

Université de Montréal

**Synthèse et utilisation de dérivés de cyclopropane-1,1-
diesters énantiométriques vers l'obtention d'allènes
hautement substitués**

par

Pascal Cérat

Département de chimie

Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)
en Chimie

Août, 2011

© Pascal Cérat, 2011

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

Synthèse et utilisation de dérivés de cyclopropane-1,1-diesters énanti enrichis vers
l'obtention d'allènes hautement substitués

Présenté par :

Pascal Cérat

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Richard Giasson, président-rapporteur
André B. Charette, directeur de recherche
Anne Marinier, membre du jury

Résumé

Le présent mémoire a pour sujet le développement d'une méthode rapide et efficace vers la production d'allènes hautement substitués à partir de dérivés cyclopropaniques électrophiles énanti enrichis. L'avancement de méthodes synthétiques intéressantes pour la production asymétrique de ces dérivés de cyclopropane-1,1-diester sera également présenté.

Dans un premier temps, les différentes méthodes de synthèses des cyclopropanes activés seront abordées, ainsi que leur utilisation dans la préparation de molécules plus complexes. Par la suite, les techniques précédentes de préparation asymétrique des allènes seront introduites, démontrant ainsi la difficulté de leur accessibilité. Le développement d'une méthode fiable pour la synthèse de cyclopropane-1,1-diester utilisant les ylures d'iodonium sera présenté. Finalement, l'accessibilité à plusieurs types d'allènes hautement substitués par l'utilisation de cuprates sera détaillée.

Dans une seconde partie, il sera davantage question de l'accessibilité des cyclopropane-1,1-diester énanti enrichis. Ces derniers sont d'un intérêt particulier, car ils constituent le point de départ de notre méthodologie précédente. Le développement d'une méthode pouvant être utilisée à grande échelle et à faible coût a donc été explorée. Les deux derniers chapitres présenteront donc les tentatives de générer ces cyclopropanes activés par résolution cinétique ou encore par l'hydrogénation asymétrique des cyclopropènes correspondants.

Mots-clés : Dérivés cyclopropane-1,1-diester, allènes, ouverture de cyclopropane par addition S_N2' , cuprates, cyclopropènes, résolution cinétique de cyclopropanes activés

Abstract

The subject of this present M.Sc. thesis is the development of an efficient and fast methodology toward the production of highly substituted allenes using enantioenriched cyclopropanes derivatives. The development of new synthetic methodologies in the production of these enantioenriched cyclopropan-1,1-diesters will be presented.

First, the various methodologies for the preparation of activated cyclopropanes will be discussed along with their uses in the synthesis of more complex molecules. Then, the precedents in the field of asymmetric allenes synthesis will be introduced. The development of a viable method for the synthesis of cyclopropane-1,1-diesters using iodonium ylides will be presented. Finally, the accessibility of different highly substituted allenes by the used of cuprates will be detailed.

In a second part, we will elaborate on the accessibility of the enantioenriched cyclopropane-1,1-diesters derivatives. These compounds are interesting, because they are used as starting materials in the previous methodology of allenes synthesis. This methodology has to be usable in large scale and at small cost. The last two chapters of this thesis will present the alternatives strategies for the preparation of these activated cyclopropanes by either kinetic resolution or the asymmetric hydrogenation of cyclopropenes.

Keywords : Cyclopropane-1,1-diesters derivatives, allenes, opening of cyclopropane by S_N2' addition, cuprates, cyclopropenes, kinetic resolution of activated cyclopropanes

Table des matières

TABLE DES MATIÈRES	iii
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	vi
LISTE DES TABLEAUX.....	ix
LISTE DES FIGURES.....	x
LISTE DES ÉQUATIONS	xi
LISTE DES SCHÉMAS	xiii
Remerciements	xiv
CHAPITRE 1 : SYNTHÈSE ET UTILISATION DES CYCLOPROPANES	1
1.1 Introduction.....	1
1.2 Synthèse des cyclopropanes.....	3
1.2.1 Survol des synthèses des dérivés cyclopropaniques	3
1.2.2 Synthèse de cyclopropanes activés par métal carbènes	8
1.2.3 Synthèse de dérivés 2-vinyl et 2-alcynylcyclopropane-1,1-diesters	11
1.3 Utilisation des cyclopropanes activés	14
1.3.1 Réactions de cycloadditions.....	16
1.3.2 Addition homoconjuguée sur des cyclopropanes électrophiles	21
1.3.3 Utilité des cyclopropanes activés en synthèse totale.....	23
CHAPITRE 2 : SYNTHÈSE D'ALLÈNES À PARTIR DE 2-ALCYNYL- CYCLOPROPANE-1,1-DIESTERS.....	25
2.1 Introduction sur la chimie des allènes.....	25
2.1.1 Synthèse d'allènes énantioenrichis	27
2.2 Formation des 2-alcynyl-1,1-cyclopropanediesters	33
2.2.1 Développement d'une synthèse racémique.....	33
2.2.2 Synthèse énantiosélective de 2-alcynylcyclopropane-1,1-diesters	39
2.3 Synthèse d'allènes par addition conjuguée	47
2.3.1 Optimisation du nucléophile	48
2.3.2 Étendue de la réaction	49
2.3.3 Mécanisme de la réaction.....	51
2.4 Synthèse formelle de la phéromone de l' <i>Acanthoscelides obtectus</i>	53
2.4.1 Méthodologie développée par le groupe d'Hayashi.....	53

2.4.2 Application de la nouvelle méthodologie	54
2.5 Conclusion	55
CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE DE BROMOALLÈNES ET D'ALLÈNES TERMINAUX ...	
.....	56
3.1 Introduction sur les bromoallènes	56
3.2 Les bromures comme nucléophiles	58
3.2.1 Optimisation des conditions réactionnelles.....	58
3.2.2 Mécanisme réactionnel possible	60
3.3 Utilisation des bromo-alcynes.....	61
3.3.1 Formation du produit de départ.....	61
3.3.2 Addition de cuprates	62
3.4 Addition d'hydrures	65
3.4.1 Tentatives d'addition d'hydrure sur les 2-alcynylcyclopropane-1,1-diester	
.....	67
3.5 Conclusion	69
CHAPITRE 4 : RÉOLUTION CINÉTIQUE DES 2-ALCYNILCYCLOPROPANE-1,1-DIESTERS	71
4.1 Résolution cinétique.....	71
4.1.1 Introduction	71
4.1.2 Principes de la résolution cinétique.....	72
4.1.3 Résolution cinétique par addition-1,4 énantiosélective	74
4.2 Étude de la résolution cinétique des cyclopropanes activés.....	77
4.2.1 Optimisation du ligand.....	77
4.2.2 Optimisation du solvant et de la température.....	80
4.2.3 Modification du réactif de zinc et du substrat.....	84
4.3 Conclusion	86
CHAPITRE 5 : FORMATION DES CYCLOPROPÈNES	87
5.1 Introduction.....	87
5.1.1 Utilisation des cyclopropènes	87
5.1.2 Synthèse générale.....	88
5.2 Formation de cyclopropènes à partir d'ylures d'iodonium	92
5.2.1 Optimisation des conditions réactionnelles.....	92

5.2.2 Étendue de la réaction	94
5.2.3 Étude de la compétition entre la cyclopropènation et la cyclopropanation	95
5.3 Conclusion	96
CHAPITRE 6 : CONCLUSION ET PERSPECTIVES	98
6.1 Sommaire et conclusion	98
6.2 Travaux futurs	99
RÉFÉRENCES.....	101
ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE	I
ANNEXE 2 : MODES OPÉRATOIRES ET CARACTÉRISATION DES COMPOSÉS PERTINENTS ET NOUVEAUX	III

Liste des abréviations

[α] _D	rotation optique; raie D du sodium
°C	degrés Celcius
Ac	acétyle
aca	acétyleacétonate
ACC	acide aminocyclopropanoïque
Ar	aryle
BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonane
Bu	butyle
Bn	benzyle
BPPFA	bis(diphénylphosphino)-férrocényléthylamine
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
cat	catalyseur
COD	cyclooctadiène
D	donneur
dba	dibenzylidèneacétone
DIBAH	hydrure de diisobutylaluminium
DIBAL	hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	diméthyle éther
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMS	diméthylsulfure
DMSO	diméthylsulfoxyde
E	électrophile
ee	excès énantiomérique
EFE	enzyme formant l'éthylène
équiv	équivalent
esp	acide $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tétraméthyl-1,3-benzènedipropionique
Et	éthyle
GEA	groupement électroattracteur
gem	géminal

GP	groupement protecteur
h	heure
Hex	hexyle
HMDS	Bis(triméthylsilyl)amine
HMPA	Héxaméthylphosphoramide
IBX	acide 2-iodoxybenzoïque
<i>i</i> -Pr	isopropyle
IR	infrarouge
kcal	kilocalorie
L	ligand
LDA	diisopropylamine de lithium
M	métal
Me	méthyle
MEPY	Acide méthyl-2-pyrrolidone-5-carboxylate
min	minute
MIRC	fermeture de cycle initiée par réaction de Michael (<i>Michael Initiated Ring Closure</i>)
mol	mole
<i>n</i> -Oct	<i>n</i> -octyle
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NTTL	1,8-naphtaloyl- <i>tert</i> -leucine
Nu	nucléophile
Oct	octanoate
<i>p</i>	para
<i>p</i> -ABSA	azoture de para-acetamidobenzènesulfonyle
PCC	chlorochromate de pyridinium
Pd/C	palladium sur charbon
Ph	phényle
PPTS	<i>p</i> -toluènesulfonate de pyridinium
rd	ratio diastéréomérique
rdt	rendement
RMN	résonance magnétique nucléaire

S _N 2	substitution nucléophile de deuxième ordre
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -tétraaryl-1,3-dioxolane-4,5-diméthanol
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
TBAF	fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBD	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBME	<i>tert</i> -butylméthyléther
TCP	tétra(<i>p</i> -chlorophényl)porphyrin
TCPTTL	N-tétrachlorophtaloyl- <i>tert</i> -leucine
Th	thiophène
THA	tétraéthylammonium
tms	triméthylsilyle
t.p.	température de la pièce
Ts	tosyle
Tf	triflyle
THF	tétrahydrofurane
X	halogénure

Liste des tableaux

Tableau 1. Optimisation de la protection de l'acétylène.....	34
Tableau 2. Déprotection des groupements silyles sur l'alcyne.....	38
Tableau 3. Tentative de substitution de l'alcyne terminal	38
Tableau 4. Tentative de couplage sp-sp ³ de type Sonogashira	43
Tableau 5. Déprotection du groupement benzyle par hydrogénation	44
Tableau 6. Oxydation de l'alcool énanti enrichi en aldéhyde.....	45
Tableau 7. Optimisation de la réaction de Seyferth-Gilbert	46
Tableau 8. Optimisation pour la formation d'allènes	49
Tableau 9. Étendue de la réaction d'ouverture des 2-alcynylcyclopropan-1,1-diesteres	50
Tableau 10. Optimisation de la formation de bromoallènes par addition nucléophile de bromure	59
Tableau 11. Optimisation de l'addition de cuprates sur le bromoalcyne.....	63
Tableau 12. Addition d'une variété d'hydrures pour la formation d'allène	67
Tableau 13. Addition d'hydrures de cuivre pour la formation d'un allène terminal	68
Tableau 14. Optimisation du solvant pour la résolution cinétique du cyclopropane.....	81
Tableau 15. Optimisation du nombre d'équivalents de catalyseur	82
Tableau 16. Optimisation du temps de complexation et de la température de réaction	83
Tableau 17. Étendue de la réaction de cyclopropénation par cycloaddition [2+1].....	94

Liste des figures

Figure 1. Exemples de dérivés cyclopropaniques naturels et synthétiques.....	1
Figure 2. Catégories de métallocarbènes utilisés pour la cyclopropanation	7
Figure 3. Exemples de cyclopropanediesters conjugués	11
Figure 4. Exemples de produits naturels synthétisés par cycloaddition formelle (3+3) d'un cyclopropane activé.....	23
Figure 5. Exemples de produits naturels et synthétiques comportant un allène	26
Figure 6. Exemples de produits naturels de la famille des bromoallènes	56
Figure 7. Excès énantiomériques d'une réaction en fonction de l'avancement de celle-ci pour différentes valeurs de sélectivité.....	74
Figure 8. Quelques exemples de phosphoramidites donnant de bonnes sélectivités décrites par B. Feringa et A. Alexakis.....	74
Figure 9. Différents types de phosphoramidites pour l'addition-1,4 énantiosélective.....	77
Figure 10. Phosphoramidites à base de tartrates, 253 , ou de TADDOL, 254	78
Figure 11. Exemples de ligands alternatifs lors d'additions-1,4 conjuguées asymétriques	78

Liste des équations

Équation 1	5
Équation 2	6
Équation 3	9
Équation 4	10
Équation 5	12
Équation 6	12
Équation 7	16
Équation 8	18
Équation 9	18
Équation 10	18
Équation 11	19
Équation 12	20
Équation 13	21
Équation 14	28
Équation 15	28
Équation 16	31
Équation 17	32
Équation 18	35
Équation 19	36
Équation 20	42
Équation 21	42
Équation 22	51
Équation 23	53
Équation 24	62
Équation 25	64
Équation 26	73
Équation 27	75
Équation 28	75
Équation 29	76
Équation 30	76

Équation 31	79
Équation 32	84
Équation 33	85
Équation 34	85
Équation 35	86
Équation 36	88
Équation 37	90
Équation 38	90
Équation 39	91
Équation 40	92
Équation 41	93
Équation 42	93
Équation 43	96
Équation 44	96

Liste des schémas

Schéma 1. Méthodes générales de formation des dérivés cyclopropaniques	3
Schéma 2. Mécanisme de la réaction de cyclopropanation de Corey-Chaykovsky	4
Schéma 3. Cyclopropanation par organocatalyse à l'aide d'une indoline.....	4
Schéma 4. Exemple général de cyclopropanation cationique utilisant un allylsilane.....	5
Schéma 5. Mécanisme de la réaction de Simmons-Smith.....	6
Schéma 6. Mécanisme général de la cyclopropanation à l'aide de carbènes métalliques..	8
Schéma 7. États de transition possibles lors d'une cyclopropanation des dérivés 1-cétocacétates.....	9
Schéma 8. Cyclopropanation asymétrique du styrène utilisant l'ylure d'iodonium du diméthylmalonate.....	10
Schéma 9. Séquence synthétique du cyclopropane 56 à partir du D-mannitol	13
Schéma 10. Synthèse du 2-vinyl et 2-alcynylcyclopropane-1,1-diesters à partir de l'aldéhyde 56	13
Schéma 11. Exemple de cyclopropanes « donneur-accepteur » et les produits les plus communs de leur ouverture.....	15
Schéma 12. Réactivité des dérivés cyclopropaniques électrophiles.....	16
Schéma 13. Exemples de réactions de cycloaddition (3+2) radicalaire sur des cyclopropanes électrophiles	17
Schéma 14. Mécanisme proposé de racémisation de cyclopropanes <i>gem</i> -diesters	20
Schéma 15. Régiosélectivité d'attaque entre 1,5 et 1,5' sur des cyclopropanes activés	21
Schéma 16. Régiosélectivité entre l'addition-1,5 et 1,7 sur des vinylcyclopropanes	22
Schéma 17. Synthèse du sympton avancé 101 dans la synthèse de la (+)-phyllantidine ...	23
Schéma 18. Représentation d'une paire d'énantiomères d'allène chiral.....	25
Schéma 19. Exemples d'utilisation de l'unité allénique 111	27
Schéma 20. Représentations d'isomérisation possible pour la synthèse d'allènes	27
Schéma 21. Cycle général de formation d'ylures par un intermédiaire de carbène.....	29
Schéma 22. Transformations synthétiques vers l'allène 111 à partir du substrat 138	29
Schéma 23. Résolution dynamique énantiosélective d'allènes par alkylation allylique	30
Schéma 24. Substitution d'ester propargylique stéréospécifique par l'addition d'organocuvieux	31

Schéma 25. Parcours synthétique précédent pour la formation d'alcylnylcyclopropanes .	33
Schéma 26. Synthèse racémique des cyclopropanes <i>gem</i> -diesters à partir d'ylures d'iodonium	36
Schéma 27. Formation de cyclopropanes avec divers groupements électroaccepteurs	37
Schéma 28. Différentes approches à la construction de 46 de façon énantioenrichie.....	39
Schéma 29. Synthèse de 46 énantioenrichi à l'aide de l'ylure d'iodonium 43	40
Schéma 30. Tentatives de production de cyclopropanes énantioenrichis par carbènes métalliques	41
Schéma 31. Production de l'acide 192 pour former des sels diastéréoisomériques.....	43
Schéma 32. Synthèse des réactifs diazoïques pour la réaction de Seyferth-Gilbert.....	46
Schéma 33. Mécanisme proposé	52
Schéma 34. Synthèse de la phéromone d' l' <i>Acanthoscelides obtectus</i> à partir de l'intermédiaire 207	54
Schéma 35. Synthèse formelle du (<i>R,E</i>)-(-)-tétradéca-2,4,5-triénoate de méthyle.....	55
Schéma 36. Exemples d'utilisation des bromoallènes en synthèse organique.....	57
Schéma 37. Synthèse totale asymétrique du (-)-isolaurallène.....	58
Schéma 38. Mécanisme proposé pour la formation du bromoallène 219	61
Schéma 39. Mécanisme proposé pour la formation du bromoallène 223	63
Schéma 40. Exemples d'addition d'hydrures pour la formation d'allènes	65
Schéma 41. Exemple de réduction-1,4 de cétones- α,β -insaturées avec un réactif d'hydrure dérivé du cuivre.....	66
Schéma 42. Cycle catalytique de la réduction d'électrophile propargylique pour la synthèse d'allènes terminaux	66
Schéma 43. Vitesses relatives nécessaires pour une résolution cinétique.....	72
Schéma 44. Résolution cinétique dynamique.....	73
Schéma 45. Optimisation du ligand pour l'addition-1,7 énantiosélective sur 181a	79
Schéma 46. Résumé des transformations possibles des cyclopropènes	87
Schéma 47. Méthodes les plus communes de synthèse des cyclopropènes	89
Schéma 48. Synthèse de l'ACC par Wheeler	91
Schéma 49. Résumé de la synthèse d'allènes à l'aide d'addition de cuprates	98

Remerciements

Dans un premier temps, j'aimerais remercier mon directeur de recherche, André Charette, pour m'avoir donné la chance de faire mes recherches de maîtrise dans son groupe de recherche. Ses conseils judicieux m'ont beaucoup aidé tout au long de ma maîtrise. Grâce à lui, j'ai pu passer au travers des moments plus difficiles de ma recherche et ainsi acquérir une méthode rigoureuse de travail. Je lui suis également reconnaissant de m'avoir permis de présenter mes résultats lors de congrès scientifiques importants.

Je veux également remercier Barbara Bessis, une personne essentielle et tellement dévouée à ce qu'elle fait. Elle effectue bien au-delà de ses fonctions d'adjointe administrative. Je la remercie grandement pour ses aides précieuses tout au long de mes études.

Il est aussi important que je remercie mes collègues de laboratoire avec qui il était toujours agréable de travailler. Plus particulièrement, un grand merci à Sébastien Goudreau et Phillipp Gritsch avec qui j'ai travaillé pour la rédaction de ma publication scientifique. J'aimerais également remercier Vincent Lindsay, Cyril Nicolas, Éric Lévesque, Dominique Fiset et Nicolas Desmarais pour toutes nos discussions de laboratoire que ce soit sur la chimie ou sur d'autres sujets. Les journées étaient beaucoup plus agréables grâce à vous. Je tiens également à remercier spécialement tous ceux qui ont corrigé mon mémoire : Vincent Lindsay, Guillaume Pelletier, Cyril Nicolas et Louis-Philippe Beaulieu. Bien évidemment, un grand merci à tous les autres membres du groupe Charette, présents et passés, pour ces belles années. J'ai beaucoup appris de chacun d'entre eux.

Merci au personnel du département :

- Lyne Laurin pour son aide continue tout au long de mes études côté administratif. Elle m'a d'ailleurs beaucoup aidé pour mon dépôt de mémoire suite à une prolongation de 1 an de rédaction.
- Tous les membres du Laboratoire Régional, Minh Tan Phan Viet, Sylvie Bilodeau et Cédric Malveau pour leur disponibilité lors des quelques pépins sur les appareils de technique RMN.

- Merci au personnel d'analyse par spectrométrie de masse, Alexandra Futos, Karine Venne et Marie-Christine Tang pour leur efficacité lors de prises de données nécessaires à nos publications.
- Merci à tous les employés de l'atelier mécanique qui peuvent réparer pratiquement n'importe quoi. Sans eux, plusieurs appareils ne pourraient fonctionner correctement.

J'aimerais également remercier ma copine, Émilie, et toute ma famille qui ont toujours été présents pour me soutenir lors de ma maîtrise. Mes parents m'ont toujours appuyé dans ce que j'accomplis et, même dans les moments difficiles, je savais qu'ils pouvaient me reconforter. Un grand merci aussi à mes amis qui étaient présents pour me changer les idées lorsque j'en avais besoin. Plus particulièrement, je tiens à remercier Sébastien, mon colocataire, car il est un ami très précieux.

CHAPITRE 1: SYNTHÈSE ET UTILISATION DES CYCLOPROPANES

1.1 Introduction

Depuis la découverte des cyclopropanes par Freund en 1881,¹ ainsi que leur première synthèse par Perkin dans les laboratoires du professeur von Baeyer en 1884,² l'intérêt pour ces cycles à 3 chaînons a largement grandi. Leur utilisation en tant que cibles synthétiques dans le domaine de la chimie des produits naturels et de la chimie médicinale est importante.³ Un exemple provenant de la nature est le dérivé acide aminé cyclopropanique **1**, (ACC - « AminoCyclopropane Carboxylic Acid ») (Figure 1).^{3a} L'ACC est utilisé comme source non volatile d'éthylène. Ainsi, chez les plantes, l'éthylène permet de régir les phénomènes de croissance, dont la chute des feuilles et des fruits.⁴ La biosynthèse de cette hormone se fait lorsque l'ACC est converti en éthylène à l'aide de l'« Ethylene Forming Enzyme » (EFE).

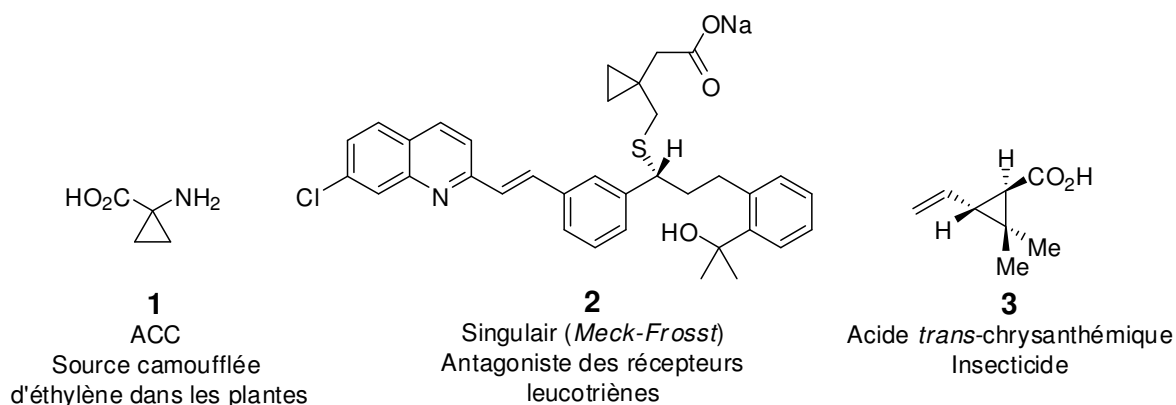


Figure 1. Exemples de dérivés cyclopropaniques naturels et synthétiques

En plus de sa présence dans des molécules naturelles, le plus petit cycle carboné est également largement utilisé en chimie médicinale. Il peut ainsi servir d'isostère afin de remplacer un groupe isopropyle ou un groupe *gem*-diméthyle sur une molécule active. À travers tous les brevets du milieu pharmaceutique, plus de 200 molécules possèdent un groupement cyclopropyle.⁵ Le composé **2** (Figure 1), nommé Singular, est un médicament qui a été développé par la compagnie Merck-Frosst.⁶ Ce dernier est un inhibiteur sélectif et puissant du récepteur de la leucotriène D₄ et est utilisé dans le traitement de l'asthme.⁷

Le motif cyclopropyle est également présent dans un insecticide puissant, l'acide *trans*-chrysanthémique (Figure 1). L'acide **3** fut d'abord isolé de pétales de fleur de la famille des pyrèthres qui l'utilisent comme système de défense contre les insectes.⁸ Il est reconnu pour être très efficace et très peu toxique pour les mammifères. Depuis leur isolement, une classe complète de dérivés de ce composé a été développée et, en 1997, elle rapportait plus de 1,5 milliards de revenus par année en devise américaine.⁹

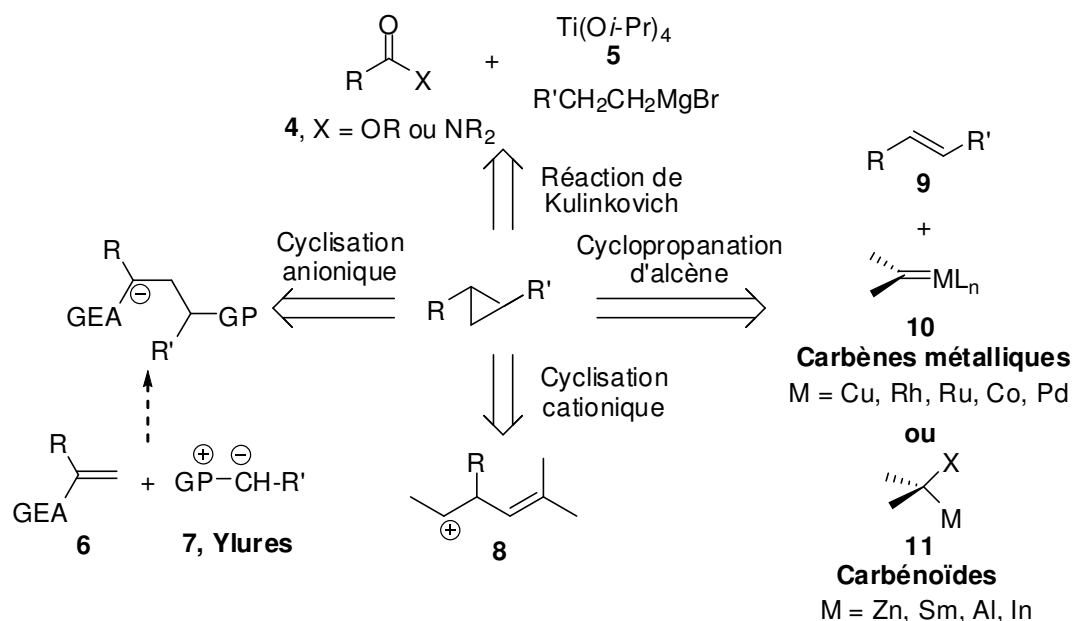
Le rôle du groupement cyclopropyle est aussi très important dans le cadre de la synthèse organique.¹⁰ La tension des liens d'un tel cycle lui confère des propriétés physiques et une réactivité unique. Lorsqu'activés de la bonne façon, les cyclopropanes sont sujets à des réactions d'ouverture de cycle par substitution nucléophile ou par réaction de cycloaddition formelle, menant à la synthèse de produits complexes. Des exemples concrets de leur utilisation en synthèse totale seront présentés dans la section 1.3. Bien qu'ils soient très utiles en tant qu'intermédiaires synthétiques, leur synthèse énantiosélective efficace représente toujours un défi de taille pour les chimistes.

1.2 Synthèse des cyclopropanes

1.2.1 Survol des synthèses des dérivés cyclopropaniques

Les méthodes les plus utilisées pour produire des groupements cyclopropyles peuvent être classées en 4 grandes catégories qui seront expliquées dans la présente section (Schéma 1).¹¹ Dans un premier temps, il sera question de la méthode de cyclisation anionique à l'aide d'ylures, plus communément appelée « Fermeture de cycle par réaction de Michael » ou simplement « MIRC ».

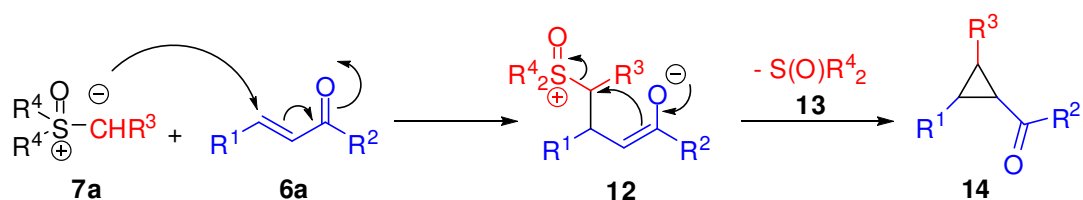
Schéma 1. Méthodes générales de formation des dérivés cyclopropaniques



La plupart des méthodes de formation de cyclopropane par cyclisation anionique utilisent des ylures 7 .¹² Généralement, ces ylures utilisés lors de réactions de type « MIRC » sont des ylures de soufre, de phosphore, de tellurium, d'arsénium, de pyridinium et même d'azétidinium. De plus, une variété d'accepteurs de Michael peut servir de substrats de départ, comprenant des esters, des amides, des cétones, des aldéhydes, des imines, des nitros ou des nitriles. Cette réaction a été découverte et introduite par Corey et Chaykovsky en 1962,¹³ et le mécanisme général est illustré au Schéma 2. Dans un premier temps, l'ylure $7a$ additionne sur un système α,β -insaturé $6a$ selon une attaque dite 1,4. Par la suite, l'énolate résultant dans l'intermédiaire 12 déplace le groupement partant 13 via

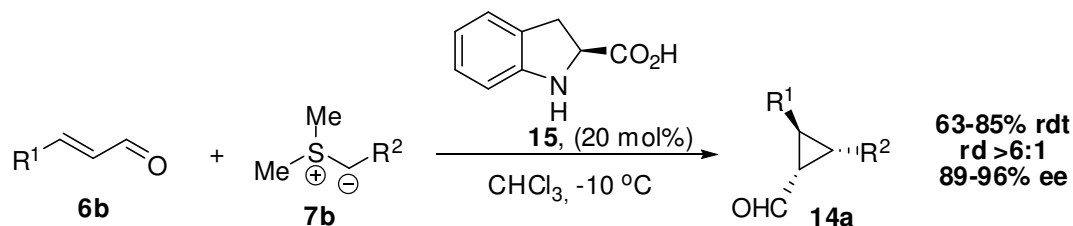
l'attaque du carbone α pour permettre la formation de cyclopropanes. Malheureusement, cette méthode de cyclopropanation n'est pas stéréospécifique à la géométrie de la liaison double, puisque le lien créé dans l'intermédiaire **12** peut subir une rotation avant la cyclisation.

Schéma 2. Mécanisme de la réaction de cyclopropanation de Corey-Chaykovsky¹⁴



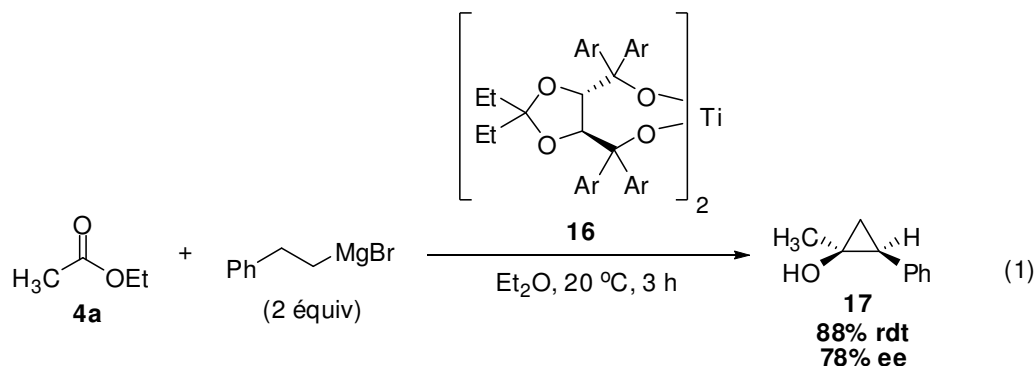
Les versions catalytiques énantiosélectives de cette méthodologie se basent principalement sur l'organocatalyse de type iminium/énamine telles que représentées dans l'exemple du Schéma 3.¹⁵ Cette catalyse se caractérise par la formation d'un iminium de configuration *Z* par la condensation de l'indoline **15** sur l'aldéhyde **6b**. L'attaque de l'ylure **7b** sur cette nouvelle espèce réactive sera dirigée par le groupement carboxylique pour que l'addition se déroule majoritairement sur la face *Re*, contrôlant ainsi l'énantiosélectivité du premier centre formé.

Schéma 3. Cyclopropanation par organocatalyse à l'aide d'une indoline



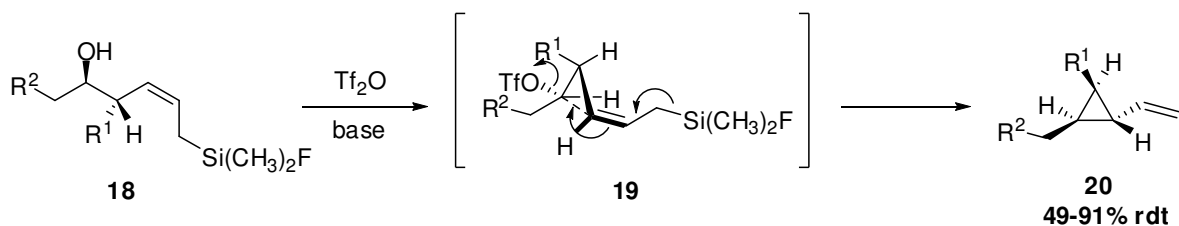
Il a été découvert, par Kulinkovich, que les réactifs de tétraisopropoxyde de titane peuvent être utilisés conjointement avec des réactifs de Grignard en présence d'un ester ou d'une amide **4** pour former un dérivé cyclopropanique portant respectivement un alcool ou une amine (Schéma 1).¹⁶ Les premiers rapports de cette transformation utilisaient un excès de réactif de Grignard en présence d'une quantité stoechiométrique de tétraisopropoxyde de titane.¹⁷ Toutefois, il a également démontré que la réaction peut se dérouler en utilisant le réactif de titane **5** en quantité catalytique en présence de deux équivalents de réactif de

Grignard.¹⁸ Malgré son développement sous forme catalytique, peu ou pas de méthodes catalytiques énantiosélectives de cette réaction ont été développées, et seulement un excès énantiomère modéré de 78% a été obtenu jusqu'à maintenant (Équation 1).¹⁹



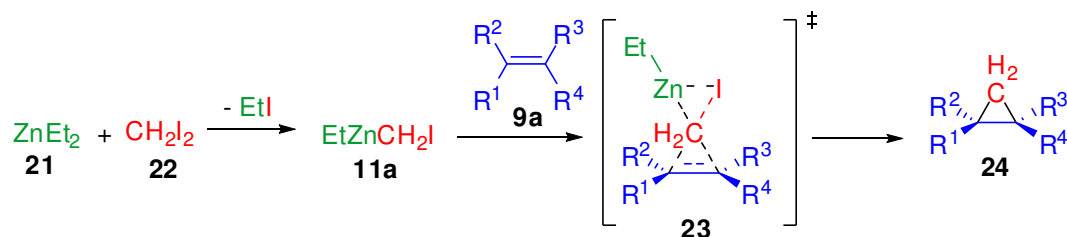
L'utilisation d'un carbocation homo-allylique suite au départ d'un groupement partant pour la formation de cyclopropane a pour nom une cyclisation cationique. Dans ces cas, il est possible d'utiliser une source d'électrophile comme un oxonium ou alors un sulfonate. Pour la partie nucléophile du composé **8**, il est très fréquent de retrouver des alcènes nucléophiles tels que des allylsilanes, des allylstannanes et des ènecarbamates (Schéma 1).²⁰ Il a été démontré que, lors de la formation du cyclopropane, la stéréochimie de l'alcool homoallylique activé de départ peut être conservée. Un exemple général développé dans le groupe de Taylor est présenté au Schéma 4.^{20c} Ce type de réactions est beaucoup plus restreint puisqu'il s'applique uniquement de façon intramoléculaire et possède le désavantage qu'il faut préformer le substrat relativement complexe. De plus, jusqu'à ce jour, aucune méthode catalytique énantiosélective de cyclisation cationique n'a été développée.

Schéma 4. Exemple général de cyclopropanation cationique utilisant un allylsilane

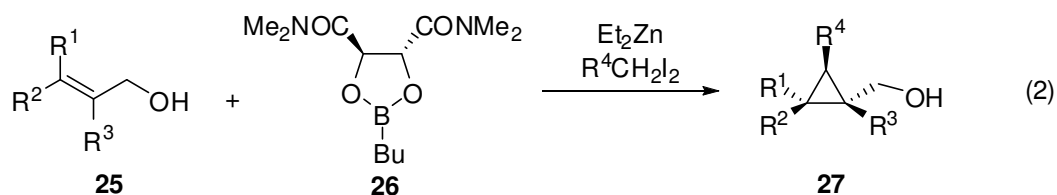


Finalement, une approche différente pour former des dérivés de cyclopropanes, et qui est largement exploitée dans notre groupe de recherche, se trouve à être l'utilisation de carbénoïdes **11** et des carbènes métalliques **10** en présence d'alcènes **9** (Schéma 1). L'une des plus anciennes réactions de cyclopropanation est celle développée originalement en 1958 par Simmons et Smith qui porte maintenant leurs noms.²¹ Dans cette méthode, lorsqu'un carbénoïde de zinc **11a** est mis en présence d'un alcène, une réaction a alors lieu pour générer le cyclopropane **24** correspondant.²² Des études mécanistiques ont démontré que cette réaction se déroule selon un état de transition **23** de type « papillon » de façon concertée (Schéma 5).²³ De plus, la géométrie de l'alcène sera conservée lors de cette transformation pour donner le cyclopropane substitué *cis* ou *trans*.

Schéma 5. Mécanisme de la réaction de Simmons-Smith²⁴



Une modification importante de cette réaction a été faite dans le groupe Charette lors du développement de la cyclopropanation d'alcools allyliques **25** qui permettent de diriger le carbène lors de l'état de transition. L'utilisation du groupement proximal basique en corrélation avec l'ajout d'un auxiliaire chiral comme le dioxaborolane chiral **26** permet l'obtention de bonnes énantiosélectivités (Équation 2).²⁵ Cette méthodologie a d'ailleurs été largement utilisée pour synthétiser une gamme variée de dérivés cyclopropaniques.²⁶



Les carbénoïdes de zinc ne sont toutefois pas les seuls à être utilisés en présence d'alcènes pour la formation de cycle à trois atomes de carbones. Une alternative à ces derniers constitue l'utilisation de carbènes métalliques **10** qui métalliques peuvent avoir

différentes propriétés électroniques telles qu'illustrées dans la Figure 2.²⁷ La grande majorité des métallocarbènes utilisés pour la cyclopropanation énantiosélective sont du type « Donneur » **28**, « Accepteur » **29**, « Donneur-Accepteur » **30** ou « Accepteur-Accepteur » **31**.^{11,28,29}

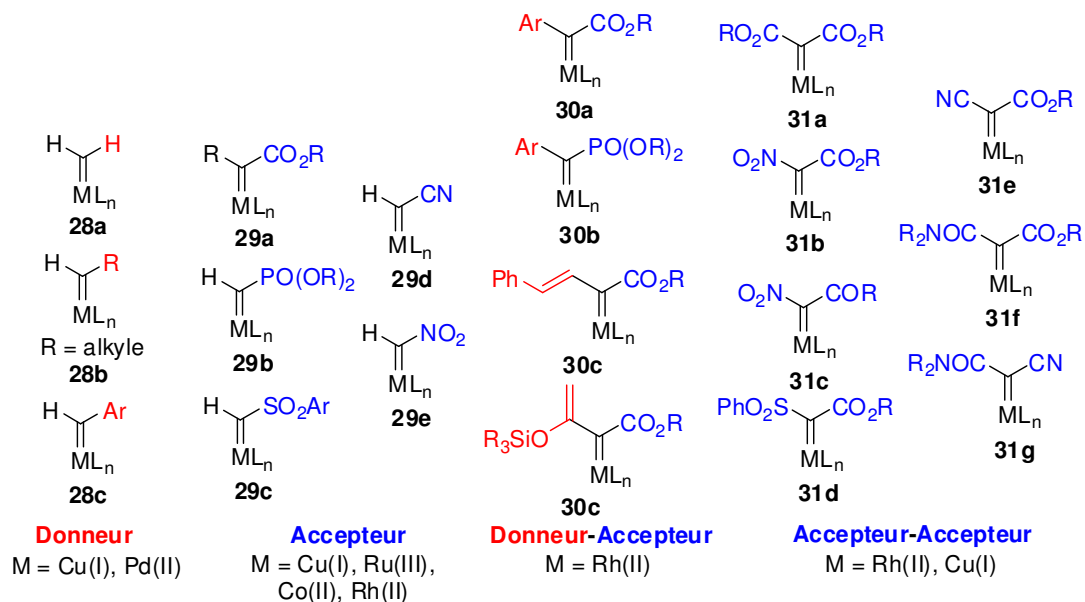
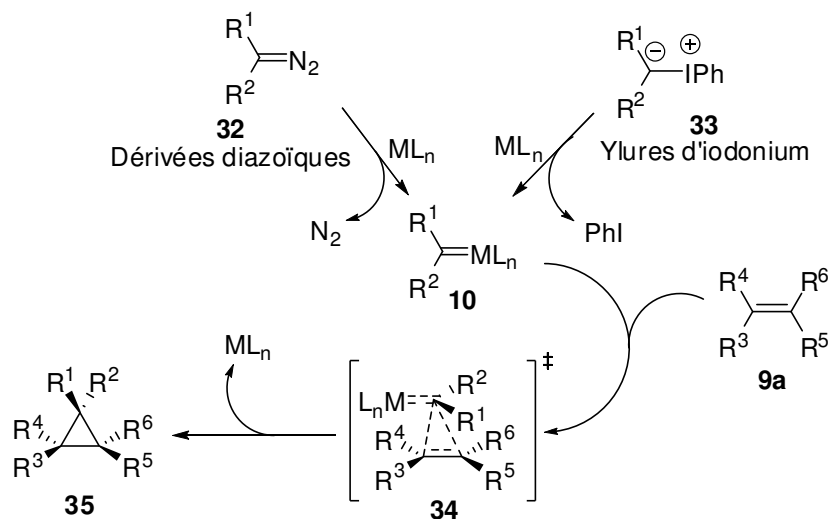


Figure 2. Catégories de métallocarbènes utilisés pour la cyclopropanation

La formation de carbènes se produit majoritairement par la dégradation de composés diazoïques **32** ou encore d'ylures d'iodonium **33** (Schéma 6). Initialement, les carbènes étaient formés par une source thermique ou encore photochimiquement. Toutefois, l'utilisation de métaux acides de Lewis pour leur dégradation a permis un meilleur contrôle de la réactivité de ces espèces amphiphiles. De plus, les meilleurs résultats de cyclopropanations énantiosélectives à l'aide de carbènes métalliques utilisent principalement des catalyseurs de cuivre, de rhodium, de ruthénium ou de cobalt.^{28,29}

Schéma 6. Mécanisme général de la cyclopropanation à l'aide de carbènes métalliques



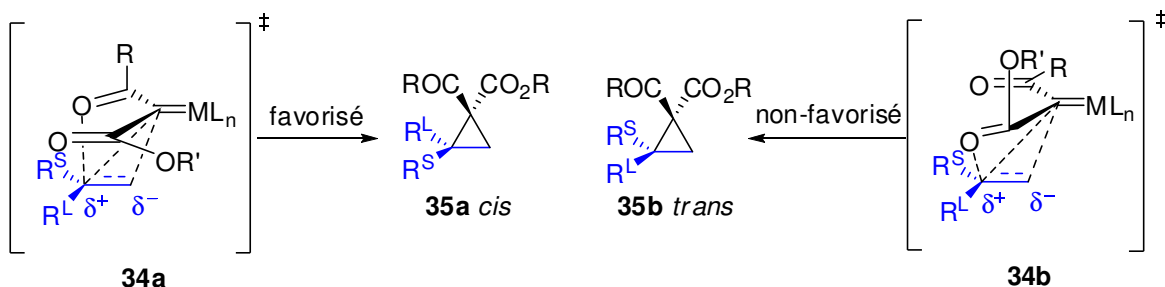
1.2.2 Synthèse de cyclopropanes activés par métal carbènes

Les cyclopropanes portant deux groupes électroattracteurs géminaux sont des cyclopropanes dits activés dû à leur réactivité accrue, surtout envers l'ouverture de cycle par substitution nucléophile. Cette réactivité unique sera discutée plus en profondeur à la section 1.3. La grande majorité des méthodes synthétiques pour leur formation se base sur l'utilisation de carbènes métalliques « accepteur-accepteur », tels que ceux discutés précédemment dans la section 1.2.1. Il s'agit une approche très convergente pour obtenir les dérivés cyclopropaniques correspondants.

