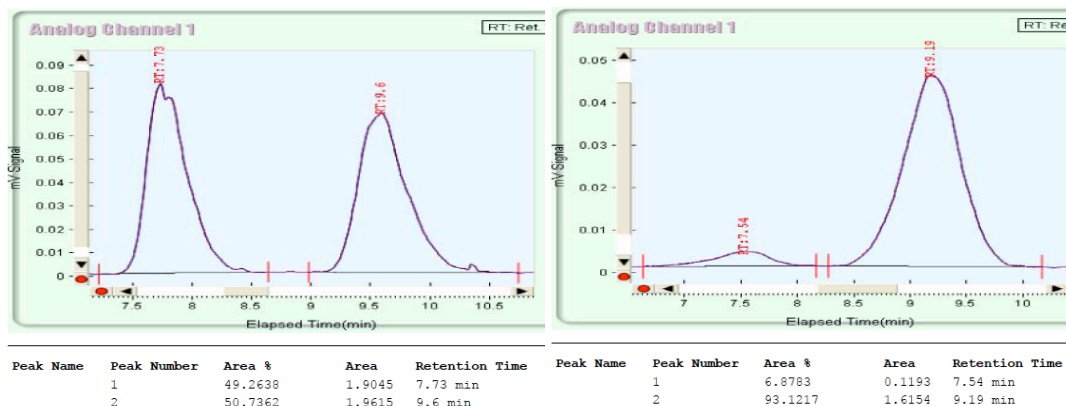
[(1R,2R,3S)-2-phenyl-3-propylcyclopropyl]methanol (176). Purified by chromatography on silica gel (20% EtOAc/hexane) to yield beige oil. Yield: 84%, diastereomeric ratio (89:11) was determined by $^1\text{H NMR}$ analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (91%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OD-H, 10% MeOH/ CO_2 , 3.0 mL/min, 150 bar, 40 $^\circ\text{C}$: (minor)-**176** $t_r = 3.14$ min, (major)-**176** $t_r = 4.18$ min). R_f 0.15 (20% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -85 (c 1.52, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.16 (m, 5H), 3.65 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.03 (dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 1H), 1.47-1.16 (m, 5H), 1.09-1.01 (m, 1H), 0.99-0.89 (m, 1H), 0.81 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.5, 128.9 (2), 127.9 (2), 125.8, 66.8, 29.8, 26.6, 26.3, 24.6, 22.5, 13.9; **IR** (neat) 3313, 2955, 2924, 2859, 1602, 1497, 1455, 1028 cm^{-1} ; **HRMS**(ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$:

213.1250, found 213.1245. The absolute configuration was assigned by analogy with compound **178**. The relative configuration was assigned by analogy with compounds **173**, **178**, and **179**.



[(1S,2S,3S)-2-phenyl-3-{{(triisopropylsilyloxy)methyl}cyclopropyl}methanol (177).

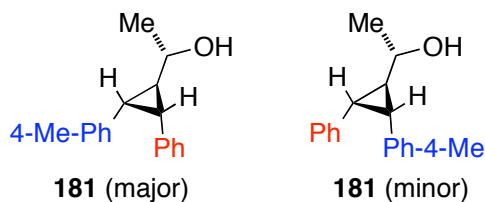
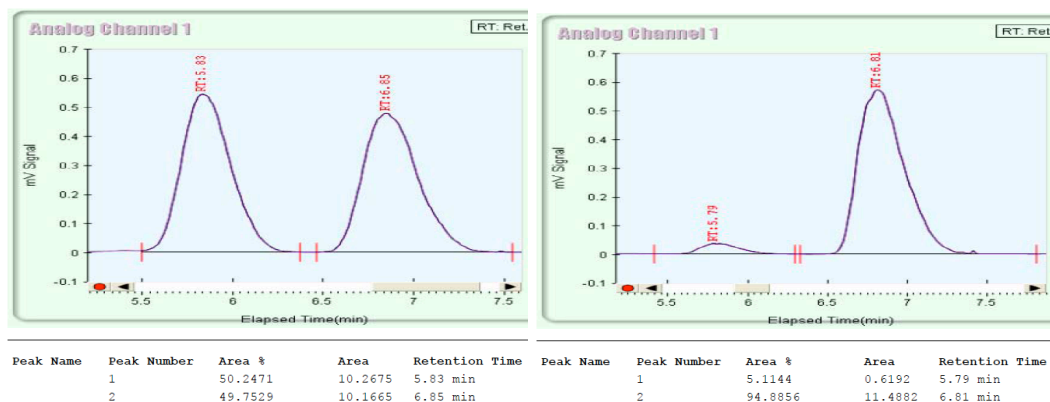
Dihydroxylation was used to remove the remaining allylic alcohol. Purified by chromatography on silica gel (20% EtOAc/hexane) to yield colorless oil. Yield: 59%, diastereomeric ratio (88:12) was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (91%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OD-H, 5% MeOH/ CO_2 , 3.0 mL/min, 150 bar, 35 $^\circ\text{C}$: (minor)-**177** t_r = 7.54 min, (major)-**177** t_r = 9.19 min). R_f 0.34 (20% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -38 (c 1.23, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.23 (m, 4H), 7.21-7.15 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 2H), 2.19 (dd, J = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.42-1.35 (m, 1H), 1.16-0.79 (m, 21H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 137.6, 129.2 (2), 128.0 (2), 126.1, 66.2, 62.1, 26.6, 26.5, 24.4, 17.9 (6), 11.9 (3); IR (neat) 3315, 2941, 2864 cm^{-1} ; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 357.2220, found 357.2222. The absolute configuration was assigned by analogy with compound **178**. The relative configuration was assigned by analogy with compounds **173**, **178**, and **179**.



[(1R,2R)-2-phenylcyclopropyl]methanol (178). Purified by chromatography on silica gel (20% EtOAc/hexane) to yield beige oil. Yield: 42%, diastereomeric ratio (>93:7) was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (90%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OD-H, 5% MeOH/ CO_2 , 3.0 mL/min, 150 bar, 35 $^\circ\text{C}$: (minor)-**178** t_r = 5.79 min, (major)-**178** t_r = 6.81 min). R_f 0.23 (20% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -62 (c 1.40, EtOH) [lit.²⁸ (1R,2R)-2-phenylcyclopropylmethanol >99% ee: $[\alpha]_D^{20}$ -92 (c 1.23, EtOH)]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.24 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 2H), 3.69-3.58 (m, 2H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.52-1.41 (m, 2H), 1.01-0.92 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 142.4, 128.1(2), 125.6 (2), 125.4, 65.9, 24.9, 21.1, 13.7; IR (neat) 3313, 3063, 3026, 2871, 1604, 1497, 1090, 1031, 1018 cm^{-1} . The spectral data were consistent with that previously reported.²⁹

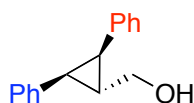
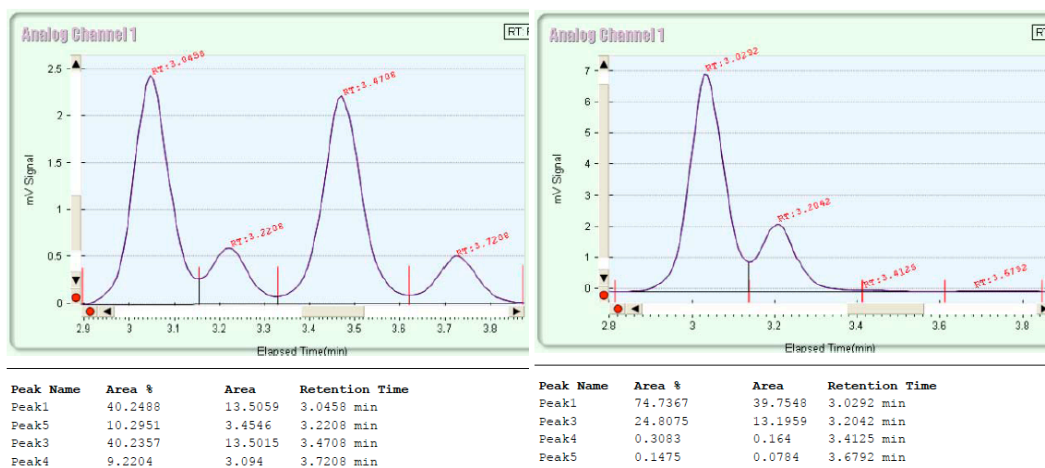
²⁸ Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726-728.

²⁹ Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943-11952.