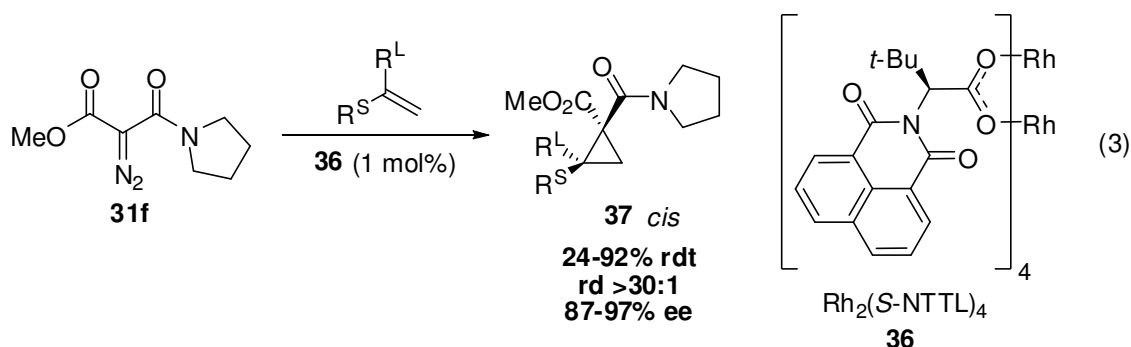
Pour ce faire, des réactifs diazoïques et des ylures d'iodonium peuvent servir comme précurseurs de métallocarbènes « accepteur-accepteur ». Les méthodes efficaces de synthèse asymétriques de ces types de composés utilisent principalement des catalyseurs de Cu(I) ou de Rh(II). Toutes ces méthodologies doivent permettre un contrôle efficace de la diastéréosélectivité puisque deux centres chiraux sont formés simultanément. Cette bonne sélectivité est également aidée par le fait que les groupements électroattracteurs sont souvent de natures différentes. Ainsi, l'utilisation d'un groupement *trans*-directeur a été trouvée comme étant une manière efficace d'obtenir des bons rapports diastéréoisomériques.³⁰ Il a été proposé que la charge partielle qui se développe sur l'alcène lors du mécanisme de cycloaddition (2+1) asynchrone (**34a** et **34b**) puisse être stabilisée par un des substituants du carbène métallique (Schéma 7).³¹ Plus un groupement est

basique, plus ce dernier a la propension à se positionner pour stabiliser la charge de façon adéquate. Afin de maximiser cette interaction stabilisante, le substituant de l'alcène terminal se positionne de façon *trans* à ce groupement basique.

Schéma 7. États de transition possibles lors d'une cyclopropanation des dérivés 1-cétocacétates

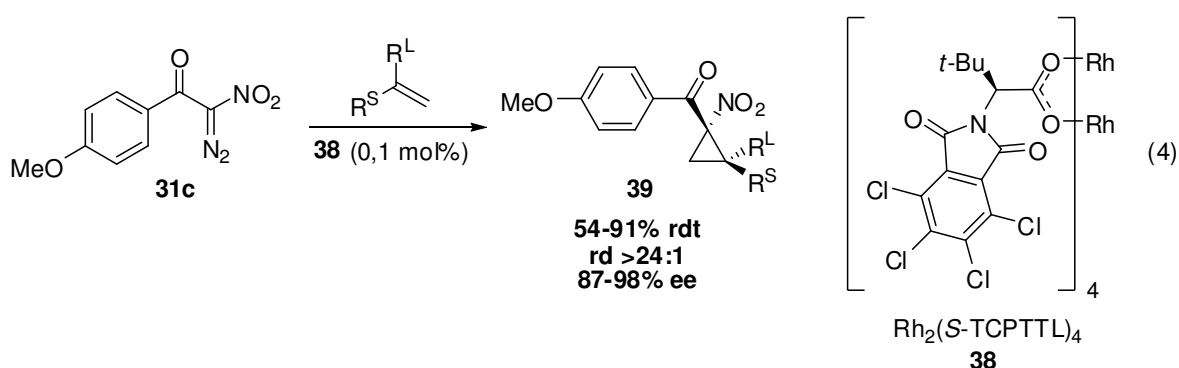


L'application de cet effet *trans*-directeur a été réalisée dans notre groupe lors des travaux de cyclopropanation énantiosélective avec des α -amido diazoacetates **31f** alors que le groupement amide se trouve à être beaucoup plus basique que l'ester (Équation 3). En combinaison avec le catalyseur de Rh(II) **36**, d'excellentes stéréosélectivités ont pu être obtenues.³¹ La même méthodologie peut aussi être étendue aux dérivés diazoïques substitués par un cyano et un amide **31g**.³²



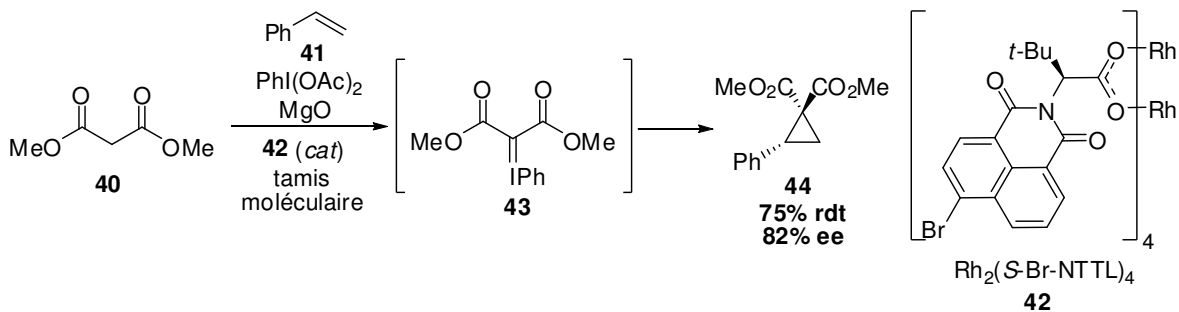
En plus de l'utilisation de groupes amides comme groupements *trans*-directeurs, la présence d'une cétone aromatique sur le réactif diazoïque **31c** permet une bonne sélectivité lors de la réaction de cyclopropanation, où le substituant de l'alcène se retrouve *trans* à la cétone dans le produit majoritaire (Équation 4).³³ Le groupe de Zhang a également été

capable d'obtenir de très bons excès énantiomériques en utilisant un complexe de cobalt à l'aide de ligands dérivés de porphyrine.³⁴



Une dernière classe importante des cyclopropanes activés est celle comportant deux groupements esters. Il est beaucoup plus difficile d'obtenir de bonnes énantiosélectivités avec ces systèmes puisque la différenciation entre les deux groupes attracteurs sur le carbène métallique est faible et, donc, le catalyseur chiral doit à lui seul contrôler l'approche de l'alcène. Dans les cas particuliers où le carbone α du carbène se trouve symétrique, les ligands du catalyseur contrôlent entièrement l'énantiosélectivité de la réaction. Malgré beaucoup de travaux sur ce type de composé, leur synthèse asymétrique reste un défi considérable. Ainsi, jusqu'à ce jour, les meilleures méthodologies n'ont obtenu qu'un maximum de 82% ee en utilisant l'ylure d'iodonium du diméthylmalonate **43**. Dans le cas du groupe de Müller, l'ylure est généré *in situ* et réagit pour former le carbène avec un catalyseur de Rh(II).³⁵

Schéma 8. Cyclopropanation asymétrique du styrène utilisant l'ylure d'iodonium du diméthylmalonate



Il est également possible d'utiliser d'autres approches pour obtenir des cyclopropanes portant deux groupements esters géminaux. Une façon souvent utilisée pour arriver à un dérivé cyclopropanique de ce type avec de hautes énantiosélectivités passe par un double déplacement par S_N2 de groupements partants à l'aide du diméthylmalonate comme nucléophile. Cette méthode sera discutée plus en détail dans la section 1.2.3 suivante pour le cas de cyclopropanes substitués par un groupement vinyle ou alcynyle. Il est également possible d'utiliser une des méthodes de cyclopropanations précédentes et de modifier un des groupements fonctionnels pour obtenir l'ester désiré.

1.2.3 Synthèse de dérivés 2-vinyl et 2-alcynylcyclopropane-1,1-diester

La synthèse des cyclopropanes *gem*-diesters a été discutée de façon générale dans la section précédente. Toutefois, la présence d'un groupe vinyle, **45**, ou un alcynyle, **46**, amène souvent des problèmes quant à leur formation, comparativement à un simple groupement phényle (Figure 3). La présence de tels groupements fonctionnels liés à un cyclopropane activé offre une très grande possibilité de manipulations synthétiques afin d'obtenir des molécules beaucoup plus complexes.^{10a,g} Plusieurs groupes de recherche se sont donc intéressés à leur synthèse afin de faciliter leur utilisation subséquente.

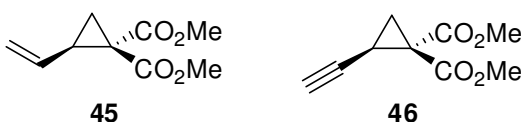
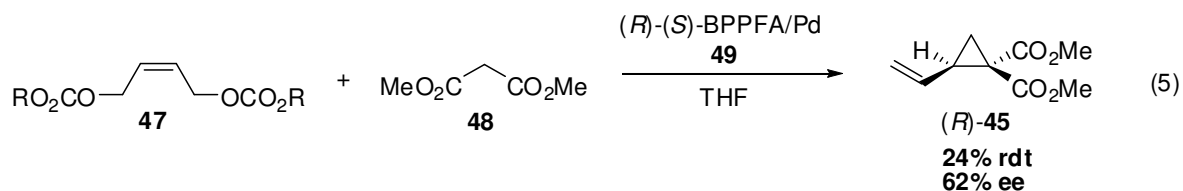


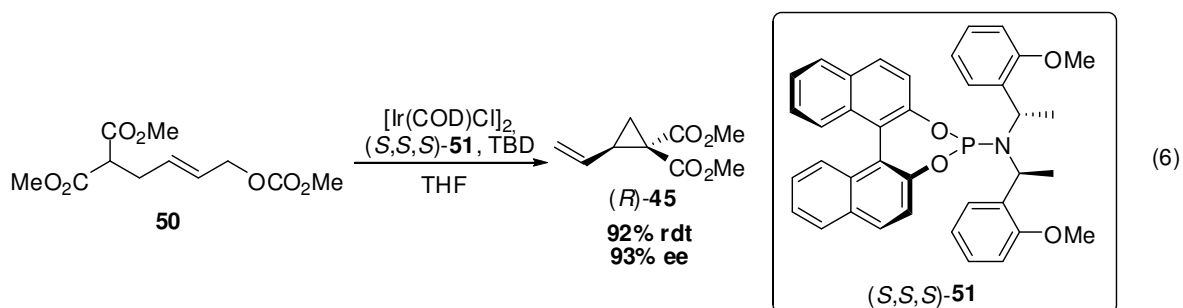
Figure 3. Exemples de cyclopropanediester conjugués

Les exemples de synthèse de vinylcyclopropanediester **45** sont beaucoup plus nombreux que pour leur analogue possédant une triple liaison **46**. Leurs premières synthèses racémiques se basent sur un double déplacement de groupements partants par un malonate **48** comme nucléophile (Équation 5).³⁶ Cette méthode a également été développée pour former le cyclopropane à partir d'un système π -allyle.^{36b,37} La présence d'un ligand ferrocène **49** sur le palladium a permis d'obtenir le cyclopropane **45** avec 67% d'excès énantiomérique (Équation 5).³⁸



(*R*)-(*S*)-BPPFA = (*R*)-*N,N*-diméthyl-1-[(*S*)-1',2-bis(diphénylphosphino)-férocényl]éthylamine

Étant donné l'énantiosélectivité limitée de ce genre de procédé, d'autres méthodologies ont remplacé le palladium par de l'iridium.³⁹ La cyclisation de **50** permet l'obtention du cyclopropane (***R***-**45**) en forme pratiquement énantio pure avec un très bon rendement (Équation 6). L'énantiosélectivité de l'attaque sur le complexe π -allyle produit par l'iridium vient de l'utilisation d'un ligand de type phosphoramidite **51**.

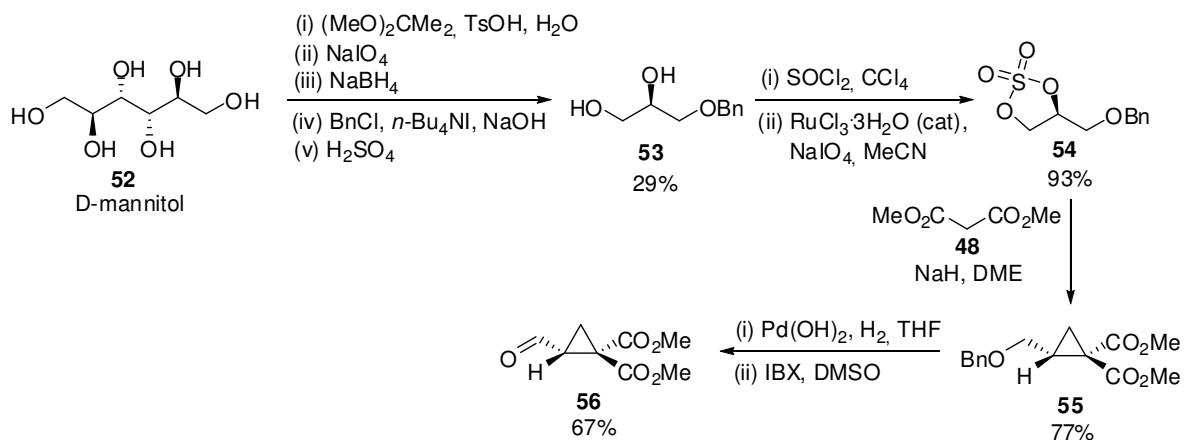


Une autre méthode souvent utilisée pour la construction de vinylcyclopropane ou alcynylcyclopropane est la dérivation de cyclopropanes plus accessibles. Ainsi, la synthèse des dérivés de cyclopropanes peut procéder par une méthode déjà connue. Par la suite, il suffit de modifier certains groupements pour obtenir le produit désiré avec d'excellents excès énantiomériques.^{31,40} Il est également possible d'effectuer une séparation des énantiomères d'un mélange racémique de **45** après avoir transformé les fonctions esters en acides et en ayant recours à des sels diastéréomériques de cinchonidine.⁴¹

De toutes ces précédentes méthodes de synthèses catalytiques énantiosélectives, aucune ne permet l'obtention du dérivé cyclopropanique **46** avec une bonne sélectivité. Toutefois, un exemple dans la littérature comporte une séquence synthétique utilisable pour la formation de 2-alcynylcyclopropane-1,1-diester énantioenrichis. Cette dernière synthèse débute avec un produit commercial peu dispendieux, le D-mannitol, **52** (Schéma 9).⁴² Il a été démontré qu'après quelques transformations, l'aldéhyde **56** pouvait être obtenu. La

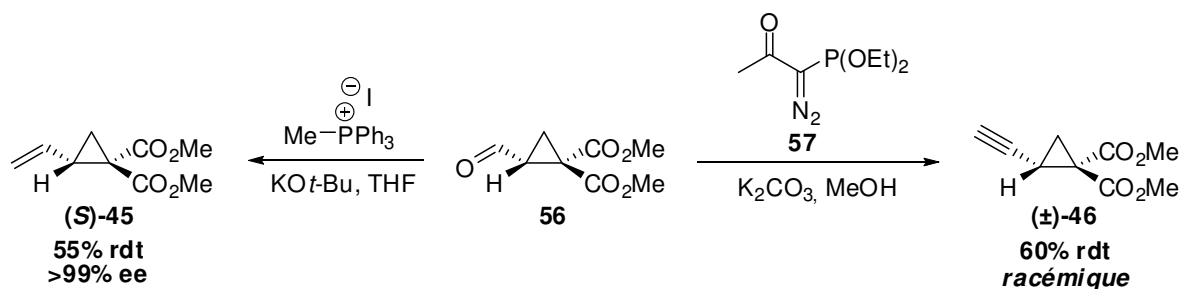
formation du cycle à trois carbones se base donc sur l'attaque du diméthylmalonate **48** sur le sulfate cyclique **54** par deux substitutions S_N2 consécutives. Partant d'un produit énantiopur et sachant que le mécanisme de substitution d'ordre 2 procède par inversion complète de configuration, le cyclopropane est synthétisé avec un excès énantiomérique élevé.

Schéma 9. Séquence synthétique du cyclopropane **56** à partir du D-mannitol



Le précurseur **56** peut ensuite être transformé simplement selon une réaction de Wittig pour donner le vinylocyclopropane^{42c} (**S**)-**45** correspondant ou réagir dans les conditions de Seyferth-Gilbert pour donner l'alcyne **46** correspondant, tel que présenté dans le schéma 10 suivant.⁴³ Toutefois, cette dernière transformation a été uniquement tentée sur un mélange racémique.

Schéma 10. Synthèse du 2-vinyl et 2-alcynylcyclopropane-1,1-diester à partir de l'aldéhyde **56**



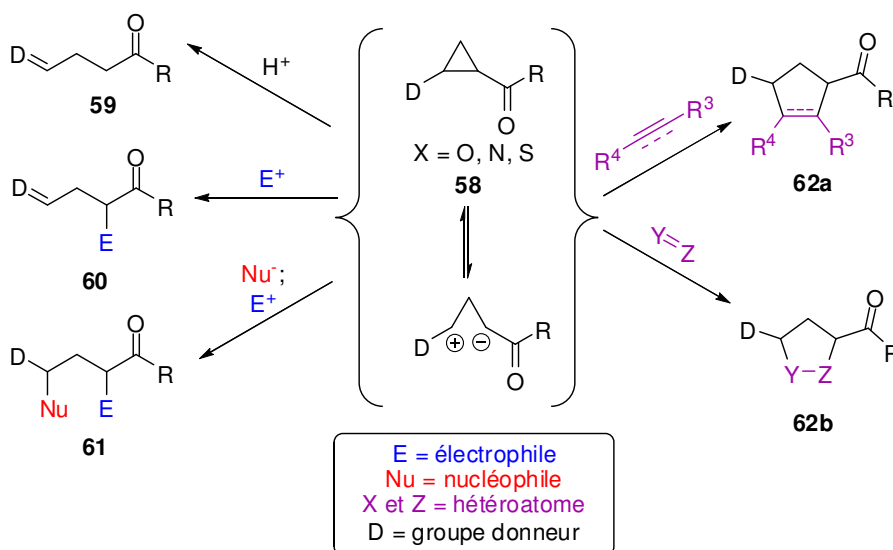
1.3 Utilisation des cyclopropanes activés

Formant le plus petit cycle possible, les cyclopropanes possèdent une tension de cycle importante. Ainsi, cette force interne au système, calculée à 27,5 kcal/mol,⁴⁴ peut être utilisée de façon avantageuse. Plusieurs méthodes d'ouvertures de cyclopropanes favorisées thermodynamiquement ont donc été développées. Malgré tout, les cyclopropanes sont en général assez stables, possédant une valeur de tension de cycle très près de celle retrouvée dans un cyclobutane, qui est de 25,5 kcal/mol. Des travaux de Walsh ont tenté d'expliquer cette stabilité par la possibilité que les carbones dans ce cycle possèdent en fait un caractère d'hybridation sp^2 plutôt que totalement sp^3 .⁴⁵ Une autre théorie veut que l'arrangement du cyclopropane contenant 6 électrons au total soit « σ -aromatique », ce qui implique la conjugaison des liens σ du système pour satisfaire la règle d'aromaticité d'Hückel.⁴⁶ Ces théories sont en accord avec le fait que les cyclopropanes réagissent de façon similaire à des alcènes. De plus, il est estimé que le recouvrement orbitalaire des liens C-C du cyclopropane est seulement de 80% comparativement à des liens C_{sp^3} - C_{sp^3} standards. Pour cette raison, on dit que ces liens sont « bananes », donc légèrement courbés.⁴⁷ Cette dernière configuration permet de relâcher la tension de cycle de façon significative.

L'ouverture de cycle des cyclopropanes dans des conditions douces peut se produire uniquement lorsque le cycle est activé par la présence de groupes électroattracteurs et/ou de groupes électrodonneurs et/ou d'agents activateurs externes.¹⁰ Ces groupements électroniques permettent d'induire une charge partielle par effet inductif ou de résonance, pour permettre le bris hétérolytique du lien. Selon les modes d'activation, il est possible de diviser les cyclopropanes en deux classes distinctes. La première comprend les cyclopropanes de type « donneur-accepteur », caractérisés par la présence d'une paire d'électrons délocalisables conjugués au système avec un groupement électroattracteur sur une position voisine.^{10c,d,e} Les membres les plus réactifs de cette classe sont ceux où les groupements sont vicinaux ou de substitution-1,2, **58** (Schéma 11). Les groupes électrodonneurs habituels sont des éthers, des amines ou encore des groupements silyles directement attachés au cyclopropane ou par conjugaison avec un système π . Quant au groupement électroattracteur, il est souvent un groupe carbonyle, mais il est parfois possible d'utiliser un groupe nitrile, sulfonyle ou phosphonyle. Il est alors possible

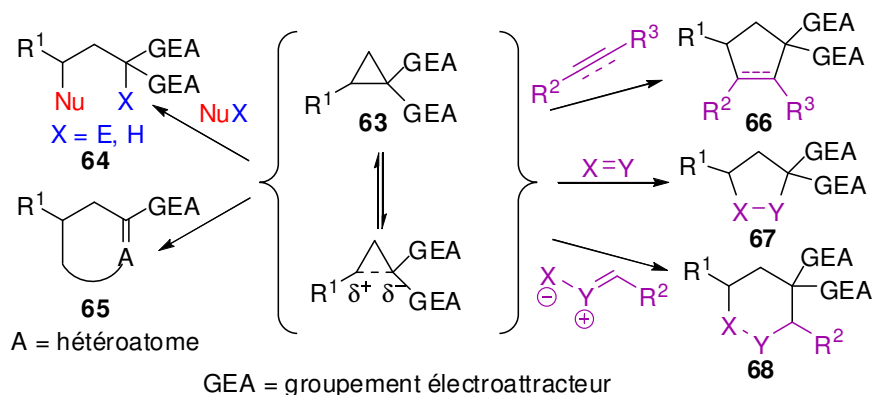
d'induire l'ouverture du cycle par l'ajout d'un acide de Lewis ou de Brønsted, qui facilitera l'ouverture du cycle en le polarisant davantage. Les produits les plus communs pour ce type de réactions sont ceux de protonation, **59**, les produits d'ouverture par addition d'un électrophile, **60**, d'un électrophile et d'un nucléophile, **61**, ou encore des cycloadditions formelles (3+2) pour former des cycles à 5 chaînons, **62a** et **62b** (Schéma 11).

Schéma 11. Exemple de cyclopropanes « donneur-accepteur » et les produits les plus communs de leur ouverture



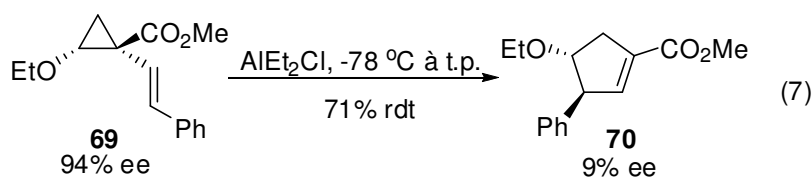
Le deuxième groupe de cyclopropanes sujet à des réactions d'ouverture est appelé cyclopropane électrophile ou « accepteur-accepteur », qui comporte deux groupements électroattracteurs géminaux, **63** (Schéma 12). Les réactions d'ouverture de ce type de composés sont connues depuis longtemps,⁴⁸ et ont été utilisées dans plusieurs synthèses.^{10g} Ces dérivés cyclopropaniques portent souvent un groupement phényle ou vinyle qui permet de stabiliser une charge positive voisine, agissant comme groupe donneur faible afin de polariser le cycle davantage (Schéma 12). Leur réactivité est d'ailleurs comparable à des accepteurs de Michael. Ils peuvent donc être ouverts par des nucléophiles pour donner les produits d'addition homoconjugués **64**.⁴⁹ Dans certains cas, les groupements accepteurs peuvent venir cycliser pour donner les produits d'expansion **65**.⁵⁰ De plus, comme dans le cas des cyclopropanes « donneur-accepteur », il est possible d'obtenir des produits de cycloadditions **66**, **67** et **68** lorsque le nucléophile porte un groupement qui vient piéger l'anion formé.⁵¹

Schéma 12. Réactivité des dérivés cyclopropaniques électrophiles



1.3.1 Réactions de cycloadditions

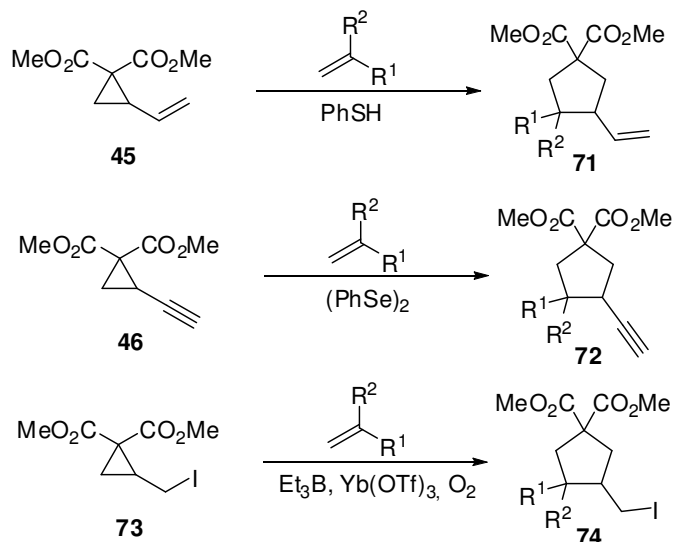
Une des stratégies d'utilisation des cyclopropanes de type « accepteur-accepteur » ayant eu le plus de développement est l'expansion de cycle. Lors de ce type de réaction, le contrôle de l'information stéréogénique a toujours été un défi important. L'ouverture de cycle lors de ces réactions passe par des intermédiaires anioniques avant la recombinaison avec un nucléophile.^{10c} Ceci est particulièrement vrai dans le cas des cyclopropanes « donneur-accepteurs » comme dans l'exemple de l'équation 7. Dans ce dernier, Davies et ses collaborateurs ont traité le cyclopropane **69** avec un acide de Lewis pour donner le produit de réarrangement **70** en perdant presque tout excès énantiomérique.^{50b}



Dans le cas des cyclopropanes de type accepteur-accepteur, leur ouverture peut être faite selon différents mécanismes. Une première méthode se base sur une ouverture de cycle de façon radicalaire. L'utilisation d'un initiateur permet l'ouverture radicalaire allylique des cyclopropanes **45** ou **46** pour ensuite recombinaison avec un alcène par une réaction de cycloaddition de type (3+2) (Schéma 13).⁵² Il est également possible d'utiliser des 2-(iodométhyl)cyclopropane-1,1-diester **73** comme précurseurs homoallyliques pour la fermeture radicalaire afin de former des cyclopentanes.⁵³ Toutefois, cette méthodologie

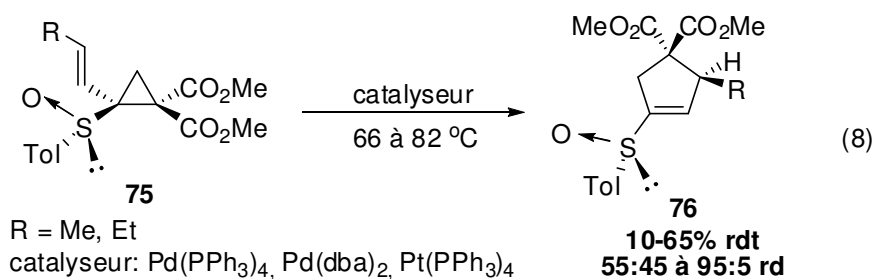
d'ouverture de cyclopropane ne permet pas la conservation de l'information stéréogénique puisque le mécanisme doit passer par un intermédiaire radicalaire qui permet la racémisation du produit.

Schéma 13. Exemples de réactions de cycloaddition (3+2) radicalaire sur des cyclopropanes électrophiles

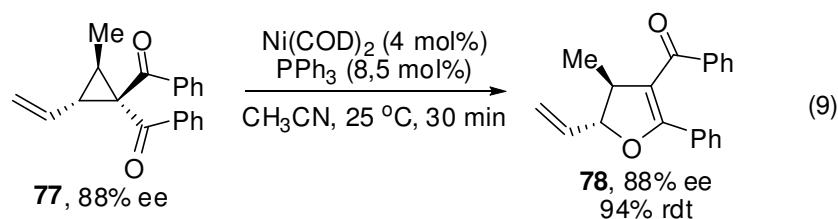


Une autre technique d'ouverture des cyclopropanes électrophiles est la formation de complexes π -allyles. Ces dernières réactions d'expansion de cycle utilisent des dérivés cyclopropaniques vinyliques, qui ont largement été étudiés.⁵⁴ Ces dérivés cyclopropaniques ont souvent été utilisés, puisqu'ils peuvent former des complexes π -allyles en présence de métaux de transition. Des catalyseurs à base de palladium,⁵⁵ de platine,⁵⁶ de nickel⁵⁷ et de cuivre⁵⁸ se sont montrés comme étant appropriés pour l'ouverture de cyclopropanes activés. Quelques exemples de formation de produits énanti enrichis sont répertoriés dans la littérature.

Une première stratégie se base sur l'utilisation d'auxiliaires chiraux, tels que les sulfoxides. Le groupe Hiroi a développé une méthodologie de formation des cyclopentènes **76** à partir de cyclopropanes énanti enrichis **75**.⁵⁶ Cette méthode permet l'utilisation de catalyseurs à base de palladium ou de platine, pour avoir des produits d'expansion de cycles avec de médiocres à bonnes diastéréosélectivités (Équation 8).



Un bon exemple de rétention de configuration lors de l'utilisation de ce type de cyclisation par formation d'un complexe π -allyle a été rapporté par le groupe de Johnson à partir d'un cyclopropane *gem*-dicétone vinylique énantiométrique **77** (Équation 9).^{57c} Dans cet exemple, l'utilisation d'un catalyseur de nickel a permis la rétention de la configuration lors de la formation de dihydrofuranes di-substitués énantiométriques **78** avec de bons rendements.



Plus récemment encore, le groupe de Johnson s'est intéressé à l'efficacité par des catalyseurs de palladium de former des produits de cycloaddition (3+2) en présence d'aldéhyde et des dérivés cyclopropaniques vinyliques **45**.^{55d} Cette réaction, qui fonctionne très bien en présence d'un cyclopropane en mélange racémique, montre une racémisation partielle lors de la réaction du produit énantiométrique (*S*)-**45** et du *p*-trifluorométhylbenzaldéhyde **79** (Équation 10). Ce dernier résultat laisse croire que nous sommes en présence d'un complexe π -allyle qui racémise lors de la réaction ou alors d'une racémisation du dérivé **45** de départ dans ces conditions.

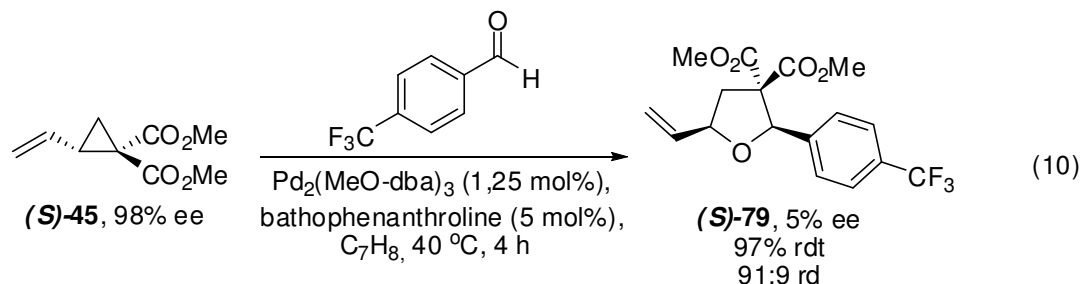
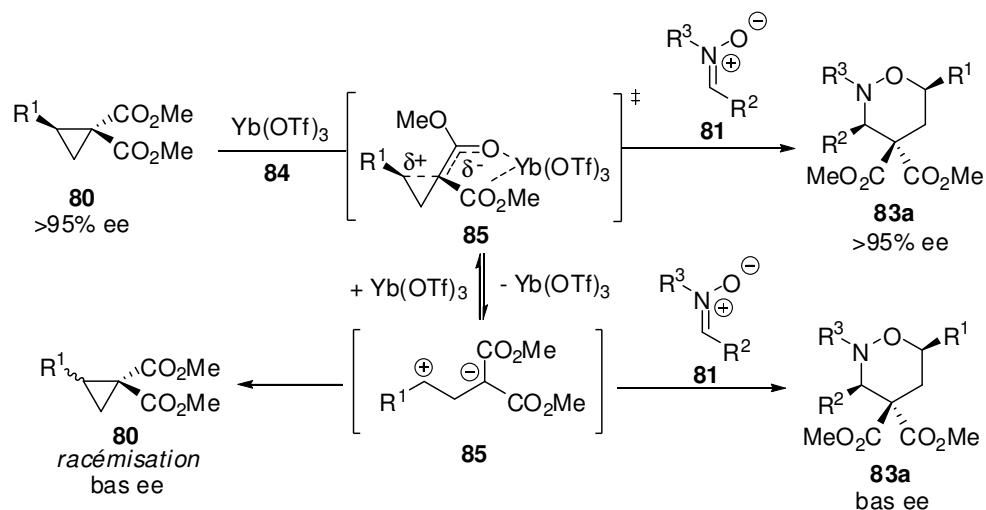
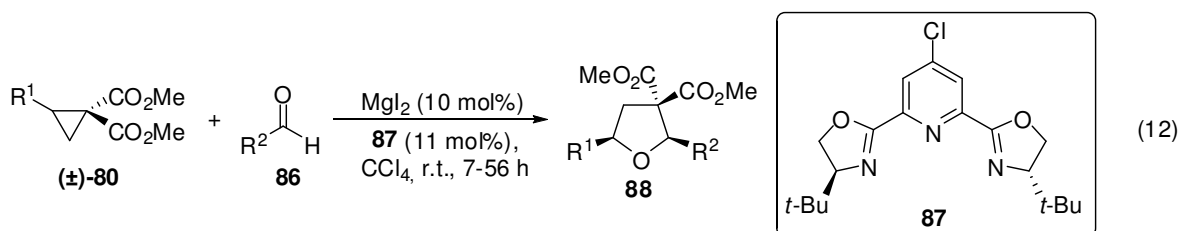
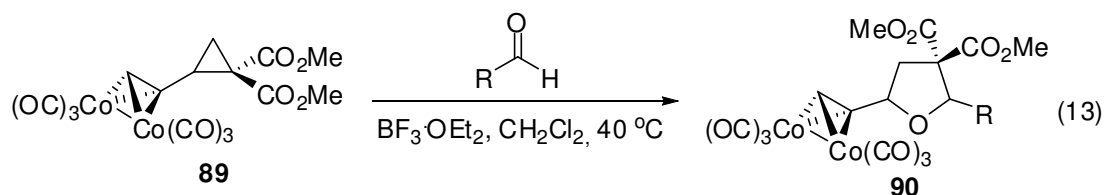


Schéma 14. Mécanisme proposé de racémisation de cyclopropanes *gem*-diesters

Le groupe de recherche du professeur Johnson a également démontré que la conservation de l'information stéréogénique lors de la réaction de cycloaddition avec des aldéhydes semble suivre un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$, tel que décrit précédemment par le groupe de Kerr.^{59c} De plus, le groupe de Johnson a utilisé le concept précédent d'ouverture du cyclopropane activé afin de créer un système de réaction de cycloaddition formelle (3+2) en résolution cinétique dynamique.⁶⁷ Le cyclopropane **80** sous forme racémique en présence d'un aldéhyde et d'un acide de Lewis chiral peut engendrer le produit dihydrofurane **88** en forme hautement énantioenrichie (Équation 12).



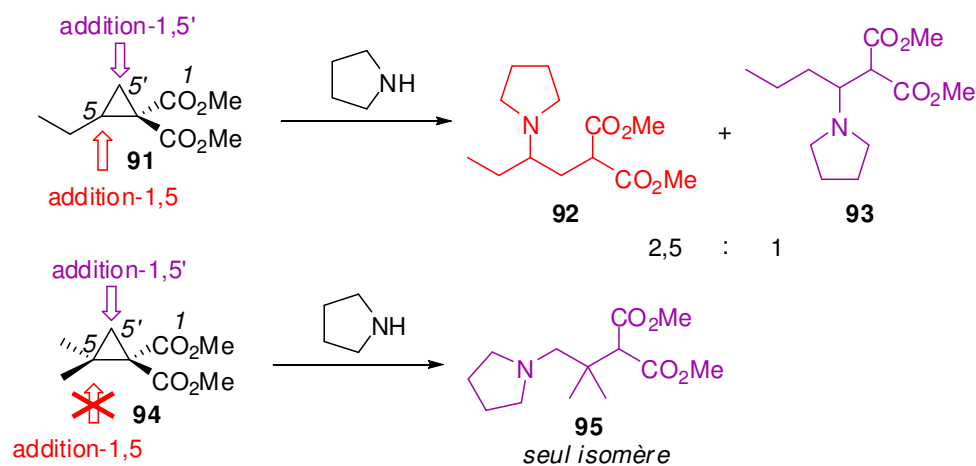
Il est à noter que l'ouverture d'alcynylcyclopropanes **46** n'a jamais été étudiée comme la réaction précédente des vinylcyclopropanes **45**. Les exemples de cycloaddition sur un cyclopropane activé conjugué à une triple liaison ont été uniquement rapportés avec un alcyne masqué par un complexe de cobalt.⁶⁸ (Équation 13)



1.3.2 Addition homoconjuguée sur des cyclopropanes électrophiles

La forte ressemblance de réactivité des cyclopropanes dits électrophiles à des accepteurs de Michael a aidé au développement de méthodologies d'attaque nucléophile homoconjuguée (ou de type 1,5) afin de former des composés acycliques. Lorsque les cyclopropanes sont asymétriques, le nucléophile attaquera préférentiellement sur la position possédant la charge partielle positive la mieux stabilisée. Ainsi, deux positions peuvent être attaquées pour provoquer l'ouverture du cycle, tel que montré au schéma 15.⁶⁹ La position la plus substituée est souvent celle où l'attaque a lieu. C'est est le cas pour la molécule **91** avec l'attaque en position 1,5. Toutefois, si la position est très encombrée comme dans l'exemple **94**, alors l'attaque se déroule en position 1,5' pour donner le produit **95** uniquement.

Schéma 15. Régiosélectivité d'attaque entre 1,5 et 1,5' sur des cyclopropanes activés



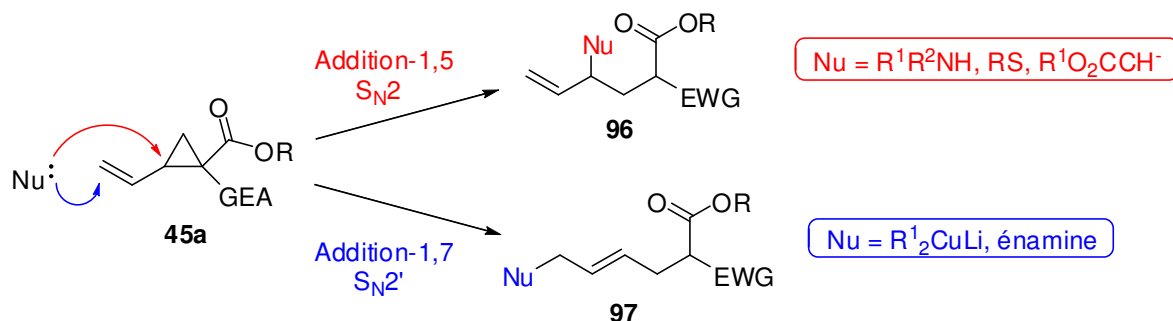
Pour corriger ces problèmes de régiosélectivité, l'utilisation d'acide de Lewis a semblé permettre l'obtention unique des produits d'attaque-1,5.⁷⁰ Toutefois, ces méthodes d'ouverture de cycle nécessitent souvent des températures élevées, des conditions de hautes pressions ou des conditions basiques.⁷¹ Les nucléophiles qui peuvent être utilisés dans ce

type de réaction sont très variés: des énolates, des alcools, des imines, des thiols, des sélénoates, des hydrures, des halogènes et également des réactifs organométalliques.¹⁰ Les réactifs organométalliques sont les seuls nucléophiles qui peuvent être additionnés à des températures basses et qui ne requièrent pas régulièrement la présence de deux groupements attracteurs.⁷²

Du point de vue de la stéréochimie, il a été démontré que l'ouverture des cyclopropanes activés énantiométriques se déroule avec une inversion de configuration à la position électrophile par un mécanisme de type S_N2 .⁷³ Cette technique d'attaque d'un nucléophile sur un cyclopropane accepteur-accepteur énantiométrique a d'ailleurs été utilisée pour la synthèse de produits naturels tel que l'atomoxetine,^{72c} qui sera discutée plus en détails dans la section 1.3.3.

En plus de la stéréochimie pour l'attaque-1,5 (S_N2), la catégorie des vinylocyclopropanes, qui contiennent un groupement conjugué au site, possède la possibilité d'une attaque-1,7 (S_N2') en plus de l'attaque d'ouverture directe du cycle carboné (Schéma 16). Pour cette catégorie d'attaque nucléophile, il a été démontré que le produit d'addition-1,5, **96**, est favorisé lorsque le nucléophile est une amine, un thiolate ou alors l'anion d'un malonate. Toutefois, l'addition-1,7, **97**, est favorisée pour les cas où le nucléophile est un réactif organométallique tel que les cuprates, ou encore une énamine.^{10a}

Schéma 16. Régiosélectivité entre l'addition-1,5 et 1,7 sur des vinylocyclopropanes



1.3.3 Utilité des cyclopropanes activés en synthèse totale

La grande quantité de méthodologies utilisant les cyclopropanes activés ouvre la porte à leur utilisation pour la synthèse de molécules complexes. La création de cycles à 5 ou 6 chaînons par cycloaddition avec rétention de l'information stéréogénique a permis à plusieurs groupes de recherche de former des synthons avancés de produits naturels de façon rapide et efficace.^{10g} Les extensions de cycle avec des nitrones a d'ailleurs permis au groupe de Kerr de synthétiser la (+)-phyllantidine **98**,^{42c} l'allosecurinine **99**⁷⁴ et la (+)-nakadomarin A **100** (Figure 4).^{65b}

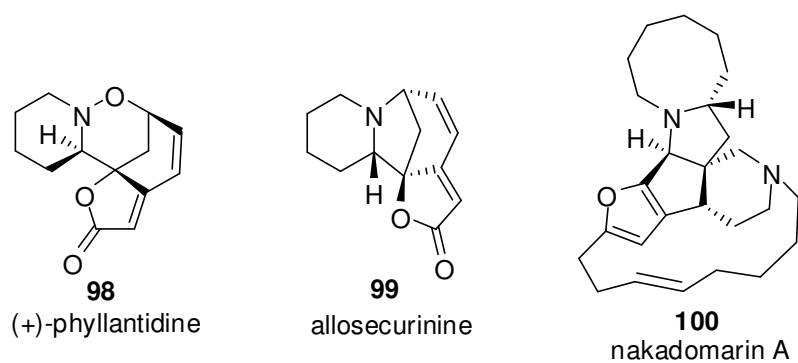
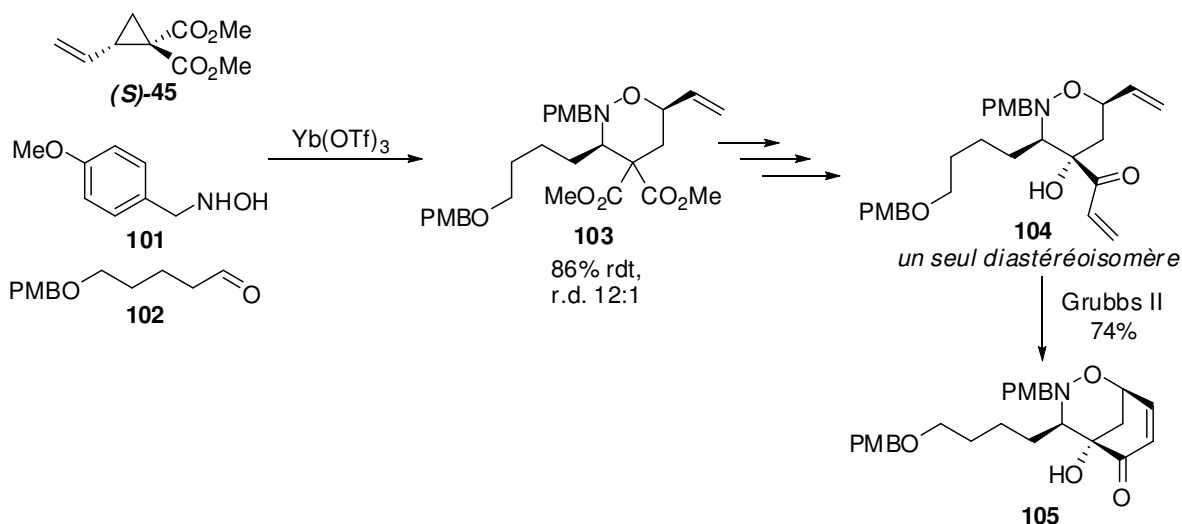


Figure 4. Exemples de produits naturels synthétisés par cycloaddition formelle (3+3) d'un cyclopropane activé

Schéma 17. Synthèse du synthon avancé **105** dans la synthèse de la (+)-phyllantidine



Tel que mentionné précédemment, la présence d'un groupement vinyloxy sur le cycle utilisé lors de la réaction d'expansion permet une plus grande manipulation fonctionnelle suite à la transformation. L'exemple de la synthèse de la (+)-phyllantidine est une bonne démonstration de l'ouverture d'un cyclopropane énantiomériquement enrichi avec un bon rapport diastéréoisomérique du produit **103** suivi par l'utilisation subséquente de la double liaison lors de la fermeture par réaction de métathèse (Schéma 17).

En plus des réactions de cycloaddition, les additions nucléophiles sur les cyclopropanes activés peuvent également servir à la synthèse de produits naturels ou d'intérêt pharmaceutique. Le (*R*)-atomoxetine, le (*R*)-curcumène, le (*S*)-(+)-nuciferal, le (+)-erogorgiaene, ainsi que des inhibiteurs de sérotonine ont été synthétisés par ce type d'approche. La possibilité d'obtenir une vaste étendue de molécules naturelles à partir d'un même intermédiaire d'ouverture de cyclopropane démontre bien le besoin de développement de méthodologies dans ce domaine. Celles-ci augmenteraient l'accessibilité à diverses fonctions à partir d'un seul synthon constitué d'un cyclopropane énantiomériquement enrichi.