(1S)-1-[(1S,2S,3R)-2-(4-methylphenyl)-3-phenylcyclopropyl]ethanol (181). In a dry 50 mL flask under argon were added the allylic alcohol (1.0 mmol), ZnI₂ (16 mg, 5.0 mol %) and CH₂Cl₂ (10 mL). Reaction mixture was cooled at 0 °C (ice/water bath) and NaH 60% dispersion in mineral oil (40.0 mg, 1.00 mmol) were added. The mixture was stirred for 5 min while purging the flask with argon. The resulting white suspension was then cooled at -20 °C and the diazo compound (2.5 mmol) was added over 30 min. The reaction was then allowed to reach room temperature and was stirred for 20 h. Aqueous HCl 10% was added and the mixture was extracted 3 x CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by chromatography on silica gel (20% EtOAc/hexane) to yield a white solid. Yield: 95%, diastereomeric ratio (4:1) was determined by ¹H and ¹³C NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (>99%) was determined by SFC analysis ((*R,R*) Whelk-O, 10% MeOH/CO₂, 3.0 mL/min, 150 bar, 40 °C: (major)-**181** (major diast.) *t_r* = 3.05 min, (minor)-**181** (major diast.) *t_r* = 3.47 min) (major)-**181** (minor diast.) *t_r* = 3.22 min, (minor)-**181** (minor diast.) *t_r* = 3.72 min). mp 97 °C; *R_f* 0.23 (20% EtOAc/hexane); [α]_D²⁰ -17 (*c* 0.88, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.19-7.06 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 4H), 6.86 (br d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.71-3.61 (m, 1H), 2.51-2.44 (m, 1H), 2.42-2.35 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.98 (br, 1H),

1.93-1.86 (m, 1H), 1.48 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , major diastereomer) δ 137.7, 135.2, 134.1, 128.8 (2), 128.7 (2), 128.5 (2), 127.7 (2), 125.6, 71.3, 33.3, 29.4, 28.6, 22.5, 20.9; IR (neat) 3343, 2967, 2921, 1602, 1517, 1498, 1448, 1079 cm^{-1} ; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 275.1406, found 275.1403. The *cis* relationship between the two aryl groups was assigned by analogy with compounds **173**, **178**, and **179**. The relative configuration of the cyclopropane was assigned by analogy with the selectivity observed in our previous report.³⁰

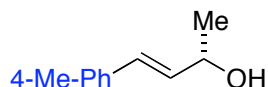


[(1*R*,2*R*,3*S*)-2,3-diphenylcyclopropyl]methanol (179). Cyclopropane **179** was synthesized according to the procedure used to synthesize cyclopropane **181**. Purified by chromatography on silica gel (20% EtOAc/hexane) to yield a white solid. Yield: 73%, diastereomeric ratio (>95:5) was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture. mp 95 °C; R_f 0.18 (20% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16-7.05 (m, 6H), 6.98-6.93 (m, 4H), 3.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.42 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.11 (qn, $J = 6.1$ Hz, 1H), 1.80 (br, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 137.3 (2), 128.9 (4), 127.8 (4), 125.8

³⁰ Charette, A. B.; Lebel, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2966-2967.

(2), 66.2, 29.5 (2), 27.7; **IR** (neat) 3309, 3025, 2871, 1602, 1497, 1446, 1030 cm^{-1} .

The spectral data were consistent with that previously reported.³¹



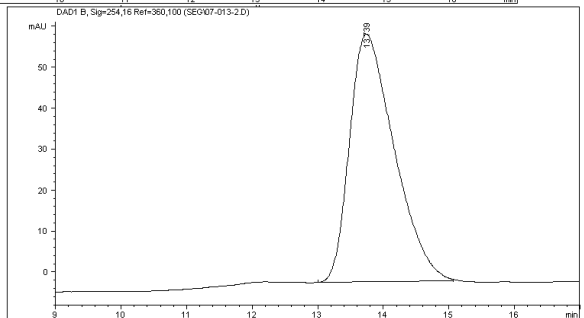
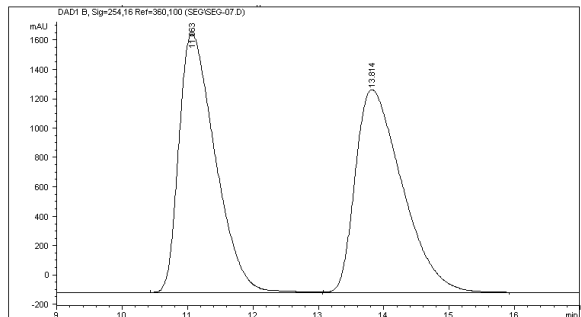
(2S,3E)-4-(4-Methylphenyl)but-3-en-2-ol (180) The enantiopure allylic alcohol **180** was synthesized according to a modified reported procedure.³² In a dry 100 mL flask under argon was added the racemic allylic alcohol **180** (375 mg, 2.31 mmol), Amano Lipase AK from *Pseudomonas Fluorescens* (375 mg) and EtOAc (25 mL). Vinyl acetate (2.5 mL, 31 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 16 h at 40 °C. The mixture was filtered on Celite, eluted with EtOAc and concentrated. The crude product was purified by chromatography on silica gel (20% EtOAc/Hex) to yield a white solid. Yield: 49%, enantiomeric excess (>99%) was determined by HPLC analysis (Chiralcel OD, 5% i-PrOH/hexane, 1.0 mL/min, 20 °C: (minor)-**180** t_r = 11.1 min, (major)-**180** t_r = 13.8 min). mp 52 °C; R_f 0.17 (20% EtOAc/hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -33 (c 0.83, CHCl_3) [lit.³³ (2*R*,3*E*)-4-(4-Methylphenyl)but-3-en-2-ol 98% ee: $[\alpha]_D^{25}$ +20.9 (c 0.8, CHCl_3)]. The spectral data is consistent with that previously reported.³⁴