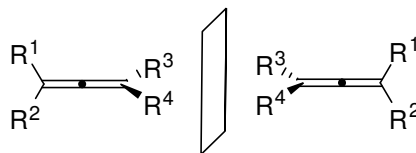
L'élargissement de l'étendue des produits atteignables par addition nucléophile sur des systèmes de cyclopropanes conjugués énantiomériquement enrichis est désiré dans le domaine de la chimie de synthèse. Ce mémoire portera en grande majorité sur l'obtention de nouveaux produits d'ouverture du cyclopropane **46** et ses analogues énantiomériquement enrichis à l'aide de différents réactifs organométalliques pour accéder à différents produits. Le prochain chapitre portera sur l'addition-1,7 sur des 2-alcynylcyclopropane-1,1-diester pour l'obtention d'allènes largement substitués et énantiomériquement enrichis. Par la suite, l'application de cette méthodologie à la synthèse formelle de molécules plus complexes sera démontrée.

CHAPITRE 2: SYNTHÈSE D'ALLÈNES À PARTIR DE 2-ALCYNILCYCLOPROPANE-1,1-DIESTERS

2.1 Introduction sur la chimie des allènes

Les allènes constituent une classe fonctionnelle importante fréquemment utilisée comme intermédiaires synthétiques.⁷⁵ Cette fonction se caractérise par la présence de deux doubles liaisons carbones-carbones vicinales. Les plans contenant ces deux alcènes consécutifs sont forcés à être orthogonaux. Ce fait s'explique par la géométrie des différentes orbitales p nécessaires pour les liens π . Cet arrangement moléculaire force les allènes à avoir une structure dite tétraédrique allongée. La présence de deux substituants différents sur l'allène mène à la possibilité d'avoir un arrangement chiral. Cette chiralité est appelée chiralité axiale et elle a été prévue pour la première fois par Van't Hoff en 1875 (Schéma 18).⁷⁶

Schéma 18. Représentation d'une paire d'énantiomères d'allène chiral



Les allènes sont présents dans plusieurs produits naturels et non naturels très intéressants.⁷⁷ À ce jour, plus de 150 produits naturels contenant un groupement allénique ont été isolés et caractérisés. Il est possible de classer ces dérivés alléniques naturels en trois grandes catégories. Il y a d'abord les allènes linéaires, tel que la mymocynin **106**, l'acide laballénique **107** ou encore la phéromone d'insecte **108** dont il sera sujet dans la section 3.4 (Figure 5). Une deuxième grande classe d'allènes est celle des caroténoïdes et des terpénoïdes comprenant les dérivés de la cétone de sauterelle **109**. Finalement, le groupe des bromoallènes comme l'isolaurallène sera discuté plus en détail dans le chapitre 3. En plus de la vaste quantité de produits naturels, les allènes possèdent des propriétés biologiques intéressantes qui ont amené à leur utilisation par les compagnies

pharmaceutiques. Un cas intéressant est celui de l'enprostil **110** dont l'inhibition des reflux gastriques est 600 fois plus importante que lors de l'utilisation de PGE₂.⁷⁸

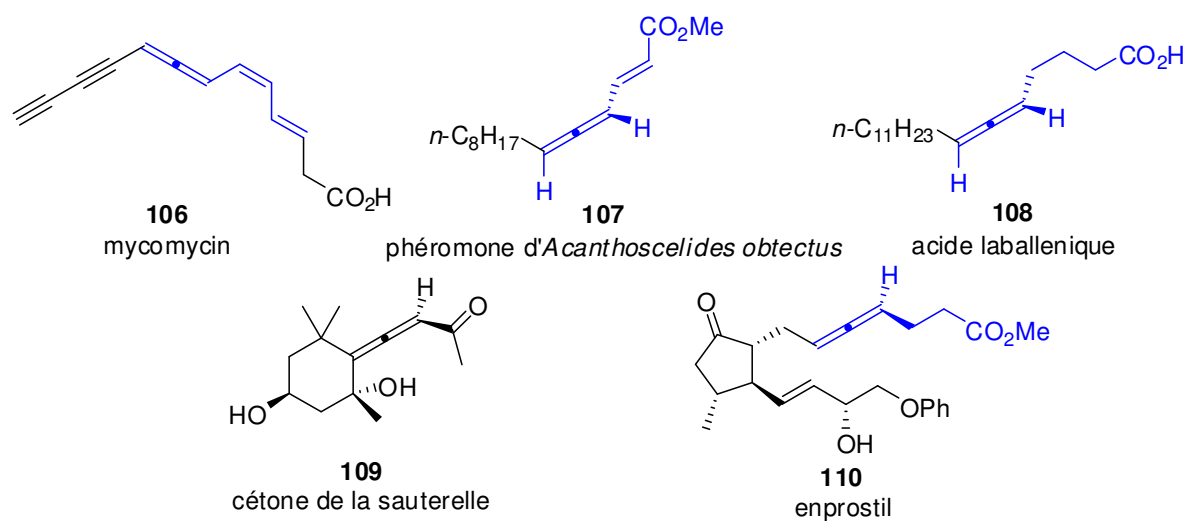
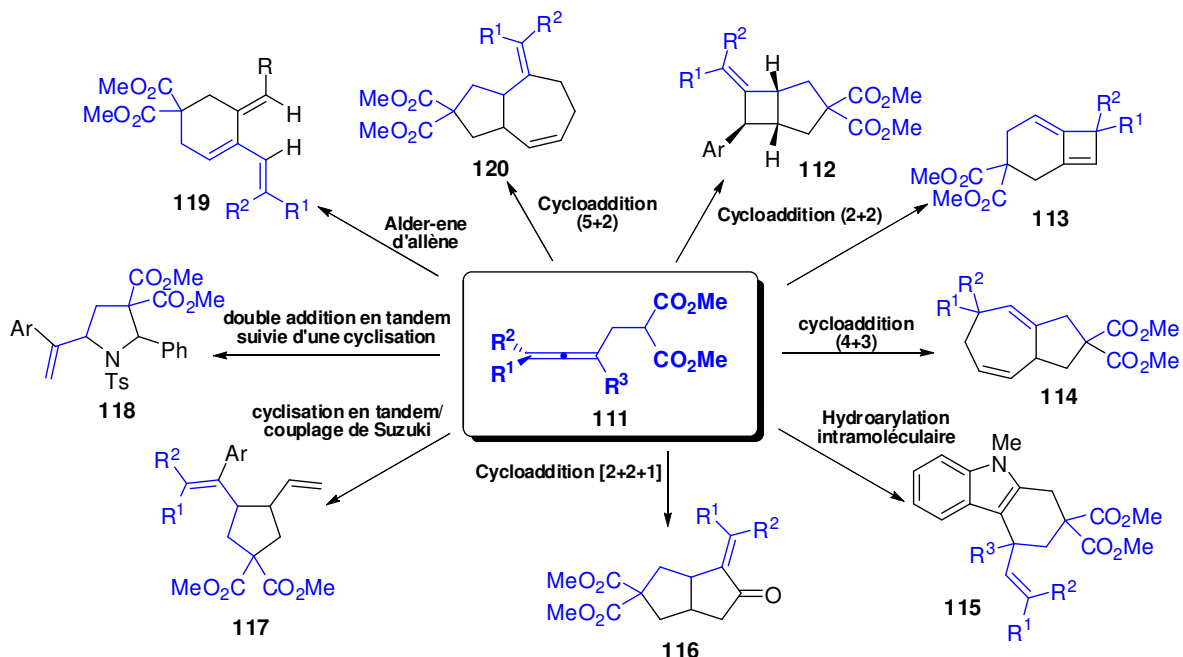


Figure 5. Exemples de produits naturels et synthétiques comportant un allène

En plus de se retrouver souvent dans des produits naturels intéressants, le motif allénique, identifié en bleu précédemment, est souvent utilisé comme substrat dans différentes transformations chimiques (Schéma 19).⁷⁹ Les allènes démontrent une bonne réactivité ainsi qu'une excellente stéréosélectivité qui peut être modifiée selon les effets électroniques, stériques et le catalyseur utilisé.^{75m} Les allènes peuvent également servir de produit de départ pour de nombreuses transformations, menant ainsi à la formation d'une grande variété de produits. Des produits de réactions de cycloadditions, de réactions radicalaires, d'oxydations, d'additions nucléophiles, de cyclométallations, de réactions d'hydroméallation et de carbométallation peuvent être obtenus. Quelques exemples utilisant le motif allénique présenté précédemment sont illustrés dans le schéma 19.

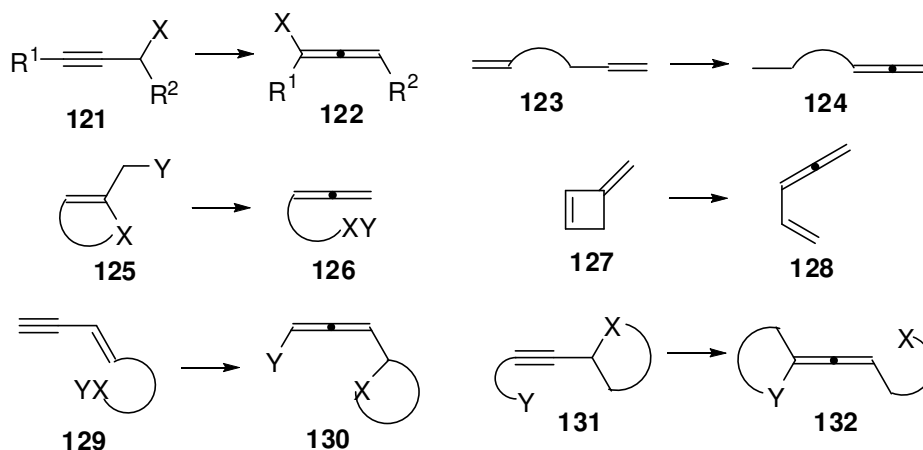
Schéma 19. Exemples d'utilisation de l'unité allénique **111**



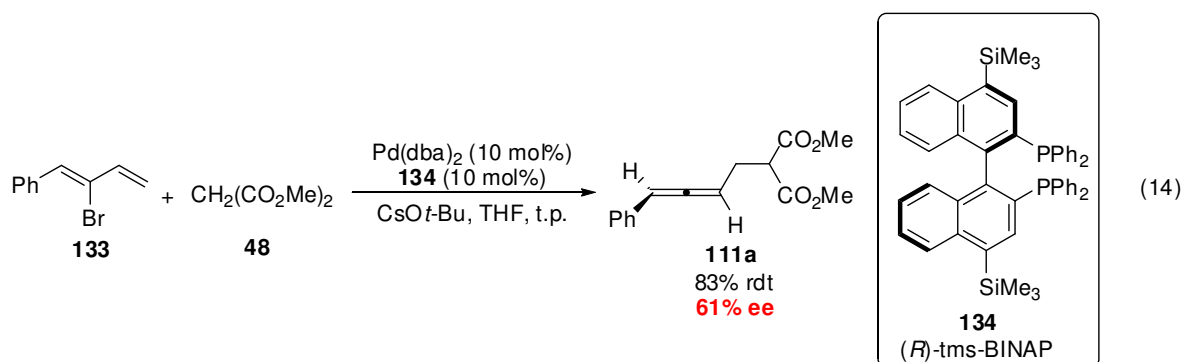
2.1.1 Synthèse d'allènes énantiométriques

Malgré leur utilité synthétique ainsi que leur présence dans des produits naturels, l'accessibilité au motif allénique **111** de façon énantiométrique est très restreinte. Il est donc intéressant de se pencher sur les méthodes de synthèses qui peuvent élaborer facilement ces allènes. Une importante famille de réactions qui est souvent utilisée pour la synthèse d'allènes est celle d'isomérisation (Schéma 20).⁸⁰ Malheureusement, ces méthodes ont le grand désavantage de ne pas pouvoir être utilisées dans les réactions énantiométriques.

Schéma 20. Représentations d'isomérisation possible pour la synthèse d'allènes



Une première méthode alternative est celle où l'attaque d'un nucléophile se produit à l'aide d'un métal de transition. C'est le cas lorsque l'on forme un π -allyle à l'aide d'un complexe de palladium suivi de l'attaque d'un nucléophile comme le diméthylmalonate, **48**.⁸¹ Pour ce faire, le substrat utilisé est un 2-bromo-1,3-diène **133** et un ligand de type BINAP **134** qui permet l'apport de chiralité dans l'addition sur le π -allyle formé.⁸² Malheureusement, cette méthodologie ne donne lieu qu'à des énantiosélectivités modestes lorsque le diméthylmalonate est le nucléophile choisi pour la réaction (Équation 14).



Une seconde méthode de synthèse énantiosélective passe par une réaction de type Wittig avec un cétène **135**.⁸³ Dans la transformation présentée par l'équation 15, le complexe de fer décompose le réactif diazoïque **136** correspondant pour former un carbène **141** (Schéma 21). Par la suite, le carbène métallique est transféré à la phosphine chirale utilisée **137**. Cet ylure de phosphore **138** participe alors à un mécanisme réactionnel similaire à celui de la réaction de Wittig donnant l'allène **138**.

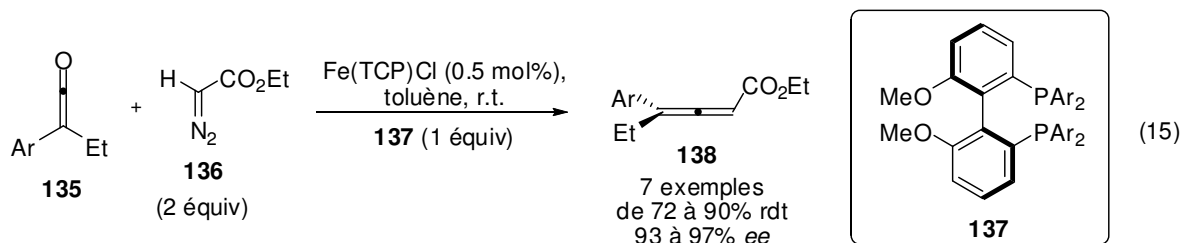
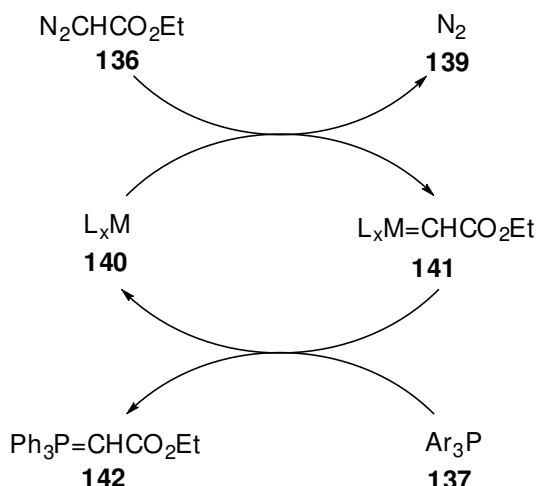
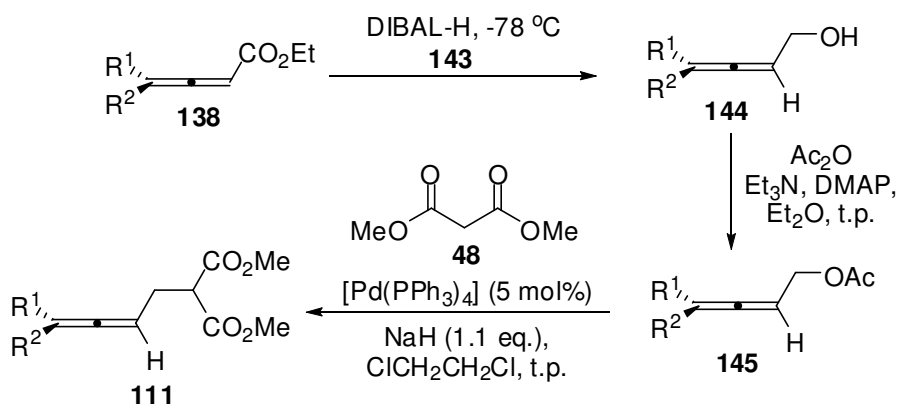


Schéma 21. Cycle général de formation d'ylure par un intermédiaire de carbène

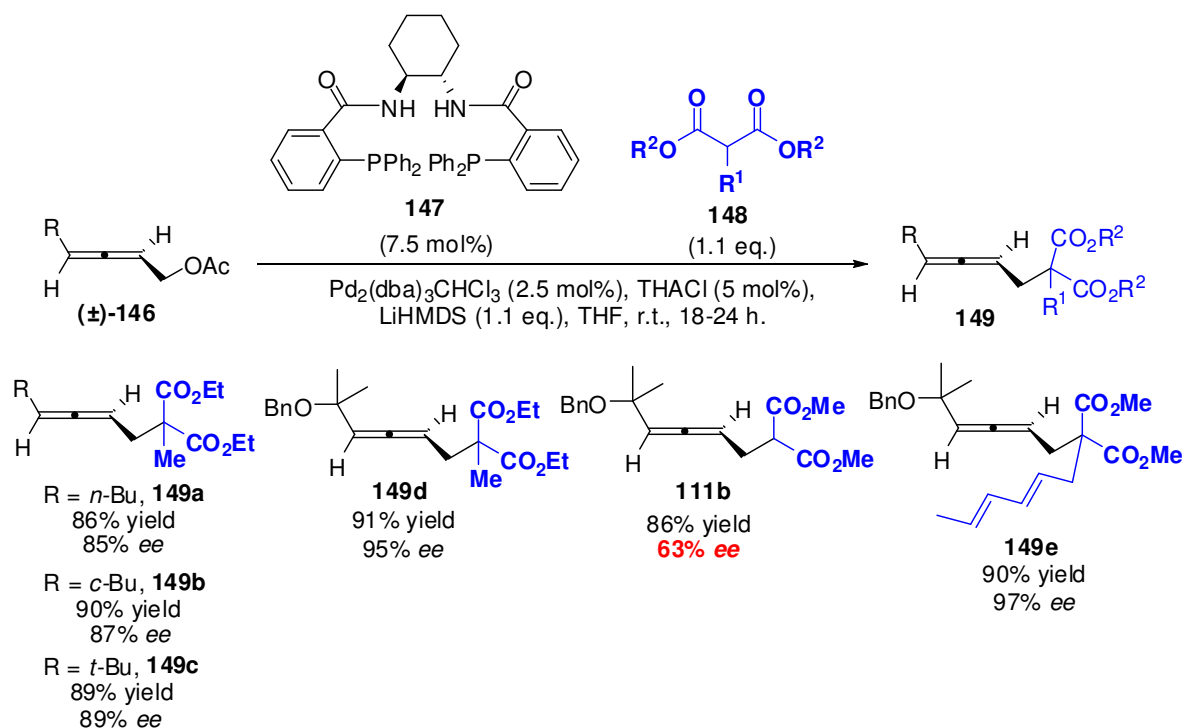
Ce produit ne correspond pas tout à fait au motif allénique présenté précédemment **111** et donc des transformations subséquentes doivent être effectués sur le produit **138**. Les réactions suivantes commencent par la réduction de l'ester par le DIBAL **143** pour former l'alcool **144**. Ce dernier est changé en groupement partant par acylation, suivi par son déplacement dans une seconde transformation avec le diméthylmalonate comme nucléophile aidé par un complexe de palladium (Schéma 22).

Schéma 22. Transformations synthétiques vers l'allène **111** à partir du substrat **138**

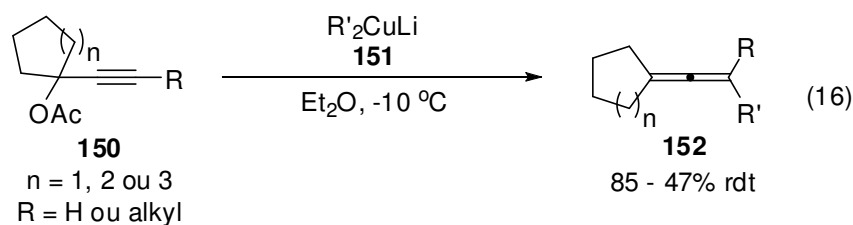
Malgré ces quelques méthodologies énantiosélectives existantes pour former le motif allénique **111**, aucune ne donne des résultats satisfaisants. Pour cette raison, le groupe de Trost a développé une résolution dynamique énantiosélective à partir du motif allénique **146** (Schéma 23).⁸⁴ Cette résolution se fait à l'aide d'un complexe de palladium avec le ligand biphosphine **147** formant ainsi un groupe allyle qui sera alkylé lors de l'attaque d'un

nucléophile de type malonate **148**. Cette méthode est très pratique pour différents nucléophiles. Toutefois, l'utilisation de diméthylmalonate **48** comme nucléophile donne des résultats d'excès énantiomériques médiocres. De plus, les méthodologies pour former les allènes de départ **146** sont inefficaces et il existe très peu d'exemples avec différents groupements fonctionnels. Des stratégies similaires ont également été élaborées par le groupe de Murahashi et celui de Hamada avec des résultats peu convaincants.⁸⁵

Schéma 23. Résolution dynamique énantiosélective d'allènes par alkylation allylique

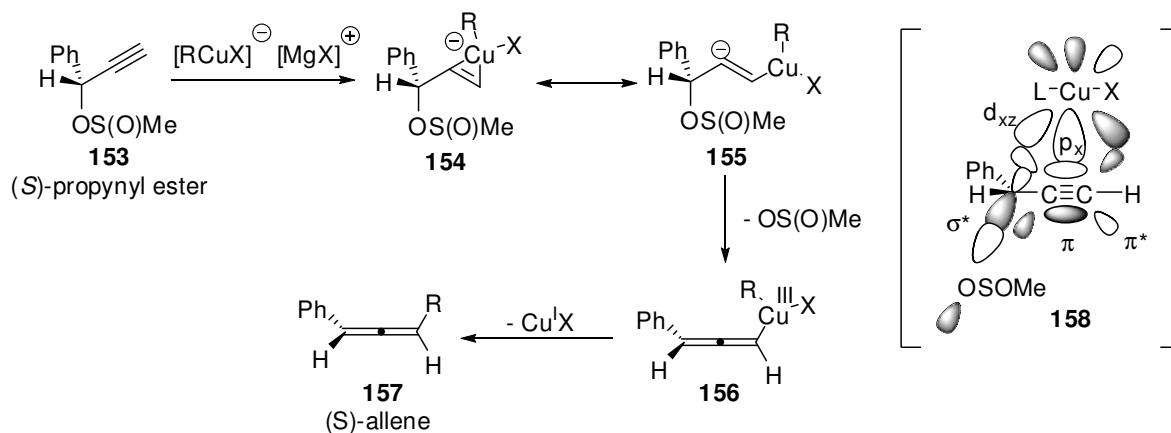


Pour terminer, la méthode qui est la plus utilisée avec de bons résultats est celle qui implique une attaque conjuguée sur une molécule portant un groupement partant dont la stéréochimie absolue est déjà définie. Différents types de réactifs organométalliques peuvent être utilisés dans ce type de méthodologie. Un des premiers exemples a été rapporté par Rona et Crabbé lors de l'utilisation de cuprates sur des acétates propargyliques **150** (Équation 16).⁸⁶ Cette attaque se base sur un mécanisme de $\text{S}_{\text{N}}2'$, car les réactifs de type cuprate **151** préfèrent ce type d'addition sur l'attaque de type $\text{S}_{\text{N}}2$.



Depuis le développement de cette méthode pour la synthèse des allènes substitués, une multitude de groupements partants ont été utilisés: des benzoates, des carbonates, des sulfonates, des halogènes, des époxydes et des aziridines, tous en position propargylique. Le transfert de la chiralité de ces groupements partants est possible lors de l'attaque du nucléophile. Cette technique de formation des allènes énantiosélectifs se base sur le mécanisme de S_N2' se produisant selon une attaque avec inversion de configuration. Le mécanisme d'addition a d'ailleurs été étudié par Elsevier et Vermeer.⁸⁷ Il a été confirmé que l'attaque se déroule bien avec inversion complète de la configuration. L'addition se produit suite à la complexation entre le métal et la triple liaison. Les orbitales d et p de l'atome de cuivre sont ensuite amenées à contribuer au départ du groupement partant en donnant dans le lien anti-liant, tel qu'indiqué dans l'intermédiaire **158** (Schéma 24). Cette situation force donc le cuivre et le groupement partant à être anti-périplanaires lors de la formation de l'allène de cuivre **156**. Le produit final **157** est obtenu après le transfert du groupement R provenant du cuprate donnant le produit avec la stéréochimie absolue inverse de celle du substrat de départ.

Schéma 24. Substitution d'ester propargylique stéréospécifique par l'addition d'organocuvivreux

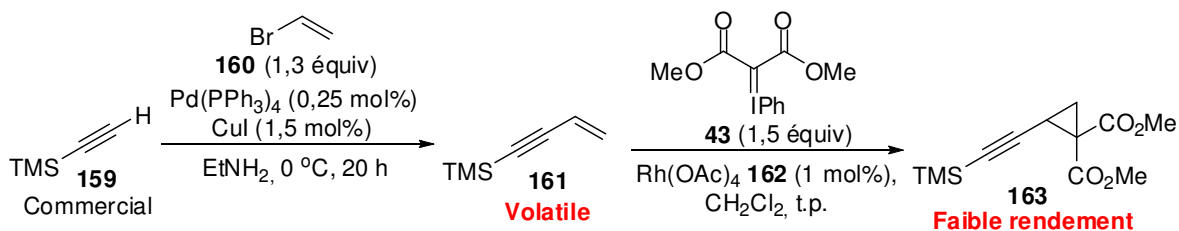


2.2 Formation des 2-alcynyl-1,1-cyclopropanediesters

2.2.1 Développement d'une synthèse racémique

Un des problèmes importants qui minimise l'utilisation des alcynylcyclopropanes activateur-activateur tel que **46** est qu'il y a peu de méthodes synthétiques aisées, même racémiques, qui ont été développées jusqu'à ce jour. Dans notre groupe de recherche, Sébastien Goudreau avait déjà travaillé sur une déconnection possible pour former ces cyclopropanes activés. La méthode débute avec l'acétylène mono-protégé par un groupement triméthylsilyle **159** sur lequel on effectue une réaction de Sonogashira avec le bromure de vinyle **160** pour former l'ényne **161**. Ce dernier peut alors subir une cyclopropanation en utilisant un métal carbène formé à l'aide d'un complexe de rhodium **162** réagissant avec l'ylure d'iodonium du diméthylmalonate **43** (Schéma 25).⁸⁸ Par contre, cette synthèse a comme problème majeur la volatilité du produit **161** empêchant un bon rendement lors de la cyclopropanation.

Schéma 25. Parcours synthétique précédent pour la formation d'alcynylcyclopropanes



Afin de régler le problème de volatilité du système ényne **161** avant la réaction de cyclopropanation, le groupement protecteur a été substitué par un groupe silyle plus volumineux. À cet effet, les groupements *tert*-butyldiméthylsilyle **165** et *tert*-butyldiphénylsilyle **166** ont été choisis comme modifications au parcours synthétique présenté précédemment. Toutefois, les composés d'acétylènes mono-protégés par ces groupes protecteurs ne sont pas commerciaux et, donc, une méthode de synthèse a dû être développée à partir de l'acétylène **164** (Tableau 1).

Basé sur une procédure utilisée précédemment par de Meijere, la protection se déroule par la déprotonation de l'acétylène à l'aide d'une base forte comme le *n*-

butyllithium.⁸⁹ Toutefois, dans notre cas, nous devons d'abord faire buller l'acétylène dans le solvant, suivi par l'ajout lent de la base, puis finalement l'ajout du groupement protecteur. Ces étapes sont importantes quant au résultat de la réaction. Ainsi, la réaction est très sensible à la température à laquelle l'acétylène est bullé dans le THF, puisque la quantité qui y est alors soluble est grandement augmentée à basse température (Tableau 1). De plus, toute tentative de purifier les produits **167** par distillation a donné un mélange du produit désiré avec du silanol **169**. Un lavage basique ne suffit malheureusement pas pour enlever le silanol restant. La méthode de purification qui semble la plus apte à donner le produit de façon pure est par une simple filtration sur gel de silice.

Plusieurs autres conditions ont dû être optimisées, tel que présenté dans le tableau 1. La quantité de base est d'ailleurs très importante puisqu'avec seulement 1,1 équivalent, la réaction donne un rendement très faible avec un mélange inséparable de produits et de silanol (entrée 1, tableau 1). Toutefois, l'augmentation à 1,5 équivalents de *n*-butyllithium a un effet positif sur le rendement qui est alors de 65% (entrée 2). Si le chlorure de silyle est ajouté sous forme solide d'un seul coup plutôt que d'être canulé en solution, le produit désiré **167** est seulement obtenu en quantité de traces et le produit majoritaire est le silanol **169** (entrée 3). Ce résultat peut s'expliquer par la présence d'un exotherme trop important lors d'un ajout important de réactif qui favoriserait la formation d'un sous-produit. Ce dernier n'a pas été isolé, mais suite au parachèvement de la réaction, serait à l'origine de la forte présence du silanol **169**.

Tableau 1. Optimisation de la protection de l'acétylène

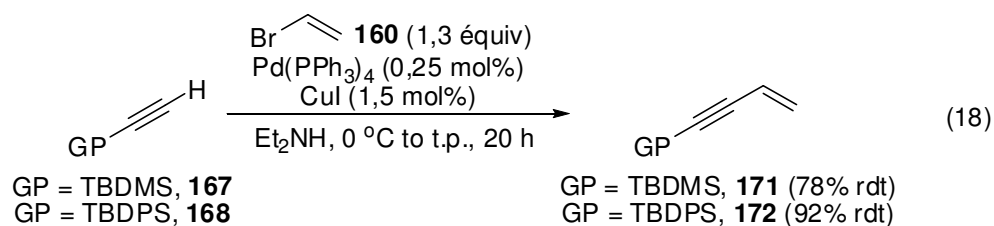
$$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} \xrightarrow[\text{ii) GP-Cl (1 \text{ \u00e9quiv), -78 }^\circ\text{C \u00e0 t.p., temps}]{\text{i) } n\text{-BuLi (x \u00e9quiv), THF, -78 }^\circ\text{C, 30 min}} \text{GP}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} + \text{GP-OH}$$

164 Bull\u00e9 \u00e0 -78 \u00b0C pour 30 min
 GP = TBDMS, **167** / GP = TBDPS, **168** GP = TBDMS, **169** / GP = TBDPS, **170**

Entr\u00e9e	GP-	x \u00e9quiv <i>n</i> -BuLi	Type d'addition du PG-Cl	Temps	Rdt (%)	Commentaires
1	TBDMS, 165	1,1	Cannuler en solution	16 h	18	M\u00e9lange avec le 169
2	165	1,5	Cannuler en solution	16 h	65	Difficile \u00e0 reproduire
3	165	1,5	Ajout solide	16 h	2	Produit 169 majoritaire
4	165	1,5	Cannuler en solution	48 h	41	
5	TBDPS, 166	1,5	Cannuler en solution	16 h	92	R\u00e9action reproductible

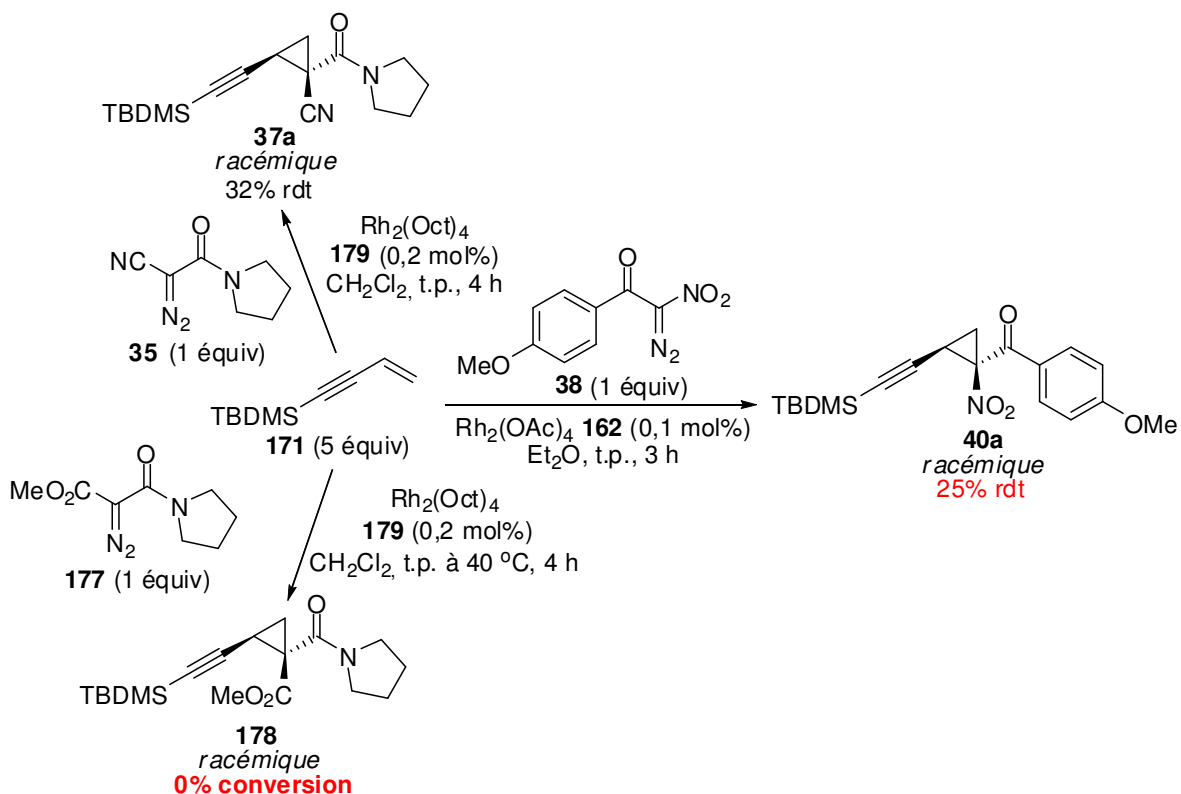
Augmenter le temps de réaction suite à la deuxième addition ne permet pas d'obtenir de meilleurs rendements (entrée 4). Au contraire, il semblerait même que le produit se décompose dans les conditions réactionnelles. En changeant le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle **165** pour le chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle **166**, dans les conditions optimales (entrée 5), on obtient un meilleur rendement de 92%. De plus, le produit obtenu est un solide blanc beaucoup plus simple à purifier en l'isolant du sous-produit **170**.

La prochaine étape consiste à effectuer une réaction de couplage de type Sonogashira avec le bromure de vinyle **160** (Équation 18).⁹⁰ Il est alors possible, en utilisant des conditions habituelles pour ce type de couplage, d'obtenir les systèmes énynes **171** et **172** selon les groupes protecteurs respectifs. Contrairement au triméthylacétylène, les produits **171** et **172** sont beaucoup moins volatiles et peuvent être plus facilement isolés et utilisés dans une réaction subséquente.

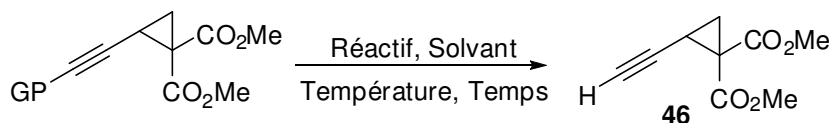


Tel qu'il a été décrit dans le chapitre 1, les méthodes pour former les cyclopropanes sont multiples. Toutefois, peu sont capables de former un cyclopropane attracteur-attracteur à partir d'un système ényne tel que l'exemple **172**. Les méthodologies de cycloaddition par utilisation d'un métal carbène sont celles qui peuvent donner les meilleurs résultats dans cet exemple. Dans le groupe de recherche du professeur Charette, une grande attention s'est portée sur la formation de cyclopropanes *gem*-diester qui a toujours été considérée comme étant plus difficile à cause de la stabilité du réactif diazoïque correspondant. C'est pour cette raison que plusieurs méthodologies ont utilisé les ylures d'iodonium qui sont plus instables et donc plus faciles à décomposer pour faire réagir en tant que carbène métallique.^{35,88} De plus, l'apport des complexes de rhodium a permis de faire réagir des systèmes moins réactifs avec une très faible concentration en catalyseur. Un des plus actifs

Schéma 27. Formation de cyclopropanes avec divers groupements électroaccepteurs

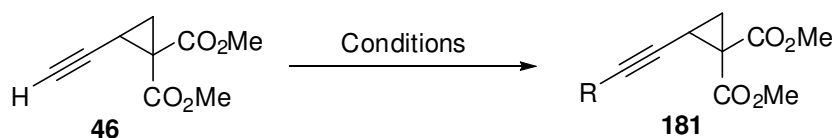


L'étape suivante consiste à déprotéger l'alcyne pour obtenir le produit **46**. Toutefois, lorsque les conditions habituelles de déprotection en milieu basique ont été appliquées au produit **175**, aucune trace du produit d'alcyne terminal n'a été observée (Tableau 2, entrée 1). Toutefois, l'utilisation du réactif TBAF **180** fournissant des ions fluorures a permis la déprotection des groupements silyles (entrées 2 et 3). Il a tout de même fallu optimiser le nombre d'équivalents d'ions fluorures pour réaliser que l'utilisation de plus de 1,1 équivalent du réactif **180** ne donne pas de meilleurs résultats (entrée 4). De plus, une augmentation de la température durant le temps réactionnel semble seulement donner davantage de décomposition (entrée 5).

Tableau 2. Déprotection des groupements silyles sur l'alcyne

Entrée	GP-	Réactif	Solvant	Température (°C)	Temps	Rdt (%)
1	TBDMS	K ₂ CO ₃ (1 équiv)	MeOH	65	24 h	0
2	TBDMS	TBAF 180 (1,1 équiv)	THF	0 à 25	16 h	78
3	TBDPS	180 (1,1 équiv)	THF	0 à 25	16 h	62
4	TBDPS	180 (1,5 équiv)	THF	0 à 25	16 h	58
5	TBDPS	180 (1,1 équiv)	THF	60	3 h	42

Après la déprotection, la synthèse de **46** est donc possible à partir de l'acétylène en utilisant le TBDPS comme groupe protecteur après 4 étapes et un rendement global de 39%. La fonctionnalisation de l'alcyne **46** pour introduire différents groupements R pour obtenir différents alcynylcyclopropanes substitués **181** a ensuite été tentée. Malheureusement, toute tentative par déprotonation de l'alcyne puis ajout d'un électrophile, ou encore par une réaction de couplage de type Sonogashira, a donné uniquement de la décomposition du produit de départ (Tableau 3). La seule méthode pour obtenir les produits **181** sera donc de partir de l'alcyne portant déjà le groupement désiré avant la cyclopropanation tel qu'il sera vu dans la section 2.3.2.

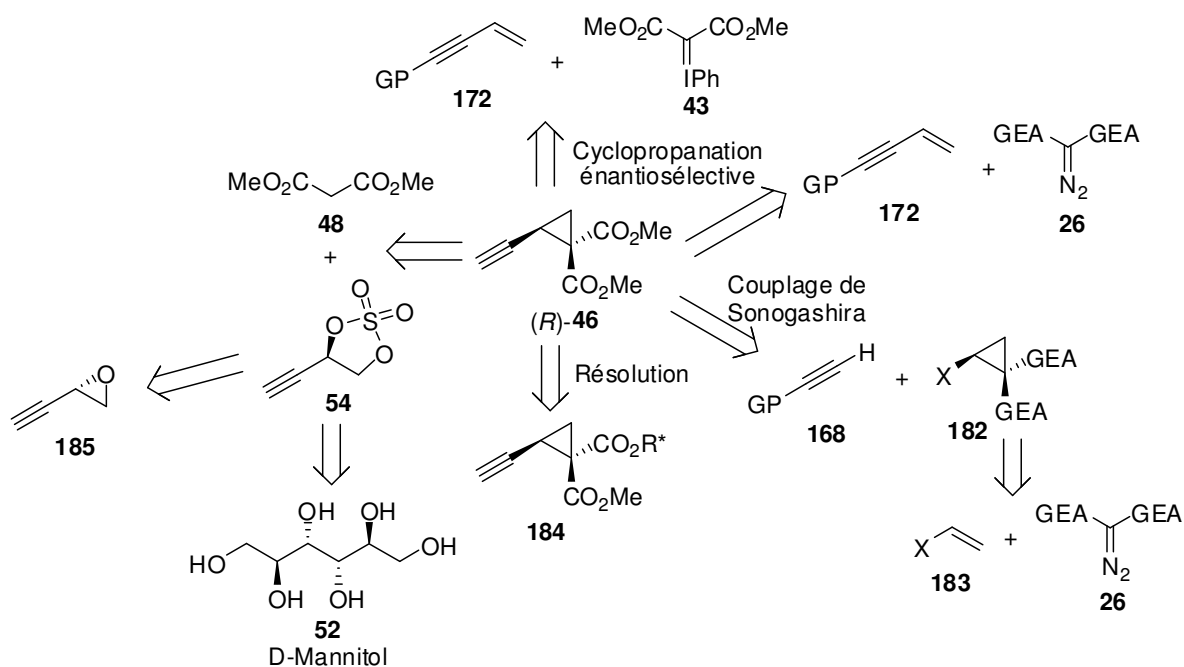
Tableau 3. Tentative de substitution de l'alcyne terminale

R	Conditions	Résultats
Me	(i) LiHMDS, THF, -78 °C, 20 min (ii) MeI (2 équiv), -78 °C à t.p., 3 h	Aucun produit 181 , seulement de la décomposition
Me	(i) MeI (5 équiv), THF (ii) LiHMDS (1,1 équiv), -78 °C à t.p., 3 h	Traces de produit 181 avec de la décomposition
Ph	PhI (1,3 équiv), Cul (1,5 mol%), Pd(PPh ₃) ₄ (0,25 mol%), Et ₂ NH, 0 °C à t.p., 16 h	24% du produit 181 avec conversion incomplète
Ph	PhI (2 équiv), Cul (2 mol%), Pd(PPh ₃) ₄ (1 mol%), Et ₂ NH, 0 °C à t.p., 16 h	24% du produit 181 avec homocouplage observé

2.2.2 Synthèse énantiosélective de 2-alcynylcyclopropane-1,1-diester

La synthèse énantiosélective des cyclopropanes a été le sujet de plusieurs méthodologies tel qu'il a été discuté dans la première section du chapitre 1. Toutefois, il a été aussi question de la synthèse particulière des 2-alcynylcyclopropane-1,1-diester qui n'a jamais été effectuée avec de bonnes énantiosélectivités. Par contre, quelques approches semblent appropriées pour obtenir le produit de alcynylcyclopropane **46** avec de bons excès énantiomériques (Schéma 28).

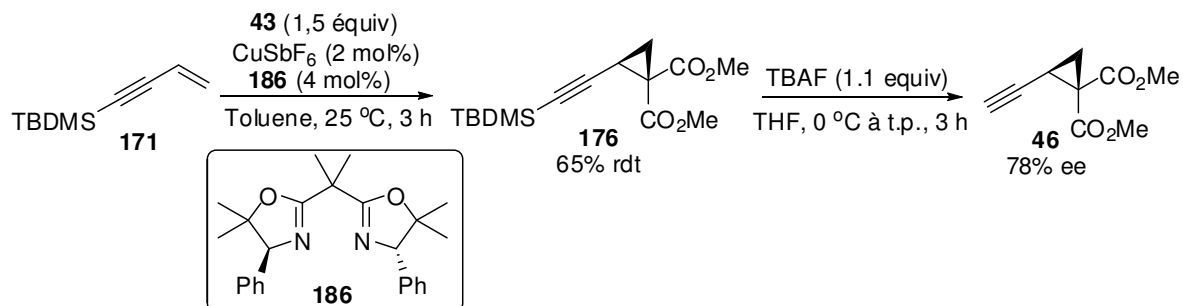
Schéma 28. Différentes approches à la construction de **46** de façon énantioenrichie



L'approche la plus simple consistait donc de débiter avec le système ényne **171** ou un dérivé similaire **172** pour ensuite effectuer une cyclopropanation en utilisant un carbène à partir de l'ylure d'iodonium et d'un métal approprié. Toutefois, tel que décrit précédemment dans la section 1.1.2, les méthodes synthétiques pour arriver à une bonne énantiosélectivité lors de l'attaque du carbène métallique sur la double liaison sont peu nombreuses. Dans le cas des ylures d'iodonium, la méthodologie développée par le groupe de Müller³⁵ a été démontrée très peu reproductible par un collègue de laboratoire, Sébastien Goudreau.⁹³ Pour régler ce problème, plusieurs complexes de type bisox ont été étudiés en

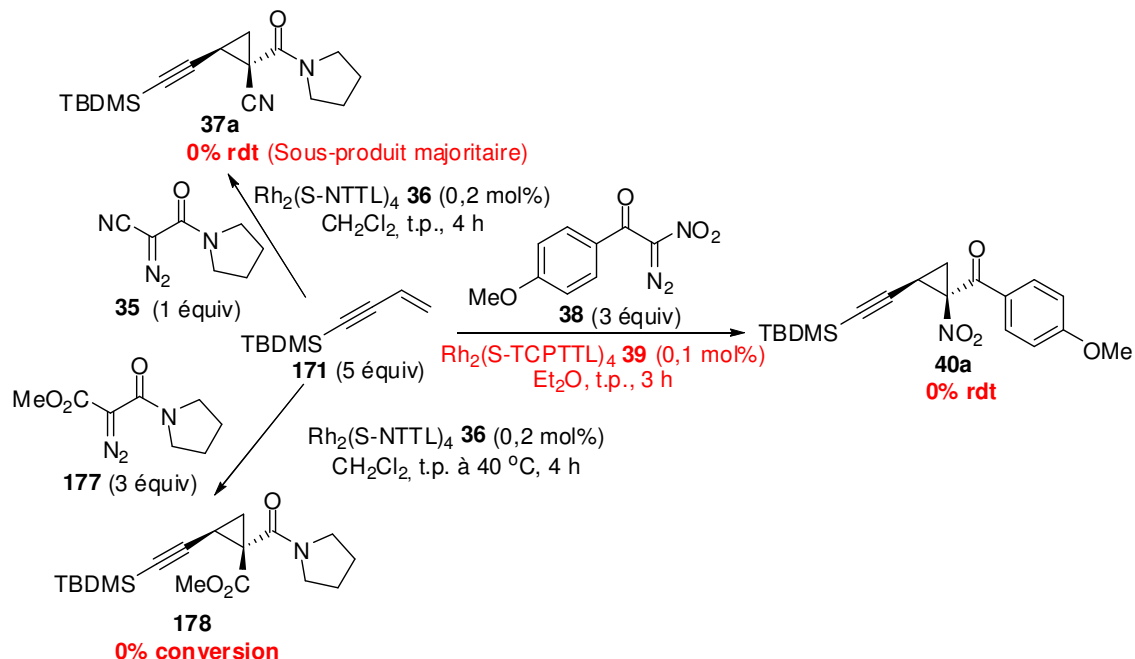
présence de cuivre pour former le cyclopropane **44** avec un excès énantiomérique maximal de 75%.^{88a} Lorsque l'alcène **171** est utilisé avec le groupe protecteur TBDMS, le cyclopropane **46** est obtenu avec un excès énantiomérique de 78% ee (Schéma 29). Malheureusement, cette valeur de sélectivité énantiomérique n'est pas assez élevée pour être utilisable en synthèse totale.

Schéma 29. Synthèse de **46** énantiomériquement enrichi à l'aide de l'ylure d'iodonium **43**

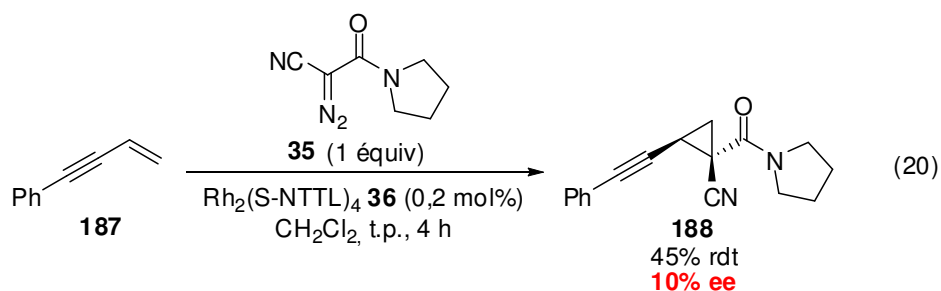


Une autre méthode pour arriver au cyclopropane désiré avec des excès élevés est l'utilisation d'un carbène métallique avec deux groupements attracteurs différents. Tel qu'il a été suggéré dans la section 1.1.2, l'emploi d'un groupe *trans*-directeur peut augmenter l'énantiosélectivité de la cycloaddition 1+2. De plus, cette approche permet également d'obtenir d'autres groupements attracteurs lors de l'utilisation du cyclopropane dans une réaction subséquente. Différents réactifs diazoïques **35**, **38** et **177** ont été utilisés lors de la cyclopropanation, tel que dans le cas racémique présenté dans la section précédente 2.2.1. Les conditions réactionnelles énantiosélectives employées avec le système ényne **171** proviennent des études de cyclopropanation avec différents complexes dirhodium, Rh₂(S-NTTL)₄, **36**, et Rh₂(S-TCPTTL)₄, **39** (Schéma 30).^{31,32,33} Toutefois, toutes ces méthodes optimisées précédemment n'ont pas donné le produit de cyclopropanation attendu. L'obtention d'un sous-produit majoritaire a été observée, mais l'analyse par masse et par spectroscopie magnétique nucléaire n'ont pas permis de leur assigner une formule moléculaire.

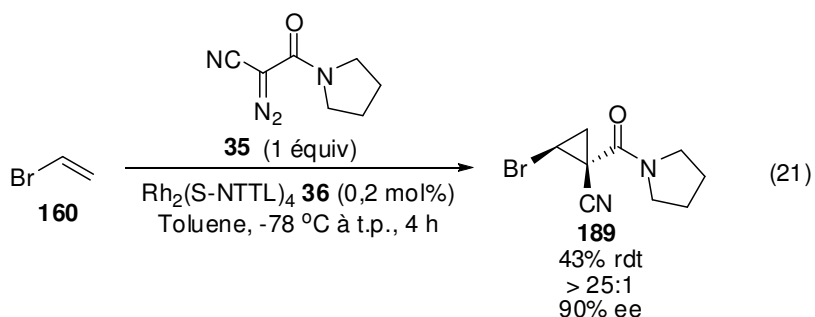
Schéma 30. Tentatives de production de cyclopropanes énantiométriques par carbènes métalliques



L'hypothèse générale tourne autour de la déprotection du groupement silylé par les conditions réactionnelles avec les complexes de rhodium. Cette possibilité a été étudiée par une réaction en présence du complexe $\text{Rh}_2(\text{S-NTTL})_4$ et sans celle du réactif diazoïque. Dans ce cas précis, le produit de départ a été transformé pour donner un nouveau sous-produit. Changer le groupement protecteur pour un groupement aryle n'a pas permis d'énantiosélectivité satisfaisante, comme en démontre la cyclopropanation de l'alcène **187** dans l'équation suivante. Ainsi, lors de l'ajout du complexe de rhodium, une couleur rosâtre est apparue, démontrant la possibilité que le métal soit complexé au système ényne.⁹⁴ Cette complexation pourrait donc empêcher la réaction de progresser à basse température. Par contre, lorsque la réaction revient à la température de la pièce, le carbène métallique peut réagir librement et alors une mauvaise sélectivité est obtenue.

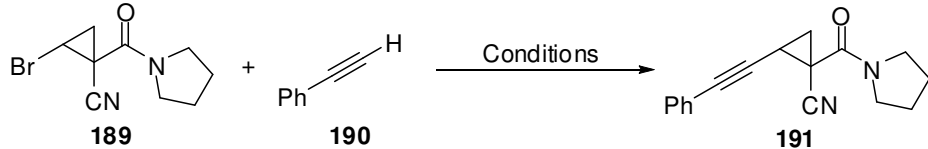


Toutes les approches qui consistent à former le cyclopropane activé directement sur le système ényne correspondant ne donnent pas les résultats attendus. Il est possible de considérer une approche où la triple liaison serait formée suivant la formation du cycle à trois chaînons. Cette dernière se base sur un couplage de Sonogashira entre l'alkyne **168** et un cyclopropane portant un halogène **182**. Toutefois, pour que cette méthode puisse former le cyclopropane énantioenrichi **46** désiré, une méthode énantiosélective doit être employée pour former la molécule **189** (Équation 21).

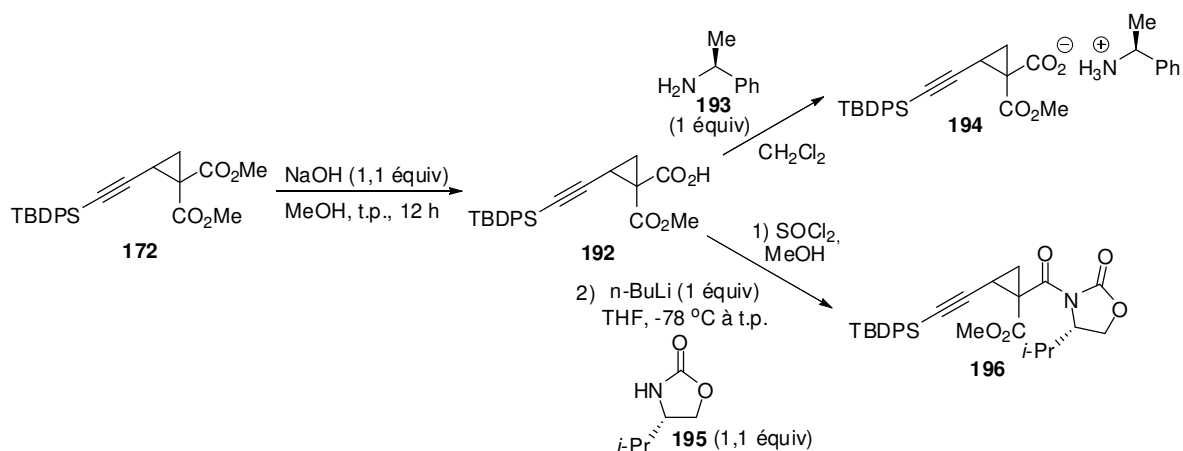


Suite à l'obtention du produit **189** avec une haute énantiosélectivité, une réaction de couplage $\text{sp}^3\text{-sp}$ doit être effectuée. Par contre, les exemples de couplage avec un électrophile d'hybridation sp^3 sont très peu nombreux.⁹⁵ Les différentes conditions réactionnelles existantes n'ont malheureusement pas donné de résultats concluants pour le substrat **189**. De plus, étant donné que le cyclopropane possède des propriétés qui se rapprochent du carbone hybridé sp^2 , les conditions habituelles de couplage Sonogashira ont également été testées, mais sans succès. La difficulté de coupler ce type d'électrophiles a donc empêché la poursuite de cette voie synthétique pour accéder au produit **46** énantioenrichi.

Tableau 4. Tentative de couplage sp-sp³ de type Sonogashira

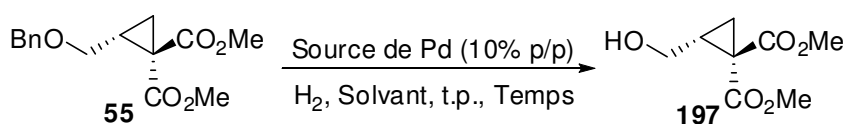
Conditions	Observations
 <p> <chem>BrC1CC1C(=O)N2CCCC2</chem> + <chem>C#CC1=CC=CC=C1</chem> $\xrightarrow{\text{Conditions}}$ <chem>C#CC1CC1C(=O)N2CCCC2</chem> </p> <p> 189 190 191 </p>	
[Pd(π -allyl)Cl] ₂ (2,5 mol%), CuI (10 mol%), IMesHCl (5 mol%), Cs ₂ CO ₃ (1,4 équiv), DMF/DME (3:2), 60 °C, 16 h	Uniquement de la décomposition avec consommation du produit 189
Pd(PPh ₃) ₄ (0,25 mol%), CuI (1,5 mol%), EtNH ₂ , 0 °C à t.p., 16 h	Produit de départ 189 récupéré

Une approche très différente des précédentes se base sur la résolution sélective du cyclopropane racémique par différentes méthodes. Celle qui semble la plus fonctionnelle sur grande échelle est l'utilisation des sels diastéréoisomériques. Pour ce faire, le groupement malonate du cyclopropane racémique **46** synthétisé, tel que décrit dans la section 2.2.1, est mono-hydrolysé pour donner l'acide **192**, puis ensuite à l'aide d'une amine chirale **193**, des diastéréoisomères sont générés (Schéma 31). Toutefois, le produit **194** obtenu suite au mélange avec l'amine **193** correspondante n'a donné qu'une huile qui ne pouvait être séparée par aucune méthode. De plus, la séparation des énantiomères du produit **172** ou **196** par SFC chiral n'a pas été possible, car la polarité de ces derniers est beaucoup trop faible. Dans cette situation, le produit n'est pas convenablement retenu par la phase stationnaire de la colonne chirale utilisée et donc le produit sort très peu de temps après le pic associé au solvant.

Schéma 31. Production de l'acide **192** pour former des sels diastéréoisomériques

Étant donné que les méthodes de séparation d'énantiomères se sont montrées peu efficaces, nous avons envisagé de reprendre les travaux effectués dans le groupe de Kerr qui ont été présentés dans la section 1.2.3.⁴² Les premières étapes synthétiques pour la formation de l'intermédiaire **55** sont identiques à celles utilisées par le groupe de Kerr. La suite de la route synthétique pour accéder à la molécule **46** a été révisée puisqu'elle n'avait jamais été testée sous forme énanti enrichie. Il a été démontré que l'utilisation des conditions suggérées de déprotection ne permet pas la conversion complète de la réaction.^{42,43} Ainsi, la déprotection du groupement benzyle en présence de catalyseur de Pd(OH)₂ **198** sous atmosphère d'hydrogène n'a pas été obtenue (Tableau 5, entrée 1). Changer pour un catalyseur plus performant, soit le Pd/C 5% **199**, n'a pas donné de meilleurs résultats vers le produit désiré **197** (entrée 2). Une autre source encore plus concentrée en palladium est le Pd/C 10% **200**. Trois heures de réaction avec ce nouveau catalyseur permet qu'une conversion partielle vers le produit désiré, visualisée par résonance magnétique nucléaire (entrée 3). Toutefois, il a fallu attendre que la réaction progresse pendant 14 heures pour produire l'alcool **197** (entrée 4) avec un très bon rendement. Par contre, le changement du THF par un solvant plus polaire, comme le méthanol, qui normalement permet d'accélérer la réaction d'hydrogénation, n'a pas permis dans notre cas d'accéder au produit désiré plus rapidement (entrée 5).

Tableau 5. Déprotection du groupement benzyle par hydrogénation



Entrée	Source de Pd	Solvant	Temps	Rdt (%)	Commentaires
1	Pd(OH) ₂ 198	THF	3 h	< 1	Produit de départ récupéré
2	Pd/C 5% 199	THF	3 h	< 1	Produit de départ partiellement récupéré
3	Pd/C 10% 200	THF	3 h	N/D	Mélange de 197 et 55
4	200	THF	14 h	92	Purifié sur célite
5	200	MeOH	3 h	< 1	Produit de départ récupéré

La prochaine étape synthétique consiste à former l'aldéhyde **56** par l'oxydation de l'alcool **197** formé précédemment. Plusieurs conditions d'oxydation peuvent être utilisées,

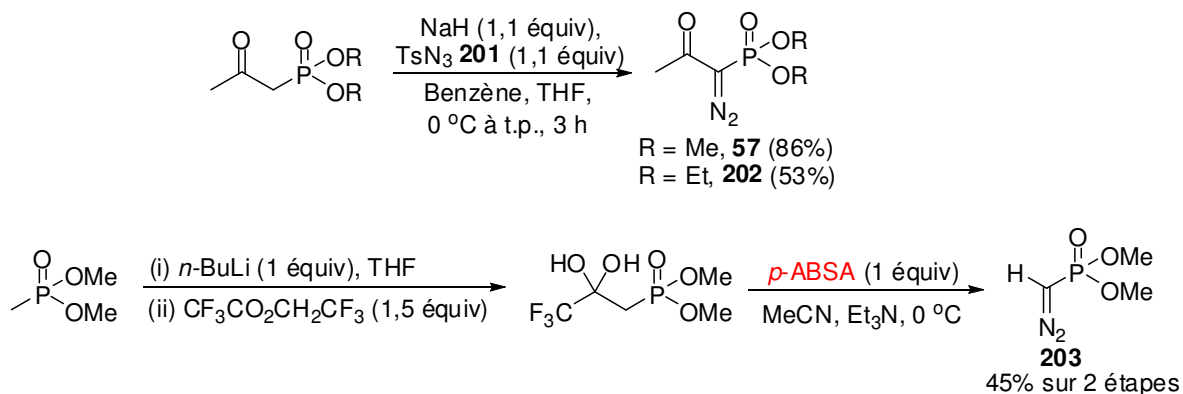
mais certaines, comme l'oxydation de Swern peuvent causer la racémisation du centre en β .⁹⁶ Les conditions suggérées par le groupe de Christie⁴³ ont donc été testées sur l'alcool **197** énantiométrique pour donner un rendement de 41% après 12 heures de temps réactionnel (Tableau 6, entrée 1). Changer l'oxydant pour le PCC a permis d'obtenir l'aldéhyde **56** avec un rendement de 77% et ce, simplement après 3 heures de réaction (entrée 2). En tentant d'augmenter le rendement, le temps réactionnel a été prolongé à 12 heures (entrée 3). Toutefois, cette modification a démontré que le produit n'est pas stable dans les conditions, puisqu'une diminution du rendement a été observée.

Tableau 6. Oxydation de l'alcool énantiométrique en aldéhyde **56**

Entrée	Réactif	Solvant	Temps	Rdt (%)
1	IBX (1,1 équiv)	DMSO	12 h	41
2	PCC (1,1 équiv)	CH ₂ Cl ₂	3 h	77
3	PCC (1,1 équiv)	CH ₂ Cl ₂	12 h	47

Finalement, la dernière étape de la synthèse du produit **46** de façon énantiométrique consiste à transformer l'aldéhyde en alcyne. Pour ce faire, la réaction de Seyferth-Gilbert semble la plus apte à permettre la rétention du stéréocentre, contrairement à la réaction de Corey-Fuchs.⁹⁷ Différents réactifs diazoïques ont été utilisés dans ce type de réaction. Les plus communs sont les diazophosphonates tel que **57** présenté dans la section 1.1.3. Ce dernier réactif peut être synthétisé par simple transfert diazoïque à l'aide de l'azoture de tosyloxy **201** comme réactif de transfert (Schéma 32). Les réactifs diazoïques **57**, **202** et **203** ont donc pu être formés pour ensuite être testés dans la réaction de Seyferth-Gilbert.

Schéma 32. Synthèse des réactifs diazoïques pour la réaction de Seyferth-Gilbert



La réaction de Seyferth-Gilbert de l'aldéhyde **56** avait déjà été rapportée par les groupes de Christie et de Fürstner en utilisant le réactif **57**.⁴³ C'est donc ce réactif que nous avons utilisé en premier lieu pour obtenir le produit **46**. Toutefois, un rendement très faible du produit **46** désiré a été obtenu dans ces conditions (Tableau 7, entrée 1). De plus, ce résultat se situait très loin du rendement de 60% rapporté dans la littérature. Une augmentation en équivalents de base et de réactif diazoïque a permis d'augmenter le rendement jusqu'à 16%, ce qui reste par contre assez faible (entrée 2). Le changement de réactif diazoïque de **57** à **202** n'a pas eu d'impact important (entrée 3). L'ajout de base ou de réactif diazoïque à plus de 2 équivalents n'a fait que chuter les rendements à des traces de produit désiré (entrée 4 et 5).

Tableau 7. Optimisation de la réaction de Seyferth-Gilbert

Entrée	Réactif diazoïque	Base	Rdt (%)
1	57 (1 équiv)	K ₂ CO ₃ (1 équiv)	< 5
2	57 (2 équiv)	K ₂ CO ₃ (2 équiv)	16
3	202 (2 équiv)	K ₂ CO ₃ (2 équiv)	15
4	202 (2 équiv)	K ₂ CO ₃ (3 équiv)	< 5
5	202 (3 équiv)	K ₂ CO ₃ (2 équiv)	< 5
6	---	K ₂ CO ₃ (3 équiv)	Décomposition
7 ^a	203 (1,1 équiv)	<i>t</i> -BuOK (1,1 équiv)	< 5

^aLa réaction est effectuée dans le THF à -78 °C

En pensant que les conditions pouvaient être en cause dans les rendements très faibles, une expérience a été conduite en absence de réactif diazoïque et aucun aldéhyde n'a pu être récupéré (entrée 6). Le réactif **203** est reconnu pour réagir de façon plus rapide et donc pourrait permettre dans notre cas d'augmenter la conversion de la réaction vers le produit **46** avant que l'aldéhyde n'ait le temps de se décomposer. Les conditions habituelles avec ce réactif diazoïque ont donc été utilisées (entrée 7). Malgré tout, cette dernière tentative n'a produit qu'un mélange réactionnel avec beaucoup de sous-produits non-désirés et une trace du produit **46**.

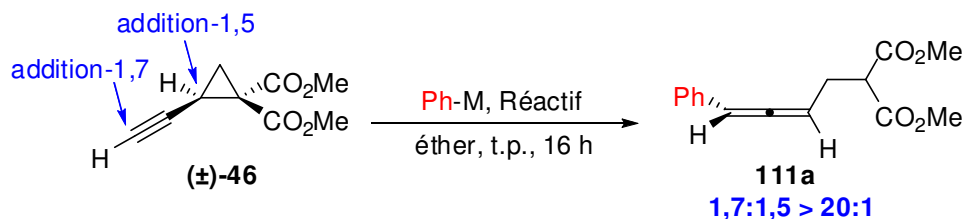
Le produit **46** a donc été obtenu avec un excès énantiomère de 96% après la réaction de Seyferth-Gilbert. Cet excès est en accord avec le résultat de 96% ee qui provient de l'analyse de l'alcool protégé **55**. Malgré le rendement très faible de la dernière étape, nous avons considéré avoir assez de matériel énantiomériquement enrichi pour les réactions subséquentes.

2.3 Synthèse d'allènes par addition conjuguée

Différentes études d'additions sur des vinylcyclopropanes activés **45** ont démontré que l'attaque de nucléophiles de type organométallique s'effectue avec une préférence pour l'addition de type 1,7.^{10a} Il a donc été imaginé que le même type d'addition nucléophile sur un alcynylcyclopropane activé par la présence d'un groupement malonate **46** pourrait se comporter de façon similaire. Les produits d'une telle réaction comporteraient une fonction allénique qui est difficile d'accès avec de bons excès énantiomériques tel qu'il a été présenté précédemment dans la section 2.1. Philipp Gritsch, stagiaire dans nos laboratoires, a démontré que cette approche est possible (Équation 17). Toutefois, la quantité de produit utilisé pour cette expérience était très petite, ce qui donne une large incertitude sur le rendement obtenu. De plus, sur une plus grande échelle, il sera possible de mieux observer si l'attaque de type 1,5 se produit également lors de l'addition de réactifs organométalliques sur la molécule **46**. Finalement, il sera nécessaire de démontrer si la réaction se produit selon un mécanisme d'addition S_N2' qui permet la rétention d'excès énantiomère du cyclopropane de départ par une inversion de configuration lors de l'attaque du nucléophile.

2.3.1 Optimisation du nucléophile

En connaissance des études portant sur la régiosélectivité entre l'addition-1,5 et 1,7,^{10a} nous avons décidé d'utiliser des cuprates d'ordre supérieur comme premier nucléophile. Ce nucléophile mou, formé à partir du mélange entre 2,2 équivalents de PhMgBr et 1,1 équivalent de CuBr·DMS a mené à des rendements de 52%, ce qui était très prometteur pour optimiser davantage la nature du nucléophile (Tableau 8, entrée 1). De plus, uniquement la présence du produit d'addition-1,7 a été détectée suite à l'addition du réactif organométallique. Par la suite, d'autres sources de cuivre ont été examinées; ainsi le CuI (entrée 2) et le CuCN (entrée 3) ont donné de meilleurs résultats. Le CuCN a permis d'obtenir l'allène **111a** avec un rendement de 92% sans présence de régioisomère provenant de l'attaque-1,5. En diminuant la quantité de grignard à 1,1 équivalent pour former des organocuireux de plus bas ordre, le rendement de la réaction a chuté à 59 et 46% (entrée 4 et 5). Par contre, il a été démontré que l'utilisation d'espèces organolithiées en remplacement du réactif de Grignard n'apporte aucune modification de rendement (entrée 7). Tel qu'attendu, l'addition de PhMgBr en absence de cuivre a mené à un mélange de produits d'addition-1,2 et aucun produit désiré n'a été observé (entrée 6). Le zincate de phényle a permis d'accéder au produit allénique **111a** avec un rendement plus modeste de 49% (entrée 8). Fait intéressant, le diphenylzinc n'a pas réussi à convertir le cyclopropane en allène, mais l'addition de cuivre, CuCN ou Cu(OTf), en quantité catalytique, a permis d'obtenir 51 et 49% respectivement de produit désiré (entrées 9 à 11). Ainsi, les conditions réactionnelles optimales sont celles où 2,2 équivalents de réactifs de Grignard ou organolithiés sont utilisés en présence de 1,1 équivalent de CuCN afin de former le cuprate de haut ordre dans l'éther à température de la pièce.

Tableau 8. Optimisation pour la formation d'allènes

Entrée	Ph-M	Réactif	Rdt (%)
1	PhMgBr (2,2 équiv)	CuBr·DMS (1,1 équiv)	52
2	PhMgBr (2,2 équiv)	CuI (1,1 équiv)	76
3	PhMgBr (2,2 équiv)	CuCN (1,1 équiv)	92
4	PhMgBr (1,1 équiv)	CuCN (1,1 équiv)	59
5	PhMgBr (1,1 équiv)	(2-Th)Cu(CN)Li (2 équiv)	46
6	PhMgBr (2,2 équiv)	---	0
7	PhLi (2,2 équiv)	CuCN (1,1 équiv)	89
8	PhMgBr (1,1 équiv)	Ph ₂ Zn (1,1 équiv)	49
9	Ph ₂ Zn (1,1 équiv)	---	0
10	Ph ₂ Zn (1,1 équiv)	CuCN (5 mol%)	51
11	Ph ₂ Zn (1,1 équiv)	CuOTf (5 mol%)	49

2.3.2 Étendue de la réaction

Ayant en main les conditions optimales de la réaction d'addition, nous nous sommes intéressés à la portée de cette dernière en termes de variété de substitutions. En premier lieu, différents cuprates formés de groupements alkyles ou aryles ont été utilisés avec succès pour obtenir préférentiellement l'addition-1,7 (Tableau 9, entrées 1-7). Ainsi, différents nucléophiles d'aryles avec ou sans fonctionnalisation ont été utilisés avec de bons rendements (entrées 1 et 2). Les cuprates d'alkyles primaires, secondaires ou tertiaires ont également permis d'obtenir les produits alléniques correspondants avec une excellente sélectivité et de très bons rendements (entrées 3-7). Par la suite, des alcynes substitués ont été étudiés dans la réaction (entrées 8-15). L'addition de cuprate de méthyle sur les cyclopropanes **181b** et **181c** a mené à l'obtention des allènes désirés avec 79 et 84% respectivement (entrées 8 et 9).

Tableau 9. Étendue de la réaction d'ouverture des 2-alcynylcyclopropan-1,1-diester

Entrée	Produit	X	Rdt (%) ^a	1,7:1,5 ^b	Entrée	Produit	X	Rdt (%) ^a	1,7:1,5 ^b
1		MgBr	92	> 20:1	9		MgBr	84	> 20:1
2		Li	79	> 20:1	10		MgBr	86	> 20:1
3		MgBr	86	> 20:1	11		MgBr	73	5:1 ^c
4		MgBr	78	> 20:1	12		Li	66	3:1
5		Li	79	> 20:1	13		MgBr	62	> 20:1
6		MgBr	82	> 20:1	14		MgBr	77	18:1
7		Li	89	> 20:1					
8		MgBr	79	> 20:1					

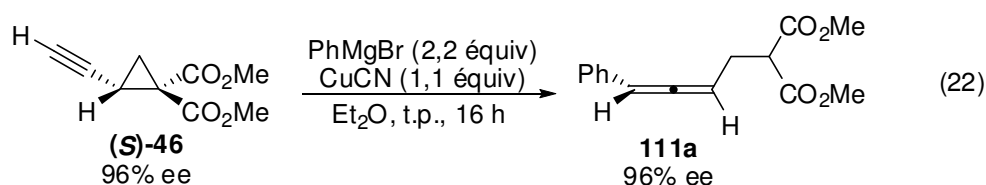
^a Rendement isolé. ^b Rapport entre les produits d'addition-1,7 et 1,5 déterminé par RMN ¹H. ^c Un ratio de 10:1 a été obtenu avec MeCu(CN)MgBr (1,1 équiv) et le *n*-Bu₃P (2,2 équiv) à -78 °C

Par contre, lorsque l'alcyne est substitué par un groupement phényle, la régiosélectivité pour l'addition-1,7 est diminuée à 5:1 (entrée 11). Cependant, il a été possible en utilisant le MeCu(CN)MgBr à -78 °C en présence de *n*-Bu₃P, d'augmenter ce rapport à 10:1. Il a été démontré que ce changement de sélectivité avec le groupement phényle est principalement dû à un effet électronique. Ainsi, en ayant un groupement électrodonneur en position para sur le groupement aryle, *p*-OMe, le rapport d'addition-1,7 et 1,5 est alors de 3 pour 1 (entrée 12). Une démonstration que l'effet stérique n'affecte pas la sélectivité de l'attaque provient de l'addition du cuprate de méthyle sur un alcynyle très encombré par un groupe silyle (entrée 13). Dans ce cas précis, aucun produit d'addition-1,5 n'a été observé et le produit allénique est obtenu avec un rendement de 62%. De façon très intéressante, la formation des allènes tétrasubstitués est possible par cette méthode puisque

77% de rendement ont été obtenus lors de l'addition du cuprate d'éthyle sur le dérivé cyclopropanique **181f** (entrée 14).

Un autre aspect important de cette réaction d'ouverture de cyclopropane est sa propension à conserver l'information stéréogénique du produit de départ. Cette habileté a déjà été discutée précédemment dans l'addition de nucléophiles sur des cyclopropanes activés dans laquelle on avait inversion complète du stéréocentre; voir section 1.3.2. Considérant que l'accès à des allènes énanti enrichis possède un attrait particulier, nous nous sommes demandé si l'addition des réactifs organométalliques sur les produits **181** précédents se déroule avec rétention des excès énantiomères. Bien qu'il soit connu que l'addition de nucléophiles sur des groupements partants en position propargylique se déroule selon un mécanisme S_N2' , aucun exemple de la littérature ne comporte d'alcynylcyclopropanes. De plus, l'addition-1,7 rapportée par Danishesky sur des vinylcyclopropanes n'a jamais été étudiée avec des exemples énanti enrichis où il serait possible de déceler une rétention de l'information stéréogénique.

Nous avons donc utilisé le cyclopropane **S-46** énanti enrichi formé précédemment, tel que décrit dans la section 2.2.3. Avec une très grande satisfaction, nous avons observé qu'en utilisant un produit de départ de 96% ee, un excès énantiomère de 96% ee était également observé pour le produit **111a** (Équation 22). Il y a donc rétention totale de l'information stéréogénique lors de la formation de l'allène correspondant. Ce résultat démontre donc un énorme potentiel pour la formation de produits naturels avec un contrôle d'énantiosélectivité très élevé qui était très difficile avec les méthodes habituelles.



2.3.3 M\u00e9canisme de la r\u00e9action

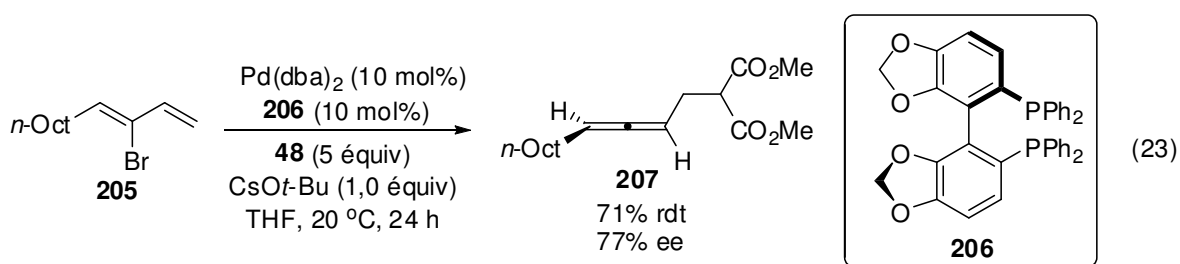
Le m\u00e9canisme propos\u00e9 pour cette r\u00e9action d\u00e9bute d'abord par la complexation du cuivre sur la triple liaison, tel que propos\u00e9 par Elsevier et Vermeer pour une r\u00e9action de

2.4 Synthèse formelle de la phéromone de l'*Acanthoscelides obtectus*

Il a été mentionné précédemment que les produits naturels comportant un allène en leur centre étaient nombreux et possédaient un intérêt synthétique important. Il est donc intéressant d'appliquer notre méthodologie de production d'allènes hautement substitués à la synthèse d'un produit naturel. Pour ce faire, nous avons décidé de choisir la phéromone de l'*Acanthoscelides obtectus*, qui est un insecte à fruits. Cette dernière molécule avait déjà été produite de façon énantiosélective. Toutefois, le rendement obtenu par la majorité des méthodes précédentes est bas et l'excès énantiomérique est médiocre. La seule méthodologie qui permet la synthèse de cette molécule naturelle de façon rapide a été développée par le groupe du professeur Hayashi.⁹⁸

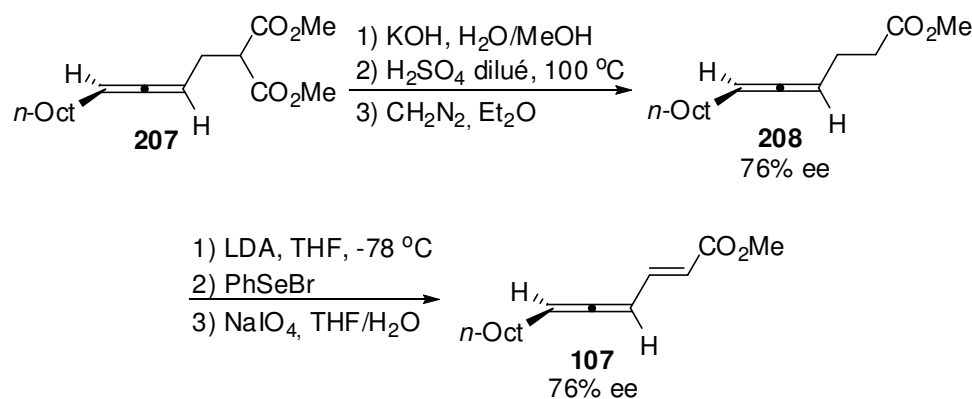
2.4.1 Méthodologie développée par le groupe d'Hayashi

La synthèse d'allènes par formation de π -allyle a été utilisée par plusieurs méthodologies provenant de la littérature. L'une de ces méthodes très efficaces a été développée par le groupe du professeur Hayashi. Cette dernière permet la synthèse d'allènes par un complexe de palladium à partir d'une molécule de bromobutadiène en utilisant un nucléophile approprié, section 2.1.⁸¹ Cette méthode synthétique a été également développée pour produire des allènes de façon énantioenrichie avec un ligand de type BINAP.⁸² Toutefois, pour la synthèse de la phéromone de l'*Acanthoscelides obtectus* **107**, le SEGPHOS **206** a été préféré comme ligand pour la formation de l'allène. L'intermédiaire synthétique **207** a été formé avec une sélectivité de 77% ee, ce qui est un résultat plutôt bas, mais le meilleur possible avec cette stratégie (Équation 23).⁹⁸



Le restant de la synthèse consiste à transformer l'allène **207** en la molécule naturelle désirée **107**. Pour ce faire, une décarboxylation d'un des deux esters est nécessaire ainsi que la formation de la double liaison conjuguée avec l'ester restant. Il a été démontré que la décarboxylation directe du produit **207** résultait en une érosion des excès énantiomériques. Pour détourner ce problème majeur de la synthèse, les esters ont d'abord été hydrolysés dans des conditions basiques afin d'obtenir le diacide qui a ensuite été disposé dans des conditions de décarboxylation acide. Pour reformer l'ester de méthyle, le composé a été traité en présence de diazométhane (Schéma 34). Grâce à cette nouvelle synthèse, l'intermédiaire **208** a alors été obtenu avec seulement une très légère perte de l'information stéréogénique, 76% ee. Par la suite, la double liaison est formée par l'introduction d'un sélénium de phényle qui est ensuite oxydé à l'aide du NaIO₄. La phéromone **107** est alors obtenue avec un excès énantiomérique de 76% ee. Cet excès correspond à l'énantiosélectivité de la molécule naturelle extraite directement de l'insecte.

Schéma 34. Synthèse de la phéromone d' *Acanthoscelides obtectus* à partir de l'intermédiaire **207**

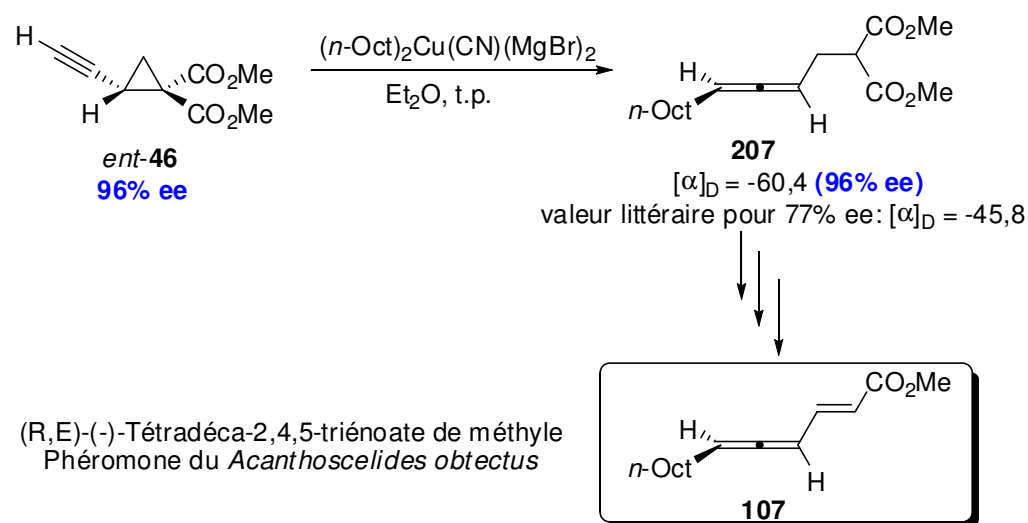


2.4.2 Application de la nouvelle méthodologie

La conservation de l'information stéréogénique lors de l'addition des cuprates sur les cyclopropanes activés a été démontrée précédemment. Il est donc possible d'utiliser cette propriété mécanistique lors de la génération d'allènes énantiorenrichis possédant des propriétés biologiques intéressantes. C'est pour cette raison que nous avons choisi de générer l'intermédiaire **207** avec une haute énantiosélectivité. L'utilisation du cyclopropane de départ avec un excès énantiomérique de 96% ee a permis la formation de l'allène avec

96% ee (Schéma 35). Tel qu'il a été démontré précédemment, la molécule **207** est un intermédiaire avancé de la synthèse pour produire le produit naturel **107**. Nous avons donc réussi à compléter la synthèse formelle de cette phéromone avec une valeur d'excès énantiomère plus élevée que ce qui a été obtenu précédemment par Hayashi. De plus, la synthèse formelle énantiosélective a aussi confirmé la stéréochimie absolue de l'allène généré par une addition anti du cuprate.

Schéma 35. Synthèse formelle du (*R,E*)-(-)-tétradéca-2,4,5-triénoate de méthyle



2.5 Conclusion

Il a été démontré que l'addition régiosélective d'organocuprates sur des 2-alcynylcyclopropane-1,1-diesters peut être utilisée pour obtenir différents allènes hautement substitués avec de bons rendements. Cette nouvelle méthodologie permet de produire des allènes énantioenrichis puisque l'information stéréogénique du cyclopropane de départ est conservée. En utilisant cette approche synthétique, il a d'ailleurs été possible d'effectuer la synthèse formelle d'une phéromone de l'*Acanthoscelides obtectus*.

CHAPITRE 3: SYNTHÈSE DE BROMOALLÈNES ET D'ALLÈNES TERMINAUX

3.1 Introduction sur les bromoallènes

Les halogénoallènes chiraux ont une très grande importance en chimie organique de synthèse. Cet intérêt s'explique tout d'abord par la présence de ces derniers dans la structure de produits naturels. Par exemple, la Panacène **209** est un produit naturel comportant un bromoallène qui fut découvert que récemment, étant isolé en 1977 (Figure 6). Par la suite, d'autres composés de la même famille ont été isolés, dont la Kumausallène **210** et la Laurallène **211**. Leurs structures chirales complexes présentent de véritables défis de synthèse asymétrique.⁷⁷

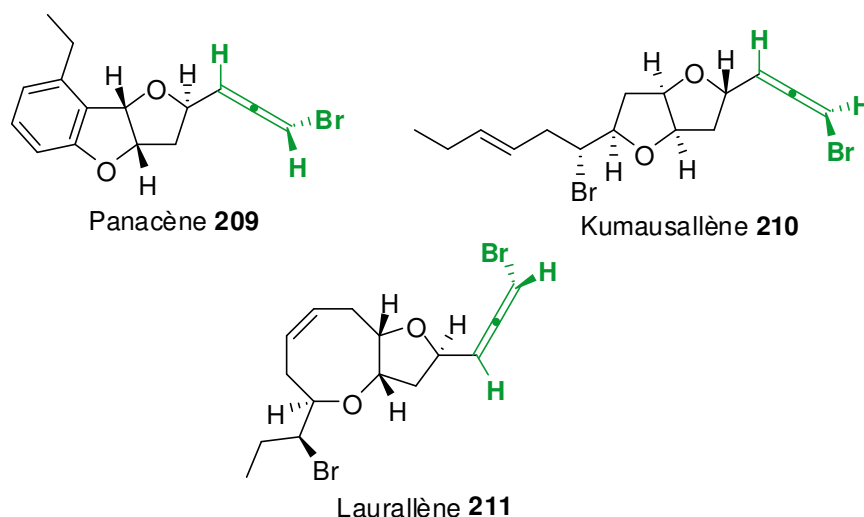
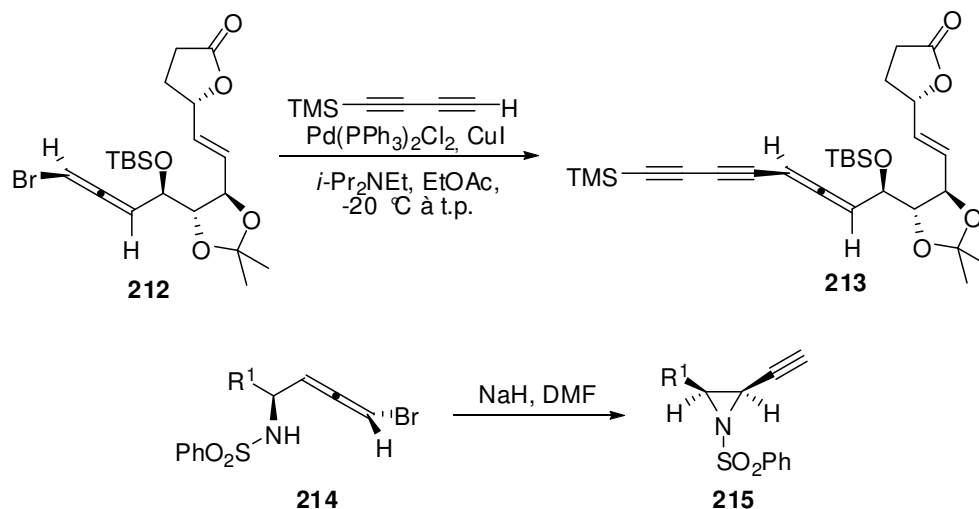


Figure 6. Exemples de produits naturels de la famille des bromoallènes

Les halogénoallènes peuvent être également utilisés comme des intermédiaires synthétiques puisqu'ils sont connus pour réagir par des mécanismes de substitution nucléophile avec des réactifs organométalliques, mais aussi peuvent être utilisés dans des réactions de couplage croisé.⁹⁹ Quelques exemples de synthèse de produits complexes se basent sur ces stratégies utilisant majoritairement des bromoallènes. Le groupe de Tang a d'ailleurs utilisé le bromoallène **212** pour synthétiser l'intermédiaire **213** dirigé vers la synthèse de la cépacin A (Schéma 36).^{99c} Puisque l'atome de brome sur l'allène est

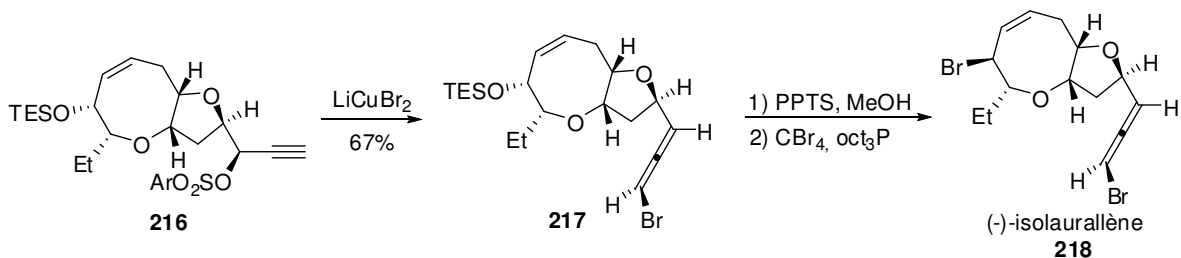
également connu pour servir de bon groupement partant, l'addition d'un nucléophile peut suivre un mécanisme de type S_N2' . Cette procédure permet la synthèse de produits contenant une fonction propargylique de façon stéréosélective par conservation de l'information stéréogénique provenant du bromoallène de départ, tel qu'illustré par la réaction S_N2' intramoléculaire du composé **214** dans le schéma 36.¹⁰⁰

Schéma 36. Exemples d'utilisation des bromoallènes en synthèse organique



Les méthodes pour générer les bromoallènes de manière énantiométrique sont toutefois limitées à l'utilisation de réactions de type S_N2' sur des alcools propargyliques énantiométriques. Il est connu que la conversion des alcools propargyliques avec un cuprate d'halogène X, préparé généralement *in situ* suite au mélange de HX et de CuX, permet de produire l'allène désiré selon un mécanisme de substitution-1,3 de type *syn*, procédé S_N2' .¹⁰¹ Toutefois, l'utilisation d'un cuprate halogéné plus réactif, LiCuX₂, a permis la conversion de mésylates propargyliques en halogénoallènes selon un procédé de substitution-1,3 *anti*.¹⁰² C'est donc ce dernier réactif d'halogénocuprate qui est le plus couramment employé afin de synthétiser des halogénoallènes. Par exemple, Crimmins et Emmite ont procédé à la bromination d'un sulfonate propargylique **216** utilisant cette dernière approche comme étape clé dans la synthèse du (-)-isolaurallène, **218** (Schéma 37).¹⁰³

Schéma 37. Synthèse totale asymétrique du (-)-isolaurallène



C'est en prenant conscience de ces derniers résultats que nous avons envisagé d'étudier le comportement de l'alcynylcyclopropane **46** utilisé précédemment avec des halogénocuprates afin de synthétiser divers allènes (voir chapitre 2). Des conditions typiques pour générer des bromoallènes seront utilisées comme point de départ. L'objectif de cette étude consiste à vérifier si l'ion bromure sera un nucléophile assez réactif pour forcer le bris du lien carbone-carbone du cyclopropane.

3.2 Les bromures comme nucléophiles

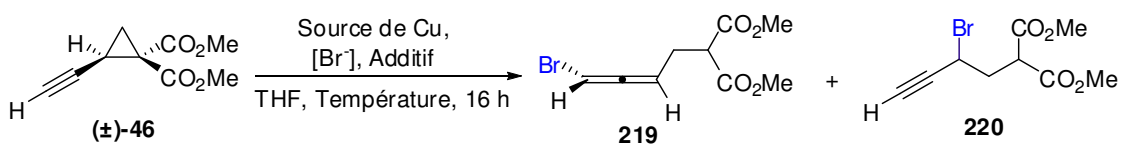
Les sources de bromure pouvant servir de nucléophile sont variées. Les conditions habituelles de substitutions par un brome sont connues pour être efficaces en milieu acide ou basique. De plus, la disponibilité de la densité électronique du brome ainsi que son contre-ion ont des effets importants sur sa nucléophilie. Afin de produire le bromoallène correspondant à la substitution du brome selon un mécanisme S_N2' sur le cyclopropane **46**, nous avons tenté plusieurs conditions rapportées par la littérature.