³¹ Merlic, C. A.; Walsh, J. C.; Tantillo, D. J.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3596-3606.

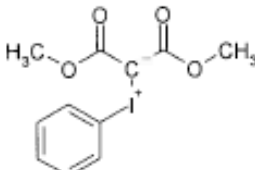
³² Kamal, A.; Sandbhor, M.; Shaik, A. A.; Sravanthi, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2839-2844.

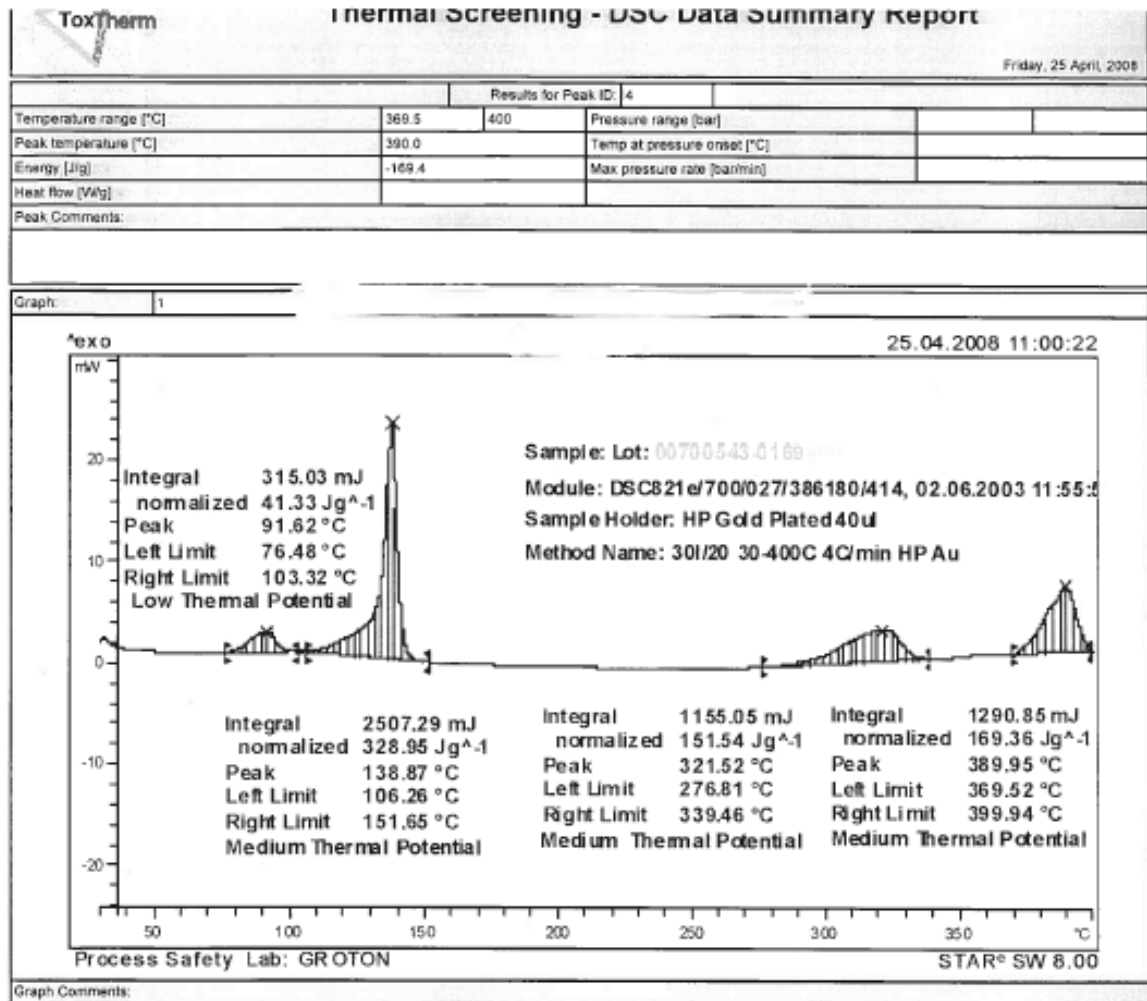
³³ Titu, D.; Chadha, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1698-1701.