3.2.1 Optimisation des conditions réactionnelles

Les premières conditions qui ont été testées sur le modèle **46** sont celles où la source de bromure nucléophile provient de l'acide hydrobromique, HBr, en présence de bromure de cuivre (tableau 10, entrées 1 et 2). Ces deux essais n'ont pas permis d'obtenir une conversion observable par RMN ¹H, peu importe si la réaction fut conduite à température de la pièce ou à reflux dans le THF. Ainsi, dans les deux cas, le produit de départ a été récupéré sans qu'aucune réaction ne soit observée. Une autre source de bromure, soit le

LiCuBr₂ précédemment démontré comme étant plus efficace pour une réaction similaire (voir section 3.1), a ensuite été testée (entrée 3 et 4). À titre indicatif, le réactif LiCuBr₂ peut être généré *in situ* en mélangeant 5 équivalents de CuBr stabilisé par du DMS avec 5 équivalents de LiBr dans le THF. Par contre, l'utilisation de ce sel de cuivre dans les conditions réactionnelles n'a pas permis d'obtenir une conversion significative du produit de départ **46** et cela malgré que la réaction fut portée à reflux dans le THF.

Tableau 10. Optimisation de la formation de bromoallènes par addition nucléophile de bromure



Entrée	Source de Cu	[Br ⁻]	Additif	Température (°C)	Conversion (%) ^a
1	CuBr (1 équiv)	HBr (1,5 équiv)	NH ₄ Br (0,5 équiv)	25	0
2	CuBr (1 équiv)	HBr (1,5 équiv)	NH ₄ Br (0,5 équiv)	60	0
3	CuBrDMS (5 équiv)	LiBr (5 équiv)	---	25	0
4	CuBrDMS (5 équiv)	LiBr (5 équiv)	---	60	0
5	CuBrDMS (2 équiv)	LiBr (2 équiv)	BF ₃ ·OEt ₂ (2 équiv)	25	0
6	CuBrDMS (2 équiv)	LiBr (2 équiv)	BF ₃ ·OEt ₂ (2 équiv)	60	trace
7	CuBrDMS (2 équiv)	LiBr (4 équiv)	BF ₃ ·OEt ₂ (2 équiv)	60	20 ^b
8	CuBrDMS (5 équiv)	LiBr (5 équiv)	BF ₃ ·OEt ₂ (2 équiv)	60	30
9	CuBrDMS (10 équiv)	LiBr (10 équiv)	BF ₃ ·OEt ₂ (2 équiv)	60	15 ^b
10	CuBrDMS (5 équiv)	Li ₂ NiBr ₄ (5 équiv)	BF ₃ ·OEt ₂ (2 équiv)	60	30

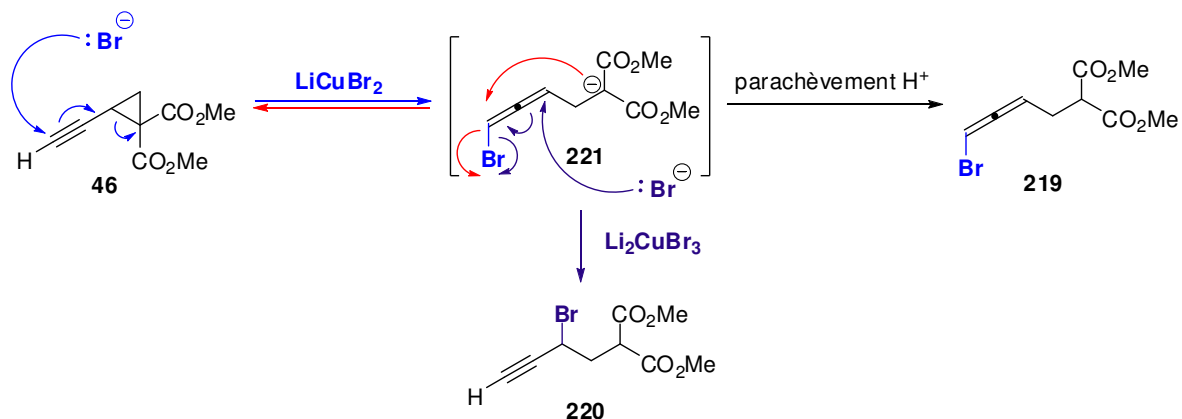
^a Conversion déterminée par RMN. ^b Présence entre 15 et 20% de **220**

La nucléophilie du brome semble trop faible pour son addition sur le composé **46** et pose donc un problème majeur pour la conversion en **219**. Pour augmenter alors l'électrophilie du substrat modèle, l'ajout d'un équivalent d'acide de Lewis pourra permettre de complexer préalablement l'un des esters et augmenter la charge partielle positive pour favoriser l'attaque-1,7. Dans ce but, nous avons ajouté 2 équivalents de BF₃·OEt₂ (entrées 5 à 10). Ce dernier additif est un acide de Lewis monodentate commercialement disponible et fréquemment utilisé pour activer les fonctions esters. Malheureusement, dans les premiers essais en présence du LiCuBr₂, aucune réaction n'a été observée à 25 °C (entrée 5). Toutefois, lorsque les mêmes conditions réactionnelles ont été utilisées à reflux, des traces du produit désiré ont été observées ainsi qu'une conversion

minimale du produit **46** (entrée 6). Le nombre d'équivalents de CuBr et de LiBr a alors été modifié pour tenter d'augmenter la conversion. L'augmentation de la quantité de LiBr à 4 équivalents a permis d'obtenir une conversion de 20% pour le bromoallène **219** (entrée 7). Par la suite, en augmentant la quantité de LiCuBr₂ à 5 équivalents, il a été alors possible de passer à 30% de conversion (entrée 8). Il est à noter que l'ajout supplémentaire d'équivalents de bromure nucléophile, jusqu'à 10 équivalents, n'a pas permis d'augmenter sensiblement la conversion vers la formation de bromoallènes (entrée 9). De plus, le changement du lithium de bromure pour une source plus nucléophile, soit le Li₂NiBr₄, n'a apporté aucune amélioration significative à la conversion (entrée 10).

3.2.2 Mécanisme réactionnel possible

Malgré toutes les conditions précédemment testées, aucune n'a permis d'obtenir une conversion supérieure à 30% de bromoallène **219**, et ce, malgré une hausse importante d'équivalents de bromure nucléophile. De plus, un effet de plafonnement a été observé dans la conversion vers le produit désiré, ce qui semble démontrer que la réaction atteint un équilibre thermodynamique. Il est à se rappeler que l'atome de brome sur un allène peut agir comme un bon groupe partant en présence d'un nucléophile.^{100,104} Dans la réaction présentée au tableau 10, la source de bromure nucléophile est probablement additionnée suivant une première étape selon un mécanisme S_N2' ouvrant le cyclopropane. L'ouverture de ce cycle engendre l'apparition d'une charge négative stabilisée par la présence des deux esters de méthyle, illustrée par l'intermédiaire **221** (Schéma 38). Dans cet intermédiaire, il serait possible que la charge négative créée par la première attaque du brome puisse venir réagir pour reformer le cyclopropane dans une réaction inverse à la première, d'où l'équilibre entre les espèces **46** et **221**. Ceci favoriserait l'équilibre vers le produit de départ et contribuerait à expliquer les basses conversions obtenues.

Schéma 38. Mécanisme proposé pour la formation du bromoallène **219**

Dans le cas de la formation du sous-produit **220**, il est possible d'expliquer sa synthèse par une réaction de l'intermédiaire **221** en présence de bromure nucléophile davantage activé provenant d'une source telle que le Li_2CuBr_3 . Ce bromure, provenant du réactif de Li_2CuBr_3 , a alors la possibilité de déplacer le bromure d'allène de l'intermédiaire **221** suivant un mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2'$, plutôt que de réagir avec la triple liaison du produit de départ **46**. Dans ce cas, il est juste de favoriser le bris d'un lien C-Br au lieu d'un lien C-C provenant du cyclopropane puisque ce dernier est plus stable.

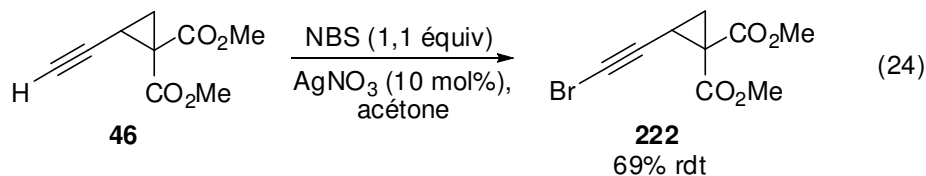
3.3 Utilisation de bromo-alcynes

Face à l'insuccès de la méthode précédente, consistant à additionner une source de bromure nucléophile pour générer le bromoallène **219** de façon efficace, nous avons donc voulu tenter une nouvelle approche à l'aide d'un alcyne déjà bromé, **222** (Équation 24). De plus, à l'aide de ce nouveau substrat nous pourrions jauger la propension du bromure à être utilisé comme un groupement partant.

3.3.1 Formation du produit de départ

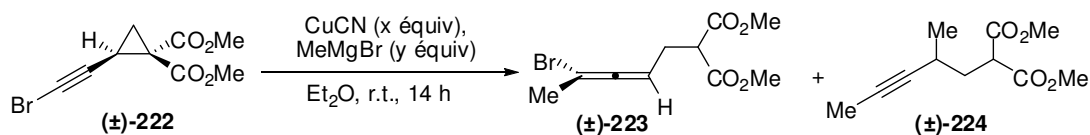
Dans un premier temps, le substrat **222** nécessaire à l'élaboration subséquente de l'allène **219** devait être préparé aisément. Tel qu'il a été mentionné précédemment dans la section 2.2.1, les techniques de couplage ou de déprotonation pour introduire un substituant en position terminale de l'alcyne sur l'alcynylcyclopropane-1,1-diesters **46** ont résulté en la décomposition du matériel de départ. Ainsi, les conditions basiques trop fortes sont à

proscrire pour permettre l'introduction d'un bromure en position terminale de la triple liaison. Par contre, il existe dans la littérature quelques méthodes assez douces pour pouvoir faire ce type de substitution à l'aide d'acides de Lewis modérés, tel que l' AgNO_3 .¹⁰⁵ Ces conditions ont donc été appliquées sur notre substrat, tel qu'illustré par l'équation 24 suivante. La réaction a donc permis d'obtenir le produit avec un rendement de 69% et un haut niveau de pureté a été atteint après une seule chromatographie sur silice.



3.3.2 Addition de cuprates

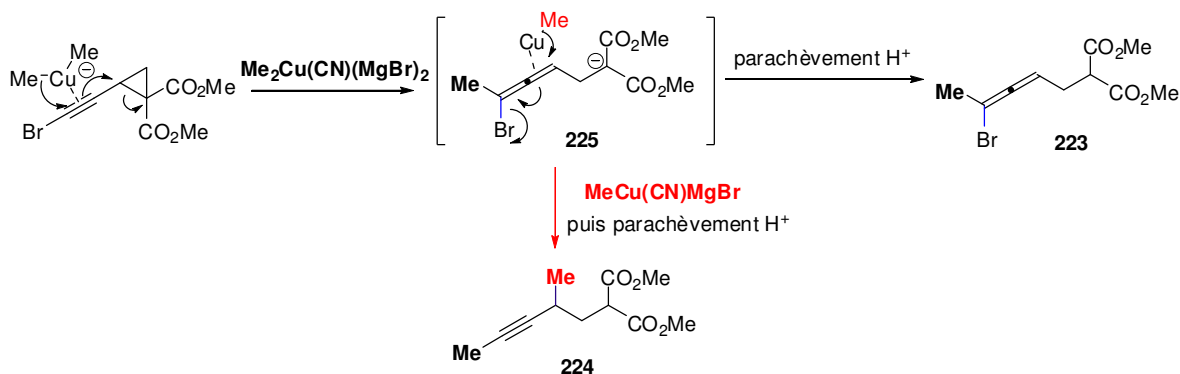
Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la synthèse de bromoallènes à partir du précurseur **222** par l'addition d'halogénocuprates comme utilisé précédemment sur l'alkyne terminal **46** (voir le chapitre 2). L'extension de cette méthodologie permettrait ainsi de synthétiser des bromoallènes hautement plus substitués plus efficacement à partir d'un seul intermédiaire synthétique. L'approche la plus simple est donc d'appliquer les conditions optimales pour la synthèse d'allènes (voir tableau 8). Lorsque ces dernières ont été utilisées, l'allène **223** n'a été produit qu'en trace, comparativement au sous-produit **224** provenant probablement d'une double addition du cuprate d'ordre élevé (tableau 11, entrée 1). En diminuant à un équivalent de cuprate en relation avec le substrat de départ (entrée 2), la conversion n'est pas complète et un rapport équimolaire des deux produits est observé. En modifiant la nature du nucléophile pour des organocuvrieux, on remarque que l'addition d'un seul équivalent de ce nucléophile génère le produit **223** désiré avec une bonne sélectivité d'addition (>20:1 pour **224**), mais avec une conversion faible de 30% (entrée 3). Toutefois, l'augmentation du nombre d'équivalents de ce réactif organométallique permet uniquement d'obtenir à nouveau majoritairement le sous-produit **224** (entrée 4).

Tableau 11. Optimisation de l'addition de cuprates sur le bromoalcyne **222**

Entr\u00e9e	x \u00e9quiv	y \u00e9quiv	Conversion ^a	Rapport 223 : 224 ^b	Commentaires
1	1,1	2,2	100%	<1 : >20	Cuprate de haut-ordre
2	0,6	1,2	75%	1 : 1	Cuprate de haut-ordre
3	1,1	1,1	30%	>20 : <1	Organocuvireux
4	3,3	3,3	100%	<1 : >20	Organocuvireux
5	1,2	1,2	33%	>20 : <1	Addition inverse
6	2,0	2,0	50%	>20 : <1	Addition inverse
7	3,0	3,0	100%	<1 : >20	Addition inverse

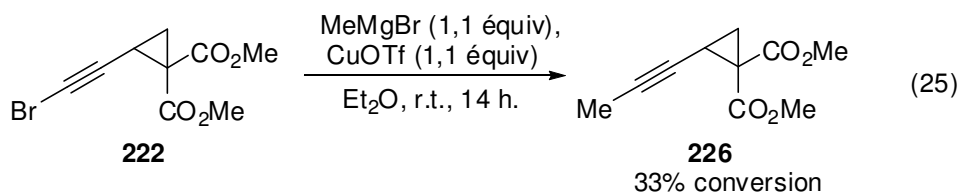
^a Conversion d\u00e9termin\u00e9e par RMN. ^b Rapport entre les produits **223** et **224** calcul\u00e9 par RMN

Les derni\u00e8res tentatives furent dirig\u00e9es vers l'utilisation d'organocuvireux en mode d'addition inverse (entr\u00e9es 5 \u00e0 7), soit d'ajouter lentement le r\u00e9actif organom\u00e9tallique \u00e0 une solution du substrat **222**. Cette m\u00e9thode permettra de r\u00e9duire les produits secondaires obtenus par l'addition d'un deuxi\u00e8me \u00e9quivalent de r\u00e9actif ou encore de limiter des r\u00e9actions catalys\u00e9es par les sels de cuivre r\u00e9sultant de la formation de l'organocuvireux. Suite \u00e0 cette optimisation, nous avons obtenu le produit **223** avec une bonne s\u00e9lectivit\u00e9 (>20:1 pour **223**) et des conversions mod\u00e9r\u00e9es de 33% et 50% lorsque 1,2 et 2,0 \u00e9quivalents d'organocuvireux \u00e9taient utilis\u00e9s respectivement (entr\u00e9es 5 et 6). Par contre, l'ajout d'un \u00e9quivalent suppl\u00e9mentaire de l'organocuvireux a uniquement permis de g\u00e9n\u00e9rer le produit **224** avec une conversion presque compl\u00e8te (entr\u00e9e 7). Cet essai se compare avec celui de l'addition normale, soit l'entr\u00e9e 4, et donc l'ordre d'addition ne semble pas modifier la formation du sous-produit.

Sch\u00e9ma 39. M\u00e9canisme propos\u00e9 pour la formation du bromoall\u00e8ne **223**

Les résultats présentés ci-haut viennent appuyer le mécanisme du schéma 39. Ainsi, après une première addition irréversible du cuprate, l'intermédiaire **225**, similaire à **221**, est obtenu. L'intermédiaire **225** peut alors subir une addition subséquente d'un autre équivalent d'organocuvreux expulsant ainsi le brome et formant le sous-produit **224** (schéma 39).

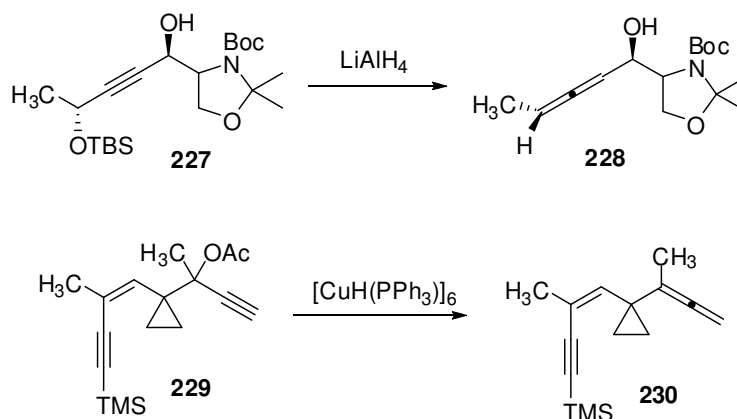
De plus, lors de l'optimisation des conditions d'addition de différents types de cuprates sur le bromoalcyne **222**, le changement de la source de cuivre a donné lieu à une réaction inattendue. L'utilisation du Cu(OTf), qui est une source de cuivre plus soluble que le CuCN, a permis de former le cuivreux lors de l'addition d'un équivalent de MeMgBr. Toutefois, le produit généré par ces conditions réactionnelles n'était ni le bromoallène **223** ou le sous-produit de double addition **224**. Le produit **226** a été observé à 33% de conversion comme étant le seul produit de la réaction avec une consommation totale de **222** (Équation 25). Il est probable que le cuivre se soit inséré dans le lien carbone-brome puis ait permis le transfert du groupement méthyle lors d'une étape d'élimination réductrice. Cette hypothèse nécessite toutefois davantage de preuves expérimentales afin d'être vérifiée.



3.4 Addition d'hydrures

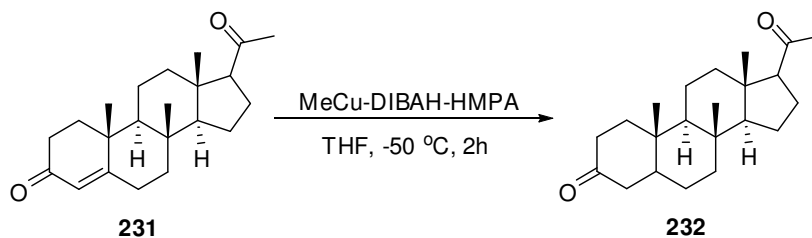
En comparaison avec la substitution nucléophile par des atomes de brome ou des réactifs organométalliques, la formation d'allènes terminaux se résume à quelques méthodes qui se basent principalement sur l'addition d'hydrures. Ainsi l'hydrure le plus utilisé permettant l'addition S_N2' désirée sur une triple liaison est le $LiAlH_4$ (schéma 40).¹⁰⁶ Toutefois, cette stratégie n'est pas optimale avec les modèles **46** ou **222** puisque ces derniers possèdent des fonctionnalités pouvant être réduites en présence de réactifs tels que le $LiAlH_4$. L'utilisation de donneurs d'hydrure moins réactifs est donc souhaitée. Or, on peut retrouver un nombre assez restreint d'exemples d'hydrures moins réducteurs, tel que le réactif de Stryker, qui puissent s'acquitter d'une telle chimiosélectivité (schéma 40).¹⁰⁷ Cette alternative plus douce permettrait donc de favoriser l'addition de l'hydrure sur la position terminale de l'alcyne sans affecter les autres fonctionnalités présentes.

Schéma 40. Exemples d'addition d'hydrures pour la formation d'allènes^{106c,107b}



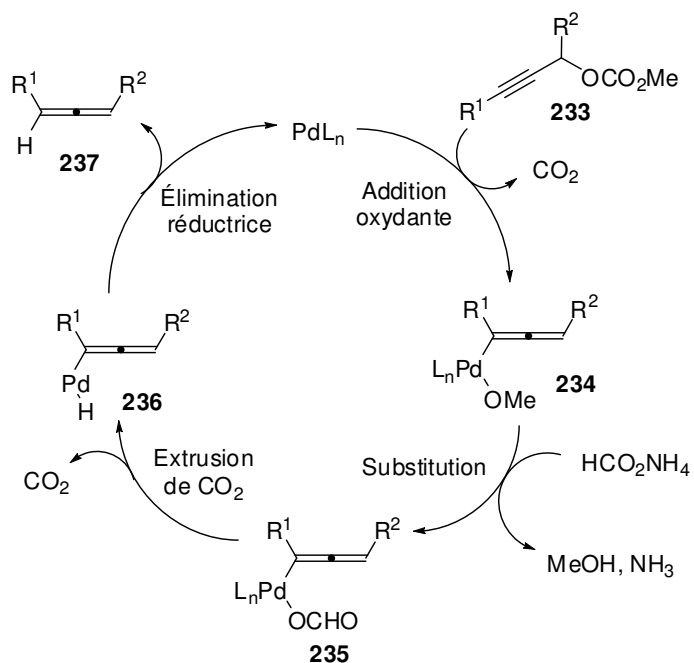
Une alternative intéressante serait l'utilisation de réactifs de cuivre possédant un hydrure à la place d'une ou plusieurs chaînes carbonées que l'on retrouve sur des cuprates habituels.¹⁰⁸ Ces derniers réactifs sont toutefois majoritairement utilisés pour des additions de type-1,4 sur des cétones- α,β -insaturées (schéma 41).^{108c} Malgré tout, très peu d'exemples illustrent l'utilisation de ces réactifs intéressants sur un large éventail de composés. Ainsi, il serait intéressant d'étudier ces différents réactifs organométalliques possédant des hydrures nucléophiles. Cette hypothèse sera vérifiée sur plusieurs alcyne-cyclopropanes pour la formation de bromoallènes et également pour celle d'allènes terminaux.

Schéma 41. Exemple de réduction-1,4 de cétones- α,β -insaturées avec un réactif d'hydrure dérivé du cuivre



Alternativement, pour éviter l'addition directe d'hydrure, une majorité de procédés pour la formation d'allènes terminaux se basent sur la réduction d'électrophiles propargyliques par un complexe de palladium.¹⁰⁹ En présence d'une source d'hydrure appropriée, la réduction-1,3 de l'électrophile propargylique se produit par un intermédiaire allénique **236** (schéma 42).^{109a} Malheureusement cette stratégie n'a été employée que lorsqu'un très bon groupe partant est présent en position propargylique, ce qui ne semble pas être le cas des cyclopropanes. Il est alors préférable de tenter d'autres méthodologies de réduction connues.

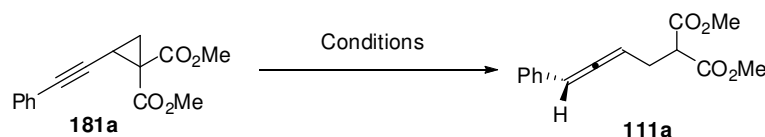
Schéma 42. Cycle catalytique de la réduction d'électrophiles propargyliques pour la synthèse d'allènes terminales



3.4.1 Tentatives d'addition d'hydrure sur les 2-alcynylcyclopropane-1,1-diester

Les premières tentatives d'addition d'hydrure ont été faites en suivant les méthodologies qui ont été présentées précédemment dans la section 3.4. Dans un premier temps, puisque le LiAlH_4 était le réactif le plus utilisé, mais que celui-ci est reconnu pour ne pas être compatible avec la présence d'ester, le NaBH_4 semblait une meilleure alternative. L'habileté du NaBH_4 à être un donneur d'hydrure se trouve à être moindre que celle du LiAlH_4 , évitant possiblement la réduction des esters, tout en étant plus nucléophile que beaucoup d'autres réactifs du même genre.¹¹⁰ Malheureusement, comme le montre l'entrée 1 de la table 12 suivante, le NaBH_4 à lui seul ne semble pas être un hydrure assez nucléophile pour ouvrir le cyclopropane **181a** par une addition $\text{S}_{\text{N}}2'$. D'autres réactifs connus ont alors été testés sur le même substrat. L'emploi du réactif de Stryker, reconnu pour son addition de type-1,4, n'a eu aucune réactivité vis-à-vis le substrat test **181a** et le produit de départ fut récupéré (entrée 2). De plus, selon une publication récente¹¹¹, l'emploi du 9-BBN permettrait l'ouverture d'aziridines résultant en une fonction allénique. Par contre, l'emploi de cette méthode (entrée 3) n'a pas permis l'ouverture du cyclopropane; la présence de l'azote dans le groupement aziridine semble donc augmenter la réactivité du 9-BBN.

Tableau 12. Addition d'une variété d'hydrures pour la formation de l'allène **111a**



Entrée	Conditions	Observations
1	NaBH_4 (4 équiv), MeOH, r.t., 16 h	Aucune réaction, matériel de départ récupéré
2	$[\text{CuH}(\text{Ph}_3\text{P})]_6$ (1 équiv), Et_2O , r.t., 16 h	Aucune réaction, matériel de départ récupéré
3	9-BBN, THF, r.t., 16 h	Aucune réaction, matériel de départ récupéré
4	$\text{CuF}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 mol%), NaOH (20 mol%), Bu_3P (10 mol%), PhSiH_3 (1,5 équiv), Benzène, r.t., 16 h	Réaction observée, mais aucune trace d'allène
5	$\text{CuF}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 mol%), NaOH (20 mol%), Bu_3P (10 mol%), PhSiH_3 (1,5 équiv), ZnI_2 (1 équiv.), Benzène, r.t., 16 h	Aucune réaction, matériel de départ récupéré

De plus, la stratégie employée aux entrées 4 et 5 du tableau ci-haut est basée sur les travaux faits par Jean-Nicolas Desrosiers lors de la réduction de phénylsulfone vinylique.¹¹²

Cette méthodologie permet l'utilisation d'un hydrure beaucoup moins fort tout en complexant le groupement sulfone. Dans le substrat **181a**, cette complexation pourrait alors avoir lieu sur l'ester favorisant ainsi le bris du lien C-C du cyclopropane lors de l'addition-1,7 de l'hydrure. Dans la première tentative (entrée 4), une réaction a été observée, mais aucun produit du type allène n'a été observé. L'ajout d'un additif complexant pour les esters, soit le ZnI₂, a ensuite été testé sans obtenir de meilleurs résultats (entrée 5).

Après plusieurs tentatives avec différentes sources d'hydrure, l'alternative la plus prometteuse s'est avérée à être les hydrures dérivés de cuivre. Ainsi, tel que présenté précédemment dans le chapitre 2, les cuprates se sont trouvés à être les meilleurs réactifs pour l'ouverture conjuguée du cyclopropane **46**. Nous avons donc reproduit les conditions utilisées par Saegusa^{108b} pour l'addition-1,4 d'hydrure sur un dérivé carbonyle α,β -insaturé (Tableau 13). L'entrée 1 présente donc ces conditions réactionnelles qui ont permis l'obtention d'environ 10% de conversion vers le produit désiré par l'analyse du spectre RMN de la réaction. Par contre, des traces de l'allène provenant de l'addition du groupement isobutyle du réactif de DIBAL-H ont également été observées, **111p**. Ce sous-produit devient le produit majoritaire lorsqu'aucun équivalent d'additif de HMPA n'est utilisé. Le HMPA est donc essentiel pour avoir uniquement le transfert de l'hydrure lors de la réaction.

Tableau 13. Addition d'hydrures de cuprate pour la formation de l'allène terminale

Entrée	CuI (x équiv.)	MeLi-LiBr(y équiv.)	Source d'hydrure	Solvant	Observations
1	1 équiv.	1 équiv.	DIBAL-H (1,05 équiv.)	THF/HMPA 5:1	10% du produit désiré 238 observé par RMN avec des traces de l'allène 111p
2	1 équiv.	1 équiv.	DIBAL-H (1,05 équiv.)	THF	Traces de l'allène 238 désiré par RMN avec la présence majoritaire de 111p
3	1,5 équiv.	1,5 équiv.	DIBAL-H (1,6 équiv.)	THF/HMPA 5:1	Traces de l'allène 238 par RMN avec la présence majoritaire de 30% du sous-produit 239
4	10 mol%	---	LiAlH ₄ (1 équiv.)	THF/HMPA 4:1	Aucune réaction, matériel de départ récupéré

Dans un deuxième temps, nous avons pensé que l'augmentation d'équivalents de réactifs en proportion avec le substrat pourrait favoriser la conversion vers le produit désiré. Malheureusement, l'entrée 3, dans laquelle on y met 1,5 équivalent de réactifs, n'a pas permis d'obtenir davantage d'allène. Toutefois, un nouveau sous-produit qui n'avait jamais été observé jusqu'à maintenant, a été observé à plus de 30% de conversion lors de l'analyse RMN du milieu réactionnel. Ce dernier a été identifié comme étant possiblement le produit **239** suite à l'addition-1,5 de l'hydrure directement sur le cyclopropane. Finalement, une dernière tentative a été faite en suivant des conditions similaires également rapportées par Saegusa.^{108a} Dans cette méthodologie, le réactif d'hydrure de cuivre était formé *in situ* lors de l'ajout de LiAlH₄ à une source de cuivre, le CuI. Étonnamment, aucune réaction n'a été observée dans ce dernier cas, malgré la présence du LiAlH₄ reconnu pour sa réactivité lors de réduction.

Malgré qu'aucun résultat n'ait permis de former majoritairement l'allène terminal désiré, les méthodes étudiées, surtout dans le cas des cuprates comportant un hydrure, semblent des alternatives très intéressantes pour former des allènes réduits. Ainsi, pour les composés alléniques ne pouvant être formés par la méthodologie présentée dans le chapitre 2 par l'addition de cuprates, l'ajout d'un simple hydrure permettrait une plus grande accessibilité à une multitude d'allènes.

3.5 Conclusion

Dans un premier cas, il a été démontré que l'utilisation de bromure en tant que nucléophile ne permet d'obtenir des bromoallènes qu'avec de faibles conversions entre 15 et 30% dans les meilleures conditions réactionnelles. Par contre, des résultats plus intéressants ont été obtenus lors de l'utilisation de cuprates sur un bromoalcyne. Le bromoallène désiré a alors été observé avec 50% de conversion dans les conditions optimales. La poursuite de cette étude face aux résultats obtenus pourrait donc donner accès à plusieurs bromoallènes différents avec des rendements appréciables.

Dans un second cas, aucune condition réactionnelle n'a permis l'addition d'hydrure comme nucléophile sur des alcylnyclopropanes. Davantage de conditions pourraient encore être tentées afin de permettre l'accès facile aux allènes terminaux. Toutefois, ces dernières devront être assez douces pour être compatibles avec le groupement alcyne et les esters présents.

CHAPITRE 4: RÉOLUTION CINÉTIQUE DES 2- ALCYNYL-1,1-CYCLOPROPANEDIESTERS

4.1 Résolution cinétique

4.1.1 Introduction

Généralement, les molécules biologiques existent sous forme chirale dans laquelle, un des deux énantiomères est privilégié. Une grande partie de la chimie organique consiste donc à étudier la manière de les produire le plus efficacement possible avec des excès énantiomériques élevés pour des fins médicales ou industrielles. Dans ce but, plusieurs méthodes ont été développées à ce jour, dont la plus notable peut-être, consiste en l'utilisation de catalyseurs chiraux présents en quantités substoechiométriques.¹¹³ Une autre méthode plus ancienne est l'utilisation de molécules naturelles chirales comme plateformes à la construction du composé désiré. Ainsi, la chiralité n'a pas à être induite comme c'est le cas de la catalyse asymétrique, mais elle est déjà présente dans le substrat de départ.

Une autre méthodologie générale, faisant intervenir fréquemment des catalyseurs chiraux, se base sur l'équilibre des réactions et les vitesses de réaction relatives différentes des deux énantiomères d'un mélange racémique. C'est ce que l'on nomme plus communément la résolution cinétique.¹¹⁴ Dans cette approche, en partant d'un mélange racémique, il est possible d'obtenir un ou encore deux composés avec des excès énantiomériques élevés. L'industrie fait d'ailleurs souvent appel à ce type de stratégie lors de la synthèse à grande échelle de molécules chirales.¹¹⁵ Cette transformation permet l'obtention de produits hautement énantioenrichis aisément, avec des méthodes catalytiques très peu coûteuses et permettant des séparations d'énantiomères qui ne seraient pas possibles avec les stratégies synthétiques déjà existantes.

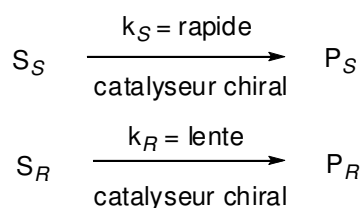
Parmi toutes les résolutions cinétiques connues, les plus répandues se trouvent à être celles de biocatalyses.¹¹⁶ L'utilisation d'enzymes permet des réactions très spécifiques pour un seul énantiomère et celles-ci possèdent généralement une efficacité plus élevée que la majorité des catalyseurs non-biologiques. Le problème cependant est souvent lié au dogme

de spécificité ; une enzyme pour un substrat. En présence d'une molécule légèrement différente, la catalyse enzymatique n'est souvent pas aussi efficace, ou même tout simplement inexistante.¹¹⁷ C'est donc dans cette perspective que plusieurs méthodes chimiques nouvellement décrites tentent de reproduire des sélectivités similaires aux réactions des enzymes. Ces dernières méthodes permettraient toutefois une variabilité synthétique très appréciable aidée par l'emploi d'enzymes et surtout de complexes organométalliques.

4.1.2 Principes de la résolution cinétique

Une autre restriction à ces méthodes de résolution reste que le rendement maximum théorique du produit final obtenu de façon énantiomériquement pur est de 50%. Ceci s'explique par le fait que la résolution cinétique est basée sur la différence de vitesse de réaction entre les deux énantiomères dans le mélange racémique.¹¹⁸ Ainsi, pour que la résolution cinétique soit efficace, la vitesse de réaction de transformation d'un substrat de configuration *S*, k_S , et d'un substrat de configuration *R*, k_R , doivent être notablement de valeurs différentes. Par exemple, si $k_S \gg k_R$, alors il sera possible de transformer uniquement le substrat ayant la configuration *S* avec un rendement total de 50% par (i) l'utilisation de 0,5 équivalent de réactif ou (ii) en arrêtant la réaction à 50% de conversion. L'ajout de réactif pour augmenter le rendement ne ferait que transformer également le substrat *R* qui est beaucoup plus lent à réagir et le produit obtenu serait à nouveau un mélange des deux énantiomères P_S et de P_R (Schéma 43).¹¹⁹

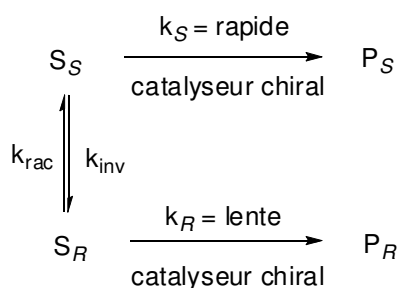
Schéma 43. Vitesses relatives nécessaires pour une résolution cinétique



Afin de contourner ce problème, la présence d'un équilibre d'inter-conversion entre les deux énantiomères S_S et S_R en parallèle avec le système classique de résolution cinétique a donné lieu à un procédé nommé la résolution cinétique dynamique.^{114,120} Dans cette approche, la transformation chimique est toujours spécifique à l'un des deux

énantiomères du substrat (schéma 44), mais cette fois, la présence de l'équilibre permet de transformer l'énantiomère qui réagit plus lentement en celui qui donnera le produit désiré, P_S . Il sera alors possible d'obtenir le produit espéré avec des excès énantiomériques élevés et un rendement quantitatif. Il faut toutefois toujours prendre aussi en compte plusieurs autres aspects pour qu'une méthodologie de résolution cinétique soit utilisée lors d'applications industrielles. Par exemple, elle devrait utiliser des substrats et réactifs peu dispendieux et faciles d'accès, tout en étant conforme face à la quantité de déchets formés. Elle doit également utiliser un catalyseur efficace en petite quantité et peu dispendieux.^{118b}

Schéma 44. Résolution cinétique dynamique



Puisque la conversion et l'excès énantiomérique doivent être pris en considération lors du développement d'une résolution cinétique, une équation mathématique comprenant ces deux paramètres a été introduite par les scientifiques (équation 26).¹¹⁸ Cette nouvelle variable, la sélectivité (S), dérive de la différence entre les deux vitesses de réaction k_S et k_R . Comme on peut le voir dans la figure 7, l'excès énantiomérique ne varie donc pas de façon linéaire, mais bien sigmoïdale selon la conversion. Ainsi, pour une sélectivité de 10, et une conversion de 70%, les excès énantiomériques pour le substrat récupéré seraient de 98% avec un rendement de 30%, ce qui serait une méthode utile en laboratoire.

$$S = \frac{\ln[(1-c)(1-ee)]}{\ln[(1-c)(1+ee)]} \quad (26)$$

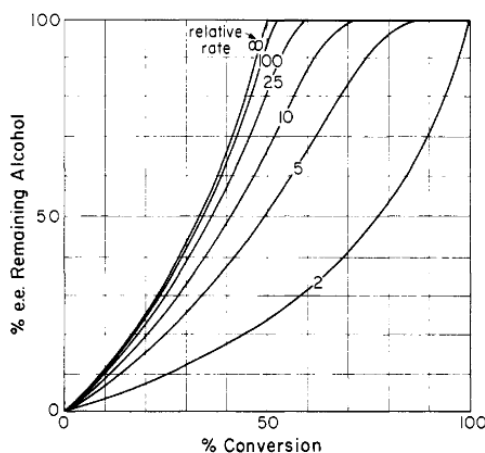


Figure 7. Excès énantiomériques d'une réaction en fonction de l'avancement de celle-ci pour différentes valeurs de sélectivité

4.1.3 Résolution cinétique par addition-1,4 énantiosélective

De nos jours, les additions conjuguées de réactifs de cuivre constituent un outil incontournable de la chimie organique de synthèse pour la formation catalytique énantiosélective de lien carbone-carbone. Depuis plusieurs années, les méthodologies d'additions-1,4 de cuprates sur des systèmes α,β -insaturés ont subi plusieurs améliorations, notamment de par l'apport de nouveaux ligands très efficaces.¹²¹ Un groupe de ligands qui a le plus avancé le domaine de l'addition-1,4 stéréosélective des cuprates est celui des phosphoramidites. Les professeurs B. Feringa et A. Alexakis sont ceux qui ont le plus marqué le domaine (e.g. **240**, **241**, **242**, **243**, figure 8).¹²² Avant la découverte de cette méthodologie, l'utilisation de ligands en quantité catalytique ne donnait pas de bons résultats.¹²³ Il était alors nécessaire d'en utiliser un excès.¹²⁴

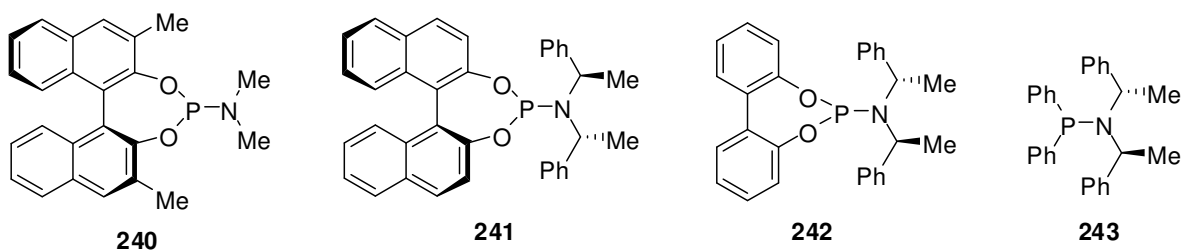
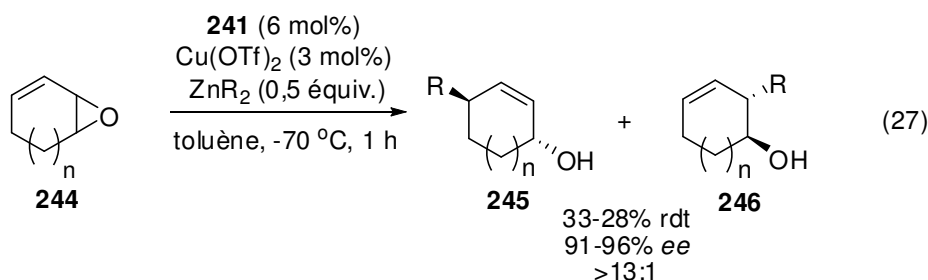
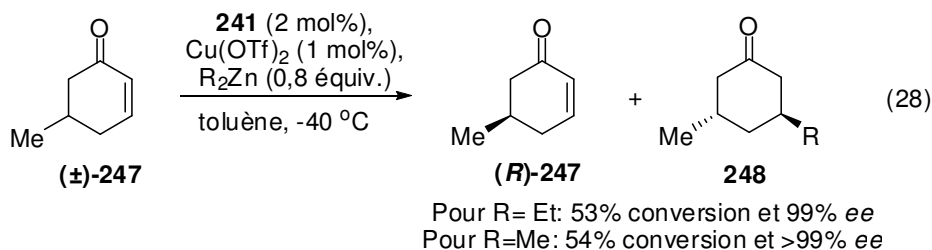


Figure 8. Quelques exemples de phosphoramidites donnant de bonnes sélectivités décrites par B. Feringa et A. Alexakis

Le premier exemple de résolution cinétique efficace utilisant des ligands phosphoramidites et l'addition-1,4 a été rapporté en 1998. Le groupe du professeur B. Feringa a décrit l'ouverture d'époxyde conjugué **244** pour l'obtention du diastéréomère de l'alcool **245** désiré, équation 27.¹²⁵ Cette attaque est d'ailleurs fortement spécifique pour former le produit de S_N2', **245**, très majoritaire comparativement au sous-produit de l'attaque S_N2, **246**. La formation du cuprate se fait à partir de l'échange du réactif de zinc au cuivre précomplexé au ligand **241** qui a donné les meilleurs excès énantiomères de 91 à 96%. Ces conditions ont par la suite été testées sur d'autres époxydes conjugués.¹²⁶



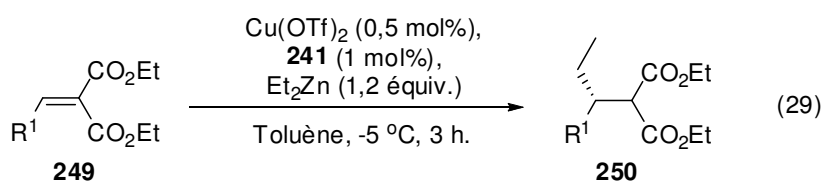
Peu de temps après, cette méthodologie a aussi été appliquée aux cétones α,β -insaturées. En utilisant l'addition-1,4 énantiosélective, le groupe de recherche de B. Feringa a été capable d'obtenir la cétone (*R*)-**247** pratiquement de façon quasi énantio pure (e.e. = 99%) en utilisant de nouveau le ligand **241**, du Cu(OTf)₂ et un réactif de zinc (équation 28).¹²⁷ Ce système est hautement stéréospécifique possédant un facteur de sélectivité au-delà de 200. Cette méthode a ensuite été transposée pour plusieurs cyclohexénones substituées avec des résultats comparables.¹²⁸



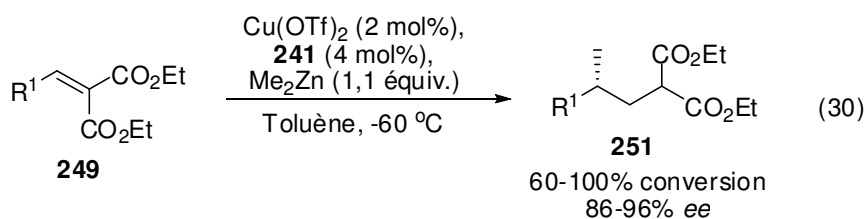
Ainsi donc, les résultats de ces études nous permettent d'envisager un procédé similaire dans le cas d'une résolution cinétique de cyclopropanes diesters. Tel que discuté dans le chapitre 1, ces derniers sont difficilement accessibles avec des hauts excès

énantiomériques. Une méthodologie de résolution cinétique serait donc une alternative appropriée. Cette hypothèse est d'autant plus plausible puisque des réactions d'addition-1,4 asymétriques à l'aide de réactifs d'organozinc ont déjà été développées pour des produits possédant un motif malonate.¹²⁹

Les premières tentatives par Alexakis n'ont malheureusement permis d'obtenir que de faibles excès énantiomériques (e.e. < 46%) lors de l'addition conjuguée sur différents malonates d'alcyldène en utilisant le ligand **241**, équation 29.^{129a} Toutefois, B. Feringa a réussi par la suite à augmenter la sélectivité en ne modifiant que légèrement les conditions réactionnelles, soit remplacer le réactif de diéthylzinc pour le diméthylzinc. Cette modification a d'ailleurs permis d'augmenter les excès énantiomériques d'une façon extrêmement importante. Les valeurs d'excès énantiomériques varient de 86% à 98% pour différents malonates insaturés, équation 30.^{129b} L'observation faite par Feringa est expliquée dans la publication comme provenant du fait que le diéthylzinc, plus réactif, réagit aussi de façon non catalysée sur le substrat de départ et donc diminue la stéréosélectivité de l'addition. Le diméthylzinc, quant à lui, étant moins nucléophile et moins réactif, nécessite la pré-ligation au complexe de cuivre **241** chiral pour pouvoir réagir.



$\text{R}^1 = \text{Me}$; 100% rdt, 12% ee
 $\text{R}^1 = n\text{-Bu}$; 100% rdt, 26% ee
 $\text{R}^1 = \text{Ph}$; 90% rdt, 45% ee



60-100% conversion
 86-96% ee

4.2 Étude de la résolution cinétique des cyclopropanes activés

4.2.1 Optimisation du ligand

Les réactions asymétriques d'additions conjuguées sont déjà connues dans la littérature (section 4.1.2) et nous nous servirons de ce point de départ pour tenter de réaliser la résolution cinétique des 2-alcynyl-1,1-cyclopropanediesters **46**. Ainsi, dans les différentes stratégies de synthèse rapportées, une variété intéressante de ligands a été utilisée avec divers succès selon les types de substrats. Dans un premier temps, différents ligands de plusieurs familles différentes seront testés avec notre substrat en utilisant les conditions optimisées provenant de la littérature.

La famille des phosphoramidites est la plus importante puisqu'elle est aussi celle donnant généralement les meilleurs résultats. De plus, dans cette dernière famille, plusieurs types de phosphoramidites peuvent être synthétisés facilement et ils offrent une variabilité synthétique fortement appréciable. Dans cette optique, nous nous intéresserons donc à 3 types de phosphoramidites différents. Ils sont présentés ci-dessous dans la figure 9. Le ligand **252** possède une partie (S)-binaphtol chirale et une partie amine achirale. Dans l'exemple central, **241**, en plus de posséder un binaphtol chiral, la partie amine est également chirale ce qui pourrait créer des cas « match » et « mismatch ». Pour cette présente étude, le cas « match » habituel sera celui utilisé. Le ligand **242** quant à lui, possède une partie biphenyle *tropos* et une partie amine que l'on nomme « Whitesell » également chirale. Il a déjà été prouvé comme étant assez efficace, mais généralement moins que le ligand **241**.¹²¹ⁱ Il ne sera donc pas inclus dans notre étude de ligands.

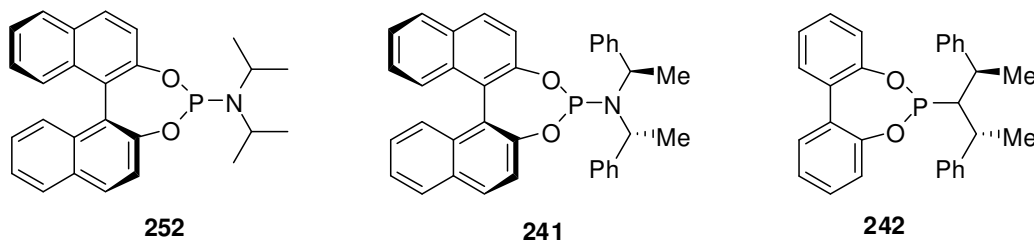


Figure 9. Différents types de phosphoramidites pour l'addition-1,4 énantiosélective

Selon la littérature, deux autres groupes de phosphoramidites pourraient également être étudiés dans notre système, les ligands **253** et **254** (figure 10).¹²¹ⁱ Néanmoins, les ligands basés sur les tartrates, tel que **253**, donnent généralement une sélectivité médiocre lors de l'addition de réactif d'organozincs. Les phosphoramidites utilisant une base de type TADDOL, **254**,¹³⁰ ont toutefois réussi à donner des résultats plus intéressants lors des additions asymétriques. Malheureusement, ces derniers n'ont pas été étudiés sur notre système, par manque de temps étant donné leur longue préparation.

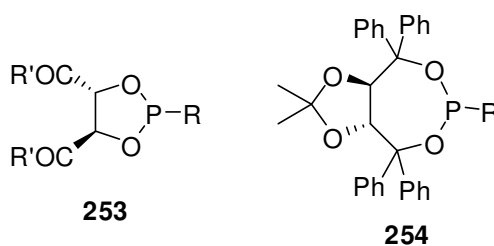


Figure 10. Phosphoramidites à base de tartrates, **253**, ou de TADDOL, **254**

Quelques bonnes alternatives aux phosphoramidites peuvent également être utilisées. Ce sont généralement des ligands possédant un phosphore donneur en électrons, tels que des diamines chirales comme **255**¹³¹ ou encore des bisoxazolines comme **256** (figure 11).¹³² Certains exemples de ligands de type diaminocarbènes, tel que **257**, sont aussi rencontrés dans la littérature et donnent habituellement de très bons résultats.^{121i, 133}

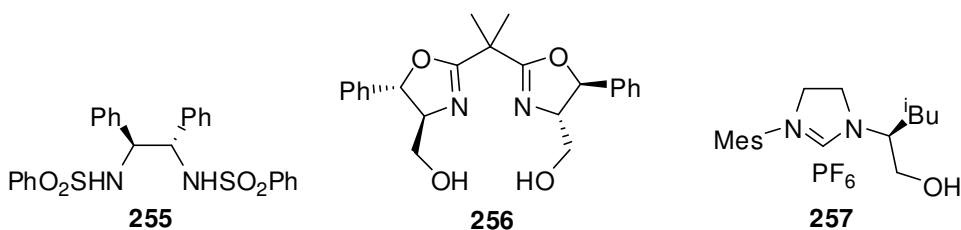
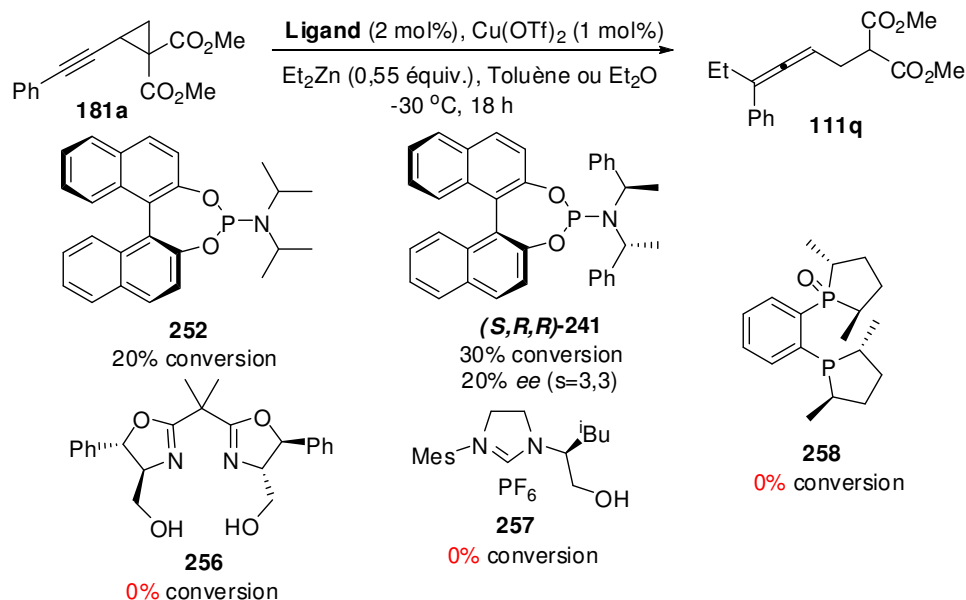


Figure 11. Exemples de ligands alternatifs lors d'additions-1,4 conjuguées asymétriques

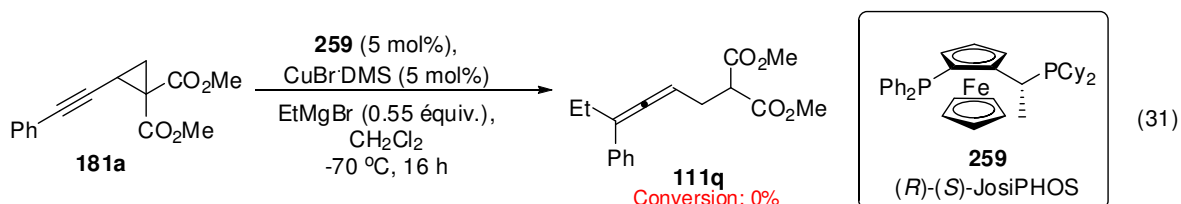
Après avoir préparé les ligands **241**, **252**, **256** et **257**, nous avons décidé de les tester lors de la résolution cinétique du composé **181a**, qui peut être facilement préparé en bonnes quantités. Les tentatives préliminaires ont apporté des résultats encourageants pour les ligands de type phosphoramidites **241** et **252** (voir schéma 45). Malheureusement, aucun des ligands alternatifs, **256** et **257**, n'a donné de conversion vers le produit désiré. Aucune

conversion n'a également été observée par l'utilisation du bis(phosphine) monooxide **258**, BozPhos, un ligand développé dans le groupe Charette qui avait fourni de très bons résultats lors d'additions énantiosélectives de diéthylzinc sur des vinylsulfones conjugués.¹³⁴

Schéma 45. Optimisation du ligand pour l'addition-1,7 énantiosélective sur **181a**



Dans un ultime effort et étant donné le développement de plus en plus fréquent des procédures d'additions asymétriques conjuguées de réactifs de Grignard, nous avons donc également envisagé l'utilisation de cette option. Encore une fois, un des investigateurs les plus importants du domaine se trouve à être le professeur B. Feringa. Les meilleurs résultats lors de ses travaux ont été obtenus à l'aide du ligand Josiphos, **259**. Des excès énantiomériques remarquables lors d'additions-1,4 et également d'additions-1,6 ont été obtenus.¹³⁵ Ce sont les conditions expérimentales normales pour ce genre d'addition-1,6 conjuguée qui ont été utilisées avec **181a**.^{135d} L'allène **111q** n'a malheureusement pas été obtenu par cette méthode; le produit de départ a été récupéré quantitativement de façon racémique (équation 31).

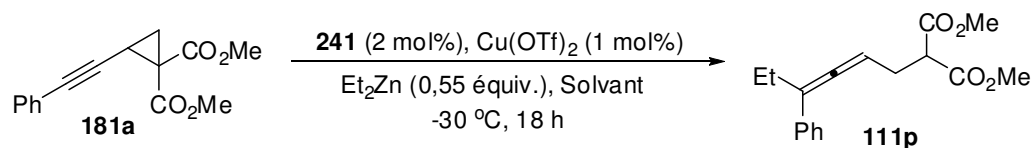


En résumé, les deux seuls ligands ayant permis une conversion ont été les phosphoramidites **241** et **252**. Le ligand **241** est le seul apportant une sélectivité S non négligeable ($S = 3,3$). Malgré cette faible sélectivité, les résultats semblent cependant assez encourageants pour poursuivre l'optimisation des conditions réactionnelles. Par manque de temps à la fin de ma recherche, les autres ligands n'ont pas été testés. Il serait donc intéressant de synthétiser des variantes de **241** pour voir si ces derniers offrent une meilleure sélectivité.

4.2.2 Optimisation du solvant et de la température

Après avoir obtenu quelques résultats encourageants sur l'utilisation du ligand **241**, nous nous sommes intéressés à l'optimisation du solvant. Il est d'ailleurs connu que les agrégats d'organocuvieux peuvent être modifiés par la nature du solvant et conséquemment leur réactivité peut être influencée d'une manière drastique.^{121c}

Le solvant habituellement utilisé était le toluène et pour les études de ligands, le diéthylzinc avait été ajouté précédemment en solution dans le toluène (entrée 1, tableau 14). Toutefois, pour optimiser le solvant, il apparaissait évident à nos yeux qu'il serait beaucoup plus simple d'ajouter directement le Et_2Zn pur plutôt que de le solubiliser au préalable dans le solvant souhaité (entrée 2). En fait, il s'avère que le simple fait d'ajouter le diéthylzinc pur plutôt qu'en solution améliore significativement la conversion (20% supérieur) ainsi que le facteur de sélectivité, S , qui passe de 3,3 à 5,4. En passant dans un solvant plus polaire que le toluène, tel que l'éther possédant une constante diélectrique d'environ 4,3,¹³⁶ un accroissement de la sélectivité a été observé (entrée 3). Toutefois, la conversion diminue largement. À notre avis, cette forte dépendance de la conversion est sans doute liée au fait que le diéthylzinc est un composé instable qui s'hydrolyse à la moindre trace d'humidité. La reproductibilité sur petite échelle reste donc difficile. Les résultats peuvent cependant être bien analysés en comparant le facteur de sélectivité. Ainsi, lorsque le solvant réactionnel est l' Et_2O , la sélectivité calculée est de 8,0, ce qui est très proche d'une transformation utile (sélectivité de 10).

Tableau 14. Optimisation du solvant pour la résolution cinétique du cyclopropane **181a**

Entrée ^b	Solvant	Conversion ^a	ee de 181a	S
1 ^c	Toluène	30%	20%	3,3
2	Toluène	50%	53%	5,4
3	Et ₂ O	28%	28%	8,0
4	TBME	41%	26%	2,8
5	CH ₂ Cl ₂	17%	< 3%	<1,4
6	THF	0%	---	---
7	MeCN	0%	---	---
8	2-méthyl-THF	0%	---	---

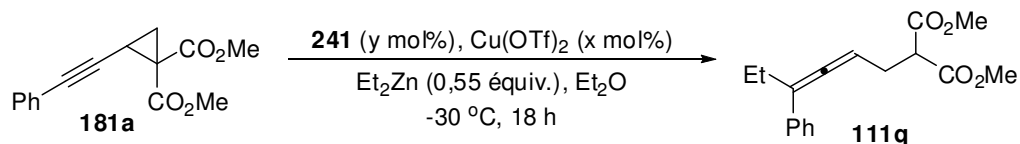
^a Conversion déterminée par RMN. ^b Le réactif de diéthylzinc était ajouté pur
^c Réactif de diéthylzinc en solution dans le toluène.

Lorsque le *tert*-butylméthyléther, TBME, solvant moins polaire que l'éther diéthylique, est utilisé, la sélectivité baisse à 2,8 (entrée 4). Pareillement, le dichlorométhane semble ne pas être un solvant de choix pour cette transformation, puisque la conversion et S chutent fortement (17% et 1,4 respectivement, entrée 5). Enfin, les solvants plus polaires, tel que le tétrahydrofurane, THF, et l'acétonitrile, MeCN, semblent totalement arrêter la réaction (entrées 6 et 7). Il en est de même pour le 2-méthyl-THF qui est un solvant légèrement moins polaire que le THF (voir entrée 8). Pour ces derniers, il est possible que le solvant chélate beaucoup trop le cuivre, ce qui empêcherait l'organocuivreux de se complexer sur la triple liaison de **181a**. Nous avons donc décidé de continuer l'optimisation avec le solvant qui donnait le meilleur résultat pour la sélectivité, soit l'éther diéthylique.

Tel qu'observé auparavant, un des problèmes majeurs de cette méthodologie se trouve donc à être la reproductibilité de la réaction. Ainsi, pour différents essais, la conversion change radicalement, ce qui est problématique. Afin de limiter cette grande variation expérimentale, nous avons décidé d'augmenter le nombre d'équivalents de catalyseur et de ligand (tableau 15). La première entrée correspond au résultat de référence

obtenu précédemment lors de l'optimisation du solvant et que nous avons décidé de conserver pour des raisons de sélectivité optimale.

Tableau 15. Optimisation du nombre d'équivalents de catalyseur



Entrée	Cu(OTf) ₂ (x mol%)	241 (y mol%)	Conversion ^a	ee de 181a	S
1	1,0	2,0	28%	28%	8,0
2	2,0	4,0	48%	54%	6,4
3	2,5	5,0	52%	24%	5,0
4	2,0	2,0	41%	37%	4,6
5	2,0	5,0	41%	44%	6,6
6	2,0	8,0	41%	45%	7,5

^a Conversion déterminée par RMN.

Tout en conservant un rapport cuivre/ligand de 1 pour 2, nous avons multiplié les quantités par 2 (e.g. Cu(OTf)₂ 2 vs 1 mol% et **241** 4 vs 2 mol%). D'une manière intéressante, S chute légèrement tandis que la conversion augmente significativement (entrée 2). Cette tendance continue lorsque la quantité de catalyseur est augmentée à 2,5 mol% (entrée 3). Dans ces deux précédents cas, entrées 2 et 3, la réaction semble néanmoins plus rapide et donc un peu moins sélective si les ligands ne sont pas correctement liés aux atomes de cuivre qui permettent le transfert de l'organozinc.

Ensuite, afin de vérifier si le catalyseur contient bien deux ligands lors de l'étape limitante, le rapport catalyseur/ligand est modifié (entrées 4 à 6). En fait, lorsque nous sommes en présence d'un rapport de 1:1, la sélectivité est de S = 4,6, alors que la conversion est de 41% et que l'excès énantiomérique du produit non-réagi est de 37%. Théoriquement, cette quantité de ligand en rapport avec le cuivre ne devrait pas être suffisante pour permettre une réactivité optimale, car il est admis que deux phosphines sont normalement nécessaires à la catalyse.¹²² Les résultats démontrent d'ailleurs la nécessité d'avoir un ratio de cuivre/ligand de 1:2 pour obtenir une sélectivité adéquate. En comparant l'entrée 2, on obtient une bien meilleure sélectivité de 6,4, alors que dans les conditions de

l'entrée 4, la réaction ne permet qu'une sélectivité de 4,6. Parallèlement, en augmentant le rapport à 2,5 pour 1, une sélectivité de 6,6 a été observée (entrée 5). Cette différence est toutefois très minime quand elle est comparée avec le résultat de l'entrée 2. Par contre, il a été très intéressant de noter que lorsque le rapport passe à un rapport de 4:1, une augmentation de la sélectivité est observée alors que la conversion reste constante (entrée 6). Au final, bien qu'ayant une moins bonne sélectivité, les conditions décrites dans l'entrée 5 furent celles retenues pour la suite de l'optimisation. En effet, elles font intervenir une quantité plus raisonnable de ligand pour des résultats similaires à l'entrée 6. De plus, il est à noter que les entrées 4 à 6 utilisant 2 mol% de catalyseur donnent toutes des valeurs de conversion au-dessus de 40%, démontrant ainsi la reproductibilité de ces résultats à l'aide des nouvelles conditions.

En lisant attentivement la littérature, nous pouvons noter que la méthodologie de Feringa pour les addition-1,4 asymétriques nécessite une période de préactivation; complexation entre le ligand et le $\text{Cu}(\text{OTf})_2$. Ce temps a été établi à 1h et nous nous sommes donc demandé si le temps de complexation ne pouvait pas être augmenté ou diminué afin d'obtenir un coefficient de sélectivité plus élevé (tableau 16). Ce n'est malheureusement pas le cas.

Tableau 16. Optimisation du temps de complexation et de la température de réaction

Entrée	Température (°C)	Conversion ^a	ee de 181a	S	Temps de complexation
1	-30	41%	44%	6,6	1 heure
2	-30	39%	25%	2,9	aucun
3	-30	32%	32%	7,1	3 heures
4	25	0 %	---	---	1 heure
5	-40	50%	55%	5,8	1 heure
6	-50	42%	40%	5,1	1 heure
7	-78 à 25	48%	41%	3,8	1 heure

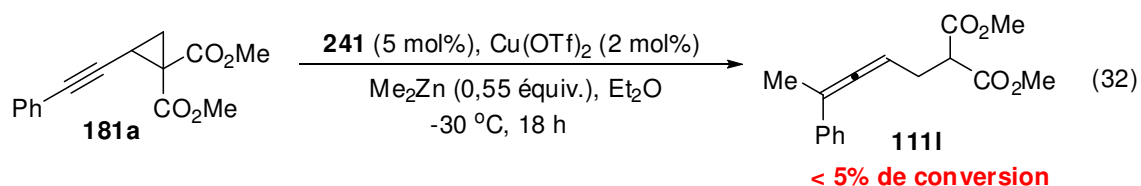
^a Conversion déterminée par RMN.

En effet, comme on peut le voir dans le tableau 16, une période de complexation de 3 heures n'augmente la sélectivité que de 0,5 tandis que les excès énantiomériques et la conversion chutent. Comme on aurait pu s'y attendre, les résultats diminuent drastiquement en absence de phase d'activation (entrée 2).

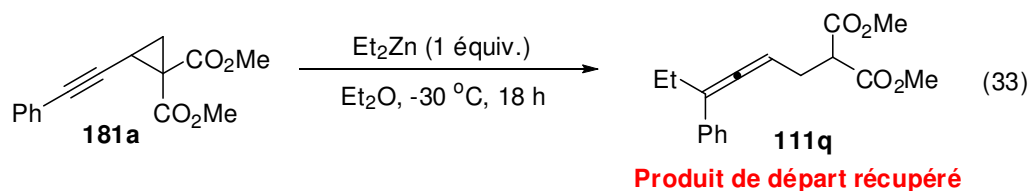
Suite à l'optimisation du temps de complexation, nous nous sommes intéressés à la température de réaction (entrées 4 à 7 du tableau 16). Il est très fréquent que la diminution de la température de réaction permette une meilleure sélectivité. Par contre, bizarrement, lorsque la réaction a été réalisée à la température de la pièce, aucune réactivité n'a été observée (entrée 4). Ceci pourrait s'expliquer par la décomposition du diéthylzinc à cette température lorsqu'il réagit avec le cuivre. Il est connu que plusieurs organocuvreux ne sont pas stables à la température de la pièce et donc demande des températures plus basses pour allonger leur temps de vie.^{121c} Par contre, une diminution de la température en dessous de -30°C n'a pas permis l'obtention du produit **181a** avec de meilleurs excès énantiomériques (entrées 5 à 7). Au contraire, une diminution de la sélectivité a été observée avec la diminution de la température.

4.2.3 Modification du réactif de zinc et du substrat

Il a été mentionné auparavant, à la section 4.2.1, que lors d'additions de Me_2Zn plutôt que Et_2Zn sur des malonates conjugués, de bien meilleurs excès énantiomériques étaient obtenus.^{129a} Ceci avait d'ailleurs été attribué à la plus faible réactivité et par conséquent à la meilleure sélectivité de Me_2Zn .^{129b} Les résultats de nos optimisations avec l'addition de diéthylzinc sont donc en accord avec ceux de la littérature donnant des excès énantiomériques modérés. Afin de vérifier si un changement de réactif de zinc peut apporter une si grande différence de sélectivité, nous avons décidé de tester nos conditions optimales avec le diméthylzinc, équation 32.

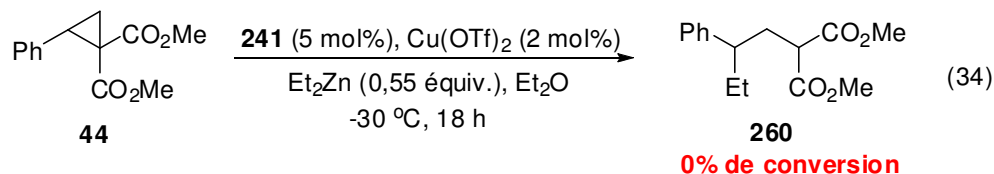


Malheureusement, suite à la réaction, presque aucune réactivité n'a été observée. Ceci est en accord avec le fait que le diméthylzinc est beaucoup moins réactif que le diéthylzinc. Toutefois, une nouvelle tentative avec le Me_2Zn à 0°C n'a pas permis d'obtenir davantage de produit **111l**. Par contre, Feringa avait aussi conclu lors de son étude, que le Et_2Zn pouvait réagir directement sans préactivation au complexe de cuivre, ce qui diminue nettement la stéréosélectivité du processus. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons décidé de mettre en place une expérience contrôle pour notre système (équation 33).

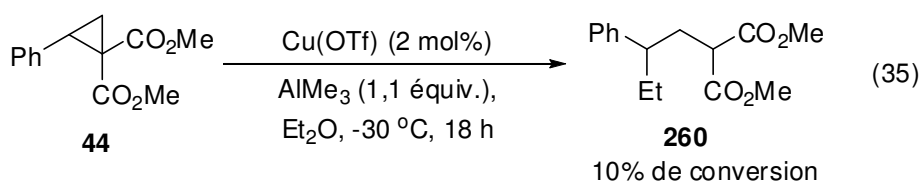


Contrairement à ce qui avait été proposé pour expliquer la différence de sélectivité entre l'utilisation du diéthylzinc et du diméthylzinc, aucune réaction non-catalysée n'a été observée à l'aide d'analyse RMN lors de la réaction de l'équation 33. Tout le matériel de départ a été récupéré. Il est par contre possible que la réactivité plus agressive du Et_2Zn ait un impact sur la sélectivité d'addition. Il serait par conséquent intéressant de tester la réaction avec différentes chaînes alkyles qui ont des réactivités se trouvant entre l'ion du méthyle et l'éthyle lorsqu'elles sont liées à un atome de zinc.

Pour terminer, afin de diversifier l'applicabilité de la méthodologie d'addition asymétrique pour un processus de résolution cinétique, nous avons également étudié le comportement de différents cyclopropanes en présence d'organocuvreux. Dans notre cas, il a été déjà démontré que les cuprates ont la propriété d'ouvrir les cyclopropanes activés directement.¹³⁷ Afin de vérifier s'il en était de même avec des organocuvreux, nous avons soumis le substrat **44** aux meilleures conditions obtenues précédemment (équation 34).



Malheureusement, aucune réactivité n'a été observée et la totalité du produit de départ **44** a été récupérée. Ainsi, les organocuvireux, moins réactifs que les cuprates, ne sont pas assez nucléophiles pour briser le lien carbone-carbone de cyclopropanes activés. Toutefois, lorsqu'un réactif d'aluminium est utilisé en présence de source de cuivre(I), pour former le réactif d'organocuvireux correspondant, un composé d'addition est formé avec un faible rendement (10%, équation 35). Cette réaction peut être expliquée par la présence de l'atome d'aluminium qui sert d'acide de Lewis, ce qui permet donc d'activer et d'ouvrir le cyclopropane. Ce dernier résultat amène une perspective plutôt intéressante en ce qui concerne une réaction d'addition asymétrique alternative catalysée par des acides de Lewis.



4.3 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons démontré que l'utilisation de phosphoramidites a permis la résolution cinétique de l'alcynylcyclopropane **181a**. La sélectivité de cette réaction ne dépassant pas la valeur de 10, cette stratégie n'est donc pas une alternative synthétique viable. Une étude plus étendue de différentes phosphoramidites pourrait mener à une sélectivité acceptable pour une résolution cinétique. Ainsi, l'apport d'une sélectivité accrue permettrait la possibilité d'utiliser cette stratégie pour d'autres systèmes cyclopropanes n'ayant aucune méthode synthétique asymétrique efficace.

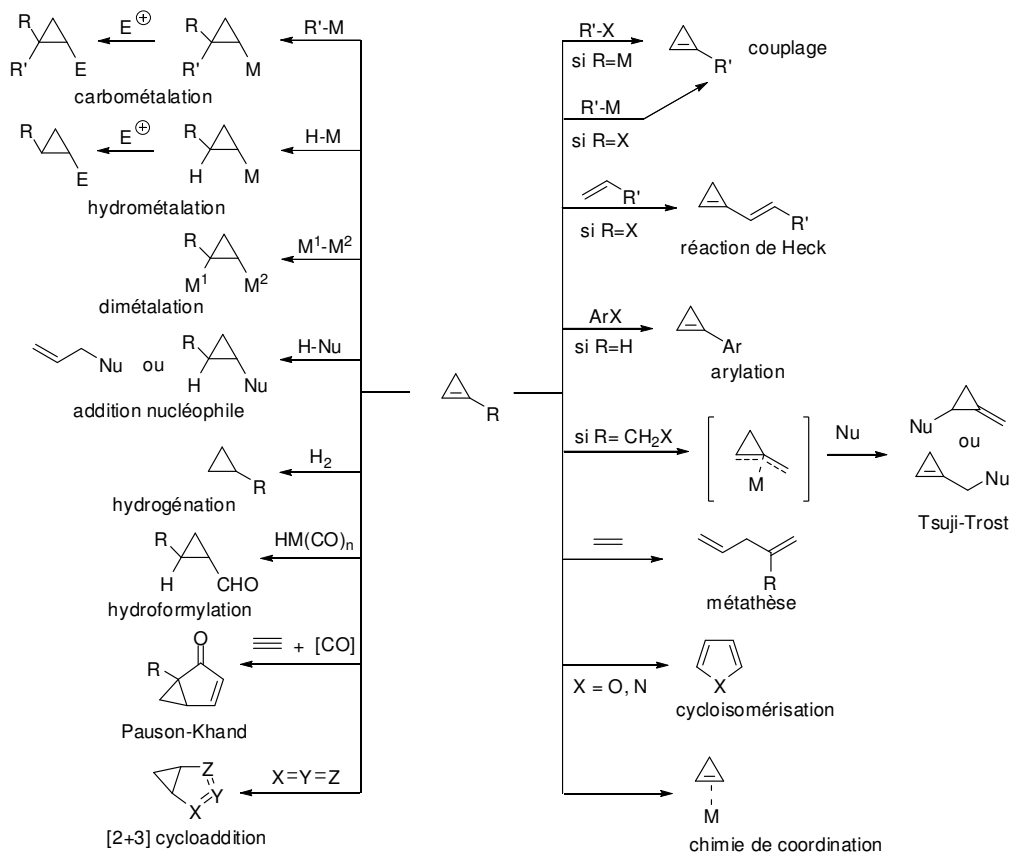
CHAPITRE 5: FORMATION DE CYCLOPROPÈNES

5.1 Introduction

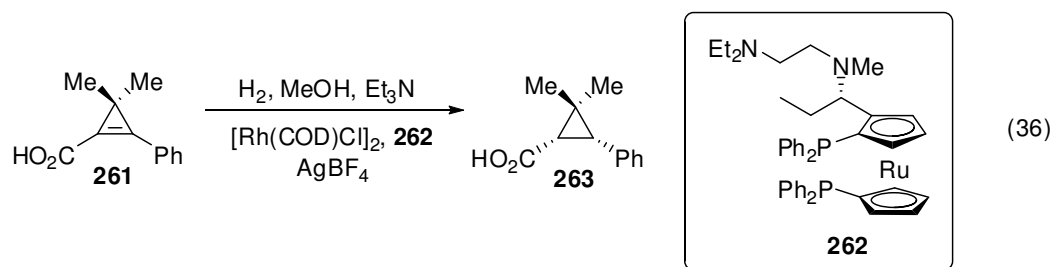
5.1.1 Utilisation des cyclopropènes

Les carbocycles à trois chaînons sont des molécules versatiles ayant une réactivité unique étant donné leur forte tension de cycle et leur propriétés électroniques particulières, tel que vu dans le chapitre 1. Les cyclopropènes sont des composés possédant une tension de cycle encore plus importante que celle observée dans le cas des cyclopropanes.¹³⁸ De ce fait, cette propriété est en grande partie responsable de la réactivité des cyclopropènes.¹³⁹ En effet, les cyclopropènes présentent une haute densité électronique ce qui en fait un substrat impliqué couramment dans des réactions de réarrangement, de carbométallation et des cycloaddition, voir schéma 46.^{139e}

Schéma 46. Résumé des transformations possibles des cyclopropènes



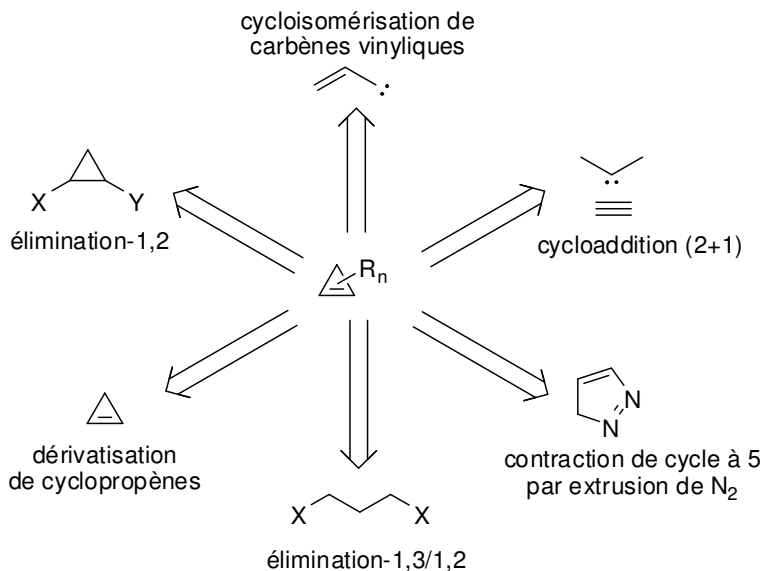
Dans le cadre de ce mémoire, les techniques de transformation nous intéressant le plus sont celles permettant la production d'une unité cyclopropane, et ce, plus particulièrement, de façon énantiosélective. La majorité de ces méthodes de formation de cyclopropanes se basent sur la transformation d'un cyclopropène utilise une approche d'addition nucléophile sur la double liaison de ce dernier. Ainsi, l'addition d'auxiliaires chiraux en combinaison avec un réactif de Grignard¹⁴⁰, un stannate¹⁴¹ ou un borane¹⁴² sont des exemples d'additions de nucléophile permettant la formation de cyclopropanes énantioenrichis à partir de l'espèce insaturée correspondante. Outre ces exemples de méthodes énantiosélectives, plusieurs autres réactions se basent sur une induction diastéréosélective venant de l'attaque du nucléophile. Majoritairement, on observe cette approche pour l'hydrogénation des cyclopropènes sauf pour un seul exemple provenant de la littérature. Dans cette réaction, l'hydrogénation asymétrique a été obtenue par Kawamura, représentée à l'équation 36.¹⁴³



5.1.2 Synthèse générale

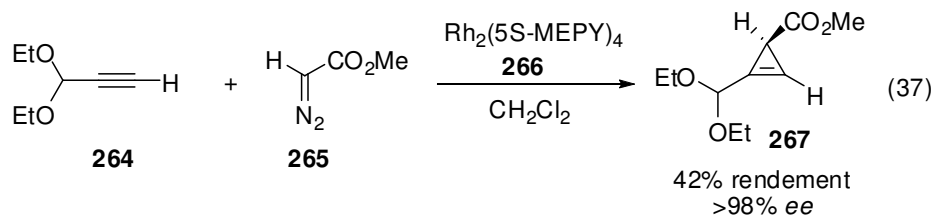
Avec logique, la grande variété de réactions possibles avec les cyclopropènes sont utiles seulement si le matériel de départ est facilement accessible ou synthétisé en peu d'étapes. Le développement de nouvelles méthodes de synthèse de cyclopropènes est donc désirable afin de profiter de leur réactivité permettant l'accès à des unités cyclopropanes hautement substitués. Plusieurs méthodes de synthèse ont déjà été rapportées pour ces alcènes tendus et les stratégies les plus connues sont résumées dans le schéma 47.¹⁴⁴

Schéma 47. Méthodes les plus communes de synthèse des cyclopropènes

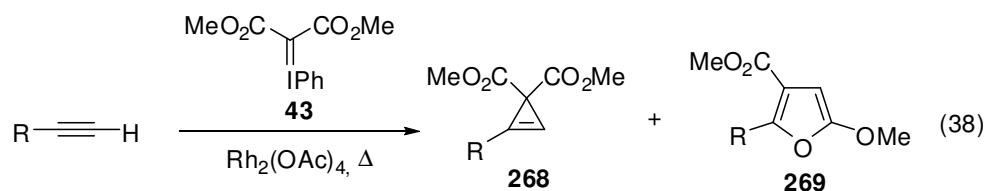


En ordre chronologique, les premières techniques de synthèse de ces molécules étaient d'abord basées sur des précurseurs cyclopropaniques sur lesquels une réaction d'élimination-1,2 permettait la génération de la double liaison.¹⁴⁵ Par la suite, d'autres méthodes ont utilisé cette stratégie d'élimination-1,2 en cascade suivie par une élimination-1,3.¹⁴⁶ Depuis, les méthodologies contemporaines utilisent davantage des carbènes métalliques et organique pour la formation des cyclopropènes. Ainsi, le réarrangement de vinylcarbènes provenant de tosylé hydrazones¹⁴⁷, de diazoalcènes¹⁴⁸, de diazirines vinyliques¹⁴⁹ ou encore d'halogénures allyliques¹⁵⁰ sont des méthodes de choix afin de synthétiser ces cycles.

Puisque la cyclopropanation par cycloaddition (3+2) à l'aide de carbènes est très répandue (voir chapitre 1), plusieurs chercheurs ont donc tenté de savoir si l'utilisation de ces derniers réactifs en présence d'un alcyne pouvait donner le cyclopropène correspondant. Une réponse intéressante à cette question fut amenée par l'utilisation de carbènes de rhodium électrophiles réagissant avec les alcynes afin de fournir le cycle à 3 chaînons en utilisant comme précurseurs des composés diazoïques¹⁵¹ ou même avec des ylures d'iodonium.¹⁵² Toutefois, ce n'est qu'à la fin des années 1990 que le domaine de la synthèse asymétrique des cyclopropènes a connu un grand essor grâce à l'utilisation du catalyseur $\text{Rh}_2(5\text{-MEPY})_4$, **266**, présenté par Doyle.¹⁵³ Une méthode générale est présentée dans l'équation 37 suivante.

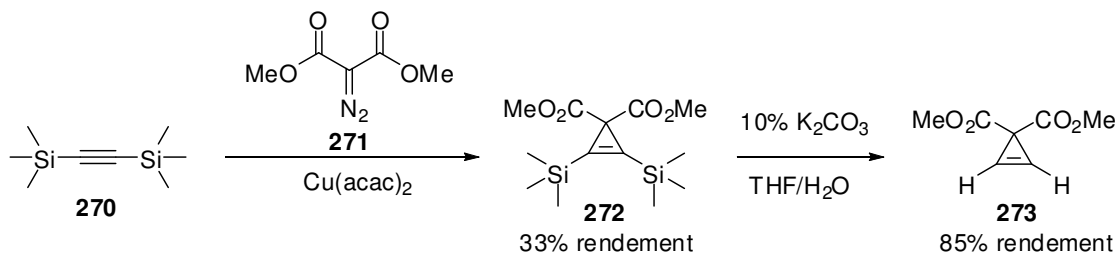


La majorité des méthodes de synthèse publiées subséquemment se sont basées sur la réactivité observée par Doyle lorsque le composé diazoïque comporte un seul groupement attracteur, car ces derniers composés diazoïques permettent la synthèse de cyclopropènes possédant un centre chiral. Par contre, la présence de deux groupements attracteurs identiques donne seulement lieu à la synthèse d'un composé non-chiral. Malgré tout, ces derniers réactifs diazoïques restent hautement intéressants étant donné la variété de réactions possibles avec les cyclopropènes décrites au schéma 46. Fait intéressant, peu de techniques ont été répertoriées pour la synthèse de cyclopropènes possédant deux groupements électro-attracteurs avec de bons rendements. D'ailleurs, l'une des premières méthodologies permettant de générer ce type de cyclopropènes, **268** donnait un mélange avec un sous-produit furane, **269**, tel que présenté dans l'équation 38.¹⁵²

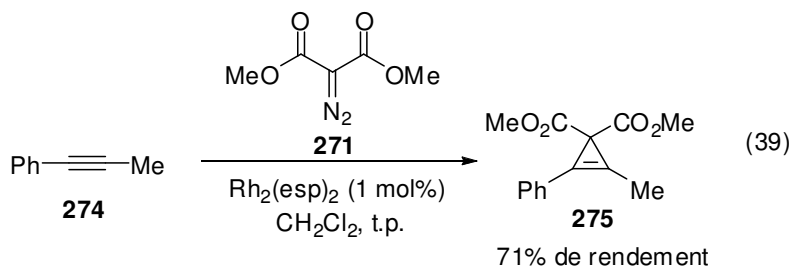


Il a d'ailleurs été établi précédemment dans la littérature que le produit **269** est majoritairement obtenu lors d'une réaction de photolyse.¹⁵⁴ Or, lors de la réaction de décomposition thermique, la formation de ce type de sous-produit ne fut pas observée lorsque R était une chaîne alkyle. Par contre, lorsque R est un aryle, la réaction génère 29% de ce produit **269** indésirable. Cette méthode a été répertoriée pour la synthèse de quelques exemples seulement et est considérée comme très restreinte. Lorsque la liaison triple est disubstituée, et non terminale, l'utilisation du catalyseur de rhodium n'a permis d'obtenir aucun produit de cyclopropène, tel qu'observé par le groupe de Wheeler.¹⁵⁵

Schéma 48. Synthèse de l'ACC par Wheeler



Pour pallier à cette faible réactivité, une méthode alternative utilisant un catalyseur de cuivre(II) a alors été développée. Cette modification permet d'obtenir le cyclopropène en utilisant comme substrat de départ le bis(triméthyl)acétylène, **270** (schéma 48). Cette cyclopropénation donne un faible rendement de 28% vers le produit **272** désiré. Ce n'est que par l'utilisation du catalyseur $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ que González-Bobes et ses collaborateurs ont réussi à former un cyclopropane à partir d'un alcyne non-terminal avec un bon rendement. Par contre, un seul exemple y est présenté avec le 1-méthyl-2-phénylacétylène, **274** (équation 39).⁹²



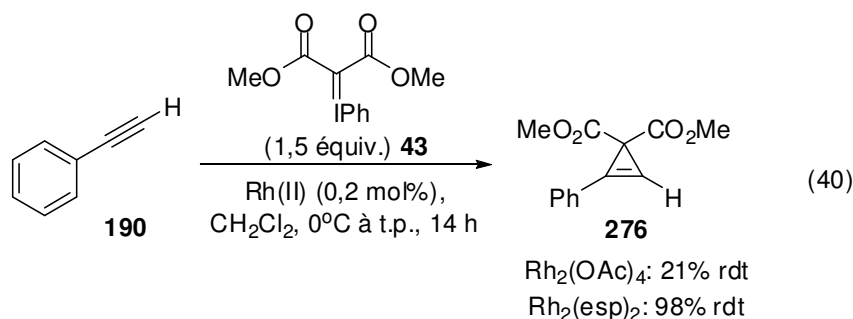
Étant donné la plus grande réactivité du catalyseur de $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ impliqué autant dans des réactions de cyclopropanation que dans l'exemple de cyclopropénation précédent, nous avons décidé d'explorer plus en profondeur la synthèse d'une variété de cyclopropènes possédant un groupement malonate avec la méthode de González-Bobes. Le développement d'une telle méthodologie permettant plus précisément la synthèse d'une vaste quantité d'exemples serait un apport significatif à ce domaine puisque qu'aucune stratégie n'a été en mesure de répondre à cette nécessité.

5.2 Formation de cyclopropènes à partir d'ylures d'iodonium

5.2.1 Optimisation des conditions réactionnelles

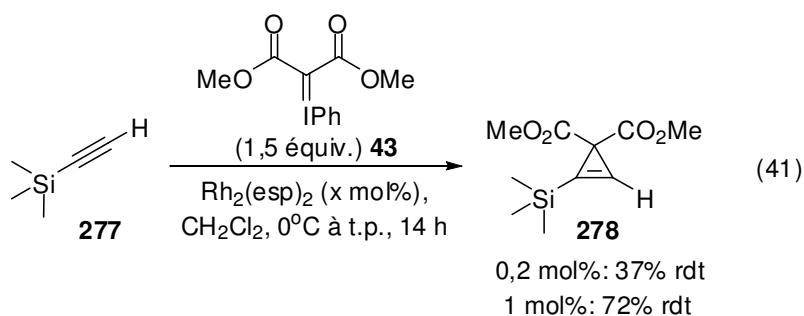
La réaction de cyclopropénation sur des alcynes par cycloaddition (2+1) à l'aide de carbènes est déjà connue tel qu'expliqué dans la section 5.1.2 de ce chapitre. De plus, tel que mentionné dans la section précédente, le $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ a été le catalyseur optimal afin d'effectuer ce type de transformation. En partant de ces idées, nous avons tenté la cyclopropénation sous différentes conditions, en modifiant le catalyseur, la quantité de catalyseur en proportion avec le substrat de départ ou encore le nombre d'équivalents d'ylure d'iodonium.

La première tentative de cyclopropénation a été effectuée sur le 1-phénylacétylène avec les mêmes conditions que la cyclopropanation avec les ylures d'iodonium.⁸⁸ En utilisant le $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ comme catalyseur, un rendement de 98% pour **276** a été obtenu, alors qu'avec le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, l'obtention du même cyclopropène est notée avec un rendement de 21% (équation 40). Cette comparaison directe des deux catalyseurs démontre bien la réactivité accrue du $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ en cyclopropénation comparativement à d'autres catalyseurs couramment utilisés en cyclopropanation.

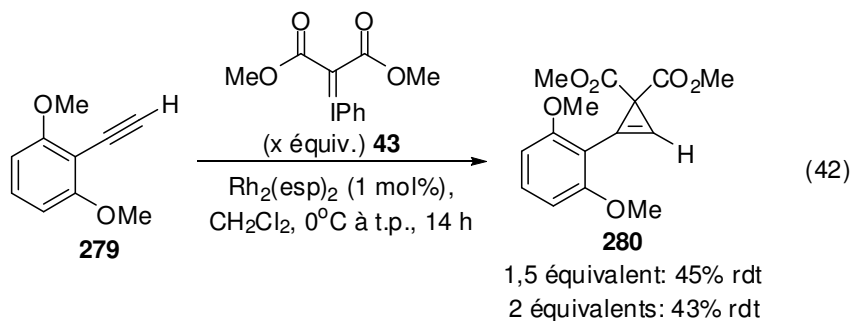


Lorsque la même réaction fut tentée sur un substrat différent, le 1-triméthylsilylé-acétylène, **277**, la réaction de cyclopropénation n'a donné que 37% du produit désiré **278** (Équation 41). Ainsi, afin d'augmenter le rendement, la quantité de catalyseur fut augmentée à 1 mol%. Ces nouvelles conditions ont permis d'accroître le rendement à 72%.

Malgré l'augmentation de la quantité de catalyseur par un facteur de 5, cette modification reste toutefois dans des proportions acceptables pour ce type de réaction.



Par la suite, nous avons parfois remarqué avec différents alcynes que la réaction ne fut pas complétée totalement. Un exemple de ce comportement fut observé lors de la réaction du substrat **279** avec l'ylure **43** (Équation 42). D'une part, la réaction ne fut pas complète lors de l'utilisation de 1,5 équivalents de l'ylure **43** et un rendement de 45% a été obtenu. Malheureusement, en augmentant à 2 équivalents, aucune amélioration n'a pu être observée et le rendement du cyclopropène **280**. De plus, nous avons observé que la réaction précédente n'était pas plus avancée que celle où 1,5 équivalents de **43** furent utilisés, ce qui suppose qu'il peut exister un problème intrinsèque à ce substrat particulier plutôt qu'à la méthode en générale. En effet, la présence des groupements méthoxy en position *ortho* de l'aryle **279** est reconnue pour être problématique lors de la cyclopropénation de l'alcène correspondant. Il est donc normal d'observer une réactivité similaire observable pour la cyclopropénation.