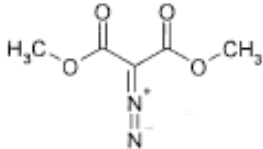
³⁴ Tiecco, M.; Testaferri, L.; Santi, C.; Tomassini, C.; Bonini, R.; Marini, F.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4751-4753.



Annexe 2 : analyses DSC

ToxTherm		Thermal Screening - DSC Data Summary Report				Friday, 25 April, 2008	
Project: DEVELOPMENT GROTON						CI: <input type="text"/>	
SR: 2	Unassociated project work			Sep: 1	Experiments for unassociated project work		
DB Ref: 111626-200-6	Author: Boucher, Steven J	Location: Groton CRD	Date: 24-Apr-08				
Short Title:							
Name:							
Source:							
				Compound ID			
				Cell type		Au 40	
				Cell weight			
				Cell atmosphere			
				Initial cell pressure [bar]			
				Temperature [°C]		30	300
				Temperature rate [K/min]		4	
				Isothermal Temperature [°C]		30	
				Isothermal Time [min]		20	
				Stirrer speed [rpm]			
Sample mass		7.622	mg				
Weight loss							
Results for Experiment:							
Bump Rupture [Yes/No]		N		Residual pressure [bar]			
Gas evolution onset [°C]				Thermal Hazard			
Permanent gas				Medium Thermal Hazard			
Maximum pressure [bar]				Melts [Yes/No]		N	
Max pressure rate [bar/min]				Decomposes [Yes/No]		N	
Comments:							
Results:							
Results for Peak ID: 1							
Temperature range [°C]		76.5	103.3	Pressure range [bar]			
Peak temperature [°C]		91.6		Temp at pressure onset [°C]			
Energy [J/g]		-41.3		Max pressure rate [bar/min]			
Heat flow [W/g]							
Peak Comments:							
Results for Peak ID: 2							
Temperature range [°C]		106.3	151.6	Pressure range [bar]			
Peak temperature [°C]		138.9		Temp at pressure onset [°C]			
Energy [J/g]		-329.0		Max pressure rate [bar/min]			
Heat flow [W/g]							
Peak Comments:							
Results for Peak ID: 3							
Temperature range [°C]		276.8	339.5	Pressure range [bar]			
Peak temperature [°C]		321.5		Temp at pressure onset [°C]			
Energy [J/g]		-151.5		Max pressure rate [bar/min]			
Heat flow [W/g]							
Peak Comments:							



ToxTherm		Thermal Screening - DSC Data Summary Report				Wednesday, 26 March, 2008	
Project:	DEVELOPMENT GROTON					CI:	
SR:	2	Unassociated project work		Step:	1	Experiments for unassociated project work	
DB Ref:	111626-199-2	Author:	Boucher, Steven J	Location:	Groton CRD	Date:	25-Mar-08
Short Title:							
Name:							
Source:							
 <chem>COC(=O)C(=O)OC</chem>					Compound ID		
					Cell type	Au 40	
					Cell weight		
					Cell atmosphere	Air	
					Initial cell pressure [bar]		
					Temperature [°C]	30	300
					Temperature rate [K/min]	4	
					Isothermal Temperature [°C]	30	
					Isothermal Time [min]	20	
					Stirrer speed [rpm]		
Sample mass	22.3980	mg					
Weight loss							
Results for Experiment							
Bomb Rupture [Yes/No]	N		Residual pressure [bar]				
Gas evolution onset [°C]			Thermal Hazard				
Permanent gas			High Thermal Hazard				
Maximum pressure [bar]			Melts [Yes/No]		N		
Max pressure rate [bar/min]			Decomposes [Yes/No]		N		
Comments:							
Results:							
Results for Peak ID: 1							
Temperature range [°C]	103.3	211.7	Pressure range [bar]				
Peak temperature [°C]	170.9		Temp at pressure onset [°C]				
Energy [J/g]	-719.7		Max pressure rate [bar/min]				
Heat flow [W/g]							
Peak Comments:							
Results for Peak ID: 2							
Temperature range [°C]	215	300	Pressure range [bar]				
Peak temperature [°C]	272.6		Temp at pressure onset [°C]				
Energy [J/g]	-220.1		Max pressure rate [bar/min]				
Heat flow [W/g]							
Peak Comments:							