5.2.2 Étendue de la réaction

L'optimisation a été principalement effectuée lors de l'étude de l'étendue de la réaction en faisant varier le substrat. Ainsi, nous avons été capable de produire les cyclopropènes présentés au tableau 17, avec de bons rendements lorsque la triple liaison est terminale. Ainsi les alcynes possédant une substitution aryle (entrées 1 et 2) ou alkyle (entrées 3 et 4) peuvent être obtenus aisément à l'aide de la méthode de cyclopropénation optimisée.

Tableau 17. Étendue de la réaction de cyclopropénation par cycloaddition [2+1]

$\text{R}^1\text{-C}\equiv\text{C-R}^2 \xrightarrow[\text{Rh}_2(\text{esp})_2 (1 \text{ mol}\%), \text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C à t.p., 14 h}]{(1,5 \text{ équiv.}) \text{ 43}} \text{MeO}_2\text{C-CO}_2\text{Me-Cyclopropene(R}^1, \text{R}^2)$

Entrée	Produit	Rdt (%) ^a	Entrée	Produit	Rdt (%) ^a
1	 276	98	5	 275	68
2	 280	45	6	 282	8
3	 281	72	7	 283	0
4	 278	74	^a Rendement isolé. ^b Rendement obtenu avec 0,2 mol% de Rh ₂ (esp) ₂		

Pour ce qui est des alcynes disubstitués, un rendement similaire à celui de González-Bobes a été obtenu lors de la cyclopropénation du 1-phényl-2-méthylacétylène (entrée 5). Toutefois, l'utilisation d'un alcyne disubstitué donne un faible rendement vers le cyclopropène désiré (entrée 6).

Ainsi, la réaction du carbène de rhodium vis-à-vis la triple liaison semble être très sensible à l'encombrement stérique due aux groupements attachés à ce dernier. Pour contourner ce problème, le substrat 2-iodo-1-phénylacétylène a été utilisé dans la réaction pour la formation de **283** (entrée 7). La présence de l'iode sur le cyclopropène désiré permettrait alors de dériver le produit par couplage. Malheureusement, uniquement le sous-produit de dimérisation de l'ylure d'iodonium correspondant ainsi que le produit de départ furent recueillis à la fin de la réaction.

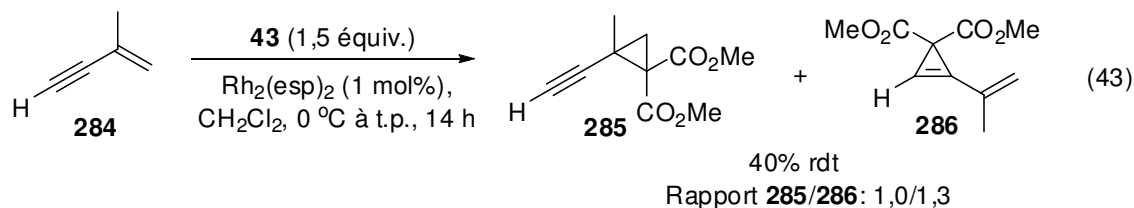
Finalement quelques tentatives ont été effectuées pour permettre la cyclopropénation de l'acétylène. Cette dernière méthode pourrait alors compléter la méthode présentée au schéma 48 qui doit passer par la cyclopropénation du bistriméthylacétylène puis par une étape de protodésilylation.¹⁵⁵ Malheureusement, aucune réaction ne fut observée vers la formation du cyclopropène **273** désiré. Plusieurs problèmes se présentent lors de l'utilisation de l'acétylène puisqu'étant un composé gazeux, il faut donc l'introduire en le faisant buller en excès dans le solvant afin de le solubiliser. De plus, ce dernier peut complexer l'atome de rhodium ce qui a pour effet de désactiver le catalyseur. Il serait donc intéressant de développer une méthode rapide et efficace pour la préparation du cyclopropène à partir de l'acétylène car ce dernier est beaucoup moins dispendieux que l'alcyne **270**.

5.2.3 Étude de la compétition entre la cyclopropénation et la cyclopropanation

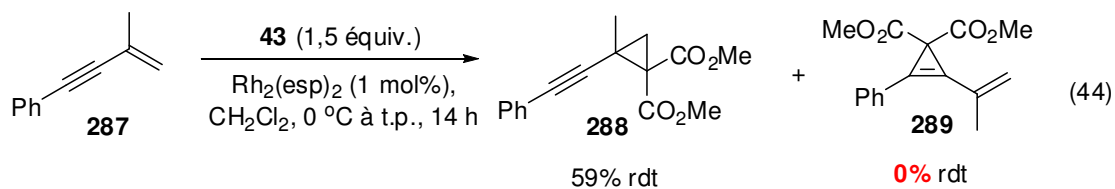
Lors des réactions de cyclopropénation entre un carbène et un alcyne, il est possible d'ébaucher des mécanismes réactionnels donnant lieu à des sous-réactions qui peuvent entrer en compétition avec la réaction de cyclopropénation désirée. Puisque dans le projet de synthèse des allènes (voir chapitre 2) des cyclopropanes avaient été générés par une méthode similaire en présence d'un groupement alcyne, nous avons décidé de déterminer à quel point la cyclopropanation est un processus favorisé par rapport à la cyclopropénation.

Il faut savoir que ces deux réactions similaires ne peuvent se trouver en équilibre, car l'étape de cycloaddition est connue comme étant irréversible. La compétition entre ces deux réactions doit donc être perçue au niveau cinétique et non pas thermodynamique. Pour pouvoir comparer les deux réactions, le substrat **284** a été utilisé sous les conditions

réactionnelles établies précédemment comme étant optimales (voir l'équation 43). Il est à noter que le substrat **284** présente une liaison double terminale *gem*-disubstituée, alors que la triple liaison est également terminale.



Dans cet exemple, le produit de cyclopropénation **286** est légèrement favorisé sur le cyclopropane **285**. L'encombrement stérique semble d'ailleurs avoir une grande influence sur l'issue de la réaction. Nous avons observé précédemment qu'il est essentiel que la triple liaison soit terminale pour que le cyclopropène soit le produit majoritairement obtenu. Lorsque ce n'est pas le cas, la grosseur de la substitution a un effet important. Par exemple, si la triple liaison est substituée par un groupement phényle, comme dans le cas de **287**, alors uniquement le cyclopropane **288** fut observé à la fin de la réaction (Équation 44).



5.3 Conclusion

Les premiers résultats de cette étude de cyclopropénation de diverses triples liaisons monosubstituées sont très intéressants et l'ajout de plusieurs substrats problématiques à la méthode serait désirable. Par contre, le problème majeur de cette méthodologie se trouve dans la possibilité de former des cyclopropènes à partir des alcynes disubstitués et une solution reste toujours à être trouvée. Toutefois, la meilleure alternative serait d'utiliser une réaction de couplage croisé sur des cyclopropènes synthétisés à partir de bromures d'alcyne ou de chlorures d'alcyne au lieu d'iodures d'alcyne. Ces derniers pourraient possiblement générer les cyclopropènes correspondants avec une meilleure conversion puisque ce sont des groupements plus petits et sensiblement comparables à la grosseur d'un méthyle. Par la

suite, tel que discutée précédemment lors de l'étude de l'étendue de la réaction, un simple couplage donnerait accès à une gamme très vaste de cyclopropènes variés.

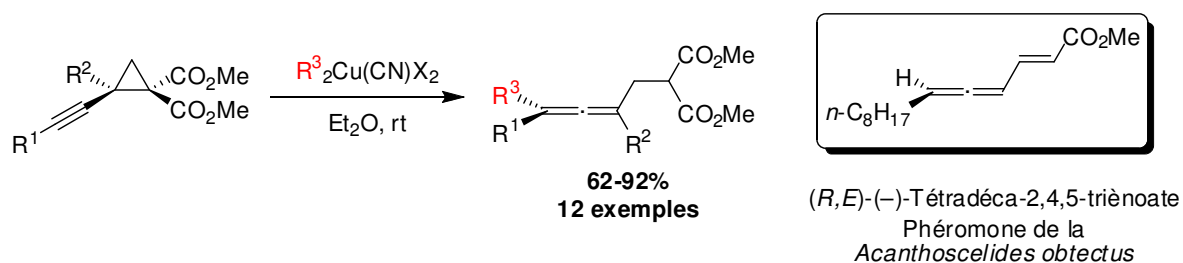
La raison principale de notre intérêt envers ces types de cyclopropènes est la possibilité de les dériver en cyclopropanes énantioenrichis. Plusieurs méthodes existent déjà afin d'effectuer la même transformation, mais nous nous sommes intéressés davantage à la possibilité d'utiliser une méthode d'hydrogénation asymétrique. La grande variété des méthodes d'hydrogénation asymétriques déjà existantes pour des doubles liaisons non tendues nous portent à croire que cette approche possède beaucoup de potentiel. Malheureusement, les quelques tentatives préliminaires n'ont pas permis d'obtenir le cyclopropane désiré avec de bonnes conversions.

CHAPITRE 6: CONCLUSION ET PERSPECTIVES

6.1 Sommaire et conclusion

Dans la première partie de ce mémoire, les efforts vers la synthèse d'allènes hautement substitués à partir d'alcynylcyclopropanediesters énantiorenrichis ont été détaillés. L'optimisation de la synthèse du cyclopropane de départ a d'abord été étudiée. Il a été alors possible d'obtenir le produit de départ de façon hautement énantiorenrichie malgré le faible rendement de la dernière étape synthétique qui consistait à une réaction de Seyferth-Gilbert. Par la suite, une optimisation sur l'addition conjuguée de type-1,7 a été effectuée avec différents cuprates. Une grande variété d'allènes hautement substitués a été obtenue. De plus, la démonstration de conservation de l'information stéréogénique a été complétée sans aucune érosion des excès énantiomériques du cyclopropane de départ, permettant ainsi d'effectuer la synthèse formelle de la phéromone de la *Acanthoscelides obtectus* (voir Schéma 49).

Schéma 49. Résumé de la synthèse d'allènes à l'aide d'addition de cuprates



Dans une deuxième partie, l'élaboration d'une stratégie afin d'élargir l'étendue de la réaction de formation des allènes a été mise en œuvre. Ainsi, la synthèse de bromoallène a été longuement optimisée. Les progrès dans cette direction ont permis d'obtenir le bromoallène avec une conversion de 50%. Malheureusement, ces résultats sont encore à améliorer et l'étendue de la réaction n'a pas été étudiée. Pour ce qui est de l'utilisation d'hydruure comme nucléophile, aucune condition réactionnelle n'a donné de résultats appréciables. L'accès aux allènes terminaux devra donc être réévalué par des conditions réactionnelles différentes.

Lors du quatrième chapitre, des conditions de résolution cinétique ont été longuement optimisées. Malheureusement, ces dernières se sont avérées peu sélectives, ne dépassant jamais une valeur de sélectivité de 8,0. Le ligand phosphoramidite s'est avéré avoir le plus de potentiel permettant de récupérer le cyclopropane **46** avec 55% ee lorsque la réaction est portée à 48% de conversion. L'utilité de cette méthode pour des applications industrielles sera possible lorsque le facteur de sélectivité dépassera une valeur de 10. De plus, lors des premiers essais, la méthodologie semble limitée aux alcynylcyclopropanes testés. Il serait donc grandement appréciable d'étendre cette résolution cinétique à plusieurs cyclopropanes difficilement accessibles de façon énantio pure.

Finalement, au chapitre cinq, les efforts ont été portés sur la formation des cyclopropènes à partir d'alcynes en réaction avec un métallocarbène de rhodium dérivé de la décomposition d'un ylure d'iodonium. Ainsi, il a été démontré que l'utilisation du catalyseur de $Rh_2(esp)_2$ est largement efficace pour la synthèse des cyclopropènes. Toutefois, le problème synthétique des alcynes disubstitués comme substrats lors de la cyclopropénation n'a pas été résolu complètement malgré l'augmentation de réactivité qu'offre le catalyseur. Le 1-phényl-2-méthylacétylène est le seul substrat disubstitué donnant un rendement raisonnable de 68% en cyclopropène. De plus, des études de compétition entre la cyclopropanation et la cyclopropénation ont été effectuées (voir section 5.2.3).

6.2 Travaux futurs

Malgré les réalisations importantes effectuées au cours de ces études, il reste encore de nombreux aspects à optimiser dans la formation des allènes à partir des alcynylcyclopropanes. Premièrement, il serait intéressant de comprendre l'impact que possède l'électronique des groupements aryles substituants les alcynylcyclopropanes lors de la compétition entre l'addition-1,5 et 1,7. Les premières informations semblent démontrer que plus le pouvoir de donneur électronique de l'aryle augmente, plus le rendement du produit d'addition-1,5 est important. Éventuellement, le contrôle de l'addition-1,7 face à l'addition-1,5 permettrait donc d'obtenir des allènes complexes avec une excellente pureté.

Dans un deuxième temps, puisque dans certain cas, la formation du réactif de cuprate est problématique, l'utilisation d'une méthode alternative serait fortement intéressante. Cette dernière se présente par l'addition de source d'hydrure. Par contre, toutes les conditions étudiées jusqu'à maintenant ne donnent que très peu de bon résultats. Des réactifs alternatifs devront donc être étudiés. Il sera alors possible de synthétiser rapidement l'enprostil à l'aide de cette méthode.

Puisque la synthèse asymétrique de l'alcynylcyclopropane **46** ainsi que plusieurs des cyclopropanediesters de façon asymétrique n'est toujours pas aisée, le développement d'une méthode synthétique rapide est nécessaire. La première méthode suggérée passe par la résolution cinétique du mélange racémique du cyclopropane. Il serait donc intéressant d'étudier une variété de ligands, et de dérivés de phosphoramidite qui ont démontré une modeste sélectivité.

La seconde alternative se trouve dans la dérivatisation de cyclopropènes par hydrogénation asymétrique. Plusieurs méthodologies asymétriques existantes pour des doubles liaisons similaires pourraient donc être testées.

Bibliographies

¹ Freund, A. *J. für Prakt. Chem.* **1881**, 26, 625.

² Perkin, W. H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, 17, 54.

³ (a) Pour une revue sur les acides aminés contenant un cyclopropane, voir: Brackmann, F.; de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4538. (b) Pour une revue sur la biosynthèse des cyclopropanes, voir : Wessjohann, L. A.; Brandt, W.; Thiemann, T. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1625.

⁴ Pirrung, M. C. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 711.

⁵ de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 931.

⁶ (a) Bhupathy, M.; McNamara, J. M.; Sidler, D. R.; Volante, R. P.; Bergan, J. J. (Merck & Co., Inc.), *World Patent* 95/18107, **1995**. (b) Bhupathy, M.; McNamara, J. M.; Sidler, D. R.; Volante, R. P.; Bergan, J. J. (Merck & Co., Inc.), *US Patent* 5,614,632 **1997**.

⁷ Jones, T. R.; Labelle, M.; Belley, M.; Champion, E.; Charette, L.; Evans, J.; Fordhutchinson, A. W.; Gauthier, J. Y.; Lord, A.; Masson, P.; Mcauliffe, M.; Mcfarlane, C. S.; Metters, K. M.; Pickett, C.; Piechuta, H.; Rochette, C.; Rodger, I. W.; Sawyer, N.; Young, R. N.; Zamboni, R.; Abraham, W. M. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **1995**, 73, 191.

⁸ (a) Elliott, M.; Farnham, A. W.; Janes, N. F.; Needham, P. H.; Pulman, D. A. *Nature* **1973**, 244, 456. (b) Faust, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 2251.

⁹ Faust, R.; Knaus, G.; Siemeling, U. *World Records in Chemistry* (Ed. Quadbeck-Seeger, H.-J.), Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, p. 95.

¹⁰ Pour des revues sur l'utilisation des cyclopropanes en chimie organique, voir : (a) Danishefsky, S. *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 66. (b) Wong, H. N. C.; Hon, M. Y.; Tse, C. W.; Yip, Y. C.; Tanko, J.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 165. (c) Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1151. (d) Gnad, F.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1603. (e) Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *Tetrahedron* **2005**, 61, 321. (f) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3117. (g) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3051.

¹¹ Pour des revues sur la synthèse stéréospécifique des cyclopropanes, voir : Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 977. (b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7041.

¹² Pour une revue sur les cyclopropanations asymétriques utilisant des ylures, voir : Li, A.-H.; Dai, L.-X.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2341.

-
- ¹³ (a) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 867. (b) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353.
- ¹⁴ Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, Burlington, **2005**, p. 102.
- ¹⁵ Kunz, R. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240.
- ¹⁶ Kulinkovich, O. G.; de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2789.
- ¹⁷ Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevski, D. A.; Prityskaya, T. S. *Org. Khim.* **1989**, *25*, 2244.
- ¹⁸ Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevski, D. A. *Synthesis* **1991**, 234.
- ¹⁹ Corey, E. J.; Rao, S. A.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9345.
- ²⁰ (a) Taylor, R. E.; Engelhardt, F. C.; Yuan, H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1257. (b) Taylor, R. E.; Schmitt, M. J.; Yuan, H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 601. (c) Taylor, R. E.; Engelhardt, F. C.; Schmitt, M. J.; Yuan, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2964. (d) Taylor, R. E.; Engelhardt, F. C.; Schmitt, M. J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5623. (e) Kalkofen, R.; Brandau, S.; Wibbeling, B.; Hoppe, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6667. (f) Risatti, C. A.; Taylor, R. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6671. (g) Melancon, B. J.; Perl, N. R.; Taylor, R. E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1425.
- ²¹ (a) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323. (b) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256.
- ²² Pour une revue sur les cyclopropanations utilisant la réaction de Simmons-Smith, voir : Charette, A. B.; Beauchemin, A. *Org. React.* **2001**, *58*, 1.
- ²³ Pour des études mécanistiques récentes, voir : (a) Fang, W.-H.; Phillips, D. L.; Wang, D.-q.; Li, Y.-L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 154. (b) Nakamura, M.; Hirai, A.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2341. Fang, W.-H.; Phillips, D. L.; Wang, D.-q.; Li, Y.-L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 154.
- ²⁴ Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, Burlington, **2005**, p. 412.
- ²⁵ (a) Charette, A. B.; Juteau, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2651. (b) Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943.
- ²⁶ Pour des exemples récents, voir : (a) Beaulieu, L.-P. B.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 11829. (b) Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.*

2009, *131*, 15624. (c) Goudreau, S. R.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15633.

²⁷ (a) Doyle, M. P.; Mckerverey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, Wiley, New York, **1998**. (b) Zhang, Z.; Wang, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577.

²⁸ Pour des exemples de synthèses de cyclopropanes mono-accepteurs, voir : (a) Nishiyama, H.; Itoh, Y.; Matsumoto, H.; Park, S.-B.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2223. (b) Lo, M. M. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10270. (c) Charette, A. B.; Bouchard, J.-E. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 533. (d) Zhu, S.; Ruppel, J. V.; Lu, H.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5042. (e) Suematsu, H.; Kanchiku, S.; Uchida, T.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10327.

²⁹ Pour des exemples de synthèse de cyclopropanes donneurs-accepteurs, voir : (a) Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Lake, D. H.; Kong, N.; Fall, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6897. (b) Davies, H. M. L.; Lee, G. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2117. (c) Denton, J. R.; Sukumaran, D.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2625. (d) Denton, J. R.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 787.

³⁰ Doyle, M. P.; Dorow, R. L.; Buhro, W. E.; Griffin, J. H.; Tamblyn, W. H.; Trudell, M. L. *Organometallics* **1984**, *3*, 44.

³¹ Marcoux, D.; Charette, A. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 10155.

³² Marcoux, D.; Azzi, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6970.

³³ Lindsay, V. N. G.; Lin, W.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16383.

³⁴ Zhu, S.; Perman, Jason A.; Zhang, X. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8460.

³⁵ Müller, P.; Ghanem, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4347.

³⁶ (a) Murdock, K. C.; Angier, R. B. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2395. (b) Burgess, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3049.

³⁷ (a) Trost, B. M.; Tometzki, G. B.; Hung, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2176. (b) Michelet, V.; Adiey, K.; Bulic, B.; Genêt, J.-P.; Dujardin, G.; Rossignol, S.; Brown, E.; Toupet, L. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999*, 2885. (c) Parsons, A. T.; Campbell, M. J.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2541.

³⁸ Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 669.

³⁹ Gnamm, C.; Förster, S.; Miller, N.; Brödner, K.; Helmchen, G. *Synlett* **2007**, *2007*, 790.

-
- ⁴⁰ (a) Davies, H. M. L. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1999, 2459. (b) Marcoux, D.; Goudreau, S. b. R.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8939.
- ⁴¹ (a) Parsons, A. T.; Campbell, M. J.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2541. (b) Pohlhaus, P. D.; Sanders, S. D.; Parsons, A. T.; Li, W.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8642.
- ⁴² (a) Burgess, K.; Ho, K. K.; Ke, C. Y. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3767. (b) Burgess, K.; Ke, C.-Y. *Synthesis* **1996**, 1463. (c) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 6560.
- ⁴³ (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. (b) Sherry, B. D.; Fürstner, A. *Chem. Commun.* **2009**, 7116-7118.
- ⁴⁴ Cox, J. D.; Plicher, G. *Thermochemistry of Organic and Organometallic Compounds*, Academic Press: London, 1970.
- ⁴⁵ (a) Walsh, A. D. *Nature* **1947**, 159, 165. (b) Snudgen, T. N. *Nature* **1947**, 160, 367.
- ⁴⁶ Dewar, M. J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 669.
- ⁴⁷ (a) Coulson, C. A.; Moffit, W. E. *J. Chem. Phys.* **1947**, 15, 151. (b) Coulson, C. A.; Moffit, W. E. *Philos. Mag.* **1949**, 40, 1. (c) Flygare, W. H. *Science* **1963**, 140, 1179. (d) Peters, D. *Tetrahedron* **1963**, 19, 1539.
- ⁴⁸ Bone, W. A.; Perkin, W. H. *J. Chem. Soc.* **1895**, 67, 108.
- ⁴⁹ Pour des exemples d'additions homoconjuguées, voir la section 1.3.2
- ⁵⁰ Pour des exemples sélectionnées d'expansion de cycles, voir: (a) Alonso, M. E.; Morales, A. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4530. (b) Davies, H. M. L.; Kong, N.; Churchill, M. R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6586.
- ⁵¹ Pour des exemples de cycloaddition, voir la section 1.3.1
- ⁵² (a) Miura, K.; Fugami, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5135. (b) Feldman, K. S.; Romanelli, A. L.; Ruckle, R. E.; Miller, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3300. (c) Feldman, K. S.; Romanelli, A. L.; Ruckle, R. E.; Jean, G. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 100. (d) Chuang, C.-P.; Hou, S.-S.; Wu, R.-R. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 467. (e) Byers, J. H.; Goff, P. H.; Janson, N. J.; Mazzotta, M. G.; Swigor, J. E. *Synth. Commun.* **2007**, 37, 1865.
- ⁵³ (a) Kitagawa, O.; Fujiwara, H.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2165. (b) Kitagawa, O.; Yamada, Y.; Fujiwara, H.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 922.

-
- ⁵⁴ Goldschmid, Z.; Crammer, B. *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 229.
- ⁵⁵ (a) Morizawa, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2871. (b) Shimizu, I.; Ohashi, Y.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3825. (c) Yamamoto, K.; Ishida, T.; Tsuji, J. *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 1157. (d) Parsons, A. T.; Campbell, M. J.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2541.
- ⁵⁶ Hiroi, K.; Arinaga, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 153.
- ⁵⁷ (a) von E. Doering, W.; Roth, W. R. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 715. (b) Murakami, M.; Nishida, S. *Chem. Lett.* **1979**, 927. (c) Bowman, R. K.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 573.
- ⁵⁸ (a) Doyle, M. P.; Van Leusen, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5917. (b) Doyle, M. P.; Van Leusen, D. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5326.
- ⁵⁹ (a) Pohlhaus, P. D.; Johnson, J. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1057. (b) Pohlhaus, P. D.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16014. (c) Pohlhaus, P. D.; Sanders, S. D.; Parsons, A. T.; Li, W.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8642.
- ⁶⁰ (a) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8242. (b) Kang, Y.-B.; Tang, Y.; Sun, X.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 299.
- ⁶¹ (a) Young, I. S.; Kerr, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3023. (b) Ganton, M. D.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8554. (c) Young, I. S.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 139. (d) Sibi, M. P.; Ma, Z.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5764. (e) Kang, Y.-B.; Sun, X.-L.; Tang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3918. (f) Sapeta, K.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8597. (g) Carson, C. A.; Young, I. S.; Kerr, M. A. *Synthesis* **2008**, 485. (h) Jackson, S. K.; Karadeolian, A.; Driega, A. B.; Kerr, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4196. (i) Ding, Q.; Wang, Z.; Wu, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 198.
- ⁶² Korotkov, V. S.; Larionov, O. V.; Hofmeister, A.; Magull, J.; de Meijere, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7504.
- ⁶³ (a) Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8122. (b) Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5099.
- ⁶⁴ (a) Venkatesh, C.; Singh, P. P.; Ila, H.; Junjappa, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5378. (b) Perreault, C.; Goudreau, S. R.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 689. (c) Chagarovskiy, A. O.; Budynina, E. M.; Ivanova, O. A.; Grishin, Y. K.; Trushkov, I. V.; Verteletskii, P. V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5385.

- ⁶⁵ (a) Young, I. S.; Williams, J. L.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 953. (b) Young, I. S.; Kerr, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1465.
- ⁶⁶ Sapeta, K.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8597.
- ⁶⁷ Parsons, A. T.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3122.
- ⁶⁸ (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. (b) Christie, S. D. R.; Davoile, R. J.; Jones, R. C. F. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2683.
- ⁶⁹ Danishefsky, S.; Rovnyak, G. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 114.
- ⁷⁰ Blanchard, L. A.; Schneider, J. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1372.
- ⁷¹ (a) Stewart, J. M.; Westberg, H. H. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1951. (b) Harrington, P.; Kerr, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5949. (c) England, D. B.; Woo, T. K.; Kerr, M. A. *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 992. (d) Wurcz, R. P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2313. (e) Magolan, J.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4561.
- ⁷² (a) Bambal, R.; Kemmitt, R. D. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 734. (b) Corey, E. J.; Gant, T. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5373.
- ⁷³ (a) Danishefsky, S. J.; Rovnyak, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 821. (b) Yankee, E. W.; Spencer, B.; Howe, N. E.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4220. (c) Lifchits, O.; Alberico, D.; Zakharian, I.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6838. (d) Lifchits, O.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2809.
- ⁷⁴ Leduc, A. B.; Kerr, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7945.
- ⁷⁵ (a) Taylor, D. R. *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 317. (b) Pasto, D. J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2805. (c) Marshall, J. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 31. (d) Wang, K. K. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 207. (e) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem.* **2000**, *39*, 3590. (f) Zimmer, R.; Dinesh, C. U.; Nandan, E.; Khan, F. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3067. (g) Lu, X.; Zhang, C.; Xu, Z. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 535. (h) Ma, S.; Li, L. *Synlett* **2001**, 1206. (i) Tius, M. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 284. (j) Ma, S. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 701. (k) Ma, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1175. (l) Brandsma, L.; Nedolya, N. A. *Synthesis* **2004**, 735. (m) Ma, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829. (n) Ogasawara, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 259.
- ⁷⁶ van't Hoff, J. H. *La Chimie dans l'Espace*, Bazendijk, Rotterdam, 1875, p. 29.
- ⁷⁷ (a) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2933. (b) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196.

⁷⁸ Carpio, H.; Cooper, G. F.; Edwards, J. A.; Fried, J. H.; Garay, G. L.; Guzman, A.; Mendez, J. A.; Muchowski, J. M.; Roszkowski, A. P.; Van Horn, A. R. *Prostaglandins* **1987**, *33*, 169.

⁷⁹ Pour quelques exemples représentatifs, voir: (a) Wender, P. A.; Glorius, F.; Husfeld, C. O.; Langkopf, E.; Love, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5348. (b) Brummond, K. M.; Chen, H.; Sill, P.; You, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15186. (c) Ma, S.; Jiao, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4737. (d) Zhu, G.; Zhang, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4041. (e) Wender, P. A.; Croatt, M. P.; Deschamps, N. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2459. (f) Zhang, Z.; Liu, C.; Kinder, R. E.; Han, X.; Qian, H.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066. (g) Luzung, M. R.; Mauleón, P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12402. (h) Trillo, B.; López, F.; Gulías, M.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 951. (i) Saito, N.; Tanaka, Y.; Sato, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4124.

⁸⁰ Krause, N. Hashmi, A. S. K. *Modern Allene Chemistry*, Weinheim, Wiley-VCH, **2004**.

⁸¹ (a) Djahanbini, D.; Cazes, B.; Gore, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 203. (b) Djahanbini, D.; Cazes, B.; Gore, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3441. (c) Ogasawara, M.; Ikeda, H.; Hayashi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1042. (d) Ogasawara, M.; Ikeda, H.; Nagano, T.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2615. (e) Ogasawara, M.; Ge, Y.; Uetake, K.; Fan, L.; Takahashi, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3871. (f) Ogasawara, M.; Ge, Y.; Uetake, K.; Takahashi, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5697. (g) Ogasawara, M.; Okada, A.; Watanabe, S.; Fan, L.; Uetake, K.; Nakajima, K.; Takahashi, T. *Organometallics* **2007**, *26*, 5025. (h) Ogasawara, M.; Okada, A.; Nakajima, K.; Takahashi, T. *Org. Lett.* **2008**, *11*, 177. (i) Nemoto, T.; Kanematsu, M.; Tamura, S.; Hamada, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1773.

⁸² (a) Imada, Y.; Ueno, K.; Kutsuwa, K.; Murahashi, S.-I. *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 140. (b) Ogasawara, M.; Ueyama, K.; Nagano, T.; Mizuhata, Y.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2002**, *5*, 217. (c) Ogasawara, M.; Ngo, H. L.; Sakamoto, T.; Takahashi, T.; Lin, W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2881. (d) Ogasawara, M.; Fan, L.; Ge, Y.; Takahashi, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5409.

⁸³ Li, C.-Y.; Wang, X.-B.; Sun, X.-L.; Tang, Y.; Zheng, J.-C.; Xu, Z.-H.; Zhou, Y.-G.; Dai, L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1494.

⁸⁴ Trost, B. M.; Fandrick, D. R.; Dinh, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14186.

⁸⁵ (a) Imada, Y.; Ueno, K.; Kutsuwa, K.; Murahashi, S.-I. *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 140. (b) Nemoto, T.; Kanematsu, M.; Tamura, S.; Hamada, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1773.

-
- ⁸⁶ (a) Rona, P.; Crabbe, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4733. (b) Rona, P.; Crabbe, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3289.
- ⁸⁷ Elsevier, C. J.; Vermeer, P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3726.
- ⁸⁸ (a) Goudreau, S. R.; Marcoux, D.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *74*, 470. (b) Goudreau, S. R.; Marcoux, D.; Charette, A. B. *Org. Synth.* **2010**, *87*, 115.
- ⁸⁹ Sünneemann, H. W.; Banwell, M. G.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 3879.
- ⁹⁰ (a) Waser, J.; González-Gómez, J. C.; Nambu, H.; Huber, P.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4249. (b) Tang, X.; Woodward, S.; Krause, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 2836.
- ⁹¹ (a) Espino, C. G.; Fiori, K. W.; Kim, M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378. (b) Kim, M.; Mulcahy, J. V.; Espino, C. G.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1073. (c) Fiori, K. W.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 562.
- ⁹² González-Bobes, F.; Fenster, M. D. B.; Kiau, S.; Kolla, L.; Kolotuchin, S.; Soumeillant, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 813.
- ⁹³ Thèse de Sébastien Goudreau Ph. D., Université de Montréal, 2010.
- ⁹⁴ Lindsay, V. N. G.; Nicolas, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8972.
- ⁹⁵ Altenhoff, G.; Würtz, S.; Glorius, F. *Tet. Lett.*, **2006**, *47*, 2935.
- ⁹⁶ Mancuso, A. J., Swern, D. *Synthesis*, **1981**, 165.
- ⁹⁷ Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561.
- ⁹⁸ Ogasawara, M.; Nagano, T.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5764.
- ⁹⁹ Pour des exemples de réactions de couplages utilisant des hallogénoallènes, voir: (a) Elsevier, C. J.; Vermeer, P. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3042. (b) Caporusso, A. M.; Lardicci, L.; Da Settimo, F. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1067. (c) Tang, C.-J.; Wu, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4887.
- ¹⁰⁰ (a) Ohno, H.; Hamaguchi, H.; Ohata, M.; Kosaka, S.; Tanaka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8744. (b) Hamaguchi, H.; Kosaka, S.; Ohno, H.; Fujii, N.; Tanaka, T. *Chem. - Eur. J.* **2007**, *13*, 1692.
- ¹⁰¹ Landor, S. R.; Demetriou, B.; Evans, R. J.; Grzeslpwoal. R.; Davey, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1972**, 1995.
- ¹⁰² Elsevier, C. J.; Meijer, J.; Tadema, G.; Stehouwer, P. M.; Bos, H. J. T.; Vermeer, P.; Runge, W. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2194.

-
- ¹⁰³ Crimmins, M. T.; Emmitte, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1533.
- ¹⁰⁴ (a) Caporusso, A. M.; Filippi, S.; Barontini, F.; Salvadori, P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1227. (b) Ohno, H.; Hamaguchi, H.; Tanaka, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2269. (c) Ohno, H.; Ando, K.; Hamaguchi, H.; Takeoka, Y.; Tanaka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15255. (d) Ohno, H.; Hamaguchi, H.; Ohata, M.; Kosaka, S.; Tanaka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8744. (e) Caporusso, A. M.; Zampieri, A.; Aronica, L. A.; Banti, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1902. (f) Xu, L.; Huang, X.; Zhong, F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5061.
- ¹⁰⁵ (a) Marino, J. P.; Nguyen, H. N. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6841. (b) Nie, X.; Wang, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4734.
- ¹⁰⁶ (a) Jeganathan, S.; Johnston, A. D.; Kuenzel, E. A.; Norman, A. W.; Okamura, W. H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2152. (b) Borzilleri, R. M.; Weinreb, S. M.; Parvez, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10905. (c) VanBrunt, M. P.; Standaert, R. F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 705. (d) Horváth, A.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8120.
- ¹⁰⁷ (a) Brummond, K. M.; Lu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5087. (b) Brummond, K. M.; Lu, J.; Petersen, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4915. (c) Furuichi, N.; Hara, H.; Osaki, T.; Mori, H.; Katsumura, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1023.
- ¹⁰⁸ (a) Tsuda, T.; Fujii, T.; Kawasaki, K.; Saegusa, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1013. (b) Tsuda, T.; Hayashi, T.; Satomi, H.; Kawamoto, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 537. (c) Ito, H.; Ishizuka, T.; Arimoto, K.; Miura, K.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8887. (d) Cheng, X.; Jiang, X.; Yu, Y.; Ma, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8960.
- ¹⁰⁹ (a) Tsuji, J.; Sugiura, T.; Yuhara, M.; Minami, I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 922. (b) Tsuji, J.; Sugiura, T.; Minami, I. *Synthesis* **1987**, 603.
- ¹¹⁰ Richter, D.; Mayr, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1958.
- ¹¹¹ He, Z.; Yudin, A. K. *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1651.
- ¹¹² Desrosiers, J.-N.; Charette, A. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5955.
- ¹¹³ Blaser, H.-U.; Pugin, B.; Spindler, F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *231*, 1.
- ¹¹⁴ Dehli, J. R.; Gotor, V. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 365.
- ¹¹⁵ Breuer, M.; Ditrich, K.; Habicher, T.; Hauer, B.; Keßeler, M.; Stürmer, R.; Zelinski, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 788.
- ¹¹⁶ (a) Stecher, H.; Faber, K. *Synthesis* **1997**, 1. (b) Schmid, A.; Dordick, J. S.; Hauer, B.; Kiener, A.; Wubbolts, M.; Witholt, B. *Nature* **2001**, *409*, 258. (c) Pàmies, O.; Bäckvall, J.-

E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1261. (d) Aoyagi, Y.; Saitoh, Y.; Ueno, T.; Horiguchi, M.; Takeya, K.; Williams, R. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6899. (e) Fransson, A.-B. L.; Borén, L.; Pàmies, O.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2582. (f) Martín-Matute, B.; Edin, M.; Bogár, K.; Kaynak, F. B.; Bäckvall, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8817. (g) Martín-Matute, B.; Bäckvall, J.-E. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, *11*, 226. (h) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1563.

¹¹⁷ (a) Dakin, H. D. *J. Physiol.* **1903**, *30*, 253. (b) Dordick, J. S. *Biotechnol. Prog.* **1992**, *8*, 259.

¹¹⁸ (a) Martin, V. S.; Woodard, S. S.; Katsuki, T.; Yamada, Y.; Ikeda, M.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6237. (b) Keith, John M.; Larrow, Jay F.; Jacobsen, Eric N. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 5.

¹¹⁹ Pour quelques exemples de résolutions cinétiques, voir : (a) Gao, Y.; Klunder, J. M.; Hanson, R. M.; Masamune, H.; Ko, S. Y.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765. (b) Mueller, J. A.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7005. (c) Robinson, D. E. J. E.; Bull, S. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1407. (d) Lüssem, B. J.; Gais, H.-J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4041. (e) Vedejs, E.; Jure, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974. (f) Hou, X. L.; Zheng, B. H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1789. (g) Reznichenko, A. L.; Hampel, F.; Hultsch, K. C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12819.

¹²⁰ Pour quelques exemples de résolutions cinétiques dynamiques, voir : (a) Noyori, R.; Tokunaga, M.; Kitamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36. (b) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 40. (c) Jurkauskas, V.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2892. (d) Gais, H.-J.; Jagusch, T.; Spalthoff, N.; Gerhards, F.; Frank, M.; Raabe, G. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4202. (e) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1563.

¹²¹ Pour des revues sur les additions énantiosélectives de réactif de cuivre, voir: (a) Woodward, S. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 393. (b) P. Sibi, M.; Manyem, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033. (c) Feringa, B. L.; Naasz, R.; Imbos, R.; Arnold, L. A. *Modern Organocopper Chemistry*; Krause, N., Ed.; Wiley-VC: Weinheim, Germany, 2002; pages 224-258. (d) Berner, Otto M.; Tedeschi, L.; Enders, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877. (e) Alexakis, A.; Benhaim, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221. (f) Martina, S. L. X.; Minnaard, A. J.; Hessen, B.; Feringa, B. L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7159. (g) López, F.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *40*, 179. (h) Christoffers, J.; Koripelly, G.;

Rosiak, A.; Rössle, M. *Synthesis* **2007**, 1279. (i) Alexakis, A.; Bäckvall, J. E.; Krause, N.; Pàmies, O.; Diéguez, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796.

¹²² (a) de Vries, A. H. M.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. *Ang. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 2374.

(b) Feringa, B. L.; Pineschi, M.; Arnold, L. A.; Imbos, R.; de Vries, A. H. M. *Ang. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 2620.

¹²³ Villacorta, G. M.; Rao, C. P.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3175.

¹²⁴ Corey, E. J.; Naef, R.; Hannon, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7114.

¹²⁵ Badalassi, F.; Crotti, P.; Macchia, F.; Pineschi, M.; Arnold, A.; Feringa, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7795.

¹²⁶ (a) Bertozzi, F.; Crotti, P.; Macchia, F.; Pineschi, M.; Arnold, A.; Feringa, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4893. (b) Bertozzi, F.; Crotti, P.; Macchia, F.; Pineschi, M.; Arnold, A.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 933. (c) Bertozzi, F.; Crotti, P.; Macchia, F.; Pineschi, M.; Feringa, B. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 930. (d) Millet, R.; Alexakis, A. *Synlett* **2007**, *2007*, 0435. (e) Millet, R.; Alexakis, A. *Synlett* **2008**, *2008*, 1797.

¹²⁷ Naasz, R.; Arnold, L. A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 927.

¹²⁸ Mediavilla Urbaneja, L.; Alexakis, A.; Krause, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7887.

¹²⁹ (a) Alexakis, A.; Benhaim, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1151. (b) Schuppan, J.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2004**, 792. (c) Fillion, E.; Wilsily, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2774.

¹³⁰ (a) Alexakis, A.; Vastra, J.; Burton, J.; Benhaim, C.; Mangeney, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7869. (b) Alexakis, A.; Burton, J.; Vastra, J.; Benhaim, C.; Fournioux, X.; van den Heuvel, A.; Levêque, J.-M.; Mazé, F.; Rosset, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *2000*, 4011.

¹³¹ Nakagawa, Y.; Matsumoto, K.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2857.

¹³² Schinnerl, M.; Seitz, M.; Kaiser, A.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4259.

¹³³ (a) Martin, D.; Kehrli, S.; d'Augustin, M.; Clavier, H.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8416. (b) Hénon, H.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9262.

¹³⁴ Desrosiers, J.-N.; Bechara, W. S.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2315.

¹³⁵ (a) López, F.; Harutyunyan, S. R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12784. (b) Des Mazery, R.; Pullez, M.; López, F.; Harutyunyan, S. R.;

Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9966. (c) Harutyunyan, S. R.; López, F.; Browne, W. R.; Correa, A.; Peña, D.; Badorrey, R.; Meetsma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9103. (d) den Hartog, T.; Harutyunyan, S. R.; Font, D.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 398.

¹³⁶ Francis A. Carey, Richard J. Sundberg, *Chimie Organique Avancée: Tome 1*, 3^e édition, De Boecks & Larcier, Paris, 1996.

¹³⁷ Corey, E. J.; Gant, T. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5373-5376.

¹³⁸ (a) Fattahi, A.; McCarthy, R. E.; Ahmad, M. R.; Kass, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11746. (b) Bach, R. D.; Dmitrenko, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4598.

¹³⁹ (a) Dolbier, W. R.; Battiste, M. A. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1071. (b) Baird, M. S. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1271. (c) Sekiguchi, A.; Lee, V. Y. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1429. (d) Walsh, R. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 714. (e) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117.

¹⁴⁰ Liu, X.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5600.

¹⁴¹ Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3688.

¹⁴² Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7198.

¹⁴³ Kawamura, N. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1996**, JP 08073400 A2 19960319; CAN 125:57975.

¹⁴⁴ Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Synthesis* **2006**, 1221.

¹⁴⁵ Pour des revues sur le sujet, voir: (a) Baird, M. S. *Cyclopropenes: Synthesis by Construction of the System*, In *Houben-Weyl*, Vol. E17d; de Meijere, A., Ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1996**, 2695-2744. (b) Baird, M. S. *Cyclopropenes: Synthesis by Ring Contraction*, In *Houben-Weyl*, Vol. E17d; de Meijere, A., Ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1996**, 2747-2759.

¹⁴⁶ Breslow, R.; Pecoraro, J.; Sugimoto, T. *Org. Synth.* **1977**, *57*, 41.

¹⁴⁷ (a) Steinmetz, M. G.; Mayes, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2111. (b) Semmelhack, M. F.; Ho, S.; Steigerwald, M.; Lee, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4397.

¹⁴⁸ Wang, Y.; Zhu, S.; Zhu, G.; Huang, Q. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7337.

¹⁴⁹ Zuev, P. S.; Sheridan, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12220.

¹⁵⁰ Binger, P.; Brinkmann, A.; Wedemann, P. *Synthesis* **2002**, 1344.

-
- ¹⁵¹ (a) Doyle, M. P. *Russ. Chem. Bull.* **1994**, *43*, 1770. (b) Doyle, M. P.; Hu, W. *Synlett* **2001**, 1364.
- ¹⁵² Batsila, C.; Kostakis, G.; Hadjiarapoglou, L. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5997.
- ¹⁵³ (a) Doyle, M. P.; Winchester, W. R.; Hoorn, J. A. A.; Lynch, V.; Simonsen, S. H.; Ghosh, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9968. (b) Doyle, M. P.; Protopopova, M.; Muller, P.; Ene, D.; Shapiro, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8492. (c) Doyle, M. P.; Ene, D. G.; Peterson, C. S.; Lynch, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 700.
- ¹⁵⁴ Hendrick, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6337.
- ¹⁵⁵ Wheeler, T. N.; Ray, J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4875.

Annexe 1 : Partie expérimentale

Sauf si spécifié, toutes les réactions anhydres ont été effectuées sous atmosphère inerte d'argon en utilisant les techniques habituelles de manipulation pour les composés sensibles à l'eau.¹ Les solvants anhydres (THF, éther, CH₂Cl₂, benzène, DMF, CH₃CN, toluène, hexane, méthanol) ont été séchés et désoxygénés sur une colonne de type GlassContour system (Irvine, CA). Les analyses de chromatographie sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de gel de silice sur support de verre (Silicycle F₂₅₄). Après élution, les produits sont détectés par absorbance UV, par solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM) ou par solution aqueuse de permanganate de potassium (KMnO₄). Les chromatographies éclair sur silice ont été complétées à l'aide de la procédure habituelle avec le mélange de solvants indiqués (230-400 mesh).²

Les points de fusion ont été obtenus par un appareil à point de fusion et ils n'ont pas été corrigés. Les spectres infrarouges ont été enregistrés par un appareil de type FT-IR Perkin-Elmer Spectrum One par ATR et les bandes d'absorptions sont rapportées en cm⁻¹. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (¹H et ¹³C) ont été enregistrés sur des appareils Bruker de type AMX-300, ARX-400, AV-400, AV-300 et AV-500. Les déplacements chimiques pour les spectres ¹H RMN et ¹³C RMN sont exprimés en ppm sur l'échelle δ et ils sont calibrés à partir du tétraméthylsilane comme solvant standard (chloroforme, δ 7.24 ppm). Les résultats sont rapportés avec la multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, sx = sextuplet, sp = septuplet, oc = octuplet, m = multiplet et br = large), avec la ou les constantes de couplage en Hz et l'intégration. Les spectres de ¹³C sont obtenus par découplage de proton. Au besoin, l'exactitude et l'assignement des structures sont confirmés à l'aide d'expériences de type COSY, HMQC et DEPT.

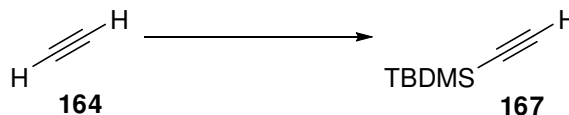
¹ Shriver, D. F.; Drezdson, M. A. *The manipulation of air-sensitive compounds*; 2nd Edition ed.; Wiley: New York, 1986.

² Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

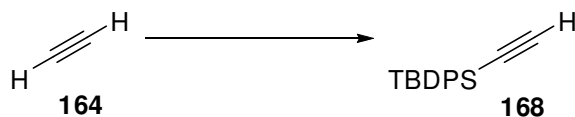
Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés par un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (raie du sodium). Les mesures sont rapportées comme suit : $[\alpha]_{\lambda}^{\text{temp}}$, concentration (c en g/100 mL) et le solvant. Les spectres de masse de haute résolution ont été effectués par le Centre régional de spectroscopie de masse de l'Université de Montréal. Les données sont rapportées : (le type de colonne, l'éluant, la vitesse d'élution). Les analyses de chromatographie analytique en phase fluide supercritique (SFC) ont été effectuées à l'aide d'un SFC Berger muni d'un détecteur UV à diode. Les valeurs obtenues sont rapportées selon : (le type de colonne, l'éluant, la vitesse d'écoulement et le temps de rétention (t_r)). Les chromatographies en phase gazeuse (GC) ont été effectuées à l'aide d'un GC Agilent, utilisant l'hydrogène comme gaz porteur et muni d'un détecteur à ionisation de flamme (FID). Les valeurs obtenues sont rapportées selon : (le type de colonne, le gradient de température, la vitesse d'élution, la pression et le temps de rétention (t_r)).

Annexe 2 : Modes opératoires et caractérisation des composés pertinents et nouveaux

Synthesis of *tert*-butyl(ethynyl)dimethylsilane (**167**):



In a dry 250 mL flask under argon, at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, a flow of acetylene was passed into THF (200 mL) for 30 min. The flow of gas was then stopped, the reaction put under argon and *n*-BuLi (151 mL, 2.59 M, 390 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 TBDMSCl (44.1 g, 195 mmol) already solubilized in 25 mL of THF. After the addition, the reaction mixture became orange. The reaction was then allowed to reach room temperature and stirred overnight. The mixture was diluted in ether (300 mL) and washed with water (3 x 200 mL). The combined organic phases were then dried over MgSO_4 , filtrated and concentrated under reduced pressure to afford 19.7 g of the title compound **167** as a yellow oil. The alkyne was used directly in the next step.

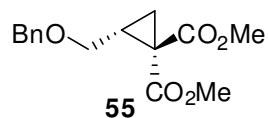
Synthesis of *tert*-butyl(ethynyl)diphenylsilane (168**):**

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 TBDPSCl (12.0 mL, 12.87 g, 46.8 mmol). After the addition, the reaction mixture became orange. The reaction 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 **168** 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 filtered through a pad of silica gel using hexane as eluent before being used into the cyclopropanation step.

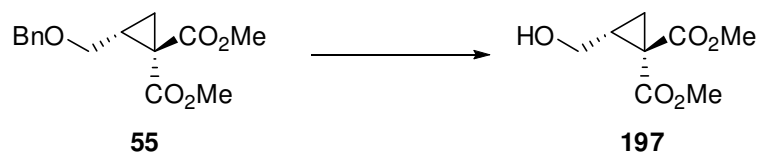
Synthesis of (R)-dimethyl 2-(benzyloxymethyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (55):



(*S*)-dimethyl 2-ethynylcyclopropane-1,1-dicarboxylate was synthesized according to a previously reported procedure.³ **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.28 (m, 5H), 4.49 (dd, *J* = 12.2, 18.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.62-3.46 (m, 1H), 3.50-3.46 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.63-1.60 (m, 1H), 1.48 (dd, *J* = 4.7, 9.2 Hz, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 168.8 (1), 137.6 (1), 125.4 (2), 123.6 (2), 122.3 (1), 77.6 (1), 73.8 (1), 52.8 (1), 52.7 (1), 34.9 (1), 21.1 (1), 15.2 (1); The spectral data were consistent with that previously reported.³

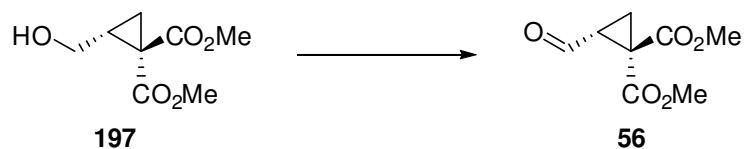
³ Christie, S. D. R.; Davoile, R. J.; Elsegood, M. R. J.; Fryatt, R.; Jones, R. C. F.; Pritchard, G. J. *Chem. Commun.* **2004**, 2474.

Synthesis of (R)-dimethyl 2-(hydroxymethyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (197**):**



In a dry 250 mL flask was added Pd/C 10% (150 mg), and the protected alcohol **55** in 30 mL of THF. The mixture is then purged under H₂ and let stirred at room temperature for 14 hours. The solution is then filtered on celite and the solvent is removed under reduced pressure. 680 mg of the desired product **197** was obtained as a colorless oil and used directly in the next step. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.98-3.89 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.28-3.17 (m, 1H), 2.33-2.30 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.54 (dd, *J* = 5.0, 9.2 Hz, 1H), 1.83 (dd, *J* = 4.7, 7.3 Hz, 1H), 1.33 (dd, *J* = 5.0, 7.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.7 (1), 60.5 (1), 52.9 (1), 52.8 (1), 35.3 (1), 21.6 (1), 16.2 (1); The spectral data were consistent with that previously reported.³

Synthesis of (R)-dimethyl 2-formylcyclopropane-1,1-dicarboxylate (56**):**



In a dry 50 mL flask was added the alcohol **197** (250 mg, 1.3 mmol) in 10 mL of CH₂Cl₂. PCC was then added to the solution in one portion (430 mg, 2.0 mmol) and the solution turned to a brown color. After 3 hours, the solution is filtered on fluorisil with 10 mL of Et₂O. The solution is concentrated under reduced pressure. 190 mg of the desired product **56** was obtained as a colorless oil and used directly in the next step. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.34 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.75 (ddd, *J* = 4.2, 6.9, 8.9 Hz, 1H), 2.06 (dd, *J* = 5.0, 6.9 Hz, 1H), 1.80 (dd, *J* = 5.0, 8.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 203.1 (1), 168.9 (1), 166.7 (1), 52.5 (1), 52.3 (1), 35.4 (1), 21.8 (1), 16.2 (1); The spectral data were consistent with that previously reported.³

General procedure A. Synthesis of cyclopropanes (181):

Cyclopropanes were synthesized according to the previously reported methodology.⁴ 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.

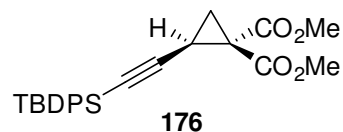
Dimethyl 2-((tert-butyldimethylsilyl)ethynyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (175).



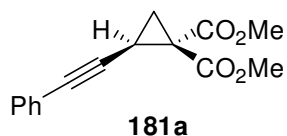
The general procedure A for the cyclopropanation was followed using but-3-en-1-ynyl(tert-butyl)dimethylsilane (1.0 g, 6,0 mmol). Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to yield 1.2 g (67% yield) of a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.50 (dd, *J* = 7.3, 9.2 Hz, 1H), 1.86 (dd, *J* = 4.6, 7.3 Hz, 1H), 1.59 (dd, *J* = 4.6, 9.2 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.06 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.0 (1), 166.6 (1), 105.5 (1), 80.8 (1), 53.2 (1), 52.9 (1), 36.3 (1), 26.2 (3), 22.3 (1), 18.4 (1), 17.8 (1), -0.8 (2); IR (neat) 3065, 2999, 2953, 2931, 2892, 2857, 2165, 1730, 1429, 1329, 1276, 1210, 1110, 741, 701 cm⁻¹; MS (ESI) calcd for C₁₅H₂₄O₄Si [M+H]⁺: 297.1444, found 297.1521.

⁴ Goudreau, S. R.; Marcoux, D.; Charrette, A. B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 470.

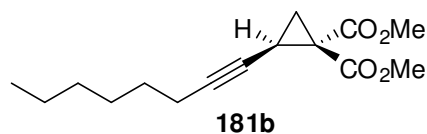
Dimethyl-2-(3,3-diphenyl-3-(trimethylsilyl)prop-1-ynyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (176).



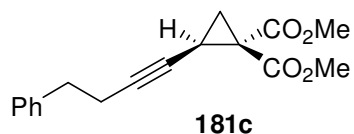
The general procedure A for the cyclopropanation was followed using but-3-en-1-ynyl(tert-butyl)diphenylsilane (7.0 g, 24.1 mmol). Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to yield 6.7 g (66% yield) of a colorless solid: mp 90-94 °C (colorless liquid); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 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); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 169.0 (1), 166.6 (1), 135.5 (4), 133.0 (2), 129.5 (2), 127.7 (4), 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.

Dimethyl 2-(phenylethynyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (181a).

The general procedure A 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); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 168.9 (1), 166.7 (1), 131.6 (2), 128.2 (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 C₁₅H₁₄O₄ [M+H]⁺: 259.0965, found 259.0954.

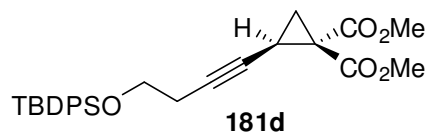
Dimethyl 2-(hept-1-ynyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (181b).

The general procedure A for the cyclopropanation was followed using non-1-en-3-yne (1.0 g, 7.5 mmol). Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to yield 1.23 g (62% yield) of a colorless oil; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.08 (dt, *J* = 2.0, 6.9 Hz, 2H), 1.76 (dd, *J* = 4.3, 7.5 Hz, 1H), 1.52 (dd, *J* = 4.3, 9.0 Hz, 1H), 1.43-1.20 (m, 8H), 1.04 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 169.7 (1), 167.4 (1), 81.6 (1), 75.8 (1), 53.2 (1), 53.1 (1), 36.3 (1), 31.7 (1), 29.1 (1), 28.8 (1), 22.9 (1), 22.7 (1), 19.0 (1), 17.9 (1), 14.4 (1); **IR** (neat) 2952, 2930, 2859, 1729, 1437, 1329, 1278, 1209, 1127, 730 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₅H₂₂O₄ [M+H]⁺: 267.1518, found 267.1521.

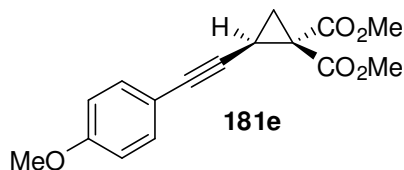
Dimethyl 2-(4-phenylbut-1-ynyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (181c).

The general procedure A 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; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.23 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (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); $^{13}\text{C NMR}$ (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.

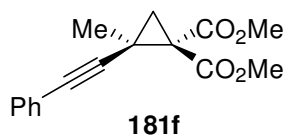
Dimethyl 2-(4-(tert-butyldiphenylsilyloxy)but-1-ynyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (181d).



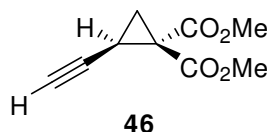
The general procedure A for the cyclopropanation was followed using tert-butyl(hex-5-en-3-ynyl)oxydiphenylsilane (300 mg, 0.90 mmol). Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to yield 230 mg (55% yield) of a colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72-7.68 (m, 4H), 7.48-7.40 (m, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.46-2.41 (m, 3H), 1.80 (dd, $J = 4.9, 6.9$ Hz, 1H), 1.56 (dd, $J = 4.7, 9.0$ Hz, 1H), 1.09 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 168.8 (1), 166.5 (1), 135.2 (4), 133.2 (2), 129.4 (2), 127.4 (4), 77.4 (1), 76.5 (1), 62.2 (1), 52.5 (1), 52.3 (1), 35.5 (1), 26.4 (3), 22.4 (1), 21.8 (1), 18.8 (1), 16.9 (1); **IR** (neat) 3004, 2952, 2852, 1733, 1465, 1434, 1329, 1281, 1210, 1107, 703 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 465.2019, found 465.2016.

Dimethyl 2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (181e).

The general procedure A for the cyclopropanation was followed using 1-(but-3-en-1-ynyl)-4-methoxybenzene (800 mg, 5.0 mmol). Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to yield 980 mg (68% yield) of a colorless oil; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.66 (dd, *J* = 7.3, 9.0 Hz, 1H), 1.94 (dd, *J* = 4.6, 7.2 Hz, 1H), 1.67 (dd, *J* = 4.6, 9.1 Hz, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 168.7 (1), 166.5 (1), 159.2 (1), 132.8 (2), 114.3 (1), 113.5 (2), 83.3 (1), 80.0 (1), 54.8 (1), 52.6 (1), 52.4 (1), 36.0 (1), 22.1 (1), 17.4 (1); **IR** (neat) 3004, 2999, 2953, 2843, 1729, 1605, 1509, 1437, 1329, 1286, 1247, 1205, 1176, 1126, 1027, 832 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₆H₁₆O₅ [M+H]⁺: 289.0998, found 289.1002.

Dimethyl 2-methyl-2-(phenylethynyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (181f).

The general procedure A 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, CDCl₃) δ 7.31-7.25 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.97 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 1.61 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 167.4 (1), 167.2 (1), 131.5 (2), 128.1 (2), 128.0 (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 C₁₆H₁₆O₄ [M+H]⁺: 273.1121, found 273.1111.

Synthesis of racemic dimethyl 2-ethynylcyclopropane-1,1-dicarboxylate (46):

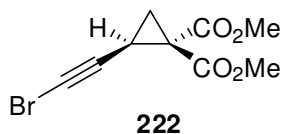
In a dry 100 mL flask was added **181f** (4.2 g, 10.0 mmol) in dry THF (50 mL). The reaction was cooled at 0 °C and TBAF (11.0 mL, 1.0 M, 11.0 mmol) was added slowly over 15 minutes. After the addition, the reaction is orange and is allowed to reach room temperature overnight. Water was then added to the orange mixture. The product was extracted with AcOEt (3 x 50 mL), washed with brine, dry over MgSO₄, 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)-46):

(S)-dimethyl 2-ethynylcyclopropane-1,1-dicarboxylate was synthesized according to a previously reported procedure.^{3,5} **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) 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), 1.56 (dd, *J* = 4.7, 9.2 Hz, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) 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. The ee (96%) was determined by GC analysis (Bêta Dex, 20 psi H₂, 65°C for 40 minutes then 70°C for 60 minutes: (S)-**46** *t_r* = 88.2 min, (R)-**46** *t_r* = 89.6 min). (S)-**46** can also be obtained from but-1-en-3-yne according to a previously reported procedure.⁶ This procedure led to the desired compound in 65% yield and 79% ee.

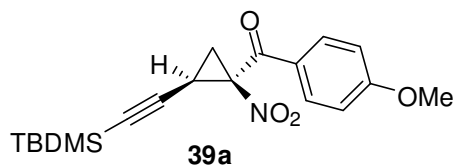
⁵ Young, I.S.; Kerr, M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1465.

⁶ Marcoux, D.; Goudreau, S. R.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 470.

Synthesis of dimethyl 2-(bromoethynyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (222):

In a dry 10 mL flask was added AgNO_3 (9 mg, 0.055 mmol) with **46** (100 mg, 0.55 mmol) in dry acetone (2 mL). At room temperature, NBS (108 mg, 0.605 mmol) was added to the reaction. After two hours, the reaction is passed through celite with a small amount of acetone. The product is then concentrated under reduced pressure without heating. The product obtained was purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to yield 124 mg (87%) of a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.39 (dd, $J = 7.2, 9.2$ Hz, 1H), 1.79 (dd, $J = 4.8, 7.2$ Hz, 1H), 1.51 (dd, $J = 4.7, 9.2$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 168.6 (1), 166.4 (1), 75.6 (1), 52.9 (1), 52.6 (1), 39.6 (1), 35.6 (1), 21.6 (1), 17.3 (1); **IR** (neat) 3006, 2955, 2850, 1726, 1437, 1362, 1328, 1276, 1207, 1123 cm^{-1} . **MS** (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 260.9684, found 261.9802.

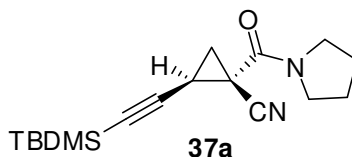
(2-((tert-butyldimethylsilyl)ethynyl)-1-nitrocyclopropyl)(4-methoxyphenyl)-methanone (39a):



((1R,2R)-2-((tert-butyldimethylsilyl)ethynyl)-1-nitrocyclopropyl)(4-methoxyphenyl)methanone was synthesized according to a previously reported procedure.⁷ Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to yield 78 mg (25% yield) of a yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.04 (dd, *J* = 8.4, 9.8 Hz, 2H), 2.67 (dd, *J* = 6.2, 8.5 Hz, 1H), 1.81 (dd, *J* = 6.2, 9.6 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.13 (s, 6H); MS (ESI) calcd for C₁₉H₂₅NO₄Si [M+H]⁺: 360.1586, found 360.1636.

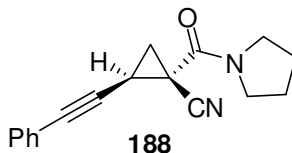
⁷ Lindsay, V. N. G.; Lin, W.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16383.

2-((tert-butyldimethylsilyl)ethynyl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropane-carbonitrile (37a):



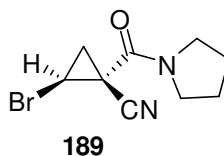
2-((tert-butyldimethylsilyl)ethynyl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropane-carbonitrile **37a** was synthesized according to a previously reported procedure.⁸ Purified by chromatography on silica gel (gradient: 100% to 75% Et₂O/hexane) to yield 115 mg (25% yield) of a yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.88-3.76 (m, 2H), 3.46-3.43 (m, 2H), 2.32 (dd, *J* = 7.0, 9.2 Hz, 1H), 2.04-1.85 (m, 4H), 1.60 (dd, *J* = 4.9, 7.4 Hz, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H); MS (ESI) calcd for C₁₇H₂₆N₂OSi [M+H]⁺: 303.1848, found 303.1811.

(1S,2R)-2-(phenylethynyl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarbonitrile (188):



(1S,2R)-2-(phenylethynyl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarbonitrile **188** was synthesized according to a previously reported procedure.⁸ Purified by chromatography on silica gel (gradient: 100% hexane to 80% Et₂O/hexane) to yield 46 mg (45% yield) of a yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.44 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 3H), 3.91-3.84 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 2H), 2.51 (dd, *J* = 7.3, 8.9 Hz, 1H), 2.12 (dd, *J* = 5.0, 8.7 Hz, 1H), 2.04-1.86 (m, 4H), 1.73 (dd, *J* = 5.0, 7.3 Hz, 1H); MS (ESI) calcd for C₁₇H₁₆N₂O [M+H]⁺: 265.1296, found 265.1337.

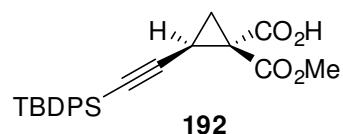
⁸ Marcoux, D.; Azzi, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6970.

Synthesis of 2-bromo-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarbonitrile (189):

2-bromo-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarbonitrile was synthesized according to a previously reported procedure.⁸ Purified by chromatography on silica gel (40% EtOAc/hexane) to yield 62 mg (43% yield) of a red oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.92-3.77 (m, 2H), 3.51-3.46 (m, 3H), 2.34 (dd, *J* = 6.6, 7.7 Hz, 1H), 2.10-1.86 (m, 4H), 1.80 (dd, *J* = 6.2, 6.6 Hz, 1H); MS (ESI) calcd for C₉H₁₁BrN₂O [M+H]⁺: 243.0055, found 243.0131; The spectral data were consistent with that previously reported⁹; The ee (90%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OD-H, 5% i-PrOH/CO₂, 3.0 mL/min, 150 bar, 40 °C: (major)-**189** *t*_r = 4.64 min, (minor)-**189** *t*_r = 5.50 min).

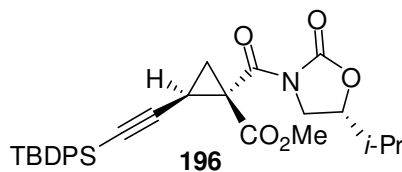
⁹ Ogasawara, M.; Ikeda, H.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1042.

Synthesis of 2-((tert-butyl-diphenylsilyl)ethynyl)-1-(methoxycarbonyl)cyclopropane-carboxylic acid (192**):**



In a dry 250 mL flask was added **172** (5.0 g, 11.9 mmol) in dry MeOH (100 mL). The reaction was cooled at 0 °C and a solution of NaOH (12.0 mL, 1.0 M, 11.9 mmol) was added slowly. After the addition, the reaction is allowed to reach room temperature overnight. Water was then added to the mixture. The product was extracted with AcOEt (3 x 50 mL) after being acidified with HCl to a pH of 3. The organic phase are washed with brine, dried over MgSO₄, filtrated and concentrated under reduced pressure without heating. The cure orange oil obtained was purified by chromatography on silica gel (15% EtOAc/hexane with 1% of acetic acid) to yield 4.6 g (96%) of a yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.68 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 6H), 3.55 (s, 3H), 2.76 (dd, *J* = 7.9, 9.4 Hz, 1H), 2.20-2.15 (m, 2H), 1.05 (s, 9H); MS (ESI) calcd for C₂₄H₂₆O₄Si [M+H]⁺: 407.1634, found 407.1568.

Synthesis of methyl 2-((tert-butyldiphenylsilyl)ethynyl)-1-((S)-4-isopropyl-2-oxooxazolidine-3-carbonyl)cyclopropanecarboxylate (196):

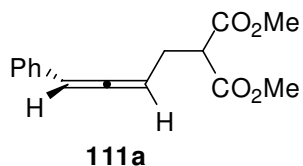


Methyl 2-((tert-butyldiphenylsilyl)ethynyl)-1-((S)-4-isopropyl-2-oxooxazolidine-3-carbonyl)cyclopropanecarboxylate was synthesized according to a previously reported procedure.¹⁰ Purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to yield 252 mg (63% yield) of a yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75-7.68 (m, 4H), 7.43-7.32 (m, 6H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.63 (dd, *J* = 7.1, 11.7 Hz, 1H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.05-1.02 (m, 15H); MS (ESI) calcd for C₃₀H₃₅NO₅Si [M+H]⁺: 518.2318, found 518.2374.

¹⁰ Kortkow, V. S.; Larionoc. O. V.; Hofmeister, A.; Magull, J.; Meijere, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7504.

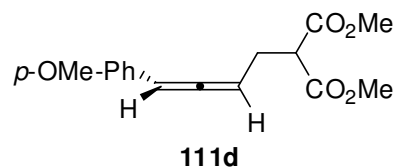
General procedure B: Synthesis of allenes:

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 minutes. The appropriate 2-propargyl-1,1-cyclopropanediester (0.41 mmol) 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.

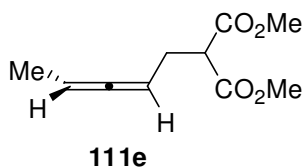
(S)-Dimethyl 2-(4-phenylbuta-2,3-dienyl)malonate ((S)-111a).

The general procedure **B** was followed using (*S*)-**46** 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%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 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), 3.58-3.55 (m, 4H), 2.82-2.64 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 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 reported¹¹; The ee (96%) was determined by SFC analysis (Chiralcel OB-K, 5% *i*-PrOH/ CO_2 , 1.0 mL/min, 180 bar, rt: (major)-**111a** $t_r = 14.8$ min, (minor)-**111a** $t_r = 16.4$ min).

¹¹ Ogasawara, M.; Ikeda, H.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1042.

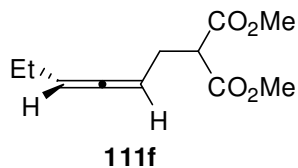
Dimethyl 2-(4-(4-methoxyphenyl)buta-2,3-dienyl)malonate (111d).

The general procedure **B** was followed using **46** 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%); $^1\text{H NMR}$ (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); $^{13}\text{C NMR}$ (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.

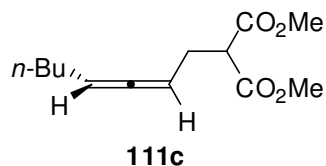
Dimethyl 2-(penta-2,3-dienyl)malonate (111e).

The general procedure **B** was followed using **46** 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, CDCl₃) δ 5.13-5.01 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.49 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 2.58-2.51 (m, 2H), 1.59 (dd, *J* = 3.4, 6.7 Hz, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) 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.¹²; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₀H₁₄O₄ [M+H]⁺: 199.10965, found 199.0956.

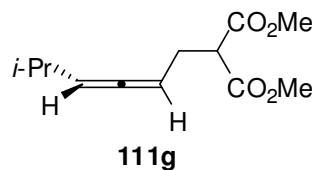
¹² Djahanbini, D.; Cazes, B.; Gore, J. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 3441.

Dimethyl 2-(hexa-2,3-dienyl)malonate (111f).

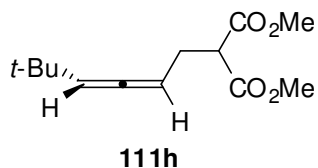
The general procedure **B** was followed using **46** and ethylmagnesium bromide. Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to yield 68 mg (78% yield) of a colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.20-5.08 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.48 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.58-2.51 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (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 (111c).

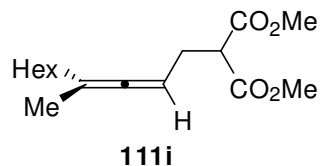
The general procedure **B** was followed using **46** and butyllithium. Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to yield 78 mg (79% yield) of a colorless oil; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 5.13-5.04 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.48 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 2.59-2.50 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.37-1.27 (m, 4H), 0.87 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) 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** (neat) 2954, 2928, 2854, 1749, 1735, 1436, 1339, 1263, 1231, 1153, 1032 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₁₃H₂₀O₄ [M+H]⁺: 241.1434, found 241.1440.

Dimethyl 2-(5-methylhexa-2,3-dienyl)malonate (111g).

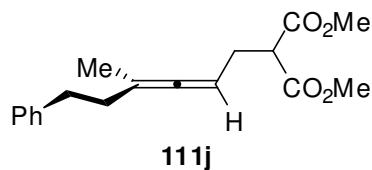
The general procedure **B** was followed using **46** and isopropylmagnesium chloride. Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to yield 76 mg (82% yield) of a colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.15-5.11 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.47 (dd, $J = 7.5, 7.5$ 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); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 202.3 (1), 169.3 (2), 100.3 (1), 88.5 (1), 52.4 (2), 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 (111h).

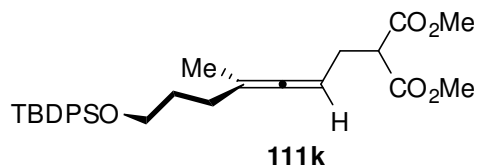
The general procedure **B** was followed using **46** and *tert*-butyllithium. Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to yield 88 mg (89% yield) of a colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.16-5.10 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.45 (dd, $J = 7.4, 7.5$ Hz, 1H), 2.55 (ddd, $J = 3.5, 5.9, 7.5$ Hz, 2H), 0.97 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (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-methyldeca-2,3-dienyl)malonate (111i).

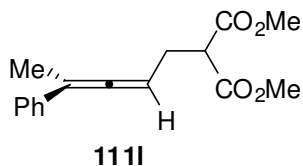
The general procedure **B** was followed using **181b** and methylmagnesium bromide. Purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to yield 89 mg (79% yield) of a colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.05 (oct, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 5.9, 7.5$ Hz, 1H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H), 1.41-1.26 (m, 8H), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 201.1 (1), 169.4 (2), 101.9 (1), 86.5 (1), 52.3 (2), 51.1 (1), 33.8 (1), 31.6 (1), 28.9 (1), 28.2 (1), 27.2 (1), 22.5 (1), 18.9 (1), 13.9 (1); **IR** (neat) 2954, 2932, 2860, 1789, 1732, 1439, 1342, 1243, 1155, 1029 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 198.0847, found 198.0852.

Dimethyl 2-(4-methyl-6-phenylhexa-2,3-dienyl)malonate (111j).

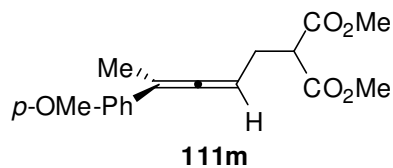
The general procedure **B** was followed using **181c** and methylmagnesium bromide. Purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to yield 104 mg (84% yield) of a colorless oil; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.20 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 2H), 5.06 (oct, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 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); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) 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 C₁₈H₂₂O₄ [M+H]⁺: 303.1591, found 303.1583.

Dimethyl 2-(7-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-4-methylhepta-2,3-dienyl)malonate (111k).

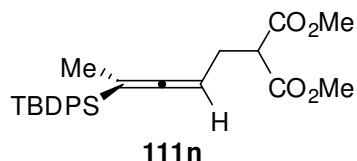
The general procedure **B** was followed using **181d** and methylmagnesium bromide. Purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to yield 119 mg (82% yield) of a colorless oil; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.69 (m, 4H), 7.45-7.39 (m, 6H), 5.03 (oct, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.77-3.70 (m, 8H), 3.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.57-2.53 (m, 2H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.29-2.15 (m, 2H), 1.64 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 201.6 (1), 169.1 (2), 135.2 (4), 133.6 (2), 129.2 (2), 127.2 (4), 98.4 (1), 86.3 (1), 62.1 (1), 52.1 (2), 50.8 (1), 36.7 (1), 27.9 (1), 26.4 (1), 18.9 (1), 18.8 (1); **IR** (neat) 3067, 2954, 2892, 2857, 1738, 1464, 1352, 1246, 1157, 1107, 740, 703 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calcd for C₂₉H₃₈O₅Si [M+H]⁺: 495.2522, found 495.2529.

Dimethyl 2-(4-phenylpenta-2,3-dienyl)malonate (1111).

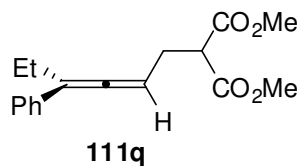
The general procedure **B** was followed using **181a** and methylmagnesium bromide. Purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to yield 82 mg (73% yield) of a colorless oil (ratio of 8:1 with the 1,5-regioisomer); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.13 (m, 4H), 7.19-7.10 (m, 1H), 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); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 203.4 (1), 169.3 (1), 169.1 (1), 136.6 (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-(4-methoxyphenyl)penta-2,3-dienyl)malonate (111m).

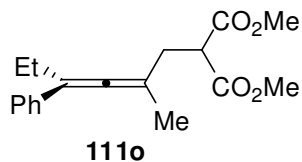
The general procedure **B** was followed using **181e** and methylmagnesium bromide. Purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to yield 84 mg (69% yield) of a colorless oil (ratio of 3:1 with the 1,5-regioisomer); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.50 (oct, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.59-3.55 (m, 4H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.06 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H); **IR** (neat) 3004, 2955, 2847, 1730, 1678, 1603, 1510, 1437, 1360, 1327, 1277, 1208, 1177, 1126 cm^{-1} .

Dimethyl 2-(4-(tert-butyldiphenylsilyl)penta-2,3-dienyl)malonate (111n).

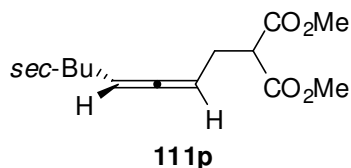
The general procedure **B** was followed using **176** and methylmagnesium bromide. Purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to yield 111 mg (62% yield) of a colorless oil (purity of 95%); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65-7.58 (m, 4H), 7.40-7.30 (m, 6H), 4.79 (dt, *J* = 2.8, 6.7 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); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) 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 C₁₇H₂₂O₄ [M+H]⁺: 454.2408, found 454.2422.

Dimethyl 2-(4-phenylhexa-2,3-dienyl)malonate (111q).

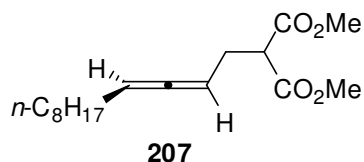
The general procedure **B** was followed with some modification using **181a** as the activated cyclopropane and ethylmagnesium chloride. Purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to yield 83 mg (64% yield) of a colorless oil (purity of 95%); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.13 (m, 5H), 5.64-5.59 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.61-3.55 (m, 4H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.50-2.37 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **MS** (ESI) calcd for C₁₇H₂₀O₄ [M+H]⁺: 288.1362, found 288.1324.

Dimethyl 2-(2-methyl-4-phenylhexa-2,3-dienyl)malonate (111o).

The general procedure **B** was followed using **181f** 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%); $^1\text{H NMR}$ (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, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.63 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.38 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.05 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (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.

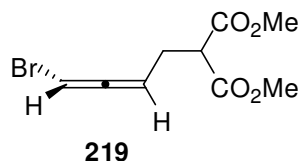
Dimethyl 2-(6-methylhepta-2,3-dienyl)malonate (111p).

In a dry 25 mL flask under argon was added CuI (52 mg, 0.274 mmol) in dry Et₂O (8 mL) at -50 °C. To the solution was added MeLi·LiBr (220 uL, 1.25 M, 0.274 mmol) slowly at -50 °C. DIBAL-H (50 uL, 0.274 mmol) was then added slowly to the solution at -50 °C. The cyclopropane **46** (50 mg, 0.274 mmol) was finally added to the mixture and the reaction was allowed to reach room temperature overnight. The reaction was stopped by the addition of water (5 mL). 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. A crude mixture of a yellow oil was analyzed by RMN (62% RMN yield). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 5.07-5.04 (m, 5H), 3.70 (s, 3H), 3.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.57-2.51 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 1H), 0.86 (dd, *J* = 1.5, 6.6 Hz, 6H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 201.3 (1), 169.2 (2), 103.8 (1), 89.2 (1), 52.3 (2), 50.9 (1), 37.9 (1), 31.6 (1), 28.1 (1), 22.6 (2); **IR** (neat) 2955, 2928, 2870, 2845, 1735, 1436, 1340, 1263, 1231, 1153, 1032 cm⁻¹; **MS** (ESI) calcd for C₁₃H₂₀O₄ [M+H]⁺: 241.1361, found 241.1482.

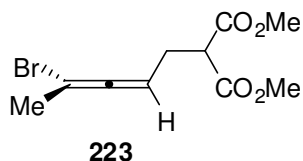
(R)-dimethyl 2-(dodeca-2,3-dienyl)malonate (207).

The general procedure **B** was followed using (**S**)-**46** 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; $\alpha_D^{20} = -60.4$ (1.02 in hexanes). $^1\text{H NMR}$ (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); $^{13}\text{C NMR}$ (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.¹³

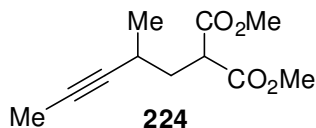
¹³ Ogasawara, M.; Nagano, T.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5764.

Dimethyl 2-(4-bromobuta-2,3-dienyl)malonate (219).

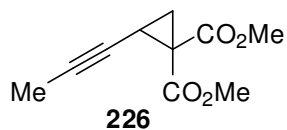
In a dry 25 mL flask under argon was added CuBr (282 mg, 1.37 mmol) and LiBr (119 mg, 1.37 mmol) in dry THF (5 mL). To the solution was added the cyclopropane **46** (50 mg, 0.274 mmol) and BF₃·OEt₂ (70 uL, 0.548 mmol). The green solution was then heated at 60 °C (reflux) for 14h. The reaction was then put back at room temperature for 20 minutes and quenched using water (5 mL). 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. A crude mixture of a yellow oil was analyzed by RMN (30% RMN conversion); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.03-6.00 (m, 1H), 5.47-5.42 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.56 (t, *J* = 7.5, 1H), 2.78-2.72 (m, 2H); MS (ESI) calcd for C₉H₁₁BrO₄ [M+H]⁺: 262.9841, found 262.9582.

Dimethyl 2-(4-bromopenta-2,3-dienyl)malonate (223).

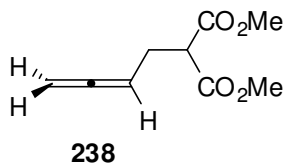
The general procedure **B** was followed with some modification using **222** as the activated cyclopropane and methylmagnesium bromide (0.91 mmol) with twice the usual quantity of CuCN (0.90 mmol). A crude mixture of a yellow oil was analyzed by RMN (48% RMN yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.30 (oct, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.58 (t, $J = 7.4$, 1H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.74-2.71 (m, 1H), 2.25 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H). **IR** (neat) 2953, 2928, 2854, 1729, 1436, 1364, 1329, 1276, 1207, 1127 cm^{-1} . **MS** (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 276.9997, found 276.9830.

Dimethyl 2-(2-methylpent-3-ynyl)malonate (224).

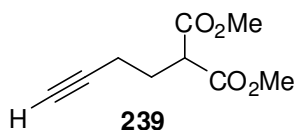
The general procedure **B** was followed using **222** as the activated cyclopropane and methylmagnesium bromide. Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to yield 49 mg (56% yield) of a yellow oil; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.77-3.70 (m, 7H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.80 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). **IR** (neat) 2955, 2925, 2853, 1732, 1438, 1243, 1203, 1157, 847 cm^{-1} . **MS** (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 213.1049, found 213.0985.

Dimethyl 2-(prop-1-ynyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (226).

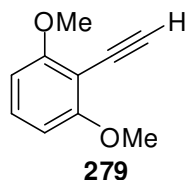
The general procedure **B** was followed using **222** as the activated cyclopropane and methylmagnesium bromide with CuOTf replacing the usual CuCN. A crude mixture of a yellow oil was analyzed by RMN (33% RMN conversion); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.76 (m, 3H), 3.70 (m, 3H), 2.44-2.35 (m, 1H), 1.76-1.72 (m, 1H), 1.72 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 1H). IR (neat) 2952, 2930, 2859, 1729, 1437, 1329, 1278, 1209, 1127, 730 cm⁻¹; MS (ESI) calcd for C₁₀H₁₂O₄ [M+H]⁺: 197.0736, found 197.0662.

Dimethyl 2-(buta-2,3-dienyl)malonate (238).

In a dry 25 mL flask under argon was added CuI (52 mg, 0.274 mmol) in dry Et₂O (8 mL) at -50 °C. To the solution was added MeLi·LiBr (220 uL, 1.25 M, 0.274 mmol) slowly at -50 °C. After the addition of HMPA (2 mL) to the mixture, DIBAL-H (50 uL, 0.274 mmol) was added slowly to the solution at -50 °C. The cyclopropane **46** (50 mg, 0.274 mmol) was finally added to the mixture and the reaction was allowed to reach room temperature overnight. The reaction was stopped by the addition of water (5 mL). 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. A crude mixture of a yellow oil was analyzed by RMN (10% RMN conversion); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.15-5.05 (m, 1H), 4.75-4.71 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.63 (t, *J* = 7.4, 1H), 2.61-2.57 (m, 1H).

Dimethyl 2-(but-3-ynyl)malonate (239).

The previous procedure for the synthesis of **238** was followed with the modifications of adding more CuI (0.441 mmol) and DIBAL (0.441 mmol) to the reaction. The crude mixture of a yellow oil was analyzed by RMN (30% RMN conversion); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.47 (t, *J* = 7.5, 1H), 2.46-2.40 (m, 2H), 1.94 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 1.62-1.53 (m, 2H).

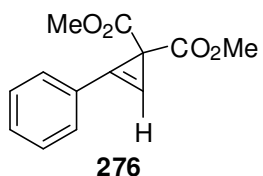
2-ethynyl-1,3-dimethoxybenzene (279).

2-ethynyl-1,3-dimethoxybenzene was synthesized according to a previously reported procedure.¹⁴ Purified by chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to yield 850 mg (85% yield) of a colorless oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.55 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.8 (2), 129.9 (1), 103.0 (2), 99.8 (1), 85.0 (1), 75.9 (1), 55.8 (2); IR (neat) 3276, 3010, 2978, 2946, 2844, 1734, 1581, 1468, 1436, 1293, 1259, 1107, 1021, 780, 730, 616 cm⁻¹.

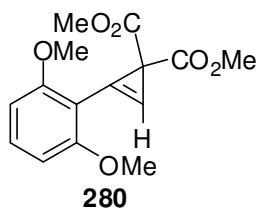
¹⁴ Rosiak, A.; Frey, W.; Christoffers, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 4044.

General procedure C: Synthesis of cyclopropenes:

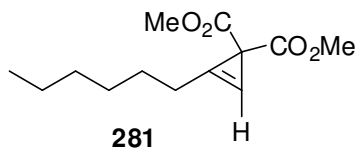
In a dry 25 mL flask was added the alkyne (1.0 eq.), CH_2Cl_2 (0.25 M) and the $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (1 mol%). The iodonium ylide (1.5 equiv.) was then added in one portion at 0 °C for 1 hour. Reaction was then allowed to reach room temperature overnight. The solution was then concentrated and purified by flash chromatography on silica gel.

Dimethyl 2-phenylcycloprop-2-ene-1,1-dicarboxylate (276).

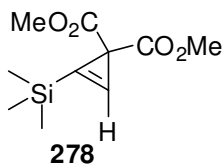
The general procedure **C** was followed using phenylacetylene. Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to yield 454 mg (98% yield) of a clear oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.63 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 3.74 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.8 (2), 130.2 (1), 130.0 (2), 128.5 (2), 123.6 (1), 111.9 (1), 94.9 (1), 52.0 (2), 32.4 (1); **IR** (neat) 3274, 3147, 3003, 2954, 2847, 1727, 1438, 1246, 1064, 761, 697 cm^{-1} . **MS** (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 233.0736, found 233.0785.

Dimethyl 2-(2,6-dimethoxyphenyl)cycloprop-2-ene-1,1-dicarboxylate (280).

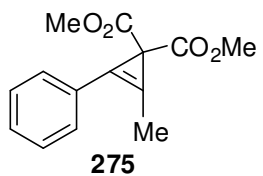
The general procedure **C** was followed using **279**. Purified by chromatography on silica gel (15% EtOAc/hexane) to yield 66 mg (45% yield) of a yellow oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (dt, $J = 0.9, 8.4$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 0.8, 8.4$ Hz, 2H), 4.10 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 3.84 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 3.79 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.7 (2), 152.6 (2), 129.9 (1), 117.8 (1), 106.1 (2), 105.5 (1), 104.6 (1), 56.2 (2), 52.2 (2), 31.1 (1); **IR** (neat) 3271, 3139, 3002, 2954, 2906, 2845, 1726, 1435, 1247, 1064, 946 cm^{-1} . **MS** (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 293.0947, found 293.0933.

Dimethyl 2-hexylcycloprop-2-ene-1,1-dicarboxylate (281).

The general procedure **C** was followed using hexylacetylene. Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to yield 354 mg (74% yield) of a clear oil; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.31 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.64 (s, 6H), 2.49 (dt, *J* = 1.2, 7.3 Hz, 2H), 1.54 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.34-1.18 (m, 6H), 0.82 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 171.4 (2), 114.05 (1), 93.0 (2), 51.6 (2), 31.9 (1), 30.9 (1), 28.2 (1), 25.9 (1), 13.5 (1), 22.0 (1), 13.5 (1); **IR** (neat) 3139, 2931, 2861, 1726, 1435, 1243, 1191, 1062, 751 cm⁻¹. **MS** (ESI) calcd for C₁₃H₂₀O₄ [M+H]⁺: 241.1362, found 241.1344.

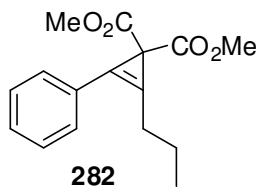
Dimethyl 2-(trimethylsilyl)cycloprop-2-ene-1,1-dicarboxylate (278).

The general procedure **C** was followed using (trimethylsilyl)acetylene. Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to yield 82 mg (72% yield) of a clear oil; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (s, 1H), 3.67 (s, 6H), 0.22 (s, 9H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 171.7 (2), 113.2 (1), 110.2 (1), 51.7 (2), 30.0 (1), -2.3 (3); **IR** (neat) 3127, 2956, 2903, 2845, 1725, 1435, 1243, 1065, 843 cm⁻¹. **MS** (ESI) calcd for C₁₀H₁₆O₄Si [M+H]⁺: 229.0818, found 229.0679.

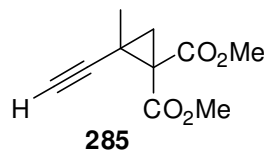
Dimethyl 2-methyl-3-phenylcycloprop-2-ene-1,1-dicarboxylate (275).

The general procedure **C** was followed using 1-phenyl-1-propyne. Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to yield 84 mg (68% yield) of a clear oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56-7.54 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 3H), 3.74 (s, 6H), 2.39 (s, 3H). The spectral data were consistent with that previously reported.¹⁵

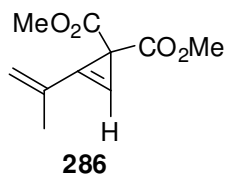
¹⁵ González-Bobes, F.; Fenster, M. D. B.; Kiau, S.; Kolla, L.; Kolotuchin, S.; Soumeillant, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 813.

Dimethyl 2-phenyl-3-propylcycloprop-2-ene-1,1-dicarboxylate (282).

The general procedure **C** was followed using 1-phenyl-1-pentyne. Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to yield 13 mg (8% yield) of a yellow oil; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.48 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 3H), 3.68 (s, 6H), 2.67 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.77 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **MS** (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 275.1205, found 275.1212.

Dimethyl 2-ethynyl-2-methylcyclopropane-1,1-dicarboxylate (285).

The general procedure **C** was followed using 2-methylbut-1-en-3-yne. Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to yield 205 mg (17% yield) of a clear oil; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 3.80 (s, 6H), 2.12 (s, 1H), 1.97 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 1.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H); **IR** (neat) 3279, 2954, 1728, 1436, 1328, 1241, 1111, 652 cm⁻¹. **MS** (ESI) calcd for C₁₀H₁₂O₄ [M+H]⁺: 197.0736, found 197.0839.

Dimethyl 2-(prop-1-en-2-yl)cycloprop-2-ene-1,1-dicarboxylate (286).

The general procedure **C** was followed using 2-methylbut-1-en-3-yne. Purified by chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to yield 266 mg (23% yield) of a clear oil; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.72 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.75 (s, 6H), 2.08 (s, 3H); **IR** (neat) 2955, 2926, 2853, 1731, 1438, 1252, 1164, 1065, 732 cm⁻¹. **MS** (ESI) calcd for C₁₀H₁₂O₄ [M+H]⁺: 197.0736, found 197.0828.

